



(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 공개특허공보(A)

(11) 공개번호 10-2021-0143878
(43) 공개일자 2021년11월29일

(51) 국제특허분류(Int. Cl.)
A61K 31/498 (2006.01) A61K 45/06 (2006.01)
A61P 35/00 (2006.01)
(52) CPC특허분류
A61K 31/498 (2013.01)
A61K 45/06 (2013.01)
(21) 출원번호 10-2021-7034729
(22) 출원일자(국제) 2020년03월27일
심사청구일자 없음
(85) 번역문제출일자 2021년10월26일
(86) 국제출원번호 PCT/EP2020/058814
(87) 국제공개번호 WO 2020/201138
국제공개일자 2020년10월08일
(30) 우선권주장
19166429.1 2019년03월29일
유럽특허청(EPO)(EP)
62/833,395 2019년04월12일 미국(US)

(71) 출원인
안센 파마슈티카 엔.브이.
벨기에왕국 베-2340-비어세 투른호우트세베크 30
(72) 발명자
드 포르, 피터 마리 지.
벨기에왕국 비어세 2340 투른호우트세베크 30 안
센 파마슈티카 엔브이 내
(74) 대리인
특허법인한성

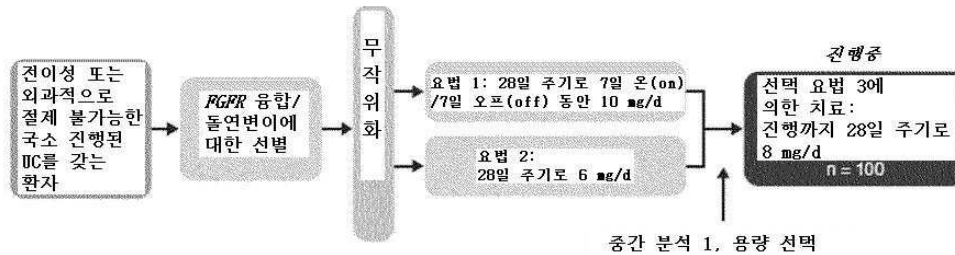
전체 청구항 수 : 총 47 항

(54) 발명의 명칭 **요로상피세포암종의 치료를 위한 FGFR 티로신 키나제 저해제**

(57) 요약

본 명세서에 섬유아세포 성장 인자 수용체(FGFR) 저해제를 함유하는 승인된 의약품을 이용하는 요로상피세포암종의 치료 방법이 기재된다. 또한 섬유아세포 성장 인자 수용체(FGFR) 저해제를 함유하는 승인된 의약품을 판매하거나 판매를 위해 제공하는 방법이 본 명세서에 기재된다.

대표도 - 도1



^a 환자가 제14일까지 5.5 mg/dL 혈청 인산염 수준에 도달되지 않고, 환자가 TRAE가 없었다면, 선택한 요법에서 환자를 9 mg/d까지 추가로 증량하였다.

(52) CPC특허분류

A61P 35/00 (2018.01)

A61K 2300/00 (2013.01)

명세서

청구범위

청구항 1

요로상피세포암종의 치료 방법으로서, 얼다피티닙(erdafitinib)을 요로상피세포암종을 갖는 환자에게 투여하는 단계를 포함하되, 얼다피티닙은 P-당단백질(P-gp) 기질과 공동투여되고, 얼다피티닙의 투여는 상기 P-gp 기질의 투여 전에 또는 후에 적어도 6시간 간격을 두며, 특히 상기 P-gp 기질은 좁은 치료 지수(narrow therapeutic index)를 갖는, 방법.

청구항 2

요로상피세포암종의 치료 방법으로서, 얼다피티닙을 요로상피세포암종을 갖는 환자에게 투여하는 단계를 포함하되, 얼다피티닙은 중간의 CYP2C9 또는 CYP3A4 유도제와 공동 투여되는, 방법.

청구항 3

제2항에 있어서, 상기 중간의 CYP2C9 또는 CYP3A4 유도제는 얼다피티닙 치료의 개시 시 공동투여되는, 방법.

청구항 4

제1항 내지 제3항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 요로상피세포암종은 국소로 진행되거나 전이성인, 방법.

청구항 5

제1항 내지 제4항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 요로상피세포암종은 FGFR2 유전자 변경 또는 FGFR3 유전자 변경에 대해 감수성인, 방법.

청구항 6

제5항에 있어서, 상기 FGFR2 또는 FGFR3 유전자 변경은 FGFR3 유전자 돌연변이 또는 FGFR2 또는 FGFR3 유전자 융합인, 방법.

청구항 7

제6항에 있어서, 상기 FGFR3 유전자 돌연변이는 R248C, S249C, G370C, Y373C 또는 이들의 임의의 조합인, 방법.

청구항 8

제6항에 있어서, 상기 FGFR2 또는 FGFR3 유전자 융합은 FGFR3-TACC3, FGFR3-BAIAP2L1, FGFR2-BICC1, FGFR2-CASP7 또는 이들의 임의의 조합인, 방법.

청구항 9

제1항 내지 제8항 중 어느 한 항에 있어서, 얼다피티닙의 투여 전에 하나 이상의 FGFR2 또는 FGFR3 유전자 변경의 존재에 대해 상기 환자로부터의 생물학적 샘플을 평가하는 단계를 더 포함하는 방법.

청구항 10

제9항에 있어서, 상기 생물학적 샘플은 혈액, 림프액, 골수, 고형 종양 샘플 또는 이들의 임의의 조합물인, 방법.

청구항 11

제1항 내지 제10항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 환자는 요로상피세포암종의 치료를 위해 적어도 한 가지의 사전 요법을 받는, 방법.

청구항 12

제11항에 있어서, 요로상피세포암종의 치료를 위한 적어도 한 가지의 사전 요법은 백금-함유 화학요법인, 방법.

청구항 13

제11항에 있어서, 상기 요로상피세포암종은 적어도 한 가지 계통의 상기 백금-함유 화학요법 동안에 또는 후에 진행된, 방법.

청구항 14

제12항에 있어서, 상기 백금-함유 화학요법은 선행보조(neoadjuvant) 백금-함유 화학요법 또는 보조(adjutant) 백금-함유 화학요법인, 방법.

청구항 15

제14항에 있어서, 상기 요로상피세포암종은 적어도 한 가지 계통의 상기 선행보조 백금-함유 화학요법 또는 보조 백금-함유 화학요법 후 12개월 동안에 또는 12개월 이내에 진행된, 방법.

청구항 16

제1항 내지 제15항 중 어느 한 항에 있어서, 얼다피티닙은 매일 투여되는, 방법.

청구항 17

제1항 내지 제16항 중 어느 한 항에 있어서, 얼다피티닙은 경구 투여되는, 방법.

청구항 18

제16항 또는 제17항에 있어서, 얼다피티닙은 지속적 1일 투약 스케줄로 경구 투여되는, 방법.

청구항 19

제18항에 있어서, 얼다피티닙은 1일 1회 약 8 mg의 용량으로 경구 투여되는, 방법.

청구항 20

제19항에 있어서, 얼다피티닙의 상기 용량은:

- (a) 상기 환자가 치료를 개시한 후 제14일 내지 제21일에 약 5.5 mg/dl 미만인 혈청 인산염(PO_4) 수준을 나타내는 경우; 및
- (b) 1일 1회 8 mg의 얼다피티닙의 투여가 안장애크를 초래하지 않는 경우; 또는
- (c) 1일 1회 8 mg의 얼다피티닙의 투여가 2등급 이상의 유해반응(adverse reaction)을 초래하지 않는 경우에, 1일 1회 8 mg에서, 치료를 개시한 후 제14일 내지 제21일에 1일 1회 9 mg까지 증가된, 방법.

청구항 21

제1항 내지 제20항 중 어느 한 항에 있어서, 얼다피티닙은 고체 투약 형태로 제공되는, 방법.

청구항 22

제21항에 있어서, 상기 고체 투약 형태는 정제인, 방법.

청구항 23

환자에서 요로상피세포암종의 치료를 위한 의약의 제조에서의 얼다피티닙의 용도로서, 상기 의약은 P-당단백질(P-gp) 기질과 공동 투여되고, 얼다피티닙의 투여는 상기 P-gp 기질의 투여 전에 또는 후에 적어도 6시간 간격을 두되, 특히 상기 P-gp 기질은 좁은 치료 지수를 갖는, 용도.

청구항 24

환자에서 요로상피세포암종의 치료를 위한 의약의 제조에서의 얼다피티닙의 용도로서, 상기 의약은 중간의 CYP2C9 또는 CYP3A4 유도제와 공동 투여되는, 용도.

청구항 25

제24항에 있어서, 상기 중간의 CYP2C9 또는 CYP3A4 유도제는 얼다피티닙 치료의 개시 시 공동-투여되는, 용도.

청구항 26

환자에서 요로상피세포암종의 치료에서 사용하기 위한 얼다피티닙으로서, 얼다피티닙은 P-당단백질(P-gp) 기질과 공동 투여되고, 얼다피티닙의 투여는 상기 P-gp 기질의 투여 전에 또는 후에 적어도 6시간 간격을 두되, 특히 상기 P-gp 기질은 좁은 치료 지수를 갖는, 얼다피티닙.

청구항 27

환자에서의 요로상피세포암종의 치료에서 사용하기 위한 얼다피티닙으로서, 상기 얼다피티닙은 중간의 CYP2C9 또는 CYP3A4 유도제와 공동 투여되는, 얼다피티닙.

청구항 28

제27항에 있어서, 상기 중간의 CYP2C9 또는 CYP3A4 유도제는 얼다피티닙 치료의 개시 시 공동-투여되는, 얼다피티닙.

청구항 29

제23항 내지 제25항 중 어느 한 항의 용도 또는 제26항 내지 제28항 중 어느 한 항의 얼다피티닙으로서, 상기 요로상피세포암종은 국소로 진행되거나 또는 전이성인, 용도 또는 얼다피티닙.

청구항 30

제23항 내지 제25항 중 어느 한 항의 용도 또는 제26항 내지 제28항 중 어느 한 항의 얼다피티닙으로서, 상기 요로상피세포암종은 FGFR2 유전자 변경 또는 FGFR3 유전자 변경에 대해 감수성인, 용도 또는 얼다피티닙.

청구항 31

제30항에 있어서, 상기 FGFR2 또는 FGFR3 유전자 변경은 FGFR3 유전자 돌연변이 또는 FGFR2 또는 FGFR3 유전자 융합인, 용도 또는 얼다피티닙.

청구항 32

제31항에 있어서, 상기 FGFR3 유전자 돌연변이는 R248C, S249C, G370C, Y373C 또는 이들의 임의의 조합인, 용도 또는 얼다피티닙.

청구항 33

제31항에 있어서, 상기 FGFR2 또는 FGFR3 유전자 융합은 FGFR3-TACC3, FGFR3-BAIAP2L1, FGFR2-BICC1, FGFR2-CASP7 또는 이들의 임의의 조합인, 용도 또는 얼다피티닙.

청구항 34

제23항 내지 제33항 중 어느 한 항에 있어서, 얼다피티닙의 투여 전에 하나 이상의 FGFR2 또는 FGFR3 유전자 변경의 존재에 대해 환자로부터의 생물학적 샘플을 평가하는 단계를 더 포함하는, 용도 또는 얼다피티닙.

청구항 35

제34항에 있어서, 상기 생물학적 샘플은 혈액, 림프액, 골수, 고형 종양 샘플 또는 이들의 임의의 조합물인, 용도 또는 얼다피티닙.

청구항 36

제23항 내지 제35항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 환자는 요로상피세포암종의 치료를 위해 적어도 한 가지의

사전 요법을 받는, 용도 또는 일다피티닙.

청구항 37

제36항에 있어서, 요로상피세포암종의 치료를 위한 상기 적어도 한 가지의 사전 요법은 백금-함유 화학요법인, 용도 또는 일다피티닙.

청구항 38

제36항에 있어서, 상기 요로상피세포암종은 적어도 한 가지 계통의 상기 백금-함유 화학요법 동안에 또는 후에 진행된, 용도 또는 일다피티닙.

청구항 39

제37항에 있어서, 상기 백금-함유 화학요법은 선행보조 백금-함유 화학요법 또는 보조 백금-함유 화학요법인, 용도 또는 일다피티닙.

청구항 40

제39항에 있어서, 상기 요로상피세포암종은 적어도 한 가지 계통의 선행보조 백금-함유 화학요법 또는 보조 백금-함유 화학요법 후 12개월 동안에 또는 12개월 이내에 진행된, 용도 또는 일다피티닙.

청구항 41

제23항 내지 제40항 중 어느 한 항에 있어서, 일다피티닙은 매일 투여되는, 용도 또는 일다피티닙.

청구항 42

제23항 내지 제41항 중 어느 한 항에 있어서, 일다피티닙은 경구 투여되는, 용도 또는 일다피티닙.

청구항 43

제41항 또는 제42항에 있어서, 일다피티닙은 지속적 1일 투약 스케줄로 경구 투여되는, 용도 또는 일다피티닙.

청구항 44

제43항에 있어서, 일다피티닙은 1일 1회 약 8 mg의 용량으로 경구 투여되는, 용도 또는 일다피티닙.

청구항 45

제44항에 있어서, 일다피티닙의 상기 용량은:

- (a) 상기 환자가 치료를 개시한 후 제14일 내지 제21일에 약 5.5 mg/dl 미만인 혈청 인산염(PO_4) 수준을 나타내는 경우; 및
 - (b) 1일 1회 8 mg의 일다피티닙의 투여가 안장해를 초래하지 않는 경우; 또는
 - (c) 1일 1회 8 mg의 일다피티닙의 투여가 2등급 이상의 유해 반응을 초래하지 않는 경우에,
- 1일 1회 8 mg에서, 치료를 개시한 후 제14일 내지 제21일에 1일 1회 9 mg까지 증가된, 용도 또는 일다피티닙.

청구항 46

제23항 내지 제45항 중 어느 한 항에 있어서, 일다피티닙은 고체 투약 형태로 제공되는, 용도 또는 일다피티닙.

청구항 47

제46항에 있어서, 상기 고체 투약 형태는 정제인, 용도 또는 일다피티닙.

발명의 설명

기술 분야

[0001] 섬유아세포 성장 인자 수용체(fibroblast growth factor receptor: FGFR) 저해제를 함유하는 승인된 의약품 (drug product)을 이용하는 요로상피세포암종의 치료 방법이 개시된다. 또한 섬유아세포 성장 인자 수용체 (FGFR) 저해제를 함유하는 승인된 의약품을 판매하거나 판매를 위해 제공하는 방법이 본 명세서에 개시된다.

배경 기술

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

발명의 내용

[0003] 섬유아세포 성장 인자 수용체(FGFR) 저해제를 함유하는 승인된 의약품을 상기 의약품에 대해 의약품 라벨에 기재된 양으로 요로상피세포암종을 갖는 환자에게 투여하는 단계를 포함하거나, 이런 단계로 이루어지거나, 이런 단계로 본질적으로 이루어진, 요로상피세포암종의 치료 방법이 본 명세서에 기재된다. 특정 실시형태에서, 요로상피세포암종은 국소로 진행되거나 전이성이다. 추가 실시형태에서, FGFR 저해제의 투여는 FGFR 저해제에 의한 치료를 받지 않는 요로상피세포암종을 갖는 환자에 대한 객관적 반응을 또는 반응의 지속기간에 의해 측정되는 바와 같은 개선된 항-종양 활성을 제공한다. 일부 실시형태에서, FGFR 저해제의 투여는 3등급 이하의 이상반응(adverse event)을 초래한다.

[0004] 추가 실시형태에서, 요로상피세포암종은 FGFR2 유전자 변형 또는 FGFR3 유전자 변형에 대해 감수성이다. 특정 실시형태에서, FGFR2 또는 FGFR3 유전자 변형은 FGFR3 유전자 돌연변이 또는 FGFR2 또는 FGFR3 유전자 융합이다. 일부 실시형태에서, FGFR3 유전자 돌연변이는 R248C, S249C, G370C, Y373C 또는 이들의 임의의 조합이다. 추가 실시형태에서, FGFR2 또는 FGFR3 유전자 융합은 FGFR3-TACC3, FGFR3-BAIAP2L1, FGFR2-BICC1, FGFR2-CASP7 또는 이들의 임의의 조합이다.

[0005] 또한 FGFR 저해제의 투여 전에 하나 이상의 FGFR2 또는 FGFR3 유전자 변형, 특히, 본 명세서에 기재된 바와 같은 FGFR2 또는 FGFR3 유전자 변형의 존재에 대해 환자로부터의 생물학적 샘플을 평가하는 단계를 더 포함하거나, 이런 단계로 이루어지거나, 이런 단계로 본질적으로 이루어진 요로상피세포암종을 치료하는 방법이 본 명세서에 기재된다. 특정 실시형태에서, 생물학적 샘플은 혈액, 림프액, 골수, 고형 종양 샘플 또는 이들의 임의의 조합물이다.

[0006] 추가 실시형태에서, 환자는 요로상피세포암종의 치료를 위해 적어도 한 가지의 사전 요법을 받는다. 일부 실시형태에서, 요로상피세포암종의 치료를 위한 적어도 한 가지의 사전 요법은 백금-함유 화학요법이다. 특정 실시형태에서, 요로상피세포암종은 적어도 한 가지 계통의 백금-함유 화학요법 동안에 또는 후에 진행된다. 추가 실시형태에서, 백금-함유 화학요법은 선행보조(neoadjuvant) 백금-함유 화학요법 또는 보조(adjutant) 백금-함유 화학요법이다. 또한 추가 실시형태에서, 요로상피세포암종은 적어도 한 가지 계통의 선행보조 백금-함유 화학요법 또는 보조 백금-함유 화학요법 후 12개월 동안에 또는 12개월 이내에 진행된다.

[0007] 일부 실시형태에서, FGFR 저해제는 얼다피티닙(erdafitinib)이다. 추가 실시형태에서, 얼다피티닙은 매일, 특히, 1일 1회 투여된다. 또한 추가 실시형태에서, 얼다피티닙은 경구 투여된다. 특정 실시형태에서, 얼다피티닙은 지속적 1일 투약 스케줄로 경구 투여된다. 일부 실시형태에서, 얼다피티닙은 1일 1회 약 8 mg의 용량으로 경구 투여된다. 일부 실시형태에서, 얼다피티닙은 지속적 1일 투약 스케줄로 1일 1회 약 8 mg의 용량으로 경구 투여된다. 추가 실시형태에서, (a) 환자가 치료 개시 후 14 내지 21일에 약 5.5 mg/dL 미만인 혈청 인산염(P04) 수준을 나타내고; (b) 1일 1회 8 mg의 얼다피티닙의 투여가 안장애편을 초래하지 않거나; 또는 (c) 1일 1회 8 mg의 얼다피티닙의 투여가 2등급 이상의 유해반응(adverse reaction)을 초래한다면, 치료 개시의 14 내지 21일 후에 얼다피티닙의 용량은 1일 1회 8 mg에서 1일 1회 9 mg까지 증가된다. 특정 실시형태에서, 얼다피티닙은 고체 투약 형태로 존재한다. 추가 실시형태에서, 고체 투약 형태는 정제이다.

[0008] 또한 추가 실시형태에서, 얼다피티닙은: (a) 강한 CYP2C9 저해제 또는 CYP3A4 저해제인 의약; (b) 강한 CYP2C9 유도제 또는 CYP3A4 유도제인 의약; (c) 중간의 CYP2C9 유도제 또는 CYP3A4 유도제인 의약; 또는 (d) 혈청 인산염 수준-변경제인 의약과 공동 투여되지 않는다. 특정 실시형태에서, 얼다피티닙은: (a) CYP3A4 기질인 의약;

(b) OCT2 기질인 의약; 또는 (c) P 당단백질(P-gp) 기질인 의약과 공동 투여되지 않는다.

- [0009] 또한 (a) 환자로부터의 생물학적 샘플을 하나 이상의 섬유아세포 성장 인자 수용체(FGFR) 유전자 변경의 존재에 대해 평가하는 단계; 및 (b) 샘플에 하나 이상의 FGFR 유전자 변경이 존재한다면, FGFR 저해제를 함유하는 승인된 의약품을 이용하여 상기 의약품에 대해 의약품 라벨에 기재된 양으로 환자를 치료하는 단계를 포함하거나, 이들로 이루어지거나, 또는 이들로 본질적으로 이루어진 환자에서의 요로상피세포암종의 치료 방법이 본 명세서에 기재된다.
- [0010] 또한 얼다피티닙을 포함하거나, 이것으로 이루어지거나, 이것으로 본질적으로 이루어진 승인된 의약품을 판매하는 방법이 본 명세서에 제공되며, 상기 방법은 이러한 의약품을 판매하는 단계를 포함하거나, 이것으로 이루어지거나, 이것으로 본질적으로 이루어지되, 이러한 의약품에 대해 대조약 목록(reference listed drug)에 대한 의약품 라벨은 요로상피세포암종을 치료하기 위한 지침을 포함한다. 특정 실시형태에서, 의약품은 ANDA 의약품, 신약보충허가신청서(supplemental New Drug Application) 의약품 또는 505(b)(2) 의약품이다.
- [0011] 얼다피티닙을 포함하는 승인된 의약품의 판매를 위한 제공 방법이 본 명세서에 추가로 제공되며, 상기 방법은 이러한 의약품의 판매를 위해 제공하는 단계를 포함하거나, 이것으로 이루어지거나, 이것으로 본질적으로 이루어지되, 이러한 의약품에 대해 대조약 목록에 대한 의약품 라벨은 요로상피세포암종의 치료를 위한 지침을 포함한다. 특정 실시형태에서, 의약품은 ANDA 의약품, 신약보충허가신청서 의약품 또는 505(b)(2) 의약품이다.
- [0012] 또한 얼다피티닙을 포함하는 승인된 의약품을 판매하는 단계를 포함하거나, 이것으로 이루어지거나, 이것으로 본질적으로 이루어진 방법이 기재되되, 이러한 의약품에 대해 대조약 목록에 대한 의약품 라벨은 객관적 반응률 또는 반응 데이터의 지속기간을 포함한다. 특정 실시형태에서, 얼다피티닙에 대한 객관적 반응률 데이터는 약 40.2%이되, 특히, 환자는 국소로 진행된 또는 전이성 요로상피세포암종을 가진다. 특정 실시형태에서, 얼다피티닙에 대한 객관적 반응률 데이터는 약 32.2%이되, 특히, 환자는 12개월 이내의 선행보조 또는 보조 백금-함유 화학요법(화학요법-재발성/난치성 질환)을 포함하는 적어도 한 가지 계통의 사전 백금-함유 화학요법 동안에 또는 후에 진행된 국소 진행 또는 전이성 요로상피세포암종을 가진다. 추가 실시형태에서, 얼다피티닙에 대한 반응의 지속기간 데이터는 약 5.6개월이되, 특히, 환자는 국소로 진행된 또는 전이성 요로상피세포암종을 가진다. 추가 실시형태에서, 얼다피티닙에 대한 반응 지속기간 데이터는 약 5.4개월이되, 특히, 환자는 12개월 이내의 선행보조 또는 보조 백금-함유 화학요법(화학요법-재발성/난치성 질환)을 포함하는 적어도 한 가지 계통의 사전 백금-함유 화학요법 동안에 또는 후에 진행된 국소 진행 또는 전이성 요로상피세포암종을 가진다.
- [0013] 또한 요로상피세포암종을 갖는 환자에서의 객관적 반응률 또는 지속기간 또는 반응을 개선시키는 방법이 본 명세서에 추가로 제공되되, 상기 방법은 얼다피티닙을 포함하는 승인된 의약품을 상기 환자에게 투여하는 단계를 포함하거나, 이것으로 이루어지거나, 이것으로 본질적으로 이루어진다. 특정 실시형태에서, 객관적 반응률은 약 40.2%이되, 특히, 환자는 국소로 진행된 또는 전이성 요로상피세포암종을 가진다. 특정 실시형태에서, 얼다피티닙에 대한 객관적 반응률은 약 32.2%이되, 특히, 환자는 12개월 이내의 선행보조 또는 보조 백금-함유 화학요법(화학요법-재발성/난치성 질환)을 포함하는 적어도 한 가지 계통의 사전 백금-함유 화학요법 동안에 또는 후에 진행된 국소 진행 또는 전이성 요로상피세포암종을 가진다. 추가 실시형태에서, 반응의 지속기간은 약 5.6개월이되, 특히, 환자는 국소로 진행된 또는 전이성 요로상피세포암종을 가진다. 추가 실시형태에서, 얼다피티닙에 대한 반응 지속기간은 약 5.4개월이되, 특히, 환자는 12개월 이내의 선행보조 또는 보조 백금-함유 화학요법(화학요법-재발성/난치성 질환)을 포함하는 적어도 한 가지 계통의 사전 백금-함유 화학요법 동안에 또는 후에 진행된 국소 진행 또는 전이성 요로상피세포암종을 가진다. 또한 추가 실시형태에서, 승인된 의약품은 ANDA 의약품 또는 신약보충허가신청서 의약품이다.
- [0014] 또한 요로상피세포암종을 갖는 환자에서의 객관적 반응률 또는 반응의 지속기간을 개선시키는 방법이 본 명세서에 제공되되, 상기 방법은 얼다피티닙을 포함하는 승인된 의약품을 상기 환자에게 제공하는 단계를 포함하거나, 이것으로 이루어지거나, 이것으로 본질적으로 이루어진다. 특정 실시형태에서, 객관적 반응률은 약 40.2%이되, 특히, 환자는 국소로 진행된 또는 전이성 요로상피세포암종을 가진다. 특정 실시형태에서, 얼다피티닙에 대한 객관적 반응률은 약 32.2%이되, 특히, 환자는 12개월 이내의 선행보조 또는 보조 백금-함유 화학요법(화학요법-재발성/난치성 질환)을 포함하는 적어도 한 가지 계통의 사전 백금-함유 화학요법 동안에 또는 후에 진행된 국소 진행 또는 전이성 요로상피세포암종을 가진다. 추가 실시형태에서, 반응의 지속기간은 약 5.6개월이되, 특히, 환자는 국소로 진행된 또는 전이성 요로상피세포암종을 가진다. 추가 실시형태에서, 얼다피티닙에 대한 반응 지속기간은 약 5.4개월이되, 특히, 환자는 12개월 이내의 선행보조 또는 보조 백금-함유 화학요법(화학요법-재발성/난치성 질환)을 포함하는 적어도 한 가지 계통의 사전 백금-함유 화학요법 동안에 또는 후에 진행된

국소 진행 또는 전이성 요로상피세포암종을 가진다. 특정 실시형태에서, 승인된 의약품은 ANDA 의약품 또는 신약보충허가신청서 의약품이다. 추가 실시형태에서, 이러한 의약품에 대해 대조약 목록에 대한 의약품 라벨은 요로상피세포암종을 치료하기 위한 지침을 포함한다.

[0015] 추가로 적어도 한 가지의 승인된 적응증을 갖는 갖는 승인된 의약품이 제공되되, 상기 승인된 의약품은 얼다피티닙을 포함한다. 특정 실시형태에서, 승인된 의약품은 NDA 의약품, ANDA 의약품, 신약보충허가신청서 의약품, 또는 505(b)(2) 의약품이다. 추가 실시형태에서, 승인된 의약품에 대한 대조약 제품 목록은 의약품 라벨을 포함한다. 또한 추가 실시형태에서, 의약품 라벨은 객관적 반응률 데이터를 포함한다. 일부 실시형태에서, 얼다피티닙에 대한 객관적 반응률 데이터는 약 40.2%이되, 특히, 환자는 국소로 진행된 또는 전이성 요로상피세포암종을 가진다. 특정 실시형태에서, 얼다피티닙에 대한 객관적 반응률 데이터는 약 32.2%이되, 특히, 환자는 12개월 이내의 선행보조 또는 보조 백금-함유 화학요법(화학요법-재발성/난치성 질환)을 포함하는 적어도 한 가지 계통의 사전 백금-함유 화학요법 동안에 또는 후에 진행된 국소 진행 또는 전이성 요로상피세포암종을 가진다. 특정 실시형태에서, 의약품 라벨은 반응 데이터의 지속기간을 포함한다. 추가 실시형태에서, 얼다피티닙에 대한 반응의 지속기간 데이터는 약 5.6개월이되, 특히, 환자는 국소로 진행된 또는 전이성 요로상피세포암종을 가진다. 추가 실시형태에서, 얼다피티닙에 대한 반응 지속기간 데이터는 약 5.4개월이되, 특히, 환자는 12개월 이내의 선행보조 또는 보조 백금-함유 화학요법(화학요법-재발성/난치성 질환)을 포함하는 적어도 한 가지 계통의 사전 백금-함유 화학요법 동안에 또는 후에 진행된 국소 진행 또는 전이성 요로상피세포암종을 가진다.

[0016] 추가로 (a) 감수성 FGFR3 또는 FGFR2 유전자 변형을 갖고, (b) 12개월 이내의 선행보조 또는 보조 백금-함유 화학요법을 포함하는 적어도 한 가지 계통의 선행 백금 함유 화학요법 동안에 또는 후에 진행된, 국소 진행 또는 전이성 요로상피세포암종을 갖는 성인 환자의 치료를 위한 얼다피티닙을 포함하는 승인된 약제학적 제품이 본 명세서에 제공된다.

도면의 간단한 설명

[0017] 발명의 내용뿐만 아니라 다음의 발명의 상세한 설명은 첨부된 도면과 함께 읽을 때 더 잘 이해된다. 개시된 방법을 예시하는 목적을 위해, 도면은 방법의 예시적인 실시형태를 나타내지만; 그러나, 상기 방법은 개시된 구체적인 실시형태로 제한되지 않는다. 도면에서,

도 1은 선택된 FGFR(섬유모세포 성장 인자 수용체) 유전자 변경(FGFR 전위 또는 돌연변이)을 보유하는 전이성 또는 외과적으로 절제 불가능한 요로상피암 대상체에서 얼다피티닙의 효능 및 안전성을 평가하기 위한 2상 다기관 공개 연구의 연구 계획을 나타낸다.

도 2는 1일당 8 mg의 지속적 얼다피티닙(요법 3)에 의한 치료에 대한 환자 반응을 나타낸다: 환자 하위그룹에서의 객관적 반응률(objective response rate: ORR).

도 3a 내지 **도 3c**를 포함하는 **도 3**은 얼다피티닙을 이용한 치료 후 표적 병변 직경 합계 감소의 워터폴 플롯(waterfall plot)을 나타낸다. 모든 치료 환자에서 1일당 (**도 3a**) 1일당 8 mg의 지속적 얼다피티닙(요법 3), (**도 3b**) 10 mg의 간헐적 얼다피티닙(요법 1), 및 (**도 3c**) 6 mg의 지속적 얼다피티닙(요법 2)으로 치료한 환자에서의 감소.

도 4는 1일당 8 mg의 지속적 얼다피티닙으로 치료된 모든 환자에서 얼다피티닙에 의한 치료에 대한 반응의 스위머 플롯(swimmer plot)이다. 연구자 평가에 따른 반응.

도 5a 내지 **도 5b**를 포함하는 **도 5**는 1일당 8 mg의 지속적 얼다피티닙(요법 3)으로 치료된 환자에서 무진행 생존 및 전반적 생존을 도시한다. (**도 5a**) 무진행 생존기간 및 (**도 5b**) 8 mg의 지속적 얼다피티닙에 의한 치료 후 전반적 생존의 카플란-마이어(Kaplan-Meier) 곡선.

도 6a 내지 **도 6b**를 포함하는 **도 6**은 10 mg 간헐적 및 1일당 6 mg의 지속적 얼다피티닙으로 치료된 환자에서의 전반적 생존을 도시한다. (**도 6a**) 10 mg 간헐적 얼다피티닙(요법 1) 및 (**도 6b**) 1일당 6 mg의 지속적 얼다피티닙(요법 2)에 의한 치료 후 전반적 생존의 카플란-마이어 곡선.

발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

[0018] 명확함을 위하여, 별개의 실시형태의 맥락에서 본 명세서에 설명된 본 발명의 특정한 특징은 또한 단일 실시형태로 조합되어 제공될 수 있음을 알아야 한다. 즉, 분명하게 양립 가능하지 않거나 또는 구체적으로 제외되지 않는 한, 각 개개 실시형태는 임의의 다른 실시형태(들)와 조합 가능한 것으로 여겨지며, 이러한 조합은 다른

실시형태가 되는 것으로 간주된다. 또한, 대조적으로, 간결함을 위하여 단일 실시형태의 맥락에서 설명된 본 발명의 다양한 특징은 개별적으로 또는 임의의 하위 조합으로 제공될 수 있다. 최종적으로, 실시형태는 일련의 단계들의 부분 또는 더 일반적인 구조의 부분으로서 기재될 수 있지만, 각각의 상기 단계는 또한 다른 것과 조합 가능한, 그 자체로 독립적인 실시형태로 간주될 수 있다.

- [0019] 특정 용어
- [0020] 번역 용어 "포함하는(comprising)", "본질적으로 이루어진" 및 "이루어진"은 특허 용어에서 이들의 일반적으로 허용되는 의미를 내포하는 것으로 보며; 즉, (i) "포함하는(including)", "함유하는" 또는 "특징으로 하는"과 동의어인 "포함하는"은 포괄적이거나 또는 제한이 없으며, 추가적인, 열거되지 않은 요소 또는 방법 단계를 제외하지 않고; (ii) "~로 이루어진"은 청구범위에서 구체화되지 않는 임의의 요소, 단계 또는 성분을 제외하며; (iii) "본질적으로 이루어진"은 구체화된 물질 또는 단계에 대한 청구범위 범주를 제한하고, 특허청구된 발명의 "기본적이고 신규한 특징(들)에 실질적으로 영향을 미치지 않는 것"이다. 더 구체적으로는, 기본적이고 신규한 특징은 본 명세서의 다른 곳에 기재된 비교 인간 집단의 생존 가능성에 비해 인간 집단의 생존 가능성을 개선시키는 능력을 포함하지만, 이들로 제한되지 않는, 본 명세서에 기재된 이점 중 적어도 하나를 제공하는 방법의 능력에 관한 것이다. 어구 "포함하는"(또는 이의 동의어)에 관해 기재된 실시형태는 또한 "이루어진" 및 "본질적으로 이루어진"에 관해 독립적으로 기재된 것을 실시형태로서 제공한다.
- [0021] 값이 기술어 "약"의 사용에 의해 근삿값으로서 표현될 때, 특정 값은 다른 실시형태를 형성한다는 것이 이해될 것이다. 일반적으로, 용어 "약"의 사용은 개시된 대상에 의해 얻어지도록 추구되는 목적하는 특성에 따라 다를 수 있고, 이것이 사용되는 구체적 문맥에서 이의 기능에 기반하여 해석되어야 하는 근삿값을 나타낸다. 당업자는 이것을 일상적인 상황으로서 해석할 수 있을 것이다. 일부 경우에, 특정 값에 대해 사용된 유의한 수치의 숫자는 단어 "약"의 정도를 결정하는 한 가지 비제한적 방법일 수 있다. 다른 경우에, 일련의 값에서 사용되는 단계적 차이(gradation)는 각 값에 대한 용어 "약"에 대해 이용 가능한 의도된 범위를 결정하는 데 사용될 수 있다. 존재하는 경우, 모든 범위는 포괄적이며 조합 가능하다. 즉, 범위에 언급된 값에 대한 언급은 해당 범위 이내의 모든 값을 포함한다.
- [0022] 달리 구체화되지 않는다면, 용어 "약"은 관련된 값의 $\pm 10\%$ 의 변화를 나타내지만, 추가적인 실시형태는 변화가 $\pm 5\%$, $\pm 15\%$, $\pm 20\%$, $\pm 25\%$ 또는 $\pm 50\%$ 일 수 있는 경우를 포함한다.
- [0023] 목록이 제시될 때, 달리 언급되지 않는 한, 해당 목록의 각 개개 요소, 및 해당 목록의 모든 조합은 별개의 실시형태인 것으로 이해되어야 한다. 예를 들어, "A, B 또는 C"로서 제시된 실시형태의 목록은 실시형태, "A", "B", "C", "A 또는 B", "A 또는 C", "B 또는 C" 또는 "A, B 또는 C"를 포함하는 것으로 해석되어야 한다.
- [0024] 본 명세서에서 사용되는 바와 같은 단수 형태는 복수를 포함한다.
- [0025] 하기 약어가 본 개시내용 전체에 걸쳐 사용된다: FGFR(섬유아세포 성장 인자 수용체); FGFR3-TACC3 V1(FGFR3을 암호화하는 유전자와 형질전환 산성 또꼬인나선 함유 단백질 3 변이체 1 사이의 융합); FGFR3-TACC3_v3(FGFR3을 암호화하는 유전자와 형질전환 산성 또꼬인나선 함유 단백질 3 변이체 3 사이의 융합); FGFR3-BAIAP2L1(FGFR3을 암호화하는 유전자와 뇌-특이적 혈관형성 저해제 1-관련 단백질 2-유사 단백질 1 사이의 융합); FGFR2-BICC1(FGFR2를 암호화하는 유전자와 이미성(bicaudal) C 상동체 1 사이의 융합); FGFR2-CASP7(FGFR2를 암호화하는 유전자와 카스파제 7 사이의 융합).
- [0026] 본 명세서에 사용되는 바와 같은 "환자"는 임의의 동물, 특히, 포유류를 의미하는 것으로 본다. 따라서, 상기 방법은 인간이 가장 바람직하게는 하지만, 인간 및 비인간 동물에 적용 가능하다. 용어 "환자" 및 "대상체" 및 "인간"은 상호 호환적으로 사용될 수 있다.
- [0027] 용어 "치료하다" 및 "치료"는 병리학적 병태로 고통받는 환자의 치료를 지칭하며, 암성 세포를 사멸시킴으로써 병태를 완화시키는 효과뿐만 아니라 병태 진행의 저해를 초래하는 효과를 지칭하고, 진행 속도의 감소, 진행 속도의 중단, 병태의 개선, 및 병태의 치유를 포함한다. 예방적 척도로서의 치료(즉, 예방)가 또한 포함된다.
- [0028] 본 명세서에 사용된 바와 같은 용어 "암"은 제어되지 않는 방식으로 증식하고, 일부 경우에, 전이되는(확산되는) 경향이 있는 세포의 비정상적 성장을 지칭한다.
- [0029] 본 명세서에 사용되는 바와 같은 "공동-투여" 등의 용어는 선택된 치료제를 단일 환자에게 투여하는 것을 포함하며, 치료제가 동일하거나 상이한 투여 경로에 의해 또는 동일하거나 상이한 시점에 투여되는 치료 요법을 포함하는 것으로 본다.

- [0030] 본 명세서에 사용되는 바와 같은 용어 "약제학적 조합물"은 1가지 초과와 활성 성분의 혼합 또는 조합에서 생기고 활성 성분들의 고정된 배합물 및 비-고정된 배합물 둘 다를 포함하는 생성물을 의미한다. 용어 "고정 조합물"은 활성 성분, 예를 들어, 얼다피티닙 및 공동-제제(co-agent)가 둘 다 단일 단위 또는 단일 투약 형태의 형태로 환자에게 동시에 투여됨을 의미한다. 용어 "비-고정 조합물"은 활성 성분, 예를 들어, 얼다피티닙 및 보조제가 특정한 개재 시간 제한 없이 동시에, 병행하여 또는 순차적으로 개별 단위 또는 개별 투약 형태로서 환자에게 투여됨을 의미하되, 이러한 투여는 인간 신체에서의 상기 두 활성 성분의 안전하고 유효한 수준을 제공한다. 또한 후자는 칵테일 요법(cocktail therapy), 예를 들어 3가지 이상의 활성 성분의 투여에 적용된다.
- [0031] 용어 "지속적 1일 투약 스케줄"은 특정 치료 제제로부터의 임의의 약물 휴지기(drug holiday)가 없는 특정 치료제의 투여를 지칭한다. 일부 실시형태에서, 특정 치료제의 지속적 1일 투약 스케줄은 날마다 거의 동일한 시간에 매일 특정 치료제의 투여를 포함한다.
- [0032] 용어 "무진행 생존"은 제1 투약부터 질환 진행 또는 사망의 문서화된 증거의 날짜 중 먼저 도달된 시간으로서 정의된다.
- [0033] 용어 "반응의 지속기간"은 반응의 초기 문서에서 질환 진행 또는 사망의 문서화된 증거의 날짜까지의 시간으로서 정의된다.
- [0034] 용어 "전반적 생존"은 초회 용량에서 사망까지의 시간으로서 정의된다. 생존하거나 알려지지 않은 상태를 갖는 환자에 대한 데이터는 환자가 생존한 것으로 알려진 마지막 날짜에 검열된다.
- [0035] 본 명세서에 사용된 바와 같은 용어 "위약"은 FGFR 저해제를 포함하지 않는 약제학적 조성물의 투여를 의미한다.
- [0036] 용어 "무작위화"는 임상시험에 관한 것이라면, 환자가 임상 시험에 대한 자격이 있는 것으로 확인되고 치료 아암(arm)에 배정되는 때를 지칭한다.
- [0037] 용어 "키트" 및 "제조 물품"은 동의어로서 사용된다.
- [0038] "생물학적 샘플"은 암성 세포가 수득될 수 있고 FGFR 유전자 변경의 검출이 가능한 환자에 대한 임의의 샘플을 지칭한다. 적합한 생물학적 샘플은 혈액, 림프액, 골수, 고형 종양 샘플, 또는 이들의 임의의 조합을 포함하지만, 이들로 제한되지 않는다. 일부 실시형태에서, 생물학적 샘플은 포르말린-고정 파라핀-포매 조직(FFPET)일 수 있다.
- [0039] *FGFR 유전자 변경*
- [0040] 섬유아세포 성장 인자 수용체(FGFR) 저해제를 함유하는 승인된 의약품을 상기 의약품에 대해 의약품 라벨에 기재된 양으로 요로상피세포암종을 갖는 환자에게 투여하는 단계를 포함하는, 요로상피세포암종의 치료 방법이 본 명세서에 개시된다.
- [0041] 섬유아세포 성장 인자(FGF) 패밀리의 단백질 티로신 키나제(PTK) 수용체는 유사분열 유도, 상처 치유, 세포 분화 및 혈관형성, 그리고 발달을 포함하는 다양한 집합의 생리적 기능을 조절한다. 정상 세포 및 악성 세포 둘 다의 성장과, 증식은 자가분비 인자뿐만 아니라 측분비 인자로서 작용하는 세포외 신호전달 분자인 FGF의 국소적 농도의 변화에 의해 영향을 받는다. 자가분비 FGF 신호전달은 특히 스테로이드 호르몬-의존성 암의 호르몬 비의존성 상태로의 진행에 중요할 수 있다. FGF 및 이의 수용체는 몇 가지 조직 및 세포주에서 증가된 수준으로 발현되고 과발현은 악성 표현형에 기여하는 것으로 생각된다. 더 나아가, 많은 종양유전자는 성장 인자 수용체를 암호화하는 유전자의 동족체이고, 인간 체장암에서 FGF-의존성 신호전달의 이상 활성화에 대한 가능성이 있다(문헌[Knights et al., Pharmacology and Therapeutics 2010 125:1 (105-117)]; 문헌[Korc M. et al Current Cancer Drug Targets 2009 9:5 (639-651)]).
- [0042] 상기 두 가지 원형 구성원은 산성 섬유아세포 성장 인자(aFGF 또는 FGF1) 및 염기성 섬유아세포 성장 인자(bFGF 또는 FGF2)이고, 현재까지 적어도 20개의 별개의 FGF 패밀리 구성원이 확인되었다. FGF에 대한 세포 반응은 4개 유형의 고친화성 막관통 단백질 티로신-키나제 섬유아세포 성장 인자 수용체(FGFR) 1 내지 4번 (FGFR1 내지 FGFR4)을 통해 전달된다.
- [0043] 특정 실시형태에서, 요로상피세포암종은 FGFR2 유전자 변경 또는 FGFR3 유전자 변경에 대해 감수성이다.
- [0044] 본 명세서에 사용되는 바와 같은 "FGFR 유전자 변경"은 FGFR 융합 유전자, FGFR 돌연변이, FGFR 증폭 또는 이들의 임의의 조합을 포함하지만, 이들로 제한되지 않는, 야생형 FGFR 유전자에서의 변경을 지칭한다. 용어 "변이

체" 및 "변경"은 본 명세서에서 상호 호환적으로 사용된다.

[0045] 특정 실시형태에서, FGFR2 또는 FGFR3 유전자 변경은 FGFR 유전자 융합이다. "FGFR 융합" 또는 "FGFR 유전자 융합"은 FGFR의 일부(예를 들어, FGFR2 또는 FGFR3)를 암호화하는 유전자, 및 두 유전자 사이의 전좌에 의해 생성된 본 명세서에 개시된 융합 상대 중 하나, 또는 이의 일부를 지칭한다. 용어 "융합" 및 "전좌"는 본 명세서에서 상호 호환 가능하게 사용된다. 환자로부터의 생물학적 샘플에서 다음의 FGFR 융합 유전자 중 하나 이상의 존재는 개시된 방법 또는 용도를 이용하여 결정될 수 있다: FGFR3-TACC3, FGFR3-BAIAP2L1, FGFR2-BICC1, FGFR2-CASP7 또는 이들의 임의의 조합. 특정 실시형태에서, FGFR3-TACC3은 FGFR3-TACC3 변이체 1(FGFR3-TACC3 v1) 또는 FGFR3-TACC3 변이체 3(FGFR3-TACC3 v3)이다. 표 1은 FGFR 융합 유전자 및 융합된 FGFR과 융합 상대 엑손을 제공한다. 개개 FGFR 융합 유전자의 서열은 표 4에 개시된다.

표 1

융합 유전자	FGFR 엑손	상대 엑손
FGFR2		
FGFR2-BICC1	19	3
FGFR2-CASP7	19	4
FGFR3		
FGFR3-BAIAP2L1	18	2
FGFR3-TACC3 v1	18	11
FGFR3-TACC3 v3	18	10

[0046]

[0047] FGFR 유전자 변경은 FGFR 단일 뉴클레오티드 다형성(single nucleotide polymorphism: SNP)을 포함한다. "FGFR 단일 뉴클레오티드 다형성"(SNP)은 단일 뉴클레오티드가 개체들 사이에서 상이한 FGFR2 또는 FGFR3 유전자를 지칭한다. 특정 실시형태에서, FGFR2 또는 FGFR3 유전자 변경은 FGFR3 유전자 돌연변이이다. 특히, "FGFR 단일 뉴클레오티드 다형성"(SNP)은 단일 뉴클레오티드가 개체들 사이에서 상이한 FGFR3 유전자를 지칭한다. 환자로부터의 생물학적 샘플에서 다음의 FGFR SNP 중 하나 이상의 존재는 당업자에게 공지된 방법 또는 WO 2016/048833, FGFR3 R248C, FGFR3 S249C, FGFR3 G370C, FGFR3 Y373C 또는 이들의 임의의 조합에 개시된 방법에 의해 결정될 수 있다. FGFR SNP의 서열은 표 2에 제공된다.

표 2

FGFR3 돌연변이체	서열
FGFR3 R248C	TCGGACCGCGGCAACTACACCTGCGTTCGTGGAGAACAAGTTTGGC AGCATCCGGCAGACGTACACGCTGGACGTGCTGGAG(T)GCTCCCC GCACCGGCCCATCCTGCAGGCGGGGCTGCCGGCCAACCAGACGGC GGTGTGGGCAGCGACGTGGAGTTCCACTGCAAGGTGTACAGTGA CGCACAGCCCCACATCCAGTGGCTCAAGCACGTGGAGGTGAATGG CAGCAAGGTGGCCCCGACGGCACACCCTACGTTACCGTGCTCA (서열번호 1)
FGFR3 S249C	GACCGCGGCAACTACACCTGCGTTCGTGGAGAACAAGTTTGGCAGC ATCCGGCAGACGTACACGCTGGACGTGCTGGGTGAGGGCCCTGGG GCGGCGCGGGGGTGGGGCGGCAGTGGCGGTGGTGGTGAGGGAG GGGGTGGCCCCTGAGCGTCATCTGCCCCACAGAGCGCT(G)CCCG CACCGGCCATCCTGCAGGCGGGGCTGCCGGCCAACCAGACGGCG GTGCTGGGCAGCGACGTGGAGTTCCACTGCAAGGTGTACAGTGAC GCACAGCCCCACATCCAGTGGCTCAAGCACGTGGAGGTGAATGGC AGCAAGGTGGGCCCGGACGGCACACCCTACGTTACCGTGCTCAAG GTGGGCCACCGTGTGCACGT (서열번호 2)
FGFR3 G370C	GCGGGCAATTCTATTGGGTTTTCTCATCACTCTGCGTGGCTGGTGG TGCTGCCAGCCGAGGAGGAGCTGGTGGAGGCTGACGAGGCG(T)GC AGTGTGTATGCAGGCATCCTCAGCTACGGGGTGGGCTTCTTCTGT TCATCCTGGTGGTGGCGGCTGTGACGCTCTGCCGCCTGCGCAGCCC CCCCAAGAAAGGCCTGGGCTCCCCACCGTGACAAGATCTCCCG CTTCCCG (서열번호 3)
FGFR3 Y373C*	CTAGAGGTTCTCTCCTTGCAACGTCACCTTTGAGGACGCCGGGG AGTACACCTGCCTGGCGGGCAATTCTATTGGGTTTTCTCATCACT TGCGTGGCTGGTGGTGTGCCAGCCGAGGAGGAGCTGGTGGAGGC TGACGAGGCGGGCAGTGTGT(G)TGCAGGCATCCTCAGCTACGGGG TGGGCTTCTTCTGTTCATCCTGGTGGTGGCGGCTGTGACGCTCTG CCGCCTGCGCAGCCCCCAAGAAAGGCCTGGGCTCCCCACCGT GCACAAGATCTCCCGTTCGGCTCAAGC (서열번호 4)

서열은 FGFR3의 뉴클레오티드 920 내지 1510 (Genebank ID # NM_000142.4)에 대응한다.
볼드체의 뉴클레오티드는 SNP를 나타낸다.

*때때로 문헌에서 실수로 Y375C로 언급된다.

