



(19)中華民國智慧財產局

(12)發明說明書公開本

(11)公開編號：TW 202114676 A

(43)公開日：中華民國 110 (2021) 年 04 月 16 日

(21)申請案號：109127558

(22)申請日：中華民國 109 (2020) 年 08 月 13 日

(51)Int. Cl. : *A61K31/497 (2006.01)**A61P35/00 (2006.01)*

(30)優先權：2019/08/14 美國

62/886,948

(71)申請人：瑞士商 F 賀夫曼 賀許公司 (瑞士) F. HOFFMANN-LA ROCHE AG (CH)

瑞士

美商伊格尼塔公司 (美國) IGNYTA, INC. (US)

美國

美商總體科技公司 (美國) GENENTECH, INC. (US)

美國

(72)發明人：曼尼瑟斯 羅倫特 喬治亞納 MENESES-LORENTE, GEORGINA (ES)；曼諾瓦
艾德納 喬 MANEVAL, EDNA CHOW (US)；莫爾坦尼 普拉提克 S MULTANI,
PRATIK S. (US)；恩格 蘇珊 黛安 ENG, SUSAN DIANE (US)；雷 阿寇斯塔
賽吉歐 瑞內 LEY ACOSTA, SERGIO RENE (US)

(74)代理人：閻啓泰；林景郁

申請實體審查：無 申請專利範圍項數：43 項 圖式數：0 共 197 頁

(54)名稱

治療癌症之方法

(57)摘要

本文提供了治療有此需要的患者的癌症之方法，包括將治療有效量之恩曲替尼投予該患者，其中，該患者肝功能受損，以及管理向患者投予恩曲替尼的不良反應之方法。

Provided herein are methods of treating cancer in a patient in need thereof includes administering to the patient a therapeutically effective amount of entrectinib wherein the patient has impaired hepatic function and methods of managing adverse reactions of administration of entrectinib in a patient.



202114676

【發明摘要】

【中文發明名稱】 治療癌症之方法

【英文發明名稱】 METHODS OF TREATING CANCER

【中文】

本文提供了治療有此需要的患者的癌症之方法，包括將治療有效量之恩曲替尼投予該患者，其中，該患者肝功能受損，以及管理向患者投予恩曲替尼的不良反應之方法。

【英文】

Provided herein are methods of treating cancer in a patient in need thereof includes administering to the patient a therapeutically effective amount of entrectinib wherein the patient has impaired hepatic function and methods of managing adverse reactions of administration of entrectinib in a patient.

【指定代表圖】 無

【代表圖之符號簡單說明】

無

【特徵化學式】

無

【發明說明書】

【中文發明名稱】 治療癌症之方法

【英文發明名稱】 METHODS OF TREATING CANCER

【技術領域】

【0001】 本揭露涉及利用在本文中所揭示之醫藥組成物來治療肝功能受損之患者的癌症之方法。本揭露亦涉及管理患者恩曲替尼投予的不良反應之方法。

〔相關申請的交叉引用〕

【0002】 本申請主張 2019 年 8 月 14 日提出之美國臨時專利申請案第 62/886,948 號之利益，其以引用方式整體併入本文中。

【先前技術】

無

【發明內容】

【0003】 本文的一方面提供了治療有此需要之患者的癌症之方法，該等方法包括將治療有效量之恩曲替尼投予該患者，其中，該患者肝功能受損。在一些實施例中，該肝功能受損係依 Child-Pugh 評分系統評估為輕度肝功能異常。在一些實施例中，該肝功能受損係依 Child-Pugh 評分系統評估為中度肝功能異常。在一些實施例中，該肝功能受損係依 Child-Pugh 評分系統評估為重度肝功能異常。在一些實施例中，該 Child-Pugh 評分系統包括腦病等級、腹水、血清膽紅素濃度、血清白蛋白濃度、和凝血酶原時間之評估。在一些實施例中，該輕

度、中度、或重度肝功能異常係由肝硬化引起。在一些實施例中，該肝硬化係實質性肝病的結果。在一些實施例中，該肝功能受損係依美國國家癌症研究院器官功能異常工作組系統評估之輕度、中度、或重度肝損傷。在一些實施例中，該美國國家癌症研究院器官功能異常工作組 (NCI-ODWG) 系統測量總膽紅素濃度和天冬胺酸轉胺酶濃度。在一些實施例中，該患者具有的總膽紅素濃度為約大於正常上限的 1.5 倍至正常上限的約 3 倍。在一些實施例中，該患者的總膽紅素濃度大於正常上限的 1.5 倍至正常上限的約 3 倍。在一些實施例中，該治療有效量為 600 mg 或更低。在一些實施例中，該治療有效量為 100 mg、200 mg、300 mg、400 mg、或 500 mg。

【0004】 本文的另一方面提供了一種治療有此需要之患者的癌症或管理恩曲替尼投予的不良反應之方法、用於治療癌症之恩曲替尼或一種恩曲替尼在製造用於治療癌症的藥物中之用途，所提供者包括：

將恩曲替尼投予該患者之前，

(i) 可選地告知該患者因投予恩曲替尼所致之一種或多種不良反應的風險；及/或

(ii) 可選地評估該患者中與不良反應有關的一個或多個參數（例如，針對 CHF 之 LVEF、針對高尿酸血症之血清尿酸量、針對 QT 間隔延長之 QT 間隔和電解質）；

開始投予該患者初始劑量的恩曲替尼（例如每天口服 600 mg）；

監測該患者之不良反應；並且

在患者無任何不良反應或無至少 2 級嚴重度不良反應下或直到癌症進展前，繼續將恩曲替尼投予該患者；或

如果該患者出現 3 級或 4 級嚴重度之不良反應，則停用恩曲替尼，並且在患者恢復至 2 級或更低嚴重度之該不良反應時以初始劑量或以減少

劑量重新開始投予恩曲替尼。

【0005】 本文的另一方面提供了一種治療有此需要之患者的癌症或管理恩曲替尼投予的不良反應之方法、用於治療癌症之恩曲替尼或一種恩曲替尼在製造用於治療癌症的藥物中之用途，所提供者包括：

將恩曲替尼投予該患者之前，

(i) 可選地告知該患者因投予恩曲替尼所致之一種或多種不良反應的風險；及/或

(ii) 可選地評估該患者中與不良反應有關的一個或多個參數（例如，針對 CHF 之 LVEF、針對高尿酸血症之血清尿酸量、針對 QT 間隔延長之 QT 間隔和電解質）；

開始投予該患者初始劑量的恩曲替尼（例如每天口服 600 mg）；

監測該患者之不良反應；並且

如果該患者未表現出重度不良反應，則繼續投予恩曲替尼直至癌症進展；或

如果該患者出現重度不良反應，則停用恩曲替尼，並且在患者恢復後，以初始劑量或以減少劑量重新開始投予恩曲替尼，其中，該患者恢復係該重度不良反應不存在或減輕；或如果該重度不良反應在 4 週內未消退，或如果該重度不良反應復發，則永久停止投予恩曲替尼。

【0006】 在一些實施例中，該方法用於治療有此需要的患者之癌症。在一些實施例中，該方法用於管理患者恩曲替尼投予之不良反應。在一些實施例中，該不良反應為心臟疾病（例如鬱血性心衰竭和 QT 間期延長）、中樞神經系統 (CNS) 不良反應、骨折（例如骨骼骨折）、肝毒性、高尿酸血症、視力障礙、貧血/嗜中性球減少症、認知障礙、轉胺酶升高、胚胎-胎兒毒性、暈厥、或間質性肺病。在一些實施例中，該不良反應為鬱血性心衰竭、中樞神經系統 (CNS) 不

良反應、肝毒性、高尿酸血症、QT 間期延長、視力障礙、或貧血/嗜中性球減少症。在一些實施例中，該不良反應為鬱血性心衰竭、認知障礙、高尿酸血症、QT 間期延長、轉胺酶升高、或貧血/嗜中性球減少症。在一些實施例中，該不良反應為貧血/嗜中性球減少症、中樞神經系統 (CNS) 不良反應、肝毒性、高尿酸血症、暈厥、鬱血性心衰竭、QT 間期延長、或視力障礙。在一些實施例中，該不良反應為心臟疾病 (QT 間期延長除外)、QT 間期延長、認知障礙或共濟失調、暈厥、貧血/嗜中性球減少症、或間質性肺病。在一些實施例中，該不良反應為貧血/嗜中性球減少症、認知障礙、鬱血性心衰竭、或 QT 間期延長。

【0007】 本文的另一方面提供了一種治療有此需要之患者的癌症之方法，該等方法包括：

將恩曲替尼投予該患者之前，評估該患者的左心室射出分率 (LVEF)；

開始將恩曲替尼投予該患者；

監測該患者的鬱血性心衰竭 (CHF) 之臨床徵象和症狀，包括呼吸急促和水腫；

可選地獲得 MRI 或心臟活體組織切片以作出 CHF 診斷；並且

在患者無不良反應或直到癌症進展前，繼續將恩曲替尼投予該患者；或

如果該患者出現 2 級或 3 級嚴重度之 CHF，則停止投予恩曲替尼、建立適當的醫療管理、重新評估 LVEF 和 CHF 之嚴重度，並且在患者恢復至小於或等於 1 級嚴重度之 CHF 時以減少劑量重新開始投予恩曲替尼，或如果該患者出現 4 級嚴重度之 CHF，則永久停止投予恩曲替尼。

【0008】 本文的另一方面提供了一種治療有此需要之患者的癌症之方法，該等方法包括：

將恩曲替尼投予該患者之前，

告知該患者因投予恩曲替尼所致之一種或多種中樞神經系統

(CNS) 不良反應的風險；並且

如果該患者出現因恩曲替尼投予所致之一種或多種 CNS 不良反應，則建議該患者不要駕駛或操作危險機械；

開始投予該患者初始劑量的恩曲替尼；

監測該患者的一種或多種 CNS 不良反應；並且

在患者無不良反應或直到癌症進展前，繼續將恩曲替尼投予該患者；或

如果該患者出現 2 級嚴重度之 CNS 不良反應，則停止投予恩曲替尼，並且在患者恢復至少於或等於 1 級嚴重度之 CNS 不良反應時以初始劑量或以減少劑量重新開始投予恩曲替尼；或

如果該患者出現 3 級嚴重度之 CNS 不良反應，則停止投予恩曲替尼，並且在患者恢復至少於或等於 1 級嚴重度之 CNS 不良反應時以減少劑量重新開始投予恩曲替尼；或

如果該患者出現 4 級嚴重度之 CNS 不良反應，則永久停止投予恩曲替尼。

【0009】 本文的另一方面提供了一種治療有此需要之患者的癌症之方法，該等方法包括：

開始（例如以初始劑量）將恩曲替尼投予該患者；

監測該患者的骨骼骨折的一種或多種徵象或症狀；

如果該患者表現出骨骼骨折的一種或多種徵象或症狀，則迅速評估該患者並且建立適當的醫療管理；並且

在患者無其他不良反應或直到癌症進展前，繼續將恩曲替尼投予該患者。

【0010】 本文的另一方面提供了一種治療有此需要之患者的癌症之方法，該等方法包括：

開始投予該患者初始劑量的恩曲替尼；

投予的第一個月期間每 2 週一次，接著之後每月一次，以及根據臨床指示透過肝臟測試（包括 ALT 和 AST）監測該患者；並且

在患者無不良反應或直到癌症進展前，繼續將恩曲替尼投予該患者；或

如果該患者出現 3 級嚴重度之肝毒性，則停止投予恩曲替尼並且在患者恢復後 4 週內至少於或等於 1 級嚴重度之肝毒性時，以初始劑量重新開始投予恩曲替尼，或針對在 4 週內消退的復發性 3 級嚴重度之肝毒性，以減少劑量重新開始投予恩曲替尼；或如果 3 級嚴重度之肝毒性在 4 週內未消退，則永久停止投予恩曲替尼；或

如果該患者出現 4 級嚴重度之肝毒性，則停止投予恩曲替尼並且在患者恢復後 4 週內至少於或等於 1 級嚴重度之肝毒性時，以減少劑量重新開始投予恩曲替尼；或如果 4 級嚴重度之肝毒性在 4 週內未消退或復發，則永久停止投予恩曲替尼；或

如果該患者表現出 ALT 或 AST 大於正常上限 (ULN) 3 倍，伴隨在無膽汁鬱積或溶血的情況下總膽紅素大於 ULN 1.5 倍，則永久停止投予恩曲替尼。

【0011】 本文的另一方面提供了一種治療有此需要之患者的癌症之方法，該等方法包括：

在開始投予恩曲替尼之前評估該患者的血清尿酸量；

開始投予該患者初始劑量的恩曲替尼；

在投予恩曲替尼期間定期重新評估血清尿酸量並且監測該患者的高尿酸血症之臨床徵象和症狀；並且

在患者無不良反應或直到癌症進展前，繼續將恩曲替尼投予該患者；或

如果該患者係有高尿酸血症症狀或出現 4 級高尿酸血症，則按臨床指

示開始接受降尿酸鹽藥物治療、停用恩曲替尼、以及在高尿酸血症的徵象或症狀改善時以初始劑量或以減少劑量重新開始投予恩曲替尼。

【0012】 本文的另一方面提供了一種治療有此需要之患者的癌症之方法，該等方法包括：

在開始投予恩曲替尼之前評估該患者的 QT 間期和電解質；

開始投予該患者初始劑量的恩曲替尼；

在投予恩曲替尼期間定期重新評估 QT 間期和電解質，根據患者的風險因子，諸如鬱血性心衰竭、電解質異常、或已知延長 QTc 間期的伴隨用藥，來調整頻率；並且

在患者無不良反應或直到癌症進展前，繼續將恩曲替尼投予該患者；或

如果該患者表現出 QTc 大於 500 ms，則停用恩曲替尼，直到 QTc 間期恢復至基線，並且以初始劑量或以減少劑量重新開始投予恩曲替尼；或

如果該患者表現出尖端扭轉型室速、多形性心室性心搏過速、或嚴重心律不整的徵象或症狀，則永久停止投予恩曲替尼。

【0013】 本文的另一方面提供了一種治療有此需要之患者的癌症之方法，該等方法包括：

開始投予該患者初始劑量的恩曲替尼；

監測該患者之新的視力障礙；並且

在患者無不良反應或直到癌症進展前，繼續將恩曲替尼投予該患者；或

如果該患者出現 2 級或更高嚴重度之視力障礙，則停用恩曲替尼，直到視力障礙改善或穩定，並且以初始劑量或以減少劑量重新開始投予恩曲替尼。

【0014】 本文的另一方面提供了一種治療有此需要之患者的癌症之方法，該等方法包括：

開始投予該患者初始劑量的恩曲替尼；

監測該患者之貧血或嗜中性球減少症；並且

在患者無不良反應或直到癌症進展前，繼續將恩曲替尼投予該患者；或

如果該患者出現 3 級或 4 級嚴重度之貧血或嗜中性球減少症，則停用恩曲替尼，並且在患者恢復至 2 級或更低嚴重度之貧血或嗜中性球減少症後以初始劑量或以減少劑量重新開始投予恩曲替尼。

【0015】 本文的另一方面提供了一種治療有此需要之患者的癌症之方法，該等方法包括：

開始將恩曲替尼投予該患者之前，

告知該患者因恩曲替尼投予所致之認知改變的可能性；並且

如果該患者出現因恩曲替尼投予所致之認知改變的一種或多種症狀，則建議該患者不要駕駛或操作危險機械；

開始投予該患者初始劑量的恩曲替尼；

監測該患者之認知障礙；並且

在患者無不良反應或直到癌症進展前，繼續將恩曲替尼投予該患者；或

如果該患者出現至少 2 級嚴重度之認知障礙事件，則停止投予恩曲替尼直到患者恢復至小於或等於 1 級嚴重度之認知障礙，並且以減少劑量重新開始投予恩曲替尼；或

如果該患者出現至少 2 級嚴重度之認知障礙事件的復發，則以進一步減少劑量投予恩曲替尼；或

如果該患者出現長時間、嚴重、或無法耐受的認知障礙事件，則永久停止投予恩曲替尼。

【0016】 本文的另一方面提供了一種治療有此需要之患者的癌症之方法，該等方法包括：

開始投予該患者初始劑量的恩曲替尼；

監測該患者之轉胺酶升高；並且

在患者無不良反應或直到癌症進展前，繼續將恩曲替尼投予該患者；或

如果該患者表現出 3 級嚴重度之轉胺酶升高，則停止投予恩曲替尼直到在患者恢復至小於或等於 1 級嚴重度之轉胺酶升高；並且在患者恢復後 4 週內至少於或等於 1 級嚴重度之轉胺酶升高時，以未改變劑量重新開始將恩曲替尼投予該患者，或針對在 4 週內消退的復發性 3 級嚴重度之轉胺酶升高，以減少劑量重新開始投予恩曲替尼；或如果 3 級嚴重度之轉胺酶升高在 4 週內未消退，則永久停止將恩曲替尼投予該患者；或

如果該患者表現出 4 級嚴重度之轉胺酶升高，則停止投予恩曲替尼直到在患者恢復至小於或等於 1 級嚴重度之轉胺酶升高；並且在患者恢復後 4 週內至少於或等於 1 級嚴重度之轉胺酶升高時，以未改變劑量重新開始將恩曲替尼投予該患者，或如果 4 級嚴重度之轉胺酶升高在 4 週內未消退或復發，則永久停止將恩曲替尼投予該患者；或

如果該患者表現出 ALT 或 AST 升高大於正常上限 (ULN) 3 倍，伴隨在無膽汁鬱積或溶血的情況下總膽紅素升高係大於 ULN 2 倍，則永久停止將恩曲替尼投予該患者。

【0017】 本文的另一方面提供了一種治療有此需要之患者的癌症之方法，該等方法包括：

開始投予該患者初始劑量的恩曲替尼；

監測該患者之鬱血性心衰竭；並且

在患者無不良反應或直到癌症進展前，繼續將恩曲替尼投予該患者；或

如果該患者表現出 2 級或 3 級嚴重度之鬱血性心衰竭，則停止投予恩曲替尼直到患者恢復至小於或等於 1 級嚴重度之鬱血性心衰竭；並且以

減少劑量重新開始投予恩曲替尼；或

如果該患者表現出 4 級嚴重度之鬱血性心衰竭，則停止投予恩曲替尼直到患者恢復至小於或等於 1 級嚴重度之鬱血性心衰竭；並且以減少劑量重新開始將恩曲替尼投予該患者，或永久停止將恩曲替尼投予該患者。

【0018】 本文的另一方面提供了一種治療有此需要之患者的癌症之方法，該等方法包括：

在開始投予恩曲替尼之前評估該患者的 QT 間期和電解質；

開始投予該患者初始劑量的恩曲替尼；

在投予恩曲替尼期間定期重新評估 QT 間期和電解質，根據患者的風險因子，諸如鬱血性心衰竭、電解質異常、或已知延長 QTc 間期的伴隨用藥，來調整頻率；並且

在患者無不良反應或直到癌症進展前，繼續將恩曲替尼投予該患者；或

如果該患者表現出 481 至 500 ms 的 QTc，則停用恩曲替尼，直到 QTc 間期恢復至基線，並且以初始劑量重新開始投予恩曲替尼；或

如果該患者表現出 QTc 大於 500 ms，則停用恩曲替尼，直到 QTc 間期恢復至基線；並且如果識別出並校正導致 QT 延長的因子，則以初始劑量重新開始投予恩曲替尼，或如果未識別出導致 QT 延長的其他因子，則以減少劑量重新開始投予恩曲替尼；或

如果該患者表現出尖端扭轉型室速、多形性心室性心搏過速、或嚴重心律不整的徵象或症狀，則永久停止投予恩曲替尼。

【0019】 本文的另一方面提供了一種治療有此需要之患者的癌症之方法，該等方法包括：

開始將恩曲替尼投予該患者之前，

告知該患者潛在胚胎-胎兒的毒性；

開始（例如以初始劑量）將恩曲替尼投予該患者；並且

在患者無不良反應或直到癌症進展前，繼續將恩曲替尼投予該患者；或

如果該患者懷孕，則永久停止投予恩曲替尼。

【0020】 本文的另一方面提供了一種治療有此需要之患者的癌症之方法，該等方法包括：

開始投予該患者初始劑量的恩曲替尼；

監測該患者之不良反應；並且

在患者無不良反應或直到癌症進展前，繼續將恩曲替尼投予該患者；或

如果該患者出現 3 級或 4 級嚴重度之不良反應，則停用恩曲替尼，並且在患者恢復至 1 級或更低嚴重度之不良反應時以初始劑量或以減少劑量重新開始投予恩曲替尼，或如果重度不良反應在 4 週內未消退或 4 級嚴重度不良反應復發，則永久停止投予恩曲替尼。

【0021】 本文的另一方面提供了一種管理患者恩曲替尼投予的不良反應之方法，該等方法包括：

將恩曲替尼投予該患者之前，評估該患者的左心室射出分率 (LVEF)；

開始將恩曲替尼投予該患者；

監測該患者的鬱血性心衰竭 (CHF) 之臨床徵象和症狀，包括呼吸急促和水腫；

可選地獲得 MRI 或心臟活體組織切片以作出 CHF 診斷；並且

在患者無不良反應或直到癌症進展前，繼續將恩曲替尼投予該患者；或

如果該患者出現 2 級或 3 級嚴重度之 CHF，則停止投予恩曲替尼、建立適當的醫療管理、重新評估 LVEF 和 CHF 之嚴重度，並且在患者恢復至小於或等於 1 級嚴重度之 CHF 時以減少劑量重新開始投予恩曲替尼，或如果該患者出現 4 級嚴重度之 CHF，則永久停止投予恩曲替尼。

【0022】 本文的另一方面提供了一種管理患者恩曲替尼投予的不良反應之方法，該等方法包括：

將恩曲替尼投予該患者之前，

告知該患者因投予恩曲替尼所致之一種或多種中樞神經系統 (CNS) 不良反應的風險；並且

如果該患者出現因恩曲替尼投予所致之一種或多種 CNS 不良反應，則建議該患者不要駕駛或操作危險機械；

開始投予該患者初始劑量的恩曲替尼；

監測該患者的一種或多種 CNS 不良反應；並且

在患者無不良反應或直到癌症進展前，繼續將恩曲替尼投予該患者；或

如果該患者出現 2 級嚴重度之 CNS 不良反應，則停止投予恩曲替尼，並且在患者恢復至少於或等於 1 級嚴重度之 CNS 不良反應時以初始劑量或以減少劑量重新開始投予恩曲替尼；或

如果該患者出現 3 級嚴重度之 CNS 不良反應，則停止投予恩曲替尼，並且在患者恢復至少於或等於 1 級嚴重度之 CNS 不良反應時以減少劑量重新開始投予恩曲替尼；或

如果該患者出現 4 級嚴重度之 CNS 不良反應，則永久停止投予恩曲替尼。

【0023】 本文的另一方面提供了一種管理患者恩曲替尼投予的不良反應之方法，該等方法包括：

開始（例如以初始劑量）將恩曲替尼投予該患者；

監測該患者的骨骼骨折的一種或多種徵象或症狀；

如果該患者表現出骨骼骨折的一種或多種徵象或症狀，則迅速評估該患者並且建立適當的醫療管理；並且

在患者無其他不良反應或直到癌症進展前，繼續將恩曲替尼投予該患者。

【0024】 本文的另一方面提供了一種管理患者恩曲替尼投予的不良反應之方法，該等方法包括：

開始投予該患者初始劑量的恩曲替尼；

投予的第一個月期間每 2 週一次，接著之後每月一次，以及根據臨床指示透過肝臟測試（包括 ALT 和 AST）監測該患者；並且

在患者無不良反應或直到癌症進展前，繼續將恩曲替尼投予該患者；或

如果該患者出現 3 級嚴重度之肝毒性，則停止投予恩曲替尼並且在患者恢復後 4 週內至少於或等於 1 級嚴重度之肝毒性時，以初始劑量重新開始投予恩曲替尼，或針對在 4 週內消退的復發性 3 級嚴重度之肝毒性，以減少劑量重新開始投予恩曲替尼；或如果 3 級嚴重度之肝毒性在 4 週內未消退，則永久停止投予恩曲替尼；或

如果該患者出現 4 級嚴重度之肝毒性，則停止投予恩曲替尼並且在患者恢復後 4 週內至少於或等於 1 級嚴重度之肝毒性時，以減少劑量重新開始投予恩曲替尼；或如果 4 級嚴重度之肝毒性在 4 週內未消退或復發，則永久停止投予恩曲替尼；或

如果該患者表現出 ALT 或 AST 大於正常上限 (ULN) 3 倍，伴隨在無膽汁鬱積或溶血的情況下總膽紅素大於 ULN 1.5 倍，則永久停止投予恩曲替尼。

【0025】 本文的另一方面提供了一種管理患者恩曲替尼投予的不良反應之方法，該等方法包括：

在開始投予恩曲替尼之前評估該患者的血清尿酸量；

開始投予該患者初始劑量的恩曲替尼；

在投予恩曲替尼期間定期重新評估血清尿酸量並且監測該患者的高尿酸血症之臨床徵象和症狀；並且

在患者無不良反應或直到癌症進展前，繼續將恩曲替尼投予該患者；或

如果該患者係有高尿酸血症症狀或出現 4 級高尿酸血症，則按臨床指示開始接受降尿酸鹽藥物治療、停用恩曲替尼、以及在高尿酸血症的徵象或症狀改善時以初始劑量或以減少劑量重新開始投予恩曲替尼。

【0026】 本文的另一方面提供了一種管理患者恩曲替尼投予的不良反應之方法，該等方法包括：

在開始投予恩曲替尼之前評估該患者的 QT 間期和電解質；

開始投予該患者初始劑量的恩曲替尼；

在投予恩曲替尼期間定期重新評估 QT 間期和電解質，根據患者的風險因子，諸如鬱血性心衰竭、電解質異常、或已知延長 QTc 間期的伴隨用藥，來調整頻率；並且

在患者無不良反應或直到癌症進展前，繼續將恩曲替尼投予該患者；或

如果該患者表現出 QTc 大於 500 ms，則停用恩曲替尼，直到 QTc 間期恢復至基線，並且以初始劑量或以減少劑量重新開始投予恩曲替尼；或

如果該患者表現出尖端扭轉型室速、多形性心室性心搏過速、或嚴重心律不整的徵象或症狀，則永久停止投予恩曲替尼。

【0027】 本文的另一方面提供了一種管理患者恩曲替尼投予的不良反應之方法，該等方法包括：

開始投予該患者初始劑量的恩曲替尼；

監測該患者之新的視力障礙；並且

在患者無不良反應或直到癌症進展前，繼續將恩曲替尼投予該患者；或

如果該患者出現 2 級或更高嚴重度之視力障礙，則停用恩曲替尼，直

到視力障礙改善或穩定，並且以初始劑量或以減少劑量重新開始投予恩曲替尼。

【0028】 本文的另一方面提供了一種管理患者恩曲替尼投予的不良反應之方法，該等方法包括：

開始投予該患者初始劑量的恩曲替尼；

監測該患者之貧血或嗜中性球減少症；並且

在患者無不良反應或直到癌症進展前，繼續將恩曲替尼投予該患者；或

如果該患者出現 3 級或 4 級嚴重度之貧血或嗜中性球減少症，則停用恩曲替尼，並且在患者恢復至 2 級或更低嚴重度之貧血或嗜中性球減少症後以初始劑量或以減少劑量重新開始投予恩曲替尼。

【0029】 本文的另一方面提供了一種管理患者恩曲替尼投予的不良反應之方法，該等方法包括：

開始將恩曲替尼投予該患者之前，

告知該患者因恩曲替尼投予所致之認知改變的可能性；並且

如果該患者出現因恩曲替尼投予所致之認知改變的一種或多種症狀，則建議該患者不要駕駛或操作危險機械；

開始投予該患者初始劑量的恩曲替尼；

監測該患者之認知障礙；並且

在患者無不良反應或直到癌症進展前，繼續將恩曲替尼投予該患者；或

如果該患者出現至少 2 級嚴重度之認知障礙事件，則停止投予恩曲替尼直到患者恢復至小於或等於 1 級嚴重度之認知障礙，並且以減少劑量重新開始投予恩曲替尼；或

如果該患者出現至少 2 級嚴重度之認知障礙事件的復發，則以進一步減少劑量投予恩曲替尼；或

如果該患者出現長時間、嚴重、或無法耐受的認知障礙事件，則永久停止投予恩曲替尼。

【0030】 本文的另一方面提供了一種管理患者恩曲替尼投予的不良反應之方法，該等方法包括：

開始投予該患者初始劑量的恩曲替尼；

監測該患者之轉胺酶升高；並且

在患者無不良反應或直到癌症進展前，繼續將恩曲替尼投予該患者；或

如果該患者表現出 3 級嚴重度之轉胺酶升高，則停止投予恩曲替尼直到在患者恢復至小於或等於 1 級嚴重度之轉胺酶升高；並且在患者恢復後 4 週內至少於或等於 1 級嚴重度之轉胺酶升高時，以未改變劑量重新開始將恩曲替尼投予該患者，或針對在 4 週內消退的復發性 3 級嚴重度之轉胺酶升高，以減少劑量重新開始投予恩曲替尼；或如果 3 級嚴重度之轉胺酶升高在 4 週內未消退，則永久停止將恩曲替尼投予該患者；或

如果該患者表現出 4 級嚴重度之轉胺酶升高，則停止投予恩曲替尼直到在患者恢復至小於或等於 1 級嚴重度之轉胺酶升高；並且在患者恢復後 4 週內至少於或等於 1 級嚴重度之轉胺酶升高時，以未改變劑量重新開始將恩曲替尼投予該患者，或如果 4 級嚴重度之轉胺酶升高在 4 週內未消退或復發，則永久停止將恩曲替尼投予該患者；或

如果該患者表現出 ALT 或 AST 升高大於正常上限 (ULN) 3 倍，伴隨在無膽汁鬱積或溶血的情況下總膽紅素升高係大於 ULN 2 倍，則永久停止將恩曲替尼投予該患者。

【0031】 本文的另一方面提供了一種管理患者恩曲替尼投予的不良反應之方法，該等方法包括：

開始投予該患者初始劑量的恩曲替尼；

監測該患者之鬱血性心衰竭；並且

在患者無不良反應或直到癌症進展前，繼續將恩曲替尼投予該患者；或

如果該患者表現出 2 級或 3 級嚴重度之鬱血性心衰竭，則停止投予恩曲替尼直到患者恢復至小於或等於 1 級嚴重度之鬱血性心衰竭；並且以減少劑量重新開始投予恩曲替尼；或

如果該患者表現出 4 級嚴重度之鬱血性心衰竭，則停止投予恩曲替尼直到患者恢復至小於或等於 1 級嚴重度之鬱血性心衰竭；並且以減少劑量重新開始將恩曲替尼投予該患者，或永久停止將恩曲替尼投予該患者。

【0032】 本文的另一方面提供了一種管理患者恩曲替尼投予的不良反應之方法，該等方法包括：

在開始投予恩曲替尼之前評估該患者的 QT 間期和電解質；

開始投予該患者初始劑量的恩曲替尼；

在投予恩曲替尼期間定期重新評估 QT 間期和電解質，根據患者的風險因子，諸如鬱血性心衰竭、電解質異常、或已知延長 QTc 間期的伴隨用藥，來調整頻率；並且

在患者無不良反應或直到癌症進展前，繼續將恩曲替尼投予該患者；或

如果該患者表現出 481 至 500 ms 的 QTc，則停用恩曲替尼，直到 QTc 間期恢復至基線，並且以初始劑量重新開始投予恩曲替尼；或

如果該患者表現出 QTc 大於 500 ms，則停用恩曲替尼，直到 QTc 間期恢復至基線；並且如果識別出並校正導致 QT 延長的因子，則以初始劑量重新開始投予恩曲替尼，或如果未識別出導致 QT 延長的其他因子，則以減少劑量重新開始投予恩曲替尼；或

如果該患者表現出尖端扭轉型室速、多形性心室性心搏過速、或嚴重心律不整的徵象或症狀，則永久停止投予恩曲替尼。

【0033】 本文的另一方面提供了一種管理患者恩曲替尼投予的不良反應之方法，該等方法包括：

開始將恩曲替尼投予該患者之前，

告知該患者潛在胚胎-胎兒的毒性；

開始（例如以初始劑量）將恩曲替尼投予該患者；並且

在患者無不良反應或直到癌症進展前，繼續將恩曲替尼投予該患者；或

如果該患者懷孕，則永久停止投予恩曲替尼。

【0034】 本文的另一方面提供了一種管理患者恩曲替尼投予的不良反應之方法，該等方法包括：

開始投予該患者初始劑量的恩曲替尼；

監測該患者之不良反應；並且

在患者無不良反應或直到癌症進展前，繼續將恩曲替尼投予該患者；或

如果該患者出現暈厥，則停止投予恩曲替尼直到患者恢復至基線，並且

繼續以減少劑量重新開始投予恩曲替尼；或

如果該患者出現暈厥復發，請停止投予恩曲替尼。

【0035】 本文的另一方面提供了一種管理患者恩曲替尼投予的不良反應之方法，該等方法包括：

開始投予該患者初始劑量的恩曲替尼；

監測該患者之不良反應；並且

在患者無不良反應或直到癌症進展前，繼續將恩曲替尼投予該患者；或

如果該患者出現 3 級或 4 級嚴重度之不良反應，則停用恩曲替尼，並且在患者恢復至 1 級或更低嚴重度之不良反應時以初始劑量或以減少劑量重新開始投予恩曲替尼，或如果重度不良反應在 4 週內未消退或 4 級嚴重度不良反應復發，則永久停止投予恩曲替尼。

【0036】 在一些實施例中，該初始劑量為 600 mg、500 mg、或 400 mg。在一些實施例中，該減少劑量為 400 mg、300 mg、或 200 mg。在一些實施例中，該初始劑量為 600 mg，並且該減少劑量為 400 mg 或 200 mg。在一些實施例中，該初始劑量為 600 mg，並且該減少劑量為 400 mg。

【0037】 在一些實施例中，該認知改變或該認知障礙包括錯亂、精神狀態改變、記憶障礙、和幻覺中的一種或多種。

【0038】 在一些實施例中，該初始劑量為 600 mg，口服投予每天一次，並且該減少劑量為 400 mg，口服投予每天一次。在一些實施例中，該初始劑量為 600 mg，口服投予每天一次，並且該減少劑量為 200 mg，口服投予每天一次。在一些實施例中，該初始劑量為 100 mg，口服投予每天一次，並且該減少劑量為 100 mg，口服投予每天一次，每週 5 天（例如，星期一、星期三、星期五、星期六、和星期日）。在一個變體中，該減少劑量為 100 mg，口服投予每天一次，每週 3 天（例如，星期一、星期四、和星期六）。在一些實施例中，該初始劑量為 200 mg，口服投予每天一次，並且該減少劑量為 200 mg，口服投予每天一次，每週 5 天（例如，星期一、星期三、星期五、星期六、和星期日）。在一個變體中，初始劑量為 200 mg，口服投予每天一次，並且該減少劑量為 100 mg，口服投予每天一次，每週 5 天（例如，星期一、星期三、星期五、星期六、和星期日）。在一些實施例中，該初始劑量為 300 mg，口服投予每天一次，並且該減少劑量為 200 mg，口服投予每天一次。在一個變體中，該初始劑量為 300 mg，口服投予每天一次，並且該減少劑量為 100 mg，口服投予每天一次。在一些實施例中，該初始劑量為 400 mg，口服投予每天一次，並且該減少劑量為 300 mg，口服投予每天一次。在一個變體中，該初始劑量為 400 mg，口服投予每天一次，並且該減少劑量為 200 mg，口服投予每天一次，每週 5 天（例如，星期一、星期三、星期五、星期六、和星期日）。在一些實施例中，該初始劑量為 500

mg，口服投予每天一次，並且該減少劑量為 400 mg，口服投予每天一次。在一些實施例中，該初始劑量為 500 mg，口服投予每天一次，並且該減少劑量為 200 mg，口服投予每天一次。在這些實施例的一些中，該患者為成年患者。在這些實施例的一些中，該患者為小兒患者。在一些實施例中，該患者為 12 歲及以上的兒科患者。在一些實施例中，針對具有體表面積 $\geq 1.50 \text{ m}^2$ 的 12 歲及以上的兒科患者，該初始劑量為 600 mg，口服投予每天一次。在一些實施例中，針對具有體表面積 1.11 至 1.50 m^2 的 12 歲及以上的兒科患者，該初始劑量為 500 mg，口服投予每天一次。在一些實施例中，針對具有體表面積 0.91 至 1.10 m^2 的 12 歲及以上的兒科患者，該初始劑量為 400 mg，口服投予每天一次。在一些實施例中，該患者為具有體表面積 $\geq 1.51 \text{ m}^2$ 的兒科患者，並且該初始劑量為 600 mg，口服投予每天一次。在一些實施例中，該患者為具有體表面積 1.11 至 1.50 m^2 的兒科患者，並且該初始劑量為 400 mg，口服投予每天一次。在一些實施例中，該患者為具有體表面積 0.81 至 1.10 m^2 的兒科患者，並且該初始劑量為 300 mg，口服投予每天一次。在一些實施例中，該患者為具有體表面積為 0.51 至 0.80 m^2 的兒科患者，並且該初始劑量為 200 mg，口服投予每天一次。在一些實施例中，該患者為具有體表面積 0.43 至 0.50 m^2 的兒科患者，並且該初始劑量為 100 mg，口服投予每天一次。

【0039】 在一些實施例中，恩曲替尼係每天投予一次。在一些實施例中，恩曲替尼係每天投予兩次。在一些實施例中，該患者在選自 ROS1、NTRK1、NTRK2、和 NTRK3 的至少一種標靶基因中具有至少一種基因改變。在一些實施例中，該患者在 ROS1 中具有基因改變。在一些實施例中，該患者在 NTRK1、NTRK2、NTRK3、或其任意組合中具有基因改變。

【0040】 在一些實施例中，該癌症選自肉瘤、非小細胞肺癌、類乳腺分泌性癌 (MASC)、乳癌、甲狀腺癌、結腸直腸癌、神經內分泌癌、胰腺癌、婦科癌、

和膽管癌。在一些實施例中，該癌症包括一種或多種 **NTRK** 基因融合陽性實性腫瘤。在一些實施例中，該癌症為 **ROS-1** 陽性非小細胞肺癌。

【圖式簡單說明】

無

【實施方式】

【0041】 在下文中描述各種實施例。應注意，特定實施例非旨在作為詳盡的描述或作為對本文所討論的更廣泛方面的限制。結合特定實施例描述的一個方面並不必然限於該實施例，並且可與任何其他實施例一起實踐。

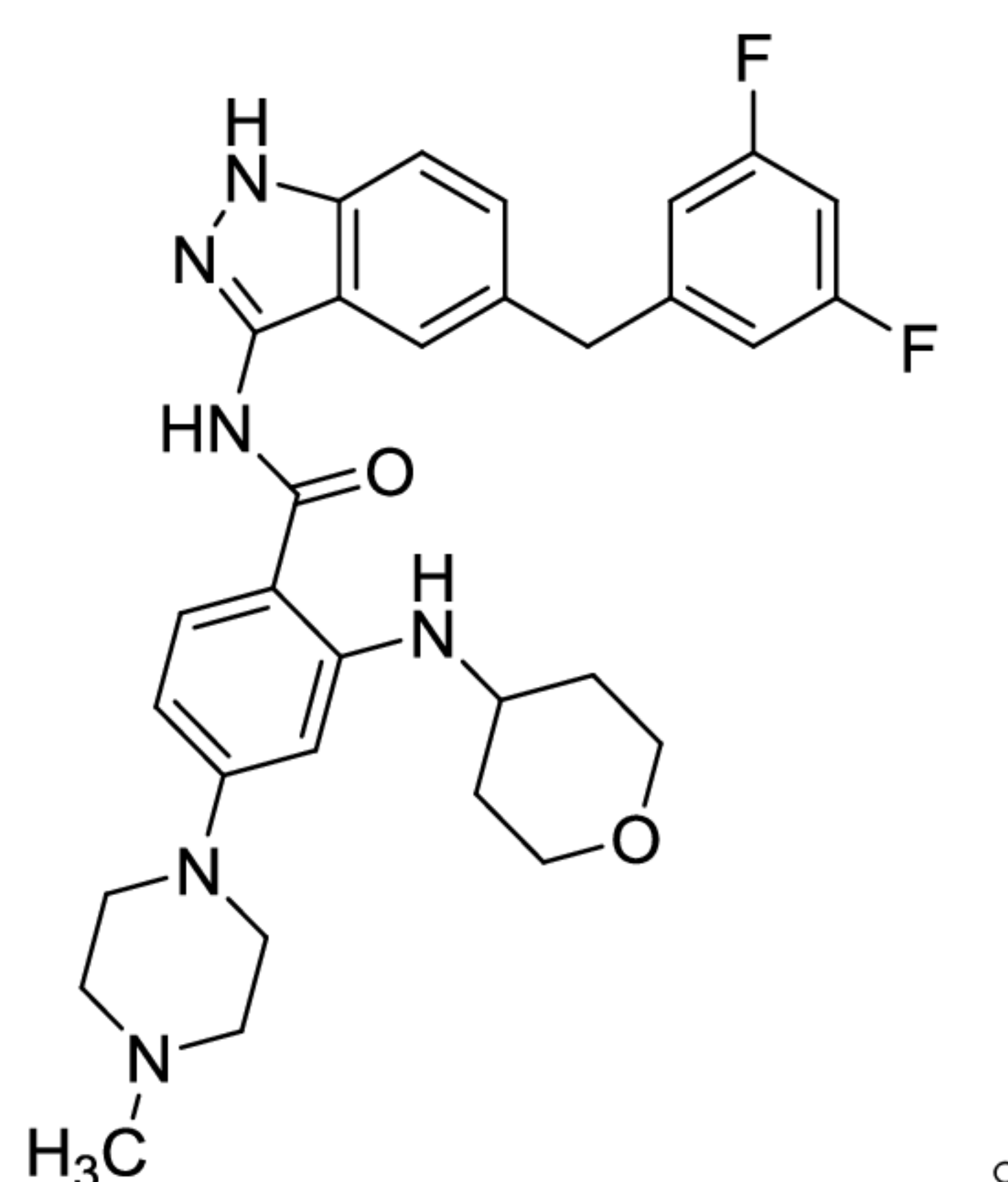
【0042】 如本文所用，“約”將被所屬技術領域中具有通常知識者理解，並且將在一定程度上取決於其使用的上下文而變化。如果存在所屬技術領域中具有通常知識者不清楚的術語使用，則在給定使用上下文的情況下，“約”表示特定術語的正負 10%。

【0043】 在描述元件的上下文中（尤其是在以下申請專利範圍的上下文中），術語“一（a 及 an）”和“該/所述 (the)”以及類似指代的使用應被解釋為涵蓋單數和復數，除非本文另有指出或與上下文明顯矛盾。例如，術語“一細胞 (a cell)”包括一個或多個細胞，其包括彼等之混合物。在本文中，使用“A 及/或 B”以包括以下所有替代方案：“A”、“B”、“A 或 B”、和“A 以及 B”。

【0044】 除非在本文中另有指示，否則在本文中數值範圍的記載僅旨在用以作為分別指代落入該範圍內的每個單獨值（包括端點）的簡寫方法，並且每個單獨值都被併入說明書中，就如同其在本文中被分別記載一樣。除非本文另外指出或與上下文明顯矛盾，否則本文描述的所有方法可以任何合適的順序執行。除非另有說明，否則本文提供的任何和所有實例或示例性語言（例如“諸如”）的使

用僅旨在更好地闡明實施例，並且不對申請專利範圍的範圍構成限制。說明書中的任何語言都不應解釋為指示任何未請求保護之元件為必要者。

【0045】 如本文所用，術語“恩曲替尼”係指“N-[5-(3,5-二氟苄基)-1H-吡唑-3-基]-4-(4-甲基哌啶-1-基)-2-(四氫呋喃-4-基胺基)-苄醯胺”，係具有化學摘要服務社註冊號 1108743-60-7 的化合物，並且具有以下化學結構：



【0046】 在下文中，本文對恩曲替尼的所有指涉均包括對其藥學上可接受的鹽、溶劑化物、複合物、多晶形式、互變異構體、和同位素標記形式的指涉。在本文中所提供者亦包括在範圍內的醫藥組成物，其包括恩曲替尼的藥學上可接受的鹽、溶劑化物、複合物、多晶形式、互變異構體、和同位素標記形式。

【0047】 如本文所用，術語“投予 (administration 及 administering)”係指藉由包括但不限於口服、靜脈內、動脈內、肌肉內、腹膜內、皮下、肌內、局部、或其組合之投予路徑來將生物活性組成物或調製劑遞輸至受試者。在一些實施例中，投予受試者係口服投予。

【0048】 如本文所用的術語“ALK”，係指退行性淋巴瘤激酶受體或 CD246 (分化簇 246)，其在人係由 ALK 基因所編碼的酶，並且亦具有 UniProt 識別的 ALK_HUMAN。

【0049】 如本文所用的術語“抗體”，係指與另一分子的特定空間和極性組織特異性結合、並且由此定義為與另一分子的特定空間和極性組織互補的免疫球蛋白。抗體可為單株或多株，並且可藉由本技術領域中熟知之技術來製備，諸

如免疫宿主和收集血清（多株），或藉由連續的雜合細胞系並且收集分泌的蛋白（單株），或藉由選殖和表現至少編碼天然抗體特異性結合所需之胺基酸序列之核苷酸序列或其突變變體。抗體可包括完整的免疫球蛋白或其片段，該免疫球蛋白包括各種類型和同型，諸如 IgA、IgD、IgE、IgG1、IgG2a、IgG2b 及 IgG3、IgM 等。其片段可包括 Fab、Fv 及 F(ab')₂、Fab'、和類似者。另外，若適當時，可使用免疫球蛋白或其片段的聚集體、聚合物、和共軛體，只要保持對特定標的結合親和力即可。

【0050】 如本文所用，術語“AUC”係指受試者血漿中化合物濃度相對於時間圖的曲線下面積。

【0051】 如本文所用，術語“生物樣本”係指可從生物獲得的樣本，其可用於診斷或監測檢定。樣本可為健康組織、患病組織或懷疑係患病組織之組織。樣本可為例如在外科手術過程中取得的活體組織切片。可藉由細針抽吸、搔刮或洗滌腔體來收集樣本，以從中收集細胞或組織。樣本可為腫瘤，諸如實性腫瘤和造血腫瘤以及鄰近的健康組織。樣本可為受檢細胞或組織切片的抹片。該術語涵蓋血液及生物學來源的其他液體樣本、固體組織樣本，諸如活體組織切片樣品或組織培養物或由其衍生的細胞及其後代。該術語涵蓋在採購後以任何方式處理過的樣本，諸如用試劑處理、增溶、或富集某些組分。該術語涵蓋臨床樣本，並且亦包括細胞培養物中的細胞、細胞上清液、細胞溶裂物、細胞萃取物、細胞均質物、和次細胞組分，包括合成蛋白質、血清、血漿、身體和其他生物流體、以及組織樣本。生物樣本可含有在自然中不與細胞或組織自然混合的化合物，諸如防腐劑、抗凝血劑、緩衝劑、固定劑、營養物、抗生素或類似者。在一些實施例中，將樣本保存為冷凍樣本或甲醛固定或聚甲醛固定的石蠟包埋（FFPE）組織製劑。例如，樣本可包埋在基質中，例如 FFPE 塊或冷凍樣本。

【0052】 如本文所用，術語“生物標記 (biomarker)”係指一種或多種化合

物，其核酸或蛋白質產物的水平相對就受試者的生物學狀態方面具有定量差異的濃度或水平。術語“生物標記”在本文中可與術語“標記 (marker)”互換使用。可在核酸層面以及多肽層面兩者上測量生物標記量。在核酸層面以上，可測量從受試者的染色體和外染色體基因體（包括例如粒線體基因體）的任何部分轉錄的核酸基因或轉錄物。較佳的是，測量 RNA 轉錄本，更佳地，RNA 轉錄本包括生物標記的初級轉錄本、剪接轉錄本、選擇式剪接轉錄本或 mRNA。在多肽層面上，可測量生物標記的前胜肽、原胜肽、成熟胜肽或分泌胜肽。生物標記可單獨使用或與一種或多種其他已鑑定的生物標記結合使用，以使與本文定義的所關注之生物學狀態相關。本揭露涵蓋的生物標記的具體實例包括與 ALK、ROS1、TrkA、TrkB、和 TrkC 相關者。

【0053】 如本文所用，術語“ $C_{\max}$ ”係指化合物或包括該化合物的醫藥組成物已投予於受試者後，該化合物在受試者的血漿中達到的峰值濃度。在一些實施例中，將化合物或包括該化合物的醫藥組成物口服投予受試者以達到特定的 $C_{\max}$ 。

