



(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 I874925 B

(45)公告日：中華民國 114 (2025) 年 03 月 01 日

(21)申請案號：112109467

(22)申請日：中華民國 107 (2018) 年 02 月 02 日

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

A61P35/00 (2006.01)

(30)優先權：2017/02/06 美國

62/455,211

2017/12/20 歐洲專利局

17209098.7

(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：史戴肯斯 金姆 STUYCKENS, KIM (BE)；佩雷斯路斯歐 璜斯 PEREZ RUIXO, JUAN JOSE (ES)；迪波雷 彼得 DE PORRE, PETER MARIE Z. (BE)；阿凡德哈尼 安潔莉 AVADHANI, ANJALI NARAYAN (US)；羅莉特 尤哈恩 LORIOT, YOHANN (FR)；西克爾 瑞迪卡 艾蓮恩 SIEFKER-RADTKE, ARLENE O. (US)

(74)代理人：何愛文；王仁君

(56)參考文獻：

WO 2016/128411A1

期刊, J TABERNEIRO, et al., "Phase I dose-escalation study of JNJ-42756493, an oral pan-fibroblast growth factor receptor inhibitor, in patients with advanced solid tumors", Journal of Clinical Oncology, 33(30), ASCO, 2015: 3401~3408.

期刊, C HIERRO, et al., "Fibroblast growth factor (FGF) receptor/FGF inhibitors: novel targets and strategies for optimization of response of solid tumors", Seminars in Oncology, 42(6), Elsevier, 2015: 801~819.

審查人員：葉士緯

申請專利範圍項數：39 項 圖式數：2 共 58 頁

(54)名稱

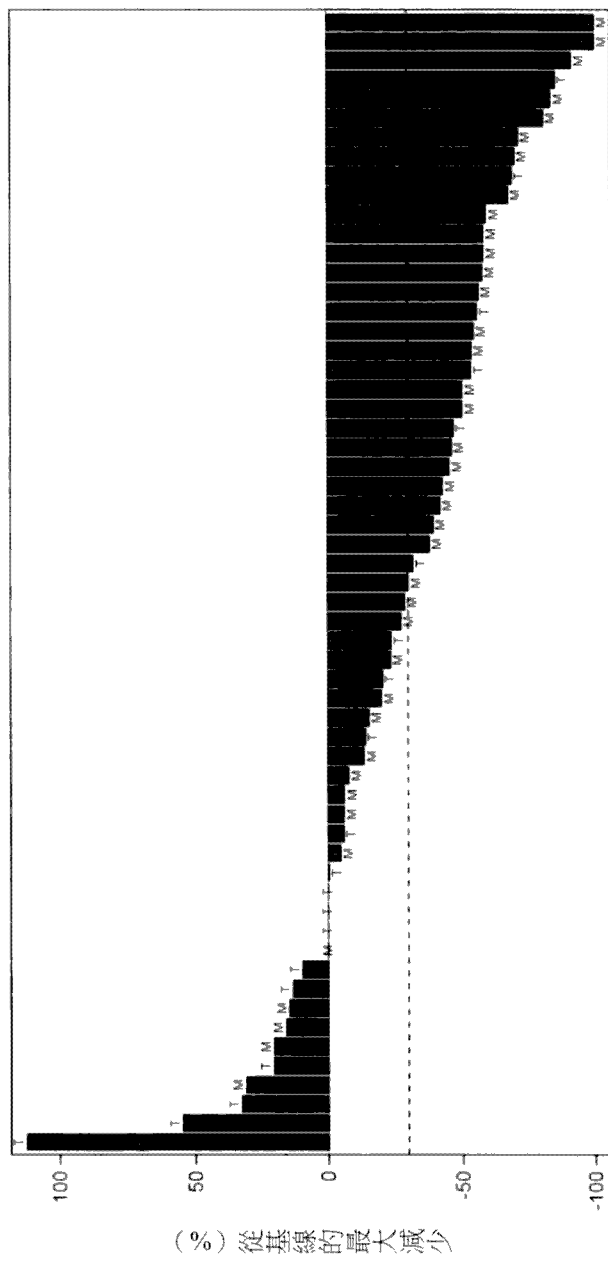
癌症治療

(57)摘要

本發明提供用厄達替尼治療癌症之方法。

The present invention provides a method for the treatment of cancer with erdafitinib.

指定代表圖：



I874925

發明摘要

【發明名稱】(中文/英文)

癌症治療

CANCER TREATMENT

【中文】

本發明提供用厄達替尼治療癌症之方法。

【英文】

The present invention provides a method for the treatment of cancer with erdafitinib.

【代表圖】

【本案指定代表圖】：第（ 2 ）圖。

【本代表圖之符號簡單說明】：無。

【本案若有化學式時，請揭示最能顯示發明特徵的化學式】：

無

發明專利說明書

(本說明書格式、順序，請勿任意更動)

【發明名稱】(中文/英文)

癌症治療

CANCER TREATMENT

【發明內容】

【0001】 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)。

【0002】 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。

【0003】 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%的客觀緩解率，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後具有疾病進展的癌症患者中具有至少40%的客觀緩解率。

【0004】 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個月的應答中值時間。

【圖式簡單說明】

【0005】 圖1表示階段2多中心開放標籤研究來評估厄達替尼在患有選擇的FGFR (成纖維細胞生長因子受體) 遺傳改變 (FGFR易位或突變) 的轉移性或手術不可切除的尿路上皮癌患者中的功效和安全性的研究方案。

【0006】 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)) 治療的患者的靶病變直徑總和的最大減少百分比的瀑布圖。M，FGFR突變；T，FGFR易位。

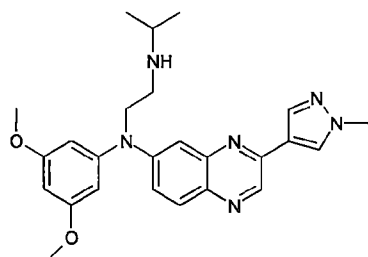
【實施方式】

【0007】 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內以及在另外的治療週期內（例如，設定在28天/週期或21天/週期，具體地用每日連續劑量）使厄達替尼暴露最大化（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），同時限制了潛在的毒性。

【0008】 本發明提供用厄達替尼用於治療癌症，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並包括5.5 mg/dL、或者範圍從5.5 mg/dL至 $\leq$ 9 mg/dL並包括5.5 mg/dL，以使磷酸鹽基毒性處於在控制下。

【0009】 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。

【0010】 厄達替尼的化學結構係



【0011】 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記。血清磷酸鹽之水平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。

【0012】 已經發現，當血清磷酸鹽水平 $\geq$ 5.5 mg/dL時，較高比例的患者對厄達替尼治療響應。

【0013】 在實施方式中，取決於癌症類型，顯示客觀緩解率的患者的比例係至少15%、或20%、或25%、或30%、或35%、或40%、或45%、50%、55%、60%、65%或超過65%。

【0014】 在實施方式中，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。

【0015】 在實施方式中，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並包括5.5 mg/dL、或者範圍從5.5 mg/dL至 ≤ 9 mg/dL並包括5.5 mg/dL，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。

【0016】 在實施方式中，治療如本文所述的癌症之方法、或用於製造用於治療如本文所述的癌症的藥物之用途、或者將厄達替尼用於治療如本文所述的癌症提供至少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。

【0017】 在實施方式中，如治療如本文所述的癌症之方法、或用於製造用於治療如本文所述的癌症的藥物之用途、或者將厄達替尼用於治療如本文所述的癌症（其中該癌症係尿路上皮癌、轉移性或外科不可切除尿路上皮癌，具體是具有選擇的FGFR遺傳改變的尿路上皮癌、轉移性或外科不可切除尿路上皮癌）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%，

【0018】 在實施方式中，對於患有尿路上皮癌、轉移性或外科不可切除尿路上皮癌（具體是患有選擇的FGFR遺傳改變尿路上

皮癌、轉移性或外科不可切除尿路上皮癌)的患者,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%。

【0019】在實施方式中,治療如本文所述的癌症之方法、或用於製造用於治療如本文所述的癌症的藥物之用途、或者將厄達替尼用於治療如本文所述的癌症提供至少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。

【0020】在實施方式中,治療如本文所述的癌症之方法、或用於製造用於治療如本文所述的癌症的藥物之用途、或者將厄達替尼用於治療如本文所述的癌症(其中該癌症係尿路上皮癌、轉移性或外科不可切除尿路上皮癌,具體是具有選擇的FGFR遺傳改變的尿路上皮癌、轉移性或外科不可切除尿路上皮癌)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、或是約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個月和7個月之間。

【0021】在實施方式中,對於患有尿路上皮癌、轉移性或外科不可切除尿路上皮癌(具體是具有選擇的FGFR遺傳改變的尿路上皮癌、轉移性或外科不可切除尿路上皮癌)的患者,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、或是約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。

