1 标题页

|  |  |
| --- | --- |
| **临床研究标题：** | 一项多中心、开放、单臂I/II期临床研究：丁二酸复瑞替尼在ALK阳性晚期恶性实体瘤患者的剂量探索I期研究，及在ALK阳性和ROS1阳性非小细胞肺癌患者的II期研究 |
| **药物名称：** | 丁二酸复瑞替尼（SAF-189s） |
| **研究适应证：** | I期为ALK阳性晚期恶性实体瘤患者。  II期为ALK和ROS1阳性晚期非小细胞肺癌患者 |
| **研究方案编号：** | SAF001 |
| **临床研究分期：** | I/II期，本报告仅为I期研究相关内容和结果 |
| **试验起止日期:** | 首例受试者签署ICF日期：2016年11月14日  首例受试者首次给药日期：2016年 11月28 日  末例受试者首次给药日期：2019年 12月 27日  数据截止日期： 2022年01月21日 |
| **主要或协调研究者及研究单位：** | 吴一龙、广东省人民医院  杨衿记、广东省人民医院 |
| **统计负责人及统计单位：** | 邱婧君  北京复星医药科技开发有限公司 |
| **申办方申请人及联系方式：** | 周永春，副总裁  江苏万邦生化医药集团有限责任公司  电话：0516-87798650  传真：0516-87798860 |
| **GCP声明：** | 本研究按照药物临床试验质量管理规范（GCP）实施，包括重要文件的归档 |
| **报告版本号：** | V1.0版 |
| **报告日期：** | 2022年06月18日 |

**临床试验报告签字页**

**1、主要研究者签字**

我已阅读了“一项多中心、开放、单臂I/II期临床研究：丁二酸复瑞替尼在ALK阳性晚期恶性实体瘤患者的剂量探索I期研究，及在ALK阳性和ROS1阳性非小细胞肺癌患者的II期研究”中I期研究的临床试验报告，确认这份报告准确描述了试验的过程和结果。

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| 研究单位：广东省人民医院 | | |
| 吴一龙 |  |  |
| 主要研究者（印刷体） | 主要研究者（签名） | 签字日期（年/月/日） |
| 研究单位：广东省人民医院 | | |
| 杨衿记 |  |  |
| 主要研究者（印刷体） | 主要研究者（签名） | 签字日期（年/月/日） |

**临床试验报告签字页**

**2、申办方负责人签字**

我已阅读了“一项多中心、开放、单臂I/II期临床研究：丁二酸复瑞替尼在ALK阳性晚期恶性实体瘤患者的剂量探索I期研究，及在ALK阳性和ROS1阳性非小细胞肺癌患者的II期研究”中I期研究的临床试验报告，确认这份报告准确描述了试验的过程和结果。

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| 申办方：江苏万邦生化医药集团有限责任公司 | | |
| 周永春 |  |  |
| （印刷体） | 副总裁（签名） | 签字日期（年/月/日） |

**临床试验报告签字页**

**3、统计代表签字**

我已阅读了“一项多中心、开放、单臂I/II期临床研究：丁二酸复瑞替尼在ALK阳性晚期恶性实体瘤患者的剂量探索I期研究，及在ALK阳性和ROS1阳性非小细胞肺癌患者的II期研究”中I期研究的临床试验报告，确认这份报告准确描述了试验的过程和结果。

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| 统计单位：北京复星医药科技开发有限公司 | | |
| 邱婧君 |  |  |
| 统计负责人（印刷体） | 统计负责人（签名） | 签字日期（年/月/日） |

2 概要

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| **申办方/公司名称：**江苏万邦生化医药集团有限责任公司 | **个体研究表**  **参见汇总材料部分：**  卷：  页： | | **（仅供国内机构使用）** |
| **成品名称：**丁二酸复瑞替尼（SAF-189s） |
| **活性成分名称：**SAF-189s |
| **研究标题：**一项多中心、开放、单臂I/II期临床研究：丁二酸复瑞替尼在ALK阳性晚期恶性实体瘤患者的剂量探索I期研究，及在ALK阳性和ROS1阳性非小细胞肺癌患者的II期研究 | | | |
| **研究者：**主要研究者：吴一龙、杨衿记 | | | |
| **研究中心：**广东省人民医院 | | | |
| 发表文章（参考文献）：无 | | | |
| **研究时期（年）：**  首例受试者签署ICF日期：2016年11月14日  首例受试者首次给药日期：2016年 11月28 日  末例受试者首次给药日期：2019年 12月 27日  数据截止日期： 2022年01月21日 | | **研究分期：**I/II期，本报告仅为I期研究相关内容和结果 | |
| **研究目的：**  **I期：**  **主要研究目的：**   * 丁二酸复瑞替尼在间变性淋巴瘤激酶（ALK）阳性晚期恶性实体瘤患者中应用的安全性、耐受性 * 确定II期临床研究推荐剂量（RP2D）   **次要研究目的：**   * 确定ALK阳性晚期恶性实体瘤患者口服丁二酸复瑞替尼单药治疗的最大耐受剂量（MTD）；或者在可能的条件下，根据抗肿瘤活性（包括但不限于基于实体瘤疗效评价标准（RECIST）评估的肿瘤应答情况，肿瘤组织或血浆标记物）预计的合适的治疗暴露剂量 * 丁二酸复瑞替尼及其代谢产物的药物代谢动力学特征（PK） | | | |
| **研究设计：**  本研究为一项多中心、开放、单臂、剂量探索I/II期临床研究（方案编号：SAF001）。I期（包括PK导入期和连续给药阶段）临床研究包括剂量爬坡研究和剂量扩展研究，以确定ALK阳性晚期恶性实体瘤患者口服丁二酸复瑞替尼单药治疗的MTD，确定II期临床研究中丁二酸复瑞替尼的RP2D，以及评估丁二酸复瑞替尼在ALK阳性晚期NSCLC受试者中应用的安全性和耐受性以及PK特征。  I期剂量爬坡研究：采用改良“3+3”设计，从20mg剂量组开始爬坡，先入组1例患者，作为哨兵PK试验。在完成2例患者的DLT观察及PK分析后，SMC根据安全性及PK数据决定进入下一剂量组。此后在完成每剂量组的DLT观察后，SMC根据此前获得的剂量组的安全、疗效和PK数据来决定进入下一剂量组。爬坡剂量分别为：20mg组、40mg组、80mg组、120mg组、160mg组和210mg组共6个水平。  I期剂量扩展研究：每完成一个剂量组的DLT观察后，召开SMC会议。如果在任一剂量组，肿瘤评估显示该组有≥ 1例PR/CR，则该组继续入组受试者到6例。如果该组6例中PR/CR受试者达到50%，由SMC综合PK数据决定是否继续增加该组受试者例数并确定具体例数，以便初步评估复瑞替尼在该剂量组的有效性。  **治疗方案：**  受试者在PK导入期第1天空腹状态下（至少饭前2小时或饭后2小时）口服一次丁二酸复瑞替尼，观察3天。如果在观察期内没有发生DLT，该受试者将进入连续给药阶段。  连续给药阶段受试者在空腹状态下（至少饭前2小时或饭后2小时）每天口服一次丁二酸复瑞替尼，连续使用，21天为1个周期。根据研究者的判断，如果受试者临床获益，可持续给药直至受试者出现疾病进展、不可耐受的毒性、撤回知情同意或死亡。 | | | |
| **受试者数目（计划和实际）：**  I期计划入组为36例。实际入组为45例，包括剂量爬坡阶段21例，剂量扩展阶段24例。  **I期剂量爬坡阶段**：  I期阶段，采用改良“3+3”设计，共计样本量预计为16-36例，共设计6个剂量组，起始剂量组采用哨兵法入组至少1例，之后每组入组3~6例  截止至数据分析日期，I期剂量爬坡阶段，实际样本量为21例，20mg组2例、40mg组3例、80mg组3例、120mg组3例、160mg组3例和210mg组7例。  **I期剂量扩展阶段：**  根据各剂量组的安全、疗效和PK数据，由SMC会议讨论决定是否继续增加该组受试者例数并确定具体例数。扩展阶段实际共纳入了24例受试者，40mg组3例，80mg组5例，120mg组6例，160mg组6例，210mg组4例。 | | | |
| **入选的诊断和主要标准：**  **入选标准：**  受试者入组须满足以下所有条件：   1. 对本研究已充分了解并自愿签署知情同意书（ICF）； 2. **I期剂量研究：**经组织学和/或细胞学确诊的ALK阳性局部晚期和/或转移性IIIB/IV期NSCLC受试者，接受过标准治疗后失败；   注：晚期恶性实体瘤参阅第七版《恶性肿瘤TNM分期》；只有肿瘤组织检测为ALK阳性的受试者可以入选本研究；如果受试者在入组前已有研究中心当地实验室的ALK检测报告，则可以依据此报告入组研究，但仍需提供肿瘤组织标本供中心实验室Ventana IHC检测。   1. 至少有一个可测量病灶（根据RECIST1.1进行评估）；注：之前接受过放疗的病灶不可以视为靶病灶，除非放疗后病灶发生明确进展。 2. ECOG评分≤2分； 3. I期研究中受试者为年龄≥18岁且≤75岁的男性或女性； 4. 预期生存期≥12周； 5. 具有适当的器官功能： 6. 嗜中性粒细胞绝对数≥1.5×109/L； 7. 血红蛋白≥90g/L； 8. 血小板（PLT）≥100×109/L； 9. 血清总胆红素≤1.5×正常值上限（ULN）（如果患有吉尔伯特综合征，允许其总胆红素≤3×ULN和直接胆红素≤1.5×ULN）； 10. 谷草转氨酶（AST）、谷丙转氨酶（ALT）≤2.5×ULN；伴有肝转移的受试者，AST、ALT需≤5×ULN； 11. 肌酐清除率（CrCl）≥50mL/分钟（使用Cockcroft-Gault公式计算）； 12. LVEF≥40% 13. 此前治疗、手术或放疗引起的非血液学毒性恢复到NCI‑CTCAE（4.03版及以上版本）0或1级水平（脱发除外）； 14. 入组前21天内，育龄期女性必须确认血清妊娠试验为阴性并同意在所有研究药物使用期间以及最后一次给药后28天内采用有效避孕措施。本方案中育龄期女性定义为性成熟女性：1）未经历子宫切除术或双侧卵巢切除术，或2）自然停经未持续连续的24个月（癌症治疗后闭经不排除有生育能力）（即，在之前连续的24个月内的任何时间出现过月经）。   **排除标准：**  符合下列任一条件的受试者，不得进入本临床研究：   1. 入组前28天内接受过抗肿瘤生物药物治疗、抗肿瘤免疫治疗或其它临床研究药物治疗；入组前14天内或5个半衰期内接受过化疗、酪氨酸激酶抑制剂或其它靶向药物治疗（以短者为准）； 2. 入组前21天内接受过放疗或尚未从之前放疗副反应中恢复； 3. 入组前3周内进行过外科大手术或尚未从之前的手术中完全恢复（外科大手术的定义参照2009年5月1日施行的《医疗技术临床应用管理办法》中规定的三级和四级手术）； 4. 符合以下情况的中枢神经系统转移受试者： 5. 需要接受局部治疗（手术、放疗或其他）（脑转移无症状或者有症状但研究者认为不需要局部治疗可以接受）； 6. 入组前正在服用类固醇类>10mg泼尼松/天(或等效药物）； 7. 需要持续使用抗癫痫药物。 8. 未控制稳定的糖尿病受试者和使用胰岛素治疗的糖尿病受试者（空腹血糖7mmol/L以下、正在接受稳定的口服降糖药方案、专科医生评价血糖控制稳定的受试者允许入组）； 9. 吞咽困难，或患有活动性消化系统疾病，或接受过重大消化道手术，可能显著影响丁二酸复瑞替尼的服用或吸收（如溃疡性病变、不可控制的恶心、呕吐、腹泻、吸收障碍综合征和小肠切除术）； 10. 正在使用以下药物： 11. 入组前两周内还在使用瑞格列奈（细胞色素[CYP]2C8）以及经CYP3A4代谢的药物； 12. 已知存在延长QT间期或引起尖端扭转型室性心动过速的药物； 13. 入组前一周内还在使用香豆素类抗凝剂（允许使用低分子量的肝素）； 14. 正使用违禁毒品； 15. 入组前一年内有急性胰腺炎病史； 16. 有临床意义的活动性细菌、真菌或病毒感染，包括乙肝病毒表面抗原阳性且乙肝病毒DNA超过2000IU/ml，丙型肝炎病毒（HCV）抗体检测阳性；确诊的人类免疫缺陷病毒（HIV）感染、以及不愿意做HIV检查者，乙肝携带者允许入组； 17. 既往或现在同时患有其它恶性肿瘤（除了得到有效控制的非黑色素瘤的皮肤基底细胞癌、乳腺/宫颈原位癌、和其它在过去五年内没有治疗也得到有效控制的恶性肿瘤）； 18. 心脏功能受损或临床显著的心脏疾病，包括美国纽约心脏病学会（NYHA）分级≥3级的充血性心力衰竭、心律失常、需要治疗的传导异常、心肌病，或不可控制的高血压； 19. 使用Fridericia公式校正的QT间期>450ms的男性受试者或>470ms女性受试者（适用于I期）； 20. 入组前患有尚未治愈的伴有临床症状的间质性肺病病史或非感染性肺炎，放射性肺炎除外； 21. 研究者认为可影响方案依从性或影响受试者签署ICF的具有临床意义的任何其它疾病或状况； 22. 存在脊髓压迫潜在风险或有脊髓压迫症状的脊髓转移；   16. 受试者存在不可控制的大量胸水、腹水和心包积液。 | | | |
| **供试品、剂量、和给药方法、批号：**  研究药物：丁二酸复瑞替尼（SAF-189s）胶囊，规格为10mg、40mg、50mg、70mg，30粒/瓶。  给药方式：根据剂量水平20至210mg丁二酸复瑞替尼空腹口服，每天一次。  药物批号：100408、108408、151003、170310、170311、180408、180409、190302、190304、190408、190702、190703、190704、1901201、191202、190203、201002、201004、210701、210806、190303 | | | |
| **治疗持续时间：**  所有受试者将持续治疗直至出现疾病进展、失去临床获益、不可耐受的毒性、撤回知情同意或死亡。 | | | |
| **评价标准：**  **1. 安全性评估：**  **主要安全性终点**：  爬坡阶段在首剂用药后24天内剂量限制性毒性（DLT）的发生率  **次要安全性终点：**   * 治疗期间不良事件（TEAE）的发生率、类型、毒性程度，根据美国国立癌症研究不良事件通用毒性标准（NCI-CTCAE）（4.03版及以上版本）判断分级；研究相关TEAE，严重不良事件（SAE），研究相关SAE，毒性级别≥3级的TEAE，治疗相关的≥3级的治疗期间发生的SAE，和导致永久停药的TEAE * 末次用药30天内发生的死亡事件的频率和死因 * 根据NCI-CTCAE（5.0版）分级的安全性实验室检查 * 生命体征、12导联心电图，体格检查，其中包括体重改变和美国东部肿瘤合作组（ECOG）评分   **2. 有效性评估：**  **主要疗效终点：**  客观缓解率（ORR）  **次要疗效终点：**  无进展生存期（PFS）、临床获益率（CBR）、反应持续时间（DOR）、总生存期（Overall survival，OS）、1年PFS率  **3.药代动力学：**  **次要终点：**主要PK参数为Cmax和AUC0-24  次要PK参数为AUC(0-t)，AUC(0-∞)，Tmax，t½，RAUC(0-24)，RCmax | | | |
| **统计学方法：**  **分析人群：**  所有入组受试者（Enrolled Subjects Set，ESS）：包括所有筛选成功进入剂量探索I期研究的受试者。  DLT分析集（DLT）：DLT观察期内发生DLT的受试者以及服用了至少75%计划用药并且完成了DLT观察期且没有发生DLT的受试者。  全分析集（FAS）：I期任何至少服用过一次丁二酸复瑞替尼的受试者。全分析集也将用于疗效评估。  PK分析集（PKS）：包括至少服用过一次丁二酸复瑞替尼、并按照计划采集过至少1次PK血样且有研究药物血浆浓度数据的受试者。  安全性分析集（SAS）：I期任何至少服用过一次丁二酸复瑞替尼且至少进行过一次安全性评价的受试者。  **安全性：**  I期通过对DLT、AE、实验室检查结果的改变、以及生命体征改变的总结来评价安全性。DLT分析集用于评估爬坡阶段在首次给药后24天内DLT的发生率。发生DLT的病例数与发生率将分别根据剂量组分析。按照MedDRA(24.1或以上版本）对所有AE进行编码，并使用NCI-CTCAE进行分级评价。对治疗期间不良事件（即TEAE）、与研究药物相关的TEAE、SAE、与研究药物相关的SAE、NCI-CTCAE≥3级的TEAE、与研究药物相关的NCI-CTCAE≥3级的TEAE、导致剂量调整的TEAE等进行总结，并按照MedDRA SOC和PT报告各剂量组的受试者例数和百分比。对所有TEAE还将按照MedDRA SOC、PT和严重程度（NCI-CTCAE 1-5级）总结各剂量的受试者例数和百分比。  对实验室检查、生命体征、12导联心电图、ECOG等进行总结，对观测值和相对基线的变化值进行描述性统计。根据NCI-CTCAE（5.0版）对实验室结果进行分级，根据实验室结果研究期间的最差值的自基线变化交叉表。  **疗效：**  ORR定义为根据RECIST 1.1评价的经过确认的CR或PR受试者的比例，计算达到客观缓解率（CR+PR）的例数、百分比以及百分比的Clopper-Pearson 95%置信区间（CI）。  PFS定义为首次研究用药直到疾病进展或死亡，以先发生为准。将计算每个治疗组的中位PFS以及通过广义Brookmeyer-Crowley法构建的双侧95%置信区间。将计算每3个月的累积PFS概率（如可估计），采用Kaplan-Meier法进行估计，相应的95%置信区间采用Greenwood公式构建。  CBR定义为经过确认的CR、PR及SD持续≥24周的受试者的比例，将计算CBR及其Clopper-Pearson 95%CI。  DOR定义为从第一次CR或PR到肿瘤进展或死亡（任何原因的死亡）的时间。DOR仅根据有CR或PR的人群计算，采用与PFS相同的方法和删失规则，估计DOR的中位数及其95%CI，并绘制其Kaplan-Meier生存曲线图。  OS定义为总体生存期从首次口服研究药物至死于任何原因的时间，估计OS的中位数及其95% CI，并绘制其Kaplan-Meier生存曲线图。  **药代动力学：**  将基于收集到的从PK导入期到C1D15的丁二酸复瑞替尼个体浓度-时间数据，采用Phoenix® WinNonlin 6.4或更高的版本（Pharsight Corp., Certara公司，普林斯顿，新泽西，美国）基于非房室模型理论计算PK参数，进行描述性统计分析。实际采样时间将用于最终血浆浓度的计算。PK分析将严格遵循合同研究组织SOP，分析方法详见PK分析报告。  通过非房室模型至少分析计算如下参数：t1/2、AUC(0-t)、AUC(0-24)、AUC(0-∞)、Cmax、Tmax，和蓄积比（RAUC，RCmax）。描述性分析丁二酸复瑞替尼的血浆浓度及PK参数。 | | | |
| **摘要-结果和结论**  **1．分析人群**  本试验共筛选77例受试者，筛选成功入组45例（58.4%），筛选失败32例（41.6%）。筛选失败的原因主要为不符合方案入选标准14例（18.2%），符合方案排除标准9例（11.7%），其他原因9例（11.7%），其他原因包括5例撤回知情同意，4例其他原因（2例28天内没有完成筛选期检查，1例变更了治疗计划，1例由于疾病进展死亡）。  经筛选合格入组并服用至少一次研究药物的受试者为45人，其中剂量爬坡阶段21人，剂量扩展阶段24人。剂量爬坡阶段入组的21受试者中，有20例受试者符合DLT分析集定义，纳入DLT分析集（DLT)，20mg剂量组1例受试者由于DLT观察期的药物暴露未达到75%且未发生DLT事件而被剔除DLT分析集，其中DLT分析集中20mg组1例，40mg-160mg组各3例、210mg组7例。45例受试者纳入全分析集（FAS），45例受试者纳入安全性分析集（SAS），45例受试者纳入PK分析集（PKS）。  截至2022年1月21日，中位研究随访时间27.4个月。所有入组的45例受试者中，共32例（71.1%）结束治疗，其中26例（57.8%）因疾病进展而结束治疗，3例（6.7%）因不良事件结束治疗，3例（6.7%）受试者撤回知情同意结束治疗。  所有入组的45例受试者中，共25例（55.6%）结束研究，其中7例（15.6%）因死亡结束研究，3例（6.7%）因受试者撤回知情结束研究，1例（2.2%）因不良事件结束研究，14例（31.1%）因疾病进展结束研究（由于6.0版本方案之前的知情同意书中未设置生存随访，因此有14例受试者在疾病进展结束治疗后即结束研究）。  **2．人口学资料及疾病基线特征**  基于FAS集的45例受试者中，男性26例（57.8%），女性19例（42.2%），平均年龄是51岁(±10.93）（范围：28-68岁）；17.8%（8例）受试者基线ECOG评分为0分，82.2%（37例）受试者基线ECOG评分为1分。  基于FAS集的45例受试者中，97.8%（44例）的受试者入组时疾病临床分期为IV期，2.2%（1例）的受试者为IIIb期（TNM第7版）。病理类型为腺癌的有31例，鳞癌有2例，其他有12例（其中支气管5例，肺恶性肿瘤7例）。100%（45例）的受试者ALK基因状态为阳性。100%（45例）的受试者入组时存在转移病灶，其中22.2%（10例）的受试者存在2个转移部位，66.7%（30例）的受试者存在≥3个转移部位。60%（27例）的受试者基线存在脑转移。所有受试者自首次确诊至入组的时间中位数分别为：20mg组为25.15个月（范围：12.81-37.49），40mg组为25.365个月（范围：8.05-108.12），80mg组为16.195个月（范围：6.54- 69.42），120mg组为29.37个月（范围：6.47-68.34），160mg组为19.12个月（范围：1.35-67.48），210mg组为18.92个月（范围：2.07-71.52）。  基于FAS集的45例受试者中，100%（45例）的受试者都接受过至少一线系统治疗，其中55.6%（25例）接受过1线治疗，28.9%（13例）接受过2线治疗，15.6%（7例）接受过3线及以上治疗。所有受试者中既往接受过靶向治疗受试者有77.8%（35例），其中1例接受吉非替尼治疗，其他34例接受ALK抑制剂治疗（克唑替尼30例，塞瑞替尼3例，TQ-B3139为1例），其中1例接受过2种ALK抑制剂治疗（克唑替尼和塞瑞替尼）。66.7%（30例）受试者在入组前接受过化疗（包含辅助或新辅助及局部用药），其中60.0%（18例）的受试者接受过1线化疗，16.7%（5例）的受试者接受过2线化疗，接受过3线或4线化疗的受试者分别各为10%（3例）和3.3%（1例）。24.4%（11例）受试者有既往放疗史。82.2%（37例）至少接受过一次肿瘤手术治疗/操作史。  **3.安全性分析结果**  **3.1药物暴露（SAS）**  截止至2022年1月21日数据分析日期，所有受试者总暴露持续时间中位数为21.590个月（范围：0.56-51.22）。整个研究期间相对剂量强度平均值为103.8468±38.6086%（范围：66.8671-344.2638），各剂量分别为：20mg组216.2495±181.0395%（范围：88.2353-344.2638），40mg组110.4345±26.7782%（范围：95.9424-164.8493），从患者获益出发，基于试验方案和SMC决定，20mg和40mg剂量组各有1例患者提高到120mg治疗；80mg组98.3367±1.8291%（范围：95.4392-99.7214），120mg组98.9941±2.6766%（范围：93.4037-103.3569），160mg组97.3861±5.7894%（范围：82.1340-99.8489），210mg组93.0803±11.1495%（范围：66.8671-99.7947）。91.1%（41例）的受试者暴露剂量在80%~120%。  整个研究期间相对剂量强度上限达到344.2638%，这是由于低剂量组有2例（20mg和40mg剂量组各1例）受试者靶病灶稳定，出现非靶病灶可疑进展，经过与SMC沟通讨论认为受试者继续用药获益可能性大，同意剂量上调至120mg继续治疗，分别为20mg组受试者10011002在C29D1（2018年7月27日）开始调整为120mg治疗；40mg组受试者10041002在C51D1（2020年9月3日）开始调整为120mg继续治疗，因此这两剂量组相对剂量强度最高值分别为344.2638%和164.8493%。  **3.2 DLT分析（DLT）**  剂量爬坡阶段入组21例受试者，20mg剂量组1例受试者由于DLT观察期的药物暴露未达到75%且未发生DLT事件而被剔除DLT分析。DLT分析集的20例受试者中，5.0%（1例）的受试者发生了DLT事件，为210mg剂量组10011026受试者发生3级血葡萄糖升高不良事件，经暂停用药并降糖治疗后第10天检查血糖恢复正常，事件“血葡萄糖升高”痊愈且无后遗症。  **3.3安全性分析（SAS）**  **TEAE**  截止至2022年1月21日数据分析日期，安全性分析集的45例受试者中，100%受试者都发生了TEAE，3级及以上TEAE为21例（46.7%），考虑与药物相关的3级及以上的TEAE为12例（26.7%）；其中20mg和120mg剂量组无3级TEAE，40mg组3例（50%），80mg组1例（12.5%），160mg组2例（22.2%）和210mg组6例（54.5%）。无药物相关的4级及以上TEAE发生。6例（13.3%）发生SAE，其中1例（2.2%）判断为与药物相关。导致药物暂停的TEAE为18例（40%），导致药物终止的TEAE为3例（6.7%），无导致剂量下降的TEAE，无导致死亡的TEAE。  发生率≥20％的TEAE包括：血肌酐升高 48.9%（22例），高尿酸血症46.7%（21例），恶心46.7%（21例），血葡萄糖升高44.4%（20例），高胆固醇血症44.4%（20例），高甘油三酯血症42.2%（19例），体重降低42.2%（19例），贫血40.0%（18例），血尿酸升高40.0%（18例），呕吐40.0%（18例），窦性心动过缓37.8%（17例），蛋白尿35.6%（16例），天门冬氨酸氨基转移酶升高33.3%（15例），咳嗽33.3%（15例），头晕33.3%（15例），高血压33.3%（15例），丙氨酸氨基转移酶升高31.1%（14例），低白蛋白血症31.1%（14例），血胆固醇升高26.7%（12例），血压升高26.7%（12例），高血糖症26.7%（12例），结合胆红素升高24.4%（11例），腹泻24.4%（11例），心电图QT间期延长24.4%（11例），低钠血症24.4%（11例），低蛋白血症24.4%（11例），背痛22.2%（10例），血胆红素升高22.2%（10例），上呼吸道感染22.2%（10例），头痛20.0%（9例），低镁血症20.0%（9例），尿路感染20.0%（9例），非心源性胸痛20.0%（9例）。  **≥3级TEAE：**  安全性分析集的45例受试者中，21例受试者发生≥3级TEAE，发生率≥3%的≥3级TEAE包括：高甘油三酯血症11.1%（40mg组2例，120mg组1例，210mg组2例），血葡萄糖升高8.9%（210mg组4例），高血糖症6.7%（160mg组1例，210mg组2例），天门冬氨酸氨基转移酶升高4.4%（210mg组2例），糖尿病4.4%（160mg组1例，210mg组1例），肝功能异常4.4%（160mg组1例，210mg组1例），高血压4.4%（80mg组1例，120mg组1例），中性粒细胞计数降低4.4%（40mg组1例，210mg组1例）。  **与研究药物相关TEAE：**  安全性分析集的45例受试者中，40例（88.9%）受试者发生与药物相关TEAE。其中20mg组为1例（50.0%），40mg组为6例（100%），80mg组为4例（50%），120mg组为9例（100%），160mg组为9例（100%），210mg组11例（100%）。  发生率≥10%与药物相关TEAE包括：血葡萄糖升高40.0%（18例），恶心40.0%（18例），窦性心动过缓33.3%（15例），高胆固醇血症31.1%（14例），高甘油三酯血症28.9%（13例），呕吐28.9%（13例），蛋白尿26.7%（12例），血肌酐升高 24.4%（11例），高血糖症24.4%（11例），丙氨酸氨基转移酶升高22.2%（10例），天门冬氨酸氨基转移酶升高22.2%（10例），心电图QT 间期延长22.2%（10例），结合胆红素升高20.0%（9例），血胆红素升高20.0%（9例），腹泻20.0%（9例），血尿酸升高17.8%（8例），贫血15.6%（7例），血胆固醇升高15.6%（7例），中性粒细胞计数降低15.6%（7例）, 体重降低15.6%（7例），白细胞计数降低15.6%（7例），头晕13.3%（6例），高血压13.3%（6例），高尿酸血症13.3%（6例），低密度脂蛋白升高13.3%（6例），皮疹13.3%（6例），高脂血症13.3%（6例）。  **≥3级与药物相关TEAE：**  安全性分析集的45例受试者中，12例（26.7%）受试者发生了3级药物相关TEAE，其中40mg组为3例（50.0%），80mg组为1例（12.5%），160mg组为2例（22.2%），210mg组6例（54.5%），20mg组和120mg组无3级药物相关TEAE发生。无4级及以上药物相关TEAE。  发生率≥3%的≥3级药物相关TEAE包括：血葡萄糖升高8.9%（210mg组4例），天门冬氨酸氨基转移酶升高4.4%（210mg组2例），中性粒细胞计数降低4.4%（40mg组1例，210mg组1例）。高甘油三脂血症4.4%（210mg组2例）。  **SAE（严重不良事件）：**  本研究中共6例（13.3%）受试者报告发生SAE：下呼吸道感染2.2%（120mg组1例），感染性肺炎2.2%（80mg组1例），慢性胃炎2.2%（80mg组1例），肝功能异常2.2%（210mg组1例），过敏性休克2.2%（120mg组1例），天门冬氨酸氨基转移酶升高2.2%（210mg组1例），高尿酸血症2.2%（120mg组1例），B 细胞淋巴瘤2.2%（80mg组1例），头晕2.2%（80mg组1例）。其中1例受试者（210mg剂量组10011024受试者）所发生的天门冬氨酸氨基转移酶升高与研究药物有关，5例受试者发生的SAE与研究药物肯定无关。  与药物有关的SAE受试者为10011024，于接受口服丁二酸复瑞替尼（210mg，每天一次）治疗第1012天发生天门冬氨酸氨基转移酶升高3级，按方案暂停研究药物治疗，并予护肝对症处理后，第1014天肝脏相关实验室检查恢复至1级，受试者恢复研究用药治疗。第1026天受试者复查肝脏相关实验室检查均恢复正常，事件“天门冬氨酸氨基转移酶升高”痊愈且无后遗症。  **导致剂量调整的TEAE：**  安全性分析集的45例受试者中，18例（40.0%）受试者因TEAE暂停用药，导致暂停用药的TEAE事件包括蛋白尿6例（13.3%），血葡萄糖升高3例（6.7%），糖尿病2例（4.4%），高血糖症2例（4.4%），高甘油三酯血症2例（4.4%），中性粒细胞计数降低2例（4.4%），呕吐2例（4.4%），体重降低2例（4.4%），天门冬氨酸氨基转移酶升高1例（2.2%），B 细胞淋巴瘤1例（2.2%），血甘油三酯升高1例（2.2%），慢性胃炎1例（2.2%），心电图 QT 间期延长1例（2.2%），肝功能异常1例（2.2%），高钾血症1例（2.2%），高血压1例（2.2%），高尿酸血症1例（2.2%），低钾血症1例（2.2%），下呼吸道感染1例（2.2%），恶心1例（2.2%），感染性肺炎1例（2.2%），尿蛋白1例（2.2%）。  各剂量组因TEAE暂停用药的发生率分别：20mg组未发生因TEAE暂停用药，40mg组2例（33.3%），80mg组3例（37.5%），120mg组4例（44.4%），160mg组2例（22.2%）和210mg组7例（63.3%）。研究中无TEAE导致药物减量。  **导致治疗终止的TEAE：**  安全性分析集的45例受试者中，3例（6.7%）受试者因TEAE导致治疗终止，包括天门冬氨酸氨基转移酶升高1例（2.2%），血葡萄糖升高1例（2.2%），肝功能异常1例（2.2%），蛋白尿1例（2.2%）。各剂量组因TEAE导致药物终止的发生率为：160mg组1例（11.1%），210mg组2例（18.2%）。  **无导致死亡的TEAE和导致死亡的与研究药物相关的TEAE。**  **实验室检查**  本研究中实验室指标和生命体征等相关性指标异常较基线变化程度加重≥2个级别（CTCAE级别）的受试者中，210mg组发生的不良事件最多，其他各剂量组变化相似。在160mg组有1例心电图QT间期延长变化较基线加重2级。  本研究中20例受试者发生了血葡萄糖升高，发生率为44.4%，12例为1级，4例为2级，4例为3级，无4级及以上的血葡萄糖升高；18例受试者发生了与研究药物相关的血葡萄糖升高，发生率为40.0%，其中80mg组1例，120mg组和160mg组各4例，210mg组9例。DLT观察阶段，在210mg剂量组发生1例3级血葡萄糖升高事件为DLT事件并导致治疗终止。无其他受试者因血糖升高AE终止丁二酸复瑞替尼用药。  **4.药代动力学分析结果（PKS）**  单次空腹口服丁二酸复瑞替尼20、40、80、120、160、210mg六个剂量组共计45例受试者；多剂量口服丁二酸复瑞替尼20~210mg QD共计44例（20mg剂量组1例受试者由于疾病进展未获得多次给药后的浓度数据）。  20~210mg剂量单次给药后，中位Tmax介于3~6hr之间，Cmax和AUC0-t的几何平均值分别为3.99~73.8ng/mL和99.68~2385.46hr·ng/mL，暴露量随剂量增加而增加。Vd/F几何均值为3828.68~5837.02 L，提示复瑞替尼分布较为广泛。半衰期t1/2和CL/F的几何均值分别为24.66~44.29hr、63.33~158.11L/hr。其中160mg剂量组中位Tmax为3hr，t1/2和CL/F的几何均值分别为39.30hr和81.22L/hr。  20~210mg剂量多次给药后，各剂量组中位Tmax介于3~5hr之间，与单次给药相似。多剂量给药后，Cmax和AUCss的几何平均值分别为9.17~195ng/mL和151.08~3887.42hr·ng/mL。在20~210mg剂量范围内，Cmax和AUC随着剂量增加而增加。CLss/F的几何平均值为54.02~132.38L/hr。多次给药后，复瑞替尼的暴露高于单次给药，Cmax和AUC的蓄积比分别为1.96~3.48和2.66~4.24。其中160mg剂量下，Cmax和AUC的蓄积比分别为3.48和4.24。  **5.有效性分析结果（FAS）**  截止至2022年1月21日数据分析日期，基于FAS集的45例受试者中，28例（62.2%）受试者获得PR或CR（CR 0例，PR 28例（62.2%）），16例（35.6%）受试者评价为SD，其中13例（28.9%）受试者SD持续≥24周，1例（2.2%）受试者评价为PD；ORR为62.2%（95%CI：46.54，76.23），DCR为97.8%（95% CI：88.23，99.94），CBR为91.1%（95% CI：78.88，97.52）。44例（97.8%）受试者的肿瘤靶病灶均有不同程度的缩小，且缓解持久。  **ORR：**  各剂量组的ORR分别为20mg组50.0%（95% CI：1.26，98.74），40mg组66.7%（95% CI：22.28，95.67），80mg组62.5%（95% CI：24.49，91.48），120mg组55.6%（95% CI：21.2，86.3），160mg组55.6%（95% CI：21.2，86.3）和210mg组72.7%（95% CI：39.03，93.98）。除20mg剂量组DCR为50%（95% CI：1.26，98.74）外，其他剂量组DCR均为100%。各剂量组CBR分别为20mg组50%（95% CI：1.26，98.74），40mg组100%（95% CI：54.07，100），80mg组87.5%（95% CI：47.35，99.68），120mg组100%（95% CI：66.37，100），160mg组100%（95% CI：66.37，100）和210mg组81.8%（95% CI：48.22，97.72）。  ORR的亚组分析的结果提示，基线有脑转移和无脑转移的受试者中ORR相似，分别是63.0%（95%CI：42.37，80.6）和61.1%（95%CI：35.75，82.7）；  基线状态是接受过ALK TKI治疗和未接受过ALK TKI治疗的受试者中ORR分别是58.8%（95%CI：40.7，75.35）和72.7%（95%CI：39.03，93.98）。  **DOR：**  DOR中位随访时间31.74个月（95%CI：26.22，-），在28例受试者获得PR或CR的受试者中，10例（35.7%）受试者仍在缓解中。目前整体受试者中位DOR为22.11个月（95%CI：13.80，33.12）。各剂量组中位DOR分别为：20mg组34.5个月（95%CI：-，-），40mg组13.13个月（95%CI：12.42，-），80mg组22.11个月（95%CI：2.79，-），120mg组16.56个月（95%CI：11.10，-），160mg组和210mg组尚未达到**。**  针对DOR的亚组分析的结果提示，基线有脑转移和非脑转移的受试者中DOR分别是29.01个月（95%CI：12.42，34.50）和22.11个月（95%CI：11.10，-）；  基线状态是既往接受过ALK TKI治疗和未接受过ALK TKI治疗的受试者中DOR分别是18.0个月（95%CI：11.33，34.5）和31.74个月（95%CI：13.8，-）。  **PFS：**  PFS中位随访时间31.87个月（95%CI：27.60，37.42），45例受试者中，28例（62.2%）受试者发生疾病进展/死亡，17例（37.8%）受试者未发生疾病进展/死亡（删失）。中位PFS为23.59个月（95%CI：15.44，33.08）。1年PFS率为88.29%（95%CI：74.11，94.96），2年PFS率为49.22%（95%CI：33.23，63.37），3年PFS率为17.08%（95%CI：4.12，37.56）。  各剂量组中位PFS分别为：20mg组18.21个月（95%CI：0.53，-），40mg组20.03个月（95%CI：13.80，-），80mg组19.42个月（95%CI：4.17，-），120mg组21.49个月（95%CI：12.42，-），160mg组和210mg组中位PFS未达到。  针对PFS的亚组分析的结果提示，基线有脑转移和无脑转移的受试者中中位PFS分别是23.52个月（95%CI：13.83，35.88）和24.90个月（95%CI：12.42，34.60）；  基线状态是接受过ALK TKI治疗和未接受过ALK TKI治疗的受试者中中位PFS分别是22.11个月（95%CI：13.80，30.36）和33.08个月（95%CI：6.93，-）。  **OS：**  OS中位随访时间28.19个月（95%CI：21.62，34.63），45例受试者中，7例（15.6%）受试者死亡。整体中位OS为50.23个月（95%CI：40.21，-）。1年OS率为100.0%（95%CI：100.0，100.0），2年OS率为93.96%（95%CI：77.56，98.48），3年OS率为83.89%（95%CI：61.10，93.93）。  各剂量组中位OS分别为：80mg剂量组50.23个月（95%CI：22.60，-），120mg剂量组32.43个月（95%CI：12.48，-），20mg、40mg、160mg和210mg剂量组均尚未达到。  针对OS的亚组分析的结果提示，基线有脑转移和非脑转移的受试者中OS分别是50.23个月（95%CI：32.43，-）和尚未达到（95%CI：47.54，-）；基线状态是既往接受过ALK TKI治疗和未接受过ALK TKI治疗的受试者中OS分别是尚未达到（95%CI：32.43，-）和50.23个月（95%CI：22.60，-）。  **结论**  本研究结果提示丁二酸复瑞替尼在ALK阳性晚期NSCLC受试者中安全性和耐受性良好，210mg剂量组发现1例DLT，未在其他剂量组观察到DLT事件，I期MTD为210mg，II期推荐剂量将在II期第一部分进一步研究后确定。丁二酸复瑞替尼在ALK阳性晚期NSCLC人群中展现出良好的疗效。丁二酸复瑞替尼将在II期第一部分和第二部分进一步研究ALK及ROS1阳性晚期非小细胞肺癌受试者中的疗效、抗肿瘤活性及安全性。 | | | |
| 报告日期：2022年06月18日 | | | |