[0048]

[0049]

본 명세서에 사용되는 바와 같은 "FGFR 유전자 변경 유전자 패널"은 상기 열거된 FGFR 유전자 변경 중 하나 이상을 포함한다. 일부 실시형태에서, FGFR 유전자 변경 유전자 패널은 환자의 암 유형에 따른다.

[0050]

개시된 방법의 평가 단계에서 사용되는 FGFR 유전자 변경 유전자 패널은 환자의 암 유형에 부분적으로 기반한다. 요로상피세포암종을 갖는 환자에 대해, 적합한 FGFR 유전자 변경 유전자 패널은 FGFR3-TACC3 v1, FGFR3-TACC3 v3, FGFR3-BAIAP2L1, FGFR2-BICC1, FGFR2-CASP7, FGFR3 R248C, FGFR3 S249C, FGFR3 G370C, 또는 FGFR3 Y373C 또는 이들의 임의의 조합을 포함할 수 있다.

[0051]

개시된 방법 또는 용도에서 사용하기 위한 FGFR 저해제

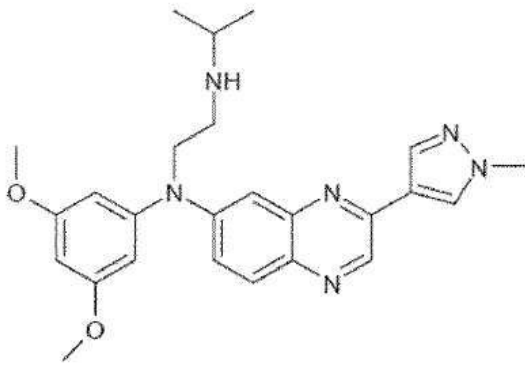
[0052]

본 발명의 개시된 방법에 사용하기에 적합한 FGFR 저해제가 본 명세서에 제공된다.

[0053] 일부 실시형태에서, 하나 이상의 FGFR 유전자 변경이 샘플에 존재한다면, 요로상피세포암종 환자는 미국 특허 공개 제2013/0072457 A1호(본 명세서에 참조에 의해 인용됨)에 개시된 FGFR 저해제(이의 임의의 호변이성질체 또는 입체화학적 이성질체 형태, 및 이의 N-옥시드, 이의 약제학적으로 허용 가능한 염, 또는 이의 용매화물을 포함함)로 치료될 수 있다(적합한 R기는 또한 미국 특허 공개 제2013/0072457 A1호에 개시됨).

[0054] 일부 양상에서, 예를 들어, 환자는 N-(3,5-디메톡시페닐)-N'-(1-메틸에틸)-N-[3-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)퀴녹살린-6-일]에탄-1,2-디아민(본 명세서에서 "JNJ-42756493" 또는 "JNJ493" 또는 얼다피티닙)(이의 임의의 호변이성질체 형태, 이의 N-옥시드, 이의 약제학적으로 허용 가능한 염, 또는 이의 용매화물을 포함함)으로 치료될 수 있다. 일부 실시형태에서, FGFR 저해제는 하기 화학식 I의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염일 수 있다:

[0055] [화학식 I]

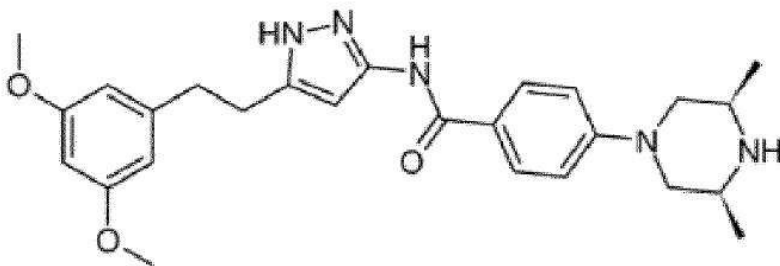


[0056]

[0057] 일부 양태에서, 약제학적으로 허용 가능한 염은 HCl 염이다. 바람직한 양상에서, 얼다피티닙 염기가 사용된다.

[0058] 일부 실시형태에서, 요로상피세포암종 환자는 FGFR 저해제로 치료될 수 있되, FGFR 저해제는 문헌[Gavine, P.R., et al., AZD4547: An Orally Bioavailable, Potent, and Selective Inhibitor of the Fibroblast Growth Factor Receptor Tyrosine Kinase Family, Cancer Res. April 15, 2012 72; 2045]에 기재된 바와 같은 N-[5-[2-(3,5-디메톡시페닐)에틸]-2H-피라졸-3-일]-4-(3,5-디메틸피페라진-1-일)벤즈아미드(AZD4547)이다:

[0059] [화학식 II]

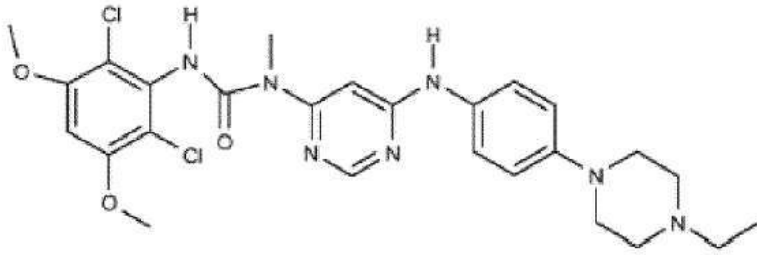


[0060]

[0061] (화학적으로 가능한 경우, 이의 임의의 호변이성질체 또는 입체화학적 이성질체 형태, 및 이의 N-옥시드, 이의 약제학적으로 허용 가능한 염, 또는 이의 용매화물을 포함함).

[0062] 일부 실시형태에서, 요로상피세포암종 환자는 FGFR 저해제로 치료될 수 있되, FGFR 저해제는 국제 특허 출원 공개 W02006/000420에 기재되어 있는 바와 같은 3-(2,6-디클로로-3,5-디메톡시-페닐)-1-{6-[4-(4-에틸-피페라진-1-일)-페닐아미노]-피리미드-4-일}-메틸-유레아(NVP-BGJ398)이다:

[0063] [화학식 III]

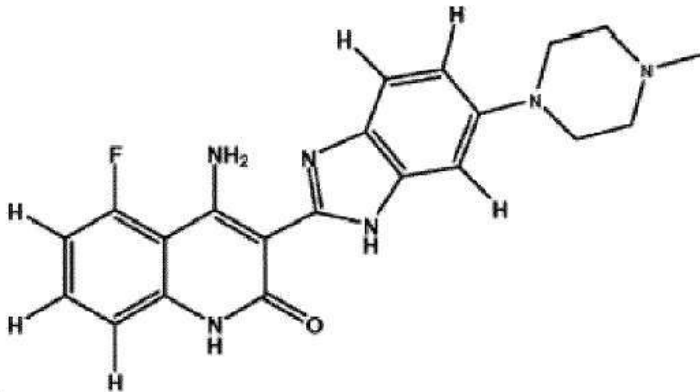


[0064]

[0065] (화학적으로 가능한 경우, 이의 임의의 호변이성질체 또는 입체화학적 이성질체 형태, 및 이의 N-옥시드, 이의 약제학적으로 허용 가능한 염, 또는 이의 용매화물을 포함함).

[0066] 일부 실시형태에서, 요로상피세포암종 환자는 FGFR 저해제로 치료될 수 있되, FGFR 저해제는 국제 특허 출원 공개 W02006/127926에 기재되어 있는 바와 같은 4-아미노-5-플루오로-3-[6-(4-메틸피페라진-1-일)-1H-벤즈이미다졸-2-일]-1H-퀴놀린-2-온(도비티닙)이다:

[0067] [화학식 IV]

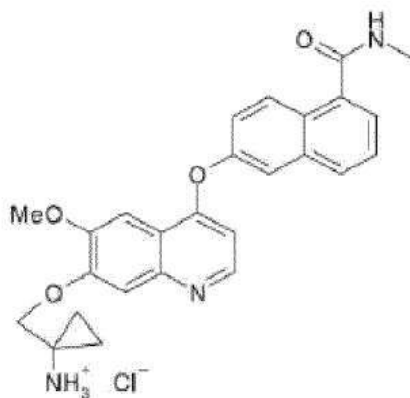


[0068]

[0069] (화학적으로 가능한 경우, 이의 임의의 호변이성질체 또는 입체화학적 이성질체 형태, 및 이의 N-옥시드, 이의 약제학적으로 허용 가능한 염, 또는 이의 용매화물을 포함함).

[0070] 일부 실시형태에서, 요로상피세포암종 환자는 FGFR 저해제로 치료될 수 있되, FGFR 저해제는 문헌[Bello, E. et al., E-3810 Is a Potent Dual Inhibitor of VEGFR and FGFR that Exerts Antitumor Activity in Multiple Preclinical Models, Cancer Res February 15, 2011 71(A)1396-1405] 및 국제 특허 출원 공개 W02008/112408에 기재되어 있는 바와 같은 6-(7-((1-아미노사이클로프로필)-메톡시)-6-메톡시퀴놀린-4-일옥시)-N-메틸-1-나프타미드(AL3810)(루시타닙; E-3810)이다:

[0071] [화학식 V]



[0072]

[0073] (화학적으로 가능한 경우, 이의 임의의 호변이성질체 또는 입체화학적 이성질체 형태, 및 이의 N-옥시드, 이의

약제학적으로 허용 가능한 염, 또는 이의 용매화물을 포함함).

- [0074] 추가의 적합한 FGFR 저해제는 BAY1163877(Bayer), BAY1179470(Bayer), TAS-120(Taiho), ARQ087(ArQule), ASP5878(Astellas), FF284(Chugai), FP-1039(GSK/FivePrime), 블루프린트(Blueprint), LY-2874455(Lilly), RG-7444(Roche)(화학적으로 가능한 경우, 이의 임의의 호변이성질체 또는 입체화학적 이성질체 형태, 및 이들의 N-옥시드, 이의 약제학적으로 허용 가능한 염, 또는 이의 용매화물을 포함함) 또는 이들의 임의의 조합물을 포함한다.
- [0075] 실시형태에서, 일반적으로는 FGFR 저해제, 더 구체적으로는 얼다피티닙은 약제학적으로 허용 가능한 염으로서 투여된다. 바람직한 실시형태에서, 일반적으로는 FGFR 저해제, 더 구체적으로는 얼다피티닙은 염기 형태로 투여된다. 실시형태에서, 일반적으로는 FGFR 저해제, 더 구체적으로는 얼다피티닙은 8 mg의 염기 당량에 대응하거나 9 mg의 염기 당량에 대응하는 양으로 약제학적으로 허용 가능한 염으로서 투여된다. 실시형태에서, 일반적으로는 FGFR 저해제, 더 구체적으로는 얼다피티닙은 8 mg 또는 9 mg의 양으로 염기 형태로 투여된다.
- [0076] 염은, 예를 들어, 적절한 용매 중 일반적으로는 FGFR 저해제, 더 구체적으로는 얼다피티닙을 적절한 산과 반응 시킴으로써 제조될 수 있다.
- [0077] 산 부가염은 무기산 및 유기산 둘 다와 형성될 수 있다. 산 부가염의 예는 아세트산, 염화수소산, 요오드화수소산, 인산, 질산, 황산, 시트르산, 락트산, 숙신산, 말레산, 말산, 이세티온산, 푸마르산, 벤젠설폰산, 톨루엔설폰산, 메탄설폰산(메실레이트), 에탄설폰산, 나프탈렌설폰산, 발레르산, 아세트산, 프로판산, 부탄산, 말론산, 글루쿠론산 및 락토비온산으로 이루어진 군으로부터 선택된 산에 의해 형성되는 염을 포함한다. 산 부가염의 다른 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.
- [0078] 실시형태에서, FGFR 저해제, 일반적으로는 FGFR 저해제, 더 구체적으로는 얼다피티닙은 용매화물의 형태로 투여된다. 본 명세서에 사용되는 용어 "용매화물"은 1종 이상의 용매 분자와 얼다피티닙의 물리적 회합을 의미한다. 이 물리적 회합은, 수소 결합을 포함하여, 다양한 정도의 이온 결합 및 공유 결합을 포함한다. 특정 예에서, 용매화물은 예를 들어 하나 이상의 용매 분자가 결정질 고체의 결정 격자에 혼입될 때 단리가 가능할 것이다. 용어 "용매화물"은 용액-상 및 단리 가능한 용매화물 둘 다를 포함하고자 한다. 용매화물을 형성할 수 있는 용매의 비제한적인 예는 물, 이소프로판올, 에탄올, 메탄올, DMSO, 에틸 아세테이트, 아세트산 또는 에탄올아민 등을 포함한다.
- [0079] 용매화물은 약제 화학에 잘 공지되어 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 단리 조건 또는 정제 조건에 의해 형성되었는지를 표준적이며 오랫동안 사용된 기법에 의해 결정할 수 있다. 이러한 기법의 예는 열중량 분석(TGA), 시차 주사 열량분석(DSC), X선 결정학(예를 들어, 단결정 X선 결정학 또는 X선 분말 회절) 및 고체상 NMR(SS-NMR, 매직 각 스피닝 NMR 또는 MAS-NMR로도 알려짐)을 포함한다. 이러한 기법은 NMR, IR, HPLC 및 MS만큼이나 숙련된 화학자의 표준 분석 도구의 한 부분이다. 대안적으로, 당업자라면 특정 용매화물에 요구되는 용매의 양을 포함하는 결정화 조건을 사용하여 용매화물을 의도적으로 형성할 수 있다. 이후, 위에 기술된 표준 방법을 사용하여 용매화물이 형성되었는지를 확립할 수 있다. 또한, 임의의 착물(예를 들어, 사이클로텍스트린과 같은 화합물과의 포접 화합물 또는 포접체, 또는 금속과의 착물)이 포괄된다.
- [0080] 더 나아가, 본 화합물은 하나 이상의 다형체(결정성) 또는 비정질 형태를 가질 수 있다.
- [0081] 본 화합물은 하나 이상의 동위원소 치환을 갖는 화합물을 포함하고, 특정 원소에 대한 언급은 이 원소의 모든 동위원소를 이의 범주 내에 포함한다. 예를 들어, 수소에 대한 언급은 ¹H, ²H(D) 및 ³H(T)를 그 범주 내에 포함한다. 이와 유사하게, 탄소 및 산소에 대한 언급은 그 범주 내에 각각 ¹²C, ¹³C 및 ¹⁴C 및 ¹⁶O 및 ¹⁸O를 포함한다. 동위원소는 방사성 또는 비방사성일 수 있다. 일 실시형태에서, 화합물은 방사성 동위원소를 포함하지 않는다. 이러한 화합물은 치료적 용도에 바람직하다. 그러나, 또 다른 실시형태에서 화합물은 하나 이상의 방사성 동위원소를 포함할 수 있다. 이러한 방사성 동위원소를 포함하는 화합물은 진단적 맥락에서 유용할 수 있다.
- [0082] 치료 방법/사용을 위한 화합물

- [0083] 섬유아세포 성장 인자 수용체(FGFR) 저해제를 함유하는 승인된 의약품을 상기 의약품에 대해 의약품 라벨에 기재된 양으로 요로상피세포암종을 갖는 환자에게 투여하는 단계를 포함하는, 요로상피세포암종의 치료 방법이 본 명세서에 기재된다.
- [0084] 또한 환자에서 요로상피세포암종의 치료에서 사용하기 위한 섬유아세포 성장 인자 수용체(FGFR) 저해제를 함유하는 승인된 의약품이 본 명세서에 기재되며, 승인된 의약품은 상기 의약품에 대한 의약품 라벨에 기재된 양으로 투여된다.
- [0085] 또한 환자에서 요로상피세포암종의 치료를 위한 의약의 제조에서 섬유아세포 성장 인자 수용체(FGFR) 저해제를 함유하는 승인된 의약품의 용도가 기재되며, 상기 의약은 상기 의약품에 대한 의약품 라벨에 기재된 양으로 투여된다.
- [0086] 특정 실시형태에서, 요로상피세포암종은 국소로 진행되거나 전이성이다. 특정 실시형태에서, 환자는 고위험 환자, 특히, 전이성 또는 외과적으로 절제 불가능한 요로상피세포암, 특히, 선택적 FGFR 유전자 변경(FGFR 전좌 또는 돌연변이), 특히 본 명세서에 정의된 바와 같은 FGFR 유전자 변경을 보유하는 전이성 또는 외과적으로 절제 불가능한 요로상피세포암을 갖는 고위험 환자이다. 고위험 환자는 다음의 기준 중 하나 이상을 충족하는 환자이다: 75세 이상; ECOG PS 2; 10 g/dl 미만의 헤모글로빈; 내장 전이, 특히 간, 폐 및/또는 뼈의 내장 전이; 및 2 또는 3개의 Bellmunt 위험인자. 실시형태에서, 헤모글로빈 수준은 전혈에서 측정된다.
- [0087] 특정 실시형태에서, FGFR 저해제의 투여는 FGFR 저해제에 의한 치료를 받지 않는 요로상피세포암종을 갖는 환자에 대한 객관적 반응을, 무진행 생존, 반응의 지속기간, 또는 전반적 생존에 의해 측정되는 바와 같은 개선된 항-종양 활성을 제공한다. 특정 실시형태에서, FGFR 저해제의 투여는 FGFR 저해제에 의한 치료를 받지 않는 요로상피세포암종을 갖는 환자에 대한 객관적 반응률 또는 반응의 지속기간에 의해 측정되는 바와 같은 개선된 항-종양 활성을 제공한다. 특정 실시형태에서, FGFR 저해제의 투여는 FGFR 저해제에 의한 치료를 받지 않는 요로상피세포암종을 갖는 환자에 대한 객관적 반응률에 의해 측정되는 바와 같은 개선된 항-종양 활성을 제공한다. 특정 실시형태에서, FGFR 저해제의 투여는 FGFR 저해제에 의한 치료를 받지 않는 요로상피세포암종을 갖는 환자에 대한 완전한 객관적 반응률에 의해 측정되는 바와 같은 개선된 항-종양 활성을 제공한다. 특정 실시형태에서, FGFR 저해제의 투여는 FGFR 저해제에 의한 치료를 받지 않는 요로상피세포암종을 갖는 환자에 대한 부분적 객관적 반응률에 의해 측정되는 바와 같은 개선된 항-종양 활성을 제공한다. 특정 실시형태에서, FGFR 저해제의 투여는 FGFR 저해제에 의한 치료를 받지 않는 요로상피세포암종을 갖는 환자에 대한 무진행 생존에 의해 측정되는 바와 같은 개선된 항-종양 활성을 제공한다. 특정 실시형태에서, FGFR 저해제의 투여는 FGFR 저해제에 의한 치료를 받지 않는 요로상피세포암종을 갖는 환자에 대한 반응의 지속기간에 의해 측정되는 바와 같은 개선된 항-종양 활성을 제공한다. 특정 실시형태에서, FGFR 저해제의 투여는 FGFR 저해제에 의한 치료를 받지 않는 요로상피세포암종을 갖는 환자에 대한 전반적 생존에 의해 측정되는 바와 같은 개선된 항-종양 활성을 제공한다.
- [0088] 특정 실시형태에서, 항-종양 활성의 개선은 위약에 의한 치료에 대한 것이다. 특정 실시형태에서, 항-종양 활성의 개선은 치료 없음에 대한 것이다. 특정 실시형태에서, 항-종양 활성의 개선은 표준 치료에 대한 것이다.
- [0089] 객관적 반응률 또는 장래의 진행을 평가하기 위해, 전반적 종양 부담을 측정하고, 후속적 측정을 위해 이를 비교기로서 사용할 필요가 있다. 측정 가능한 질환은 적어도 하나의 측정 가능한 병변의 존재에 의해 정해진다.
- [0090] 일부 실시형태에서, 안전하고 유효한 양의 FGFR 저해제의 투여는 2등급 이하의 이상반응을 초래한다. 다른 실시형태에서, 안전하고 유효한 양의 FGFR 저해제의 투여는 3등급 이하의 이상반응을 초래한다. 일부 실시형태에서, 안전하고 유효한 양의 FGFR 저해제의 투여는 4등급 이하의 이상반응을 초래한다.
- [0091] 또한 FGFR 저해제의 투여 전에 하나 이상의 FGFR2 또는 FGFR3 유전자 변경의 존재에 대해 환자로부터의 생물학적 샘플을 평가하는 단계를 더 포함하는 방법, 승인된 의약품 및 용도가 본 명세서에 기재된다. 특정 실시형태에서, 본 명세서에 개시된 방법, 승인된 의약품 및 용도는 FGFR3 유전자 돌연변이 또는 FGFR2 또는 FGFR3 유전자 융합의 존재에 대해 환자로부터의 생물학적 샘플을 평가하는 단계를 더 포함한다. 특정 실시형태에서, 본 명세서에 개시된 방법, 승인된 의약품 및 용도는 FGFR3 유전자 돌연변이의 존재에 대해 환자로부터의 생물학적 샘플을 평가하는 단계를 더 포함한다. 일부 실시형태에서, 본 명세서에 개시된 방법, 승인된 의약품 및 용도는 FGFR3 R248C, FGFR3 S249C, FGFR3 G370C, FGFR3 Y373C 또는 이들의 임의의 조합의 존재에 대해 환자로부터의

생물학적 샘플을 평가하는 단계를 더 포함한다. 일부 실시형태에서, 본 명세서에 개시된 방법, 승인된 의약품 및 용도는 FGFR3 R248C의 존재에 대해 환자로부터의 생물학적 샘플을 평가하는 단계를 더 포함한다. 일부 실시형태에서, 본 명세서에 개시된 방법, 승인된 의약품 및 용도는 FGFR3 S249C의 존재에 대해 환자로부터의 생물학적 샘플을 평가하는 단계를 더 포함한다. 일부 실시형태에서, 본 명세서에 개시된 방법, 승인된 의약품 및 용도는 FGFR3 G370C의 존재에 대해 환자로부터의 생물학적 샘플을 평가하는 단계를 더 포함한다. 일부 실시형태에서, 본 명세서에 개시된 방법, 승인된 의약품 및 용도는 FGFR3 Y373C의 존재에 대해 환자로부터의 생물학적 샘플을 평가하는 단계를 더 포함한다.

[0092] 특정 실시형태에서, 본 명세서에 개시된 방법, 승인된 의약품 및 용도는 FGFR3 유전자 융합 또는 FGFR2 유전자 융합의 존재에 대해 환자로부터의 생물학적 샘플을 평가하는 단계를 더 포함한다. 일부 실시형태에서, 본 명세서에 개시된 방법, 승인된 의약품 및 용도는 FGFR3-TACC3, FGFR3-BAIAP2L1, FGFR2-BICC1, FGFR2-CASP7 또는 이들의 임의의 조합의 존재에 대해 환자로부터의 생물학적 샘플을 평가하는 단계를 더 포함한다. 일부 실시형태에서, 본 명세서에 개시된 방법 및 용도는 FGFR3-TACC3의 존재에 대해 환자로부터의 생물학적 샘플을 평가하는 단계를 더 포함한다. 일부 실시형태에서, 본 명세서에 개시된 방법, 승인된 의약품 및 용도는 FGFR3-BAIAP2L1의 존재에 대해 환자로부터의 생물학적 샘플을 평가하는 단계를 더 포함한다. 일부 실시형태에서, 본 명세서에 개시된 방법, 승인된 의약품 및 용도는 FGFR2-BICC1의 존재에 대해 환자로부터의 생물학적 샘플을 평가하는 단계를 더 포함한다. 일부 실시형태에서, 본 명세서에 개시된 방법, 승인된 의약품 및 용도는 FGFR2-CASP7의 존재에 대해 환자로부터의 생물학적 샘플을 평가하는 단계를 더 포함한다.

[0093] 추가로 (a) 감수성 FGFR3 또는 FGFR2 유전자 변형을 갖고, (b) 12개월 이내의 선행보조 또는 보조 백금-함유 화학요법을 포함하는 적어도 한 가지 계통의 선행 백금 함유 화학요법 동안에 또는 후에 진행된, 국소 진행 또는 전이성 요로상피세포암종을 갖는 성인 환자의 치료를 위한 얼다피티닙을 포함하는 승인된 약제학적 제품이 본 명세서에 제공된다.

[0094] *하나 이상의 FGFR 유전자 변경의 존재에 대한 샘플의 평가*

[0095] 또한 (a) 환자로부터의 생물학적 샘플을 하나 이상의 섬유아세포 성장 인자 수용체(FGFR) 유전자 변경의 존재에 대해 평가하는 단계; 및 (b) 샘플에 하나 이상의 FGFR 유전자 변경이 존재한다면, FGFR 저해제를 함유하는 승인된 의약품을 이용하여 상기 의약품에 대해 의약품 라벨에 기재된 양으로 환자를 치료하는 단계를 포함하는, 환자에서의 요로상피세포암종의 치료 방법이 본 명세서에 제공된다.

[0096] 또한 환자에서 요로상피세포암종의 치료에서 사용하기 위한 섬유아세포 성장 인자 수용체(FGFR) 저해제를 함유하는 승인된 의약품이 본 명세서에 기재되되, 승인된 의약품은 상기 의약품에 대한 의약품 라벨에 기재된 양으로 투여되고, 환자로부터의 생물학적 샘플은 하나 이상의 FGFR 유전자 변경의 존재에 대해 평가된다.

[0097] 또한 환자에서 요로상피세포암종의 치료를 위한 의약의 제조에서 섬유아세포 성장 인자 수용체(FGFR) 저해제를 함유하는 승인된 의약품의 용도가 본 명세서에 기재되되, 의약은 상기 의약품에 대한 의약품 라벨에 기재된 양으로 투여되고, 환자로부터의 생물학적 샘플은 하나 이상의 FGFR 유전자 변경의 존재에 대해 평가된다.

[0098] 하나 이상의 FGFR 유전자 변경의 존재에 대해 생물학적 샘플을 평가하는 다음의 방법은 임의의 상기 개시된 치료 방법 및 용도에 동일하게 적용한다.

[0099] 하나 이상의 FGFR 유전자 변경이 환자로부터의 생물학적 샘플에 존재한다면, 개시된 방법은 환자에서의 암 치료에 적합하다. 일부 실시형태에서, FGFR 유전자 변경은 하나 이상의 FGFR 융합 유전자일 수 있다. 일부 실시형태에서, FGFR 유전자 변경은 하나 이상의 FGFR 돌연변이일 수 있다. 일부 실시형태에서, FGFR 유전자 변경은 하나 이상의 FGFR 증폭일 수 있다. 일부 실시형태에서, 하나 이상의 FGFR 유전자 변경의 조합은 환자로부터의 생물학적 샘플에 존재할 수 있다. 예를 들어, 일부 실시형태에서, FGFR 유전자 변경은 하나 이상의 FGFR 융합 유전자 및 하나 이상의 FGFR 돌연변이일 수 있다. 일부 실시형태에서, FGFR 유전자 변경은 하나 이상의 FGFR 융합 유전자 및 하나 이상의 FGFR 증폭일 수 있다. 일부 실시형태에서, FGFR 유전자 변경은 하나 이상의 FGFR 돌연변이 및 하나 이상의 FGFR 증폭일 수 있다. 또 다른 실시형태에서, FGFR 유전자 변경은 하나 이상의 FGFR 융합 유전자, 돌연변이 및 증폭일 수 있다. 예시적인 FGFR 융합 유전자는 표 1에 제공되며, FGFR2-BICC1; FGFR2-CASP7; FGFR3-BAIAP2L1; FGFR3-TACC3 V1; FGFR3-TACC3 V3; 또는 이들의 조합을 포함하지만, 이들로 제한되지 않는다.

[0100] 하나 이상의 FGFR 유전자 변경의 존재에 대해 생물학적 샘플을 평가하는 적합한 방법은 본 명세서의 방법 부분 및 전문이 본 명세서에 참조에 의해 원용된 WO 2016/048833에 기재되어 있다. 예를 들어, 제한하고자 하는 것은 아니지만, 하나 이상의 FGFR 유전자 변경의 존재에 대해 생물학적 샘플을 평가하는 것은 다음의 단계들의

임의의 조합을 포함한다: 생물학적 샘플로부터 RNA를 단리시키는 단계; RNA로부터 cDNA를 합성하는 단계; 및 cDNA를 증폭시키는 단계(사전 증폭 또는 비-사전증폭). 일부 실시형태에서, 하나 이상의 FGFR 유전자 변경의 존재에 대해 생물학적 샘플을 평가하는 것은 하나 이상의 FGFR 유전자 변경에 결합하고 이를 증폭시키는 프라이머 쌍을 이용하여 환자로부터의 cDNA를 증폭시키는 것; 및 하나 이상의 FGFR 유전자 변경이 샘플에 존재하는지의 여부를 결정하는 것을 포함할 수 있다. 일부 양상에서, cDNA는 사전 증폭될 수 있다. 일부 양상에서, 평가하는 단계는 샘플로부터 RNA를 단리시키는 단계, 단리된 RNA로부터 cDNA를 합성하는 단계, 및 cDNA를 사전 증폭시키는 단계를 포함할 수 있다.

[0101] 증폭 단계를 수행하기 위한 적합한 프라이머 쌍은 이하에 예시하는 바와 같이 WO 2016/048833에 게시된 것을 포함하지만, 이들로 제한되지 않는다:

표 3

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

[0102]

[0103] 하나 이상의 FGFR 유전자 변경의 존재는 진단 시, 종양 절제 후, 1차 요법 후, 임상 치료 동안 또는 이들의 임의의 조합을 포함하는, 임의의 적합한 시점에 평가될 수 있다.

[0104] 예를 들어, 환자로부터 채취한 생물학적 샘플은 환자가 앓고 있거나 앓고 있을 수 있는 암과 같은 병태 또는 질환이 FGFR의 수준 또는 활성의 상향-조절 또는 정상적 FGFR 활성화에 대한 경로의 민감화, 또는 성장 인자 리간드 수준 또는 성장 인자 리간드 활성화와 같은 이들 성장 인자 신호전달 경로의 상향조절 또는 FGFR 활성화의 하류의

생화학적 경로의 상향조절을 초래하는 유전적 이상 또는 비정상적 단백질 발현을 특징으로 하는 것인지를 결정하기 위해 분석될 수 있다.

- [0105] FGFR 신호의 활성화 또는 민감화를 야기하는 이러한 이상의 예는 세포자멸사 경로의 손실 또는 저해, 수용체 또는 리간드의 상향-조절, 또는 수용체 또는 리간드의 유전자 변경, 예를 들어, PTK 변이체의 존재를 포함한다. FGFR1, FGFR2 또는 FGFR3 또는 FGFR4의 유전자 변경 또는 FGFR1의 상향-조절, 특히 과발현 또는 FGFR2 또는 FGFR3의 기능 획득 유전자 변경을 갖는 종양은 FGFR 저해제에 특히 민감할 수 있다.
- [0106] 상기 방법, 승인된 의약품 및 용도는 투여하는 단계 전에 생물학적 샘플에서 하나 이상의 FGFR 유전자 변경의 존재를 평가하는 것을 추가로 포함할 수 있다.
- [0107] 진단 검사 및 선별은 전형적으로 종양 생검 샘플, 혈액 샘플(탈락된 종양 세포의 단리 및 농축), 분변 생검, 객담, 염색체 분석, 흉수, 복막액, 협측 찌름(buccal spear), 생검, 순환 DNA 또는 소변으로부터 선택되는 생물학적 샘플에 대하여 수행된다. 특정 실시형태에서, 생물학적 샘플은 혈액, 림프액, 골수, 고형 종양 샘플 또는 이들의 임의의 조합물이다. 특정 실시형태에서, 생물학적 샘플은 고형 종양 샘플이다.
- [0108] 단백질의 상향-조절 및 유전자 변경의 확인 및 분석 방법은 당업자에게 알려져 있다. 선별 방법은 역-전사효소 폴리머라제 연쇄 반응(RT PCR)과 같은 표준 방법 또는 원위치 형광 혼성화(fluorescence in situ hybridization: FISH)와 같은 원위치 혼성화를 포함할 수 있지만, 이들로 제한되지 않는다.
- [0109] FGFR, 특히, 본 명세서에 기재된 바와 같은 FGFR에서 유전자 변경을 운반하는 개체의 식별은 환자가 얼다피티닙에 의한 치료에 특히 적합하다는 것을 의미할 수 있다. 종양은 치료 전에 FGFR 변이체의 존재에 대하여 우선적으로 선별될 수 있다. 선별 과정은 전형적으로 직접 서열분석, 올리고뉴클레오티드 마이크로어레이 분석, 또는 돌연변이체 특이적 항체를 포함할 것이다. 또한, 이러한 유전자 변경을 갖는 종양의 진단은 RT-PCR 및 FISH와 같이 당업자에게 알려지고 본 명세서에 설명되는 기술을 사용하여 수행될 수 있을 것이다.
- [0110] 또한, 예를 들어, FGFR의 유전자 변경은, 예를 들어, PCR을 이용한 종양 생검의 직접적 서열분석 및 본 명세서에 앞서 기재한 바와 같이 PCR 산물을 직접 서열분석하는 방법에 의해 확인될 수 있다. 당업자는 전술한 단백질의 과발현, 활성화 또는 돌연변이의 검출을 위한 이러한 잘 알려진 기술 모두가 본 경우에 적용될 수 있음을 인식할 것이다.
- [0111] RT-PCR에 의한 선별에서, 종양에서의 mRNA 수준은 mRNA의 cDNA 복제물을 생성한 후에, PCR에 의한 cDNA의 증폭에 의해 평가된다. PCR 증폭의 방법, 프라이머의 선택, 및 증폭을 위한 조건은 당업자에게 알려져 있다. 핵산 조작 및 PCR은, 예를 들어, 문헌[Ausubel, F.M. et al., eds. (2004) Current Protocols in Molecular Biology, John Wiley & Sons Inc.], 또는 문헌[Innis, M.A. et al., eds. (1990) PCR Protocols: a guide to methods and applications, Academic Press, San Diego]에 기재된 바와 같은 표준 방법에 의해 수행된다. 핵산 기법과 관련된 반응 및 조작은 또한 문헌[Sambrook et al., (2001), 3rd Ed, Molecular Cloning: A Laboratory Manual, Cold Spring Harbor Laboratory Press]에 기재되어 있다. 대안적으로, 상업적으로 입수 가능한 RT-PCR 용 키트(예를 들어, Roche Molecular Biochemicals) 또는, 미국 특허 제4,666,828호; 미국 특허 제4,683,202호; 미국 특허 제4,801,531호; 미국 특허 제5,192,659호, 미국 특허 제5,272,057호, 미국 특허 제5,882,864호, 및 미국 특허 제6,218,529호에 제시되고 본 명세서에 참조에 의해 인용되는 바와 같은 방법이 사용될 수 있다. mRNA 발현을 평가하기 위한 원위치 혼성화 기법의 예는 원위치 형광 혼성화(FISH)일 것이다(문헌 [Angerer (1987) Meth. Enzymol., 152: 649] 참조).
- [0112] 일반적으로, 원위치 혼성화는 다음 주요 단계를 포함한다: (1) 분석할 조직의 고정; (2) 표적 핵산의 접근성을 증가시키고 비특이적 결합을 감소시키기 위한 샘플의 혼성화전 처리; (3) 생물학적 구조체 또는 조직에서의 핵산에 대한 핵산 혼합물의 혼성화; (4) 혼성화에서 결합되지 않은 핵산 단편을 제거하기 위한 혼성화-후 세척, 및 (5) 혼성화된 핵산 단편의 검출. 이러한 적용에 사용되는 프로브는 전형적으로, 예를 들어 방사성동위원소 또는 형광 리포터로 표지된다. 바람직한 프로브는 엄격한 조건(stringent condition) 하에서 표적 핵산(들)과의 특이적 혼성화가 가능하도록 충분히 긴, 예를 들어 약 50개, 100개, 또는 200개 뉴클레오티드 내지 약 1000개 이상의 뉴클레오티드이다. FISH를 수행하기 위한 표준 방법은 문헌[Ausubel, F.M. et al., eds. (2004) Current Protocols in Molecular Biology, John Wiley & Sons Inc] 및 문헌[Fluorescence In Situ Hybridization: Technical Overview by John M. S. Bartlett in Molecular Diagnosis of Cancer, Methods and Protocols, 2nd ed.; ISBN: 1-59259-760-2; March 2004, pps. 077-088; Series: Methods in Molecular Medicine]에 기재되어 있다.

- [0113] 유전자 발현 프로파일링을 위한 방법은 문헌[DePrimo et al. (2003), *BMC Cancer*, 3:3]에 기재되어 있다. 간단히, 프로토콜은 다음과 같다: 이중-가닥 cDNA를 총 RNA로부터, 첫 번째-가닥 cDNA 합성을 프라임링하기 위한 (dT)24 올리고머(서열번호 38: tttttttttt tttttttttt tttt)를 사용하여 합성하고, 이어서 무작위 헥사머 프라임어를 이용하여 두 번째 가닥 cDNA를 합성한다. 이중-가닥 cDNA는 비오틴닐화 리보뉴클레오티드를 사용한 cRNA의 시험관 내 전사를 위한 주형으로서 사용된다. cRNA는 Affymetrix(미국 캘리포니아주 산타 클라라 소재)에 의해 설명된 프로토콜에 따라 화학적으로 단편화되고, 이어서, Human Genome Array에서 발새 혼성화된다.
- [0114] 대안으로서, mRNA로부터 발현된 단백질 산물은 종양 샘플의 면역조직화학, 미량정량관을 이용한 고체상 면역분석, 웨스턴 블로팅, 2차원 SDS-폴리아크릴아미드 겔 전기영동, ELISA, 유세포 분석 및 특정 단백질의 검출을 위한 당업계에 알려진 다른 방법에 의해 분석될 수 있다. 검출 방법은 부위-특이적 항체의 사용을 포함할 것이다. 당업자는 FGFR, 및/또는 VEGFR의 상향조절의 검출, 또는 FGFR, 및/또는 VEGFR 변종 또는 돌연변이체의 검출을 위한 이러한 잘 알려진 기법 모두가 본 경우에 적용 가능할 것임을 인식할 것이다.
- [0115] FGFR과 같은 단백질의 비정상적 수준은 표준 효소 분석, 예를 들어 본 명세서에 기재되어 있는 분석을 사용하여 측정될 수 있다. 활성화 또는 과발현 또한 조직 샘플, 예를 들어 종양 조직에서 검출될 수 있을 것이다. Chemicon International로부터의 분석과 같은 것으로 티로신 키나제 활성을 측정함으로써. 관심 대상의 티로신 키나제가 샘플 용해물로부터 면역침전되고 이의 활성이 측정될 것이다.
- [0116] 이소형을 포함하는 FGFR의 과발현 또는 활성화의 측정을 위한 대안적인 방법은 미세혈관 밀도의 측정을 포함한다. 이것은, 예를 들어 문헌[Orre and Rogers (*Int J Cancer* (1999), 84(2) 101-8)]에 의해 기재되어 있는 방법을 사용하여 측정될 수 있다. 분석 방법은 또한 마커의 사용을 포함한다.
- [0117] 이에 따라, 이들 기법 모두는 또한 본 발명의 화합물로 치료하는 데 특히 적합한 종양을 확인하는 데 사용될 수 있다.
- [0118] 얼다피티닙은 유전자 변경된 FGFR, 특히 돌연변이된 FGFR을 갖는 환자의 치료에서 특히 유용하다. 특정 실시형태에서, 요로상피세포암종은 FGFR2 유전자 변경 또는 FGFR3 유전자 변경에 대해 감수성이다. 특정 실시형태에서, FGFR2 또는 FGFR3 유전자 변경은 FGFR3 유전자 돌연변이 또는 FGFR2 또는 FGFR3 유전자 융합이다. 일부 실시형태에서, FGFR3 유전자 돌연변이는 R248C, S249C, G370C, Y373C 또는 이들의 임의의 조합이다. 추가 실시형태에서, FGFR2 또는 FGFR3 유전자 융합은 FGFR3-TACC3, FGFR3-BAIAP2L1, FGFR2-BICC1, FGFR2-CASP7 또는 이들의 임의의 조합이다.
- [0119] *약제학적 조성물 및 투여 경로*
- [0120] 이의 유용한 약학적 특성을 고려하여, 일반적으로 FGFR 저해제, 더 구체적으로는 얼다피티닙은 투여 목적을 위해 다양한 약제학적 형태로 제형화될 수 있다.
- [0121] 일 실시형태에서, 약제학적 조성물(예를 들어, 제형)은 하나 이상의 약제학적으로 허용 가능한 담체, 보조제, 부형제, 희석제, 충전제, 완충제, 안정화제, 보존제, 활택제, 또는 해당 분야의 당업자에게 잘 알려진 다른 물질 및 선택적으로 다른 치료제 또는 예방제와 함께 적어도 하나의 본 발명의 활성 화합물을 포함한다.
- [0122] 약제학적 조성물을 제조하기 위하여, 일반적으로 FGFR 저해제, 더 구체적으로는 얼다피티닙의 유효량은 약제학적으로 허용 가능한 담체와의 친밀한 혼합물로 조합되며, 이러한 담체는 투여에 요망되는 제제의 형태에 따라 매우 다양한 형태를 취할 수 있다. 약제학적 조성물은 경구, 비경구, 국소, 비강내, 눈, 귀, 직장, 질내, 또는 경피 투여에 적절한 임의의 형태일 수 있다. 이들 약제학적 조성물은, 바람직하게는 경구, 직장, 경피 투여에, 또는 비경구 주사에 의한 투여에 적합한 단위 투여 형태가 바람직하다. 예를 들어, 조성물을 경구 투여 형태로 제조함에 있어서, 통상의 약제학적 매질 중 임의의 것, 예를 들어 현탁액, 시럽, 엘릭서 및 용액과 같은 경구 액체 제제의 경우 물, 글리콜, 오일, 알코올 등; 또는 산제, 환제, 캡슐 및 정제의 경우 전분, 당, 카올린, 활택제, 결합제, 붕해제 등과 같은 고체 담체가 이용될 수 있다.
- [0123] 본 발명의 약제학적 조성물, 특히, 캡슐 및/또는 정제는 1종 이상의 약제학적으로 허용 가능한 부형제(약제학적으로 허용 가능한 담체), 예컨대, 붕해제, 희석제, 충전제, 결합제, 완충제, 윤활제, 활택제, 증점제, 감미제, 향미제, 착색제, 보존제 등을 포함할 수 있다. 일부 부형제는 여러 용도로 사용될 수 있다.
- [0124] 적합한 붕해제는 큰 팽창 계수를 갖는 것이다. 이의 예는 친수성, 불용성 또는 불량하게 수용성인 가교된 중합체, 예컨대, 크로스포비돈(가교된 폴리비닐피롤리돈) 및 크로스카멜로스 나트륨(가교된 카복시메틸셀룰로스나트륨)이다. 본 발명에 따른 정제 중 붕해제의 양은 편리하게는 약 2.5 내지 약 15% w/w, 바람직하게는 약 2.5 내

지 7% w/w의 범위, 특히, 약 2.5 내지 5% w/w의 범위일 수 있다. 봉해제는 이들의 특성에 따라 대량으로 사용될 때 지속 방출 제형을 수득하기 때문에, 희석제 또는 충전제로 불리는 비활성 물질로 이들을 희석하는 것이 유리하다.

[0125] 다양한 물질이 희석제 또는 충전제로서 사용될 수 있다. 예는 락토스 일수화물, 무수 락토스, 수크로스, 텍스트로스, 만니톨, 소르비톨, 전분, 셀룰로스(예를 들어, 미정질 셀룰로스(Avicel™), 규화 미정질 셀룰로스), 이수화된 또는 무수 이염기성 인산칼슘, 및 당업계에 공지된 다른 것, 및 이들의 혼합물(예를 들어, Microcelac™로서 상업적으로 입수 가능한 미정질 셀룰로스(25%)와 락토스 일수화물(75%)의 분무 건조 혼합물)이다. 미정질 셀룰로스 및 만니톨이 바람직하다. 본 발명의 약제학적 조성물 중 희석제 또는 충전제의 총량은 편리하게는 약 20% 내지 약 95% w/w의 범위이고, 바람직하게는 약 55% 내지 약 95% w/w, 또는 약 70% 내지 약 95% w/w, 또는 약 80% 내지 약 95% w/w, 또는 약 85% 내지 약 95%의 범위일 수 있다.

[0126] 윤활제 및 활택제는 특정 투약 형태의 제조에서 사용될 수 있으며, 보통 정제를 생성할 때 사용될 것이다. 윤활제 및 활택제의 예는 수소화된 식물성 오일, 예를 들어, 수소화된 면실유, 스테아르산마그네슘, 스테아르산, 라우릴황산나트륨, 라우릴황산마그네슘, 콜로이드 실리카, 콜로이드 무수 실리카, 탭크, 이들의 혼합물 및 당업계에 공지된 다른 것이다. 관심 대상의 윤활제는 스테아르산마그네슘 및 스테아르산마그네슘과 콜로이드 실리카의 혼합물이며, 스테아르산마그네슘이 바람직하다. 바람직한 활택제는 콜로이드 무수 실리카이다.

[0127] 존재한다면, 활택제는 일반적으로 총 조성물 중량의 0.2 내지 7.0% w/w, 특히, 0.5 내지 1.5% w/w, 더 구체적으로는 1 내지 1.5% w/w를 포함한다.

[0128] 존재한다면, 윤활제는 일반적으로 총 조성물 중량의 0.2 내지 7.0% w/w, 특히 0.2 내지 2% w/w, 또는 0.5 내지 2% w/w, 또는 0.5 내지 1.75% w/w, 또는 0.5 내지 1.5% w/w를 포함한다.

[0129] 결합제는 선택적으로 본 발명의 약제학적 조성물에서 사용될 수 있다. 적합한 결합제는 수용성 중합체, 예컨대, 알킬셀룰로스, 예컨대, 메틸셀룰로스; 하이드록시알킬셀룰로스, 예컨대, 하이드록시메틸셀룰로스, 하이드록시에틸셀룰로스, 하이드록시프로필셀룰로스 및 하이드록시부틸셀룰로스; 하이드록시알킬 알킬셀룰로스, 예컨대, 하이드록시에틸 메틸셀룰로스 및 하이드록시프로필 메틸셀룰로스; 카복시알킬셀룰로스, 예컨대, 카복시메틸셀룰로스; 카복시알킬셀룰로스의 알칼리 금속염, 예컨대, 카복시메틸셀룰로스나트륨; 카복시알킬알킬셀룰로스, 예컨대, 카복시메틸에틸셀룰로스; 카복시알킬셀룰로스 에스테르; 전분; 펙틴, 예컨대, 카복시메틸아미로펙틴 나트륨; 키틴 유도체, 예컨대, 키토산; 이당류, 올리고당 및 다당류, 예컨대, 트레할로스, 사이클로덱스트린 및 이들의 유도체, 알긴산, 알칼리 금속 및 이들의 암모늄염, 카라기난, 갈락토만난, 트래거캔스, 한천 한천, 아라비아 고무, 구아검 및 잔탄검; 폴리아크릴산 및 이들의 염; 폴리메타크릴산, 이들의 염 및 에스테르, 메타크릴레이트 공중합체; 폴리비닐피롤리돈(PVP), 폴리비닐알코올(PVA) 및 이들의 공중합체, 예를 들어, PVP-VA이다. 바람직하게는, 수용성 중합체는 하이드록시알킬 알킬셀룰로스, 예를 들어 하이드록시프로필메틸 셀룰로스, 예를 들어, 하이드록시프로필메틸 셀룰로스 15 cp이다.

[0130] 다른 부형제, 예컨대, 착색제 및 색소가 또한 본 발명의 조성물에 첨가될 수 있다. 착색제 및 색소는 이산화티타늄 및 식품에 적합한 염료를 포함한다. 착색제 및 색소는 본 발명의 제형에서 선택성 성분이지만, 착색제가 사용될 때, 총 조성물 중량을 기준으로 최대 3.5% w/w의 양으로 존재한다.

[0131] 향미제는 조성물에서 선택적이며, 합성 향미 오일 및 향미 방향제 또는 천연 오일, 식물 잎, 꽃, 열매 등으로부터의 추출물 및 이들의 조합물로부터 선택될 수 있다. 이들은 계피유, 윈터그린유, 페퍼민트유, 베이유, 아니스유, 유칼립투스, 타미유를 포함할 수 있다. 또한 바닐라, 레몬, 오렌지, 포도, 라임 및 자몽을 포함하는 시트러스 오일, 및 사과, 바나나, 배, 복숭아, 딸기, 라즈베리, 체리, 자두, 파인애플, 살구 등을 포함하는 과일 에센스가 향미제로서 유용하다. 향미제의 양은 목적하는 감각 수용성 효과를 포함하는 다수의 인자에 따라 다를 수 있다. 일반적으로 향미제는 약 0% 내지 약 3%(w/w)의 양으로 존재할 것이다.

[0132] 포름알데히드 스캐빈저는 포름알데히드를 흡수할 수 있는 화합물이다. 이들은, 예컨대, 포름알데히드 스캐빈저와 포름알데히드 사이에 하나 이상의 가역적 또는 비가역적 결합을 형성하도록, 포름알데히드와 반응성인 질소 중심을 포함하는 화합물을 포함한다. 예를 들어, 포름알데히드 스캐빈저는 포름알데히드와 후속적으로 결합할 수 있는 쉬프(schiff) 염기를 형성하도록 포름알데히드와 반응성인 하나 이상의 질소 원자/중심을 포함한다. 예를 들어, 포름알데히드 스캐빈저는 하나 이상의 5 내지 8원 환식 고리를 형성하도록 포름알데히드와 반응성인 하나 이상의 질소 중심을 포함한다. 포름알데히드 스캐빈저는 바람직하게는 하나 이상의 아민 또는 아마이드기를 포함한다. 예를 들어, 포름알데히드 스캐빈저는 아미노산, 아미노당, 알과 아민 화합물, 또는 이들의 접합체

또는 유도체, 또는 이들의 혼합물일 수 있다. 포름알데히드 스캐빈저는 둘 이상의 아민 및/또는 아마이드를 포함할 수 있다.

