



(19)中華民國智慧財產局

(12)發明說明書公告本 (11)證書號數：TW I863962 B

(45)公告日：中華民國 113 (2024) 年 12 月 01 日

(21)申請案號：109104389 (22)申請日：中華民國 109 (2020) 年 02 月 12 日

(51)Int. Cl. : A61K31/498 (2006.01) A61P35/00 (2006.01)

(30)優先權：2019/02/12 歐洲專利局 19156806.2
2019/05/24 歐洲專利局 19176575.9

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

(72)發明人：奧哈根 安 O'HAGAN, ANNE ELIZABETH (US)；德波雷 彼得 DE PORRE,
PETER MARIE Z. (BE)；阿瓦達尼 安嘉莉 AVADHANI, ANJALI NARAYAN (US)

(74)代理人：何愛文；王仁君

(56)參考文獻：

TW 201839399A

期刊 Joaquim Bellmunt et al., "Prognostic Factors in Patients With Advanced Transitional Cell Carcinoma of the Urothelial Tract Experiencing Treatment Failure With Platinum-Containing Regimens", J Clin Oncol, 28, APRIL 10 2010, 1850-1855.

審查人員：劉祥音

申請專利範圍項數：21 項 圖式數：2 共 58 頁

(54)名稱

癌症治療

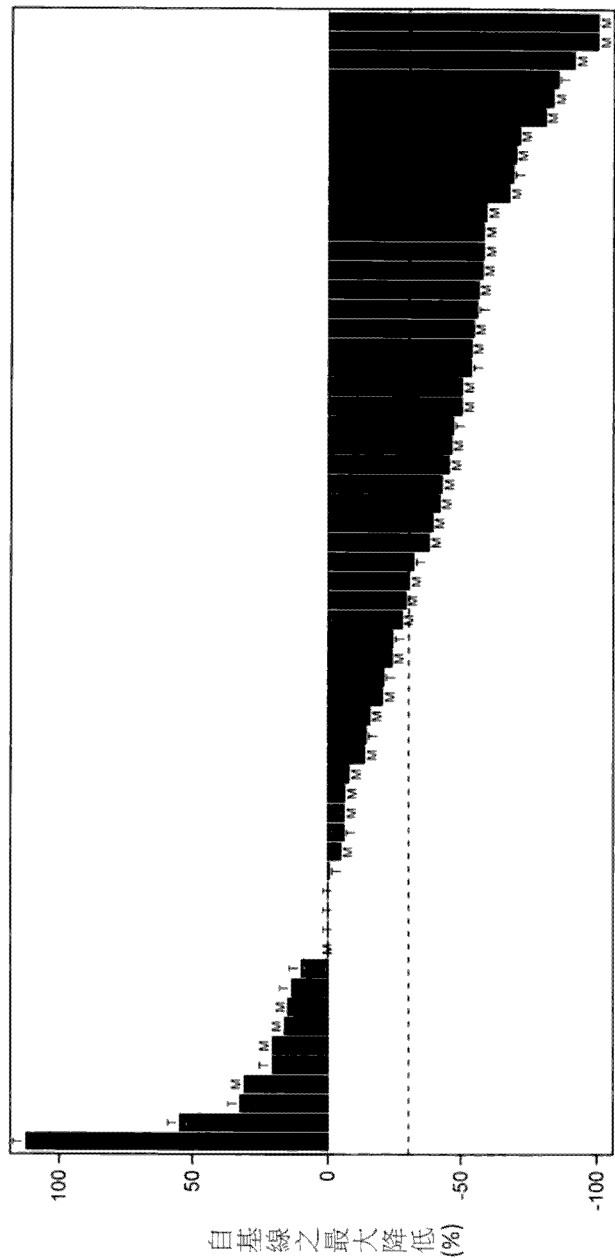
(57)摘要

本發明提供用厄達替尼治療高風險患者之癌症之方法。

The present invention provides a method for the treatment of cancer with erdafitinib in high-risk patients.

指定代表圖：

【圖 2】



I863962

【發明摘要】

【中文發明名稱】 癌症治療

【英文發明名稱】 CANCER TREATMENT

【中文】

本發明提供用厄達替尼治療高風險患者之癌症之方法。

【英文】

The present invention provides a method for the treatment of cancer with erdafitinib in high-risk patients.

【指定代表圖】 圖2

【代表圖之符號簡單說明】 無

【特徵化學式】 無

【發明說明書】

【中文發明名稱】 癌症治療

【英文發明名稱】 CANCER TREATMENT

【技術領域】

【0001】 本發明提供用厄達替尼治療高風險患者之癌症之方法。

【發明內容】

【0002】 本發明提供用厄達替尼 (erdafitinib) 治療癌症，具有高響應潛力同時限制潛在的毒性（例如指甲毒性）。

【0003】 本發明提供用厄達替尼治療癌症，這使得厄達替尼暴露最大化同時限制了潛在的毒性。

【0004】 本發明提供用厄達替尼治療癌症，具有高客觀緩解率，具體地具有至少40%之客觀緩解率，具體地在未經化療 (chemo-naïve) 癌症患者中具有至少40%的客觀緩解率，在先前一線化療 (one prior line of chemotherapy) 後具有疾病進展的癌症患者中具有至少40%的客觀緩解率，在先前二線或更多線化療 (two or more prior lines of chemotherapy) 後具有疾病進展的癌症患者中具有至少40%的客觀緩解率。

【0005】 本發明提供用厄達替尼治療癌症，具有短時應答，具體地具有小於2個月的應答中位時間。

【0006】 本發明提供用厄達替尼治療高風險患者，具體是晚期尿路上皮癌的高風險患者的癌症之方法。

【圖式簡單說明】

【0007】 圖1表示2期多中心開放標籤研究來評估厄達替尼在患有具有選擇的FGFR（成纖維細胞生長因子受體）遺傳改變（FGFR易位或突變）的轉移性或不可手術切除的尿路上皮癌患者中的功效和安全性之研究方案。

【0008】 圖2表示用8 mg連續厄達替尼方案(2期研究的方案3(圖1))治療之患者的靶病變直徑總和自基線的最大減少百分比之瀑布圖。M，*FGFR*突變；T，*FGFR*易位。

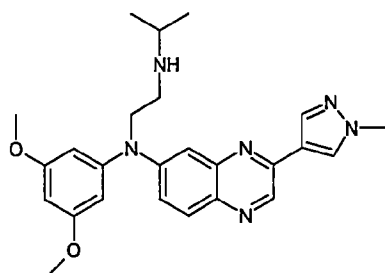
【實施方式】

【0009】 本發明提供用厄達替尼治療癌症，其已經在治療的第一週期(例如，設定在治療的第一個28天或治療的第一個21天，具體地用每日連續劑量)內以及在另外的治療週期(例如，設定在28天/週期或21天/週期，具體地用每日連續劑量)內使厄達替尼暴露最大化，同時限制了潛在的毒性。

【0010】 本發明提供用厄達替尼治療癌症，這最大化厄達替尼暴露，並使需要厄達替尼的受試者快速處在目標血清磷酸鹽範圍，具體地，範圍從5.5 mg/dL至<7 mg/dL並且5.5 mg/dL包括在內、或者範圍從5.5 mg/dL至≤9 mg/dL並且5.5 mg/dL包括在內，以使磷酸鹽基毒性處於在控制下。

【0011】 厄達替尼或N-(3,5-二甲氧基苯基)-N'-(1-甲基乙基)-N-[3-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)喹啉-6-基]乙烷-1,2-二胺係泛-成纖維細胞生長因子受體(FGFR 1、2、3、4)酪胺酸激酶抑制劑。

厄達替尼之化學結構係



【0012】 血清磷酸鹽水平可以代表指向由厄達替尼參與的FGFR靶標的靶標藥效動力學標誌物。血清磷酸鹽之水平可能隨著靶標參與而增加。但是需要監測血清磷酸鹽水平以最小化或避免或控制急性和長期性高磷酸鹽血症。

【0013】 已經發現，當血清磷酸鹽水平 ≥ 5.5 mg/dL時，較高比例之患者對厄達替尼治療響應。

【0014】 在一個實施方式中，取決於癌症類型，顯示客觀緩解率之患者的比例係至少15%、或20%、或25%、或30%、或35%、或40%、或45%、50%、55%、60%、65%或超過65%。

【0015】 在一個實施方式中，取決於癌症類型，暴露於厄達替尼使得其提供至少15%、或20%、或25%、或30%、或35%、或40%、或45%、50%、55%、60%、65%或超過65%的客觀緩解率。

【0016】 在一個實施方式中，取決於癌症類型，癌症患者的血清磷酸鹽水平係 ≥ 5.5 mg/dL，具體地，範圍從5.5 mg/dL至 < 7 mg/dL並且5.5 mg/dL包括在內、或者範圍從5.5 mg/dL至 ≤ 9 mg/dL並且5.5 mg/dL包括在內，在暴露於厄達替尼時提供至少15%、或20%、或25%、或30%、或35%、或40%、或45%、50%、55%、60%、65%或超過65%的客觀緩解率。

【0017】 在一個實施方式中，治療如本文所述之癌症之方法、或用於製造用於治療如本文所述之癌症的藥物之用途、或者將厄達替尼用於治療如本文所述之癌症提供至少15%、或20%、或25%、或30%、或35%、或40%、或45%、50%、55%、60%、65%或超過65%的客觀緩解率。

【0018】 在一個實施方式中，如治療如本文所述之癌症之方法、或用於製造用於治療如本文所述之癌症的藥物之用途、或者將厄達替尼用於治療如本文所述之癌症（其中該癌症係尿路上皮癌、轉移性或不可手術切除的尿路上皮癌，具體是具有選擇的FGFR遺傳改變的尿路上皮癌、轉移性或不可手術切除的尿路上皮癌）提供至少40%的客觀緩解率，具體地是約40%、係約41%、係約42%、係約43%、係約44%、係約45%、係約46%、係約47%、係約48%、係約49%、係約50%的客觀緩解率。具體地，該客觀緩解率範圍從40%至50%、或範圍從40%至45%、或範圍從42%至45%。

【0019】 在一個實施方式中，對於患有尿路上皮癌、轉移性或不可手術切除的尿路上皮癌（具體是患有選擇的FGFR遺傳改變尿路上皮癌、轉移性或不可手術切除的尿路上皮癌）之患者，根據如本文揭露的給藥方案，暴露於厄達替尼後的客觀緩解率係至少40%，具體是約40%、係約41%、係約42%、係約43%、係約44%、係約45%、係約46%、係約47%、係約48%、

係約49%、係約50%。具體地，該客觀緩解率範圍從40%至50%、或範圍從40%至45%、或範圍從42%至45%。

【0020】 在一個實施方式中，治療如本文所述之癌症之方法、或用於製造用於治療如本文所述之癌症的藥物之用途、或者將厄達替尼用於治療如本文所述之癌症提供至少4個月、或至少5個月、或至少6個月、或至少7個月的中位響應持續時間。

【0021】 在一個實施方式中，治療如本文所述之癌症之方法、或用於製造用於治療如本文所述之癌症的藥物之用途、或者將厄達替尼用於治療如本文所述之癌症（其中該癌症係尿路上皮癌、轉移性或不可手術切除的尿路上皮癌，具體是具有選擇的FGFR遺傳改變的尿路上皮癌、轉移性或不可手術切除的尿路上皮癌）提供至少4個月、或至少5個月、或至少6個月、或至少7個月、或係約4個月、或約5個月、或約6個月、或約7個月的中位響應持續時間。具體地，該中位響應持續時間範圍內在4個月與7個月之間。

【0022】 在一個實施方式中，對於患有尿路上皮癌、轉移性或不可手術切除的尿路上皮癌（具體是具有選擇的FGFR遺傳改變的尿路上皮癌、轉移性或不可手術切除的尿路上皮癌）之患者，根據如本文揭露的給藥方案，暴露於厄達替尼後的中位響應持續時間係至少4個月、或至少5個月、或至少6個月、或至少7個月、或係約4個月、或約5個月、或約6個月、或約7個月。具體地，該中位響應持續時間範圍內在4個月與7個月之間。

【0023】 在一個實施方式中，治療如本文所述之癌症之方法、或用於製造用於治療如本文所述之癌症的藥物之用途、或者將厄達替尼用於治療如本文所述之癌症提供至少4個月、或至少5個月、或至少6個月、或至少7個月的中位無進展生存期。

【0024】 在一個實施方式中，治療如本文所述之癌症之方法、或用於製造用於治療如本文所述之癌症的藥物之用途、或者將厄達替尼用於治療如本文所述之癌症（其中該癌症係尿路上皮癌、轉移性或不可手術切除的尿路上皮癌，具體是具有選擇的FGFR遺傳改變的尿路上皮癌、轉移性或不可手術切除的尿路上皮癌）提供至少4個月、或至少5個月、或至少6個月、

或至少7個月、或係約4個月、或約5個月、或約6個月、或約7個月的中位無進展生存期。具體地，該中位無進展生存期範圍在4個月與7個月之間。

【0025】 在一個實施方式中，對於患有尿路上皮癌、轉移性或不可手術切除的尿路上皮癌（具體是具有選擇的FGFR遺傳改變的尿路上皮癌、轉移性或不可手術切除的尿路上皮癌）之患者，根據如本文揭露的給藥方案，暴露於厄達替尼後的中位無進展生存期係至少4個月、或至少5個月、或至少6個月、或至少7個月、或係約4個月、或約5個月、或約6個月、或約7個月。具體地，該中位無進展生存期範圍在4個月與7個月之間。

【0026】 治療如本文所述之癌症之方法、或用於製造用於治療如本文所述之癌症的藥物之用途、或者將厄達替尼用於治療如本文所述之癌症的響應中位時間係非常短的。在一個實施方式中，響應中位時間係小於2個月，具體是小於1.5個月、具體是大約1.4個月。

【0027】 在一個實施方式中，治療如本文所述之癌症之方法、或用於製造用於治療如本文所述之癌症的藥物之用途、或者將厄達替尼用於治療如本文所述之癌症（其中該癌症係尿路上皮癌、轉移性或不可手術切除的尿路上皮癌，具體是具有選擇的FGFR遺傳改變的尿路上皮癌、轉移性或不可手術切除的尿路上皮癌）提供小於2個月，具體是小於1.5個月、具體是大約1.4個月的響應中位時間。

【0028】 在一個實施方式中，患有尿路上皮癌、轉移性或不可手術切除的尿路上皮癌（具體是具有選擇的FGFR遺傳改變的尿路上皮癌、轉移性或不可手術切除的尿路上皮癌）之患者，根據如本文揭露的給藥方案，暴露於厄達替尼後的響應中位時間係小於2個月，具體是小於1.5個月、具體是大約1.4個月。

【0029】 出乎意料地，已經發現治療如本文所述之癌症（具體是治療尿路上皮癌、轉移性或不可手術切除的尿路上皮癌，具體是具有選擇的FGFR遺傳改變的尿路上皮癌、轉移性或不可手術切除的尿路上皮癌）的響應與患者（例如，未經化療之患者，具體是不適用順鉑的初次化療患者、在先前一線化療後具有疾病進展之患者或者在先前二線或更多線化療後具有疾病進展之患者）接受的先前線治療（prior lines treatment）的數量無關。

在一個實施方式中，對於接受了不同數量的先前線治療之患者，治療的響應係相似的，例如，未經化療之患者，具體是不適用順鉑的初次化療患者、在先前一線化療後具有疾病進展之患者或者在先前二線或更多線化療後具有疾病進展之患者。在一個實施方式中，由具有先前線化療之患者（例如，在先前一線化療後具有疾病進展之患者、或者在先前二線或更多線化療後具有疾病進展之患者）的癌症治療的響應不比未經化療患者的差。

【0030】 已經發現 ≥ 7 mg/dL（具體地 > 9 mg/dL）的血清磷酸鹽水平可以證明暫時的厄達替尼治療中斷或厄達替尼劑量調整（劑量減少）。

【0031】 在一個實施方式中，暫時的厄達替尼中斷代表施用厄達替尼的中斷，直至血清磷酸鹽水平再次 < 5.5 mg/dL。

【0032】 在一個實施方式中，暫時的厄達替尼中斷代表施用厄達替尼的中斷，直至血清磷酸鹽水平再次 < 7 mg/dL。

【0033】 已經發現，用厄達替尼的有效和安全治療係以治療有效劑量施用厄達替尼，使得血清磷酸鹽水平範圍從 5.5 mg/dL至 < 7 mg/dL並且 5.5 mg/dL包括在內，或範圍從 5.5 mg/dL至 ≤ 9 mg/dL並且 5.5 mg/dL包括在內。