3 个例临床研究报告目录

[1 标题页 1](#_Toc22868)

[2 概要 5](#_Toc18595)

[3 个例临床研究报告目录 21](#_Toc14785)

[表格目录 24](#_Toc18808)

[图表目录 25](#_Toc20623)

[4 缩略语和术语定义表 26](#_Toc14916)

[5 伦理学 29](#_Toc23336)

[5.1 独立伦理学委员会（IEC） 29](#_Toc3493)

[5.2 研究的伦理行为 29](#_Toc26912)

[5.3 患者知情与同意 29](#_Toc9866)

[6 研究者和研究管理机构 30](#_Toc17586)

[7 简介 31](#_Toc21388)

[8 研究目标 32](#_Toc11032)

[8.1 主要研究目的 32](#_Toc16557)

[8.2 次要研究目的 32](#_Toc17646)

[9 研究计划 33](#_Toc23579)

[9.1 整体研究计划 33](#_Toc4598)

[9.1.1 研究示意图 33](#_Toc2229)

[9.2 研究设计讨论 34](#_Toc31798)

[9.3 研究人群的选择 35](#_Toc30821)

[9.3.1 入选标准 35](#_Toc9709)

[9.3.2 排除标准 36](#_Toc1160)

[9.3.3 从治疗或评估中移除患者 37](#_Toc2770)

[9.4 治疗 38](#_Toc19094)

[9.4.1 给予的治疗 38](#_Toc10382)

[9.4.2 研究药物信息 38](#_Toc14151)

[9.4.3 患者的治疗组分配方法 39](#_Toc20462)

[9.4.4 研究中的剂量选择 39](#_Toc15222)

[9.4.5 每位患者的研究剂量和给药时间 41](#_Toc3217)

[9.4.6 盲法 42](#_Toc410)

[9.4.7 既往和伴随治疗 42](#_Toc16163)

[9.4.8 治疗依从性 42](#_Toc28557)

[9.5 疗效、药代动力学和安全性变量 43](#_Toc9834)

[9.5.1 评估的疗效、药代动力学和安全性指标和流程图 43](#_Toc24564)

[9.5.2 衡量指标的适当性 46](#_Toc13734)

[9.5.3 主要变量 46](#_Toc6027)

[9.5.4 药物浓度测定 46](#_Toc19229)

[9.6 数据质量保证 47](#_Toc24089)

[9.6.1 启动访视 47](#_Toc12224)

[9.6.2 监查和稽查 47](#_Toc8167)

[9.6.3 实验室认可 48](#_Toc20818)

[9.6.4 数据管理 48](#_Toc25566)

[9.7 研究方案中计划的统计方法和样本量的确定 49](#_Toc29310)

[9.7.1 统计分析计划 49](#_Toc965)

[9.7.2 样本量的确定 52](#_Toc10412)

[9.8 研究过程或分析计划的变更 52](#_Toc16176)

[9.8.1 方案变更 52](#_Toc32169)

[9.8.2 统计分析计划（SAP）变更 54](#_Toc18205)

[10 研究对象 55](#_Toc31575)

[10.1 患者的描述 55](#_Toc3928)

[10.2 研究方案偏离 56](#_Toc23032)

[10.3 分析数据集 57](#_Toc3552)

[10.4 人口统计学和其他基线特征 57](#_Toc30077)

[10.4.1 人口统计学基线特征（FAS） 57](#_Toc6021)

[10.4.2 既往肿瘤治疗基线特征（FAS） 59](#_Toc30656)

[10.4.3 既往病史 61](#_Toc20810)

[10.4.4 既往和合并药物治疗 61](#_Toc11883)

[10.5 治疗依从性的测量 62](#_Toc4222)

[11 安全性评价 62](#_Toc6610)

[11.1 暴露程度 62](#_Toc23390)

[11.2 不良事件（AE） 64](#_Toc31123)

[11.2.1 不良事件概要 64](#_Toc17437)

[11.2.2 不良事件分析 68](#_Toc19443)

[11.2.3 各患者不良事件列表 70](#_Toc14658)

[11.3 死亡、其他严重不良事件和其他重要不良事件 70](#_Toc29010)

[11.3.1 死亡、其他严重不良事件和其他重要不良事件列表 70](#_Toc24026)

[11.3.2 死亡、其他严重不良事件和其他重要不良事件的叙述 72](#_Toc23563)

[11.3.3 死亡、其他严重不良事件和其他重要不良事件的分析和讨论 75](#_Toc14454)

[11.4 临床实验室评估 75](#_Toc15583)

[11.4.1 各患者的个例实验测量值列表和各异常实验室值 76](#_Toc5612)

[11.4.2 各实验室参数的评价 77](#_Toc16666)

[11.5 生命体征、体格检查发现和其他安全性相关观察结果（SAS） 77](#_Toc8446)

[11.6 安全性结论 77](#_Toc4028)

[12 药代动力学评估和疗效评估 80](#_Toc16438)

[12.1 药代动力学结果 80](#_Toc219)

[12.1.1 丁二酸复瑞替尼血浆浓度 80](#_Toc12321)

[12.1.2 药代动力学结果 80](#_Toc22620)

[12.1.3 剂量比例性 82](#_Toc24695)

[12.1.4 药效学结果 83](#_Toc7408)

[12.1.5 药代动力学总结与讨论 83](#_Toc9106)

[12.2疗效结果和个体患者数据列表 84](#_Toc27703)

[12.2.1 疗效分析 84](#_Toc2711)

[12.2.2 统计/分析内容 92](#_Toc23737)

[12.2.3 个体疗效数据列表 109](#_Toc23555)

[12.2.4 药物剂量、药物浓度以及效应之间的关系 109](#_Toc17610)

[12.2.5 药物-药物和药物-疾病相互作用 110](#_Toc16244)

[12.2.6 按患者列出 110](#_Toc13736)

[12.2.7 疗效结论 110](#_Toc20712)

[13 讨论和总体结论 110](#_Toc27700)

[13.1 讨论 110](#_Toc18508)

[13.1.1 背景 110](#_Toc22156)

[13.1.2 安全性 111](#_Toc20964)

[13.1.3 有效性 113](#_Toc1153)

[13.2 结论 115](#_Toc31210)

[14 参考但不纳入文本的表格、图示和图表 116](#_Toc16477)

[15 参考文献列表 117](#_Toc19886)

[16 附录 118](#_Toc17843)

表格目录

[表 1 研究药物信息 39](#_Toc14741)

[表 2 爬坡剂量设计 41](#_Toc24960)

[表 3 PFS具体的进展与删失定义 50](#_Toc29482)

[表 4 方案修订情况 52](#_Toc24630)

[表 5 患者的分布（ESS） 55](#_Toc18697)

[表 6 重大方案偏离汇总(FAS) 57](#_Toc8006)

[表 7 分析集（ESS） 57](#_Toc16793)

[表 8 人口统计学和基线特征（FAS） 58](#_Toc626)

[表 9 肿瘤病史（FAS） 59](#_Toc22990)

[表 10 研究药物暴露总结（SAS） 63](#_Toc16983)

[表 11 所有不良事件汇总（SAS） 65](#_Toc1110)

[表 12 按系统器官分类和首选术语以及最严重毒性等级列出的TEAE（SAS） 68](#_Toc1349)

[表 13 死亡汇总（SAS） 70](#_Toc10515)

[表 14 按系统器官分类和首选术语列出的SAE（SAS） 71](#_Toc31310)

[表 15 导致药物终止的TEAE（SAS） 72](#_Toc14542)

[表 16 单次给药（D1）后各剂量组药代动力学参数汇总 81](#_Toc10909)

[表 17 多次给药（C1D21）后各剂量组药代动力学参数汇总 82](#_Toc10538)

[表 18 按剂量水平列出的客观缓解率（FAS） 85](#_Toc29962)

[表 19 按剂量水平列出的缓解持续时间（FAS） 87](#_Toc27862)

[表 20 按剂量水平列出的无进展生存期 (FAS) 89](#_Toc26603)

[表 21 按剂量水平列出的总生存期(FAS) 91](#_Toc15367)

[表 22 按剂量水平列出的客观缓解率 (FAS)-脑转移亚组 93](#_Toc27948)

[表 23 剂量水平列出的客观缓解率 (FAS)-非脑转移亚组 93](#_Toc16678)

[表 24 按剂量水平列出的缓解持续时间 (FAS)-脑转移亚组 95](#_Toc31906)

[表 25 按剂量水平列出的缓解持续时间（FAS）-非脑转移亚组 96](#_Toc32197)

[表 26 按剂量水平列出的无进展生存期（FAS）-脑转移亚组 97](#_Toc18588)

[表 27 按剂量水平列出的无进展生存期（FAS）-非脑转移亚组 98](#_Toc31704)

[表 28 按剂量水平列出的总生存期（FAS）-脑转移亚组 99](#_Toc6331)

[表 29 按剂量水平列出的总生存期(FAS)-非脑转移亚组 100](#_Toc7970)

[表 30 按剂量水平列出的客观缓解率（FAS）-既往接受过ALK抑制剂治疗亚组 102](#_Toc18180)

[表 31 按剂量水平列出的客观缓解率（FAS）-既往未接受过ALK抑制剂治疗亚组 102](#_Toc10989)

[表 32 按剂量水平列出的缓解持续时间（FAS）-既往接受过ALK抑制剂治疗亚组 104](#_Toc4916)

[表 33 按剂量水平列出的缓解持续时间（FAS）-既往未接受ALK抑制剂治疗亚组 105](#_Toc20478)

[表 34 按剂量水平列出的无进展生存期（FAS）-既往接受过ALK抑制剂治疗亚组 106](#_Toc16467)

[表 35 按剂量水平列出的无进展生存期（FAS）-既往未接受过ALK抑制剂治疗亚组 107](#_Toc22216)

[表 36 按剂量水平列出的总生存期（FAS）-既往接受过ALK抑制剂治疗亚组 108](#_Toc12428)

[表 37 按剂量水平列出的总生存期（FAS）-既往未接受过ALK抑制剂治疗亚组 109](#_Toc14816)

图表目录

[图 1 I期剂量爬坡研究示意图 34](#_Toc3795)

[图 2 单剂量丁二酸复瑞替尼平均血浆药物浓度-时间曲线。A为正常坐标，B为半对数坐标（附录16.2.5中图1） 80](#_Toc21305)

[图 3 多剂量丁二酸复瑞替尼平均血浆药物浓度-时间曲线。A为正常坐标，B为半对数坐标（附录16.2.5中图3） 80](#_Toc1428)

[图 4 单剂量AUC0-t, AUC0-∞和Cmax线性拟合图。图中红色圆圈表示观测值，蓝色线表示线性回归线。（附录16.2.5中图8） 83](#_Toc24468)

[图 5 多剂量AUCss，Cmax和Cavg的线性拟合图。图中红色圆圈表示观测值，蓝色线表示线性回归线。（附录16.2.5中图5） 83](#_Toc24329)

[图 6 按剂量水平列出的病灶直径总和较基线变化最佳百分比的瀑布图（FAS） 86](#_Toc32236)

[图 7 按最佳疗效列出的病灶直径总和较基线变化百分比的蜘蛛图（FAS） 86](#_Toc3167)

[图 8 治疗持续时间的游泳图（FAS） 86](#_Toc13588)

[图 9 缓解持续时间Kaplan-Meier曲线（FAS） 88](#_Toc15858)

[图 10 剂量水平列出的缓解持续时间Kaplan-Meier曲线（FAS） 88](#_Toc11999)

[图 11 无进展生存期Kaplan-Meier曲线（FAS） 89](#_Toc6103)

[图 12 按剂量水平列出的无进展生存期Kaplan-Meier曲线（FAS）各剂量组结果 90](#_Toc14519)

[图 13 总生存期Kaplan-Meier曲线（FAS） 91](#_Toc8294)

[图 14 按剂量水平列出的总生存期Kaplan-Meier曲线（FAS）各剂量组结果 92](#_Toc17984)

[图 15 按剂量水平列出的病灶直径总和较基线变化最佳百分比的瀑布图（FAS）-脑转移亚组 94](#_Toc30709)

[图 16 按最佳疗效列出的病灶直径总和较基线变化百分比的蜘蛛图（FAS）-脑转移亚组 94](#_Toc1848)

[图 17 按转移类型列出的缓解持续时间Kaplan-Meier曲线（FAS） 96](#_Toc15847)

[图 18 按转移类型列出的无进展生存期Kaplan-Meier曲线（FAS） 98](#_Toc5282)

[图 19 按转移类型列出的总生存期Kaplan-Meier曲线（FAS） 100](#_Toc18150)

[图 20 按剂量水平列出的病灶直径总和较基线变化最佳百分比的瀑布图（FAS）-接受过ALK抑制剂治疗亚组 103](#_Toc31011)

[图 21 按最佳疗效列出的病灶直径总和较基线变化百分比的蜘蛛图（FAS）-既往接受过ALK抑制剂治疗亚组 103](#_Toc2156)

[图 22 按既往是否接受过ALK抑制剂治疗列出的缓解持续时间Kaplan-Meier曲线（FAS） 105](#_Toc6316)

[图 23 按既往是否接受过ALK抑制剂治疗列出的无进展生存期Kaplan-Meier曲线（FAS） 107](#_Toc23944)

[图 24 按既往用药列出的总生存期Kaplan-Meier曲线（FAS） 109](#_Toc11527)

4 缩略语和术语定义表

| 缩略语 | 定义 |
| --- | --- |
| AE | 不良事件 |
| ALK | 间变性淋巴瘤激酶 |
| ALT | 谷丙转氨酶 |
| AST | 谷草转氨酶 |
| AUC | 浓度-时间曲线下面积 |
| AUC(0-t) | 从时间点0（给药前）至浓度末次可测量时间之间的浓度-时间曲线下面积 |
| AUC(0-∞) | 从时间点0（给药前）外推至时间无穷大之间的浓度-时间曲线下面积 |
| BOR | 最佳总应答 |
| BMI | 身体质量指数 |
| CBR | 临床获益率 |
| C1 | 第一周期 |
| CI | 置信区间 |
| Cmax | 血药峰浓度 |
| CNS | 中枢神经系统 |
| CR | 完全缓解 |
| CrCl | 肌酐清除率 |
| CT | 计算机X射线断层扫描 |
| DOR | 反应持续时间 |
| DLT | 剂量限制毒性 |
| ECG | 心电图 |
| ECOG | 美国东部肿瘤合作组 |
| EGFR | 表皮生长因子受体 |
| EOT | 治疗结束访视 |
| EOTFU | 治疗结束后观察期 |
| ESS | 所有入组受试者 |
| FAS | 全分析集 |
| GCP | 药物临床试验质量管理规范 |
| eCRF | 电子病例报告表 |
| HBV | 乙型肝炎病毒 |
| HCV | 丙型肝炎病毒 |
| HIV | 人免疫缺陷病毒 |
| HNSTD | 最大无严重毒副作用剂量 |
| IC50 | 半数最大抑制浓度 |
| ICF | 知情同意书 |
| IEC | 独立伦理学委员会 |
| IHC | 免疫组化 |
| INR | 国际标准化比 |
| IRC | 独立审评委员会 |
| LVEF | 左心室射血分数 |
| MRCP | 磁共振胰胆管造影 |
| MRI | 核磁共振显像 |
| MTD | 最大耐受剂量 |
| NA | 不适用 |
| NCI-CTCAE | 美国国立癌症研究不良事件通用毒性标准 |
| NSCLC | 非小细胞肺癌 |
| NYHA | 美国纽约心脏病学会 |
| ORR | 客观缓解率 |
| OS | 生存时间 |
| PFS | 无进展生存期 |
| PK | 药代动力学 |
| PKS | PK分析集 |
| PLT | 血小板 |
| POPPK | 群体药代动力学 |
| PR | 部分缓解 |
| PT | 首选术语 |
| QD | 一天一次 |
| RAUC，RCmax | 蓄积比 |
| RECIST | 实体瘤疗效评价标准 |
| RP2D | II期临床研究推荐剂量 |
| ROS1 | 肉瘤致癌因子-受体酪氨酸激酶 |
| SAE | 严重不良事件 |
| SAP | 统计分析计划 |
| SAS | 安全性分析集 |
| SD | 疾病稳定 |
| SMC | 药物安全监察委员会 |
| SOC | 系统器官分类 |
| SOP | 标准操作程序 |
| TKI | 酪氨酸激酶抑制剂 |
| Tmax | 血药浓度达峰时间 |
| t1/2 | 半衰期 |
| TEAE | 治疗期间发生的AE |
| TESAE | 治疗期间发生的SAE |
| UK | 未知 |
| ULN | 正常值上限 |

5 伦理学

5.1 独立伦理学委员会（IEC）

本研究的方案、ICF、eCRF以及其它相关材料等，在本研究开始前已经获得IEC审批同意。IEC严格遵照有关法律法规的要求对这些材料进行审批，审批通过后发放批件。所有中心在收到IEC的批件后开始研究。

本研究I期研究伦理委员会名称：广东省人民医院伦理审查委员会（原广东省人民医院医学伦理委员会）、湖南省肿瘤医院医学伦理委员会、浙江大学医学院附属第一医院伦理委员会。伦理委员会的列表见附录16.1.3。

5.2 研究的伦理行为

本研究的开展整个过程遵守中国相关法规，药物临床试验质量管理规范，赫尔辛基宣言（2013）的原则。伦理委员审查本研究方案，并在伦理委员会批准本研究方案或其修正案后开始本试验。伦理委员按照中国药物临床试验质量管理规范中所述原则和要求设立及运作。

5.3 患者知情与同意

研究者或其指定的代表将负责向每位患者、患者的法定代理人或公正见证人解释研究背景、研究用药的药理学特点、研究方案以及参加研究的收益及风险，并应在患者进入研究前（在筛选检查前）取得有患者本人或其法定代理人和研究医师签名的书面的知情同意。

最终的ICF文本应包含以下内容：研究目的、研究步骤、患者的义务、参加研究给患者的可预见的益处及可预见的风险与不便；如发生与研究相关的损害时，患者可以获得的治疗和适当的保险补偿；研究数据的查阅及患者信息的保密等。ICF应根据法规取得相关管理单位的书面核准意见，并以患者可阅读的语言写成。