【0054】 如本文所用，術語“癌症”或“腫瘤”可互換使用。這些術語係指存在具有致癌細胞典型特徵的細胞，諸如不受控制的增生、永生、轉移潛能、快速生長和增殖速率、以及某些表徵形態特徵。癌細胞通常為腫瘤形式，但此類細胞可單獨存在於動物內，也可為非致瘤性癌細胞，諸如白血病細胞。這些術語包括實性腫瘤、軟組織腫瘤、或轉移性病灶。如本文所用，術語“癌症”包括癌前以及惡性癌症。在某些實施例中，該癌症為實性腫瘤、軟組織腫瘤、或轉移性病灶。該術語亦指實性腫瘤，以形成它們的細胞類型命名，例如，血液癌症、骨髓癌症、或淋巴系統癌症。實性腫瘤的實例包括但不限於肉瘤和癌。血液癌症的實例包括但不限於白血病、淋巴瘤和骨髓瘤。這些術語包括但不限於，起源於體內特定部位的原發癌、已從其起始部位擴散到身體其他部位的轉移性癌、以及從原始原發

癌緩解後的復發，以及第二原發癌，這是一種新的原發癌，患者的既往癌症與後一種癌症的類型不同。如本文所用，“癌症”係指由異常細胞生長引起的任何惡性及/或侵襲性生長或腫瘤。

【0055】 如本文所用，術語“化學治療劑”係指用於治療病症、特別是癌症的化學物質，諸如細胞毒性或細胞抑制劑。

【0056】 如本文所用，術語“組合 (combination)”和“與... 組合 (in combination with)”，係指依次或同時投予恩曲替尼與至少一種另外的藥物或醫藥物（例如，抗癌劑）。其包括同時、或彼此之間在幾分鐘或幾小時內、或在同天、或隔天給藥，或每週、或每週數天、或每週給藥本文所提供之醫藥組成物，例如，當在同天或隔天或隔週或在一時間定期同時與或並行、或在投藥本文所提供之醫藥組成物期間至少一部分時間，投予另一化合物（諸如化學治療劑）。例如，如本文提供的包括恩曲替尼之醫藥組成物可每天或每週數天給藥，而化學治療劑可每隔幾天或幾週或其他時間段（諸如每 1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、或更多天）給藥。

【0057】 如本文所用，術語“接觸”在用於特異性或特異性結合時係指兩個分子足夠接近，使得短距離的非共價化學相互作用（諸如凡得瓦力、氫鍵、疏水交互作用、和類似者）主導分子的交互作用。

【0058】 如本文所用，術語“細胞株”係指衍生自選殖細胞的一代或多代細胞。術語“殖株”或“選殖細胞”係指單個細胞，其被擴增以產生表型相似的細胞的分離群體（即“選殖細胞群體”）。

【0059】 如本文所用，術語“免疫組織化學”係指利用抗體特異性結合抗原的原理在生物樣本、細胞及/或組織切片的細胞中定位抗原（例如蛋白質）的程序。免疫組織化學染色被廣泛用於診斷異常細胞，諸如在癌性腫瘤中所見者。特定的分子標記為特定細胞事件（諸如細胞增生或細胞死亡）的特徵。可視化抗體

-抗原交互作用可以多種方式實現。在最常見的情況下，抗體與酶（諸如過氧化酶）共軛，該酶可催化產生顏色的反應。或者，也可將抗體標記到螢光團上，從而採用免疫螢光原理。免疫組織化學亦可用於評估在進行 qPCR 的樣本中的腫瘤含量，以說明 qPCR 結果將受到存在的腫瘤組織數量影響的事實。

【0060】 如本文所用，術語“肝功能受損”和“肝功能異常”係指異常肝活性。在一些實施例中，Child-Pugh 評分系統用於評估肝功能異常。表 1 說明 Child-Pugh 評分系統。

表1. 評估肝功能異常的 Child-Pugh 評分系統

	得分		
	1	2	3
腦病等級	0	1 或 2	3 或 4
腹水	無	輕微	中度
血清膽紅素 (mg/dL)	< 2	2 至 3	> 3
血清白蛋白 (g/dL)	> 3.5	2.8 至 3.5	< 2.8
凝血酶原時間 (所延長之秒數)	< 4	4 至 6	> 6
為每個人分配各參數的分數，並且這些分數的總和係用作臨床嚴重度分類的基礎： ● 5 至 6 分-輕度肝損傷 (Child-Pugh A) ● 7 至 9 分-中度 (Child-Pugh B) ● > 9 分-重度 (Child-Pugh C)。			

【0061】 在一些實施例中，國家癌症研究院 (NCI) 器官功能異常工作組 (NCI-ODWG) 系統係用於評估肝功能異常。NCI-ODWG 系統說明於表 2 中。

表2. NCI-ODWG 肝損傷的定義

	輕度	中度	重度
總膽紅素	B1：≤ ULN B2：> 1–1.5× ULN	> 1.5-3× ULN	> 3× ULN
AST	B1：> ULN B2：任何	任何	任何

AST，天冬胺酸轉胺酶；ULN，正常上限。

【0062】 各種肝功能指標的 ULN 取決於所用的檢測方法、患者族群、以及指定生物標記的每個實驗室的正常值範圍，但熟練的技術人員可以容易地確定。健康成年人口正常範圍的例示性值如下：ALT：8-20 U/L；AST：8-20 U/L；膽紅素：0.2-1.0 mg/dL 或 3.4-17.1 μmol/L。(參見 Cecil Textbook of Medicine, pp. 2317-2341, W.B.Saunders & Co. (1985))。在一些實施例中，針對總膽紅素的 ULN 為 1.0 mg/dL、1.1 mg/dL、或 1.2 mg/dL、或更高。在一些實施例中，針對總膽紅素的 ULN 為 1.2 mg/dL 或 20.5 μmol/L。在一些實施例中，針對 ALT 的 ULN 為 56 單位/L。在一些實施例中，針對 ALT 的 ULN 為 40 單位/L。在一些實施例中，針對 ALT 的 ULN為 35 單位/L 至 40 單位/L。在一些實施例中，針對 AST 的 ULN 為 40 單位/L。在一些實施例中，針對 AST 的 ULN為 35 單位/L 至 40 單位/L。

【0063】 如本文所用，術語“轉胺酶”係指丙胺酸轉胺酶 (ALT)、天冬胺酸轉胺酶 (AST)、或其組合。

【0064】 如本文所用，術語“單株抗體”、“mAb”和“MAB”係指由淋巴細胞的單一淋巴細胞株產生的免疫球蛋白的抗體，其僅識別抗原上的單一表位。例如，可用於本文提供的方法的單株抗體對一種或多種酪胺酸激酶的特定表位表現出單一結合特異性和親和力。

【0065】 如本文所用，術語“多重測定”係指其中多個測定反應（例如多個標的生物標記的同時測定）在單個反應室中進行及/或以單一分離和檢測形式進行分析。

【0066】 如本文所用，術語“多重鑑定”係指在單一混合物中同時鑑定一種或多種標的生物標記。例如，雙重檢定係指在單一反應混合物中同時鑑定兩種不同的標的生物標記。

【0067】 如本文所用，術語“一個或多個分子改變”係指相較於對應的野生型基因或蛋白質，受試者的一個或多個細胞中基因或蛋白質序列的任何變化。一種或多種分子改變包括但不限於基因突變、基因擴增、剪接變體、缺失、插入/缺失、基因重排、單核苷酸變異 (SNV)、插入、和異常 RNA/蛋白質表現。

【0068】 所屬技術領域中具有通常知識者應理解，對“本文提供之醫藥組成物”及類似者的提及係指作為本文說明作為實施例的醫藥組成物。僅舉例來說，一種治療患有癌症的受試者之方法，包括將本文提供的醫藥組成物投予該受試者，係指一種治療患有癌症的受試者之方法，包括將任何本文所述的包括恩曲替尼之組成物投予該受試者。

【0069】 如本文所用，術語“多株抗體”係指能夠與相同或不同抗原上的幾種不同特異性抗原決定簇結合或反應的不同抗體分子之組成物。多株抗體的抗原特異性的可變性位於構成多株抗體的標的抗體的可變區中，特別是在互補決定區 (CDR) 中。較佳地，藉由用標的酪胺酸激酶或其部分免疫動物來製備多株抗體。可選地，可以通過混合對標靶酪氨酸激酶具有預期特異性的多種單株抗體來製備多株抗體。

【0070】 如本文所用，「ROS1」係指具有 UniProt 名稱 ROS1_HUMAN 的 ROS1 受體酪氨酸蛋白激酶。

【0071】 如本文所用，術語「選擇性結合」係指特定種內或種間結合對的

一個成員對除其特定種內或種間結合配偶體以外的分子未顯示出任何顯著結合（例如，親和力約低 100 倍），這表示僅發生最小交叉反應。

【0072】 如本文所用，關於兩種分子或者一種或多種化合物以及分子複合物的結合，術語「特異性」係指與對其他分子明顯識別較少以及缺乏與此等分子形成穩定複合物相比，一種對其他具有特異性識別並形成穩定複合物。優選地，關於結合，「特異性」係指在一種或多種化合物與其他分子或複合物形成複合物的程度上，它與具有特異性的分子或複合物形成至少 50% 的複合物。通常，分子或複合物在其表面上或腔內具有區域，從而引起兩個結合部分之間的特異性識別。特異性結合的實例係抗體-抗原相互作用、酶-底物相互作用、多核苷酸雜合及/或雙鏈體形成、細胞受體-配體相互作用等。

【0073】 如本文所用，術語「受試者」係指哺乳動物，包括但不限於人、犬或貓。在一些實施例中，該受試者為人。在一些實施例中，該受試者為犬。在一些實施例中，該受試者為貓。

【0074】 如本文所用，術語「 $T_{\max}$ 」係指在將化合物，或包括該化合物的醫藥組合物投予受試者後達到受試者血漿中化合物的峰值濃度的時間。

【0075】 如本文所用，術語「治療有效量」係指投予受試者的一種或多種化合物或其藥學上可接受的鹽的量，該量將在某種程度上減輕所治療病症之一種或多種症狀。關於癌症的治療，治療有效量係指具有以下作用的量：(1) 減小癌症腫瘤的大小，(2) 抑制（即，在某種程度上減慢，優選地停止）癌症腫瘤轉移，(3) 在一定程度上抑制（即，在某種程度上減慢，優選地停止）癌症腫瘤生長，及/或，(4) 在一定程度上緩解（或，優選地，消除）癌症相關的一種或多種症狀。

【0076】 如本文所用，術語「原肌球蛋白受體激酶」、「Trks」和「Trk」係指由神經營養蛋白家族的肽激酶激活的原肌球蛋白受體激酶 (Trks) 家族，包括

但不限於 TrkA、TrkB、和 TrkC。如本文所用，術語「TrkA」係指具有 UniProt 標識符 NTRK1_HUMAN 的野生型原肌球蛋白受體激酶 A。如本文所用，術語「TrkB」係指具有 UniProt 標識符 NTRK2_HUMAN 的野生型原肌球蛋白受體激酶 B。如本文所用，術語「TrkC」係指具有 UniProt 標識符 NTRK3_HUMAN 的野生型原肌球蛋白受體激酶 C。本發明所屬技術領域通常知識者還將 TrkA、TrkB、和 TrkC 分別稱為 Trk1、Trk2、和 Trk3。對 TrkA 的引用係對 Trk1 的引用。對 TrkB 的引用係對 Trk2 的引用。對 TrkC 的引用係對 Trk3 的引用。

【0077】 在美國專利第 8,299,057 號中公開了恩曲替尼及其製備方法，其內容通過引用整體併入本文。恩曲替尼為酪氨酸激酶、NTRK1/2/3 轉化酪氨酸激酶蛋白 (TrkA、TrkB、TrkC)、原癌基因酪氨酸蛋白激酶 1 (ROS1)、和間變性淋巴瘤激酶 (ALK) 的強效抑製劑。在多項體外研究中，恩曲替尼抑制 CRC 細胞系 KM12 的增殖，而 KM12 的增殖和存活依賴於 TrkA 激酶的活性。它在抑制 ALK 依賴的間變性大細胞淋巴瘤細胞系的細胞增殖方面也很有效。

【0078】 在早期人體臨床研究中，恩曲替尼已顯示對患有多種形式癌症的患者俱有抗腫瘤作用，這些癌症在 ALK、ROS1、TrkA、TrkB、和 TrkC 中的一種或多種中具有至少一種分子改變。

【0079】 體外研究表明恩曲替尼的清除主要係透過肝代謝，並且恩曲替尼主要透過細胞色素 P450 3A4 (CYP3A4) (~76%) 代謝，而其他幾種細胞色素 P450 酶和 UDP-葡萄糖醛酸轉移酶 1A4 (UGT1A4)的貢獻較小。活性代謝物 M5 (由 CYP3A4 形成) 為唯一鑑定出的主要活性循環代謝物。M5 在體外具有與恩曲替尼相似的藥理作用，並且患者穩態下的循環 M5 曝露量為對應之恩曲替尼曝露量的 40%。此外，合併投予強效 CYP3A4 抑製劑 (艾妥可那唑) 使恩曲替尼的總曝露量增加約 5 倍，而合併投予強誘導劑 (利福平) 使恩曲替尼的總曝露量減少約 77%。因此，結果表明恩曲替尼為 CYP3A4 的敏感底物，因此

肝功能受損有可能改變恩曲替尼的曝露量。因此，本公開的目的係提供一種使用恩曲替尼、或其藥學上可接受的鹽、或包含其的醫藥組合物治療肝功能受損患者的癌症之方法。

【0080】 一些實施例提供了抑制肝功能受損的受試者中 ALK、ROS1、TrkA、TrkB、或 TrkC 活性或其組合之方法，所述方法包括將本文提供的包括有效量的恩曲替尼的醫藥組合物投予所述受試者。

【0081】 在一些實施例中，提供了用於治療哺乳動物中異常細胞生長之方法，所述方法包括將治療有效量的恩曲替尼或本文提供的一種或多種醫藥組合物投予哺乳動物，其中，該哺乳動物肝功能受損。在一些實施例中，該異常細胞生長係由肝功能受損的哺乳動物的 ALK、ROS1、TrkA、TrkB、和 TrkC 中的一種或多種中至少一種分子改變介導。在一些實施例中，該異常細胞生長係由肝功能受損的哺乳動物的 ALK 中至少一種分子改變介導。在一些實施例中，該異常細胞生長係由肝功能受損的哺乳動物的 ROS1 中至少一種分子改變介導。在一些實施例中，該異常細胞生長係由肝功能受損的哺乳動物的 TrkA 中至少一種分子改變介導。在一些實施例中，該異常細胞生長係由肝功能受損的哺乳動物中 TrkB 中至少一種分子改變介導。在一些實施例中，該異常細胞生長係由肝功能受損的哺乳動物中 TrkC 中至少一種分子改變介導。在一些此等實施例中，該分子改變為 EML4-ALK 融合蛋白。在一些實施例中，該分子改變為具有至少一個突變的 EML4-ALK 融合蛋白。在一些實施例中，該突變為 L1196M。在一些實施例中，該突變為 C1156Y。

【0082】 在一些實施例中，提供了本文提供的醫藥組合物，其用作治療肝功能受損的哺乳動物中異常細胞生長之藥劑。在一些實施例中，該異常細胞生長為癌症。在一些實施例中，該藥劑用於治療肝功能受損的哺乳動物中由 ALK、ROS1、TrkA、TrkB、和 TrkC 中的一種或多種介導的異常細胞生長。在一些實

施例中，該藥劑用於治療肝功能受損的哺乳動物中由 **ALK**、**ROS1**、**TrkA**、**TrkB**、和 **TrkC** 中的一種或多種中至少一種分子改變介導的異常細胞生長。在一些實施例中，該藥劑用於治療肝功能受損的哺乳動物中由 **ALK** 中至少一種分子改變介導的異常細胞生長。在一些實施例中，該藥劑用於治療肝功能受損的哺乳動物中由 **ROS1** 中至少一種分子改變介導的異常細胞生長。在一些實施例中，該藥劑用於治療肝功能受損的哺乳動物中由 **TrkA** 中至少一種分子改變介導的異常細胞生長。在一些實施例中，該藥劑用於治療肝功能受損的哺乳動物中由 **TrkB** 中至少一種分子改變介導的異常細胞生長。在一些實施例中，該藥劑用於治療肝功能受損的哺乳動物中由 **TrkC** 中至少一種分子改變介導的異常細胞生長。在一些此等實施例中，該分子改變為 **EML4-ALK** 融合蛋白。在一些實施例中，該分子改變為具有至少一個突變的 **EML4-ALK** 融合蛋白。在一些實施例中，該突變為 **L1196M**。在一些實施例中，該突變為 **C1156Y**。

【0083】 在一些實施例中，提供了用於治療哺乳動物中異常細胞生長之方法，該方法包括將一定量的本文提供的一種或多種醫藥組合物，合併一定量的抗腫瘤劑投予哺乳動物，其量合在一起有效地治療所述異常細胞生長，其中，該哺乳動物肝功能受損。在一些實施例中，該抗腫瘤劑選自由以下項組成的組：有絲分裂抑製劑、烷化劑、抗代謝物、插層抗生素、生長因子抑製劑、放射物、細胞週期抑製劑、酶、拓撲異構酶抑製劑、生物反應修飾劑、抗體、細胞毒素、抗激素、和抗雄激素。

【0084】 在一些實施例中，提供了本文所述的一種或多種醫藥組合物在治療肝功能受損的哺乳動物中異常細胞生長之用途。

【0085】 在又另一方面，本文公開了本文所述的一種或多種醫藥組合物在製備用於治療肝功能受損的哺乳動物中異常細胞生長的藥劑中之用途。

【0086】 在本文所述方法和用途的常見實施例中，該異常細胞生長為癌

症。在一些實施例中，該癌症選自肺癌、骨癌、胰腺癌、皮膚癌、頭或頸癌、皮膚或眼內黑素瘤、子宮癌、卵巢癌、直腸癌、肛門癌、胃癌、結腸癌、乳癌、輸卵管癌、子宮內膜癌、子宮頸癌、陰道癌、外陰癌、霍奇金氏病 (Hodgkin's Disease)、食道癌、小腸癌、內分泌系統癌症、甲狀腺癌、甲狀旁腺癌、腎上腺癌、軟組織肉瘤、尿道癌、陰莖癌、前列腺癌、慢性或急性白血病、淋巴細胞性淋巴瘤、膀胱癌、腎癌或輸尿管癌、腎細胞癌、腎盂癌、中樞神經系統 (CNS) 腫瘤、原發性 CNS 淋巴瘤、脊髓軸腫瘤、腦幹神經膠質瘤、垂體腺瘤、及其組合。

【0087】 在一些實施例中，該癌症選自由以下項組成的組：非小細胞肺癌 (NSCLC)、鱗狀細胞癌、激素難治性前列腺癌、乳頭狀腎細胞癌、結直腸腺癌、神經母細胞瘤、間變性大細胞淋巴瘤 (ALCL)、和胃癌。在一些實施例中，該癌症為一種或多種實體瘤。

【0088】 在一些實施例中，提供了用於治療由蛋白激酶活性失調引起的及/或與之相關的疾病之方法，特別是 PLK 家族、不同同種型的蛋白激酶 C、Met、PAK-4、PAK-5、ZC-1、STLK-2、DDR-2、Aurora 1、Aurora 2、Bub-1、Chk1、Chk2、HER2、raf1、MEK1、MAPK、EGF-R、PDGF-R、FGF-R、FLT3、JAK2、IGF-R、ALK、PI3K、weel 激酶、Src、Abl、Akt、MAPK、ILK、MK-2、IKK-2、Cdc7、Nek、Cdk/細胞周期蛋白激酶家族，更特別是 Aurora 2、IGF-1R、和 ALK 活性，及 ROS1 活性，以及進一步更特別是 ALK 活性及/或 ROS1 活性，該方法包括將有效量的恩曲替尼或本文提供的一種或多種醫藥組合物投予有需要的哺乳動物，其中，該哺乳動物肝功能受損。

【0089】 在一些實施例中，提供了治療肝功能受損的受試者中由蛋白激酶活性失調引起及/或與之相關的疾病之方法，所述蛋白激酶活性失調選自癌症和細胞增殖性病變。

【0090】 本文提供的醫藥組合物可用於治療包括但不限於以下系統的癌

症：循環系統，例如，心臟（肉瘤[血管肉瘤、纖維肉瘤、橫紋肌肉瘤、脂肪肉瘤]、黏液瘤、橫紋肌瘤、纖維瘤、脂瘤和畸胎瘤），縱膈和胸膜，以及其他胸腔內器官，血管腫瘤和與腫瘤相關的血管組織；呼吸道，例如，鼻腔和中耳、副鼻竇、喉、氣管、支氣管和肺，諸如小細胞肺癌（SCLC）、非小細胞肺癌（NSCLC）、支氣管癌（鱗狀細胞、未分化小細胞、未分化大細胞、腺癌）、肺泡（支氣管）癌、支氣管腺瘤、肉瘤、淋巴瘤、軟骨性錯構瘤、間皮瘤；胃腸道系統，例如，食道（鱗狀細胞癌、腺癌、平滑肌肉瘤、淋巴瘤）、胃（癌、淋巴瘤、平滑肌肉瘤）、胃部、胰腺（導管腺癌、胰島素瘤、胰高血糖素瘤、胃泌素瘤、類癌腫瘤、血管活性腸肽瘤）、小腸（腺癌、淋巴瘤、類癌腫瘤、Kaposi 肉瘤、平滑肌瘤、血管瘤、脂肪瘤、神經纖維瘤、纖維瘤）、大腸（腺癌、腎小管腺瘤、絨毛腺瘤、錯構瘤、平滑肌瘤）；泌尿生殖道，例如，腎臟（腺癌、Wilm 腫瘤[腎母細胞瘤]、淋巴瘤、白血病）、膀胱及/或尿道（鱗狀細胞癌、移行細胞癌、腺癌）、前列腺（腺癌、肉瘤）、睪丸（精原細胞瘤、畸胎瘤、胚胎癌、畸胎瘤、絨毛膜癌、肉瘤、間質細胞癌、纖維瘤、纖維腺瘤、腺瘤樣腫瘤、脂肪瘤）；肝臟，例如，肝癌（肝細胞癌）、膽管癌、肝母細胞瘤、血管肉瘤、肝細胞腺瘤、血管瘤、胰腺內分泌腫瘤（諸如嗜鉻細胞瘤、胰島素瘤、血管活性腸肽腫瘤、胰島細胞瘤和胰高血糖素瘤）；骨骼，例如，成骨肉瘤（骨肉瘤）、纖維肉瘤、惡性纖維組織細胞瘤、軟骨肉瘤、Ewing 肉瘤、惡性淋巴瘤（網狀細胞肉瘤）、多發性骨髓瘤、惡性鉅細胞瘤脊索瘤、骨軟骨瘤（骨軟骨性外生骨疣）、良性軟骨瘤、骨軟母細胞瘤、軟骨黏液纖維瘤、骨樣骨瘤和鉅細胞瘤；神經系統，例如，中樞神經系統（CNS）腫瘤、原發性 CNS 淋巴瘤、顱骨癌（骨瘤、血管瘤、肉芽腫、黃瘤、變形骨炎）、腦膜（腦膜瘤、腦膜肉瘤、神經膠質瘤）、腦癌（星形細胞瘤、髓母細胞瘤、膠質瘤、室管膜瘤、生殖細胞瘤[松果體瘤]、膠質母細胞瘤，少突膠質細胞瘤、神經鞘瘤、視網膜母細胞瘤、先天性腫瘤）、脊髓神經纖維瘤、腦膜瘤、

膠質瘤、肉瘤)；生殖系統，例如，婦科、子宮(子宮內膜癌)、子宮頸(宮頸癌、腫瘤前宮頸發育不良)、卵巢(卵巢癌[漿液性囊腺癌、黏液性囊腺癌、未分類癌]、顆粒-鞘膜細胞瘤、Sertoli-Ley 細胞腫瘤、非典型性細胞瘤、惡性畸胎瘤)、外陰(鱗狀細胞癌、上皮內癌、腺癌、纖維肉瘤、黑色素瘤)、陰道(透明細胞癌、鱗狀細胞癌、葡萄狀肉瘤(胚胎型橫紋肌肉瘤)、輸卵管(癌)、和與女性生殖器官相關的其他部位；胎盤、陰莖、前列腺、睪丸和與男性生殖器官相關的其他部位；血液系統，例如，血液(髓性白血病[急性和慢性]、急性淋巴細胞白血病、慢性淋巴細胞白血病、骨髓增生性疾病、多發性骨髓瘤、骨髓增生異常綜合症)、Hodgkin 病、非 Hodgkin 淋巴瘤[惡性淋巴瘤]；口腔，例如，嘴唇、舌頭、牙齦、口底、上顎和口腔其他部位、腮腺以及唾液腺的其他部位、扁桃體、口咽、鼻咽、梨狀竇、下嚥部和嘴唇其他部位、口腔和咽部；皮膚，例如，惡性黑色素瘤、皮膚黑色素瘤、基底細胞癌、鱗狀細胞癌、Kaposi 肉瘤、痣發育異常痣、脂肪瘤、血管瘤、皮膚纖維瘤和癍痕瘤；腎上腺：神經母細胞瘤；以及其他組織，包括結締組織和軟組織、腹膜後和腹膜、眼睛、眼內黑色素瘤和附件、乳房、頭部或/和頸部、肛門區域、甲狀腺、甲狀旁腺、腎上腺和其他內分泌腺及相關結構、繼發性和未指明的惡性淋巴結腫瘤、呼吸和消化系統的繼發性惡性腫瘤以及其他部位的繼發性惡性腫瘤。

【0091】 在一些實施例中，該癌症選自肺癌(NSCLC 和 SCLC)、頭部或頸部癌、卵巢癌、結腸癌、直腸癌、前列腺癌、肛門癌、胃癌、乳癌、肝癌、腎或輸尿管癌、腎細胞癌、腎盂癌、中樞神經系統(CNS)腫瘤、原發性 CNS 淋巴瘤、非 Hodgkins 淋巴瘤、脊柱軸腫瘤、或上述一種或多種癌症的組合。

【0092】 在一些實施例中，該癌症選自非小細胞肺癌、甲狀腺乳頭狀癌、神經母細胞瘤、胰腺癌、和結腸直腸癌。在一些實施例中，該癌症為非小細胞肺癌。在一些實施例中，該癌症為乳頭狀甲狀腺癌。在一些實施例中，該癌症為神

經母細胞瘤。在一個實施例中，該癌症為前列腺癌。在一個實施例中，該癌症為結腸直腸癌。

【0093】 在一些實施例中，該癌症為 ROS-1 陽性 NSCLC。在一些實施例中，該癌症為已經擴散至身體其他部位並由異常 ROS1 基因引起的非小細胞肺癌 (NSCLC)。在一些實施例中，該癌症為其腫瘤呈 ROS1 陽性的轉移性非小細胞肺癌 (NSCLC)。在一些實施例中，該癌症為 ROS-1 陽性、局部晚期或轉移性 NSCLC。

【0094】 在一些實施例中，該癌症為 NTRK 基因融合陽性實體瘤。在一些實施例中，該癌症係由某些異常 NTRK 基因引起並已擴散的實體瘤，或者如果去除其癌症的手術很可能引起重度並發症，並且沒有令人滿意的替代治療選擇，或者癌症在其他治療下生長或擴散。在一些實施例中，該癌症為實體瘤，該實體瘤具有神經營養性酪氨酸受體激酶 (NTRK) 基因融合而沒有已知的獲得性抗性突變、具有轉移性或手術切除可能產生嚴重發病率、以及在治療後進展或沒有令人滿意的替代療法。在一些實施例中，該癌症為 NTRK 融合陽性局部晚期或轉移性實體瘤。

【0095】 在一些實施例中，本文提供的醫藥組合物可用於治療癌症，該癌症包括 Spitz 黑素瘤、神經週浸潤、肺大細胞神經內分泌癌、子宮癌、青少年乳腺癌、鼻咽癌、腺樣囊性癌、甲狀腺髓癌、唾液癌、先天性嬰兒纖維肉瘤、中胚層性腎瘤、食道癌（鱗狀）、瀰漫性大 B 細胞淋巴瘤、甲狀腺乳頭狀癌、和乳腺樣分泌性癌。

【0096】 在一些實施例中，提供了治療肝功能受損的受試者的特定類型癌症之方法，該癌症包括癌、鱗狀細胞癌、骨髓或淋巴系造血性腫瘤、間充質來源的腫瘤、中樞和周圍神經系統腫瘤、黑素瘤、精原細胞瘤、畸胎癌、骨肉瘤、乾性皮膚癌色素瘤、血管肉瘤、膠質母細胞瘤、膽管癌、炎性肌纖維母細胞瘤、上

皮樣血管內皮瘤、星形細胞瘤、腦膜瘤、血管肉瘤、上皮樣血管內皮瘤、角化棘皮瘤、甲狀腺濾泡癌、Kaposi 肉瘤、和胰腺癌。

【0097】 在一些實施例中，提供了治療肝功能受損的受試者的特定類型癌症之方法，該癌症諸如但不限於乳癌、肺癌、結腸直腸癌、前列腺癌、卵巢癌、子宮內膜癌、胃癌、透明細胞腎細胞癌、浸潤性導管癌（乳房）、葡萄膜黑色素瘤、多發性骨髓瘤、橫紋肌肉瘤、Ewing 肉瘤、Kaposi 肉瘤，胰腺癌、神經母細胞瘤、和髓母細胞瘤。

【0098】 在一些實施例中，提供了治療肝功能受損的受試者的 ALK+ 間變性大細胞淋巴瘤 (ALCL) 和其中 ALK 活性可能起作用的其他適應症之方法，如神經母細胞瘤、橫紋肌肉瘤、膠質母細胞瘤、炎性肌成纖維細胞瘤、和某些類型的黑素瘤、乳癌、Ewing 肉瘤、視網膜母細胞瘤和非小細胞肺癌 (NSCLC)。

【0099】 在一些實施例中，提供了治療胰腺癌、減少胰腺癌的症狀、減輕胰腺癌的症狀、延緩胰腺癌的發作、或以藥學上其他方式解決胰腺癌以及可能的其他適應症之方法，其中 ALK、ROS1、TrkA、TrkB、或 TrkC 活性的調節中的缺陷，或其組合，或其上調、誤調或缺失，可以透過將恩曲替尼或本文提供的一種或多種醫藥組合物投予肝功能受損的受試者而發揮作用。在一些實施例中，提供了治療胰腺癌、減少胰腺癌的症狀、減輕胰腺癌的症狀、延緩胰腺癌的發作、或以藥學上其他方式解決胰腺癌以及可能的其他適應症之方法，其中 ROS1、TrkA、TrkB、或 TrkC 活性的調節中的缺陷，或其組合，或其上調、誤調或缺失，可以透過將恩曲替尼或本文提供的一種或多種醫藥組合物投予肝功能受損的受試者而發揮作用。

【0100】 在一些實施例中，提供了治療胰腺癌、減少胰腺癌的症狀、減輕胰腺癌的症狀、延緩胰腺癌的發作、或以藥學上其他方式解決胰腺癌以及可能的

其他適應症之方法，其中 **ROS1** 活性的調節中的缺陷，或其上調、誤調或缺失，可以透過將恩曲替尼或本文提供的一種或多種醫藥組合物投予肝功能受損的受試者而發揮作用。

【0101】 在一些實施例中，提供了治療胰腺癌、減少胰腺癌的症狀、減輕胰腺癌的症狀、延緩胰腺癌的發作、或以藥學上其他方式解決胰腺癌之方法，該胰腺癌與 **ROS1** 下調缺陷相關，例如，透過識別 **ROS1** 下調缺陷的無效突變（諸如 **ROS1** 缺失），例如，在肝功能受損的受試者的癌症或癌前胰腺細胞中的無效突變（諸如 **ROS1** 缺失），並且將恩曲替尼或本文提供的一種或多種醫藥組合物投予該受試者。

【0102】 在一些實施例中，提供了治療肝功能受損的受試者的胰腺癌、減少肝功能受損的受試者的胰腺癌的症狀、減輕肝功能受損的受試者的胰腺癌的症狀、延緩肝功能受損的受試者的胰腺癌的發作、或以藥學上其他方式解決肝功能受損的受試者的胰腺癌之方法，該癌症與 **ALK**、**ROS1**、**TrkA**、**TrkB**、或 **TrkC** 下調缺陷相關，例如，透過識別 **ALK**、**ROS1**、**TrkA**、**TrkB**、或 **TrkC** 下調缺陷的無效突變（諸如 **ALK**、**ROS1**、**TrkA**、**TrkB**、或 **TrkC** 缺失），例如，在受試者的癌症或癌前胰腺細胞中的無效突變（諸如 **ALK**、**ROS1**、**TrkA**、**TrkB**、或 **TrkC** 缺失），並且將恩曲替尼或本文提供的一種或多種醫藥組合物投予該受試者。

【0103】 在一些實施例中，提供了治療肝功能受損的受試者的病狀、減少肝功能受損的受試者的病狀的症狀、減輕肝功能受損的受試者的病狀的症狀、延緩肝功能受損的受試者的病狀的發作、或以藥學上其他方式解決肝功能受損的受試者的病狀之方法，該病狀選自非小細胞肺癌、乳頭狀甲狀腺癌、神經母細胞瘤、胰腺癌、和結腸直腸癌以及其他可能適應症，其中 **ALK**、**ROS1**、**TrkA**、**TrkB**、或 **TrkC** 活性的調節缺陷，或其組合，或其上調、誤調或缺失，可以透過

將恩曲替尼或本文提供的一種或多種醫藥組合物投予該受試者而發揮作用。

【0104】 在一些實施例中，提供了治療肝功能受損的受試者的病狀、減少肝功能受損的受試者的病狀的症狀、減輕肝功能受損的受試者的病狀的症狀、延緩肝功能受損的受試者的病狀的發作、或以藥學上其他方式解決肝功能受損的受試者的病狀之方法，該病狀選自非小細胞肺癌、乳頭狀甲狀腺癌、神經母細胞瘤、胰腺癌、和結腸直腸癌以及其他可能適應症，其中 ROS1、TrkA、TrkB、或 TrkC 活性的調節缺陷，或其組合，活性，或其上調、誤調或缺失，可以透過將恩曲替尼或本文提供的一種或多種醫藥組合物投予該受試者而發揮作用。

【0105】 在一些實施例中，鑑定肝功能受損的受試者的癌症或癌前胰腺細胞中 ROS1 調節缺陷，諸如上調缺陷或下調缺陷，例如，無效突變，諸如編碼組成性活性 ROS1 激酶的 ROS1 缺失或 ROS1 嵌合基因座，包括測定來自胰腺癌或癌前細胞群的細胞提取物中的 ROS1 活性。在一些實施例中，鑑定肝功能受損的受試者的癌症或癌前胰腺細胞中 ROS1 調節缺陷，諸如上調缺陷或下調缺陷，例如，無效突變，諸如編碼組成性活性 ROS1 激酶的 ROS1 缺失或 ROS1 嵌合基因座，包括測定來自胰腺癌或癌前細胞群的 RNA 群中 ROS1 轉錄本的累積。在一些實施例中，鑑定肝功能受損的受試者的癌症或癌前胰腺細胞中 ROS1 調節缺陷，諸如上調缺陷或下調缺陷，例如，無效突變，諸如編碼組成性活性 ROS1 激酶的 ROS1 缺失或 ROS1 嵌合基因座，確定來自胰腺癌或癌前細胞群的一個或多個細胞，或包括來自胰腺癌或癌前細胞群的一個或多個細胞的細胞群中的核酸序列，諸如基因組脫氧核糖核酸序列。

【0106】 在一些實施例中，提供了治療肝功能受損的受試者的病狀、減少肝功能受損的受試者的病狀的症狀、減輕肝功能受損的受試者的病狀的症狀、延緩肝功能受損的受試者的病狀的發作、或以藥學上其他方式解決肝功能受損的受試者的病狀之方法，該病狀選自非小細胞肺癌、乳頭狀甲狀腺癌、神經母細胞

瘤、胰腺癌、和結腸直腸癌，其與 ALK、ROS1、TrkA、TrkB、或 TrkC 下調缺陷相關，例如，透過識別 ALK、ROS1、TrkA、TrkB、或 TrkC 下調缺陷的無效突變（諸如 ALK、ROS1、TrkA、TrkB、或 TrkC 缺失），例如，在受試者的癌症或癌前細胞中的無效突變（諸如 ALK、ROS1、TrkA、TrkB、或 TrkC 缺失），並且將恩曲替尼或本文提供的醫藥組合物中的一種或多種投予該受試者。

【0107】 在一些實施例中，提供了治療肝功能受損的受試者的病狀、減少肝功能受損的受試者的病狀的症狀、減輕肝功能受損的受試者的病狀的症狀、延緩肝功能受損的受試者的病狀的發作、或以藥學上其他方式解決肝功能受損的受試者的病狀之方法，該病狀選自非小細胞肺癌、乳頭狀甲狀腺癌、神經母細胞瘤、胰腺癌、和結腸直腸癌，其與 ROS1 下調缺陷相關，例如，透過識別 ROS1 下調缺陷的無效突變（諸如 ROS1 缺失），例如，在受試者的癌症或癌前細胞中的無效突變（諸如 ROS1 缺失），並且將恩曲替尼或本文提供的一種或多種醫藥組合物投予該受試者。

【0108】 在一些實施例中，提供了用於治療肝功能受損的受試者的細胞增生性病徵的方法，該病症諸如但不限於良性前列腺增生、家族性腺瘤性息肉病、神經纖維瘤病、銀屑病、動脈粥樣硬化以及涉及血管平滑肌增生或新內膜形成的病狀，諸如血管成形術或外科手術後的再狹窄、肺纖維化、關節炎、腎小球腎炎、視網膜病變（包括糖尿病性視網膜病變和新生兒視網膜病變以及年齡相關的黃斑變性）、移植血管疾病（諸如血管或器官移植後可能發生的肢端肥大症和繼發於肢端肥大症的疾病以及其他其中涉及 IGF/IGF-1R 信號傳導的肥大性疾病，諸如纖維化肺部疾病）、與慢性或急性氧化應激或高氧引起的組織損傷有關的病理學、及其中涉及 IGF 水平升高或 IGF-1R 活性升高的代謝異常（諸如肥胖症）。

【0109】 在一些實施例中，提供了影響腫瘤血管生成和轉移抑制之方法。

【0110】 一些實施例提供了本文提供的一種或多種醫藥組合物在生產具有抗腫瘤活性的藥劑中之用途。

【0111】 在一些實施例中，本文提供的方法進一步包括使有需要的哺乳動物接受放療或化療方案，合併至少一種細胞生長抑製劑或細胞毒性劑。在一些實施例中，本文提供的方法進一步包括抑制 ALK 蛋白的活性，其包括將所述蛋白與有效量的恩曲替尼或本文提供的一種或多種醫藥組合物接觸。

【0112】 一些實施例提供了治療有需要的受試者的癌症之方法，該方法包括透過將有效量的恩曲替尼或本文提供的一種或多種醫藥組合物投予所述受試者，抑制所述受試者中 ALK、ROS1、TrkA、TrkB、或 TrkC 活性或其組合，其中，所述受試者肝功能受損。

【0113】 一些實施例提供了治療肝功能受損的受試者的腫瘤之方法，所述方法包括將有效量的恩曲替尼或本文提供的一種或多種醫藥組合物投予受試者。一些實施例提供了治療肝功能受損的受試者的腫瘤之方法，所述方法包括將有效量的恩曲替尼或本文提供的包括有效量的恩曲替尼的醫藥組合物投予受試者。

【0114】 一些實施例提供了治療肝功能受損的受試者的腫瘤之方法，其中，該腫瘤係由非小細胞肺癌、乳頭狀甲狀腺癌、神經母細胞瘤、胰腺癌或結腸直腸癌的存在引起的。一些實施例提供了其中，受試者中包括腫瘤的細胞中的一種或多種經檢測對表達 ALK、ROS1、TrkA、TrkB、或 TrkC 激酶中至少一種的基因的存在呈陽性之方法，或在所述受試者中包括腫瘤的細胞中的一種或多種表現出 ALK、ROS1、TrkA、TrkB、或 TrkC 激酶活性中的至少一種。

【0115】 一些實施例提供了其中，受試者中包括腫瘤的細胞中的一種或多種經檢測對至少一種基因重排呈陽性之方法，該基因重排包括表達 ALK、ROS1、TrkA、TrkB、或 TrkC 激酶中的至少一種的基因或其片段。一些實施例

提供了其中，細胞經檢測對 ROS1、TrkA、TrkB、或 TrkC 激酶中的至少一種呈陽性之方法。一些實施例提供了其中，細胞經檢測對 ROS1 激酶呈陽性之方法。一些實施例提供了其中，細胞經檢測對 TrkA、TrkB、和 TrkC 激酶中的至少一種呈陽性之方法。一些實施例提供了其中，細胞經檢測對 TrkA 激酶呈陽性之方法。一些實施例提供了其中，細胞經檢測對 TrkB 激酶呈陽性之方法。一些實施例提供了其中，細胞經檢測對 TrkC 激酶呈陽性之方法。

【0116】 一些實施例提供了治療肝功能受損的受試者的癌症之方法，該方法包括：(1) 檢測受試者中包括腫瘤的一種或多種細胞是否存在 ALK、ROS1、TrkA、TrkB、或 TrkC 激酶中的至少一種；(2) 將有效量的恩曲替尼或本文提供的一種或多種醫藥組合物投予該受試者。

【0117】 一些實施例提供了治療肝功能受損的受試者的癌症之方法，該方法包括：(1) 檢測受試者中包括腫瘤的一種或多種細胞是否存在 ALK、ROS1、TrkA、TrkB、或 TrkC 激酶中的至少一種分子改變；以及 (2) 將有效量的恩曲替尼或本文提供的一種或多種醫藥組合物投予該受試者。

【0118】 一些實施例提供了治療肝功能受損的受試者的癌症之方法，其中，所述受試者中的一種或多種癌細胞表達 ROS1、TrkA、TrkB、或 TrkC 激酶中的至少一種，該方法包括將有效量的恩曲替尼或本文提供的一種或多種醫藥組合物投予該受試者。

【0119】 一些實施例提供了一種治療患有癌症的受試者之方法，其中，來自所述受試者的腫瘤係 ROS1、TrkA、TrkB、或 TrkC 陽性，其組合，該方法包括將有效量的恩曲替尼或本文提供的一種或多種醫藥組合物投予該受試者，其中，該受試者肝功能受損。

【0120】 一些實施例提供了一種治療肝功能受損的癌症受試者之方法，其包括 (a) 獲得關於癌症受試者中至少一種標靶基因中存在至少一種基因改變的

知識，其中，該至少一種靶標基因選自 ALK1、BDNF、NGF、NGFR、NTF3、NTF4、ROS1、SORT1、NTRK1、NTRK2、和 NTRK3；(b) 基於對醫藥組合物有效治療在所述至少一種標靶基因中具有所述至少一種基因改變的癌症受試者的認識，選擇一種或多種本文提供的醫藥組合物作為對癌症受試者的治療；以及 (c) 將治療有效量的恩曲替尼或一種或多種所述醫藥組合物投予所述癌症受試者。

【0121】 一些實施例提供了一種治療肝功能受損的癌症受試者之方法，該方法包括將治療有效量的本文提供的一種或多種醫藥組合物投予所述癌症受試者，其中，在所述一種或多種醫藥組合物的所述投予之前，所述癌症受試者已知在選自 ALK1、BDNF、NGF、NGFR、NTF3、NTF4、ROS1、SORT1、NTRK1、NTRK2、和 NTRK3 的至少一種標靶基因中具有至少一種基因改變。

【0122】 一些實施例提供了一種治療肝功能受損的癌症受試者之方法，其中，已知在所述治療之前，所述受試者在至少一種標靶基因中具有至少一種基因改變，該方法包括將治療有效量的恩曲替尼或本文提供的一種或多種醫藥組合物投予所述癌症受試者，其中，所述至少一種標靶基因選自 ALK1、BDNF、NGF、NGFR、NTF3、NTF4、ROS1、SORT1、NTRK1、NTRK2、和 NTRK3。

【0123】 一方面，本文提供了治療肝功能受損的受試者的癌症之方法，該方法包括 (a) 從癌症受試者獲得生物學樣品中存在一種或多種分子改變的知識，其中，一種或多種分子改變透過包括一種或多種與 ALK、ROS1、TrkA、TrkB、和 TrkC 生物標誌物中的一種或多種結合的抗體的測定進行檢測；(b) 選擇化學治療劑作為癌症受試者的治療方法，其中，該測定檢測一種或多種分子改變的存在，並且其中，選擇的化學治療劑為本文提供的一種或多種醫藥組合物，或其藥學上可接受的鹽；以及 (c) 將治療有效量的一種或多種選擇的化學治療劑投予該癌症受試者。

【0124】 在另一方面，本文提供了用於選擇預測對治療方案的投予有反應的癌症受試者之方法，該方法包括 (a) 從癌症受試者獲得生物學樣品中存在一種或多種分子改變的知識，其中，一種或多種分子改變透過包括一種或多種與 ALK、ROS1、TrkA、TrkB、和 TrkC 生物標誌物中的一種或多種結合的抗體的測定進行檢測；以及 (b) 如果在生物標誌物中的一種或多種中檢測出一種或多種分子改變，則選擇該受試者為預測對治療方案的投予有反應，或如果在生物標誌物中未檢測出一種或多種分子改變，則選擇該受試者為預測對治療方案的投予無反應，並且其中，所述受試者肝功能受損。在根據本發明的該方面的方法中，該治療方案包括將治療有效量的恩曲替尼或本文提供的一種或多種醫藥組合物投予所選擇的受試者。

【0125】 在一些實施例中，鑑定肝功能受損的受試者的癌症或癌前細胞中 ALK、ROS1、TrkA、TrkB、或 TrkC 調節缺陷，諸如上調缺陷或下調缺陷，例如，無效突變，諸如編碼組成性活性 ALK、ROS1、TrkA、TrkB、或 TrkC 激酶的 ALK、ROS1、TrkA、TrkB、或 TrkC 缺失或 ALK、ROS1、TrkA、TrkB、或 TrkC 嵌合基因座，包括測定來自癌或癌前細胞群的細胞提取物中的 ALK、ROS1、TrkA、TrkB、或 TrkC 活性。在一些實施例中，鑑定肝功能受損的受試者的癌症或癌前細胞中 ALK、ROS1、TrkA、TrkB、或 TrkC 調節缺陷，諸如上調缺陷或下調缺陷，例如，無效突變，諸如編碼組成性活性 ALK、ROS1、TrkA、TrkB、或 TrkC 激酶的 ALK、ROS1、TrkA、TrkB、或 TrkC 缺失或 ALK、ROS1、TrkA、TrkB、或 TrkC 嵌合基因座，包括測定來自癌或癌前細胞群的 RNA 群中 ALK、ROS1、TrkA、TrkB、或 TrkC 轉錄本的累積。在一些實施例中，鑑定肝功能受損的受試者的癌症或癌前細胞中 ALK、ROS1、TrkA、TrkB、或 TrkC 調節缺陷，諸如上調缺陷或下調缺陷，例如，無效突變，諸如編碼組成性活性 ALK、ROS1、TrkA、TrkB、或 TrkC 激酶的 ALK、ROS1、TrkA、TrkB、或 TrkC

缺失或 ALK、ROS1、TrkA、TrkB、或 TrkC 嵌合基因座，確定來自癌或癌前細胞群的一個或多個細胞，或包括來自癌或癌前細胞群的一個或多個細胞的細胞群中的核酸序列，諸如基因組脫氧核糖核酸序列。

【0126】 在一些實施例中，鑑定肝功能受損的受試者的癌症或癌前胰腺細胞中 ALK、ROS1、TrkA、TrkB、或 TrkC 調節缺陷，諸如上調缺陷或下調缺陷，例如，無效突變，諸如編碼組成性活性 ALK、ROS1、TrkA、TrkB、或 TrkC 激酶的 ALK、ROS1、TrkA、TrkB、或 TrkC 缺失或 ALK、ROS1、TrkA、TrkB、或 TrkC 嵌合基因座，包括測定來自胰腺癌或癌前細胞群的細胞提取物中的 ALK、ROS1、TrkA、TrkB、或 TrkC 活性。在一些實施例中，鑑定肝功能受損的受試者的癌症或癌前胰腺細胞中 ALK、ROS1、TrkA、TrkB、或 TrkC 調節缺陷，諸如上調缺陷或下調缺陷，例如，無效突變，諸如編碼組成性活性 ALK、ROS1、TrkA、TrkB、或 TrkC 激酶的 ALK、ROS1、TrkA、TrkB、或 TrkC 缺失或 ALK、ROS1、TrkA、TrkB、或 TrkC 嵌合基因座，包括測定來自胰腺癌或癌前細胞群的 RNA 群中 ALK、ROS1、TrkA、TrkB、或 TrkC 轉錄本的累積。在一些實施例中，鑑定肝功能受損的受試者的癌症或癌前胰腺細胞中 ALK、ROS1、TrkA、TrkB、或 TrkC 調節缺陷，諸如上調缺陷或下調缺陷，例如，無效突變，諸如編碼組成性活性 ALK、ROS1、TrkA、TrkB、或 TrkC 激酶的 ALK、ROS1、TrkA、TrkB、或 TrkC 缺失或 ALK、ROS1、TrkA、TrkB、或 TrkC 嵌合基因座，確定來自胰腺癌或癌前細胞群的一個或多個細胞，或包括來自癌或癌前細胞群的一個或多個細胞的細胞群中的核酸序列，諸如基因組脫氧核糖核酸序列。