- [0133] 포름알데히드 스캐빈저는, 예를 들어, 글리신, 알라닌, 세린, 트레오닌, 시스테인, 발린, 류신, 이소류신, 메티오닌, 페닐알라닌, 티로신, 아스파르트산, 글루탐산, 아르기닌, 리신, 오르니틴, 시트룰린, 타우린 피롤리신, 메글루민, 히스티딘, 아스파르탐, 프롤린, 트립토판, 시트룰린, 피롤리신, 아스파라긴, 글루타민 또는 이들의 접합체 또는 혼합물; 또는, 가능한 경우, 이들의 약제학적으로 허용 가능한 염을 포함한다.
- [0134] 본 발명의 양상에서, 포름알데히드 스캐빈저는 메글루민 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염, 특히, 메글루민 염기이다.
- [0135] 본 발명의 다른 목적은 포름알데히드 스캐빈저, 특히 메글루민, 및 얼다피티닙, 이의 약제학적으로 허용 가능한 염 또는 이의 용매화물, 특히 얼다피티닙 염기를 약제학적으로 허용 가능한 담체와 배합하고, 상기 배합물을 정제로 압축하거나, 상기 배합물을 캡슐에 충전하는 것을 특징으로 하는, 본 명세서에 기재된 바와 같은 약제학적 조성물을 특히 정제 또는 캡슐 형태로 제조하는 공정을 제공하는 것이다.
- [0136] 투여의 용이성으로 인해, 정제 및 캡슐은 가장 유리한 경우 투약 단위 형태를 나타내며, 이 경우에는 고체 약제학적 담체가 분명히 이용된다. 비경구 조성물의 경우, 다른 성분이 예컨대 용해를 돕기 위하여 포함될 수 있긴 하지만, 담체는 대개 살균수를 적어도 대부분 포함할 것이다. 예를 들어, 담체가 염수 용액, 포도당 용액 또는 염수와 포도당 용액의 혼합물을 포함하는, 주사 가능한 용액이 제조될 수 있다. 주사 가능한 현탁액도 제조될 수 있는데, 이 경우에는 적절한 액체 담체, 현탁제 등이 이용될 수 있다. 경피 투여에 적합한 조성물에서, 담체는 선택적으로 침투 향상제 및/또는 적합한 습윤제를 포함하며, 이들은 선택적으로, 피부에 유의한 유해 영향을 끼치지 않는 소량의 임의의 성질의 적합한 첨가제와 배합된다. 상기 첨가제는 피부로의 투여를 용이하게 할 수 있고/있거나 요망되는 조성물을 제조하는 데 도움을 줄 수 있다. 이들 조성물은 다양한 방식으로, 예를 들어 경피 패치로서, 스팟온(spot-on)으로서, 연고로서 투여될 수 있다. 전술한 약제학적 조성물을 투여의 용이성 및 투여량의 균일성을 위하여 단위 투여 형태로 제형화하는 것이 특히 유리하다. 본 명세서의 명세서 및 청구범위에서 사용되는 투여량 단위 형태는 단위 투여량으로서 적합한 물리적으로 별개인 단위를 말하며, 각각의 단위는 필요한 약제학적 담체와 회합하여 요망되는 치료 효과를 생성하도록 계산된 소정량의 활성 성분을 함유한다. 그러한 단위 투여 형태의 예로는 정제(분할선이 있는(scored) 또는 코팅된 정제를 포함), 캡슐, 환제, 분말 패킷, 웨이퍼, 주사가능 용액 또는 현탁액, 티스푼풀(teaspoonful), 테이블스푼풀(tablespoonful) 등, 및 이들의 분리형 멀티플(segregated multiple)이 있다.
- [0137] 전술한 약제학적 조성물을 투여의 용이성 및 투여량의 균일성을 위하여 단위 투여 형태로 제형화하는 것이 특히 유리하다. 본 명세서에서 사용되는 바와 같이, 단위 투여 형태는 일원화 투여형으로 적합한 물리적으로 분리된 단위를 말하는데, 각각의 단위는 필요한 약학적 담체와 결부되어 원하는 치료 효과를 생성하도록 계산된 소정량의 유효 성분을 포함한다. 그러한 단위 투여 형태의 예로는 정제(분할선이 있는 또는 코팅된 정제를 포함), 캡슐, 환제, 분말 패킷, 웨이퍼, 주사가능 용액 또는 현탁액, 티스푼풀, 테이블스푼풀 등, 및 이들의 분리형 멀티플이 있다. 바람직한 형태는 정제 및 캡슐이다.
- [0138] 특정 실시형태에서, FGFR 저해제는 고체 단위 투약 형태, 및 경구 투여에 적합한 고체 단위 투약 형태로 존재한다. 단위 투약 형태는 단위 용량 형태당 약 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 또는 10 mg의 FGFR 저해제 또는 이들 값 중 둘에 의해 제한되는 범위의 양, 특히 단위 용량당 3, 4 또는 5 mg을 함유할 수 있다.
- [0139] 투여 방식에 따라, 약제학적 조성물은 바람직하게 0.05 중량% 내지 99 중량%, 더 바람직하게는 0.1 중량% 내지 70 중량%, 훨씬 더 바람직하게는 0.1 중량% 내지 50 중량%의 본 발명의 화합물, 및 1 중량% 내지 99.95 중량%, 더 바람직하게는 30 중량% 내지 99.9 중량%, 훨씬 더 바람직하게는 50 중량% 내지 99.9 중량%의 약제학적으로 허용 가능한 담체를 포함할 것이며, 모든 백분율은 조성물의 총 중량을 기준으로 한다.
- [0140] 본 발명의 정제 또는 캡슐은 맛을 개선시키고 연하의 용이함 및 세련된 외관을 제공하기 위해 추가로 필름-코팅될 수 있다. 중합체성 필름-코팅 물질은 당업계에 공지되어 있다. 바람직한 필름 코팅은 용매계 필름 코팅이 아닌 수계 필름 코팅인데, 용매계 필름 코팅이 더 많은 알데히드를 함유할 수 있기 때문이다. 바람직한 필름-코팅 물질은 Opadry® II 수성 필름 코팅 시스템, 예를 들어, Opadry® II 85F, 예컨대, Opadry® II 85F92209이다. 추가적인 바람직한 필름 코팅은 환경적 수분으로부터 보호하는 수계 필름 코팅, 예컨대, 수성 수분 장벽 필름 코팅 시스템인, Readilycoat®(예를 들어, Readilycoat® D), AquaPolish® MS, Opadry® amb, Opadry® amb II이다. 바람직한 필름-코팅은 폴리에틸렌 글리콜이 없는 PVA계 즉시 방출 시스템인 고성능 수분 장벽 필름 코

팅인 Opadry® amb II이다.

- [0141] 본 발명에 따른 정제에서, 중량에 관해 필름 코팅은 바람직하게는 총 정제 중량의 약 4%(w/w) 이하를 차지한다.
- [0142] 본 발명에 따른 캡슐에 대해, 하프로멜로스(HPMC) 캡슐은 젤라틴 캡슐 이상으로 바람직하다.
- [0143] 본 발명의 양상에서, 본 명세서에 기재된 바와 같은 약제학적 조성물은, 특히 캡슐 또는 정제의 형태로, 0.5 mg 내지 20 mg 염기 당량, 또는 2 mg 내지 20 mg 염기 당량, 또는 0.5 mg 내지 12 mg 염기 당량, 또는 2 mg 내지 12 mg 염기 당량, 또는 2 mg 내지 10 mg 염기 당량, 또는 2 mg 내지 6 mg 염기 당량, 또는 2 mg 염기 당량, 3 mg 염기 당량, 4 mg 염기 당량, 5 mg 염기 당량, 6 mg 염기 당량, 7 mg 염기 당량, 8 mg 염기 당량, 9 mg 염기 당량, 10 mg 염기 당량, 11 mg 염기 당량 또는 12 mg 염기 당량의 얼다피티닙, 이의 약제학적으로 허용 가능한 염 또는 이의 용매화물을 포함한다. 특히, 본 명세서에 기재된 바와 같은 약제학적 조성물은 3 mg 염기 당량, 4 mg 염기 당량 또는 5 mg 염기 당량의 얼다피티닙, 이의 약제학적으로 허용 가능한 염 또는 이의 용매화물을 포함한다.
- [0144] 본 발명의 양상에서, 본 명세서에 기재된 바와 같은 약제학적 조성물은, 특히 캡슐 또는 정제의 형태로, 0.5 mg 내지 20 mg, 또는 2 mg 내지 20 mg, 또는 0.5 mg 내지 12 mg, 또는 2 mg 내지 12 mg, 또는 2 mg 내지 10 mg, 또는 2 mg 내지 6 mg, 또는 2 mg, 3 mg, 4 mg, 5 mg, 6 mg, 7 mg, 8 mg, 9 mg, 10 mg, 11 mg 또는 12 mg의 얼다피티닙 염기를 포함한다. 특히, 본 명세서에 기재된 바와 같은 약제학적 조성물은 3 mg, 4 mg 또는 5 mg의 얼다피티닙 염기를 포함한다. 특히, 본 명세서에 기재된 바와 같은 약제학적 조성물은 3 mg, 4 mg 또는 5 mg의 얼다피티닙 염기 및 약 0.5 내지 약 5% w/w, 약 0.5 내지 약 3% w/w, 약 0.5 내지 약 2% w/w, 약 0.5 내지 약 1.5% w/w, 또는 약 0.5 내지 약 1% w/w의 포름알데히드 스캐빈저, 특히 메글루민을 포함한다. 특히, 본 명세서에 기재된 바와 같은 약제학적 조성물은 3 mg, 4 mg 또는 5 mg의 얼다피티닙 염기 및 약 0.5 내지 약 1.5% w/w 또는 약 0.5 내지 약 1% w/w의 포름알데히드 스캐빈저, 특히 메글루민을 포함한다.
- [0145] 본 발명의 양상에서, 한 가지 초과, 예를 들어, 2가지의 본 명세서에 기재된 바와 같은 약제학적 조성물이 목적하는 용량, 예를 들어, 매일의 용량을 얻기 위해 투여될 수 있다.
- [0146] 본 발명에 따른 약제학적 조성물에서 포름알데히드 스캐빈저, 특히 메글루민의 양은 약 0.1 내지 약 10% w/w, 약 0.1 내지 약 5% w/w, 약 0.1 내지 약 3% w/w, 약 0.1 내지 약 2% w/w, 약 0.1 내지 약 1.5% w/w, 약 0.1 내지 약 1% w/w, 약 0.5 내지 약 5% w/w, 약 0.5 내지 약 3% w/w, 약 0.5 내지 약 2% w/w, 약 0.5 내지 약 1.5% w/w, 약 0.5 내지 약 1% w/w의 범위일 수 있다.
- [0147] 용어 "안전하고 유효한 양"은 개정된 연방 식품 의약품 화장품 법(Federal Food, Drug, and Cosmetic Act)(secs. 201-902, 52 Stat. 1040 et seq., as amended; 21 U.S.C. § § 321-392)에 따라, 반응의 유익보다 더 큰 위험 없이, 대상체의 생물학적 시스템에서 목적하는 생물학적 또는 의학적 반응을 유발하는 활성 성분의 양을 지칭한다. 안전성은 종종 목적하는 유익을 달성하는 데 필요한 활성 약제학적 성분의 가장 용인 가능한 용량 또는 최적의 용량을 결정하기 위해 독성 시험에 의해 측정된다.
- [0148] 안전성을 살피는 연구는 또한 약물에 대한 노출로부터 초래될 수 있는 임의의 잠재적인 이상반응을 확인하는 것을 추구한다. 효능은 종종 활성 약제학적 성분이 적절한 상황, 예컨대, 엄격하게 통제되는 임상 시험에서 시험될 때 위약 또는 다른 개입 이상으로 건강상의 유익을 입증하는지의 여부를 결정함으로써 측정된다.
- [0149] 본 명세서에서 사용되는 바와 같은 제형, 조성물 또는 성분에 대해 용어 "허용 가능한"은 치료 중인 인간의 일반적 건강에 대한 제형, 조성물 또는 성분의 유리한 효과가 어느 정도까지 이의 유해한 효과보다 실질적으로 더 크다는 것을 의미한다.
- [0150] 경구 투여에 대한 모든 제형은 이러한 투여에 적합한 투약 형태이다.
- [0151] 투약 방법 및 치료 요법
- [0152] 일반적으로 FGFR 저해제 및 구체적으로는 얼다피티닙은 이의 항-종양 활성을 발휘하는 데 충분한 양으로 투여된다. 당업자는 본 명세서에서 이하에 제시되는 시험 결과로부터 유효량을 용이하게 결정할 수 있을 것이다. 일반적으로 치료적으로 유효한 양은 0.005 mg 내지 100 mg/kg 체중일 것이고, 특히 0.005 mg 내지 10 mg/kg 체중일 것으로 고려된다. 요구되는 용량을 하루에 걸쳐 적절한 간격으로 2, 3, 4회 또는 이보다 더 많은 하위용량(sub-dose)으로 투여하는 것이 적절할 수 있다. 상기 하위용량은 예컨대 단위 투약 형태당 0.5 내지 500 mg, 특히 1 mg 내지 500 mg, 더욱 특히 10 mg 내지 500 mg의 활성 성분을 포함하는 단위 투약 형태로서 제형화될 수 있다.

- [0153] 일 양상에서, 안전하고 유효한 양의 FGFR 저해제를 요로상피세포암증을 갖는 환자에게 투여하는 단계를 포함하거나, 이런 단계로 이루어지거나, 이런 단계로 본질적으로 이루어진, 요로상피세포암증의 치료 방법이 본 명세서에 기재되되, FGFR 저해제는 경구 투여된다. 일부 실시형태에서, 일반적으로 FGFR 저해제 및 구체적으로는 엘다피티닙은 특히 1일 1회 경구 투여된다. 일부 실시형태에서, 일반적으로 FGFR 저해제 및 구체적으로는 엘다피티닙은 1일 2회 투여된다. 일부 실시형태에서, 일반적으로 FGFR 저해제 및 구체적으로는 엘다피티닙은 1일 3회 투여된다. 일부 실시형태에서, 일반적으로 FGFR 저해제 및 구체적으로는 엘다피티닙은 1일 4회 투여된다. 일부 실시형태에서, 일반적으로 FGFR 저해제 및 구체적으로는 엘다피티닙은 격일로 투여된다. 일부 실시형태에서, 일반적으로 FGFR 저해제 및 구체적으로는 엘다피티닙은 매주 투여된다. 일부 실시형태에서, 일반적으로 FGFR 저해제 및 구체적으로는 엘다피티닙은 1주 2회 투여된다. 일부 실시형태에서, 일반적으로 FGFR 저해제 및 구체적으로는 엘다피티닙은 격주로 투여된다. 일부 실시형태에서, 일반적으로 FGFR 저해제 및 구체적으로는 엘다피티닙은 지속적 1일 투약 스케줄로 경구 투여된다.
- [0154] 일반적으로, 인간에서의 본 명세서에 기재된 질환 또는 병태의 치료를 위해 사용되는 일반적으로 FGFR 저해제 및 구체적으로는 엘다피티닙의 용량은 전형적으로 1일당 약 1 내지 20 mg의 범위이다. 일부 실시형태에서, FGFR 저해제 및 구체적으로는 엘다피티닙은 1일당 약 1 mg, 1일당 약 2 mg, 1일당 약 3 mg, 1일당 약 4 mg, 1일당 약 5 mg, 1일당 약 6 mg, 1일당 약 7 mg, 1일당 약 8 mg, 1일당 약 9 mg, 1일당 약 10 mg, 1일당 약 11 mg, 1일당 약 12 mg, 1일당 약 13 mg, 1일당 약 14 mg, 1일당 약 15 mg, 1일당 약 16 mg, 1일당 약 17 mg, 1일당 약 18 mg, 1일당 약 19 mg 또는 1일당 약 20 mg의 용량으로 인간에게 경구 투여된다.
- [0155] 특정 실시형태에서, 엘다피티닙은 약 8 mg 1일 1회의 용량으로 경구 투여된다. 추가 실시형태에서, (a) 환자가 치료 개시 후 14 내지 21일에 약 5.5 mg/dl 미만인 혈청 인산염(PO_4) 수준을 나타내고; (b) 1일 1회 8 mg의 엘다피티닙의 투여가 안장애크를 초래하지 않거나; 또는 (c) 1일 1회 8 mg의 엘다피티닙의 투여가 2등급 이상의 유해반응을 초래한다면, 치료 개시의 14 내지 21일 후에 엘다피티닙의 용량은 1일 1회 8 mg에서 1일 1회 9 mg까지 증가된다.
- [0156] 특정 실시형태에서, 엘다피티닙의 용량은 1일 1회 8 mg에서 치료를 개시하고 14일 후에 1일 1회 9 mg까지 증가된다. 특정 실시형태에서, 엘다피티닙의 용량은 1일 1회 8 mg에서 치료를 개시하고 15일 후에 1일 1회 9 mg까지 증가된다. 특정 실시형태에서, 엘다피티닙의 용량은 1일 1회 8 mg에서 치료를 개시하고 16일 후에 1일 1회 9 mg까지 증가된다. 특정 실시형태에서, 엘다피티닙의 용량은 1일 1회 8 mg에서 치료를 개시하고 17일 후에 1일 1회 9 mg까지 증가된다. 특정 실시형태에서, 엘다피티닙의 용량은 1일 1회 8 mg에서 치료를 개시하고 18일 후에 1일 1회 9 mg까지 증가된다. 특정 실시형태에서, 엘다피티닙의 용량은 1일 1회 8 mg에서 치료를 개시하고 19일 후에 1일 1회 9 mg까지 증가된다. 특정 실시형태에서, 엘다피티닙의 용량은 1일 1회 8 mg에서 치료를 개시하고 20일 후에 1일 1회 9 mg까지 증가된다.
- [0157] 일 실시형태에서, 엘다피티닙은 10 mg의 용량으로 투여된다. 일 실시형태에서, 엘다피티닙은 10 mg의 용량으로 간헐적으로 투여된다. 일 실시형태에서, 엘다피티닙은 10 mg의 용량으로, 7일 온(on)/7일 오프(off)로 간헐적으로 투여된다.
- [0158] 일 실시형태에서, 엘다피티닙은 8 mg의 용량으로, 구체적으로 1일 1회 8 mg의 용량으로 투여된다. 일 실시형태에서, 엘다피티닙은, 혈청 인산염 수준(예를 들어, 혈청 인산염 수준은 < 5.5 mg/dl이거나, < 7 mg/dl이거나 7 mg/dl 내지 ≤ 9 mg/dl의 범위에거나 ≤ 9 mg/dl임)에 따라, 그리고 관찰된 치료-관련 이상반응에 따라 9 mg까지 증량되는(uptitrate) 옵션을 가지고서, 8 mg의 용량으로, 구체적으로 일일 1회 8 mg의 용량으로 투여된다. 실시형태에서, 증량할지의 여부를 결정하기 위한 혈청 인산염 용량은 엘다피티닙 치료의 제1 주기 동안의 치료일에, 특히 엘다피티닙 투여의 제14일 \pm 2일에, 더 특히 제14일에 측정된다.
- [0159] 실시형태에서, 본 명세서에 사용된 치료 주기는 28일 주기이다.
- [0160] 일 실시형태에서, 목적하는 용량은 단회 용량으로, 또는 동시에 (또는 단기간에 걸쳐) 또는 적절한 간격으로 투여되는 분할된 용량으로, 예를 들어, 1일 2회, 3회, 4회 또는 이보다 더 많은 하위용량으로 편리하게 주어질 수 있다. 일부 실시형태에서, FGFR 저해제는 1일 1회 동시에(또는 단기간에 걸쳐) 투여되는 분할 용량으로 편리하게 제공된다. 일부 실시형태에서, FGFR 저해제는 1일 2회 동일한 부분으로 투여되는 분할 용량으로 편리하게 제공된다. 일부 실시형태에서, FGFR 저해제는 1일 3회 동일한 부분으로 투여되는 분할 용량으로 편리하게 제공된다. 일부 실시형태에서, FGFR 저해제는 1일 4회 동일한 부분으로 투여되는 분할 용량으로 편리하게 제공된다.
- [0161] 특정 실시형태에서, 1일 과정에 걸쳐 분획 단위 투약량으로 전달되는 FGFR 저해제의 총량이 총 1일 투약량을 제

공하도록, 목적하는 용량은 1일 과정 전체적으로 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 또는 10분획 단위 투약량으로 전달될 수 있다.

- [0162] 일부 실시형태에서, 인간에게 제공되는 FGFR 저해제의 양은 질환 및 질환 또는 병태의 중증도, 및 인간의 동일성(예를 들어, 체중) 및 (적용 가능하다면) 투여되는 특정 추가적인 치료제와 같지만, 이들로 제한되지 않는 인자에 따라 다르다.
- [0163] 추가 실시형태에서, 환자는 요로상피세포암종의 치료를 위해 적어도 한 가지의 사전 요법을 받는다. 일부 실시형태에서, 요로상피세포암종의 치료를 위한 적어도 한 가지의 사전 요법은 백금-함유 화학요법이다. 특정 실시형태에서, 요로상피세포암종은 적어도 한 가지 계통의 백금-함유 화학요법 동안에 또는 후에 진행된다. 추가 실시형태에서, 백금-함유 화학요법은 선행보조 백금-함유 화학요법 또는 보조 백금-함유 화학요법이다. 또한 추가 실시형태에서, 요로상피세포암종은 적어도 한 가지 계통의 선행보조 백금-함유 화학요법 또는 보조 백금-함유 화학요법 후 12개월 동안에 또는 12개월 이내에 진행된다.
- [0164] 또한 추가 실시형태에서, 얼다피티닙은: (a) 강한 CYP2C9 저해제 또는 CYP3A4 저해제인 의약; (b) 강한 CYP2C9 유도제 또는 CYP3A4 유도제인 의약; (c) 중간의 CYP2C9 유도제 또는 CYP3A4 유도제인 의약; 또는 (d) 혈청 인산염 수준-변경제인 의약과 공동 투여되지 않는다. 특정 실시형태에서, 얼다피티닙은 강한 CYP2C9 저해제 또는 CYP3A4 저해제인 의약과 공동투여되지 않는다. 특정 실시형태에서, 얼다피티닙은 강한 CYP2C9 저해제인 의약과 공동투여되지 않는다. 특정 실시형태에서, 얼다피티닙은 강한 CYP3A4 저해제인 의약과 공동투여되지 않는다. 특정 실시형태에서, 얼다피티닙은 강한 CYP2C9 유도제 또는 CYP3A4 유도제인 의약과 공동 투여되지 않는다. 특정 실시형태에서, 얼다피티닙은 강한 CYP2C9 유도제인 의약과 공동투여되지 않는다. 특정 실시형태에서, 얼다피티닙은 강한 CYP3A4 유도제인 의약과 공동투여되지 않는다. 특정 실시형태에서, 얼다피티닙은 중간의 CYP2C9 유도제 또는 CYP3A4 유도제인 의약과 공동 투여되지 않는다. 특정 실시형태에서, 얼다피티닙은 중간의 CYP2C9 유도제인 의약과 공동 투여되지 않는다. 특정 실시형태에서, 얼다피티닙은 중간의 CYP3A4 유도제인 의약과 공동 투여되지 않는다. 특정 실시형태에서, 얼다피티닙은 혈청 인산염 수준-변경제인 의약과 공동 투여되지 않는다.
- [0165] 특정 실시형태에서, 얼다피티닙은: (a) CYP3A4 기질인 의약; (b) OCT2 기질인 의약; 또는 (c) P-당단백질(P-gp) 기질인 의약과 공동 투여되지 않는다. 특정 실시형태에서, 얼다피티닙은 CYP3A4 기질인 의약과 공동 투여되지 않는다. 특정 실시형태에서, 얼다피티닙은 OCT2 기질인 의약과 공동 투여되지 않는다. 특정 실시형태에서, 얼다피티닙은 당단백질(P-gp) 기질인 의약과 공동 투여되지 않는다.
- [0166] 강한 CYP3A4 저해제의 비제한적 예는 보셉프레비르, 아프레피탄트, 클래리트로마이신, 코니밥탄, 자몽 주스, 인디나비르, 로피나비르 이트라코나졸, 미베프라딜 케토코나졸, 네파조돈, 리토나비르, 포사코나졸, 델피나비르, 사퀴나비르, 코니밥탄, 텔라프레비르, 보셉프레비르, 텔리트로마이신, 클래리트로마이신, 보리코나졸, 클로트리마졸, 딜티아젠프, 에리트로마이신, 플루코나졸, 베라파밀 및 트롤레안도마이신을 포함한다.
- [0167] 중간 내지 강한 CYP3A4 유도제의 비제한적 예는 아바시마이브, 성요한풀(John's wort), 카르바마제핀, 에파비렌즈, 페니토인, 에트라비린, 보센탄, 나프실린, 리팜핀, 모다피닐, 리파부틴 및 바르비투레이트를 포함한다.
- [0168] 강한 CYP2C9 저해제의 비제한적 예는 플루코나졸이다.
- [0169] CYP2C9 유도제의 비제한적 예는 카바미아제핀, 리팜핀, 엔잘루타마이드, 세코바르비탈, 제비라핀, 성요한풀 및 페노바르비탈을 포함한다.
- [0170] *키트/제조 물품*
- [0171] 본 명세서에 기술된 이용 방법에서 사용하기 위한 키트 및 제조 물품이 또한 기재된다. 이러한 키트는 본 명세서에 개시된 약제학적 조성물의 하나 이상의 투약량을 반도록 구획화된 패키지 또는 용기를 포함한다. 적합한 용기는, 예를 들어, 보틀을 포함한다. 일 실시형태에서, 용기는 유리 또는 플라스틱과 같은 다양한 재료로 형성된다.
- [0172] 본 명세서에 제공된 제조 물품은 패키징 재료를 포함한다. 의약품의 패키징에 사용하기 위한 패키징 재료는 예를 들어 미국 특허 제5,323,907호, 제5,052,558호 및 제5,033,252호의 것을 포함한다. 의약품 패키징 재료의 예는 블리스터 팩, 보틀, 튜브, 백, 용기, 보틀, 및 선택된 제형 및 의도된 투여 양식 및 치료에 적합한 임의의 패키징 재료를 포함하지만, 이들로 제한되는 것은 아니다.
- [0173] 전형적으로 키트는 내용물을 열거하는 라벨 및/또는 사용 설명서, 및 사용 설명서와 함께 패키지 삽입물을 포함

한다. 지침의 세트가 또한 전형적으로 포함된다.

- [0174] 일 실시형태에서, 라벨은 용기 상에 있거나 용기와 결합되어 있다. 일 실시형태에서, 라벨은, 라벨을 형성하는 문자, 숫자 또는 다른 캐릭터가 용기 그 자체로 에칭되거나 용기에 몰딩되거나 부착될 경우 용기 상에 있는 것이며, 또한 용기를 유지하고 있는 리셉터클(receptacle) 또는 캐리어 내에 라벨이 존재할 경우, 예를 들어, 패키지 인서트로서 존재할 경우 라벨은 용기와 결부된 것이다.
- [0175] 일 실시형태에서, 라벨은 내용물이 특정한 치료적 용도에 사용되어야 함을 나타내기 위하여 사용된다. 또한, 라벨은 본 명세서에 기재된 방법에서와 같이, 내용물의 사용에 대한 지시를 나타낸다.
- [0176] 특정한 실시형태에서, 약제학적 조성물은 본 명세서에 제공된 화합물을 함유하는 1개 이상의 단위 투약 형태를 포함하는 팩 또는 디스펜서 디바이스 형태로 제시된다. 팩은 예를 들어 금속 또는 플라스틱 포일, 예컨대 블리스터 팩을 포함한다. 일부 실시형태에서, 팩 또는 디스펜서 디바이스는 투여에 대한 지침을 동반한다. 일 실시형태에서, 팩 또는 디스펜서는 의약품의 제조, 사용 또는 판매를 규제하는 정부 기관에 의해 규정된 형태의 용기와 결부된 통지서를 또한 동반하며, 상기 통지서는 인간 투여용 또는 수의학적 투여용 약물의 형태에 대한 상기 기관에 의한 승인을 반영한다. 이러한 통지서는 예를 들어 처방약에 대한 미국 식품의약국에 의해 승인된 라벨링, 또는 승인된 제품에 대한 삽입물이다. 일 실시형태에서, 상용성의 약제학적 담체 중에 제형화된 본 명세서에 제공된 화합물을 함유하는 조성물이 또한 제조되며, 적절한 용기 내에 넣어지고, 지시된 병태의 치료용으로 라벨링된다.
- [0177] *판매 방법*
- [0178] 얼다피티닙을 포함하는 승인된 의약품을 판매하는 방법이 본 명세서에 제공되며, 상기 방법은 이러한 의약품을 판매하는 단계를 포함하되, 이러한 의약품에 대해 대조약 목록에 대한 의약품 라벨은 요로상피세포암종을 치료하기 위한 지침을 포함한다. 특정 실시형태에서, 의약품은 ANDA 의약품, 신약보충허가신청서 의약품 또는 505(b)(2) 의약품이다.
- [0179] 용어 "의약품" 또는 "승인된 의약품"은 정부 권한, 예를 들어, 미국 식품의약국 또는 다른 국가에서의 유사한 권한에 의해 적어도 한 가지 적응증에 대한 판매용으로 승인된 활성 약제학적 성분을 함유하는 제품이다.
- [0180] 용어 "대조약 목록(RLD)"은 새로운 제너릭(generic) 형태가 생물학적 동등물이라는 것을 나타내도록 비교되는 의약품이다. 21 CFR 314.3(b)) 이는 또한 완성된 문서에 기반하여 유럽 연합 회원국에 의해 또는 위원회에 의해 판매 권한이 부여된 의약품, 즉, Directive 2001/83/EC의 Articles 8(3), 10a, 10b 또는 10c에 따른 품질, 전 임상 및 임상 데이터의 제출에 의해 그리고 보통 적절한 생체 이용 가능성 연구의 제출을 통한 생물학적 동등성의 입증에 의해 제너릭/하이브리드 의약품에 대한 판매 허가의 적용에 참조하는 의약품이다.
- [0181] 미국에서, 제너릭 동등물을 판매하기 위한 승인을 추구하는 회사는 이의 미국 약식 신약허가신청(Abbreviated New Drug Application: ANDA)에서의 RLD를 언급하여야 한다. 예를 들어, ANDA 신청인은 이전에 승인된 의약품, 즉, RLD가 안전하고 효과적이며, 특히, 제안된 제너릭 의약품이 특정 방법에서 RLD와 동일하다는 것을 입증하여야 한다는 FDA의 발견에 따른다. 구체적으로는, 제한적 예외가 있지만, ANDA가 제출된 의약품은, 특히, 동일한 활성 성분(들), 사용 조건, 투여 경로, 투약 형태, 강도 및 (특정 허용 가능한 차이가 있는) RLD로서의 라벨링을 가져야 한다. RLD는, ANDA 출원인이 이의 제안된 ANDA 의약품이 특징들 중에서도 활성 성분(들), 투약 형태, 투여 경로, 강도, 표지, 및 사용 조건에 대해 동일하다는 것을 나타내어야 하는 열거된 약물이다. 전자 Orange Book에, RLD에 대한 칼럼 및 기준 표준에 대한 칼럼이 있다. Orange Book의 인쇄 형태에서, RLD 및 참조 표준은 특정 기호에 의해 확인된다. 승인된 적합성 신청서에 기반한 ANDA(신청된 ANDA)에 대해, 대조약 목록은 일반적으로 승인된 적합성 신청서에 언급된 열거 약물이다.
- [0182] 참조 표준은 ANDA의 승인을 추구하는 신청인이 승인에 필요한 생체내 생물학적 동등성 연구를 수행하는 데 사용해야 하는 FDA에 의해 선택된 의약품이다. FDA는 일반적으로 ANDA 신청인이 생체내 생물학적 동등성 시험에 사용해야 하는 단일 참조 표준을 선택한다. 보통, FDA는 참조 표준으로서 대조약 목록을 선택할 것이다. 그러나, 일부 예에서(예를 들어, 대조약 목록이 판매에서 철회되고, FDA가 이것이 안전성 또는 유효성의 이유로 철회하지 않았음을 결정하고, FDA가 참조 표준으로서 ANDA를 선택한 경우), 대조약 목록 및 참조 표준은 상이할 수 있다.
- [0183] FDA는 처방 의약품(Prescription Drug Product), OTC 의약품 및 중단 의약품 목록(Discontinued Drug Product List)의 대조약 목록을 확인한다. 대조약 목록으로서 확인된 열거 약물은 신청인이 ANDA의 승인을 받을 때 신뢰할 수 있는 의약품을 나타낸다. FDA는 적절하다면, 처방 의약품, OTC 의약품, 및 중단 의약품 목록에서 확인된

대조약 목록을 주기적으로 업데이트하고자 한다.

- [0184] FDA는 또한 처방 의약품 및 OTC 의약품 목록에서 참조 표준을 확인한다. 참조 표준으로서 확인된 열거된 약물은 승인에 필요한 임의의 생체내 생물학적 동등성 연구를 수행할 목적을 위한 적절한 비교기로서 이 당시의 FDA의 최선의 판단을 나타낸다.
- [0185] 일부 예에서, FDA가 대조약 목록으로서 열거 약물을 지정하지 않은 때, 이러한 열거 약물은 제너릭 경쟁으로부터 보호될 수 있다. FDA가 신청인이 복제하고자 하는 의약품에 대한 대조약 목록을 표기하지 않았다면, 잠재적 신청인은 FDA에 해당 의약품에 대한 대조약을 지정하도록 요청할 수 있다.
- [0186] FDA는 자체 주도로, 새로운 참조 표준을 선택할 수 있으며, 이렇게 하면, 예를 들어, 참조 표준으로서 현재 선택된 열거 약물이 안전성 및 효능 이외의 이유로 판매가 철회된 경우에, 제너릭 약물에 대한 적용이 제출되고 평가될 수 있게 할 것이다.
- [0187] FD&C Act 하에 의약품에 대한 상이한 약식 승인 경로(abbreviated approval pathway)는 FD&C Act(각각 21 U.S.C. 355(j) 및 21 U.S.C. 23 355(b)(2))의 부분 505(j) 및 505(b)(2)에 기재된 약식 승인 경로를 포함한다.
- [0188] FDA(본 명세서에 참조에 의해 인용된 <https://www.fda.gov/downloads/Drugs/GuidanceComplianceRegulatoryInformation/Guidances/UCM579751.pdf>)에 따르면, NDA 및 ANDA는 다음의 4가지 범주로 분할될 수 있다:
- [0189] (1) "독립형 NDA"는 신청인에 의해 수행되거나 신청인을 위해 수행되거나 또는 신청인이 참조 또는 사용 권한이 있는 안전성 및 유효성 연구의 완전한 보고를 포함하는 FD&C Act의 부분 505(b)(1) 하에 제출되고, 부분 505(c) 하에 승인된 신청서이다.
- [0190] (2) 505(b)(2) 신청서는 안전성 및 유효성 연구의 완전한 보고를 포함하는 FD&C Act의 부분 505(b)(1) 하에 제출되고, 부분 505(c) 하에 승인된 NDA이며, 여기서 승인에 필요한 정보의 적어도 일부는 신청인이 수행하지 않았거나 신청인이 참조 또는 사용 권한을 얻지 못한 연구로부터 유래된다.
- [0191] (3) ANDA는 FD&C Act의 부분 505(j) 하에 제출되고 승인된 이미 승인된 의약품의 복제를 위한 신청서이다. ANDA는 이미 승인된 의약품, 즉, 대조약 목록(RLD)이 안전하고 유효하다는 FDA의 소견에 따른다. ANDA는 일반적으로, 제안된 제너릭 제품이(a) 활성 성분(들), 사용 조건, 투여 경로, 투약 형태, 강도 및 라벨링에 대해 RLD와 동일하고(특정 허용 가능한 차이가 있음), (b) RLD와 생물학적으로 등가라는 것을 나타내는 정보를 포함하여야 한다. 제안된 제품의 안전성 및 유효성을 확립하기 위해 연구가 필요하다면, ANDA가 제출되지 않을 수도 있다.
- [0192] (4) 신청된 ANDA는 (하나 초과 활성 성분을 갖는 제품에서) 이의 투약 형태, 투여 경로, 강도 또는 활성 성분이 RLD와 상이하고 FDA가, FD&C Act의 부분 505(j)(2)(C)(적합성 신청) 하에 제출된 신청에 반응하여, 제안된 의약품의 안전성 및 유효성을 확립하기 위한 연구가 필요하지 않다는 것을 결정한, 의약품에 대한 ANDA의 유형이다.
- [0193] Hatch-Waxman 수정안의 기초가 되는 과학적 전제는 FD&C Act의 부분 505(j) 하에 ANDA에서 승인된 의약품이 이의 RLD와 치료적으로 동등한 것으로 추정된다는 것이다. 치료적 등가물로서 분류되는 제품은 라벨링에 명시된 조건 하에서 환자에게 투여될 때 대체 제품이 처방된 제품과 동일한 임상 효과 및 안전성 프로파일을 생성할 것이라는 완전한 기대로 대체될 수 있다. ANDA와 대조적으로, 505(b)(2) 적용은 제안된 제품의 특징에 따라 더 큰 유연성을 가능하게 한다. 505(b)(2) 신청서가 승인 시 참조하는 목록의 약물과 치료적으로 동등한 등급일 필요는 없을 것이다.
- [0194] 유럽에서, 신청인은 ANDA 또는 sNDA 의약품과 동일한 이의 제너릭/하이브리드 의약품에 대한 신청서 형태에, 다음과 같은 RLD와 동의어인 참조 의약품(제품명, 강도, 약제학적 형태, MAH, 첫 번째 승인, 회원국/커뮤니티)을 확인한다:
- [0195] 1. 유럽 약제 법안에서 정해진 데이터 보호 기간이 만료되었다는 것을 입증하는 근거로서 사용된 EEA에서 승인되는, 또는 승인된 의약품. 데이터 보호 기간의 만료를 계산하는 목적을 위해 확인된 이런 참조 의약품은 제너릭/하이브리드 의약품과 상이한 강도, 약제학적 형태, 투여 경로 또는 제시를 위한 것일 수 있다.
- [0196] 2. 제너릭/하이브리드 신청서에서 상호 참조되는 의약품(제품명, 강도, 약제학적 형태, MAH, 판매 허가 번호). 이 대조 의약품은 데이터 보호 기간의 만료를 계산하기 위해 확인한 대조 의약품과는 별개의 절차를 통해 그리

고 상이한 명칭 하에 승인될 수 있다. 이 대조 의약품의 제품 정보는 원칙적으로 제너릭/하이브리드 의약품에 대해 요구되는 제품 정보의 기초가 된다.

- [0197] 3. (적용되는 경우) 생물학적 동등성 연구(들)에 대해 사용되는 의약품(제품명, 강도, 약제 형태, MAH, 공급원 회원국).
- [0198] 용어 "대조약에 대한 치료적 등가물"은 의약품이 제너릭 등가물, 즉, 대조약 제품 목록의 약제학적 등가물이며, 이렇게 해서, FDA에 의해 대조약 제품 목록과 동등한 AB 치료로 등급화되고, 이에 의해 실제 또는 잠재적 생물학적 동등성 문제가 생물학적 동등성을 뒷받침하는 적합한 생체내 및/또는 시험관내 증거에 의해 해결되었다는 것을 의미한다.
- [0199] "약제학적 등가물"은 대조약과 동일한 활성 약물 성분의 동일한 양을 함유하는 동일한 투약 형태 및 투여 경로(들)의 의약품을 의미한다.
- [0200] FDA는 다음의 일반 기준을 충족하는 치료적 등가물로서 분류한다: (1) 이들은 안전하고 유효한 것으로 승인되고; (2) 이들이(a) 동일한 투약 형태 및 투여 경로에서 동일한 활성 약물 성분의 동일한 양을 함유하며, 그리고 (b) 강도, 품질, 순도 및 정체의 공정서 또는 다른 적용 가능한 표준을 충족한다는 점에서 약제학적으로 동일하고; (3) 이들은 (a) 공지된 또는 잠재적인 생물학적 동등성 문제가 존재하지 않으며, 허용 가능한 시험관내 표준을 충족시키거나, 또는 (b) 이러한 공지된 또는 잠재적 문제가 존재하지 않는다면, 이들은 적절한 생물학적 동등성 표준을 충족시키는 것으로 나타난다는 점에서 생물학적 등가물이고; (4) 이들은 적절하게 라벨링되며; 그리고 (5) 이들은 현행 우수 제조관리기준(Current Good Manufacturing Practice regulation)에 따라 제조된다.
- [0201] "생물학적 등가물" 또는 "생물학적 동등성"은 적절하게 설계된 연구에서 유사한 조건 하에 동일한 물 용량으로 투여될 때 약제학적 등가물 또는 약제학적 대안물 중의 활성 성분 또는 활성 모이어티가 약물 작용 부위에서 이용 가능하게 되는 등급 및 정도에 유의미한 차이가 존재하지 않는 것이다. FD&C Act의 부분 505 (j)(8)(B)는 시험 및 대조약 목록이 생물학적 등가물로 간주되는 조건의 하나의 세트를 기재한다:
- [0202] [시험] 약물의 흡수 속도 및 정도 단일 용량 또는 다회 용량 중 하나로 유사한 실험 조건 하에 동일한 물 용량의 치료적 성분으로 투여될 때 [대조] 약물의 흡수 속도 및 정도와 유의미한 차이를 나타내지 않거나; 또는
- [0203] [시험] 약물의 흡수 정도 단일 용량 또는 다회 용량 중 하나로 유사한 실험 조건 하에 동일한 물 용량의 치료적 성분으로 투여될 때 [대조] 약물의 흡수 정도와 유의미한 차이를 나타내지 않고, 약물 흡수 속도에서 [대조] 약물로부터의 차이는 의도적이며, 이의 제안된 라벨링에 반영되며, 만성 사용에 대한 유효 신체 약물 농도의 달성에 필수적이지 않으며, 약물에 대해 의학적으로 중요하지 않은 것으로 간주된다.
- [0204] 이들 상기 방법이 적용 가능하지 않은 경우(예를 들어, 혈류에 흡수되는 것으로 의도되지 않는 의약품에 대해), 생물학적 동등성을 입증하기 위한 다른 과학적으로 타당한 생체내 또는 시험관내 시험 방법이 적절할 수 있다.
- [0205] 예를 들어, 생물학적 동등성은 때때로, 시험관내 생물학적 동등성 표준을 이용하여, 특히, 이러한 시험관내 시험이 인간 생체내 생체이용 가능성 데이터와 상관 관계가 있을 때 입증될 수 있다. 다른 상황에서, 생물학적 동등성은 때때로 비교 임상 시험 또는 약력학적 연구를 통해 입증될 수 있다.
- [0206] 용어 "판매" 또는 "시판"은 판매자로부터 구매자에게 의약품, 예를 들어, 약제학적 조성물 또는 경구 투약 형태를 전달하는 것을 의미한다.
- [0207] 용어 "판매를 위한 제공"은 판매자가 구매자에게 의약품, 예를 들어, 약제학적 조성물 및 경구 투약 형태의 판매를 제안하는 것을 의미한다.
- [0208] 얼다피티닙을 포함하는 승인된 의약품의 판매를 위한 제공 방법이 본 명세서에 제공되며, 상기 방법은 이러한 의약품의 판매를 위해 제공하는 단계를 포함하되, 이러한 의약품에 대해 대조약 목록에 대한 의약품 라벨은 요로상피세포암종의 치료를 위한 지침을 포함한다. 특정 실시형태에서, 의약품은 ANDA 의약품, 신약보충허가신청서 의약품 또는 505(b)(2) 의약품이다.
- [0209] 또한 얼다피티닙을 포함하는 승인된 의약품을 판매하는 단계를 포함하되, 이러한 의약품에 대해 대조약 목록에 대한 의약품 라벨은 객관적 반응을 또는 반응 데이터의 지속기간을 포함한다. 특정 실시형태에서, 이러한 의약품에 대해 대조약 목록에 대한 의약품 라벨은 객관적 반응을 데이터를 포함한다. 특정 실시형태에서, 객관적 반응을 데이터는 완전 반응을 데이터이다. 특정 실시형태에서, 객관적 반응을 데이터는 부분 반응을 데이터이다.

특정 실시형태에서, 객관적 반응을 데이터는 완전 반응 데이터 및 부분 반응을 데이터이다. 특정 실시형태에서, 얼다피티닙에 대한 객관적 반응을 데이터는 약 40.2%이되, 특히, 환자는 국소로 진행된 또는 전이성 요로상피세포암종을 가진다. 특정 실시형태에서, 얼다피티닙에 대한 객관적 반응을 데이터는 약 32.2%이되, 특히, 환자는 12개월 이내의 선행보조 또는 보조 백금-함유 화학요법(화학요법-재발성/난치성 질환)을 포함하는 적어도 한 가지 계통의 사전 백금-함유 화학요법 동안에 또는 후에 진행된 국소 진행 또는 전이성 요로상피세포암종을 가진다. 특정 실시형태에서, 얼다피티닙에 대한 완전 객관적 반응을 데이터는 약 2.3%이되, 특히, 환자는 12개월 이내의 선행보조 또는 보조 백금-함유 화학요법(화학요법-재발성/난치성 질환)을 포함하는 적어도 한 가지 계통의 사전 백금-함유 화학요법 동안에 또는 후에 진행된 국소 진행 또는 전이성 요로상피세포암종을 가진다. 특정 실시형태에서, 얼다피티닙에 대한 부분적 객관적 반응을 데이터는 약 29.9%이되, 특히, 환자는 12개월 이내의 선행보조 또는 보조 백금-함유 화학요법(화학요법-재발성/난치성 질환)을 포함하는 적어도 한 가지 계통의 사전 백금-함유 화학요법 동안에 또는 후에 진행된 국소 진행 또는 전이성 요로상피세포암종을 가진다. 특정 실시형태에서, 얼다피티닙에 대한 완전 객관적 반응 데이터 및 부분적 객관적 반응을 데이터는 약 32.2%이되, 특히, 환자는 12개월 이내의 선행보조 또는 보조 백금-함유 화학요법(화학요법-재발성/난치성 질환)을 포함하는 적어도 한 가지 계통의 사전 백금-함유 화학요법 동안에 또는 후에 진행된 국소 진행 또는 전이성 요로상피세포암종을 가진다. 추가 실시형태에서, 얼다피티닙에 대한 반응의 지속기간 데이터는 약 5.6개월이되, 특히, 환자는 국소로 진행된 또는 전이성 요로상피세포암종을 가진다. 추가 실시형태에서, 얼다피티닙에 대한 반응 지속기간 데이터는 약 5.4개월이되, 특히, 환자는 12개월 이내의 선행보조 또는 보조 백금-함유 화학요법(화학요법-재발성/난치성 질환)을 포함하는 적어도 한 가지 계통의 사전 백금-함유 화학요법 동안에 또는 후에 진행된 국소 진행 또는 전이성 요로상피세포암종을 가진다.

[0210] 또한 요로상피세포암종을 갖는 환자에서의 객관적 반응률 또는 반응의 지속기간을 개선시키는 방법이 본 명세서에 추가로 제공되되, 상기 방법은 얼다피티닙을 포함하는 승인된 의약품을 상기 환자에게 투여하는 단계를 포함한다. 또한 요로상피세포암종을 갖는 환자에서의 객관적 반응률을 개선시키는 방법이 본 명세서에 추가로 제공되되, 상기 방법은 얼다피티닙을 포함하는 승인된 의약품을 상기 환자에게 투여하는 단계를 포함한다. 또한 요로상피세포암종을 갖는 환자에서의 완전 객관적 반응률을 개선시키는 방법이 본 명세서에 추가로 제공되되, 상기 방법은 얼다피티닙을 포함하는 승인된 의약품을 상기 환자에게 투여하는 단계를 포함한다. 또한 요로상피세포암종을 갖는 환자에서의 부분적 객관적 반응률을 개선시키는 방법이 본 명세서에 추가로 제공되되, 상기 방법은 얼다피티닙을 포함하는 승인된 의약품을 상기 환자에게 투여하는 단계를 포함한다. 특정 실시형태에서, 얼다피티닙에 대한 객관적 반응률은 약 40.2%이되, 특히, 환자는 국소로 진행된 또는 전이성 요로상피세포암종을 가진다. 특정 실시형태에서, 얼다피티닙에 대한 객관적 반응률은 약 32.2%이되, 특히, 환자는 12개월 이내의 선행보조 또는 보조 백금-함유 화학요법(화학요법-재발성/난치성 질환)을 포함하는 적어도 한 가지 계통의 사전 백금-함유 화학요법 동안에 또는 후에 진행된 국소 진행 또는 전이성 요로상피세포암종을 가진다. 특정 실시형태에서, 얼다피티닙에 대한 완전 객관적 반응률 데이터는 약 2.3%이되, 특히, 환자는 12개월 이내의 선행보조 또는 보조 백금-함유 화학요법(화학요법-재발성/난치성 질환)을 포함하는 적어도 한 가지 계통의 사전 백금-함유 화학요법 동안에 또는 후에 진행된 국소 진행 또는 전이성 요로상피세포암종을 가진다. 특정 실시형태에서, 얼다피티닙에 대한 부분적 객관적 반응률 데이터는 약 29.9%이되, 특히, 환자는 12개월 이내의 선행보조 또는 보조 백금-함유 화학요법(화학요법-재발성/난치성 질환)을 포함하는 적어도 한 가지 계통의 사전 백금-함유 화학요법 동안에 또는 후에 진행된 국소 진행 또는 전이성 요로상피세포암종을 가진다. 추가 실시형태에서, 얼다피티닙에 대한 반응의 지속기간은 약 5.6개월이되, 특히, 환자는 국소로 진행된 또는 전이성 요로상피세포암종을 가진다. 추가 실시형태에서, 얼다피티닙에 대한 반응 지속기간은 약 5.4개월이되, 특히, 환자는 12개월 이내의 선행보조 또는 보조 백금-함유 화학요법(화학요법-재발성/난치성 질환)을 포함하는 적어도 한 가지 계통의 사전 백금-함유 화학요법 동안에 또는 후에 진행된 국소 진행 또는 전이성 요로상피세포암종을 가진다. 또한 추가 실시형태에서, 승인된 의약품은 ANDA 의약품 또는 신약보충허가신청서 의약품이다.