【0022】在實施方式中,治療如本文所述的癌症之方法、或用於製造用於治療如本文所述的癌症的藥物之用途、或者將厄達替尼用於治療如本文所述的癌症提供至少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。

【0023】 在實施方式中，治療如本文所述的癌症之方法、或用於製造用於治療如本文所述的癌症的藥物之用途、或者將厄達替尼用於治療如本文所述的癌症（其中該癌症係尿路上皮癌、轉移性或外科不可切除尿路上皮癌，具體是具有選擇的FGFR遺傳改變的尿路上皮癌、轉移性或外科不可切除尿路上皮癌）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、或是約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。

【0024】 在實施方式中，對於患有尿路上皮癌、轉移性或外科不可切除尿路上皮癌（具體是具有選擇的FGFR遺傳改變的尿路上皮癌、轉移性或外科不可切除尿路上皮癌）的患者，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、或是約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。

【0025】 治療如本文所述的癌症之方法、或用於製造用於治療如本文所述的癌症的藥物之用途、或者將厄達替尼用於治療如本文所述的癌症的響應中值時間係非常短的。在實施方式中，相應中值時間係小於2個月，具體是小於1.5個月、具體地是大約1.4個月。

【0026】 在實施方式中，治療如本文所述的癌症之方法、或用於製造用於治療如本文所述的癌症的藥物之用途、或者將厄達替尼用於治療如本文所述的癌症（其中該癌症係尿路上皮癌、轉移性或外科不可切除尿路上皮癌，具體是具有選擇的FGFR遺傳改變的尿路上皮癌、轉移性或外科不可切除尿路上皮癌）提供小於2個月，具體是小於1.5個月、具體是大約1.4個月的響應中值時間。

【0027】 在實施方式中，患有尿路上皮癌、轉移性或外科不

可切除尿路上皮癌（具體是具有選擇的FGFR遺傳改變的尿路上皮癌、轉移性或外科不可切除尿路上皮癌）的患者，根據如本文揭露的給藥方案，暴露於厄達替尼後的響應中值時間係小於2個月，具體是小於1.5個月、具體地是大約1.4個月。

【0028】出乎意料地，已經發現治療如本文所述的癌症（具體是治療尿路上皮癌、轉移性或外科不可切除尿路上皮癌，具體是具有選擇的FGFR遺傳改變的尿路上皮癌、轉移性或外科不可切除尿路上皮癌）的響應與患者（例如，未經化療的患者，具體是不符合順鉑的初次化療患者、在先前一線化療之後具有疾病進展的患者或者在先前二線或更多線化療後具有疾病進展的患者）接受的先前線治療（prior lines treatment）之數量無關。在實施方式中，對於接受了不同數量的先前線治療的患者，治療的響應係相似的，例如，未經化療的患者，具體是不符合順鉑的初次化療患者、在先前一線化療之後具有疾病進展的患者或者在先前二線或更多線化療後具有疾病進展的患者。在實施方式中，由具有先前線化療的患者（例如，在先前一線化療之後具有疾病進展的患者、或者在先前二線或更多線化療後具有疾病進展的患者）的癌症治療的響應不比未經化療患者的差。

【0029】已經發現 $\geq 7 \text{ mg/dL}$ （具體地 $> 9 \text{ mg/dL}$ ）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）。

【0030】在實施方式中，暫時的厄達替尼中斷代表厄達替尼給藥的中斷，直至血清磷酸鹽水平再次 $< 5.5 \text{ mg/dL}$ 。

【0031】在實施方式中，暫時的厄達替尼中斷代表厄達替尼給藥的中斷，直至血清磷酸鹽水平再次 $< 7 \text{ mg/dL}$ 。

【0032】已經發現，用厄達替尼的有效和安全治療係以治療上有效劑量給予厄達替尼，血清磷酸鹽水平範圍從 5.5 mg/dL 至 $< 7 \text{ mg/dL}$ 並包括 5.5 mg/dL ，或範圍從 5.5 mg/dL 至 $\leq 9 \text{ mg/dL}$ 並包

括 5.5 mg/dL。

【0033】 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。

【0034】 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、沒有間歇給予)，每日 8 mg 的厄達替尼的劑量，較佳的是每日一次，對於需要厄達替尼給予的受試者 (具體是癌症患者) 的潛力達到或跨過 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。

【0035】 已經發現，在連續的基礎上，每日 8 mg 的厄達替尼，較佳的是每日一次，可以在厄達替尼治療的第一週期達到 5.5 mg/dL 血清磷酸鹽水平 (設置為，例如第一個 28 天或第一個 21 天)。已經發現，在連續的基礎上，每日 8 mg 的厄達替尼，較佳的是每日一次，對於需要厄達替尼給予的受試者 (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 $\pm$ 2 天) 內提前足夠達到或跨過 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。

【0036】 在實施方式中，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。

【0037】 在實施方式中，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。

【0038】 在實施方式中，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，並且其取決於患者的疾病狀態。

【0039】 在實施方式中，早期發作毒性或者如本文所述的通常與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。

【0040】 本發明涉及用於治療癌症的方法，該方法包括向對其有需要的受試者（具體是癌症患者）給予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並包括5.5 mg/dL。在實施方式中，在連續的基礎上，給予的厄達替尼的量係8 mg，具體是每日8 mg。本發明涉及用於治療癌症的方法，該方法包括向對其有需要的受試者（具體是癌症患者）給予一定量的厄達替尼使得，在厄達替尼給予的第一週期內（治療週期持續時間設定為例如，給予的第一個28天或給予的第一個21天，並且在給予的第28天或在大約第28天、或者在給予的第21天或者大約第21天、或者在給予的第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並包括5.5 mg/dL的範圍。在實施方式中，在連續的基礎上，給予的厄達替尼的量係8 mg，具體是每日8 mg。

【0041】 本發明涉及用於治療癌症之方法，該方法包括向對

其有需要的受試者（具體是癌症患者）給予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並包括5.5 mg/dL。在實施方式中，在連續的基礎上，給予的厄達替尼的量係8 mg，具體是每日8 mg。本發明涉及用於治療癌症之方法，該方法包括向對其有需要的受試者（具體是癌症患者）給予一定量的厄達替尼，使得在厄達替尼給予的第一週期（治療週期持續時間設定為例如，給予的第一個28天或給予的第一個21天，並且在給予的第28天或在大約第28天、或者在給予的第21天或者大約第21天、或者在給予的第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並包括5.5 mg/dL的範圍。在實施方式中，在連續的基礎上，給予的厄達替尼的量係8 mg，具體是每日8 mg。

【0042】 本發明涉及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並包括5.5 mg/dL。本發明涉及以一定量將厄達替尼用於製造用於治療癌症之藥物中，使得在厄達替尼給予的第一週期（治療週期持續時間設定為例如，給予的第一個28天或給予的第一個21天，並且在給予的第28天或在大約第28天、或者在給予的第21天或者大約第21天、或者在給予的第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並包括5.5 mg/dL的範圍。在實施方式中，在連續的基礎上，給予的厄達替尼的量係8 mg，具體是每日8 mg。

【0043】 本發明涉及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並包括5.5 mg/dL。本發明涉及以一定量將厄達替尼用於製造用於治療癌症之藥物中，使得在厄達替尼給予的第一週期（治療週期持續時間設定為例如，給予的第一個28天或給予的第一個21天，並且在給予的第28天或在大約第28天、或者在給予的第21

天或者大約第21天、或者在給予的第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並包括5.5 mg/dL的範圍。在實施方式中，在連續的基礎上，給予的厄達替尼的量係8 mg，具體是每日8 mg。

【0044】 本發明涉及將厄達替尼用於治療癌症，其中以一定量給予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並包括5.5 mg/dL。本發明涉及將厄達替尼用於治療癌症，其中以一定量給予厄達替尼，使得在厄達替尼給予的第一週期(治療週期持續時間設定為例如，給予的第一個28天或給予的第一個21天，並且在給予的第28天或在大約第28天、或者在給予的第21天或者大約第21天、或者在給予的第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並包括5.5 mg/dL的範圍。在實施方式中，在連續的基礎上，給予的厄達替尼的量係8 mg，具體是每日8 mg。

【0045】 本發明涉及將厄達替尼用於治療癌症，其中以一定量給予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並包括5.5 mg/dL。本發明涉及將厄達替尼用於治療癌症，其中以一定量給予厄達替尼，使得在厄達替尼給予的第一週期(治療週期持續時間設定為例如，給予的第一個28天或給予的第一個21天，並且在給予的第28天或在大約第28天、或者在給予的第21天或者大約第21天、或者在給予的第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並包括5.5 mg/dL的範圍。在實施方式中，在連續的基礎上，給予的厄達替尼的量係8 mg，具體是每日8 mg。