【0034】 血清磷酸鹽水平可以用可商購的套組（kit）（如例如ab65622磷酸鹽測定套組（比色的）（艾博抗公司（Abcam）））測量。

【0035】 已經發現，在連續的基礎上（除非上下文表明不同，每天、沒有治療中斷、沒有間歇施用），每日 8 mg之厄達替尼的劑量，較佳的是每日一次，對於需要厄達替尼施用的受試者（具體是癌症患者）之潛力達到或跨過 5.5 mg/dL血清磷酸鹽水平增加，同時最小化用於潛在的藥物相關的不良事件的治療中斷或劑量減少的需要。

【0036】 已經發現，在連續的基礎上，每日 8 mg之厄達替尼的劑量，較佳的是每日一次，可以在厄達替尼治療的第一週期（設置為，例如第一個28天或第一個21天）達到 5.5 mg/dL血清磷酸鹽水平。已經發現，在連續的基礎上，每日 8 mg之厄達替尼的劑量，具體地每日一次，對於需要施用厄達替尼的受試者（具體是癌症患者）的潛力，在厄達替尼治療增加的第一週期（例如治療的第 14 天 ± 2 天）內足夠提前達到或跨過 5.5 mg/dL血清磷

酸鹽水平，增加，以最大化有效的治療同時最小化潛在的藥物相關的不良事件的治療中斷或劑量減少的需要。

【0037】 在一個實施方式中，監測需要厄達替尼治療的受試者（具體是癌症患者）的血清磷酸鹽水平。

【0038】 在一個實施方式中，監測需要厄達替尼治療的受試者（具體是癌症患者）的血清磷酸鹽水平，並且監測由需要厄達替尼治療的受試者（具體是癌症患者）顯示的、通常與FGFR抑制劑關聯的或者特別地與厄達替尼關聯的早期發作毒性。

【0039】 在一個實施方式中，通常與FGFR抑制劑關聯的或者特別地與厄達替尼關聯的早期發作毒性包含3級或較高級口腔乾燥或口腔炎/黏膜炎、皮膚乾燥、眼睛乾燥、指甲毒性（或2級，如果持續超過1週）或2級或較高級眼睛毒性（角膜炎、中心性漿液性視網膜病變/視網膜色素上皮脫離）。早期發作毒性可以證明治療中斷或劑量減少。這取決於醫師的判斷，並且其取決於患者之疾病狀態。

【0040】 在一個實施方式中，早期發作毒性或者如本文所述之通常與FGFR抑制劑關聯的或者特別地與厄達替尼關聯的早期發作毒性意指臨床上顯著地毒性，該臨床上顯著地毒性被認為通常與FGFR抑制劑相關或者特別地與厄達替尼相關，通常被認為係3級或較高級，該臨床上顯著地毒性由以下一種或多種組成：口腔炎/黏膜炎、皮膚乾燥、眼睛乾燥、指甲毒性或特別地眼睛毒性（角膜炎、或也描述為中心性漿液性視網膜病變的視網膜病變、視網膜脫落、視網膜水腫、視網膜色素上皮脫落、脈絡膜視網膜病），或者關於被認為通常與FGFR抑制劑相關或特別地與厄達替尼相關的其他顯著的毒性。早期發作毒性可以證明治療中斷或劑量減少。這取決於醫師的判斷，並且其取決於患者的疾病狀態。

【0041】 本發明關於用於治療癌症之方法，該方法包括向有需要之受試者（具體是癌症患者）施用一定量的厄達替尼使得血清磷酸鹽之水平範圍從5.5 mg/dL至<7 mg/dL並且5.5 mg/dL包括在內。在一個實施方式中，在連續的基礎上，施用的厄達替尼之量係8 mg，具體是每日8 mg。本發明關於用於治療癌症之方法，該方法包括向有需要之受試者（具體是癌症患者）

施用一定量的厄達替尼使得，在施用厄達替尼的第一週期內（治療週期持續時間設定為例如，施用的第一個28天或施用的第一個21天，並且在施用的第28天或在大約第28天、或者在施用的第21天或者大約第21天、或者在施用的第14天或者大約第14天評估血清磷酸鹽水平）血清磷酸鹽之水平達到從5.5 mg/dL至 < 7 mg/dL並且5.5 mg/dL包括在內的範圍。在一個實施方式中，在連續的基礎上，施用的厄達替尼之量係8 mg，具體是每日8 mg。

【0042】 本發明關於用於治療癌症之方法，該方法包括向有需要之受試者（具體是癌症患者）施用一定量的厄達替尼使得血清磷酸鹽之水平範圍從5.5 mg/dL至 ≤ 9 mg/dL並且5.5 mg/dL包括在內。在一個實施方式中，在連續的基礎上，施用的厄達替尼之量係8 mg，具體是每日8 mg。本發明關於用於治療癌症之方法，該方法包括向有需要之受試者（具體是癌症患者）施用一定量的厄達替尼，使得在厄達替尼施用的第一週期（治療週期持續時間設定為例如，施用的第一個28天或施用的第一個21天，並且在施用的第28天或在大約第28天、或者在施用的第21天或者大約第21天、或者在施用的第14天或者大約第14天評估血清磷酸鹽水平）內，血清磷酸鹽之水平達到從5.5 mg/dL至 ≤ 9 mg/dL並且5.5 mg/dL包括在內的範圍。在一個實施方式中，在連續的基礎上，施用的厄達替尼之量係8 mg，具體是每日8 mg。

【0043】 本發明關於以一定量將厄達替尼用於製造用於治療癌症之藥物中，使得血清磷酸鹽之水平範圍從5.5 mg/dL至 < 7 mg/dL並且5.5 mg/dL包括在內。本發明關於以一定量將厄達替尼用於製造用於治療癌症之藥物中，使得在厄達替尼施用的第一週期（治療週期持續時間設定為例如，施用的第一個28天或施用的第一個21天，並且在施用的第28天或在大約第28天、或者在施用的第21天或者大約第21天、或者在施用的第14天或者大約第14天評估血清磷酸鹽水平）內，血清磷酸鹽之水平達到從5.5 mg/dL至 < 7 mg/dL並且5.5 mg/dL包括在內的範圍。在一個實施方式中，在連續的基礎上，施用的厄達替尼之量係8 mg，具體是每日8 mg。

【0044】 本發明關於以一定量將厄達替尼用於製造用於治療癌症之藥物中，使得血清磷酸鹽之水平範圍從5.5 mg/dL至 ≤ 9 mg/dL並且5.5 mg/dL包括在內。本發明關於以一定量將厄達替尼用於製造用於治療癌症之藥物

中，使得在厄達替尼施用的第一週期（治療週期持續時間設定為例如，施用的第一個28天或施用的第一個21天，並且在施用的第28天或在大約第28天、或者在施用的第21天或者大約第21天、或者在施用的第14天或者大約第14天評估血清磷酸鹽水平）內，血清磷酸鹽之水平達到從5.5 mg/dL至 ≤ 9 mg/dL並且5.5 mg/dL包括在內的範圍。在一個實施方式中，在連續的基礎上，施用的厄達替尼之量係8 mg，具體是每日8 mg。

【0045】 本發明關於將厄達替尼用於治療癌症，其中以一定量施用厄達替尼使得血清磷酸鹽之水平範圍從5.5 mg/dL至 < 7 mg/dL並且5.5 mg/dL包括在內。本發明關於將厄達替尼用於治療癌症，其中以一定量施用厄達替尼，使得在厄達替尼施用的第一週期（治療週期持續時間設定為例如，施用的第一個28天或施用的第一個21天，並且在施用的第28天或在大約第28天、或者在施用的第21天或者大約第21天、或者在施用的第14天或者大約第14天評估血清磷酸鹽水）內，血清磷酸鹽之水平達到從5.5 mg/dL至 < 7 mg/dL並且5.5 mg/dL包括在內的範圍。在一個實施方式中，在連續的基礎上，施用的厄達替尼之量係8 mg，具體是每日8 mg。

【0046】 本發明關於將厄達替尼用於治療癌症，其中以一定量施用厄達替尼使得血清磷酸鹽之水平範圍從5.5 mg/dL至 ≤ 9 mg/dL並且5.5 mg/dL包括在內。本發明關於將厄達替尼用於治療癌症，其中以一定量施用厄達替尼，使得在厄達替尼施用的第一週期（治療週期持續時間設定為例如，施用的第一個28天或施用的第一個21天，並且在施用的第28天或在大約第28天、或者在施用的第21天或者大約第21天、或者在施用的第14天或者大約第14天評估血清磷酸鹽水）內，血清磷酸鹽之水平達到從5.5 mg/dL至 ≤ 9 mg/dL並且5.5 mg/dL包括在內的範圍。在一個實施方式中，在連續的基礎上，施用的厄達替尼之量係8 mg，具體是每日8 mg。

【0047】 本發明關於用於治療癌症之方法，該方法包括在連續的基礎上向有需要之受試者（具體是癌症患者）每日施用8 mg之厄達替尼，具體是每日一次。可以基於血清磷酸鹽水平完成劑量調整，並觀察或不存在毒性。

【0048】 本發明關於厄達替尼用於製造用於治療癌症之藥物之用途，其中該藥物包含以8 mg之量的厄達替尼，並且其中在連續的基礎上，每日施用該藥物，具體是每日一次。可以基於血清磷酸鹽水平完成劑量調整，並觀察或不存在毒性。

【0049】 本發明關於將厄達替尼用於治療癌症，其中在連續的基礎上，將厄達替尼以8 mg之量每日施用，具體是每日一次。可以基於血清磷酸鹽水平完成劑量調整，並觀察或不存在毒性。

【0050】 在連續的基礎上，在每日8 mg之劑量的厄達替尼的治療期間，較佳的是每日一次，可以監測血清磷酸鹽水平。如果血清磷酸鹽之水平係 $< 5.5 \text{ mg/dL}$ ，則可以增加厄達替尼的劑量，在連續的基礎上，可以上調至每日9 mg，較佳的是每日一次。在一個實施方式中，在厄達替尼治療的第一週期期間之治療日（具體是施用厄達替尼的第14天 ± 2 天，更具體是第14天），測量用於確定是否上調的血清磷酸鹽之水平。

【0051】 在連續的基礎上，在每日8 mg之劑量的厄達替尼的治療期間，較佳的是每日一次，可以監測血清磷酸鹽水平。如果血清磷酸鹽之水平係 $< 7 \text{ mg/dL}$ 、或者範圍從 7 mg/dL 至 $\leq 9 \text{ mg/dL}$ 並包括 7 mg/dL ，或者係 $\leq 9 \text{ mg/dL}$ ，則可以增加厄達替尼的劑量，在連續的基礎上，可以上調至每日9 mg，較佳的是每日一次。在一個實施方式中，在厄達替尼治療的第一週期期間之治療日（具體是施用厄達替尼的第14天 ± 2 天，更具體是第14天），測量用於確定是否上調的血清磷酸鹽之水平。

【0052】 本發明關於用於治療癌症之方法，該方法包括在連續的基礎上向有需要之受試者（具體是癌症患者）每日施用（具體是每日一次）8 mg之厄達替尼，該方法包括監測受試者之血清磷酸鹽水平。在一個實施方式中，在厄達替尼治療的第一週期期間之治療日（具體是施用厄達替尼的第14天 ± 2 天，更具體是第14天），測量用於確定是否上調的血清磷酸鹽之水平。

【0053】 本發明關於厄達替尼用於製造用於治療癌症患者的癌症的藥物之用途，其中該藥物包含以8 mg之量的厄達替尼，其中在連續的基礎上，該藥物係每日施用，具體是每日一次，並且其中監測癌症患者的血清

磷酸鹽水平。在一個實施方式中，在厄達替尼治療的第一週期期間之治療日（具體是施用厄達替尼的第14天 $\pm$ 2天，更具體是第14天），測量用於確定是否上調的血清磷酸鹽之水平。

【0054】 本發明關於將厄達替尼用於在癌症患者中用於治療癌症，其中在連續的基礎上，以每日8 mg之量施用厄達替尼，具體是每日一次，並且其中監測癌症患者的血清磷酸鹽水平。在一個實施方式中，在厄達替尼治療的第一週期期間之治療日（具體是施用厄達替尼的第14天 $\pm$ 2天，更具體是第14天），測量用於確定是否上調的血清磷酸鹽之水平。

【0055】 本發明關於用於治療癌症之方法，該方法包括在連續的基礎上向有需要之受試者（具體是癌症患者）每日施用8 mg之厄達替尼，具體是每日一次，該方法包括監測受試者之血清磷酸鹽水平，並當血清磷酸鹽水平係 < 5.5 mg/dL時，在連續的基礎上，將施用的厄達替尼的每日量（較佳的是每日一次量）增加至9 mg。當血清磷酸鹽水平範圍從5.5 mg/dL至 < 7 mg/dL並且5.5 mg/dL包括在內時，該受試者保持每日8 mg連續治療。當血清磷酸鹽水平係 ≥ 7 mg/dL時，暫時地中斷治療，具體地將厄達替尼治療中斷直至血清磷酸鹽水平再次是 < 7 mg/dL，或者將每日連續劑量調節至 < 8 mg，具體地暫時地中斷治療、具體是直至血清磷酸鹽水平係 < 5.5 mg/dL。在一個實施方式中，在厄達替尼治療的第一週期期間之治療日（具體是施用厄達替尼的第14天 $\pm$ 2天，更具體是第14天），測量血清磷酸鹽之水平。在一個實施方式中，當血清磷酸鹽水平係 ≥ 7 mg/dL（具體是範圍從7 mg/dL至 ≤ 9 mg/dL並且7 mg/dL包括在內）時，具體地在第14天 $\pm$ 2天（更具體地在第14天），將治療暫時地中斷直至血清磷酸鹽水平係 < 5.5 mg/dL，然後在連續的基礎上用每日8 mg（具體是每日一次）重新開始厄達替尼治療。

【0056】 在一個實施方式中，在進一步施用厄達替尼期間，可以根據表3管理血清磷酸鹽水平。

【0057】 本發明關於用於治療癌症之方法，該方法包括在連續的基礎上向有需要之受試者（具體是癌症患者）每日施用8 mg之厄達替尼，具體是每日一次，該方法包括監測受試者之血清磷酸鹽水平，並當血清磷酸鹽水平係 < 7 mg/dL時，在連續的基礎上，將施用的厄達替尼的每日量（較佳

的是每日一次量)增加至9 mg。當血清磷酸鹽水平範圍從7 mg/dL至 ≤ 9 mg/dL並且7 mg/dL包括在內時，在連續的基礎上，將施用的厄達替尼的每日量(較佳的是每日一次量)增加至9 mg，而視需要開始與磷酸鹽結合劑(如例如司維拉姆(sevelamer))之同時治療。在一個實施方式中，開始與磷酸鹽結合劑(如例如司維拉姆)之同時治療。當血清磷酸鹽水平提高 > 9 mg/dL時，將治療暫時地中斷，具體地將厄達替尼治療中斷直至血清磷酸鹽水平再次是 < 7 mg/dL，並且在血清磷酸鹽低於7 mg/dL時，將每日連續劑量調節至相同或低於每日劑量。在血清磷酸鹽水平 > 10 mg/dL持續 > 2 週的情況下，將治療永久地中斷，具體是將厄達替尼治療永久地中斷。在一個實施方式中，在厄達替尼治療的第一週期期間之治療日(具體是施用厄達替尼的第14天 ± 2 天，更具體是第14天)，測量血清磷酸鹽之水平。在一個實施方式中，當血清磷酸鹽水平係 > 9 mg/dL時，將治療暫時地中斷直至血清磷酸鹽水平係 < 7 mg/dL，並然後在連續的基礎上用每日8 mg重新開始厄達替尼治療，具體是每日一次。在一個實施方式中，在進一步施用厄達替尼期間，可以根據表4管理血清磷酸鹽水平。

【0058】 本發明關於用於治療癌症之方法，該方法包括在連續的基礎上，向有需要之受試者(具體是癌症患者)每日施用(具體是每日一次)8 mg之厄達替尼，該方法包括監測受試者之血清磷酸鹽水平，並監測由受試者顯示的通常與FGFR抑制劑關聯的或者特別地與厄達替尼關聯的早期發作毒性，並且當血清磷酸鹽水平係 < 5.5 mg/dL並且沒有顯示早期發作毒性時，在連續的基礎上，將施用的厄達替尼每日量(較佳的是每日一次量)增加至9 mg。當血清磷酸鹽水平範圍從5.5 mg/dL至 < 7 mg/dL並且5.5 mg/dL包括在內並且沒有顯示早期發作毒性時，該受試者保持每日8 mg連續治療。當血清磷酸鹽水平係 ≥ 7 mg/dL時，暫時地中斷治療，具體地將厄達替尼治療中斷直至血清磷酸鹽水平再次是 < 7 mg/dL，或者將每日連續劑量調節至 < 8 mg，具體地暫時地中斷治療、具體是直至血清磷酸鹽水平係 < 5.5 mg/dL。在一個實施方式中，在厄達替尼治療的第一週期期間之治療日(具體是施用厄達替尼的第14天 ± 2 天，更具體是第14天)，測量血清磷酸鹽之水平。在一個實施方式中，當血清磷酸鹽水平係 ≥ 7 mg/dL時，將治療暫時