患者或其法定代理人、执行知情同意过程的研究者或其代表均需在ICF上签名并签署日期。ICF原件应由研究者和患者各保留1份。如发现涉及研究用药物的重要新数据则必须将ICF作书面修改送相关管理单位核准后，再次取得知情同意。患者书面信息和同意样本见附录16.1.3。

6 研究者和研究管理机构

I期研究在全国3家中心开展，I期研究者及其他重要研究参与者的列表和描述见附录16.1.4，I期主要或协调研究者或申办方负责医学专员的签名见附录16.1.5。

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| **机构** | | **负责人** |
| 研究中心 | 广东省人民医院 | 主要研究者：吴一龙 |
| 主要研究者： 杨衿记 |
| 浙江大学附属第一医院 | 主要研究者：周建英 |
| 湖南省肿瘤医院 | 主要研究者：杨农 |
| 申办方 | 江苏万邦生化医药集团有限责任公司 | 项目负责人：周永春 |
| 合同研究组织 | 北京复星医药科技开发有限公司 | 项目经理：程艳秋 |
| 生物检测单位 | 广东省人民医院I期研究室 | 项目负责人：王曦培 |
| 数据管理单位 | 北京复星医药科技开发有限公司 | 数据管理经理：蔡红霞 |
| 统计单位 | 北京复星医药科技开发有限公司 | 生物统计经理：周艳玲 |
| 中心实验室 | 昆皓睿诚医药研发（北京）有限公司 | 项目经理：辜朝霞 |

7 简介

ALK融合阳性是继EGFR之后另一个明确的强力致癌驱动突变，在中国非小细胞肺癌人群中发生率约为3~11%，每年新发病率接近35,000 例。克唑替尼是第一个上市的小分子ALK抑制剂，但经过ALK抑制剂治疗后大部分患者不可避免地会产生耐药而疾病进展，对于有脑部病灶的疗效有限。

丁二酸复瑞替尼（SAF-189s）是一种全新结构的ALK抑制剂。其作用机制在于抑制ALK的自身磷酸化和ALK-介导的下游信号蛋白STAT3的磷酸化从而抑制ALK-依赖的癌细胞增殖。

丁二酸复瑞替尼是由重庆复创医药研究有限公司和中国科学院上海药物研究所联合开发研制，拟用于ALK/ROS1阳性NSCLC、以及克唑替尼治疗后已进展或不能耐受的ALK/ROS1阳性转移性NSCLC患者的治疗，目的在于寻找克服克唑替尼耐药的第二代ALK/ROS1抑制剂。丁二酸复瑞替尼是以Ceritinib为对标物，通过对其构效关系的详细解析，运用“基于结构的药物设计”技术，保持了药物核心结构，进一步优化各区域相互作用，优化其药效和药代动力学（PK）性质获得。

体外研究证明，丁二酸复瑞替尼能够显著抑制肿瘤细胞中ALK及其下游关键信号分子ERK1/2、AKT和STAT3的磷酸化水平，具有浓度依赖性，而且丁二酸复瑞替尼在20 nM浓度下就能基本阻断各细胞中ALK通路的活化水平。丁二酸复瑞替尼在体外的活性远优于Ceritinib和克唑替尼。

分子水平结果显示，丁二酸复瑞替尼对ALK L1196M、ALK C1156Y、ALK F1174L、ALK G1269A和ALK T1151ins酶活抑制的IC50分别为0.4 ± 0.1、0.2 ±0.0、0.3 ± 0.0、0.3 ± 0.1和0.3 ± 0.1nM，与其对野生型ALK激酶酶活抑制程度相当。采用NIH/3T3转染EML4-ALK各耐药突变的稳转工具细胞株研究显示，丁二酸复瑞替尼对分别转染L1196M、C1156Y、F1174L、F1174V、T1151ins、L1152R和G1269A的NIH/3T3细胞具有明显的增殖抑制活性，活性明显优于Ceritinib。

更多信息见研究方案（见附录16.1.1）。

8 研究目标

8.1 主要研究目的

* 丁二酸复瑞替尼在间变性淋巴瘤激酶（ALK）阳性晚期恶性实体瘤患者中应用的安全性、耐受性
* 确定II期临床研究推荐剂量（RP2D）

8.2 次要研究目的

* 确定ALK阳性晚期恶性实体瘤患者口服丁二酸复瑞替尼单药治疗的最大耐受量（MTD）；或者在可能的条件下，根据抗肿瘤活性（包括但不限于基于实体瘤疗效评价标准（RECIST）评估的肿瘤应答情况，肿瘤组织或血浆标记物）预计的合适的治疗暴露剂量
* 丁二酸复瑞替尼及其代谢产物的药物代谢动力学特征（PK）

9 研究计划

9.1 整体研究计划

本研究为一项多中心、开放、单臂、剂量探索I/II期临床研究（方案编号：SAF001），I期（包括PK导入期和连续给药阶段）临床研究包括剂量爬坡研究和剂量扩展研究，以确定ALK阳性晚期恶性实体瘤患者口服丁二酸复瑞替尼单药治疗的MTD，确定II期临床研究中丁二酸复瑞替尼的RP2D，以及评估丁二酸复瑞替尼在ALK阳性晚期NSCLC患者中应用的安全性和耐受性以及PK特征。

I期剂量爬坡研究：采用改良“3+3”设计，从20mg剂量组开始爬坡，先入组1例患者，作为哨兵PK试验。在完成2例患者的DLT观察及PK分析后，SMC根据安全性及PK数据决定进入下一剂量组。此后在完成每剂量组的DLT观察后，SMC根据此前获得的剂量组的安全、疗效和PK数据来决定进入下一剂量组。爬坡剂量分别为：20mg组、40mg组、80mg组、120mg组、160mg组和210mg组共6个水平。

I期剂量扩展期：每完成一个剂量组的DLT观察后，召开SMC会议。如果在任一剂量组，肿瘤评估显示该组有≥1例PR/CR，则该组继续入组患者到6例。如果该组6例中PR/CR患者达到50%，由SMC综合PK数据决定是否继续增加该组患者例数并确定具体例数，以便初步评估复瑞替尼在该剂量组的有效性。

每6周对患者进行一次肿瘤评估，从第48周开始患者每12周评估一次（窗口期±5天），直至患者出现疾病进展、撤回知情同意或死亡；在C1完成时，如果研究者判定患者继续接受研究药物治疗不能获益，则需退出试验。计划在完成210mg剂量爬坡和120mg/160mg剂量组扩展入组达6例患者，并完成第一次的疗效评估后进行I期数据分析，确定II期推荐剂量并初步评估药物的安全性和疗效。

I期患者在PK导入期第1天空腹状态下（至少饭前2小时或饭后2小时）口服一次丁二酸复瑞替尼，观察3天。如果在观察期内没有发生DLT，该患者将进入连续给药阶段。连续给药期患者在空腹状态下（至少饭前2小时或饭后2小时）每天口服一次丁二酸复瑞替尼，连续使用，21天为1个周期。根据研究者的判断，如果患者临床获益，可持续给药直至患者出现疾病进展、不可耐受的毒性、撤回知情同意或死亡。

9.1.1 研究示意图

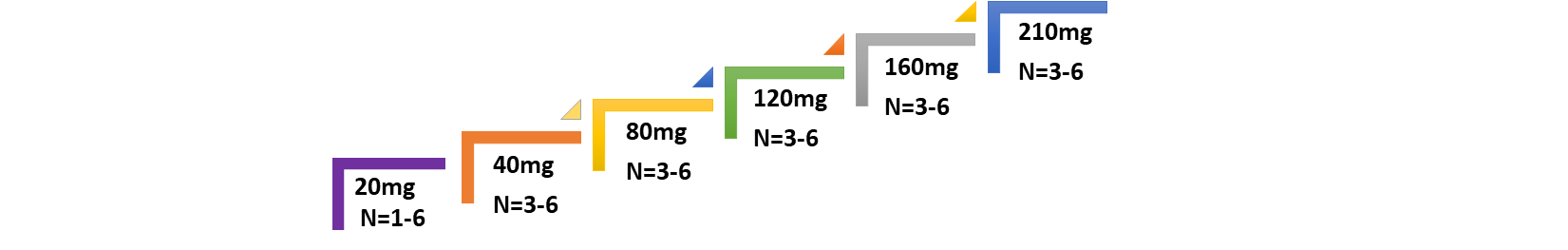


图 1 **I期剂量爬坡研究示意图**

9.2 研究设计讨论

丁二酸复瑞替尼（SAF-189s）是一种全新结构的ALK/ROS1抑制剂，拟用于ALK/ROS1阳性NSCLC、以及克唑替尼治疗后已进展或不能耐受的ALK/ROS1阳性转移性NSCLC患者的治疗，该研究为首次人体研究，为一项多中心、开放、单臂I/II期临床研究，其中I期研究在伴有间变性淋巴瘤激酶（ALK）阳性晚期恶性实体瘤患者中开展，旨在探索药物的安全性，耐受性，药代动力学特征及初步的抗肿瘤作用。

根据临床前及PK研究结果，基于大鼠、猴毒性数据来推算人体临床试验起始剂量及MTD。根据大鼠模型推算人用药效剂量范围为15-90mg/人。其中，5mg/kg为裸鼠最佳有效剂量，换算成人用剂量为45mg/人。以HNSTD为4mg/kg进行推算的人用起始剂量为7或10mg/人。以MTD12mg/kg推算人用最大剂量约120mg/kg。

根据食蟹猴毒性数据推算，以HNSTD为5mg/kg进行推算人用起始剂量为16或26mg/人。以猴的MTD>15mg/kg推算人用最大剂量约为477mg/人。

由于本研究计划在既往抗肿瘤失败的晚期进展的实体瘤患者中进行，若I期起始剂量较低，则不能保证患者从中获益，对这部分患者存在伦理风险。故根据上述临床前数据，综合考虑裸鼠和食蟹猴的数据设定本项研究的起始剂量为20mg。剂量爬坡原则上遵循改良“3+3”设计，预计最高剂量组为210mg。

在临床前单次给药实验室中，丁二酸复瑞替尼在大鼠和猴体内血浆浓度达峰时间Tmax分别为3~4h和6~10h，半衰期为t1/2为8.09h和8.29h。在大鼠模型中绝大多数组织中的达峰时间为给药后5h，在皮下移植瘤荷瘤小鼠模型中脑、肺和肿瘤组织中浓度达峰时间为2~8h。基于以上数据，选择每日一次连续给药模式。

本研究还设置了一系列安全性检查指标，以便在在I期评估DLT的发生率确定MTD。同时探索初步的有效性。在整个I/II期研究期间对患者的安全性进行全面监测和评估，以最大程度保证患者的安全。

9.3 研究人群的选择

9.3.1 入选标准

患者入组须满足以下所有条件：

1. 对本研究已充分了解并自愿签署知情同意书（ICF）；
2. **I期剂量爬坡研究：**ALK阳性晚期恶性实体瘤患者此前需接受标准治疗后疾病进展；

**I期剂量扩展研究：**经组织学和/或细胞学确诊的ALK阳性局部晚期和/或转移性IIIB/IV期NSCLC患者，接受过标准治疗后失败；

注：晚期恶性实体瘤参阅第七版《恶性肿瘤TNM分期》；只有肿瘤组织检测为ALK阳性的患者可以入选本研究；如果患者在入组前已有研究中心当地实验室的ALK检测报告，则可以依据此报告入组研究，但仍需提供肿瘤组织标本供中心实验室Ventana IHC检测。

1. 至少有一个可测量病灶（根据RECIST1.1进行评估）；注：之前接受过放疗的病灶不可以视为靶病灶，除非放疗后病灶发生明确进展。
2. ECOG评分≤2分；
3. I期研究中患者为年龄≥18岁且≤75岁的男性或女性；
4. 预期生存期≥12周；
5. 具有适当的器官功能：
6. 嗜中性粒细胞绝对数≥1.5×109/L；
7. 血红蛋白≥90g/L；
8. 血小板（PLT）≥100×109/L；
9. 血清总胆红素≤1.5×正常值上限（ULN）（如果患有吉尔伯特综合征，允许其总胆红素≤3×ULN和直接胆红素≤1.5×ULN）；
10. 谷草转氨酶（AST）、谷丙转氨酶（ALT）≤2.5×ULN；伴有肝转移的患者，AST、ALT需≤5×ULN；
11. 肌酐清除率（CrCl）≥50mL/分钟（使用Cockcroft-Gault公式计算）；
12. LVEF≥40%
13. 此前治疗、手术或放疗引起的非血液学毒性恢复到NCI‑CTCAE（4.03版及以上版本）0或1级水平（脱发除外）；
14. 入组前21天内，育龄期女性必须确认血清妊娠试验为阴性并同意在所有研究药物使用期间以及最后一次给药后28天内采用有效避孕措施。本方案中育龄期女性定义为性成熟女性：1）未经历子宫切除术或双侧卵巢切除术，或2）自然停经未持续连续的24个月（癌症治疗后闭经不排除有生育能力）（即，在之前连续的24个月内的任何时间出现过月经）。

9.3.2 排除标准

符合下列任一条件的患者，不得进入本临床研究：

1. 入组前28天内接受过抗肿瘤生物药物治疗、抗肿瘤免疫治疗或其它临床研究药物治疗；入组前14天内或5个半衰期内接受过化疗、酪氨酸激酶抑制剂或其它靶向药物治疗（以短者为准）；
2. 入组前21天内接受过放疗或尚未从之前放疗副反应中恢复；
3. 入组前3周内进行过外科大手术或尚未从之前的手术中完全恢复（外科大手术的定义参照2009年5月1日施行的《医疗技术临床应用管理办法》中规定的三级和四级手术）；
4. 符合以下情况的中枢神经系统转移患者：
5. 需要接受局部治疗（手术、放疗或其他）（脑转移无症状或者有症状但研究者认为不需要局部治疗可以接受）；
6. 入组前正在服用类固醇类>10mg泼尼松/天(或等效药物）；
7. 需要持续使用抗癫痫药物。
8. 未控制稳定的糖尿病患者和使用胰岛素治疗的糖尿病患者（空腹血糖7mmol/L以下、正在接受稳定的口服降糖药方案、专科医生评价血糖控制稳定的患者允许入组）；
9. 吞咽困难，或患有活动性消化系统疾病，或接受过重大消化道手术，可能显著影响丁二酸复瑞替尼的服用或吸收（如溃疡性病变、不可控制的恶心、呕吐、腹泻、吸收障碍综合征和小肠切除术）；
10. 正在使用以下药物：
11. 入组前两周内还在使用瑞格列奈（细胞色素[CYP]2C8）以及经CYP3A4代谢的药物；
12. 已知存在延长QT间期或引起尖端扭转型室性心动过速的药物；
13. 入组前一周内还在使用香豆素类抗凝剂（允许使用低分子量的肝素）；
14. 正使用违禁毒品；
15. 入组前一年内有急性胰腺炎病史；
16. 有临床意义的活动性细菌、真菌或病毒感染，包括乙肝病毒表面抗原阳性且乙肝病毒DNA超过2000 IU/ml，丙型肝炎病毒（HCV）抗体检测阳性；确诊的人类免疫缺陷病毒（HIV）感染、以及不愿意做HIV检查者，乙肝携带者允许入组；
17. 既往或现在同时患有其它恶性肿瘤（除了得到有效控制的非黑色素瘤的皮肤基底细胞癌、乳腺/宫颈原位癌、和其它在过去五年内没有治疗也得到有效控制的恶性肿瘤）；
18. 心脏功能受损或临床显著的心脏疾病，包括美国纽约心脏病学会（NYHA）分级≥3级的充血性心力衰竭、心律失常、需要治疗的传导异常、心肌病，或不可控制的高血压；
19. 使用Fridericia公式校正的QT间期>450ms的男性患者或>470ms女性患者（适用于I期）；
20. 入组前患有尚未治愈的伴有临床症状的间质性肺病病史或非感染性肺炎，放射性肺炎除外；
21. 研究者认为可影响方案依从性或影响患者签署ICF的具有临床意义的任何其它疾病或状况；
22. 存在脊髓压迫潜在风险或有脊髓压迫症状的脊髓转移；
23. 患者存在不可控制的大量胸水、腹水和心包积液。

9.3.3 从治疗或评估中移除患者

**9.3.3.1 终止治疗标准**

患者有权在研究的任何阶段退出研究。研究者有权因下述原因或其它原因提前终止患者的治疗。

1. 疾病进展
2. 死亡
3. 与研究治疗相关的不可耐受的毒性反应
4. 患者怀孕
5. 研究者从患者的最大利益出发判定应终止研究
6. 患者或其法定代理人要求退出研究
7. 患者失访超过3个月
8. 申办方通知结束临床研究

**9.3.3.2 终止治疗的患者处理**

应在原始病历及eCRF中记录患者提前终止治疗的原因，并且在原始病历中记录患者终止治疗后的后续治疗情况。如果患者是由于AE/具有临床意义的异常实验室检查结果提前终止治疗，则研究者必须跟踪患者至该AE/异常值恢复正常，或者研究者认为没有必要继续跟踪为止。

以终止治疗为时间起点，每三个月将收集患者后续的抗肿瘤治疗和与研究相关的SAE。

**9.3.3.3 从评估中移除患者**

在剂量爬坡阶段，患者由于非DLT的原因在DLT评估访视（C2D1）前给药剂量低于计划剂量的75%，需进行病例替补。此患者将不纳入DLT分析集。

提前终止治疗患者得到的全部研究数据，无论何种原因都将被纳入安全性分析。

9.4 治疗

9.4.1 给予的治疗

**9.4.1.1 I期**

PK导入期：患者在第1天空腹状态下（至少饭前2小时或饭后2小时）口服一次丁二酸复瑞替尼，并观察3天。如果在观察期内（即完成C1D1包括实验室检查等在内的评估）没有发生DLT，该患者将进入连续给药阶段，开始连续服用试验药物。

连续给药阶段：患者在空腹状态下（至少饭前2小时或饭后2小时）根据剂量组水平每天口服一次丁二酸复瑞替尼，连续使用，21天为1个周期。

I期剂量爬坡剂量水平分别为20mg、40mg、80mg、120mg、160mg、210mg。I期剂量扩展剂量水平为120mg和160mg。

**9.4.1.2 治疗持续时间**

所有患者将持续治疗直至出现疾病进展、失去临床获益、不可耐受的毒性、撤回知情同意或死亡。

9.4.2 研究药物信息

研究药物由重庆复创和上海药物所研发，江苏万邦生化医药集团有限责任公司生产。江苏万邦生化医药集团有限责任公司将提供本项研究的研究药物。具体信息见表1。本研究I期患者接受了21批研究药物，包括100408、108408、151003、170310、170311、180408、180409、190302、190304、190408、190702、190703、190704、1901201、191202、190203、201002、201004、210701、210806、190303，患者接受药物批次列表详见附录16.1.6。

**表 1** **研究药物信息**

| 药物名称 | 剂量和剂型 | 包装 （瓶装） | 服用方法和频率 | 保存 | 有效期 |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| 丁二酸复瑞替尼 | 10 mg胶囊 | 30粒 | 丁二酸复瑞替尼（口服，每天一次） | 避光，10-30℃保存 | 24个月 |
| 丁二酸复瑞替尼 | 40 mg胶囊 | 30粒 | 丁二酸复瑞替尼（口服，每天一次） | 避光，10-30℃保存 | 24个月 |
| 丁二酸复瑞替尼 | 50 mg胶囊 | 30粒 | 丁二酸复瑞替尼（口服，每天一次） | 避光，10-30℃保存 | 24个月 |
| 丁二酸复瑞替尼 | 70 mg胶囊 | 30粒 | 丁二酸复瑞替尼（口服，每天一次） | 避光，10-30℃保存 | 24个月 |

9.4.3 患者的治疗组分配方法

不适用，因为这是一项单臂、开放性研究。

9.4.4 研究中的剂量选择

**9.4.4.1 起始剂量选择**

根据临床前及PK研究结果，基于大鼠、猴毒性数据推算人用起始剂量及MTD。在大鼠模型，以HNSTD（最大无严重毒副作用剂量）4 mg/kg的1/10或1/6来进行推算人用起始剂量为4 mg/人或6 mg/人（4mg/kg/6.2×60kg=38.71mg，38.71mg/10=4mg），再乘以血浆蛋白系数差异1.75，最后人体起始剂量为7 或10 mg/人。对于MTD，以大鼠12 mg/kg推算人体最大剂量为（12 mg/kg/6）×60 kg=120 mg/kg，再乘以血浆蛋白系数差异1.75约为210 mg/人。如果以裸鼠药效数据推算人用有效剂量，鼠有效剂量范围在（1.67-10 mg/kg），根据裸鼠代谢后原型药物保留比例与人接近，从PK数据来看，小鼠和大鼠的暴露数近似，由于本研究方案终版时小鼠血浆蛋白结合率未知，暂以大鼠数据作为参考，因此人用药效剂量范围为15-90 mg/人。其中，5 mg/kg为裸鼠最佳有效剂量，换算成人用剂量为45 mg/人。

而根据食蟹猴毒性数据推算，以HNSTD 5 mg/kg的1/10或1/6来进行推算人用起始剂量为10 mg/人或16.6 mg/人（5 mg/kg/3×60kg=100mg/人，100/10或100/6=10 或16.6 mg/人），再乘以人与猴的血浆蛋白系数差异（66.1/41.5=1.59），最后起始剂量为16或26 mg/人。以猴的MTD>15 mg/kg推算人用最大剂量为（15 mg/kg/3）×60 kg=300mg/kg，再乘以血浆蛋白系数差异1.59，约为477 mg/人。

由于本研究计划在既往抗肿瘤失败的晚期进展的实体瘤患者中进行，若I期起始剂量较低，则不能保证患者从中获益，对这部分患者存在伦理风险。故根据上述临床前数据，综合考虑裸鼠和食蟹猴的数据设定本项研究的起始剂量为20mg。

**9.4.4.2 I期剂量选择**

**9.4.4.2.1 剂量爬坡**

计划从20mg剂量组开始爬坡，先入组1例患者，作为哨兵PK试验。在完成DLT观察及PK分析后，SMC将根据安全性及PK数据决定是否在该剂量组继续入组至3例患者或是否进入下一剂量组。在完成20mg剂量组所有受试者的DLT 观察及PK分析后，SMC将根据安全性数据及PK数据并结合小鼠的血浆蛋白结合率用于预测人体的MTD和有效剂量，将召开SMC会议讨论下一剂量组的剂量。此后在完成每剂量组的DLT观察后，SMC将根据此前获得的剂量组的安全、疗效和PK数据来确定下一剂量组的剂量和入组例数。剂量爬坡原则上遵循改良“3+3”设计，预计最高剂量组为210 mg。

首先在剂量水平1（20mg）入组1例符合入组标准的患者作为哨兵PK试验，在完成DLT观察及PK分析后，SMC将根据安全性及PK数据决定是否在该剂量组继续入组至3例患者或是否进入下一剂量组。

如果剂量水平1的所有患者未出现DLT，则在下一较高剂量水平入组3例患者。在后续剂量水平按照相同方法进行剂量递增。

如果剂量组n的3例患者中出现1例DLT，则在该剂量组再增加3例患者。如果新增加的患者均未发生DLT（1/6DLT），则递增至下一剂量组；如果≥2 患者出现DLT（≥2/6DLT），则应停止该剂量组的入组，并禁止递增至下一剂量组。

在n-1剂量组入组到6例患者，以确认MTD；如果n-1剂量组之前已入组了6例患者，则剂量爬坡结束。

如果在20 mg剂量组观察到1例DLT，则在10 mg组入组3例患者。

如果剂量递增至210 mg组仍未达到MTD，则SMC根据研究药物的安全性和疗效讨论如何确定RP2D；如果在起始剂量即达到MTD，则将考虑进行更低剂量的试验。

MTD为最大耐受剂量，定义为<33%的患者发生DLT的最高剂量。

**表 2****爬坡剂量设计**

|  |  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| **剂量组** | **1** | **2** | **3** | **4** | **5** | **6** |
| 相比上个剂量的增幅（%，暂定） | - | 100 | 100 | 50 | 33 | 33 |
| 剂量水平（mg，暂定） | 20 | 40 | 80 | 120 | 160 | 210 |
| 患者例数（预计） | 1-6 | 3-6 | 3-6 | 3-6 | 3-6 | 3-6 |

**9.4.4.2.2 剂量扩展**

每完成一个剂量组的DLT观察后，召开SMC会议。每次会议审阅本剂量组的安全数据、此前所有入组患者已经发生的疗效数据和PK数据。如果在任一剂量组，肿瘤评估显示该组有≥ 1例PR/CR，则该组继续入组患者到6例。如果该组6例中PR/CR患者达到50%，由SMC综合PK数据决定是否继续增加该组患者例数并确定具体例数，以便初步评估复瑞替尼在该剂量组的有效性。

9.4.5 每位患者的研究剂量和给药时间

**9.4.5.1 服药方法及给药时间**

患者必须按照以下要求服药：

1. 尽量每天同一时间服药，在PK采血期间，患者必须来到医院在研究人员的指导下服药；
2. 每次服药必须在空腹状态下（至少在饭前2小时或饭后2小时）进行（比如患者早上8点吃早餐，10点服药，12点才能吃午餐）；建议在早餐前2小时或早餐后2小时服用；
3. 每次用大约200 ml温水送服丁二酸复瑞替尼胶囊，尽快吞咽全部胶囊（保证2 分钟内服完）；
4. 患者必须吞咽完整的胶囊，禁止咀嚼或打开胶囊；
5. 如果服药后发生呕吐，无需再服药，等到下次剂量再服；
6. 如果患者在早晨漏服药物，则可以在同一天晚上10点前补服。如果患者未能在当天补服，则必须在下一次按规定服药，但漏服的药物将不再补服。漏服药物必须报告给研究者，并记录在病例报告表中；
7. 患者需要在服药日记卡上记录每天服药情况，并在回院访视时交回研究中心工作人员。

研究者必须指导患者服用研究药物。所有处方和发放的药物和剂量调整必须记录在指定的药物记录文档并输入到eCRF。

**9.4.5.2 每位患者的研究剂量**

剂量探索期患者采用改良3+3剂量爬坡，患者的剂量见列表16.2.5.2。剂量扩展期计划各6例患者的剂量分别为120mg和160mg。每位患者的剂量和给药时间详见附录16.1.6接受特定批次试验药品/研究性产品的患者列表。

9.4.6 盲法

不适用，因为这是一项单臂、开放性研究。

9.4.7 既往和伴随治疗

记录整个研究期间的药物或伴随的治疗，包括营养补充剂，预防性用药及用药原因都必须记录。在研究药物首次剂量之前服用的药物均被记录为既往用药。研究药物首次剂量给药之后服用的其他药物均被记录为合并用药。入组前的抗肿瘤治疗，包括药物治疗、放疗和手术都将分开记录在病史中。

一般允许必要的支持治疗所需的药物或治疗（比如止吐药、止泻药等），记录在eCRF中即可。

若患者从研究治疗中获益，当患者出现临床症状，需要采取局部治疗的情况，在不影响肿瘤靶病灶的评估的前提下，经研究者权衡后可继续研究治疗。局部治疗信息需在eCRF中记录相关部位、强度、剂量、日期等信息。

如果患者在研究期间服用营养补充剂，则必须通知研究者。研究期间，任何除研究药物以外的药物和非药物治疗（包括物理疗法或输血）都必须记录在合并用药表中。

9.4.8 治疗依从性

研究者应适时及时、准确记录每位患者分发/回收的研究用药药物的数量、日期，及实际服用量，实际服用量应与方案要求剂量一致。药物治疗依从性将根据患者每个治疗周期末和退出研究时，分发给患者和退回的药物计数以及患者丢失的药物数量进行判断。以及患者自行汇报漏服/过量服用药品/药品丢失等情况综合判断。

要求患者将所有用过或未使用的研究药瓶在治疗结束后返还至研究中心，以评价依从性。在研究结束时，所有剩余物品和药物均必须返还申办方。

9.5 疗效、药代动力学和安全性变量

9.5.1 评估的疗效、药代动力学和安全性指标和流程图

9.5.1.1 I期指标

##### 9.5.1.1.1 疗效指标

**主要疗效指标：**客观缓解率（ORR）

**次要疗效指标**：无进展生存期（PFS）、临床获益率（CBR）、反应持续时间（DOR）、总生存期（overall survival，OS）、1年PFS率

##### **9.5.1.1.2 安全性指标：**

**主要安全性终点：**

爬坡阶段在首剂用药后24天内剂量限制性毒性（DLT）的发生率

**次要安全性终点：**

* 治疗期间不良事件（TEAE）的发生率、类型、毒性程度，根据美国国立癌症研究不良事件通用毒性标准（NCI-CTCAE）（4.03版及以上版本）判断分级；研究相关TEAE，严重不良事件（SAE），研究相关SAE，毒性级别≥3级的TEAE，治疗相关的≥3级的治疗期间发生的SAE（TESAE），和导致永久停药的TEAE
* 末次用药30天内发生的死亡事件的频率和死因
* 根据NCI-CTCAE（5.0版）分级的安全性实验室检查
* 生命体征、12导联心电图，体格检查，其中包括体重改变和美国东部肿瘤合作组（ECOG）评分