【0046】 本發明涉及用於治療癌症之方法，該方法包括在連續的基礎上向對其有需要的受試者(具體是癌症患者)每日給予8 mg的厄達替尼，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。

【0047】 本發明涉及將厄達替尼用於製造用於治療癌症之藥物中，其中該藥物包含以8 mg的量的厄達替尼，並且其中在連續的基礎上，該藥物係每日給予，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】 本發明涉及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的量每日給予，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】 在連續的基礎上，在每日8 mg的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。在實施方式中，在厄達替尼治療的第一週期期間的治療日（具體是厄達替尼給予的第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。

【0050】 在連續的基礎上，在每日8 mg的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，或者是 $\leq 9 \text{ mg/dL}$ ，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。在實施方式中，在厄達替尼治療的第一週期期間的治療日（具體是厄達替尼給予的第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】 本發明涉及用於治療癌症之方法，該方法包括在連續的基礎上向對其有需要的受試者（具體是癌症患者）每日給予（具體是每日一次）8 mg的厄達替尼，該方法包括監測受試者的血清磷酸鹽水平。在實施方式中，在厄達替尼治療的第一週期期間的治療日（具體是厄達替尼給予的第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】 本發明涉及將厄達替尼用於製造用於在癌症患者中用於治療癌症之藥物中，其中該藥物包含以8 mg的量的厄達替尼，其中在連續的基礎上，該藥物係每日給予，並且其中監測癌症患者的血清磷酸鹽水平。在實施方式中，在厄達替尼治療的第一週期期間的治療日（具體是厄達替尼給予的第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。

【0053】 本發明涉及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的量給予厄達替尼，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。在實施方式中，在厄達替尼治療的第一週期期間的治療日（具體是厄達替尼給予的第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】 本發明涉及用於治療癌症之方法，該方法包括在連續的基礎上向對其有需要的受試者（具體是癌症患者）每日給予8 mg的厄達替尼，具體是每日一次，該方法包括監測受試者的血清磷酸鹽水平，並當血清磷酸鹽水平係 < 5.5 mg/dL時，在連續的基礎上，將給予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並包括5.5 mg/dL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係 < 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。在實施方式中，在厄達替尼治療的第一週期期間的治療日（具體是厄達替尼給予的第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並包括7 mg/dL）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。

【0055】 在實施方式中，在進一步給予厄達替尼期間，可以根據表3管理血清磷酸鹽水平。

【0056】 本發明涉及用於治療癌症之方法，該方法包括在連續的基礎上向對其有需要的受試者（具體是癌症患者）每日給予 8 mg 的厄達替尼，具體是每日一次，該方法包括監測受試者的血清磷酸鹽水平，並當血清磷酸鹽水平係 $< 7 \text{ mg/dL}$ 時，在連續的基礎上，將給予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 $\leq 9 \text{ mg/dL}$ 並包括 7 mg/dL 時，在連續的基礎上，將給予的厄達替尼的每日量（較佳的是每日一次量）增加至 9 mg，而視情況開始與磷酸鹽結合劑（如例如司維拉姆（sevelamer））的同時治療。在實施方式中，開始與磷酸鹽結合劑（如例如司維拉姆）的同時治療。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係 $< 7 \text{ mg/dL}$ ，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。在血清磷酸鹽水平 $> 10 \text{ mg/dL}$ 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。在實施方式中，在厄達替尼治療的第一週期期間的治療日（具體是厄達替尼給予的第 14 天 ± 2 天，更具體是第 14 天），測量血清磷酸鹽之水平。在實施方式中，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。在實施方式中，在進一步給予厄達替尼期間，可以根據表4管理血清磷酸鹽水平。

【0057】 本發明涉及用於治療癌症之方法，該方法包括在連續的基礎上，向對其有需要的受試者（具體是癌症患者）每日給予（具體是每日一次） 8 mg 的厄達替尼，該方法包括監測受試者的血清磷酸鹽水平，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 $< 5.5 \text{ mg/dL}$ 並且沒有顯示早期發作毒性時，在連續的基礎上，將給予的厄達替尼每日量（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 $< 7 \text{ mg/dL}$ 並包括 5.5 mg/dL 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 $\geq 7 \text{ mg/dL}$ 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係 $< 7 \text{ mg/dL}$ ，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 $< 5.5 \text{ mg/dL}$ 。在實施方式中，在厄達替尼治療的第一週期期間的治療日（具體是厄達替尼給予的第 $14 \text{ 天} \pm 2 \text{ 天}$ ，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。

【0058】 在實施方式中，在進一步給予厄達替尼期間，可以根據表3管理血清磷酸鹽水平。

【0059】 本發明涉及用於治療癌症之方法，該方法包括在連續的基礎上，向對其有需要的受試者（具體是癌症患者）每日給予（具體是每日一次） 8 mg 的厄達替尼，該方法包括監測受試者的血清磷酸鹽水平，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 $< 7 \text{ mg/dL}$ 並且沒有顯示早期發作毒性時，在連續的基礎上，將給予的厄達替尼每日量（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 $\leq 9 \text{ mg/dL}$ 並包括 7 mg/dL 並沒有顯示早期發作毒性時，在連續的基礎上，將給予的厄達替尼的每日量（較佳的是每日一次量）增加至 9 mg ，而視情況開始與磷酸鹽結合劑（如例如司維拉姆）的同時治療。在實施方式中，開始與磷酸鹽結合劑（如例如司維拉姆）的同時治療。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係 $< 7 \text{ mg/dL}$ ，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。在實施方式中，在厄達替尼治療的第一週期期間的治療日（具體是厄達替尼給予的第14天 ± 2 天，更具體是第14天），測量血清磷酸鹽之水平。在實施方式中，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。

【0060】 在實施方式中，在進一步給予厄達替尼期間，可以根據表4管理血清磷酸鹽水平。

【0061】 本發明涉及用於治療癌症之方法，該方法包括在連續的基礎上向對其有需要的受試者（具體是癌症患者）每日給予 9 mg 的厄達替尼，具體是每日一次，該方法包括監測受試者的血清磷酸鹽水平，而在用每日 8 mg 厄達替尼治療時並且其中當所述受試者的血清磷酸鹽水平係 $< 5.5 \text{ mg/dL}$ 時，在連續的基礎上將 9 mg 給予至受試者，具體是每日一次。在實施方式中，在厄達替尼治療的第一週期期間的治療日（具體是厄達替尼給予的第14天 ± 2 天，更具體是第14天），測量血清磷酸鹽之水平。

【0062】 在實施方式中，在進一步給予厄達替尼期間，可以根據表3管理血清磷酸鹽水平。

【0063】 本發明涉及用於治療癌症之方法，該方法包括在連續的基礎上向對其有需要的受試者（具體是癌症患者）每日給予 9 mg 的厄達替尼，具體是每日一次，而在用每日 8 mg 厄達替尼治療時其中當所述受試者的血清磷酸鹽水平係 $< 7 \text{ mg/dL}$ 或當血清磷酸鹽水平範圍從 7 mg/dL 至 $\leq 9 \text{ mg/dL}$ 並包括 7 mg/dL 時，在連續的基礎上將 9 mg 給予至受試者，具體是每日一次。當血清磷酸鹽水平範圍從 7 mg/dL 至 $\leq 9 \text{ mg/dL}$ 並包括 7 mg/dL 時，可以開始與

磷酸鹽結合劑（如例如司維拉姆）的同時治療。在實施方式中，開始與磷酸鹽結合劑（如例如司維拉姆）的同時治療。在實施方式中，在厄達替尼給予的14天 $\pm$ 2天，更具體是第14天測量血清磷酸鹽之水平。

【0064】 在實施方式中，在進一步給予厄達替尼期間，可以根據表4管理血清磷酸鹽水平。

【0065】 本發明涉及用於治療癌症之方法，該方法包括在連續的基礎上向對其有需要的受試者（具體是癌症患者）每日給予9 mg的厄達替尼，具體是每日一次，而在用每日8 mg厄達替尼治療時其中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給予至受試者，具體是每日一次。在實施方式中，在厄達替尼治療的第一週期期間的治療日（具體是厄達替尼給予的第14天 $\pm$ 2天，更具體是第14天），測量血清磷酸鹽之水平。

【0066】 在實施方式中，在進一步給予厄達替尼期間，可以根據表3管理血清磷酸鹽水平。

【0067】 本發明涉及用於治療癌症之方法，該方法包括在連續的基礎上向對其有需要的受試者（具體是癌症患者）每日給予9 mg的厄達替尼，具體是每日一次，而在用每日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並包括7 mg/dL，並且沒有顯示早期發作毒性時，其中在連續的基礎上將9 mg給予至癌症患者，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並包括7 mg/dL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）的同時治療。在實施方式中，開始與磷酸鹽結合劑（如例如司維拉姆）的同時治療。在實施方式中，在厄達替尼治療的第一週期期間的治療日（具體是厄達替尼給予的第14天 $\pm$ 2天，更具體是第14天），測量血清磷酸鹽之水平。