地中斷直至血清磷酸鹽水平係 $< 5.5 \text{ mg/dL}$ ，並然後在連續的基礎上用每日 8 mg 重新開始厄達替尼治療，具體是每日一次。

【0059】 在一個實施方式中，在進一步施用厄達替尼期間，可以根據表3管理血清磷酸鹽水平。

【0060】 本發明關於用於治療癌症之方法，該方法包括在連續的基礎上，向有需要之受試者（具體是癌症患者）每日施用（具體是每日一次） 8 mg 之厄達替尼，該方法包括監測受試者之血清磷酸鹽水平，並監測由受試者顯示的通常與FGFR抑制劑關聯的或者具體地與厄達替尼關聯之早期發作毒性，並且當血清磷酸鹽水平係 $< 7 \text{ mg/dL}$ 並且沒有顯示早期發作毒性時，在連續的基礎上，將施用的厄達替尼每日量（較佳的是每日一次量）增加至 9 mg 。當血清磷酸鹽水平範圍從 7 mg/dL 至 $\leq 9 \text{ mg/dL}$ 並且 7 mg/dL 包括在內並沒有顯示早期發作毒性時，在連續的基礎上，將施用的厄達替尼的每日量（較佳的是每日一次量）增加至 9 mg ，而視需要開始與磷酸鹽結合劑（如例如司維拉姆）之同時治療。在一個實施方式中，開始與磷酸鹽結合劑（如例如司維拉姆）之同時治療。當血清磷酸鹽水平提高至 $> 9 \text{ mg/dL}$ 時，將治療暫時地中斷，具體地將厄達替尼治療中斷直至血清磷酸鹽水平再次是 $< 7 \text{ mg/dL}$ ，並且在血清磷酸鹽低於 7 mg/dL 時，將每日連續劑量調節至相同或低於每日劑量。在一個實施方式中，在厄達替尼治療的第一週期期間之治療日（具體是施用厄達替尼的第 $14 \text{天} \pm 2 \text{天}$ ，更具體是第 14天 ），測量血清磷酸鹽之水平。在一個實施方式中，當血清磷酸鹽水平係 $> 9 \text{ mg/dL}$ 時，將治療暫時地中斷直至血清磷酸鹽水平係 $< 7 \text{ mg/dL}$ ，並然後在連續的基礎上用每日 8 mg 重新開始厄達替尼治療，具體是每日一次。

【0061】 在一個實施方式中，在進一步施用厄達替尼期間，可以根據表4管理血清磷酸鹽水平。

【0062】 本發明關於用於治療癌症之方法，該方法包括在連續的基礎上向有需要之受試者（具體是癌症患者）每日施用 9 mg 之厄達替尼，具體是每日一次，該方法包括監測受試者之血清磷酸鹽水平，並且其中在接受每日 8 mg 厄達替尼治療時，當所述受試者之血清磷酸鹽水平係 $< 5.5 \text{ mg/dL}$ 時，在連續的基礎上將 9 mg 施用至受試者，具體是每日一次。在一個實施

方式中，在厄達替尼治療的第一週期期間之治療日（具體是施用厄達替尼的第14天 $\pm$ 2天，更具體是第14天），測量血清磷酸鹽之水平。

【0063】 在一個實施方式中，在進一步施用厄達替尼期間，可以根據表3管理血清磷酸鹽水平。

【0064】 本發明關於用於治療癌症之方法，該方法包括在連續的基礎上向有需要之受試者（具體是癌症患者）每日施用9 mg之厄達替尼，具體是每日一次，其中在接受每日8 mg厄達替尼治療時，當所述受試者之血清磷酸鹽水平係 < 7 mg/dL或當血清磷酸鹽水平範圍從7 mg/dL至 ≤ 9 mg/dL並且7 mg/dL包括在內時，在連續的基礎上將9 mg施用至受試者，具體是每日一次。當血清磷酸鹽水平範圍從7 mg/dL至 ≤ 9 mg/dL並且7 mg/dL包括在內時，可以開始與磷酸鹽結合劑（如例如司維拉姆）之同時治療。在一個實施方式中，開始與磷酸鹽結合劑（如例如司維拉姆）之同時治療。在一個實施方式中，在厄達替尼施用的14天 $\pm$ 2天，具體是第14天測量血清磷酸鹽之水平。

【0065】 在一個實施方式中，在進一步施用厄達替尼期間，可以根據表4管理血清磷酸鹽水平。

【0066】 本發明關於用於治療癌症之方法，該方法包括在連續的基礎上向有需要之受試者（具體是癌症患者）每日施用9 mg之厄達替尼，具體是每日一次，其中在接受每日8 mg厄達替尼治療時，當所述受試者的是血清磷酸鹽水平 < 5.5 mg/dL並且沒有顯示早期發作毒性時，在連續的基礎上將9 mg施用至受試者，具體是每日一次。在一個實施方式中，在厄達替尼治療的第一週期期間之治療日（具體是施用厄達替尼的第14天 $\pm$ 2天，更具體是第14天），測量血清磷酸鹽之水平。

【0067】 在一個實施方式中，在進一步施用厄達替尼期間，可以根據表3管理血清磷酸鹽水平。

【0068】 本發明關於用於治療癌症之方法，該方法包括在連續的基礎上向有需要之受試者（具體是癌症患者）每日施用9 mg之厄達替尼，具體是每日一次，其中在接受每日8 mg厄達替尼治療時，當所述患者的血清磷酸鹽水平係 < 7 mg/dL或當血清磷酸鹽水平範圍從7 mg/dL至 ≤ 9 mg/dL並且

7 mg/dL包括在內，並且沒有顯示早期發作毒性時，在連續的基礎上將9 mg施用至癌症患者，具體是每日一次。當血清磷酸鹽水平範圍從7 mg/dL至 ≤ 9 mg/dL並且7 mg/dL包括在內並且沒有顯示早期發作毒性時，可以開始與磷酸鹽結合劑（如例如司維拉姆）之同時治療。在一個實施方式中，開始與磷酸鹽結合劑（如例如司維拉姆）之同時治療。在一個實施方式中，在厄達替尼治療的第一週期期間之治療日（具體是施用厄達替尼的第14天 $\pm$ 2天，更具體是第14天），測量血清磷酸鹽之水平。

【0069】 在一個實施方式中，在進一步施用厄達替尼期間，可以根據表4管理血清磷酸鹽水平。

【0070】 本發明關於厄達替尼用於製造用於治療癌症患者的癌症之藥物之用途，其中該藥物包含以8 mg之量之厄達替尼，並且其中在連續的基礎上，該藥物係每日施用，具體是每日一次，其中監測癌症患者的血清磷酸鹽水平，並且當血清磷酸鹽水平係 < 5.5 mg/dL時，在連續的基礎上將每日，具體是每日一次施用的藥物中的厄達替尼的量增加至9 mg。當血清磷酸鹽水平範圍從5.5 mg/dL至 < 7 mg/dL並且5.5 mg/dL包括在內時，該患者保持每日8 mg連續治療。當血清磷酸鹽水平係 ≥ 7 mg/dL時，暫時地中斷治療，具體地將厄達替尼治療中斷直至血清磷酸鹽水平再次是 < 7 mg/dL，或者將每日連續劑量調節至 < 8 mg，具體地暫時地中斷治療、具體是直至血清磷酸鹽水平係 < 5.5 mg/dL。在一個實施方式中，在厄達替尼治療的第一週期期間之治療日（具體是施用厄達替尼的第14天 $\pm$ 2天，更具體是第14天），測量血清磷酸鹽之水平。在一個實施方式中，當血清磷酸鹽水平係 ≥ 7 mg/dL時，將治療暫時地中斷直至血清磷酸鹽水平係 < 5.5 mg/dL，並然後在連續的基礎上用每日8 mg重新開始厄達替尼治療，具體是每日一次。

【0071】 在一個實施方式中，在進一步施用厄達替尼期間，可以根據表3管理血清磷酸鹽水平。

【0072】 本發明關於厄達替尼用於製造用於治療癌症患者的癌症的藥物之用途，其中該藥物包含以8 mg之量的厄達替尼，並且其中在連續的基礎上，該藥物係每日施用，具體是每日一次，其中監測癌症患者的血清磷酸鹽水平，並且當血清磷酸鹽水平係 < 7 mg/dL時，在連續的基礎上將每

日，具體是每日一次施用的藥物中的厄達替尼的量增加至9 mg。當血清磷酸鹽水平範圍從7 mg/dL至 ≤ 9 mg/dL並且7 mg/dL包括在內時，在連續的基礎上將每日（具體是每日一次）施用的厄達替尼增加至9 mg，而視需要開始與磷酸鹽結合劑（如例如司維拉姆）之同時治療。在一個實施方式中，開始與磷酸鹽結合劑（如例如司維拉姆）之同時治療。當血清磷酸鹽水平提高至 > 9 mg/dL時，將治療暫時地中斷，具體地將厄達替尼治療中斷直至血清磷酸鹽水平再次是 < 7 mg/dL，並且在血清磷酸鹽低於7 mg/dL時，將每日連續劑量調節至相同或低於每日劑量。在一個實施方式中，在厄達替尼治療的第一週期期間之治療日（具體是施用厄達替尼的第14天 ± 2 天，更具體是第14天），測量血清磷酸鹽之水平。在一個實施方式中，當血清磷酸鹽水平係 > 9 mg/dL時，將治療暫時地中斷直至血清磷酸鹽水平係 < 7 mg/dL，並然後在連續的基礎上用每日8 mg重新開始厄達替尼治療，具體是每日一次。

【0073】 在一個實施方式中，在進一步施用厄達替尼期間，可以根據表4管理血清磷酸鹽水平。

【0074】 本發明關於厄達替尼用於製造用於治療癌症患者的癌症之藥物之用途，其中該藥物包含以8 mg之量的厄達替尼，並且其中在連續的基礎上，該藥物係每日施用，具體是每日一次，其中監測癌症患者的血清磷酸鹽水平，並且監測由癌症患者顯示的通常與FGFR抑制劑關聯的或者特別地與厄達替尼關聯的早期發作毒性，並且當血清磷酸鹽水平係 < 5.5 mg/dL並且沒有顯示早期發作毒性時，在連續的基礎上將每日，具體是每日一次施用的藥物中的厄達替尼的量增加至9 mg。當血清磷酸鹽水平範圍從5.5 mg/dL至 < 7 mg/dL並且5.5 mg/dL包括在內並且沒有顯示早期發作毒性時，該患者保持每日8 mg連續治療。當血清磷酸鹽水平係 ≥ 7 mg/dL時，暫時地中斷治療，具體地將厄達替尼治療中斷直至血清磷酸鹽水平再次是 < 7 mg/dL，或者將每日連續劑量調節至 < 8 mg，具體地暫時地中斷治療、具體是直至血清磷酸鹽水平係 < 5.5 mg/dL。在一個實施方式中，在厄達替尼治療的第一週期期間之治療日（具體是施用厄達替尼的第14天 ± 2 天，更具體是第14天），測量血清磷酸鹽之水平。在一個實施方式中，當血清磷酸鹽

水平係 ≥ 7 mg/dL時，將治療暫時地中斷直至血清磷酸鹽水平係 < 5.5 mg/dL，並然後在連續的基礎上用每日8 mg重新開始厄達替尼治療，具體是每日一次。

【0075】 在一個實施方式中，在進一步施用厄達替尼期間，可以根據表3管理血清磷酸鹽水平。

【0076】 本發明關於厄達替尼用於製造用於治療癌症患者的癌症之藥物之用途，其中該藥物包含以8 mg之量的厄達替尼，並且其中在連續的基礎上，該藥物係每日施用，具體是每日一次，其中監測癌症患者的血清磷酸鹽水平，並且監測由癌症患者顯示的通常與FGFR抑制劑關聯的或者特別地與厄達替尼關聯的早期發作毒性，並且當血清磷酸鹽水平係 < 7 mg/dL並且沒有顯示早期發作毒性時，在連續的基礎上將每日，具體是每日一次施用的藥物中的厄達替尼的量增加至9 mg。當血清磷酸鹽水平範圍從7 mg/dL至 ≤ 9 mg/dL並且7 mg/dL包括在內並且沒有顯示早期發作毒性時，在連續的基礎上將每日（具體是每日一次）施用的厄達替尼增加至9 mg，而視需要開始與磷酸鹽結合劑（如例如司維拉姆）之同時治療。在一個實施方式中，開始與磷酸鹽結合劑（如例如司維拉姆）之同時治療。當血清磷酸鹽水平提高至 > 9 mg/dL時，將治療暫時地中斷，具體地將厄達替尼治療中斷直至血清磷酸鹽水平再次是 < 7 mg/dL，並且在血清磷酸鹽低於7 mg/dL時，將每日連續劑量調節至相同或低於每日劑量。在一個實施方式中，在厄達替尼治療的第一週期期間之治療日（具體是施用厄達替尼的第14天 ± 2 天，更具體是第14天），測量血清磷酸鹽之水平。在一個實施方式中，當血清磷酸鹽水平係 > 9 mg/dL時，將治療暫時地中斷直至血清磷酸鹽水平係 < 7 mg/dL，並然後在連續的基礎上用每日8 mg重新開始厄達替尼治療，具體是每日一次。

【0077】 在一個實施方式中，在進一步施用厄達替尼期間，可以根據表4管理血清磷酸鹽水平。

【0078】 本發明關於厄達替尼用於製造用於治療癌症患者的癌症的藥物之用途，其中該藥物包含以9 mg之量的厄達替尼，並且其中在連續的基礎上，該藥物係每日施用，具體是每日一次，其中在接受每日8 mg厄達

替尼治療時，當所述患者之血清磷酸鹽水平係 $< 5.5 \text{ mg/dL}$ 時，在連續的基礎上將該藥物施用至癌症患者，具體是每日一次。在一個實施方式中，在厄達替尼治療的第一週期期間之治療日（具體是施用厄達替尼的第14天 ± 2 天，更具體是第14天），測量血清磷酸鹽之水平。

【0079】 在一個實施方式中，在進一步施用厄達替尼期間，可以根據表3管理血清磷酸鹽水平。

【0080】 本發明關於厄達替尼用於製造用於治療癌症患者的癌症之藥物之用途，其中該藥物包含以 9 mg 之量的厄達替尼，並且其中在連續的基礎上，該藥物係每日施用，具體是每日一次，其中在接受每日 8 mg 厄達替尼治療時，當所述患者的血清磷酸鹽水平係 $< 7 \text{ mg/dL}$ 時，或者當血清磷酸鹽水平範圍從 7 mg/dL 至 $\leq 9 \text{ mg/dL}$ 並且 7 mg/dL 包括在內時，在連續的基礎上將該藥物施用至癌症患者，具體是每日一次。當血清磷酸鹽水平範圍從 7 mg/dL 至 $\leq 9 \text{ mg/dL}$ 並且 7 mg/dL 包括在內時，可以開始與磷酸鹽結合劑（如例如司維拉姆）之同時治療。在一個實施方式中，開始與磷酸鹽結合劑（如例如司維拉姆）之同時治療。在一個實施方式中，在厄達替尼治療的第一週期期間之治療日（具體是施用厄達替尼的第14天 ± 2 天，更具體是第14天），測量血清磷酸鹽之水平。

【0081】 在一個實施方式中，在進一步施用厄達替尼期間，可以根據表4管理血清磷酸鹽水平。

【0082】 本發明關於厄達替尼用於製造用於治療癌症患者的癌症之藥物之用途，其中該藥物包含以 9 mg 之量的厄達替尼，並且其中在連續的基礎上，該藥物係每日施用，具體是每日一次，其中在接受每日 8 mg 厄達替尼治療時，當所述患者的血清磷酸鹽水平係 $< 5.5 \text{ mg/dL}$ 並且沒有顯示早期發作毒性時，在連續的基礎上將該藥物施用至癌症患者，具體是每日一次。在一個實施方式中，在厄達替尼治療的第一週期期間之治療日（具體是施用厄達替尼的第14天 ± 2 天，更具體是第14天），測量血清磷酸鹽之水平。