[0211] 또한 요로상피세포암종을 갖는 환자에서의 객관적 반응률 또는 반응의 지속기간을 개선시키는 방법이 본 명세서에 제공되되, 상기 방법은 얼다피티닙을 포함하는 승인된 의약품을 상기 환자에게 제공하는 단계를 포함한다. 또한 요로상피세포암종을 갖는 환자에서의 객관적 반응률을 개선시키는 방법이 본 명세서에 추가로 제공되되, 상기 방법은 얼다피티닙을 포함하는 승인된 의약품을 상기 환자에게 제공하는 단계를 포함한다. 또한 요로상피세포암종을 갖는 환자에서의 완전 객관적 반응률을 개선시키는 방법이 본 명세서에 추가로 제공되되, 상기 방법

은 얼다피티닙을 포함하는 승인된 의약품은 상기 환자에게 제공하는 단계를 포함한다. 또한 요로상피세포암종을 갖는 환자에서의 부분적 객관적 반응률을 개선시키는 방법이 본 명세서에 추가로 제공되며, 상기 방법은 얼다피티닙을 포함하는 승인된 의약품은 상기 환자에게 제공하는 단계를 포함한다. 특정 실시형태에서, 얼다피티닙에 대한 객관적 반응률은 약 40.2%이되, 특히, 환자는 국소로 진행된 또는 전이성 요로상피세포암종을 가진다. 특정 실시형태에서, 얼다피티닙에 대한 객관적 반응률 데이터는 약 32.2%이되, 특히, 환자는 12개월 이내의 선행 보조 또는 보조 백금-함유 화학요법(화학요법-재발성/난치성 질환)을 포함하는 적어도 한 가지 계통의 사전 백금-함유 화학요법 동안에 또는 후에 진행된 국소 진행 또는 전이성 요로상피세포암종을 가진다. 특정 실시형태에서, 얼다피티닙에 대한 완전 객관적 반응률 데이터는 약 2.3%이되, 특히, 환자는 12개월 이내의 선행보조 또는 보조 백금-함유 화학요법(화학요법-재발성/난치성 질환)을 포함하는 적어도 한 가지 계통의 사전 백금-함유 화학요법 동안에 또는 후에 진행된 국소 진행 또는 전이성 요로상피세포암종을 가진다. 특정 실시형태에서, 얼다피티닙에 대한 부분적 객관적 반응률 데이터는 약 29.9%이되, 특히, 환자는 12개월 이내의 선행보조 또는 보조 백금-함유 화학요법(화학요법-재발성/난치성 질환)을 포함하는 적어도 한 가지 계통의 사전 백금-함유 화학요법 동안에 또는 후에 진행된 국소 진행 또는 전이성 요로상피세포암종을 가진다. 특정 실시형태에서, 얼다피티닙에 대한 반응의 지속기간은 약 5.6개월이되, 특히, 환자는 국소로 진행된 또는 전이성 요로상피세포암종을 가진다. 추가 실시형태에서, 얼다피티닙에 대한 반응 지속기간은 약 5.4개월이되, 특히, 환자는 12개월 이내의 선행보조 또는 보조 백금-함유 화학요법(화학요법-재발성/난치성 질환)을 포함하는 적어도 한 가지 계통의 사전 백금-함유 화학요법 동안에 또는 후에 진행된 국소 진행 또는 전이성 요로상피세포암종을 가진다. 특정 실시형태에서, 승인된 의약품은 ANDA 의약품 또는 신약보충허가신청서 의약품이다. 추가 실시형태에서, 이러한 의약품에 대해 대조약 목록에 대한 의약품 라벨은 요로상피세포암종을 치료하기 위한 지침을 포함한다.

[0212] 추가로 적어도 한 가지의 승인된 적응증을 갖는 승인된 의약품이 제공되며, 상기 승인된 의약품은 얼다피티닙을 포함한다. 특정 실시형태에서, 승인된 의약품은 NDA 의약품, ANDA 의약품, 신약보충허가신청서 의약품, 또는 505(b)(2) 의약품이다. 추가 실시형태에서, 승인된 의약품에 대한 대조약 제품 목록은 의약품 라벨을 포함한다. 또한 추가 실시형태에서, 의약품 라벨은 객관적 반응률 데이터를 포함한다. 또한 추가 실시형태에서, 의약품 라벨은 부분적 객관적 반응률 데이터를 포함한다. 또한 추가 실시형태에서, 의약품 라벨은 완전 객관적 반응률 데이터를 포함한다. 또한 추가 실시형태에서, 의약품 라벨은 부분적 및 완전 객관적 반응률 데이터를 포함한다. 일부 실시형태에서, 얼다피티닙에 대한 객관적 반응률 데이터는 약 40.2%이되, 특히, 환자는 국소로 진행된 또는 전이성 요로상피세포암종을 가진다. 특정 실시형태에서, 얼다피티닙에 대한 객관적 반응률 데이터는 약 32.2%이되, 특히, 환자는 12개월 이내의 선행보조 또는 보조 백금-함유 화학요법(화학요법-재발성/난치성 질환)을 포함하는 적어도 한 가지 계통의 사전 백금-함유 화학요법 동안에 또는 후에 진행된 국소 진행 또는 전이성 요로상피세포암종을 가진다. 특정 실시형태에서, 얼다피티닙에 대한 완전 객관적 반응률 데이터는 약 2.3%이되, 특히, 환자는 12개월 이내의 선행보조 또는 보조 백금-함유 화학요법(화학요법-재발성/난치성 질환)을 포함하는 적어도 한 가지 계통의 사전 백금-함유 화학요법 동안에 또는 후에 진행된 국소 진행 또는 전이성 요로상피세포암종을 가진다. 특정 실시형태에서, 얼다피티닙에 대한 부분적 객관적 반응률 데이터는 약 29.9%이되, 특히, 환자는 12개월 이내의 선행보조 또는 보조 백금-함유 화학요법(화학요법-재발성/난치성 질환)을 포함하는 적어도 한 가지 계통의 사전 백금-함유 화학요법 동안에 또는 후에 진행된 국소 진행 또는 전이성 요로상피세포암종을 가진다. 특정 실시형태에서, 얼다피티닙에 대한 완전 객관적 반응률 데이터 및 부분적 객관적 반응률 데이터는 약 32.2%이되, 특히, 환자는 12개월 이내의 선행보조 또는 보조 백금-함유 화학요법(화학요법-재발성/난치성 질환)을 포함하는 적어도 한 가지 계통의 사전 백금-함유 화학요법 동안에 또는 후에 진행된 국소 진행 또는 전이성 요로상피세포암종을 가진다. 특정 실시형태에서, 의약품 라벨은 반응 데이터의 지속기간을 포함한다. 추가 실시형태에서, 얼다피티닙에 대한 반응 데이터의 지속기간은 약 5.6개월이다. 추가 실시형태에서, 얼다피티닙에 대한 반응 지속기간 데이터는 약 5.4개월이되, 특히, 환자는 12개월 이내의 선행보조 또는 보조 백금-함유 화학요법(화학요법-재발성/난치성 질환)을 포함하는 적어도 한 가지 계통의 사전 백금-함유 화학요법 동안에 또는 후에 진행된 국소 진행 또는 전이성 요로상피세포암종을 가진다.

[0213] *FGFR 융합 유전자의 뉴클레오티드 서열*

[0214] FGFR 융합 cDNA에 대한 뉴클레오티드 서열이 표 4에 제공된다. 밀줄친 서열은 FGFR3 또는 FGFR2 중 하나에 대응

하고, 검정색 서열은 융합 상대를 나타내고, 이탤릭체 폰트의 서열은 FGFR3 유전자의 인트론 서열을 나타낸다.

표 4

FGFR3-TACC3 v1 (2850 개의 염기쌍) (서열번호 33)	>ATGGGCGCCCCTGCCTGCGCCCTCGCGCTCTGCGTGGCCGTGGCCATCGT GGCCGGCGCCTCCTCGGAGTCCTTGGGGACGGAGCAGCGCGTCGTGGGGC GAGCGGCAGAAGTCCCAGGGCCAGAGCCCGGCCAGCAGGAGCAGTTGGT CTTCCGACAGCGGGGATGCTGTGGAGCTGAGCTGTCCCCGCCCGGGGGTG GTCCCATGGGGCCCACTGTCTGGGTCAAGGATGGCACAGGGCTGGTGCC TCGGAGCGTGTCTGGTGGGGCCCCAGCGGCTGCAGGTGCTGAATGCCTC CCACGAGGACTCCGGGGCCACAGCTGCCGGCAGCGGCTCACGCAGCGC GTACTGTGCCACTTCAGTGTGCGGGTGACAGACGCTCCATCCTCGGGAGA TGACGAAGACGGGGAGGACGAGGCTGAGGACACAGGTGTGGACACAGG GGCCCTTACTGGACACGGCCCCGAGCGGATGGACAAGAAGCTGCTGGCC GTGCCGGCCGCCAACACCGTCCGCTTCCGCTGCCAGCCGCTGGCAACCC CACTCCCTCCATCTCCTGGCTGAAGAACGGCAGGGAGTTCCGCGGCGAGC ACCGCATTGGAGGCATCAAGCTGCGGCATCAGCAGTGGAGCCTGGTCATG GAAAGCGTGGTGCCCTCGGACCGCGGCAACTACACCTGCGTCGTGGAGA ACAAGTTTGGCAGCATCCGGCAGACGTACACGCTGGACGTGCTGGAGCGC TCCCCGCACCGGCCATCCTGCAGGCGGGGCTGCCGGCCAACCAGACGGC GGTGCTGGGCAGCGACGTGGAGTTCCAAGGTGTACAGTGACGCAC AGCCCCACATCCAGTGGCTCAAGCACGTGGAGGTGAATGGCAGCAAGGT GGGCCCCGACGGCACACCCTACGTTACCGTGCTCAAGACGGCGGGCGCTA ACACCACCGACAAGGAGCTAGAGGTTCTCCTTGACAACGTCACCTT GAGGACGCCGGGGAGTACACCTGCCTGGCGGCAATTCTATTGGGTTTTC TCATCACTCTGCGTGGCTGGTGGTGCTGCCAGCCGAGGAGGAGCTGGTGG
--	---

[0215]

	<p><u>AGGCTGACGAGGCGGGCAGTGTGTATGCAGGCATCCTCAGCTACGGGGT</u> <u>GGGCTTCTCCTGTTTCATCTGGTGGTGGCGGCTGTGACGCTCTGCCGCCT</u> <u>GCGCAGCCCCCAAGAAAGGCTGGGCTCCCCACCGTGCACAAGATCT</u> <u>CCCCTTCCCCTCAAGCGACAGTGTCCCTGGAGTCCACGCGTCCATG</u> <u>AGCTCCAACACACCACTGGTGCATCGCAAGGCTGTCCCTCAGGGGAGGG</u> <u>CCCCACGCTGGCCAATGTCTCCGAGCTCGAGCTGCCTGCCGACCCAAAT</u> <u>GGGAGCTGTCTCGGGCCCGGCTGACCCTGGGCAAGCCCCTGGGGAGGGC</u> <u>TGCTTCGGCCAGGTGGTCATGGCGGAGGCCATCGGCATTGACAAGGACCG</u> <u>GGCCGCCAAGCCTGTACCGTAGCCGTGAAGATGCTGAAAGACGATGCC</u> <u>ACTGACAAGGACCTGTCCGACCTGGTGTCTGAGATGGAGATGATGAAGAT</u> <u>GATCGGGAACACAAAAACATCATCAACCTGCTGGGCGCCTGCACGCAG</u> <u>GGCGGGCCCTGTACGTGTGGTGGAGTACGCGGCCAAGGGTAACTGCG</u> <u>GGAGTTTCTGCGGGCGGGCGGCCCCCGGGCCTGGACTACTCCTTCGACA</u> <u>CCTGCAAGCCGCCGAGGAGCAGCTCACCTTCAAGGACCTGGTGTCTGT</u> <u>GCCTACCAGGTGGCCCGGGCATGGAGTACTTGGCCTCCCAGAAGTGCAT</u> <u>CCACAGGGACCTGGCTGCCCGCAATGTGCTGGTGAACGAGGACAACGTG</u> <u>ATGAAGATCGCAGACTTCGGGCTGGCCCGGACGTGCACAACCTCGACTA</u> <u>CTACAAGAAGACGACCAACGGCCGGCTGCCCGTGAAGTGGATGGCGCCT</u> <u>GAGGCCTTGTTTACCGAGTCTACACTACCAGAGTGACGTCTGGTCCTTT</u> <u>GGGGTCTGTCTGGGAGATCTTACGCTGGGGGGCTCCCGTACCCCGG</u> <u>CATCCCTGTGGAGGAGCTCTTCAAGCTGCTGAAGGAGGGCCACCGCATGG</u> <u>ACAAGCCCGCAACTGCACACACGACCTGTACATGATCATGCGGGAGTGC</u> <u>TGGCATGCCGCGCCCTCCAGAGGCCACCTCAAGCAGCTGGTGGAGGA</u> <u>CCTGGACCGTGTCTTACCGTGACGTCCACCGACGTAAGGCGACACAGG</u> <u>AGGAGAACC GGAGCTGAGGAGCAGGTGTGAGGAGCTCCACGGGAAGA</u> <u>ACCTGGAAGTGGGAAGATCATGGACAGGTTTGAAGAGTTGTGTACCA</u> <u>GGCCATGGAGGAAGTTCAGAAGCAGAAGGAACTTTCCAAAGCTGAAATC</u> <u>CAGAAAGTTCTAAAAGAAAAAGACCAACTTACCACAGATCTGAACTCCAT</u> <u>GGAGAAGTCTTCTCCGACCTTCAAGCGTTTTGAGAAACAGAAAGAGG</u> <u>TGATCGAGGGTACC GCAAGAACGAAGAGTCACTGAAGAAGTGCCTGGA</u> <u>GGATTACCTGGCAAGGATCACCCAGGAGGGCCAGAGGTACCAAGCCCTG</u> <u>AAGGCCACGCGGAGGAGAAGCTGCAGCTGGCAAACGAGGAGATCGCCC</u> <u>AGGTCCGGAGCAAGGCCAGGCGGAAGCGTTGGCCCTCCAGGCCAGCCT</u> <u>GAGGAAGGAGCAGATGCGCATCCAGTCGCTGGAGAAGACAGTGGAGCAG</u> <u>AAGACTAAAGAGAACGAGGAGCTGACCAGGATCTGCGACGACCTCATCT</u> <u>CCAAGATGGAGAAGATCTGA</u></p>
<p>FGFR3-TACC3 v3 (2955개의 염기쌍) (서열번호 34)</p>	<p><u>>ATGGGCGCCCTGCCTGCGCCCTCGCGCTCTGCGTGGCCGTGGCCATCGT</u> <u>GGCCGGCGCCTCCTCGGAGTCTTGGGGACGGAGCAGCGCGTCTGGGGC</u> <u>GAGCGGCAGAAGTCCCGGGCCAGAGCCCGGCCAGCAGGAGCAGTTGGT</u> <u>CTTCGGCAGCGGGGATGCTGTGGAGCTGAGCTGTCCCCCGCCGGGGTG</u> <u>GTCCCATGGGGCCCACTGTCTGGGTCAAGGATGGCACAGGGCTGGTGCCC</u> <u>TCGGAGCGTGTCTGGTGGGGCCCGAGCGGCTGCAGGTGCTGAATGCCTC</u> <u>CCACGAGGACTCCGGGGCTACAGCTGCCGGCAGCGGCTCACGCAGCGC</u></p>

[0216]

<p> <u>GTACTGTGCCACTTCAGTGTGCGGGTGACAGACGCTCCATCCTCGGGAGA</u> <u>TGACGAAGACGGGGAGGACGAGGCTGAGGACACAGGTGTGGACACAGG</u> <u>GGCCCCCTACTGGACACGGCCCGAGCGGATGGACAAGAAGCTGCTGGCC</u> <u>GTGCCGGCCGCAACACCGTCCGCTTCCGCTGCCAGCCGCTGGCAACCC</u> <u>CACTCCCTCCATCTCCTGGCTGAAGAACGGCAGGGAGTTCGCGGGCAGC</u> <u>ACCGCATTGGAGGCATCAAGCTGCGGCATCAGCAGTGGAGCCTGGTCATG</u> <u>GAAAGCGTGGTGCCCTCGGACCGCGGCAACTACACCTGCGTCGTGGAGA</u> <u>ACAAGTTTGGCAGCATCCGGCAGACGTACACGCTGGACGTGCTGGAGCGC</u> <u>TCCCCGCACCGGCCATCCTGCAGGCGGGGCTGCCGGCAACCAGACGGC</u> <u>GGTGTGGGACGACGAGTGGAGTTCCACTGCAAGGTGTACAGTGACGCAC</u> <u>AGCCCCACATCCAGTGGCTCAAGCACGTGGAGGTGAATGGCAGCAAGGT</u> <u>GGCCCCGGACGGCACACCCTACGTTACCGTGCTCAAGACGGCGGGCGTA</u> <u>ACACCACCGACAAGGAGCTAGAGTTCTCTCCTTGACAACGTCACCTTT</u> <u>GAGGACGCCGGGAGTACACCTGCCTGGCGGCAATTCTATTGGGTTTTC</u> <u>TCATCACTCTGCGTGGCTGGTGGTGTGCCAGCCGAGGAGGAGCTGGTGG</u> <u>AGGCTGACGAGGCGGGCAGTGTGTATGCAGGCATCCTCAGCTACGGGGT</u> <u>GGGCTTCTCCTGTTCATCCTGGTGGTGGCGGCTGTGACGCTCTGCCGCT</u> <u>GCGCAGCCCCCAAGAAAGGCTGGGCTCCCCACCGTGCACAAGATCT</u> <u>CCCGCTTCCCGCTCAAGCGACAGGTGTCCCTGGAGTCCAACGCGTCCATG</u> <u>AGCTCCAACACACCACTGGTGCATCGCAAGGCTGTCTCAGGGGAGGG</u> <u>CCCCACGCTGGCCAATGTCTCCGAGCTCGAGCTGCCTGCCGACCCAAAT</u> <u>GGGAGCTGTCTCGGGCCCGGCTGACCCTGGGCAAGCCCTTGGGGAGGGC</u> <u>TGCTTCGGCCAGGTGGTCATGGCGGAGGCCATCGGCATTGACAAGGACCG</u> <u>GGCCGCCAAGCCTGTCACCGTAGCCGTGAAGATGTGAAAGACGATGCC</u> <u>ACTGACAAGGACCTGTCCGACCTGGTGTCTGAGATGGAGATGATGAAGAT</u> <u>GATCGGGAAACACAAAAACATCATCAACCTGCTGGGCGCCTGCACGCAG</u> <u>GGCGGGCCCCCTGTACGTGCTGGTGGAGTACGCGGCCAAGGGTAACCTGCG</u> <u>GGAGTTTCTGCGGGCGCGGCGGCCCCCGGGCTGGACTACTCCTTCGACA</u> <u>CCTGCAAGCCGCCCGAGGAGCAGCTCACCTTCAAGGACCTGGTGTCTGT</u> <u>GCCTACCAGTGGCCCCGGGCATGGAGTACTTGGCTCCAGAAAGTGCAT</u> <u>CCACAGGGACCTGGCTGCCCGCAATGTGCTGGTGACCGAGGACAACGTG</u> <u>ATGAAGATCGCAGACTTCGGGCTGGCCCGGACGTGCACAACCTCGACTA</u> <u>CTACAAGAAGACGACCAACGGCCGGCTGCCCGTGAAGTGGATGGCGCCT</u> <u>GAGGCCTTGTGACCGAGTCTACACTCACCAGAGTGACGTCTGGTCCTTT</u> <u>GGGTCTCTGCTCTGGGAGATCTTACGCTGGGGGGCTCCCCGTACCCCGG</u> <u>CATCCCTGTGGAGGAGCTTTCAAGCTGCTGAAGGAGGGCCACCGCATGG</u> <u>ACAAGCCCGCAACTGCACACACGACCTGTACATGATCATGCGGGAGTGC</u> <u>TGGCATGCCGCGCCCTCCAGAGGCCACCTTCAAGCAGCTGGTGGAGGA</u> <u>CCTGGACCGTGTCTTACCCTGACGTCCACCGACGTGCCAGGCCACCCC</u> <u>CAGGTGTTCCCGCGCCTGGGGGCCACCCCTGTCCACCGGACCTATAGTG</u> <u>GACCTGTCCAGTACAGCCAGAAGGACCTGGATGCAGTGGTAAAGGCGA</u> <u>CACAGGAGGAGAACCGGGAGCTGAGGAGCAGGTGTGAGGAGCTCCACGG</u> <u>GAAGAACCTGGAACTGGGGAAGATCATGGACAGGTTCTGAAGAGGTTGTG</u> </p>

[0217]

	<p>TACCAGGCCATGGAGGAAGTTCAGAAGCAGAAGGAACTTTCCAAAGCTG AAATCCAGAAAGTTCTAAAAGAAAAAGACCAACTTACCACAGATCTGAA CTCCATGGAGAAGTCTTCTCCGACCTCTTCAAGCGTTTTGAGAAACAGA AAGAGGTGATCGAGGGCTACCGCAAGAACGAAGAGTCACTGAAGAAGTG CGTGGAGGATTACCTGGCAAGGATCACCCAGGAGGGCCAGAGGTACCAA GCCCTGAAGGCCACGCGGAGGAGAAGCTGCAGCTGGCAAACGAGGAGA TCGCCCAGTCCGGAGCAAGGCCAGGCCGAAGCGTTGGCCCTCCAGGC CAGCCTGAGGAAGGAGCAGATGCGCATCCAGTCGCTGGAGAAGACAGTG GAGCAGAAGACTAAAGAGAACGAGGAGCTGACCAGGATCTGCGACGACC TCATCTCCAAGATGGAGAAGATCTGA</p>
<p>FGFR3-BAIAP2L1 (3765 개의 염기쌍) (서열번호 35)</p>	<p>>ATGGGCGCCCTGCCTGCGCCCTGCGCTCTGCGTGGCCGTGGCCATCGT <u>GGCCGGCGCCTCCTCGGAGTCTTGGGGACGGAGCAGCGCTGTGGGGC</u> <u>GAGCGGCAGAAGTCCCGGGCCAGAGCCCGGCCAGCAGGAGCAGTTGGT</u> <u>CTTCGGCAGCGGGGATGCTGTGGAGCTGAGCTGTCCCCGCCCGGGGTG</u> <u>GTCCCATGGGGCCACTGTCTGGGTCAAGGATGGCACAGGGCTGGTGCC</u> <u>TCGGAGCGTGTCTGGTGGGGCCCCAGCGGCTGCAGGTGCTGAATGCCTC</u> <u>CCACGAGGACTCCGGGGCCTACAGCTGCCGGCAGCGGCTCACGCAGCGC</u> <u>GTAAGTGTGCCACTTCAGTGTGCGGGTGACAGACGCTCCATCCTCGGGAGA</u> <u>TGACGAAGACGGGGAGGACGAGGCTGAGGACACAGGTGTGGACACAGG</u> <u>GGCCCCCTACTGGACACGGCCCGAGCGGATGGACAAGAAGCTGTGGCC</u> <u>GTGCCGGCCGCCAACACCGTCCGCTTCCGCTGCCAGCCGCTGGCAACCC</u> <u>CACTCCCTCCATCTCTGGCTGAAGAACGGCAGGGAGTTCGCGGCGAGC</u> <u>ACCGCATTGGAGGCATCAAGCTGCGGCATCAGCAGTGGAGCCTGGTCATG</u> <u>GAAAGCGTGGTGCCCTCGACCGCGCAACTACACCTGCGTCTGGAGA</u> <u>ACAAGTTTGGCAGCATCCGGCAGACGTACACGCTGGACGTGCTGGAGCGC</u> <u>TCCCCGCACCGGCCATCCTGCAGCGGGGCTGCCGGCAACCAGACGGC</u> <u>GGTGTGGGACGCGACGTGGAGTTCCACTGCAAGGTGTACAGTGACGCAC</u> <u>AGCCCCACATCCAGTGGCTCAAGCACGTGGAGGTGAATGGCAGCAAGGT</u> <u>GGGCCCCGACGGCACACCCTACGTTACCGTGCTCAAGTCTGGATCAGTG</u> <u>AGAGTGTGGAGGCCGACGTGCGCCTCCGCTGGCCAATGTGTGGAGCGG</u> <u>GACGGGGCGAGTACCTCTGTGAGCCACCAATTCATAGGCGTGGCCGA</u> <u>GAAGGCCTTTTGGCTGAGCGTTCACGGGCCCCGAGCAGCCGAGGAGGAG</u> <u>CTGGTGGAGGCTGACGAGGCGGGCAGTGTGTATGCAGGCATCCTCAGCTA</u> <u>CGGGGTGGGCTTCTTCTGTTCATCCTGGTGGTGGCGGCTGTGACGCTCTG</u> <u>CCGCTGCGCAGCCCCCAAGAAAGGCCTGGGCTCCCCACCGTGCACA</u> <u>AGATCTCCCGCTTCCCGCTCAAGCGACAGGTGTCCCTGGAGTCCAACGCG</u> <u>TCCATGAGCTCCAACACACCACTGGTGCATCGCAAGGCTGTCTCAGG</u> <u>GGAGGGCCCCACGCTGGCCAATGTCTCCGAGCTCGAGCTGCCTGCCGACC</u> <u>CCAAATGGGAGCTGTCTCGGGCCCGGCTGACCTGGGCAAGCCCTTGGG</u> <u>GAGGGCTGTTCGGCCAGGTGGTCAATGGCGGAGGCCATCGGCATTGACAA</u> <u>GGACCGGGCCGCCAAGCCTGTACCCGTAGCCGTGAAGATGCTGAAAGAC</u> <u>GATGCCACTGACAAGGACCTGTCCGACCTGGTGTCTGAGATGGAGATGAT</u> <u>GAAGATGATCGGGAAACACAAAAACATCATCAACCTGCTGGGCGCCTGC</u></p>

[0218]

ACGCAGGGCGGGCCCTGTACGTGCTGGTGGAGTACGCGGCCAAGGGTA
ACCTGCGGGAGTTTCTGCGGGCGCGGCGGCCCCCGGGCCTGGACTACTCC
TTCGACACCTGCAAGCCGCCCCGAGGAGCAGTCCACCTTCAAGGACCTGGT
GTCTGTGCCTACCAGGTGGCCCGGGGCATGGAGTACTTGGCCTCCCAGA
AGTGCATCCACAGGGACCTGGCTGCCCGCAATGTGCTGGTGACCGAGGAC
AACGTGATGAAGATCGCAGACTTCGGGCTGGCCCGGGACGTGCACAACCT
CGACTACTACAAGAAGACGACCAACGGCCGGCTGCCCGTGAAGTGGATG
GCGCCTGAGGCCTTGTTTGACCGAGTCTACACTACCAGAGTGACGTCTG
GTCTTTGGGGTCTGTCTGTTGGGAGATCTTACGCTGGGGGGCTCCCCGTA
CCCCGGCATCCCTGTGGAGGAGCTTCAAGCTGTGAAGGAGGGCCACC
GCATGGACAAGCCCGCCAACTGCACACACGACCTGTACATGATCATGCGG
GAGTGCTGGCATGCCGCGCCCTCCAGAGGCCACCTTCAAGCAGCTGGT
GGAGGACCTGGACCGTGTCTTACCGTGACGTCCACCGACAATGTTATGG
AACAGTTCAATCCTGGGCTGCGAAATTTAATAAACCTGGGGAAAAATTAT
GAGAAAGCTGTAACGCTATGATCCTGGCAGGAAAAGCCTACTACGATG
GAGTGGCCAAGATCGGTGAGATTGCCACTGGGTCCCCGTGCAACTGAA
CTGGGACATGTCCTCATAGAGATTTCAAGTACCCACAAGAACTCAACGA
GAGTCTTGATGAAAATTTTAAAAAATTCACAAAAGAGATTATCCATGAGC
TGGAGAAGAAGATAGAAGTACGCTGAAATATATGAACGCAACTCTAAA
AAGATACCAAACAGAACACAAGAATAAATTAGAGTCTTTGGAGAAATCC
CAAGCTGAGTTGAAGAAGATCAGAAGGAAAAGCCAAGGAAGCCGAAAC
GCACTCAAATATGAACACAAAAGAAATTGAGTATGTGGAGACCGTACTTC
TCGTCAGAGTGAAATCCAGAAATTCATTGCAGATGGTTGCAAAGAGGCTC
TGCTTGAAGAGAAGAGGCGCTTCTGCTTTCTGGTTGATAAGCACTGTGGC
TTTGCAAACACATACATTATTACTTACAGTCTGCAGAACTACTGAAT
TCCAAGCTGCCTCGGTGGCAGGAGACCTGTGTTGATGCCATCAAAGTGCC
AGAGAAAATCATGAATATGATCGAAGAAATAAAGACCCAGCCTTACC
CCCGTGTCTGGAACCTCAGGCTTACCCATGATCGAGAGAAGCAATGT
GGTTAGGAAAAGATTACGACACCCTTTCTAAATGCTCACCAAAGATGCCCC
CCGCTCCTCAGGCAGAGCATATACCAGTCCCTTGATCGATATGTTAATA
ACCCAGCCACGGCTGCCCGAATTCACAAAGGGTAAATAATTCAACAGGT
ACTTCCGAAGATCCAGTTTACAGCGATCAGTTTCGGTTGCAACGGGACT
GAACATGATGAAGAAGCAGAAAGTGAAGACCATCTTCCCGCACACTGCG
GGCTCCAACAAGACCTTACTCAGCTTTGCACAGGGAGATGTCATCACGCT
GCTCATCCCCGAGGAGAAGGATGGCTGGCTCTATGGAGAACACGACGTGT
CCAAGGCGAGGGTTGGTTCCCGTCGTCGTACACGAAGTTGCTGGAAGAA
AATGAGACAGAAGCAGTGACCGTGCCACGCCAAGCCCCACACCAGTGA
GAAGCATCAGCACCGTGAACCTGTCTGAGAATAGCAGTGTGTCATCCCC
CCACCCGACTACTTGAATGCTTGTCCATGGGGCAGCTGCCGACAGGAG
AGCAGATTCGGCCAGGACGACATCCACCTTTAAGGCCACAGCTCCAAGC
CCGAGACCGCGGCTCCTAACGATGCCAACGGGACTGCAAAGCCGCTTTT
CTCAGCGGAGAAAACCCCTTTGCCACTGTGAAACTCCGCCGACTGTGAC
GAATGATCGCTCGGCACCCATCATTCGATGA

[0219]

<p>FGFR2-BICC1 (4989개의 염기쌍) (서열번호 36)</p>	<p>>ATGGTCAGCTGGGGTCGTTTCATCTGCCTGGTCGTGGTCACCATGGCAAC <u>CTTGTCCTCGGCCCGGCCCTCCTTCAGTTTAGTTGAGGATACCACATTAGA</u> <u>GCCAGAAGAGCCACCAACCAAAATACCAAATCTCTCAACCAGAAGTGTAC</u> <u>GTGGCTGCCGCCAGGGGAGTCGCTAGAGGTGCGCTGCCTGTTGAAAGATGC</u> <u>CGCCGTGATCAGTTGACTAAGGATGGGGTGCACCTTGGGGCCCAACAATA</u> <u>GGACAGTGCTTATTGGGGAGTACTTGCAGATAAAGGGCGCCACGCCTAGA</u> <u>GACTCCGGCCTCTATGCTTGTACTGCCAGTAGGACTGTAGACAGTAAAAC</u> <u>TTGGTACTTCATGGTGAATGTCACAGATGCCATCTCATCCGGAGATGATG</u> <u>AGGATGACACCGATGGTGCGAAGATTTTGTCAAGTGAAGAACAGTAACAA</u> <u>CAAGAGAGCACCATACTGGACCAACACAGAAAAGATGGAAAAGCGGCTC</u> <u>CATGCTGTGCCTGCGGCCAACACTGTCAAGTTTCGCTGCCAGCCGGGGG</u> <u>GAACCAATGCCAACCATGCGGTGGCTGAAAAACGGGAAGGAGTTAAG</u> <u>CAGGAGCATCGCATTGGAGGCTACAAGGTACGAAACCAGCACTGGAGCC</u> <u>TCATTATGAAAAGTGTGGTCCCATCTGACAAGGGAAATTATACCTGTGTA</u> <u>GTGGAGAATGAATACGGGTCCATCAATCACACGTACCACCTGGATGTTGT</u> <u>GGAGCGATCGCCTCACCGGCCATCTCCAAGCCGACTGCCGGCAATG</u> <u>CCTCCACAGTGGTCCGAGGAGACGTAGAGTTTGTCTGCAAGGTTTACAGT</u> <u>GATGCCAGCCACATCCAGTGGATCAAGCACGTGAAAAGAACGGCA</u> <u>GTAAATACGGGCCCACGGGCTGCCCTACCTCAAGGTTCTCAAGCCGCC</u> <u>GGTGTAAACACCACGGACAAAGAGATTGAGGTTCTCTATATTCGGAATGT</u> <u>AACTTTTGAGGACGCTGGGGAATATACGTGCTTGGCGGGTAATCTATTG</u> <u>GGATATCCTTCACTCTGCATGGTTGACAGTTCTGCCAGCGCCTGGAAGA</u> <u>GAAAAGGAGATTACAGCTTCCCCAGACTACCTGGAGATAGCCATTTACTG</u> <u>CATAGGGGCTTCTTAATCGCCTGTATGGTGGTAACAGTCATCCTGTGCCG</u> <u>AATGAAGAACACGACCAAGAAGCCAGACTTCAGCAGCCAGCCGGCTGTG</u> <u>CACAAGCTGACCAAAACGTATCCCCCTGCGGAGACAGGTAACAGTTTCGGC</u> <u>TGAGTCCAGCTCCTCCATGAACTCCAACACCCCGCTGGTGAGGATAACAA</u> <u>CACGCCTCTTCAACGGCAGACACCCCATGTGTCAGGGGCTCCTCCGAG</u> <u>TATGAACTTCCAGAGGACCCAAAATGGGAGTTTCCAAGAGATAAGCTGAC</u> <u>ACTGGGCAAGCCCTGGGAGAAGGTTGCTTTGGGCAAGTGGTCATGGCGG</u> <u>AAGCAGTGGGAATTGACAAAGACAAGCCCAAGGAGGCGGTCACCGTGGC</u> <u>CGTGAAGATGTTGAAAGATGATGCCACAGAGAAAGACCTTCTGATCTGG</u> <u>TGTCAGAGATGGAGATGATGAAGATGATTGGGAAACACAAGAATATCAT</u> <u>AAATCTTCTTGGAGCCTGCACACAGGATGGGCCTCTCTATGTCATAGTTG</u> <u>AGTATGCCTCTAAAGGCAACCTCCGAGAATACCTCCGAGCCCGGAGGCCA</u> <u>CCCGGGATGGAGTACTCCTATGACATTAACCGTGTTCCTGAGGAGCAGAT</u> <u>GACCTTCAAGGACTTGGTGTATGCACCTACCAGCTGGCCAGAGGCATGG</u> <u>AGTACTTGGCTTCCCAAAAATGTATTCATCGAGATTTAGCAGCCAGAAAT</u> <u>GTTTTGGTAAACAGAAAACAATGTGATGAAAATAGCAGACTTTGGACTCGC</u> <u>CAGAGATATCAACAATATAGACTATTACAAAAGACCACCAATGGGCGG</u> <u>CTTCCAGTCAAGTGGATGGCTCCAGAAGCCCTGTTGATAGAGTATACAC</u> <u>TCATCAGAGTGTATGCTGGTCCTTCGGGGTGTAAATGTGGGAGATCTTAC</u> <u>TTTAGGGGCTCGCCCTACCCAGGGATTCCCGTGGAGGAACTTTTTAAGC</u></p>
---	--

[0220]

TGCTGAAGGAAGGACACAGAATGGATAAGCCAGCCAACTGCACCAACGA
ACTGTACATGATGATGAGGGACTGTTGGCATGCAGTGCCTCCCAGAGAC
CAACGTTCAAGCAGTTGGTAGAAGACTTGGATCGAATTCTCACTCTACA
ACCAATGAGATCATGGAGGAAACAAATACGCAGATTGCTTGGCCATCAA
 AACTGAAGATCGGAGCCAAATCCAAGAAAGATCCCCATATTAAGGTTTCT
 GGAAAGAAAGAAGATGTTAAAGAAGCCAAGGAAATGATCATGTCTGTCT
 TAGACACAAAAAGCAATCGAGTCACACTGAAGATGGATGTTTCACATACA
 GAACATTCACATGTAATCGGCAAAGGTGGCAACAATATTAaaaaaAGTGA
 TGGAAGAAACCGGATGCCATATCCACTTTCAGATTCCAACAGGAATAAC
 CAAGCAGAAAAAAGCAACCAGGTATCTATAGCGGACAACCAGCAGGAG
 TAGAATCTGCCCAGTTAGAATTCGGGAGCTGCTTCTTTGGTGCTGATGT
 TTGAGCTACCAATTGCTGGAATTCTCAACCGTTCCTGATCCTAATTCCC
 CCTCTATTAGCATATATCACAAACGTACAATATTTCAGTATCATTTAAAC
 AGCGTTCCCGAATGTATGGTGCTACTGTCATAGTACGAGGGTCTCAGAAT
 AACACTAGTGCTGTGAAGGAAGGAACTGCCATGCTGTTAGAACATCTTGC
 TGGGAGCTTAGCATCAGCTATTCTGTGAGCACACAACACTAGATATTGCAG
 CTCAACATCATCTCTTTATGATGGGTCGAAATGGGAGCAACATCAAACAT
 ATCATGCAGAGAACAGGTGCTCAGATCCACTTTCCTGATCCCAGTAATCC
 ACAAAAAGAAATCTACCGTCTACCTCCAGGGCACCAATTGAGTCTGTCTGTC
 TTGCAAGGCAATATCTCATGGGTTGTCTTCTCTTGTGTTGATGTTTGATA
 TGAAGGAAGAAATTGAAGTAGATCCACAATTCATTGCGCAGTTGATGGAA
 CAGCTTGATGCTTCATCAGTATTAaaCCAAAGCCAAAAAGCCAAGCAA
 GTCTGTGATTGTGAAAAGTGTGAGCGAAATGCCTTAAATATGTATGAAG
 CAAGGAAATGTCTCCTCGGACTTGAAAGCAGTGGGGTTACCATAGCAACC
 AGTCCATCCCAGCATCTGCCCTGCCGGCCTGGCATGTCCCAGCCTGGA
 TATCTTAGCTTCAAGCAGCCTTGGACTCACTGGACTAGGTCTTTTGGGACC
 CACCACCTTATCTCTGAACACTTCAACAACCCAAACTCACTCTTGAATGC
 TCTTAATAGCTCAGTCAGTCCTTTGCAAAGTCCAAGTTCGGTACACCCAG
 CCCCACATTATGGGCACCCCCACTTGCTAATACTTCAAGTGCCACAGGTTT
 TTCTGCTATACCACACCTTATGATTCCATCTACTGCCCAAGCCACATTAAC
 TAATATTTTGTGCTGGAGTGCCACCTATGGGCACACAGCTCCATCTCC
 CCCTCTGGCTTGACTCCTGTTGATGTCCATATCAACAGTATGCAGACCGA
 AGGCAAAAAAATCTCTGTGCTTTAAATGGACATGCACAGTCTCCAGATA
 TAAAAATATGGTGCAATATCCACTTCATCACTTGGAGAAAAAGTGCTGAGT
 GCAAAATCACGGGGATCCGTCCATCCAGACAAGTGGGTCTGAGCAGACATC
 TCCAAATCAAGCCCCACTGAAGGTTGTAATGATGCTTTTGTGAAAGTAG
 GCATGCCTCGAAGTCCTTCCCATTCTGGGAATGCTGGTGACTTGAAACAG
 ATGATGTGTCCTCCAAGGTTTCTGTGCCAAAAGGCAGACAGTGGAACCT
 ATTGCAAGGCACGAAAAACTCACACTTACACAGCACTGACAGGTTGCTCT
 CAGACCCTGAACTGAGTGCTACCGAAAGCCCTTTGGCTGACAAGAAGGCT
 CCAGGGAGTGAGCGCTGCAGAGAGGGCAGCAGCTGCCAGCAAAACT
 CCGAAAGGGCCACCTTGCTCCACGGTCATCATATGTCAACATGCAGGCA
 TTTGACTATGAACAGAAGAAGCTATTAGCCACCAAAGCTATGTTAAAGAA

[0221]

	<p>ACCAGTGGTGACGGAGGTCAGAACGCCACAAATACCTGGAGTGGCCTG GGTTTTTCTAAATCCATGCCAGCTGAAACTATCAAGGAGTTGAGAAGGGC CAATCATGTGTCTATAAGCCACAATGACAACCACTTATGAGGGCTCAT CCATGTCCCTTTACGGTCCAACAGTCGTGAGCACTTGGGAGGTGGAAGC GAATCTGATAACTGGAGAGACCGAAATGGAATTGGACCTGGAAGTCATA GTGAATTTGCAGTCTTATTGGCAGCCCTAAGCGTAAACAAAACAAATCA ACGGAACACTATCTCAGCAGTAGCAATTACATGGACTGCATTTCTCGCT GACAGGAAGCAATGGCTGTAACCTAAATAGCTCTTTCAAAGTTCTGACC TCCCTGAGCTCTTCAGCAAACCTGGGCCTGGGCAAATACACAGATGTTTT CAGCAACAAGAGATCGATCTTCAGACATTCTCACTCTCACAGATCAGGA TCTGAAGGAGCTGGGAATAACTACTTTTGGTGCCAGGAGGAAAATGCTGC TTGCAATTTCAGAATAAATAAAAACCGAAGAAAGCTTTTGAATCGCCA AATGCACGCACCTCTTCTGGAAGGTGGAGCGAGTGAAGGCTACCCCG TCAGTATCACTCAGACATTGCTAGTGTCACTGGCCGCTGGTAG</p>
<p>FGFR2-CASP7 (3213 개의 염기쌍) (서열번호 37)</p>	<p>>ATGGTCAGCTGGGGTCGTTTCATCTGCCTGGTCGTGGTCACCATGGCAAC <u>CTTGTCCCTGGCCCGCCCTCCTTCAGTTTAGTTGAGGATACCACATTAGA</u> <u>GCCAGAAGAGCCACCAACCAATACCAAATCTCTCAACCAGAAGTGTAC</u> <u>GTGGCTGCGCCAGGGGAGTCGCTAGAGGTGCGCTGCCTGTTGAAAGATGC</u> <u>CGCCGTGATCAGTTGACTAAGGATGGGGTGCCTTGGGGCCCAACAATA</u> <u>GGACAGTGCTTATTGGGGAGTACTTGCAGATAAAGGGCGCCACGCCTAGA</u> <u>GACTCCGGCCTCTATGCTTGTACTGCCAGTAGGACTGTAGACAGTGAAAC</u> <u>TTGGTACTTCATGGTGAATGTCACAGATGCCATCTCATCCGGAGATGATG</u> <u>AGGATGACACCGATGGTGCGGAAGATTTTGTCACTGAGAACAGTAACAA</u> <u>CAAGAGAGCACCATACTGGACCAACACAGAAAAGATGGAAAAGCGGCTC</u> <u>CATGCTGTGCCTGCGGCCAACACTGTCAAGTTTCGCTGCCAGCCGGGGG</u> <u>GAACCCAATGCCAACCATGCGGTGGCTGAAAAACGGGAAGGAGTTTAAG</u> <u>CAGGAGCATCGCATTGGAGGCTACAAGGTACGAAACCAGCACTGGAGCC</u> <u>TCATTATGAAAAGTGTGGTCCCATCTGACAAGGGAAATTATACCTGTGTA</u> <u>GTGGAGAATGAATACGGGTCCATCAATCACACGTACCACCTGGATGTTGT</u> <u>GGAGCGATCGCCTCACCGGCCATCCTCCAAGCCGACTGCCGGCAAATG</u> <u>CCTCCACAGTGGTCGGAGGAGACGTAGAGTTTGTCTGCAAGGTTTACAGT</u> <u>GATGCCAGCCACATCCAGTGGATCAAGCACGTGAAAAAGAACGGCA</u> <u>GTAATACGGGCCCGACGGGCTGCCCTACCTCAAGTTCTCAAGGCCGCC</u> <u>GGTGTTAACACCACGGACAAAGAGATTGAGGTTCTCTATATTCGGAATGT</u> <u>AACTTTTGAGGACGCTGGGGAATATACGTGCTTGGCGGGTAATTCTATTG</u> <u>GGATATCCTTCACTCTGCATGGTTGACAGTTCTGCCAGCGCCTGGAAGA</u> <u>GAAAAGGAGATTACAGTTCCCCAGACTACCTGGAGATAGCCATTTACTG</u> <u>CATAGGGGCTTCTTAATCGCCTGTATGGTGGTAACAGTCATCCTGTGCCG</u> <u>AATGAAGAACACGACCAAGAAGCCAGACTTCAGCAGCCAGCCGGCTGTG</u> <u>CACAAGCTGACCAACCGTATCCCCCTGCGGAGACAGGTAACAGTTTCGGC</u> <u>TGAGTCCAGCTCCTCCATGAACTCCAACACCCCGCTGGTGAGGATAACAA</u> <u>CACGCCTCTTCAACGGCAGACACCCCATGCTGGCAGGGGTCTCCGAG</u> <u>TATGAACTTCCAGAGGACCAAAAATGGGAGTTTCCAAGAGATAAGCTGAC</u></p>

[0222]

ACTGGGCAAGCCCCTGGGAGAAGGTTGCTTTGGGCAAGTGGTCATGGCGG
AAGCAGTGGGAATTGACAAAAGACAAGCCCAAGGAGGCGGTACCCGTGGC
CGTGAAGATGTTGAAAAGATGATGCCACAGAGAAAAGACCTTTCTGATCTGG
TGTCAGAGATGGAGATGATGAAGATGATTGGGAAACACAAGAATATCAT
AAATCTTCTTGGAGCCTGCACACAGGATGGCCTCTCTATGTCATAGTTG
AGTATGCCTCTAAAGGCAACCTCCGAGAATACCTCCGAGCCCGGAGGCCA
CCCGGATGGAGTACTCTATGACATTAACCGTGTCTCTGAGGAGCAGAT
GACCTCAAGGACTTGGTGTTCATGCACCTACCAGCTGGCCAGAGGCATGG
AGTACTTGGCTTCCAAAAATGTATTCATCGAGATTTAGCAGCCAGAAAT
GTTTTGGTAAACAGAAAACAATGTGATGAAAATAGCAGACTTGGACTCGC
CAGAGATATCAACAATATAGACTATTACAAAAAGACCACCAATGGGCGG
CTTCCAGTCAAGTGGATGGCTCCAGAAGCCCTGTTTGATAGAGTATACAC
TCATCAGAGTGTCTGGTCTTCCGGGTGTTAATGTGGGAGATCTTCAC
TTTAGGGGGCTCGCCCTACCCAGGGATTCCCGTGGAGGAACTTTTTAAGC
TGCTGAAGGAAGGACACAGAATGGATAAGCCAGCCAACTGCACCAACGA
ACTGTACATGATGATGAGGGACTGTTGGCATGCAGTGCCTCCAGAGAC
CAACGTTCAAGCAGTTGGTAGAAGACTTGGATCGAATTCTCACTCTACA
ACCAATGAGATGGCAGATGATCAGGGCTGTATTGAAGAGCAGGGGGTTG
AGGATTCAGCAAATGAAGATTCACTGGATGCTAAGCCAGACCGGTCTCTCG
TTTGTACCGTCCCTCTTCAGTAAGAAGAAGAAAAATGTCACCATGCGATC
CATCAAGACCACCCGGACCGAGTGCCTACATATCAGTACAACATGAATT
TTGAAAAGCTGGGCAAATGCATCATAATAACAACAAGAACTTTGATAA
AGTGACAGGTATGGGCGTTTCGAAACGGAACAGACAAAGATGCCGAGGCG
CTCTTCAAGTGCTTCCGAAGCCTGGGTTTTGACGTGATTGTCTATAATGAC
TGCTCTTGTGCCAAGATGCAAGATCTGCTTAAAAAAGCTTCTGAAGAGGA
CCATACAAATGCCGCTGCTTCGCTGCATCCTCTTAAGCCATGGAGAAG
AAAATGTAATTTATGGGAAAGATGGTGTACACCAATAAAGGATTTGACA
GCCCACTTTAGGGGGATAGATGCAAAAACCTTTTAGAGAAACCCAAACT
CTTCTTCATTCAGGCTTGCCGAGGGACCGAGCTTGATGATGGCATCCAGG
CCGACTCGGGGCCATCAATGACACAGATGCTAATCCTCGATACAAGATC
CCAGTGAAGCTGACTTCCTTTCGCCTATTCCACGGTTCAGGCTATTAC
TCGTGGAGGAGCCAGGAAGAGGCTCCTGGTTTGTGCAAGCCCTCTGCTC
CATCCTGGAGGAGCACGGAAAAGACCTGGAATCATGCAGATCCTCACC
AGGGTGAATGACAGAGTTGCCAGGCACTTTGAGTCTCAGTCTGATGACCC
ACACTTCCATGAGAAGAAGCAGATCCCCTGTGTGGTCTCCATGCTACCA
AGGAACTCTACTTCAGTCAATAG

[0223]

[0224] 실시예

[0225] 이들 실시예는 본 명세서에 제공된 청구항의 범위를 제한하기 위한 것이 아니라 오직 예시 목적을 위해 제공된다.

[0226] 실시예 1: 2상 다기관 공개 연구(NCT02365597)

[0227] 선택 FGFR 유전자 변경(FGFR 전위 또는 돌연변이)이 있는 전이성 또는 외과적으로 절제 불가능한 요로상피암 피험자에서 엘다피티닙의 효능 및 안전성을 평가하기 위해 2상 다기관 공개 연구를 수행하였다.

[0228] 이 연구는 선별 단계(제1 용량 이전의 임의의 시점에서의 분자적 선별 및 제1 용량 30일 이내의 연구 선별), 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 연장한다.