【0127】 一些實施例提供了治療有需要的受試者的癌症之方法，該方法包括透過將本文提供的醫藥組合物投予所述受試者，抑制所述受試者中 ALK、ROS1、TrkA、TrkB、或 TrkC 活性或其組合，該醫藥組合物包括有效量的恩曲

替尼，並且其中，所述受試者肝功能受損。

【0128】 一些實施例提供了治療肝功能受損的受試者的非小細胞肺癌、乳頭狀甲狀腺癌、神經母細胞瘤、胰腺癌或結腸直腸癌之方法，該方法包括將本文提供的醫藥組合物投予所述受試者，該醫藥組合物包括有效量的恩曲替尼。

【0129】 一些實施例提供了治療受試者的腫瘤之方法，其中，該腫瘤係由非小細胞肺癌、乳頭狀甲狀腺癌、神經母細胞瘤、胰腺癌或結腸直腸癌的存在引起的。一些實施例提供了其中，受試者中包括腫瘤的細胞中的一種或多種經檢測對表達 ALK、ROS1、TrkA、TrkB、或 TrkC 激酶中至少一種的基因的存在呈陽性之方法，或在所述受試者中包括腫瘤的細胞中的一種或多種表現出 ALK、ROS1、TrkA、TrkB、或 TrkC 激酶活性中的至少一種。

【0130】 一些實施例提供了其中，受試者中包括腫瘤的細胞中的一種或多種經檢測對至少一種基因重排呈陽性之方法，該基因重排包括表達 ALK、ROS1、TrkA、TrkB、或 TrkC 激酶中的至少一種的基因或其片段。一些實施例提供了其中，細胞經檢測對 ROS1、TrkA、TrkB、或 TrkC 激酶中的至少一種呈陽性之方法。一些實施例提供了其中，細胞經檢測對 ROS1 激酶呈陽性之方法。一些實施例提供了其中，細胞經檢測對 TrkA、TrkB、和 TrkC 激酶中的至少一種呈陽性之方法。一些實施例提供了其中，細胞經檢測對 TrkA 激酶呈陽性之方法。一些實施例提供了其中，細胞經檢測對 TrkB 激酶呈陽性之方法。一些實施例提供了其中，細胞經檢測對 TrkC 激酶呈陽性之方法。

【0131】 一些實施例提供了治療受試者的癌症之方法，該方法包括：(1) 檢測受試者中包括腫瘤的一種或多種細胞是否存在 ALK、ROS1、TrkA、TrkB、或 TrkC 激酶中的至少一種；以及 (2) 如果所述一種或多種細胞經檢測對 ALK、ROS1、TrkA、TrkB、或 TrkC 激酶中的至少一種呈陽性，則將本文提供的醫藥組合物投予該受試者，該醫藥組合物包括有效量的恩曲替尼，並且其中，

該受試者肝功能受損。

【0132】 一些實施例提供了治療受試者的癌症之方法，該方法包括：(1) 檢測受試者中包括腫瘤的一種或多種細胞是否存在 ROS1、TrkA、TrkB、或 TrkC 激酶中的至少一種；以及 (2) 如果所述一種或多種細胞經檢測對 ROS1、TrkA、TrkB、或 TrkC 激酶中的至少一種呈陽性，則將本文提供的醫藥組合物投予該受試者，該醫藥組合物包括有效量的恩曲替尼，並且其中，該受試者肝功能受損。

【0133】 一些實施例提供了治療受試者的癌症之方法，其中，所述受試者中的一種或多種癌細胞表達 ROS1、TrkA、TrkB、或 TrkC 激酶中的至少一種，並且其中，所述受試者肝功能受損，該方法包括將本文提供的醫藥組合物投予該受試者，該醫藥組合物包括有效量的恩曲替尼。

【0134】 一些實施例提供了一種治療患有癌症的受試者之方法，其中，來自所述受試者的腫瘤係 ALK、ROS1、TrkA、TrkB、或 TrkC 陽性，或其組合，並且其中，所述受試者肝功能受損，該方法包括將本文提供的醫藥組合物投予該受試者，該醫藥組合物包括有效量的恩曲替尼。

【0135】 一些實施例提供了一種治療患有 ALK、ROS1、TrkA、TrkB、或 TrkC 陽性或其組合的癌症的受試者之方法，其中，所述受試者肝功能受損，該方法包括將本文提供的醫藥組合物投予該受試者，該醫藥組合物包括有效量的恩曲替尼。

【0136】 一些實施例提供了一種治療癌症受試者之方法，該方法包括 (a) 獲得關於癌症受試者中至少一種標靶基因中存在至少一種基因改變的知識，其中，該至少一種靶標基因選自 ALK1、BDNF、NGF、NGFR、NTF3、NTF4、ROS1、SORT1、NTRK1、NTRK2、和 NTRK3；以及 (b) 將本文提供的醫藥組合物投予所述癌症受試者，所述醫藥組合物包括治療有效量的恩曲替尼；並且其中，所述癌症受試者肝功能受損。

【0137】 一些實施例提供了一種治療癌症受試者的方法，該方法包括將本文提供的醫藥組合物投予所述癌症受試者，該醫藥組合物包括治療有效量的恩曲替尼，其中，在所述醫藥組合物的所述投予之前，所述癌症受試者已知在選自 ALK1、BDNF、NGF、NGFR、NTF3、NTF4、ROS1、SORT1、NTRK1、NTRK2、和 NTRK3 的至少一種標靶基因中具有至少一種基因改變，並且其中，所述受試者肝功能受損。

【0138】 一些實施例提供了一種治療受試者的癌症之方法，該方法包括將本文提供的醫藥組合物投予所述癌症患者，該醫藥組合物包括治療有效量的恩曲替尼，所述癌症受試者已知肝功能受損並且已知在選自 ALK1、BDNF、NGF、NGFR、NTF3、NTF4、ROS1、SORT1、NTRK1、NTRK2、和 NTRK3 的至少一種標靶基因中具有至少一種基因改變。

【0139】 一些實施例提供了一種治療癌症受試者之方法，其中，已知所述癌症受試者肝功能受損並且已知在至少一種標靶基因中具有至少一種基因改變，該方法包括將醫藥組合物投予所述癌症患者，該醫藥組合物包括治療有效量的恩曲替尼，並且其中，所述標靶基因選自 ALK1、BDNF、NGF、NGFR、NTF3、NTF4、ROS1、SORT1、NTRK1、NTRK2、和 NTRK3。

【0140】 一些實施例提供了一種治療癌症受試者之方法，其中，在所述治療之前已知所述癌症受試者肝功能受損並且已知在至少一種標靶基因中具有至少一種基因改變，該方法包括將本文提供的醫藥組合物投予所述癌症患者，該醫藥組合物包括治療有效量的恩曲替尼，並且其中，所述標靶基因選自 ALK1、BDNF、NGF、NGFR、NTF3、NTF4、ROS1、SORT1、NTRK1、NTRK2、和 NTRK3。

【0141】 一些實施例提供了一種治療癌症受試者的方法，該方法包括將本文提供的醫藥組合物投予所述癌症受試者，該醫藥組合物包括治療有效量的恩曲替尼，並且其中，在將所述醫藥組合物投予所述受試者之前，所述受試者已知

肝功能受損並且已知在選自 ALK1、BDNF、NGF、NGFR、NTF3、NTF4、ROS1、SORT1、NTRK1、NTRK2、和 NTRK3 的至少一種標靶基因中具有至少一種基因改變。

【0142】 一些實施例提供了一種治療癌症受試者之方法，該方法包括 (a) 獲得關於在選自 ALK1、BDNF、NGF、NGFR、NTF3、NTF4、ROS1、SORT1、NTRK1、NTRK2、和 NTRK3 的至少一種標靶基因中存在至少一種基因改變的知識；以及 (b) 將本文提供的醫藥組合物投予所述受試者，所述醫藥組合物包括治療有效量的恩曲替尼，並且其中，所述受試者肝功能受損。

【0143】 一些實施例提供了本文所述的任何方法，其中，該受試者或受試者患有癌症並且該癌症選自非小細胞肺癌、乳頭狀甲狀腺癌、神經母細胞瘤、胰腺癌、和結腸直腸癌中的至少一種。一些實施例提供了本文所述的任何方法，其中，該受試者或受試者患有非小細胞肺癌。一些實施例提供了本文所述的任何方法，其中，該受試者或受試者患有乳頭狀甲狀腺癌。一些實施例提供了本文所述的任何方法，其中，該受試者或受試者患有神經母細胞瘤。一些實施例提供了本文所述的任何方法，其中，該受試者或受試者患有胰腺癌。一些實施例提供了本文所述的任何方法，其中，該受試者或受試者患有結腸直腸癌。

【0144】 在一些實施例中，本文所述的方法進一步包括將一定量的抗癌治療劑或姑息劑投予哺乳動物，其量合在一起有效地治療所述異常細胞生長。在一些此等實施例中，一種或多種抗癌治療劑選自抗腫瘤劑、抗血管生成劑、訊息轉導抑製劑、和抗增殖劑，其量合在一起有效地治療所述異常細胞生長。

【0145】 在其他實施例中，本文所述的用途包括本文提供的一種或多種醫藥組合物合併選自抗腫瘤劑、抗血管生成劑、訊息轉導抑製劑、和抗增殖劑的一種或多種物質之用途。

【0146】 在一些實施例中，本文所述的醫藥組合物適用於與選自抗腫瘤

劑、抗血管生成劑、訊息轉導抑制劑、和抗增殖劑的一種或多種物質合併使用。

【0147】 本文提供的醫藥組合物的每個實施例可以與本文描述的醫藥組合物的一個或多個其他實施例組合，該其他實施例與與之組合的一個或多個實施例沒有矛盾。

【0148】 當使用合併療法時，可以與本文提供的醫藥組合物順序或同時投予一種或多種其他製劑。在一些實施例中，在投予本文提供的醫藥組合物之前，將另外的製劑投予哺乳動物（例如，人）。在一些實施例中，在投予本文提供的醫藥組合物之後，將另外的製劑投予哺乳動物。在一些實施例中，在投予本文提供的醫藥組合物的同時，將另外的製劑投予哺乳動物（例如，人）。

【0149】 一些實施例還涉及用於治療哺乳動物中異常細胞生長的醫藥組合物，該哺乳動物包括人，該醫藥組合物包括一定量的本文提供的包括恩曲替尼合併一種或多種（優選一種至三種）抗癌劑的醫藥組合物，該抗癌劑選自由抗血管生成劑和訊息轉導抑制劑及藥學上可接受的載體組成的組，其中，當將恩曲替尼與抗癌劑合併在一起使用時，其量對治療所述異常細胞生長具有治療效果，並且其中，哺乳動物肝功能受損。

【0150】 在一些實施例中，與本文所述的醫藥組合物一起使用的抗癌劑為抗血管生成劑（例如，阻止腫瘤發展新血管之藥物）。抗血管生成劑的實例包括，例如，VEGF 抑制劑、VEGFR 抑制劑、TIE-2 抑制劑、PDGFR 抑制劑、血管生成素抑制劑、PKC- β 抑制劑、COX-2（環加氧酶 II）抑制劑、整合素（ α -v/ β -3）、MMP-2（基質金屬蛋白酶 2）抑制劑、和 MMP-9（基質金屬蛋白酶 9）抑制劑。較佳的抗血管生成劑包括舒尼替尼（Sutent®）、貝伐珠單抗（Avastin®）、阿昔替尼（AG 13736）、SU 14813（Pfizer）、和 AG 13958（Pfizer）。

【0151】 其他抗血管生成劑包括瓦他拉尼（CGP 79787）、索拉非尼（Nexavar®）、pegaptanib octasodium（Macugen®）、凡德他尼（Zactima®）、PF-

0337210 (Pfizer)、SU 14843 (Pfizer)、AZD 2171 (AstraZeneca)、雷珠單抗 (Lucentis®)、Neovastat® (AE 941)、四硫代鉬酸鹽 (Coprexa®)、AMG 706 (Amgen)、VEGF Trap (AVE 0005)、CEP 7055 (Sanofi-Aventis)、XL 880 (Exelixis)、替拉替尼 (BAY 57-9352)、和 CP-868,596 (Pfizer)。

【0152】 其他抗血管生成劑包括 enzastaurin (LY 317615)、米哌妥林 (CGP 41251)、periposine (KRX 0401)、替普瑞酮 (Selbex®)、和 UCN 01 (Kyowa Hakko)。

【0153】 可以與本文所述的一種或多種醫藥組合物一起使用的抗血管生成劑的其他實例包括塞來昔布 (Celebrex®)、帕瑞昔布 (Dynastat®)、德拉昔布 (SC 59046)、羅美昔布 (Preige®)、伐地昔布 (Bextra®)、羅非考昔 (Vioxx®)、艾拉莫德 (Careram®)、IP 751 (Invedus)、SC-58125 (Pharmacia)、和依托考昔 (Arcoxia®)。

【0154】 其他抗血管生成劑包括依昔舒林 (Aptosyn®)、雙水楊酸 (Amigesic®)、二氟尼柳 (Dolobid®)、伊布洛芬 (Motrin®)、酮洛芬 (Orudis®)、萘丁美酮 (Relafen®)、吡羅昔康 (Feldene®)、萘普生 (Aleve®, Naprosyn®)、雙氯芬酸 (Voltaren®)、吲哚美辛 (Indocin®)、舒林酸 (Clinoril®)、托美丁 (Tolectin®)、依托度酸 (Lodine®)、酮咯酸 (Toradol®)、和奧沙普嗪 (Daypro®)。

【0155】 其他抗血管生成劑包括ABT 510 (Abbott)、阿雷司他 (TMI 005)、AZD 8955 (AstraZeneca)、茚達特羅 (Metastat®)、和 PCK 3145 (Procyon)。

【0156】 其他抗血管生成劑包括阿維 A (Neotigason®)、plitidepsin (Aplidine®)、cilengtide (EMD 121974)、康普瑞丁 A4 (CA4P)、芬維A胺 (4 HPR)、常山酮 (Tempostatin®)、Panzem® (2-甲氧基雌二醇)、PF-03446962 (Pfizer)、瑞馬司他 (BMS 275291)、卡妥索單抗 (Removab®)、來那度胺 (Revlimid®)、角鯊胺 (EVIZON®)、沙利度胺 (Thalomid®)、Ukrain® (NSC 631570)、Vitaxin® (MEDI 522)、和唑來膦酸 (Zometa®)。

【0157】 在一些實施例中，該抗癌劑係所謂的訊息轉導抑制劑（例如，抑制控制分子在細胞內傳達控制細胞生長、分化和存活的基本過程的手段）。訊息轉導抑制劑包括小分子、抗體和反義分子。訊息轉導抑制劑包括，例如，激酶抑制劑（例如，酪氨酸激酶抑制劑或絲氨酸/蘇氨酸激酶抑制劑）和細胞週期抑制劑。更具體而言，訊息轉導抑制劑包括，例如，ALK 抑制劑、ROS1 抑制劑、TrkA 抑制劑、TrkB 抑制劑、TrkC 抑制劑、法呢基蛋白轉移酶抑制劑、EGF 抑制劑、ErbB-1 (EGFR)、ErbB-2、pan erb、IGF1R 抑制劑、MEK、c-Kit 抑制劑、FLT-3 抑制劑、K-Ras 抑制劑、PI3 激酶抑制劑、JAK 抑制劑、STAT 抑制劑、Raf 激酶抑制劑、Akt 抑制劑、mTOR 抑制劑、P70S6 激酶抑制劑、WNT 途徑抑制劑及所謂的多靶向激酶抑制劑。

【0158】 優選的訊息轉導抑制劑包括吉非替尼 (Iressa®)、西妥昔單抗 (Erbix®)、厄洛替尼 (Tarceva®)、曲妥珠單抗 (Herceptin®)、舒尼替尼 (Sutent®)、伊馬替尼 (Gleevec®)、和 PD325901。

【0159】 可以與本文提供的一種或多種醫藥組合物結合使用的訊息轉導抑制劑的另外的實例包括 BMS 214662 (Bristol-Myers Squibb)、洛那法尼 (Sarasar®)、培利曲索 (AG 2037)、馬妥珠單抗 (EMD 7200)、尼妥珠單抗 (TheraCIM h-R3®)、帕尼單抗 (Vectibix®)、凡德他尼 (Zactima®)、帕唑帕尼 (SB 786034)、ALT 110 (Alteris Therapeutics)、BIBW 2992 (Boehringer Ingelheim)、和 Cervene® (TP 38)。

【0160】 訊息轉導抑制劑的其他實例包括 PF-2341066 (Pfizer)、PF-299804 (Pfizer)、卡奈替尼 (CI 1033)、帕妥珠單抗 (Omnitarg®)、拉帕替尼 (Tykerb®)、pelitinib (EKB 569)、米替福 (Miltefosin®)、BMS 599626 (Bristol-Myers Squibb)、Lapuleucel-T (Neuvenge®)、NeuVax® (E75 癌症疫苗)、Osidem® (IDM 1)、木利替尼 (TAK-165)、CP-724,714 (Pfizer)、帕尼單抗 (Vectibix®)、拉帕替尼

(Tycerb®)、PF-299804 (Pfizer)、培利替尼 (EKB 569)、和帕妥珠單抗 (Omnitarg®)。

【0161】 訊息轉導抑制劑的其他實例包括 ARRY 142886 (Array Biopharm)、依維莫司 (Certican®)、佐他莫司 (Endeavor®)、替西羅莫司 (Torisel®)、AP 23573 (ARIAD)、和 VX 680 (Vertex)。

【0162】 另外，其他訊息轉導抑制劑包括 XL 647 (Exelixis)、索拉非尼 (Nexavar®)、LE-AON (喬治敦大學)、和 GI-4000 (GlobeImmune)。

【0163】 其他訊息轉導抑制劑包括 ABT 751 (Abbott)、夫拉平度 (flavopiridol)、BMS 387032 (Bristol Myers)、EM 1421 (Erimos)、indisulam (E 7070)、seliciclib (CYC 200)、BIO 112 (One Bio)、BMS 387032 (Bristol-Myers Squibb)、PD 0332991 (Pfizer)、AG 024322 (Pfizer)、LOXO-101 (Loxo Oncology)、克唑替尼、和塞瑞替尼。

【0164】 在一些實施例中，本文提供的醫藥組合物與經典抗腫瘤劑一起使用。經典的抗腫瘤藥包括但不限於激素調節劑，諸如激素、抗激素、雄激素激動劑、雄激素拮抗劑和抗雌激素治療劑、組蛋白脫乙酰基酶 (HDAC) 抑制劑、基因沉默劑或基因活化劑、核糖核酸酶、蛋白質組學、拓撲異構酶 I 抑制劑、喜樹鹼衍生物、拓撲異構酶 II 抑制劑、烷基化劑、抗代謝物、聚 (ADP-核糖) 聚合酶-1 (PARP-1) 抑制劑、微管蛋白抑制劑、抗生素、植物衍生的紡錘體抑制劑、鉑配位化合物、基因治療劑、反義寡核苷酸、血管靶向劑 (VTA)、和他汀類藥物。

【0165】 與本文提供的一種或多種醫藥組合物，任選地與一種或多種其他藥物聯合治療的經典抗腫瘤藥的實例包括但不限於糖皮質激素，諸如地塞米松、潑尼松、潑尼松龍、甲基潑尼松龍、氫化可的松，和孕激素，諸如甲羥孕酮、醋酸甲孕酮 (Megace)、米非司酮 (RU-486)、選擇性雌激素受體調節劑 (SERM，

諸如他莫昔芬、雷洛昔芬、拉索非芬、阿非西芬、阿佐昔芬、苯卓昔芬、菲斯米芬、奧美昔芬、奧培米芬、替米利芬、托瑞米芬、曲洛司坦、CHF 4227 (Cheisi)、選擇性雌激素受體下調劑 (SERD；諸如氟維司群)、依西美坦 (Aromasin)、阿那曲唑 (Arimidex)、阿他美坦、法曲唑、來曲唑 (Femara)、促性腺激素釋放激素 (GnRH；也通常稱為促黃體激素釋放激素 [LHRH]) 激動劑、諸如布舍瑞林 (Suprefact)、戈舍瑞林 (Zoladex)、亮丙瑞林 (Lupron) 和曲普瑞林 (Trelstar)、阿巴瑞克 (Plenaxis)、比卡魯胺 (Casodex)、環丙氯地孕酮、氟他胺 (Eulexin)、甲地孕酮、尼魯米特 (Nilandron) 和奧沙特隆、度他雄胺、依普列特、非那雄胺、鋸葉棕提取物、PHL 00801、阿巴瑞克、戈舍瑞林、亮丙瑞林、曲普瑞林、比卡魯胺、他莫昔芬、依西美坦、阿那曲唑、法屈唑、福美司坦、來曲唑、及其組合。

【0166】 與本文提供的醫藥組合物組合使用的經典抗腫瘤藥的其他實例包括但不限於辛辣苯二甲酰異脛脲酸 (SAHA, Merck Inc./Aton Pharmaceuticals)、縮酚酸肽 (FR901228 或 FK228)、G2M-777、MS-275、新戊酰氧基甲基丁酸酯和 PXD-101；Onconase (豹蛙酶)、PS-341 (MLN-341)、Velcade (硼替佐米)、9-氨基喜樹鹼、貝洛替康、BN-80915 (Roche)、喜樹鹼、二氟替康、依替卡林、依地加康 (Daiichi)、吉美替康、10-羥基喜樹鹼、伊立替康HCl (Camptosar)、魯托替康、奧曲霉素 (魯比替康, Supergen)、SN-38、托泊替康、喜樹鹼、10-羥基喜樹鹼、9-氨基喜樹鹼、伊立替康、SN-38、依達美林、托泊替康、阿柔比星、紫杉醇、氨蔡非特、氨柔比星、安娜美素、柔紅黴素、阿霉素、依沙蘆星、表柔比星、依托泊苷、伊達比星、加拉比星、羥基脲、奈莫柔比星、諾萬隆 (米托蒽醌)、吡柔比星、匹克蒽酮、基苳肼、蝴蝶霉素、索布佐生、他氟泊苷、戊柔比星、Zinecard (右雷佐生)、芥菜氮氧化物、環磷酰胺、AMD-473、六甲蜜胺、AP-5280、阿帕奇醌、溴霉素、苯達莫司汀、白消安、卡波醌、卡莫司汀、苯丁酸氮芥、達卡巴嗪、雌莫司汀、福莫司汀、葡磷酰胺、異環磷酰胺、KW-2170、洛莫

斯汀、馬磷酰胺、氮芥、美法崙、二溴甘露醇、米託內醇、絲裂黴素 C、米托蒽醌、尼莫斯汀、雷莫司汀、替莫唑胺、噻替哌、以及鉑配位的烷基化化合物，諸如順鉑、對鉑（卡鉑）、依鉑、洛巴鉑、奈達鉑、Eloxatin（奧沙利鉑，Sanofi）、鏈脲黴素、沙鉑、及其組合。

【0167】 在一些實施例中，本文提供的醫藥組合物與以下一起使用：二氫葉酸還原酶抑制劑（諸如甲氨蝶呤和 NeuTrexin（三甲曲沙））、嘌呤拮抗劑（諸如，6-巯基嘌呤核糖苷、巯基嘌呤、6-硫鳥嘌呤、克拉屈濱、氯法拉濱（Clolar）、氟達拉濱、奈拉濱和雷替曲塞）、嘧啶拮抗劑（諸如 5-氟尿嘧啶（5-FU）、阿利姆他（培美曲塞二鈉，LY231514，MTA）、卡培他濱（Xeloda®）、阿糖胞苷、Gemzar®（吉西他濱，Eli Lilly）、Tegafur（UFT Orzel 或 Uforal，包括替加氟、吉美他汀和 otostat 的 TS-1 組合）、多西氟利定、卡莫呋、阿糖胞苷（包括阿昔膦酸、硬脂酸磷酸鹽，緩釋和脂質體形式）、恩西他濱、5-氮雜胞苷（Vidaza）、地西他濱，和乙炔基胞苷）、和其他抗代謝物，諸如氟鳥氨酸、羥基脲、亞葉酸鈣、去甲蝶呤（Thymitaq）、三氮平、曲美沙酯、N-(5-[N-(3,4-二氫-2-甲基-4-氧代喹啉-6-基甲基)-N-甲基氨基]-2-噻吩甲酰)-L-谷氨酸、AG-014699 (Pfizer Inc.)、ABT-472 (Abbott Laboratories)、INO-1001 (Inotek Pharmaceuticals)、KU-0687 (KuDOS Pharmaceuticals)、和 GPI 18180 (Guilford Pharm Inc)、及其組合。

【0168】 與本文提供的一種或多種醫藥組合物（任選地與一種或多種其他藥物）組合使用的經典抗腫瘤細胞毒藥物的其他實例包括但不限於 Abraxane (Abraxis BioScience, Inc.)、巴他布林 (Amgen)、EPO 906 (Novartis)、長春氟寧 (Bristol-Myers Squibb Company)、放線菌素 D、博萊黴素、絲裂黴素 C、新卡他汀 (Zinostatin)、長春鹼、長春新鹼、長春地辛、長春瑞濱 (Navelbine)、多西他賽 (Taxotere)、紫杉醇（包括Taxoprexin a DHA/紫杉醇共軛物）、順鉑、卡鉑、奈達鉑、奧沙利鉑 (Eloxatin)、沙特拉鉑、坎普托沙爾、卡培他濱 (Xeloda)、奧沙

利鉑 (Eloxatin)、阿立維甲酸、Canfosfamide (Telcyta®)、DMXAA (Antisoma)、伊班膦酸、L-天冬酰胺酶、培加帕酶 (Oncaspar®)、Efaproxiral (Efaproxyn®-放療)、貝沙羅汀 (Targretin®)、Tesmifene (DPPE-增強細胞毒素的功效)、Theratope® (Biomira)、Tretinoin (Vesanoid®)、替拉扎明 (Trizaone®)、莫特沙芬釐 (Xcytrin®) Cotara® (mAb)、和 NBI-3001 (Protox Therapeutics)、聚谷氨酸-紫杉醇 (Xyotax®)、及其組合。

【0169】 與本文提供的一種或多種醫藥組合物(任選地與一種或多種其他藥物)組合治療的經典抗腫瘤藥的其他實例包括但不限於 Advexin (ING 201)、TNFerade (GeneVec, 對放療有反應的一種或多種表達 TNFalpha)、RB94 (貝勒大學貝勒醫學院)、Genasense (Oblimersen, Genta)、Combretastatin A4P (CA4P)、Oxi-4503、AVE-8062、ZD-6126、TZZ-1027、阿托伐他汀 (Lipitor, Pfizer Inc)、普伐他汀 (Pravachol, Bristol-Myers Squibb)、洛伐他汀 (Mevacor, Merck Inc.)、辛伐他汀 (Zocor, Merck Inc.)、氟伐他汀 (Lescol, Novartis)、西立伐他汀 (Baycol, Bayer)、瑞舒伐他汀 (Crestor, AstraZeneca)、洛伐他汀、菸酸 (Advicor, Kos Pharmaceuticals)、Caduet、立普妥、托徹普、及其組合。

【0170】 一些實施例涉及一種治療需要該治療的人的乳腺癌的方法，其中，該人肝功能受損。在一些實施例中，該方法包括，例如，將一定量的本文提供的一種或多種醫藥組合物與一種或多種(優選為一種至三種)抗癌劑組合投予所述人，該抗癌劑選自曲妥珠單抗、他莫昔芬、多西他賽、紫杉醇、卡培他濱、吉西他濱、長春瑞濱、依西美坦、來曲唑、和阿那曲唑。

【0171】 一些實施例提供了通過將一定量的本文提供的一種或多種醫藥組合物與一種或多種(優選為一種至三種)抗癌劑組合投予需要該治療的哺乳動物(諸如人)的治療結腸直腸癌的方法，其中，哺乳動物肝功能受損。特定抗癌劑的實例包括輔助化療中通常使用的那些藥，諸如 FOLFOX，5-氟尿嘧啶 (5-

FU) 或卡培他濱 (Xeloda)、亞葉酸鈣、和奧沙利鉑 (Eloxatin) 的組合。特定抗癌劑的其他實例包括通常用於轉移性疾病的化療的那些，諸如 FOLFOX 或 FOLFOX 與貝伐單抗 (Avastin) 的組合；以及 FOLFIRI，5-FU 或卡培他濱、亞葉酸鈣、和伊立替康 (Camptosar) 的組合。其他實例包括 17-DMAG、ABX-EFR、AMG-706、AMT-2003、ANX-510 (CoFactor)、aplidine (plitidepsin, Aplidin)、Aroplatin、阿西替尼 (AG-13736)、AZD-0530、AZD-2171、卡介苗 (BCG)、貝伐珠單抗 (Avastin)、BIO-117、BIO-145、BMS-184476、BMS-275183、BMS-528664、硼替佐米 (Velcade)、C-1311 (Symadex)、莫坎妥珠單抗、卡培他 (Xeloda)、西妥昔單抗 (Erbix)、氯法拉濱 (Clofarex)、CMD-193、康普立停、Cotara、CT-2106、CV-247、地西他濱 (Dacogen)、E-7070、E-7820、依地卡林、EMD-273066、恩扎他林 (LY-317615) 埃博霉素 B (EPO-906)、厄洛替尼 (Tarceva)、黃酮哌啶醇、GCAN-101、吉非替尼 (Iressa)、huA33、huC242-DM4、伊馬替尼 (Gleevec)、indisulam、ING-1、伊立替康 (CPT-11, Camptosar) ISIS 2503、伊沙匹隆、拉帕替尼 (Tykerb)、馬帕木單抗 (HGS-ETR1)、MBT-0206、MEDI-522 (Abregrin)、絲裂黴素、MK-0457 (VX-680)、MLN-8054、NB-1011、NGR-TNF、NV-1020、奧利莫森 (Genasense, G3139)、OncoVex、ONYX 015 (CI-1042)、奧沙利鉑 (Eloxatin)、帕尼單抗 (ABX-EGF, Vectibix)、pelitinib (EKB-569)、培美曲塞 (Alimta)、PD-325901、PF-0337210、PF-2341066、RAD-001 (Everolimus)、RAV-12、白藜蘆醇、Rexin-G、S-1 (TS-1)、seliciclib、SN-38 脂質體、司他葡萄糖酸鈉 (SSG)、索拉非尼 (Nexavar)、SU-14813、舒尼替尼 (Sutent)、西羅莫司 (CCI 779)、四硫鉬酸鹽、沙利度胺、TLK-286 (Telcyta)、托普樂肯 (Hycamtin)、曲貝替定 (Yondelis)、瓦他拉尼 (PTK-787)、伏立諾他 (SAHA, Zolinza)、WX-UK1、和 ZYC300，其中，活性劑的量以及抗癌劑的組合量可有效治療結腸直腸癌。

【0172】 一些實施例提供了用於在需要該治療的人中治療腎細胞癌的方

法，包括將一定量的本文提供的醫藥組合物與選自以下的一種或多種（優選為一種至三種）抗癌劑組合投予所述人：卡培他濱 (Xeloda)、干擾素 α 、白介素-2、貝伐珠單抗 (Avastin)、吉西他濱 (Gemzar)、沙利度胺、西妥昔單抗 (Erbix)、瓦他拉尼 (PTK-787)、索坦、AG-13736、SU-11248、Tarceva、Ireessa、拉帕替尼、和格列衛，其中，活性劑的量與抗癌劑的組合的量可有效治療腎細胞癌，並且其中，人肝功能受損。

【0173】 一些實施例提供了用於在需要該治療的人中治療黑色素瘤的方法，包括將一定量的本文提供的醫藥組合物與選自以下的一種或多種（優選為一種至三種）抗癌劑組合投予所述人：干擾素 α 、白介素-2、替莫唑胺 (Temodar)、多西他賽 (Taxotere)、紫杉醇、達卡巴嗪 (DTIC)、卡莫司汀 (也稱為 BCNU)、順鉑、長春鹼、他莫昔芬、PD-325901、阿昔替尼、貝伐珠單抗 (Avastin)、沙利度胺、索拉非尼、瓦他拉尼 (PTK-787)、索坦、CpG-7909、AG-13736、Ireessa、拉帕替尼、和格列衛，其中，本文提供的醫藥組合物的量與抗癌劑的量一起可有效治療黑色素瘤，並且其中，人肝功能受損。

【0174】 一些實施例提供了用於在需要該治療的人中治療肺癌的方法，包括將一定量的本文提供的醫藥組合物與選自以下的一種或多種（優選為一種至三種）抗癌劑組合投予所述人：卡培他濱 (Xeloda)、貝伐珠單抗 (Avastin)、吉西他濱 (Gemzar)、多西他賽 (Taxotere)、紫杉醇、培美曲塞二鈉 (Alimta)、Tarceva、Ireessa、長春瑞濱、伊立替康、依托泊苷、長春鹼、和 Paraplatin (卡鉑)，其中，活性劑的量與抗癌劑組合的量一起可有效治療肺癌，並且其中，人肝功能受損。

【0175】 一些實施例提供了一種醫藥組合物，該醫藥組合物包括治療有效量的恩曲替尼與一種或多種化學治療劑或放射療法，諸如通常用於治療癌症、緩解癌症的症狀或預防或延遲癌症發作的放射療法。此等藥劑可以包括但不限於

抗激素劑(諸如抗雌激素、抗雄激素、和芳香酶抑制劑)、拓撲異構酶 I 抑制劑、拓撲異構酶 II 抑制劑、靶向微管的藥劑、鉑基藥劑、烷化劑、DNA 破壞或插層劑、抗腫瘤抗代謝物、其他激酶抑制劑、其他抗血管生成劑、驅動蛋白抑制劑、治療性單株抗體、mTOR 抑制劑、組蛋白脫乙酰基酶抑制劑、法尼基轉移酶抑制劑、和低氧反應抑制劑。

【0176】 癌症受試者中至少一種標靶基因中存在至少一種基因改變，其中，該至少一種標靶基因選自 ALK1、BDNF、NGF、NGFR、NTF3、NTF4、ROS1、SORT1、NTRK1、NTRK2、和 NTRK3，可以透過使用包括與 ALK、ROS1、TrkA、TrkB、和 TrkC 生物標誌物中的至少兩個、三個、四個或全部結合的一種或多種抗體進行檢測。在生物樣品中檢測到的一種或多種分子改變可以涉及至少兩個、至少三個或至少四個生物標誌物。可以從測定中獲得對生物樣品中一種或多種分子改變的存在的了解，該測定包括將生物樣品與一種或多種對生物標誌物特異的抗體或其片段接觸。在一些情況下，特異性抗體為單株抗體。在一些情況下，特異性抗體包括 D5F3® (ALK 兔 mAb)、D4D6® (ROS1 兔 mAb)、C17F1® (pan-Trk 兔 mAb)、及其組合中的至少一種。在一些情況下，生物樣品同時與一種或多種特異性抗體接觸。在一些情況下，生物樣品順序地與特異性抗體接觸。在一些情況下，一種或多種分子改變產生 ALK、ROS1、TrkA、TrkB、和 TrkC 生物標記物中的一種或多種的表達升高。在一些情況下，從測定中獲得一種或多種分子改變的知識，其中，確定一種或多種生物標誌物的表達是否升高包括：(a) 確定生物樣品中一種或多種生物標誌物的表達水平；以及 (b) 將確定的表達水平與參考表達水平進行比較。

【0177】 如本文所用，術語「參考水平」係指對照人或受試者中靶標生物標誌物的已知表達水平。在一些情況下，參考表達水平為健康人或受試者中標靶生物標誌物的表達水平。在一些情況下，參考表達水平為健康對照細胞群中標靶

生物標誌物的表達水平。在一些情況下，參考表達水平為在先前已經確定具有一種或多種分子改變的對照人或受試者中標靶生物標誌物的表達水平。在一些情況下，參考表達水平為對照細胞群中標靶生物標誌物的表達水平，該對照細胞群先前已經確定具有一種或多種分子改變。

【0178】 在一些情況下，一種或多種分子改變的知識係從基於抗體的測定中獲得的。該基於抗體的測定通常可以為任何基於抗體的測定，並且可以為，例如，ELISA、免疫組織化學、免疫印漬術、質譜、流式細胞術、蛋白質微陣列、免疫螢光和多重檢測測定。在一些情況下，基於抗體的測定包括免疫組織化學分析。

【0179】 在一些情況下，鑑定肝功能受損的受試者的癌症或癌前胰腺細胞中 ALK、ROS1、TrkA、TrkB、或 TrkC 調節缺陷，諸如上調缺陷或下調缺陷，例如，無效突變，諸如編碼組成性活性 ALK、ROS1、TrkA、TrkB、或 TrkC 激酶的 ALK、ROS1、TrkA、TrkB、或 TrkC 缺失或 ALK、ROS1、TrkA、TrkB、或 TrkC 嵌合基因座，包括測定來自胰腺癌或癌前細胞群的細胞提取物中的 ALK、ROS1、TrkA、TrkB、或 TrkC 活性。

【0180】 在一些情況下，鑑定肝功能受損的受試者的癌症或癌前胰腺細胞中 ALK、ROS1、TrkA、TrkB、或 TrkC 調節缺陷，諸如上調缺陷或下調缺陷，例如，無效突變，諸如編碼組成性活性 ALK、ROS1、TrkA、TrkB、或 TrkC 激酶的 ALK、ROS1、TrkA、TrkB、或 TrkC 缺失或 ALK、ROS1、TrkA、TrkB、或 TrkC 嵌合基因座，包括測定來自胰腺癌或癌前細胞群的 RNA 群中 ALK、ROS1、TrkA、TrkB、或 TrkC 轉錄本的累積。

【0181】 在一些情況下，鑑定肝功能受損的受試者的癌症或癌前胰腺細胞中 ALK、ROS1、TrkA、TrkB、或 TrkC 調節缺陷，諸如上調缺陷或下調缺陷，例如，無效突變，諸如編碼組成性活性 ALK、ROS1、TrkA、TrkB、或 TrkC 激

酶的 ALK、ROS1、TrkA、TrkB、或 TrkC 缺失或 ALK、ROS1、TrkA、TrkB、或 TrkC 嵌合基因座，確定來自胰腺癌或癌前細胞群的一個或多個細胞，或包括來自癌或癌前細胞群的一個或多個細胞的細胞群中的核酸序列，諸如基因組脫氧核糖核酸序列。

【0182】 如本文所用，術語「微陣列」係指安裝在能夠結合其他分子種類或抗體的固體支持物上的陣列元件（例如，來自受試者的生物樣品的小樣品，諸如組織樣品）的有序排列。排列陣列元件，使得優選地存在至少一個或多個不同的陣列元件。

【0183】 如本文所用，術語「固體支持物」係指物理上易於理解的固體材料，各種組分，例如，蛋白質和核酸物理地附著於其上，從而固定這些組分。如本文所用，術語「固體載體」係指非液體物質。固體載體可以為但不限於膜、片、凝膠、玻璃、塑料或金屬。固定的組分可以透過共價鍵及/或透過非共價吸引力（諸如氫鍵）相互作用、疏水吸引力和離子力與固體載體結合。

【0184】 在一些情況下，適用於本文提供的方法的微陣列的密度為至少 1、2、4、6、8、10點/cm²，優選為至少10、20、30、40、50、60、70、80、90、100、110、120、130、140、150、160、170、180、190、200，更優選為至少210、220、230、250、275、300、325、350、375、400、425、450、475、500、550、600、650、700、750、800、850、900、950、1000、2000、3000、4000、5000、6000、7000、8000、或9000點/cm²。

【0185】 在一些情況下，可以預期的是，陣列上的斑點可以各自代表不同種類的生物標誌物，或者陣列上的多個斑點可以代表相同種類的生物標誌物。在一些情況下，每個斑點代表不同標識或特徵的陣列元件。

【0186】 在一些情況下，根據本公開的該方面和其他方面的方法的實施進一步包括在施用步驟之前從第二分析測定獲得受試者癌症的基因改變的知識。

第二分析測定通常可以為本發明所屬技術領域通常知識者已知的任何分析測定，並且可以為例如基於抗體的測定、基於核苷酸的測定或酶活性測定。合適的第二分析測定的非限制性實例包括毛細管電泳、核酸測序、多肽測序、限制性酶切、基於核酸擴增的測定、核酸雜合測定、比較基因組雜合、實時 PCR、定量逆轉錄 PCR (qRT-PCR)、PCR-RFLP 測定、HPLC、質譜基因分型、螢光原位雜合 (FISH)、下一代測序 (NGS) 和激酶活性分析。合適的第二分析測定的其他實例包括 ELISA、免疫組織化學、免疫印漬術、質譜、流式細胞術、蛋白質微陣列、免疫螢光和多重檢測測定。

【0187】 在一些情況下，FISH 分析用於鑑定導致一種或多種分子改變的染色體重排，諸如本文所述的融合基因或基因產物。例如，為了進行 FISH，可以設計有第一可檢測標記標籤的至少第一探針以靶向融合基因的第一基因，諸如在該基因的一個或多個外顯子中，以及可以設計有第二可檢測標記標籤的至少第二探針以靶向融合基因的第二基因，諸如在基因的一個或多個外顯子中（例如，含有包括酪氨酸激酶結構域的蛋白質部分的外顯子）。與不攜帶融合基因或基因產物的受試者相比，在攜帶融合的受試者中，至少一個第一探針和至少一個第二探針將更靠近在一起。在一些情況下，FISH 測定的變體，例如，「斷裂 FISH」，用於評價透過本文提供的方法選擇的受試者。透過這種方法，利用至少一種靶向融合連接的探針和至少一種靶向融合的受試者基因的探針，例如，在該基因的一個或多個外顯子及/或內含子處。在正常細胞中，將觀察到兩個探針（或由於基因融合的兩個基因的緊密接近，將觀察到次生色），並且當發生易位或探針具有不同顏色的探針將被分離時才可以僅觀察到單一基因探針，使得本發明所屬技術領域通常知識者觀察探針可以確定樣品中存在相關的基因融合或缺失。通常，使用置於玻片上的福爾馬林固定的、石蠟包埋的組織切片進行 FISH 分析。將來自組織樣品部分的 DNA 變性成單鏈形式，然後使其與可以使用本

發明所屬技術領域通常知識者已知的方法和技術設計和製備的合適 DNA 探針雜合。雜合後，可以透過一系列洗滌除去任何未結合的探針，並且用 DAPI（4',6 脒基-2-苯基吡啶）（一種發藍色螢光的 DNA 特異性染料）對細胞核進行復染。使用配備有合適的激發和發射濾光片的螢光顯微鏡觀察一個或多個探針的雜合，從而可視化螢光信號。

【0188】 例如，斷裂 FISH 測定可用於檢測涉及 ALK 基因座的多種類型的重排。在該方法中，一些非小細胞肺癌 (NSCLC) 受試者的腫瘤細胞顯示出 ALK 陽性 FISH 模式，使用包括綠色 (FITC)、紅色 (Texas 紅)、和藍色（4',6 脒基-2-苯基吡啶）以及雙（紅/綠）和三（藍、紅、綠）帶通濾波器。ALK 基因的融合體顯示為橙色和綠色分裂信號、單一橙色信號或單一橙色和單一綠色信號。

【0189】 使用與上述相同的方法，但透過以適合標靶的方式修飾測定中使用的試劑、探針和其他材料，對源自癌症受試者的生物樣品中的 ROS1、TrkA、TrkB、和 TrkC 進行相關分子改變係本發明所屬技術領域通常知識者可以容易地確定分子的改變。

【0190】 本領域已知的 FISH 方法的其他變型適合於評價根據本文提供的方法選擇的受試者。

【0191】 在一些情況下，提供了此等方法，其中，一種或多種分子改變的存在的知識係從對多個生物樣品同時進行的測定中獲得的。在一些情況下，可以在多檢測平台中測定多個生物樣品。

【0192】 如本文所用，術語「多檢測平台」旨在涵蓋包含一種或多種反應混合物、懸浮液或檢測反應的任何合適的方式。這樣，可以將多個篩選事件的結果組裝到一個表面上，從而形成一個「多檢測平台」，該平台具有多個元件或部件，或者由多個元件或部件組成，可以同時進行一個以上實驗。術語「多檢測平

台」旨在涵蓋蛋白質芯片、微量滴定板、多孔板、微卡、試管、培養皿、托盤、載玻片等。在一些情況下，多重標的分析可以進一步包括在多個單獨的生物樣品的每一個中同時進行多個篩選事件。例如，所分析的生物樣品的數量可以基於載玻片上的斑點的數量以及在每個斑點中進行的檢測次數（如實例 2 中更詳細地描述）。在另一實例中，分析的生物樣品的數量可以基於多孔板中的孔的數量以及在每個孔中進行的檢測次數。例如，可以理解的是，在目前公開的方法中可以使用 6 孔、12 孔、24 孔、48 孔、96 孔、384 孔、1536 孔或 3456 孔微量滴定板，儘管對於本發明所屬技術領域知識者而言，並非每個微量滴定孔均需要包含受試者生物樣品。根據微量滴定板的大小和每個孔中受試者生物樣品的數量，可以同時進行大量檢測。儘管在實例 2 中已經針對微載玻片示例了多重標的分析，但是應當理解，其他形式也可以用於多重標的分析。

【0193】 在一些情況下，提供了此等方法，其中，多個生物樣品包括至少 6、12、24、48、96、200、384、400、500、1000、1250、1500、或 3000 個樣品。

【0194】 在一些情況下，提供了此等方法，其中，一種或多種分子改變選自基因突變、基因擴增、基因重排、單核苷酸變異 (SNV)、缺失、插入、InDel 突變、單核苷酸點突變 (SNP)、表觀遺傳變異、剪接變體、RNA/蛋白質過表達和異常 RNA/蛋白質表達。在一些情況下，提供了此等方法，其中，基因改變包括在生物標誌物基因的編碼序列內插入異源核酸序列。在一些情況下，提供了此等方法，其中，插入形成編碼融合肽的嵌合核酸序列。

【0195】 在一些情況下，提供了此等方法，其中，獲得一種或多種分子改變的知識進一步包括確定包括一種或多種分子改變的核酸序列及/或氨基酸序列。在一些情況下，對包括來自所選癌症受試者腫瘤的一種或多種分子改變的核酸序列進行測序。在一些情況下，該序列透過下一代測序方法確定。

【0196】 在另一方面，本文提供了管理患者對恩曲替尼投予的不良反應之方法。在一些實施例中，該方法包括將有效量（例如，初始劑量為每天 600 mg）之恩曲替尼投予（例如，口服）有此需要之患者（例如，患有實體瘤伴有至少一種標靶基因中的至少一種基因改變者，該標靶基因選自 ROS1、NTRK1、NTRK2、和 NTRK3）；監測患者的不良事件（例如，肝毒性），以及在患者中觀察到 2 級或更高嚴重度的不良事件時，修改/減少恩曲替尼的劑量（例如，在觀察到 4 級不良事件的情況下，將恩曲替尼的劑量減至零或暫停投予；或在觀察到 3 級不良事件的情況下，停用恩曲替尼直至恢復至小於或等於 1 級或基線水平，並且可選地在於 4 週內恢復的情況下，重新開始以初始劑量投予恩曲替尼，或可選地在於 4 週內觀察到復發的 3 級不良事件的情況下，重新以減少劑量（例如，每天 400 mg 或 200 mg）投予恩曲替尼。不良事件包括但不限於之鬱血性心衰竭、中樞神經系統影響、肝毒性、高尿酸血症、QT 間隔延長、視力障礙、以及貧血或嗜中性球減少症。監測不良事件可能包括但不限於以下一種或多種：(1) 監測患者的之鬱血性心衰竭 (CHF) 的臨床徵象和症狀，包括呼吸急促和水腫，任選地進行 MRI 或心臟活檢以診斷 CHF；(2) 監測患者是否有一種或多種 CNS 不良反應；(3) 監測患者骨骼骨折的一種或多種徵象或症狀；(4) 透過肝臟測試（包括 ALT 和 AST）監測患者（投予的第一個月期間每 2 週一次，接著之後每月一次，以及根據臨床指示）；(5) 監測患者的肝臟問題症狀（例如，食慾不振、噁心或嘔吐、或胃右上方疼痛）；(6) 定期評估血清尿酸水平，並且監測患者的高尿酸血症的徵象和症狀；(7) 評估 QT 間期和電解質；(8) 監測患者的新發視力障礙；(9) 監測患者的貧血或嗜中性球減少症。在一些實施例中，初始劑量為 600 mg、500 mg、或 400 mg。在一些實施例中，減少劑量為 200 mg、300 mg、或 400 mg。在一些實施例中，初始劑量為 600 mg，減少劑量為 400 mg 或 200 mg。在一些實施例中，患者恢復至小於或等於不良反應的 1 級嚴重度包括