【0083】 在一個實施方式中，在進一步施用厄達替尼期間，可以根據表3管理血清磷酸鹽水平。

【0084】 本發明關於厄達替尼用於製造用於治療癌症患者的癌症的藥物之用途，其中該藥物包含以9 mg之量的厄達替尼，並且其中在連續的基礎上，該藥物係每日施用，具體是每日一次，其中在接受每日8 mg厄達替尼治療時，當所述患者的血清磷酸鹽水平係 $< 7 \text{ mg/dL}$ 時或者當血清磷酸鹽水平範圍從 7 mg/dL 至 $\leq 9 \text{ mg/dL}$ 並且 7 mg/dL 包括在內並且沒有顯示早期發作毒性時，在連續的基礎上將該藥物施用至癌症患者，具體是每日一次。當血清磷酸鹽水平範圍從 7 mg/dL 至 $\leq 9 \text{ mg/dL}$ 並且 7 mg/dL 包括在內並且沒有顯示早期發作毒性時，可以開始與磷酸鹽結合劑（如例如司維拉姆）之同時治療。在一個實施方式中，開始與磷酸鹽結合劑（如例如司維拉姆）之同時治療。在一個實施方式中，在厄達替尼治療的第一週期期間之治療日（具體是施用厄達替尼的第 $14 \text{天} \pm 2 \text{天}$ ，更具體是第14天），測量血清磷酸鹽之水平。

【0085】 在一個實施方式中，在進一步施用厄達替尼期間，可以根據表4管理血清磷酸鹽水平。

【0086】 本發明關於將厄達替尼用於在癌症患者中用於治療癌症，其中在連續的基礎上將厄達替尼以每日8 mg之量施用，具體是每日一次，其中監測癌症患者中血清磷酸鹽水平，並且當血清磷酸鹽水平係 $< 5.5 \text{ mg/dL}$ 時，在連續的基礎上將每日，具體地每日一次施用的厄達替尼的量增加至9 mg。當血清磷酸鹽水平範圍從 5.5 mg/dL 至 $< 7 \text{ mg/dL}$ 並且 5.5 mg/dL 包括在內時，該患者保持每日8 mg連續治療。當血清磷酸鹽水平係 $\geq 7 \text{ mg/dL}$ 時，暫時地中斷治療，具體地將厄達替尼治療中斷直至血清磷酸鹽水平再次是 $< 7 \text{ mg/dL}$ ，或者將每日連續劑量調節至 $< 8 \text{ mg}$ ，具體地暫時地中斷治療、具體是直至血清磷酸鹽水平係 $< 5.5 \text{ mg/dL}$ 。在一個實施方式中，在厄達替尼治療的第一週期期間之治療日（具體是施用厄達替尼的第 $14 \text{天} \pm 2 \text{天}$ ，更具體是第14天），測量血清磷酸鹽之水平。在一個實施方式中，當血清磷酸鹽水平係 $\geq 7 \text{ mg/dL}$ 時，將治療暫時地中斷直至血清磷酸鹽水平係 $< 5.5 \text{ mg/dL}$ ，並然後在連續的基礎上用每日8 mg重新開始厄達替尼治療，具體是每日一次。

【0087】 在一個實施方式中，在進一步施用厄達替尼期間，可以根據表3管理血清磷酸鹽水平。

【0088】 本發明關於將厄達替尼用於在癌症患者中用於治療癌症，其中在連續的基礎上將厄達替尼以每日8 mg之量施用，具體是每日一次，其中監測癌症患者中血清磷酸鹽水平，並且當血清磷酸鹽水平係 $< 7 \text{ mg/dL}$ 時或當血清磷酸鹽水平範圍從 7 mg/dL 至 $\leq 9 \text{ mg/dL}$ 並且 7 mg/dL 包括在內時，在連續的基礎上將每日，具體地每日一次施用的厄達替尼的量增加至9 mg。當血清磷酸鹽水平範圍從 7 mg/dL 至 $\leq 9 \text{ mg/dL}$ 並且 7 mg/dL 包括在內時，可以開始與磷酸鹽結合劑（如例如司維拉姆）之同時治療。在一個實施方式中，開始與磷酸鹽結合劑（如例如司維拉姆）之同時治療。當血清磷酸鹽水平提高至 $> 9 \text{ mg/dL}$ 時，將治療暫時地中斷，具體地將厄達替尼治療中斷直至血清磷酸鹽水平再次是 $< 7 \text{ mg/dL}$ ，並且在血清磷酸鹽低於 7 mg/dL 時，將每日連續劑量調節至相同或低於每日劑量。在一個實施方式中，在厄達替尼治療的第一週期期間之治療日（具體是施用厄達替尼的第 $14 \text{天} \pm 2 \text{天}$ ，更具體是第14天），測量血清磷酸鹽之水平。在一個實施方式中，當血清磷酸鹽水平係 $> 9 \text{ mg/dL}$ 時，將治療暫時地中斷直至血清磷酸鹽水平係 $< 7 \text{ mg/dL}$ ，並然後在連續的基礎上用每日8 mg重新開始厄達替尼治療，具體是每日一次。

【0089】 在一個實施方式中，在進一步施用厄達替尼期間，可以根據表4管理血清磷酸鹽水平。

【0090】 本發明關於將厄達替尼用於治療癌症患者的癌症，其中在連續的基礎上以每日8 mg之量施用厄達替尼，具體是每日一次，其中監測癌症患者中的血清磷酸鹽水平，並監測由癌症患者顯示的通常與FGFR抑制劑關聯的或者特別地與厄達替尼關聯的早期發作毒性，並且當血清磷酸鹽水平係 $< 5.5 \text{ mg/dL}$ 並且沒有顯示早期發作毒性時，在連續的基礎上將每日施用（較佳的是每日一次）的厄達替尼的量增加至9 mg。當血清磷酸鹽水平範圍從 5.5 mg/dL 至 $< 7 \text{ mg/dL}$ 並且 5.5 mg/dL 包括在內並且沒有顯示早期發作毒性時，該患者保持每日8 mg連續治療。當血清磷酸鹽水平係 $\geq 7 \text{ mg/dL}$ 時，暫時地中斷治療，具體地將厄達替尼治療中斷直至血清磷酸鹽水平再

次是 $< 7 \text{ mg/dL}$ ，或者將每日連續劑量調節至 $< 8 \text{ mg}$ ，具體地暫時地中斷治療、具體是直至血清磷酸鹽水平係 $< 5.5 \text{ mg/dL}$ 。在一個實施方式中，在厄達替尼治療的第一週期期間之治療日（具體是施用厄達替尼的第14天 ± 2 天，更具體是第14天），測量血清磷酸鹽之水平。在一個實施方式中，當血清磷酸鹽水平係 $\geq 7 \text{ mg/dL}$ 時，將治療暫時地中斷直至血清磷酸鹽水平係 $< 5.5 \text{ mg/dL}$ ，並然後在連續的基礎上用每日 8 mg 重新開始厄達替尼治療，具體是每日一次。

【0091】 在一個實施方式中，在進一步施用厄達替尼期間，可以根據表3管理血清磷酸鹽水平。

【0092】 本發明關於將厄達替尼用於治療癌症患者的癌症，其中在連續的基礎上以每日 8 mg 之量施用厄達替尼，具體是每日一次，其中監測癌症患者中的血清磷酸鹽水平，並監測由癌症患者顯示的通常與FGFR抑制劑關聯的或者特別地與厄達替尼關聯的早期發作毒性，並且當血清磷酸鹽水平係 $< 7 \text{ mg/dL}$ 時或當血清磷酸鹽水平範圍從 7 mg/dL 至 $\leq 9 \text{ mg/dL}$ 並且 7 mg/dL 包括在內時，在連續的基礎上將每日施用（較佳的是每日一次）的厄達替尼的量增加至 9 mg 。當血清磷酸鹽水平範圍從 7 mg/dL 至 $\leq 9 \text{ mg/dL}$ 並且 7 mg/dL 包括在內時，可以開始與磷酸鹽結合劑（如例如司維拉姆）之同時治療。在一個實施方式中，開始與磷酸鹽結合劑（如例如司維拉姆）之同時治療。當血清磷酸鹽水平提高至 $> 9 \text{ mg/dL}$ 時，將治療暫時地中斷，具體地將厄達替尼治療中斷直至血清磷酸鹽水平再次是 $< 7 \text{ mg/dL}$ ，並且在血清磷酸鹽低於 7 mg/dL 時，將每日連續劑量調節至相同或低於每日劑量。在一個實施方式中，在厄達替尼治療的第一週期期間之治療日（具體是施用厄達替尼的第14天 ± 2 天，更具體是第14天），測量血清磷酸鹽之水平。在一個實施方式中，當血清磷酸鹽水平係 $> 9 \text{ mg/dL}$ 時，將治療暫時地中斷直至血清磷酸鹽水平係 $< 7 \text{ mg/dL}$ ，並然後在連續的基礎上用每日 8 mg 重新開始厄達替尼治療，具體是每日一次。

【0093】 在一個實施方式中，在進一步施用厄達替尼期間，可以根據表4管理血清磷酸鹽水平。

【0094】 本發明關於厄達替尼用於在治療癌症患者的癌症中使用，其中在連續的基礎上將厄達替尼以每日9 mg之量施用，具體是每日一次（在接受每日8 mg厄達替尼治療時，當所述患者的血清磷酸鹽水平係 < 5.5 mg/dL時，在連續的基礎上，具體是每日一次）。在一個實施方式中，在厄達替尼治療的第一週期期間之治療日（具體是施用厄達替尼的第14天 ± 2 天，更具體是第14天），測量血清磷酸鹽之水平。

【0095】 在一個實施方式中，在進一步施用厄達替尼期間，可以根據表3管理血清磷酸鹽水平。

【0096】 本發明關於厄達替尼用於在治療癌症患者的癌症中使用，其中在連續的基礎上將厄達替尼以每日9 mg之量施用，具體是每日一次（在接受每日8 mg厄達替尼治療時，當所述患者的血清磷酸鹽水平係 < 7 mg/dL時或當血清磷酸鹽水平範圍從7 mg/dL至 ≤ 9 mg/dL並且7 mg/dL包括在內時，在連續的基礎上，具體是每日一次）。當血清磷酸鹽水平範圍從7 mg/dL至 ≤ 9 mg/dL並且7 mg/dL包括在內時，可以開始與磷酸鹽結合劑（如例如司維拉姆）之同時治療。在一個實施方式中，開始與磷酸鹽結合劑（如例如司維拉姆）之同時治療。在一個實施方式中，在厄達替尼治療的第一週期期間之治療日（具體是施用厄達替尼的第14天 ± 2 天，更具體是第14天），測量血清磷酸鹽之水平。

【0097】 在一個實施方式中，在進一步施用厄達替尼期間，可以根據表4管理血清磷酸鹽水平。

【0098】 本發明關於厄達替尼用於在治療癌症患者之癌症中使用，其中在連續的基礎上將厄達替尼以每日9 mg之量施用，具體是每日一次（在接受每日8 mg厄達替尼治療時，當所述患者的血清磷酸鹽水平係 < 5.5 mg/dL並且沒有顯示早期發作毒性時，在連續的基礎上，具體是每日一次）。在一個實施方式中，在厄達替尼治療的第一週期期間之治療日（具體是施用厄達替尼的第14天 ± 2 天，更具體是第14天），測量血清磷酸鹽之水平。

【0099】 在一個實施方式中，在進一步施用厄達替尼期間，可以根據表3管理血清磷酸鹽水平。

【0100】 本發明關於厄達替尼用於在治療癌症患者之癌症中使用，其中在連續的基礎上將厄達替尼以每日9 mg之量施用，具體是每日一次（在接受每日8 mg厄達替尼治療時，當所述患者之血清磷酸鹽水平係 $<7\text{ mg/dL}$ 時或當血清磷酸鹽水平範圍從 7 mg/dL 至 $\leq 9\text{ mg/dL}$ 並且 7 mg/dL 包括在內並且沒有顯示早期發作毒性時，在連續的基礎上，具體是每日一次）。當血清磷酸鹽水平範圍從 7 mg/dL 至 $\leq 9\text{ mg/dL}$ 並且 7 mg/dL 包括在內並且沒有顯示早期發作毒性時，可以開始與磷酸鹽結合劑（如例如司維拉姆）之同時治療。在一個實施方式中，開始與磷酸鹽結合劑（如例如司維拉姆）之同時治療。在一個實施方式中，在厄達替尼治療的第一週期期間之治療日（具體是施用厄達替尼的第 $14\text{天} \pm 2\text{天}$ ，更具體是第14天），測量血清磷酸鹽之水平。

【0101】 在一個實施方式中，在進一步施用厄達替尼期間，可以根據表4管理血清磷酸鹽水平。

【0102】 在本發明的實施方式中，當達到厄達替尼血漿濃度和血清磷酸鹽的穩態水平時，評估血清磷酸鹽水平（以確定厄達替尼的量是否可以從每日8 mg增加至每日9 mg）。

【0103】 在本發明的實施方式中，在厄達替尼治療的第一週期期間之治療日，具體是厄達替尼治療的大約第 $14\text{天} \pm 2\text{天}$ 、具體是在厄達替尼治療的第14天（厄達替尼治療的週期1的第14天），評估血清磷酸鹽水平以確定是否可以將厄達替尼的量從每日8 mg增加至每日9 mg。在一個實施方式中，週期係21天。在一個實施方式中，週期係28天。

【0104】 如本文提及的厄達替尼的每日量可以經由一種藥物組成物或經由多於一種藥物組成物來施用。如本文提及的藥物可以包含一種藥物組成物或多於一種藥物組成物。在一個實施方式中，8 mg劑量的厄達替尼可以作為2種配置品施用，具體是2種片劑，每種包含4 mg之厄達替尼。在一個實施方式中，9 mg劑量的厄達替尼可以作為3種配置品施用，具體是3種片劑，每種包含3 mg之厄達替尼。

【0105】 本發明關於用於治療癌症之方法，該方法包括

a) 在連續的基礎上向有需要之受試者，具體是癌症患者，每日施用8 mg之厄達替尼，具體是每日一次；

b) 在厄達替尼治療的第一週期期間之治療日測量該受試者之血清磷酸鹽水平，具體是在施用厄達替尼的第14天 $\pm$ 2天，更具體是在施用厄達替尼的第14天；

c-1) 當血清磷酸鹽水平係 < 5.5 mg/dL時，在連續的基礎上以每日9 mg之量施用厄達替尼，具體是每日一次；

c-2) 當血清磷酸鹽水平範圍從5.5 mg/dL至 < 7 mg/dL並且5.5 mg/dL包括在內時，在連續的基礎上以每日8 mg之量進一步施用厄達替尼，具體是每日一次；

c-3) 當血清磷酸鹽水平係 ≥ 7 mg/dL時，將厄達替尼治療暫時地中斷直至血清磷酸鹽水平係 < 5.5 mg/dL，並然後在連續的基礎上用每日8 mg重新開始厄達替尼治療，具體是每日一次。

【0106】 在一個實施方式中，在進一步施用厄達替尼期間，可以根據表3管理血清磷酸鹽水平。

【0107】 本發明關於用於治療癌症之方法，該方法包括

a) 在連續的基礎上向有需要之受試者，具體是癌症患者，每日施用8 mg之厄達替尼，具體是每日一次；

b) 在厄達替尼治療的第一週期期間之治療日測量該受試者之血清磷酸鹽水平，具體是在施用厄達替尼的第14天 $\pm$ 2天，更具體是在施用厄達替尼的第14天；

c-1) 當血清磷酸鹽水平係 < 7 mg/dL時或當血清磷酸鹽水平範圍從7 mg/dL至 ≤ 9 mg/dL並且7 mg/dL包括在內時，在連續的基礎上以每日9 mg之量施用厄達替尼，具體是每日一次；並且當血清磷酸鹽水平範圍從7 mg/dL至 ≤ 9 mg/dL並且7 mg/dL包括在內時，視需要開始與磷酸鹽結合劑（如例如司維拉姆）的同時治療；

c-2) 當血清磷酸鹽水平係 > 9 mg/dL時，將厄達替尼治療暫時地中斷直至血清磷酸鹽水平係 < 7 mg/dL，並然後在連續的基礎上用每日8 mg重新開始厄達替尼治療，具體是每日一次。

【0108】 在一個實施方式中，在進一步施用厄達替尼期間，可以根據表4管理血清磷酸鹽水平。

【0109】 本發明關於用於治療癌症之方法，該方法包括

a) 在連續的基礎上向有需要之受試者，具體是癌症患者，每日施用8 mg之厄達替尼，具體是每日一次；

b) 在厄達替尼治療的第一週期期間之治療日測量該受試者之血清磷酸鹽水平，具體是在施用厄達替尼的第14天 $\pm$ 2天，更具體是在施用厄達替尼的第14天；

c-1) 當血清磷酸鹽水平係 < 5.5 mg/dL並且沒有顯示早期發作毒性時，在連續的基礎上以每日9 mg之量施用厄達替尼，具體是每日一次；

c-2) 當血清磷酸鹽水平範圍從5.5 mg/dL至 < 7 mg/dL並且5.5 mg/dL包括在內並且沒有顯示早期發作毒性時，在連續的基礎上以每日8 mg之量進一步施用厄達替尼，具體是每日一次；

c-3) 當血清磷酸鹽水平係 ≥ 7 mg/dL並且沒有顯示早期發作毒性時，將厄達替尼治療暫時地中斷直至血清磷酸鹽水平係 < 5.5 mg/dL，並然後在連續的基礎上用每日8 mg重新開始厄達替尼治療，具體是每日一次。