[0229] 연구 치료는 28일 주기로 투여하였다. 중간 분석 1에 앞서, 2가지의 치료 요법이 있었다. 추가 연구를 위한 요법을 선택할 때까지 다음의 2가지 요법에 대하여 환자를 28일 주기로 1:1로 무작위화하였다: 요법 1(10 mg 1일 1회 간헐적(7일 치료 중(on)/7일); 요법 2(6 mg 1일 1회 지속적). 수행도(performance status)(0 내지 1 대 2), 헤모글로빈 값(dL당 <10 대 ≥10 g), FGFR 변경 유형(돌연변이 대 융합), 사전 치료 상대(화학요법-내성 대 화학요법 미경험) 및 질환 분포(내장[간, 폐, 뼈] 전이의 존재 또는 부재)에 따라 무작위화를 계층화하였다. 개시 용량 선택은 1상 효능 및 내약성에 기반하였다.

[0230] 혈청 인산염 수준의 중간 분석 및 약물동태학적-약력학적 모델링에 기반하여, 개시 용량을 1일당 8 mg까지 지속

적으로 증가시켰다(요법 3). 따라서, 중간 분석 후에, 이는 단일-아암(single-arm) 연구가 되었다. 제14일까지 표적 혈청 인산염 수준(dL 당 ≥ 5.5 mg가 1상에 개선된 반응률과 관련됨)에 도달되지 않은 환자에서 그리고 치료-관련 이상반응이 관찰되지 않은 환자에서 1일당 9 mg까지 약력학적으로-가이드된 용량증량(uptitration)을 통해 투약을 추가로 개별화하였다. 연구자마다 질환 진행 또는 허용 가능하지 않은 이상반응(들)까지 치료를 계속하였다. 연구자-평가 질환 진행을 하는 환자는 연구자 및 스폰서의 제량으로 일다피티닙을 지속할 수 있었다. 2상 연구 계획에 대해서는 도 1을 참조한다.

[0231] **목적**

[0232] 1차 목적

[0233] • 특정 FGFR 게놈 변형을 보유하는 전이성 또는 외과적으로 절제 불가능한 요로상피세포암을 갖는 대상체에서 선택 용량 요법의 객관적 반응률(완전 반응[CR]+ 부분적 반응[PR])을 평가하는 것.

[0234] 2차 목적

- [0235] • 화학-난치성 대상체에서 선택 용량 요법의 객관적 반응률을 평가하는 것
- [0236] • 모든 대상체 및 화학-난치성 대상체에서 선택 용량 요법의 무진행 생존(PFS), 반응의 지속기간 및 전반적 생존을 평가하는 것
- [0237] • 선택 용량 요법을 이용하여 바이오마커-특이적 하위그룹(전좌 대 돌연변이)에서 반응 속도를 평가하는 것
- [0238] • 시험한 다른 용량 요법의 객관적 반응률, PFS, 반응의 지속기간 및 전반적 생존을 평가하는 것
- [0239] • 모든 용량 요법의 일다피티닙의 안전성 및 약물동태학을 평가하는 것

[0240] **환자**

- [0241] 포함된 환자는 고형 종양의 반응 평가 기준 버전 1.1에 따라 측정 가능한 요로상피암을 앓는 성인들이었다.
- [0242] 환자는 맞춤형 역전사 중합효소 연쇄 반응 분석법을 이용한, 포르말린 고정 파라핀 포매 종양 샘플의 RNA의 중앙 실험실 시험당 적어도 1개의 FGFR2/FGFR3 돌연변이 또는 융합을 가질 것이 요구되었다.
- [0243] 사전의 전신 화학요법 중 적어도 1가지 계통 동안에 또는 이후에, 또는 선행보조 또는 보조 화학요법 12개월 이내에, 환자는 진행을 보였다.
- [0244] 프로토콜 기준에 따라 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-Gault 식에 의해 계산된 손상된 신장 기능을 기초로 하였거나; 3) 2등급 이상의 말초 신경병증이었다 (이상사례 공통용어 기준[CTCAE] 버전 4.0 (National Cancer Institute. CTCAE v4.0. NCI, NIH, DHHS. May 29, 2009. NIH publication # 09-7473: 2009.)).
- [0245] ECOG(동부협력종양학회) 수행도(보다 높은 수가 보다 큰 장애를 반영하는 5점 척도) 0 내지 2가 요구되었다.
- [0246] 사전 치료 계통의 수에는 제한이 없었다.
- [0247] 선행 면역요법(예를 들어, 면역관문 저해제를 이용한 치료)이 가능하였다.
- [0248] 환자는 적당한 골수, 간 및 신장(40 ml/분 이상의 크레아티닌 클리어런스) 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 감염 환자는 제외되었다.

[0250] **평가**

[0251] 선별 동안, 처음 3개월 동안 6주마다 1회, 다음 9개월 동안 12주마다 1회, 이어서, 진행까지 4 내지 6개월마다 1회로 흉부, 복부 및 골반의 컴퓨터 단층촬영 또는 자기 공명 영상화 스캔을 이용하여 RECIST v.1.1.1당 효능에 대해 환자를 평가하였다. 모든 객관적 반응은 첫 평가의 4 내지 6주 이내에 추가적인 연구자 평가에 의한 확인이 필요하였다. 독립 방사선 검사 위원회(independent radiographic review committee)에 의해 요법 3에 대한 질환 평가를 또한 수행하였다. 생존 평가를 위해 12주마다 환자와 접촉하였다.

- [0252] 임상 검사, 신체 검사, 심전도 및 안과 검사에 기반하여 안전성을 평가하였다. 연구자에 의해 이상반응 및 이상을 평가하고, NCI CTCAE v.4.0에 따라 등급화하였다.
- [0253] **중점**
- [0254] 이 연구의 1차 중점은 선택된 요법(요법 3)에 대한 객관적 반응률이다.
- [0255] 2차 중점은 무진행 생존(PFS), 반응 지속기간, 전반적 생존, 안전성, 바이오마커-특이적 하위그룹에서의 반응 속도 및 약물동태학을 포함한다.
- [0256] **통계학적 분석**
- [0257] 명시된 FGFR 변형을 갖는 180명의 환자를 등록하기 위해 연구를 설계하였다. 이 중에서, 선택 요법에서 88명 이상이 필요하였다. 1차 가설은 요법 3에서 객관적 반응률(ORR)이 25% 초과라는 것이었다. 연구는 42%의 참 응답률이 주어지면, ORR이 25% 이하이고, 단측 α 가 0.025라는 귀무가설을 기각하는 85%의 검정력을 가졌다. 연구자 및 독립 방사선 검사 위원회에 의해 반응을 평가하였다. 카플란-마이어 누적한계 추정법(Kaplan-Meier product limit method)을 이용하여 무진행 생존 및 전반적 생존을 추정하였다. 무진행이며 생존했거나, 알려지지 않은 상태를 갖는 환자로부터의 데이터를 마지막 종양 평가 시 삭제하였다. 1차 분석 컷오프 시 효능 중점을 분석하였다.
- [0258] **결과**
- [0259] **환자**
- [0260] 2214명의 환자를 적격에 대해 평가하였다. 210명의 적격/치료 환자 중에서, 33명을 요법 1에 등록하고, 78명을 요법 2에 등록하고, 99명을 선택한 2상 용량 요법인, 요법 3에 등록하였다.
- [0261] 요법 3으로 치료한 환자 중에서, 1차 분석의 컷오프일에 그리고 40명의 사망 후에, 중위 생존 추적 기간은 11.0개월이었다(사분범위, 0.7+ 내지 17.4 [95% 신뢰구간 (CI), 9.1 내지 12.2]). 투여받은 매달 주기의 중위 수는 5.0(범위, 1 내지 18)이고; 중위 치료 지속기간은 5.3개월이었다. 요법 3에서, 99명의 환자 중 41명은 얼다피티닙을 1일당 9 mg까지 증량되었고; 13명의 환자는 프로토콜에 따라 허용되는 바와 같은 진행 이후 적어도 4주 동안 치료를 계속하였다.
- [0262] 요법 1 또는 2로 치료한 환자 중에서, 1차 분석의 컷오프일에, 중위 생존 추적 기간은 요법 1(사분범위, 1.7+ 내지 25.3+[95% CI, 20.5 내지 24.5])을 받는 그룹에서 22.9개월이고, 요법 2를 받는 그룹에서 18.5개월(사분범위, 0.4+ 내지 21.6 [95% CI, 15.0 내지 19.4])이었다. 요법 1 및 2에서 주기의 중위 수는 각각 5.0(범위, 1 내지 25) 및 4.5(범위, 1 내지 22)였다. 중위 치료 지속기간은 요법 1 및 2에서 각각 4.4 및 3.9개월이었다.
- [0263] 요법 1 내지 3에서 환자의 인구통계학 및 기준 질환 특징을 표 5에 제시한다.

표 5

인구통계학 및 기준선 질환 특징

	요법 1 10 mg 간헐적 용량 (n = 33)	요법 2 6 mg 지속적 용량 (n = 78)	요법 3 8 mg 지속적 용량 (n = 99)
연령 (세), 중위 (범위)	68 (53-88)	65 (42-88)	68 (36-87)
성별			
남성	22 (67)	54 (69)	76 (77)
여성	11 (33)	24 (31)	23 (23)
ECOG 수행도			
0	11 (33)	22 (28)	50 (51)
1	15 (46)	41 (53)	42 (42)
2	7 (21)	15 (19)	7 (7)
사전 치료			
화학요법-내성 ^b	29 (88)	73 (94)	87 (88)
화학요법-미경험 ^c	4 (12)	5 (6)	12 (12)
사전 면역요법	3 (9)	8 (10)	22 (22)
사전 치료 계통의 수			
0	3 (9)	5 (6)	11 (11)
1	13 (39)	35 (45)	45 (46)
2	12 (36)	24 (31)	29 (29)
3	4 (12)	12 (15)	10 (10)
> 3	1 (3)	2 (3)	4 (4)
내장 전이			
존재*	24 (73)	59 (76)	78 (79)
뼈	6 (18)	15 (19)	21 (21)
간	11 (33)	25 (32)	20 (20)
폐	15 (46)	41 (53)	57 (58)
부재	9 (27)	19 (24)	21 (21)

[0264]

	요법 1 10 mg 간헐적 용량 (n = 33)	요법 2 6 mg 지속적 용량 (n = 78)	요법 3 8 mg 지속적 용량 (n = 99)
헤모글로빈 수준			
≥10 g/dl	29 (88)	62 (79)	84 (85)
<10 g/dl	4 (12)	16 (21)	15 (15)
종양 위치			
상부관	11 (33)	22 (28)	23 (23)
하부관	22 (67)	56 (72)	76 (77)
크레아티닌 클리어런스율			
< 60 mL/분	12 (36)	41 (53)	52 (53)
≥ 60 mL/분	21 (64)	37 (47)	47 (47)
<i>FGFR</i> 변경 ^d			
<i>FGFR2</i> 또는 <i>FGFR3</i> 융합			
<i>FGFR2-BICC1</i>	3 (9)	12 (15)	25 (25)
<i>FGFR2-CASP7</i>	0	1 (1)	2 (2)
<i>FGFR3-BAIAP2L1</i>	0	1 (1)	3 (3)
<i>FGFR3-TACC3 V1</i>	1 (3)	1 (1)	1 (1)
<i>FGFR3-TACC3 V3</i>	2 (6)	7 (9)	11 (11)
<i>FGFR2-BICC1/FGFR2-CASP7</i>	0	0	6 (6)
<i>FGFR2-CASP7/FGFR3-BAIAP2L1</i>	0	1 (1)	0
<i>FGFR2-CASP7/FGFR3-TACC3 V1</i>	0	1 (1)	0
<i>FGFR2-CASP7/FGFR3-TACC3 V3</i>	0	0	1 (1)
<i>FGFR3</i> 돌연변이	0	0	1 (1)
<i>FGFR3</i> 돌연변이	27 (82)	62 (80)	74 (75)
<i>FGFR3</i> G370C	7 (21)	11 (14)	4 (4)
<i>FGFR3</i> R248C	5 (15)	14 (18)	13 (13)
<i>FGFR3</i> S249C	8 (24)	20 (26)	45 (46)
<i>FGFR3</i> Y373C	4 (12)	15 (19)	12 (12)
<i>FGFR3</i> G370C 및 <i>FGFR3</i> S249C	1 (3)	1 (1)	0
<i>FGFR3</i> R48C 및 <i>FGFR3</i> Y373C	1 (3)	1 (1)	0
<i>FGFR3</i> S249C 및 <i>FGFR3</i> Y373C	1 (3)	0	0
<i>FGFR2/3</i> 융합 및 돌연변이	3 (9)	4 (5)	0
<i>FGFR3</i> G370C/ <i>FGFR2-BICC1</i>	0	1 (1)	0
<i>FGFR3</i> G370C/ <i>FGFR3-TACC3 V1</i>	0	1 (1)	0
<i>FGFR3</i> R248C/ <i>FGFR3-TACC3 V1</i>	1 (3)	1 (1)	0
<i>FGFR3</i> S249C/ <i>FGFR3-BAIAP2L1</i>	1 (3)	0	0
<i>FGFR3</i> R248C & S249C/ <i>FGFR3-TACC3 V1</i>	0	1 (1)	0
<i>FGFR3</i> S249C & Y373C/ <i>FGFR2-CASP7/FGFR3-BAIAP2L1/FGFR3-TACC3 V1/FGFR3_TACC3 V3</i>	1(3)	0	0

[0265]

	요법 1 10 mg 간헐적 용량 (n = 33)	요법 2 6 mg 지속적 용량 (n = 78)	요법 3 8 mg 지속적 용량 (n = 99)
달리 표시되지 않는 한 모든 값은 n(%)이다.			
* 환자는 하나 초과외 내장 전이성 부위를 가질 수 있었다.			
^b 화학요법-내성 환자는 1가지 계통 이상의 사전 전진 화학요법 동안에 또는 이후에, 또는 보조 또는 선행보조 화학요법 12개월 이내에 진행된 환자였다.			
^c 화학요법-미경험 환자는 시스플라틴에 부적합한 환자였다. 시스플라틴에 대한 부적합은 1) 24시간 소변 측정에 의해 60 mL/분/1.73 m ² 미만의 사구체 여과율로 정의된 손상된 신장 기능; 2) Cockcroft-Gault에 의해 계산된 손상된 신장 기능; 또는 3) 2등급 이상의 말초 신경병증(CTCAE 버전 4.0)에 기반하였다.			
^d 환자는 1가지 초과외 <i>FGFR</i> 변형을 가질 수 있었다.			

[0266]

[0267] 모든 요법에 걸쳐, 연구 등록 전에 184명의 환자는 1차 백금기반 화학요법을 받았고, 83명은 2차 화학요법을 받았으며, 24명은 3차 화학요법을 받았다. 모든 요법에 걸쳐, 연구자 평가당 최고 ORR은 1차 겐시타빈에 시스플라틴을 더한 것에 대해 35%(94명 중 33명); 1차 겐시타빈에 카보플라틴을 더한 것에 대해 25%(59명 중 15명); 1차 메토트렉세이트, 빈블라스틴, 독소루비신 및 시스플라틴(MVAC)에 대해 23%(5/22); 2차 도세탁셀, 빈플루닌, 또는 파클리탁셀에 대해 17%(8/46); 및 3차 도세탁셀, 빈플루닌 또는 파클리탁셀에 대해 15%(3/20)였다.

[0268] 1차 종점

[0269] 연구자 평가당 확인된 ORR(40.4%, 양측 95% CI의 30.7% 내지 50.1%) 및 요법 3으로 치료한 환자에서 반응에 대한 시간을 표 6에 제시한다. 신뢰구간의 하한이 25% 초과였기 때문에, 1차 종점에 도달되었다. 추가 39명(39%)의 환자는 1 이상의 질환 평가(36일 초과)에 대해 안정한 질환을 가졌다. 두 환자는 기준 후 질환 평가가 없었다. ORR은 사전 화학요법, 사전 치료 계통의 수, 내장 전이의 존재, 또는 기준 특징, 예컨대, 연령, 성별, 헤모글로빈 수준 또는 신장 기능과 상관없이 유사하였다(표 6, 도 2). 1 이상의 기준 후 질환 평가를 갖는 97명의 환자 중 75명(77%)는 표적 병변 직경 합계의 감소를 가졌고, 48(49%)는 30% 내지 100%의 최대 종양 감소를 가졌다(도 3a). 독립 방사선 검사에 따라 요법 3에서의 ORR은 34.3%(95% CI, 25% 내지 43.7%)였다.

표 6

얼다피티닙의 3가지 용량 요법의 항종양 활성

	요법 1	요법 2	요법 3	
	10 mg 간헐적 용량 (n = 33)	6 mg 지속적 용량 (n = 78)	8 mg 지속적 용량 (n = 99)	(95% CI)
환자 - 수	--	--	99	
연구자 평가에 따른 반응* - 수 (%)				
객관적 반응률	7 (21)	27 (35)	40 (40.4)	(30.7 내지 50.1)
완전 반응	1 (3)	3 (4)	3 (3.0)	
부분 반응	6 (18)	24 (31)	37 (37.4)	
안정한 질환	18 (55)	30 (39)	39 (39.4)	
진행성 질환	6 (18)	16 (21)	18 (18.2)	
평가 가능하지 않음 또는 알려지지 않음	2 (6)	5(6)	2 (2.0)	
중위 반응시간—mo	1.4	1.4	1.4	
중위 반응 지속시간—mo	13.4	4.9	5.6	(4.2 내지 7.2)
독립 방사선 검사 위원회에 따른 반응 - 수 (%) (요법 3에 대해서만 수행)				
객관적 반응률	--	--	34 (34.3)	(25.0 내지 43.7)
완전 반응률	--	--	3 (3.0)	
부분 반응	--	--	31 (31.3)	
환자 하위그룹에서의 연구자 평가에 따른 객관적 반응률 (ORR) - 수 (%)				
화학요법-미경험	1/4 (25)	0/5 (0)	5/12 (41.7)	
화학요법 후 진행 또는 재발	6/29 (21)	27/73 (37)	35/87 (40.2)	
사건 항-PD-(L)1 저해제를 이용한 환자	--	--	13/22 (59.1)	
사건 전신 요법 계통의 수				
0	--	--	4/11 (36.4)	(7.9 내지 64.8)
1	--	--	17/45 (37.8)	(23.6 내지 51.9)
2	--	--	11/29 (37.9)	(20.3 내지 55.6)
3	--	--	6/10 (60.0)	(29.6 내지 90.4)
≥4	--	--	2/4 (50.0)	(1 내지 99)
내장 전이 있음	7/24 (29)	19/59 (32)	30/78 (38.5)	(27.7 내지 49.3)
뼈 전이	1/6 (17)	6/15 (40)	7/22 (31.8)	(12.4 내지 51.3)
간 전이	3/11 (27)	6/25 (24)	7/20 (35.0)	(14.1 내지 55.9)
폐 전이	4/15 (27)	17/41 (41)	23/57 (40.4)	(27.6 내지 53.1)
내장 전이 없음	0/9 (0)	8/19 (42)	10/21 (47.6)	(26.3 내지 69)
림프절 전이 단독	0/4 (0)	6/9 (67)	4/12 (33.3)	(6.7 내지 60)

[0270]

	요법 1 10 mg 간헐적 용량 (n = 33)	요법 2 6 mg 지속적 용량 (n = 78)	요법 3 8 mg 지속적 용량 (n = 99)	(95% CI)
환자 - 수	--	--	99	
상부관 질환 †	5/11 (46)	5/22 (23)	10/23 (43.5)	(23.2내지63.7)
하부관 질환 ‡	2/22 (9)	22/56 (39)	30/76 (39.5)	(28.5내지50.5)
용량 개별화				
8 mg 비-증량 지속적 용량 요법	--	--	20/58 (34.5)	(22.3내지46.7)
8 mg를 9 mg까지 증량한 지속적 용량 요법	--	--	20/41 (48.8)	(33.5내지64.1)
FGFR3 돌연변이 있음	6/27 (22)	22/62 (36)	36/74 (48.6)	(37.3내지60.0)
FGFR2/3 융합 있음	0/3 (0)	2/12 (17)	4/25 (16.0)	(1.6 내지30.4)
* 반응의 초기 관찰 후 적어도 6주에 제2 스캔으로 확인함. † 상부관은 신우 및 요관을 포함함. ‡ 하부관은 방광, 요도, 및 전립선 요도를 포함함.				

[0271]

[0272]

FGFR 돌연변이(n=74)를 갖는 요법 3에 대해 치료한 환자에서 ORR은 48.6%였다(표 6). 추가 26명의 환자는 중위 3.7개월(범위, 0+ 내지 13.6개월) 동안 안정한 질환을 가졌다. 반응은 특정 돌연변이에 의해 영향받지 않았다. FGFR 융합을 갖는 요법 3의 25명 환자 중에서, ORR은 16.0%였다(표 6). FGFR3-TACC3 V1은 가장 통상적인 융합 이었고(n=11; 표 5); 이들 환자 중 4명(36.4%)은 반응하였다.

[0273]

요법 3에서, 22명의 환자는 연구 등록 전에 면역요법을 받았고(표 5); 엘다피티닙에 대한 ORR이 이들 환자 중 59%였다는 것을 확인하였다. 탐색적 분석은 이들 22명 중 한 명(5%)의 환자만이 연구자 평가에 따른 사전 면역 요법에 반응하였다는 것을 결정하였다.

[0274]

요법 1 및 2에 대한 ORR을 또한 표 6에 제시한다.

[0275]

요법 3으로 치료한 99명의 환자 중에서, 87명의 환자는 적어도 한 가지의 사전 화학요법(화학요법-재발성/난치성 질환) 중에 또는 후에 진행되고, 다음의 유전자 변경 중 적어도 1가지를 가진 질환이 있었다: 중앙 연구소에서 수행한 임상 시험 분석에 의해 결정된 바와 같은 FGFR3 유전자 돌연변이(R248C, S249C, G370C, Y373C) 또는 FGFR 유전자 융합(FGFR3-TACC3, FGFR3-BAIAP2L1, FGFR2-BICC1, FGFR2-CASP7)(표 5). 이 집단에서, 중위 연령은 67세(범위: 36 내지 87세)였고, 79%는 남성이며, 74%는 백인이었다. 대부분의 환자(92%)는 기준 동부종양협력그룹(ECOG) 수행도가 0 또는 1이었다. 3명(3%)의 환자는 선행 백금-함유 선행보조 또는 보조 요법 단독 후에 질환 진행이 있었다. 84명(97%)의 환자는 이전에 시스플라틴 또는 카보플라틴 중 적어도 하나를 받았다. 환자의 56%만이 사전 시스플라틴-기반 요법을 받았고, 29%만이 사전 카보플라틴-기반 요법을 받았으며, 10%만이 시스플라틴과 카보플라틴-기반 요법을 둘 다 받았다. 환자의 24%는 사전 항 PD-L1/PD-1 요법으로 치료되었다. 환자의 79%는 내장 전이(뼈, 간 또는 폐)를 가졌다.

[0276]

요법 3에서 87명의 화학요법-난치성 환자 중, 연구자에 의해 평가되는 바와 같은 전반적 반응률은 40.2%였고; 환자의 이 집단에 대한 결과를 표 7A에 제시한다. 반응자는 항 PD-L1/PD-1 요법에 이전에 반응하지 않은 환자를 포함하였다. FGFR 변경에 의한 ORR을 표 8A에 제시한다.

[0277] [표 7A]

요법 3에서 화학요법-난치성 환자에 대한 효능 결과 (N=87)

종점	연구자 평가
	N=87
ORR (%) 95% CI (%)	40.2 (29.9, 50.5)
완전 반응 (CR) (%)	3.4
부분 반응 (PR) (%)	36.8
중위 DoR (개월) 95% CI (개월)	5.55 (4.21, 7.00)

ORR = CR + PR

CI = 신뢰구간

[0278]

[0279] [표 8A]

요법 3에서 화학요법-난치성 환자에 대한 FGFR 유전자 변경에 의한 효능 결과

	연구자 평가
FGFR3 점 돌연변이	N=64
ORR (%) 95% CI (%)	48.4 (36.2, 60.7)
FGFR 융합	N=23
ORR (%) 95% CI (%)	17.4 (1.9, 32.9)

ORR = CR + PR

CI = 신뢰구간

[0280]

[0281] 요법 3에서 87명의 화학요법-재발성/난치성 환자 중에서, 맹검 독립 검사 위원회에 의해 평가된 바와 같은 전반적 반응률은 32.2%였고; 환자의 이 집단에 대한 결과를 표 7B에 제시한다. 반응자는 항 PD-L1/PD-1 요법에 이전에 반응하지 않은 환자를 포함하였다. FGFR 변경에 의한 ORR을 표 8B에 제시한다.

[0282] [표 7B]

요법 3에서 화학요법-난치성 환자에 대한 효능 결과

종점	BIRC ^a 평가
	N=87
ORR (%) 95% CI (%)	32.2 (22.4, 42.0)
완전 반응 (CR) (%)	2.3
부분 반응 (PR) (%)	29.9
중위 DoR (개월) 95% CI (개월)	5.4 (4.2, 6.9)

^aBIRC: 맹검 독립 검사 위원회

ORR = CR + PR

CI = 신뢰구간

[0283]

[0284] [표 8B]

요법 3에서 화학요법-난치성 환자에 대한 FGFR 유전자 변경에 의한 효능 결과

	BIRC ^a 평가
FGFR3 점 돌연변이	N=64
ORR (%) 95% CI (%)	40.6 (28.6, 52.7)
FGFR3 융합 ^{b,c}	N=18
ORR (%) 95% CI (%)	11.1 (0, 25.6)
FGFR2 융합 ^c	N=6
ORR (%)	0

^a BIRC: 맹검 독립 검사 위원회

^b 반응자는 둘 다 FGFR3-TACC3_VI 융합을 가졌다

^c FGFR2-CASP7/FGFR3-TACC3_V3 융합을 갖는 한 명의 환자가 상기 FGFR2 융합 및 FGFR3 융합 둘 다에서 보고된다

ORR = CR + PR

CI = 신뢰구간

[0285]

[0286] 2차 종점

[0287] 요법 3을 받는 환자에서의 반응 지속기간을 표 6에 제시하고; 대략 30%의 반응이 12개월 초과 동안 유지되었다. 안정한 질환을 갖는 39명의 환자 중, 13명(33%)은 6개월 초과로 지속되는 질환 안정화를 가졌다(도 4). 21%의 환자는 데이터 컷오프 시 치료 중이었다.

[0288] 요법 3을 받는 환자에서 11.2개월의 중위 추적 연구 시 연구자 평가에 따른 중위 무진행 생존을 도 5a에 제시한다. 12개월에 무진행 생존기간을(95% CI)은 19%(11% 내지 29%)였다. 생존을 위한 중위 11.0개월 추적 연구 시 중위 전반 생존을 도 5b에 제시한다. 12개월에 생존율은 55%(43% 내지 66%)였다.

[0289] 요법 3을 받는 99명의 환자 중, 34명(34%)은 후속 요법 중이었고, 이 중 25명(25%)은 한 가지의 후속 계통을 받았으며, 이 중 9명(9%)은 2가지 후속 계통을 받았다. 19명(19%)은 화학요법을 받았고, 15명(15%)은 제1 후속 요법으로서 면역요법을 받았다. 제1 후속 화학요법에 대한 객관적 반응이 있는 환자는 없었고; 1명의 환자가 제1 후속 면역요법에 대해 부분 반응을 가졌다.

[0290] 요법 1 및 2로 치료한 환자에 대한 반응 지속기간을 또한 표 6에 제시한다. 요법 1 및 2를 받는 환자 중 무진행 생존 및 전반적 생존을 도 6a 내지 도 6b에 제시한다.

[0291] 연구자 평가에 따른 중위(95% CI) 무진행 생존은 요법 1 및 2를 각각 받는 환자에서 4.8(2.7 내지 5.5)개월 및 5.3(4.1 내지 5.5)개월이었다. 요법 1 및 2에서 12개월에 무진행 생존율(95% CI)은 각각 18%(7% 내지 33%) 및 11%(5% 내지 19%)였다. 요법 1에서 22.9개월 및 요법 2에서 18.5개월의 생존에 대한 중위 추적 연구 시, 요법 1 및 2를 받는 환자의 중위 전반적 생존(95% CI)은 각각 7.5(6.0 내지 10.7)개월 및 8.6(6.5 내지 9.7)개월(도 6a 내지 도 6b)이었다. 각각 요법 1 및 2의 환자에서 12개월에 전반적 생존율(95% CI)은 31%(16% 내지 48%) 및 33%(22% 내지 44%)였다.

[0292] 예방적 척도

[0293] FGFR 저해와 관련된 공통 이상반응 위험을 최소화하기 위한 예방적 척도를 취하였다. 고인산혈증의 위험을 감소시키기 위해, 모든 환자에 저인산염 규정식이 권장되었다(1일당 600 내지 800 mg의 규정식 인산염 섭취). 피부 효과의 위험을 감소시키기 위하여, 무알코올 연화 보습 크림 도포, 및 햇빛, 비누, 향수 제품 및 열탕욕에 대한 불필요한 노출 회피를 권장하였다. 환자에게 이들의 손가락과 발가락을 깨끗하게 유지하고, 손발톱 효과의 위험을 감소시키기 위해 손발톱을 다듬도록 유지하였다.

[0294] 일시적인 약물 중단 시 가역적인 망막 장애인 중심 장액성 망막병증이 키나제 저해제 및 FGFR 저해제에 의해 보고되었기 때문에, 환자를 기준에서 시험하고, 사무실 내 Amsler 격자 검사 및 안저검사 및, 이용 가능하다면, 광 간섭성 단층촬영을 포함하는 안과적 시험에 의해 이런 안구 이상반응에 대해 일상적으로 모니터링하였다. 임상적으로 표시된다면, 추가적인 안과학 시험을 수행하였다.

[0295] 안전성

[0296] 요법 3의 모든 환자는 치료 이후 발생한 이상반응(treatment-emergent adverse event)을 보고하였고(표 14); 67%는 3 또는 4등급이었다. 39명(39%)의 환자에서 치료 이후 발생한 심각한 이상반응이 보고되었다(표 10). 질

환 진행은 62명의 환자(63%)에서 치료 중단에 대한 가장 통상적인 이유였다. 13명의 환자(13%)는 망막 색소 상피 박리, 손발 증후군, 및 구강건조증 및 피부/손발톱 사건을 포함하는 치료 이후 발생된 이상반응으로 인해 중단되었다(각각 n=2). 55명의 환자(56%)는 용량 감소가 필요하였고; 용량 감소를 야기하는 가장 통상적인 치료 이후 발생된 이상반응은 16명의 환자(16%)에서 구내염이었고, 9명의 환자(9%)에서 고인산혈증이였다. 안전성 프로파일은 제14일까지 표적 혈청 인산염 dl당 5.5 mg에 도달되지 않은 8 mg 요법에서의 41명의 환자에서 1일의 지속적 얼다피티닙당 9 mg까지 증량이 가능하였다. 이들 41명의 환자에서, 24명(59%)은 1용량 이상의 감소가 필요하였다. 1일당 9 mg까지 증량한 1일당 8 mg의 지속적 그룹에서 환자의 유사한 백분율이 전반적 시험 집단(각각 68% 및 66%)과 비교되는 3등급 이상의 치료 이후 발생된 이상반응을 보고하였다. 공통 치료 이후 발생된 이상반응 및 치료-관련 이상반응은 모든 요법에서 유사하였다(표 11 및 표 12). 이상반응의 결과로서 1명의 환자가 사망하였다(심근경색증은 치료와 관련 없는 것으로 간주함). 특별한 관심 대상 또는 임상적 중요성 및 이들 관리의 치료-관련 이상반응을 표 13에 제시한다. 중심 장애성 망막병증 사건의 76%가 해결되었고; 모든 해결되지 않은 사건은 1등급 또는 2등급이었다.

표 9

얼다피티닙으로 치료된 임의의 그룹에서 환자의 10% 이상에서 보고된, 치료 이후 발생된 모든 인과관계의 이상반응

이상반응이 있는 환자 수 (%)	10 mg 간헐적, 요법 1 (n=33)				6 mg 지속적, 요법 2 (n=78)				8 mg 지속적, 선택 요법 3 (n=99)			
	임의의 등급	등급 1	등급 2	등급 ≥3	임의의 등급	등급 1	등급 2	등급 ≥3	임의의 등급	등급 1	등급 2	등급 ≥3
고인산혈증	16 (48)	15 (46)	1 (3)	0	52 (67)	44 (56)	8 (10)	0	76 (77)	53 (54)	21 (21)	2 (2)
구내염	16 (48)	9 (27)	6 (18)	1 (3)	33 (42)	13 (17)	13 (17)	7 (9)	57 (58)	21 (21)	26 (26)	10 (10)
구강 건조증	16 (48)	15 (46)	1 (3)	0	31 (40)	23 (30)	6 (8)	2 (3)	45 (46)	34 (34)	11 (11)	0
설사	14 (42)	7 (21)	6 (18)	1 (3)	39 (50)	24 (31)	15 (19)	0	50 (51)	31 (31)	15 (15)	4 (4)
식욕 감소	11 (33)	4 (12)	6 (18)	1 (3)	29 (37)	12 (15)	13 (17)	4 (5)	38 (38)	18 (18)	20 (20)	0
미각 이상	10 (30)	7 (21)	3 (9)	0	10 (13)	6 (8)	4 (5)	0	37 (37)	23 (23)	13 (13)	1 (1)
피로	6 (18)	4 (12)	2 (6)	0	20 (26)	8 (10)	8 (10)	4 (5)	32 (32)	12 (12)	18 (18)	2 (2)
피부 건조증	9 (27)	8 (24)	1 (3)	0	18 (23)	10 (13)	8 (10)	0	32 (32)	24 (24)	8 (8)	0
탈모	4 (12)	2 (6)	2 (6)	0	10 (13)	9 (12)	1 (1)	0	29 (29)	23 (23)	6 (6)	0
변비	14 (42)	8 (24)	6 (18)	0	20 (26)	10 (13)	10 (13)	0	28 (28)	19 (19)	8 (8)	1 (1)
손발 증후군	2 (6)	0	2 (6)	0	13 (17)	4 (5)	9 (12)	0	23 (23)	6 (6)	12 (12)	5 (5)
빈혈	8 (24)	1 (3)	1 (3)	6 (18)	13 (17)	0	8 (10)	5 (6)	20 (20)	9 (9)	7 (7)	4 (4)
무력증	10 (30)	5 (15)	3 (9)	2 (6)	18 (23)	5 (6)	4 (5)	9 (12)	20 (20)	2 (2)	11 (11)	7 (7)
구역	5 (15)	3 (9)	2 (6)	0	16 (21)	11 (14)	4 (5)	1 (1)	20 (20)	13 (13)	6 (6)	1 (1)
안구 건조증	3 (9)	2 (6)	1 (3)	0	6 (8)	3 (4)	2 (3)	1 (1)	19 (19)	14 (14)	4 (4)	1 (1)
복통	5 (15)	2 (6)	2 (6)	1 (3)	14 (18)	7 (9)	5 (6)	2 (3)	8 (8)	5 (5)	2 (2)	1 (1)
조갑박리증	7 (21)	3 (9)	3 (9)	1 (3)	13 (17)	2 (3)	6 (8)	5 (6)	18 (18)	6 (6)	10 (10)	2 (2)

[0297]

이상반응이 있는 환자 수 (%)	10 mg 간헐적, 요법 1 (n=33)				6 mg 지속적, 요법 2 (n=78)				8 mg 지속적, 선택 요법 3 (n=99)			
	임의의 등급	등급 1	등급 2	등급 ≥3	임의의 등급	등급 1	등급 2	등급 ≥3	임의의 등급	등급 1	등급 2	등급 ≥3
알라닌 아미노트랜스퍼라제 증가	1 (3)	0	1 (3)	0	9 (12)	7 (9)	2 (3)	0	17 (17)	13 (13)	2 (2)	2 (2)
조갑주위염	2 (6)	0	2 (6)	0	12 (15)	2 (3)	10 (13)	0	17 (17)	3 (3)	11 (11)	3 (3)
흐린 시야	5 (15)	4 (12)	1 (3)	0	5 (6)	3 (4)	1 (1)	1 (1)	17 (17)	10 (10)	7 (7)	0
조갑 이영양증	2 (6)	2 (6)	0	0	7 (9)	6 (8)	1 (1)	0	16 (16)	5 (5)	5 (5)	6 (6)
요로감염	4 (12)	0	2 (6)	2 (6)	13 (17)	0	9 (12)	4 (5)	16 (16)	0	11 (11)	5 (5)
체중감소	3 (9)	1 (3)	2 (6)	0	8 (10)	4 (5)	2 (3)	2 (3)	15 (15)	7 (7)	8 (8)	0
말초부종	5 (15)	1 (3)	4 (12)	0	6 (8)	2 (3)	3 (4)	1 (1)	9 (9)	5 (5)	3 (3)	1 (1)
요통	5 (15)	1 (3)	1 (3)	3 (9)	11 (14)	6 (8)	3 (4)	2 (3)	5 (5)	4 (4)	1 (1)	0
발열	5 (15)	5 (15)	0	0	14 (18)	8 (10)	3 (4)	3 (4)	13 (13)	8 (8)	5 (5)	0
결막염	4 (12)	3 (9)	1 (3)	0	7 (9)	4 (5)	2 (3)	1 (1)	13 (13)	6 (6)	7 (7)	0
구토	9 (27)	7 (21)	2 (6)	0	11 (14)	9 (12)	2 (3)	0	13 (13)	10 (10)	1 (1)	2 (2)
저나트륨혈증	2 (6)	0	0	2 (6)	7 (9)	2 (3)	0	5 (6)	12 (12)	1 (1)	0	11 (11)
사지 통증	5 (15)	3 (9)	1 (3)	1 (3)	9 (12)	2 (3)	6 (8)	1 (1)	12 (12)	10 (10)	2 (2)	0
소화불량	3 (9)	2 (6)	1 (3)	0	9 (12)	6 (8)	3 (4)	0	11 (11)	10 (10)	1 (1)	0
눈물분비 증가	6 (18)	5 (15)	1 (3)	0	13 (17)	10 (13)	3 (4)	0	11 (11)	8 (8)	3 (3)	0

[0298]

이상반응이 있는 환자 수 (%)	10 mg 간헐적, 요법 1 (n=33)				6 mg 지속적, 요법 2 (n=78)				8 mg 지속적, 선택 요법 3 (n=99)			
	임의의 등급	등급 1	등급 2	등급 ≥3	임의의 등급	등급 1	등급 2	등급 ≥3	임의의 등급	등급 1	등급 2	등급 ≥3
조갑 변색	1 (3)	0	1 (3)	0	8 (10)	6 (8)	2 (3)	0	11 (11)	8 (8)	3 (3)	0
아스파르트이트 아미노트랜스퍼라아제 증가	2 (6)	2 (6)	0	0	9 (12)	7 (9)	2 (3)	0	10 (10)	8 (8)	2 (2)	0
혈액 크레아티닌 증가	4 (12)	3 (9)	1 (3)	0	6 (8)	3 (4)	3 (4)	0	10 (10)	5 (5)	5 (5)	0
혈뇨	3 (9)	1 (3)	2 (6)	0	6 (8)	5 (6)	0	1 (1)	10 (10)	7 (7)	1 (1)	2 (2)
저마그네슘혈증	2 (6)	2 (6)	0	0	6 (8)	6 (8)	0	0	10 (10)	9 (9)	1 (1)	0
불면증	3 (9)	0	3 (9)	0	8 (10)	4 (5)	2 (3)	2 (3)	7 (7)	4 (4)	3 (3)	0
조갑탈락증	1 (3)	1 (3)	0	0	8 (10)	2 (3)	6 (8)	0	7 (7)	2 (2)	5 (5)	0
구강 인후 통증	0	0	0	0	8 (10)	5 (6)	3 (4)	0	10 (10)	8 (8)	1 (1)	1 (1)
망막박리	2 (6)	1 (3)	1 (3)	0	8 (10)	5 (6)	3 (4)	0	5 (5)	3 (3)	2 (2)	0
호흡곤란	8 (24)	3 (9)	2 (6)	3 (9)	6 (7)	1 (1)	3 (4)	2 (3)	8 (8)	4 (4)	2 (2)	2 (2)
관절통	7 (21)	3 (9)	2 (6)	2 (6)	8 (10)	5 (6)	2 (3)	1 (1)	8 (8)	5 (5)	3 (3)	0

[0299]

표 10

2% 이상의 환자에서 보고된 치료 이후 발생된 심각한 이상반응

치료 이후 발생된 심각한 이상반응을 갖는 환자 - 수 (%)	10 mg 간헐적, 요법 1 (n=33)	6 mg 지속적, 요법 2 (n=78)	8 mg 지속적, 선택 요법 3 (n=99)
치료 이후 발생된 심각한 이상반응을 갖는 환자의 총 수	14 (42)	39 (50)	39 (39)
감염 및 체내 침입 (infestation)	2 (6)	13 (17)	9 (9)
요로감염증	0	4 (5)	3 (3)
요로성폐혈증	0	3 (4)	2 (2)
위장 장애	2 (6)	8 (10)	8 (8)
일반적 장애/투여 부위 상태	1 (3)	7 (9)	8 (8)
일반적 신체 건강 상태 악화	1 (3)	2 (3)	3 (3)
신장 및 비뇨기 장애	1 (3)	5 (6)	10 (10)
안 장애	1 (3)	3 (4)	9 (9)
호흡기, 흉부, 종격 장애	4 (12)	3 (4)	3 (3)
호흡곤란	2 (6)	1 (1)	2 (2)
대사 및 영양 장애	1 (3)	3 (4)	2 (2)
근골격 및 결합 조직 장애	2 (6)	4 (5)	0
신경계 장애	0	5 (6)	1 (1)

[0300]

표 11

1일당 8 mg의 지속적 일다퍼티닙으로 치료한 환자의 10% 이상에서 보고된 치료-관련 이상반응

이상반응을 갖는 환자 수 (%)	8 mg 지속적 일다퍼티닙 (n=99)			
	임의의 등급	등급 1	등급 2	등급 3
고인산혈증	72 (73)	49 (50)	21 (21)	2 (2)
구내염	54 (55)	19 (19)	26 (26)	9 (9)
구강 건조증	43 (43)	32 (32)	11 (11)	0
설사	37 (37)	21 (21)	12 (12)	4 (4)
미각 이상	35 (35)	22 (22)	12 (12)	1 (1)
피부 건조증	32 (32)	24 (24)	8 (8)	0
탈모	27 (27)	21 (21)	6 (6)	0
식욕 감소	25 (25)	11 (11)	14 (14)	0
손발 증후군	22 (22)	5 (5)	12 (12)	5 (5)
피로	21 (21)	8 (8)	11 (11)	2 (2)
안구 건조증	19 (19)	14 (14)	4 (4)	1 (1)
조갑 이영양증	16 (16)	5 (5)	5 (5)	6 (6)
조갑박리증	16 (16)	4 (4)	10 (10)	2 (2)
흐려 보임	16 (16)	10 (10)	6 (6)	0
조갑주위염	14 (14)	1 (1)	10 (10)	3 (3)
무력증	13 (13)	2 (2)	9 (9)	2 (2)
알라닌 아미노트랜스퍼라제 증가	12 (12)	9 (9)	2 (2)	1 (1)
눈물분비 증가	11 (11)	8 (8)	3 (3)	0
조갑 변색	11 (11)	8 (8)	3 (3)	0
체중감소	10 (10)	5 (5)	5 (5)	0

[0301]

표 12

1일당 10 mg 간헐적 및 6 mg의 지속적 얼다피티닙으로 치료한 환자의 10% 이상에서 보고된 치료-관련 이상반응

	10 mg 간헐적, 요법 1 (n=33)				6 mg 지속적, 요법 2 (n=78)			
	임의의 등급	등급 1	등급 2	등급 ≥3	임의의 등급	등급 1	등급 2	등급 ≥3
이상반응이 있는 환자 — 수 (%)								
고인산혈증	15 (46)	14 (42)	1 (3)	0	49 (63)	41 (53)	8 (10)	0
구내염	16 (49)	9 (27)	6 (18)	1 (3)	33 (42)	13 (17)	13 (17)	7 (9)
구강 건조증	14 (42)	13 (39)	1 (3)	0	31 (40)	23 (30)	6 (8)	2 (3)
설사	13 (39)	7 (21)	5 (15)	1 (3)	29 (37)	16 (21)	13 (17)	0
미각 이상	10 (30)	7 (21)	3 (9)	0	10 (13)	6 (8)	4 (5)	0
피부 건조증	8 (24)	7 (21)	1 (3)	0	16 (21)	8 (10)	8 (10)	0
식욕 감소	6 (18)	2 (6)	4 (12)	0	18 (23)	7 (9)	9 (12)	2 (3)
조갑박리증	6 (18)	2 (6)	3 (9)	1 (3)	13 (17)	2 (3)	6 (8)	5 (6)
손발 증후군	2 (6)	0	2 (6)	0	12 (15)	4 (5)	8 (10)	0
피로	4 (12)	2 (6)	2 (6)	0	12 (15)	5 (6)	6 (8)	1 (1)
눈물분비 증가	4 (12)	4 (12)	0	0	12 (15)	9 (12)	3 (4)	0
구역	5 (15)	3 (9)	2 (6)	0	6 (8)	4 (5)	2 (3)	0
흐려 보임	5 (15)	4 (12)	1 (3)	0	5 (6)	3 (4)	1 (1)	1 (1)
무력증	6 (18)	2 (6)	2 (6)	2 (6)	11 (14)	3 (4)	4 (5)	4 (5)
조갑주위염	2 (6)	0	2 (6)	0	11 (14)	1 (1)	10 (13)	0
결막염	4 (12)	3 (9)	1 (3)	0	2 (3)	2 (3)	0	0
탈모	3 (9)	1 (3)	2 (6)	0	8 (10)	8 (10)	0	0
조갑 변색	1 (3)	0	1 (3)	0	8 (10)	6 (8)	2 (3)	0
조갑탈락증	1 (3)	1 (3)	0	0	8 (10)	2 (3)	6 (8)	0
망막박리	2 (6)	1 (3)	1 (3)	0	8 (10)	5 (6)	3 (4)	0

[0302]

표 13

1일당 8 mg의 지속적 일다퍼티닙으로 치료한 환자 중 특별한 관심 대상 또는 임상적 중요성의 치료-관련 이상반응 (요법 3).

이상반응이 있는 환자 - 수 (%)	8 mg 지속적 일다퍼티닙 (n=99)	
	임의의 등급	등급 ≥3
고인산혈증	72 (73)	2 (2)
피부 사건	48 (49)	6 (6)
피부 건조증	32 (32)	0 (0)
손발 증후군	22 (22)	5 (5)
손발톱 사건	51 (52)	14 (14)
조갑박리증	16 (16)	2 (2)
조갑주위염	14 (14)	3 (3)
조갑 이영양증	16 (16)	6 (6)
중심 장액성 망막병증*	21 (21)	3 (3)
중심 장액성 망막병증 이외의 안구 사건†	51 (52)	5 (5)
부정맥-관련 사건	0	0

* 중심 장액성 망막병증은 다음의 개개 바람직한 용어를 포함하는 특별한 관심 대상의 그룹화된 용어의 이상반응이었다: 망막박리, 유리체 박리, 망막부종, 망막병증, 맥락망막병증, 망막 색소 상피의 박리 및 황반 망막 색소 상피의 박리.

† 중심 장액성 망막병증 이외의 가장 통상적인 안구 사건은 안구건조증 (19%), 흐린 시야 (16%), 눈물 분비 증가 (11%) 및 결막염 (9%)을 포함하였다.

[0303]

표 14

8 mg의 지속적 었다피티닙으로 치료한 환자의 15% 초과에서 또 1명 초과인 환자에서 3등급 이상으로 보고된 치료 이후 발생된, 모든 인과 관계 이상반응(요법 3).

	8 mg 지속적, 선택 요법 3 (n=99)			
이상반응이 있는 환자 - 수 (%)	임의의 등급	등급 1	등급 2	등급 ≥3
고인산혈증	76 (77)	53 (54)	21 (21)	2 (2)
구내염	57 (58)	21 (21)	26 (26)	10 (10)
구강 건조증	45 (46)	34 (34)	11 (11)	0
설사	50 (51)	31 (31)	15 (15)	4 (4)
식욕 감소	38 (38)	18 (18)	20 (20)	0
미각 이상	37 (37)	23 (23)	13 (13)	1 (1)
피로	32 (32)	12 (12)	18 (18)	2 (2)
피부 건조증	32 (32)	24 (24)	8 (8)	0
탈모	29 (29)	23 (23)	6 (6)	0
변비	28 (28)	19 (19)	8 (8)	1 (1)
손발 증후군	23 (23)	6 (6)	12 (12)	5 (5)
빈혈	20 (20)	9 (9)	7 (7)	4 (4)
무력증	20 (20)	2 (2)	11 (11)	7 (7)
구역	20 (20)	13 (13)	6 (6)	1 (1)
안구 건조증	19 (19)	14 (14)	4 (4)	1 (1)
복통	8 (8)	5 (5)	2 (2)	1 (1)
조갑박리증	18 (18)	6 (6)	10 (10)	2 (2)
알라닌 아미노트랜스 페라아제 증가	17 (17)	13 (13)	2 (2)	2 (2)
조갑주위염	17 (17)	3 (3)	11 (11)	3 (3)
흐린 시야	17 (17)	10 (10)	7 (7)	0
조갑 이영양증	16 (16)	5 (5)	5 (5)	6 (6)
요로감염증	16 (16)	0	11 (11)	5 (5)

[0304]

[0305]

특별한 관심 대상/임상적 중요성으로 이루어진 치료-관련 이상반응은 고인산혈증, 피부 효과, 조갑 효과, 및 중심 장액성 망막병증(CSR) 및 기타 비-CSR 안구 사건을 포함하는 안장애로 이루어졌다(표 13). 피부 및 조갑에 대한 치료-관련 고인산혈증은 1일당 8 mg의 지속적 었다피티닙으로 치료된 환자의 각각 73%, 49% 및 52%에서 보고되었다. 대부분의 사건은 경증 내지 중등증이었다. 이 그룹에서, 피부에 대한 가장 통상적인 치료-관련 효과는 피부 건조증(32%) 및 손발 증후군(22%)이었고, 가장 통상적인 치료-관련 손발톱 효과는 각 환자의 16%에서의 조갑 이영양증 및 조갑박리증이었다. 전반적으로, 1일당 8 mg 지속적 었다피티닙으로 치료된 환자의 63% 및 환자의 54%는 치료와 관련되는 것으로 여겨지는지 여부와 상관없이, 전반적으로 일부 유형의 안장애를 경험하였다. 안장애가 있는 환자(n=62) 중에서, 대부분(n=52, 84%)은 1등급 또는 2등급의 사건을 경험하였다. 1일당 8 mg 지속적 었다피티닙을 받은 21명의 환자(21%)는 맥락망막병증, 망막박리, 및 망막 색소 상피의 박리를 포함하는 선회되는 용어인 치료-관련 CSR을 가졌고; 이들 환자 중 3명(3%)만이 3등급 이상의 사건을 가졌다. CSR 사건을 갖는 대부분의 환자는 용량 중단 또는 감소를 통한 관리 후에 치료를 계속할 수 있었다. CSR은 3명의 환자에서의 중단을 야기하였고; 망막 정맥 또는 동맥 폐쇄를 갖는 환자는 없었다.