患者恢復至基線。

【0197】 在一些實施例中，管理患者恩曲替尼投予的不良反應之方法包括在將恩曲替尼投予該患者之前評估該患者的左心室射血分數 (LVEF)，其中，該患者俱有鬱血性心衰竭 (CHF) 的症狀或已知風險因素。在一些實施例中，該方法包括監測患者的 CHF 的臨床徵象和症狀，包括呼吸急促和水腫。在一些實施例中，該方法進一步包括獲得 MRI 或心臟活檢以診斷 CHF。在一些實施例中，如果該患者出現新發 CHF 或 CHF 惡化，則該方法進一步包括停用恩曲替尼，開始適當的醫療管理，並且重新評估 LVEF 和 CHF 的嚴重度。在進一步的實施例中，該方法進一步包括在患者恢復至基線或永久停止投予恩曲替尼後以減少劑量重新開始投予恩曲替尼。

【0198】 在一些實施例中，管理患者恩曲替尼投予的不良反應之方法包括：

將恩曲替尼投予該患者之前，評估該患者的左心室射出分率 (LVEF)；

開始將恩曲替尼投予該患者；

監測該患者的鬱血性心衰竭 (CHF) 之臨床徵象和症狀，包括呼吸急促和水腫；

可選地獲得 MRI 或心臟活體組織切片以作出 CHF 診斷；並且

在患者無不良反應或直到癌症進展前，繼續將恩曲替尼投予該患者；或

如果該患者出現 2 級或 3 級嚴重度之 CHF，則停止投予恩曲替尼、建立適當的醫療管理、重新評估 LVEF 和 CHF 之嚴重度，並且在患者恢復至小於或等於 1 級嚴重度之 CHF 時以減少劑量重新開始投予恩曲替尼，或如果該患者出現 4 級嚴重度之 CHF，則永久停止投予恩曲替尼。

【0199】 在一些實施例中，CHF 的嚴重度由美國國家癌症研究所不良事件通用術語標準 (NCI CTCAE) 4.0 版定義，參見，網站

ctep.cancer.gov/protocolDevelopment/electronic_applications/ctc.htm#ctc_40。

【0200】 CHF 的症狀和徵象的非限制性實例包括持續咳嗽或喘息、平臥時呼吸困難、體重突然增加、呼吸急促、疲倦/虛弱/疲乏、以及腳踝、足或腿腫脹。

【0201】 在一些實施例中，管理患者恩曲替尼投予的不良反應之方法包括告知該患者因投予恩曲替尼所致之一種或多種不良反應的風險。在一些實施例中，一種或多種中樞神經系統不良反應選自認知障礙、情緒障礙、頭暈、和睡眠障礙。在一些實施例中，該方法進一步包括如果該患者出現因恩曲替尼投予所致之一種或多種中樞神經系統不良反應，則建議該患者不要駕駛或操作危險機械。在一些實施例中，該方法進一步包括停用恩曲替尼，然後在改善一種或多種中樞神經系統不良反應後，以初始劑量或以減少劑量重新開始投予恩曲替尼，或基於一種或多種中樞神經系統不良反應的嚴重度，永久停止投予恩曲替尼。

【0202】 在一些實施例中，管理患者恩曲替尼投予的不良反應之方法包括：

開始將恩曲替尼投予該患者之前，

告知該患者因投予恩曲替尼所致之一種或多種中樞神經系統 (CNS) 不良反應的風險；並且

如果該患者出現因恩曲替尼投予所致之一種或多種 CNS 不良反應，則建議該患者不要駕駛或操作危險機械；

開始投予該患者初始劑量的恩曲替尼；

監測該患者的一種或多種 CNS 不良反應；並且

在患者無不良反應或直到癌症進展前，繼續將恩曲替尼投予該患者；或

如果該患者出現 2 級嚴重度之 CNS 不良反應，則停止投予恩曲替尼，並且在患者恢復至少於或等於 1 級嚴重度之 CNS 不良反應時以初始

劑量或以減少劑量重新開始投予恩曲替尼；或

如果該患者出現 3 級嚴重度之 CNS 不良反應，則停止投予恩曲替尼，並且在患者恢復至少於或等於 1 級嚴重度之 CNS 不良反應時以減少劑量重新開始投予恩曲替尼；或

如果該患者出現 4 級嚴重度之 CNS 不良反應，則永久停止投予恩曲替尼。

【0203】 在一些實施例中，CNS 不良反應的嚴重度由美國國家癌症研究所不良事件通用術語標準 (NCI CTCAE) 4.0 版定義。

【0204】 CNS 不良反應的徵象和症狀的非限制性實例包括頭暈、情緒變化、認知障礙、幻覺、以及專注度、注意力、記憶力、和睡眠問題。認知變化、認知障礙或認知受損的非限制性實例包括錯亂、精神狀態變化、記憶障礙、和幻覺。

【0205】 在一些實施例中，管理患者恩曲替尼投予的不良反應之方法包括：

開始將恩曲替尼投予該患者之前，

告知該患者因恩曲替尼投予所致之認知改變的可能性；並且

如果該患者出現因恩曲替尼投予所致之認知改變的一種或多種症狀，則建議該患者不要駕駛或操作危險機械；

開始投予該患者初始劑量的恩曲替尼；

監測該患者之認知障礙；並且

在患者無不良反應或直到癌症進展前，繼續將恩曲替尼投予該患者；或

如果該患者出現至少 2 級嚴重度之認知障礙事件，則停止投予恩曲替尼直到患者恢復至小於或等於 1 級嚴重度之認知障礙，並且以減少劑量重新開始投予恩曲替尼；或

如果該患者出現至少 2 級嚴重度之認知障礙事件的復發，則以進一步減少劑量投予恩曲替尼；或

如果該患者出現長時間、嚴重、或無法耐受的認知障礙事件，則永久停止投予恩曲替尼。

【0206】 在一些實施例中，認知障礙的嚴重度由美國國家癌症研究所不良事件通用術語標準 (NCI CTCAE) 4.0 版定義。

【0207】 在一些實施例中，管理患者恩曲替尼投予的不良反應之方法包括停用恩曲替尼直至患者恢復至小於或等於 1 級嚴重度之轉氨酶升高。在進一步的實施例中，如果該患者在 4 週內恢復至低於或等於 1 級嚴重度之轉氨酶升高，則以不變的劑量恢復投予恩曲替尼，或對於復發 3 級嚴重度之肝毒性在 4 週內消退，則以減少劑量投予恩曲替尼，或如果 3 級嚴重度至轉氨酶升高在 4 週內未消退，則永久停止將恩曲替尼投予該患者。在其他實施例中，如果該患者在 4 週內恢復至低於或等於 1 級嚴重度之轉氨酶升高，則以不變的劑量恢復投予恩曲替尼，或如果 4 級嚴重度之轉氨酶升高在 4 週內未消退或復發，則永久停止將恩曲替尼投予該患者。在一些實施例中，管理患者恩曲替尼投予的不良反應的方法包括如果該患者表現出 ALT 或 AST 升高大於 ULN 3 倍，伴隨在無膽汁鬱積或溶血的情況下總膽紅素大於 ULN 2 倍，則永久停止投予恩曲替尼。

【0208】 在一些實施例中，管理患者恩曲替尼投予的不良反應之方法包括：

開始投予該患者初始劑量的恩曲替尼；

監測該患者之轉氨酶升高；並且

在患者無不良反應或直到癌症進展前，繼續將恩曲替尼投予該患者；或

如果該患者表現出 3 級嚴重度之轉氨酶升高，則停止投予恩曲替尼直

到在患者恢復至小於或等於 1 級嚴重度之轉胺酶升高；並且在患者恢復後 4 週內至少於或等於 1 級嚴重度之轉胺酶升高時，以未改變劑量重新開始將恩曲替尼投予該患者，或針對在 4 週內消退的復發性 3 級嚴重度之轉胺酶升高，以減少劑量重新開始投予恩曲替尼；或如果 3 級嚴重度之轉胺酶升高在 4 週內未消退，則永久停止將恩曲替尼投予該患者；或

如果該患者表現出 4 級嚴重度之轉胺酶升高，則停止投予恩曲替尼直到在患者恢復至小於或等於 1 級嚴重度之轉胺酶升高；並且在患者恢復後 4 週內至少於或等於 1 級嚴重度之轉胺酶升高時，以未改變劑量重新開始將恩曲替尼投予該患者，或如果 4 級嚴重度之轉胺酶升高在 4 週內未消退或復發，則永久停止將恩曲替尼投予該患者；或

如果該患者表現出 ALT 或 AST 升高大於正常上限 (ULN) 3 倍，伴隨在無膽汁鬱積或溶血的情況下總膽紅素升高係大於 ULN 2 倍，則永久停止將恩曲替尼投予該患者。

【0209】 在一些實施例中，轉氨酶升高的嚴重度由美國國家癌症研究所不良事件通用術語標準 (NCI CTCAE) 4.0 版定義。

【0210】 在一些實施例中，管理患者恩曲替尼投予的不良反應之方法包括迅速評估該患者的骨骼骨折的一種或多種徵象或症狀。在一些實施例中，骨骼骨折的一種或多種徵象或症狀選自疼痛、活動性變化、畸形、及其任意組合。在一些實施例中，骨骼骨折的一種或多種徵象或症狀選自疼痛、步態異常、活動性變化、畸形、及其任意組合。

【0211】 在一些實施例中，管理患者恩曲替尼投予的不良反應之方法包括：

開始將恩曲替尼投予該患者；

監測該患者的骨骼骨折的一種或多種徵象或症狀；

如果該患者表現出骨骼骨折的一種或多種徵象或症狀，則迅速評估該患者並且建立適當的醫療管理；並且

在患者無其他不良反應或直到癌症進展前，繼續將恩曲替尼投予該患者。

【0212】 在一些實施例中，管理患者恩曲替尼投予的不良反應之方法包括在治療的第一個月期間每 2 週一次，接著之後每月一次，以及根據臨床指示透過肝臟測試（包括 ALT 和 AST）監測該患者。在一些實施例中，該方法進一步包括停用恩曲替尼，然後在肝毒性改善後，以初始劑量或以減少劑量重新開始投予恩曲替尼，然後基於肝毒性的嚴重度，永久停止投予恩曲替尼。

【0213】 在一些實施例中，管理患者恩曲替尼投予的不良反應之方法包括：

開始投予該患者初始劑量的恩曲替尼；

投予的第一個月期間每 2 週一次，接著之後每月一次，以及根據臨床指示透過肝臟測試（包括 ALT 和 AST）監測該患者；並且

在患者無不良反應或直到癌症進展前，繼續將恩曲替尼投予該患者；或

如果該患者出現 3 級嚴重度之肝毒性，則停止投予恩曲替尼並且在患者恢復後 4 週內至少於或等於 1 級嚴重度之肝毒性時，以初始劑量重新開始投予恩曲替尼，或針對在 4 週內消退的復發性 3 級嚴重度之肝毒性，以減少劑量重新開始投予恩曲替尼；或如果 3 級嚴重度之肝毒性在 4 週內未消退，則永久停止投予恩曲替尼；或

如果該患者出現 4 級嚴重度之肝毒性，則停止投予恩曲替尼並且在患者恢復後 4 週內至少於或等於 1 級嚴重度之肝毒性時，以減少劑量重新開始投予恩曲替尼；或如果 4 級嚴重度之肝毒性在 4 週內未消退或復發，則永久停止投予恩曲替尼；或

如果該患者表現出 ALT 或 AST 大於正常上限 (ULN) 3 倍，伴隨在無膽汁鬱積或溶血的情況下總膽紅素大於 ULN 1.5 倍，則永久停止投予恩曲替尼。

【0214】 在一些實施例中，肝毒性的嚴重度由美國國家癌症研究所不良事件通用術語標準 (NCI CTCAE) 4.0 版定義。

【0215】 在一些實施例中，肝臟問題的症狀包括但不限於食慾不振、噁心或嘔吐、或胃右上方疼痛。

【0216】 在一些實施例中，管理患者投予恩曲替尼的不良反應之方法包括在開始投予恩曲替尼之前和投予期間定期評估血清尿酸水平。在一些實施例中，該方法進一步包括監測患者的高尿酸血症的徵象和症狀。在一些實施例中，該方法進一步包括根據臨床指示接受降低尿酸鹽的藥物治療，並且針對高尿酸血症的徵象和症狀停用恩曲替尼。在進一步的實施例中，該方法進一步包括基於高尿酸血症的嚴重度，在徵象或症狀改善後以初始劑量或以減少劑量重新開始投予恩曲替尼。

【0217】 在一些實施例中，管理患者恩曲替尼投予的不良反應之方法包括：

在開始投予恩曲替尼之前評估該患者的血清尿酸量；

開始投予該患者初始劑量的恩曲替尼；

在投予恩曲替尼期間定期重新評估血清尿酸量並且監測該患者的高尿酸血症之臨床徵象和症狀；並且

在患者無不良反應或直到癌症進展前，繼續將恩曲替尼投予該患者；或

如果該患者係有高尿酸血症症狀或出現 4 級高尿酸血症，則按臨床指示開始接受降尿酸鹽藥物治療、停用恩曲替尼、以及在高尿酸血症的徵象或症狀改善時以初始劑量或以減少劑量重新開始投予恩曲替尼。

【0218】 在一些實施例中，高尿酸血症的嚴重度由美國國家癌症研究所不良事件通用術語標準 (NCI CTCAE) 4.0 版定義。

【0219】 在一些實施例中，管理患者恩曲替尼投予的不良反應之方法包括監測已經患有 QTc 間期延長或發展 QTc 間期延長顯著風險的患者，例如但不限於具有已知長 QT 症狀的患者，具有臨床上顯著的心律失常、重度或不受控心力衰竭的患者，或服用其他與 QT 延長有關的藥品的患者。在一些實施例中，該方法進一步包括在投予恩曲替尼期間定期評估 QT 間期和電解質，根據患者的風險因子，諸如鬱血性心衰竭、電解質異常、或已知延長 QTc 間期的伴隨藥物，來調整頻率。在一些實施例中，基於 QTc 間期延長的嚴重度，該方法進一步包括停用恩曲替尼，以及以初始劑量或以減少劑量重新開始投予恩曲替尼，或永久停止投予恩曲替尼。

【0220】 在一些實施例中，管理患者恩曲替尼投予的不良反應之方法包括：

開始投予該患者初始劑量的恩曲替尼；

監測該患者之鬱血性心衰竭；並且

在患者無不良反應或直到癌症進展前，繼續將恩曲替尼投予該患者；或

如果該患者表現出 2 級或 3 級嚴重度之鬱血性心衰竭，則停止投予恩曲替尼直到患者恢復至小於或等於 1 級嚴重度之鬱血性心衰竭；並且以減少劑量重新開始投予恩曲替尼；或

如果該患者表現出 4 級嚴重度之鬱血性心衰竭，則停止投予恩曲替尼直到患者恢復至小於或等於 1 級嚴重度之鬱血性心衰竭；並且以減少劑量重新開始將恩曲替尼投予該患者，或永久停止將恩曲替尼投予該患者。

【0221】 在一些實施例中，管理患者恩曲替尼投予的不良反應之方法包括：

開始投予該患者初始劑量的恩曲替尼；

監測該患者之鬱血性心衰竭；並且

在患者無不良反應或直到癌症進展前，繼續將恩曲替尼投予該患者；或

如果該患者表現出 2 級或 3 級嚴重度之鬱血性心衰竭，則停止投予恩曲替尼直到患者恢復至小於或等於 1 級嚴重度之鬱血性心衰竭；並且以減少劑量重新開始投予恩曲替尼；或

如果該患者表現出 4 級嚴重度之鬱血性心衰竭，則永久停止將恩曲替尼投予該患者。

【0222】 在一些實施例中，鬱血性心衰竭不良反應的嚴重度由美國國家癌症研究所不良事件通用術語標準 (NCI CTCAE) 4.0 版定義。

【0223】 在一些實施例中，管理患者恩曲替尼投予的不良反應之方法包括：

在開始投予恩曲替尼之前評估該患者的 QT 間期和電解質；

開始投予該患者初始劑量的恩曲替尼；

在投予恩曲替尼期間定期重新評估 QT 間期和電解質，根據患者的風險因子，諸如鬱血性心衰竭、電解質異常、或已知延長 QTc 間期的伴隨用藥，來調整頻率；並且

在患者無不良反應或直到癌症進展前，繼續將恩曲替尼投予該患者；或

如果該患者表現出 QTc 大於 500 ms，則停用恩曲替尼，直到 QTc 間期恢復至基線，並且以初始劑量或以減少劑量重新開始投予恩曲替尼；或

如果該患者表現出尖端扭轉型室速、多形性心室性心搏過速、或嚴重心律不整的徵象或症狀，則永久停止投予恩曲替尼。

【0224】 在一些實施例中，如果識別並且糾正了導致 QT 延長的因子，則以初始劑量重新開始投予恩曲替尼。在一些實施例中，如果未識別引起 QT 延

長的其他因子，則以減少劑量重新開始投予恩曲替尼。

【0225】 在一些實施例中，管理患者恩曲替尼投予的不良反應之方法包括：

在開始投予恩曲替尼之前評估該患者的 QT 間期和電解質；

開始投予該患者初始劑量的恩曲替尼；

在投予恩曲替尼期間定期重新評估 QT 間期和電解質，根據患者的風險因子，諸如鬱血性心衰竭、電解質異常、或已知延長 QTc 間期的伴隨用藥，來調整頻率；並且

在患者無不良反應或直到癌症進展前，繼續將恩曲替尼投予該患者；或

如果該患者表現出 481 至 500 ms 的 QTc，則停用恩曲替尼，直到 QTc 間期恢復至基線，並且以初始劑量重新開始投予恩曲替尼；或

如果該患者表現出 QTc 大於 500 ms，則停用恩曲替尼，直到 QTc 間期恢復至基線；並且如果識別出並校正導致 QT 延長的因子，則以初始劑量重新開始投予恩曲替尼，或如果未識別出導致 QT 延長的其他因子，則以減少劑量重新開始投予恩曲替尼；或

如果該患者表現出尖端扭轉型室速、多形性心室性心搏過速、或嚴重心律不整的徵象或症狀，則永久停止投予恩曲替尼。

【0226】 在一些實施例中，管理患者恩曲替尼投予的不良反應之方法包括停用恩曲替尼直至改善或穩定新發視力變化，該新發視力變化干擾日常生活活動，並且以初始劑量或以減少劑量重新開始投予恩曲替尼。

【0227】 在一些實施例中，管理患者恩曲替尼投予的不良反應之方法包括：

開始投予該患者初始劑量的恩曲替尼；

監測該患者之新的視力障礙；並且

在患者無不良反應或直到癌症進展前，繼續將恩曲替尼投予該患者；或如果該患者出現 2 級或更高嚴重度之視力障礙，則停用恩曲替尼，直到視力障礙改善或穩定，並且以初始劑量或以減少劑量重新開始投予恩曲替尼。

【0228】 在一些實施例中，視力障礙的嚴重度由美國國家癌症研究所不良事件通用術語標準 (NCI CTCAE) 4.0 版定義。

【0229】 在一些實施例中，視力障礙選自複視、模糊視力、飛蚊新發或增加、閃光、光敏感、及其兩種或更多種的組合。在一些實施例中，視覺障礙選自視力模糊、畏光、複視、視力障礙、光斑、白內障、玻璃體飛蚊症、及其兩種或更多種的組合。

【0230】 在一些實施例中，管理患者恩曲替尼投予的不良反應之方法包括停用恩曲替尼直至患者恢復至小於或等於 2 級嚴重度之貧血或嗜中性球減少症。

【0231】 在一些實施例中，管理患者恩曲替尼投予的不良反應之方法包括：

開始投予該患者初始劑量的恩曲替尼；

監測該患者之貧血或嗜中性球減少症；並且

在患者無不良反應或直到癌症進展前，繼續將恩曲替尼投予該患者；或

如果該患者出現 3 級或 4 級嚴重度之貧血或嗜中性球減少症，則停用恩曲替尼，並且在患者恢復至 2 級或更低嚴重度之貧血或嗜中性球減少症後以初始劑量或以減少劑量重新開始投予恩曲替尼。

【0232】 在一些實施例中，貧血或嗜中性球減少症的嚴重度由美國國家癌症研究所不良事件通用術語標準 (NCI CTCAE) 4.0 版定義。

【0233】 在一些實施例中，管理患者恩曲替尼投予的不良反應之方法包括

開始將恩曲替尼投予該患者之前，

告知該患者潛在胚胎-胎兒的毒性；

開始將恩曲替尼投予該患者；並且

在患者無不良反應或直到癌症進展前，繼續將恩曲替尼投予該患者；或

如果該患者懷孕，則永久停止投予恩曲替尼。

【0234】 在一些實施例中，管理患者恩曲替尼投予的不良反應之方法包括停用恩曲替尼直至 3 級或 4 級不良反應消退或改善至恢復或改善至 1 級或更低。

【0235】 在一些實施例中，管理患者恩曲替尼投予的不良反應之方法包括：

開始投予該患者初始劑量的恩曲替尼；

監測該患者之不良反應；並且

在患者無不良反應或直到癌症進展前，繼續將恩曲替尼投予該患者；或

如果該患者出現 3 級或 4 級嚴重度之不良反應，則停用恩曲替尼，並且在患者恢復至 1 級或更低嚴重度之不良反應時以初始劑量或以減少劑量重新開始投予恩曲替尼，或如果重度不良反應在 4 週內未消退或 4 級嚴重度不良反應復發，則永久停止投予恩曲替尼。

【0236】 在一些實施例中，不良反應的嚴重度由美國國家癌症研究所不良事件通用術語標準 (NCI CTCAE) 4.0 版定義。

【0237】 在一些實施例中，本文提供了一種治療有此需要的患者的癌症之方法，該方法包括：

將恩曲替尼投予該患者之前，評估該患者的左心室射出分率 (LVEF)；

開始將恩曲替尼投予該患者；

監測該患者的鬱血性心衰竭 (CHF) 之臨床徵象和症狀，包括呼吸急促

和水腫；

可選地獲得 MRI 或心臟活體組織切片以作出 CHF 診斷；並且
在患者無不良反應或直到癌症進展前，繼續將恩曲替尼投予該患者；或
如果該患者出現 2 級或 3 級嚴重度之 CHF，則停止投予恩曲替尼、
建立適當的醫療管理、重新評估 LVEF 和 CHF 之嚴重度，並且在患者恢復至小於或等於 1 級嚴重度之 CHF 時以減少劑量重新開始投予恩曲替尼，或如果該患者出現 4 級嚴重度之 CHF，則永久停止投予恩曲替尼。

【0238】 在一些實施例中，本文提供了一種治療有此需要的患者的癌症之方法，該方法包括：

將恩曲替尼投予該患者之前，

告知該患者因投予恩曲替尼所致之一種或多種中樞神經系統 (CNS) 不良反應的風險；並且

如果該患者出現因恩曲替尼投予所致之一種或多種 CNS 不良反應，則建議該患者不要駕駛或操作危險機械；

開始投予該患者初始劑量的恩曲替尼；

監測該患者的一種或多種 CNS 不良反應；並且

在患者無不良反應或直到癌症進展前，繼續將恩曲替尼投予該患者；或

如果該患者出現 2 級嚴重度之 CNS 不良反應，則停止投予恩曲替尼，並且在患者恢復至少於或等於 1 級嚴重度之 CNS 不良反應時以初始劑量或以減少劑量重新開始投予恩曲替尼；或

如果該患者出現 3 級嚴重度之 CNS 不良反應，則停止投予恩曲替尼，並且在患者恢復至少於或等於 1 級嚴重度之 CNS 不良反應時以減少劑量重新開始投予恩曲替尼；或

如果該患者出現 4 級嚴重度之 CNS 不良反應，則永久停止投予恩曲

替尼。

【0239】 在一些實施例中，本文提供了一種治療有此需要的患者的癌症之方法，該方法包括：

開始將恩曲替尼投予該患者之前，

告知該患者因恩曲替尼投予所致之認知改變的可能性；並且

如果該患者出現因恩曲替尼投予所致之認知改變的一種或多種症狀，則建議該患者不要駕駛或操作危險機械；

開始投予該患者初始劑量的恩曲替尼；

監測該患者之認知障礙；並且

在患者無不良反應或直到癌症進展前，繼續將恩曲替尼投予該患者；或

如果該患者出現至少 2 級嚴重度之認知障礙事件，則停止投予恩曲替尼直到患者恢復至小於或等於 1 級嚴重度之認知障礙，並且以減少劑量重新開始投予恩曲替尼；或

如果該患者出現至少 2 級嚴重度之認知障礙事件的復發，則以進一步減少劑量投予恩曲替尼；或

如果該患者出現長時間、嚴重、或無法耐受的認知障礙事件，則永久停止投予恩曲替尼。

【0240】 在一些實施例中，本文提供了一種治療有此需要的患者的癌症之方法，該方法包括：

開始投予該患者初始劑量的恩曲替尼；

監測該患者之轉胺酶升高；並且

在患者無不良反應或直到癌症進展前，繼續將恩曲替尼投予該患者；或

如果該患者表現出 3 級嚴重度之轉胺酶升高，則停止投予恩曲替尼直到在患者恢復至小於或等於 1 級嚴重度之轉胺酶升高；並且在患者恢復後

4 週內至少於或等於 1 級嚴重度之轉胺酶升高時，以未改變劑量重新開始將恩曲替尼投予該患者，或針對在 4 週內消退的復發性 3 級嚴重度之轉胺酶升高，以減少劑量重新開始投予恩曲替尼；或如果 3 級嚴重度之轉胺酶升高在 4 週內未消退，則永久停止將恩曲替尼投予該患者；或

如果該患者表現出 4 級嚴重度之轉胺酶升高，則停止投予恩曲替尼直到在患者恢復至小於或等於 1 級嚴重度之轉胺酶升高；並且在患者恢復後 4 週內至少於或等於 1 級嚴重度之轉胺酶升高時，以未改變劑量重新開始將恩曲替尼投予該患者，或如果 4 級嚴重度之轉胺酶升高在 4 週內未消退或復發，則永久停止將恩曲替尼投予該患者；或

如果該患者表現出 ALT 或 AST 升高大於正常上限 (ULN) 3 倍，伴隨在無膽汁鬱積或溶血的情況下總膽紅素升高係大於 ULN 2 倍，則永久停止將恩曲替尼投予該患者。

【0241】 在一些實施例中，本文提供了一種治療有此需要的患者的癌症之方法，該方法包括：

開始將恩曲替尼投予該患者；

監測該患者的骨骼骨折的一種或多種徵象或症狀；

如果該患者表現出骨骼骨折的一種或多種徵象或症狀，則迅速評估該患者並且建立適當的醫療管理；並且

在患者無其他不良反應或直到癌症進展前，繼續將恩曲替尼投予該患者。

【0242】 在一些實施例中，本文提供了一種治療有此需要的患者的癌症之方法，該方法包括：

開始投予該患者初始劑量的恩曲替尼；

投予的第一個月期間每 2 週一次，接著之後每月一次，以及根據臨床

指示透過肝臟測試（包括 ALT 和 AST）監測該患者；並且

在患者無不良反應或直到癌症進展前，繼續將恩曲替尼投予該患者；或

如果該患者出現 3 級嚴重度之肝毒性，則停止投予恩曲替尼並且在患者恢復後 4 週內至少於或等於 1 級嚴重度之肝毒性時，以初始劑量重新開始投予恩曲替尼，或針對在 4 週內消退的復發性 3 級嚴重度之肝毒性，以減少劑量重新開始投予恩曲替尼；或如果 3 級嚴重度之肝毒性在 4 週內未消退，則永久停止投予恩曲替尼；或

如果該患者出現 4 級嚴重度之肝毒性，則停止投予恩曲替尼並且在患者恢復後 4 週內至少於或等於 1 級嚴重度之肝毒性時，以減少劑量重新開始投予恩曲替尼；或如果 4 級嚴重度之肝毒性在 4 週內未消退或復發，則永久停止投予恩曲替尼；或

如果該患者表現出 ALT 或 AST 大於正常上限 (ULN) 3 倍，伴隨在無膽汁鬱積或溶血的情況下總膽紅素大於 ULN 1.5 倍，則永久停止投予恩曲替尼。

【0243】 在一些實施例中，本文提供了一種治療有此需要的患者的癌症之方法，該方法包括：

在開始投予恩曲替尼之前評估該患者的血清尿酸量；

開始投予該患者初始劑量的恩曲替尼；

在投予恩曲替尼期間定期重新評估血清尿酸量並且監測該患者的高尿酸血症之臨床徵象和症狀；並且

在患者無不良反應或直到癌症進展前，繼續將恩曲替尼投予該患者；或

如果該患者係有高尿酸血症症狀或出現 4 級高尿酸血症，則按臨床指示開始接受降尿酸鹽藥物治療、停用恩曲替尼、以及在高尿酸血症的徵象或症狀改善時以初始劑量或以減少劑量重新開始投予恩曲替尼。

【0244】 在一些實施例中，本文提供了一種治療有此需要的患者的癌症之方法，該方法包括：

開始投予該患者初始劑量的恩曲替尼；

監測該患者之鬱血性心衰竭；並且

在患者無不良反應或直到癌症進展前，繼續將恩曲替尼投予該患者；或

如果該患者表現出 2 級或 3 級嚴重度之鬱血性心衰竭，則停止投予恩曲替尼直到患者恢復至小於或等於 1 級嚴重度之鬱血性心衰竭；並且以減少劑量重新開始投予恩曲替尼；或

如果該患者表現出 4 級嚴重度之鬱血性心衰竭，則停止投予恩曲替尼直到患者恢復至小於或等於 1 級嚴重度之鬱血性心衰竭；並且以減少劑量重新開始將恩曲替尼投予該患者，或永久停止將恩曲替尼投予該患者。

【0245】 在一些實施例中，本文提供了一種治療有此需要的患者的癌症之方法，該方法包括：

在開始投予恩曲替尼之前評估該患者的 QT 間期和電解質；

開始投予該患者初始劑量的恩曲替尼；

在投予恩曲替尼期間定期重新評估 QT 間期和電解質，根據患者的風險因子，諸如鬱血性心衰竭、電解質異常、或已知延長 QTc 間期的伴隨用藥，來調整頻率；並且

在患者無不良反應或直到癌症進展前，繼續將恩曲替尼投予該患者；或

如果該患者表現出 QTc 大於 500 ms，則停用恩曲替尼，直到 QTc 間期恢復至基線，並且以初始劑量或以減少劑量重新開始投予恩曲替尼；或

如果該患者表現出尖端扭轉型室速、多形性心室性心搏過速、或嚴重心律不整的徵象或症狀，則永久停止投予恩曲替尼。

【0246】 在一些實施例中，本文提供了一種治療有此需要的患者的癌症之

方法，該方法包括：

在開始投予恩曲替尼之前評估該患者的 QT 間期和電解質；

開始投予該患者初始劑量的恩曲替尼；

在投予恩曲替尼期間定期重新評估 QT 間期和電解質，根據患者的風險因子，諸如鬱血性心衰竭、電解質異常、或已知延長 QTc 間期的伴隨用藥，來調整頻率；並且

在患者無不良反應或直到癌症進展前，繼續將恩曲替尼投予該患者；或

如果該患者表現出 481 至 500 ms 的 QTc，則停用恩曲替尼，直到 QTc 間期恢復至基線，並且以初始劑量重新開始投予恩曲替尼；或

如果該患者表現出 QTc 大於 500 ms，則停用恩曲替尼，直到 QTc 間期恢復至基線；並且如果識別出並校正導致 QT 延長的因子，則以初始劑量重新開始投予恩曲替尼，或如果未識別出導致 QT 延長的因子，則以減少劑量重新開始投予恩曲替尼；或

如果該患者表現出尖端扭轉型室速、多形性心室性心搏過速、或嚴重心律不整的徵象或症狀，則永久停止投予恩曲替尼。

【0247】 在一些實施例中，本文提供了一種治療有此需要的患者的癌症之方法，該方法包括：

開始投予該患者初始劑量的恩曲替尼；

監測該患者之新的視力障礙；並且

在患者無不良反應或直到癌症進展前，繼續將恩曲替尼投予該患者；或

如果該患者出現 2 級或更高嚴重度之視力障礙，則停用恩曲替尼，直到視力障礙改善或穩定，並且以初始劑量或以減少劑量重新開始投予恩曲替尼。

【0248】 在一些實施例中，本文提供了一種治療有此需要的患者的癌症之

方法，該方法包括：

開始投予該患者初始劑量的恩曲替尼；

監測該患者之貧血或嗜中性球減少症；並且

在患者無不良反應或直到癌症進展前，繼續將恩曲替尼投予該患者；或

如果該患者出現 3 級或 4 級嚴重度之貧血或嗜中性球減少症，則停用恩曲替尼，並且在患者恢復至 2 級或更低嚴重度之貧血或嗜中性球減少症後以初始劑量或以減少劑量重新開始投予恩曲替尼。

【0249】 在一些實施例中，本文提供了一種治療有此需要的患者的癌症之方法，該方法包括：

開始將恩曲替尼投予該患者之前，

告知該患者潛在胚胎-胎兒的毒性；

開始將恩曲替尼投予該患者；並且

在患者無不良反應或直到癌症進展前，繼續將恩曲替尼投予該患者；或

如果該患者懷孕，則永久停止投予恩曲替尼。

【0250】 在一些實施例中，本文提供了一種治療有此需要的患者的癌症之方法，該方法包括：

開始投予該患者初始劑量的恩曲替尼；

監測該患者之不良反應；並且

在患者無不良反應或直到癌症進展前，繼續將恩曲替尼投予該患者；或

如果該患者出現 3 級或 4 級嚴重度之不良反應，則停用恩曲替尼，並且在患者恢復至 1 級或更低嚴重度之不良反應時以初始劑量或以減少劑量重新開始投予恩曲替尼，或如果重度不良反應在 4 週內未消退或 4 級嚴重度不良反應復發，則永久停止投予恩曲替尼。

【0251】 在一些實施例中，該初始劑量為每天一次 600 mg。在一些實施

例中，該初始劑量為每天一次 500 mg。在一些實施例中，該初始劑量為每天一次 400 mg。

【0252】 在一些實施例中，該患者為成年患者。在一些實施例中，該患者為成年患者，並且該初始劑量為每天一次 600 mg。在一些實施例中，該患者為 12 歲或更大的兒科患者，伴有 BSA 大於 1.50 m^2 ，並且該初始劑量為每天一次 600 mg。在一些實施例中，該患者為 12 歲或更大的兒科患者，伴有 BSA 為 1.11 至 1.50 m^2 ，並且該初始劑量為每天一次 500 mg。在一些實施例中，該患者為 12 歲或更大的兒科患者，伴有 BSA 為 0.91 至 1.10 m^2 ，並且該初始劑量為每天一次 400 mg。

【0253】 在一些實施例中，該患者為兒科患者。在一些實施例中，該患者為具有吞嚥膠囊能力的兒科患者，並且日劑量為 300 mg/m^2 。在一些實施例中，該患者係 BSA 為 0.43 至 0.50 m^2 的兒科患者，並且每日劑量為 100 mg。在一些實施例中，該患者係 BSA 為 0.51 至 0.80 m^2 的兒科患者，並且每日劑量為 200 mg。在一些實施例中，該患者係 BSA 為 0.81 至 1.10 m^2 的兒科患者，並且每日劑量為 300 mg。在一些實施例中，該患者係 BSA 為 1.11 至 1.50 m^2 的兒科患者，並且每日劑量為 400 mg。在一些實施例中，該患者係 $\text{BSA} \geq 1.51\text{ m}^2$ 的兒科患者，並且每日劑量為 500 mg。在其他實施例中，該患者係 $\text{BSA} \geq 1.51\text{ m}^2$ 的兒科患者，並且每日劑量為 600 mg。

【0254】 在一些實施例中，該患者係 BSA 為 0.91 至 1.10 m^2 的兒科患者，並且每日劑量為 400 mg。在一些實施例中，該患者係 BSA 為 1.11 至 1.50 m^2 的兒科患者，並且每日劑量為 500 mg。在一些實施例中，該患者係 $\text{BSA} > 1.50\text{ m}^2$ 的兒科患者，並且每日劑量為 600 mg。

【0255】 一些實施例包括本文所述的任何方法，其中，以使得受試者接受的恩曲替尼的量為約 50 mg、約 100 mg、約 150 mg、約 200 mg、約 250 mg、

約 300 mg、約 350 mg、約 400 mg、約 450 mg、約 500 mg、約 550 mg、或約 600 mg 的量將包括恩曲替尼的本文提供的任何醫藥組合物投予受試者。在一些實施例中，受試者接受的恩曲替尼的量在約 50 mg 至約 600 mg 之間。在一些實施例中，該量在由下限和上限定義的範圍內，該下限為約 50 mg、約 100 mg、約 150 mg、約 200 mg、約 250 mg、約 300 mg、約 350 mg、約 400 mg、約 450 mg、約 500 mg、或約 550 mg，並且上限為約 100 mg、約 150 mg、約 200 mg、約 250 mg、約 300 mg、約 350 mg、約 400 mg、約 450 mg、約 500 mg、約 550 mg、或約 600 mg，其中，該上限高於該下限。在一些實施例中，受試者接受的恩曲替尼的量為約 50 mg。在一些實施例中，受試者接受的恩曲替尼的量為約 100 mg。在一些實施例中，受試者接受的恩曲替尼的量為約 150 mg。在一些實施例中，受試者接受的恩曲替尼的量為約 200 mg。在一些實施例中，受試者接受的恩曲替尼的量為約 300 mg。在一些實施例中，受試者接受的恩曲替尼的量為約 400 mg。在一些實施例中，受試者接受的恩曲替尼的量為約 500 mg。在一些實施例中，受試者接受的恩曲替尼的量為約 600 mg。

【0256】 在一些實施例中，該受試者每天一次、每天兩次、或每天三次接受一定量的恩曲替尼。在一些實施例中，受試者每隔一天、每兩天、或每三天接受一定量的恩曲替尼。在一些實施例中，該受試者每週一次接受一定量的恩曲替尼。

【0257】 一些實施例包括本文所述的任何方法，其中，將包括恩曲替尼的本文提供的任何醫藥組合物每天一次投予受試者，其量應使受試者每天接受的恩曲替尼的量為約 50 mg、約 100 mg、約 150 mg、約 200 mg、約 250 mg、約 300 mg、約 350 mg、約 400 mg、約 450 mg、約 500 mg、約 550 mg、或約 600 mg。在一些實施例中，受試者每天接受一次的恩曲替尼的量在約 50 mg 至約 600 mg 之間。在一些實施例中，受試者每天接受一次的恩曲替尼的量在由下限

和上限定義的範圍內，下限為約 50 mg、約 100 mg、約 150 mg、約 200 mg、約 250 mg、約 300 mg、約 350 mg、約 400 mg、約 450 mg、約 500 mg、或約 550 mg，並且上限為約 100 mg、約 150 mg、約 200 mg、約 250 mg、約 300 mg、約 350 mg、約 400 mg、約 450 mg、約 500 mg、約 550 mg、或約 600 mg，其中，該上限高於該下限。在一些實施例中，受試者每天一次接受的恩曲替尼的量為約 50 mg。在一些實施例中，受試者每天一次接受的恩曲替尼的量為約 100 mg。在一些實施例中，受試者每天一次接受的恩曲替尼的量為約 150 mg。在一些實施例中，受試者每天一次接受的恩曲替尼的量為約 200 mg。在一些實施例中，受試者每天一次接受的恩曲替尼的量為約 300 mg。在一些實施例中，受試者每天一次接受的恩曲替尼的量為約 400 mg。在一些實施例中，受試者每天一次接受的恩曲替尼的量為約 500 mg。在一些實施例中，受試者每天一次接受的恩曲替尼的量為約 600 mg。

【0258】 在一些實施例中，成人患者的恩曲替尼的第一劑量減少量為 400 mg，每天口服一次。在進一步的實施例中，成人患者的恩曲替尼的第二劑量減少量為 200 mg，每天口服一次。在還進一步實施例中，成人患者二次劑量減少後永久停止投予恩曲替尼。在一些實施例中，成人患者的恩曲替尼的起始劑量為 600 mg，每天口服一次；成人患者的恩曲替尼的第一劑量減少量為 400 mg，每天口服一次；成人患者的恩曲替尼的第二劑量減少量為 200 mg，每天口服一次；並且如果成人患者無法耐受第二劑量減少，則在二次劑量減少後永久停止投予恩曲替尼。

【0259】 在一些實施例中，兒科患者的恩曲替尼的第一劑量減少量為 100 mg，每天口服一次，每週 5 天（例如，週一、週三、週五、週六、和週日）。在進一步的實施例中，兒科患者的恩曲替尼的第二劑量減少量為 100 mg，每天口服一次，每週 3 天（例如，週一、週四、和週六）。在還進一步實施例中，兒科

患者在二次劑量減少後永久停止投予恩曲替尼。在一些實施例中，兒科患者的恩曲替尼的起始劑量為 100 mg，每天口服一次；兒科患者的恩曲替尼的第一劑量減少量為 100 mg，每天口服一次，每週 5 天（例如，週一、週三、週五、週六、和週日）；兒科患者的恩曲替尼的第二劑量減少量為 100 mg，每天口服一次，每週 3 天（如，週一、週四、和週六）；並且如果兒科患者無法耐受第二劑量減少，則在二次劑量減少後永久停止投予恩曲替尼。在一些實施例中，對於 BSA 為 0.43 至 0.50 m² 的兒科患者，恩曲替尼的起始劑量為 100 mg，每天口服一次；兒科患者的恩曲替尼的第一劑量減少量為 100 mg，每天口服一次，每週 5 天（例如，週一、週三、週五、週六、和週日）；兒科患者的恩曲替尼的第二劑量減少量為 100 mg，每天口服一次，每週 3 天（如，週一、週四、和週六）；如果兒科患者無法耐受第二劑量減少，則在二次劑量減少後永久停止投予恩曲替尼。

【0260】 在一些實施例中，兒科患者的恩曲替尼的第一劑量減少量為 200 mg，每天口服一次，每週 5 天（例如，週一、週三、週五、週六、和週日）。在進一步的實施例中，兒科患者的恩曲替尼的第二劑量減少量為 100 mg，每天口服一次，每週 5 天（例如，週一、週三、週五、週六、和週日）。在還進一步實施例中，兒科患者在二次劑量減少後永久停止投予恩曲替尼。在一些實施例中，兒科患者的恩曲替尼的起始劑量為 200 mg，每天口服一次；兒科患者的恩曲替尼的第一劑量減少量為 200 mg，每天口服一次，每週 5 天（例如，週一、週三、週五、週六、和週日）；兒科患者的恩曲替尼的第二劑量減少量為 100 mg，每天口服一次，每週 5 天（例如，週一、週三、週五、週六、和週日）；如果兒科患者無法耐受第二劑量減少，則在二次劑量減少後永久停止投予恩曲替尼。在一些實施例中，對於 BSA 為 0.51 至 0.80 m² 的兒科患者，恩曲替尼的起始劑量為 200 mg，每天口服一次；兒科患者的恩曲替尼的第一劑量減少量為 200 mg，每

天口服一次，每週 5 天（例如，週一、週三、週五、週六、和週日）；兒科患者的恩曲替尼的第二劑量減少量為 100 mg，每天口服一次，每週 5 天（例如，週一、週三、週五、週六、和週日）；如果兒科患者無法耐受第二劑量減少，則在二次劑量減少後永久停止投予恩曲替尼。

【0261】 在一些實施例中，兒科患者的恩曲替尼的第一劑量減少量為 200 mg，每天口服一次。在進一步的實施例中，兒科患者的恩曲替尼的第二劑量減少量為 100 mg，每天口服一次。在還進一步實施例中，兒科患者在二次劑量減少後永久停止投予恩曲替尼。在一些實施例中，兒科患者的恩曲替尼的起始劑量為 300 mg，每天口服一次；兒科患者的恩曲替尼的第一劑量減少量為 200 mg，每天口服一次；兒科患者的恩曲替尼的第二劑量減少量為 100 mg，每天口服一次；並且如果兒科患者無法耐受第二劑量減少，則在二次劑量減少後永久停止投予恩曲替尼。在一些實施例中，對於 BSA 為 0.81 至 1.10 m² 的兒科患者，恩曲替尼的起始劑量為 300 mg，每天口服一次；兒科患者的恩曲替尼的第一劑量減少量為 200 mg，每天口服一次；兒科患者的恩曲替尼的第二劑量減少量為 100 mg，每天口服一次；並且如果兒科患者無法耐受第二劑量減少，則在二次劑量減少後永久停止投予恩曲替尼。

【0262】 在一些實施例中，兒科患者的恩曲替尼的第一劑量減少量為 300 mg，每天口服一次。在進一步的實施例中，兒科患者的恩曲替尼的第二劑量減少量為 200 mg，每天口服一次，每週 5 天（例如，週一、週三、週五、週六、和週日）。在還進一步實施例中，兒科患者在二次劑量減少後永久停止投予恩曲替尼。在一些實施例中，兒科患者的恩曲替尼的起始劑量為 400 mg，每天口服一次；兒科患者的恩曲替尼的第一劑量減少量為 300 mg，每天口服一次；兒科患者的恩曲替尼的第二劑量減少量為 200 mg，每天口服一次，每週 5 天（例如，週一、週三、週五、週六、和週日）；並且如果兒科患者無法耐受第二劑量

減少，則在二次劑量減少後永久停止投予恩曲替尼。在一些實施例中，對於 BSA 為 1.11 至 1.50 m² 的兒科患者，恩曲替尼的起始劑量為 400 mg，每天口服一次；兒科患者的恩曲替尼的第一劑量減少量為 300 mg，每天口服一次；兒科患者的恩曲替尼的第二劑量減少量為 200 mg，每天口服一次，每週 5 天（例如，週一、週三、週五、週六、和週日）；並且如果兒科患者無法耐受第二劑量減少，則在二次劑量減少後永久停止投予恩曲替尼。

【0263】 在一些實施例中，兒科患者的恩曲替尼的第一劑量減少量為 400 mg，每天口服一次。在進一步的實施例中，兒科患者的恩曲替尼的第二劑量減少量為 200 mg，每天口服一次。在還進一步實施例中，兒科患者在二次劑量減少後永久停止投予恩曲替尼。在一些實施例中，兒科患者的恩曲替尼的起始劑量為 600 mg，每天口服一次；兒科患者的恩曲替尼的第一劑量減少量為 400 mg，每天口服一次；兒科患者的恩曲替尼的第二劑量減少量為 200 mg，每天口服一次；並且如果兒科患者無法耐受第二劑量減少，則在二次劑量減少後永久停止投予恩曲替尼。在一些實施例中，對於 BSA ≥ 1.51 m² 的兒科患者，恩曲替尼的起始劑量為 600 mg，每天口服一次；兒科患者的恩曲替尼的第一劑量減少量為 400 mg，每天口服一次；兒科患者的恩曲替尼的第二劑量減少量為 200 mg，每天口服一次；並且如果兒科患者無法耐受第二劑量減少，則在二次劑量減少後永久停止投予恩曲替尼。

【0264】 在一些實施例中，對於 BSA 大於 1.50 m² 的成人患者和 12 歲及以上的兒科患者，恩曲替尼的第一劑量減少量為 400 mg，每天口服一次。在進一步的實施例中，對於 BSA 大於 1.50 m² 的成人患者和 12 歲及以上的兒科患者，恩曲替尼的第二劑量減少量為 200 mg，每天口服一次。在還進一步的實施例中，對於 BSA 大於 1.50 m² 的成人患者和 12 歲及以上的兒科患者，二次劑量減少後永久停止投予恩曲替尼。

【0265】 在一些實施例中，對於 BSA 為 1.11 至 1.50 m² 的成人患者和 12 歲及以上的兒科患者，恩曲替尼的第一劑量減少量為 400 mg，每天口服一次。在一些實施例中，對於 BSA 為 1.11 至 1.50 m² 的成人患者和 12 歲及以上的兒科患者，恩曲替尼的第二劑量減少量為 200 mg，每天口服一次。在還進一步的實施例中，對於 BSA 為 1.11 至 1.50 m² 的成人患者和 12 歲及以上的兒科患者，二次劑量減少後永久停止投予恩曲替尼。

【0266】 在一些實施例中，對於 BSA 為 0.91 至 1.10 m² 的成人患者和 12 歲及以上的兒科患者，恩曲替尼的第一劑量減少量為 300 mg，每天口服一次。在一些實施例中，對於 BSA 為 0.91 至 1.10 m² 的成人患者和 12 歲及以上的兒科患者，恩曲替尼的第二劑量減少量為 200 mg，每天口服一次。在還進一步的實施例中，對於 BSA 為 0.91 至 1.10 m² 的成人患者和 12 歲及以上的兒科患者，二次劑量減少後永久停止投予恩曲替尼。

【0267】 在一些實施例中，如果將中度 CYP3A 抑制劑合併投予 BSA 大於 1.50 m² 的成人患者和 12 歲及以上的兒科患者，則將 200 mg 恩曲替尼投予該成人或兒科患者，每天口服一次。在一些實施例中，如果將中度 CYP3A 抑制劑合併投予成人患者，則將 200 mg 恩曲替尼投予該成人患者，每天口服一次。在一些實施例中，避免合併投予中度 CYP3A 抑制劑或限於 14 天或更短。