【0110】 在一個實施方式中，在進一步施用厄達替尼期間，可以根據表3管理血清磷酸鹽水平。

【0111】 本發明關於用於治療癌症之方法，該方法包括

a) 在連續的基礎上向有需要之受試者，具體是癌症患者，每日施用8 mg之厄達替尼，具體是每日一次；

b) 在厄達替尼治療的第一週期期間之治療日測量該受試者之血清磷酸鹽水平，具體是在施用厄達替尼的第14天 $\pm$ 2天，更具體是在施用厄達替尼的第14天；

c-1) 當血清磷酸鹽水平係 < 7 mg/dL並且沒有顯示早期發作毒性時、或當血清磷酸鹽水平範圍從7 mg/dL至 ≤ 9 mg/dL並且7 mg/dL包括在內並且沒有顯示早期發作毒性時，在連續的基礎上以每日9 mg之量施用厄達替尼，具體是每日一次；並且當血清磷酸鹽水平範圍從7 mg/dL至 ≤ 9 mg/dL

並且7 mg/dL包括在內時，視需要開始與磷酸鹽結合劑（如例如司維拉姆）的同時治療；

c-2) 當血清磷酸鹽水平係 > 9 mg/dL並且沒有顯示早期發作毒性時，將厄達替尼治療暫時地中斷直至血清磷酸鹽水平係 < 7 mg/dL，並然後在連續的基礎上用每日8 mg重新開始厄達替尼治療，具體是每日一次。

【0112】 在一個實施方式中，在進一步施用厄達替尼期間，可以根據表4管理血清磷酸鹽水平。

【0113】 本發明關於厄達替尼用於製造用於治療癌症患者的癌症的藥物之用途，其中

a) 該藥物包含以8 mg之量的厄達替尼，並且其中在連續的基礎上每日施用該藥物，具體是每日一次；

b) 在厄達替尼治療的第一週期期間之治療日測量該患者的血清磷酸鹽水平，具體是在施用厄達替尼的第14天 $\pm$ 2天，更具體是在第14天；

c-1) 當血清磷酸鹽水平係 < 5.5 mg/dL時，在連續的基礎上將用於每日，具體是每日一次施用的藥物中的厄達替尼的量增加至9 mg；

c-2) 當血清磷酸鹽水平範圍從5.5 mg/dL至 < 7 mg/dL並且5.5 mg/dL包括在內時，該患者保持每日8 mg連續治療，具體是每日一次；

c-3) 當血清磷酸鹽水平係 ≥ 7 mg/dL時，將厄達替尼治療暫時地中斷直至血清磷酸鹽水平係 < 5.5 mg/dL，並然後在連續的基礎上用每日8 mg重新開始厄達替尼治療，具體是每日一次。

【0114】 在一個實施方式中，在進一步施用厄達替尼期間，可以根據表3管理血清磷酸鹽水平。

【0115】 本發明關於厄達替尼用於製造用於治療癌症患者的癌症的藥物之用途，其中

a) 該藥物包含以8 mg之量的厄達替尼，並且其中在連續的基礎上每日施用該藥物，具體是每日一次；

b) 在厄達替尼治療的第一週期期間之治療日測量該患者的血清磷酸鹽水平，具體是在施用厄達替尼的第14天 $\pm$ 2天，更具體是在第14天；

c-1) 當血清磷酸鹽水平係 $< 7 \text{ mg/dL}$ 時或當血清磷酸鹽水平範圍從 7 mg/dL 至 $\leq 9 \text{ mg/dL}$ 並且 7 mg/dL 包括在內時，在連續的基礎上將用於每日，具體是每日一次施用的藥物中的厄達替尼的量增加至 9 mg ；並且當血清磷酸鹽水平範圍從 7 mg/dL 至 $\leq 9 \text{ mg/dL}$ 並且 7 mg/dL 包括在內時，視需要開始與磷酸鹽結合劑（如例如司維拉姆）的同時治療；

c-2) 當血清磷酸鹽水平係 $> 9 \text{ mg/dL}$ 時，將厄達替尼治療暫時地中斷直至血清磷酸鹽水平係 $< 7 \text{ mg/dL}$ ，並然後在連續的基礎上用每日 8 mg 重新開始厄達替尼治療，具體是每日一次。

【0116】 在一個實施方式中，在進一步施用厄達替尼期間，可以根據表4管理血清磷酸鹽水平。

【0117】 本發明關於厄達替尼用於製造用於治療癌症患者的癌症的藥物之用途，其中

a) 該藥物包含以 8 mg 之量的厄達替尼，並且其中在連續的基礎上每日施用該藥物，具體是每日一次；

b) 在厄達替尼治療的第一週期期間之治療日測量該患者的血清磷酸鹽水平，具體是在施用厄達替尼的第 $14 \text{ 天} \pm 2 \text{ 天}$ ，更具體是在第 14 天 ；

c-1) 當血清磷酸鹽水平係 $< 5.5 \text{ mg/dL}$ 並且沒有顯示早期發作毒性時，在連續的基礎上將用於每日，具體是每日一次施用的藥物中的厄達替尼的量增加至 9 mg ；

c-2) 當血清磷酸鹽水平範圍從 5.5 mg/dL 至 $< 7 \text{ mg/dL}$ 並且 5.5 mg/dL 包括在內，並且沒有顯示早期發作毒性時，該患者保持每日 8 mg 連續治療，具體是每日一次；

c-3) 當血清磷酸鹽水平係 $\geq 7 \text{ mg/dL}$ 並且沒有顯示早期發作毒性時，將厄達替尼治療暫時地中斷直至血清磷酸鹽水平係 $< 5.5 \text{ mg/dL}$ ，並然後在連續的基礎上用每日 8 mg 重新開始厄達替尼治療，具體是每日一次。

【0118】 在一個實施方式中，在進一步施用厄達替尼期間，可以根據表3管理血清磷酸鹽水平。

【0119】 本發明關於厄達替尼用於製造用於治療癌症患者的癌症的藥物之用途，其中

a) 該藥物包含以8 mg之量的厄達替尼，並且其中在連續的基礎上每日施用該藥物，具體是每日一次；

b) 在厄達替尼治療的第一週期期間之治療日測量該患者的血清磷酸鹽水平，具體是在施用厄達替尼的第14天 $\pm$ 2天，更具體是在第14天；

c-1) 當血清磷酸鹽水平係 < 7 mg/dL並且沒有顯示早期發作毒性時、或者當血清磷酸鹽水平範圍從7 mg/dL至 ≤ 9 mg/dL並且7 mg/dL包括在內並且沒有顯示早期發作毒性時，在連續的基礎上將用於每日，具體是每日一次施用的藥物中的厄達替尼的量增加至9 mg；並且當血清磷酸鹽水平範圍從7 mg/dL至 ≤ 9 mg/dL並且7 mg/dL包括在內時，視需要開始與磷酸鹽結合劑（如例如司維拉姆）的同時治療；

c-2) 當血清磷酸鹽水平係 > 9 mg/dL並且沒有顯示早期發作毒性時，將厄達替尼治療暫時地中斷直至血清磷酸鹽水平係 < 7 mg/dL，並然後在連續的基礎上用每日8 mg重新開始厄達替尼治療，具體是每日一次。

【0120】 在一個實施方式中，在進一步施用厄達替尼期間，可以根據表4管理血清磷酸鹽水平。

【0121】 本發明關於將厄達替尼用於在癌症患者中用於治療癌症，其中

a) 在連續的基礎上以每日8 mg之量施用厄達替尼，具體是每日一次；

b) 在厄達替尼治療的第一週期期間之治療日測量該患者的血清磷酸鹽水平，具體是在施用厄達替尼的第14天 $\pm$ 2天，更具體是在第14天；

c-1) 當血清磷酸鹽水平係 < 5.5 mg/dL時，在連續的基礎上以每日9 mg之量施用厄達替尼，具體是每日一次；

c-2) 當血清磷酸鹽水平範圍從5.5 mg/dL至 < 7 mg/dL並且5.5 mg/dL包括在內時，在連續的基礎上以每日8 mg之量進一步施用厄達替尼，具體是每日一次；

c-3) 當血清磷酸鹽水平係 ≥ 7 mg/dL時，將厄達替尼治療暫時地中斷直至血清磷酸鹽水平係 < 5.5 mg/dL，並然後在連續的基礎上用每日8 mg重新開始厄達替尼治療，具體是每日一次。

【0122】 在一個實施方式中，在進一步施用厄達替尼期間，可以根據表3管理血清磷酸鹽水平。

【0123】 本發明關於將厄達替尼用於在癌症患者中用於治療癌症，其中

- a) 在連續的基礎上以每日8 mg之量施用厄達替尼，具體是每日一次；
- b) 在厄達替尼治療的第一週期期間之治療日測量該患者的血清磷酸鹽水平，具體是在施用厄達替尼的第14天 $\pm$ 2天，更具體是在第14天；

c-1) 當血清磷酸鹽水平係 < 7 mg/dL時或當血清磷酸鹽水平範圍從7 mg/dL至 ≤ 9 mg/dL並且7 mg/dL包括在內時，在連續的基礎上以每日9 mg之量施用厄達替尼，具體是每日一次；並且當血清磷酸鹽水平範圍從7 mg/dL至 ≤ 9 mg/dL並且7 mg/dL包括在內時，視需要開始與磷酸鹽結合劑（如例如司維拉姆）的同時治療；

c-2) 當血清磷酸鹽水平係 > 9 mg/dL時，將厄達替尼治療暫時地中斷直至血清磷酸鹽水平係 < 7 mg/dL，並然後在連續的基礎上用每日8 mg重新開始厄達替尼治療，具體是每日一次。

【0124】 在一個實施方式中，在進一步施用厄達替尼期間，可以根據表4管理血清磷酸鹽水平。

【0125】 本發明關於將厄達替尼用於在癌症患者中用於治療癌症，其中

- a) 在連續的基礎上以每日8 mg之量施用厄達替尼，具體是每日一次；
- b) 在厄達替尼治療的第一週期期間之治療日測量該患者的血清磷酸鹽水平，具體是在施用厄達替尼的第14天 $\pm$ 2天，更具體是在第14天；

c-1) 當血清磷酸鹽水平係 < 5.5 mg/dL並且沒有顯示早期發作毒性時，在連續的基礎上以每日9 mg之量施用厄達替尼，具體是每日一次；

c-2) 當血清磷酸鹽水平範圍從5.5 mg/dL至 < 7 mg/dL並且5.5 mg/dL包括在內並且沒有顯示早期發作毒性時，在連續的基礎上以每日8 mg之量進一步施用厄達替尼，具體是每日一次；

c-3) 當血清磷酸鹽水平係 ≥ 7 mg/dL並且沒有顯示早期發作毒性時，將厄達替尼治療暫時地中斷直至血清磷酸鹽水平係 < 5.5 mg/dL，並然後在連續的基礎上用每日8 mg重新開始厄達替尼治療，具體是每日一次。

【0126】 在一個實施方式中，在進一步施用厄達替尼期間，可以根據表3管理血清磷酸鹽水平。

【0127】 本發明關於將厄達替尼用於在癌症患者中用於治療癌症，其中

- a) 在連續的基礎上以每日8 mg之量施用厄達替尼，具體是每日一次；
- b) 在厄達替尼治療的第一週期期間之治療日測量該患者的血清磷酸鹽水平，具體是在施用厄達替尼的第14天 ± 2 天，更具體是在第14天；

c-1) 當血清磷酸鹽水平係 < 7 mg/dL並且沒有顯示早期發作毒性時、或當血清磷酸鹽水平範圍從7 mg/dL至 ≤ 9 mg/dL並且7 mg/dL包括在內並且沒有顯示早期發作毒性時，在連續的基礎上以每日9 mg之量施用厄達替尼，具體是每日一次；並且當血清磷酸鹽水平範圍從7 mg/dL至 ≤ 9 mg/dL並且7 mg/dL包括在內時，視需要開始與磷酸鹽結合劑（如例如司維拉姆）的同時治療；

c-2) 當血清磷酸鹽水平係 > 9 mg/dL並且沒有顯示早期發作毒性時，將厄達替尼治療暫時地中斷直至血清磷酸鹽水平係 < 7 mg/dL，並然後在連續的基礎上用每日8 mg重新開始厄達替尼治療，具體是每日一次。

【0128】 在一個實施方式中，在進一步施用厄達替尼期間，可以根據表4管理血清磷酸鹽水平。

【0129】 應當理解的是，如本文所述之治療方法和用途係基於磷酸鹽水平作為藥效標誌物，但是可以基於毒性對其進行修飾或終止。在一個實施方式中，治療或用途如表1所述之進行修飾或終止。

【0130】 [表1]：基於毒性的厄達替尼劑量修飾。

毒性等級	行動	解決不良事件後的劑量修飾
1	無	繼續相同劑量
2	無或考慮中斷	如果中斷，必要時以相同的劑量或較低的1劑量重新開始

3	中斷藥物	取決於恢復情況，以較低的1或2劑量重新開始或停藥。
4	中斷藥物	停藥

【0131】 如果中斷厄達替尼，具體是由於藥物相關毒性而連續中斷1週或更長時間，則可以在從毒性恢復後以相同劑量水平或第一降低的劑量水平再次引入。在一個實施方式中，厄達替尼劑量減少水平係如在表2中所述。第二劑量減少可以在第二次出現藥物相關毒性之後實施，具體地如表2中所述。

【0132】 [表2]：厄達替尼劑量減少水平

分類	沒有上調	具有上調
	劑量	劑量
起始劑量	8 mg	8 mg
上調	無	9 mg
第 1 次劑量減少	6 mg	8 mg
第 2 次劑量減少	5 mg	6 mg
第 3 次劑量減少	4 mg	5 mg
第 4 次劑量減少	終止	4 mg
第 5 次劑量減少		終止

【0133】 應該理解的是，如果停止用厄達替尼治療或施用，例如如果厄達替尼必須維持超過28天才能發生藥物相關的不良事件，而該藥物相關的不良事件不能達到可接受的水平（≤ 1級或回到非血液學毒性的基線），當在患者從治療中獲益時由醫師決定繼續治療，並且醫師可以證明用厄他替尼繼續治療符合患者的最佳利益。如果厄達替尼的劑量減少，而不良事件（此劑量減少的原因）已經完全消除，那麼如果患者從治療中獲益，則可以將劑量重新升高到更高的水平，並且醫師可以證明厄達替尼之劑量再升高符合患者之最佳利益。

【0134】 應該理解的是，向患有任何毒性程度之患者（1級至4級）應在適用的情況下提供對症治療。

【0135】 在一個實施方式中，如果如本文所述中斷用厄達替尼治療，並且監測血清磷酸鹽水平直至它們恢復至指定水平，則至少每週進行血清磷酸鹽的評估。

【0136】 在一個實施方式中，如果對於高磷酸鹽血症如本文所述中斷用厄他替尼治療，則中斷時間為約7天，具體是7天。

【0137】 應該理解的是，當血清磷酸鹽水平測量為藥物標誌物用於確定上調厄達替尼的8 mg起始劑量時，具體地在厄達替尼治療的第一週期間之治療日（具體是在施用厄達替尼的第14±2天、更具體是在第14天）測量，可以在厄達替尼治療期間進一步監測磷酸鹽水平。在一個實施方式中，如表3中描述進行血清磷酸鹽水平的臨床管理。

【0138】 [表3]：血清磷酸鹽升高之管理指南

血清磷酸鹽水平	厄達替尼管理
< 5.5 mg/dL	繼續厄達替尼施用
5.5-6.9 mg/dL	繼續厄達替尼施用
7.0-9.0 mg/dL	維持厄達替尼施用直至血清磷酸鹽水平返回至 < 5.5 mg/dL。 在相同劑量水平重新開始治療。 如果臨床指示，可以實施劑量減少。
> 9.0 mg/dL	維持厄達替尼治療直至血清磷酸鹽水平返回至 < 5.5 mg/dL。 如臨床指示的較低劑量（例如第一降低的劑量水平或第二降低的劑量水平）重新開始治療。
> 10.0 mg/dL 和/或自基線腎功能的顯著改變和/或 3 級低血鈣症	厄達替尼應該永久地停藥，但如果受試者有臨床獲益並且重新開始藥物對受試者最有利，則可以以較低劑量重新導入。