[0306]

이상반응의 관리

[0307]

용량 중단(23%), 용량 감소(9%), 및 의학적으로 정당할 때 인산염 결합제에 의한 치료에 의해 가장 통상적인 치료-관련 이상반응인 고인산혈증(표 11, 표 12 및 표 14)을 관리하였다. 인산염 상승은 전형적으로 었다피티닙 개시 6주 후에 최대가 되었고, 5주기에 의해 정규화된다. 1명의 환자는 1등급 고인산혈증으로 인해 치료를 중단

하였다. 피부 건조증은 락트산암모늄, 살리실산, 또는 산화아연 크림과 같은 추가의 국소 연고로 관리하였다. 손발톱 효과는 국소 손발톱 강화제로 관리하였다; 중증 사례에는 항생제 또는 질산은을 적용하였다.

[0308] **논의**

[0309] 본 연구는 이의 1차 목적을 충족하였고, 40%는 1일당 8 mg의 지속적 었다피티닙에 의한 치료 후 ORR을 확인하였는데, 이는 현재 이용 가능한 치료 옵션에 비해 특정 FGFR 유전자 변형을 갖는 국소로 진행되고 질제 불가능한/전이성 요로상피세포암종이 있는 환자에서 항종양 활성을 입증한다. 었다피티닙에 대한 반응은 빠르고, 선행 계통의 수 및 요법의 유형, 내장 전이의 존재 또는 종양 위치와 독립적이었다.

[0310] 중요하게는, 다중 계통의 요법 중에 또는 후에 진행된 내장 전이 및 불량한 신장 기능을 갖는 환자를 포함하는, 중위 무진행 생존 및 전반적 생존은 각각 5.5개월(도 5a) 및 13.8개월(도 5b)이었다. 프로토콜에 의해 가능하다면, 13명의 환자는 진행 이후에 치료를 계속하였는데, 이는 환자가 진행 중인 임상적 이점을 갖는 것으로 평가되는 동안 표적 병변에서의 제한된 진행 또는 작고 새로운 병변의 출현 중 하나였다. 안전성 프로파일은 8 mg의 지속적 1일 투약이 가능하였고, 9 mg의 1일 투약까지의 증량은 혈청 인산염 수준에 의해 가이드되었다. 3등급 이상의 백분율이 그룹 둘 다에 걸쳐 유사하였기 때문에, 증량은 이상반응 중증도를 증가시키지 않았다. FGFR 저해제의 공지된 분류 효과인 고인산혈증은 77%에서 보고되었고(요법 3), 전형적으로 관리 가능하며 가역적이었다. 안구 사건, 예컨대, 중심 장액성 망막병증은 미토겐-활성화 단백질 키나제 경로의 저해제의 공지된 분류 효과이다. 안구 이상반응은 었다피티닙 치료에 의해 흔하지만, 이들은 대부분 경증 내지 중등증이었고, 용량 중단 또는 감소에 의해 해결되었다.

[0311] FGFR 돌연변이 또는 융합을 갖는 환자는 면역요법에 반응할 가능성이 적을 수 있다. 본 발명자들의 연구에서, 22명 중 1명(5%)의 환자만이 사전 면역요법에 반응하였고, 해당 환자의 59%는 면역요법의 실패 후 었다피티닙에 반응하였다. 또한 10명 중 9명(90%)의 환자가 사전 면역요법에 의해 질환 진행이 있었고, 30%가 로가라티닙에 반응한 로가라티닙의 연구에서 이 관찰을 주목하였다.

[0312] 이들 결과는 pan-FGFR 저해제 었다피티닙이 *FGFR* 변형을 갖는 진행된 요로상피세포암종을 갖는 환자에서 측정 가능한 이점이 있다는 것을 나타낸다.

[0313] **실시예 2: 약리학 및 약물동태학**

[0314] **약리학**

[0315] 심장 전기생리학

[0316] 암이 있는 187명의 환자에서의 개방-표지, 용량 상승 및 용량 확장 연구에서 QTc 간격의 평가에 기반하여, 었다피티닙은 QTc 간격에 큰 효과가 없었다(즉, > 20 ms).

[0317] 혈청 인산염

[0318] 었다피티닙은 FGFR 저해의 결과로서 혈청 인산염 수준을 증가시켰다. 지속적 1일 투약에 의해 초기 주기에서 5.5 내지 7.0 mg/dL의 표적 혈청 인산염 수준을 달성하기 위해 었다피티닙을 최대 권장 용량까지 증가시켜야 한다.

[0319] 었다피티닙 임상 시험에서, 혈청 인산염 수준, 예컨대, 인산칼륨 보충물, 비타민 D 보충물, 제산제, 인산염-함유 관장제 또는 완하제, 및 부형제로서 인산염을 갖는 것으로 알려진 의약을 증가시킬 수 있는 약물의 사용은, 달리 대안이 없는 것이 아니라면, 금지되었다. 인산염 상승을 관리하기 위해, 인산염 결합제를 허용하였다. 혈청 인산염 수준에 기반한 초회 용량 증가 기간 전에 혈청 인산염 수준을 변경시킬 수 있는 제제와의 병용 사용은 피한다.

[0320] **약물동태학**

[0321] 8 mg의 1일 1회 투여 후에, 평균(변동계수[CV%]) 었다피티닙 정상-상태 최대값 관찰 혈장 농도(Cmax), 곡선하 면적(AUCtau), 및 최대 관찰 혈장 농도(Cmin)는 각각 1399 ng/mL(51%), 29268 ng·h/mL(60%) 및 936 ng/mL(65%)였다.

[0322] 단일 및 반복 1일 1회 투약 후, 었다피티닙 노출(최대 관찰 혈장 농도[Cmax] 및 혈장 농도 시간 곡선하 면적[AUC])은 0.5 내지 12 mg의 용량 범위에 걸쳐 비례해서 증가되었다(최대 승인 권장 용량의 0.06 내지 1.3배). 1일 1회 투약에 의해 2주 후에 정상 상태가 달성되었고, 평균 축적비는 4배였다.

- [0323] 흡수
- [0324] 최대 혈장 농도를 달성하기 위한 중위 시간(t_{max})은 2.5시간(범위: 2 내지 6시간)이었다.
- [0325] 음식의 효과
- [0326] 건강한 대상체에서 고지방 및 고열량식(800 칼로리 내지 1,000 칼로리이며, 식사 전체 열량의 대략 50%가 지방으로부터 유래됨)의 투여 후 얼다피티닙 약물동태학에 의한 임상적으로 의미있는 차이는 관찰되지 않았다.
- [0327] 배부
- [0328] 얼다피티닙 배부의 평균 겉보기 용적은 환자에서 29 ℓ였다.
- [0329] 얼다피티닙 단백질 결합은 주로 알파-1-산 당단백질에 대해, 환자에서 99.8%였다.
- [0330] 제거
- [0331] 얼다피티닙의 평균 총 겉보기 클리어런스(CL/F)는 환자에서 0.362 ℓ/h였다.
- [0332] 얼다피티닙의 평균 유효 반감기는 환자에서 59시간이었다.
- [0333] 대사
- [0334] 얼다피티닙은 주로 CYP2C9 및 CYP3A4에 의해 대사된다. 얼다피티닙의 총 클리어런스에서 CYP2C9 및 CYP3A4의 기여는 각각 39% 및 20%인 것으로 추정된다. 비변화 얼다피티닙은 혈장에서 주요 약물-관련 모이어티였고, 순환 대사물질은 없었다.
- [0335] 배설
- [0336] 방사성 표지된 얼다피티닙의 단일 경구 용량 후에, 용량의 대략 69%는 대변에서 회수되었고(19%는 변하지 않음) 19%는 소변에서 회수되었다(13%는 변하지 않음).
- [0337] 특정 집단
- [0338] 연령(21 내지 88세), 성별, 인종, 체중(36 내지 132 kg), 경증(eGFR[사구체 여과율, 신장병 식에서의 규정식 변형을 이용] 60 내지 89 ml/분/1.73 m²) 또는 중등증(eGFR 30 내지 59 ml/분/1.73 m²) 신장 장애 또는 경증의 간 장애(총 빌리루빈 ≤ ULN 및 AST > ULN, 또는 총 빌리루빈 > 1.0 내지 1.5×ULN 및 임의의 AST)에 기반하여 얼다피티닙의 약물동태학에서 임상적으로 의미있는 경향이 관찰되지 않았다.
- [0339] 중증의 신장 장애, 투석이 필요한 신장 장애, 중등증 또는 중증의 간 장애를 갖는 환자에서 얼다피티닙의 약물동태학은 알려져 있지 않다.
- [0340] **실시예 3: 약물 상호작용**
- [0341] **얼다피티닙에 대한 다른 약물의 효과**
- [0342] 1. 강한 CYP2C9 또는 CYP3A4 저해제
- [0343] 임상 영향
- [0344] • CYP2C9 또는 CYP3A4의 강한 저해제와 얼다피티닙의 공동 투여는 얼다피티닙 혈장 농도를 증가시켰다;
- [0345] • 증가된 얼다피티닙 혈장 농도는 증가된 약물-관련 독성을 야기할 수 있다.
- [0346] 임상 관리
- [0347] • 얼다피티닙에 의한 치료 동안 CYP2C9 또는 CYP3A4의 강한 저해제가 아닌 대안의 요법을 고려한다.
- [0348] • CYP2C9 또는 CYP3A4의 강한 저해제의 공동 투여를 피할 수 없다면, 유해 반응에 대해 면밀히 모니터링하고, 그에 따라 용량 변형을 고려한다. 강한 저해제를 중단한다면, 얼다피티닙 용량은 약물-관련 독성의 부재 하에 증가될 수 있다.
- [0349] 2. 강한 CYP2C9 또는 CYP3A4 유도제
- [0350] 임상 영향

- [0351]
 - CYP2C9 또는 CYP3A4의 강한 유도제와 얼다피티닙의 공동 투여는 얼다피티닙 혈장 농도를 유의미하게 감소시킬 수 있다.
- [0352]
 - 감소된 얼다피티닙 혈장 농도는 감소된 활성을 야기할 수 있다.
- [0353] 임상 관리
- [0354]
 - 얼다피티닙과 함께 CYP2C9 또는 CYP3A4의 강한 유도제의 공동 투여를 피한다.
- [0355] 3. 중간의 CYP2C9 또는 CYP3A4 유도제
- [0356] 임상 영향
- [0357]
 - CYP2C9 또는 CYP3A4의 중간 유도제와 얼다피티닙의 공동 투여는 얼다피티닙 혈장 농도를 감소시킬 수 있다.
- [0358]
 - 감소된 얼다피티닙 혈장 농도는 감소된 활성을 야기할 수 있다.
- [0359] 임상 관리
- [0360]
 - 중간의 CYP2C9 또는 CYP3A4 유도제가 얼다피티닙 치료의 개시 시 공동 투여되어야 한다면, 권장되는 바와 같이 얼다피티닙 용량을 투여한다(잠재적으로 1일 1회 8 mg에서 제14일 내지 제21일에 혈청 인산염 수준 및 내약성에 기반하여 1일 1회 9 mg까지 증가).
- [0361]
 - 혈청 인산염 수준 및 내약성에 기반하여 초회 용량 증가 기간 후에 중간의 CYP2C9 또는 CYP3A4 유도제가 공동 투여되어야 한다면, 얼다피티닙 용량을 최대 9 mg까지 증가시킨다.
- [0362]
 - CYP2C9 또는 CYP3A4의 중간 유도제를 중단한다면, 약물-관련 독성이 존재하지 않을 때, 얼다피티닙을 동일한 용량으로 지속한다.
- [0363] 4. 혈청 인산염 수준-변경제
- [0364] 임상 영향
- [0365]
 - 다른 혈청 인산염 수준-변경제와 얼다피티닙의 공동 투여는 혈청 인산염 수준을 증가 또는 감소시킬 수 있다.
- [0366]
 - 혈청 인산염 수준-변경제(얼다피티닙 이외)로 인한 혈청 인산염 수준의 변화는 혈청 인산염 수준에 기반하여 증가된 초회 용량의 결정에 필요한 혈청 인산염 수준에 지장을 줄 수 있다.
- [0367] 임상 관리
- [0368]
 - 혈청 인산염 수준에 기반한 초회 용량 증가 기간(제14일 내지 제21일) 전에 얼다피티닙과 혈청 인산염 수준-변경제의 공동 투여를 피한다.
- [0369] **다른 약물에 대한 얼다피티닙의 효과**
- [0370] 1. CYP3A4 기질
- [0371] 임상 영향
- [0372]
 - CYP3A4 기질과 얼다피티닙의 공동 투여는 CYP3A4 기질의 혈장 농도를 변경시킬 수 있다
- [0373]
 - CYP3A4 기질의 변경된 혈장 농도는 활성 상실 또는 CYP3A4 기질의 증가된 독성을 야기할 수 있다.
- [0374] 임상 관리
- [0375]
 - 좁은 치료 지수를 갖는 CYP3A4의 민감한 기질과 함께 얼다피티닙의 공동 투여를 피한다.
- [0376] 2. OCT2 기질
- [0377] 임상 영향

- [0378]
 - OCT2 기질과 얼다피티닙의 공동 투여는 OCT2 기질의 혈장 농도를 증가시킬 수 있다
- [0379]
 - OCT2 기질의 증가된 혈장 농도는 OCT2 기질의 증가된 독성을 야기할 수 있다.
- [0380] 임상 관리
- [0381]
 - OCT2 기질이 아닌 대안의 요법을 고려하거나 내약성에 기반하여 OCT2 기질(예를 들어, 메트포르민) 용량 감소를 고려한다.
- [0382] 3. P-당단백질(P-gp) 기질
- [0383] 임상 영향
- [0384]
 - P-gp 기질과 얼다피티닙의 공동 투여는 P-gp 기질의 혈장 농도를 증가시킬 수 있다
- [0385]
 - P-gp 기질의 증가된 혈장 농도는 P-gp 기질의 증가된 독성을 야기할 수 있다.
- [0386] 임상 관리
- [0387]
 - P-gp 기질과 얼다피티닙의 공동 투여를 피할 수 없다면, 좁은 치료 지수를 갖는 P-gp 기질의 투여 전에 또는 후에 적어도 6시간 간격을 두고 얼다피티닙 투여를 행한다.
- [0388] **실시예 4: 최종 FDA 승인 의약품 라벨**
- [0389] 다음의 라벨에 따라 감수성 FGFR3 또는 FGFR2 유전자 변형을 갖고, 12개월 이내의 선행보조 또는 보조 백금-함유 화학요법을 포함하는 적어도 한 가지 계통의 선행 백금 함유 화학요법 동안에 또는 후에 진행된, 국소 진행 또는 전이성 요로상피세포암종을 갖는 성인 환자의 치료를 위한 얼다피티닙을 포함하는 약제학적 제품:

처방 정보의 하이라이트

이들 하이라이트는 BALVERSATM를 안전하고 효과적으로 사용하는 데 필요한 모든 정보를 포함하지 않는다. BALVERSA에 대한 완전한 처방 정보를 참조한다.

경구용 BALVERSA(얼다피티닙) 경제
Initial U.S. Approval: 2019

적응증 및 용법

BALVERSA는
 • 감수성 FGFR3 또는 FGFR2 유전자 변형을 갖고,
 • 12개월 이내의 선행보조 또는 보조 백금-함유 화학요법을 포함하는 적어도 한 가지 계통의 선행 백금 함유 화학요법 동안에 또는 후에 진행된,
 국소 진행 또는 전이성 요로상피세포암종을 갖는 성인 환자의 치료용으로 표시된 키나제 저해제이다.
 BALVERSA에 대한 FDA-승인 동반 진단기기(companion diagnostic)에 기반하여 요법을 위한 환자를 선택한다. (1, 2.1)
 이 적응증은 종양 반응률에 기반하여 가속화된 승인 하에서 승인된다. 이 적응증에 대한 지속 승인은 확인 시행에서의 임상적 이점의 검증 및 설명 여부에 따라 수 있다.(1, 14)

투약량 및 투여

- BALVERSA에 의한 치료의 개시 전에 종양 표본에서의 FGFR 유전자 변형 존재를 확인한다.(2.1)
- 권장된 최초 투약량: 기준이 충족되지 않는다면, 경구로 1일 1회 8 mg를 1일 9 mg까지 증가시킨다. (2.1)
- 음식의 유무와 상관없이 전부 삼킨다. (2.2)

투약 형태 및 강도

경제: 3 mg, 4 mg, 및 5 mg (3)

금기

없음. (4)

경고 및 주의사항

- **안장애:** BALVERSA는 중심 장역성 말마병증/말막색소상피 박리(CSR/RPED)를 야기할 수 있다. 치료의 처음 4개월 동안 매일, 이후에 3개월마다, 언제든지 시각적 증상에 대해 안과 검진을 수행한다. CSR/RPED가 발생될 때 BALVERSA를 중단하고, 4주 이내에 해결되지 않는다면, 또는 중증도가 4등급이라면, 영구적으로 중단한다. (2.3, 5.1)
- 고인산혈증 인산염 수준의 증가는 BALVERSA의 약력학적 효과이다. 고인산혈증에 대해 모니터링하고, 필요할 때 용량 변화로

관리한다. (2.3, 5.2)

- **배아-태아 독성:** 태아에 해를 끼칠 수 있다. 환자에게 태아에 대한 잠재적 위험을 조언, 효과적인 피임법을 사용하도록 조언한다 (5.3, 8.1, 8.3).

유해 반응

실험실 이상을 포함하는 가장 통상적인 유해 반응은(20% 이상) 인산염 증가, 구내염, 피로, 크레아티닌 증가, 설사, 구강건조증, 조강박리증, 알라닌 아미노트랜스퍼라제 증가, 알칼리성 포스파타제 증가, 나트륨 증가, 식욕 감소, 알부민 감소, 미각장애, 헤모글로빈 증가, 피부건조증, 아스파르트산 아미노트랜스퍼라제 증가, 마그네슘 감소, 안구건조증, 탈모, 손발바닥 홍반성 감각둔감 증후군, 변비, 인산염 감소, 복통, 할숨 증가, 구역 및 골격근 통증이다. (6.1).

의심되는 유해 반응을 보고하기 위해, 1-800-526-7736 (1-800-JANSSEN 및 www.BALVERSA.com)에서 Janssen Products, LP, 또는 1-800-FDA-1088 또는 www.fda.gov/medwatch에서 FDA와 접촉한다.

약물 상호작용

- 강한 CYP2C9 또는 CYP3A4 저해제: 대안의 제제를 고려하거나 유해 반응에 대해 모니터링한다. (7.1)
- 강한 CYP2C9 또는 CYP3A4 유도제: BALVERSA와의 병행 사용을 피한다. (7.1)
- 중간 CYP2C9 또는 CYP3A4 유도제: BALVERSA 용량을 최대 9 mg까지 증가시킨다. (7.1)
- 혈청 인산염 수준-변경제: 최초 용량 변형 기간 전에 혈청 인산염 수준을 변경시킬 수 있는 제제와의 병용 사용은 피한다. (2.3, 7.1)
- CYP3A4 기질: 좁은 치료 지수를 갖는 민감한 CYP3A4 기질과의 병행 사용을 피한다. (7.2)
- OCT2 기질: 대안의 제제를 고려하거나 또는 내약성에 기반하여 OCT2 기질의 용량 감소를 고려한다. (7.2)
- P-gp 기질: 좁은 치료 지수를 갖는 P-gp 기질의 투여 전 또는 후 적어도 6시간 간격을 두고 BALVERSA 투여를 행한다. (7.2)

특정 집단에서의 사용

- **수유:** 수유는 하지 않도록 조언한다. (8.2)

환자 카운셀링 정보 및 FDA-승인 환자 라벨링에 대해 17을 참조한다.

2019년 4월 개정

전체 처방 정보: 내용*

- 1 적응증 및 용법
- 2 투약량 및 투여
 - 2.1 환자 선택
 - 2.2 권장 투약량 및 스케줄
 - 2.3 유해 반응에 대한 용량 변화
- 3 투약 형태 및 강도
- 4 금기
- 5 경고 및 주의사항
 - 5.1 안장애
 - 5.2 고인산혈증
 - 5.3 배아-태아 독성:
- 6 유해 반응
 - 6.1 임상 시험 경험
- 7 약물 상호작용
 - 7.1 BALVERSA에 대한 다른 약물의 효과
 - 7.2 다른 약물에 대한 BALVERSA의 효과
- 8 특정 집단에서의 사용
 - 8.1 임신
 - 8.2 수유

- 8.3 가임기 여성 및 남성
- 8.4 소아 사용
- 8.5 노인 사용
- 8.6 CYP2C9 느린 대사자(Poor Metabolizer)
- 11 설명
- 12 임상 약학
 - 12.1 작용 메커니즘
 - 12.2 약력학
 - 12.3 약물동태학
 - 12.5 약물유전체학
- 13 비임상적 독성학
 - 13.1 발암, 돌연변이유발 및 생식 능력 손상
- 14 임상 연구
 - 14.1 감수성 FGFR 유전자 변형이 있는 요로상피세포암종
- 16 공급/보관 및 취급 방법
- 17 환자 카운셀링 정보

P-gp 기질: 좁은 치료 지수를 갖는 P-gp 기질의 투여 전 또는 후

*전체 처방 정보로부터 생략된 부분 또는 하위부분은 열거하지 않음.

[0390]

[0391]

전체 처방 정보

[0392]

1. 적응증 및 용법

[0393]

BALVERSATM는

[0394]

• FGFR3 또는 FGFR2 유전자 변형을 허용하고,

[0395]

• 12개월 이내의 선행보조 또는 보조 백금-함유 화학요법을 포함하는 적어도 한 가지 계통의 선행 백금 함유 화학요법 동안에 또는 후에 진행된,

[0396]

국소 진행 또는 전이성 요로상피세포암종(mUC)을 갖는 성인 환자의 치료용으로 표시되어 있다.

[0397]

BALVERSA에 대한 FDA-승인 동반 진단기기(companion diagnostic)에 기반하여 요법을 위한 환자를 선택한다[투약량 및 투여(2.1) 및 임상 연구(14) 참조].

[0398]

이 적응증은 종양 반응률에 기반하여 가속화된 승인 하에서 승인된다. 이 적응증에 대한 지속 승인은 확인 시행에서의 임상적 이점의 검증 및 설명 여부에 따라 수 있다[임상 연구(14) 참조].

[0399]

2. 투약량 및 투여

[0400] **2.1 환자 선택**

[0401] FDA-승인된 동반 진단 기기에 의해 검출된 바와 같은 종양 표본에서 감수성 FGFR 유전자 변경의 존재에 기반하여 BALVERSA를 이용하여 국소로 진행된 또는 전이성 요로상피세포암종의 치료를 위해 환자를 선택한다[임상 연구(14.1) 참조].

[0402] 요로상피세포암에서 FGFR 유전자 변경의 검출을 위한 FDA-승인 시험에 대한 정보는 <http://www.fda.gov/companionDiagnostics>에서 이용 가능하다.

[0403] **2.2 권장 투약량 및 스케줄**

[0404] BALVERSA의 권장 개시 용량은 경구로 8 mg(2개의 4 mg 정제)의 1일 1회이며, 제14일 내지 제21일에 혈청 인산염 (PO₄) 수준 및 내약성에 기반하여 1일 1회 용량을 9 mg(3개의 3 mg 정제)까지 증가시켰다[투약량 및 투여(2.3) 참조].

[0405] 음식의 유무와 상관없이 정제를 전부 삼킨다. BALVERSA를 복용한 후에 언제든지 구토가 생긴다면, 다음 용량은 다음 날에 복용하여야 한다. 질환 진행 또는 허용 가능하지 않은 독성이 생길 때까지 치료를 계속하여야 한다.

[0406] BALVERSA의 복용을 놓친 경우, 동일한 날에 가능한 빨리 복용할 수 있다. 다음 날 BALVERSA의 정규 1일 용량 스케줄을 재개한다. 놓친 용량을 보충하기 위해 추가 정제를 복용하여서는 안 된다.

[0407] 혈청 인산염 수준에 기반한 용량 증가

[0408] 치료를 개시한 후 제14일 내지 제21일에 혈청 인산염 수준을 평가한다. 혈청 인산염 수준이 5.5 mg/dl 미만이고, 안장애 또는 2등급 이상의 이상반응이 없다면, BALVERSA의 용량을 1일 1회 9 mg까지 증가시킨다. 고 인산혈증에 대해 매달 인산염 수준을 모니터링한다[약력학(12.2) 참조].

[0409] **2.3 유해 반응에 대한 용량 변화**

[0410] 유해 반응에 대해 권장되는 용량 변형을 표 1에 열거한다.

[0411] [표 1]

BALVERSA 용량 감소 스케줄

용량	제1 용량 감소	제2 용량 감소	제3 용량 감소	제4 용량 감소	제5 용량 감소
9 mg → (3개의 3 mg 정제)	8 mg (2개의 4 mg 정제)	6 mg (2개의 3 mg 정제)	5 mg (1개의 5 mg 정제)	4 mg (1개의 4 mg 정제)	중단
8 mg → (2개의 4 mg 정제)	6 mg (2개의 3 mg 정제)	5 mg (1개의 5 mg 정제)	4 mg (1개의 4 mg 정제)	중단	

[0412]

[0413] 표 2는 특정 유해 반응의 관리에서 BALVERSA의 중단, 감소 또는 차단에 대한 권장사항을 요약한다.

[0414] [표 2]

유해 반응에 대한 용량 변화

유해 반응	BALVERSA 용량 변화
고인산혈증	
모든 환자에서, 인산염 섭취를 1일 600 내지 800 mg으로 제한한다. 혈청 인산염이 7.0 mg/dL 초과라면, 혈청 인산염 수준이 5.5 mg/dL 미만으로 복귀될 때까지 경구 인산염 결합제를 첨가하는 것을 고려한다.	
5.6-6.9 mg/dL (1.8-2.3 mmol/L)	현재의 용량으로 BALVERSA를 지속한다
7.0-9.0 mg/dL (2.3-2.9 mmol/L)	수준이 5.5 mg/dL 미만 (또는 기준선)까지 복귀될 때까지, 매주 재평가에 의해 BALVERSA를 보류한다. 이어서, 동일한 용량 수준으로 BALVERSA를 재시작한다. 1주 초과로 지속되는 고인산혈증에 대해 용량 감소를 실행할 수 있다.
> 9.0 mg/dL (> 2.9 mmol/L)	수준이 5.5 mg/dL 미만 (또는 기준선)까지 복귀될 때까지, 매주 재평가에 의해 BALVERSA를 보류한다. 이어서, 보다 낮은 1 용량 수준으로 BALVERSA를 재시작한다.
기준선 신장 기능 또는 3등급 고칼슘혈증에서의 > 10.0 mg/dL (>3.2 mmol/L) 또는 유의미한 변경	수준이 5.5 mg/dL 미만 (또는 기준선)까지 복귀될 때까지, 매주 재평가에 의해 BALVERSA를 보류한다. 이어서, 보다 낮은 2 용량 수준으로 BALVERSA를 재시작할 수 있다.
중심 장액성 망막병증/망막색소상피 박리 (CSR/RPED)	
1 등급: 무증상; 임상 또는 진단 관찰 단독	해결될 때까지 보류한다. 4주 이내에 해결된다면, 다음의 낮은 용량 수준으로 재개한다. 이어서, 1개월 동안 재발이 없다면, 제상승을 고려한다. 2회의 연속 안과 검사에서 안정적이지만, 해결되지 않았다면, 다음의 낮은 용량 수준으로 재개한다.
2등급: 시력 20/40이거나 또는 더 양호 또는 기준선으로부터 3개의 선 이하로 감소된 시력	해결될 때까지 보류한다. 4주 이내에 해결된다면, 다음의 낮은 용량 수준으로 재개할 수 있다.
3등급: 20/40보다 악화된 시력 또는 기준선으로부터 3개의 선 초과로 감소된 시력	해결될 때까지 보류한다. 4주 이내에 해결된다면, 2용량 수준 더 낮게 재개할 수 있다. 재발하면, 영구 중단을 고려한다.
4등급: 영향받은 눈의 시력 20/200 이하	영구적으로 중단한다.
다른 유해 반응 *	
3등급	1등급 또는 기준선으로 해결될 때까지 BALVERSA를 중단하고, 이어서, 더 낮은 용량 수준으로 재개할 수 있다.
4등급	영구적으로 중단한다.

* 유해효과에 대한 미국 국립 암 연구소 공통 용어 기준(National Cancer Institute Common Terminology Criteria)(NCI CTCAEv4.03)를 이용하여 등급화한 용량 조절.

[0415]

[0416] 3 투약 형태 및 강도

[0417] 정제:

[0418] • 3 mg: 황색, 둥글고 양면이 불록하며, 필름-코팅되고, 한쪽 면에 "3"을 새기고; 다른 한쪽 면에 "EF"를 새겨 넣음.

[0419] • 4 mg: 오렌지색, 둥글고 양면이 불록하며, 필름-코팅되고, 한쪽 면에 "4"을 새기고; 다른 한쪽 면에 "EF"를 새겨 넣음.

[0420] • 5 mg: 갈색, 둥글고 양면이 불록하며, 필름-코팅되고, 한쪽 면에 "5"을 새기고; 다른 한쪽 면에 "EF"를 새겨 넣음.

[0421] 4 급기

[0422] 없음.

[0423] 5 경고 및 주의사항

[0424] 5.1 안장애

[0425] BALVERSA는 시야결손을 초래하는 중심 장액성 망막병증/망막색소상피 박리 (CSR/RPED)를 포함하는 안장애를 야기할 수 있다.

[0426] BALVERSA로 치료된 환자의 25%에서 CSR/RPED가 보고되었고, 첫 발병까지의 중위 시간은 50일이었다. 환자의 3%에서 중심 시야를 수반하는 3등급 CSR/RPED가 보고되었다. CSR/RPED는 환자의 13%에서 해결되었고, 연구 컷오프 시 환자의 13%에서 진행 중이었다. CSR/RPED는 환자의 각각 9% 및 14%에서 그리고 BALVERSA를 중단한 환자의 3%에서 용량 중단 및 감소로 이어졌다.

[0427] BALVERSA에 의한 치료 동안 환자의 28%에서 안구건조증 증상이 생겼고, 환자의 6%에서 3등급이었다. 모든 환자는 필요한 경우 안구 완화제로 안구건조증 예방을 받아야 한다.

[0428] 치료의 처음 4개월 동안 매달, 이후에 3개월마다, 시각적 증상에 대해 언제든지 긴급하게 안과 검진을 수행한다. 안과 검사는 시력, 세극등 검사, 안저검사, 및 광 간섭성 단층촬영의 평가를 포함하여야 한다.

[0429] CSR이 발생될 때 BALVERSA를 중단하고, 4주 이내에 해결되지 않는다면, 또는 중증도가 4등급이라면, 영구적으로 중단한다. 안구 유해 반응에 대해, 용량 변형 가이드라인에 따른다[투약량 및 투여(2.3) 참조].

[0430] **5.2 고인산혈증**

[0431] 인산염 수준의 증가는 BALVERSA의 약력학적 효과이다[약력학(12.2) 참조]. BALVERSA로 치료된 환자의 76%에서 고인산혈증이 유해 반응으로서 보고되었다. 임의의 등급의 고인산혈증의 사건에 대한 중위 발병 시간은 BALVERSA를 개시한 후 20일이었다(범위: 8 내지 116). 환자의 32%는 BALVERSA에 의한 치료 동안 인산염 결합제를 투여받았다.

[0432] 고인산혈증에 대해 모니터링하고, 필요한 경우 용량 변형 가이드라인에 따른다[투약량 및 투여 2.2, 2.3 참조].

[0433] **5.3 배아-태아 독성**

[0434] 작용 메커니즘 및 동물 생식 연구 결과에 기반하여, BALVERSA는 임신부에게 투여될 때 태아에 해를 끼칠 수 있다. 배아-태아 독성 연구에서, 기관형성기간 동안 임신한 랫트에 대한 얼다피티닙의 경구 투여는 곡선하면적(AUC)에 기반한 최대 인간 권장 용량에서의 인간 노출보다 더 적은 모체 노출에서 기형 및 배아-태아 사망을 야기하였다. 임신부에게 태아에 대한 잠재적 위험을 조언한다. 가임 여성 환자에게 BALVERSA에 의한 치료 동안에 그리고 마지막 용량 후 1개월 동안 효과적인 피임법을 사용할 것을 조언한다. 가임 여성 상대가 있는 남성 환자에게 BALVERSA를 이용한 치료 동안 그리고 마지막 용량 후 1개월 동안 효과적인 피임법을 사용할 것을 조언한다 [특정 집단에서의 사용(8.1, 8.3) 및 임상 약학(12.1) 참조].

[0435] **6 유해 반응**

[0436] 라벨의 다른 곳에 다음의 심각한 유해 반응을 또한 기재한다:

- [0437] • 안장애[경고 및 주의사항(5.1) 참조].
- [0438] • 고인산혈증[경고 및 주의사항(5.2) 참조].

[0439] **6.1 임상 시험 경험**

[0440] 임상 시험은 매우 다양한 조건 하에 수행하기 때문에, 약물에서 관찰된 유해 반응 비율은 다른 약물의 임상시험에서의 비율과 직접 비교할 수 없으며, 실행에서 관찰된 비율을 반영하지 못할 수도 있다.

[0441] 감수성 FGFR3 또는 FGFR2 유전자 변형을 갖고, 12개월 이내의 선행보조 또는 보조 화학요법을 포함하는 적어도 한 가지 계통의 선행 화학요법 동안에 또는 후에 진행된, 국소 진행 또는 전이성 요로상피세포암증을 갖는 87명의 환자를 포함한 BLC2001 연구에서 BALVERSA의 안전성을 평가하였다[임상 연구(14.1) 참조]. 환자를 BALVERSA를 이용하여 1일 1회 경구로 8 mg으로 치료하고; 주기 1의 제14일에 인산염 수준이 5.5 mg/dL 미만인 환자에서 용량을 9 mg까지 증가시켰다. 치료의 중위 지속기간은 5.3개월이었다(범위: 0 내지 17개월).

[0442] 실험실 이상을 포함하는 가장 통상적인 유해 반응(AR)은(20% 이상) 인산염 증가, 구내염, 피로, 크레아티닌 증가, 설사, 구강건조증, 조갑박리증, 알라닌 아미노트랜스퍼라제 증가, 알칼리성 포스파타제 증가, 나트륨 증가, 식욕 감소, 알부민 감소, 미각장애, 헤모글로빈 증가, 피부건조증, 아스파르트산 아미노트랜스퍼라제 증가, 마그네슘 감소, 안구건조증, 탈모, 손발바닥 홍반성 감각둔감 증후군, 변비, 인산염 감소, 복통, 칼슘 증가, 구역 및 골격근 통증이다. 가장 통상적인 3등급 이상의 AR(1% 초과)은 구내염, 조갑 이영양증, 손발바닥 홍반성 감각둔감 증후군, 조갑주위염, 조갑 장애, 각막염, 조갑박리증 및 고인산혈증이었다.

[0443] 환자의 1%에서 치명적인 결과가 있는 유해 반응은 급성 심근경색증이었다.

[0444] 환자의 41%에서 안장애(10%)를 포함하는 심각한 유해 반응이 일어났다.

[0445] 환자의 13%에서 유해 반응으로 인한 영구적인 중단이 일어났다. 영구 중단의 가장 빈번한 이유는 안장애(6%)를 포함하였다.

[0446] 환자의 68%에서 투약량 중단이 일어났다. 투약량 중단이 필요한 가장 빈번한 유해 반응은 고인산혈증(24%), 구내염(17%), 안장애(17%) 및 손-발바닥 홍반성 감각둔감 증후군(8%)을 포함하였다.

[0447] 환자의 53%에서 용량 감소가 일어났다. 용량 감소에 대한 가장 빈번한 유해 반응은 안장애(23%), 구내염(15%), 고인산혈증(7%), 손-발바닥 홍반성 감각둔감 증후군(7%), 조갑주위염(7%) 및 조갑 이영양증(6%)을 포함하였다.

[0448] 표 3은 BALVERSA를 이용하여 1일 1회 8 mg으로 치료한 환자의 10% 이상에서 보고된 AR을 제시한다.

[0449] [표 3]

환자의 10% 이상(임의의 등급) 또는 5% 이상(등급 3 내지 4)에서 보고된 유해 반응

유해 반응	1일에 BALVERSA 8 mg (N=87)	
	모든 등급 (%)	3 내지 4 등급 (%)
임의	100	67
위장 장애	92	24
구내염	56	9
설사	47	2
구강건조증	45	0
변비	28	1
복통 ^a	23	2
구역	21	1
구토	13	2
대사 및 영양 장애	90	16
식욕 감소	38	0
일반적 장애 및 투여 부위 상태	69	13
피로 ^b	54	10
발열	14	1
피부 및 피하 장애	75	16
조갑박리증 ^c	41	10
피부건조증 ^d	34	0
손발바닥 홍반성 감각둔감증후군	26	6
탈모	26	0
조갑 변색	11	0
안 장애	62	11
안구건조증 ^e	28	6
흐린 시야	17	0
눈물 분비 증가	10	0
신경계 장애	57	5
미각장애	37	1
감염 및 체내침입	56	20
조갑주위염	17	3
요로감염	17	6
결막염	11	0
호흡기, 흉부, 종격 장애	40	7
구강인두 통증	11	1
호흡곤란 ^f	10	2
신장 및 요관 장애	38	10
혈뇨	11	2
근골격 및 결합 조직 장애	31	0
근골격 통증 ^g	20	0
관절통	11	0
연구	44	5
체중 감소 ^h	16	0

^a 복통, 복부 불편함, 상복부 통증 및 하복부 통증을 포함한다
^b 무력증, 피로, 무기력증 및 권태감을 포함한다
^c 조갑박리증, 조갑부서짐, 손발톱 장애, 조갑 이영양증 및 손발톱 압흔을 포함한다
^d 피부 건조증 및 구강건조증을 포함한다
^e 안구 건조증, 각막건조증, 각막염, 이물감 및 각막 미란을 포함한다
^f 호흡곤란 및 운동성 호흡곤란을 포함한다
^g 요통, 근골격의 불편함, 근골격 통증, 근골격 흉통, 경부 통증, 사지의 통증을 포함한다
^h 체중 감소 및 약액질을 포함한다

[0450]

[0451] [표 4]

환자의 10% 이상(모든 등급) 또는 5% 이상(등급 3 내지 4)에서 보고된 실험실 이상

실험실 이상	1일에 BALVERSA 8 mg (N=86*)	
	모든 등급 (%)	등급 3-4 (%)
혈액학		
헤모글로빈 감소	35	3
혈소판 감소	19	1
백혈구 감소	17	0
호중구 감소	10	2
화학		
인산염 증가	76	1
크레아티닌 증가	52	5
나트륨 감소	40	16
알라닌 아미노트랜스퍼라제 증가	41	1
알칼리성 포스파타제 증가	41	1
알부민 감소	37	0
아스파르트산 아미노트랜스퍼라제 증가	30	0
마그네슘 감소	30	1
인산염 감소	24	9
칼슘 증가	22	3
칼륨 증가	16	0
공복 혈당 증가	10	0

* 87명의 환자 중 1명은 실험실 검사를 하지 않았다.

[0452]

[0453] 7 약물 상호작용

[0454] 7.1 BALVERSA에 대한 다른 약물의 효과

[0455] 표 5는 BALVERSA의 노출 또는 혈청 인산염 수준 및 이들의 임상 관리에 영향을 미치는 약물 상호작용을 요약한다.

[0456] [표 5]

BALVERSA 에 영향을 미치는 약물 상호작용

강한 CYP2C9 또는 CYP3A4 저해제	
임상 영향	<ul style="list-style-type: none"> CYP2C9 또는 CYP3A4의 강한 저해제와 BALVERSA의 공동 투여는 얼다피티닙 혈장 농도를 증가시켰다[임상 약학(12.3) 참조] 증가된 얼다피티닙 혈장 농도는 증가된 약물-관련 독성을 야기할 수 있다[경고 및 주의사항(5) 참조]
임상 관리	<ul style="list-style-type: none"> BALVERSA에 의한 치료 동안 CYP2C9 또는 CYP3A4의 강한 저해제가 아닌 대안의 요법을 고려한다 CYP2C9 또는 CYP3A4의 강한 저해제의 공동 투여를 피할 수 없다면, 유해 반응에 대해 면밀히 모니터링하고, 그에 따른 용량 변형을 고려한다[투약량 및 투여 참조(2.3)]. 강한 저해제를 중단한다면, 약물-관련 독성이 존재하지 않을 때 BALVERSA 용량을 증가시킬 수 있다.
강한 CYP2C9 또는 CYP3A4 유도제	
임상 영향	<ul style="list-style-type: none"> CYP2C9 또는 CYP3A4의 강한 유도제와의 공동투여는 얼다피티닙 혈장 농도를 유의하게 감소시킬 수 있다 [임상 약학(12/3) 참조] 감소된 얼다피티닙 혈장 농도는 감소된 활성을 야기할 수 있다.
임상 관리	<ul style="list-style-type: none"> BALVERSA와 CYP2C9 또는 CYP3A4의 강한 유도제의 공동투여를 피한다
중간의 CYP2C9 또는 CYP3A4 유도제	
임상 영향	<ul style="list-style-type: none"> CYP2C9 또는 CYP3A4의 중간의 유도제와 BALVERSA의 공동투여는 얼다피티닙 혈장 농도를 감소시킬 수 있다[임상 약학(12.3) 참조] 감소된 얼다피티닙 혈장 농도는 감소된 활성을 야기할 수 있다.
임상 관리	<ul style="list-style-type: none"> 중간의 CYP2C9 또는 CYP3A4 유도제가 BALVERSA 치료의 개시 시 공동투여되어야 한다면, 권장대로 BALVERSA 용량을 투여한다 (잠재적으로 1일 1회 8 mg에서 제14일 내지 제21일에 혈청 인산염 수준 및 내약성에 기반하여 1일 1회 9 mg까지 증가). 혈청 인산염 수준 및 내약성에 기반하여 초회 용량 증가 기간 후에 중간의 CYP2C9 또는 CYP3A4 유도제가 공동 투여되어야 한다면, BALVERSA 용량을 최대 9 mg까지 증가시킨다. CYP2C9 또는 CYP3A4의 중간 유도제를 중단한다면, 약물-관련 독성이 존재하지 않을 때 BALVERSA를 동일한 용량으로 지속한다.
인산나트륨 수준-변경제	
임상 영향	<ul style="list-style-type: none"> 다른 혈청 인산염 수준-변경제와 BALVERSA의 공동 투여는 혈청 인산염 수준을 증가 또는 감소시킬 수 있다[약력학(12.2) 참조] 혈청 인산염 수준-변경제(얼다피티닙 이외)로 인한 혈청 인산염 수준의 변화는 혈청 인산염 수준에 기반하여 증가된 초회 용량의 결정에 필요한 혈청 인산염 수준에 지장을 줄 수 있다[투약량 및 투여(2.3) 참조]
임상 관리	<ul style="list-style-type: none"> 혈청 인산염 수준에 기반한 초회 용량 증가 기간(제14일 내지 제21일) 전에 얼다피티닙과 혈청 인산염 수준-변경제의 공동 투여를 피한다[투약량 및 투여(2.3) 참조]

[0457]

7.2 다른 약물에 대한 BALVERSA의 효과

[0459] 표 6은 다른 약물 및 이들의 임상 관리에 대한 BALVERSA의 효과를 요약한다.

[0460] [표 6]

다른 약물에 영향을 미치는 BALVERSA 약물 상호작용

CYP3A4 기질	
임상 영향	<ul style="list-style-type: none"> CYP3A4 기질과 BALVERSA의 공동 투여는 CYP3A4 기질의 혈장 농도를 변경시킬 수 있다[임상 약학(12.3)] CYP3A4 기질의 변경된 혈장 농도는 CYP3A4 기질의 활성 상실 또는 증가된 독성을 야기할 수 있다.
임상 관리	<ul style="list-style-type: none"> 좁은 치료 지수를 갖는 CYP3A4의 민감한 기질과 함께 BALVERSA의 공동 투여를 피한다.
OCT2 기질	
임상 영향	<ul style="list-style-type: none"> OCT2 기질과 BALVERSA의 공동 투여는 OCT2 기질의 혈장 농도를 증가시킬 수 있다[임상 약학(12.3)] OCT2 기질의 증가된 혈장 농도는 OCT2 기질의 증가된 독성을 야기할 수 있다.
임상 관리	<ul style="list-style-type: none"> OCT2 기질이 아닌 대안의 요법을 고려하거나 또는 내약성에 기반하여 OCT2 기질(예를 들어, 메트포르민) 용량 감소를 고려한다.
P-당단백질 (P-gp) 기질	
임상 영향	<ul style="list-style-type: none"> P-gp 기질과 BALVERSA의 공동 투여는 P-gp 기질의 혈장 농도를 증가시킬 수 있다[임상 약학(12.3)] P-gp 기질의 증가된 혈장 농도는 P-gp 기질의 증가된 독성을 야기할 수 있다.
임상 관리	<ul style="list-style-type: none"> P-gp 기질과 BALVERSA의 공동 투여를 피할 수 없다면, 좁은 치료 지수를 갖는 P-gp 기질의 투여 전에 또는 후에 적어도 6시간까지 BALVERSA 투여를 분리시킨다.

[0461]

8 특정 집단에서의 사용

[0462]

8.1 임신

[0463]

위험 요약

[0464]

작용 메커니즘 및 동물 생식 연구 결과에 기반하여, BALVERSA는 임신부에게 투여될 때 태아에 해를 끼칠 수 있다[임상 약학(12.1) 참조]. 약물-관련 위험을 알리기 위한 임신부에서의 BALVERSA 사용에 대한 이용 가능한 데이터는 없다. 기관형성 동안 임신한 랫트에 대한 일다피티닙의 경구 투여는 AUC에 기반한 최대 인간 권장 용량에서의 인간 노출보다 더 적은 모체 노출에서 기형 및 배아-태아 사망을 야기하였다(데이터 참조). 임신부 및 가임 여성에게 태아에 대한 잠재적 위험을 조언한다.

[0465]

표시된 집단에 대한 주요 선천성 결함 및 유산의 추정되는 배경 위험은 알려져 있지 않다. 모든 임신은 선천성 결함, 유산 또는 다른 유해한 결과의 배경 위험이 있다. 미국 일반 집단에서, 임상적으로 인식되는 임신에서 주요 선천성 결함 및 유산의 추정 배경 위험은 각각 2 내지 4% 및 15 내지 20%이다.

[0466]

데이터

[0467]

동물 데이터

[0468]

배아-태아 독성 연구에서, 일다피티닙은 기관 형성 기간 동안 임신한 랫트에게 경구 투여하였다. 4 mg/kg/일 이상의 용량(AUC에 기반한 최대 권장 인간 용량에서 총 인간 노출의 0.1% 미만인 총 모체 노출)은 배아-태아 사망, 주요 혈관 기형 및 기타 혈관 이상, 사지 기형(지결손증, 부재 또는 기형의 장골), 여러 뼈(척추, 흉골, 갈비뼈)에서 골격 기형 발생 증가 및 태아 체중 감소를 생성하였다.

[0469]

8.2 수유

[0470]

위험 요약

[0471]

인간 모유 중 일다피티닙의 존재, 또는 수유 중인 아동, 또는 모유 생산에 대한 일다피티닙의 효과의 데이터는 없다. 수유 중인 아동에서의 일다피티닙으로부터의 심각한 유해 반응에 대한 가능성 때문에, BALVERSA에 의한 치료 동안 그리고 마지막 용량 후 1개월 동안 수유부에게 수유를 하지 않도록 조언한다.

[0472]

8.3 가임기 여성 및 남성

[0473]

임신 검사

[0474]

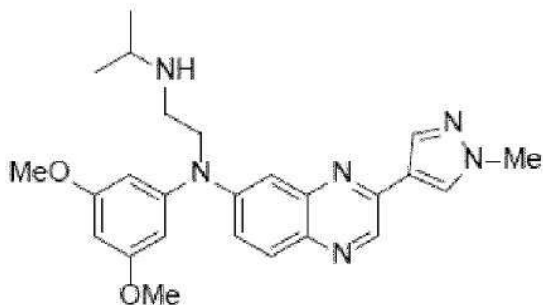
BALVERSA에 의한 치료를 개시하기 전에 가임 여성에 대한 임신 검사를 권장한다.