【0268】 在一些實施例中，如果將強 CYP3A 抑制劑合併投予 BSA 大於 1.50 m² 的成人患者和 12 歲及以上的兒科患者，則將 100 mg 恩曲替尼投予該成人或兒科患者，每天口服一次。在一些實施例中，如果將強 CYP3A 抑制劑合併投予成人患者，則將 100 mg 恩曲替尼投予該成人患者，每天口服一次。在一些實施例中，避免合併投予強 CYP3A 抑制劑或限於 14 天或更短。

【0269】 在一些實施例中，避免將中度或強 CYP3A 抑制劑合併投予兒科患者。

【0270】 在一些實施例中，避免將 CYP3A 誘導劑合併投予兒科患者。

【0271】 停用中度或強 CYP3A 抑制劑 3 至 5 個消除半衰期後，成人或兒科患者可以重新開始恩曲替尼的初始劑量，該劑量為開始 CYP3A 抑制劑之前服用的劑量。在一些實施例中，該初始劑量為 600 mg。

【0272】 本發明所屬技術領域通常知識者將理解，對於包括本文提供的恩曲替尼的醫藥組合物，每天向需要此治療的哺乳動物投予的特定醫藥組合物、劑量、和投藥次數的選擇均在本發明所屬技術領域通常知識者的知識範圍內並且無需過多的實驗即可確定。

【0273】 因此，儘管本文舉例說明了某些劑量和投藥方案，但是這些實施例絕不限制在實踐當前公開的方法中可以提供給受試者的劑量和投藥方案。

【0274】 需注意的是，劑量值可以隨待緩解病狀的類型和嚴重度而變化，並且可以包括單劑量或多劑量。應當進一步理解，對於任何特定的受試者，應根據受試者的需要和投藥或監督組合物投藥者的專業判斷，隨時間調整特定劑量方案，並且本文列出的劑量範圍僅為示例性的，並且非旨在限制要求保護的組合物的範圍或實踐。例如，可以基於藥代動力學或藥效學參數調節劑量，該參數可以包括臨床作用，諸如毒性作用及/或實驗室檢查值。本文提供的實施例旨在涵蓋由技術人員確定的受試者內劑量遞增。確定用於投予化療劑的合適劑量和方案在相關領域中為公知的，並且一旦提供了本文提供的教導，本發明所屬技術領域知識者將理解的係涵蓋此等。

【0275】 在一些實施例中，提供了醫藥組合物，其包括恩曲替尼和一種或多種藥學上可接受的賦形劑、載體及/或稀釋劑。

【0276】 藥學上可接受的載體可以包括常規的醫藥載體或賦形劑。合適的醫藥載體包括惰性稀釋劑或填充劑、滑動劑、潤滑劑、水和各種有機溶劑（諸如水合物和溶劑化物）。如有需要，醫藥組合物可以包含另外的成分，諸如調味劑、

黏合劑、賦形劑等。因此，對於口服投藥，可以將含有各種輔料（諸如檸檬酸）的片劑與各種崩解劑（諸如澱粉、藻酸和某些複合矽酸鹽）以及黏合劑（諸如蔗糖、明膠和阿拉伯膠）一起使用。在一些實施例中，該賦形劑包括預糊化澱粉。在一些實施例中，該醫藥組合物包括滑動劑。在一些實施例中，該醫藥組合物包括膠體二氧化矽。另外，潤滑劑（諸如硬脂酸鎂、月桂基硫酸鈉和滑石粉）通常可用於壓片目的。相似類型的固體組合物也可以用於軟和硬填充的明膠膠囊中。因此，材料的非限制性實例包括乳糖或乳糖和高分子量聚乙二醇。

【0277】 採用的醫藥載體可以為固體或液體。示例性固體載體為乳糖、蔗糖、滑石粉、明膠、瓊脂、果膠、阿拉伯膠、硬脂酸鎂、硬脂酸等。示例性液體載體為糖漿、花生油、橄欖油、水等。類似地，本發明的組合物可以包括本領域已知的延時或延釋材料，諸如單硬脂酸甘油酯或二硬脂酸甘油酯單用或與蠟、乙基纖維素、羥丙基甲基纖維素、甲基丙烯酸甲酯等一起使用。可以添加其他添加劑或賦形劑以獲得預期製劑性能。例如，可以添加生物利用度增強劑，諸如 Labrasol、Gelucire 等，或配製劑，諸如 CMC（羧甲基纖維素）、PG（丙二醇）或 PEG（聚乙二醇）。例如，當製備膠囊製劑時，可以加入半透明載體 Gelucire®，其保護活性成分免受光照、濕氣和氧化。

【0278】 如果使用固體載體，則可以將製劑壓片，以粉末或小丸形式置於硬明膠膠囊中，或製成喉錠或錠劑。固體載體的量可變，但是通常為約 25 mg 至約 1 g。如果使用液體載體，則製劑可以為糖漿、乳劑、軟明膠膠囊、無菌注射溶液或在安瓿瓶或小瓶中的懸浮液或非水液體懸浮液的形式。如果使用半固體載體，則製劑可以為硬明膠膠囊和軟明膠膠囊藥劑的形式。本發明的組合物以適於投藥方式（例如，腸胃外或口服投藥）的單位劑量形式製備。

【0279】 為了獲得穩定的水溶性劑型，可以將恩曲替尼溶解在有機或無機酸的水溶液中，諸如 0.3 M 的琥珀酸或檸檬酸溶液。如果沒有可溶的鹽形式，

則可將恩曲替尼溶解在合適的助溶劑或助溶劑的組合中。合適的助溶劑的實例包括濃度為總體積的 0 至 60% 的醇、丙二醇、聚乙二醇 300、聚山梨酯 80、甘油等。在示例性實施例中，將恩曲替尼溶解在 DMSO 中並且用水稀釋。醫藥組合物還可以係恩曲替尼的鹽形式在適當的水性溶媒（諸如水或等滲鹽水或右旋糖溶液）中的溶液形式。

【0280】 適宜的製劑視所選的投藥途徑而定。對於注射，可在水溶液中（優選地在生理相容性緩衝液，諸如 Hanks 溶液、Ringer 溶液或生理鹽水緩衝液）中配製恩曲替尼。對於透黏膜投藥，在製劑中使用適於待滲透的屏障的滲透劑。此等滲透劑已為本技術領域中所公知。

【0281】 對於口服投藥，恩曲替尼可以透過與本領域已知的藥學上可接受的載體混合進行配製。此等載體使得恩曲替尼能夠被配製成片劑、丸劑、糖衣丸、膠囊、粉劑、顆粒劑、液體、凝膠劑、糖漿劑、漿劑、混懸劑等，以被治療受試者口服攝取。口服使用的藥物製劑可以使用固體賦形劑與恩曲替尼混合，任選研磨得到的混合物，並且在需要時加入合適的助劑後加工顆粒混合物以獲得片劑或糖衣丸芯而獲得。合適的賦形劑包括：填充劑（諸如糖），包括異麥芽酮糖、乳糖、蔗糖、甘露糖醇或山梨糖醇；纖維素製劑，例如，玉米澱粉、小麥澱粉、大米澱粉、馬鈴薯澱粉、明膠、樹膠、甲基纖維素、羥丙基甲基纖維素、羧甲基纖維素鈉、微晶纖維素或聚乙烯吡咯烷酮 (PVP)。在一些實施例中，填充劑為甘露醇、異麥芽酮糖、羥丙基纖維素（羥丙基甲基纖維素）或微晶纖維素。在一些實施例中，填充劑為甘露醇。在一些實施例中，填充劑為異麥芽酮糖。在一些實施例中，填充劑為微晶纖維素。在一些實施例中，填充劑為乳糖。在一些實施例中，填充劑為無水乳糖。如有需要，可以加入崩解劑，諸如交聯的聚乙烯吡咯烷酮、瓊脂或海藻酸或其鹽，諸如海藻酸鈉。

【0282】 糖衣芯具有合適的包衣。為此目的，可以使用濃縮的糖溶液，其

可以任選地包含阿拉伯膠、聚乙烯吡咯烷酮、卡伯波凝膠、聚乙二醇及/或二氧化鈦、漆溶液、和合適的有機溶劑或溶劑混合物。可以將染料或顏料添加到片劑或糖衣丸包衣中。

【0283】 可以口服使用的藥物製劑包括由明膠製成的推合膠囊，以及由明膠和增塑劑（諸如甘油或山梨糖醇）製成的密封軟膠囊。推合膠囊可以包含恩曲替尼與填充劑（諸如乳糖）、黏合劑（諸如澱粉）及/或潤滑劑（諸如滑石粉或硬脂酸鎂）以及任選的穩定劑混合。在軟膠囊中，恩曲替尼可以溶解或懸浮在合適的液體中，諸如脂肪油、液體石蠟或液體聚乙二醇。另外，可以添加穩定劑。所有口服製劑應以適於此投藥的劑量。對於口腔投藥，組合物可以採用以常規方式配製的片劑或錠劑形式。

【0284】 在一些實施例中，醫藥組合物包括約 40% w/w 至約 50% w/w 恩曲替尼、約 10% w/w 至約 15% w/w 酒石酸、約 25% w/w 至約 30% w/w 乳糖、約 3% w/w 至約 5% w/w 羥丙甲纖維素（羥丙基甲基纖維素）、約 2% w/w 至約 4% w/w 微晶纖維素、約 4% w/w 至約 7% w/w 交聯維酮、約 0.1% w/w 至約 1% w/w 膠態二氧化矽、和約 0.5% w/w 至約 2% w/w 硬脂酸鎂。在進一步的實施例中，乳糖為無水乳糖。

【0285】 在一些實施例中，醫藥組合物包括表 3 中列出的量的成分。

表 3.

組分	% w/w	每粒膠囊的 量 (mg)
<i>顆粒內組分</i>		
恩曲替尼	44.44	100.00
無水乳糖	28.89	65.00
羥丙基甲基纖維素	4.00	9.00
交聯維酮	2.78	6.25
酒石酸	13.11	29.50
硬脂酸鎂	0.56	1.25
<i>顆粒外組分</i>		
微晶纖維素	2.97	6.685
交聯維酮	2.50	5.625
膠體二氧化矽	0.25	0.565
硬脂酸鎂	0.50	1.125
總計	100.0	225.00

【0286】 在一些實施例中，膠囊的組成如下：

表 4.

組分	% w/w	每粒膠囊的量 (mg)
膠囊，HPMC，2 號，黃色不透明主體和黃色不透明帽		各 1
二氧化鈦	1.4584	0.83 - 0.98
羥丙甲纖維素	QSP 100	QSP 57 - 65
FDA/E172 氧化鐵黃	0.2307	0.13 - 0.15

QSP=質量充足（質量充足）

【0287】 在一些實施例中，醫藥組合物包括以下所列量的成分。

表 5.

組分	% w/w	每粒膠囊的 量 (mg)
<i>顆粒內組分</i>		
N- [5-(3,5-二氟苄基)-1H-吡啶-3-基]-4-(4-甲基-哌嗪-1-基)-2-(四氫-2H-吡喃-4-基氨基)- 苯甲酰胺	44.44	200.00
無水乳糖	28.89	130.00
羥丙基甲基纖維素	4.00	18.00
交聯維酮	2.78	12.50
酒石酸	13.11	59.00
硬脂酸鎂	0.56	2.50
<i>顆粒外組分</i>		
微晶纖維素	2.97	13.37
交聯維酮	2.50	11.25
膠體二氧化矽	0.25	1.13
硬脂酸鎂	0.50	2.25
總計	100.0	450.00

【0288】 在一些實施例中，膠囊的組成如下：

表 6.

組分	% w/w	每粒膠囊的量 (mg)
膠囊，HPMC，0 號，橙色不透明主體和橙色不透明帽		各 1
二氧化鈦	1.5202	1.37 - 1.55
羥丙甲纖維素	QSP 100	QSP 90 -102
FD & C 黃色 # 6	0.5774	0.52 - 0.59

QSP=質量充足（質量充足）

【0289】 一些實施例提供了包括本文所提供的醫藥組合物的產品或套組，該產品或套組包括恩曲替尼和一種或多種化療劑，作為在抗癌療法中同時、單獨

或相繼使用的組合製劑。

【0290】 透過參考以下實例，將更容易理解如此總體上描述的本發明，這些實例係為了舉例說明而提供的，並且非旨在限制本發明。

實例

【0291】 **實例 1A. 臨床試驗經驗 (N = 355 的中期結果和分析)**

【0292】 在一項成人的劑量探索試驗 [ALKA (n = 57)]、一項成人的劑量探索和活性估計試驗 [STARTRK-1 (n = 76)]、一項兒科和成人患者的劑量探索和活性估計試驗 [STARTRK-NG (n = 16)]、和一項成人的單臂、活動性估計試驗 [STARTRK-2 (n = 206)] 中對恩曲替尼進行研究。在這 355 名患者中，有 172 名 (48%) 患者曝露於恩曲替尼 6 個月或更長時間，而 84 名 (24%) 患者曝露於恩曲替尼 1 年或更長時間。

【0293】 人群特徵為：中位年齡 55 歲 (範圍：4 至 86 歲)；5% (n = 17) 小於 18 歲；55% 為女性；白人佔 66%，亞裔佔 23%，黑人佔 5%；西班牙裔/拉丁美洲裔佔 3%。最常見的腫瘤 ($\geq 5\%$) 為肺 (56%)、肉瘤 (8%)、和結腸 (5%)。ROS1 基因融合佔 42%，NTRK 基因融合佔 20%。大多數成人 (75%) 每天口服一次恩曲替尼 600 mg。成人每天一次的劑量範圍為 100 mg/m² 至 1600 mg/m²，兒科患者每天一次的劑量範圍為 250 mg/m² 至 750 mg/m²。

【0294】 不良反應的嚴重程度由美國國家癌症研究所不良事件通用術語標準 (NCI CTCAE) 4.0 版定義。

【0295】 39% 的患者發生重度不良反應。最常見的重度不良反應 ($\geq 2\%$) 為肺炎 (3.9%)、呼吸困難 (3.7%)、胸腔積液 (3.4%)、敗血症 (2.5%)、肺栓塞 (2.3%)、呼吸衰竭 (2%)、和發熱 (2%)。60% 的患者發生 3 或 4 級不良反應；最常見的 ($\geq 2\%$) 為肺部感染 (5%)、體重增加 (7%)、呼吸困難 (6%)、疲乏/無力 (5%)、認知障礙 (4.5%)、暈厥 (2.5%)、肺栓塞 (3.4%)、缺氧 (3.4%)、胸腔

積液 (3.1%)、低血壓 (2.8%)、腹瀉 (2%)、和尿路感染 (2.5%)。致命事件包括呼吸困難 (0.6%)、肺炎 (0.6%)、敗血症 (0.6%)、完成自殺 (0.3%)、大腸穿孔 (0.3%)、和腫瘤溶解綜合徵 (0.3%)。一名患者在服用恩曲替尼一劑後發展為 4 級心肌炎，其在停用恩曲替尼並且投予高劑量皮質類固醇後可緩解。

【0296】 接受恩曲替尼治療的患者中有 9% 因不良反應而永久停藥。導致永久停藥的最常見不良反應（各 <1%）為肺炎、心臟呼吸驟停、呼吸困難和疲勞。

【0297】 46% 的患者因不良反應而劑量中斷。導致中斷的最常見不良反應 ($\geq 2\%$) 為血肌酐升高 (4%)、疲乏 (3.7%)、貧血 (3.1%)、腹瀉 (2.8%)、發熱 (2.8%)、頭暈 (2.5%)、呼吸困難 (2.3%)、噁心 (2.3%)、肺炎 (2.3%)、認知障礙 (2%)、和中性粒細胞減少 (2%)。

【0298】 接受恩曲替尼治療的患者中有 29% 因不良反應而劑量減少。導致劑量減少的最常見不良反應 ($\geq 1\%$) 為頭暈 (3.9%)、血肌酐升高 (3.1%)、疲乏 (2.3%)、貧血 (1.7%)、和體重增加 (1.4%)。

【0299】 最常見的不良反應 ($\geq 20\%$) 為疲乏、便秘、消化不良、水腫、頭暈、腹瀉、噁心、感覺異常、呼吸困難、肌痛、認知障礙、體重增加、咳嗽、嘔吐、發熱、關節痛、和視力障礙。

【0300】 表 7 總結了在這 355 名患者中觀察到的不良反應。

表 7：在 ALKA、STARTRK-1、STARTRK-2、和 STARTRK-NG 中接受恩曲替尼的患者中的不良反應 (≥ 10%)

不良反應	恩曲替尼	
	N = 355	
	所有等級 (%)	等級 ≥ 3* (%)
一般		
圖 ¹	48	5
水腫 ²	40	1.1
發熱	21	0.8
胃腸道		
便秘	46	0.6
腹瀉	35	2.0
噁心	34	0.3
嘔吐	24	0.8
腹痛 ³	16	0.6
神經系統		
味覺障礙	44	0.3
眩暈 ⁴	38	0.8
感覺異常 ⁵	34	0.3
認知障礙 ⁶	27	4.5
周圍感覺神經病 ⁷	18	1.1
頭痛	18	0.3
共濟失調 ⁸	17	0.8
睡覺 ⁹	14	0.6
情緒障礙 ¹⁰	10	0.6
呼吸，胸和縱膈		
呼吸困難	30	6*
咳嗽	24	0.3

不良反應	恩曲替尼	
	N = 355	
	所有等級 (%)	等級 ≥ 3* (%)
肌肉骨骼和結締組織		
肌痛 ¹¹	28	1.1
關節痛	21	0.6
肌肉無力	12	0.8
背部疼痛	12	1
四肢疼痛	11	0.3
代謝與營養		
體重增加	25	7
食慾下降	13	0.3
脫水	10	1.1
眼		
視力障礙 ¹²	21	0.8
感染		
尿路感染	13	2.3
肺部感染 ¹³	10	6*
血管性		
低血壓 ¹⁴	18	2.8
皮膚和皮下組織		
皮疹 ¹⁵	11	0.8

* 3 – 5 級，包括致命不良反應，包括 2 例肺炎和 2 例呼吸困難。

¹包括疲勞、乏力

²包括臉部水腫、積水、全身性水腫、局部性水腫、水腫、周圍性水腫、周圍性腫脹

³包括上腹痛、腹痛、下腹不適、腹部壓痛

⁴包括頭暈、眩暈、姿勢性頭暈

⁵包括感覺異常、感覺過敏、感覺遲鈍、感覺障礙、口腔感覺遲鈍、掌-足紅斑感覺障礙、口腔

異物感、生殖器感覺異常

⁶包括健忘症、失語症、認知障礙、錯亂狀態、譫妄、注意力障礙、幻覺、視覺幻覺、記憶力減退、精神障礙、精神狀態改變

⁷包括神經痛、周圍神經病、周圍運動神經病、周圍感覺神經病

⁸包括共濟失調、平衡障礙、步態障礙

⁹包括嗜睡、失眠、睡眠障礙、困倦

¹⁰包括焦慮症、影響不穩定、情感障礙、躁動、情緒低落、欣快情緒、情緒改變、情緒波動、易怒、抑鬱、持續性抑鬱、精神運動發育遲緩

¹¹包括肌肉骨骼疼痛、肌肉骨骼胸痛、肌痛、頸部疼痛

¹²包括失明、白內障、皮質性白內障、角膜糜爛、複視、眼疾、畏光、閃光、視網膜出血、視力模糊、視力障礙、玻璃體粘連、玻璃體脫離、玻璃體飛蚊

¹³包括下呼吸道感染、肺部感染、肺炎、呼吸道感染

¹⁴包括低血壓、體位性低血壓

¹⁵包括皮疹、皮疹性斑丘疹、瘙癢性皮疹、皮疹紅斑、皮疹性丘疹

【0301】 ≤ 10% 的患者發生的臨床相關不良反應包括吞嚥困難 (10%)、跌倒 (8%)、胸腔積液 (8%)、骨折 (6%)、低氧 (4.2%)、肺栓塞 (3.9%)、暈厥 (3.9%)、鬱血性心衰竭 (3.4%)、和 QT 延長 (3.1%)。

【0302】 表 8 總結了實驗室檢查異常。

表 8：在 ALKA、STARTRK-1、STARTRK-2、和 STARTRK-NG 中接受恩曲替尼的患者的基線實驗室檢查惡化 (≥ 20%)

實驗室檢查異常	恩曲替尼 NCI CTCAE 等級	
	所有等級 (%) ¹	3 級或 4 級 (%) ¹
血液學		
貧血	67	9
淋巴細胞減少	40	12
嗜中性球減少症	28	7
化學		
肌酐升高 ²	73	2.1
高尿酸血症	52	10
AST 升高	44	2.7
ALT 升高	38	2.9
高鈉血症	35	0.9
低鈣血症	34	1.8
低磷血症	30	7
脂肪酶增加	28	10
低白蛋白血症	28	2.9
澱粉酶增加	26	5.4
高鉀血症	25	1.5
鹼性磷酸酶增加	25	0.9
高血糖 ³	NE ³	3.8

AST：天冬氨酸轉氨酶；ALT：丙氨酸氨基轉移酶

¹每個實驗室參數的分母係根據具有基線和治療後實驗室可用值的患者人數（範圍為 111 至 346 名患者）確定的。

²基於 NCI CTCAE v5.0

³NE=不可評估。由於未收集空腹血糖值，因此無法根據 NCI CTCAE v5.0 確定 1 級和 2 級。

【0303】 以下更詳細地描述了以下臨床上顯著的不良反應：鬱血性心衰竭、中樞神經系統作用、骨骼骨折、肝毒性、高尿酸血症、QT 間期延長和視力障礙。

【0304】 **鬱血性心衰竭 (CHF)**

【0305】 在整個臨床試驗中接受恩曲替尼的 355 名患者中，有 3.4% 的患者發生鬱血性心衰竭 (CHF)，包括 3 級 (2.3%)。在臨床試驗中，未進行基線心功能和除心電圖 (ECG) 以外的常規心臟監測，並且入選標準排除了在研究入組後 3 個月內有症狀 CHF、心肌梗塞、不穩定型心絞痛和冠狀動脈搭橋術的患者。在 12 名 CHF 患者中，中位發病時間為 2 個月(範圍:11 天到 12 個月)。在這些患者中有 6 名 (50%) 恩曲替尼中斷，其中，2 名患者 (17%) 停藥。在恩曲替尼中斷或停藥並且採取適當的醫療措施後，有 6 名 (50%) CHF 消退。另外，有 0.3% 的患者記錄到沒有 CHF 的心肌炎。

【0306】 **中樞神經系統作用**

【0307】 接受恩曲替尼的患者發生廣泛的中樞神經系統 (CNS) 不良反應，包括認知障礙、情緒障礙、頭暈、和睡眠障礙。

【0308】 在整個臨床試驗中接受恩曲替尼的 355 名患者中，有 96 例 (27%) 出現認知障礙；在開始使用恩曲替尼的 3 個月內 74 例出現症狀 (77%)。認知障礙包括認知失常 (8%)、錯亂狀態 (7%)、注意力障礙 (4.8%)、記憶障礙 (3.7%)、健忘症 (2.5%)、失語症 (2.3%)、精神狀態改變 (2%)、幻覺 (1.1%)、和譫妄 (0.8%)。4.5% 的患者發生 3 級認知不良反應。在 96 名認知障礙患者中，由於認知不良反應，需要減少劑量的患者佔 13%，需要中斷劑量的患者佔 18%，恩曲替尼停藥佔 1%。

【0309】 在整個臨床試驗中接受恩曲替尼的 355 名患者中，有 36 名 (10%) 出現情緒障礙。情緒障礙發作的中位時間為 1 個月(範圍:1 天至 9 個

月)。 $\geq 1\%$ 的患者發生的情緒障礙包括焦慮 (4.8%)、抑鬱 (2.8%)、和躁動 (2%)。0.6% 的患者發生 3 級情緒障礙。在治療結束後 11 天，有 1 人自殺完成。在 36 名發生情緒障礙的患者中，有 6% 的患者需要減少劑量，有 6% 的患者需要中斷劑量，並且沒有患者因情緒障礙而停用恩曲替尼。

【0310】 355 名患者中有 136 名 (38%) 出現頭暈。在 136 名出現頭暈的患者中，有 2.2% 的患者發生 3 級頭暈。10% 的患者需要減少劑量，7% 需要中斷劑量，而 0.7% 因頭暈而停用恩曲替尼。

【0311】 在整個臨床試驗中接受恩曲替尼的 355 名患者中，有 51 名 (14%) 出現睡眠障礙。睡眠障礙包括失眠 (7%)、困倦 (7%)、嗜睡 (1.1%)、和睡眠障礙 (0.3%)。0.6% 的患者發生 3 級睡眠障礙。在 51 名出現睡眠障礙的患者中，有 6% 需要減少劑量，沒有患者因睡眠障礙而停用恩曲替尼。

【0312】 有無 CNS 轉移的患者 CNS 不良反應的發生率相似。然而，頭暈 (38% vs 31%)、頭痛 (21% vs 13%)、感覺異常 (20% vs 6%)、平衡障礙 (13% vs 4%)、和錯亂狀態 (11% vs 2%) 的發生率與未接受 CNS 放療的患者 (N=48) 相比，接受 CNS 放療的患者 (N=90) 的百分比似乎有所增加。

【0313】 **骨骼骨折**

【0314】 恩曲替尼增加骨折風險。在包括整個臨床試驗中接受恩曲替尼的 338 名成人患者和 30 名兒科患者的安全人群中，有 5% 的成人患者和 23% 的兒科患者出現骨折。在成人患者中，一些骨折係在跌倒或對患處造成其他創傷的情況下發生的，而在兒科患者中，所有骨折都係在創傷很小或沒有創傷的患者中發生的。通常，對骨折部位的腫瘤受累程度沒有足夠的評估；然而，在一些患者中報告了可能指示腫瘤受累的放射學異常。在成人和兒科患者中，大多數骨折為髖部或其他下肢骨折（例如，股骨或脛骨幹）。在少數患者中，發生雙側股骨頸骨折。成人的中位骨折時間為 3.8 個月（範圍為 0.3 至 18.5 個月），而在兒

科患者中骨折的中位時間為 4.0 個月（範圍：1.8 個月至 7.4 個月）。由於骨折，恩曲替尼在 41% 的成人和 43% 的兒科患者中被中斷。沒有患者因骨折而停用恩曲替尼。

【0315】 肝毒性

【0316】 在接受恩曲替尼的 355 名患者中，在 42% 的患者中發生任何等級的 AST 升高，在 36% 的患者中發生任何等級的 ALT 升高。分別有 2.5% 和 2.8% 的患者發生 3-4 級 AST 或 ALT 升高；發生率可能被低估，因為 4.5% 的患者未進行治療後肝功能檢查。AST 升高的中位時間為 2 週（範圍：1 天至 29.5 個月）。ALT 升高的中位時間為 2 週（範圍：1 天至 9.2 個月）。AST 或 ALT 升高導致劑量中斷或降低的患者分別佔 0.8% 和 0.8%。0.8% 的患者因 AST 或 ALT 升高而中斷恩曲替尼因。

【0317】 高尿酸血症

【0318】 在整個臨床試驗中接受恩曲替尼的 355 名患者中，有 32 名（9%）出現高尿酸血症，其症狀為不良反應以及尿酸水平升高。1.7% 的患者發生 4 級高尿酸血症，包括一名因腫瘤溶解綜合徵而死亡的患者。在 32 名高尿酸血症性不良反應患者中，34% 需要尿酸降低藥物以降低尿酸水平，6% 需要減少劑量，6% 需要中斷劑量。在開始降低尿酸鹽劑量的藥物後，沒有中斷或減少恩曲替尼的劑量，在 73% 的患者中高尿酸血症消退。沒有患者因高尿酸血症而停用恩曲替尼。

【0319】 QT 間期延長

【0320】 在整個臨床試驗中接受恩曲替尼的 355 名患者中，有至少一項基線後 ECG 評估的 3.1% 的患者在開始恩曲替尼後出現 QTcF 間期延長 > 60 ms，而 0.6% 的患者的 QTcF 間期 > 500 ms。

【0321】 視力障礙

【0322】 在整個臨床試驗中接受恩曲替尼的 355 名患者中，有 21% 的患者發生視力改變，包括 1 級 (82%)、2 級 (14%)、和 3 級 (0.8%)。≥1% 的視力障礙包括視力模糊 (8.7%)、畏光 (5.1%)、複視 (3.1%)、視力障礙 (2%)、閃光 (1.3%)、白內障 (1.1%)、和玻璃體飛蚊 (1.1%)。

【0323】 **實例 1B. 臨床試驗經驗 (N = 504 的結果和分析)**

【0324】 對於恩曲替尼的臨床開發計劃，在 4 項臨床試驗 (ALKA、STARTRK-1、STARTRK-2、和 STARTRK-NG) 中共 504 名患者已接受恩曲替尼。透過對這 4 項臨床試驗的綜合分析，評估恩曲替尼的安全性。恩曲替尼的中位曝露持續時間為 5.5 個月。

【0325】 在 ALKA、STARTRK-1、和 STARTRK-2 研究中，已對總共 475 名 NTRK 融合陽性、ROS1 陽性、或 ALK 陽性實體瘤患者的恩曲替尼在成人患者中的安全性進行了評估。

【0326】 恩曲替尼在兒科患者中的安全性係根據三項針對具有 NTRK 基因融合的實體瘤成人患者 (ALKA、STARTRK-1、和 STARTRK-2) 的三項開放標籤、單臂臨床試驗的數據推算得出的，並且數據來自 32 名兒科患者 (其中，30 名患者入組 STARTRK-NG，2 名患者入組 STARTRK-2)。其中 2 名小於 2 歲，23 名為 2 至 11 歲，7 名為 12 至 17 歲；18 名 (56.3%) 患有轉移性疾病，14 名 (43.8%) 患有局部晚期的疾病；27 名 (84.4%) 已接受癌症的既往治療，包括手術、放療或全身治療。最常見的癌症為神經母細胞瘤 (N = 13)、炎性肌成纖維細胞瘤 (N = 3)、膠質母細胞瘤 (N = 3)、嬰兒肉瘤 (N = 2)、神經節神經母細胞瘤 (N = 2)。所有兒科患者的平均曝露持續時間為 5.57 個月 (範圍：0.2 個月至 29.8 個月)。

【0327】 與成人患者相比，兒科患者的不良反應和 3 級或 4 級嚴重度之實驗室檢查異常發生率更高 (至少增加 5%)，即嗜中性球減少症 (28.1% vs.

3.4%)、體重增加 (21.9% vs 6.9%)、頭痛 (6.3% vs 0.6%)、和骨折 (12.5% vs 1.9%)。

【0328】 在整個臨床試驗中接受恩曲替尼的 504 名患者中，有 130 名 (25.8%) 患者為 65 歲或以上，而 34 名 (6.7%) 患者為 75 歲或以上。恩曲替尼在老年患者中的總體安全性與在 65 歲以下患者中觀察到的安全性相似。與 65 歲以下的患者相比，老年人的不良反應更為頻繁，包括頭暈 (48.5% vs 36.6%)、血肌酐升高 (31.5% vs 23.3%)、低血壓 (21.5% vs 14.7%)、共濟失調 (23.8% vs 12.8%)。

【0329】 表 9 總結了在這 504 名患者中觀察到的不良反應。按 MedDRA 系統器官分類列出了來自臨床試驗的不良藥物反應。使用以下頻率類別：非常常見 ≥ 1/10、常見的 (≥ 1/100 至 < 1/10)、不常見 (≥ 1/1,000 至 < 1/100)、罕見 (≥ 1/10,000 至 < 1/1000)、非常罕見 (< 1/10,000)。

表 9：在 ALKA、STARTRK-1、STARTRK-2、和 STARTRK-NG 中接受恩曲替尼的患者中的不良反應 (≥ 10%)

系統器官分類 不良反應	恩曲替尼 N=504		頻率 類別 (所有等級)
	所有等級 (%)	等級 ≥ 3 (%)	
一般疾病和施用部位狀況			
圖 14	45.0	5.0	非常常見
水腫 ⁶	37.3	1.4	非常常見
疼痛 ⁷	24.4	1.6	非常常見
發熱	20.0	0.8	非常常見
胃腸道疾病			
便秘	42.9	0.4	非常常見
腹瀉	33.5	2.6	非常常見
噁心	32.1	0.8	非常常見
嘔吐	23.2	1.2	非常常見

腹痛	11.1	0.6	非常常見
吞嚥困難	10.1	0.4	非常常見
神經系統疾病			
味覺障礙	42.3	0.4	非常常見
頭暈 ⁵	39.7	1.2	非常常見
感覺遲鈍 ³	29.0	0.2	非常常見
認知障礙 ¹	24.2	4.4	非常常見
頭痛	17.5	1.0	非常常見
周圍感覺神經病 ²	15.7	1.0	非常常見
共濟失調 ⁴	15.7	0.8	非常常見
睡眠障礙 ¹⁶	13.5	0.4	非常常見
情緒障礙 ¹⁷	9.1	0.6	常見
暈厥	4.6	3.0	常見
呼吸系統疾病			
呼吸困難	27.0	5.8 [*]	非常常見
咳嗽	21.4	0.6	非常常見
血液疾病			
貧血	28.2	9.7	非常常見
嗜中性球減少症 ¹⁰	11.3	4.4	非常常見
代謝與營養失調			
體重增加	26.4	7.3	非常常見
食慾下降	11.9	0.2	非常常見
高尿酸血症	9.1	1.8	常見
脫水	7.9	1.0	常見
腫瘤溶解綜合徵	0.2	0.2 [*]	不常見
腎臟和泌尿系統疾病			
血肌酐升高	25.4	0.6	非常常見
肌肉骨骼疾病			
肌痛	19.6	0.6	非常常見

關節痛	19.0	0.6	非常常見
肌肉無力	12.3	1.2	非常常見
骨折 ¹¹	6.2	2.4	常見
肝膽疾病			
AST 升高	17.5	3.6	非常常見
ALT 升高	16.1	3.4	非常常見
感染和侵染			
肺部感染 ⁸	13.1	6.0 [*]	非常常見
尿路感染	12.7	2.6	非常常見
眼疾			
視力模糊 ¹³	11.9	0.4	非常常見
皮膚和皮下組織疾病			
皮疹 ¹²	11.5	1.4	非常常見
血管疾病			
低血壓 ¹⁵	16.5	2.4	非常常見
心臟疾病			
鬱血性心衰竭 ⁹	3.0	2.2	常見
心電圖 QT 延長	2.0	0.6	常見

ALT：丙氨酸氨基轉移酶

AST：天冬氨酸轉氨酶

^{*} 3 至 5 級，包括致命不良反應（包括 2 例肺炎、2 例呼吸困難和 1 例腫瘤溶解綜合徵反應）

¹包括首選術語：認知障礙、錯亂狀態、注意力不集中、記憶障礙、健忘症、精神狀態改變、幻覺、譫妄、「視力減退」和精神障礙。

²包括首選術語：神經痛、周圍神經病、周圍運動神經病、周圍感覺神經病

³包括首選術語：感覺異常、感覺過敏、感覺遲鈍、感覺障礙

⁴包括首選術語：共濟失調、平衡障礙、步態障礙

⁵包括首選術語：頭暈、眩暈、姿勢性頭暈

⁶包括首選術語：臉部水腫、積水、全身性水腫、局部性水腫、水腫、周圍性水

腫、周圍性腫脹

⁷包括首選術語：背部疼痛、頸部疼痛、肌肉骨骼性胸痛、肌肉骨骼性疼痛、四肢疼痛

⁸包括首選術語：支氣管炎、下呼吸道感染、肺部感染、肺炎、呼吸道感染、上呼吸道感染

⁹包括以下首選術語：急性右心衰竭、心力衰竭、鬱血性心衰竭、慢性右心衰竭、射血分數降低、肺水腫

¹⁰包括首選術語：嗜中性球減少症、中性粒細胞計數減少

¹¹包括首選術語：肱骨骨折、足部骨折、踝關節骨折、股骨頸骨折、應力性骨折、腓骨骨折、骨折、肋骨骨折、脊柱骨折、手腕骨折、股骨骨折、病理性骨折

¹²包括首選術語：皮疹、皮疹性斑丘疹、瘙癢性皮疹、皮疹紅斑、皮疹性丘疹

¹³包括首選術語：複視、視力模糊、視力障礙

¹⁴包括首選術語：疲乏、虛弱

¹⁵包括首選術語：低血壓、體位性低血壓

¹⁶包括首選術語：嗜睡、失眠、睡眠障礙、困倦

¹⁷包括首選術語：焦慮症、影響不穩定、情感障礙、躁動、情緒低落、欣快情緒、情緒改變、情緒波動、易怒、抑鬱、持續性抑鬱、精神運動發育遲緩

【0330】 表 10 總結了實驗室檢查異常。

表 10：在 ALKA、STARTRK-1、STARTRK-2、和 STARTRK-NG 中接受恩曲替尼的患者的基線實驗室檢查惡化 (≥ 20%)

實驗室檢查異常 ¹	恩曲替尼	
	NCI-CTCAE 等級	
	N= 504 ²	
	相較於基線的變化 所有等級 (%)	從基線至 3 級或 4 級的 變化 (%) ³
化學		
血液肌酐增加	94.8	3.1
高尿酸血症	50.8	6.8
AST 升高	43.3	3.3
ALT 升高	38.4	3.1
血液學		
中性粒細胞減少	27.8	6.3
血紅蛋白減少	65.7	9.2

AST：天冬氨酸轉氨酶；ALT：丙氨酸氨基轉移酶

¹基於具有可用基線和至少一個治療中檢測值的患者數量

² 對於血液肌酐 N=480；對於 AST N=478；對於 ALT N=479；對於高尿酸血症 N=382；對於嗜中性球減少症 N=457；對於血紅蛋白 N=487

³ 隨時都有從 0-2 級基線值變化為 3 級或 4 級基線後值的患者

【0331】 選擇藥物不良反應將在下面進一步詳細討論。

【0332】 認知障礙

【0333】 在整個臨床試驗中報告多種認知症狀。這些事件包括認知障礙 (6.3%)、錯亂狀態 (7.3%)、注意力障礙 (3.8%)、記憶力障礙 (4.2%)、健忘症 (2.8%)、精神狀態改變 (1.2%)、幻覺 (1.0%)、譫妄 (0.8%)、幻覺視覺 (0.4%)、和精神障礙 (0.2%)。4.4% 的患者報告發生 3 級事件。在兒科人群中，有 3.4 % (1/29) 兒科患者因 1 級嚴重度而受到干擾。與沒有腦轉移的患者 (23.1%)

相比，基線發生腦轉移的患者發生這些事件的頻率更高 (29.7%)。

【0334】 骨折

【0335】 成人患者發生骨折的比例為 5.3% (N = 475)，兒科患者出現的骨折為 20.7% (N = 29)。通常，對骨折部位的腫瘤受累程度沒有足夠的評估；然而，在一些患者中報告了可能指示腫瘤受累的放射學異常。在成人和兒科患者中，大多數骨折為髖部或其他下肢骨折（例如，股骨或脛骨幹）。2 名兒科患者發生雙側股骨頸骨折。沒有患者因骨折而停用恩曲替尼。

【0336】 在成人患者中，在跌落或受影響區域遭受其他創傷時發生了一些骨折。中位骨折時間為 3.42 個月（範圍：成人為 0.26 個月至 18.5 個月）。成人患者中有 36.0% 的患者因骨折而中斷恩曲替尼。

【0337】 在兒科患者中，所有骨折均發生在創傷很小或沒有創傷的患者中。中位骨折時間為 3.38 個月（範圍：1.77 個月至 7.39 個月）。在 33.3% 的兒科患者中因骨折而中斷恩曲替尼。

【0338】 共濟失調

【0339】 15.7% 的患者發生共濟失調（包括共濟失調、平衡障礙、和步態障礙事件）。共濟失調發作的中位時間為 0.36 個月（範圍：0.03 個月至 28.19 個月），中位數持續時間為 0.66 個月（範圍：0.03 個月至 11.99 個月）。大多數患者 (67.1%) 從共濟失調中恢復。與 65 歲以下患者 (12.8%) 相比，老年患者 (23.8%) 觀察到與共濟失調相關的不良事件更為頻繁。

【0340】 暈厥

【0341】 4.6% 的患者報告發生暈厥事件。在一些患者中，暈厥被報告為同時發生低血壓、脫水或 QTc 延長，而在其他患者中，未報告其他並發相關疾病。

【0342】 QTc 間期延長

【0343】 在整個臨床試驗中接受恩曲替尼的 504 名患者中，有至少一項基線後 ECG 評估的 17 名 (4.0%) 患者在開始恩曲替尼後出現 QTcF 間期延長 > 60 ms，而 12 名 (2.8%) 患者的 QTcF 間期 ≥ 500 ms。

【0344】 **周圍感覺神經病**

【0345】 15.7% 的患者報告周圍感覺神經病。中位發病時間為 0.49 個月（範圍為 0.03 個月至 20.93 個月），中位持續時間為 0.76 個月（範圍：0.07 個月至 6.01 個月）。大多數患者 (55.7%) 從周圍神經病恢復。

【0346】 **眼疾**

【0347】 [0001] 臨床試驗中報告的眼疾包括視力模糊 (8.5%)、複視 (2.6%)、和視力障礙 (1.6%)。眼疾發作的中位時間為 1.87 個月（範圍：0.03 個月至 21.59 個月）。眼疾的中位持續時間為 1.02 個月（範圍為 0.03 個月至 14.49 個月）。大多數患者 (61.7%) 從眼部疾病事件恢復。

【0348】 **實例 2. 肝功能受損患者的臨床試驗**

【0349】 這是一項非隨機、開放標籤的、四組平行治療的研究，旨在研究肝功能受損對不同肝功能水平志願者的恩曲替尼藥代動力學的影響。患有輕度、中度或重度肝損傷的志願者（「輕度」、「中度」和「重度」組）以及肝功能正常的對照受試者（「正常」組）每人服用單次 100 mg 劑量的恩曲替尼標準化餐。

【0350】 主要目的為 (1) 研究肝功能受損對恩曲替尼藥代動力學的影響；(2) 探討恩曲替尼藥代動力學參數與肝功能指標之間的關係。次要目的係探討單次 100 mg 口服劑量恩曲替尼在肝功能降低的志願者組和正常肝功能的對照組中的安全性和耐受性。

【0351】 主要終點為

(1) 計算肝功能降低的志願者組與肝功能正常的志願者組之間的總和未結合恩曲替尼的總幾何平均比和相關的 90% 置信區間以及 M5 AUC_{inf}

和 $C_{\max}$ 參數。將根據 Child-Pugh 和 NCI-ODWG 分類對組進行重複分析。

(2) 使用線性或非線性模型或對恩曲替尼藥代動力學參數（例如， $C_{\max}$ 和 AUC_{inf} ）與選定的肝功能參數（例如，Child-Pugh 評分、白蛋白、膽紅素或天冬氨酸轉氨酶 [AST] 濃度、凝血酶原時間）之間的關係進行回歸分析。

【0352】 次要終點係不良事件的發生率和嚴重度、實驗室安全性檢測中的異常發生率、12 導聯心電圖、和生命徵象測量。

【0353】 肝功能降低的志願者根據篩查訪視的評估被分配到功能類別。根據 Child Pugh 系統對每個受試者進行分類，以對肝損傷進行分類，還根據美國國家癌症研究所 (NCI) 器官功能異常工作組 (NCI-ODWG) 系統進行分類。

【0354】 肝功能正常的志願者對照組與輕度、中度和重度組匹配，因此對照組的主要人口統計學特徵與肝損傷志願者的總體人口特徵（即體重和年齡範圍）相當，並且每種性別的志願者人數相似。

【0355】 研究治療以 1 x 100 mg 膠囊的形式口服，並且在食用標準餐後 30 分鐘內給予約 240 mL 水。

【0356】 在研究藥物給藥之前和之後直至 144 小時的間隔，採集用於測量恩曲替尼及其活性代謝物 M5 的血漿濃度的血樣。另外，取樣用於離體測量血漿蛋白結合。在整個研究過程中，透過臨床和實驗室評估定期監測安全性和耐受性。

【0357】 每名入組受試者的研究總持續時間（從篩選到研究結束）最長為 8 週，劃分如下：

- 篩查：在首次服用研究藥物之前 28 天
- 一個治療週期

- 安全性隨訪：研究藥物投藥後 12 到 14 天

【0358】 符合以下入選標準的志願者有資格參與研究：

所有志願者

- 1.男女不限
- 2.篩選時年齡在 18 至 75 歲（含）之間。
- 3.篩選時體重指數 (BMI) 為 18.0 至 35.0 kg/m²，並且體重至少為 50 kg。
- 4.同意遵守預防懷孕的措施和限制精子捐贈。
- 5.能夠並且願意給出書面知情同意並遵守研究方案和研究限制。

肝功能正常的志願者

- 6.肝功能正常，無臨床上明顯的肝功能異常史。
- 7.研究者認為健康。健康的定義係根據詳細的病史、體格檢查、生命徵象和 12 導聯心電圖評估以及實驗室安全性檢測結果，缺乏任何活動性疾病或臨床上顯著的醫學狀況的證據。

肝損傷志願者

- 8.由實質性肝病引起的肝硬化引起的輕度、中度或重度肝功能異常（即 Child-Pugh A、B、或 C）。肝硬化應透過病史進行記錄，包括透過肝臟活檢、肝臟超音波、電腦斷層掃描 (CT) 掃描或核磁共振成像 (MRI) 掃描確認診斷。
- 9.穩定的肝功能並且接受穩定的治療方案。穩定的肝功能被定義為篩選前 30 天內疾病狀態在臨床上無臨床顯著變化，如受試者最近的病史所記錄（例如，肝損傷的臨床體徵無惡化，或總膽紅素或凝血酶原無進一步惡化超過 50%）。根據研究者的臨床判斷，穩定的治療定義為在篩選前 30 天內對相關的伴隨用藥治療方案沒有改變。

【0359】 如果滿足以下任何標準，則參與者不符合參與本研究的資格：

所有志願者

1. 預期壽命 < 1 年。
2. 經頸靜脈肝內門體靜脈支架分流術或其他門腔分流術。
3. 篩選前三個月內因食管靜脈曲張或消化性潰瘍引起的胃腸道出血史。
4. 最近病史（即篩選前的最後六個月內）或重度肝性腦病的徵象（例如，門靜脈系統性腦病評分 > 2 ）。
5. 重度腹水或胸腔積液。
6. 肝細胞癌、急性肝病（例如，由感染或藥物毒性引起）或血清 ALT 或 AST $>$ 正常篩選上限的 5 倍。
7. 肝移植受體。
8. 不受控高血壓，定義為 SBP > 160 mmHg 及/或 DBP ≥ 105 mmHg。
9. 腎功能的臨床顯著受損，定義為使用適當方法從血清肌酐濃度估計的肌酐清除率 < 60 mL/min。
10. 有可能影響藥物從胃腸道吸收的胃腸外科手術（例如，胃旁路）或其他胃腸道疾病（例如，吸收不良綜合徵）的病史。允許進行膽囊切除術。
11. 根據研究者的判斷，健康狀況發生臨床上顯著變化，或者在篩選前四周內出現任何重大疾病，或者在篩查前 14 天內發生臨床上顯著的急性感染或發熱性疾病。
12. 除肝功能異常外，研究者認為，任何其他正在進行的病狀或疾病或實驗室檢查結果都將使受試者不適合該研究，將受試者置於不

適當的風險之下，干擾受試者完成研究的能力，或混淆研究數據的解讀。允許同時存在慢性疾病，諸如高血壓和糖尿病，只要這些疾病穩定且得到適當控制即可。

13. 孕婦或哺乳期婦女。

14. QTcF 間期 > 470 msec 或存在任何其他異常 ECG 發現，研究者認為這在臨床上具有重要意義。

15. 在篩選前 28 天內使用中等或有效的細胞色素 P450 3A4 酶或 P-糖蛋白轉運蛋白抑制劑或誘導劑，或在篩選前 7 天內使用其他違禁藥物。

16. 篩選前 3 個月內參與任何其他涉及研究用藥品或裝置的臨床研究。

17. 人類免疫缺陷病毒（HIV）的陽性檢測結果。

18. 酗酒、吸毒或吸毒成癮的近期歷史（即在篩選前的最後六個月內），或對酒精或吸毒成癮的陽性檢測。酒精攝入量平均每天不得超過 2 杯標準飲料（即平均每日酒精攝入量少於 20 g 酒精），儘管志願者不應在研究中心訪視前 48 小時或住院期間飲酒禁閉。

19. 臨床上對恩曲替尼或恩曲替尼藥劑中相關化合物或其他賦形劑有明顯的超敏反應或嚴重過敏反應的已知歷史。

20. 篩選前三個月內有 500 mL 以上的血液捐贈或失血。

【0360】 使用描述性統計數據按組列出並總結了恩曲替尼及其活性代謝物 M5 的血漿濃度以及推導的血漿藥代動力學參數。繪製了受試者濃度和平均濃度與時間的關係曲線。針對按照 Child Pugh 和 NCI-ODWG 系統對肝功能進行分類的組，提供了單獨總結。實際上，可能有八個分析組（即，正常 Child-Pugh、正常 NCI-ODWG、輕度 Child-Pugh、輕度 NCI-ODWG、中度 Child-Pugh、