##### 9.5.1.1.3 药代动力学指标

**次要指标：**主要PK参数为Cmax和AUC0-24

次要PK参数为AUC(0-t)，AUC(0-∞)，Tmax，t½，RAUC(0-24)，RCmax

**9.5.1.3 评估计划****（I期）**

|  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- |
|  | **筛选期/基线**  **D-28~ -1** | **PK导入期** | | | **治疗阶段** | | | | | **治疗结束访视** | **治疗结束后观察期 15** | **长期随访** |
| **第1周期** | | | **第2周期** | **第3周期及以后周期** |  | **末次用药后30天** | **每3个月1次** |
| **D1** | **D2** | **D3** | **C1D116** | **C1D8**  **±2天** | **C1D15**  **±2天** | **C2D1**  **±3天** | **CXD1**  **±3天** | **EOT**  **±3天** | **EOTFU**  **±7天** | **±7天** |
| 知情同意书 1 | X |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |
| 人口统计学信息 | X |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |
| 既往病史/既往肿瘤病史 2 | X |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |
| 肿瘤组织标本（ALK检测）3 | X |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |
| 体格检查 4 | X | X |  |  | X | X | X | X | X | X | X |  |
| 生命体征 | X | X |  |  | X | X | X | X | X | X | X |  |
| ECOG评分 | X |  |  |  |  |  |  |  | X | X | X |  |
| 实验室检查 5 | X | X |  |  | X | X | X | X | X | X | X |  |
| 血清妊娠试验（如适用） | X |  |  |  |  |  |  |  |  |  | X |  |
| 心脏超声检查 6 | X |  |  |  |  |  |  |  |  |  | X |  |
| 12导联心电图 7 | X | X |  |  | X | X | X | X | X | X | X |  |
| HBV、HCV和HIV检测 | X |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |
| 凝血功能检查 8 | X |  |  |  | X | X | X | X | X | X | X |  |
| 肿瘤评估 9 | X |  |  |  |  |  |  |  | X | X |  |  |
| 入选/排除标准 | X |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |
| 研究药物发放和回收 10 |  | X |  |  | X | X | X | X | X | X |  |  |
| 伴随用药/伴随治疗 11 | X | X | | | | | | | | | |  |
| 不良事件 12 | X | X | | | | | | | | | |  |
| 后续抗癌治疗收集 |  |  | | | | | |  |  |  |  | X |
| 生存随访 |  |  | | | | | |  |  |  |  | X |
| DLTs评价 |  | X | | | | | |  |  |  |  |  |
| PK血样采集 13 |  | X | X | X | X | X | X | X | X 14 |  |  |  |

1. 知情同意书必须在所有本研究特定的研究程序之前获得。
2. 既往病史/肿瘤病史：肿瘤病史包括肿瘤的诊断日期，既往治疗方案的开始/结束日期、最佳治疗评估、疾病进展日期；放疗史需包括开始/结束日期，放疗的部位。既往有意义的操作（如支气管镜、穿刺活检等诊断性或治疗性的侵入性操作）需记录在病例报告表，包括开始和结束的日期，操作的名称和部位。
3. 患者必须在入组前提供肿瘤组织标本供中心实验室进行检测，以明确ALK表达情况。患者签署ICF前在研究中心进行的ALK基因检测报告可以作为入组依据，但仍需提供肿瘤组织标本，由中心实验室检测确认，具体操作标准及要求参照《中心实验室服务手册》。
4. 体格检查：包括身高（仅筛选时）、体重、头、眼、耳、鼻、喉、颈、心脏、胸部（包括肺）、腹部、四肢、皮肤、淋巴结、神经系统及患者一般情况。
5. 筛选期的实验室检查可接受签署知情同意书前5天内（包括5天）的实验室检查。PK导入期的实验室检查项目应在PK导入期D1前5天内（包括5天）进行（如果筛选期的相关实验室检查仍处于PK导入期D1前5天内，则可以使用筛选期的检查值）。实验室检查指标包括血液学检查、血生化和尿液检查（血液学检查：红细胞计数，血红蛋白，红细胞压积，网织红细胞计数，白细胞计数和分类[中性粒细胞，淋巴细胞，嗜酸性粒细胞，单核细胞，嗜碱性粒细胞和其它细胞]和血小板计数。血生化检查包括总蛋白、白蛋白、血糖、总胆固醇，甘油三酯、尿素氮、肌酐、碱性磷酸酶、乳酸脱氢酶、总胆红素、直接胆红素、AST、ALT、钙、磷、镁、钾、钠、氯、血清淀粉酶、尿酸。尿常规包括比重，PH，尿糖，蛋白，管型，肌酐，酮体，血细胞）。筛选期如出现尿蛋白阳性，需进行24小时尿蛋白定量检查，治疗期间如出现尿蛋白≥2+，应进行24小时蛋白定量。
6. 使用超声心动图或者多门控的血管造影扫描来检查左心室射血分数。
7. 12导联心电图：在筛选访视、PK导入期D1及治疗期每次访视给药前、治疗结束访视及治疗结束后观察期，患者在半卧或仰卧休息至少5分钟后，由有资质的中心工作人员进行三次12导联ECG检查，每次间隔约5分钟；PK导入期D1需在用药后约4小时进行一次12导联ECG检查。在ECG评估时，应该将生成的ECG描记图保存在患者的病历中。
8. 凝血功能检查包括凝血酶原时间、活化部分凝血活酶时间和国际标准化比（INR）。
9. 肿瘤评估：根据RECIST 1.1版进行肿瘤评估。筛选期应进行胸、腹、盆腔及头颅CT或MRI扫描,服用第一剂量研究药物28天内包含28天的患者既往影像学检查可以用于本研究作为患者筛选期影像学检查。如有临床指征，可采用适当的方法对任何其它已知或疑似疾病部位进行检查，如进行骨扫描或颈部CT扫描。基线和后续评估应采用相同的影像学检查方法，并尽量由同一研究者评估。如筛选期影像学检查患者无脑转移、骨转移，后续评估不需要常规进行相应影像扫描，仅但研究者根据患者病情认为需要加做时，才进行头颅扫描。肿瘤评估应按照C1D1计算周期，每6周评估一次（窗口期±5天），从第48周开始患者每12周评估一次（窗口期±5天），不受停药的影响。对于在计划的下次肿瘤评估开始前怀疑出现疾病进展的患者，应进行一次计划外的肿瘤评估。
10. 新周期研究药物的发放应在完成包括实验室检查等在内的安全性评估，确认患者继续服用试验药物安全后进行，且应按照药瓶编号从小到大的顺序发放。患者需保留所有未服用的药物以及药瓶，并在下次访视时归还。
11. 患者入组前28天内的所有药物治疗必须记录在病例报告表，包括药品通用名和每日剂量，使用该药物治疗的原因，开始日期及结束日期。
12. 不良事件（AE）的收集应从签署知情同意书到末次用药后30天。
13. 参见附件2 药代动力学样本采集时间表（I期）。
14. 仅第3周期第1天。
15. 如果在末次用药后30天内患者即开始后续抗肿瘤治疗，末次治疗后访视需要在其他治疗开始之前完成，如果研究者不知情的情况下患者已经开始其他治疗，则无需进行安全访视；如果患者因为身体情况无法返回研究中心进行末次访视检查，可以进行远程访视，且可接受当地检查结果。

C1D1全部操作尽量安排在同一天，如因特殊原因无法在一天完成，可以安排在两天完成，以服药日期为C1D1用于后续访视时间窗的计算

9.5.2 衡量指标的适当性

本研究肿瘤评估根据RECIST V1.1标准，以ORR为主要疗效终点，该指标的选择合理恰当。并且以PFS、CBR、DOR、OS、1年PFS率等一系列疗效指标作为次要疗效终点，以综合评估丁二酸复瑞替尼在I期ALK阳性晚期恶性实体瘤患者的初步疗效。该研究的疗效评估指标设置合理。

本研究还设置了一系列安全性检查指标，以便在I期评估DLT的发生率并确定MTD。安全性评估根据NCI-CTCAE（5.0版）对AE进行分级，在整个I期研究期间对患者的安全性进行全面监测和评估，以最大程度保证患者的安全。

研究中使用ICH国际医学用语词典进行编码。

研究者则根据患者临床情况进行综合评估，体现了研究者评估的全面性。

9.5.3 主要变量

**9.5.3.1 I期主要变量**

* DLT发生率
* 客观缓解率（ORR）

9.5.4 药物浓度测定

为了检测血浆中丁二酸复瑞替尼及其代谢产物的浓度并研究丁二酸复瑞替尼在血浆中的代谢特征，在以下时间点收集血浆样品：

**9.5.4.1 I期药物浓度测定**

**PK导入期（单次给药阶段）**

* PK导入期D1：
  + 剂量爬坡患者：给药前（给药前5分钟内）、给药后1、2、3、4、5、6、8和12小时；其中对于20mg剂量和40mg剂量部分受试者，采集时间为：给药前（给药前5分钟内）、给药后0.5、1、2、3、4、6、8和12小时；
  + 剂量扩展患者：给药前（给药前5分钟内）、给药后1、3、5、7和10小时。
* PK导入期D2：给药后24小时；
* PK导入期D3：给药后48小时；

**C1：**

* C1D1：给药前（给药前5分钟内）；
* C1D8：给药前（给药前5分钟内）；
* C1D15：
  + 剂量爬坡患者：给药前（给药前5分钟内）、给药后1、2、3、4、5、6、8、12和24小时；其中对于20mg剂量和40mg剂量部分受试者，采集时间为：给药前（给药前5分钟内）、给药后0.5、1、2、3、4、6、8和12小时；
  + 剂量扩展患者：给药前（给药前5分钟内）、给药后1、3、5、7、10和24小时。

**C2：**

* C2D1：给药前5分钟内；

**C3：**

* C3D1：给药前5分钟内；

在每个采血时间点，采集2 mL上肢静脉血，分离血浆后送PK样本检测单位。血样采集的具体程序、储存条件以及运输说明，请参见单独的中心实验室手册。

详细的PK血样采集时间表及采血量见附录16.1.1。

9.6 数据质量保证

实验室间标准化方法和质量保证程序的文件见附件16.1.10。稽查证书见附件16.1.8。

9.6.1 启动访视

为保证研究的质量，在正式研究开始前，由申办方，合同研究组织公司和研究者共同讨论、制定临床研究计划。对参加研究的有关研究人员进行GCP培训。

9.6.2 监查和稽查

**9.6.2.1 监查**

申办方授权的临床监查员有权随时查阅eCRF、ICF和所有的原始资料。

临床监查员将负责制定监查本研究需要遵守的计划和步骤。研究开始前，将进行现场访视。研究进行过程中，需定期进行访视。根据需要，可以通过电话、传真或邮件进行联系，作为现场访视的补充。

本研究开始前，将通知研究者预期的监查访视的频率。此外，在研究过程中，每次监查访视之前，研究者都将提前得到通知。访视的目的是为了保证临床研究的实施严格遵守研究方案；病例报告表的完整性、准确性、并能从原始文件得到证实。

由临床监查员核查所有eCRF填写正确完整，并与原始资料一致；所有错误或遗漏均已改正或注明，经研究者签名并注明日期。每次访视的时候，为了审核和证实病例报告表、药物供应和存货记录、药物发放回收记录以及其它安排好的任何附加的记录，需要研究者和临床监查员密切合作。

申办方或申办方授权人可能对本研究质量进行审核，审核人员有权检查所有研究相关的病历记录、研究者文件夹和通信往来，以及ICF。

**9.6.2.2 稽查**

稽查员在适当的时候根据相关SOP可能对本研究进行稽查以保证研究按照国家相关法规，SOP和方案进行。稽查范围包括办公室文件和研究中心文件。稽查结束后稽查员将提供书面报告说明发现的问题并提出建议，相关人员（研究者和监查员）应采取相应的改正措施，并书面记录。

9.6.3 实验室认可

实验室间标准化方法和质量保证程序的文件见附件16.1.10。

9.6.4 数据管理

研究以《临床试验数据管理工作技术指南》、《药物临床试验数据管理与统计分析的计划和报告指导原则》、《临床试验的电子数据采集技术指导原则》中的要求为基本依据进行数据管理。

**9.6.4.1 数据收集及清理**

本项研究采用电子数据收集系统（EDC）进行数据的收集和管理受试者数据将录入指定的电子病例报告表（eCRF）中，并传送到万邦确认的数据系统中，统计分析时与其它来源的数据进行整合。

研究者或者被授权的工作人员应负责填写eCRF，均须认真、详细记录eCRF中的任何项目，不得空项、漏项（无记录的空格应按实际情况填写UK/NA/ND）；eCRF中所有数据须与受试者原始资料的数据核对，保证无误。

研究者须保存所有原始文件；对于异常实验室或检查数据，研究者须加以核实，并说明是否具有临床意义；研究者应严格参照《eCRF填写说明》进行数据的填写。

**9.6.4.2 数据库锁定**

当以下条件满足后，（包括但不限于），根据数据库锁定的要求，即可锁定数据库。

1. 全部数据均已输入数据库；
2. 全部疑问均已解决；
3. 分析人群已定义并做出判断。

锁定后的数据文件未经申办方授权，不再做改动。

具体数据管理过程，将在数据管理计划（DMP）中详细描述。

9.7 研究方案中计划的统计方法和样本量的确定

9.7.1 统计分析计划

9.7.1.1 分析集

所有入组受试者（Enrolled Subjects Set，ESS）：包括所有筛选成功进入剂量探索I期研究的患者。该分析集将用于描述患者分布情况。

DLT分析集（DLT）：DLT观察期内发生DLT的患者以及服用了至少75%计划用药并且完成了DLT观察期且没有发生DLT的患者。

全分析集（FAS）：I期任何至少服用过一次丁二酸复瑞替尼的患者。全分析集将用于疗效评估。

安全性分析集（SAS）：I期任何至少服用过一次丁二酸复瑞替尼且至少进行过一次安全性评价的患者。

PK分析集（PKS）：包括至少服用过一次丁二酸复瑞替尼、并按照计划采集过至少1次PK血样且有研究药物血浆浓度数据的患者。

**9.7.1.2 有效性分析**

有效性评价基于FAS进行分析。按剂量组和合计进行疗效总结，并在以下亚组中进行分类评价：是否接受过ALK抑制剂治疗（是/否）、是否有脑转移（是/否）。

##### 9.7.1.2.1 客观缓解率（ORR）

根据RECIST1.1版评估标准，按照以下分类统计最佳总应答（BOR）的例数及其百分比：完全缓解(CR)、部分缓解(PR)、疾病稳定(SD)、疾病进展(PD)、不可评估（NE）。若分类为疾病稳定(SD)，则评估必须在入组后至少4周，否则最佳总疗效是不可评估（NE）的，除非之后发生疾病进展，此时最佳总疗效为PD。

ORR定义为根据RECIST1.1版评价的经过确认的完全缓解（CR）或部分缓解（PR）患者的比例。计算达到客观缓解（PR+CR）的例数、百分比以及百分比的Clopper-Pearson 95%置信区间（CI）。

同时，提供蜘蛛图（Spider Plot）用于显示个体在每次肿瘤评估中，靶病灶直径总和与基线相比的百分比变化；提供瀑布图（Waterfall Plot）用于显示个体靶病灶直径总和与基线相比的最佳百分比变化；提供游泳图（Swimmer plot）用于显示个体整个治疗期间的里程碑事件。

##### 9.7.1.2.2 无进展生存期（PFS）

PFS定义为首次研究用药直到疾病进展或死亡，以先发生为准。没有发生事件的患者（没有进展或死亡）将以末次肿瘤评价日期作为截点。没有在基线期后进行过肿瘤评估的受试者，将首次治疗日期作为删失日期。如果在PD前接受其他抗肿瘤治疗，以其他抗肿瘤治疗的前一次影像学日期为删失日期。关于PFS具体的进展与删失定义见下表。

**表 3** **PFS具体的进展与删失定义**

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| **编号** | **情形** | **进展或删失日期** | **结局** |
| 1 | 无基线肿瘤评估 | 首次给药日期 | 删失 |
| 2 | 无任何基线后肿瘤评估 | 首次给药日期 | 删失 |
| 3 | 计划访视时或相邻的计划访视之间记录的进展或死亡 | 首次疗效评价为PD的评价日期/死亡日期 | 进展 |
| 4 | 数据截止或退出研究时无进展 | 数据截止日期或退出研究前的末次肿瘤评估日期 | 删失 |
| 5 | 因未记录的进展而终止治疗 | 末次肿瘤评估日期 | 删失 |
| 6 | 开始新的抗肿瘤治疗 | 在新抗肿瘤治疗前的末次肿瘤评估日期 | 删失 |
| 7 | 首次肿瘤评估前死亡 | 死亡日期 | 进展 |
| 8 | 首次肿瘤评估后、第2次计划访视前死亡（包括首次肿瘤评估缺失的情况） | 死亡日期 | 进展 |
| 9 | 连续缺失≥2次计划访视后死亡或进展 | 连续缺失前的末次肿瘤评估日期 | 删失 |

注：根据方案，每6周进行一次肿瘤评估，从第48周开始患者每12周评估一次（窗口期±5天），直至患者出现疾病进展、撤回知情同意或死亡。因此，连续缺失≥2次计划访视的判断标准为：在第17周期（含）之前，两次肿评最大间隔=2×6周×7天/周+2×5天=94天；在第25周期（含）之后，两次肿评最大间隔=2×12周×7天/周+2×5天=178天；在第17周期（不含）至第25周期（不含）之间，两次肿评最大间隔=（6周+12周）×7天/周+2×5天=136天。

将计算每个治疗组的中位PFS以及通过广义Brookmeyer-Crowley法构建的双侧95%置信区间。将计算每3个月的累积PFS概率（如可估计），采用Kaplan-Meier法进行估计，相应的95%置信区间采用Greenwood公式构建。

##### 9.7.1.2.3 临床获益率（CBR）

CBR定义为经过确认的CR、PR及SD持续≥24周的患者的比例，将计算CBR及其Clopper-Pearson 95%CI。

##### 9.7.1.2.4 缓解持续时间（DOR）

DOR定义为从第一次CR或PR到肿瘤进展或死亡（任何原因的死亡）的时间。若没有肿瘤进展或死亡，将以末次肿瘤评价日期作为截点。DOR仅根据有CR或PR的人群计算，采用与PFS相同的方法和删失规则，估计DOR的中位数及其95%CI，并绘制其Kaplan-Meier生存曲线图。

##### 9.7.1.2.5 总生存期（OS）

OS定义为总体生存期从首次口服研究药物至死于任何原因的时间。对于没有观察到死亡事件的患者，将以最后一次获得患者存活信息的日期作为截点。估计OS的中位数及其95% CI，并绘制其Kaplan-Meier生存曲线图。

9.7.1.3 安全性分析

通过对DLT、AE、实验室检查结果、以及生命体征改变，来评价安全性。

DLT分析集将用于评估爬坡阶段在首剂用药后24天内DLT的发生率。发生DLT的病例数与发生率将分别根据剂量组分析。

按照MedDRA（24.1或以上版本）对所有AE进行编码，并使用NCI-CTCAE进行分级评价。对治疗期间不良事件（以下简称TEAE）、与研究药物相关的TEAE、SAE、与研究药物相关的SAE、CTCAE≥3级的TEAE、与研究药物相关的CTCAE≥3级的TEAE、导致永久停药的TEAE、导致剂量调整的TEAE等进行总结，并按照MedDRA SOC和PT报告各剂量组的受试者例数和百分比。对所有TEAE还将按照MedDRA SOC、PT和严重程度（CTCAE 1-5级）总结各剂量组的受试者例数和百分比。

对实验室检查、生命体征、12导联心电图检查、ECOG等进行总结，对观测值和相对于基线的变化值进行描述性统计。根据NCI CTCAE（5.0版）对实验室检查结果进行分级，提供实验室检查结果研究期间最差值的自基线变化交叉表。

**9.7.1.4 药代动力学分析**

将基于收集到的从PK导入期到C1D15的丁二酸复瑞替尼个体浓度-时间数据，采用PK分析集对PK数据进行分析。采用非房室模型Phoenix® WinNonlin 6.4或更高的版本（Pharsight Corp., Certara公司，普林斯顿，新泽西，美国），或SAS®9.2版本或更高（SAS Institute, Inc., Cary，北卡罗莱纳州，美国）对PK参数进行分析。实际采样时间将用于最终血浆浓度的计算。PK分析将严格遵循合同研究组织SOP，分析方法详见方法学验证报告。

9.7.1.5 中期分析

不适用。

9.7.2 样本量的确定

I期改良“3+3”设计，所需的有效例数预计为36例。I期研究实际入组45例患者。

9.8 研究过程或分析计划的变更

**9.8.1 方案变更**

对初版方案进行了8次修订，各版本日期见表4所示。

**表 4** **方案修订情况**

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| **修订次数** | **版本号** | **版本日期** |
| 1 | 初始版V1.0（实施） | 2016年02月15日 |
| 2 | V2.0 | 2016年11月25日 |
| 3 | V3.0 | 2017年5月9日 |
| 4 | V4.0 | 2018年05月18日 |
| 5 | V5.0 | 2019年01月04日 |
| 6 | V5.1 | 2020年01月16日 |
| 7 | V6.0 | 2020年05月18日 |
| 8 | V6.1 | 2020年09月24日 |
| 9 | 最终版V7.0 | 2021年03月02日 |

最终方案的所有修订案的总结见附录16.1.1。本节总结了主要的方案变更。

**V2.0版方案：**

1. 明确剂量上调的次数和时间：新周期第一天，每个患者最多只能进行1次剂量调整。确定了I期研究不允许剂量下调，II期剂量调整由3次减少为2次。
2. 在不符合DLT的标准中增加3级谷氨酰转肽酶上升。

**V3.0版方案：**根据前2例患者的PK曲线，修I期PK采血点。

**V4.0版方案：**

1. 申办方更名为：江苏万邦生化医药集团有限责任公司。
2. 由申办方与研究者修改为SMC，将根据研究药物的安全性和疗效讨论如何确定RP2D，并增加SMC会议确认扩展研究计划。

**V5.0版方案：**

1. II期增加ROS1阳性非小细胞患者研究。
2. II期主要终点由研究者评估的ORR修改为IRC评估的ORR。
3. 在160mg剂量组的SMC会议决定，120mg和160mg可能成为II期推荐剂量，决定将剂量组直接各扩展6例患者。
4. 调整II期研究为三个队列：将纳入约160例经ALK 抑制剂治疗失败的ALK阳性的非小细胞肺癌患者（第一队列），约55例经至少一线标准化疗失败的或ROS1抑制剂治疗失败的ROS1阳性的非小细胞肺癌患者（第二队列），20例未经ALK抑制剂治疗的或只接受过1线标准化疗的ALK阳性非小细胞肺癌患者和10例未经系统性治疗的ROS1阳性的非小细胞肺癌患者（第三队列）。
5. 增加II期群体药代动力学部分。

**V5.1版方案：**

1**.**增加探索性研究：肿瘤生物标志物和治疗疗效相关性的分析。

2.删除餐后试验研究，并单独开展研究。

3.增加II期研究中CNS疗效单独评估部分。

4.对II期研究第一队列接受过的ALK抑制剂种类进行了限定，排除了三代ALK抑制剂（如Lorlatinib）。

**V6.0版方案：**

1.NCI-CTCAE V4.03版升级为NCI-CTCAE V5.0。

2.根据2020年5月15日SMC会议结果，更新II期研究分成两个部分，并调整为重新计算的样本量。第一部分的患者包括前期入组的210mg剂量的患者，另将各入组约20例患者分别给与120mg和80mg治疗用于安全性评价，先入组80mg剂量组，根据数据申办方和SMC可以随时决定停止第一部分入组，选择推荐剂量后进入第二部分。第二部分将纳入三个队列，第一队列纳入约160例经一种ALK抑制剂治疗失败的ALK阳性的非小细胞肺癌患者，第二队列纳入约80例ROS1阳性的非小细胞肺癌患者，第三队列纳入20例未接受过系统治疗或最多只接受过1线标准化疗的ALK阳性非小细胞肺癌患者。

3.II期第二部分入组标准限定了患者既往的ALK或ROS1抑制剂治疗种类和线数，并改用中心实验室检测结果作为入组标准。

4.因有新的40mg和70mg规格获批，增加新的药物获批规格。

**V6.1版方案：**

1.增加II期第一部分160mg剂量组。

**V7.0版方案：**

1.删除II期第二部分ALK+ NSCLC队列

2.更新了II期患者人数：第一部分：大约190例ALK或ROS1阳性晚期非小细胞肺癌患者。第二部分：约110例ROS1阳性的非小细胞肺癌患者。

3.增加2021年3月2日，SMC根据临床药理、安全性和疗效确定160mg作为RP2D开展临床II期研究第二部分。

**9.8.2 统计分析计划（SAP）变更**

本临床研究报告的最终版统计分析计划（SAP；V1.0版，2022年03月31日）见附录16.1.9。且未有修订。

统计分析计划基于方案V7.0/2021年03月02日版本制定。在统计分析计划中，将方案第11.2节中关于“全分析集：I期最高的两个剂量组以及根据疗效进行扩展的剂量组。全分析集将用于疗效评估的描述适当调整，将全分析集定义为“I期任何至少服用过一次丁二酸复瑞替尼的患者。全分析集将用于疗效评估”，以便对所有剂量组的疗效数据进行评价。

另外，为便于使用和描述方便简洁，统计分析计划相对方案增加了“所有入组受试者（Enrolled Subjects Set，ESS）”分析集，定义为“包括所有筛选成功进入剂量探索I期研究的患者。该分析集将用于描述受试者分布情况”。详见统计分析计划第5章节。

10 研究对象

本报告仅I期数据，II期部分数据见单独的报告。本研究I期部分由广东省人民医院、浙江大学附属第一医院、湖南省肿瘤医院3家中心负责完成，共入组45例ALK阳性的晚期恶性实体瘤受试者。本临床研究报告总结筛选成功并接受至少一次丁二酸复瑞替尼治疗的45例受试者的安全性数据，符合全分析集定义的45例受试者的疗效数据以及45例受试者的PK分析集的结果，数据截止至2022年1月21日，分析数据集于2022年5月5日锁定，全部EDC锁库需待随访全部结束。

10.1 患者的描述

本试验共筛选77例受试者，筛选成功入组45例（58.4%），筛选失败32例（41.6%），筛选失败的原因主要为不符合方案入选标准14例（18.2%），符合方案排除标准9例（11.7%），其他原因9例（11.7%），其他原因包括0例撤回知情同意，9例其他原因（0例未完成筛选期检查，0例变更了治疗计划，0例由于疾病进展死亡）。结果详见表14.1.1.1和列表16.2.1.1。

截至数据截止日期，中位研究随访时间40.210个月。所有入组的45例患者中，共45例（100%）结束治疗，其中29例（64.4%）因疾病进展而结束治疗，3例（6.7%）因不良事件结束治疗，4例（8.9%）患者撤回知情同意退出研究。

所有入组的45例患者中，共45例（100%）结束研究，其中11例（24.4%）因死亡结束研究，4例（8.9%）撤回知情并拒绝提供随访信息，1例（2.2%）因不良事件，14例（31.1%）因疾病进展结束研究（由于方案版本之前的知情同意书中未设置生存随访，因此有0例受试者在疾病进展结束治疗后即结束研究）。患者分布见表5，表14.1.1.2。终止研究受试者见附录16.2.1。