【0068】 在實施方式中，在進一步給予厄達替尼期間，可以根據表4管理血清磷酸鹽水平。

【0069】 本發明涉及將厄達替尼用於製造用於在癌症患者中用於治療癌症之藥物中，其中該藥物包含以8 mg的量的厄達替尼，並且其中在連續的基礎上該藥物係每日（具體是每日一次）給予，其中監測癌症患者之血清磷酸鹽水平，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（具體是每日一次）給予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 $< 7 \text{ mg/dL}$ 並包括5.5 mg/dL時，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係 $< 7 \text{ mg/dL}$ ，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 $< 5.5 \text{ mg/dL}$ 。在實施方式中，在厄達替尼治療的第一週期期間的治療日（具體是厄達替尼給予的第14天 ± 2 天，更具體是第14天），測量血清磷酸鹽之水平。在實施方式中，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。

【0070】 在實施方式中，在進一步給予厄達替尼期間，可以根據表3管理血清磷酸鹽水平。

【0071】 本發明涉及將厄達替尼用於製造用於在癌症患者中用於治療癌症之藥物中，其中該藥物包含以8 mg的量的厄達替尼，並且其中在連續的基礎上該藥物係每日（具體是每日一次）給予，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 $< 7 \text{ mg/dL}$ 時，在連續的基礎上將每日（具體是每日一次）給予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 $\leq 9 \text{ mg/dL}$ 並包括7 mg/dL時，在連續的基礎上將每日（具體是每日一次）給予的厄達替尼增加至9 mg，而視情況

開始與磷酸鹽結合劑（如例如司維拉姆）的同時治療。在實施方式中，開始與磷酸鹽結合劑（如例如司維拉姆）的同時治療。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係 $< 7 \text{ mg/dL}$ ，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。在實施方式中，在厄達替尼治療的第一週期期間的治療日（具體是厄達替尼給予的第14天 ± 2 天，更具體是第14天），測量血清磷酸鹽之水平。在實施方式中，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。

【0072】 在實施方式中，在進一步給予厄達替尼期間，可以根據表4管理血清磷酸鹽水平。

【0073】 本發明涉及將厄達替尼用於製造用於在癌症患者中用於治療癌症之藥物中，其中該藥物包含以 8 mg 的量的厄達替尼，並且其中在連續的基礎上該藥物係每日（具體是每日一次）給予，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 $< 5.5 \text{ mg/dL}$ 並且沒有顯示早期發作毒性時，在連續的基礎上將每日（具體是每日一次）給予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 $< 7 \text{ mg/dL}$ 並包括 5.5 mg/dL 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係 $< 7 \text{ mg/dL}$ ，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 $< 5.5 \text{ mg/dL}$ 。在實施方式中，在厄達替尼治療的第一週期期間的治療日（具體是厄達替尼給予的第14天 ± 2 天，更具體是第14天），

測量血清磷酸鹽之水平。在實施方式中，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。

【0074】 在實施方式中，在進一步給予厄達替尼期間，可以根據表3管理血清磷酸鹽水平。

【0075】 本發明涉及將厄達替尼用於製造用於在癌症患者中用於治療癌症之藥物中，其中該藥物包含以8 mg的量的厄達替尼，並且其中在連續的基礎上該藥物係每日（具體是每日一次）給予，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）給予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並包括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）給予的厄達替尼增加至9 mg，而視情況開始與磷酸鹽結合劑（如例如司維拉姆）的同時治療。在實施方式中，開始與磷酸鹽結合劑（如例如司維拉姆）的同時治療。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係 < 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。在實施方式中，在厄達替尼治療的第一週期期間的治療日（具體是厄達替尼給予的第14天 ± 2 天，更具體是第14天），測量血清磷酸鹽之水平。在實施方式中，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。

【0076】 在實施方式中，在進一步給予厄達替尼期間，可以

根據表4管理血清磷酸鹽水平。

【0077】 本發明涉及將厄達替尼用於製造用於在癌症患者中用於治療癌症之藥物中，其中該藥物包含以9 mg的一定量的厄達替尼，並且其中在連續的基礎上該藥物係每日（具體是每日一次）給予，而在用每日8 mg厄達替尼治療時，當所述患者的血清磷酸鹽水平係 $< 5.5 \text{ mg/dL}$ 時，其中在連續的基礎上將該藥物給予至癌症患者，具體是每日一次。在實施方式中，在厄達替尼治療的第一週期期間的治療日（具體是厄達替尼給予的第14天 $\pm$ 2天，更具體是第14天），測量血清磷酸鹽之水平。

【0078】 在實施方式中，在進一步給予厄達替尼期間，可以根據表3管理血清磷酸鹽水平。

【0079】 本發明涉及將厄達替尼用於製造用於在癌症患者中用於治療癌症之藥物中，其中該藥物包含以9 mg的一定量的厄達替尼，並且其中在連續的基礎上該藥物係每日（具體是每日一次）給予，而在用每日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 $\leq 9 \text{ mg/dL}$ 並包括7 mg/dL時，其中在連續的基礎上將該藥物給予至癌症患者，具體是每日一次。當血清磷酸鹽水平範圍從7 mg/dL至 $\leq 9 \text{ mg/dL}$ 並包括7 mg/dL時，可以開始與磷酸鹽結合劑（如例如司維拉姆）的同時治療。在實施方式中，開始與磷酸鹽結合劑（如例如司維拉姆）的同時治療。在實施方式中，在厄達替尼治療的第一週期期間的治療日（具體是厄達替尼給予的第14天 $\pm$ 2天，更具體是第14天），測量血清磷酸鹽之水平。

【0080】 在實施方式中，在進一步給予厄達替尼期間，可以根據表4管理血清磷酸鹽水平。

【0081】 本發明涉及將厄達替尼用於製造用於在癌症患者中用於治療癌症之藥物中，其中該藥物包含以9 mg的一定量的厄達替尼，並且其中在連續的基礎上該藥物係每日（具體是每日一次）

給予，而在用每日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，其中在連續的基礎上將該藥物給予至癌症患者，具體是每日一次。在實施方式中，在厄達替尼治療的第一週期期間的治療日（具體是厄達替尼給予的第14天 ± 2 天，更具體是第14天），測量血清磷酸鹽之水平。

【0082】 在實施方式中，在進一步給予厄達替尼期間，可以根據表3管理血清磷酸鹽水平。

【0083】 本發明涉及將厄達替尼用於製造用於在癌症患者中用於治療癌症之藥物中，其中該藥物包含以9 mg的一定量的厄達替尼，並且其中在連續的基礎上該藥物係每日（具體是每日一次）給予，而在用每日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 $\leq 9 \text{ mg/dL}$ 並包括7 mg/dL並且沒有顯示早期發作毒性時，其中在連續的基礎上將該藥物給予至癌症患者，具體是每日一次。當血清磷酸鹽水平範圍從7 mg/dL至 $\leq 9 \text{ mg/dL}$ 並包括7 mg/dL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）的同時治療。在實施方式中，開始與磷酸鹽結合劑（如例如司維拉姆）的同時治療。在實施方式中，在厄達替尼治療的第一週期期間的治療日（具體是厄達替尼給予的第14天 ± 2 天，更具體是第14天），測量血清磷酸鹽之水平。

【0084】 在實施方式中，在進一步給予厄達替尼期間，可以根據表4管理血清磷酸鹽水平。

【0085】 本發明涉及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的量給予，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（較佳的是每日一次）給予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並包括5.5 mg/dL時，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係 < 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。在實施方式中，在厄達替尼治療的第一週期期間的治療日（具體是厄達替尼給予的第14天 ± 2 天，更具體是第14天），測量血清磷酸鹽之水平。在實施方式中，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。

【0086】 在實施方式中，在進一步給予厄達替尼期間，可以根據表3管理血清磷酸鹽水平。

【0087】 本發明涉及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的量給予，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 mg/dL時或當血清磷酸鹽水平範圍從7 mg/dL至 ≤ 9 mg/dL並包括7 mg/dL時，在連續的基礎上將每日（較佳的是每日一次）給予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並包括7 mg/dL時，可以開始與磷酸鹽結合劑（如例如司維拉姆）的同時治療。在實施方式中，開始與磷酸鹽結合劑（如例如司維拉姆）的同時治療。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係 < 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。在實施方式中，在厄達替尼治療的第一週期期間的治療日（具體是厄達替尼給予的第14天 ± 2 天，更具體是第14天），測量血清磷酸鹽之水平。在實施方式中，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。