中度 NCI-ODWG、重度 Child-Pugh、和重度 NCI- ODWG)。

【0361】 以下藥物動力學參數係使用標準的非房室方法得出：

- $C_{\max}$ ：觀察到的最大血漿濃度
- $AUC_{\inf}$ ：從時間 0 外推到無窮大時血漿恩曲替尼濃度-時間曲線下的面積。
- $T_{\max}$ ：觀察到的最大血漿濃度的時間
- $t_{1/2}$ ：表觀消除終末半衰期
- M:P 比：基於 $AUC_{\inf}$ 的分子量調整後的代謝物與母體比
- CL/F：表觀口腔清除率（僅恩曲替尼）
- V/F：表觀分佈量（僅恩曲替尼）
- fu：血漿中未結合藥物的分數

【0362】 透過離體蛋白質結合測定法確定血漿中未結合的恩曲替尼和 M5 的分數 (fu)，並且用於計算針對蛋白質結合調整的曝露參數（即未結合的 $C_{\max}$ ，未結合的 $AUC_{\inf}$ ）。

【0363】 方差分析 (ANOVA) 用於估計肝功能損傷對對數轉換後的主要藥代動力學參數的影響，並將包括肝損傷因素（即輕度、中度和重度，無）。得出原始比例的幾何平均比率以及對應的 90% 置信區間 (CI) 的估計值，用於每個肝損傷組和肝功能正常的對照組之間的比較。根據 Child-Pugh 和 NCI-ODWG 分類對組進行重複分析。

【0364】 使用線性或非線性模型或回歸分析探索了恩曲替尼藥代動力學參數（例如， $C_{\max}$ 和 $AUC_{\inf}$ ）與肝功能量度（例如，Child-Pugh 評分、白蛋白、膽紅素或 AST 濃度、凝血酶原時間等）之間的關係，如適用。

【0365】 Para.A. 一種治療有此需要的患者的癌症之方法，該方法包括將治療有效量的恩曲替尼投予該患者，其中，該患者肝功能受損。

【0366】 Para.B. 一種治療有此需要的患者的癌症之方法，該方法包括將治療有效量的恩曲替尼投予該患者，其中，在治療之前患者已確診肝功能受損。

【0367】 Para.C. Para. 的方法A 或Para.B，其中，該肝功能受損係依 Child-Pugh 評分系統評估為輕度肝功能異常。

【0368】 Para.D. Para. 的方法A 或Para.B，其中，該肝功能受損係依 Child-Pugh 評分系統評估為中度肝功能異常。

【0369】 Para.E. Para. 的方法A 或Para.B，其中，該肝功能受損係依 Child-Pugh 評分系統評估為重度肝功能異常。

【0370】 Para.F. Para. 中任一項的方法C-E，其中，該 Child-Pugh 評分系統包括腦病等級、腹水、血清膽紅素濃度、血清白蛋白濃度、和凝血酶原時間之評估。

【0371】 Para.G. Para. 中任一項的方法C-F，其中，該輕度、中度、或重度肝功能異常係由肝硬化引起。

【0372】 Para.H. Para. 的方法G，其中，該肝硬化係實質性肝病的結果。

【0373】 Para.I. Para. 的方法A 或Para.B，其中，該肝功能受損係依美國國家癌症研究院器官功能異常工作組系統評估之輕度、中度、或重度肝損傷。

【0374】 Para.J. Para. 的方法I，其中，該美國國家癌症研究院器官功能異常工作組系統測量總膽紅素濃度和天冬胺酸轉胺酶濃度。

【0375】 Para.K. Para. 的方法A 或Para.B，其中，該患者具有的總膽紅素濃度為約大於正常上限的 1.5 倍至正常上限的約 3 倍。

【0376】 Para.L. Para. 的方法A 或Para.B，其中，該患者具有的總膽紅素濃度為正常上限的約 1.6 倍至正常上限的約 3 倍。

【0377】 Para.M. Para. 中任一項的方法A-L，其中，該治療有效量為 600 mg 或更低。

【0378】 Para.N. Para. 中任一項的方法A-M，其中，該治療有效量為 100 mg、200 mg、300 mg、400 mg、或 500 mg。

【0379】 Para.O. Para. 中任一項的方法A-N，其中，恩曲替尼係每天投予一次。

【0380】 Para.P. Para. 中任一項的方法A-N，其中，恩曲替尼係每天投予兩次。

【0381】 Para.Q. Para. 中任一項的方法A-P，其中，該患者在選自 ROS1、NTRK1、NTRK2、和 NTRK3 的至少一種標靶基因中具有至少一種基因改變。

【0382】 Para.R. Para. 中任一項的方法A-P，其中，該患者在 ROS1 具有基因改變。

【0383】 Para.S. Para. 中任一項的方法A-P，其中，該患者在 NTRK1、NTRK2、NTRK3、或其任意組合具有基因改變。

【0384】 Para.T. Para. 中任一項的方法A-S，其中，該癌症選自肉瘤、非小細胞肺癌、乳腺樣分泌性癌、乳癌、甲狀腺癌、結腸直腸癌、神經內分泌癌、胰腺癌、婦科癌、和膽管癌。

【0385】 Para.U. Para. 中任一項的方法A-P，其中，該癌症包括一種或多種 NTRK 基因融合陽性實性腫瘤。

【0386】 Para.V. Para. 中任一項的方法A-P，其中，該癌症為 ROS-1 陽性非小細胞肺癌。

【0387】 Para.AA.用於治療患者的癌症之恩曲替尼，其中，該患者肝功能受損。

【0388】 Para.AB.用於治療患者的癌症之恩曲替尼，其中，該患者已確診肝功能受損。

【0389】 Para.AC.用於治療患者的癌症之恩曲替尼，其中，在治療之前患

者已確診肝功能受損。

【0390】 Para.AD.用於治療肝功能受損患者的癌症之恩曲替尼。

【0391】 Para.AE.用於治療已確診肝功能受損的患者的癌症之恩曲替尼。

【0392】 Para.AF.用於治療之前已確診肝功能受損的患者的癌症之恩曲替尼。

【0393】 Para.AG.用於治療肝功能受損的受試者的癌症之恩曲替尼。

【0394】 Para.AH.用於治療已確診肝功能受損的受試者的癌症之恩曲替尼。

【0395】 Para.AI.用於治療待治療的受試者之恩曲替尼，在治療前已確診該患者肝功能受損。

【0396】 Para.AJ.用於治療患者的癌症之恩曲替尼，其中，所治療的患者的肝功能受損。

【0397】 Para.AK.用於治療患者的癌症之恩曲替尼，其中，已治療的患者已確診肝功能受損。

【0398】 Para.AL.用於治療患者的癌症之恩曲替尼，其中，已治療的患者在治療前已確診肝功能受損。

【0399】 Para.AM. 用於治療患者的癌症之恩曲替尼，其中，已確定患者肝功能受損。

【0400】 Para.AN.用於治療患者的癌症之恩曲替尼，其中，在治療前已確定患者肝功能受損。

【0401】 Para.AO.恩曲替尼用於根據 Para. 中任一項所述之治療。AA-AN，其中，該肝功能受損係依 Child-Pugh 評分系統評估為輕度肝功能異常。

【0402】 Para.AP.恩曲替尼用於根據 Para. 中任一項所述之治療。AA-AN，其中，該肝功能受損係依 Child-Pugh 評分系統評估為中度肝功能異常。

【0403】 Para.AQ.恩曲替尼用於根據 Para. 中任一項所述之治療。AA-AN，其中，該肝功能受損係依 Child-Pugh 評分系統評估為重度肝功能異常。

【0404】 Para.AR.恩曲替尼用於根據 Para. 中任一項所述之治療。AO-AQ，其中，該 Child-Pugh 評分系統包括腦病等級、腹水、血清膽紅素濃度、血清白蛋白濃度、和凝血酶原時間之評估。

【0405】 Para.AS.恩曲替尼用於根據 Para. 中任一項所述之治療。AO-AR，其中，該輕度、中度、或重度肝功能異常係由肝硬化引起。

【0406】 Para.AT.恩曲替尼用於根據 Para 所述之治療。AS，其中，該肝硬化係實質性肝病的結果。

【0407】 Para.AU.恩曲替尼用於根據 Para. 中任一項所述之治療。AA-AN，其中，該肝功能受損係依美國國家癌症研究院器官功能異常工作組系統評估之輕度、中度、或重度肝損傷。

【0408】 Para.AV.恩曲替尼用於根據 Para 所述之治療。AU，其中，該美國國家癌症研究院器官功能異常工作組系統測量總膽紅素濃度和天冬胺酸轉胺酶濃度。

【0409】 Para.AW.恩曲替尼用於根據 Para. 中任一項所述之治療。AA-AN，其中，該患者具有的總膽紅素濃度為約大於正常上限的 1.5 倍至正常上限的約 3 倍。

【0410】 Para.AX.恩曲替尼用於根據 Para. 中任一項所述之治療。AA-AN，其中，該患者具有的總膽紅素濃度為正常上限的約 1.6 倍至正常上限的約 3 倍。

【0411】 Para.AY.恩曲替尼用於根據 Para. 中任一項所述之治療。AA-AX，其中，該治療有效量為 600 mg 或更低。

【0412】 Para.AZ.恩曲替尼用於根據 Para. 中任一項所述之治療。AA-

AY，其中，該治療有效量為 100 mg、200 mg、300 mg、400 mg、或 500 mg。

【0413】 Para.BA.恩曲替尼用於根據 Para. 中任一項所述之治療。AA-AZ，其中，恩曲替尼係每天投予一次。

【0414】 Para.BB.恩曲替尼用於根據 Para. 中任一項所述之治療。AA-AZ，其中，恩曲替尼係每天投予兩次。

【0415】 Para.BC.恩曲替尼用於根據 Para. 中任一項所述之治療。AA-BB，其中，該患者在選自 ROS1、NTRK1、NTRK2、和 NTRK3 的至少一種標靶基因中具有至少一種基因改變。

【0416】 Para.BD.恩曲替尼用於根據 Para. 中任一項所述之治療。AA-BB，其中，該患者在 ROS1 具有基因改變。

【0417】 Para.BE.恩曲替尼用於根據 Para. 中任一項所述之治療。AA-BB，其中，該患者在 NTRK1、NTRK2、NTRK3、或其任意組合具有基因改變。

【0418】 Para.BF.恩曲替尼用於根據 Para. 中任一項所述之治療。AA-BE，其中，該癌症選自肉瘤、非小細胞肺癌、乳腺樣分泌性癌、乳癌、甲狀腺癌、結腸直腸癌、神經內分泌癌、胰腺癌、婦科癌、和膽管癌。

【0419】 Para.BG.恩曲替尼用於根據 Para. 中任一項所述之治療。AA-BB，其中，該癌症包括一種或多種 NTRK 基因融合陽性實性腫瘤。

【0420】 Para.BH.恩曲替尼用於根據 Para. 中任一項所述之治療。AA-BB，其中，該癌症為 ROS-1 陽性非小細胞肺癌。

【0421】 Para.CA.恩曲替尼在製造用於治療患者癌症的藥物中之用途，其中，該患者肝功能受損。

【0422】 Para.CB.恩曲替尼在製造用於治療患者癌症的藥物中之用途，其中，該患者已確診肝功能受損。

【0423】 Para.CC.恩曲替尼在製造用於治療患者癌症的藥物中之用途，其

中，在治療之前該患者已確診肝功能受損。

【0424】 Para.CD.恩曲替尼在製造用於治療患者癌症的藥物中之用途，該患者肝功能受損。

【0425】 Para.CE.恩曲替尼在製造用於治療患者癌症的藥物中之用途，該患者已確診肝功能受損。

【0426】 Para.CF.恩曲替尼在製造用於治療患者癌症的藥物中之用途，在治療之前該患者已確診肝功能受損。

【0427】 Para.CG.恩曲替尼在製造用於治療待治療受試者癌症的藥物中之用途，該受試者肝功能受損。

【0428】 Para.CH.恩曲替尼在製造用於治療待治療受試者癌症的藥物中之用途，該受試者已確診肝功能受損。

【0429】 Para.CI.恩曲替尼在製造用於治療待治療受試者癌症的藥物中之用途，在治療之前該受試者已確診肝功能受損。

【0430】 Para.CJ.恩曲替尼在製造用於治療患者癌症的藥物中之用途，其中，接受治療的患者肝功能受損。

【0431】 Para.CK.恩曲替尼在製造用於治療患者癌症的藥物中之用途，其中，接受治療的患者已確診肝功能受損。

【0432】 Para.CL.恩曲替尼在製造用於治療患者癌症的藥物中之用途，其中，在治療之前接受治療的患者已確診肝功能受損。

【0433】 Para.CM.恩曲替尼在製造用於治療患者癌症的藥物中之用途，其中，在該患者中已確定肝功能受損。

【0434】 Para.CN.恩曲替尼在製造用於治療患者癌症的藥物中之用途，其中，在治療前在該患者中已確定肝功能受損。

【0435】 Para.CO.根據 Para. 中的任意一項所述之用途。CA-CN，其中，

該肝功能受損係依 Child-Pugh 評分系統評估為輕度肝功能異常。

【0436】 Para.CP.根據 Para. 中的任意一項所述之用途。CA-CN，其中，該肝功能受損係依 Child-Pugh 評分系統評估為中度肝功能異常。

【0437】 Para.CQ.根據 Para. 中的任意一項所述之用途。CA-CN，其中，該肝功能受損係依 Child-Pugh 評分系統評估為重度肝功能異常。

【0438】 Para.CR.根據 Para. 中的任意一項所述之用途。CO-CQ，其中，該 Child-Pugh 評分系統包括腦病等級、腹水、血清膽紅素濃度、血清白蛋白濃度、和凝血酶原時間之評估。

【0439】 Para.CS.根據 Para. 中的任意一項所述之用途。CO-CR，其中，該輕度、中度、或重度肝功能異常係由肝硬化引起。

【0440】 Para.CT.根據 Para 所述之用途。CS，其中，該肝硬化係實質性肝病的結果。

【0441】 Para.CU.根據 Para. 中的任意一項所述之用途。CA-CN，其中，該肝功能受損係依美國國家癌症研究院器官功能異常工作組系統評估之輕度、中度、或重度肝損傷。

【0442】 Para.CV.根據 Para 所述之用途。CU，其中，該美國國家癌症研究院器官功能異常工作組系統測量總膽紅素濃度和天冬胺酸轉胺酶濃度。

【0443】 Para.CW.根據 Para. 中的任意一項所述之用途。CA-CN，其中，該患者具有的總膽紅素濃度為約大於正常上限的 1.5 倍至正常上限的約 3 倍。

【0444】 Para.CX.根據 Para. 中的任意一項所述之用途。CA-CN，其中，該患者具有的總膽紅素濃度為正常上限的約 1.6 倍至正常上限的約 3 倍。

【0445】 Para.CY.根據 Para. 中的任意一項所述之用途。CA-CX，其中，該治療有效量為 600 mg 或更低。

【0446】 Para.CZ.根據 Para. 中的任意一項所述之用途。CA-CY，其中，

該治療有效量為 100 mg、200 mg、300 mg、400 mg、或 500 mg。

【0447】 Para.DA.根據 Para. 中的任意一項所述之用途。CA-CZ，其中，恩曲替尼係每天投予一次。

【0448】 Para.DB.根據 Para. 中的任意一項所述之用途。CA-CZ，其中，恩曲替尼係每天投予兩次。

【0449】 Para.DC.根據 Para. 中的任意一項所述之用途。CA-DB，其中，該患者在選自 ROS1、NTRK1、NTRK2、和 NTRK3 的至少一種標靶基因中具有至少一種基因改變。

【0450】 Para.DD.根據 Para. 中的任意一項所述之用途。CA-DB，其中，該患者在 ROS1 具有基因改變。

【0451】 Para.DE.根據 Para. 中的任意一項所述之用途。CA-DB，其中，該患者在 NTRK1、NTRK2、NTRK3、或其任意組合具有基因改變。

【0452】 Para.DF.根據 Para. 中的任意一項所述之用途。CA-DE，其中，該癌症選自肉瘤、非小細胞肺癌、乳腺樣分泌性癌、乳癌、甲狀腺癌、結腸直腸癌、神經內分泌癌、胰腺癌、婦科癌、和膽管癌。

【0453】 Para.DG.根據 Para. 中的任意一項所述之用途。CA-DB，其中，該癌症包括一種或多種 NTRK 基因融合陽性實體腫瘤。

【0454】 Para.DH.根據 Para. 中的任意一項所述之用途。CA-DB，其中，該癌症為 ROS-1 陽性非小細胞肺癌。

【0455】 Para.EA.一種治療有此需要的患者的癌症之方法，該方法包括：

開始投予該患者初始劑量的恩曲替尼；

監測該患者之不良反應；並且

在該患者無不良反應或無至少 3 級嚴重度之不良反應的情況下或直到癌症進展前，繼續將恩曲替尼投予該患者；或

如果該患者出現 3 級或 4 級嚴重度之不良反應，則在患者恢復至 1 級或以下嚴重度之不良反應，停用恩曲替尼並且以初始劑量或以減少劑量重新開始使用恩曲替尼；或

如果不良反應在 4 週內未消退或 4 級嚴重度不良反應復發，則永久停止投予恩曲替尼。

【0456】 Para.EB.一種治療有此需要的患者的癌症之方法，該方法包括：

將恩曲替尼投予該患者之前，評估該患者的左心室射出分率 (LVEF)；

開始投予該患者初始劑量的恩曲替尼；

監測該患者的鬱血性心衰竭 (CHF) 之臨床徵象和症狀，包括呼吸急促和水腫；

任選地進行 MRI 或心臟活檢以診斷鬱血性心衰竭；並且

在該患者無不良反應或無至少 2 級嚴重度之鬱血性心衰竭的情況下或直到癌症進展前，繼續將恩曲替尼投予該患者；或

如果該患者出現 2 級或 3 級嚴重度之鬱血性心衰竭，則停止投予恩曲替尼、採取適當的醫療措施、重新評估 LVEF 和鬱血性心衰竭的嚴重度，並且在患者恢復至小於或等於 1 級嚴重度之鬱血性心衰竭以減少劑量重新開始投予恩曲替尼；或

如果該患者出現 4 級嚴重度之鬱血性心衰竭，則永久停止投予恩曲替尼。

【0457】 Para.EC.一種治療有此需要的患者的癌症之方法，該方法包括：

開始投予該患者初始劑量的恩曲替尼；

監測該患者之鬱血性心衰竭；並且

在患者無不良反應或直到癌症進展前，繼續將恩曲替尼投予該患者；或

如果該患者至少表現出 1 級嚴重度之鬱血性心衰竭，則停止投予恩曲

替尼，直至患者恢復至小於或等於 1 級之鬱血性心衰竭；並且以減少的劑量重新開始恩曲替尼投予；或永久停止將恩曲替尼投予該患者。

【0458】 Para.ED.一種治療有此需要的患者的癌症之方法，該方法包括：

開始投予該患者初始劑量的恩曲替尼；

監測該患者之鬱血性心衰竭；並且

在該患者無不良反應或無至少 2 級嚴重度之鬱血性心衰竭的情況下或直到癌症進展前，繼續將恩曲替尼投予該患者；或

如果該患者表現出 2 級或 3 級嚴重度之鬱血性心衰竭，則停止投予恩曲替尼直到患者恢復至小於或等於 1 級嚴重度之鬱血性心衰竭；並且以減少劑量重新開始投予恩曲替尼；或

如果該患者表現出 4 級嚴重度之鬱血性心衰竭，則停止投予恩曲替尼直到患者恢復至小於或等於 1 級嚴重度之鬱血性心衰竭；並且以減少劑量重新開始將恩曲替尼投予該患者，或永久停止將恩曲替尼投予該患者。

【0459】 Para.EE.一種治療有此需要的患者的癌症之方法，該方法包括：

開始投予該患者初始劑量的恩曲替尼；

監測患者的心臟疾病；並且

在沒有不良反應或直至癌症進展的情況下，繼續將恩曲替尼投予該患者；或

如果該患者至少表現出 1 級嚴重度之心髒疾病（例如，心力衰竭、心室收縮前期、心肌炎等），則停止投予恩曲替尼直至患者恢復至小於或等於 1 級嚴重度之心髒疾病；並且以減少劑量重新開始恩曲替尼投予。

【0460】 Para.EF.一種治療有此需要的患者的癌症之方法，該方法包括：

將恩曲替尼投予該患者之前，

告知該患者因投予恩曲替尼所致之一種或多種中樞神經系統

(CNS) 不良反應的風險；並且

如果該患者出現因恩曲替尼投予所致之一種或多種中樞神經系統不良反應，則建議該患者不要駕駛或操作危險機械；

開始投予該患者初始劑量的恩曲替尼；

監測患者是否存在一種或多種中樞神經系統不良反應；並且

在該患者無不良反應或無至少 2 級嚴重度之中樞神經系統不良反應的情況下或直到癌症進展前，繼續將恩曲替尼投予該患者；或

如果該患者出現 2 級嚴重度之中樞神經系統不良反應，則在患者恢復至低於或等於 1 級嚴重度之中樞神經系統不良反應後停止投予恩曲替尼並且以初始劑量或以減少劑量重新開始恩曲替尼投予；或

如果該患者出現 3 級嚴重度之中樞神經系統不良反應，則在患者恢復至低於或等於 1 級嚴重度之中樞神經系統不良反應後停止投予恩曲替尼並且以初始劑量或以減少劑量重新開始恩曲替尼投予；或

如果該患者出現 4 級嚴重度之中樞神經系統不良反應，則永久停止投予恩曲替尼。

【0461】 Para.EG.一種治療有此需要的患者的癌症之方法，該方法包括：

開始將恩曲替尼投予該患者；

監測該患者的骨骼骨折的一種或多種徵象或症狀；

如果該患者表現出骨骼骨折的一種或多種徵象或症狀，則迅速評估該患者並且建立適當的醫療管理；並且

在患者無其他不良反應或直到癌症進展前，繼續將恩曲替尼投予該患者。

【0462】 Para.EH.一種治療有此需要的患者的癌症之方法，該方法包括：

開始投予該患者初始劑量的恩曲替尼；

投予的第一個月期間每 2 週一次，接著之後每月一次，以及根據臨床指示透過肝臟測試（包括 ALT 和 AST）監測該患者；並且

在該患者無不良反應或無至少 3 級嚴重度之肝毒性的情況下或直到癌症進展前，繼續將恩曲替尼投予該患者；或

如果該患者出現 3 級嚴重度之肝毒性，則在患者恢復後 4 週內停止投予恩曲替尼並且以初始劑量重新開始投予恩曲替尼至小於或等於 1 級嚴重度之肝毒性，或以減少劑量重新開始投予用於在 4 週內消退的復發 3 級嚴重度之肝毒性；如果 3 級嚴重度之肝毒性在 4 週內未消退，則永久停止投予恩曲替尼；或

如果該患者出現 4 級嚴重度之肝毒性，則停止投予恩曲替尼並且在患者恢復後 4 週內至少於或等於 1 級嚴重度之肝毒性時，以減少劑量重新開始投予恩曲替尼；或如果 4 級嚴重度之肝毒性在 4 週內未消退或復發，則永久停止投予恩曲替尼；或

如果該患者表現出 ALT 或 AST 大於該正常上限 (ULN) 3 倍，伴隨在無膽汁鬱積或溶血的情況下總膽紅素大於正常上限 1.5 倍，則永久停止投予恩曲替尼。

【0463】 Para.EI.一種治療有此需要的患者的癌症之方法，該方法包括：

開始投予該患者初始劑量的恩曲替尼；

監測該患者之轉胺酶升高；並且

在該患者無不良反應或無至少 3 級嚴重度之轉氨酶升高的情況下或直到癌症進展前，繼續將恩曲替尼投予該患者；或

如果該患者表現出 3 級嚴重度之轉氨酶升高，則停止投予恩曲替尼並且以患者恢復 4 週內未改變的劑量投予恩曲替尼至小於或等於 1 級嚴重度之轉氨酶升高，或以減少劑量重新開始投予用於在 4 週內消退的復發 3

級嚴重度之轉氨酶升高；如果 3 級嚴重度之肝毒性在 4 週內未消退，則向患者永久停止投予恩曲替尼；或

如果該患者表現出 4 級嚴重度之轉氨酶升高，則停止投予恩曲替尼並且以患者恢復 4 週內未改變的劑量投予恩曲替尼至小於或等於 1 級嚴重度之轉氨酶升高，或如果 4 級嚴重度之轉氨酶升高在 4 週內未消退或復發，則永久停止將恩曲替尼投予該患者；或

如果該患者表現出 ALT 或 AST 大於該正常上限 3 倍，伴隨在無膽汁鬱積或溶血的情況下總膽紅素大於正常上限 2 倍，則永久停止投予恩曲替尼。

【0464】 Para.EJ.一種治療有此需要的患者的癌症之方法，該方法包括：

開始投予該患者初始劑量的恩曲替尼；

監測該患者之轉氨酶升高；並且

在該患者無不良反應或無至少 3 級嚴重度之轉氨酶升高的情況下或直到癌症進展前，繼續將恩曲替尼投予該患者；或

如果該患者表現出 3 級嚴重度之轉氨酶升高，則停止投予恩曲替尼並且以患者恢復 4 週內未改變的劑量投予恩曲替尼至小於或等於 1 級嚴重度之轉氨酶升高，或以減少劑量重新開始投予用於在 4 週內消退的復發 3 級嚴重度之轉氨酶升高；如果 3 級嚴重度之肝毒性在 4 週內未消退，則向患者永久停止投予恩曲替尼；或

如果該患者表現出 4 級嚴重度之轉氨酶升高，則停止投予恩曲替尼並且在患者恢復 4 週後以減少劑量投予恩曲替尼至小於或等於 1 級嚴重度之轉氨酶升高，或如果 4 級嚴重度之轉氨酶升高在 4 週內未消退或復發，則永久停止將恩曲替尼投予該患者；或

如果該患者表現出 ALT 或 AST 大於該正常上限 3 倍，伴隨在無膽

汁鬱積或溶血的情況下總膽紅素大於正常上限 2 倍，則永久停止投予恩曲替尼。

【0465】 Para.EK.一種治療有此需要的患者的癌症之方法，該方法包括：

在開始投予恩曲替尼之前評估該患者的血清尿酸量；

開始投予該患者初始劑量的恩曲替尼；

在投予恩曲替尼期間定期重新評估血清尿酸量並且監測該患者的高尿酸血症之臨床徵象和症狀；並且

在患者無不良反應或直到癌症進展前，繼續將恩曲替尼投予該患者；或

如果該患者係有高尿酸血症症狀或出現 4 級高尿酸血症，則按臨床指示開始接受降尿酸鹽藥物治療、停用恩曲替尼、以及在高尿酸血症的徵象或症狀改善時以初始劑量或以減少劑量重新開始投予恩曲替尼。

【0466】 Para.EL.一種治療有此需要的患者的癌症之方法，該方法包括：

在開始投予恩曲替尼之前評估該患者的 QT 間期和電解質；

開始投予該患者初始劑量的恩曲替尼；

在投予恩曲替尼期間定期重新評估 QT 間期和電解質，根據患者的風險因子，諸如鬱血性心衰竭、電解質異常、或已知延長 QTc 間期的伴隨用藥，來調整頻率；並且

在患者無不良反應或直到癌症進展前，繼續將恩曲替尼投予該患者；或

如果該患者表現出 QTc 大於 500 ms，則停用恩曲替尼，直到 QTc 間期恢復至基線，並且以初始劑量或以減少劑量重新開始投予恩曲替尼；或

如果該患者表現出尖端扭轉型室速、多形性心室性心搏過速、或嚴重心律不整的徵象或症狀，則永久停止投予恩曲替尼。

【0467】 Para.EM.一種治療有此需要的患者的癌症之方法，該方法包括：

在開始投予恩曲替尼之前評估該患者的 QT 間期和電解質；

開始投予該患者初始劑量的恩曲替尼；

在投予恩曲替尼期間定期重新評估 QT 間期和電解質，根據患者的風險因子，諸如鬱血性心衰竭、電解質異常、或已知延長 QT 間期的伴隨藥物，來調整頻率；並且

在該患者無不良反應或無至少 2 級嚴重度之 QT 間期延長情況下或直到癌症進展前，繼續將恩曲替尼投予該患者；或

如果該患者表現出 2 級嚴重度之 QT 間期延長，則停用恩曲替尼直至患者恢復至基線並且以初始劑量重新開始投予恩曲替尼；或

如果該患者表現出 3 級或 4 級嚴重度之 QT 間期延長，則停用恩曲替尼直至患者恢復至基線並且以減少劑量重新開始投予恩曲替尼；並且如果該患者表現出嚴重心律失常之徵象或症狀，則永久停止投予恩曲替尼。

【0468】 Para.EN.一種治療有此需要的患者的癌症之方法，該方法包括：

開始投予該患者初始劑量的恩曲替尼；

在該患者無不良反應或無至少 2 級嚴重度之 QT 間期延長情況下或直到癌症進展前，繼續將恩曲替尼投予該患者；或

如果該患者表現出 2 級嚴重度之 QT 間期延長，則停用恩曲替尼直至患者恢復至低於或等於 1 級嚴重度之 QT 間期延長並且以初始劑量重新開始投予恩曲替尼；或

如果該患者表現出 3 級嚴重度之 QT 間期延長，則停用恩曲替尼直至患者恢復至低於或等於 1 級嚴重度之 QT 間期延長並且以減少劑量重新開始投予恩曲替尼；或停用恩曲替尼直至患者恢復至低於或等於 1 級嚴重度之 QT 間期延長並且以減少劑量重新開始投予恩曲替尼；或如果該患者在七天內未恢復至低於或等於 1 級嚴重度之 QT 間期延長，則永久停止投予恩曲替尼。

如果該患者表現出 4 級嚴重度之 QT 間期延長，則永久停止投予恩曲替尼。

【0469】 Para.EO. 一種治療有此需要的患者的癌症之方法，該方法包括：

在開始投予恩曲替尼之前評估該患者的 QT 間期和電解質；

開始投予該患者初始劑量的恩曲替尼；

在投予恩曲替尼期間定期重新評估 QT 間期和電解質，根據患者的風險因子，諸如鬱血性心衰竭、電解質異常、或已知延長 QTc 間期的伴隨用藥，來調整頻率；並且

在患者無不良反應或直到癌症進展前，繼續將恩曲替尼投予該患者；或

如果該患者表現出 QTc 大於 500 ms，則停用恩曲替尼，直到 QTc 間期恢復至基線；並且如果識別出並校正導致 QT 延長的因子，則以初始劑量重新開始投予恩曲替尼，或如果未識別出導致 QT 延長的因子，則以減少劑量重新開始投予恩曲替尼；或

如果該患者表現出尖端扭轉型室速、多形性心室性心搏過速、或嚴重心律不整的徵象或症狀，則永久停止投予恩曲替尼。

【0470】 Para.EP. 一種治療有此需要的患者的癌症之方法，該方法包括：

在開始投予恩曲替尼之前評估該患者的 QT 間期和電解質；

開始投予該患者初始劑量的恩曲替尼；

在投予恩曲替尼期間定期重新評估 QT 間期和電解質，根據患者的風險因子，諸如鬱血性心衰竭、電解質異常、或已知延長 QTc 間期的伴隨用藥，來調整頻率；並且

在患者無不良反應或直到癌症進展前，繼續將恩曲替尼投予該患者；或

如果該患者表現出 481 至 500 ms 的 QTc，則停用恩曲替尼，直到

QTc 間期恢復至基線，並且以初始劑量重新開始投予恩曲替尼；或

如果該患者表現出 QTc 大於 500 ms，則停用恩曲替尼，直到 QTc 間期恢復至基線；並且如果識別出並校正導致 QT 延長的因子，則以初始劑量重新開始投予恩曲替尼，或如果未識別出導致 QT 延長的其他因子，則以減少劑量重新開始投予恩曲替尼；或

如果該患者表現出尖端扭轉型室速、多形性心室性心搏過速、或嚴重心律不整的徵象或症狀，則永久停止投予恩曲替尼。

【0471】 Para.EQ.一種治療有此需要的患者的癌症之方法，該方法包括：

開始投予該患者初始劑量的恩曲替尼；

監測該患者之新的視力障礙；並且

在該患者無不良反應或無至少 2 級嚴重度之視力障礙的情況下或直到癌症進展前，繼續將恩曲替尼投予該患者；或

如果該患者出現 2 級或更高嚴重度之視力障礙，則停用恩曲替尼，直到視力障礙改善或穩定，並且以初始劑量或以減少劑量重新開始投予恩曲替尼。

【0472】 Para.ER.一種治療有此需要的患者的癌症之方法，該方法包括：

開始投予該患者初始劑量的恩曲替尼；

監測該患者之貧血或嗜中性球減少症；並且

在該患者無不良反應或無至少 3 級嚴重度之貧血或嗜中性球減少症的情況下或直到癌症進展前，繼續將恩曲替尼投予該患者；或

如果該患者出現 3 級或 4 級嚴重度之貧血或嗜中性球減少症，則停用恩曲替尼，並且在患者恢復至 2 級或更低嚴重度之貧血或嗜中性球減少症後以初始劑量或以減少劑量重新開始投予恩曲替尼。

【0473】 Para.ES.一種治療有此需要的患者的癌症之方法，該方法包括：

開始投予該患者初始劑量的恩曲替尼；

監測該患者之貧血或嗜中性球減少症；並且

在該患者無不良反應或無至少 3 級嚴重度之貧血或嗜中性球減少症的情況下或直到癌症進展前，繼續將恩曲替尼投予該患者；或

如果該患者出現 3 級嚴重度之貧血或嗜中性球減少症，則在患者恢復至 2 級或以下嚴重度之貧血或嗜中性球減少症後，停用恩曲替尼並且以初始劑量或以減少劑量重新開始投予恩曲替尼；或

如果該患者出現 4 級嚴重度之貧血或嗜中性球減少症，則在患者恢復至 2 級或以下嚴重度之貧血或嗜中性球減少症後，停用恩曲替尼並且以減少劑量重新開始使用恩曲替尼。

【0474】 Para.ET.一種治療有此需要的患者的癌症之方法，該方法包括：

開始將恩曲替尼投予該患者之前，

告知該患者因恩曲替尼投予所致之認知改變的可能性；並且

如果該患者出現因恩曲替尼投予所致之認知改變的一種或多種症狀，則建議該患者不要駕駛或操作危險機械；

開始投予該患者初始劑量的恩曲替尼；

監測該患者之認知障礙；並且

在該患者無不良反應或無至少 2 級嚴重度之認知障礙的情況下或直到癌症進展前，繼續將恩曲替尼投予該患者；或

如果該患者出現至少 2 級嚴重度之認知障礙事件，則停止投予恩曲替尼直到患者恢復至小於或等於 1 級嚴重度之認知障礙，並且以減少劑量重新開始投予恩曲替尼；或

如果該患者出現至少 2 級嚴重度之認知障礙事件的復發，則以進一步減少劑量投予恩曲替尼；或

如果該患者出現長時間、嚴重、或無法耐受的認知障礙事件，則永久停止投予恩曲替尼。

【0475】 Para.EU.Para 方法ET，其中，認知改變或認知障礙包括錯亂、精神狀態改變、記憶障礙、和幻覺中的一種或多種。

【0476】 Para.EV.一種治療有此需要的患者的癌症之方法，該方法包括：

開始投予該患者初始劑量的恩曲替尼；

監測患者之認知障礙（例如，錯亂、精神狀態改變、記憶力減退、幻覺、音障礙等）或共濟失調；並且

在該患者無不良反應或無至少 2 級嚴重度之認知障礙或共濟失調的情況下或直到癌症進展前，繼續將恩曲替尼投予該患者；或

如果該患者出現至少 2 級嚴重度之認知障礙或共濟失調的首次事件，則停止投予恩曲替尼直至患者恢復至低於或等於 1 級嚴重度之認知障礙或共濟失調，並且以減少劑量重新開始投予恩曲替尼；或

如果該患者出現至少 2 級嚴重度之認知障礙或共濟失調復發，則以進一步減少劑量投予恩曲替尼；或永久停止投予恩曲替尼。

【0477】 Para.EW.一種治療有此需要的患者的癌症之方法，該方法包括：

開始將恩曲替尼投予該患者之前，

告知該患者因恩曲替尼投予所致之認知改變的可能性；並且

如果該患者出現因恩曲替尼投予所致之認知改變的一種或多種症狀，則建議該患者不要駕駛或操作危險機械；

開始投予該患者初始劑量的恩曲替尼；

監測該患者之認知障礙；並且

在該患者無不良反應或無至少 2 級嚴重度之認知障礙的情況下或直到癌症進展前，繼續將恩曲替尼投予該患者；或

如果該患者出現至少 2 級嚴重度之認知障礙，則停止投予恩曲替尼直至患者恢復至低於或等於 1 級嚴重度之認知障礙，並且以初始劑量或以減少劑量重新開始投予恩曲替尼；或

如果該患者出現至少 3 級嚴重度之認知障礙，則停止投予恩曲替尼直至患者恢復至低於或等於 1 級嚴重度之認知障礙，並且以減少劑量重新開始投予恩曲替尼；或

如果該患者出現長時間、嚴重、或無法耐受的認知障礙事件，則永久停止投予恩曲替尼。

【0478】 Para.EX.一種治療有此需要的患者的癌症之方法，該方法包括：

開始將恩曲替尼投予該患者之前，

告知該患者潛在胚胎-胎兒的毒性；

開始將恩曲替尼投予該患者；並且

在患者無不良反應或直到癌症進展前，繼續將恩曲替尼投予該患者；或

如果該患者懷孕，則永久停止投予恩曲替尼。

【0479】 Para.EY.一種治療有此需要的患者的癌症之方法，該方法包括：

開始投予該患者初始劑量的恩曲替尼；並且

監測該患者之不良反應；並且

在沒有暈厥或直至癌症進展的情況下，繼續將恩曲替尼投予該患者；或

如果該患者出現至少 1 級嚴重度之暈厥的首次事件，則停止投予恩曲替尼直至患者恢復至基線，並且以減少劑量重新開始投予恩曲替尼；或

如果該患者出現至少 1 級嚴重度之暈厥復發，則以進一步減少劑量投予恩曲替尼；或永久停止投予恩曲替尼。

【0480】 Para.EZ.一種治療有此需要的患者的癌症之方法，該方法包括：

開始投予該患者初始劑量的恩曲替尼；並且

監測患者間質性肺疾病；並且

在沒有間質性肺病或直至癌症進展的情況下，繼續將恩曲替尼投予該患者；或

如果該患者出現 1 級或 2 級嚴重度之間質性肺病的首次事件，則停止投予恩曲替尼直至患者恢復至基線，並且以初始劑量重新開始投予恩曲替尼；或

如果該患者出現 1 級或 2 級嚴重度之間質性肺病復發，或者患者出現 3 級或 4 級嚴重度之間質性肺病，則永久停止投予恩曲替尼。

【0481】 Para.FA.一種治療有此需要的患者的癌症或管理恩曲替尼投予的不良反應之方法，該方法包括：

將恩曲替尼投予該患者之前，

(i) 可選地告知該患者因投予恩曲替尼所致之一種或多種不良反應的風險；及/或

(ii) 可選地評估該患者中與不良反應有關的一個或多個參數（例如，針對 CHF 之 LVEF、針對高尿酸血症之血清尿酸量、針對 QT 間隔延長之 QT 間隔和電解質）；

開始投予該患者初始劑量的恩曲替尼（例如每天口服 600 mg）；

監測該患者之不良反應；並且

如果該患者未表現出重度不良反應，則繼續投予恩曲替尼直至癌症進展；或

如果該患者出現重度不良反應，則停用恩曲替尼，並且在患者恢復後，以初始劑量或以減少劑量重新開始投予恩曲替尼，其中，該患者恢復係該重度不良反應不存在或減輕；或如果該重度不良反應在 4 週內未消退，或如果該重度不良反應復發，則永久停止投予恩曲替尼。

【0482】 Para.FB.Para 方法FA，其中，該不良反應為鬱血性心衰竭之臨床徵象和症狀，包括呼吸急促和水腫；並且該重度不良反應為至少 2 級嚴重度之鬱血性心衰竭；其中，一個或多個參數包括左心室射血分數 (LVEF)；其中，該方法進一步包括任選地獲得 MRI 或心臟活檢以診斷鬱血性心衰竭；並且其中，如果該患者出現 2 級或 3 級嚴重度之鬱血性心衰竭，則該方法包括停止投予恩曲替尼、採取適當的醫療措施、重新評估 LVEF 和鬱血性心衰竭之嚴重度，並且在患者恢復後以減少劑量重新開始投予恩曲替尼，或如果該患者出現 4 級嚴重度之鬱血性心衰竭，則永久停止投予恩曲替尼。

【0483】 Para.FC.Para 方法FA，其中，該不良反應為鬱血性心衰竭；並且該重度不良反應為至少 1 級嚴重度之鬱血性心衰竭，其中，患者恢復係依小於或等於 1 級嚴重度之鬱血性心衰竭來確定；並且其中，如果該患者表現出至少 1 級嚴重度之鬱血性心衰竭，則該方法包括停止投予恩曲替尼直到患者恢復；並且以減少劑量重新開始投予恩曲替尼或永久停止將恩曲替尼投予該患者。

【0484】 Para.FD.Para 方法FA，其中，該不良反應為鬱血性心衰竭；並且該重度不良反應為至少 2 級嚴重度之鬱血性心衰竭，其中，患者恢復係依小於或等於 1 級嚴重度之鬱血性心衰竭來確定；並且其中，如果該患者表現出至少 2 級嚴重度之鬱血性心衰竭，則該方法包括停止投予恩曲替尼直到患者恢復；並且以減少劑量重新開始投予恩曲替尼或永久停止將恩曲替尼投予該患者。

【0485】 Para.FE.Para 方法FA，其中，該不良反應為心臟疾病（例如，心衰竭、室性前收縮、心肌炎等）；並且該重度不良反應為至少 1 級嚴重度之心臟疾病，其中，患者恢復係依小於或等於 1 級嚴重度之心臟疾病來確定；並且其中，如果該患者表現出至少 1 級嚴重度之心臟疾病，則該方法包括停止投予恩曲替尼直到患者恢復；並且以減少劑量重新開始投予恩曲替尼或永久停止將恩曲替尼投予該患者。

【0486】 Para.FF.Para 方法FA，其中，該不良反應為中樞神經系統（CNS）不良反應；並且該重度不良反應為至少 2 級嚴重度之中樞神經系統不良反應；並且其中，該患者恢復係依小於或等於 1 級嚴重度之中樞神經系統不良反應而確定；其中，在將恩曲替尼投予該患者之前，該方法進一步包括如果該患者出現因恩曲替尼投予所致之一種或多種中樞神經系統不良反應，則建議該患者不要駕駛或操作危險機械；並且其中，如果該患者出現 2 級嚴重度之中樞神經系統不良反應，則該方法包括停止投予恩曲替尼並且在患者恢復時以初始劑量或以減少劑量重新開始投予恩曲替尼；或如果該患者出現 3 級嚴重度之中樞神經系統不良反應，則停止投予恩曲替尼並且以減少劑量重新開始將恩曲替尼投予該患者；或如果該患者出現 4 級嚴重度之中樞神經系統不良反應，則永久停止投予恩曲替尼。

【0487】 Para.FG.Para 方法FA，其中，該不良反應為骨骼骨折；並且其中，如果該患者表現出骨骼骨折的一種或多種徵象或症狀，則該方法進一步包括迅速評估該患者並且建立適當的醫療管理。

【0488】 Para.FH.Para 方法FA，其中，該不良反應為肝毒性；該監測包括肝臟測試，該肝臟測試包括在投予的第一個月期間每 2 週一次，接著之後每月一次以及根據臨床指示測量 ALT 和 AST；其中，該重度不良反應為至少 3 級嚴重度之肝毒性；其中，該患者恢復係依小於或等於 1 級嚴重度之肝毒性而確定；並且其中，如果該患者出現 3 級嚴重度之肝毒性，則該方法包括停止投予恩曲替尼並且在患者恢復後 4 週內以初始劑量重新開始投予恩曲替尼，或針對在 4 週內消退的復發性 3 級嚴重度之肝毒性，以減少劑量重新開始投予恩曲替尼；或如果 3 級嚴重度之肝毒性在 4 週內未消退，則永久停止投予恩曲替尼；或如果該患者出現 4 級嚴重度之肝毒性，則停止投予恩曲替尼並且在患者恢復後 4 週內以減少劑量重新開始投予恩曲替尼，或如果 4 級嚴重度之肝毒

性在 4 週內未消退或復發，則永久停止投予恩曲替尼；或如果該患者表現出 ALT 或 AST 大於正常上限 (ULN) 3 倍，伴隨在無膽汁鬱積或溶血的情況下總膽紅素大於正常上限 1.5 倍，則永久停止投予恩曲替尼。

【0489】 Para.FI.Para 方法FA，其中，該不良反應為轉胺酶升高；並且該重度不良反應為至少 3 級嚴重度之轉胺酶升高；其中，該患者恢復係依小於或等於 1 級嚴重度之轉胺酶升高而確定；並且其中，如果該患者表現出 3 級嚴重度之轉胺酶升高，則該方法包括停止投予恩曲替尼並且在患者恢復後 4 週內以未改變劑量重新開始將恩曲替尼投予該患者，或針對在 4 週內消退之復發性 3 級嚴重度之轉胺酶升高，以減少劑量重新開始投予恩曲替尼；如果 3 級嚴重度之轉胺酶升高在 4 週內未消退，則永久停止將恩曲替尼投予該患者；或如果該患者表現出 4 級嚴重度之轉胺酶升高，則停止投予恩曲替尼並且在患者恢復後 4 週內以未改變劑量重新開始將恩曲替尼投予該患者，或如果 4 級嚴重度之轉胺酶升高在 4 週內未消退或復發，則永久停止將恩曲替尼投予該患者；或如果該患者表現出 ALT 或 AST 升高大於正常上限 3 倍，伴隨在無膽汁鬱積或溶血的情況下總膽紅素升高係大於正常上限 2 倍，則永久停止將恩曲替尼投予該患者。

【0490】 Para.FJ.Para 方法FA，其中，該不良反應為轉胺酶升高；並且該重度不良反應為至少 3 級嚴重度之轉胺酶升高；其中，患者恢復係依小於或等於 1 級嚴重度之轉胺酶升高來確定；並且其中，如果該患者表現出 3 級嚴重度之轉胺酶升高，則該方法包括在患者恢復前停止投予恩曲替尼；並且在患者恢復後 4 週內以未改變劑量重新開始將恩曲替尼投予該患者，或針對在 4 週內消退之復發性 3 級嚴重度之轉胺酶升高，以減少劑量重新開始投予恩曲替尼，或如果 3 級嚴重度之轉胺酶升高在 4 週內未消退，則永久停止將恩曲替尼投予該患者；或如果該患者表現出 4 級嚴重度之轉胺酶升高，則在患者恢復前停止

投予恩曲替尼；並且在患者恢復後 4 週內以未改變劑量重新開始將恩曲替尼投予該患者，或如果 4 級嚴重度之轉胺酶升高在 4 週內未消退或復發，則永久停止將恩曲替尼投予該患者；或如果該患者表現出 ALT 或 AST 升高大於正常上限 3 倍，伴隨在無膽汁鬱積或溶血的情況下總膽紅素升高係大於正常上限 2 倍，則永久停止將恩曲替尼投予該患者。

【0491】 Para.FK.Para 方法FA，其中，該不良反應為高尿酸血症；其中，該一個或多個參數包括該患者的血清尿酸量；其中，該方法進一步包括在投予恩曲替尼期間定期重新評估血清尿酸量；其中，該重度不良反應為有高尿酸血症症狀或 4 級高尿酸血症；並且其中，如果該患者係有高尿酸血症症狀或出現 4 級高尿酸血症，則該方法包括按臨床指示開始接受降尿酸鹽藥物治療、停用恩曲替尼、以及在高尿酸血症的徵象或症狀改善時以初始劑量或以減少劑量重新開始投予恩曲替尼。

【0492】 Para.FL.Para 方法FA，其中，該不良反應為 QTc 間期延長；其中，該一個或多個參數包括該患者的 QT 間期和電解質；其中，該方法進一步包括在投予恩曲替尼期間定期重新評估 QT 間期和電解質，根據患者的風險因子，諸如鬱血性心衰竭、電解質異常、或已知延長 QTc 間期的伴隨藥物，來調整頻率；並且其中，如果該患者表現出 QTc 大於 500 ms，則該方法進一步包括停用恩曲替尼，直到 QTc 間期恢復至基線，並且以初始劑量或以減少劑量重新開始投予恩曲替尼；或如果該患者表現出尖端扭轉型室速、多形性室性心動過速、或嚴重心律不整的徵象或症狀，則永久停止投予恩曲替尼。