**表 5 患者的分布（ESS）**

| 状态 | 统计量 | 20 mg | 40 mg | 80 mg | 120 mg | 160 mg | 210 mg | 总计 |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| 受试者例数[1] |  |  |  |  |  |  |  |  |
| 入组 | n | 2 | 6 | 8 | 9 | 9 | 11 | 45 |
| 给药 | n (%) | 2 (100) | 6 (100) | 8 (100) | 9 (100) | 9 (100) | 11 (100) | 45 (100) |
|  | | | | | | | | |
| 治疗结束 [1] | n (%) | 2 (100) | 6 (100) | 8 (100) | 9 (100) | 9 (100) | 11 (100) | 45 (100) |
| 疾病进展 | n (%) | 2 (100) | 5 (83.3) | 6 (75.0) | 8 (88.9) | 5 (55.6) | 3 (27.3) | 29 (64.4) |
| 死亡 | n (%) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 不良事件 | n (%) | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 (11.1) | 2 (18.2) | 3 (6.7) |
| 妊娠 | n (%) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 研究者决定 | n (%) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 撤回知情同意 | n (%) | 0 | 0 | 2 (25.0) | 0 | 1 (11.1) | 1 (9.1) | 4 (8.9) |
| 失访 | n (%) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 重大方案违背 | n (%) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 申办方终止研究 | n (%) | 0 | 1 (16.7) | 0 | 1 (11.1) | 2 (22.2) | 4 (36.4) | 8 (17.8) |
| 其他 | n (%) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 (9.1) | 1 (2.2) |
|  | | | | | | | | |
| 研究结束 [1] | n (%) | 2 (100) | 6 (100) | 8 (100) | 9 (100) | 9 (100) | 11 (100) | 45 (100) |
| 死亡 | n (%) | 1 (50.0) | 0 | 2 (25.0) | 5 (55.6) | 1 (11.1) | 2 (18.2) | 11 (24.4) |
| 失访 | n (%) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 受试者撤回知情同意书并拒绝提供随访信息 | n (%) | 0 | 0 | 2 (25.0) | 0 | 1 (11.1) | 1 (9.1) | 4 (8.9) |
| 不良事件 | n (%) | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 (11.1) | 0 | 1 (2.2) |
| 疾病进展 | n (%) | 1 (50.0) | 3 (50.0) | 4 (50.0) | 3 (33.3) | 2 (22.2) | 1 (9.1) | 14 (31.1) |
| 研究者决定 | n (%) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 申办方终止研究 | n (%) | 0 | 3 (50.0) | 0 | 1 (11.1) | 4 (44.4) | 7 (63.6) | 15 (33.3) |
| 对方案的依从性欠佳 | n (%) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 其他 | n (%) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
|  | | | | | | | | |
| 研究随访时间（月）[2] | 平均值（SD） | 35.365 (44.908) | 48.117 (31.658) | 18.061 (15.509) | 29.433 (15.114) | 40.666 (22.168) | 43.947 (17.699) | 35.961 (22.532) |
|  | 中位数 | 35.365 | 50.875 | 16.825 | 28.320 | 47.800 | 48.460 | 40.210 |
|  | Q1, Q3 | 3.610, 67.120 | 16.300, 77.340 | 6.095, 23.470 | 15.510, 40.210 | 14.230, 57.760 | 42.870, 52.470 | 14.490, 52.470 |
|  | 最小值，最大值 | 3.61, 67.12 | 14.85, 78.46 | 1.48, 50.23 | 12.48, 53.39 | 10.28, 66.63 | 5.19, 61.11 | 1.48, 78.46 |
|  | | | | | | | | |
| [1]百分比的计算基于所有入组受试者分析集[ESS]。 [2]研究随访时间定义为从首次给药至研究终止（如受试者死亡、撤回知情同意、失访）或数据截止日期（如果受试者仍继续研究）的持续时间。 [3]在方案6.0之前未设置生存期随访，所以在此版本方案更新后未签署新的知情的患者没有进行后续生存期随访，以出组时间作为删失节点。 来源：列表16.2.1.2 | | | | | | | | |

| 状态 | 统计量 | 所有筛选受试者 |
| --- | --- | --- |
| 签署知情同意书的受试者例数 | n | 77 |
| 筛选失败 | n (%) | 32 (41.6) |
| 不满足入选标准 | n (%) | 14 (18.2) |
| 满足排除标准 | n (%) | 9 (11.7) |
| 其他原因 | n (%) | 9 (11.7) |
|  | | |
| 入组研究 | n (%) | 45 (58.4) |
|  | | |
| 来源: 列表16.2.1.1. 百分比的计算基于所有签署知情同意书的受试者。 | | |

**10.2 研究方案偏离**

本研究中记录的方案偏离，包括患者未严格满足入组标准却进入研究；患者接受研究治疗后不遵循方案操作规程；以及患者没有参加方案所要求的研究评估等。详见见表14.1.2和和附录16.2.2。

截止至[数据分析日期]数据分析日期，基于FAS集的45例受试者中，有10例（22.2%）发生重大方案偏离，其中5例（11.1%）发生伴随药物或治疗重大偏离，2例（4.4%）发生研究药物重大偏离。10例受试者发生的重大方案偏离都不涉及入排标准，因此这10例受试者都进入安全性分析集和全分析集，详见下表6。

**表 6 重大方案偏离汇总(FAS)**

| ⠀ | 统计量 | 20 mg (N=2) | 40 mg (N=6) | 80 mg (N=8) | 120 mg (N=9) | 160 mg (N=9) | 210 mg (N=11) | 总计 (N=45) |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| 至少发生一次重大方案偏离的受试者例数 | n (%) | 0 | 0 | 3 (37.5) | 2 (22.2) | 2 (22.2) | 3 (27.3) | 10 (22.2) |
|  | | | | | | | | |
| 伴随药物或治疗 | n (%) | 0 | 0 | 3 (37.5) | 0 | 1 (11.1) | 1 (9.1) | 5 (11.1) |
| 安全性评估 | n (%) | 0 | 0 | 0 | 1 (11.1) | 0 | 1 (9.1) | 2 (4.4) |
| 研究药物 | n (%) | 0 | 0 | 1 (12.5) | 1 (11.1) | 0 | 0 | 2 (4.4) |
| 药物依从性 | n (%) | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 (11.1) | 1 (9.1) | 2 (4.4) |
| 实验室/终点数据 | n (%) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 (9.1) | 1 (2.2) |
|  | | | | | | | | |
| 来源：列表16.2.3 | | | | | | | | |

10.3 分析数据集

经筛选合格入组并服用至少一次研究药物的受试者为45人，其中剂量爬坡阶段20人，剂量扩展阶段25人。剂量爬坡阶段入组的20受试者中，20例受试者符合DLT分析集定义，纳入DLT分析集（DLT），由于DLT观察期的药物暴露未达到标准且未发生DLT事件被剔除人数未在表中提供，无法填写。DLT分析集中20 mg组1例，40 mg组3例、80 mg组3例、120 mg组3例、160 mg组3例、210 mg组7例。45例受试者纳入安全性分析集（SAS）；45例受试者纳入全分析集（FAS）；45例受试者纳入PK分析集（PKS）。各分析集受试者分布详见表14.1.1.3。

**表 7 分析集（ESS）**

| 状态 | 统计量 | 20 mg | 40 mg | 80 mg | 120 mg | 160 mg | 210 mg | 总计 |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| 所有入组受试者[ESS] | n | 2 | 6 | 8 | 9 | 9 | 11 | 45 |
| 安全性分析集[SS] | n (%) | 2 (100) | 6 (100) | 8 (100) | 9 (100) | 9 (100) | 11 (100) | 45 (100) |
| DLT分析集[DLT] | n (%) | 1 (50.0) | 3 (50.0) | 3 (37.5) | 3 (33.3) | 3 (33.3) | 7 (63.6) | 20 (44.4) |
| 全分析集[FAS] | n (%) | 2 (100) | 6 (100) | 8 (100) | 9 (100) | 9 (100) | 11 (100) | 45 (100) |
| PK分析集[PKS] | n (%) | 2 (100) | 6 (100) | 8 (100) | 9 (100) | 9 (100) | 11 (100) | 45 (100) |
|  | | | | | | | | |
| 来源：列表16.2.2 | | | | | | | | |

10.4 人口统计学和其他基线特征

10.4.1 人口统计学基线特征（FAS）

基于FAS集的45例受试者中，男性26例（57.8%），女性19例（42.2%）；平均年龄是51岁(±10.93）（范围：28-68岁）；17.8%（8例）受试者基线ECOG评分为0分，82.2%（37例）受试者ECOG评分为1分。

人口统计学和其他基线特征的列表详见章节14.1，患者人口统计学数据详见附录16.2.4。

**表 8** **人口统计学和基线特征（FAS）**

| 变量/类别 | 统计量 | 20 mg (N =2) | 40 mg (N =6) | 80 mg (N =8) | 120 mg (N =9) | 160 mg (N = 9) | 210 mg (N = 11) | 总计  (N = 45) |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| 年龄（岁） | n (%) | 2 (100) | 6 ( 100) | 8 ( 100) | 9 ( 100) | 9 ( 100) | 11 (100) | 45 (100) |
|  | 平均值（SD） | 38.0 (14.14) | 50.5 (14.46) | 53.6 (11.73) | 49.7 (8.75) | 49.6 (12.59) | 54.0 (8.00) | 51.0 (10.93) |
|  | 中位数 | 38.0 | 52.0 | 57.5 | 52.0 | 50.0 | 55.0 | 52.0 |
|  | 最小值，最大值 | 28,48 | 34, 66 | 35, 66 | 29, 59 | 29, 62 | 44, 68 | 28, 68 |
| 性别 |  |  |  |  |  |  |  |  |
| 男 | n (%) | 1 ( 50.0) | 2 ( 33.3) | 5 ( 62.5) | 5 ( 55.6) | 5 ( 55.6) | 8 ( 72.7) | 26 (57.8) |
| 女 | n (%) | 1 ( 50.0) | 4 ( 66.7) | 3 ( 37.5) | 4 ( 44.4) | 4 ( 44.4) | 3 ( 27.3) | 19 (42.2) |
| 生育能力[1] |  |  |  |  |  |  |  |  |
| 有 | n (%) | 1 ( 100) | 1 (25.0) | 2 ( 66.7) | 0 | 1 ( 25.0) | 1 ( 33.3) | 6 ( 31.6) |
| 无 | n (%) | 0 | 3 ( 75.0) | 1 ( 33.3) | 4 ( 100) | 3 ( 75.0) | 2 ( 66.7) | 13 (68.4) |
|  |  |  |  |  |  |  |  |  |
| 人种 |  |  |  |  |  |  |  |  |
| 亚洲人 | n (%) | 2 (100) | 6 ( 100) | 8 ( 100) | 9 ( 100) | 9 ( 100) | 11 (100) | 45 (100) |
|  |  |  |  |  |  |  |  |  |
| 民族 |  |  |  |  |  |  |  |  |
| 汉族 | n (%) | 2 (100) | 6 ( 100) | 8 ( 100) | 9 ( 100) | 9 ( 100) | 10 (90.9) | 44 (97.8) |
| 其他 | n (%) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 ( 9.1) | 1 ( 2.2) |
|  |  |  |  |  |  |  |  |  |
| 基线身高（cm） | n (%) | 2 (100) | 6 (100) | 8 (100) | 9 (100) | 9 (100) | 11 (100) | 45 (100) |
|  | 平均值（SD） | 166.0  (1.41) | 156.2  (5.71) | 164.3  (7.52) | 163.9  (9.29) | 163.2  (8.71) | 163.6  (12.18) | 162.8  (9.13) |
|  | 中位数 | 166.0 | 155.5 | 161.0 | 164.0 | 164.0 | 163.0 | 162.0 |
|  | 最小值，最大值 | 165, 167 | 149, 165 | 156, 176 | 147, 175 | 150, 175 | 145, 183 | 145, 183 |
|  |  |  |  |  |  |  |  |  |
| 基线体重（kg） | n (%) | 2 (100) | 6 (100) | 8 (100) | 9 (100) | 9 (100) | 11 (100) | 45 (100) |
|  | 平均值（SD） | 53.50 (14.849) | 55.17 (8.400) | 63.13 (8.509) | 64.44  (9.528) | 60.56 (6.729) | 63.95 (16.307) | 61.59 (11.047) |
|  | 中位数 | 53.50 | 53.50 | 63.50 | 63.00 | 59.00 | 68.00 | 61.00 |
|  | 最小值，最大值 | 43.0,64.0 | 44.0, 66.0 | 54.0, 79.0 | 53.0, 87.0 | 53.0, 75.0 | 39.0,90.5 | 39.0,90.5 |
|  |  |  |  |  |  |  |  |  |
| BMI (kg/m2) | n (%) | 2 (100) | 6 (100) | 8 (100) | 9 (100) | 9 (100) | 11 (100) | 45 (100) |
|  | 中位数 | 19.35 | 21.45 | 23.15 | 24.40 | 23.80 | 23.20 | 23.20 |
|  | 最小值，最大值 | 15.8,22.9 | 18.3, 29.7 | 21.5, 25.5 | 21.0, 28.4 | 18.3, 24.9 | 17.6,29.7 | 15.8,29.7 |
|  |  |  |  |  |  |  |  |  |
| 吸烟情况 |  |  |  |  |  |  |  |  |
| 目前吸烟 | n (%) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 既往吸烟 | n (%) | 0 | 1 ( 16.7) | 2 ( 25.0) | 2 ( 22.2) | 6 ( 66.7) | 6 ( 54.5) | 17 (37.8) |
| 从不吸烟 | n (%) | 2 ( 100) | 5 ( 83.3) | 6 ( 75.0) | 7 ( 77.8) | 3 ( 33.3) | 5 ( 45.5) | 28 (62.2) |
|  |  |  |  |  |  |  |  |  |
| 饮酒情况 |  |  |  |  |  |  |  |  |
| 是 | n (%) | 0 | 1 ( 16.7) | 1 ( 12.5) | 0 | 2 ( 22.2) | 3 ( 27.3) | 7 ( 15.6) |
| 否 | n (%) | 2 ( 100) | 5 ( 83.3) | 7 ( 87.5) | 9 ( 100) | 7 ( 77.8) | 8 ( 72.7) | 38 (84.4) |
|  |  |  |  |  |  |  |  |  |
| 基线ECOG体能状态评分 |  |  |  |  |  |  |  |  |
| 0 | n (%) | 0 | 2 ( 33.3) | 2 ( 25.0) | 2 ( 22.2) | 1 ( 11.1) | 1 ( 9.1) | 8 ( 17.8) |
| 1 | n (%) | 2 ( 100) | 4 ( 66.7) | 6 ( 75.0) | 7 ( 77.8) | 8 ( 88.9) | 10 (90.9) | 37 (82.2) |
| [1]计算女性受试者中具有生育能力亚组所占百分比。  BMI(kg/m2) = 体重(kg)/身高(m)^2。  年龄（岁）：相对于知情同意日期计算。  来源：列表16.2.4.1,列表16.2.4.2,列表16.2.8.9和列表16.2.8.12 | | | | | | | | |

10.4.2 既往肿瘤治疗基线特征（FAS）

基于FAS集的45例受试者中，66.7%（30例）的受试者入组时疾病临床分期为IV期，11.1%（5例）的受试者为IIIb期(TNM第7版)。病理类型为腺癌的有43例，鳞癌有0例，其他有2例（其中支气管0例，肺恶性肿瘤0例）。100%（45例）的患者ALK基因状态为阳性。存在转移病灶的百分比和人数在表格中未提供，无法填写。基线脑转移60.0%（27例）的受试者基线存在脑转移。所有患者自首次确诊至入组的时间中位数分别为：20mg组25.150个月，40mg组25.365个月，80mg组16.195个月，120mg组29.370个月，160mg组19.120个月，210mg组18.920个月。见表14.1.3.3。

基于FAS集的45例受试者中，接受过一线治疗的百分比和人数在表格中未提供，无法填写。所有受试者中既往接受过靶向治疗受试者有77.8%（35例），其中吉非替尼治疗人数在表格中未提供，其他ALK抑制剂治疗人数为34例接受ALK抑制剂治疗（克唑替尼人数在表格中未提供，塞瑞替尼人数在表格中未提供，TQ-B3139 为0例），其中2线ALK抑制剂治疗人数在表格中未提供；入组前接受过化疗的有66.7%（30例）受试者在入组前接受过化疗（包含辅助或新辅助及局部用药），其中1线化疗的有60.0%（18例）的受试者接受过1线化疗，2线化疗的有16.7%（5例）的受试者接受过2线化疗，接受过3线或4线化疗的受试者分别为10.0%（3例）和3.3%（1例）。既往放疗史的有24.4%（11例）受试者有既往放疗史。至少接受过一次肿瘤手术治疗操作史的有82.2%（37例）至少接受过一次肿瘤手术治疗/操作史。详见表 14.1.3.3和表14.1.4.1-14.1.4.4。

**表 9 肿瘤病史（FAS）**

| ⠀ | 统计量 | 20 mg (N=2) | 40 mg (N=6) | 80 mg (N=8) | 120 mg (N=9) | 160 mg (N=9) | 210 mg (N=11) | 总计 (N=45) |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| 自首次确诊至入组的时间（月） | n (%) | 2 (100) | 6 (100) | 8 (100) | 9 (100) | 9 (100) | 11 (100) | 45 (100) |
|  | 平均值（SD） | 25.150 (17.451) | 41.133 (40.385) | 22.389 (19.881) | 32.321 (19.125) | 22.438 (20.181) | 22.110 (18.950) | 26.939 (22.904) |
|  | 中位数 | 25.150 | 25.365 | 16.195 | 29.370 | 19.120 | 18.920 | 18.920 |
|  | Q1, Q3 | 12.810, 37.490 | 10.180, 69.720 | 12.595, 22.785 | 17.180, 43.960 | 9.130, 25.590 | 10.450, 22.930 | 11.330, 37.490 |
|  | 最小值，最大值 | 12.81, 37.49 | 8.05, 108.12 | 6.54, 69.42 | 6.47, 68.34 | 1.35, 67.48 | 2.07, 71.52 | 1.35, 108.12 |
|  | | | | | | | | |
| 首次诊断时的临床分期 |  |  |  |  |  |  |  |  |
| I | n (%) | 0 | 0 | 1 (12.5) | 0 | 0 | 0 | 1 (2.2) |
| II | n (%) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 (9.1) | 1 (2.2) |
| IIIa | n (%) | 0 | 2 (33.3) | 2 (25.0) | 1 (11.1) | 1 (11.1) | 1 (9.1) | 7 (15.6) |
| IIIb | n (%) | 1 (50.0) | 0 | 2 (25.0) | 0 | 2 (22.2) | 0 | 5 (11.1) |
| IV | n (%) | 1 (50.0) | 4 (66.7) | 3 (37.5) | 8 (88.9) | 6 (66.7) | 8 (72.7) | 30 (66.7) |
| 未知 | n (%) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 (9.1) | 1 (2.2) |
|  | | | | | | | | |
| 知情同意时的临床分期[1] |  |  |  |  |  |  |  |  |
| IIIb | n (%) | 0 | 0 | 1 (12.5) | 0 | 0 | 0 | 1 (2.2) |
| IV | n (%) | 2 (100) | 6 (100) | 7 (87.5) | 9 (100) | 9 (100) | 11 (100) | 44 (97.8) |
|  | | | | | | | | |
| 病灶部位数量 | n (%) | 2 (100) | 6 (100) | 8 (100) | 9 (100) | 9 (100) | 11 (100) | 45 (100) |
|  | 平均值（SD） | 4.0 (1.41) | 2.5 (1.38) | 3.6 (1.69) | 4.0 (1.87) | 2.8 (1.09) | 3.5 (1.44) | 3.4 (1.53) |
|  | 中位数 | 4.0 | 2.0 | 4.5 | 4.0 | 3.0 | 3.0 | 3.0 |
|  | Q1, Q3 | 3.0, 5.0 | 2.0, 3.0 | 2.0, 5.0 | 3.0, 5.0 | 2.0, 4.0 | 3.0, 5.0 | 2.0, 5.0 |
|  | 最小值，最大值 | 3, 5 | 1, 5 | 1, 5 | 1, 7 | 1, 4 | 1, 6 | 1, 7 |
| 1 | n (%) | 0 | 1 (16.7) | 1 (12.5) | 1 (11.1) | 1 (11.1) | 1 (9.1) | 5 (11.1) |
| 2 | n (%) | 0 | 3 (50.0) | 2 (25.0) | 1 (11.1) | 3 (33.3) | 1 (9.1) | 10 (22.2) |
| >=3 | n (%) | 2 (100) | 2 (33.3) | 5 (62.5) | 7 (77.8) | 5 (55.6) | 9 (81.8) | 30 (66.7) |
|  | | | | | | | | |
| 病灶部位（不包括脑转移） |  |  |  |  |  |  |  |  |
| 肺 | n (%) | 2 (100) | 6 (100) | 7 (87.5) | 8 (88.9) | 9 (100) | 11 (100) | 43 (95.6) |
| 胸膜 | n (%) | 1 (50.0) | 3 (50.0) | 4 (50.0) | 5 (55.6) | 3 (33.3) | 4 (36.4) | 20 (44.4) |
| 淋巴结 | n (%) | 1 (50.0) | 0 | 6 (75.0) | 3 (33.3) | 2 (22.2) | 8 (72.7) | 20 (44.4) |
| 骨 | n (%) | 1 (50.0) | 1 (16.7) | 4 (50.0) | 4 (44.4) | 3 (33.3) | 4 (36.4) | 17 (37.8) |
| 肝 | n (%) | 1 (50.0) | 0 | 1 (12.5) | 4 (44.4) | 1 (11.1) | 2 (18.2) | 9 (20.0) |
| 其他 | n (%) | 1 (50.0) | 1 (16.7) | 1 (12.5) | 1 (11.1) | 0 | 1 (9.1) | 5 (11.1) |
| 腹部 | n (%) | 0 | 1 (16.7) | 1 (12.5) | 1 (11.1) | 0 | 1 (9.1) | 4 (8.9) |
| 胸腔积液 | n (%) | 0 | 1 (16.7) | 1 (12.5) | 1 (11.1) | 0 | 1 (9.1) | 4 (8.9) |
| 肾上腺 | n (%) | 0 | 0 | 0 | 1 (11.1) | 0 | 1 (9.1) | 2 (4.4) |
| 胸 | n (%) | 0 | 0 | 1 (12.5) | 0 | 0 | 0 | 1 (2.2) |
|  | | | | | | | | |
| 脑转移 |  |  |  |  |  |  |  |  |
| 是 | n (%) | 1 (50.0) | 2 (33.3) | 4 (50.0) | 7 (77.8) | 7 (77.8) | 6 (54.5) | 27 (60.0) |
| 否 | n (%) | 1 (50.0) | 4 (66.7) | 4 (50.0) | 2 (22.2) | 2 (22.2) | 5 (45.5) | 18 (40.0) |
|  | | | | | | | | |
| ALK基因状态[3] |  |  |  |  |  |  |  |  |
| 阳性 | n (%) | 2 (100) | 6 (100) | 8 (100) | 9 (100) | 9 (100) | 11 (100) | 45 (100) |
| 阴性 | n (%) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
|  | | | | | | | | |
| 既往肿瘤治疗 |  |  |  |  |  |  |  |  |
| 化疗 | n (%) | 2 (100) | 4 (66.7) | 7 (87.5) | 7 (77.8) | 6 (66.7) | 4 (36.4) | 30 (66.7) |
| 放疗 | n (%) | 1 (50.0) | 1 (16.7) | 3 (37.5) | 3 (33.3) | 2 (22.2) | 1 (9.1) | 11 (24.4) |
| 肿瘤手术治疗/操作 | n (%) | 2 (100) | 5 (83.3) | 5 (62.5) | 8 (88.9) | 8 (88.9) | 9 (81.8) | 37 (82.2) |
| 肿瘤靶向治疗[2] | n (%) | 2 (100) | 4 (66.7) | 5 (62.5) | 9 (100) | 6 (66.7) | 9 (81.8) | 35 (77.8) |
|  | | | | | | | | |
| 既往系统治疗线数 |  |  |  |  |  |  |  |  |
| 1 | n (%) | 0 | 2 (33.3) | 4 (50.0) | 3 (33.3) | 7 (77.8) | 9 (81.8) | 25 (55.6) |
| 2 | n (%) | 1 (50.0) | 2 (33.3) | 3 (37.5) | 4 (44.4) | 1 (11.1) | 2 (18.2) | 13 (28.9) |
| >=3 | n (%) | 1 (50.0) | 2 (33.3) | 1 (12.5) | 2 (22.2) | 1 (11.1) | 0 | 7 (15.6) |
|  | | | | | | | | |
| 既往接受过ALK抑制剂治疗 |  |  |  |  |  |  |  |  |
| 是 | n (%) | 2 (100) | 4 (66.7) | 4 (50.0) | 9 (100) | 6 (66.7) | 9 (81.8) | 34 (75.6) |
| 否 | n (%) | 0 | 2 (33.3) | 4 (50.0) | 0 | 3 (33.3) | 2 (18.2) | 11 (24.4) |
|  | | | | | | | | |
| 上次系统治疗后时间（月） | n (%) | 2 (100) | 6 (100) | 8 (100) | 9 (100) | 9 (100) | 11 (100) | 45 (100) |
|  | 平均值（SD） | 2.085 (2.072) | 5.457 (9.557) | 2.210 (3.320) | 2.248 (4.152) | 1.608 (1.702) | 3.691 (5.287) | 2.886 (4.882) |
|  | 中位数 | 2.085 | 1.425 | 0.755 | 0.620 | 0.660 | 1.350 | 0.850 |
|  | Q1, Q3 | 0.620, 3.550 | 0.760, 3.840 | 0.575, 2.135 | 0.560, 1.640 | 0.560, 1.770 | 0.620, 3.250 | 0.590, 2.600 |
|  | 最小值，最大值 | 0.62, 3.55 | 0.49, 24.80 | 0.53, 10.22 | 0.49, 13.24 | 0.53, 5.49 | 0.59, 14.32 | 0.49, 24.80 |
|  | | | | | | | | |
| 来源：列表16.2.4.4，列表16.2.4.5，列表16.2.4.6至16.2.4.10 对于CRF没有设置未知或不适用选项的指标，无法勾选或未知的受试者均按“未知”进行统计。 [1]对于在方案版本5.0及之前入组的受试者，根据TNM第7版进行分期，故其中无IIIc分期。 [2]靶向治疗包括ALK抑制剂和其他靶向药物。 [3]按照各本地临床实验室检测的基因状态汇总，本地和中心实验室的检测结果详见列表。 | | | | | | | | |

| 特征 | 统计量 | 20 mg (N=2) | 40 mg (N=6) | 80 mg (N=8) | 120 mg (N=9) | 160 mg (N=9) | 210 mg (N=11) | 总计 (N=45) |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| 既往接受过任何化疗的受试者例数 | n (%) | 2 (100) | 4 (66.7) | 7 (87.5) | 7 (77.8) | 6 (66.7) | 4 (36.4) | 30 (66.7) |
|  | | | | | | | | |
| 自首次既往肿瘤化疗至入组的时间（月） | n (%) | 2 (100) | 4 (66.7) | 7 (87.5) | 7 (77.8) | 6 (66.7) | 4 (36.4) | 30 (66.7) |
|  | 平均值（SD） | 24.905 (17.515) | 49.628 (46.849) | 21.711 (20.627) | 36.941 (17.658) | 15.002 (14.320) | 13.570 (8.153) | 26.773 (24.260) |
|  | 中位数 | 24.905 | 40.660 | 14.030 | 29.170 | 11.285 | 17.120 | 17.120 |
|  | Q1, Q3 | 12.520, 37.290 | 11.400, 87.855 | 11.890, 24.940 | 25.660, 48.460 | 2.560, 25.790 | 8.675, 18.465 | 12.520, 37.290 |
|  | 最小值，最大值 | 12.52, 37.29 | 10.15, 107.04 | 5.98, 66.69 | 15.70, 67.88 | 1.18, 37.91 | 1.48, 18.56 | 1.18, 107.04 |
|  | | | | | | | | |
| 自最后一线既往化疗至入组的时间（月） | n (%) | 2 (100) | 4 (66.7) | 7 (87.5) | 7 (77.8) | 6 (66.7) | 4 (36.4) | 30 (66.7) |
|  | 平均值（SD） | 6.935 (4.787) | 37.320 (43.527) | 17.709 (21.087) | 22.453 (21.240) | 12.627 (14.516) | 5.373 (5.904) | 18.051 (22.688) |
|  | 中位数 | 6.935 | 26.890 | 10.810 | 17.640 | 5.700 | 2.925 | 10.270 |
|  | Q1, Q3 | 3.550, 10.320 | 2.920, 71.720 | 2.660, 22.800 | 1.840, 39.260 | 1.770, 25.560 | 2.040, 8.705 | 2.600, 23.330 |
|  | 最小值，最大值 | 3.55, 10.32 | 2.00, 93.50 | 1.61, 62.78 | 1.64, 60.55 | 1.15, 35.88 | 1.48, 14.16 | 1.15, 93.50 |
|  | | | | | | | | |
| 最后一线肿瘤化疗最佳疗效[1] |  |  |  |  |  |  |  |  |
| 完全缓解 | n (%) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 部分缓解 | n (%) | 1 (50.0) | 1 (25.0) | 0 | 1 (14.3) | 1 (16.7) | 1 (25.0) | 5 (16.7) |
| 疾病稳定 | n (%) | 1 (50.0) | 2 (50.0) | 3 (42.9) | 3 (42.9) | 2 (33.3) | 2 (50.0) | 13 (43.3) |
| 疾病进展 | n (%) | 0 | 0 | 1 (14.3) | 2 (28.6) | 1 (16.7) | 1 (25.0) | 5 (16.7) |
| 不可评估 | n (%) | 0 | 1 (25.0) | 2 (28.6) | 1 (14.3) | 2 (33.3) | 0 | 6 (20.0) |
| 未知 | n (%) | 0 | 0 | 1 (14.3) | 0 | 0 | 0 | 1 (3.3) |
|  | | | | | | | | |
| 最后一线肿瘤化疗失败原因[1] |  |  |  |  |  |  |  |  |
| 疾病进展 | n (%) | 2 (100) | 4 (100) | 5 (71.4) | 7 (100) | 5 (83.3) | 3 (75.0) | 26 (86.7) |
| 毒性 | n (%) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 (25.0) | 1 (3.3) |
| 其他 | n (%) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
|  | | | | | | | | |
| 最后一线化疗的治疗线数[1] |  |  |  |  |  |  |  |  |
| 0 | n (%) | 0 | 1 (25.0) | 0 | 1 (14.3) | 1 (16.7) | 0 | 3 (10.0) |
| 1 | n (%) | 1 (50.0) | 1 (25.0) | 6 (85.7) | 4 (57.1) | 4 (66.7) | 2 (50.0) | 18 (60.0) |
| 2 | n (%) | 0 | 1 (25.0) | 1 (14.3) | 0 | 1 (16.7) | 2 (50.0) | 5 (16.7) |
| 3 | n (%) | 1 (50.0) | 1 (25.0) | 0 | 1 (14.3) | 0 | 0 | 3 (10.0) |
| 4 | n (%) | 0 | 0 | 0 | 1 (14.3) | 0 | 0 | 1 (3.3) |
|  | | | | | | | | |
| 来源：列表16.2.4.7 对于CRF没有设置未知或不适用选项的指标，无法勾选或未知的受试者均按“未知”进行统计。 [1]百分比的计算以既往接受过任何化疗的受试者例数为分母。 | | | | | | | | |