【0088】 在實施方式中，在進一步給予厄達替尼期間，可以根據表4管理血清磷酸鹽水平。

【0089】 本發明涉及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的量給予厄達替尼，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給予（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 $< 7 \text{ mg/dL}$ 並包括5.5 mg/dL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係 $< 7 \text{ mg/dL}$ ，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 $< 5.5 \text{ mg/dL}$ 。在實施方式中，在厄達替尼治療的第一週期期間的治療日（具體是厄達替尼給予的第14天 ± 2 天，更具體是第14天），測量血清磷酸鹽之水平。在實施方式中，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。

【0090】 在實施方式中，在進一步給予厄達替尼期間，可以根據表3管理血清磷酸鹽水平。

【0091】 本發明涉及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的量給予厄達替尼，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 $\leq 9 \text{ mg/dL}$ 並包括 7 mg/dL 時，在連續的基礎上將每日給予（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 $\leq 9 \text{ mg/dL}$ 並包括 7 mg/dL 時，可以開始與磷酸鹽結合劑（如例如司維拉姆）的同時治療。在實施方式中，開始與磷酸鹽結合劑（如例如司維拉姆）的同時治療。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係 $< 7 \text{ mg/dL}$ ，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。在實施方式中，在厄達替尼治療的第一週期期間的治療日（具體是厄達替尼給予的第14天 ± 2 天，更具體是第14天），測量血清磷酸鹽之水平。在實施方式中，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。

【0092】在實施方式中，在進一步給予厄達替尼期間，可以根據表4管理血清磷酸鹽水平。

【0093】本發明涉及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 9 mg 的一定量給予，具體是每日一次，當所述患者的血清磷酸鹽水平係 $< 5.5 \text{ mg/dL}$ 時，而在連續的基礎上用每日 8 mg 厄達替尼治療，具體是每日一次。在實施方式中，在厄達替尼治療的第一週期期間的治療日（具體是厄達替尼給予的第14天 ± 2 天，更具體是第14天），測量血清磷酸鹽之水平。

【0094】在實施方式中，在進一步給予厄達替尼期間，可以根據表3管理血清磷酸鹽水平。

【0095】本發明涉及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 9 mg 的一定量給

予，具體是每日一次，當所述患者的血清磷酸鹽水平係 $< 7 \text{ mg/dL}$ 時或當血清磷酸鹽水平範圍從 7 mg/dL 至 $\leq 9 \text{ mg/dL}$ 並包括 7 mg/dL 時，而在連續的基礎上用每日 8 mg 的厄達替尼治療，具體是每日一次。當血清磷酸鹽水平範圍從 7 mg/dL 至 $\leq 9 \text{ mg/dL}$ 並包括 7 mg/dL 時，可以開始與磷酸鹽結合劑（如例如司維拉姆）的同時治療。在實施方式中，開始與磷酸鹽結合劑（如例如司維拉姆）的同時治療。在實施方式中，在厄達替尼治療的第一週期期間的治療日（具體是厄達替尼給予的第 $14 \text{ 天} \pm 2 \text{ 天}$ ，更具體是第 14 天 ），測量血清磷酸鹽之水平。

【0096】 在實施方式中，在進一步給予厄達替尼期間，可以根據表4管理血清磷酸鹽水平。

【0097】 本發明涉及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 9 mg 的一定量給予，具體是每日一次，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，而在連續的基礎上用每日 8 mg 厄達替尼治療，具體是每日一次。在實施方式中，在厄達替尼治療的第一週期期間的治療日（具體是厄達替尼給予的第 $14 \text{ 天} \pm 2 \text{ 天}$ ，更具體是第 14 天 ），測量血清磷酸鹽之水平。

【0098】 在實施方式中，在進一步給予厄達替尼期間，可以根據表3管理血清磷酸鹽水平。

【0099】 本發明涉及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 9 mg 的一定量給予，具體是每日一次，當所述患者的血清磷酸鹽水平係 $< 7 \text{ mg/dL}$ 時或當血清磷酸鹽水平範圍從 7 mg/dL 至 $\leq 9 \text{ mg/dL}$ 並包括 7 mg/dL 並且沒有顯示早期發作毒性時，而在連續的基礎上用每日 8 mg 的厄達替尼治療，具體是每日一次。當血清磷酸鹽水平範圍從 7 mg/dL 至 $\leq 9 \text{ mg/dL}$ 並包括 7 mg/dL 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）的同時治療。

在實施方式中，開始與磷酸鹽結合劑（如例如司維拉姆）的同時治療。在實施方式中，在厄達替尼治療的第一週期期間的治療日（具體是厄達替尼給予的第14天 $\pm$ 2天，更具體是第14天），測量血清磷酸鹽之水平。

【0100】 在實施方式中，在進一步給予厄達替尼期間，可以根據表4管理血清磷酸鹽水平。

【0101】 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）。

【0102】 在本發明的實施方式中，在厄達替尼治療的第一週期內的治療日，具體是厄達替尼治療的大約第14天 $\pm$ 2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。在實施方式中，週期係21天。在實施方式中，週期係28天。

【0103】 如本文所述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。在實施方式中，8 mg劑量的厄達替尼可以作為2種製劑給藥，具體是2種片劑，每種包含4 mg的厄達替尼。在實施方式中，9 mg劑量的厄達替尼可以作為3種製劑給藥，具體是3種片劑，每種包含3 mg的厄達替尼。

【0104】 本發明涉及用於治療癌症之方法，該方法包括

a) 在連續的基礎上向對其有需要的受試者（具體是癌症患者）每日給予8 mg的厄達替尼，具體是每日一次；

b) 在厄達替尼治療的第一週期內的治療日測量受試者的血清磷酸鹽水平，具體是在給予厄達替尼的第14天 $\pm$ 2天，更具體是在給予厄達替尼的第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的一定量給予厄達替尼，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並包括5.5 mg/dL時，在連續的基礎上以每日8 mg（具體是每日一次）的量進一步給予厄達替尼；

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。

【0105】 在實施方式中，在進一步給予厄達替尼期間，可以根據表3管理血清磷酸鹽水平。

【0106】 本發明涉及用於治療癌症之方法，該方法包括

a) 在連續的基礎上向對其有需要的受試者（具體是癌症患者）每日給予8 mg的厄達替尼，具體是每日一次；

b) 在厄達替尼治療的第一週期內的治療日測量受試者的血清磷酸鹽水平，具體是在給予厄達替尼的第14天 ± 2 天，更具體是在給予厄達替尼的第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並包括7 mg/dL時，在連續的基礎上將厄達替尼以每日9 mg的一定量給予，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並包括7 mg/dL時，可以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。

【0107】 在實施方式中，在進一步給予厄達替尼期間，可以根據表4管理血清磷酸鹽水平。

【0108】 本發明涉及用於治療癌症之方法，該方法包括

a) 在連續的基礎上向對其有需要的受試者（具體是癌症患者）每日給予8 mg的厄達替尼，具體是每日一次；

b) 在厄達替尼治療的第一週期內的治療日測量受試者的血清磷酸鹽水平，具體是在給予厄達替尼的第14天 $\pm$ 2天，更具體是在給予厄達替尼的第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，在連續的基礎上以每日9 mg的一定量給予厄達替尼，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 $< 7 \text{ mg/dL}$ 並包括 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8 mg的量進一步給予厄達替尼，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。

【0109】 在實施方式中，在進一步給予厄達替尼期間，可以根據表3管理血清磷酸鹽水平。

【0110】 本發明涉及用於治療癌症之方法，該方法包括

a) 在連續的基礎上向對其有需要的受試者（具體是癌症患者）每日給予8 mg的厄達替尼，具體是每日一次；

b) 在厄達替尼治療的第一週期內的治療日測量受試者的血清磷酸鹽水平，具體是在給予厄達替尼的第14天 $\pm$ 2天，更具體是在給予厄達替尼的第14天；

c-1) 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、或當血清磷酸鹽水平範圍從 7 mg/dL 至 $\leq 9 \text{ mg/dL}$ 並包括 7 mg/dL 並且沒有顯示早期發作毒性時，在連續的基礎上將厄達替尼以每日9 mg的一定量給予，具體是每日一次；並且當血清磷酸鹽水平範圍從 7 mg/dL 至 $\leq 9 \text{ mg/dL}$ 並包括 7 mg/dL 時，可以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 $> 9 \text{ mg/dL}$ 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 $< 7 \text{ mg/dL}$ ，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。