[0475]

피임

[0476]

- [0477] 여성
- [0478] BALVERSA는 임신부에게 투여될 때 태아에 해를 끼칠 수 있다. 가임 여성에게 BALVERSA에 의한 치료 동안에 그리고 마지막 용량 후 1개월 동안 효과적인 피임법을 사용할 것을 조언한다[특정 집단에서의 사용(8.1) 참조].
- [0479] 남성
- [0480] 가임 여성 상대가 있는 남성 환자에게 BALVERSA를 이용한 치료 동안 그리고 마지막 용량 후 1개월 동안 효과적인 피임법을 사용할 것을 조언한다[특정 집단에서의 사용(8.1) 참조].
- [0481] 불임
- [0482] 여성
- [0483] 동물 연구로부터의 결과에 기반하여, BALVERSA는 가임 여성의 생식 능력을 손상시킬 수 있다[비임상 독성학(13.1) 참조].
- [0484] **8.4 소아 사용**
- [0485] 소아 환자에서의 BALVERSA의 안전성 및 유효성은 확립되지 않았다.
- [0486] 랫트 및 개에서의 4 및 13주 반복-용량 독성 연구에서, 최대 인간 권장 용량에서의 인간 노출(AUC)보다 적은 노출에서 뼈와 치아에서의 독성이 관찰되었다. 종 둘 다에서의 다수의 뼈에서 연골 이형성증/화생이 보고되었고, 치아 이상은 랫트 및 개에서의 비정상적/불규칙적 함몰 및 랫트에서의 조치세포의 변색 및 변성을 포함하였다.
- [0487] **8.5 노인 사용**
- [0488] 임상 연구에서 BALVERSA로 치료한 416명의 환자 중에서, 45%는 65세 이상이었고, 12%는 75세 이상이었다. 이 환자와 젊은 환자들 간에 관찰된 안전성 또는 유효성의 전반적 차이는 없었다[임상 연구(14) 참조].
- [0489] **8.6 CYP2C9 느린 대사자**
- [0490] CYP2C9*3/*3 유전자형: CYP2C9*3/*3 유전자형을 갖는 환자에서 얼다피티닙 혈장 농도는 더 높은 것으로 예측되었다. CYP2C9*3/*3 유전자형을 갖는 것으로 알려지거나 의심되는 환자에서 증가된 유해 반응을 모니터링한다[약물유전체학(12.5) 참조].
- [0491] **11 설명**
- [0492] 얼다피티닙, BALVERSA의 활성 성분은 키나제 저해제이다. 화학명은 N-(3,5-디메톡시페닐)-N'-(1-메틸에틸)-N-[3-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)퀴놀살린-6-일]에탄-1,2-디아민이다. 얼다피티닙은 황색 분말이다. 이는 넓은 범위의 pH 값에 걸쳐 실질적으로 불용성 또는 불용성 내지 유기 용매에서 자유롭게 가용성이며, 약간 가용성 내지 실질적으로 불용성, 또는 수성 매질에서 불용성이다. 분자식은 C₂₅H₃₀N₆O₂이고, 분자량은 446.56이다.
- [0493] 얼다피티닙의 화학 구조는 다음과 같다:



- [0494]
- [0495] BALVERSA(얼다피티닙)은 경구 투여용의 3 mg, 4 mg 또는 5 mg의 필름-코팅된 정제로서 공급하며, 활성 성분은 다음을 함유한다:
- [0496] 정제 코어: 크로스카멜로스 나트륨, 스테아르산마그네슘(채소 공급원), 만니톨, 벨구민, 및 미정질 셀룰로스.
- [0497] 필름 코팅: (Opadry amb II): 글리세롤 모노카프릴로카프레이트 I형, 폴리비닐 알코올-부분적 가수분해된, 라우릴황산나트륨, 활석, 이산화티타늄, 황색 산화철, 적색 산화철(오렌지색 및 갈색 정제에 대해서만), 산화제일철

제이철/검정 산화철(갈색 정제에 대해서만).

[0498] **12 임상 약학**

[0499] **12.1 작용 메커니즘**

[0500] 엘다피티닙은 시험관내 데이터에 기반하여 FGFR1, FGFR2, FGFR3 및 FGFR4의 효소 활성화에 결합하고, 이를 저해하는 키나제 저해제이다. 엘다피티닙은 또한 RET, CSF1R, PDGFRA, PDGFRB, FLT4, KIT 및 VEGFR2에 결합한다. 엘다피티닙은 FGFR 인산화 및 신호전달을 저해하였고, 점 돌연변이, 증폭 및 융합을 포함하는 FGFR 유전자 변형을 발현시키는 세포주에서 세포 생존도를 감소시켰다. 엘다피티닙은 FGFR-발현 세포주 및 방광암을 포함하는 종양 유형으로부터 유래된 이중기능 모델에서의 항종양 활성을 입증하였다.

[0501] **12.2 약력학**

[0502] 심장 전기생리학

[0503] 암이 있는 187명의 환자에서의 개방-표지, 용량 상승 및 용량 확장 연구에서 QTc 간격의 평가에 기반하여, 엘다피티닙은 QTc 간격에 큰 효과가 없었다(즉, > 20 ms).

[0504] 혈청 인산염

[0505] 엘다피티닙은 FGFR 저해의 결과로서 혈청 인산염 수준을 증가시켰다. 지속적 1일 투약에 의해 초기 주기에서 5.5 내지 7.0 mg/dl의 표적 혈청 인산염 수준을 달성하기 위해 BALVERSA를 최대 권장 용량까지 증가시켜야 한다 [투약량 및 투여(2.3) 참조].

[0506] 엘다피티닙 임상 시험에서, 혈청 인산염 수준, 예컨대, 인산칼륨 보충물, 비타민 D 보충물, 제산제, 인산염-함유 관장제 또는 완하제, 및 부형제로서 인산염을 갖는 것으로 알려진 의약을 증가시킬 수 있는 약물의 사용은, 달리 대안이 없는 것이 아니라면, 금지되었다. 인산염 상승을 관리하기 위해, 인산염 결합제를 허용하였다. 혈청 인산염 수준에 기반한 초회 용량 증가 기간 전에 혈청 인산염 수준을 변경시킬 수 있는 제제와의 병용 사용은 피한다[약물 상호작용(7.1) 참조].

[0507] **12.3 약물동태학**

[0508] 8 mg의 1일 1회 투여 후에, 평균(변동계수[CV%]) 엘다피티닙 정상-상태 최대값 관찰 혈장 농도(C_{max}), 곡선하 면적(AUC_{tau}), 및 최대 관찰 혈장 농도(C_{min})는 각각 1,399 ng/ml (51%), 29,268 ng·h/ml (60%) 및 936 ng/ml (65%)였다.

[0509] 단일 및 반복 1일 1회 투약 후, 엘다피티닙 노출(최대 관찰 혈장 농도[C_{max}] 및 혈장 농도 시간 곡선하 면적[AUC])은 0.5 내지 12 mg의 용량 범위에 걸쳐 비례해서 증가되었다(최대 승인 권장 용량의 0.06 내지 1.3배). 1일 1회 투약에 의해 2주 후에 정상 상태가 달성되었고, 평균 축적비는 4배였다.

[0510] 흡수

[0511] 최대 혈장 농도를 달성하기 위한 중위 시간(t_{max})은 2.5시간(범위: 2 내지 6시간)이었다.

[0512] 식품의 효과

[0513] 건강한 대상체에서 고지방 및 고열량식(800 칼로리 내지 1,000 칼로리이며, 식사 전체 열량의 대략 50%가 지방으로부터 유래됨)의 투여 후 엘다피티닙 약물동태학에 의한 임상적으로 의미있는 차이는 관찰되지 않았다.

[0514] 배부

[0515] 엘다피티닙 배부의 평균 걸보기 용적은 환자에서 29 l였다.

[0516] 엘다피티닙 단백질 결합은 주로 알파-1-산 당단백질에 대해, 환자에서 99.8%였다.

[0517] 제거

[0518] 엘다피티닙의 평균 총 걸보기 클리어런스(CL/F)는 환자에서 0.362 l/h였다.

[0519] 엘다피티닙의 평균 유효 반감기는 환자에서 59시간이었다.

[0520] 대사

- [0521]

알다피티닙은 주로 CYP2C9 및 CYP3A4에 의해 대사된다. 알다피티닙의 총 클리어런스에서 CYP2C9 및 CYP3A4의 기여는 각각 39% 및 20%인 것으로 추정된다. 비변화 알다피티닙은 혈장에서 주요 약물-관련 모이어티였고, 순환 대사물질은 없었다.
- [0522]

배설
- [0523]

방사성 표지된 알다피티닙의 단일 경구 용량 후에, 용량의 대략 69%는 대변에서 회수되었고(19%는 변하지 않음) 19%는 소변에서 회수되었다(13%는 변하지 않음).
- [0524]

특정 집단
- [0525]

연령(21 내지 88세), 성별, 인종, 체중(36 내지 132 kg), 경증(eGFR[사구체 여과율, 신장병 식에서의 규정식 변형을 이용] 60 내지 89 ml/분/1.73 m²) 또는 중등증(eGFR 30 내지 59 ml/분/1.73 m²) 신장 장애 또는 경증의 간 장애(총 빌리루빈 ≤ ULN 및 AST > ULN, 또는 총 빌리루빈 > 1.0 내지 1.5×ULN 및 임의의 AST)에 기반하여 알다피티닙의 약물동태학에서 임상적으로 의미있는 경향이 관찰되지 않았다.
- [0526]

중증의 신장 장애, 투석이 필요한 신장 장애, 중등증 또는 중증의 간 장애를 갖는 환자에서 알다피티닙의 약물 동태학은 알려져 있지 않다.
- [0527]

약물 상호작용 연구
- [0528]

임상 연구 및 모델-기반 접근
- [0529]

강한 CYP2C9 저해제:
- [0530]

알다피티닙 단독에 비해, 플루코나졸, 강한 CYP2C9 저해제 및 중간의 CYP3A4 저해제와 함께 공동 투여할 때 C_{max} 및 AUC_{inf}에 대한 알다피티닙 평균 비(90% CI)는 각각 121%(99.9, 147) 및 148%(120, 182)였다.
- [0531]

강한 CYP3A4 저해제:
- [0532]

알다피티닙 단독에 비해, 이트라코나졸(강한 CYP3A4 저해제 및 P-gp 저해제)와 함께 공동 투여할 때, C_{max} 및 AUC_{inf}에 대한 알다피티닙 평균비(90% CI)는 각각 105%(86.7, 127) 및 134%(109, 164)였다.
- [0533]

강한 CYP3A4/2C9 유도제:
- [0534]

시플레이션은 리팜피신(강한 CYP3A4/2C9 유도제)이 알다피티닙 C_{max} 및 AUC를 유의하게 감소시킬 수 있다는 것을 시사하였다.
- [0535]

시험관내 연구
- [0536]

CYP 기질:
- [0537]

알다피티닙은 CYP3A4의 시간 의존적 저해제 및 유도제이다. 민감한 CYP3A4 기질에 대한 알다피티닙의 효과는 알려져 있지 않다. 알다피티닙은 임상적으로 적절한 농도에서 다른 주요 CYP 아이소자임의 저해제가 아니다.
- [0538]

수송체:
- [0539]

알다피티닙은 P-gp의 기질 및 저해제이다. P-gp 저해제는 임상적으로 적절한 정도로 알다피티닙 노출에 영향을 미치는 것으로 예상되지 않는다. 알다피티닙은 OCT2의 저해제이다.
- [0540]

알다피티닙은 BCRP, OATP1B, OATP1B3, OAT1, OAT3, OCT1, MATE-1 또는 MATE-2K를 임상적으로 적절한 농도에서 저해하지 않는다.
- [0541]

산-저해제:
- [0542]

알다피티닙은 1 내지 7.4의 pH 범위에 걸쳐 적절한 용해도를 가진다. 산-저해제(예를 들어, 제산제, H₂-길항제, 양성자 펌프 저해제)는 알다피티닙의 생체이용률에 영향을 미치는 것으로 예상되지 않는다.
- [0543]

12.5 약물유전체학
- [0544]

CYP2C9 활성은 유전자 변이체, 예컨대, CYP2C9*2 및 CYP2C9*3 다형성을 갖는 개체에서 감소된다. 알다피티닙 노출은 CYP2C9*1/*1 유전자형(야생형)을 갖는 대상체에 관해, CYP2C9*1/*2 및 *1/*3 유전자형을 갖는 대상체에서

유사하였다. 다른 유전자형(예를 들어, *2/*2, *2/*3, *3/*3)을 특징으로 하는 대상체에서의 데이터는 이용 가능하지 않다. 시뮬레이션은 CYP2C9*2/*2 및 *2/*3 유전자형을 갖는 대상체에서 얼다피티닙 노출의 임상적으로 의미있는 차이를 시사하지 않았다. 얼다피티닙의 노출은 다양한 민족 그룹에서 집단의 0.4% 내지 3%에 존재하는 것으로 추정되는 CYP2C9*3/*3 유전자형을 갖는 대상체에서 50% 초과가 되는 것으로 예측한다.

[0545] 13 비임상적 독성학

[0546] 13.1 발암, 돌연변이유발 및 생식 능력 손상

[0547] 얼다피티닙을 이용하는 발암성 연구를 수행하지 않았다.

[0548] 얼다피티닙은 박테리아 역돌연변이(Ames) 분석에서 돌연변이유발성이 아니며, 시험관내 소핵 또는 생체내 랫트 골수 소핵 분석에서 염색체파손원성이 아니었다. 동물에서 얼다피티닙을 이용하는 생식력 연구를 수행하지 않았다. 3개월 반복-용량 독성 연구에서, 얼다피티닙은 최대 권장 인간 용량에서의 인간 노출(AUC)보다 적은 노출에서 랫트에서의 암컷 생식 기관(난소 황체의 피사)에 대한 효과를 나타내었다.

[0549] 14 임상 연구

[0550] 14.1 감수성 FGFR 유전자 변형이 있는 요로상피세포암종

[0551] 연구 BLC2001(NCT02365597)은 국소로 진행된 또는 전이성 요로상피세포암종(mUC)을 갖는 환자에서의 BALVERSA의 효능 및 안전성을 평가하기 위한 다기관, 개방-표지, 단일-아암 연구였다. 임상 시험 분석(CTA)에 의해 환자의 선별 및 등록을 위한 섬유아세포 성장 인자 수용체(FGFR) 돌연변이 상태를 결정하였다. 효능 집단은 적어도 한 가지의 사전 화학요법 중에 또는 후에 진행되고, 다음의 유전자 변형 중 적어도 1가지를 갖는 질환을 갖는, 본 연구에 등록한 87명 환자의 코호트로 이루어진다: 중앙 연구소에서 수행한 CTA에 의해 결정된 바와 같은 FGFR3 유전자 돌연변이(R248C, S249C, G370C, Y373C) 또는 FGFR 유전자 융합(FGFR3-TACC3, FGFR3-BAIAP2L1, FGFR2-BICC1, FGFR2-CASP7). 69명의 환자로부터의 중앙 샘플을 BALVERSA에 대해 mUC를 갖는 환자의 선별을 위한 FDA-승인 검사인 QIAGEN theascreen® FGFR RQ RT-PCR 키트에 의해 소급적으로 시험하였다.

[0552] 환자는 제14일 내지 제17일에 혈청 인산염 수준이 목표치인 5.5 mg/dl 미만인 환자에서 1일 1회 8 mg의 BALVERSA의 시작 용량으로 투여하여 1일 1회 9 mg까지 용량을 증가시켰고; 용량 증가는 환자의 41%에서 일어났다. 질환 진행 또는 허용 가능하지 않은 독성까지 BALVERSA를 투여하였다. 주요 효능 결과 측정은 RECIST v1.1에 따라 맹검 독립 검사 위원회(BIRC)에 의해 결정된 바와 같은 객관적 반응률(ORR) 및 반응의 지속기간(DoR)이었다.

[0553] 중위 연령은 67세(범위: 36 내지 87세)였고, 79%는 남성이며, 74%는 백인이었다. 대부분의 환자(92%)는 기준 동부종양협력그룹(ECOG) 수행도가 0 또는 1이었다. 환자의 66%는 내장 전이를 가졌다. 84명(97%)의 환자는 이전에 시스플라틴 또는 카보플라틴 중 적어도 하나를 받았다. 환자의 56%만이 사전 시스플라틴-기반 요법을 받았고, 29%만이 사전 카보플라틴-기반 요법을 받았으며, 10%만이 시스플라틴과 카보플라틴-기반 요법을 둘 다 받았다. 3명(3%)의 환자는 선행 백금-함유 선행보조 또는 보조 요법 단독 후에 질환 진행이 있었다. 환자의 24%는 사전 항 PD-L1/PD-1 요법으로 치료되었다.

[0554] 효능 결과를 표 7 및 표 8에 요약한다. 전반적 반응률은 32.2%였다. 반응자는 항 PD-L1/PD-1 요법에 이전에 반응하지 않은 환자를 포함하였다.

[0555] [표 7]

효능 결과

종점	BIRC* 평가
	N=87
ORR (95% CI)	32.2% (22.4, 42.0)
완전 반응 (CR)	2.3%
부분 반응 (PR)	29.9%
중위 DoR (개월) (95% CI)	5.4 (4.2, 6.9)

*BIRC: 맹검 독립 검사 위원회
 ORR = CR + PR
 CI = 신뢰구간

[0556]

[0557] [표 8]

FGFR 유전자 변경에 의한 효능 결과

	BIRC^a 평가
FGFR3 점 돌연변이	N=64
ORR (95% CI)	40.6% (28.6, 52.7)
FGFR3 융합 ^{b,c}	N=18
ORR (95% CI)	11.1% (0, 25.6)
FGFR2 융합 ^c	N=6
ORR	0

^aBIRC: 맹검 독립 검사 위원회

^b반응자 둘 다 FGFR3-TACC3_V1 융합을 가졌다

^c FGFR2-CASP7/FGFR3-TACC3_V3 융합이 있는 한 명의 환자는 상기 FGFR2 융합과 FGFR3 융합을 둘 다 보고한다

ORR = CR + PR

CI = 신뢰구간

[0558]

[0559] **16 공급/보관 및 취급 방법**

[0560] BALVERSA™(얼다피티닙) 정제는 이하에 열거하는 강도 및 패키지로 이용 가능하다:

[0561] • 3 mg 정제: 황색, 둥글고 양면이 불록하며, 필름-코팅된, 한쪽 면에 "3"을 새기고, 다른 한쪽 면에 "EF"를 새겨넣음.

[0562] - 어린이 보호용 마개를 갖는 56-정제의 보틀(NDC 59676-030-56).

[0563] - 어린이 보호용 마개를 갖는 84-정제의 보틀(NDC 59676-030-84).

[0564] - 56-정제의 박스(NDC 59676-030-55) 내 각각 28-정제의 2 용량 팩 윌렛(NDC 59676-030-22).

[0565] - 84-정제의 박스(NDC 59676-030-88) 내 각각 42-정제의 2 용량 팩 윌렛(NDC 59676-030-44).

[0566] • 4 mg 정제: 오렌지색, 둥글고 양면이 불록하며, 필름-코팅된, 한쪽 면에 "4"을 새기고, 다른 한쪽 면에 "EF"를 새겨넣음.

[0567] - 어린이 보호용 마개를 갖는 28-정제의 보틀(NDC 59676-040-28).

[0568] - 어린이 보호용 마개를 갖는 56-정제의 보틀(NDC 59676-040-56).

[0569] - 박스 내 14-정제의 1개의 스타터 팩 윌렛(NDC 59676-040-14)

[0570] - 박스 내 28-정제의 1개의 스타터 팩 윌렛(NDC 59676-040-22)

[0571] - 56-정제의 박스(NDC 59676-040-55) 내 각각 28-정제의 2 용량 팩 윌렛(NDC 59676-040-22).

[0572] • 5 mg 정제: 갈색, 둥글고 양면이 불록하며, 필름-코팅된, 한쪽 면에 "5"를 새기고, 다른 한쪽 면에 "EF"를 새겨넣음.

[0573] - 어린이 보호용 마개를 갖는 28-정제의 보틀(NDC 59676-050-28).

[0574] - 박스 내 28-정제의 1개의 용량 팩 윌렛(NDC 59676-050-22)

[0575] 20°C 내지 25°C(68°F 내지 77°F)에 보관하고; 15°C 내지 30°C(59°F 내지 86°F)로 벗어남이 허용된다[USP Controlled Room Temperature 참조].

[0576] **17 환자 카운셀링 정보**

[0577] 환자에게 FDA-승인 환자 라벨(환자 정보)을 읽도록 조언한다.

[0578] **FGFR 유전자 변경:** 종양 표본 내 감수성 FGFR3 또는 FGFR2 돌연변이 또는 유전자 융합을 입증하는 환자에게 치료료가 필요한 환자를 확인하는 것이 필요하다는 것을 조언한다[투약량 및 투여(2.1)].

[0579] **안장애:** 환자가 임의의 시각적 변화를 경험한다면, 의료 제공자에게 연락하도록 환자에게 조언한다[경고 및 주의사항(5.1)]. 안구 건조증을 예방 또는 치료하기 위해, 환자에게 인공 눈물 대체제, 수화 또는 윤활 안구 젤 또는 연고를 빈번하게, 깨어있는 시간 동안 적어도 2시간마다 사용하도록 환자에게 조언한다[투약량 및 투여(2.3)].

- [0580] **피부, 점막 또는 손발톱 장애:** 환자가 진행성 또는 견딜 수 없는 피부, 점막 또는 조갑 장애를 경험한다면, 의료 제공자에게 연락하도록 환자에게 조언한다[*유해 반응(6.1)* 참조].
- [0581] **고인산혈증:** 의료제공자가 치료 개시의 제14일 내지 제21일에 환자의 혈청 인산염 수준을 평가하고, 필요하다면 용량을 조절할 것임을 환자에게 조언한다[*경고 및 주의사항(5.2)* 참조]. 초기 인산염-평가 기간 동안, 환자에게 혈청 인산염 수준을 변경시킬 수 있는 제제를 병행 사용하는 것을 피하도록 조언한다. 초기 인산염 평가 기간 후에, BALVERSA에 의한 치료 동안 고인산혈증에 대한 매달의 인산염 수준 모니터링을 수행하여야 한다는 것을 환자에게 조언한다[*약물 상호작용(7.1)* 참조].
- [0582] **약물 상호작용:** 환자는 처방약, 비처방약 및 약초를 포함하는 모든 병행 의약을 의료 제공자에게 알리도록 조언한다[*약물 상호작용(7.1, 7.2)*].
- [0583] **투약 지침:** 음식의 유무와 상관없이 1일 1회 정제를 전부 삼키도록 환자에게 지시한다. BALVERSA를 복용한 후에 언제든지 구토가 생긴다면, 다음 용량은 다음 날에 복용하도록 환자에게 조언한다. [투약량 및 투여(2.1) 참조].
- [0584] **놓친 용량:** 복용을 놓쳤다면, 환자에게 가능한 빨리 복용하도록 조언한다. 다음 날 BALVERSA의 정규 1일 용량 스케줄을 재개한다. 잊어버린 용량을 보충하기 위해 추가 정제를 복용하여서는 안 된다[투약량 및 투여(2.3)].
- [0585] **배아-태아 독성:** 임신부 및 가임 여성에게 태아에 대한 잠재적 위험을 조언한다. 여성이 임신을 알게 있거나 임신으로 의심되는 경우에 의료 제공자에게 알리도록 조언한다[*경고 및 주의사항(5.3)* 및 *특정 집단에서의 사용(8.1)* 참조].
- [0586] 가임 여성 환자에게 BALVERSA에 의한 치료 동안에 그리고 마지막 용량 후 1개월 동안 효과적인 피임법을 사용할 것을 조언한다. 가임 여성 상대가 있는 남성 환자에게 BALVERSA를 이용한 치료 동안 그리고 마지막 용량 후 1개월 동안 효과적인 피임법을 사용할 것을 조언한다[*특정 집단에서의 사용(8.3)* 참조].
- [0587] **수유:** BALVERSA로 치료하는 동안 그리고 마지막 용량 후 1개월 동안 수유하지 않을 것을 환자에게 조언한다[*특정 집단에서의 사용(8.2)*].

스위스 제품

<p>환자 정보 BALVERSA™ (bal-VER-sah) (얼다피티닙) 정제</p>
<p>BALVERSA는 무엇인가? BALVERSA는 전이되었거나 수술에 의해 제거될 수 없는 하기의 방광암(요로상피세포암)을 갖는 성인을 치료하는 데 사용하는 처방 의약품이다: • 특정 유형의 비정상적 "FGFR" 유전자를 가짐, 그리고 • 백금을 함유하는 적어도 한 가지의 다른 화학요법 의약을 시도하였고, 효과가 없었거나 더 이상 효과가 없음. 당신의 의료 제공자는 특정 유형의 비정상 FGFR 유전자에 대해 당신의 암을 검사할 것이며, BALVERSA가 당신에게 적합한지를 확인할 것이다. BALVERSA가 아동에서 안전하고 유효한지는 알려져 있지 않다.</p>
<p>BALVERSA를 복용하기 전에 다음을 포함하여, 당신의 모든 의학적 상태를 당신의 의료 제공자와 상담한다:</p> <ul style="list-style-type: none"> • 시력 또는 눈의 문제가 있는지 여부. • 임신 중이거나 임신 계획이 있는지 여부. BALVERSA는 태아에 해로울 수 있다. 당신은 BALVERSA로 치료하는 동안 임신해서는 안 된다. 임신할 수 있는 여성: <ul style="list-style-type: none"> • 당신의 의료 제공자는 당신이 BALVERSA에 의한 치료를 시작하기 전에 임신 검사를 할 것이다. • 당신은 치료 동안 그리고 BALVERSA의 마지막 용량 후 1개월 동안 효과적인 산아제한을 사용해야 한다. 당신에게 적합할 수 있는 산아제한 방법에 대해 당신의 의료제공자와 상담한다. • 임신했거나 임신일 수 있다고 생각되면 즉시 의료 제공자와 상담한다. 임신할 수 있는 여성 상태가 있는 남성: <ul style="list-style-type: none"> • 당신은 치료 동안 그리고 BALVERSA에 의한 마지막 용량 후 1개월 동안 성적으로 왕성할 때 효과적인 산아제한을 사용해야 한다. <p>• 수유 중이거나 수유 계획이 있는지 여부, 치료 동안 그리고 BALVERSA의 마지막 용량 후 1개월 동안 수유하지 않아야 한다. 처방 및 비처방 의약, 비타민 및 약초 보충제를 포함하는 당신이 복용하는 모든 의약에 관해 당신의 의료 제공자와 상담한다.</p>
<p>BALVERSA를 어떻게 복용하여야 하는가?</p> <ul style="list-style-type: none"> • 당신의 의료 제공자가 당신에게 말한 대로 정확하게 BALVERSA를 복용한다. • 매일 1회 BALVERSA를 복용한다. • 음식의 유무와 상관없이 BALVERSA 정제를 전부 삼킨다. • 당신에게 특정 유해 반응이 생긴다면, 당신의 의료 제공자는 BALVERSA의 용량을 변경하거나, 치료를 일시적으로 중단하거나, 완전히 중단할 수 있다. • BALVERSA 복용을 놓친다면, 동일한 날에 가능한 빨리 놓친 용량을 복용한다. 다음 날 BALVERSA의 정규 용량을 복용한다. 놓친 용량을 보충하기 위해 처방된 것보다 더 많은 BALVERSA를 복용해서는 안 된다. • 당신이 BALVERSA를 복용한 후에 구토를 하는 경우, 다른 BALVERSA 정제를 복용하면 안 된다. 다음 날 BALVERSA의 정규 용량을 복용한다.
<p>BALVERSA의 가능한 부작용은 무엇인가? BALVERSA는 하기를 포함하는 심각한 부작용을 야기할 수 있다:</p> <ul style="list-style-type: none"> • 눈 문제. BALVERSA에 의한 눈 문제는 통상적이지만, 또한 심각할 수 있다. 눈 문제는 안구건조증 또는 눈 염증, 각막 염증(눈의 전방부) 및 눈의 내부 부분인 망막 장애를 포함한다. 흐린 시야, 시력 상실 또는 다른 시력 변화가 발생된다면, 즉시 의료 제공자와 상담한다. 안구 건조증을 예방하기 위해 깨어있는 시간 동안 적어도 2시간마다 인공 눈물 대체제, 수화 또는 윤활 안구 젤 또는 연고를 사용해야 한다. BALVERSA를 이용하는 치료 동안, 당신의 의료 제공자는 당신을 안과 의사에게 보낼 것이다. • 혈액 중 높은 인산염 수준(고인산혈증). BALVERSA에 의한 고인산혈증은 통상적이지만, 또한 심각할 수 있다. 당신의 의료 제공자는 BALVERSA에 의한 치료를 시작한 후 제14일 내지 제21일에, 이어서, 매달, 당신의 혈액 인산염 수준을 확인할 것이고, 필요하다면 용량을 변경할 수 있다.

[0588]

<p>BALVERSA의 가장 통상적인 부작용은 하기를 포함한다:</p> <ul style="list-style-type: none"> • 구내염 • 피로감 • 신장 기능의 변화 • 설사 • 구강 건조증 • 손발톱 층의 분리 또는 손발톱의 불량한 형성 • 간 기능의 변화 • 낮은 염(나트륨) 수준 • 식욕 감소 • 미각 변화 • 낮은 적혈구(빈혈) • 피부 건조증 • 안구 건조증 • 탈모 • 주로 손 또는 발에 대한 발적, 부종, 벗겨짐 또는 압통 ('손발 증후군') • 변비 • 위(복부) 통증 • 구역 • 근육통 <p>충으로부터의 손발톱 분리, 손발톱 통증, 손발톱 출혈, 손발톱 깨짐, 손발톱의 색 또는 질감 변화, 손발톱 주위의 피부 감염, 피부 가려움 발진, 피부 건조증 또는 피부의 균열을 포함하는 임의의 손발톱 또는 피부 문제가 발생된다면, 의료 제공자와 즉시 상담한다.</p> <p>BALVERSA는 임신할 수 있는 여성에서의 생식력에 영향을 미칠 수 있다. 이것이 우려된다면 의료 제공자와 상담한다. 이들이 BALVERSA의 모든 가능한 부작용은 아니다. 더 많은 정보를 위해, 의료 제공자 또는 약사에게 요청한다. 부작용에 관한 의학적 조언을 위해 의료 제공자에게 전화한다. 당신은 1-800-FDA-1088로 FDA에 부작용을 보고할 수 있다.</p>	
<p>BALVERSA를 어떻게 보관하여야 하는가?</p> <ul style="list-style-type: none"> • BALVERSA 정제를 68°F 내지 77°F (20°C 내지 25°C)의 실온에 보관한다. <p>아동의 손이 닿지 않는 곳에 BALVERSA와 모든 의약을 보관한다.</p>	
<p>BALVERSA의 안전하고 효과적인 사용에 관한 일반적 정보.</p> <p>때때로 환자 정보 리플렛에 열거한 것 이외의 목적을 위해 의약이 처방된다. 처방되지 않은 병태에 대해서는 BALVERSA를 사용하지 않는다. 다른 사람이 당신과 동일한 증상을 가졌다 해도, BALVERSA를 다른 사람에게 제공하지 않는다. 이것이 그들에게 유해할 수도 있다. 당신이 더 많은 정보를 원한다면, 의료 제공자와 상담한다. 당신은 의료 전문가용으로 작성된 BALVERSA에 관한 정보를 의료 제공자에게 요청할 수 있다.</p>	
<p>BALVERSA의 성분은 무엇인가?</p> <p>유효 성분: 엘다피티닙</p> <p>비활성 성분: 정제 코어: 크로스카멜로스 나트륨, 스테아르산마그네슘(채소 공급원), 만니톨, 멜구민, 및 미정질 셀룰로스, 필름 코팅(Opadry amb II): 글리세롤 모노카프릴로카프레이트 I형, 폴리비닐 알코올-부분적 가수분해된, 라우릴황산나트륨, 활석, 이산화티타늄, 황색 산화철, 적색 산화철(오렌지색 및 갈색 정제에 대해서만), 산화제일철제이철/검정 산화철(갈색 정제에 대해서만).</p>	

[0589]

[0590]

본 명세서에 기재한 실시예 및 실시형태는 단지 예시적 목적을 위한 것이며, 당업자에게 제시된 다양한 변형 또는 변화는 본 출원 및 첨부하는 청구범위의 범주의 정신 및 범위 내에 포함되어야 한다.

[0591]

본 명세서에 기재된 치료 실시형태의 방법은 또한 의약의 제조를 위한 엘다피티닙의 사용 형식에서 또는 치료에서 사용하기 위한 엘다피티닙의 형식에 사용할 수 있다는 것을 이해하여야 한다.

[0592]

다음의 조항은 본 발명의 종속 대상을 기재한다.

[0593]

1. 섬유아세포 성장 인자 수용체(FGFR) 저해제를 함유하는 승인된 의약품을 상기 의약품에 대해 의약품 라벨에 기재된 양으로 요로상피세포암종을 갖는 환자에게 투여하는 단계를 포함하는, 요로상피세포암종의 치료 방법.

[0594]

2. 제1항에 있어서, 상기 요로상피세포암종은 국소로 진행되거나 전이성인, 방법.

[0595]

3. 제1항 또는 제2항에 있어서, 상기 FGFR 저해제의 투여는 FGFR 저해제에 의한 치료를 받지 않는 요로상피세포암종을 갖는 환자에 대한 객관적 반응률 또는 반응의 지속기간에 의해 측정되는 바와 같은 개선된 항-종양 활성을 제공하는, 방법.

[0596]

4. 제1항 내지 제3항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 FGFR 저해제의 투여는 3등급 이하의 이상반응을 초래하는, 방법.

[0597]

5. 제1항 내지 제4항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 요로상피세포암종은 FGFR2 유전자 변형 또는 FGFR3 유전자 변형에 대해 감수성인, 방법.

[0598]

6. 제5항에 있어서, 상기 FGFR2 또는 FGFR3 유전자 변형은 FGFR3 유전자 돌연변이 또는 FGFR2 또는 FGFR3 유전자 융합인, 방법.

[0599]

7. 제6항에 있어서, 상기 FGFR3 유전자 돌연변이는 R248C, S249C, G370C, Y373C 또는 이들의 임의의 조합인, 방법.

[0600]

8. 제6항에 있어서, 상기 FGFR2 또는 FGFR3 유전자 융합은 FGFR3-TACC3, FGFR3-BAIAP2L1, FGFR2-BICC1, FGFR2-CASP7 또는 이들의 임의의 조합인, 방법.

[0601]

9. 제1항 내지 제8항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 FGFR 저해제의 투여 전에 하나 이상의 FGFR2 또는 FGFR3 유

전자 변경의 존재에 대해 환자로부터의 생물학적 샘플을 평가하는 단계를 더 포함하는 방법.

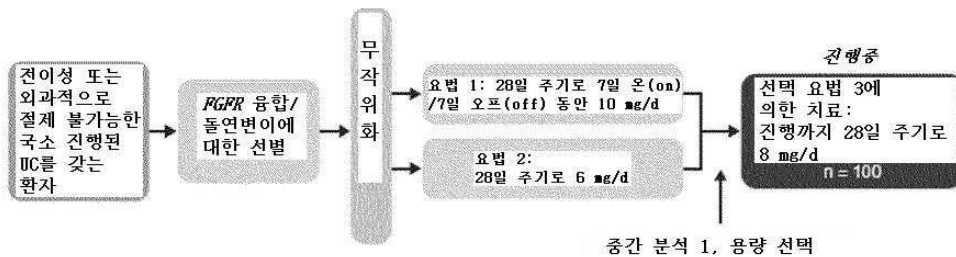
- [0602] 10. 제9항에 있어서, 상기 생물학적 샘플은 혈액, 림프액, 골수, 고형 종양 샘플 또는 이들의 임의의 조합물인, 방법.
- [0603] 11. 제1항 내지 제10항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 환자는 요로상피세포암종의 치료를 위해 적어도 한 가지의 사전 요법을 받는, 방법.
- [0604] 12. 제11항에 있어서, 요로상피세포암종의 치료를 위한 적어도 한 가지의 사전 요법은 백금-함유 화학요법인, 방법.
- [0605] 13. 제12항에 있어서, 상기 요로상피세포암종은 적어도 한 가지 계통의 백금-함유 화학요법 동안에 또는 후에 진행된, 방법.
- [0606] 14. 제13항에 있어서, 상기 백금-함유 화학요법은 선행보조(neoadjuvant) 백금-함유 화학요법 또는 보조(adjutant) 백금-함유 화학요법인, 방법.
- [0607] 15. 제14항에 있어서, 상기 요로상피세포암종은 적어도 한 가지 계통의 선행보조 백금-함유 화학요법 또는 보조 백금-함유 화학요법 후 12개월 동안에 또는 12개월 이내에 진행된, 방법.
- [0608] 16. 제1항 내지 제15항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 FGFR 저해제는 엘다피티닙인, 방법.
- [0609] 17. 제16항에 있어서, 엘다피티닙은 매일 투여되는, 방법.
- [0610] 18. 제16항 또는 제17항에 있어서, 엘다피티닙은 경구 투여되는, 방법.
- [0611] 19. 제16항 내지 제18항 중 어느 한 항에 있어서, 엘다피티닙은 지속적 1일 투약 스케줄로 경구 투여되는, 방법.
- [0612] 20. 제16항 내지 제19항 중 어느 한 항에 있어서, 엘다피티닙은 1일 1회 약 8 mg의 용량으로 경구 투여되는, 방법.
- [0613] 21. 제20항에 있어서, 엘다피티닙의 용량은:
- [0614] (a) 상기 환자가 치료를 개시한 후 제14일 내지 제21일에 약 5.5 mg/dl 미만인 혈청 인산염(PO_4) 수준을 나타내는 경우; 및
- [0615] (b) 1일 1회 8 mg의 엘다피티닙의 투여가 안장애를 초래하지 않는 경우; 또는
- [0616] (c) 1일 1회 8 mg의 엘다피티닙의 투여가 2등급 이상의 유해 반응을 초래하지 않는 경우에,
- [0617] 1일 1회 8 mg에서, 치료를 개시한 후 제14일 내지 제21일에 1일 1회 9 mg까지 증가된, 방법.
- [0618] 22. 제16항 내지 제21항 중 어느 한 항에 있어서, 엘다피티닙은 고체 투약 형태로 제공되는, 방법.
- [0619] 23. 제22항에 있어서, 상기 고체 투약 형태는 정제인, 방법.
- [0620] 24. 제16항 내지 제23항 중 어느 한 항에 있어서, 엘다피티닙은:
- [0621] (a) 강한 CYP2C9 저해제 또는 CYP3A4 저해제인 의약;
- [0622] (b) 강한 CYP2C9 유도제 또는 CYP3A4 유도제인 의약;
- [0623] (c) 중간의 CYP2C9 유도제 또는 CYP3A4 유도제인 의약; 또는
- [0624] (d) 혈청 인산염 수준-변경제인 의약
- [0625] 과 공동투여되지 않는 방법.
- [0626] 25. 제16항 내지 제24항 중 어느 한 항에 있어서, 엘다피티닙은:
- [0627] (a) CYP3A4 기질인 의약;
- [0628] (b) OCT2 기질인 의약; 또는
- [0629] (c) P-당단백질(P-gp) 기질인 의약

- [0630] 과 공동투여되지 않는 방법.
- [0631] 26. 환자에서의 요로상피세포암종의 치료 방법으로서,
- [0632] (a) 상기 환자로부터의 생물학적 샘플을 하나 이상의 섬유아세포 성장 인자 수용체(FGFR) 유전자 변경의 존재에 대해 평가하는 단계; 및
- [0633] (b) 샘플에 하나 이상의 FGFR 유전자 변경이 존재한다면, FGFR 저해제를 함유하는 승인된 의약품을 이용하여 상기 의약품에 대해 의약품 라벨에 기재된 양으로 상기 환자를 치료하는 단계
- [0634] 를 포함하는, 방법.
- [0635] 27. 엘다피티닙을 포함하는 승인된 의약품을 판매하는 방법으로서, 이러한 의약품을 판매하는 단계를 포함하되, 이러한 의약품에 대해 대조약 목록에 대한 의약품 라벨은 요로상피세포암종을 치료하기 위한 지침을 포함하는, 방법.
- [0636] 28. 제27항에 있어서, 상기 의약품은 ANDA 의약품, 신약보충허가신청서 의약품 또는 505(b)(2) 의약품인, 방법.
- [0637] 29. 엘다피티닙을 포함하는 승인된 의약품의 판매를 위한 제공 방법으로서, 이러한 의약품의 판매를 위해 제공하는 단계를 포함하되, 이러한 의약품에 대해 대조약 목록에 대한 의약품 라벨은 요로상피세포암종의 치료를 위한 지침을 포함하는, 방법.
- [0638] 30. 제29항에 있어서, 상기 의약품은 ANDA 의약품, 신약보충허가신청서 의약품 또는 505(b)(2) 의약품인, 방법.
- [0639] 31. 엘다피티닙을 포함하는 승인된 의약품을 판매하는 단계를 포함하는 방법으로서, 이러한 의약품에 대해 대조약 목록에 대한 의약품 라벨은 객관적 반응률 또는 반응 데이터의 지속기간을 포함하는, 방법.
- [0640] 32. 제31항에 있어서, 엘다피티닙에 대한 상기 객관적 반응률 데이터는 약 32.2%인, 방법.
- [0641] 33. 제31항에 있어서, 엘다피티닙에 대한 반응의 지속기간 데이터는 약 5.4개월인, 방법.
- [0642] 34. FGFR 저해제를 이용하는 치료를 받고 있지 않은 요로상피세포암종을 갖는 환자에 비해 요로상피세포암종을 갖는 환자에서의 객관적 반응률 또는 반응의 지속기간을 개선시키는 방법으로서, 엘다피티닙을 포함하는 승인된 의약품을 상기 환자에게 투여하는 단계를 포함하는, 방법.
- [0643] 35. 제34항에 있어서, 상기 객관적 반응률은 약 32.2%인, 방법.
- [0644] 36. 제34항에 있어서, 상기 반응 지속기간은 약 5.4개월인, 방법.
- [0645] 37. 제34항 내지 제36항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 승인된 의약품은 ANDA 의약품 또는 신약보충허가신청서 의약품인, 방법.
- [0646] 38. FGFR 저해제를 이용하는 치료를 받고 있지 않은 요로상피세포암종을 갖는 환자에 비해 요로상피세포암종을 갖는 환자에서의 객관적 반응률 또는 반응의 지속기간을 개선시키는 방법으로서, 엘다피티닙을 포함하는 승인된 의약품을 상기 환자에게 제공하는 단계를 포함하는, 방법.
- [0647] 39. 제38항에 있어서, 상기 객관적 반응률은 약 32.2%인, 방법.
- [0648] 제38항에 있어서, 상기 반응 지속기간은 약 5.4개월인, 방법.
- [0649] 40. 제38항 내지 제40항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 승인된 의약품은 ANDA 의약품 또는 신약보충허가신청서 의약품인, 방법.
- [0650] 41. 제38항 내지 제41항 중 어느 한 항에 있어서, 이러한 의약품에 대해 대조약 목록에 대한 의약품 라벨은 요로상피세포암종을 치료하기 위한 지침을 포함하는, 방법.
- [0651] 42. 적어도 한 가지의 승인된 적응증을 갖는 승인된 의약품으로서, 상기 승인된 의약품은 엘다피티닙을 포함하는, 승인된 의약품.
- [0652] 43. 제43항에 있어서, 상기 승인된 의약품은 NDA 의약품, ANDA 의약품, 신약보충허가신청서 의약품, 또는 505(b)(2) 의약품인, 승인된 의약품.
- [0653] 44. 제43항에 있어서, 승인된 의약품에 대한 대조약 제품 목록은 의약품 라벨을 포함하는, 승인된 의약품.

- [0654] 45. 제45항에 있어서, 상기 의약품 라벨은 객관적 반응률 데이터를 포함하는, 승인된 의약품.
- [0655] 46. 제46항에 있어서, 얼다피티닙에 대한 상기 객관적 반응률 데이터는 약 32.2%인, 승인된 의약품.
- [0656] 47. 제45항에 있어서, 상기 의약품 라벨은 반응의 지속기간 데이터를 포함하는, 승인된 의약품.
- [0657] 48. 제48항에 있어서, 얼다피티닙에 대한 반응의 지속기간 데이터는 약 5.4개월인, 방법.
- [0658] 49. 환자에서 요로상피세포암종의 치료에서 사용하기 위한 섬유아세포 성장 인자 수용체(FGFR) 저해제를 함유하는 승인된 의약품으로서, 상기 의약품에 대한 의약품 라벨에 기재된 양으로 투여되는, 승인된 의약품.
- [0659] 50. 환자에서 요로상피세포암종의 치료를 위한 의약품의 제조에서 섬유아세포 성장 인자 수용체(FGFR) 저해제를 함유하는 승인된 의약품의 용도로서, 상기 의약품은 상기 의약품에 대한 의약품 라벨에 기재된 양으로 투여되는, 용도.
- [0660] 51. 승인된 약제학적 제품으로서,
- [0661] (a) 감수성 FGFR3 또는 FGFR2 유전자 변형을 갖고,
- [0662] (b) 12개월 이내의 선행보조 또는 보조 백금-함유 화학요법을 포함하는 적어도 한 가지 계통의 선행 백금 함유 화학요법 동안에 또는 후에 진행된,
- [0663] 국소 진행 또는 전이성 요로상피세포암종을 갖는 성인 환자의 치료를 위한 얼다피티닙을 포함하는, 승인된 약제학적 제품.

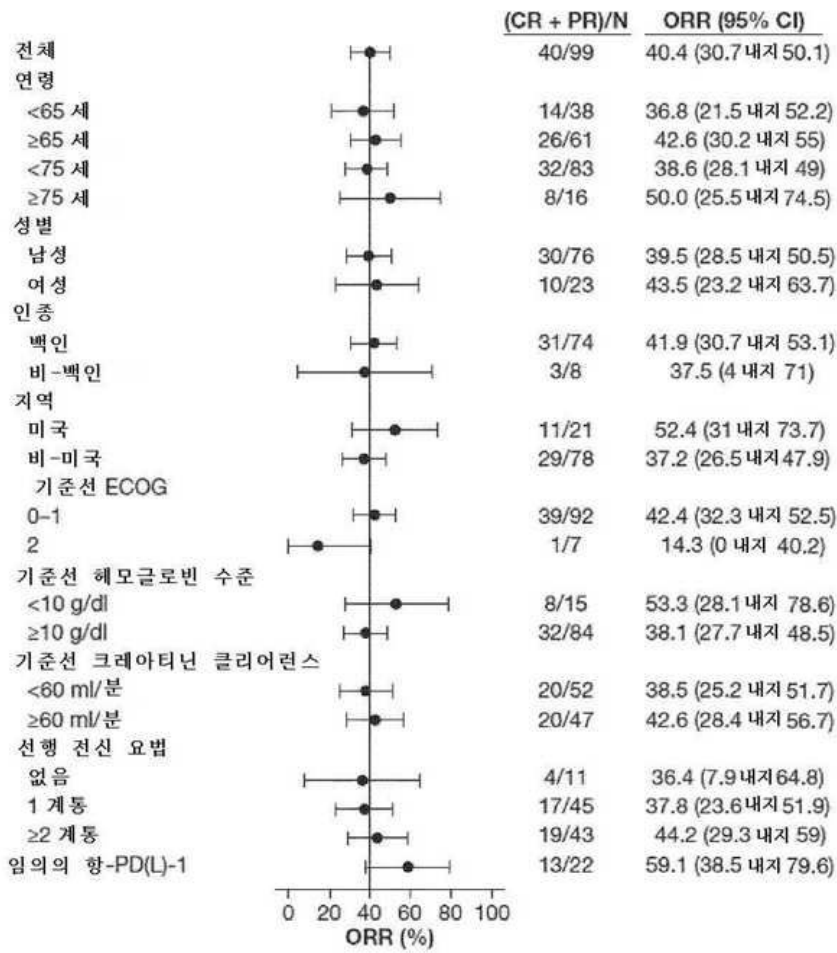
도면

도면1

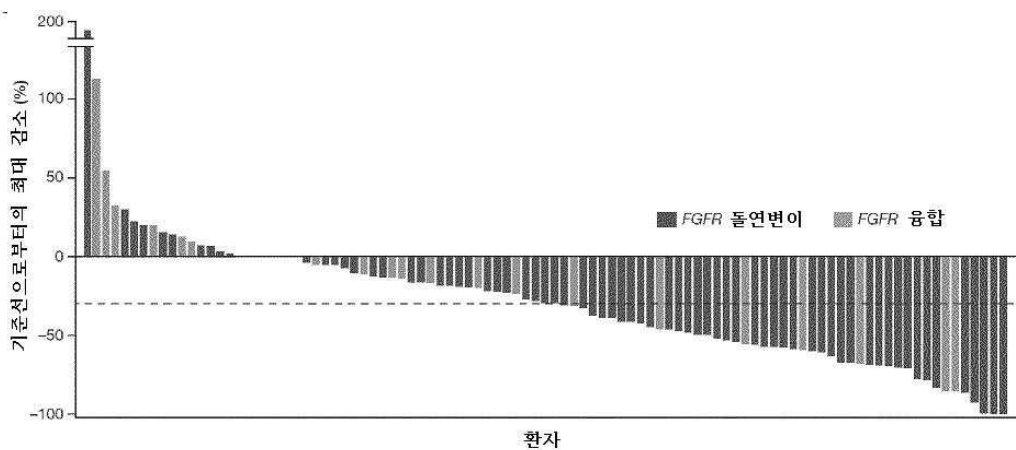


^a 환자가 제14일까지 5.5 mg/dL 혈청 인산염 수준에 도달되지 않고, 환자가 TRAE가 없었다면, 선택한 요법에서 환자를 9 mg/d까지 추가로 증량하였다.