| 特征 | 统计量 | 20 mg (N=2) | 40 mg (N=6) | 80 mg (N=8) | 120 mg (N=9) | 160 mg (N=9) | 210 mg (N=11) | 总计 (N=45) |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| 既往接受过任何放射治疗的受试者例数 | n (%) | 1 (50.0) | 1 (16.7) | 3 (37.5) | 3 (33.3) | 2 (22.2) | 1 (9.1) | 11 (24.4) |
|  | | | | | | | | |
| 既往放疗次数 | n (%) | 1 (50.0) | 1 (16.7) | 3 (37.5) | 3 (33.3) | 2 (22.2) | 1 (9.1) | 11 (24.4) |
|  | 平均值（SD） | 2.0 (-) | 1.0 (-) | 2.3 (2.31) | 1.7 (1.15) | 4.0 (1.41) | 2.0 (-) | 2.3 (1.56) |
|  | 中位数 | 2.0 | 1.0 | 1.0 | 1.0 | 4.0 | 2.0 | 2.0 |
|  | Q1, Q3 | 2.0, 2.0 | 1.0, 1.0 | 1.0, 5.0 | 1.0, 3.0 | 3.0, 5.0 | 2.0, 2.0 | 1.0, 3.0 |
|  | 最小值，最大值 | 2, 2 | 1, 1 | 1, 5 | 1, 3 | 3, 5 | 2, 2 | 1, 5 |
|  | | | | | | | | |
| 来源：列表16.2.4.8 | | | | | | | | |

| 系统器官分类  首选术语 | 统计量 | 20 mg (N=2) | 40 mg (N=6) | 80 mg (N=8) | 120 mg (N=9) | 160 mg (N=9) | 210 mg (N=11) | 总计 (N=45) |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| 至少接受过一次肿瘤手术治疗/操作的受试者例数 | n (%) | 2 (100) | 5 (83.3) | 5 (62.5) | 8 (88.9) | 8 (88.9) | 9 (81.8) | 37 (82.2) |
|  | | | | | | | | |
| 各类检查 | n (%) | 2 (100) | 4 (66.7) | 2 (25.0) | 6 (66.7) | 5 (55.6) | 9 (81.8) | 28 (62.2) |
| 肺活检 | n (%) | 2 (100) | 2 (33.3) | 0 | 5 (55.6) | 2 (22.2) | 4 (36.4) | 15 (33.3) |
| 胸膜腔穿刺 | n (%) | 1 (50.0) | 2 (33.3) | 0 | 2 (22.2) | 2 (22.2) | 1 (9.1) | 8 (17.8) |
| 支气管镜检查 | n (%) | 0 | 1 (16.7) | 1 (12.5) | 0 | 1 (11.1) | 5 (45.5) | 8 (17.8) |
| 胸膜活检 | n (%) | 0 | 0 | 0 | 2 (22.2) | 2 (22.2) | 2 (18.2) | 6 (13.3) |
| 淋巴腺活检 | n (%) | 0 | 0 | 2 (25.0) | 2 (22.2) | 0 | 1 (9.1) | 5 (11.1) |
| 腰椎穿刺 | n (%) | 0 | 0 | 1 (12.5) | 1 (11.1) | 0 | 1 (9.1) | 3 (6.7) |
| 支气管活检 | n (%) | 0 | 0 | 0 | 0 | 2 (22.2) | 0 | 2 (4.4) |
| 肝脏活检 | n (%) | 0 | 0 | 0 | 2 (22.2) | 0 | 0 | 2 (4.4) |
| 喉气管支气管镜检查 | n (%) | 0 | 0 | 0 | 2 (22.2) | 0 | 0 | 2 (4.4) |
| 肾上腺活检 | n (%) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 (9.1) | 1 (2.2) |
| 骨活检 | n (%) | 0 | 0 | 0 | 1 (11.1) | 0 | 0 | 1 (2.2) |
| 纵隔镜检查 | n (%) | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 (11.1) | 0 | 1 (2.2) |
| 胸壁活检 | n (%) | 1 (50.0) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 (2.2) |
| 诊断性穿刺 | n (%) | 0 | 0 | 0 | 1 (11.1) | 0 | 0 | 1 (2.2) |
| 胸腹腔镜检查 | n (%) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 (9.1) | 1 (2.2) |
|  | | | | | | | | |
| 各种手术及医疗操作 | n (%) | 1 (50.0) | 1 (16.7) | 5 (62.5) | 5 (55.6) | 5 (55.6) | 3 (27.3) | 20 (44.4) |
| 淋巴结切除术 | n (%) | 0 | 0 | 3 (37.5) | 1 (11.1) | 2 (22.2) | 1 (9.1) | 7 (15.6) |
| 胸腔引流 | n (%) | 0 | 0 | 0 | 2 (22.2) | 2 (22.2) | 1 (9.1) | 5 (11.1) |
| 肺叶切除术 | n (%) | 0 | 1 (16.7) | 2 (25.0) | 0 | 0 | 0 | 3 (6.7) |
| 肺切除 | n (%) | 0 | 0 | 1 (12.5) | 1 (11.1) | 1 (11.1) | 0 | 3 (6.7) |
| 肺穿刺术 | n (%) | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 (11.1) | 1 (9.1) | 2 (4.4) |
| 中心静脉插管 | n (%) | 0 | 0 | 0 | 1 (11.1) | 1 (11.1) | 0 | 2 (4.4) |
| 肺肿瘤手术 | n (%) | 0 | 0 | 1 (12.5) | 1 (11.1) | 0 | 0 | 2 (4.4) |
| 胆囊切除术 | n (%) | 0 | 0 | 1 (12.5) | 0 | 0 | 0 | 1 (2.2) |
| 神经系统肿瘤手术 | n (%) | 0 | 0 | 1 (12.5) | 0 | 0 | 0 | 1 (2.2) |
| 颈部探查 | n (%) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 (9.1) | 1 (2.2) |
| 脑肿瘤手术 | n (%) | 0 | 0 | 0 | 1 (11.1) | 0 | 0 | 1 (2.2) |
| 肿瘤切除 | n (%) | 0 | 0 | 0 | 1 (11.1) | 0 | 0 | 1 (2.2) |
| 肾上腺切除术 | n (%) | 0 | 0 | 1 (12.5) | 0 | 0 | 0 | 1 (2.2) |
| 椎骨成形术 | n (%) | 0 | 0 | 1 (12.5) | 0 | 0 | 0 | 1 (2.2) |
| 椎板成形术 | n (%) | 0 | 0 | 0 | 1 (11.1) | 0 | 0 | 1 (2.2) |
| 颅脑手术 | n (%) | 0 | 0 | 0 | 1 (11.1) | 0 | 0 | 1 (2.2) |
| 高频消融 | n (%) | 0 | 0 | 0 | 1 (11.1) | 0 | 0 | 1 (2.2) |
| 微波治疗 | n (%) | 0 | 0 | 0 | 1 (11.1) | 0 | 0 | 1 (2.2) |
| 胸腔灌洗 | n (%) | 1 (50.0) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 (2.2) |
| 骨水泥成形术 | n (%) | 0 | 0 | 0 | 1 (11.1) | 0 | 0 | 1 (2.2) |
| 肝消融术 | n (%) | 0 | 0 | 0 | 1 (11.1) | 0 | 0 | 1 (2.2) |
|  | | | | | | | | |
| 呼吸系统、胸及纵隔疾病 | n (%) | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 (11.1) | 0 | 1 (2.2) |
| 胸腔积液 | n (%) | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 (11.1) | 0 | 1 (2.2) |
|  | | | | | | | | |
| 来源：列表16.2.4.9 使用MedDRA版本26.1编码肿瘤手术治疗/操作。 按照总计列中的系统器官分类和各系统器官分类下首选术语发生频率降序排列。 | | | | | | | | |

| 特征 | 统计量 | 20 mg (N=2) | 40 mg (N=6) | 80 mg (N=8) | 120 mg (N=9) | 160 mg (N=9) | 210 mg (N=11) | 总计 (N=45) |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| 既往接受过任何靶向治疗的受试者例数[1] | n (%) | 2 (100) | 4 (66.7) | 5 (62.5) | 9 (100) | 6 (66.7) | 9 (81.8) | 35 (77.8) |
|  | | | | | | | | |
| 自首次既往肿瘤靶向治疗至入组的时间（月） | n (%) | 2 (100) | 4 (66.7) | 5 (62.5) | 9 (100) | 6 (66.7) | 9 (81.8) | 35 (77.8) |
|  | 平均值（SD） | 7.735 (1.605) | 48.240 (33.301) | 22.414 (22.401) | 20.118 (11.483) | 25.802 (22.095) | 22.292 (20.994) | 24.486 (21.299) |
|  | 中位数 | 7.735 | 50.300 | 14.290 | 14.420 | 21.735 | 16.130 | 16.130 |
|  | Q1, Q3 | 6.600, 8.870 | 22.410, 74.070 | 7.000, 24.940 | 11.760, 32.070 | 10.550, 29.140 | 9.720, 22.440 | 8.870, 32.920 |
|  | 最小值，最大值 | 6.60, 8.87 | 7.69, 84.67 | 5.75, 60.09 | 5.45, 34.86 | 4.63, 67.02 | 1.94, 70.77 | 1.94, 84.67 |
|  | | | | | | | | |
| 自最后一线既往靶向治疗至入组的时间（月） | n (%) | 2 (100) | 4 (66.7) | 5 (62.5) | 9 (100) | 6 (66.7) | 9 (81.8) | 35 (77.8) |
|  | 平均值（SD） | 4.320 (5.233) | 6.725 (12.051) | 0.638 (0.145) | 5.220 (9.627) | 1.010 (1.069) | 4.069 (6.283) | 3.668 (7.020) |
|  | 中位数 | 4.320 | 0.805 | 0.590 | 0.620 | 0.560 | 0.990 | 0.620 |
|  | Q1, Q3 | 0.620, 8.020 | 0.625, 12.825 | 0.560, 0.620 | 0.560, 1.810 | 0.560, 0.660 | 0.620, 1.610 | 0.560, 1.610 |
|  | 最小值，最大值 | 0.62, 8.02 | 0.49, 24.80 | 0.53, 0.89 | 0.49, 28.39 | 0.53, 3.19 | 0.59, 15.90 | 0.49, 28.39 |
|  | | | | | | | | |
| 最后一线靶向治疗的治疗线数[2] |  |  |  |  |  |  |  |  |
| 1 | n (%) | 0 | 1 (25.0) | 1 (20.0) | 4 (44.4) | 4 (66.7) | 9 (100) | 19 (54.3) |
| 2 | n (%) | 1 (50.0) | 1 (25.0) | 3 (60.0) | 4 (44.4) | 1 (16.7) | 0 | 10 (28.6) |
| 3 | n (%) | 0 | 1 (25.0) | 1 (20.0) | 0 | 1 (16.7) | 0 | 3 (8.6) |
| 4 | n (%) | 1 (50.0) | 1 (25.0) | 0 | 1 (11.1) | 0 | 0 | 3 (8.6) |
|  | | | | | | | | |
| 最后一线肿瘤靶向治疗最佳疗效[2] |  |  |  |  |  |  |  |  |
| 完全缓解 | n (%) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 (11.1) | 1 (2.9) |
| 部分缓解 | n (%) | 2 (100) | 4 (100) | 2 (40.0) | 6 (66.7) | 5 (83.3) | 6 (66.7) | 25 (71.4) |
| 疾病稳定 | n (%) | 0 | 0 | 1 (20.0) | 2 (22.2) | 0 | 0 | 3 (8.6) |
| 疾病进展 | n (%) | 0 | 0 | 2 (40.0) | 1 (11.1) | 0 | 1 (11.1) | 4 (11.4) |
| 不可评估 | n (%) | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 (16.7) | 1 (11.1) | 2 (5.7) |
|  | | | | | | | | |
| 最后一线肿瘤靶向治疗失败原因[2] |  |  |  |  |  |  |  |  |
| 疾病进展 | n (%) | 2 (100) | 4 (100) | 5 (100) | 9 (100) | 5 (83.3) | 9 (100) | 34 (97.1) |
| 毒性 | n (%) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 其他 | n (%) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 未知 | n (%) | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 (16.7) | 0 | 1 (2.9) |
|  | | | | | | | | |
| 来源：列表16.2.4.10 对于CRF没有设置未知或不适用选项的指标，无法勾选或未知的受试者均按“未知”进行统计。 [1] 靶向治疗包括ALK抑制剂、ROS1抑制剂和其他靶向药物。 [2] 百分比的计算以既往接受过任何肿瘤靶向治疗的受试者例数为分母。 | | | | | | | | |

10.4.3 既往病史

基于FAS集的45例受试者中，42例（93.3%）有合并其他疾病，按系统分类比例≥2.2%的既往病史：包括呼吸系统、胸及纵隔疾病类23例（51.1%），各种肌肉骨骼及结缔组织疾病类13例（28.9%），胃肠系统疾病类11例（24.4%），全身性疾病及给药部位各种反应类12例（26.7%），心脏器官疾病类9例（20.0%），肝胆系统疾病类9例（20.0%），感染及侵染类疾病类9例（20.0%），代谢及营养类疾病类9例（20.0%），各类神经系统疾病类7例（15.6%），肾脏及泌尿系统疾病类7例（15.6%），血管与淋巴管类疾病类7例（15.6%），各类检查类6例（13.3%），良性、恶性及性质不明的肿瘤类4例（8.9%）。详见表14.1.3.2和列表16.2.4.3。

10.4.4 既往和合并药物治疗

10.4.4.1 既往用药

基于FAS集的45例受试者中，本研究既往用药是指在研究药物首次给药前停止使用的药物。研究药物首次剂量之前没有受试者在研究药物首次给药前使用禁用药。所有受试者的既往用药均是针对疾病病史的长期用药，如针对阻塞性气管疾病的氨茶碱;马来酸氯苯那敏;盐酸甲氧那明;那可丁、控制用于酸相关疾病的艾司奥美拉唑镁;奥美拉唑;磷酸铝;艾司奥美拉唑，详见表14.1.5.1和列表16.2.4.11。

10.4.4.2 合并用药（FAS）

本研究中合并用药指在研究药物治疗期间（首次给药至末次给药后[时间范围]内、或开始新抗肿瘤治疗前）使用的药物。研究药物治疗期间，除了受试者[受试者编号]于[结束治疗日期]由于疾病进展结束治疗，[开始新治疗日期]开始新的抗肿瘤治疗（[新治疗药物名称]），由于方案版本[方案版本号]前没有收集生存随访，因此在安全性随访[时间范围]内受试者使用的所有药物都记录在合并用药中，其他所有受试者未使用抗肿瘤药物，也没有受试者使用方案中规定的抗肿瘤中药及免疫制剂。常用的合并用药均是针对不良事件的纠正用药，如部分受试者使用输液反应的预防用药，部分受试者使用了保肝、护胃等支持治疗，详见表14.1.5.2和列表16.2.4.11。

10.5 治疗依从性的测量

本研究药物为每日口服给药，通过对日记卡中每位患者记录的药物计数、患者自行汇报漏服/过量服用药品/药品丢失等，以及研究中心收回的研究药瓶等情况综合判断，以评估依从性。结果详见表14.3.1和章节11.1。依从性和/或药物浓度数据详见附录16.2.5。

11 安全性评价

本研究安全性评价包括DLT分析集中20例受试者的DLT事件发生率，以及安全性分析集（SAS集）的45例受试者中不良事件发生情况。

11.1 暴露程度

截止至2022年1月21日数据分析日期，基于SAS集的45例受试者中，所有受试者均接受了≥1次丁二酸复瑞替尼的治疗，总暴露持续时间中位数为21.590个月（范围：0.56-51.22），各剂量组总暴露持续时间中位数分别为：20mg组18.465±25.3215个月（范围：0.56-36.37），40mg组24.295 ±14.3647个月（范围：13.80-51.22），80mg组15.191±10.8617个月（范围：1.45-33.28），120mg组20.842±7.3434个月（范围：12.29-30.59），160mg组26.101±13.0705个月（范围：9.76-43.50），210mg组21.998±11.1954个月（范围：1.48-37.98）。实际剂量强度平均值为124.5011±56.6876mg/d（范围：17.6471-209.5688），各剂量分别为：20mg组43.2499±36.2079mg/d （范围：17.6471-68.8528），40mg组44.1738±10.7113mg/d（范围：38.3770-65.9397），80mg组78.6694±1.4633mg/d（范围：76.3514-79.7772），120mg组118.7929±3.2120mg/d（范围：112.0844-124.0283），160mg组155.8177±9.2631mg/d（范围：131.4144-159.7583），210mg组195.4686±23.4139mg/d（范围：140.4209-209.5688）。

整个研究期间相对剂量强度平均值为103.8468 ±38.6086%（范围：66.8671- 344.2638）。各剂量分别为：20mg组216.2495±181.0395%（范围：88.2353-344.2638），40mg组110.4345±26.7782%（范围：95.9424-164.8493），从患者获益出发，基于试验方案和SMC决定，20mg和40mg剂量组各有1例患者提高到120mg治疗；80mg组98.3367±1.8291%（范围：95.4392-99.7214），120mg组98.9941±2.6766%（范围：93.4037-103.3569），160mg组97.3861±5.7894%（范围：82.1340-99.8489），210mg组93.0803±11.1495%（范围：66.8671-99.7947）。91.1%（41例）的患者暴露剂量在80%~120%。

整个研究期间相对剂量强度上限达到344.2638%，这是由于低剂量组有2例（20mg和40mg剂量组各1例）受试者靶病灶稳定，出现非靶病灶可疑进展，经过与SMC沟通讨论认为受试者继续用药获益可能性大，同意剂量上调至120mg继续治疗，分别为20mg组受试者10011002在C29D1（2018年7月27日）开始调整为120mg治疗；40mg组受试者10041002在C51D1（2020年9月3日）开始调整为120mg继续治疗，因此这两剂量组相对剂量强度最高值分别为344.2638%和164.8493%。结果详见列表16.2.5.1-16.2.5.2。

表 10研究药物暴露总结（SAS）

| ⠀ | 统计量 | | | 20 mg (N=2) | | | 40 mg (N=6) | | | 80 mg (N=8) | | | 120 mg (N=9) | | | 160 mg (N=9) | | | 210 mg (N=11) | | | 总计 （N=45） | | |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| 实际累积剂量（mg）[1] | n（%） | | | 2 (100) | | | 6 (100) | | | 8 (100) | | | 9 (100) | | | 9 (100) | | | 11 (100) | | | 45 (100) | | |
|  | 平均值（SD） | | | 38260.0 (53683.55) | | | 36146.7 (33295.56) | | | 36550.0 (26305.54) | | | 75613.3 (27164.59) | | | 124954.4 (64688.67) | | | 132906.4 (70517.25) | | | 85619.6 (64001.49) | | |
|  | 中位数 | | | 38260.0 | | | 24300.0 | | | 37680.0 | | | 78600.0 | | | 162240.0 | | | 143220.0 | | | 75040.0 | | |
|  | Q1、Q3 | | | 300.0, 76220.0 | | | 16800.0, 31960.0 | | | 13400.0, 53080.0 | | | 44640.0, 91440.0 | | | 60640.0, 168960.0 | | | 84420.0, 181020.0 | | | 31960.0, 125370.0 | | |
|  | 最小值、最大值 | | | 300, 76220 | | | 16720, 102800 | | | 3360, 80720 | | | 42480, 110520 | | | 47200, 211520 | | | 7140, 241710 | | | 300, 241710 | | |
|  | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| 总暴露持续时间（天）[2] | n（%） | | | 2 (100) | | | 6 (100) | | | 8 (100) | | | 9 (100) | | | 9 (100) | | | 11 (100) | | | 45 (100) | | |
|  | 平均值（SD） | | | 562.0 (770.75) | | | 739.5 (437.19) | | | 462.4 (330.65) | | | 634.3 (223.51) | | | 794.4 (397.83) | | | 669.5 (340.80) | | | 655.2 (359.31) | | |
|  | 中位数 | | | 562.0 | | | 614.0 | | | 485.5 | | | 657.0 | | | 1016.0 | | | 771.0 | | | 657.0 | | |
|  | Q1、Q3 | | | 17.0, 1107.0 | | | 422.0, 808.0 | | | 169.5, 666.0 | | | 381.0, 764.0 | | | 403.0, 1058.0 | | | 423.0, 880.0 | | | 381.0, 921.0 | | |
|  | 最小值、最大值 | | | 17, 1107 | | | 420, 1559 | | | 44, 1013 | | | 374, 931 | | | 297, 1324 | | | 45, 1156 | | | 17, 1559 | | |
|  | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| 总暴露持续时间（月） | | n（%） | | | 2 (100) | | | 6 (100) | | | 8 (100) | | | 9 (100) | | | 9 (100) | | | 11 (100) | | | 45 (100) | | | |
|  | | 平均值（SD） | | | 18.465 (25.3215) | | | 24.295 (14.3647) | | | 15.191 (10.8617) | | | 20.842 (7.3434) | | | 26.101 (13.0705) | | | 21.998 (11.1954) | | | 21.527 (11.8043) | | | |
|  | | 中位数 | | | 18.465 | | | 20.170 | | | 15.950 | | | 21.590 | | | 33.380 | | | 25.330 | | | 21.590 | | | |
|  | | Q1、Q3 | | | 0.560, 36.370 | | | 13.860, 26.550 | | | 5.570, 21.880 | | | 12.520, 25.100 | | | 13.240, 34.760 | | | 13.900, 28.910 | | | 12.520, 30.260 | | | |
|  | | 最小值、最大值 | | | 0.56, 36.37 | | | 13.80, 51.22 | | | 1.45, 33.28 | | | 12.29, 30.59 | | | 9.76, 43.50 | | | 1.48, 37.98 | | | 0.56, 51.22 | | | |
|  | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| 实际剂量强度（mg/天）[3][5] | | n（%） | | | 2 (100) | | | 6 (100) | | | 8 (100) | | | 9 (100) | | | 9 (100) | | | 11 (100) | | | 45 (100) | | | |
|  | | 平均值（SD） | | | 43.2499 (36.2079) | | | 44.1738 (10.7113) | | | 78.6694 (1.4633) | | | 118.7929 (3.2120) | | | 155.8177 (9.2631) | | | 195.4686 (23.4139) | | | 124.5011 (56.6876) | | | |
|  | | 中位数 | | | 43.2499 | | | 39.8100 | | | 79.4098 | | | 119.6347 | | | 159.2583 | | | 205.7045 | | | 119.6859 | | | |
|  | | Q1、Q3 | | | 17.6471, 68.8528 | | | 39.5545, 41.5517 | | | 77.5568, 79.6466 | | | 118.7111, 119.6859 | | | 158.9226, 159.6850 | | | 198.0569, 209.3860 | | | 79.2417, 159.6850 | | | |
|  | | 最小值、最大值 | | | 17.6471, 68.8528 | | | 38.3770, 65.9397 | | | 76.3514, 79.7772 | | | 112.0844, 124.0283 | | | 131.4144, 159.7583 | | | 140.4209, 209.5688 | | | 17.6471, 209.5688 | | | |
|  | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| 整个研究期间相对剂量强度（%） [4] | | | n（%） | | | 2 (100) | | | 6 (100) | | | 8 (100) | | | 9 (100) | | | 9 (100) | | | 11 (100) | | | 45 (100) | | | |
|  | | | 平均值（SD） | | | 216.2495 (181.0395) | | | 110.4345 (26.7782) | | | 98.3367 (1.8291) | | | 98.9941 (2.6766) | | | 97.3861 (5.7894) | | | 93.0803 (11.1495) | | | 103.8468 (38.6086) | | | |
|  | | | 中位数 | | | 216.2495 | | | 99.5249 | | | 99.2622 | | | 99.6956 | | | 99.5364 | | | 97.9545 | | | 99.4751 | | | |
|  | | | Q1、Q3 | | | 88.2353, 344.2638 | | | 98.8861, 103.8793 | | | 96.9460, 99.5583 | | | 98.9259, 99.7382 | | | 99.3266, 99.8031 | | | 94.3128, 99.7076 | | | 96.8504, 99.7283 | | | |
|  | | | 最小值、最大值 | | | 88.2353, 344.2638 | | | 95.9424, 164.8493 | | | 95.4392, 99.7214 | | | 93.4037, 103.3569 | | | 82.1340, 99.8489 | | | 66.8671, 99.7947 | | | 66.8671, 344.2638 | | | |
| <80% | | | n (%) | | | 0 | | | 0 | | | 0 | | | 0 | | | 0 | | | 2 (18.2) | | | 2 (4.4) | | | |
| 80%-120% | | | n (%) | | | 1 (50.0) | | | 5 (83.3) | | | 8 (100) | | | 9 (100) | | | 9 (100) | | | 9 (81.8) | | | 41 (91.1) | | | |
| >120% | | | n (%) | | | 1 (50.0) | | | 1 (16.7) | | | 0 | | | 0 | | | 0 | | | 0 | | | 2 (4.4) | | | |
|  | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| DLT观察期相对剂量强度（%） [6][7] | | n（%） | | | 2 (100) | | | 3 (100) | | | 3 (100) | | | 3 (100) | | | 3 (100) | | | 7 (100) | | | 21 (100) | | | |
|  | | 平均值（SD） | | | 79.5455 (16.0706) | | | 98.4848 (2.6243) | | | 98.4848 (2.6243) | | | 96.9697 (5.2486) | | | 100.0000 (0.0000) | | | 94.1558 (10.0667) | | | 95.2381 (8.9161) | | | |
|  | | 中位数 | | | 79.5455 | | | 100.0000 | | | 100.0000 | | | 100.0000 | | | 100.0000 | | | 100.0000 | | | 100.0000 | | | |
|  | | Q1、Q3 | | | 68.1818, 90.9091 | | | 95.4545, 100.0000 | | | 95.4545, 100.0000 | | | 90.9091, 100.0000 | | | 100.0000, 100.0000 | | | 81.8182, 100.0000 | | | 95.4545, 100.0000 | | | |
|  | | 最小值、最大值 | | | 68.1818, 90.9091 | | | 95.4545, 100.0000 | | | 95.4545, 100.0000 | | | 90.9091, 100.0000 | | | 100.0000, 100.0000 | | | 77.2727, 100.0000 | | | 68.1818, 100.0000 | | | |
| <75% | | n (%) | | | 1 (50.0) | | | 0 | | | 0 | | | 0 | | | 0 | | | 0 | | | 1 (4.8) | | | |
| >=75% | | n (%) | | | 1 (50.0) | | | 3 (100) | | | 3 (100) | | | 3 (100) | | | 3 (100) | | | 7 (100) | | | 20 (95.2) | | | |
|  | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| 来源：列表16.2.5.1、16.2.5.2[1]实际累积剂量（mg）定义为受试者在暴露期间实际接受的总剂量之和。[2]总暴露持续时间（天）= 末次给药日期 - 首次给药日期 + 1。[3]实际剂量强度（mg/天）= 实际累积剂量（mg）/暴露总持续时间（天）。[4]整个研究期间相对剂量强度（%）= 实际剂量强度/计划剂量强度，其中计划剂量强度为根据方案在入组时计划给予的剂量强度。[5]20mg QD剂量组和40mg QD剂量组各有1例受试者，在完成DLT观察后上调至120mg QD剂量水平，并获得申办方批准。[6]仅对剂量递增组的受试者计算，DLT观察期的相对剂量强度（%）= PKD1至C1D21期间的实际累积剂量（mg）/（1+21）天/计划剂量强度，其中计划剂量强度为根据方案在入组时计划给予的剂量强度。[7]百分比的计算以剂量递增组的受试者例数为分母。 | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |

11.2 不良事件（AE）

11.2.1 不良事件概要

11.2.1.1 DLT事件

剂量爬坡阶段入组20例受试者，210 mg剂量组由于在DLT观察期服药天数只有服药天数天，药物暴露未达到药物暴露百分比%且未发生DLT事件而被剔除DLT分析。DLT分析集的20例受试者中，5.0%（1例）的受试者发生了DLT事件，为210 mg剂量组受试者发生不良事件等级级血葡萄糖升高不良事件，经暂停用药并治疗措施后第恢复天数天检查检查项目恢复正常，事件“血葡萄糖升高”痊愈且无后遗症。结果详见表14.3.2.1.1和列表16.2.7.1剂量限制性毒性汇总（DLT）。