【0111】 在實施方式中，在進一步給予厄達替尼期間，可以根據表4管理血清磷酸鹽水平。

【0112】 本發明涉及將厄達替尼用於製造用於在癌症患者中用於治療癌症之藥物中，其中

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

b) 在厄達替尼治療的第一週期內的治療日測量患者的血清磷酸鹽水平，具體是給予厄達替尼的第14天 ± 2 天，更具體是第14天；

c-1) 當血清磷酸鹽水平係 $< 5.5 \text{ mg/dL}$ 時，在連續的基礎上將用於每日給予的藥物中的厄達替尼的量增加至 9 mg ，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 $< 7 \text{ mg/dL}$ 並包括 5.5 mg/dL 時，患者保持每日 8 mg （具體是每日一次）連續治療；

c-3) 當血清磷酸鹽水平係 $\geq 7 \text{ mg/dL}$ 時，將厄達替尼治療暫時地中斷直至血清磷酸鹽水平係 $< 5.5 \text{ mg/dL}$ ，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。

【0113】 在實施方式中，在進一步給予厄達替尼期間，可以根據表3管理血清磷酸鹽水平。

【0114】 本發明涉及將厄達替尼用於製造用於在癌症患者中用於治療癌症之藥物中，其中

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

b) 在厄達替尼治療的第一週期內的治療日測量患者的

血清磷酸鹽水平，具體是給予厄達替尼的第14天 $\pm$ 2天，更具體是第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 $\leq 9 \text{ mg/dL}$ 並包括 7 mg/dL 時，在連續的基礎上將用於每日給予（具體是每日一次）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 $\leq 9 \text{ mg/dL}$ 並包括 7 mg/dL 時，可以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。

【0115】 在實施方式中，在進一步給予厄達替尼期間，可以根據表4管理血清磷酸鹽水平。

【0116】 本發明涉及將厄達替尼用於製造用於在癌症患者中用於治療癌症之藥物中，其中

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

b) 在厄達替尼治療的第一週期內的治療日測量患者的血清磷酸鹽水平，具體是給予厄達替尼的第14天 $\pm$ 2天，更具體是第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給予的藥物中的厄達替尼的量增加至 9 mg ，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 $< 7 \text{ mg/dL}$ 並包括 5.5 mg/dL ，並且沒有顯示早期發作毒性時，該患者保持每日 8 mg （具體是每日一次）連續治療；

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。

【0117】在實施方式中，在進一步給予厄達替尼期間，可以根據表3管理血清磷酸鹽水平。

【0118】本發明涉及將厄達替尼用於製造用於在癌症患者中用於治療癌症之藥物中，其中

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

b) 在厄達替尼治療的第一週期內的治療日測量患者的血清磷酸鹽水平，具體是給予厄達替尼的第14天 ± 2 天，更具體是第14天；

c-1) 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、或者當血清磷酸鹽水平範圍從 7 mg/dL 至 $\leq 9 \text{ mg/dL}$ 並包括 7 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給予（具體是每日一次）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 $\leq 9 \text{ mg/dL}$ 並包括 7 mg/dL 時，可以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 $> 9 \text{ mg/dL}$ 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 $< 7 \text{ mg/dL}$ ，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。

【0119】在實施方式中，在進一步給予厄達替尼期間，可以根據表4管理血清磷酸鹽水平。

【0120】本發明涉及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 的量給予厄達替尼，具體是每日一次；

b) 在厄達替尼治療的第一週期內的治療日測量患者的血清磷酸鹽水平，具體是給予厄達替尼的第14天 $\pm$ 2天，更具體是第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的一定量給予厄達替尼，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並包括5.5 mg/dL時，在連續的基礎上以每日8 mg（具體是每日一次）的量進一步給予厄達替尼；

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。

【0121】在實施方式中，在進一步給予厄達替尼期間，可以根據表3管理血清磷酸鹽水平。

【0122】本發明涉及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的量給予厄達替尼，具體是每日一次；

b) 在厄達替尼治療的第一週期內的治療日測量患者的血清磷酸鹽水平，具體是給予厄達替尼的第14天 $\pm$ 2天，更具體是第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並包括7 mg/dL時，在連續的基礎上將厄達替尼以每日9 mg的一定量給予，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並包括7 mg/dL時，可以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。

【0123】 在實施方式中，在進一步給予厄達替尼期間，可以根據表4管理血清磷酸鹽水平。

【0124】 本發明涉及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的量給予厄達替尼，具體是每日一次；

b) 在厄達替尼治療的第一週期內的治療日測量患者的血清磷酸鹽水平，具體是給予厄達替尼的第14天 $\pm$ 2天，更具體是第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的一定量給予厄達替尼，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並包括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8 mg的量進一步給予厄達替尼，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。

【0125】 在實施方式中，在進一步給予厄達替尼期間，可以根據表3管理血清磷酸鹽水平。

【0126】 本發明涉及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的量給予厄達替尼，具體是每日一次；

b) 在厄達替尼治療的第一週期內的治療日測量患者的血清磷酸鹽水平，具體是給予厄達替尼的第14天 $\pm$ 2天，更具體是第14天；

c-1) 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、或當血清磷酸鹽水平範圍從 7 mg/dL 至 $\leq 9 \text{ mg/dL}$ 並包括 7 mg/dL 並且沒有顯示早期發作毒性時，在連續的基礎上將厄達替尼以每日 9 mg 的一定量給予，具體是每日一次；並且當血清磷酸鹽水平範圍從 7 mg/dL 至 $\leq 9 \text{ mg/dL}$ 並包括 7 mg/dL 時，可以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 $> 9 \text{ mg/dL}$ 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 $< 7 \text{ mg/dL}$ ，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。

【0127】 在實施方式中，在進一步給予厄達替尼期間，可以根據表4管理血清磷酸鹽水平。

【0128】 應當理解的是，如本文所述的治療方法和用途係基於磷酸鹽水平作為藥效標記，但是可以基於毒性對其進行修飾或終止。在實施方式中，治療或用途如表1描述的進行修飾或終止。

【0129】 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改
1	無	繼續相同劑量
2	無或考慮中斷	如果中斷，必要時重新開始相同的劑量或較1劑量低
3	中斷藥物	按照較低1或2劑量重新開始，取決於恢復情況。
4	中斷藥物	停止

【0130】 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次減少的劑量水平再次引入。在實施方式中，厄達替尼劑量

減少水平係如在表2中描述。第二次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中描述。

【0131】 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

【0132】 應該理解的是，如果停止用厄達替尼治療或給藥，例如如果厄達替尼必須停藥超過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的劑量再升高符合患者的最佳利益。

【0133】 應該理解的是，患有任何毒性程度的患者（1級至4級）應在適用的情況下提供對症治療。

【0134】 在實施方式中，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。

【0135】 在實施方式中，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。

【0136】 應該理解的是，當血清磷酸鹽水平測量為藥物標記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內的治療日（具體是在厄達替尼給予的第14 ± 2天、更具體是在第14）測量，可以在厄達替尼治療期間監測磷酸鹽水平。在實施方式中，如表3中描述進行血清磷酸鹽水平的臨床管理。

【0137】 表3：血清磷酸鹽升高的管理指南

血清磷酸鹽水平	厄達替尼管理
< 5.5 mg/dL	繼續厄達替尼給予
5.5-6.9 mg/dL	繼續厄達替尼給予
7.0-9.0 mg/dL	維持厄達替尼給予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/或基線腎功能和/或3級低血鈣症顯著改變	厄達替尼應該永久停用，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。

【0138】 在實施方式中，如表4中描述進行血清磷酸鹽水平的臨床管理。

【0139】 表4：血清磷酸鹽升高的管理指南

血清磷酸鹽水平	厄達替尼管理
< 5.5 mg/dL	繼續厄達替尼給予
5.5-6.9 mg/dL	繼續厄達替尼給予
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 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）。 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，則應該永久地中斷厄達替尼。
基線腎功能 或3級 低血鈣症 的顯著改變	厄達替尼應該永久停用，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。

【0140】 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。

【0141】 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。

【0142】 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。

【0143】 本發明還涉及含有厄達替尼製劑和書面資訊 (例如患者小冊子, 如本文所述的給藥方案) 的包裝。

【0144】 在實施方式中, 本文提及的癌症係由FGFR激酶介導的癌症。

【0145】 在實施方式中, 該癌症係膀胱癌。

【0146】 在實施方式中, 該癌症係肝細胞癌。

【0147】 在實施方式中, 該癌症係鱗狀細胞癌。

【0148】 在實施方式中, 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) 的患者 (在護理療法標準復發後) 中治療癌症。

【0149】 在實施方式中, 該癌症係具有FGF19擴增或過表現的肝細胞癌。

【0150】 在實施方式中, 該癌症係膽管癌, 具體是晚期或轉移性膽管癌。

【0151】 在實施方式中, 該癌症係尿路上皮癌。

【0152】 在實施方式中, 該癌症係轉移性或外科不可切除尿路上皮癌。

【0153】 在實施方式中, 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的患者中治療癌症, 該患者在一次事先治療上或之後取得進展。