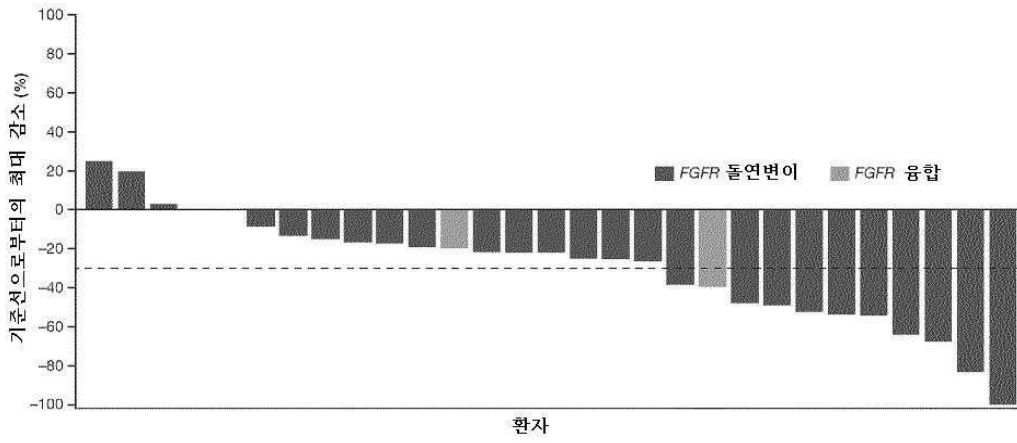
도면2



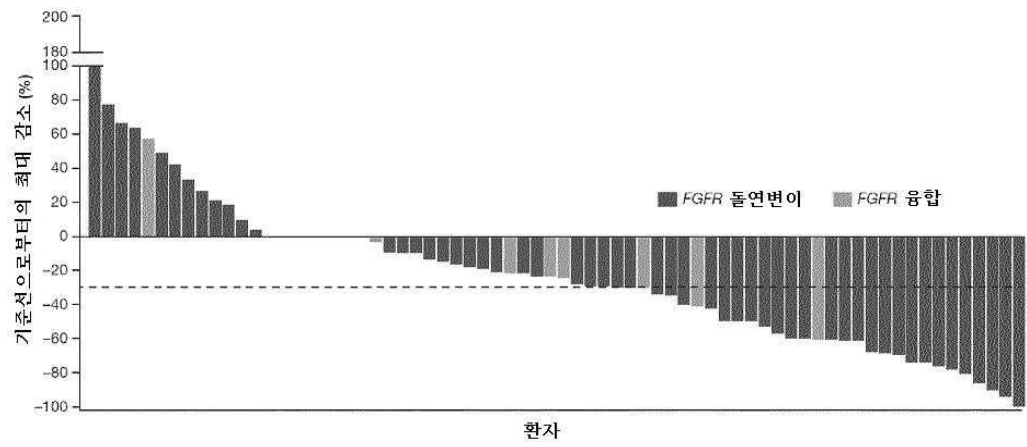
도면3a



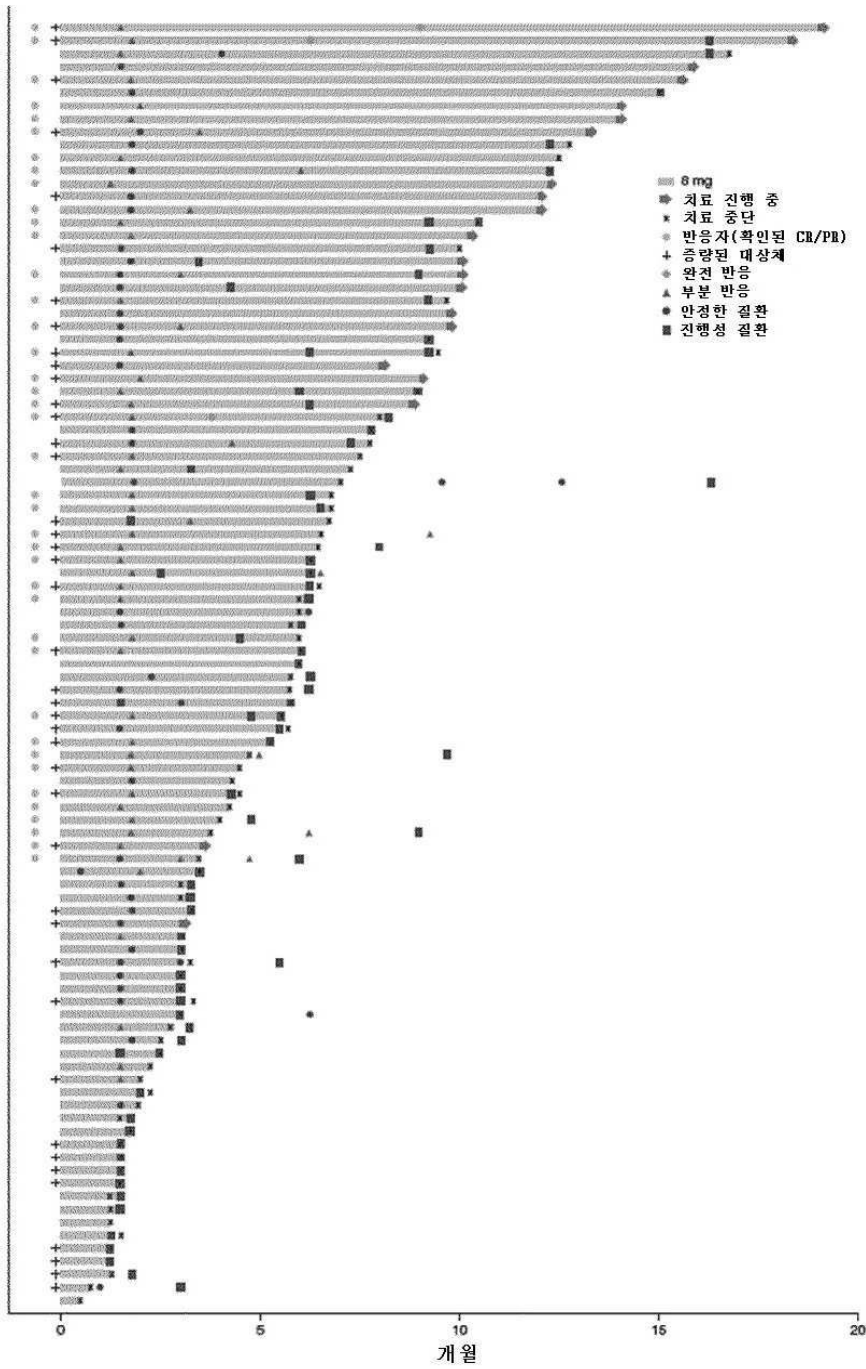
도면3b



도면3c

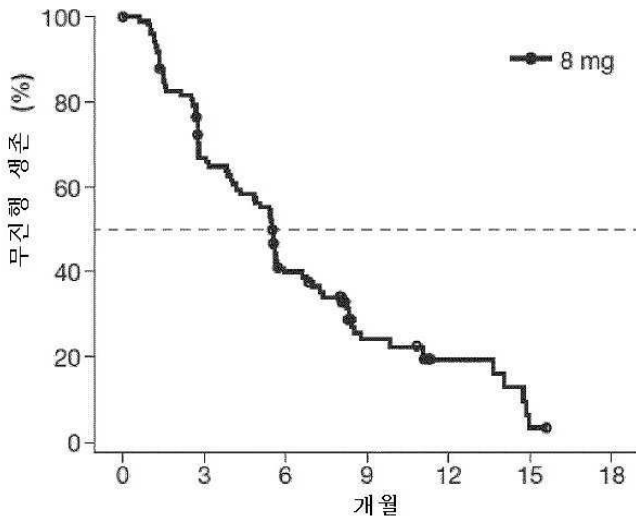


도면4



도면5a

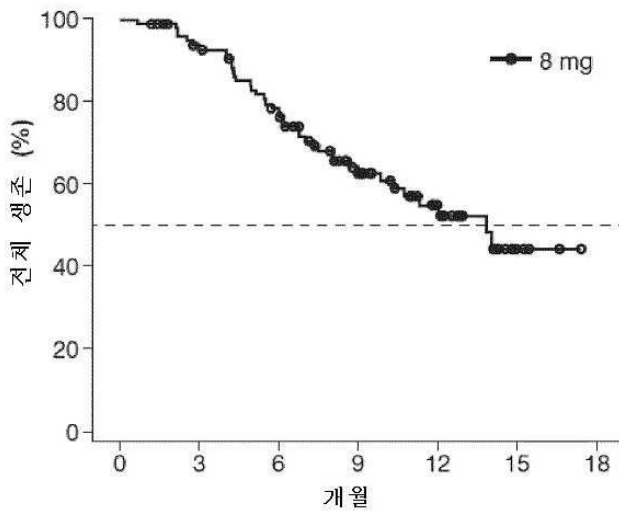
중위 PFS = 5.5 개월 (95% CI, 4.2 내지 6.0)
 진행/사망 사건 = 77



위험에 있는 수: 99, 63, 35, 16, 6, 1, 0

도면5b

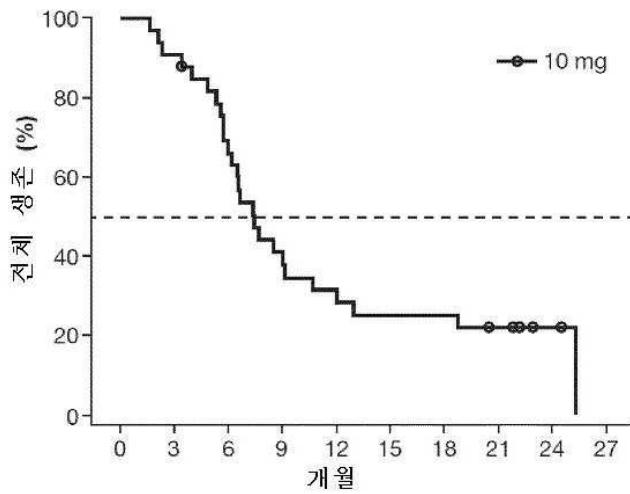
중위 OS = 13.8 개월 (95% CI, 9.8 내지 NE)
 생존 사건 = 40



위험에 있는 수: 99, 87, 70, 42, 22, 4, 0

도면6a

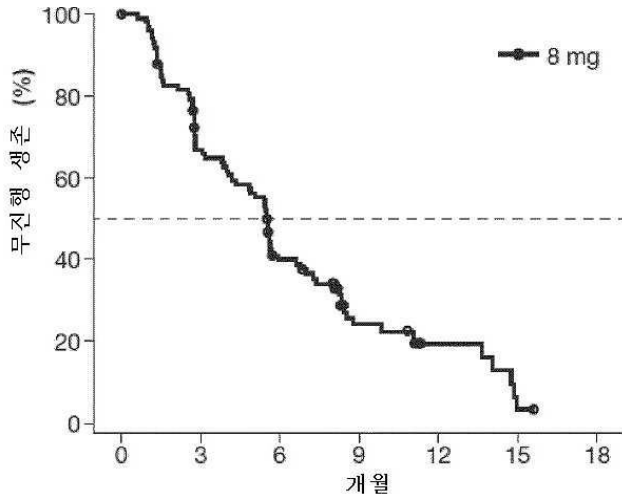
중위 OS = 7.5 개월 (95% CI, 6.0 내지 10.7)



위험에 있는 수 33 30 22 13 10 8 8 6 2 0

도면6b

중위 PFS = 5.5 개월 (95% CI, 4.2 내지 6.0)
 진행/사망 사건 = 77



위험에 있는 수 99 63 35 16 6 1 0

서열 목록

SEQUENCE LISTING

<110> JANSSEN PHARMACEUTICA NV

<120> FGFR TYROSINE KINASE INHIBITORS FOR THE TREATMENT OF UROTHELIAL CARCINOMA

<130> JAB7023PCT

<150> US62/833395

<151> 2019-04-12

<150> EP19166429.1

<151> 2019-03-29

<160> 38

<170> BiSSAP 1.3.6

<210> 1

<211> 268

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<400> 1

t cggaccgcg gcaactacac ctgcgtcgtg gagaacaagt ttggcagcat cggcagacg 60

tacacgtgg acgtgctgga gtgctccccg caccggccca tcctgcaggc ggggctgcc 120

gcccaaccaga cggcgggtgct gggcagcgac gtggagtcc actgcaaggt gtacagtgac 180

gcacagcccc acatccagtg gctcaagcac gtggaggtga atggcagcaa ggtgggcccc 240

gacggcacac cctacgttac cgtgctca 268

<210> 2

<211> 378

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<400> 2

gaccgcgga actacacctg cgtcgtggag aacaagtttg gcagcatccg gcagacgtac 60

acgctggacg tgctgggtga gggccctggg gcggcgcggg ggtgggggcg gcagtggcgg 120

tggtggtgag ggagggggtg gccctgagc gtcatctgcc cccacagagc gctgcccga 180

ccggcccatc ctgcaggcgg ggctgccggc caaccagacg gcggtgctgg gcagcgacgt 240

ggagttccac tgcaaggtgt acagtgacgc acagccccac atccagtggc tcaagcacgt 300

ggaggtgaat ggagcaagg tgggcccga cggcacaccc tacgttacg tgctcaaggt 360

gggccaccgt gtgcacgt 378

<210> 3

<211> 234

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<400> 3

gcgggcaatt ctattgggtt ttctcatcac tctgcgtggc tggtggtgct gccagccgag 60

gaggagctgg tggaggtga cgaggcgtgc agtgtgtatg caggcatcct cagctacggg 120

gtgggcttct tctgttcat cctggtggtg gcggtgtga cgctctgccg cctgcgcagc 180

cccccaaga aaggcctggg ctccccacc gtgacaaga tctcccgctt cccg 234

<210> 4

<211> 301

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<400> 4

ctagaggttc ttccttgca caacgtcacc ttgaggacg ccggggagta cacctgctg 60

gcgggcaatt ctattgggtt ttctcatcac tctgcgtggc tgggtgtgct gccagccgag 120

gaggagctgg tggaggctga cgaggcgggc agtgtgtgtg caggcatcct cagctacggg 180

gtgggcttct tctgttcat cctggtggtg gcggtgtga cgctctgccg cctgcgcagc 240

cccccaaga aaggcctggg ctccccacc gtgacaaga tctcccgctt cccgctcaag 300

c 301

<210> 5

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Description of Artificial Sequence: Synthetic primer

<400> 5

gacctggacc gtgtccttac c 21

<210> 6

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Description of Artificial Sequence: Synthetic primer

<400> 6

cttccccagt tccagttct t 21

<210> 7

<211> 20

<212> DNA

<213> Artificial Sequence
 <220>
 <223> Description of Artificial Sequence: Synthetic primer
 <400> 7
 aggacctgga ccgtgtcctt 20
 <210> 8
 <211> 20
 <212> DNA
 <213> Artificial Sequence
 <220>
 <223> Description of Artificial Sequence: Synthetic primer
 <400> 8
 tataggtccg gtggacaggg 20
 <210> 9
 <211> 20
 <212> DNA
 <213> Artificial Sequence
 <220>
 <223> Description of Artificial Sequence: Synthetic primer
 <400> 9
 ctggaccgtg tccttacgt 20
 <210> 10
 <211> 20
 <212> DNA
 <213> Artificial Sequence
 <220>
 <223> Description of Artificial Sequence: Synthetic primer
 <400> 10
 gcagcccagg attgaactgt 20
 <210> 11
 <211> 23
 <212> DNA
 <213> Artificial Sequence
 <220>

<223> Description of Artificial Sequence: Synthetic primer
 <400> 11
 tggatcgaat tctcactctc aca 23

<210> 12
 <211> 21
 <212> DNA
 <213> Artificial Sequence
 <220>

<223> Description of Artificial Sequence: Synthetic primer
 <400> 12
 gccaaagcaat ctgcgtatTT g 21

<210> 13
 <211> 23
 <212> DNA
 <213> Artificial Sequence
 <220>

<223> Description of Artificial Sequence: Synthetic primer
 <400> 13
 gctcttcaat acagccctga tca 23

<210> 14
 <211> 24
 <212> DNA
 <213> Artificial Sequence
 <220>

<223> Description of Artificial Sequence: Synthetic primer
 <400> 14
 acttggatcg aattctcact ctca 24

<210> 15
 <211> 23
 <212> DNA
 <213> Artificial Sequence
 <220>

<223> Description of Artificial Sequence: Synthetic primer

<400> 15
 tggatcgaat tctcactctc aca 23
 <210> 16
 <211> 25
 <212> DNA
 <213> Artificial Sequence
 <220>
 <223> Description of Artificial Sequence: Synthetic primer
 <400> 16
 gcaaagcctg aattttcttg aataa 25
 <210> 17
 <211> 18
 <212> DNA
 <213> Artificial Sequence
 <220>
 <223> Description of Artificial Sequence: Synthetic primer
 <400> 17
 gcatccggca gacgtaca 18
 <210> 18
 <211> 15
 <212> DNA
 <213> Artificial Sequence
 <220>
 <223> Description of Artificial Sequence: Synthetic primer
 <400> 18
 cccgcctgc aggat 15
 <210> 19
 <211> 18
 <212> DNA
 <213> Artificial Sequence
 <220>
 <223> Description of Artificial Sequence: Synthetic primer
 <400> 19

gcatccggca gacgtaca 18
 <210> 20
 <211> 15
 <212> DNA
 <213> Artificial Sequence
 <220>
 <223> Description of Artificial Sequence: Synthetic primer
 <400> 20
 ccccgctgc aggat 15
 <210> 21
 <211> 19
 <212> DNA
 <213> Artificial Sequence
 <220>
 <223> Description of Artificial Sequence: Synthetic primer
 <400> 21
 aggagctggt ggaggctga 19
 <210> 22
 <211> 19
 <212> DNA
 <213> Artificial Sequence
 <220>
 <223> Description of Artificial Sequence: Synthetic primer
 <400> 22
 ccgtagctga ggatgcctg 19
 <210> 23
 <211> 18
 <212> DNA
 <213> Artificial Sequence
 <220>
 <223> Description of Artificial Sequence: Synthetic primer
 <400> 23
 ctggtggagg ctgacgag 18
 <210> 24

<211> 16
 <212> DNA
 <213> Artificial Sequence
 <220>
 <223> Description of Artificial Sequence: Synthetic primer

<400> 24
 agcccacccc gtagct 16

<210> 25
 <211> 21
 <212> DNA
 <213> Artificial Sequence
 <220>
 <223> Description of Artificial Sequence: Synthetic primer

<400> 25
 gtcgtggaga acaagtttgg c 21

<210> 26
 <211> 17
 <212> DNA
 <213> Artificial Sequence
 <220>
 <223> Description of Artificial Sequence: Synthetic primer

<400> 26
 gtcgtggttg ccggcag 17

<210> 27
 <211> 21
 <212> DNA
 <213> Artificial Sequence
 <220>
 <223> Description of Artificial Sequence: Synthetic primer

<400> 27
 gtcgtggaga acaagtttgg c 21

<210> 28
 <211> 17

<212> DNA
 <213> Artificial Sequence
 <220>
 <223> Description of Artificial Sequence: Synthetic primer
 <400> 28
 gtctggttgg ccggcag 17
 <210> 29
 <211> 19
 <212> DNA
 <213> Artificial Sequence
 <220>
 <223> Description of Artificial Sequence: Synthetic primer
 <400> 29
 aggagctggt ggaggctga 19
 <210> 30
 <211> 19
 <212> DNA
 <213> Artificial Sequence
 <220>
 <223> Description of Artificial Sequence: Synthetic primer
 <400> 30
 ccgtagctga ggatgcctg 19
 <210> 31
 <211> 16
 <212> DNA
 <213> Artificial Sequence
 <220>
 <223> Description of Artificial Sequence: Synthetic primer
 <400> 31
 gacgaggcgg gcagtg 16
 <210> 32
 <211> 19
 <212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Description of Artificial Sequence: Synthetic primer

<400> 32

gaagaagccc accccgtag 19

<210> 33

<211> 2850

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<400> 33

atgggcgccc ctgcctgcgc cctcgcctc tgcgtggccg tggccatcgt ggccgcgccc 60

tctctggagt ccttggggac ggagcagcgc gtcgtggggc gagcggcaga agtcccgggc 120

ccagagcccc gccagcagga gcagttggtc ttcggcagcg gggatgctgt ggagctgagc 180

tgtccccgc cgggggtgg tcccatgggg cccactgtct gggccaagga tggcacaggg 240

ctggtgccct cggagcgtgt cctggtgggg ccccagcggc tgcaggtgct gaatgcctcc 300

cacgaggact cggggccta cagctgccgg cagcggctca cgcagcgcgt actgtgccac 360

ttcagtgtag gggtagacaga cgctccatcc tctggagatg acgaagacgg ggaggacgag 420

gctgaggaca caggtgtgga cacagggggc ccttactgga cacggccccga gcggatggac 480

aagaagctgc tggccgtgcc ggccccaac accgtccgct tccgtgccc agccgtggc 540

aacccccact cctccatctc ctggctgaag aacggcaggg agttccgagg cgagcaccgc 600

attggaggca tcaagctcgc gcatcagcag tggagcctgg tcatggaaag cgtggtgccc 660

tggaccgcg gcaactacac ctgcgtcgtg gagaacaagt ttggcagcat cggcagacg 720

tacacgctgg acgtgctgga gcgctccccg caccggccca tcctgcaggc ggggctgccg 780

gccaaccaga cggcggctgt gggcagcagc gtggagtcc actgcaaggt gtacagtgac 840

gcacagcccc acatccagtg gctcaagcac gtggaggtga atggcagcaa ggtgggcccc 900

gacggcacac cctacgttac cgtgctcaag acggcgggcg ctaacaccac cgacaaggag 960

ctagaggttc tctccttga caacgtcacc tttgaggacg cgggggagta cacctgctg 1020

gcgggcaatt ctattgggtt ttctcatcac tctgcgtggc tgggtggtgct gccagccgag 1080

gaggagctgg tggaggctga cgaggcgggc agtgtgtatg caggcatcct cagctacggg 1140

gtgggcttct tctgtttcat cctggtggtg gcggctgtga cgctctgccg cctgcccagc 1200

cccccaaga aaggcctggg ctccccacc gtgcacaaga tctcccgtt cccgtcaag 1260

cgacaggtgt ccctggagtc caacgcgtcc atgagctcca acacaccact ggtgcgcatc 1320

gcaaggctgt cctcagggga gggccccacg ctggccaatg tctccgagct cgagctgcct 1380
 gccgacccca aatgggagct gtctcgggcc cggctgacct tgggcaagcc ccttggggag 1440

 ggctgcttcg gccaggtggt catggcggag gccatcggca ttgacaagga cggggccgcc 1500
 aagcctgtca ccgtagccgt gaagatgctg aaagacgatg cactgacaa ggacctgtcg 1560
 gacctggtgt ctgagatgga gatgatgaag atgatcggga aacacaaaa catcatcaac 1620
 ctgctgggcg cctgcacgca gggcgggcc ctgtacctgc tggaggagta cgcggccaag 1680
 ggtaacctgc gggagtttct gcgggcgcgg cggcccccg gcctggacta ctcttcgac 1740
 acctgcaagc cgccgagga gcagctcacc ttcaaggacc tgggtgctctg tgctaccag 1800
 gtggccccgg gcatggagta cttggcctcc cagaagtga tccacaggga cctggctgcc 1860

 cgcaatgtgc tggtagccga ggacaacgtg atgaagatcg cagacttcgg gctggccccg 1920
 gacgtgcaca acctcgacta ctacaagaag acgaccaacg gccggctgcc cgtgaagtgg 1980
 atggcgcctg aggccttgtt tgaccgagtc tacactcacc agagtgcagt ctggtccttt 2040
 ggggtcctgc tctgggagat cttcacgctg gggggctccc cgtacccccg catccctgtg 2100
 gaggagctct tcaagctgct gaaggagggc caccgcatgg acaagcccgc caactgcaca 2160
 cacgacctgt acatgatcat gcgggagtgct tggcatgccg cgcctccca gaggcccacc 2220
 ttcaagcagc tggtaggagga cctggaccgt gtccttaccg tgacgtccac cgacgtaaag 2280

 gcgacacagg aggagaaccg ggagctgagg agcagggtgtg aggagctcca cgggaagaac 2340
 ctggaactgg ggaagatcat ggacaggttc gaagaggttg tgtaccagcc catggaggaa 2400
 gttcagaagc agaaggaact ttccaagct gaaatccaga aagtctaaa agaaaaagac 2460
 caacttacca cagatctgaa ctccatggag aagtccttct ccgacctctt caagcgtttt 2520
 gagaaacaga aagaggtgat cgagggttac cgcaagaacg aagagtcact gaagaagtgc 2580
 gtggaggatt acctggcaag gatcacccag gaggccaga ggtaccaagc cctgaaggcc 2640
 cacgcggagg agaagctgca gctggcaaac gaggagatcg cccaggtccg gagcaaggcc 2700

 caggcgaag cgttggccct ccaggccagc ctgaggaagg agcagatgcg catccagtgc 2760
 ctggagaaga cagtggagca gaagactaaa gagaacgagg agctgaccag gatctgcgac 2820
 gacctcatct ccaagatgga gaagatctga 2850

<210> 34

<211> 2955

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<400> 34

atgggcgccc ctgcctgcgc cctcgcgctc tgcgtggccg tggccatcgt ggccggcgc 60
tcctcggagt ccttggggac ggagcagcgc gtcgtggggc gagcggcaga agtcccgggc 120
ccagagcccc gccagcagga gcagttggtc ttcggcagcg gggatgctgt ggagctgagc 180

tgtccccgc ccgggggtgg tcccatgggg cccactgtct gggtaagga tggcacaggg 240
ctggtgccct cggagcgtgt cctggtgggg cccagcggc tgcaggtgct gaatgcctcc 300
cacgaggact ccggggccta cagctgccgg cagcggtca cgcagcgcgt actgtgccac 360
ttcagtgtagc gggtagacaga cgctccatcc tcgggagatg acgaagacgg ggaggacgag 420
gctgaggaca caggtgtgga cacaggggcc cttactgga cacggcccga gcggatggac 480
aagaagctgc tggccgtgcc ggcccacaac accgtccgct tccgctgcc agccgctggc 540
aaccaccatc cctccatctc ctggctgaag aacggcaggg agttccgagg cgagcaccgc 600

atggaggca tcaagctgcg gcatcagcag tggagcctgg tcatggaaag cgtggtgcc 660
tcggaccgcg gcaactacac ctgcgtcgtg gagaacaagt ttggcagcat ccggcagacg 720
tacacgctgg acgtgctgga gcgctccccg caccggccca tcctgcaggc ggggctgccg 780
gccaaccaga cggcgggtgt gggcagcgcac gtggagtcc actgcaaggt gtacagtgac 840
gcacagcccc acatccagtg gctcaagcac gtggaggtga atggcagcaa ggtgggcccc 900
gacggcacac cctacgttac cgtgctcaag acggcgggcg ctaacaccac cgacaaggag 960
ctagaggttc tctccttga caacgtcacc tttgaggacg ccggggagta cacctgctg 1020

gcgggcaatt ctattgggtt ttctcatcac tctgcgtggc tgggtggtct gccagccgag 1080
gaggagctgg tggaggtga cgaggcgggc agtgtgtatg caggcatcct cagctacggg 1140
gtgggcttct tctgtttcat cctggtgggtg gcggctgtga cgctctgcc cctgcgcagc 1200
cccccaaga aaggcctggg ctccccacc gtgcacaaga tctcccgtt cccgctcaag 1260
cgacaggtgt cctggagtc caacgcgtcc atgagctcca acacaccact ggtgcgcatc 1320
gcaaggctgt cctcagggga gggccccacg ctggccaatg tctccgagct cgagctgcct 1380
gccgaccca aatgggagct gtctcgggcc cgctgacct tgggcaagcc ccttggggag 1440

ggctgcttcg gccaggtggt catggcggag gccatcggca ttgacaagga ccgggccgcc 1500
aagcctgtca ccgtagccgt gaagatgctg aaagacgatg ccactgaaa ggacctgtcg 1560
gacctggtgt ctgagatgga gatgatgaag atgacggga aacacaaaaa catcatcaac 1620
ctgctggcg cctgcacga gggcgggcc ctgtacgtgc tggaggagta cgcggccaag 1680
ggtaacctgc gggagtttct gcgggcgcgg cgcccccg gcctggacta ctcttcgac 1740
acctgcaage cgcccagga gcagctcacc ttcaaggacc tgggtgctctg tgcctaccag 1800

gtggccccgg gcatggagta cttggcctcc cagaagtgca tccacagga cctggctgcc 1860

cgcaatgtgc tggtagccga ggacaacgtg atgaagatcg cagacttcgg gctggccccg 1920

gacgtgcaca acctcgacta ctacaagaag acgaccaacg gccggctgcc cgtgaagtgg 1980

atggcgctg aggccctgtt tgaccgagtc tacactcacc agagtgacgt ctggtccttt 2040

ggggtcctgc tctgggagat cttcacgctg gggggctccc cgtacccccg catccctgtg 2100

gaggagctct tcaagctgct gaaggagggc caccgcatgg acaagcccc caactgcaca 2160

cacgacctgt acatgatcat gcgggagtg tggcatgccg cgccctcca gaggcccacc 2220

ttcaagcagc tggtaggagga cctggaccgt gtccttaccg tgacgtccac cgacgtgcca 2280

ggcccccccc cagggtgtcc cgcgcctggg ggcccccccc tgtccaccgg acctatagt 2340

gacctgtcc agtacagcca gaaggacctg gatgcagtgg taaaggcgac acaggaggag 2400

aaccgggagc tgaggagcag gtgtgaggag ctccacggga agaacctgga actggggaag 2460

atcatggaca ggttcgaaga ggttgtgtac caggccatgg aggaagtca gaagcagaag 2520

gaactttcca aagctgaaat ccagaaagt ctaaaagaaa aagaccaact taccacagat 2580

ctgaactcca tggagaagtc cttctccgac ctcttcaagc gttttgagaa acagaaagag 2640

gtgatcgagg gctaccgcaa gaacgaagag tcaactgaaga agtgcgtgga ggattacctg 2700

gcaagatca cccaggagg ccagaggtac caagccctga aggccacgc ggaggagaag 2760

ctgcagctgg caaacgagga gatgccccag gtccggagca aggccacgc ggaagcgttg 2820

gccctccagg ccagcctgag gaaggagcag atgcgcatcc agtcgctgga gaagacagt 2880

gagcagaaga ctaaagagaa cgaggagctg accaggatct gcgacgacct catctccaag 2940

atggagaaga tctga 2955

<210> 35

<211> 3765

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<400> 35

atggcgccc ctgcctgcgc cctcgcgctc tgcgtggccg tggccatcgt gcccgcgcc 60

tctcggagt cttggggac ggagcagcgc gtcgtggggc gagcggcaga agtcccgggc 120

ccagagcccc gccagcagga gcagttggtc ttcggcagcg gggatgctgt ggagctgagc 180

tgtccccgc ccgggggtgg tcccatgggg cccactgtct gggtaagga tggcacaggg 240

ctggtgccct cggagcgtgt cctggtgggg cccagcggc tgcaggtgct gaatgcctec 300

cacgaggact ccggggccta cagctgccgg cagcggctca cgcagcgcgt actgtgccac 360

ttcagtgatg gggtagacaga cgctccatcc tcgggagatg acgaagacgg ggaggacgag 420
 gctgaggaca caggtgtgga cacaggggcc ccttactgga cacggcccga gcggatggac 480

 aagaagctgc tggccgtgcc ggcccacaac accgtccgct tccgctgccc agccgctggc 540
 aacccactc cctccatctc ctggctgaag aacggcaggg agttccgagg cgagcaccgc 600
 attggaggca tcaagctcgg gcatcagcag tggagcctgg tcatggaaag cgtggtgccc 660
 tcggaccgag gcaactacac ctgctcctg gagaacaagt ttggcagcat ccggcagacg 720
 tacacgctgg acgtgctgga gcgctccccg caccggccca tcctgcaggc ggggctgccc 780
 gccaacccaga cggcgggtgt gggcagcgac gtggagtcc actgcaaggt gtacagtgac 840
 gcacagcccc acatccagtg gctcaagcac gtggaggtga atggcagcaa ggtgggcccc 900

 gacggcacac cctacgttac cgtgctcaag tcctggatca gtgagagtgt ggaggccgac 960
 gtgcccctcc gcttggccaa tgtgtcggag cgggacgggg gcgagtacct ctgtcgagcc 1020
 accaatttca taggcgtggc cgagaaggcc ttttggctga gcgttcacgg gccccgagca 1080
 gccgaggagg agctggtgga ggctgacgag gcgggcagtg tgtatgcagg catcctcagc 1140
 tacgggggtg gcttcttctt gttcatcctg gtggtggcgg ctgtgacgct ctgcccctg 1200
 cgagcccc ccaagaaagg cctgggctcc cccaccgtgc acaagatctc ccgcttccc 1260
 ctcaagcgac aggtgtccct ggagtccaac gcgtccatga gctccaacac accactggtg 1320

 cgcatcgcaa ggctgtcctc aggggagggc cccacgctgg ccaatgtctc cgagctcgag 1380
 ctgctgccc accccaaatg ggagctgtct cgggcccggc tgaccctggg caagcccctt 1440
 ggggagggct gcttcggcca ggtggtcatg gcggaggcca tcggcattga caaggaccgg 1500
 gccccaagc ctgtcacctg agccgtgaag atgctgaaag acgatgccac tgacaaggac 1560
 ctgtcggacc tgggtgtcga gatggagatg atgaagatga tcgggaaaca caaaaacatc 1620
 atcaacctgc tgggcgctg cacgcagggc gggccccctgt acgtgctggt ggagtacgag 1680
 gccaaaggta acctgcggga gtttctgcgg gcgcggcggc ccccgggcct ggactactcc 1740

 ttcgacacct gcaagccgcc cgaggagcag ctcaccttca aggacctggt gtctgtgcc 1800
 taccaggtgg cccggggcat ggagiacttg gcctcccaga agtgcattca cagggacctg 1860
 gctgcccga atgtgctggt gaccgaggac aacgtgatga agatcgaga cttcgggctg 1920
 gcccgggagc tgcaaacct cgactactac aagaagacga ccaacggcgg gctgcccgtg 1980
 aagtggatgg cgctgaggc cttgtttgac cgagtctaca ctaccagag tgacgtctgg 2040
 tcctttgggg tcctgctctg ggagatctc acgtggggg gctccccgta ccccgcatc 2100

cctgtggagg agctcttcaa gctgctgaag gagggccacc gcatggacaa gcccgccaac 2160

tgcacacacg acctgtacat gatcatgcgg gactgctggc atgccgcgcc ctcccagagg 2220

cccacettca agcagctggt ggaggacctg gaccgtgtcc ttaccgtgac gtcccaccgac 2280

aatgttatgg aacagttcaa tcctgggctg cgaatitaa taaacctggg gaaaaattat 2340

gagaaagctg taaacgctat gatcctggca ggaaaagcct actacgatgg agtggccaag 2400

atcggtgaga ttgccactgg gtccccctg tcaactgaac tgggacatgt cctcatagag 2460

atttcaagta cccacaagaa actcaacgag agtcttgatg aaaatitaa aaaattccac 2520

aaagagatta tccatgagct ggagaagaag atagaacttg acgtgaaata tatgaacgca 2580

actctaaaaa gataccaaac agaacacaag aataaattag agtctttgga gaaatcccaa 2640

gctgagttga agaagatcag aaggaaaagc caaggaagcc gaaacgact caaatatgaa 2700

cacaaagaaa ttgagtatgt ggagaccgtt acttctcgtc agagtgaaat ccagaaattc 2760

attgcagatg gttgcaaaga ggctctgctt gaagagaaga ggcgcttctg ctttctggtt 2820

gataagcact gtggctttgc aaaccacata cattattatc acttacagtc tgcagaacta 2880

ctgaattcca agctgcctcg gtggcaggag acctgtgttg atgccatcaa agtgccagag 2940

aaaatcatga atatgatcga agaaataaag accccagcct ctacccccgt gtctggaact 3000

cctcaggctt cacccatgat cgagagaagc aatgtggtta ggaaagatta cgacaccctt 3060

tctaaatgct caccaaagat gcccccgct ccttcaggca gagcatatac cagtcccttg 3120

atcgatatgt ttaataacce agccacggct gccccgaatt cacaaagggt aaataattca 3180

acaggfactt ccgaagatcc cagtttacag cgatcagttt cggttgcaac gggactgaac 3240

atgatgaaga agcagaaagt gaagaccatc ttcccgcaca ctgcgggctc caacaagacc 3300

ttactcagct ttgcacaggg agatgtcatc acgtgtctca tccccgagga gaaggatggc 3360

tggtctatg gagaacacga cgtgtccaag gcgaggggtt ggttcccgtc gtcgtacacg 3420

aagttgctgg aagaaaatga gacagaagca gtgaccgtgc ccacgccaag cccacacca 3480

gtgagaagca tcagaccgt gaacttgtct gagaatagca gtgtgtcat cccccacc 3540

gactacttg aatgcttgc catgggggca gctgccgaca ggagagcaga ttcggccagg 3600

acgacatcca ctttaaggc cccagcgtcc aagcccgaga ccgcggtcc taacgatgcc 3660

aacgggactg caaagccgc ttttctcage ggagaaaacc ctttgccac tgtgaaactc 3720

cgcccactg tgacgaatga tcgctcggca cccatcattc gatga 3765

<210> 36

<211> 4989

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<400> 36

atggtcagct ggggtcgttt catctgcctg gtcgtggtca ccatggcaac ctgtccctg 60
 gcccggccct ccttcagttt agttgaggat accacattag agccagaaga gccaccaacc 120
 aaataccaaa tctctcaacc agaagtgtac gtggctgcgc caggggagtc gctagaggtg 180
 cgctgcctgt tgaagaatgc cgccgtgac agttggacta aggatggggt gcacttgggg 240
 cccaacaata ggacagtgtt tattggggag tacttgacaga taaagggcgc cacgcctaga 300
 gactccggcc tctatgcttg tactgccagt aggactgtag acagtgaaac ttggtacttc 360
 atggtgaatg tcacagatgc catctcatcc ggagatgatg aggatgacac cgatggtgcg 420

gaagattttg tcagtgagaa cagtaacaac aagagagcac catactggac caacacagaa 480
 aagatggaaa agcggctcca tgctgtgcct gcggccaaca ctgtcaagtt tcgctgcca 540
 gccgggggga acccaatgcc aaccatgcgg tggctgaaaa acgggaagga gtttaagcag 600
 gagcatcgca ttggaggcta caaggtacga aaccagcact ggagcctcat tatgaaagt 660
 gtggtcccat ctgacaaggg aaattatacc tgtgtagtgg agaatgaata cgggtccatc 720
 aatcacacgt accacctgga tgttgggag 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 ctatattcgg aatgtaactt ttgaggacgc tggggaatat 1020
 acgtgcttgg cgggtaattc tattgggata tcctttcact ctgcatggtt gacagtctg 1080
 ccagcgctg gaagagaaaa ggagattaca gttccccag actacctgga gatagccatt 1140
 tactgcatag gggctcttct aatgcctgt atggtggtaa cagtcatcct gtgccaatg 1200
 aagaacacga ccaagaagcc agacttcagc agccagccgg ctgtgcacaa gctgacaaa 1260

cgtatcccc tgcggagaca ggtaacagtt tcggctgagt ccagtcctc catgaactcc 1320
 aacacccgc tggtaggat aacaacacgc ctctcttcaa cggcagacac cccatgctg 1380
 gcaggggtct ccgagtafga acttcagag gacccaaaat gggagtctcc aagagataag 1440
 ctgacactgg gcaagccctt gggagaaggt tgccttgggc aagtggatcat ggcggaagca 1500
 gtgggaattg acaaagacaa gcccaaggag gcggtcaccg tggccgtgaa gatgttgaag 1560
 gatgatgcca cagagaaaga ctttctgat ctggtgtcag agatggagat gatgaagatg 1620

attgggaaac acaagaatat cataaatctt cttggagcct gcacacagga tgggcctctc 1680

tatgtcatag ttgagtatgc ctctaaaggc aacctccgag aatacctccg agccccgagg 1740

ccacccegga tggagtactc ctatgacatt aaccgtgttc ctgaggagca gatgaccttc 1800

aaggacttgg tgcgatgcac ctaccagctg gccagaggca tggagtactt ggcttcccaa 1860

aaatgtattc atcgagattt agcagccaga aatgttttgg taacagaaaa caatgtgatg 1920

aaaatagcag actttggact cgccagagat atcaacaata tagactatta caaaaagacc 1980

accaatgggc ggcttccagt caagtggatg gctccagaag ccctgtttga tagagtatac 2040

actcatcaga gtgatgtctg gtccttcggg gtgttaatgt gggagatctt cactttaggg 2100

ggctcgcctt acccagggat tcccgtggag gaacttttta agctgctgaa ggaaggacac 2160

agaatggata agccagccaa ctgcaccaac gaactgtaca tgatgatgag ggactgttgg 2220

catgcagtgc cctcccagag accaacgttc aagcagttgg tagaagactt ggatcgaatt 2280

ctcactctca caaccaatga gatcatggag gaaacaata cgcagattgc ttggccatca 2340

aaactgaaga tcggagccaa atccaagaaa gatcccata ttaaggtttc tggaaagaaa 2400

gaagatgtta aagaagccaa ggaaatgatc atgtctgtct tagacacaaa aagcaatcga 2460

gtcacactga agatggatgt ttcacataca gaacattcac atgtaatcgg caaaggtggc 2520

aacaatatta aaaaagtgat ggaagaaacc ggatgccata tccactttcc agattccaac 2580

aggaataacc aagcagaaaa aagcaaccag gtatctatag cgggacaacc agcaggagta 2640

gaatctgccc gaggtagaat tcgggagctg cttcctttgg tgctgatgtt tgagctacca 2700

attgctggaa ttcttcaacc ggttctgat cctaattccc cctctattca gcataataca 2760

caaacgtaca atatttcagt atcatltaaa cagcgttccc gaatgtatgg tgctactgtc 2820

atagtacgag ggtctcagaa taacactagt gctgtgaagg aaggaactgc catgctgtta 2880

gaacatcttg ctgggagctt agcatcagct attcctgtga gcacacaact agatattgca 2940

gctcaacatc atctctttat gatgggtcga aatgggagca acatcaaaca tatcatgcag 3000

agaacaggtg ctcatatcca ctttctgat cccagtaate cacaaaagaa atctaccgtc 3060

tacctccagg gcaccattga gtctgtctgt cttgcaaggc aatatctcat gggttgcctt 3120

cctcttgtgt tgatgtttga tatgaaggaa gaaattgaag tagatccaca attcattgcg 3180

cagttgatgg aacagcttga tgtcttcac agtattaaac caaagcccaa acagccaagc 3240

aagtctgtga ttgtgaaaag tgttgagcga aatgccttaa atatgtatga agcaaggaaa 3300

tgtctcctcg gacttgaag cagtggggtt accatagcaa ccagtcacac cccagcatcc 3360

tgcctgccc gcctggcatg tcccagcctg gatatttag cttcagcagg ccttggactc 3420
 actggactag gtcttttggg acccaccacc ttatctctga acacttcaac aaccccaaac 3480
 tcactcttga atgctcttaa tagctcagtc agtcctttgc aaagtccaag ttctgttaca 3540
 cccagcccca cattatgggc acccccactt gctaatactt caagtgccac aggtttttct 3600
 gctataccac accttatgat tccatctact gcccaagcca cattaactaa tattttgttg 3660
 tctggagtgc ccacctatgg gcacacagct ccatctcccc ctctggctt gactcctgtt 3720
 gatgtccata tcaacaglat gcagaccgaa ggcaaaaaa tctctgctgc tttaaatgga 3780

 catgcacagt ctccagatat aaaatatggt gcaatatcca cttcatcact tggagaaaaa 3840
 gtgctgagtg caaatcacgg ggatccgtcc atccagacaa gtgggtctga gcagacatct 3900
 cccaaatcaa gccccactga aggttgtaat gatgcttttg ttgaagtagg catgcctcga 3960
 agtccttccc attctgggaa tgctggtgac ttgaaacaga tgatgtgtcc ctccaaggtt 4020
 tcctgtgcca aaaggcagac agtggaaacta ttgcaaggca cgaaaaactc acacttacac 4080
 agcactgaca ggttgctctc agaccctgaa ctgagtgcta ccgaaagccc tttggctgac 4140
 aagaaggctc cagggagtga gcgcgctgca gagaggcag cagctgcca gcaaaaactc 4200

 gaaaggccc accttgctcc acggtcatca tatgtcaaca tgcaggcatt tgactatgaa 4260
 cagaagaage tattagccac caaagctatg ttaaagaac cagtggtagc ggaggtcaga 4320
 acgcccaca atacctggag tggcctgggt ttttctaata ccatgccagc tgaactatc 4380
 aaggagtga gaaggccaa tcatgtgtcc tataagccca caatgacaac cacttatgag 4440
 ggctcatcca tgtcccttc acggtccaac agtcgtgagc acttgggagg tggaaagcga 4500
 tctgataact ggagagaccg aaatggaatt ggacctgaa gtcatagtga atttgcagct 4560
 tctattgca gccctaagcg taacaaaaac aaatcaacgg aacctatct cagcagtagc 4620

 aattacatgg actgcatttc ctctctgaca ggaagcaatg gctgtaactt aaatagctct 4680
 ttcaaaggtt ctgacctccc tgagctcttc agcaactgg gcctgggcaa atacacagat 4740
 gttttccagc aacaagagat cgatcttcag acattctca ctctcacaga tcaggatctg 4800
 aaggagctgg gaataactac ttttgggtgcc aggaggaaaa tgctgcttgc aatttcagaa 4860
 ctaaataaaa accgaagaaa gctttttgaa tcgcaaatg cacgcacctc tttcctggaa 4920
 ggtggagcga gtggaaggct acccgtcag tatcactcag acattgctag tgtcagtggc 4980
 cgctggtag 4989

<210> 37

<211> 3213

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<400> 37

```

atggtcagct ggggtcgttt catctgcctg gtcgtggtca ccatggcaac ctgtccctg      60
gcccgccct ccttcagttt agttgaggat accacattag agccagaaga gccaccaacc      120
aaataccaaa tctctcaacc agaagtgtac gtggctgcgc caggggagtc gctagaggtg      180
cgctgcctgt tgaagatgc cgccgtgac 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 tcagtgagaa cagtaacaac aagagagcac catactggac caacacagaa      480
aagatggaaa agcggctcca tgctgtgcct gcggccaaca ctgtcaagtt tcgctgccca      540
gccgggggga acccaatgcc aaccatgcgg tggtgaaaa acgggaagga gtttaagcag      600
gagcatcgca ttggaggcta caaggtacga aaccagcact ggagcctcat tatgaaagt      660
gtggtcccat ctgacaaggg aaattatacc tgtgtagtgg agaatgaata cgggtccatc      720
aatcacacgt accacctgga tgttgggag 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 ctatattcgg aatgtaactt ttgaggacgc tggggaatat      1020
acgtgcttgg cgggtaattc tattgggata tcctttcact ctgcatggtt gacagttctg      1080
ccagcgcctg gaagagaaaa ggagattaca gcttccccag actacctgga gatagccatt      1140
tactgcatag gggctcttct aatcgctgt atggtggtaa cagtcatcct gtgccgaatg      1200

aagaacacga ccaagaagcc agacttcagc agccagccgg ctgtgcacaa gctgacaaa      1260
cgtatcccc tcgggagaca ggtaacagtt tcggctgagt ccagctctc catgaactcc      1320
aacaccccgc tggtaggat aacaacacgc ctctcttcaa cggcagacac ccccatgctg      1380
gcaggggtct ccgagatga acttcagag gacccaaaat gggagtttcc aagagataag      1440
ctgacactgg gcaagccctt gggagaaggt tgctttgggc aagtggtcat ggcggaagca      1500
gtgggaattg acaaagacaa gcccaaggag gcggtcaccg tggccgtgaa gatgttgaaa      1560
gatgatgcca cagagaaaga cttttctgat ctggtgtcag agatggagat gatgaagatg      1620

atgggaaac acaagaatat cataaatctt cttggagcct gcacacagga tggcctctc      1680
tatgtcatag ttgagtatgc ctctaaagc aacctccgag aatactccg agccccgagg      1740

```

ccaccggga tggagtactc ctatgacatt aaccgtgttc ctgaggagca gatgaccttc 1800
 aaggacttgg tgtcatgcac ctaccagctg gccagaggca tggagtactt ggcttcccaa 1860
 aaatgtattc atcgagattt agcagccaga aatgttttgg taacagaaaa caatgtgatg 1920
 aaaatagcag actttggact cgccagagat atcaacaata tagactatta caaaaagacc 1980
 accaatgggc ggcttccagt caagtggatg gctccagaag ccctgtttga tagagtatac 2040

actcatcaga gtgatgtctg gtccttcggg gtgttaatgt gggagatctt cactttaggg 2100
 ggctcgcctt acccagggat tcccgtggag gaacttttta agctgctgaa ggaaggacac 2160
 agaatggata agccagccaa ctgcaccaac gaactgtaca tgatgatgag ggactgttgg 2220
 catgcagtgc cctcccagag accaacgttc aagcagtgg tagaagactt ggatcgaatt 2280
 ctactctca caaccaatga gatggcagat gatcaggct gtattgaaga gcagggggtt 2340
 gaggattcag caaatgaaga ttcagtggat gctaagccag accggtctc gtttgtaccg 2400
 tccctctca gtaagaagaa gaaaaatgtc accatgcgat ccatcaagac caccggggac 2460

cgagtgccta catatcagta caacatgaat ttgaaaagc tgggcaaag catcataata 2520
 aacaacaaga actttgataa agtgacaggt atgggcgttc gaaacggaac agacaaagat 2580
 gccgaggcgc tcttcaagtg cttccgaagc ctgggttttg acgtgattgt ctataatgac 2640
 tgctcttggt ccaagatgca agatctgctt aaaaaagctt ctgaagagga ccatacaaat 2700
 gccgcctgct tcgctgcat cctcttaagc catggagaag aaaatgtaat ttatgggaaa 2760
 gatggtgtca caccaataaa ggatttgaca gccacttta ggggggatag atgcaaaacc 2820
 cttttagaga aacccaaact cttcttcatt caggcttgc gagggaccga gcttgatgat 2880

ggcatccagg ccgactcggg gcccatcaat gacacagatg ctaatcctcg atacaagatc 2940
 ccagtggaag ctgacttctt cttegcctat tccacggttc caggctatta ctctggagg 3000
 agcccaggaa gaggctctg gtttgtgcaa gcctctgct ccatcctgga ggagcacgga 3060
 aaagacctgg aaatcatgca gatcctcacc agggatgaatg acagagtgc caggcacttt 3120
 gagtctcagt ctgatgacc acacttccat gagaagaagc agatccctg tgtggtctcc 3180
 atgctacca aggaactcta ctteagteaa tag 3213

<210> 38

<211> 24

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Description of Artificial Sequence: Synthetic oligonucleotide

<400> 38

tttttttttt tttttttttt tttt

24