【0493】 Para.FM.Para 方法FA，其中，該不良反應為 QT 間期延長；並且該重度不良反應為至少 2 級嚴重度之 QT 間期延長；其中，該一個或多個參數包括該患者的 QT 間期和電解質；其中，該方法進一步包括在投予恩曲替尼期間定期重新評估 QT 間期和電解質，根據患者的風險因子，諸如鬱血性心衰

竭、電解質異常、或已知延長 QT 間期的伴隨藥物，來調整頻率；並且其中，如果該患者表現出 2 級嚴重度之 QT 間期延長，則該方法包括停用恩曲替尼，直到患者恢復至基線，並且以初始劑量重新開始投予恩曲替尼；或如果該患者表現出 3 級或 4 級嚴重度之 QT 間期延長，則停用恩曲替尼，直到患者恢復至基線，並且以減少劑量重新開始投予恩曲替尼；以及如果該患者表現出嚴重心律不整的徵象或症狀，則永久停止投予恩曲替尼。

【0494】 Para.FN.Para 方法FA，其中，該不良反應為 QT 間期延長；並且該重度不良反應為至少 2 級嚴重度之 QT 間期延長；其中，該患者恢復係依小於或等於 1 級嚴重度之 QT 間期延長而確定；並且其中，如果該患者表現出 2 級嚴重度之 QT 間期延長，則該方法包括停用恩曲替尼直到患者恢復，並且以初始劑量重新開始投予恩曲替尼；或如果該患者表現出 3 級嚴重度之 QT 間期延長，則停用恩曲替尼直到患者恢復，並且以減少劑量重新開始投予恩曲替尼；或停用恩曲替尼直到患者在七天內恢復，並且以減少劑量重新開始投予恩曲替尼；或如果該患者在七天內未恢復，則永久停止投予恩曲替尼；或如果該患者表現出 4 級嚴重度之 QT 間期延長，則永久停止投予恩曲替尼。

【0495】 Para.FO.Para 方法FA，其中，該不良反應為 QTc 間期延長；其中，該一個或多個參數包括該患者的 QT 間期和電解質；其中，該方法進一步包括在投予恩曲替尼期間定期重新評估 QT 間期和電解質，根據患者的風險因子，諸如鬱血性心衰竭、電解質異常、或已知延長 QTc 間期的伴隨藥物，來調整頻率；並且其中，如果該患者表現出 QTc 大於 500 ms，則停用恩曲替尼，直到 QTc 間期恢復至基線；並且如果識別並且糾正導致 QT 延長的因子，則以初始劑量重新開始投予恩曲替尼；或未識別導致 QT 延長的因子，則以減少劑量重新開始投予恩曲替尼；或如果該患者表現出尖端扭轉型室速、多形性室性心動過速、或嚴重心律不整的徵象或症狀，則永久停止投予恩曲替尼。

【0496】 Para.FP.Para 方法FA，其中，該不良反應為 QTc 間期延長；其中，該一個或多個參數包括該患者的 QT 間期和電解質；其中，該方法進一步包括在投予恩曲替尼期間定期重新評估 QT 間期和電解質，根據患者的風險因子，諸如鬱血性心衰竭、電解質異常、或已知延長 QTc 間期的伴隨藥物，來調整頻率；並且其中，如果該患者表現出 QTc 為 481 至 500 ms，則該方法進一步包括停用恩曲替尼，直到 QTc 間期恢復至基線，並且以初始劑量重新開始投予恩曲替尼；或如果該患者表現出 QTc 大於 500 ms，則停用恩曲替尼，直到 QTc 間期恢復至基線；並且如果識別並且糾正導致 QT 延長的因子，則以初始劑量重新開始投予恩曲替尼，或未識別導致 QT 延長的因子，則以減少劑量重新開始投予恩曲替尼；或如果該患者表現出尖端扭轉型室速、多形性室性心動過速、或嚴重心律不整的徵象或症狀，則永久停止投予恩曲替尼。

【0497】 Para.FQ.Para 方法FA，其中，該不良反應為視力障礙；並且該重度不良反應為至少 2 級嚴重度之視力障礙；並且其中，如果該患者出現 2 級或更高嚴重度之視力障礙，則該方法包括停用恩曲替尼，直到視力障礙改善或穩定，並且以初始劑量或以減少劑量重新開始投予恩曲替尼。

【0498】 Para.FR.Para 方法FA，其中，該不良反應為貧血或嗜中性球減少症；並且該重度不良反應為至少 3 級嚴重度之貧血或嗜中性球減少症；並且其中，如果該患者出現 3 級或 4 級嚴重度之貧血或嗜中性球減少症，則該方法包括停用恩曲替尼，並且在患者恢復至 2 級或更低嚴重度之貧血或嗜中性球減少症後以初始劑量或以減少劑量重新開始投予恩曲替尼。

【0499】 Para.FS.Para 方法FA，其中，該不良反應為貧血或嗜中性球減少症；並且該重度不良反應為至少 3 級嚴重度之貧血或嗜中性球減少症；其中，該患者恢復係依小於或等於 2 級嚴重度之貧血或嗜中性球減少症而確定；並且其中，如果該患者出現 3 級嚴重度之貧血或嗜中性球減少症，則該方法包括停

用恩曲替尼，並且在患者恢復時以初始劑量或以減少劑量重新開始投予恩曲替尼；或如果該患者出現 4 級嚴重度之貧血或嗜中性球減少症，則停用恩曲替尼，並且在患者恢復時以減少劑量重新開始投予恩曲替尼。

【0500】 Para.FT.Para 方法FA，其中，該不良反應為認知障礙；並且該重度不良反應為至少 2 級嚴重度之認知障礙；其中，該患者恢復係依小於或等於 1 級嚴重度之認知障礙而確定；其中，在將恩曲替尼投予該患者之前，該方法進一步包括告知該患者因恩曲替尼投予所致之認知改變的可能性，及如果該患者出現因恩曲替尼投予所致之認知改變的一種或多種症狀，則建議該患者不要駕駛或操作危險機械；並且其中，如果該患者出現至少 2 級嚴重度之認知障礙事件，則該方法包括停止投予恩曲替尼直到患者恢復並且以減少劑量重新開始投予恩曲替尼；或如果該患者出現至少 2 級嚴重度之認知障礙事件的復發，則以進一步減少劑量投予恩曲替尼；或如果該患者出現長時間、重度、或無法耐受的認知障礙事件，則永久停止投予恩曲替尼。

【0501】 Para.FU.Para 方法FT，其中，認知改變或認知障礙包括錯亂、精神狀態改變、記憶障礙、和幻覺中的一種或多種。

【0502】 Para.FV.Para 方法FA，其中，該不良反應為認知障礙或共濟失調；並且該重度不良反應為至少 2 級嚴重度之認知障礙或共濟失調；其中，該患者恢復係依小於或等於 1 級嚴重度之認知障礙或共濟失調而確定；並且其中，如果該患者出現至少 2 級嚴重度之認知障礙或共濟失調的第一事件，則該方法包括停止投予恩曲替尼直到患者恢復並且以減少劑量重新開始投予恩曲替尼；或如果該患者出現至少 2 級嚴重度之認知障礙或共濟失調事件的復發，則以進一步減少劑量投予恩曲替尼；或永久停止投予恩曲替尼。

【0503】 Para.FW.Para 方法FA，其中，該不良反應為認知障礙；並且該重度不良反應為至少 2 級嚴重度之認知障礙；其中，該患者恢復係依小於或等於

1 級嚴重度之認知障礙而確定；其中，在將恩曲替尼投予該患者之前，該方法進一步包括告知該患者因恩曲替尼投予所致之認知改變的可能性，及如果該患者出現因恩曲替尼投予所致之認知改變的一種或多種症狀，則建議該患者不要駕駛或操作危險機械；並且其中，如果該患者出現至少 2 級嚴重度之認知障礙事件，則該方法包括停止投予恩曲替尼直到患者恢復並且以初始劑量或以減少劑量重新開始投予恩曲替尼；或如果該患者出現 3 級嚴重度之認知障礙，則停止投予恩曲替尼直到患者恢復並且以減少劑量重新開始投予恩曲替尼；或如果該患者出現長時間、重度、或無法耐受的認知障礙事件，則永久停止投予恩曲替尼。

【0504】 Para.FX.Para 方法FA，其中，該不良反應為胚胎-胎兒毒性；並且其中，如果該患者懷孕，則該方法進一步包括永久停止投予恩曲替尼。

【0505】 Para.FY.Para 方法FA，其中，該不良反應為暈厥；並且該重度不良反應為至少 1 級嚴重度之暈厥；其中，該患者恢復係依恢復至基線而確定；並且其中，如果該患者出現至少 1 級嚴重度之暈厥的第一事件，則該方法包括停止投予恩曲替尼直到患者恢復並且以減少劑量重新開始投予恩曲替尼；或如果該患者出現至少 1 級嚴重度之暈厥事件的復發，則以進一步減少劑量投予恩曲替尼；或永久停止投予恩曲替尼。

【0506】 Para.FZ.Para 方法FA，其中，該不良反應為間質性肺病；並且該重度不良反應為至少 1 級嚴重度之間質性肺病；其中，該患者恢復係依恢復至基線而確定；並且其中，如果該患者出現 1 級或 2 級嚴重度之暈厥的第一事件，則該方法包括停止投予恩曲替尼直到患者恢復並且以初始劑量重新開始投予恩曲替尼；或如果該患者出現 1 級或 2 級嚴重度之間質性肺病復發，或該患者出現 3 級或 4 級嚴重度之間質性肺病，則永久停止投予恩曲替尼。

【0507】 Para.GA.Para 方法FA，其中，不良反應為鬱血性心衰竭、中樞神經系統 (CNS) 不良反應、骨折（例如，骨骼骨折）、肝毒性、高尿酸血症、QT

間期延長、視力障礙、貧血/嗜中性球減少症、認知障礙、轉氨酶升高或胚胎-胎兒毒性。

【0508】 Para.HA.一種管理患者投予恩曲替尼的不良反應之方法，該方法包括：

開始投予該患者初始劑量的恩曲替尼；

監測該患者之不良反應；並且

在該患者無不良反應或無至少 3 級嚴重度之不良反應的情況下或直到癌症進展前，繼續將恩曲替尼投予該患者；或

如果該患者出現 3 級或 4 級嚴重度之不良反應，則停用恩曲替尼，並且在患者恢復至 1 級或更低嚴重度之不良反應時以初始劑量或以減少劑量重新開始投予恩曲替尼，或如果重度不良反應在 4 週內未消退或 4 級嚴重度不良反應復發，則永久停止投予恩曲替尼。

【0509】 Para.HB.一種管理患者投予恩曲替尼的不良反應之方法，該方法包括：

將恩曲替尼投予該患者之前，評估該患者的左心室射出分率 (LVEF)；

開始投予該患者初始劑量的恩曲替尼；

監測該患者的鬱血性心衰竭 (CHF) 之臨床徵象和症狀，包括呼吸急促和水腫；

任選地進行 MRI 或心臟活檢以診斷鬱血性心衰竭；並且

在該患者無不良反應或無至少 2 級嚴重度之鬱血性心衰竭的情況下或直到癌症進展前，繼續將恩曲替尼投予該患者；或

如果該患者出現 2 級或 3 級嚴重度之鬱血性心衰竭，則停止投予恩曲替尼、採取適當的醫療措施、重新評估 LVEF 和鬱血性心衰竭的嚴重度，並且在患者恢復至小於或等於 1 級嚴重度之鬱血性心衰竭以減少劑量重

新開始投予恩曲替尼，或如果該患者出現 4 級嚴重度之鬱血性心衰竭，則永久停止投予恩曲替尼。

【0510】 Para.HC.一種管理患者投予恩曲替尼的不良反應之方法，該方法包括：

開始投予該患者初始劑量的恩曲替尼；

監測該患者之鬱血性心衰竭；並且

在患者無不良反應或直到癌症進展前，繼續將恩曲替尼投予該患者；或

如果該患者至少表現出 1 級嚴重度之鬱血性心衰竭，則停止投予恩曲替尼，直至患者恢復至小於或等於 1 級之鬱血性心衰竭；並且以減少的劑量重新開始投予恩曲替尼；或永久停止將恩曲替尼投予該患者

【0511】 Para.HD.一種管理患者投予恩曲替尼的不良反應之方法，該方法包括：

開始投予該患者初始劑量的恩曲替尼；

監測該患者之鬱血性心衰竭；並且

在該患者無不良反應或無至少 2 級嚴重度之鬱血性心衰竭的情況下或直到癌症進展前，繼續將恩曲替尼投予該患者；或

如果該患者表現出 2 級或 3 級嚴重度之鬱血性心衰竭，則停止投予恩曲替尼直到患者恢復至小於或等於 1 級嚴重度之鬱血性心衰竭；並且以減少劑量重新開始投予恩曲替尼；或

如果該患者表現出 4 級嚴重度之鬱血性心衰竭，則停止投予恩曲替尼直到患者恢復至小於或等於 1 級嚴重度之鬱血性心衰竭；並且以減少劑量重新開始將恩曲替尼投予該患者，或永久停止將恩曲替尼投予該患者。

【0512】 Para.HE.一種管理患者投予恩曲替尼的不良反應之方法，該方法包括：

開始投予該患者初始劑量的恩曲替尼；

監測患者的心臟疾病；並且

在沒有不良反應或直至癌症進展的情況下，繼續將恩曲替尼投予該患者；或

如果該患者至少表現出 1 級嚴重度之心髒疾病（例如，心力衰竭、心室收縮前期、心肌炎等），則停止投予恩曲替尼直至患者恢復至小於或等於 1 級嚴重度之心髒疾病；並且以減少劑量重新開始恩曲替尼投予。

【0513】 Para.HF.一種管理患者投予恩曲替尼的不良反應之方法，該方法包括：

將恩曲替尼投予該患者之前，

告知該患者因投予恩曲替尼所致之一種或多種中樞神經系統 (CNS) 不良反應的風險；並且

如果該患者出現因恩曲替尼投予所致之一種或多種中樞神經系統不良反應，則建議該患者不要駕駛或操作危險機械；

開始投予該患者初始劑量的恩曲替尼；

監測患者是否存在一種或多種中樞神經系統不良反應；並且

在該患者無不良反應或無至少 2 級嚴重度之中樞神經系統不良反應的情況下或直到癌症進展前，繼續將恩曲替尼投予該患者；或

如果該患者出現 2 級嚴重度之中樞神經系統不良反應，則在患者恢復至低於或等於 1 級嚴重度之中樞神經系統不良反應後停止投予恩曲替尼並且以初始劑量或以減少劑量重新開始恩曲替尼投予；或

如果該患者出現 3 級嚴重度之中樞神經系統不良反應，則在患者恢復至低於或等於 1 級嚴重度之中樞神經系統不良反應後停止投予恩曲替尼並且以初始劑量或以減少劑量重新開始恩曲替尼投予；或

如果該患者出現 4 級嚴重度之中樞神經系統不良反應，則永久停止投予恩曲替尼。

【0514】 Para.HG.一種管理患者投予恩曲替尼的不良反應之方法，該方法包括：

開始將恩曲替尼投予該患者；

監測該患者的骨骼骨折的一種或多種徵象或症狀；

如果該患者表現出骨骼骨折的一種或多種徵象或症狀，則迅速評估該患者並且建立適當的醫療管理；並且

在患者無其他不良反應或直到癌症進展前，繼續將恩曲替尼投予該患者。

【0515】 Para.HH.一種管理患者投予恩曲替尼的不良反應之方法，該方法包括：

開始投予該患者初始劑量的恩曲替尼；

投予的第一個月期間每 2 週一次，接著之後每月一次，以及根據臨床指示透過肝臟測試（包括 ALT 和 AST）監測該患者；並且

在該患者無不良反應或無至少 3 級嚴重度之肝毒性的情況下或直到癌症進展前，繼續將恩曲替尼投予該患者；或

如果該患者出現 3 級嚴重度之肝毒性，則停止投予恩曲替尼並且在患者恢復後 4 週內至少於或等於 1 級嚴重度之肝毒性時，以初始劑量重新開始投予恩曲替尼，或針對在 4 週內消退的復發性 3 級嚴重度之肝毒性，以減少劑量重新開始投予恩曲替尼；或如果 3 級嚴重度之肝毒性在 4 週內未消退，則永久停止投予恩曲替尼；或

如果該患者出現 4 級嚴重度之肝毒性，則停止投予恩曲替尼並且在患者恢復後 4 週內至少於或等於 1 級嚴重度之肝毒性時，以減少劑量重新

開始投予恩曲替尼；或如果 4 級嚴重度之肝毒性在 4 週內未消退或復發，則永久停止投予恩曲替尼；或

如果該患者表現出 ALT 或 AST 大於該正常上限 (ULN) 3 倍，伴隨在無膽汁鬱積或溶血的情況下總膽紅素大於正常上限 1.5 倍，則永久停止投予恩曲替尼。

【0516】 Para.HI.一種管理患者投予恩曲替尼的不良反應之方法，該方法包括：

開始投予該患者初始劑量的恩曲替尼；

監測該患者之轉胺酶升高；並且

在該患者無不良反應或無至少 3 級嚴重度之轉氨酶升高的情況下或直到癌症進展前，繼續將恩曲替尼投予該患者；或

如果該患者表現出 3 級嚴重度之轉氨酶升高，則停止投予恩曲替尼並且以患者恢復 4 週內未改變的劑量投予恩曲替尼至小於或等於 1 級嚴重度之轉氨酶升高，或以減少劑量重新開始投予用於在 4 周內消退的復發 3 級嚴重度之轉氨酶升高；如果 3 級嚴重度之肝毒性在 4 週內未消退，則向患者永久停止投予恩曲替尼；或

如果該患者表現出 4 級嚴重度之轉氨酶升高，則停止投予恩曲替尼並且以患者恢復 4 週內未改變的劑量投予恩曲替尼至小於或等於 1 級嚴重度之轉氨酶升高，或如果 4 級嚴重度之轉氨酶升高在 4 週內未消退或復發，則永久停止將恩曲替尼投予該患者；或

如果該患者表現出 ALT 或 AST 大於該正常上限 3 倍，伴隨在無膽汁鬱積或溶血的情況下總膽紅素大於正常上限 2 倍，則永久停止投予恩曲替尼。

【0517】 Para.HJ.一種管理患者投予恩曲替尼的不良反應之方法，該方法

包括：

開始投予該患者初始劑量的恩曲替尼；

監測該患者之轉胺酶升高；並且

在該患者無不良反應或無至少 3 級嚴重度之轉氨酶升高的情況下或直到癌症進展前，繼續將恩曲替尼投予該患者；或

如果該患者表現出 3 級嚴重度之轉氨酶升高，則停止投予恩曲替尼並且以患者恢復 4 週內未改變的劑量投予恩曲替尼至小於或等於 1 級嚴重度之轉氨酶升高，或以減少劑量重新開始投予用於在 4 週內消退的復發 3 級嚴重度之轉氨酶升高；如果 3 級嚴重度之肝毒性在 4 週內未消退，則向患者永久停止投予恩曲替尼；或

如果該患者表現出 4 級嚴重度之轉氨酶升高，則停止投予恩曲替尼並且在患者恢復 4 週後以減少劑量投予恩曲替尼至小於或等於 1 級嚴重度之轉氨酶升高，或如果 4 級嚴重度之轉氨酶升高在 4 週內未消退或復發，則永久停止將恩曲替尼投予該患者；或

如果該患者表現出 ALT 或 AST 大於該正常上限 3 倍，伴隨在無膽汁鬱積或溶血的情況下總膽紅素大於正常上限 2 倍，則永久停止投予恩曲替尼。

【0518】 Para.HK.一種管理患者投予恩曲替尼的不良反應之方法，該方法包括：

在開始投予恩曲替尼之前評估該患者的血清尿酸量；

開始投予該患者初始劑量的恩曲替尼；

在投予恩曲替尼期間定期重新評估血清尿酸量並且監測該患者的高尿酸血症之臨床徵象和症狀；並且

在患者無不良反應或直到癌症進展前，繼續將恩曲替尼投予該患者；或

如果該患者係有高尿酸血症症狀或出現 4 級高尿酸血症，則按臨床指示開始接受降尿酸鹽藥物治療、停用恩曲替尼、以及在高尿酸血症的徵象或症狀改善時以初始劑量或以減少劑量重新開始投予恩曲替尼。

【0519】 Para.HL.一種管理患者投予恩曲替尼的不良反應之方法，該方法包括：

在開始投予恩曲替尼之前評估該患者的 QT 間期和電解質；

開始投予該患者初始劑量的恩曲替尼；

在投予恩曲替尼期間定期重新評估 QT 間期和電解質，根據患者的風險因子，諸如鬱血性心衰竭、電解質異常、或已知延長 QTc 間期的伴隨用藥，來調整頻率；並且

在患者無不良反應或直到癌症進展前，繼續將恩曲替尼投予該患者；或

如果該患者表現出 QTc 大於 500 ms，則停用恩曲替尼，直到 QTc 間期恢復至基線，並且以初始劑量或以減少劑量重新開始投予恩曲替尼；或

如果該患者表現出尖端扭轉型室速、多形性心室性心搏過速、或嚴重心律不整的徵象或症狀，則永久停止投予恩曲替尼。

【0520】 Para.HM.一種管理患者投予恩曲替尼的不良反應之方法，該方法包括

在開始投予恩曲替尼之前評估該患者的 QT 間期和電解質；

開始投予該患者初始劑量的恩曲替尼；

在投予恩曲替尼期間定期重新評估 QT 間期和電解質，根據患者的風險因子，諸如鬱血性心衰竭、電解質異常、或已知延長 QT 間期的伴隨藥物，來調整頻率；並且

在該患者無不良反應或無至少 2 級嚴重度之 QT 間期延長情況下或直到癌症進展前，繼續將恩曲替尼投予該患者；或

如果該患者表現出 2 級嚴重度之 QT 間期延長，則停用恩曲替尼直至患者恢復至基線並且以初始劑量重新開始投予恩曲替尼；或

如果該患者表現出 3 級或 4 級嚴重度之 QT 間期延長，則停用恩曲替尼直至患者恢復至基線並且以減少劑量重新開始投予恩曲替尼；並且如果該患者表現出嚴重心律失常之徵象或症狀，則永久停止投予恩曲替尼。

【0521】 Para.HN.一種管理患者投予恩曲替尼的不良反應之方法，該方法包括：

開始投予該患者初始劑量的恩曲替尼；

在該患者無不良反應或無至少 2 級嚴重度之 QT 間期延長情況下或直到癌症進展前，繼續將恩曲替尼投予該患者；或

如果該患者表現出 2 級嚴重度之 QT 間期延長，則停用恩曲替尼直至患者恢復至低於或等於 1 級嚴重度之 QT 間期延長並且以初始劑量重新開始投予恩曲替尼；或

如果該患者表現出 3 級嚴重度之 QT 間期延長，則停用恩曲替尼直至患者恢復至低於或等於 1 級嚴重度之 QT 間期延長並且以減少劑量重新開始投予恩曲替尼；或停用恩曲替尼直至患者恢復至低於或等於 1 級嚴重度之 QT 間期延長並且以減少劑量重新開始投予恩曲替尼；或如果該患者在七天內未恢復至低於或等於 1 級嚴重度之 QT 間期延長，則永久停止投予恩曲替尼。

如果該患者表現出 4 級嚴重度之 QT 間期延長，則永久停止投予恩曲替尼。

【0522】 Para.HO.一種管理患者投予恩曲替尼的不良反應之方法，該方法包括：

在開始投予恩曲替尼之前評估該患者的 QT 間期和電解質；

開始投予該患者初始劑量的恩曲替尼；

在投予恩曲替尼期間定期重新評估 QT 間期和電解質，根據患者的風險因子，諸如鬱血性心衰竭、電解質異常、或已知延長 QTc 間期的伴隨用藥，來調整頻率；並且

在患者無不良反應或直到癌症進展前，繼續將恩曲替尼投予該患者；或

如果該患者表現出 QTc 大於 500 ms，則停用恩曲替尼，直到 QTc 間期恢復至基線；並且如果識別出並校正導致 QT 延長的因子，則以初始劑量重新開始投予恩曲替尼，或如果未識別出導致 QT 延長的其他因子，則以減少劑量重新開始投予恩曲替尼；或

如果該患者表現出尖端扭轉型室速、多形性心室性心搏過速、或嚴重心律不整的徵象或症狀，則永久停止投予恩曲替尼。

【0523】 Para.HP.一種管理患者投予恩曲替尼的不良反應之方法，該方法包括：

在開始投予恩曲替尼之前評估該患者的 QT 間期和電解質；

開始投予該患者初始劑量的恩曲替尼；

在投予恩曲替尼期間定期重新評估 QT 間期和電解質，根據患者的風險因子，諸如鬱血性心衰竭、電解質異常、或已知延長 QTc 間期的伴隨用藥，來調整頻率；並且

在患者無不良反應或直到癌症進展前，繼續將恩曲替尼投予該患者；或

如果該患者表現出 481 至 500 ms 的 QTc，則停用恩曲替尼，直到 QTc 間期恢復至基線，並且以初始劑量重新開始投予恩曲替尼；或

如果該患者表現出 QTc 大於 500 ms，則停用恩曲替尼，直到 QTc 間期恢復至基線；並且如果識別出並校正導致 QT 延長的因子，則以初始劑量重新開始投予恩曲替尼，或如果未識別出導致 QT 延長的其他因子，則

以減少劑量重新開始投予恩曲替尼；或

如果該患者表現出尖端扭轉型室速、多形性心室性心搏過速、或嚴重心律不整的徵象或症狀，則永久停止投予恩曲替尼。

【0524】 Para.HQ.一種管理患者投予恩曲替尼的不良反應之方法，該方法包括：

開始投予該患者初始劑量的恩曲替尼；

監測該患者之新的視力障礙；並且

在該患者無不良反應或無至少 2 級嚴重度之視力障礙的情況下或直到癌症進展前，繼續將恩曲替尼投予該患者；或

如果該患者出現 2 級或更高嚴重度之視力障礙，則停用恩曲替尼，直到視力障礙改善或穩定，並且以初始劑量或以減少劑量重新開始投予恩曲替尼。

【0525】 Para.HR.一種管理患者投予恩曲替尼的不良反應之方法，該方法包括：

開始投予該患者初始劑量的恩曲替尼；

監測該患者之貧血或嗜中性球減少症；並且

在該患者無不良反應或無至少 3 級嚴重度之不良反應的情況下或直到癌症進展前，繼續將恩曲替尼投予該患者；或

如果該患者出現 3 級或 4 級嚴重度之貧血或嗜中性球減少症，則停用恩曲替尼，並且在患者恢復至 2 級或更低嚴重度之貧血或嗜中性球減少症後以初始劑量或以減少劑量重新開始投予恩曲替尼。

【0526】 Para.HS.一種管理患者投予恩曲替尼的不良反應之方法，該方法包括：

開始投予該患者初始劑量的恩曲替尼；

監測該患者之貧血或嗜中性球減少症；並且

在該患者無不良反應或無至少 3 級嚴重度之貧血或嗜中性球減少症的情況下或直到癌症進展前，繼續將恩曲替尼投予該患者；或

如果該患者出現 3 級嚴重度之貧血或嗜中性球減少症，則在患者恢復至 2 級或以下嚴重度之貧血或嗜中性球減少症後，停用恩曲替尼並且以初始劑量或以減少劑量重新開始投予恩曲替尼；或

如果該患者出現 4 級嚴重度之貧血或嗜中性球減少症，則在患者恢復至 2 級或以下嚴重度之貧血或嗜中性球減少症後，停用恩曲替尼並且以減少劑量重新開始使用恩曲替尼。

【0527】 Para.HT.一種管理患者投予恩曲替尼的不良反應之方法，該方法包括：

開始將恩曲替尼投予該患者之前，

告知該患者因恩曲替尼投予所致之認知改變的可能性；並且

如果該患者出現因恩曲替尼投予所致之認知改變的一種或多種症狀，則建議該患者不要駕駛或操作危險機械；

開始投予該患者初始劑量的恩曲替尼；

監測該患者之認知障礙；並且

在該患者無不良反應或無至少 2 級嚴重度之認知障礙的情況下或直到癌症進展前，繼續將恩曲替尼投予該患者；或

如果該患者出現至少 2 級嚴重度之認知障礙事件，則停止投予恩曲替尼直到患者恢復至小於或等於 1 級嚴重度之認知障礙，並且以減少劑量重新開始投予恩曲替尼；或

如果該患者出現至少 2 級嚴重度之認知障礙事件的復發，則以進一步減少劑量投予恩曲替尼；或

如果該患者出現長時間、嚴重、或無法耐受的認知障礙事件，則永久停止投予恩曲替尼。

【0528】 Para.HU.Para 方法HT，其中，認知改變或認知障礙包括錯亂、精神狀態改變、記憶障礙、和幻覺中的一種或多種。

【0529】 Para.HV.一種管理患者投予恩曲替尼的不良反應之方法，該方法包括：

開始投予該患者初始劑量的恩曲替尼；

監測患者之認知障礙（例如，錯亂、精神狀態改變、記憶力減退、幻覺、音障礙等）或共濟失調；並且

在該患者無不良反應或無至少 2 級嚴重度之認知障礙或共濟失調的情況下或直到癌症進展前，繼續將恩曲替尼投予該患者；或

如果該患者出現至少 2 級嚴重度之認知障礙或共濟失調的首次事件，則停止投予恩曲替尼直至患者恢復至低於或等於 1 級嚴重度之認知障礙或共濟失調，並且以減少劑量重新開始投予恩曲替尼；或

如果該患者出現至少 2 級嚴重度之認知障礙或共濟失調復發，則以進一步減少劑量投予恩曲替尼；或永久停止投予恩曲替尼。

【0530】 Para.HW.一種管理患者投予恩曲替尼的不良反應之方法，該方法包括：

開始將恩曲替尼投予該患者之前，

告知該患者因恩曲替尼投予所致之認知改變的可能性；並且

如果該患者出現因恩曲替尼投予所致之認知改變的一種或多種症狀，則建議該患者不要駕駛或操作危險機械；

開始投予該患者初始劑量的恩曲替尼；

監測該患者之認知障礙；並且

在該患者無不良反應或無至少 2 級嚴重度之認知障礙的情況下或直到癌症進展前，繼續將恩曲替尼投予該患者；或

如果該患者出現至少 2 級嚴重度之認知障礙，則停止投予恩曲替尼直至患者恢復至低於或等於 1 級嚴重度之認知障礙，並且以初始劑量或以減少劑量重新開始投予恩曲替尼；或

如果該患者出現至少 3 級嚴重度之認知障礙，則停止投予恩曲替尼直至患者恢復至低於或等於 1 級嚴重度之認知障礙，並且以減少劑量重新開始投予恩曲替尼；或

如果該患者出現長時間、嚴重、或無法耐受的認知障礙事件，則永久停止投予恩曲替尼。

【0531】 Para.HX.一種管理患者投予恩曲替尼的不良反應之方法，該方法包括：

開始將恩曲替尼投予該患者之前，

告知該患者潛在胚胎-胎兒的毒性；

開始將恩曲替尼投予該患者；並且

在患者無不良反應或直到癌症進展前，繼續將恩曲替尼投予該患者；或

如果該患者懷孕，則永久停止投予恩曲替尼。

【0532】 Para.HY.一種管理患者投予恩曲替尼的不良反應之方法，該方法包括：

開始投予該患者初始劑量的恩曲替尼；並且

監測該患者之不良反應；並且

在沒有暈厥或直至癌症進展的情況下，繼續將恩曲替尼投予該患者；或

如果該患者出現至少 1 級嚴重度之暈厥的首次事件，則停止投予恩曲替尼直至患者恢復至基線，並且以減少劑量重新開始投予恩曲替尼；或

如果該患者出現至少 1 級嚴重度之暈厥復發，則以進一步減少劑量投予恩曲替尼；或永久停止投予恩曲替尼。

【0533】 Para.HZ.一種管理患者投予恩曲替尼的不良反應之方法，該方法包括：

開始投予該患者初始劑量的恩曲替尼；並且

監測患者間質性肺疾病；並且

在沒有間質性肺病或直至癌症進展的情況下，繼續將恩曲替尼投予該患者；或

如果該患者出現 1 級或 2 級嚴重度之間質性肺病的首次事件，則停止投予恩曲替尼直至患者恢復至基線，並且以初始劑量重新開始投予恩曲替尼；或

如果該患者出現 1 級或 2 級嚴重度之間質性肺病復發，或者患者出現 3 級或 4 級嚴重度之間質性肺病，則永久停止投予恩曲替尼。

【0534】 Para.IA.Para. 中任何一項的方法。EA-EF、EH-EW、EY、EZ、FA-GA、HA-HF、HH-HW、HY、或 HZ，其中，初始劑量為 600 mg，每天口服一次，減少劑量為 400 mg，每天口服一次。

【0535】 Para.IB.Para. 中任何一項的方法。EA-EF、EH-EW、EY、EZ、FA-GA、HA-HF、HH-HW、HY、或 HZ，其中，初始劑量為 100 mg，每天口服一次，減少劑量為 100 mg，每天口服一次，每週 5 天。

【0536】 Para.IC.Para. 中任何一項的方法。EA-EF、EH-EW、EY、EZ、FA-GA、HA-HF、HH-HW、HY、或 HZ，其中，初始劑量為 200 mg，每天口服一次，減少劑量為 200 mg，每天口服一次，每週 5 天。

【0537】 Para.ID. Para. 中任何一項的方法。EA-EF、EH-EW、EY、EZ、FA-GA、HA-HF、HH-HW、HY、或 HZ，其中，初始劑量為 300 mg，每天口服

一次，減少劑量為 200 mg，每天口服一次。

【0538】 Para.IE.Para. 中任何一項的方法。EA-EF、EH-EW、EY、EZ、FA-GA、HA-HF、HH-HW、HY、或 HZ，其中，初始劑量為 400 mg，每天口服一次，減少劑量為 300 mg，每天口服一次。

【0539】 Para.JA.用於治療癌症之恩曲替尼，或恩曲替尼在製造用於治療有此需要之患者的癌症的藥物中之用途，其中，該治療包括：

開始投予該患者初始劑量的恩曲替尼；

監測該患者之不良反應；並且

在該患者無不良反應或無至少 3 級嚴重度之不良反應的情況下或直到癌症進展前，繼續將恩曲替尼投予該患者；或

如果該患者出現 3 級或 4 級嚴重度之不良反應，則停用恩曲替尼，並且在患者恢復至 1 級或更低嚴重度之不良反應時以初始劑量或以減少劑量重新開始投予恩曲替尼，或如果重度不良反應在 4 週內未消退或 4 級嚴重度不良反應復發，則永久停止投予恩曲替尼。

【0540】 Para.JB.用於治療癌症之恩曲替尼，或恩曲替尼在製造用於治療有此需要之患者的癌症的藥物中之用途，其中，該治療包括：

將恩曲替尼投予該患者之前，評估該患者的左心室射出分率 (LVEF)；

開始投予該患者初始劑量的恩曲替尼；

監測該患者的鬱血性心衰竭 (CHF) 之臨床徵象和症狀，包括呼吸急促和水腫；

任選地進行 MRI 或心臟活檢以診斷鬱血性心衰竭；並且

在該患者無不良反應或無至少 2 級嚴重度之鬱血性心衰竭的情況下或直到癌症進展前，繼續將恩曲替尼投予該患者；或

如果該患者出現 2 級或 3 級嚴重度之鬱血性心衰竭，則停止投予恩

曲替尼、採取適當的醫療措施、重新評估 LVEF 和鬱血性心衰竭的嚴重度，並且在患者恢復至小於或等於 1 級嚴重度之鬱血性心衰竭以減少劑量重新開始投予恩曲替尼，或如果該患者出現 4 級嚴重度之鬱血性心衰竭，則永久停止投予恩曲替尼。

【0541】 Para.JC.用於治療癌症之恩曲替尼，或恩曲替尼在製造用於治療有此需要之患者的癌症的藥物中之用途，其中，該治療包括：

開始投予該患者初始劑量的恩曲替尼；

監測該患者之鬱血性心衰竭；並且

在患者無不良反應或直到癌症進展前，繼續將恩曲替尼投予該患者；或

如果該患者至少表現出 1 級嚴重度之鬱血性心衰竭，則停止投予恩曲替尼，直至患者恢復至小於或等於 1 級之鬱血性心衰竭；並且以減少的劑量重新開始投予恩曲替尼；或永久停止將恩曲替尼投予該患者。

【0542】 Para.JD.用於治療癌症之恩曲替尼，或恩曲替尼在製造用於治療有此需要之患者的癌症的藥物中之用途，其中，該治療包括：

開始投予該患者初始劑量的恩曲替尼；

監測該患者之鬱血性心衰竭；並且

在該患者無不良反應或無至少 2 級嚴重度之鬱血性心衰竭的情況下或直到癌症進展前，繼續將恩曲替尼投予該患者；或

如果該患者表現出 2 級或 3 級嚴重度之鬱血性心衰竭，則停止投予恩曲替尼直到患者恢復至小於或等於 1 級嚴重度之鬱血性心衰竭；並且以減少劑量重新開始投予恩曲替尼；或

如果該患者表現出 4 級嚴重度之鬱血性心衰竭，則停止投予恩曲替尼直到患者恢復至小於或等於 1 級嚴重度之鬱血性心衰竭；並且以減少劑量重新開始將恩曲替尼投予該患者，或永久停止將恩曲替尼投予該患者。

【0543】 Para.JE.用於治療癌症之恩曲替尼，或恩曲替尼在製造用於治療有此需要之患者的癌症的藥物中之用途，其中，該治療包括：

開始投予該患者初始劑量的恩曲替尼；

監測患者的心臟疾病；並且

在沒有不良反應或直至癌症進展的情況下，繼續將恩曲替尼投予該患者；或

如果該患者至少表現出 1 級嚴重度之心髒疾病（例如，心力衰竭、心室收縮前期、心肌炎等），則停止投予恩曲替尼直至患者恢復至小於或等於 1 級嚴重度之心髒疾病；並且以減少劑量重新開始恩曲替尼投予。

【0544】 Para.JF.用於治療癌症之恩曲替尼，或恩曲替尼在製造用於治療有此需要之患者的癌症的藥物中之用途，其中，該治療包括：

將恩曲替尼投予該患者之前，

告知該患者因投予恩曲替尼所致之一種或多種中樞神經系統 (CNS) 不良反應的風險；並且

如果該患者出現因恩曲替尼投予所致之一種或多種中樞神經系統不良反應，則建議該患者不要駕駛或操作危險機械；

開始投予該患者初始劑量的恩曲替尼；

監測患者是否存在一種或多種中樞神經系統不良反應；並且

在該患者無不良反應或無至少 2 級嚴重度之中樞神經系統不良反應的情況下或直到癌症進展前，繼續將恩曲替尼投予該患者；或

如果該患者出現 2 級嚴重度之中樞神經系統不良反應，則在患者恢復至低於或等於 1 級嚴重度之中樞神經系統不良反應後停止投予恩曲替尼並且以初始劑量或以減少劑量重新開始恩曲替尼投予；或

如果該患者出現 3 級嚴重度之中樞神經系統不良反應，則在患者恢復

至低於或等於 1 級嚴重度之中樞神經系統不良反應後停止投予恩曲替尼並且以初始劑量或以減少劑量重新開始恩曲替尼投予；或

如果該患者出現 4 級嚴重度之中樞神經系統不良反應，則永久停止投予恩曲替尼。

【0545】 Para.JG.用於治療癌症之恩曲替尼，或恩曲替尼在製造用於治療有此需要之患者的癌症的藥物中之用途，其中，該治療包括：

開始將恩曲替尼投予該患者；

監測該患者的骨骼骨折的一種或多種徵象或症狀；

如果該患者表現出骨骼骨折的一種或多種徵象或症狀，則迅速評估該患者並且建立適當的醫療管理；並且

在患者無其他不良反應或直到癌症進展前，繼續將恩曲替尼投予該患者。

【0546】 Para.JH.用於治療癌症之恩曲替尼，或恩曲替尼在製造用於治療有此需要之患者的癌症的藥物中之用途，其中，該治療包括：

開始投予該患者初始劑量的恩曲替尼；

投予的第一個月期間每 2 週一次，接著之後每月一次，以及根據臨床指示透過肝臟測試（包括 ALT 和 AST）監測該患者；並且

在該患者無不良反應或無至少 3 級嚴重度之肝毒性的情況下或直到癌症進展前，繼續將恩曲替尼投予該患者；或

如果該患者出現 3 級嚴重度之肝毒性，則停止投予恩曲替尼並且在患者恢復後 4 週內至少於或等於 1 級嚴重度之肝毒性時，以初始劑量重新開始投予恩曲替尼，或針對在 4 週內消退的復發性 3 級嚴重度之肝毒性，以減少劑量重新開始投予恩曲替尼；或如果 3 級嚴重度之肝毒性在 4 週內未消退，則永久停止投予恩曲替尼；或

如果該患者出現 4 級嚴重度之肝毒性，則停止投予恩曲替尼並且在患者恢復後 4 週內至少於或等於 1 級嚴重度之肝毒性時，以減少劑量重新開始投予恩曲替尼；或如果 4 級嚴重度之肝毒性在 4 週內未消退或復發，則永久停止投予恩曲替尼；或

如果該患者表現出 ALT 或 AST 大於該正常上限 (ULN) 3 倍，伴隨在無膽汁鬱積或溶血的情況下總膽紅素大於正常上限 1.5 倍，則永久停止投予恩曲替尼。

【0547】 Para.II.用於治療癌症之恩曲替尼，或恩曲替尼在製造用於治療有此需要之患者的癌症的藥物中之用途，其中，該治療包括：

開始投予該患者初始劑量的恩曲替尼；

監測該患者之轉胺酶升高；並且

在該患者無不良反應或無至少 3 級嚴重度之轉氨酶升高的情況下或直到癌症進展前，繼續將恩曲替尼投予該患者；或

如果該患者表現出 3 級嚴重度之轉氨酶升高，則停止投予恩曲替尼並且以患者恢復 4 週內未改變的劑量投予恩曲替尼至小於或等於 1 級嚴重度之轉氨酶升高，或以減少劑量重新開始投予用於在 4 週內消退的復發 3 級嚴重度之轉氨酶升高；如果 3 級嚴重度之肝毒性在 4 週內未消退，則向患者永久停止投予恩曲替尼；或

如果該患者表現出 4 級嚴重度之轉氨酶升高，則停止投予恩曲替尼並且以患者恢復 4 週內未改變的劑量投予恩曲替尼至小於或等於 1 級嚴重度之轉氨酶升高，或如果 4 級嚴重度之轉氨酶升高在 4 週內未消退或復發，則永久停止將恩曲替尼投予該患者；或

如果該患者表現出 ALT 或 AST 大於該正常上限 3 倍，伴隨在無膽汁鬱積或溶血的情況下總膽紅素大於正常上限 2 倍，則永久停止投予恩曲

替尼。

【0548】 Para.JJ.用於治療癌症之恩曲替尼，或恩曲替尼在製造用於治療有此需要之患者的癌症的藥物中之用途，其中，該治療包括：

開始投予該患者初始劑量的恩曲替尼；

監測該患者之轉胺酶升高；並且

在該患者無不良反應或無至少 3 級嚴重度之轉氨酶升高的情況下或直到癌症進展前，繼續將恩曲替尼投予該患者；或

如果該患者表現出 3 級嚴重度之轉氨酶升高，則停止投予恩曲替尼並且以患者恢復 4 週內未改變的劑量投予恩曲替尼至小於或等於 1 級嚴重度之轉氨酶升高，或以減少劑量重新開始投予用於在 4 週內消退的復發 3 級嚴重度之轉氨酶升高；如果 3 級嚴重度之肝毒性在 4 週內未消退，則向患者永久停止投予恩曲替尼；或

如果該患者表現出 4 級嚴重度之轉氨酶升高，則停止投予恩曲替尼並且在患者恢復 4 週後以減少劑量投予恩曲替尼至小於或等於 1 級嚴重度之轉氨酶升高，或如果 4 級嚴重度之轉氨酶升高在 4 週內未消退或復發，則永久停止將恩曲替尼投予該患者；或

如果該患者表現出 ALT 或 AST 大於該正常上限 3 倍，伴隨在無膽汁鬱積或溶血的情況下總膽紅素大於正常上限 2 倍，則永久停止投予恩曲替尼。

【0549】 Para.JK.用於治療癌症之恩曲替尼，或恩曲替尼在製造用於治療有此需要之患者的癌症的藥物中之用途，其中，該治療包括：

在開始投予恩曲替尼之前評估該患者的血清尿酸量；

開始投予該患者初始劑量的恩曲替尼；

在投予恩曲替尼期間定期重新評估血清尿酸量並且監測該患者的高尿

酸血症之臨床徵象和症狀；並且

在患者無不良反應或直到癌症進展前，繼續將恩曲替尼投予該患者；或

如果該患者係有高尿酸血症症狀或出現 4 級高尿酸血症，則按臨床指示開始接受降尿酸鹽藥物治療、停用恩曲替尼、以及在高尿酸血症的徵象或症狀改善時以初始劑量或以減少劑量重新開始投予恩曲替尼。

【0550】 Para.JL.用於治療癌症之恩曲替尼，或恩曲替尼在製造用於治療有此需要之患者的癌症的藥物中之用途，其中，該治療包括：

在開始投予恩曲替尼之前評估該患者的 QT 間期和電解質；

開始投予該患者初始劑量的恩曲替尼；

在投予恩曲替尼期間定期重新評估 QT 間期和電解質，根據患者的風險因子，諸如鬱血性心衰竭、電解質異常、或已知延長 QTc 間期的伴隨用藥，來調整頻率；並且

在患者無不良反應或直到癌症進展前，繼續將恩曲替尼投予該患者；或

如果該患者表現出 QTc 大於 500 ms，則停用恩曲替尼，直到 QTc 間期恢復至基線，並且以初始劑量或以減少劑量重新開始投予恩曲替尼；或

如果該患者表現出尖端扭轉型室速、多形性心室性心搏過速、或嚴重心律不整的徵象或症狀，則永久停止投予恩曲替尼。

【0551】 Para.JM.用於治療癌症之恩曲替尼，或恩曲替尼在製造用於治療有此需要之患者的癌症的藥物中之用途，其中，該治療包括：

在開始投予恩曲替尼之前評估該患者的 QT 間期和電解質；

開始投予該患者初始劑量的恩曲替尼；

在投予恩曲替尼期間定期重新評估 QT 間期和電解質，根據患者的風險因子，諸如鬱血性心衰竭、電解質異常、或已知延長 QT 間期的伴隨藥物，來調整頻率；並且

在該患者無不良反應或無至少 2 級嚴重度之 QT 間期延長情況下或直到癌症進展前，繼續將恩曲替尼投予該患者；或

如果該患者表現出 2 級嚴重度之 QT 間期延長，則停用恩曲替尼直至患者恢復至基線並且以初始劑量重新開始投予恩曲替尼；或

如果該患者表現出 3 級或 4 級嚴重度之 QT 間期延長，則停用恩曲替尼直至患者恢復至基線並且以減少劑量重新開始投予恩曲替尼；並且如果該患者表現出嚴重心律失常之徵象或症狀，則永久停止投予恩曲替尼。

【0552】 Para.JN. 用於治療癌症之恩曲替尼，或恩曲替尼在製造用於治療有此需要之患者的癌症的藥物中之用途，其中，該治療包括：

開始投予該患者初始劑量的恩曲替尼；

在該患者無不良反應或無至少 2 級嚴重度之 QT 間期延長情況下或直到癌症進展前，繼續將恩曲替尼投予該患者；或

如果該患者表現出 2 級嚴重度之 QT 間期延長，則停用恩曲替尼直至患者恢復至低於或等於 1 級嚴重度之 QT 間期延長並且以初始劑量重新開始投予恩曲替尼；或

如果該患者表現出 3 級嚴重度之 QT 間期延長，則停用恩曲替尼直至患者恢復至低於或等於 1 級嚴重度之 QT 間期延長並且以減少劑量重新開始投予恩曲替尼；或停用恩曲替尼直至患者恢復至低於或等於 1 級嚴重度之 QT 間期延長並且以減少劑量重新開始投予恩曲替尼；或如果該患者在七天內未恢復至低於或等於 1 級嚴重度之 QT 間期延長，則永久停止投予恩曲替尼。

如果該患者表現出 4 級嚴重度之 QT 間期延長，則永久停止投予恩曲替尼。

【0553】 Para.JO. 用於治療癌症之恩曲替尼，或恩曲替尼在製造用於治

療有此需要之患者的癌症的藥物中之用途，其中，該治療包括：

在開始投予恩曲替尼之前評估該患者的 QT 間期和電解質；

開始投予該患者初始劑量的恩曲替尼；

在投予恩曲替尼期間定期重新評估 QT 間期和電解質，根據患者的風險因子，諸如鬱血性心衰竭、電解質異常、或已知延長 QTc 間期的伴隨用藥，來調整頻率；並且

在患者無不良反應或直到癌症進展前，繼續將恩曲替尼投予該患者；或

如果該患者表現出 QTc 大於 500 ms，則停用恩曲替尼，直到 QTc 間期恢復至基線；並且如果識別出並校正導致 QT 延長的因子，則以初始劑量重新開始投予恩曲替尼，或如果未識別出導致 QT 延長的其他因子，則以減少劑量重新開始投予恩曲替尼；或