【0154】 在實施方式中, 該癌症係肺癌, 具體地非小細胞肺癌。

【0155】 在實施方式中, 該癌症選自腺樣囊性癌、黏液表皮

樣癌、濾泡性甲狀腺癌、乳腺癌、Ewing氏肉瘤、小圓細胞骨腫瘤、滑膜肉瘤、多形性神經膠質母細胞瘤、纖維狀星形細胞瘤(pilocytic astrocytoma)、肺癌、腎透明細胞(clear cell renal cell)癌、膀胱癌、前列腺癌、卵巢癌、結腸直腸癌。

【0156】 在實施方式中，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。

【0157】 在實施方式中，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。

【0158】 在實施方式中，該癌症係食道癌或頭頸癌。

【0159】 在實施方式中，該癌症係胃癌。

【0160】 在實施方式中，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)的轉移性或外科不可切除尿路上皮癌、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。

【0161】 在實施方式中，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。

【0162】 在實施方式中，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易位的轉移性或外科不可切除尿路上皮癌。

【0163】 在實施方式中，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。

【0164】 在實施方式中，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外科不可切除尿路上皮癌：FGFR3 R248C、FGFR3 S249C、FGFR3 G370C、FGFR3 Y373C。

【0165】 在實施方式中，如本文提及的在對其有需要的受試者（具體是癌症患者）中治療癌症之方法或用途係患有轉移性或外科不可切除尿路上皮癌的患者治療或用途，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個線期間或之後失敗，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。

【0166】 如本文所述的在對其有需要的受試者（具體是癌症患者）中治療癌症的用途或治療方法係用於或治療患有管腔簇I亞型尿路上皮癌的患者。

【0167】 在實施方式中，將厄達替尼作為藥學上可接受的鹽給予。

【0168】 在較佳的實施方式中，給予厄達替尼（鹼）。

【0169】 在實施方式中，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給予。

【0170】 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。

【0171】 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下組的酸形成、該組由以下各項組成：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。酸加成鹽的另一組包括由以下形成的鹽：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、穀胺酸、DL-蘋果酸、甲磺酸、癸二酸、硬脂酸、琥珀酸和酒石酸。

【0172】 在實施方式中，將厄達替尼以溶劑化物的形式給予。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的物理結合。這種物理締合涉及變化程度的離子和共價鍵合，包括氫鍵。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摻入結晶固體的晶格時。術語“溶劑化物”旨在包括溶液相和可分離的溶劑化物兩者。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。

【0173】 溶劑化物在藥物化學中係熟知的。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，並且通常形成為化學合成的各個階段分離或純化的一部分。熟習該項技術者可以藉由標準和長期使用的技術來確定水合物或其他溶劑化物是否由用於製備給定化合物的分離條件或純化條件形成。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繞射技術或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等專業化學家的標準分析工具包一樣多。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，上述標準方法可用於確定溶劑化物是否形成。還涵蓋任何複合物（例如與如環糊精的化合物或與金屬的錯合物的包含錯合物或包合物）。

【0174】 在實施方式中，如本文使用的治療週期係28天週期。

【0175】 在實施方式中，如本文所述的需要厄達替尼治療的患者（具體是癌症患者）或受試者係人類。

【0176】 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“大約”可以被 $\pm 10\%$ 、或 $\pm 5\%$ 、或 $\pm 2\%$ 、或 $\pm 1\%$ 的數值替代。

【0177】 所有在此引用的文件都藉由引用以其全文結合。

【實例】

正在進行的階段2，多中心，開放標籤研究（NCT02365597）

【0178】 正在進行階段2多中心開放標籤研究，以評估厄達替尼在患有轉移性或手術不可切除的尿路上皮癌伴有選擇性FGFR基因改變（FGFR易位或突變）的受試者中的療效和安全性。

【0179】 該研究包括篩選階段（在首次劑量前30天內的首次劑量和研究篩選之前的任何時間的分子篩選）、治療階段和治療後追蹤（follow-up）階段。治療階段包括從首次劑量到治療結束訪視的期間。追蹤階段將延長至受試者死亡、撤回同意、失去追蹤、或研究結束，以先到者為準。

【0180】 研究治療係在28天的週期內進行的。在中期分析1之前，有2個治療方案。將患者按1：1至28天的週期隨機分配至以下2種方案，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（7 days on/7 days））；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），在第14天，在此時間點沒有達到目標血清磷酸鹽水平的患者（患者血清磷酸鹽水平 < 5.5 mg/dL）且在其中未觀察到治療相關不良事件的患者中升高至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。

【0181】 階段2研究計畫見圖1。

患者

【0182】 包括的患者係根據實體瘤1.1版中的響應評估標準可測量的尿路上皮癌的成人。

【0183】 使用定製測定法，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。

【0184】 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。

【0185】 允許基於方案標準不符合順鉑治療的未經化療患者。順鉑的不符合基於腎功能受損，定義為：1) 藉由24小時尿測量，腎小球濾過率 $< 60 \text{ mL/min/1.73 m}^2$ ；2) 由Cockcroft-Gault計算；或3) 2級或更高的周圍神經病變（常見術語不良事件標準[CTCAE] 版本4.0（美國國家癌症研究所（National Cancer Institute）CTCAE v4.0. NCI、NIH、DHHS。2009年5月29日。NIH公開# 09-7473: 2009）。

【0186】 需要東部腫瘤協作組（ECOG）的行為狀態0-2。

【0187】 先前線治療的數量沒有限制。

【0188】 允許先前的免疫療法（例如用PD-L1/PD-1抑制劑治療）。

【0189】 患者需要有足夠的骨髓、肝臟和腎臟（肌酐清除率 $\geq 40 \text{ mL/min}$ ）功能。

【0190】 儘管有醫療管理、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，但仍排除磷酸鹽水平持續高於正常上限的患者。

終點

【0191】 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）。

【0192】 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

【0193】 使用在篩查30天內進行的放射照相成像，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個月一次直至疾病進展來評估患者的療效。

【0194】 根據RECIST版本1.1 (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應答。

【0195】 由研究者連續評估安全性，並基於AE報告的醫學評估以及生命體征測量、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

【0196】 對於2015年5月7日至2017年6月10日期間入組的170名患者，提供了基線特徵和療效數據，並根據RECIST 1.1 (表5) 考慮了可評估的療效。

【0197】 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)，定義為至少接受1個劑量研究治療的患者。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。

【0198】 在篩查階段，21%的患者符合納入標準的*FGFR*突變或融合。

【0199】 在整個劑量方案中，89%的患者在至少1線以前的全身化療治療後有進展。

【0200】 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，中值（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 ^c	4（12）	5（6）	9（15）
前免疫療法	3（9）	8（10）	11（19）
先前治療的線的數量			
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）
肌酸酐清除率			
40-59	12（36）	40（51）	32（54）

mL/min ≥ 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)。

^b化療難治性患者係那些在 ≥ 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個月內有進展的患者。

^c未經化療的患者係不符合順鉑治療目標的患者。順鉑的不符合基於腎功能受損，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 (CTCAE版本4.0)。

^d患者可能有超過1個*FGFR*改變。

【0201】 在所有劑量方案中，確定的客觀緩解率為35% (95% CI，28%-43%)，在方案3中用8 mg/d連續厄達替尼進行治療的患者中存在最高率 (表6)。所有患者的確診疾病控制率為76%。大多數用8 mg/d連續厄達替尼治療的患者腫瘤負荷降低 (44/59 [75%] 具有靶損傷直徑總和的減少；圖2)。

【0202】 中位無進展生存期為5.1個月，並且在用方案3中8 mg/d連續厄達替尼治療的患者中最長 (表6)。

【0203】 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，並且許多反應持續進行 (表6)。

【0204】 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(%)			
完全響應	8 (24)	27 (35)	25 (42)
部分響應	2 (6)	2 (3)	3 (5)
穩定疾病	6 (18)	25 (32)	22 (37)
	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
追蹤生存, 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

【0205】 方案3中59名患者亞組的響應中值時間為1.41個月，範圍為1.1至5.5個月。

【0206】 在所有劑量方案中，94% (n = 195) 的患者報告TRAE；該等中的大多數係1級或2級（表7）。

【0207】 33% (n = 69) 的患者報告3級TRAE，0.5% (n = 1) 的患者報告4級TRAE，並且沒有與治療相關的死亡。

【0208】 AE係可以管理的。

【0209】 與厄達替尼治療有關的主要AE的預防建議：

- 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，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。
- 為了減少指甲影響的風險，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。