【0139】 在一個實施方式中，如表 4 中描述進行血清磷酸鹽水平的臨床管理。

【0140】 [表 4]：血清磷酸鹽升高之管理指南

血清磷酸鹽水平	厄達替尼管理
< 5.5 mg/dL	繼續厄達替尼施用
5.5-6.9 mg/dL	繼續厄達替尼施用
7.0-9.0 mg/dL	繼續厄達替尼治療。 如果臨床指示，可以實施劑量減少。
> 9.0 mg/dL-10	維持厄達替尼治療直至血清磷酸鹽水平返回至 <

mg/dL	7.0 mg/dL（建議每週測試）。 在相同劑量水平重新開始治療。 如果臨床指示，可以實施劑量減少。
> 10.0 mg/dL	維持厄達替尼治療直至血清磷酸鹽水平返回至 < 7.0 mg/dL（建議每週測試）。 如臨床指示的較低劑量（例如第一降低的劑量水平或第二降低的劑量水平）重新開始治療。 如果高磷酸鹽血症（ ≥ 10 mg/dL）持續 > 2 週，則應該永久地停止厄達替尼。
基線腎功能或 3 級低血鈣症的顯著改變	厄達替尼應該永久地停藥，但如果受試者有臨床獲益並且重新開始藥物對受試者最有利，則可以以較低劑量重新導入。

【0141】 應該理解的是，對於管理提高的磷酸鹽，可以要求限制每日磷酸鹽的攝入。

【0142】 應該理解的是，為了管理提高的磷酸鹽，患者可能不得不與磷酸鹽結合劑（如例如磷酸司維拉姆）同時服用。

【0143】 根據實體瘤響應評估標準（RECIST）1.1 版進行本文報導的腫瘤響應評估。

【0144】 本發明還關於含有厄達替尼配置品和書面資訊（例如患者小冊子，如本文所述之給藥方案）的包裝。

【0145】 在一個實施方式中，本文提及的癌症係由FGFR激酶介導的癌症。

【0146】 在一個實施方式中，該癌症係膀胱癌。

【0147】 在一個實施方式中，該癌症係肝細胞癌。

【0148】 在一個實施方式中，該癌症係鱗狀細胞癌。

【0149】 在一個實施方式中，該癌症係鱗狀NSCLC（非小細胞肺癌（non-small cell lung cancer）），具體是具有選擇FGFR遺傳改變的鱗狀NSCLC（非小細胞肺癌（non-small cell lung carcinoma）），具體是在患有具有選擇FGFR遺傳改變的鱗狀NSCLC（非小細胞肺癌）之患者（在護理療法標準復發後）中治療癌症。

【0150】 在一個實施方式中，該癌症係具有FGF19擴增或過表現的肝細胞癌。

【0151】 在一個實施方式中，該癌症係膽管癌，具體是晚期或轉移性膽管癌。

【0152】 在一個實施方式中，該癌症係尿路上皮癌。

【0153】 在一個實施方式中，該癌症係轉移性或不可手術切除的尿路上皮癌。

【0154】 在一個實施方式中，該癌症係具有選擇的FGFR基因改變的晚期尿路上皮癌，具體是在患有具有選擇的FGFR基因改變的晚期尿路上皮癌之患者中治療癌症，該患者在一次先前治療上或之後進展。

【0155】 在一個實施方式中，該癌症係肺癌，具體地非小細胞肺癌。

【0156】 在一個實施方式中，該癌症選自腺樣囊性癌、黏液表皮樣癌、濾泡性甲狀腺癌、乳癌、尤文（Ewing）肉瘤、小圓細胞骨腫瘤、滑膜肉瘤、多形性神經膠質母細胞瘤、毛狀星細胞瘤、肺癌、腎明亮細胞癌、膀胱癌、前列腺癌、卵巢癌、結腸直腸癌。

【0157】 在一個實施方式中，該癌症係多發性骨髓瘤，具體是t(4;14)易位陽性多發性骨髓瘤。

【0158】 在一個實施方式中，該癌症係非肌層浸潤性膀胱癌，具體是具有FGFR遺傳改變（例如，易位、融合和/或突變）的非肌層浸潤性膀胱癌。

【0159】 在一個實施方式中，該癌症係食道癌或頭頸癌。

【0160】 在一個實施方式中，該癌症係胃癌。

【0161】 在一個實施方式中，本文提及的癌症係具有FGFR遺傳改變（例如易位、融合和/或突變）的癌症，具體是具有FGFR遺傳改變（例如易位、融合和/或突變）的對厄達替尼敏感的癌症，例如具有FGFR遺傳改變（例如易位、融合和/或突變）的膀胱癌、或具有FGFR遺傳改變（例如易位、融合和/或突變）的尿路上皮癌、或具有FGFR遺傳改變（例如易位、融合和/或突變）的轉移性或不可手術切除的尿路上皮癌、或具有FGFR遺傳改變（例如易位、融合和/或突變）的膽管癌、或具有FGFR遺傳改變（例如易位、融合和/或突變）的晚期或轉移性膽管癌。

【0162】 在一個實施方式中，本文提及的癌症係具有選自以下的改變的癌症：融合FGFR3:TACC3 v1；FGFR3:TACC3 v3；FGFR3:TACC3內含子；

FGFR3:BAIAP2L1 ; FGFR2:AFF3 ; FGFR2:BICC1 ; FGFR2:CASP7 ; FGFR2:CCDC6和FGFR2:OFD1。

【0163】 在一個實施方式中，本文提及的癌症係具有FGFR3-TACC3融合或易位的癌症，例如具有FGFR3-TACC3易位的膀胱癌、或具有FGFR3-TACC3易位的尿路上皮癌、或具有FGFR3-TACC3易位的轉移性或不可手術切除的尿路上皮癌。

【0164】 在一個實施方式中，本文提及的癌症係具有選自以下的FGFR3基因突變的改變的癌症：FGFR3 R248C、FGFR3 S249C、FGFR3 G370C、FGFR3 Y373C。

【0165】 在一個實施方式中，本文提及的癌症係具有至少一種以下FGFR3基因突變的膀胱癌或尿路上皮癌或轉移性或不可手術切除的尿路上皮癌：FGFR3 R248C、FGFR3 S249C、FGFR3 G370C、FGFR3 Y373C。

【0166】 在一個實施方式中，如本文提及的在有需要之受試者（具體是癌症患者）中治療癌症之用途或方法係用於或治療患有轉移性或不可手術切除的尿路上皮癌之患者，該患者的腫瘤具有選擇的FGFR遺傳改變，該患者在先前全身化療的至少一線期間或之後失敗，或在新輔助化療或輔助化療的12個月內失敗，或未經化療但不適用於順鉑。

【0167】 在一個實施方式中，如本文提及的在有需要之受試者（具體是癌症患者）中治療癌症之用途或方法係用於或治療患有管腔簇I亞型尿路上皮癌之患者。

【0168】 在一個實施方式中，將厄達替尼作為藥學上可接受的鹽施用。

【0169】 在較佳的實施方式中，施用厄達替尼（鹼）。

【0170】 在一個實施方式中，將厄達替尼以相當於8 mg鹼當量或相當於9 mg鹼當量的量作為藥學上可接受的鹽施用。

【0171】 該鹽可以藉由例如將厄達替尼與合適的酸在合適的溶劑中反應來製備。

【0172】 酸加成鹽可以與酸（無機酸和有機酸兩者）形成。酸加成鹽的實例包括與選自由下項組成之群組之酸形成的鹽：乙酸、鹽酸、氫碘酸、

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

【0173】 在一個實施方式中，將厄達替尼以溶劑化物的形式施用。如本文使用，術語「溶劑化物」係指厄達替尼與一種或多種溶劑分子之物理締合。這種物理締合涉及不同程度的離子和共價鍵合，包括氫鍵鍵合。在某些情況下，溶劑化物將能夠分離，例如，當一個或多個溶劑分子併入結晶固體的晶格時。術語「溶劑化物」旨在涵蓋溶液相和可分離的溶劑化物這兩者。可以形成溶劑化物的溶劑的非限制性實例包括水、異丙醇、乙醇、甲醇、DMSO、乙酸乙酯、乙酸或乙醇胺等。

【0174】 溶劑化物在藥物化學中是熟知的。它們對於製備物質的過程（例如關於它們的純化）、物質的儲存（例如其穩定性）和物質處理的容易性係重要的，並且通常作為化學合成的分離或純化階段的一部分形成。熟悉該項技術者可以借助於標準的和長期使用的技術確定水合物或其他溶劑化物是否已經藉由用於製備給定化合物的分離條件或純化條件而形成。此類技術的實例包括熱重量分析（TGA）、差示掃描量熱法（DSC）、X射線結晶學（例如單晶X射線結晶學或X射線粉末繞射）和固態NMR（SS-NMR，也稱為魔角旋轉NMR或MAS-NMR）。此類技術與NMR、IR、HPLC和MS一樣，係熟練的化學家的標準分析工具包的一部分。可替代地，技術人員可以使用結晶條件有意地形成溶劑化物，該等結晶條件包括特定溶劑化物所需的一定量的溶劑。此後，上述標準方法可以用於確定溶劑化物是否已形成。還涵蓋任何複合物（例如與如環糊精的化合物的包合複合物或籠形包合物、或與金屬的複合物）。

【0175】 在一個實施方式中，如本文使用的治療週期係28天週期。

【0176】 在一個實施方式中，如本文所述之需要厄達替尼治療之患者（具體是癌症患者）或受試者係人類。

【0177】 在本發明的一個方面中，如上文所定義的癌症患者或有需要之受試者或在上文描述的實施方式中的癌症患者或有需要之受試者係高風險患者，具體是患有轉移性或不可手術切除的尿路上皮癌的高風險患者，具體是具有選擇的FGFR遺傳改變（FGFR易位或突變）的轉移性或不可手術切除的尿路上皮癌，具體是如本文所定義的FGFR遺傳改變。高風險患者係滿足以下一個或多個標準之患者：年齡 ≥ 75 歲；ECOG PS 2；血紅蛋白 < 10 g/dL；內臟轉移，具體是肝、肺和/或骨的轉移；以及2個或3個貝爾蒙特（Bellmont）風險因素。在一個實施方式中，該血紅蛋白水平係在全血中測量的。在一個實施方式中，該高風險患者係年齡 ≥ 75 歲之患者。在一個實施方式中，該高風險患者係具有內臟轉移，具體是肝、肺和/或骨的轉移之患者。在一個實施方式中，該高風險患者係滿足至少兩個以下標準之患者：年齡 ≥ 75 歲；ECOG PS 2；血紅蛋白 < 10 g/dL；內臟轉移，具體是肝、肺和/或骨的轉移；以及2個或3個貝爾蒙特風險因素。在一個實施方式中，該高風險患者係年齡 ≥ 75 歲且具有內臟轉移，具體是肝、肺和/或骨的轉移之患者。

【0178】 在一個實施方式中，該高風險患者係年齡 ≥ 75 歲且暴露於厄達替尼（根據如本文揭露的給藥方案）後的客觀緩解率係至少40%，具體是約40%、係約41%、係約42%、係約43%、係約44%、係約45%、係約46%、係約47%、係約48%、係約49%、係約50%之患者。具體地，該客觀緩解率範圍從40%至50%。

【0179】 在一個實施方式中，該高風險患者係年齡 ≥ 75 歲且暴露於厄達替尼（根據如本文揭露的給藥方案）後的中位響應持續時間係至少8個月、或至少9個月、或至少10個月、或至少11個月、或至少12個月或至少13個月之患者。

【0180】 在一個實施方式中，該高風險患者係年齡 ≥ 75 歲且暴露於厄達替尼（根據如本文揭露的給藥方案）後的無進展生存期係至少5個月之患者。

【0181】 在一個實施方式中，該高風險患者係年齡 ≥ 75 歲且暴露於厄達替尼（根據如本文揭露的給藥方案）後的總體生存期係至少13個月或至少14個月之患者。

【0182】 在一個實施方式中，該高風險患者係具有內臟轉移（具體是肝、肺和/或骨的轉移）且暴露於厄達替尼（根據如本文揭露的給藥方案）後的客觀緩解率係至少30%，具體是約30%、係約31%、係約32%、係約33%、係約34%、係約35%、係約36%、係約37%、係約38%之患者。具體地，該客觀緩解率範圍從30%至35%。

【0183】 在一個實施方式中，該高風險患者係具有內臟轉移（具體是肝、肺和/或骨的轉移）且暴露於厄達替尼（根據如本文揭露的給藥方案）後的中位響應持續時間係至少5個月或至少5.5個月之患者。

【0184】 在一個實施方式中，該高風險患者係具有內臟轉移（具體是肝、肺和/或骨的轉移）且暴露於厄達替尼（根據如本文揭露的給藥方案）後的無進展生存期係至少4個月或至少5個月之患者。

【0185】 在一個實施方式中，該高風險患者係具有內臟轉移（具體是肝、肺和/或骨的轉移）且暴露於厄達替尼（根據如本文揭露的給藥方案）後的總體生存期係至少10個月、或至少11個月、或至少12個月、或至少13個月之患者。

【0186】 因此，本發明關於一種用於治療癌症之方法，該方法包括向有需要之受試者（具體是癌症患者）施用治療有效量的厄達替尼，其中該有需要之受試者（具體是癌症患者）係高風險患者，具體是患有轉移性或不可手術切除的尿路上皮癌的高風險患者，具體是具有選擇的FGFR遺傳改變（FGFR易位或突變）的轉移性或不可手術切除的尿路上皮癌，具體是如本文所定義的FGFR遺傳改變。在一個實施方式中，該厄達替尼的治療有效量係每日8 mg，具體是每日一次，更具體是在連續的基礎上。在一個實施方式中，該厄達替尼的治療有效量係每日9 mg，具體是每日一次，更具體是在連續的基礎上。厄達替尼的每日量可以作為一種藥物組成物或作為多於一種藥物組成物施用。在一個實施方式中，該8 mg劑量的厄達替尼可以作為兩種藥物組成物施用，具體是兩種片劑，每種包含4 mg之厄達替尼，

或者作為兩種藥物組成物施用，具體是兩種片劑，一種包含3 mg之厄達替尼並且另一種包含5 mg之厄達替尼。在一個實施方式中，該9 mg劑量的厄達替尼可以作為三種藥物組成物施用，具體是三種片劑，每種包含3 mg之厄達替尼，或者作為兩種藥物組成物施用，具體是兩種片劑，一種包含4 mg之厄達替尼並且另一種包含5 mg之厄達替尼。在一個實施方式中，該患者年齡 ≥ 75 歲。在一個實施方式中，該患者具有內臟轉移。在一個實施方式中，該患者年齡 ≥ 75 歲且具有內臟轉移。

【0187】 在一個實施方式中，本發明關於厄達替尼用於製造用於治療高風險患者（具體是患有轉移性或不可手術切除的尿路上皮癌（具體是具有選擇的FGFR遺傳改變（FGFR易位或突變）（具體是如本文所定義的FGFR遺傳改變）的轉移性或不可手術切除的尿路上皮癌）的高風險患者）的癌症的藥物之用途。在一個實施方式中，厄達替尼以每日8 mg之量施用或將要施用，具體是每日一次，更具體是在連續的基礎上。在一個實施方式中，厄達替尼以每日9 mg之量施用或將要施用，具體是每日一次，更具體是在連續的基礎上。厄達替尼的每日量可以作為一種藥物組成物或作為多於一種藥物組成物施用。如本文提及的藥物可以包含一種藥物組成物或多於一種藥物組成物。在一個實施方式中，該8 mg劑量的厄達替尼可以作為兩種藥物組成物施用，具體是兩種片劑，每種包含4 mg之厄達替尼，或者作為兩種藥物組成物施用，具體是兩種片劑，一種包含3 mg之厄達替尼並且另一種包含5 mg之厄達替尼。在一個實施方式中，該9 mg劑量的厄達替尼可以作為三種藥物組成物施用，具體是三種片劑，每種包含3 mg之厄達替尼，或者作為兩種藥物組成物施用，具體是兩種片劑，一種包含4 mg之厄達替尼並且另一種包含5 mg之厄達替尼。在一個實施方式中，該患者年齡 ≥ 75 歲。在一個實施方式中，該患者具有內臟轉移。在一個實施方式中，該患者年齡 ≥ 75 歲且具有內臟轉移。

【0188】 在一個實施方式中，本發明關於將厄達替尼用於治療高風險患者的癌症，具體是患有轉移性或不可手術切除的尿路上皮癌的高風險患者，具體是具有選擇的FGFR遺傳改變（FGFR易位或突變）的轉移性或不可手術切除的尿路上皮癌，具體是如本文所定義的FGFR遺傳改變。在一個