11.2.1.2 不良事件汇总

截止至2022年1月21日数据分析日期，安全性分析集的45例受试者中，100%受试者都发生了TEAE，发生3级及以上TEAE的受试者数量为21例（46.7%），发生与研究药物相关的3级及以上的TEAE的受试者数量为12例（26.7%）；其中20mg和120mg剂量组没有受试者发生3级且与研究药物相关的TEAE，40mg组有3例（50%），80mg组有1例（12.5%），160mg组有2例（22.2%）和210mg组有6例（54.5%）。无受试者发生与药物相关的4级及以上TEAE。6例受试者（13.3%）发生SAE，其中1例（2.2%）受试者发生的SAE判断为与研究药物相关。发生导致研究药物暂停的TEAE的受试者数量为18例（40%），发生导致研究药物终止的TEAE的受试者数量为3例（6.7%），无受试者发生导致剂量下降的TEAE，无受试者发生导致死亡的TEAE。

在210mg组观察到3级及以上不良事件发生人数较其他剂量组高出近一倍，210mg组内超过一半的患者发生3级药物相关不良事件。经SMC讨论决定210mg之后不再探索剂量递增，暂定210mg为MTD，II期可以同时在疗效相当且耐受性更好的80mg，120mg和160mg上平行扩展探索。

**表 11** **所有不良事件汇总（SAS）**

| ⠀ | 统计量 | 20 mg (N=2) | 40 mg (N=6) | 80 mg (N=8) | 120 mg (N=9) | 160 mg (N=9) | 210 mg (N=11) | 总计 （N=45） |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| 任何TEAE | n (%) | 2 (100) | 6 (100) | 8 (100) | 9 (100) | 9 (100) | 11 (100) | 45 (100) |
| 任何 CTCAE ≥3级的 TEAE | n (%) | 0 | 3 (50.0) | 4 (50.0) | 4 (44.4) | 3 (33.3) | 7 (63.6) | 21 (46.7) |
| CTCAE 3级 TEAE | n (%) | 0 | 3 (50.0) | 4 (50.0) | 4 (44.4) | 3 (33.3) | 7 (63.6) | 21 (46.7) |
| CTCAE 4级 TEAE | n (%) | 0 | 0 | 0 | 1 (11.1) | 0 | 1 (9.1) | 2 (4.4) |
|  | | | | | | | | |
| 任何与研究药物相关TEAE | n (%) | 1 (50.0) | 6 (100) | 4 (50.0) | 9 (100) | 9 (100) | 11 (100) | 40 (88.9) |
| 任何CTCAE ≥3级的与研究药物相关TEAE | n (%) | 0 | 3 (50.0) | 1 (12.5) | 0 | 2 (22.2) | 6 (54.5) | 12 (26.7) |
| CTCAE 3级的与研究药物相关TEAE | n (%) | 0 | 3 (50.0) | 1 (12.5) | 0 | 2 (22.2) | 6 (54.5) | 12 (26.7) |
| CTCAE 4级的与研究药物相关TEAE | n (%) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
|  | | | | | | | | |
| 任何SAE | n (%) | 0 | 0 | 2 (25.0) | 2 (22.2) | 0 | 2 (18.2) | 6 (13.3) |
| 任何与研究药物相关的SAE | n (%) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 (9.1) | 1 (2.2) |
|  | | | | | | | | |
| 任何导致死亡的TEAE | n (%) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 任何导致死亡的与研究药物相关 TEAE | n (%) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
|  |  |  |  |  |  |  |  |  |
| 任何导致剂量暂停的TEAE | n (%) | 0 | 2 (33.3) | 3 (37.5) | 4 (44.4) | 2 (22.2) | 7 (63.6) | 18 (40.0) |
| 任何导致剂量降低的TEAE | n (%) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 任何导致药物终止的TEAE | n (%) | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 (11.1) | 2 (18.2) | 3 (6.7) |
|  | | | | | | | | |
| 来源：列表16.2.7.2 CTCAE=不良事件通用术语标准（4.03版或更高版本）。治疗期间不良事件（TEAE）指自首次试验用药到最后一次用药后30天内发生的不良事件，和末次给药后30天后判断与试验药物相关的AE。 与研究药物相关定义为与研究药物的关系为肯定相关、很可能相关、可能相关以及相关性缺失的不良事件。 发生多次事件的受试者在该类别中仅计数一次。 | | | | | | | | |

11.2.1.3 治疗期间的不良事件（TEAE）

截止至[数据分析日期]数据分析日期，安全性分析集的45例受试者中，100%受试者都发生了TEAE，3级及以上TEAE为22例：3级TEAE为22例（48.9%），4级TEAE为2例（4.4%），无5级TEAE发生。各剂量组3级TEAE发生率为：20mg组未发生3级TEAE，40mg组发生3例（50.0%），80mg组发生4例（50.0%），120mg组发生4例（44.4%），160mg组发生4例（44.4%）和210mg组发生7例（63.6%）。4级TEAE发生率除了120mg组发生1例（11.1%），210mg组发生1例（9.1%），其他剂量组无4级TEAE发生。结果详见表14.3.2.1.2和列表16.2.7.2所有不良事件汇总（SAS）。

**11.2.1.3.1 发生率≥20％的TEAE**

在安全性分析集的45例受试者中，按首选术语列出发生率≥2.2%的TEAE：血肌酐升高 48.9%（22例），高尿酸血症51.1%（23例），恶心46.7%（21例），血葡萄糖升高46.7%（21例），高胆固醇血症46.7%（21例），高甘油三酯血症42.2%（19例），体重降低42.2%（19例），贫血33.3%（15例），血尿酸升高40.0%（18例），呕吐40.0%（18例），窦性心动过缓37.8%（17例），蛋白尿37.8%（17例），天门冬氨酸氨基转移酶升高33.3%（15例），丙氨酸氨基转移酶升高33.3%（15例），低白蛋白血症31.1%（14例），血胆固醇升高26.7%（12例），血压升高26.7%（12例），高血糖症28.9%（13例），结合胆红素升高24.4%（11例），腹泻26.7%（12例），心电图QT间期延长24.4%（11例），低钠血症26.7%（12例），低蛋白血症24.4%（11例），背痛22.2%（10例），血胆红素升高22.2%（10例），上呼吸道感染22.2%（10例），头痛20.0%（9例），低镁血症20.0%（9例），尿路感染20.0%（9例），非心源性胸痛20.0%（9例）。详见表14.3.2.2和表14.3.2.13和列表16.2.7.2。

**11.2.1.3.2 发生≥3级TEAE**

安全性分析集的45例受试者中，按首选术语列出发生≥3级TEAE，发生率≥4.4%的≥3级TEAE包括：高甘油三酯血症11.1%（40mg组2例，120mg组1例，210mg组2例），血葡萄糖升高8.9%（210mg组4例），高血糖症6.7%（160mg组1例，210mg组2例），天门冬氨酸氨基转移酶升高4.4%（210mg组2例），糖尿病4.4%（160mg组1例，210mg组1例），肝功能异常4.4%（160mg组1例，210mg组1例），高血压4.4%（80mg组1例，120mg组1例），中性粒细胞计数降低4.4%（40mg组1例，210mg组1例）。详见表14.3.2.4和表14.3.2.15。

11.2.1.4 与药物相关的TEAE

本研究将与研究药物相关不良事件定义为肯定相关、很可能相关、可能相关以及相关性缺失的不良事件。安全性分析集的45例受试者中，40（88.9%）例受试者发生与药物相关TEAE，其中20mg组为1例（50.0%），40mg组为6例（100%），80mg组为4例（50.0%），120mg组为9例（100%），160mg组为9例（100%），210mg组11例（100%）。详见表14.3.2.3和列表16.2.7.2。

**11.2.1.4.1 发生率≥10%与药物相关TEAE**

在安全性分析集的45例受试者中，按首选术语列出发生率≥5%与药物相关TEAE：血葡萄糖升高42.2%（19例），恶心40.0%（18例），窦性心动过缓33.3%（15例），高胆固醇血症33.3%（15例），高甘油三酯血症28.9%（13例），呕吐28.9%（13例），蛋白尿28.9%（13例），血肌酐升高28.9%（13例），高血糖症26.7%（12例），丙氨酸氨基转移酶升高24.4%（11例），天门冬氨酸氨基转移酶升高22.2%（10例），心电图QT间期延长22.2%（10例），结合胆红素升高20.0%（9例），血胆红素升高20.0%（9例），腹泻20.0%（9例），血尿酸升高17.8%（8例），贫血15.6%（7例），血胆固醇升高15.6%（7例），中性粒细胞计数降低15.6%（7例），体重降低15.6%（7例），白细胞计数降低15.6%（7例），头晕13.3%（6例），高血压13.3%（6例），高尿酸血症15.6%（7例），低密度脂蛋白升高13.3%（6例），皮疹13.3%（6例），高脂血症15.6%（7例）。详见表14.3.2.3和列表16.2.7.2。

**11.2.1.4.3 发生率≥3%且≥3级与药物相关的TEAE**

在安全性分析集的45例受试者中，按首选术语列出发生率≥4.4%且≥3级与药物相关的TEAE：血葡萄糖升高4例（8.9%）血葡萄糖升高，均为210mg组；天门冬氨酸氨基转移酶升高2例（4.4%）天门冬氨酸氨基转移酶升高，均为210mg组；中性粒细胞计数降低2例（4.4%）中性粒细胞计数降低，1例为40mg组，1例为210mg组；高甘油三脂血症2例（4.4%）高甘油三脂血症，均为210mg组。详见14.3.2.16和列表16.2.7.2。

11.2.2 不良事件分析

11.2.2.1 按严重程度划分的不良事件

安全性分析集的45例受试者中，100%受试者都发生了TEAE，按照最严重毒性等级发生人数统计，1级15.6%（7例），2级35.6%（16例），3级44.4%（20例），4级4.4%（2例），无5级不良事件。结果详见表14.3.2.12和列表16.2.7.2。详见表14.3.2.7和列表16.2.7.4。