如果該患者表現出尖端扭轉型室速、多形性心室性心搏過速、或嚴重心律不整的徵象或症狀，則永久停止投予恩曲替尼。

【0554】 Para.JP. 用於治療癌症之恩曲替尼，或恩曲替尼在製造用於治療有此需要之患者的癌症的藥物中之用途，其中，該治療包括：

在開始投予恩曲替尼之前評估該患者的 QT 間期和電解質；

開始投予該患者初始劑量的恩曲替尼；

在投予恩曲替尼期間定期重新評估 QT 間期和電解質，根據患者的風險因子，諸如鬱血性心衰竭、電解質異常、或已知延長 QTc 間期的伴隨用藥，來調整頻率；並且

在患者無不良反應或直到癌症進展前，繼續將恩曲替尼投予該患者；或

如果該患者表現出 481 至 500 ms 的 QTc，則停用恩曲替尼，直到 QTc 間期恢復至基線，並且以初始劑量重新開始投予恩曲替尼；或

如果該患者表現出 QTc 大於 500 ms，則停用恩曲替尼，直到 QTc 間

期恢復至基線；並且如果識別出並校正導致 QT 延長的因子，則以初始劑量重新開始投予恩曲替尼，或如果未識別出導致 QT 延長的其他因子，則以減少劑量重新開始投予恩曲替尼；或

如果該患者表現出尖端扭轉型室速、多形性心室性心搏過速、或嚴重心律不整的徵象或症狀，則永久停止投予恩曲替尼。

【0555】 Para.JQ.用於治療癌症之恩曲替尼，或恩曲替尼在製造用於治療有此需要之患者的癌症的藥物中之用途，其中，該治療包括：

開始投予該患者初始劑量的恩曲替尼；

監測該患者之新的視力障礙；並且

在該患者無不良反應或無至少 2 級嚴重度之視力障礙的情況下或直到癌症進展前，繼續將恩曲替尼投予該患者；或

如果該患者出現 2 級或更高嚴重度之視力障礙，則停用恩曲替尼，直到視力障礙改善或穩定，並且以初始劑量或以減少劑量重新開始投予恩曲替尼。

【0556】 Para.JR.用於治療癌症之恩曲替尼，或恩曲替尼在製造用於治療有此需要之患者的癌症的藥物中之用途，其中，該治療包括：

開始投予該患者初始劑量的恩曲替尼；

監測該患者之貧血或嗜中性球減少症；並且

在該患者無不良反應或無至少 3 級嚴重度之貧血或嗜中性球減少症的情況下或直到癌症進展前，繼續將恩曲替尼投予該患者；或

如果該患者出現 3 級或 4 級嚴重度之貧血或嗜中性球減少症，則停用恩曲替尼，並且在患者恢復至 2 級或更低嚴重度之貧血或嗜中性球減少症後以初始劑量或以減少劑量重新開始投予恩曲替尼。

【0557】 Para JS.用於治療癌症之恩曲替尼，或恩曲替尼在製造用於治療

有此需要之患者的癌症的藥物中之用途，其中，該治療包括：

開始投予該患者初始劑量的恩曲替尼；

監測該患者之貧血或嗜中性球減少症；並且

在該患者無不良反應或無至少 3 級嚴重度之貧血或嗜中性球減少症的情況下或直到癌症進展前，繼續將恩曲替尼投予該患者；或

如果該患者出現 3 級嚴重度之貧血或嗜中性球減少症，則在患者恢復至 2 級或以下嚴重度之貧血或嗜中性球減少症後，停用恩曲替尼並且以初始劑量或以減少劑量重新開始投予恩曲替尼；或

如果該患者出現 4 級嚴重度之貧血或嗜中性球減少症，則在患者恢復至 2 級或以下嚴重度之貧血或嗜中性球減少症後，停用恩曲替尼並且以減少劑量重新開始使用恩曲替尼。

【0558】 Para.JT.用於治療癌症之恩曲替尼，或恩曲替尼在製造用於治療有此需要之患者的癌症的藥物中之用途，其中，該治療包括：

開始將恩曲替尼投予該患者之前，

告知該患者因恩曲替尼投予所致之認知改變的可能性；並且

如果該患者出現因恩曲替尼投予所致之認知改變的一種或多種症狀，則建議該患者不要駕駛或操作危險機械；

開始投予該患者初始劑量的恩曲替尼；

監測該患者之認知障礙；並且

在該患者無不良反應或無至少 2 級嚴重度之認知障礙的情況下或直到癌症進展前，繼續將恩曲替尼投予該患者；或

如果該患者出現至少 2 級嚴重度之認知障礙事件，則停止投予恩曲替尼直到患者恢復至小於或等於 1 級嚴重度之認知障礙，並且以減少劑量重新開始投予恩曲替尼；或

如果該患者出現至少 2 級嚴重度之認知障礙事件的復發，則以進一步減少劑量投予恩曲替尼；或

如果該患者出現長時間、嚴重、或無法耐受的認知障礙事件，則永久停止投予恩曲替尼。

【0559】 Para.JU.使用恩曲替尼或用於 Para. 之恩曲替尼JT，其中，認知改變或認知障礙包括錯亂、精神狀態改變、記憶障礙、和幻覺中的一種或多種。

【0560】 Para.JV.用於治療癌症之恩曲替尼，或恩曲替尼在製造用於治療有此需要之患者的癌症的藥物中之用途，其中，該治療包括：

開始投予該患者初始劑量的恩曲替尼；

監測患者之認知障礙（例如，錯亂、精神狀態改變、記憶力減退、幻覺、音障礙等）或共濟失調；並且

在該患者無不良反應或無至少 2 級嚴重度之認知障礙或共濟失調的情況下或直到癌症進展前，繼續將恩曲替尼投予該患者；或

如果該患者出現至少 2 級嚴重度之認知障礙或共濟失調的首次事件，則停止投予恩曲替尼直至患者恢復至低於或等於 1 級嚴重度之認知障礙或共濟失調，並且以減少劑量重新開始投予恩曲替尼；或

如果該患者出現至少 2 級嚴重度之認知障礙或共濟失調復發，則以進一步減少劑量投予恩曲替尼；或永久停止投予恩曲替尼。

【0561】 Para.JW.用於治療癌症之恩曲替尼，或恩曲替尼在製造用於治療有此需要之患者的癌症的藥物中之用途，其中，該治療包括：

開始將恩曲替尼投予該患者之前，

告知該患者因恩曲替尼投予所致之認知改變的可能性；並且

如果該患者出現因恩曲替尼投予所致之認知改變的一種或多種症狀，則建議該患者不要駕駛或操作危險機械；

開始投予該患者初始劑量的恩曲替尼；

監測該患者之認知障礙；並且

在該患者無不良反應或無至少 2 級嚴重度之認知障礙的情況下或直到癌症進展前，繼續將恩曲替尼投予該患者；或

如果該患者出現至少 2 級嚴重度之認知障礙，則停止投予恩曲替尼直至患者恢復至低於或等於 1 級嚴重度之認知障礙，並且以初始劑量或以減少劑量重新開始投予恩曲替尼；或

如果該患者出現至少 3 級嚴重度之認知障礙，則停止投予恩曲替尼直至患者恢復至低於或等於 1 級嚴重度之認知障礙，並且以減少劑量重新開始投予恩曲替尼；或

如果該患者出現長時間、嚴重、或無法耐受的認知障礙事件，則永久停止投予恩曲替尼。

【0562】 Para.JX.用於治療癌症之恩曲替尼，或恩曲替尼在製造用於治療有此需要之患者的癌症的藥物中之用途，其中，該治療包括：

開始將恩曲替尼投予該患者之前，

告知該患者潛在胚胎-胎兒的毒性；

開始將恩曲替尼投予該患者；並且

在患者無不良反應或直到癌症進展前，繼續將恩曲替尼投予該患者；或

如果該患者懷孕，則永久停止投予恩曲替尼。

【0563】 Para.JY.用於治療癌症之恩曲替尼，或恩曲替尼在製造用於治療有此需要之患者的癌症的藥物中之用途，其中，該治療包括：

開始投予該患者初始劑量的恩曲替尼；並且

監測該患者之不良反應；並且

在沒有暈厥或直至癌症進展的情況下，繼續將恩曲替尼投予該患者；或

如果該患者出現至少 1 級嚴重度之暈厥的首次事件，則停止投予恩曲替尼直至患者恢復至基線，並且以減少劑量重新開始投予恩曲替尼；或

如果該患者出現至少 1 級嚴重度之暈厥復發，則以進一步減少劑量投予恩曲替尼；或永久停止投予恩曲替尼。

【0564】 Para.JZ.用於治療癌症之恩曲替尼，或恩曲替尼在製造用於治療有此需要之患者的癌症的藥物中之用途，其中，該治療包括：

開始投予該患者初始劑量的恩曲替尼；並且

監測患者間質性肺疾病；並且

在沒有間質性肺病或直至癌症進展的情況下，繼續將恩曲替尼投予該患者；或

如果該患者出現 1 級或 2 級嚴重度之間質性肺病的首次事件，則停止投予恩曲替尼直至患者恢復至基線，並且以初始劑量重新開始投予恩曲替尼；或

如果該患者出現 1 級或 2 級嚴重度之間質性肺病復發，或者患者出現 3 級或 4 級嚴重度之間質性肺病，則永久停止投予恩曲替尼。

【0565】 Para.KA.用於治療癌症之恩曲替尼，或恩曲替尼在製造用於治療有此需要之患者的癌症的藥物中之用途，其中，該治療包括：

將恩曲替尼投予該患者之前，

(i) 可選地告知該患者因投予恩曲替尼所致之一種或多種不良反應的風險；及/或

(ii) 可選地評估該患者中與不良反應有關的一個或多個參數（例如，針對 CHF 之 LVEF、針對高尿酸血症之血清尿酸量、針對 QT 間隔延長之 QT 間隔和電解質）；

開始投予該患者初始劑量的恩曲替尼（例如每天口服 600 mg）；

監測該患者之不良反應；並且

如果該患者未表現出重度不良反應，則繼續投予恩曲替尼直至癌症進展；或

如果該患者出現重度不良反應，則停用恩曲替尼，並且在患者恢復後，以初始劑量或以減少劑量重新開始投予恩曲替尼，其中，該患者恢復係該重度不良反應不存在或減輕；或如果該重度不良反應在 4 週內未消退，或如果該重度不良反應復發，則永久停止投予恩曲替尼。

【0566】 Para.KB.使用恩曲替尼或用於 Para. 之恩曲替尼KA，其中，該不良反應為鬱血性心衰竭之臨床徵象和症狀，包括呼吸急促和水腫；並且該重度不良反應為至少 2 級嚴重度之鬱血性心衰竭；其中，一個或多個參數包括左心室射血分數 (LVEF)；其中，該治療進一步包括任選地獲得 MRI 或心臟活檢以診斷鬱血性心衰竭；並且其中，如果該患者出現 2 級或 3 級嚴重度之鬱血性心衰竭，則該治療包括停止投予恩曲替尼、採取適當的醫療措施、重新評估 LVEF 和鬱血性心衰竭之嚴重度，並且在患者恢復後以減少劑量重新開始投予恩曲替尼，或如果該患者出現 4 級嚴重度之鬱血性心衰竭，則永久停止投予恩曲替尼。

【0567】 Para.KC.使用恩曲替尼或用於 Para. 之恩曲替尼KA，其中，該不良反應為鬱血性心衰竭；並且該重度不良反應為至少 1 級嚴重度之鬱血性心衰竭，其中，患者恢復係依小於或等於 1 級嚴重度之鬱血性心衰竭來確定；並且其中，如果該患者表現出至少 1 級嚴重度之鬱血性心衰竭，則該治療包括停止投予恩曲替尼直到患者恢復；並且以減少劑量重新開始投予恩曲替尼或永久停止將恩曲替尼投予該患者。

【0568】 Para.KD.使用恩曲替尼或用於 Para. 之恩曲替尼KA，其中，該不良反應為鬱血性心衰竭；並且該重度不良反應為至少 2 級嚴重度之鬱血性心衰竭，其中，患者恢復係依小於或等於 1 級嚴重度之鬱血性心衰竭來確定；並且

其中，如果該患者表現出至少 2 級嚴重度之鬱血性心衰竭，則該治療包括停止投予恩曲替尼直到患者恢復；並且以減少劑量重新開始投予恩曲替尼或永久停止將恩曲替尼投予該患者。

【0569】 Para.KE.使用恩曲替尼或用於 Para. 之恩曲替尼KA，其中，該不良反應為心臟疾病（例如，心衰竭、室性前收縮、心肌炎等）；並且該重度不良反應為至少 1 級嚴重度之心臟疾病，其中，患者恢復係依小於或等於 1 級嚴重度之心臟疾病來確定；並且其中，如果該患者表現出至少 1 級嚴重度之心臟疾病，則該治療包括停止投予恩曲替尼直到患者恢復；並且以減少劑量重新開始投予恩曲替尼或永久停止將恩曲替尼投予該患者。

【0570】 Para.KF.使用恩曲替尼或用於 Para. 之恩曲替尼KA，其中，該不良反應為中樞神經系統（CNS）不良反應；並且該重度不良反應為至少 2 級嚴重度之中樞神經系統不良反應；並且其中，患者恢復係依小於或等於 1 級嚴重度之中樞神經系統不良反應來確定；其中，在將恩曲替尼投予該患者之前，該治療進一步包括如果該患者出現來自恩曲替尼投予之一種或多種中樞神經系統不良反應，則建議該患者不要駕駛或操作危險機械；並且其中，如果該患者表現出 2 級嚴重度之中樞神經系統不良反應，則該治療包括停止投予恩曲替尼並且在患者恢復時以初始劑量或以減少劑量重新開始投予恩曲替尼；或如果該患者出現 3 級嚴重度之中樞神經系統不良反應，則停止投予恩曲替尼並且以減少劑量重新開始投予恩曲替尼；或如果該患者出現 4 級嚴重度之中樞神經系統不良反應，則永久停止投予恩曲替尼。

【0571】 Para.KG.使用恩曲替尼或用於 Para. 之恩曲替尼KA，其中，該不良反應為骨骼骨折；並且其中，如果該患者表現出骨骼骨折的一種或多種徵象或症狀，則該治療進一步包括迅速評估該患者並且建立適當的醫療管理。

【0572】 Para.KH.使用恩曲替尼或用於 Para. 之恩曲替尼KA，其中，該不

良反應為肝毒性；該監測包括肝臟測試，該肝臟測試包括在投予的第一個月期間每 2 週一次，接著之後每月一次以及根據臨床指示測量 ALT 和 AST；其中，該重度不良反應為至少 3 級嚴重度之肝毒性；其中，該患者恢復係依小於或等於 1 級嚴重度之肝毒性而確定；並且其中，如果該患者出現 3 級嚴重度之肝毒性，則該治療包括停止投予恩曲替尼並且在患者恢復後 4 週內以初始劑量重新開始投予恩曲替尼，或針對在 4 週內消退的復發性 3 級嚴重度之肝毒性，以減少劑量重新開始投予恩曲替尼；或如果 3 級嚴重度之肝毒性在 4 週內未消退，則永久停止投予恩曲替尼；或如果該患者出現 4 級嚴重度之肝毒性，則停止投予恩曲替尼並且在患者恢復後 4 週內以減少劑量重新開始投予恩曲替尼，或如果 4 級嚴重度之肝毒性在 4 週內未消退或復發，則永久停止投予恩曲替尼；或如果該患者表現出 ALT 或 AST 大於正常上限 (ULN) 3 倍，伴隨在無膽汁鬱積或溶血的情況下總膽紅素大於正常上限 1.5 倍，則永久停止投予恩曲替尼。

【0573】 Para.KI.使用恩曲替尼或用於 Para. 之恩曲替尼KA，其中，該不良反應為轉胺酶升高；並且該重度不良反應為至少 3 級嚴重度之轉胺酶升高；其中，該患者恢復係依小於或等於 1 級嚴重度之轉胺酶升高而確定；並且其中，如果該患者表現出 3 級嚴重度之轉胺酶升高，則該治療包括停止投予恩曲替尼並且在患者恢復後 4 週內以未改變劑量重新開始將恩曲替尼投予該患者，或針對在 4 週內消退之復發性 3 級嚴重度之轉胺酶升高，以減少劑量重新開始投予恩曲替尼；如果 3 級嚴重度之轉胺酶升高在 4 週內未消退，則永久停止將恩曲替尼投予該患者；或如果該患者表現出 4 級嚴重度之轉胺酶升高，則停止投予恩曲替尼並且在患者恢復後 4 週內以未改變劑量重新開始將恩曲替尼投予該患者，或如果 4 級嚴重度之轉胺酶升高在 4 週內未消退或復發，則永久停止將恩曲替尼投予該患者；或如果該患者表現出 ALT 或 AST 升高大於正常上限 3 倍，伴隨在無膽汁鬱積或溶血的情況下總膽紅素升高係大於正常上限 2 倍，

則永久停止將恩曲替尼投予該患者。

【0574】 Para.KJ.使用恩曲替尼或用於 Para. 之恩曲替尼KA，其中，該不良反應為轉胺酶升高；並且該重度不良反應為至少 3 級嚴重度之轉胺酶升高；其中，該患者恢復係依小於或等於 1 級嚴重度之轉胺酶升高而確定；並且其中，如果該患者表現出 3 級嚴重度之轉胺酶升高，則該治療包括停止投予恩曲替尼並且在患者恢復後 4 週內以未改變劑量重新開始將恩曲替尼投予該患者，或針對在 4 週內消退之復發性 3 級嚴重度之轉胺酶升高，以減少劑量重新開始投予恩曲替尼；如果 3 級嚴重度之轉胺酶升高在 4 週內未消退，則永久停止將恩曲替尼投予該患者；或如果該患者表現出 4 級嚴重度之轉胺酶升高，則停止投予恩曲替尼並且在患者恢復後 4 週內以減少劑量重新開始將恩曲替尼投予該患者，或如果 4 級嚴重度之轉胺酶升高在 4 週內未消退或復發，則永久停止將恩曲替尼投予該患者；或如果該患者表現出 ALT 或 AST 升高大於正常上限 3 倍，伴隨在無膽汁鬱積或溶血的情況下總膽紅素升高係大於正常上限 2 倍，則永久停止將恩曲替尼投予該患者。

【0575】 Para.KK.使用恩曲替尼或用於 Para. 之恩曲替尼KA，其中，該不良反應為高尿酸血症；其中，該一個或多個參數包括該患者的血清尿酸量；其中，該治療進一步包括在投予恩曲替尼期間定期重新評估血清尿酸量；其中，該重度不良反應為有高尿酸血症症狀或 4 級高尿酸血症；並且其中，如果該患者係有高尿酸血症症狀或出現 4 級高尿酸血症，則該治療包括按臨床指示開始接受降尿酸鹽藥物治療、停用恩曲替尼、以及在高尿酸血症的徵象或症狀改善時以初始劑量或以減少劑量重新開始投予恩曲替尼。

【0576】 Para.KL.使用恩曲替尼或用於 Para. 之恩曲替尼KA，其中，該不良反應為 QTc 間期延長；其中，該一個或多個參數包括該患者的 QT 間期和電解質；其中，該治療進一步包括在投予恩曲替尼期間定期重新評估 QT 間期和

電解質，根據患者的風險因子，諸如鬱血性心衰竭、電解質異常、或已知延長 QTc 間期的伴隨藥物，來調整頻率；並且其中，如果該患者表現出 QTc 大於 500 ms，則該治療進一步包括停用恩曲替尼，直到 QTc 間期恢復至基線，並且以初始劑量或以減少劑量重新開始投予恩曲替尼；或如果該患者表現出尖端扭轉型室速、多形性室性心動過速、或嚴重心律不整的徵象或症狀，則永久停止投予恩曲替尼。

【0577】 Para.KM.使用恩曲替尼或用於 Para. 之恩曲替尼KA，其中，該不良反應為 QT 間期延長；並且該重度不良反應為至少 2 級嚴重度之 QT 間期延長；其中，該一個或多個參數包括該患者的 QT 間期和電解質；其中，該治療進一步包括在投予恩曲替尼期間定期重新評估 QT 間期和電解質，根據患者的風險因子，諸如鬱血性心衰竭、電解質異常、或已知延長 QT 間期的伴隨藥物，來調整頻率；並且其中，如果該患者表現出 2 級嚴重度之 QT 間期延長，則該治療包括停用恩曲替尼，直到患者恢復至基線，並且以初始劑量重新開始投予恩曲替尼；或如果該患者表現出 3 級或 4 級嚴重度之 QT 間期延長，則停用恩曲替尼，直到患者恢復至基線，並且以減少劑量重新開始投予恩曲替尼；以及如果該患者表現出嚴重心律不整的徵象或症狀，則永久停止投予恩曲替尼。

【0578】 Para.KN.使用恩曲替尼或用於 Para. 之恩曲替尼KA，其中，該不良反應為 QT 間期延長；並且該重度不良反應為至少 2 級嚴重度之 QT 間期延長；其中，該患者恢復係依小於或等於 1 級嚴重度之 QT 間期延長而確定；並且其中，如果該患者表現出 2 級嚴重度之 QT 間期延長，則該治療包括停用恩曲替尼直到患者恢復，並且以初始劑量重新開始投予恩曲替尼；或如果該患者表現出 3 級嚴重度之 QT 間期延長，則停用恩曲替尼直到患者恢復，並且以減少劑量重新開始投予恩曲替尼；或停用恩曲替尼直到患者在七天內恢復，並且以減少劑量重新開始投予恩曲替尼；或如果該患者在七天內未恢復，則永久停止投

予恩曲替尼；或如果該患者表現出 4 級嚴重度之 QT 間期延長，則永久停止投予恩曲替尼。

【0579】 Para.KO.使用恩曲替尼或用於 Para. 之恩曲替尼KA，其中，該不良反應為 QTc 間期延長；其中，該一個或多個參數包括該患者的 QT 間期和電解質；其中，該治療進一步包括在投予恩曲替尼期間定期重新評估 QT 間期和電解質，根據患者的風險因子，諸如鬱血性心衰竭、電解質異常、或已知延長 QTc 間期的伴隨藥物，來調整頻率；並且其中，如果該患者表現出 QTc 大於 500 ms，則該治療包括停用恩曲替尼，直到 QTc 間期恢復至基線；並且如果識別並且糾正導致 QT 延長的因子，則以初始劑量重新開始投予恩曲替尼；或未識別導致 QT 延長的其他因子，則以減少劑量重新開始投予恩曲替尼；或如果該患者表現出尖端扭轉型室速、多形性室性心動過速、或嚴重心律不整的徵象或症狀，則永久停止投予恩曲替尼。

【0580】 Para.KP.使用恩曲替尼或用於 Para. 之恩曲替尼KA，其中，該不良反應為 QTc 間期延長；其中，該一個或多個參數包括該患者的 QT 間期和電解質；其中，該治療進一步包括在投予恩曲替尼期間定期重新評估 QT 間期和電解質，根據患者的風險因子，諸如鬱血性心衰竭、電解質異常、或已知延長 QTc 間期的伴隨藥物，來調整頻率；並且其中，如果該患者表現出 QTc 為 481 至 500 ms，則該治療包括停用恩曲替尼，直到 QTc 間期恢復至基線，並且以初始劑量重新開始投予恩曲替尼；或如果該患者表現出 QTc 大於 500 ms，則停用恩曲替尼，直到 QTc 間期恢復至基線；並且如果識別並且糾正導致 QT 延長的因子，則以初始劑量重新開始投予恩曲替尼，或未識別導致 QT 延長的其他因子，則以減少劑量重新開始投予恩曲替尼；或如果該患者表現出尖端扭轉型室速、多形性室性心動過速、或嚴重心律不整的徵象或症狀，則永久停止投予恩曲替尼。

【0581】 Para.KQ.使用恩曲替尼或用於 Para. 之恩曲替尼KA，其中，該不良反應為視力障礙；並且該重度不良反應為至少 2 級嚴重度之視力障礙；並且其中，如果該患者出現 2 級或更高嚴重度之視力障礙，則該治療包括停用恩曲替尼，直到視力障礙改善或穩定，並且以初始劑量或以減少劑量重新開始投予恩曲替尼。

【0582】 Para.KR.使用恩曲替尼或用於 Para. 之恩曲替尼KA，其中，該不良反應為貧血或嗜中性球減少症；並且該重度不良反應為至少 3 級嚴重度之貧血或嗜中性球減少症；並且其中，如果該患者出現 3 級或 4 級嚴重度之貧血或嗜中性球減少症，則該治療包括停用恩曲替尼，並且在患者恢復至 2 級或更低嚴重度之貧血或嗜中性球減少症後以初始劑量或以減少劑量重新開始投予恩曲替尼。

【0583】 Para.KS.使用恩曲替尼或用於 Para. 之恩曲替尼KA，其中，該不良反應為貧血或嗜中性球減少症；並且該重度不良反應為至少 3 級嚴重度之貧血或嗜中性球減少症；其中，該患者恢復係依小於或等於 2 級嚴重度之貧血或嗜中性球減少症而確定；並且其中，如果該患者出現 3 級嚴重度之貧血或嗜中性球減少症，則該治療包括停用恩曲替尼，並且在患者恢復時以初始劑量或以減少劑量重新開始投予恩曲替尼；或如果該患者出現 4 級嚴重度之貧血或嗜中性球減少症，則停用恩曲替尼，並且在患者恢復時以減少劑量重新開始投予恩曲替尼。

【0584】 Para.KT.使用恩曲替尼或用於 Para. 之恩曲替尼KA，其中，該不良反應為認知障礙；並且該重度不良反應為至少 2 級嚴重度之認知障礙；其中，該患者恢復係依小於或等於 1 級嚴重度之認知障礙而確定；其中，在將恩曲替尼投予該患者之前，該治療進一步包括告知該患者因恩曲替尼投予所致之認知改變的可能性，及如果該患者出現因恩曲替尼投予所致之認知改變的一種或多

種症狀，則建議該患者不要駕駛或操作危險機械；並且其中，如果該患者出現至少 2 級嚴重度之認知障礙事件，則該治療包括停止投予恩曲替尼直到患者恢復並且以減少劑量重新開始投予恩曲替尼；或如果該患者出現至少 2 級嚴重度之認知障礙事件的復發，則以進一步減少劑量投予恩曲替尼；或如果該患者出現長時間、重度、或無法耐受的認知障礙事件，則永久停止投予恩曲替尼。

【0585】 Para.KU.使用恩曲替尼或用於 Para. 之恩曲替尼KT，其中，認知改變或認知障礙包括錯亂、精神狀態改變、記憶障礙、和幻覺中的一種或多種。

【0586】 Para.KV.使用恩曲替尼或用於 Para. 之恩曲替尼KA，其中，該不良反應為認知障礙或共濟失調；並且該重度不良反應為至少 2 級嚴重度之認知障礙或共濟失調；其中，該患者恢復係依小於或等於 1 級嚴重度之認知障礙或共濟失調而確定；並且其中，如果該患者出現至少 2 級嚴重度之認知障礙或共濟失調的第一事件，則該治療包括停止投予恩曲替尼直到患者恢復並且以減少劑量重新開始投予恩曲替尼；或如果該患者出現至少 2 級嚴重度之認知障礙或共濟失調事件的復發，則以進一步減少劑量投予恩曲替尼；或永久停止投予恩曲替尼。

【0587】 Para.KW.使用恩曲替尼或用於 Para. 之恩曲替尼KA，其中，該不良反應為認知障礙；並且該重度不良反應為至少 2 級嚴重度之認知障礙；其中，該患者恢復係依小於或等於 1 級嚴重度之認知障礙而確定；其中，在將恩曲替尼投予該患者之前，該治療進一步包括告知該患者因恩曲替尼投予所致之認知改變的可能性，及如果該患者出現因恩曲替尼投予所致之認知改變的一種或多種症狀，則建議該患者不要駕駛或操作危險機械；並且其中，如果該患者出現至少 2 級嚴重度之認知障礙事件，則該治療包括停止投予恩曲替尼直到患者恢復並且以初始劑量或以減少劑量重新開始投予恩曲替尼；或如果該患者出現 3 級嚴重度之認知障礙，則停止投予恩曲替尼直到患者恢復並且以減少劑量重新開

始投予恩曲替尼；或如果該患者出現長時間、重度、或無法耐受的認知障礙事件，則永久停止投予恩曲替尼。

【0588】 Para.KX.使用恩曲替尼或用於 Para. 之恩曲替尼KA，其中，該不良反應為胚胎-胎兒毒性；並且其中，如果該患者懷孕，則該治療進一步包括永久停止投予恩曲替尼。

【0589】 Para.KY.使用恩曲替尼或用於 Para. 之恩曲替尼KA，其中，該不良反應為暈厥；並且該重度不良反應為至少 1 級嚴重度之暈厥；其中，該患者恢復係依恢復至基線而確定；並且其中，如果該患者出現至少 1 級嚴重度之暈厥的第一事件，則該治療包括停止投予恩曲替尼直到患者恢復並且以減少劑量重新開始投予恩曲替尼；或如果該患者出現至少 1 級嚴重度之暈厥事件的復發，則以進一步減少劑量投予恩曲替尼；或永久停止投予恩曲替尼。

【0590】 Para.KZ.使用恩曲替尼或用於 Para. 之恩曲替尼KA，其中，該不良反應為間質性肺病；並且該重度不良反應為至少 1 級嚴重度之間質性肺病；其中，該患者恢復係依恢復至基線而確定；並且其中，如果該患者出現 1 級或 2 級嚴重度之暈厥的第一事件，則該治療包括停止投予恩曲替尼直到患者恢復並且以初始劑量重新開始投予恩曲替尼；或如果該患者出現 1 級或 2 級嚴重度之間質性肺病復發，或該患者出現 3 級或 4 級嚴重度之間質性肺病，則，永久停止投予恩曲替尼。

【0591】 Para.LA.使用恩曲替尼或用於 Para. 之恩曲替尼KA，其中，不良反應為鬱血性心衰竭、中樞神經系統 (CNS) 不良反應、骨折(例如，骨骼骨折)、肝毒性、高尿酸血症、QT 間期延長、視力障礙、貧血/嗜中性球減少症、認知障礙、轉氨酶升高或胚胎-胎兒毒性。

【0592】 Para.LB.使用恩曲替尼或用於 Para. 之恩曲替尼JA-JF、JH-JW、JY、JZ、或 KA-LA，其中，初始劑量為 600 mg，每天口服一次，減少劑量為

400 mg，每天口服一次。

【0593】 Para.LC.使用恩曲替尼或用於 Para. 之恩曲替尼JA-JF、JH-JW、JY、JZ、或 KA-LA，其中，初始劑量為 100 mg，每天口服一次，減少劑量為 100 mg，每天口服一次，每週 5 天。

【0594】 Para.LD.使用恩曲替尼或用於 Para. 之恩曲替尼JA-JF、JH-JW、JY、JZ、或 KA-LA，其中，初始劑量為 200 mg，每天口服一次，減少劑量為 200 mg，每天口服一次，每週 5 天。

【0595】 Para.LE.使用恩曲替尼或用於 Para. 之恩曲替尼JA-JF、JH-JW、JY、JZ、或 KA-LA，其中，初始劑量為 300 mg，每天口服一次，減少劑量為 200 mg，每天口服一次。

【0596】 Para.LF.使用恩曲替尼或用於 Para. 之恩曲替尼JA-JF、JH-JW、JY、JZ、或 KA-LA，其中，初始劑量為 400 mg，每天口服一次，減少劑量為 300 mg，每天口服一次。

【0597】 儘管已經繪示和描述了某些實施例，但是應當理解，本發明所屬技術領域通常知識者可在不悖離如所附申請專利範圍中所限定的更廣泛之範圍內，進行變化和修改。

【0598】 本文示例性地描述的實施例可以在不存在本文未具體公開的任何一個或多個要素、一個或多個限制的情況下適當地實踐。因此，例如，術語「包括 (comprising)」、「包括 (including)」、「包含 (containing)」等應被廣泛地且不受限制地閱讀。另外，本文所採用的術語和表達已被用作描述性而非限制性的術語，並且非旨在使用此等術語和表達來排除所示出和描述的特徵或其部分的任何等同形式，但應當認知到在要求保護的技術範圍內可以進行各種修改。另外，短語「基本上由.....組成」將被理解為包括具體敘述的那些要素和未實質性影響要求保護的技術的基本新穎特徵的那些附加要素。短語「由.....組成」不包括未

指定的任何要素。

【0599】 本公開不限於本申請中描述的特定實施例。如對本發明所屬技術領域知識者顯而易見的，可以進行許多修改和變型而不背離其精神和範圍。除了本文列舉的方法和組合物之外，根據前述描述，本發明所屬技術領域知識者可以想到功能等效的方法和組合物。此等修改和變化旨在落入所附申請專利範圍的範圍內。本公開僅由所附申請專利範圍的術語以及這些申請專利範圍所賦予的等同物的全部範圍來限制。應當理解，本公開不限於特定的方法、試劑、化合物或組合物，其當然可以變化。還應理解，本文所使用的術語僅出於描述特定實施例的目的，而無意於進行限制。

【0600】 另外，在根據馬庫西 (Markush) 組描述本揭露之特徵和方面的情況下，本發明所屬技術領域知識者應認知到，亦可根據馬庫西組的任何單個成員或成員的子組描述本揭露。

【0601】 如本發明所屬技術領域知識者所理解，出於任何目的和所有目的，特別是在提供書面說明方面，本文公開的所有範圍還涵蓋任何和所有可能的子範圍及其子範圍的組合。任何列出的範圍均可以容易地識別為充分描述，並且可以將相同範圍分解為至少相等的一半、三分之一、四分之一、五分之一、十分之幾等。作為非限制性實例，可以容易地分解本文討論的每個範圍如本發明所屬技術領域知識者還將理解的，所有語言，諸如「最多」、「至少」、「大於」、「小於」等，並且類似地，包括所列舉的數字並指代範圍，該範圍隨後可如上所述細分為子範圍。最後，如本發明所屬技術領域知識者將理解的，範圍包括每個單獨的成員。

【0602】 本說明書中提及的所有出版物、專利申請說明書、授權專利和其他文件均所揭露者全體皆通過引用併入本文，即如每個單獨的出版物、專利申請書、授權專利或其他文件均被明確地並單獨地指出通過引用整體併入本文。包含

在通過引用併入文本中的定義被排除在與本公開中的定義相矛盾的範圍內。

【0603】 在以下申請專利範圍中闡述其他實施例。

【符號說明】

無

【發明申請專利範圍】

【請求項1】一種治療有此需要的患者的癌症之方法，該方法包括將治療有效量之恩曲替尼投予該患者，其中，該患者肝功能受損。

【請求項2】如請求項1之方法，其中，該肝功能受損係依 Child-Pugh 評分系統評估為輕度肝功能異常。

【請求項3】如請求項1之方法，其中，該肝功能受損係依 Child-Pugh 評分系統評估為中度肝功能異常。

【請求項4】如請求項1之方法，其中，該肝功能受損係依 Child-Pugh 評分系統評估為重度肝功能異常。

【請求項5】如請求項2至4中任一項之方法，其中，該 Child-Pugh 評分系統包含腦病等級、腹水、血清膽紅素濃度、血清白蛋白濃度、和凝血酶原時間之評估。

【請求項6】如請求項2至5中任一項之方法，其中，該輕度、中度、或重度肝功能異常係由肝硬化引起。

【請求項7】如請求項6之方法，其中，該肝硬化係實質性肝病的結果。

【請求項8】如請求項1之方法，其中，該肝功能受損係依美國國家癌症研究院器官功能異常工作組系統評估之輕度、中度、或重度肝損傷。

【請求項9】如請求項8之方法，其中，該美國國家癌症研究院器官功能異常工作組系統測量總膽紅素濃度和天冬胺酸轉胺酶濃度。

【請求項10】如請求項1之方法，其中，該患者具有的總膽紅素濃度為約大於正常上限的 1.5 倍至正常上限的約 3 倍。

【請求項11】如請求項1之方法，其中，該患者具有的總膽紅素濃度為正常上限的約 1.6 倍至正常上限的約 3 倍。

【請求項12】如請求項1至11中任一項之方法，其中，該治療有效量為 600

mg 或更低。

【請求項13】如請求項1至12中任一項之方法，其中，該治療有效量為 100 mg、200 mg、300 mg、400 mg、或 500 mg。

【請求項14】如請求項1至13中任一項之方法，其中，恩曲替尼係每天投予一次。

【請求項15】如請求項1至14中任一項之方法，其中，恩曲替尼係每天投予兩次。

【請求項16】如請求項1至15中任一項之方法，其中，該患者在選自 ROS1、NTRK1、NTRK2、和 NTRK3 的至少一種標靶基因中具有至少一種基因改變。

【請求項17】如請求項1至15中任一項之方法，其中，該患者在 ROS1 具有基因改變。

【請求項18】如請求項1至15中任一項之方法，其中，該患者在 NTRK1、NTRK2、NTRK3、或其任意組合具有基因改變。

【請求項19】如請求項1至18中任一項之方法，其中，該癌症選自肉瘤、非小細胞肺癌、類乳腺分泌性癌、乳癌、甲狀腺癌、結腸直腸癌、神經內分泌癌、胰腺癌、婦科癌、和膽管癌。

【請求項20】如請求項1至15中任一項之方法，其中，該癌症包括一種或多種 NTRK 基因融合陽性實性腫瘤。

【請求項21】如請求項1至15中任一項之方法，其中，該癌症為 ROS-1 陽性非小細胞肺癌。

【請求項22】一種用於治療患者的癌症之恩曲替尼，其中，該患者肝功能受損。

【請求項23】一種恩曲替尼在製造用於治療患者癌症的藥物中之用途，其中，該患者肝功能受損。

【請求項24】一種治療有此需要的患者的癌症或管理恩曲替尼投予的不良反應之方法，該方法包括：

將恩曲替尼投予該患者之前，

(i) 可選地告知該患者因投予恩曲替尼所致之一種或多種不良反應的風險；及/或

(ii) 可選地評估該患者中與不良反應有關的一個或多個參數；
開始投予該患者初始劑量的恩曲替尼；

監測該患者之不良反應；並且

如果該患者未表現出重度不良反應，則繼續投予恩曲替尼直至癌症進展；或

如果該患者出現重度不良反應，則停用恩曲替尼，並且在患者恢復後，以該初始劑量或以減少劑量重新開始投予恩曲替尼，其中，該患者恢復係該重度不良反應不存在或減輕；或如果該重度不良反應在 4 週內未消退，或如果該重度不良反應復發，則永久停止投予恩曲替尼。

【請求項25】如請求項24之方法，其中，該不良反應為鬱血性心衰竭、心臟疾病（例如，鬱血性心衰竭和 QT 間期延長）、中樞神經系統（CNS）不良反應、骨折（例如，骨骼骨折）、肝毒性、高尿酸血症、視力障礙、貧血/嗜中性球減少症、認知障礙、轉胺酶升高、胚胎-胎兒毒性、暈厥、或間質性肺病。

【請求項26】如請求項24之方法，其中，該不良反應為鬱血性心衰竭；且該重度不良反應為至少 2 級嚴重度之鬱血性心衰竭，且其中，患者恢復係依小於或等於 1 級嚴重度之鬱血性心衰竭而確定；其中，如果該患者表現出 4 級嚴重度之鬱血性心衰竭，則該方法包括停止投予恩曲替尼，直到患者恢復至小於或等於 1 級嚴重度之鬱血性心衰竭；及以減少劑量重新開始將恩曲替尼投予該患者，或永久停止將恩曲替尼投予該患者。

【請求項27】如請求項24之方法，其中，該不良反應為中樞神經系統（CNS）不良反應；並且該重度不良反應為至少 2 級嚴重度之中樞神經系統不良反應；其中，患者恢復係依小於或等於 1 級嚴重度之中樞神經系統不良反應而確定；其中，在將恩曲替尼投予該患者之前，該方法進一步包括如果該患者出現因恩曲替尼投予所致之一種或多種中樞神經系統不良反應，則建議該患者不要駕駛或操作危險機械；且其中，如果該患者表現出 2 級嚴重度之中樞神經系統不良反應，則該方法包括停止投予恩曲替尼並且在患者恢復後以該初始劑量或以減少劑量重新開始投予恩曲替尼；或如果該患者出現 3 級嚴重度之中樞神經系統不良反應，則停止投予恩曲替尼並且以該減少劑量重新開始將恩曲替尼投予該患者；或如果該患者出現 4 級嚴重度之中樞神經系統不良反應，則永久停止投予恩曲替尼。

【請求項28】如請求項24之方法，其中，該不良反應為認知障礙；並且該重度不良反應為至少 2 級嚴重度之認知障礙；其中，在將恩曲替尼投予該患者之前，該方法進一步包括告知該患者因恩曲替尼投予所致之認知改變的可能性，及如果該患者出現因恩曲替尼投予所致之認知改變的一種或多種症狀，則建議該患者不要駕駛或操作危險機械；且其中，如果該患者出現至少 2 級嚴重度之認知障礙事件，則該方法包括停止投予恩曲替尼直到患者恢復至小於或等於 1 級嚴重度之認知障礙並且以減少劑量重新開始投予恩曲替尼；或如果該患者出現該至少 2 級嚴重度之認知障礙事件的復發，則以進一步減少劑量投予恩曲替尼；或如果該患者出現長時間、重度、或無法耐受的認知障礙事件，則永久停止投予恩曲替尼。

【請求項29】如請求項28之方法，其中，認知改變或認知障礙包括錯亂、精神狀態改變、記憶障礙、和幻覺中的一種或多種。

【請求項30】如請求項24之方法，其中，該不良反應為骨骼骨折；且其中，

如果該患者表現出骨骼骨折的一種或多種徵象或症狀，則該方法進一步包括迅速評估該患者並且建立適當的醫療管理。

【請求項31】如請求項24之方法，其中，該不良反應為肝毒性；該監測包括肝臟測試，該肝臟測試包括在投予的第一個月期間每 2 週一次，接著之後每月一次以及根據臨床指示測量 ALT 和 AST；其中，該重度不良反應為至少 3 級嚴重度之肝毒性；其中，患者恢復係依小於或等於 1 級嚴重度之肝毒性而確定；並且其中，如果該患者出現 3 級嚴重度之肝毒性，則該方法包括停止投予恩曲替尼並且在患者恢復後 4 週內以該初始劑量重新開始投予恩曲替尼，或針對在 4 週內消退的復發性 3 級嚴重度之肝毒性，以減少劑量重新開始投予恩曲替尼；或如果 3 級嚴重度之肝毒性在 4 週內未消退，則永久停止投予恩曲替尼；或如果該患者出現 4 級嚴重度之肝毒性，則停止投予恩曲替尼並且在患者恢復後 4 週內以該減少劑量重新開始投予恩曲替尼，或如果 4 級嚴重度之肝毒性在 4 週內未消退或復發，則永久停止投予恩曲替尼；或如果該患者表現出 ALT 或 AST 大於該正常上限 (ULN) 的 3 倍，同時在無膽汁鬱積或溶血的情況下總膽紅素大於正常上限的 1.5 倍，則永久停止投予恩曲替尼。

【請求項32】如請求項24之方法，其中，該不良反應為轉胺酶升高；並且該重度不良反應為至少 3 級嚴重度之轉胺酶升高；其中，患者恢復係依小於或等於 1 級嚴重度之轉胺酶升高而確定；並且其中，如果該患者表現出 3 級嚴重度之轉胺酶升高，則該方法包括停止投予恩曲替尼並且在患者恢復後 4 週內在不改變劑量的情況下重新開始將恩曲替尼投予該患者，或針對在 4 週內消退之復發性 3 級嚴重度之轉胺酶升高，以減少劑量重新開始投予恩曲替尼；如果 3 級嚴重度之轉胺酶升高在 4 週內未消退，則永久停止將恩曲替尼投予該患者；或如果該患者表現出 4 級嚴重度之轉胺酶升高，則停止投予恩曲替尼並且在患者恢復後 4 週內在不改變劑量的情況下重新開始將恩曲替尼投予該患者，或如果

4 級嚴重度之轉胺酶升高在 4 週內未消退或復發，則永久停止將恩曲替尼投予該患者；或如果該患者表現出 ALT 或 AST 升高大於該正常上限的 3 倍，同時在無膽汁鬱積或溶血的情況下總膽紅素升高係大於正常上限的 2 倍，則永久停止將恩曲替尼投予該患者。

【請求項33】如請求項24之方法，其中，該不良反應為高尿酸血症；其中，該一個或多個參數包括該患者的血清尿酸量；其中，該方法進一步包括在投予恩曲替尼期間定期重新評估血清尿酸量；其中，該重度不良反應為有高尿酸血症症狀或 4 級高尿酸血症；並且其中，如果該患者係有高尿酸血症症狀或出現 4 級高尿酸血症，則該方法包括按臨床指示開始接受降尿酸鹽藥物治療、停用恩曲替尼、以及在高尿酸血症的徵象或症狀改善時，以該初始劑量或以減少劑量重新開始投予恩曲替尼。

【請求項34】如請求項24之方法，其中，該不良反應為 QTc 間期延長；其中，該一個或多個參數包括該患者的 QT 間期和電解質；其中，該方法包括在投予恩曲替尼期間定期重新評估 QT 間期和電解質，根據患者的風險因子，諸如鬱血性心衰竭、電解質異常、或已知延長 QTc 間期的伴隨用藥，來調整頻率；並且其中，如果該患者表現出 481 至 500 ms 的 QTc，則該方法進一步包括停用恩曲替尼，直到 QTc 間期恢復至基線，並且以該初始劑量重新開始投予恩曲替尼；或如果該患者表現出 QTc 大於 500 ms，則停用恩曲替尼，直到 QTc 間期恢復至基線；並且如果識別並校正了導致 QT 延長的因子，則以該初始劑量重新開始投予恩曲替尼，或如果未識別出導致 QT 延長的因子，則以減少劑量重新開始投予恩曲替尼；或如果該患者表現出尖端扭轉型室速、多形性室性心搏過速、或嚴重心律不整的徵象或症狀，則永久停止投予恩曲替尼。

【請求項35】如請求項24之方法，其中，該不良反應為視力障礙；並且該重度不良反應為至少 2 級嚴重度之視力障礙；並且其中，如果該患者出現 2 級或

更高嚴重度之視力障礙，則該方法包括停用恩曲替尼，直到該視力障礙改善或穩定，並且以該初始劑量或以減少劑量重新開始投予恩曲替尼。

【請求項36】如請求項24之方法，其中，該不良反應為貧血或嗜中性球減少症；並且該重度不良反應為至少 3 級嚴重度之貧血或嗜中性球減少症；並且其中，如果該患者出現 3 級或 4 級嚴重度之貧血或嗜中性球減少症，則該方法包括停用恩曲替尼，並且在患者恢復至 2 級或更低嚴重度之貧血或嗜中性球減少症後以該初始劑量或以減少劑量重新開始投予恩曲替尼。

【請求項37】如請求項24之方法，其中，該不良反應為胚胎-胎兒毒性；且其中，如果該患者懷孕，則該方法進一步包括永久停止投予恩曲替尼。

【請求項38】如請求項24至37中任一項之方法，其中，該初始劑量為 600 mg，口服投予每天一次，並且該減少劑量為 400 mg，口服投予每天一次。

【請求項39】如請求項24至37中任一項之方法，其中，該初始劑量為 100 mg，口服投予每天一次，並且該減少劑量為 100 mg，口服投予每天一次，每週 5 天。

【請求項40】如請求項24至37中任一項之方法，其中，該初始劑量為 200 mg，口服投予每天一次，並且該減少劑量為 200 mg，口服投予每天一次，每週 5 天。

【請求項41】如請求項24至37中任一項之方法，其中，該初始劑量為 300 mg，口服投予每天一次，並且該減少劑量為 200 mg，口服投予每天一次。

【請求項42】如請求項24至37中任一項之方法，其中，該初始劑量為 400 mg，口服投予每天一次，並且該減少劑量為 300 mg，口服投予每天一次。

【請求項43】一種用於治療癌症之恩曲替尼或恩曲替尼在製造用於治療有此需要之患者的癌症的藥物中之用途，其中，該治療包括：

將恩曲替尼投予該患者之前，

(i) 可選地告知該患者因投予恩曲替尼所致之一種或多種不良反應的風險；及/或

(ii) 可選地評估該患者中與不良反應有關的一個或多個參數；
開始投予該患者初始劑量的恩曲替尼；
監測該患者之不良反應；並且

如果該患者未表現出重度不良反應，則繼續投予恩曲替尼直至癌症進展；或

如果該患者出現重度不良反應，則停用恩曲替尼，並且在患者恢復後，以該初始劑量或以減少劑量重新開始投予恩曲替尼，其中，患者恢復係該重度不良反應不存在或減輕，或該重度不良反應在 4 週內未消退，或如果該重度不良反應復發，則永久停止投予恩曲替尼。