實施方式中，厄達替尼以每日8 mg之量施用或將要施用，具體是每日一次，更具體是在連續的基礎上。在一個實施方式中，厄達替尼以每日9 mg之量施用或將要施用，具體是每日一次，更具體是在連續的基礎上。厄達替尼的每日量可以作為一種藥物組成物或作為多於一種藥物組成物施用。在一個實施方式中，該8 mg劑量的厄達替尼可以作為兩種藥物組成物施用，具體是兩種片劑，每種包含4 mg之厄達替尼，或者作為兩種藥物組成物施用，具體是兩種片劑，一種包含3 mg之厄達替尼並且另一種包含5 mg之厄達替尼。在一個實施方式中，該9 mg劑量的厄達替尼可以作為三種藥物組成物施用，具體是三種片劑，每種包含3 mg之厄達替尼，或者作為兩種藥物組成物施用，具體是兩種片劑，一種包含4 mg之厄達替尼並且另一種包含5 mg之厄達替尼。在一個實施方式中，該患者年齡 ≥ 75 歲。在一個實施方式中，該患者具有內臟轉移。在一個實施方式中，該患者年齡 ≥ 75 歲且具有內臟轉移。

【0189】 如在此使用的與數值相連的術語「約」意指具有在數值的上下文中它的通常含義。必要時，詞語「約」可以被 $\pm 10\%$ 、或 $\pm 5\%$ 、或 $\pm 2\%$ 、或 $\pm 1\%$ 的數值替代。

【0190】 所有在此引用的文件都藉由引用以其全文結合。

實例

正在進行的2期、多中心、開放標籤研究（NCT02365597）

【0191】 正在進行2期、多中心、開放標籤研究，以評估厄達替尼在患有具有選擇性FGFR基因改變（FGFR易位或突變）的轉移性或不可手術切除的尿路上皮癌受試者中的功效和安全性。

【0192】 該研究包括篩選階段（在首次劑量前的任何時間的分子篩選和首次劑量的30天內的研究篩選）、治療階段和治療後跟蹤階段。治療階段包括從首次劑量到治療結束跟蹤的期間。跟蹤階段將延長至受試者死亡、撤回同意、失去跟蹤、或研究結束，以先到者為準。

【0193】 研究治療係在28天的週期內施用的。在中期分析1之前，有2個治療方案。將患者按1：1隨機分配至以下2種方案的28天的週期中，直至

選擇用於進一步研究的方案：方案1（10 mg，每日一次，間歇性（7天進行/7天停止）；方案2（6 mg，每日一次，連續地）。在進行中期分析1並基於將厄達替尼劑量方案和血清磷酸鹽水平聯繫起來的藥物動力學和藥效學模型的結果後，對於在此時間點沒有達到目標血清磷酸鹽水平之患者（患者的血清磷酸鹽水平 < 5.5 mg/dL）且在其中未觀察到治療相關不良事件之患者，對方案進行修改以將起始劑量增加至8 mg/天連續給藥（方案3），伴隨在第14天上調至9 mg/天。方案中預見了基於觀察到的毒性（治療相關不良事件（TRAE））的劑量減少。

【0194】 2期研究計畫見圖1。

患者

【0195】 納入之患者係患有根據實體瘤響應評估標準1.1版可測量的尿路上皮癌的成人。

【0196】 使用定制測定法，患者需要至少1個FGFR2/FGFR3突變或融合，每個中心實驗室檢測來自福馬林固定的石蠟包埋腫瘤樣品的RNA。

【0197】 患者在至少1線全身化療前或新輔助化療或輔助化療不到12個月的過程中或之後有進展。

【0198】 允許基於方案標準不適用順鉑治療的未經化療患者。順鉑的不適用基於腎功能受損，定義為：1) 藉由 24 小時尿測量，腎小球濾過率 < 60 mL/min/1.73 m²；2) 由 Cockcroft-Gault 計算；或 3) 2 級或更高的周圍神經病變（不良事件的常見術語標準[CTCAE] 4.0 版（National Cancer Institute [美國國家癌症研究所]. CTCAE v4.0. NCI, NIH, DHHS.2009 年 5 月 29 日. NIH 出版號 09-7473: 2009.））。

【0199】 需要東部腫瘤協作組（ECOG）的行為狀態0-2。

【0200】 先前線治療的數量沒有限制。

【0201】 允許先前的免疫療法（例如用PD-L1/PD-1抑制劑治療）。

【0202】 患者需要有足夠的骨髓、肝臟和腎臟（肌酐清除率 ≥ 40 mL/min）功能。

【0203】 儘管有醫療管理，但仍排除磷酸鹽水平持續高於正常上限、未控制的心血管疾病、腦轉移、已知的乙型肝炎或丙型肝炎、或已知的HIV之患者。

終點

【0204】 這項正在進行的研究的主要終點係選擇的方案的客觀緩解率（方案3）。

【0205】 次要終點包括無進展生存期（PFS）、響應持續時間（DoR）、總體生存期、安全性、預測性生物標誌物評估和藥物動力學。

評價

【0206】 使用在篩查 30 天內、在第一個 3 個月中每 6 週一次、在下一個 9 個月中每 12 週一次、然後每 4 至 6 個月一次進行的放射照相成像直至疾病進展來評估患者的功效。

【0207】 根據 RECIST 1.1 版（Eisenhauer EA 等人，Eur J Cancer [歐洲癌症雜誌]，2009, 45(2), 228-247）由研究人員評估腫瘤響應。

【0208】 由研究者連續評估安全性，並基於 AE 報告的醫學綜述以及生命體征測量、體格檢查、臨床實驗室檢查、ECOG 行為狀態和其他安全性評估的結果。

結果

【0209】 對於 2015 年 5 月 7 日至 2017 年 6 月 10 日期間入組的 170 名患者，提供了基線特徵和功效數據，並根據 RECIST 1.1（表 5）考慮了可評估的響應。

【0210】 為安全人群提供安全性數據（N = 207，2015 年 5 月 7 日至 2017 年 12 月 5 日期間入組），定義為至少接受 1 個劑量研究治療之患者。截至 2017 年 12 月 5 日，中位治療時間為 4.2 個月，並且患者接受了中位數 5 個週期的厄達替尼。

【0211】 在篩查階段，21%之患者具有符合納入標準的 *FGFR* 突變或融合。

【0212】 在整個劑量方案中，89%之患者在至少 1 線先前的全身化療治療後有進展。

【0213】 [表 5] 基線特徵^a

	方案1 10 mg間歇劑量 (n = 33)	方案2 6 mg 連續劑量 (n = 78)	方案3 8 mg 連續劑量 (n = 59)
年齡，中位（範圍）	68（53-88）	65（42-88）	67（36-87）
ECOG行為狀態			
0	11（33）	22（28）	35（59）
1	15（46）	41（53）	20（34）
2	7（21）	15（19）	4（7）
預治療			
化療難治的 ^b	29（88）	73（94）	50（85）
未經化療的 ^c	4（12）	5（6）	9（15）
先前免疫療法	3（9）	8（10）	11（19）
先前線治療之數量			
0	3（9）	6（8）	8（14）
1	14（42）	34（44）	27（46）
2	11（33）	25（32）	18（31）
3	4（12）	11（14）	5（8）
> 3	1（3）	2（3）	1（2）
內臟轉移			
存在	24（73）	60（77）	45（76）
不存在	9（27）	18（23）	14（24）
肌酐清除率			
40-59 mL/min	12（36）	40（51）	32（54）
≥ 60 mL/min	21（64）	38（49）	27（46）
任何 <i>FGFR</i> 改變 ^d	33（100）	78（100）	59（100）
<i>FGFR2/3</i> 融合 ^d	6（18）	15（21）	20（34）
<i>FGFR3</i> 突變 ^d	30（91）	66（85）	39（66）
<i>FGFR</i> 突變和融合兩者	3（9）	4（5）	0
除非另有說明，否則所有值均為 n（%）。			
^a 來自所有患者的數據截至 2017 年 6 月 10 日，數據截止（n = 170）。			

	方案1 10 mg間歇劑量 (n = 33)	方案2 6 mg 連續劑量 (n = 78)	方案3 8 mg 連續劑量 (n = 59)
^b 化療難治之患者係那些在≥先前全身化療的1線期間或之後或在輔助化療或新輔助化療 12 個月內有進展之患者。 ^c 未經化療之患者係不適用順鉑治療之患者。順鉑的不適用基於腎功能受損，定義為：1) 藉由 24 小時尿測量，腎小球濾過率 < 60 mL/min/1.73 m ² ；2) 由 Cockcroft-Gault 計算；或 3) 2 級或更高的周圍神經病變（CTCAE 4.0 版）。 ^d 患者可能有超過1個 <i>FGFR</i> 改變。			

【0214】 在所有劑量方案中，確認的客觀緩解率為 35%（95% CI，28%-43%），在方案 3 中用 8 mg/d 連續厄達替尼進行治療之患者中存在最高率（表 6）。所有患者的確診疾病控制率為 76%。大多數用 8 mg/d 連續厄達替尼治療之患者腫瘤負荷降低（44/59 [75%]具有靶損傷直徑總和的減少；圖 2）。

【0215】 中位無進展生存期為 5.1 個月，並且在用方案 3 中 8 mg/d 連續厄達替尼治療之患者中最長（表 6）。

8 mg/d 連續厄達替尼組（方案 3）的中位響應持續時間為 5.4 個月，並且許多響應持續進行（表 6）。

【0216】 [表 6].厄達替尼的 3 種劑量方案的抗腫瘤活性

	方案 1 10 mg 間歇劑量 (n = 33)	方案 2 6 mg 連續劑量 (n = 78)	方案 3 8 mg 連續劑量 (n = 59)
ORR，確認的，n (%)	8 (24)	27 (35)	25 (42)
完全響應	2 (6)	2 (3)	3 (5)
部分響應	6 (18)	25 (32)	22 (37)
穩定疾病	16 (49)	30 (39)	23 (39)
ORR 的 P 值與方案 3 中 ORR 相比較	0.354	0.082	-
疾病控制率， 確認的，n (%)	24 (73)	57 (73)	48 (81)
響應持續時間， 中位，月	12.6	4.9	5.4

	方案 1 10 mg 間歇劑量 (n = 33)	方案 2 6 mg 連續劑量 (n = 78)	方案 3 8 mg 連續劑量 (n = 59)
生存跟蹤， 中位，月	18.4	15.5	8.8
無進展生存期， 中位，月	4.0	5.1	5.6
^a 來自所有患者的數據截至2017年6月10日，數據截止 (n = 170)。 ORR，確認的 = 確認的客觀緩解率 = 確認的完全響應+ 確認的部分響應。 疾病控制率，確認的 = 確認的完全響應 + 確認的部分響應 + 穩定疾病。			

響應時間

【0217】 方案3中59名患者亞組的響應中位時間為1.41個月，範圍為1.1至5.5個月。

【0218】 在所有劑量方案中，94% (n = 195) 之患者報告 TRAE；該等中的大多數係 1 級或 2 級 (表 7)。

【0219】 33% (n = 69) 之患者報告 3 級 TRAE，0.5% (n = 1) 之患者報告 4 級 TRAE，並且沒有與治療相關的死亡。

【0220】 AE 係可以管理的。

【0221】 與厄達替尼治療有關的主要 AE 之預防建議：

- 為了降低高磷酸鹽血症的風險，所有患者均建議使用低磷酸鹽飲食（每天飲食磷酸鹽的攝入量為 600 mg-800 mg）。
- 為了減少皮膚影響的風險，建議使用不含酒精的潤膚保濕霜並且避免不必要的陽光照射、肥皂、芳香產品和熱水浴。
- 為了減少指甲影響之風險，建議患者保持其手指和腳趾清潔並修剪指甲。

管理

- 在醫療保證，高磷酸鹽血症 (> 5.5 mg/dL) 時用磷酸鹽結合劑管理。
- 用另外的局部軟膏（如乳酸鈦、水楊酸或氧化鋅霜劑）管理乾性皮膚。

• 指甲影響使用局部指甲增強劑進行管理；在嚴重的情況下應用抗生素或硝酸銀。

【0222】 與 FGFR 抑制劑類別相關的 TRAE 通常是 1 級或 2 級；在所有劑量方案中，2 名患者報告了視網膜病（2 級[n = 1]和 3 級[n = 1]）。

【0223】 在所有劑量方案中，22 名（11%）患者由於 TRAE 而停藥。導致治療中止的最常見的 TRAE 係虛弱、口乾、和掌側足底紅血球感覺異常綜合症。

【0224】 [表 7].方案 3^a 中 ≥ 10% 之患者報告的 TRAE

AE, n (%)	方案 1 10 mg 間歇劑量 (n = 33)		方案 2 6 mg 連續劑量 (n = 78)		方案 3 8 mg 連續劑量 (n = 96)	
	任何級	級 ≥ 3	任何級	級 ≥ 3	任何級	級 ≥ 3
高磷酸鹽血症	15 (46)	0	48 (62)	0	66 (69)	2 (2)
口腔炎	16 (49)	1 (3)	32 (41)	7 (9)	45 (47)	8 (8)
腹瀉	13 (39)	1 (3)	34 (44)	0	40 (42)	3 (3)
口腔乾燥	14 (42)	0	31 (40)	2 (3)	40 (42)	0
味覺障礙	10 (30)	0	10 (13)	0	32 (33)	1 (1)
皮膚乾燥	7 (21)	0	17 (22)	0	26 (27)	0
食欲變差	7 (21)	0	18 (23)	2 (3)	23 (24)	0
禿頭症	3 (9)	0	7 (9)	0	22 (23)	0
疲勞	4 (12)	0	14 (18)	1 (1)	19 (20)	1 (1)
眼睛乾燥	2 (6)	0	2 (3)	1 (1)	17 (18)	0
視力模糊	4 (12)	0	5 (6)	1 (1)	15 (16)	0
掌側足底 紅血球感覺異 常綜合症	2 (6)	0	12 (15)	0	15 (16)	4 (4)
甲溝炎	2 (6)	0	11 (14)	0	14 (15)	3 (3)
虛弱	6 (18)	2 (6)	12 (15)	4 (5)	13 (14)	3 (3)
甲營養不良	2 (6)	0	7 (9)	0	12 (13)	3 (3)
流淚增加	4 (12)	0	11 (14)	0	8 (8)	0
甲脫離	5 (15)	0	13 (17)	5 (6)	10 (10)	1 (1)
FGFR抑制劑類 效應 (總計的術語)						
眼睛AE	14 (42)	1 (3)	27 (35)	2 (3)	55 (57)	5 (5)

	方案 1 10 mg 間歇劑量 (n = 33)		方案 2 6 mg 連續劑量 (n = 78)		方案 3 8 mg 連續劑量 (n = 96)	
AE, n (%)	任何級	級 ≥ 3	任何級	級 ≥ 3	任何級	級 ≥ 3
皮膚和皮下AE	14 (42)	1 (3)	47 (60)	5 (6)	63 (66)	13 (14)
^a 來自所有患者之數據截至2017年12月5日，數據截止 (n = 207)。						

【0225】 對接受連續的8 mg/天的劑量方案的（藥物動力學指導下，依照如本文所述之血清磷酸鹽，上調至9 mg/d，方案3）99例NCT02365597患者進行分析，以探討在高風險患者中的功效。患者入組NCT02365597研究的截止日期係2017年12月21日且用於數據分析的數據截止日期係2018年3月15日。高風險患者被定義為滿足以下一個或多個標準之患者：

- 年齡 ≥ 75歲；
- ECOG PS 2（Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status [東部腫瘤協作組體能狀態] 2; Oken M, Creech R, Tormey D, 等人. Toxicity and response criteria of the Eastern Cooperative Oncology Group [東部腫瘤協作組的毒性和響應標準]. *Am J Clin Oncol* [美國臨床腫瘤雜誌]. 1982;5:649-655）
- 血紅蛋白 < 10 g/dL；
- 肝、肺和/或骨的內臟轉移；
- 2個或3個貝爾蒙特風險因素（Bellmunt J, Choueiri TK, Fougeray R, 等人: Prognostic factors in patients with advanced transitional cell carcinoma of the urothelial tract experiencing treatment failure with platinum-containing regimens [含鉑方案治療失敗的晚期尿路上皮移行細胞癌患者的預後因素]. *J Clin Oncol* [臨床腫瘤雜誌] 28:1850-1855, 2010）。

【0226】 客觀緩解率（ORR）、響應持續時間（DOR）、無進展生存期（PFS）和總體生存期（OS）的結果係藉由選擇基線變數分析得出的，具有如上述定義的高風險：年齡 ≥ 75歲、ECOG PS 2、血紅蛋白 < 10 g/dL、內臟轉移和2個或3個貝爾蒙特風險因素。