【0210】 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]）。

【0211】 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。

【0212】 表7.方案3^a中 $\geq 10\%$ 的患者報告的TRAE

	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
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
禿髮症	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
掌蹠 紅血球麻痹綜合症	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
光甲剝離	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)
皮膚和皮下 AE	14(42)	1 (3)	47(60)	5 (6)	63(66)	13(14)
^a 來自所有患者的數據截至2017年12月5日，數據截止(n = 207)。						

申請專利範圍

1. 一種厄達替尼(erdafitinib)用於製造用於治療癌症患者的藥物之用途，其中厄達替尼係在連續的基礎上每日給予8 mg的量的厄達替尼鹼或在連續的基礎上每日給予8 mg的鹼當量的厄達替尼之藥學上可接受的鹽，其中監測該癌症患者的血清磷酸鹽水平，其中該血清磷酸鹽水平是在給予的大約第14天至大約第21天進行測量的，且當在給予的大約第14天至大約第21天測量的血清磷酸鹽水平 ≤ 9 mg/dL時，將厄達替尼增加到在連續的基礎上每日給予9 mg的量的厄達替尼鹼或在連續的基礎上每日給予9 mg的鹼當量的厄達替尼之藥學上可接受的鹽，且其中該癌症係尿路上皮癌。
2. 如申請專利範圍第1項所述之用途，其中監測該癌症患者的血清磷酸鹽水平和早期發作毒性，且其中當在給予的大約第14天至大約第21天測量的血清磷酸鹽水平 ≤ 9 mg/dL且沒有顯示早期發作毒性時，將厄達替尼增加到在連續的基礎上每日給予9 mg的量的厄達替尼鹼或在連續的基礎上每日給予9 mg的鹼當量的厄達替尼的該鹽。
3. 如申請專利範圍第1項所述之用途，其中當血清磷酸鹽水平係從7 mg/dL至 ≤ 9 mg/dL並包括7 mg/dL時，開始與磷酸鹽結合劑的同時治療。
4. 如申請專利範圍第1項所述之用途，其中當血清磷酸鹽水平係介於並包括 > 9 mg/dL至10mg/dL時，將治療暫時地中斷直至血清磷酸鹽水平係 < 7 mg/dL。
5. 如申請專利範圍第1項所述之用途，其中當血清磷酸鹽水平係 > 10 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，並且之後以較低的量重新開始厄達替尼治療。
6. 如申請專利範圍第5項所述之用途，其中該較低的量係在連續的基礎上每日給予6 mg的厄達替尼鹼或在連續的基礎上每日給予6 mg的鹼當量的厄達替尼的該鹽。

7. 如申請專利範圍第1項所述之用途，其中該厄達替尼係厄達替尼鹼。
8. 如申請專利範圍第1至7項中任一項所述之用途，其中該每日給予8 mg 的量係每日給予一次。
9. 如申請專利範圍第1至7項中任一項所述之用途，其中該每日給予9 mg 的量係每日給予一次。
10. 如申請專利範圍第1至7項中任一項所述之用途，其中該癌症患者的血清磷酸鹽水平是在給予厄達替尼的第14天進行測量的。
11. 如申請專利範圍第1至7項中任一項所述之用途，其中該癌症患者的血清磷酸鹽水平是在給予厄達替尼的第21天或者大約第21天進行測量的。
12. 如申請專利範圍第1至7項中任一項所述之用途，其中以2個調配物給予厄達替尼8 mg之量的厄達替尼鹼或8 mg的鹼當量的厄達替尼的該鹽。
13. 如申請專利範圍第12項所述之用途，其中該2個調配物係2個錠劑、各包含4 mg厄達替尼鹼或4 mg的鹼當量的厄達替尼之的該鹽。
14. 如申請專利範圍第1至7項中任一項所述之用途，其中以3個調配物給予厄達替尼9 mg之量的厄達替尼鹼或9 mg的鹼當量的厄達替尼的該鹽。
15. 如申請專利範圍第14項所述之用途，其中該3個調配物係3個錠劑、各包含3 mg厄達替尼鹼或3 mg的鹼當量的厄達替尼的該鹽。
16. 如申請專利範圍第1至7項中任一項所述之用途，其中該癌症係轉移性的或外科不可切除的尿路上皮癌。
17. 如申請專利範圍第1至7項中任一項所述之用途，其中該癌症係具有至少一FGFR基因改變的癌症。
18. 如申請專利範圍第1至7項中任一項所述之用途，其中該癌症係具有選擇的FGFR基因改變的晚期尿路上皮癌。
19. 如申請專利範圍第18項所述之用途，其中該癌症係具有選擇的FGFR基因改變的晚期尿路上皮癌，其在一次事先治療上或之後取得進展。
20. 如申請專利範圍第1至7項中任一項所述之用途，其中該癌症係具有至

少一種FGFR2/FGFR3改變的轉移性或外科不可切除尿路上皮癌。

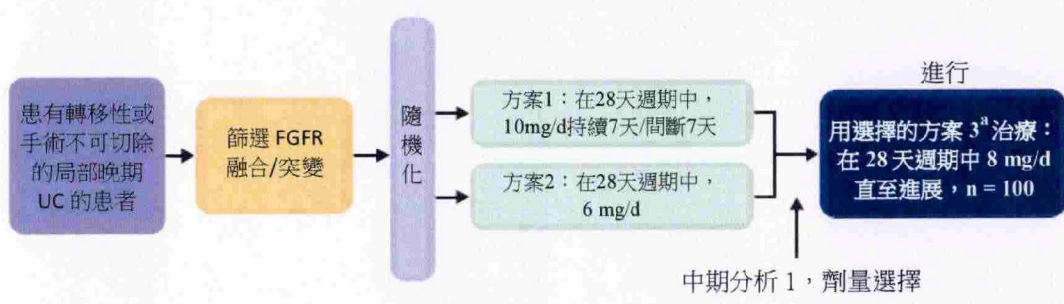
21. 如申請專利範圍第1至7項中任一項所述之用途，其中該癌症係具有至少一種FGFR3改變的轉移性或外科不可切除尿路上皮癌。
22. 如申請專利範圍第17項所述之用途，其中該改變係具有選自以下的改變：融合FGFR3:TACC3 v1；FGFR3:TACC3 v3；FGFR3:TACC3 內含子；FGFR3:BAIAP2L1；FGFR2:AFF3；FGFR2:BICC1；FGFR2:CASP7；FGFR2:CCDC6和FGFR2:OFD1。
23. 如申請專利範圍第17項所述之用途，其中該改變係FGFR3-TACC3融合。
24. 如申請專利範圍第1至7項中任一項所述之用途，其中該癌症是具有FGFR3-TACC3易位的尿路上皮癌。
25. 如申請專利範圍第1至7項中任一項所述之用途，其中該癌症是具有FGFR3-TACC3易位的轉移性或外科不可切除尿路上皮癌。
26. 如申請專利範圍第22項所述之用途，其中該改變係FGFR3:TACC3 v1融合。
27. 如申請專利範圍第22項所述之用途，其中該改變係FGFR3:TACC3 v3融合。
28. 如申請專利範圍第22項所述之用途，其中該改變係FGFR3:BAIAP2L1融合。
29. 如申請專利範圍第1至7項中任一項所述之用途，其中該尿路上皮癌具有至少一個選自以下的FGFR3基因突變：FGFR3 R248C、FGFR3 S249C、FGFR3 G370C和FGFR3 Y373C。
30. 如申請專利範圍第29項所述之用途，其中該癌症係轉移性的或外科不可切除的尿路上皮癌。
31. 如申請專利範圍第29項所述之用途，其中該突變係FGFR3 R248C突變。
32. 如申請專利範圍第29項所述之用途，其中該突變係FGFR3 S249C突變。

變。

33. 如申請專利範圍第29項所述之用途，其中該突變係FGFR3 G370C突變。
34. 如申請專利範圍第29項所述之用途，其中該突變係FGFR3 Y373C突變。
35. 如申請專利範圍第1至7項中任一項所述之用途，其中該治療提供的客觀緩解率係至少35%。
36. 如申請專利範圍第1至7項中任一項所述之用途，其中該治療提供的中位無進展生存期係至少5個月。
37. 如申請專利範圍第1至7項中任一項所述之用途，其中該治療提供的中位無進展生存期介於在4個月和7個月之間。
38. 如申請專利範圍第1至7項中任一項所述之用途，其中該癌症係轉移性的或外科不可切除的尿路上皮癌且該治療提供的響應持續時間中位數範圍介於在4個月和7個月之間。
39. 如申請專利範圍第2項所述之用途，其中該早期發作毒性包含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級或較高級眼睛毒性。

圖式

圖 1



^a如果患者在第 14 天沒有達到 5.5 mg/dL 血清磷酸鹽水平，並且如果患者沒有 TRAE，則選定方案中的患者進一步提升至 9 mg/d。

圖 2