【0227】 結果：功效結果（表8）顯示研究者評估的ORR在對所有患者的初步分析中為40%且在ECOG PS 2除外的所有亞組中為 > 36%。在高風

險亞組中的ORR的範圍為從14.3%至53.3%。在2個高風險亞組中ORR達到50%或更高：≥ 75歲和血紅蛋白 < 10g/dL之患者。

【0228】 大多數亞組的DOR在5.5至6個月的範圍內，例外的分別是≥ 75歲之患者DOR為13.4個月且ECOG PS 2且無內臟疾病的亞組DOR為2.8個月和4.6個月。

【0229】 所有亞組的中位PFS為 > 5個月，ECOG PS 2和貝爾蒙特風險因素2個至3個的亞組除外。在對所有患者的初步分析中，中位PFS係5.52個月。

【0230】 OS數據尚不成熟，但在大多數亞組中，總體上遵循中位數超過1年的PFS的趨勢。在基於年齡、血紅蛋白水平和內臟轉移的高風險亞組中，對於所有患者的初步分析，中位OS達到或超過13.8個月中位OS。

【0231】 [表8]：

	ORR，%，n/N (95% CI)	DOR，mo (95% CI)	PFS，mo (95% CI)	OS，mo (95% CI)
所有患者的初步分析	40.4， 40/99 (30.7， 50.7)	5.59 (4.24， 7.23)	5.52 (4.17， 5.95)	13.80 (9.82， NE)
年齡 < 75歲	38.6， 32/83 (28.1， 49.9)	5.59 (4.21， 7.00)	5.52 (4.04， 6.64)	12.02 (8.97， NE)
≥ 75歲	50.0， 8/16 (24.7， 75.3)	13.37 (2.56， 13.37)	5.65 (1.38， 14.75)	14.03 (3.98， NE)
ECOG 0-1	42.4， 39/92 (32.1， 53.1)	5.98 (4.24， 7.39)	5.55 (4.34， 6.77)	14.03 (10.71， NE)
2	14.3， 1/7 (0.4， 57.9)	2.79 (NE， NE)	3.15 (1.02， 4.90)	5.13 (2.99， 8.02)
Hb < 10 g/dL	53.3， 8/15 (26.6， 78.7)	5.98 (2.96， NE)	7.26 (2.53， 11.07)	NE (5.98， NE)
≥ 10 g/dL	38.1， 32/84 (27.7， 49.3)	5.55 (4.21， 7.39)	5.52 (3.88， 5.68)	13.80 (9.82， NE)
內臟轉移：Y	38.5， 30/78 (27.7， 50.2)	5.98 (4.21， 13.37)	5.45 (3.15， 5.65)	13.80 (8.02， NE)
N	47.6， 10/21 (25.7， 70.2)	4.57 (2.96， NE)	5.68 (4.34， 8.51)	14.03 (10.71， NE)
貝爾蒙特風險因素0個或1個	41.6， 32/77 (30.4， 53.4)	5.55 (4.21， 7.39)	5.59 (4.04， 7.00)	14.03 (10.71， NE)
	36.4， 8/22	5.98	4.62	10.32

	ORR，%，n/N (95% CI)	DOR，mo (95% CI)	PFS，mo (95% CI)	OS，mo (95% CI)
2個或3個	(17.2，59.3)	(2.79，NE)	(2.53，7.26)	(5.13，NE)

【0232】 安全性結果顯示於表9中。按亞組劃分的3/4級嚴重不良事件比例無差異，範圍為26.7%至36.4%，ECOG PS 2除外。

【0233】 各個亞組間的劑量修改也大體相似。對於高風險組，年齡≥75歲之患者和具有ECOG PS 2的那些患者具有最高的劑量減少和中斷。

【0234】 亞組中因不良事件的治療中止率約20%，ECOG PS 2和2個至3個貝爾蒙特風險因素的（分別為57.1%和36.4%）除外。

【0235】 有7例死亡歸因於治療緊急不良事件。其中六例死亡的發生在疾病進展的背景下，有內臟轉移的記錄。一例死亡係心臟受損患者的心肌梗塞，不被認為與治療有關。

【0236】 該等發現支持，厄達替尼通常提供在高風險患者中，尤其是*FGFR*改變的晚期尿路上皮癌高風險患者中的功效與總體群體相當。

【0237】 儘管受樣本量小和OS數據不成熟之限制，尿路上皮癌化療患者中與不良結果相關的通用高風險標準（年齡大、血紅蛋白低、內臟疾病、多個貝爾蒙特風險因素）對厄達非替尼治療之患者ORR無影響。

【0238】 ECOG PS 2係用厄達替尼治療之患者中唯一的具有不良PFS和OS影響的統計顯著風險因素，具有內臟轉移和2個至3個貝爾蒙特風險因素的趨勢。這可能與這個組之患者中厄達替尼的高停藥率相關。

【0239】 總體而言，厄達替尼的安全曲線不受高風險特徵存在的影響。

【0240】 [表9]：

	3/4級嚴重的TEAE	患者數目 (%)			
		TEAE導致：			
		劑量減少	劑量中斷	治療停止	死亡
對所有病人的初步分析 (n = 99)	33 (33.3)	55 (55.6)	70 (70.7)	21 (21.2)	7 (7.1)
年齡					
<75 y (n=83)	27 (32.5)	44 (53.0)	57 (68.7)	18 (21.7)	5 (6.0)
≥75 y (n=16)	6 (37.5)	11 (68.8)	13 (81.3)	3 (18.8)	2 (12.5)
ECOG					
0-1 (n=92)	29 (31.5)	51 (55.4)	64 (69.6)	17 (18.5)	6 (6.5)
2 (n=7)	4 (57.1)	4 (57.1)	6 (85.7)	4 (57.1)	1 (14.3)
血紅蛋白					
≥10 g/dL	29 (34.5)	47 (56.0)	61 (72.6)	18 (21.4)	6 (7.1)
<10 g/dL	4 (26.7)	8 (53.3)	9 (60.0)	3 (20.0)	1 (6.7)
內臟轉移：					
N	7 (33.3)	13 (61.9)	14 (66.7)	4 (19.0)	1 (4.8)
Y	26 (33.3)	42 (53.8)	56 (71.8)	17 (21.8)	6 (7.7)
貝爾蒙特風險因素					
0-1	25 (32.5)	44 (57.1)	54 (70.1)	13 (16.9)	4 (5.2)
2-3	8 (36.4)	11 (50.0)	16 (72.7)	8 (36.4)	3 (13.6)

Hb，血紅蛋白；TEAE，治療緊急不良事件。

【0241】 表10報告在2個年齡組(<75歲和≥75歲)中接受連續的8 mg/天的劑量方案（藥物動力學指導下，依照如本文所述之血清磷酸鹽，上調至9 mg/d，方案3）（NCT02365597）的99例患者之風險因素分佈。

【0242】 [表10]

處理	分類	年齡 < 75歲	年齡 ≥ 75歲
8 mg	ECOG 0-1	77	15
	ECOG 2	6	1
	Hb < 10	14	1
	Hb ≥ 10	69	15
	內臟Y	68	10
	內臟N	15	6
	貝爾蒙特0-1個	62	15
	貝爾蒙特2-3個	21	1

【0243】 最後一位受試者入組後12個月，按照方案對NCT 02365597進行最終分析。101例用厄達替尼治療（在28天週期內的每日連續施用8 mg厄達替尼，並且如果未達到方案定義的目標血清磷酸鹽水平且如果未發生顯著與治療相關的不良事件（TRAE），則上調至每日9 mg）之患者的中位跟蹤時間為約24個月。確認的ORR為40%。中位DOR為5.98個月，31%的響

應者DOR $\geq$ 1年。中位PFS為5.52個月，中位OS為11.3個月。12個月和24個月的生存率分別為49%和31%。中位治療持續時間為5.4個月。厄達替尼安全性曲線與初步分析一致。隨著跟蹤時間的延長，沒有發現新的TRAE。患者中中心性漿液性視網膜病變（CSR）事件發生率為27%（27/101）；85%（23/27）為1級或2級；13例患者劑量減少，中斷8例，停藥3例。在數據截止日期，63%（17/27）已經消退；60%（6/10）持續CSR事件為1級。無治療相關的死亡。

【符號說明】

【0244】 無

【生物材料寄存】

【0245】 無

(113 年 05 月 29 日送呈)
(Submitted on May 29, 2024)

【發明申請專利範圍】

【請求項1】一種厄達替尼或其藥學上可接受的鹽用於製造用於治療年齡 ≥ 75 歲的癌症患者的尿路上皮癌的藥物之用途，在連續的基礎上以每日8 mg鹼當量之量或在連續的基礎上以每日9 mg鹼當量之量使得血清磷酸鹽之水平範圍從5.5 mg/dL至 ≤ 9 mg/dL並且5.5 mg/dL包括在內，其中客觀緩解率係至少50%。

【請求項2】如請求項1之用途，其中厄達替尼或其藥學上可接受的鹽將在連續的基礎上以每日8 mg鹼當量之量或在連續的基礎上以每日9 mg鹼當量之量來投予，其中當該患者的血清磷酸鹽之水平係 ≤ 9 mg/dL，在連續的基礎上每日該8 mg鹼當量之量係上調至9 mg鹼當量。

【請求項3】一種厄達替尼或其藥學上可接受的鹽用於製造用於治療癌症患者的尿路上皮癌之藥物的用途，其中

- a) 厄達替尼或其藥學上可接受的鹽將在連續的基礎上每日以8 mg鹼當量之量來投予；
- b) 該患者的血清磷酸鹽水平將在投予厄達替尼的第一週期期間之治療日進行測量；
- c-1) 當該血清磷酸鹽水平係 < 7 mg/dL或當該血清磷酸鹽水平係從7 mg/dL至 ≤ 9 mg/dL並包含7 mg/dL時，厄達替尼或其藥學上可接受的鹽將在連續的基礎上將以每日9 mg鹼當量之量來投予；並且當該血清磷酸鹽水平係從7 mg/dL至 ≤ 9 mg/dL並包含7 mg/dL時，與磷酸鹽結合劑之同時治療將視情況開始進行；
- c-2) 當該血清磷酸鹽水平 > 9 mg/dL時，厄達替尼治療將暫時被中斷直至血清磷酸鹽水平係 < 7 mg/dL，並然後在連續的基礎上用每日8 mg重新開始；

其中該癌症患者係年齡 ≥ 75 歲的患者，且其中客觀緩解率係至少50%。

【請求項4】如請求項1至3中任一項之用途，其中該患者的該血清磷酸鹽水平將在施用厄達替尼的第14天 ± 2 天進行測量。

【請求項5】如請求項4之用途，其中該患者的該血清磷酸鹽水平將在施用厄達替尼的第14天進行測量。

【請求項6】如請求項1至3中任一項之用途，其中該患者的該血清磷酸鹽水平將在或約在施用厄達替尼的第21天進行測量。

【請求項7】如請求項1至3中任一項之用途，其中該癌症係轉移性或不可手術切除的尿路上皮癌。

【請求項8】如請求項1至3中任一項之用途，其中該癌症係具有選自以下的融合之改變：FGFR3:TACC3 v1；FGFR3:TACC3 v3；FGFR3:TACC3內含子；FGFR3:BAIAP2L1；FGFR2:AFF3；FGFR2:BICC1；FGFR2:CASP7；FGFR2:CCDC6和FGFR2:OFD1。

【請求項9】如請求項1至3中任一項之用途，其中該癌症係具有選自以下的FGFR3基因突變的改變：FGFR3 R248C、FGFR3 S249C、FGFR3 G370C、FGFR3 Y373C。

【請求項10】如請求項1至3中任一項之用途，其中該癌症係具有FGFR3-TACC3易位的尿路上皮癌，或具有FGFR3-TACC3易位的轉移性或不可手術切除的尿路上皮癌。

【請求項11】如請求項1至3中任一項之用途，其中厄達替尼或其藥學上可接受的鹽將以每日一次施用。

【請求項12】 如請求項1至3中任一項之用途，其中厄達替尼或其藥學上可接受的鹽是厄達替尼。

【請求項13】 一種厄達替尼用於製造用於治療癌症患者的癌症的藥物之用途，其中該癌症係具有選擇的FGFR遺傳改變(FGFR易位或突變)的轉移性或不可手術切除的尿路上皮癌，其中該患者係年齡 ≥ 75 歲，以及其中厄達替尼係在連續的基礎上將以每日8 mg之量施用，以及其中厄達替尼之每日量將作為二個藥物組成物施用，各包含4 mg之厄達替尼，或者作為二個藥物組成物施用，一個包含3 mg之厄達替尼並且另一個包含5 mg之厄達替尼，且其中客觀緩解率係至少50%。

【請求項14】 一種厄達替尼用於製造用於治療癌症患者的癌症的藥物之用途，其中該癌症係具有選擇的FGFR遺傳改變(FGFR易位或突變)的轉移性或不可手術切除的尿路上皮癌，其中該患者係年齡 ≥ 75 歲，以及其中厄達替尼係在連續的基礎上將以每日9 mg之量施用，以及其中厄達替尼之每日量將作為三個藥物組成物施用，各包含3 mg之厄達替尼，或者作為二個藥物組成物施用，一個包含4 mg之厄達替尼並且另一個包含5 mg之厄達替尼，且其中客觀緩解率係至少50%。

【請求項15】 一種厄達替尼用於製造用於治療癌症患者的癌症的藥物之用途，其中該癌症係具有選擇的FGFR遺傳改變(FGFR易位或突變)的轉移性或不可手術切除的尿路上皮癌，其中該患者係年齡 ≥ 75 歲及具有內臟轉移之患者，以及其中厄達替尼係在連續的基礎上將以每日8 mg之量施用，以及其中厄達替尼之每日量係作為二個藥物組成物施用，各包含4 mg之厄達替尼，或者作為二個藥物組成物施用，一個包含3 mg之厄達替尼並且另一個包含5 mg之厄達替尼。

【請求項16】 一種厄達替尼用於製造用於治療癌症患者的癌症的藥物之用途，其中該癌症係具有選擇的FGFR遺傳改變(FGFR易位或突變)的轉移性或不可手術切除的尿路上皮癌，其中該患者係年齡 ≥ 75 歲及具有內臟轉移之患者，其中厄達替尼係在連續的基礎上將以每日9 mg之量施用，以及其中厄達替尼之每日量係作為三個藥物組成物施用，各包含3 mg之厄達替尼，或者作為二個藥物組成物施用，一個包含4 mg之厄達替尼並且另一個包含5 mg之厄達替尼。

【請求項17】 如請求項13至16中任一項之用途，其中該癌症係具有選自以下的融合之改變：FGFR3:TACC3 v1；FGFR3:TACC3 v3；FGFR3:TACC3內含子；FGFR3:BAIAP2L1；FGFR2:AFF3；FGFR2:BICC1；FGFR2:CASP7；FGFR2:CCDC6和FGFR2:OFD1。

【請求項18】 如請求項13至16中任一項之用途，其中該癌症係具有選自以下的FGFR3基因突變的改變：FGFR3 R248C、FGFR3 S249C、FGFR3 G370C、FGFR3 Y373C。

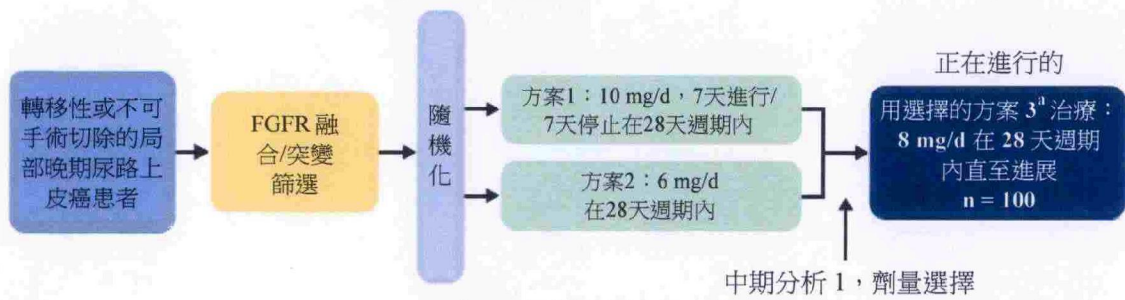
【請求項19】 如請求項13至16中任一項之用途，其中該癌症係具有FGFR3-TACC3易位的尿路上皮癌，或具有FGFR3-TACC3易位的轉移性或不可手術切除的尿路上皮癌。

【請求項20】 如請求項13至16中任一項之用途，其中厄達替尼將以每日一次施用。

【請求項21】 如請求項13至16中任一項之用途，其中該藥物組成物係片劑。

【發明圖式】

【圖1】



^a如果在第 14 天之前沒有達到 5.5 mg/dL 之血清磷酸鹽水平並且如果沒有 TRAE，在選擇的方案中的患者被進一步上調到 9 mg/d。

【圖 2】