**表 12 按系统器官分类和首选术语以及最严重毒性等级列出的TEAE（SAS）**

| 系统器官分类  首选术语  CTCAE等级 | 统计量 | 20mg (N=2) | 40mg (N=6) | 80mg (N=8) | 120mg (N=9) | 160mg (N=9) | 210mg (N=11) | 总计 (N=45) |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| 任何TEAE | n (%) | 2 (100) | 6 (100) | 8 (100) | 9 (100) | 9 (100) | 11 (100) | 45 (100) |
| 1级 | n (%) | 0 | 1 (16.7) | 2 (25.0) | 2 (22.2) | 2 (22.2) | 0 | 7 (15.6) |
| 2级 | n (%) | 2 (100) | 2 (33.3) | 2 (25.0) | 3 (33.3) | 3 (33.3) | 4 (36.4) | 16 (35.6) |
| 3级 | n (%) | 0 | 3 (50.0) | 4 (50.0) | 3 (33.3) | 4 (44.4) | 6 (54.5) | 20 (44.4) |
| 4级 | n (%) | 0 | 0 | 0 | 1 (11.1) | 0 | 1 (9.1) | 2 (4.4) |
| 5级 | n (%) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
|  | | | | | | | | |
| 各类检查 | n (%) | 2 (100) | 6 (100) | 8 (100) | 9 (100) | 9 (100) | 11 (100) | 45 (100) |
| 1级 | n (%) | 1 (50.0) | 2 (33.3) | 6 (75.0) | 3 (33.3) | 4 (44.4) | 2 (18.2) | 18 (40.0) |
| 2级 | n (%) | 1 (50.0) | 2 (33.3) | 2 (25.0) | 6 (66.7) | 3 (33.3) | 3 (27.3) | 17 (37.8) |
| 3级 | n (%) | 0 | 2 (33.3) | 0 | 0 | 2 (22.2) | 6 (54.5) | 10 (22.2) |
| 4级 | n (%) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 5级 | n (%) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 血肌酐升高 | n (%) | 1 (50.0) | 2 (33.3) | 3 (37.5) | 2 (22.2) | 7 (77.8) | 7 (63.6) | 22 (48.9) |
| 1级 | n (%) | 1 (50.0) | 2 (33.3) | 3 (37.5) | 1 (11.1) | 7 (77.8) | 7 (63.6) | 21 (46.7) |
| 2级 | n (%) | 0 | 0 | 0 | 1 (11.1) | 0 | 0 | 1 (2.2) |
| 3级 | n (%) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 4级 | n (%) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 5级 | n (%) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 血葡萄糖升高 | n (%) | 0 | 0 | 3 (37.5) | 4 (44.4) | 5 (55.6) | 9 (81.8) | 21 (46.7) |
| 1级 | n (%) | 0 | 0 | 3 (37.5) | 2 (22.2) | 2 (22.2) | 5 (45.5) | 12 (26.7) |
| 2级 | n (%) | 0 | 0 | 0 | 2 (22.2) | 3 (33.3) | 0 | 5 (11.1) |
| 3级 | n (%) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 4 (36.4) | 4 (8.9) |
| 4级 | n (%) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 5级 | n (%) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 体重降低 | n (%) | 0 | 0 | 3 (37.5) | 5 (55.6) | 5 (55.6) | 6 (54.5) | 19 (42.2) |
| 1级 | n (%) | 0 | 0 | 3 (37.5) | 3 (33.3) | 2 (22.2) | 4 (36.4) | 12 (26.7) |
| 2级 | n (%) | 0 | 0 | 0 | 2 (22.2) | 3 (33.3) | 1 (9.1) | 6 (13.3) |
| 3级 | n (%) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 (9.1) | 1 (2.2) |
| 4级 | n (%) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 5级 | n (%) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 血尿酸升高 | n (%) | 0 | 4 (66.7) | 2 (25.0) | 3 (33.3) | 4 (44.4) | 5 (45.5) | 18 (40.0) |
| 1级 | n (%) | 0 | 4 (66.7) | 2 (25.0) | 3 (33.3) | 4 (44.4) | 5 (45.5) | 18 (40.0) |
| 2级 | n (%) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 3级 | n (%) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 4级 | n (%) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 5级 | n (%) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 丙氨酸氨基转移酶升高 | n (%) | 1 (50.0) | 3 (50.0) | 1 (12.5) | 4 (44.4) | 3 (33.3) | 3 (27.3) | 15 (33.3) |
| 1级 | n (%) | 1 (50.0) | 3 (50.0) | 1 (12.5) | 3 (33.3) | 3 (33.3) | 2 (18.2) | 13 (28.9) |
| 2级 | n (%) | 0 | 0 | 0 | 1 (11.1) | 0 | 1 (9.1) | 2 (4.4) |
| 3级 | n (%) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 4级 | n (%) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 5级 | n (%) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 天门冬氨酸氨基转移酶升高 | n (%) | 1 (50.0) | 3 (50.0) | 2 (25.0) | 4 (44.4) | 3 (33.3) | 2 (18.2) | 15 (33.3) |
| 1级 | n (%) | 1 (50.0) | 3 (50.0) | 2 (25.0) | 4 (44.4) | 3 (33.3) | 0 | 13 (28.9) |
| 2级 | n (%) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 3级 | n (%) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 2 (18.2) | 2 (4.4) |
| 4级 | n (%) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 5级 | n (%) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 血胆固醇升高 | n (%) | 1 (50.0) | 1 (16.7) | 1 (12.5) | 4 (44.4) | 3 (33.3) | 2 (18.2) | 12 (26.7) |
| 1级 | n (%) | 1 (50.0) | 1 (16.7) | 1 (12.5) | 3 (33.3) | 3 (33.3) | 2 (18.2) | 11 (24.4) |
| 2级 | n (%) | 0 | 0 | 0 | 1 (11.1) | 0 | 0 | 1 (2.2) |
| 3级 | n (%) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 4级 | n (%) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 5级 | n (%) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 血压升高 | n (%) | 1 (50.0) | 1 (16.7) | 0 | 4 (44.4) | 3 (33.3) | 3 (27.3) | 12 (26.7) |
| 1级 | n (%) | 0 | 1 (16.7) | 0 | 3 (33.3) | 2 (22.2) | 2 (18.2) | 8 (17.8) |
| 2级 | n (%) | 1 (50.0) | 0 | 0 | 1 (11.1) | 1 (11.1) | 1 (9.1) | 4 (8.9) |
| 3级 | n (%) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 4级 | n (%) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 5级 | n (%) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 结合胆红素升高 | n (%) | 0 | 1 (16.7) | 2 (25.0) | 2 (22.2) | 1 (11.1) | 5 (45.5) | 11 (24.4) |
| 1级 | n (%) | 0 | 1 (16.7) | 2 (25.0) | 2 (22.2) | 0 | 3 (27.3) | 8 (17.8) |
| 2级 | n (%) | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 (11.1) | 2 (18.2) | 3 (6.7) |
| 3级 | n (%) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 4级 | n (%) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 5级 | n (%) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 心电图 QT 间期延长 | n (%) | 1 (50.0) | 3 (50.0) | 1 (12.5) | 1 (11.1) | 2 (22.2) | 3 (27.3) | 11 (24.4) |
| 1级 | n (%) | 1 (50.0) | 1 (16.7) | 1 (12.5) | 0 | 1 (11.1) | 3 (27.3) | 7 (15.6) |
| 2级 | n (%) | 0 | 2 (33.3) | 0 | 1 (11.1) | 0 | 0 | 3 (6.7) |
| 3级 | n (%) | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 (11.1) | 0 | 1 (2.2) |
| 4级 | n (%) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 5级 | n (%) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 血胆红素升高 | n (%) | 0 | 1 (16.7) | 3 (37.5) | 2 (22.2) | 0 | 4 (36.4) | 10 (22.2) |
| 1级 | n (%) | 0 | 1 (16.7) | 2 (25.0) | 2 (22.2) | 0 | 3 (27.3) | 8 (17.8) |
| 2级 | n (%) | 0 | 0 | 1 (12.5) | 0 | 0 | 1 (9.1) | 2 (4.4) |
| 3级 | n (%) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 4级 | n (%) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 5级 | n (%) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 低密度脂蛋白升高 | n (%) | 1 (50.0) | 0 | 0 | 4 (44.4) | 1 (11.1) | 2 (18.2) | 8 (17.8) |
| 1级 | n (%) | 1 (50.0) | 0 | 0 | 4 (44.4) | 1 (11.1) | 2 (18.2) | 8 (17.8) |
| 2级 | n (%) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 3级 | n (%) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 4级 | n (%) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 5级 | n (%) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 血甘油三酯升高 | n (%) | 0 | 2 (33.3) | 1 (12.5) | 1 (11.1) | 0 | 3 (27.3) | 7 (15.6) |
| 1级 | n (%) | 0 | 0 | 1 (12.5) | 1 (11.1) | 0 | 2 (18.2) | 4 (8.9) |
| 2级 | n (%) | 0 | 1 (16.7) | 0 | 0 | 0 | 1 (9.1) | 2 (4.4) |
| 3级 | n (%) | 0 | 1 (16.7) | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 (2.2) |
| 4级 | n (%) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 5级 | n (%) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 中性粒细胞计数降低 | n (%) | 0 | 3 (50.0) | 0 | 0 | 0 | 4 (36.4) | 7 (15.6) |
| 1级 | n (%) | 0 | 2 (33.3) | 0 | 0 | 0 | 1 (9.1) | 3 (6.7) |
| 2级 | n (%) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 2 (18.2) | 2 (4.4) |
| 3级 | n (%) | 0 | 1 (16.7) | 0 | 0 | 0 | 1 (9.1) | 2 (4.4) |
| 4级 | n (%) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 5级 | n (%) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 白细胞计数降低 | n (%) | 0 | 3 (50.0) | 0 | 0 | 0 | 4 (36.4) | 7 (15.6) |
| 1级 | n (%) | 0 | 2 (33.3) | 0 | 0 | 0 | 3 (27.3) | 5 (11.1) |
| 2级 | n (%) | 0 | 1 (16.7) | 0 | 0 | 0 | 1 (9.1) | 2 (4.4) |
| 3级 | n (%) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 4级 | n (%) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 5级 | n (%) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 血碱性磷酸酶升高 | n (%) | 0 | 1 (16.7) | 2 (25.0) | 0 | 1 (11.1) | 3 (27.3) | 7 (15.6) |
| 1级 | n (%) | 0 | 1 (16.7) | 2 (25.0) | 0 | 1 (11.1) | 3 (27.3) | 7 (15.6) |
| 2级 | n (%) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 3级 | n (%) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 4级 | n (%) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 5级 | n (%) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 淀粉酶升高 | n (%) | 1 (50.0) | 0 | 0 | 2 (22.2) | 0 | 3 (27.3) | 6 (13.3) |
| 1级 | n (%) | 1 (50.0) | 0 | 0 | 2 (22.2) | 0 | 3 (27.3) | 6 (13.3) |
| 2级 | n (%) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 3级 | n (%) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 4级 | n (%) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 5级 | n (%) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 血纤维蛋白原升高 | n (%) | 0 | 2 (33.3) | 0 | 2 (22.2) | 1 (11.1) | 1 (9.1) | 6 (13.3) |
| 1级 | n (%) | 0 | 2 (33.3) | 0 | 2 (22.2) | 1 (11.1) | 1 (9.1) | 6 (13.3) |
| 2级 | n (%) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 3级 | n (%) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 4级 | n (%) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 5级 | n (%) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 尿白细胞阳性 | n (%) | 0 | 2 (33.3) | 0 | 1 (11.1) | 0 | 2 (18.2) | 5 (11.1) |
| 1级 | n (%) | 0 | 2 (33.3) | 0 | 1 (11.1) | 0 | 2 (18.2) | 5 (11.1) |
| 2级 | n (%) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 3级 | n (%) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 4级 | n (%) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 5级 | n (%) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| γ-谷氨酰转移酶升高 | n (%) | 0 | 0 | 0 | 0 | 2 (22.2) | 2 (18.2) | 4 (8.9) |
| 1级 | n (%) | 0 | 0 | 0 | 0 | 2 (22.2) | 2 (18.2) | 4 (8.9) |
| 2级 | n (%) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 3级 | n (%) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 4级 | n (%) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 5级 | n (%) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 尿糖检出 | n (%) | 0 | 0 | 0 | 1 (11.1) | 2 (22.2) | 1 (9.1) | 4 (8.9) |
| 1级 | n (%) | 0 | 0 | 0 | 0 | 2 (22.2) | 1 (9.1) | 3 (6.7) |
| 2级 | n (%) | 0 | 0 | 0 | 1 (11.1) | 0 | 0 | 1 (2.2) |
| 3级 | n (%) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 4级 | n (%) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 5级 | n (%) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 淋巴细胞计数降低 | n (%) | 0 | 0 | 0 | 1 (11.1) | 1 (11.1) | 2 (18.2) | 4 (8.9) |
| 1级 | n (%) | 0 | 0 | 0 | 1 (11.1) | 0 | 1 (9.1) | 2 (4.4) |
| 2级 | n (%) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 (9.1) | 1 (2.2) |
| 3级 | n (%) | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 (11.1) | 0 | 1 (2.2) |
| 4级 | n (%) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 5级 | n (%) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 尿红细胞阳性 | n (%) | 0 | 0 | 1 (12.5) | 1 (11.1) | 1 (11.1) | 1 (9.1) | 4 (8.9) |
| 1级 | n (%) | 0 | 0 | 1 (12.5) | 1 (11.1) | 1 (11.1) | 1 (9.1) | 4 (8.9) |
| 2级 | n (%) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 3级 | n (%) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 4级 | n (%) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 5级 | n (%) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 糖化血红蛋白升高 | n (%) | 0 | 0 | 0 | 1 (11.1) | 0 | 2 (18.2) | 3 (6.7) |
| 1级 | n (%) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 (9.1) | 1 (2.2) |
| 2级 | n (%) | 0 | 0 | 0 | 1 (11.1) | 0 | 1 (9.1) | 2 (4.4) |
| 3级 | n (%) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 4级 | n (%) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 5级 | n (%) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 白细胞计数升高 | n (%) | 0 | 0 | 1 (12.5) | 0 | 0 | 2 (18.2) | 3 (6.7) |
| 1级 | n (%) | 0 | 0 | 1 (12.5) | 0 | 0 | 2 (18.2) | 3 (6.7) |
| 2级 | n (%) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 3级 | n (%) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 4级 | n (%) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 5级 | n (%) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 尿酮体检出 | n (%) | 0 | 0 | 1 (12.5) | 0 | 0 | 2 (18.2) | 3 (6.7) |
| 1级 | n (%) | 0 | 0 | 1 (12.5) | 0 | 0 | 2 (18.2) | 3 (6.7) |
| 2级 | n (%) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 3级 | n (%) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 4级 | n (%) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 5级 | n (%) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 中性粒细胞计数升高 | n (%) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 2 (18.2) | 2 (4.4) |
| 1级 | n (%) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 2 (18.2) | 2 (4.4) |
| 2级 | n (%) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 3级 | n (%) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 4级 | n (%) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 5级 | n (%) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 体重增加 | n (%) | 0 | 0 | 1 (12.5) | 0 | 0 | 1 (9.1) | 2 (4.4) |
| 1级 | n (%) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 (9.1) | 1 (2.2) |
| 2级 | n (%) | 0 | 0 | 1 (12.5) | 0 | 0 | 0 | 1 (2.2) |
| 3级 | n (%) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 4级 | n (%) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 5级 | n (%) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 尿蛋白检出 | n (%) | 0 | 0 | 0 | 1 (11.1) | 1 (11.1) | 0 | 2 (4.4) |
| 1级 | n (%) | 0 | 0 | 0 | 1 (11.1) | 1 (11.1) | 0 | 2 (4.4) |
| 2级 | n (%) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 3级 | n (%) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 4级 | n (%) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 5级 | n (%) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 尿17-酮类固醇升高 | n (%) | 0 | 0 | 0 | 1 (11.1) | 0 | 0 | 1 (2.2) |
| 1级 | n (%) | 0 | 0 | 0 | 1 (11.1) | 0 | 0 | 1 (2.2) |
| 2级 | n (%) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 3级 | n (%) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 4级 | n (%) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 5级 | n (%) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 活化部分凝血活酶时间延长 | n (%) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 (9.1) | 1 (2.2) |
| 1级 | n (%) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 (9.1) | 1 (2.2) |
| 2级 | n (%) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 3级 | n (%) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 4级 | n (%) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 5级 | n (%) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 血白蛋白降低 | n (%) | 1 (50.0) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 (2.2) |
| 1级 | n (%) | 1 (50.0) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 (2.2) |
| 2级 | n (%) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 3级 | n (%) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 4级 | n (%) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 5级 | n (%) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 血非结合胆红素升高 | n (%) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 (9.1) | 1 (2.2) |
| 1级 | n (%) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 (9.1) | 1 (2.2) |
| 2级 | n (%) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 3级 | n (%) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 4级 | n (%) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 5级 | n (%) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 血胆碱酯酶升高 | n (%) | 0 | 0 | 0 | 1 (11.1) | 0 | 0 | 1 (2.2) |
| 1级 | n (%) | 0 | 0 | 0 | 1 (11.1) | 0 | 0 | 1 (2.2) |
| 2级 | n (%) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 3级 | n (%) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 4级 | n (%) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 5级 | n (%) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 血肌酸磷酸激酶 MB 升高 | n (%) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 (9.1) | 1 (2.2) |
| 1级 | n (%) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 (9.1) | 1 (2.2) |
| 2级 | n (%) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 3级 | n (%) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 4级 | n (%) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 5级 | n (%) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 血钾降低 | n (%) | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 (11.1) | 0 | 1 (2.2) |
| 1级 | n (%) | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 (11.1) | 0 | 1 (2.2) |
| 2级 | n (%) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 3级 | n (%) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 4级 | n (%) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 5级 | n (%) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 尿晶体检出 | n (%) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 (9.1) | 1 (2.2) |
| 1级 | n (%) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 (9.1) | 1 (2.2) |
| 2级 | n (%) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 3级 | n (%) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 4级 | n (%) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 5级 | n (%) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 心率升高 | n (%) | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 (11.1) | 0 | 1 (2.2) |
| 1级 | n (%) | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 (11.1) | 0 | 1 (2.2) |
| 2级 | n (%) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 3级 | n (%) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 4级 | n (%) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 5级 | n (%) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 高密度脂蛋白升高 | n (%) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 (9.1) | 1 (2.2) |
| 1级 | n (%) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 (9.1) | 1 (2.2) |
| 2级 | n (%) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 3级 | n (%) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 4级 | n (%) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 5级 | n (%) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 血小板计数降低 | n (%) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 (9.1) | 1 (2.2) |
| 1级 | n (%) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 2级 | n (%) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 (9.1) | 1 (2.2) |
| 3级 | n (%) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 4级 | n (%) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 5级 | n (%) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 尿蛋白 | n (%) | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 (11.1) | 0 | 1 (2.2) |
| 1级 | n (%) | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 (11.1) | 0 | 1 (2.2) |
| 2级 | n (%) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 3级 | n (%) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 4级 | n (%) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 5级 | n (%) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 红细胞计数下降 | n (%) | 0 | 0 | 0 | 1 (11.1) | 0 | 0 | 1 (2.2) |
| 1级 | n (%) | 0 | 0 | 0 | 1 (11.1) | 0 | 0 | 1 (2.2) |
| 2级 | n (%) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 3级 | n (%) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 4级 | n (%) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 5级 | n (%) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 网织红细胞计数升高 | n (%) | 0 | 0 | 0 | 1 (11.1) | 0 | 0 | 1 (2.2) |
| 1级 | n (%) | 0 | 0 | 0 | 1 (11.1) | 0 | 0 | 1 (2.2) |
| 2级 | n (%) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 3级 | n (%) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 4级 | n (%) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 5级 | n (%) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 尿沉渣检出 | n (%) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 (9.1) | 1 (2.2) |
| 1级 | n (%) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 (9.1) | 1 (2.2) |
| 2级 | n (%) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 3级 | n (%) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 4级 | n (%) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 5级 | n (%) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| α- 羟丁酸脱氢酶升高 | n (%) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 (9.1) | 1 (2.2) |
| 1级 | n (%) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 (9.1) | 1 (2.2) |
| 2级 | n (%) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 3级 | n (%) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 4级 | n (%) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 5级 | n (%) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 心电图 Q 波异常 | n (%) | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 (11.1) | 0 | 1 (2.2) |
| 1级 | n (%) | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 (11.1) | 0 | 1 (2.2) |
| 2级 | n (%) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 3级 | n (%) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 4级 | n (%) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 5级 | n (%) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 血小板计数升高 | n (%) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 (9.1) | 1 (2.2) |
| 1级 | n (%) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 (9.1) | 1 (2.2) |
| 2级 | n (%) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 3级 | n (%) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 4级 | n (%) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 5级 | n (%) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 中性粒细胞百分比降低 | n (%) | 0 | 1 (16.7) | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 (2.2) |
| 1级 | n (%) | 0 | 1 (16.7) | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 (2.2) |
| 2级 | n (%) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 3级 | n (%) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 4级 | n (%) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 5级 | n (%) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| QRS 轴异常 | n (%) | 1 (50.0) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 (2.2) |
| 1级 | n (%) | 1 (50.0) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 (2.2) |
| 2级 | n (%) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 3级 | n (%) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 4级 | n (%) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 5级 | n (%) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 心电图示低电压 | n (%) | 1 (50.0) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 (2.2) |
| 1级 | n (%) | 1 (50.0) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 (2.2) |
| 2级 | n (%) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 3级 | n (%) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 4级 | n (%) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 5级 | n (%) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 糖化白蛋白增高 | n (%) | 0 | 0 | 0 | 1 (11.1) | 0 | 0 | 1 (2.2) |
| 1级 | n (%) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 2级 | n (%) | 0 | 0 | 0 | 1 (11.1) | 0 | 0 | 1 (2.2) |
| 3级 | n (%) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 4级 | n (%) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 5级 | n (%) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| SARS-CoV-2 检测阳性 | n (%) | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 (11.1) | 0 | 1 (2.2) |
| 1级 | n (%) | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 (11.1) | 0 | 1 (2.2) |
| 2级 | n (%) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 3级 | n (%) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 4级 | n (%) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 5级 | n (%) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 胆汁酸增多 | n (%) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 (9.1) | 1 (2.2) |
| 1级 | n (%) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 (9.1) | 1 (2.2) |
| 2级 | n (%) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 3级 | n (%) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 4级 | n (%) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 5级 | n (%) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
|  | | | | | | | | |
| 代谢及营养类疾病 | n (%) | 2 (100) | 5 (83.3) | 7 (87.5) | 9 (100) | 8 (88.9) | 9 (81.8) | 40 (88.9) |
| 1级 | n (%) | 1 (50.0) | 2 (33.3) | 3 (37.5) | 6 (66.7) | 4 (44.4) | 3 (27.3) | 19 (42.2) |
| 2级 | n (%) | 1 (50.0) | 1 (16.7) | 4 (50.0) | 2 (22.2) | 2 (22.2) | 1 (9.1) | 11 (24.4) |
| 3级 | n (%) | 0 | 2 (33.3) | 0 | 0 | 2 (22.2) | 5 (45.5) | 9 (20.0) |
| 4级 | n (%) | 0 | 0 | 0 | 1 (11.1) | 0 | 0 | 1 (2.2) |
| 5级 | n (%) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 高尿酸血症 | n (%) | 1 (50.0) | 2 (33.3) | 3 (37.5) | 5 (55.6) | 4 (44.4) | 8 (72.7) | 23 (51.1) |
| 1级 | n (%) | 1 (50.0) | 2 (33.3) | 3 (37.5) | 4 (44.4) | 4 (44.4) | 8 (72.7) | 22 (48.9) |
| 2级 | n (%) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 3级 | n (%) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 4级 | n (%) | 0 | 0 | 0 | 1 (11.1) | 0 | 0 | 1 (2.2) |
| 5级 | n (%) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 高胆固醇血症 | n (%) | 1 (50.0) | 2 (33.3) | 2 (25.0) | 5 (55.6) | 4 (44.4) | 7 (63.6) | 21 (46.7) |
| 1级 | n (%) | 1 (50.0) | 2 (33.3) | 2 (25.0) | 4 (44.4) | 3 (33.3) | 6 (54.5) | 18 (40.0) |
| 2级 | n (%) | 0 | 0 | 0 | 1 (11.1) | 1 (11.1) | 1 (9.1) | 3 (6.7) |
| 3级 | n (%) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 4级 | n (%) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 5级 | n (%) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 高甘油三酯血症 | n (%) | 1 (50.0) | 3 (50.0) | 1 (12.5) | 6 (66.7) | 2 (22.2) | 6 (54.5) | 19 (42.2) |
| 1级 | n (%) | 1 (50.0) | 0 | 1 (12.5) | 4 (44.4) | 2 (22.2) | 3 (27.3) | 11 (24.4) |
| 2级 | n (%) | 0 | 1 (16.7) | 0 | 1 (11.1) | 0 | 1 (9.1) | 3 (6.7) |
| 3级 | n (%) | 0 | 2 (33.3) | 0 | 1 (11.1) | 0 | 2 (18.2) | 5 (11.1) |
| 4级 | n (%) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 5级 | n (%) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 低白蛋白血症 | n (%) | 1 (50.0) | 1 (16.7) | 3 (37.5) | 4 (44.4) | 1 (11.1) | 4 (36.4) | 14 (31.1) |
| 1级 | n (%) | 1 (50.0) | 1 (16.7) | 3 (37.5) | 4 (44.4) | 1 (11.1) | 4 (36.4) | 14 (31.1) |
| 2级 | n (%) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 3级 | n (%) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 4级 | n (%) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 5级 | n (%) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 高血糖症 | n (%) | 0 | 1 (16.7) | 1 (12.5) | 2 (22.2) | 3 (33.3) | 6 (54.5) | 13 (28.9) |
| 1级 | n (%) | 0 | 0 | 0 | 2 (22.2) | 1 (11.1) | 3 (27.3) | 6 (13.3) |
| 2级 | n (%) | 0 | 1 (16.7) | 1 (12.5) | 0 | 1 (11.1) | 1 (9.1) | 4 (8.9) |
| 3级 | n (%) | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 (11.1) | 2 (18.2) | 3 (6.7) |
| 4级 | n (%) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 5级 | n (%) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 低钠血症 | n (%) | 1 (50.0) | 1 (16.7) | 2 (25.0) | 2 (22.2) | 0 | 6 (54.5) | 12 (26.7) |
| 1级 | n (%) | 1 (50.0) | 1 (16.7) | 2 (25.0) | 2 (22.2) | 0 | 6 (54.5) | 12 (26.7) |
| 2级 | n (%) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 3级 | n (%) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 4级 | n (%) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 5级 | n (%) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 低蛋白血症 | n (%) | 0 | 3 (50.0) | 1 (12.5) | 2 (22.2) | 2 (22.2) | 3 (27.3) | 11 (24.4) |
| 1级 | n (%) | 0 | 3 (50.0) | 1 (12.5) | 2 (22.2) | 2 (22.2) | 3 (27.3) | 11 (24.4) |
| 2级 | n (%) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 3级 | n (%) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 4级 | n (%) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 5级 | n (%) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 低镁血症 | n (%) | 1 (50.0) | 0 | 2 (25.0) | 2 (22.2) | 1 (11.1) | 3 (27.3) | 9 (20.0) |
| 1级 | n (%) | 1 (50.0) | 0 | 1 (12.5) | 2 (22.2) | 1 (11.1) | 3 (27.3) | 8 (17.8) |
| 2级 | n (%) | 0 | 0 | 1 (12.5) | 0 | 0 | 0 | 1 (2.2) |
| 3级 | n (%) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 4级 | n (%) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 5级 | n (%) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 高钙血症 | n (%) | 0 | 0 | 1 (12.5) | 2 (22.2) | 1 (11.1) | 4 (36.4) | 8 (17.8) |
| 1级 | n (%) | 0 | 0 | 1 (12.5) | 2 (22.2) | 1 (11.1) | 4 (36.4) | 8 (17.8) |
| 2级 | n (%) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 3级 | n (%) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 4级 | n (%) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 5级 | n (%) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 食欲减退 | n (%) | 1 (50.0) | 0 | 2 (25.0) | 1 (11.1) | 3 (33.3) | 1 (9.1) | 8 (17.8) |
| 1级 | n (%) | 1 (50.0) | 0 | 1 (12.5) | 1 (11.1) | 3 (33.3) | 1 (9.1) | 7 (15.6) |
| 2级 | n (%) | 0 | 0 | 1 (12.5) | 0 | 0 | 0 | 1 (2.2) |
| 3级 | n (%) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 4级 | n (%) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 5级 | n (%) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 高脂血症 | n (%) | 0 | 0 | 1 (12.5) | 2 (22.2) | 4 (44.4) | 1 (9.1) | 8 (17.8) |
| 1级 | n (%) | 0 | 0 | 0 | 1 (11.1) | 3 (33.3) | 1 (9.1) | 5 (11.1) |
| 2级 | n (%) | 0 | 0 | 1 (12.5) | 1 (11.1) | 1 (11.1) | 0 | 3 (6.7) |
| 3级 | n (%) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 4级 | n (%) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 5级 | n (%) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 低钾血症 | n (%) | 0 | 1 (16.7) | 0 | 2 (22.2) | 1 (11.1) | 2 (18.2) | 6 (13.3) |
| 1级 | n (%) | 0 | 1 (16.7) | 0 | 2 (22.2) | 0 | 2 (18.2) | 5 (11.1) |
| 2级 | n (%) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 3级 | n (%) | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 (11.1) | 0 | 1 (2.2) |
| 4级 | n (%) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 5级 | n (%) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 低磷血症 | n (%) | 1 (50.0) | 1 (16.7) | 1 (12.5) | 1 (11.1) | 0 | 2 (18.2) | 6 (13.3) |
| 1级 | n (%) | 0 | 1 (16.7) | 0 | 0 | 0 | 1 (9.1) | 2 (4.4) |
| 2级 | n (%) | 1 (50.0) | 0 | 1 (12.5) | 1 (11.1) | 0 | 1 (9.1) | 4 (8.9) |
| 3级 | n (%) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 4级 | n (%) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 5级 | n (%) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 高钾血症 | n (%) | 0 | 0 | 0 | 1 (11.1) | 1 (11.1) | 3 (27.3) | 5 (11.1) |
| 1级 | n (%) | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 (11.1) | 1 (9.1) | 2 (4.4) |
| 2级 | n (%) | 0 | 0 | 0 | 1 (11.1) | 0 | 1 (9.1) | 2 (4.4) |
| 3级 | n (%) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 (9.1) | 1 (2.2) |
| 4级 | n (%) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 5级 | n (%) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 低氯血症 | n (%) | 0 | 0 | 1 (12.5) | 0 | 0 | 2 (18.2) | 3 (6.7) |
| 1级 | n (%) | 0 | 0 | 1 (12.5) | 0 | 0 | 2 (18.2) | 3 (6.7) |
| 2级 | n (%) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 3级 | n (%) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 4级 | n (%) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 5级 | n (%) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 糖尿病 | n (%) | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 (11.1) | 1 (9.1) | 2 (4.4) |
| 1级 | n (%) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 2级 | n (%) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 3级 | n (%) | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 (11.1) | 1 (9.1) | 2 (4.4) |
| 4级 | n (%) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 5级 | n (%) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 糖尿病酮症 | n (%) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 (9.1) | 1 (2.2) |
| 1级 | n (%) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 2级 | n (%) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 3级 | n (%) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 (9.1) | 1 (2.2) |
| 4级 | n (%) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 5级 | n (%) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 高氯血症 | n (%) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 (9.1) | 1 (2.2) |
| 1级 | n (%) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 (9.1) | 1 (2.2) |
| 2级 | n (%) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 3级 | n (%) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 4级 | n (%) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 5级 | n (%) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 高磷酸血症 | n (%) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 (9.1) | 1 (2.2) |
| 1级 | n (%) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 (9.1) | 1 (2.2) |
| 2级 | n (%) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 3级 | n (%) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 4级 | n (%) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 5级 | n (%) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 低钙血症 | n (%) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 (9.1) | 1 (2.2) |
| 1级 | n (%) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 (9.1) | 1 (2.2) |
| 2级 | n (%) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 3级 | n (%) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 4级 | n (%) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 5级 | n (%) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 低脂血症 | n (%) | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 (11.1) | 0 | 1 (2.2) |
| 1级 | n (%) | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 (11.1) | 0 | 1 (2.2) |
| 2级 | n (%) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 3级 | n (%) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 4级 | n (%) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 5级 | n (%) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 血脂异常 | n (%) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 (9.1) | 1 (2.2) |
| 1级 | n (%) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 (9.1) | 1 (2.2) |
| 2级 | n (%) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 3级 | n (%) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 4级 | n (%) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 5级 | n (%) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 2 型糖尿病 | n (%) | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 (11.1) | 0 | 1 (2.2) |
| 1级 | n (%) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 2级 | n (%) | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 (11.1) | 0 | 1 (2.2) |
| 3级 | n (%) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 4级 | n (%) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 5级 | n (%) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
|  | | | | | | | | |
| 胃肠系统疾病 | n (%) | 1 (50.0) | 4 (66.7) | 4 (50.0) | 9 (100) | 5 (55.6) | 10 (90.9) | 33 (73.3) |
| 1级 | n (%) | 1 (50.0) | 4 (66.7) | 3 (37.5) | 9 (100) | 2 (22.2) | 8 (72.7) | 27 (60.0) |
| 2级 | n (%) | 0 | 0 | 0 | 0 | 3 (33.3) | 2 (18.2) | 5 (11.1) |
| 3级 | n (%) | 0 | 0 | 1 (12.5) | 0 | 0 | 0 | 1 (2.2) |
| 4级 | n (%) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 5级 | n (%) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 恶心 | n (%) | 0 | 1 (16.7) | 3 (37.5) | 8 (88.9) | 4 (44.4) | 5 (45.5) | 21 (46.7) |
| 1级 | n (%) | 0 | 1 (16.7) | 3 (37.5) | 8 (88.9) | 4 (44.4) | 5 (45.5) | 21 (46.7) |
| 2级 | n (%) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 3级 | n (%) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 4级 | n (%) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 5级 | n (%) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 呕吐 | n (%) | 0 | 1 (16.7) | 2 (25.0) | 3 (33.3) | 5 (55.6) | 7 (63.6) | 18 (40.0) |
| 1级 | n (%) | 0 | 1 (16.7) | 2 (25.0) | 3 (33.3) | 5 (55.6) | 7 (63.6) | 18 (40.0) |
| 2级 | n (%) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 3级 | n (%) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 4级 | n (%) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 5级 | n (%) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 腹泻 | n (%) | 0 | 3 (50.0) | 1 (12.5) | 0 | 3 (33.3) | 5 (45.5) | 12 (26.7) |
| 1级 | n (%) | 0 | 3 (50.0) | 1 (12.5) | 0 | 1 (11.1) | 4 (36.4) | 9 (20.0) |
| 2级 | n (%) | 0 | 0 | 0 | 0 | 2 (22.2) | 1 (9.1) | 3 (6.7) |
| 3级 | n (%) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 4级 | n (%) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 5级 | n (%) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 便秘 | n (%) | 0 | 1 (16.7) | 2 (25.0) | 2 (22.2) | 1 (11.1) | 2 (18.2) | 8 (17.8) |
| 1级 | n (%) | 0 | 1 (16.7) | 2 (25.0) | 2 (22.2) | 1 (11.1) | 2 (18.2) | 8 (17.8) |
| 2级 | n (%) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 3级 | n (%) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 4级 | n (%) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 5级 | n (%) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 腹痛 | n (%) | 0 | 3 (50.0) | 0 | 0 | 1 (11.1) | 2 (18.2) | 6 (13.3) |
| 1级 | n (%) | 0 | 3 (50.0) | 0 | 0 | 1 (11.1) | 2 (18.2) | 6 (13.3) |
| 2级 | n (%) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 3级 | n (%) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 4级 | n (%) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 5级 | n (%) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 腹胀 | n (%) | 1 (50.0) | 1 (16.7) | 0 | 1 (11.1) | 0 | 2 (18.2) | 5 (11.1) |
| 1级 | n (%) | 1 (50.0) | 1 (16.7) | 0 | 1 (11.1) | 0 | 2 (18.2) | 5 (11.1) |
| 2级 | n (%) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 3级 | n (%) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 4级 | n (%) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 5级 | n (%) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 上腹痛 | n (%) | 0 | 2 (33.3) | 1 (12.5) | 1 (11.1) | 0 | 1 (9.1) | 5 (11.1) |
| 1级 | n (%) | 0 | 2 (33.3) | 1 (12.5) | 1 (11.1) | 0 | 1 (9.1) | 5 (11.1) |
| 2级 | n (%) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 3级 | n (%) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 4级 | n (%) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 5级 | n (%) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 腹部不适 | n (%) | 0 | 0 | 1 (12.5) | 1 (11.1) | 0 | 1 (9.1) | 3 (6.7) |
| 1级 | n (%) | 0 | 0 | 1 (12.5) | 1 (11.1) | 0 | 1 (9.1) | 3 (6.7) |
| 2级 | n (%) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 3级 | n (%) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 4级 | n (%) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 5级 | n (%) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 慢性胃炎 | n (%) | 0 | 0 | 1 (12.5) | 0 | 0 | 1 (9.1) | 2 (4.4) |
| 1级 | n (%) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 2级 | n (%) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 (9.1) | 1 (2.2) |
| 3级 | n (%) | 0 | 0 | 1 (12.5) | 0 | 0 | 0 | 1 (2.2) |
| 4级 | n (%) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 5级 | n (%) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 口腔溃疡 | n (%) | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 (11.1) | 1 (9.1) | 2 (4.4) |
| 1级 | n (%) | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 (11.1) | 1 (9.1) | 2 (4.4) |
| 2级 | n (%) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 3级 | n (%) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 4级 | n (%) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 5级 | n (%) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 牙疼 | n (%) | 0 | 1 (16.7) | 0 | 0 | 0 | 1 (9.1) | 2 (4.4) |
| 1级 | n (%) | 0 | 1 (16.7) | 0 | 0 | 0 | 1 (9.1) | 2 (4.4) |
| 2级 | n (%) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 3级 | n (%) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 4级 | n (%) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 5级 | n (%) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 龋齿 | n (%) | 0 | 1 (16.7) | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 (2.2) |
| 1级 | n (%) | 0 | 1 (16.7) | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 (2.2) |
| 2级 | n (%) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 3级 | n (%) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 4级 | n (%) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 5级 | n (%) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 口干 | n (%) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 (9.1) | 1 (2.2) |
| 1级 | n (%) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 (9.1) | 1 (2.2) |
| 2级 | n (%) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 3级 | n (%) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 4级 | n (%) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 5级 | n (%) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 嗳气 | n (%) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 (9.1) | 1 (2.2) |
| 1级 | n (%) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 (9.1) | 1 (2.2) |
| 2级 | n (%) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 3级 | n (%) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 4级 | n (%) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 5级 | n (%) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 硬便 | n (%) | 0 | 0 | 1 (12.5) | 0 | 0 | 0 | 1 (2.2) |
| 1级 | n (%) | 0 | 0 | 1 (12.5) | 0 | 0 | 0 | 1 (2.2) |
| 2级 | n (%) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 3级 | n (%) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 4级 | n (%) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 5级 | n (%) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 肠胃气胀 | n (%) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 (9.1) | 1 (2.2) |
| 1级 | n (%) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 (9.1) | 1 (2.2) |
| 2级 | n (%) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 3级 | n (%) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 4级 | n (%) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 5级 | n (%) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 排便频率增加 | n (%) | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 (11.1) | 0 | 1 (2.2) |
| 1级 | n (%) | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 (11.1) | 0 | 1 (2.2) |
| 2级 | n (%) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 3级 | n (%) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 4级 | n (%) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 5级 | n (%) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 胃炎 | n (%) | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 (11.1) | 0 | 1 (2.2) |
| 1级 | n (%) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 2级 | n (%) | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 (11.1) | 0 | 1 (2.2) |
| 3级 | n (%) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 4级 | n (%) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 5级 | n (%) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 胃食管反流病 | n (%) | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 (11.1) | 0 | 1 (2.2) |
| 1级 | n (%) | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 (11.1) | 0 | 1 (2.2) |
| 2级 | n (%) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 3级 | n (%) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 4级 | n (%) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 5级 | n (%) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 胃下垂 | n (%) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 (9.1) | 1 (2.2) |
| 1级 | n (%) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 (9.1) | 1 (2.2) |
| 2级 | n (%) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 3级 | n (%) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 4级 | n (%) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 5级 | n (%) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 牙龈疼痛 | n (%) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 (9.1) | 1 (2.2) |
| 1级 | n (%) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 (9.1) | 1 (2.2) |
| 2级 | n (%) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 3级 | n (%) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 4级 | n (%) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 5级 | n (%) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 舌炎 | n (%) | 0 | 0 | 0 | 1 (11.1) | 0 | 0 | 1 (2.2) |
| 1级 | n (%) | 0 | 0 | 0 | 1 (11.1) | 0 | 0 | 1 (2.2) |
| 2级 | n (%) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 3级 | n (%) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 4级 | n (%) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 5级 | n (%) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 便血 | n (%) | 0 | 1 (16.7) | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 (2.2) |
| 1级 | n (%) | 0 | 1 (16.7) | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 (2.2) |
| 2级 | n (%) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 3级 | n (%) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 4级 | n (%) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 5级 | n (%) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 口腔感觉迟钝 | n (%) | 0 | 0 | 0 | 1 (11.1) | 0 | 0 | 1 (2.2) |
| 1级 | n (%) | 0 | 0 | 0 | 1 (11.1) | 0 | 0 | 1 (2.2) |
| 2级 | n (%) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 3级 | n (%) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 4级 | n (%) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 5级 | n (%) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 中上腹不适 | n (%) | 0 | 0 | 0 | 1 (11.1) | 0 | 0 | 1 (2.2) |
| 1级 | n (%) | 0 | 0 | 0 | 1 (11.1) | 0 | 0 | 1 (2.2) |
| 2级 | n (%) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 3级 | n (%) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 4级 | n (%) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 5级 | n (%) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 胃肠鸣音异常 | n (%) | 0 | 0 | 1 (12.5) | 0 | 0 | 0 | 1 (2.2) |
| 1级 | n (%) | 0 | 0 | 1 (12.5) | 0 | 0 | 0 | 1 (2.2) |
| 2级 | n (%) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 3级 | n (%) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 4级 | n (%) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 5级 | n (%) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 胃肠壁增厚 | n (%) | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 (11.1) | 0 | 1 (2.2) |
| 1级 | n (%) | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 (11.1) | 0 | 1 (2.2) |
| 2级 | n (%) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 3级 | n (%) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 4级 | n (%) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 5级 | n (%) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
|  | | | | | | | | |
| 心脏器官疾病 | n (%) | 2 (100) | 4 (66.7) | 3 (37.5) | 4 (44.4) | 6 (66.7) | 9 (81.8) | 28 (62.2) |
| 1级 | n (%) | 2 (100) | 4 (66.7) | 3 (37.5) | 4 (44.4) | 6 (66.7) | 8 (72.7) | 27 (60.0) |
| 2级 | n (%) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 (9.1) | 1 (2.2) |
| 3级 | n (%) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 4级 | n (%) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 5级 | n (%) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 窦性心动过缓 | n (%) | 1 (50.0) | 3 (50.0) | 1 (12.5) | 2 (22.2) | 3 (33.3) | 7 (63.6) | 17 (37.8) |
| 1级 | n (%) | 1 (50.0) | 3 (50.0) | 1 (12.5) | 2 (22.2) | 3 (33.3) | 7 (63.6) | 17 (37.8) |
| 2级 | n (%) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 3级 | n (%) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 4级 | n (%) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 5级 | n (%) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 室上性期外收缩 | n (%) | 0 | 3 (50.0) | 2 (25.0) | 0 | 0 | 2 (18.2) | 7 (15.6) |
| 1级 | n (%) | 0 | 3 (50.0) | 2 (25.0) | 0 | 0 | 2 (18.2) | 7 (15.6) |
| 2级 | n (%) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 3级 | n (%) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 4级 | n (%) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 5级 | n (%) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 心动过缓 | n (%) | 1 (50.0) | 1 (16.7) | 1 (12.5) | 1 (11.1) | 2 (22.2) | 0 | 6 (13.3) |
| 1级 | n (%) | 1 (50.0) | 1 (16.7) | 1 (12.5) | 1 (11.1) | 2 (22.2) | 0 | 6 (13.3) |
| 2级 | n (%) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 3级 | n (%) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 4级 | n (%) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 5级 | n (%) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 室性期外收缩 | n (%) | 1 (50.0) | 1 (16.7) | 3 (37.5) | 0 | 0 | 1 (9.1) | 6 (13.3) |
| 1级 | n (%) | 1 (50.0) | 1 (16.7) | 3 (37.5) | 0 | 0 | 1 (9.1) | 6 (13.3) |
| 2级 | n (%) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 3级 | n (%) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 4级 | n (%) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 5级 | n (%) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 窦性心动过速 | n (%) | 0 | 0 | 0 | 1 (11.1) | 0 | 4 (36.4) | 5 (11.1) |
| 1级 | n (%) | 0 | 0 | 0 | 1 (11.1) | 0 | 3 (27.3) | 4 (8.9) |
| 2级 | n (%) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 (9.1) | 1 (2.2) |
| 3级 | n (%) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 4级 | n (%) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 5级 | n (%) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 室上性心动过速 | n (%) | 1 (50.0) | 0 | 0 | 2 (22.2) | 1 (11.1) | 1 (9.1) | 5 (11.1) |
| 1级 | n (%) | 1 (50.0) | 0 | 0 | 2 (22.2) | 1 (11.1) | 1 (9.1) | 5 (11.1) |
| 2级 | n (%) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 3级 | n (%) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 4级 | n (%) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 5级 | n (%) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 心动过速 | n (%) | 0 | 0 | 0 | 2 (22.2) | 0 | 1 (9.1) | 3 (6.7) |
| 1级 | n (%) | 0 | 0 | 0 | 2 (22.2) | 0 | 1 (9.1) | 3 (6.7) |
| 2级 | n (%) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 3级 | n (%) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 4级 | n (%) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 5级 | n (%) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 房室阻滞 | n (%) | 1 (50.0) | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 (9.1) | 2 (4.4) |
| 1级 | n (%) | 1 (50.0) | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 (9.1) | 2 (4.4) |
| 2级 | n (%) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 3级 | n (%) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 4级 | n (%) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 5级 | n (%) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 心悸 | n (%) | 0 | 1 (16.7) | 1 (12.5) | 0 | 0 | 0 | 2 (4.4) |
| 1级 | n (%) | 0 | 1 (16.7) | 1 (12.5) | 0 | 0 | 0 | 2 (4.4) |
| 2级 | n (%) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 3级 | n (%) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 4级 | n (%) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 5级 | n (%) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 房颤 | n (%) | 1 (50.0) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 (2.2) |
| 1级 | n (%) | 1 (50.0) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 (2.2) |
| 2级 | n (%) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 3级 | n (%) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 4级 | n (%) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 5级 | n (%) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 右束支阻滞 | n (%) | 0 | 0 | 0 | 1 (11.1) | 0 | 0 | 1 (2.2) |
| 1级 | n (%) | 0 | 0 | 0 | 1 (11.1) | 0 | 0 | 1 (2.2) |
| 2级 | n (%) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 3级 | n (%) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 4级 | n (%) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 5级 | n (%) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 室内传导障碍 | n (%) | 1 (50.0) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 (2.2) |
| 1级 | n (%) | 1 (50.0) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 (2.2) |
| 2级 | n (%) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 3级 | n (%) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 4级 | n (%) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 5级 | n (%) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 快速性心律失常 | n (%) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 (9.1) | 1 (2.2) |
| 1级 | n (%) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 (9.1) | 1 (2.2) |
| 2级 | n (%) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 3级 | n (%) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 4级 | n (%) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 5级 | n (%) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
|  | | | | | | | | |
| 各类神经系统疾病 | n (%) | 0 | 4 (66.7) | 4 (50.0) | 5 (55.6) | 4 (44.4) | 8 (72.7) | 25 (55.6) |
| 1级 | n (%) | 0 | 4 (66.7) | 3 (37.5) | 5 (55.6) | 4 (44.4) | 7 (63.6) | 23 (51.1) |
| 2级 | n (%) | 0 | 0 | 1 (12.5) | 0 | 0 | 1 (9.1) | 2 (4.4) |
| 3级 | n (%) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 4级 | n (%) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 5级 | n (%) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 头晕 | n (%) | 0 | 2 (33.3) | 2 (25.0) | 3 (33.3) | 3 (33.3) | 5 (45.5) | 15 (33.3) |
| 1级 | n (%) | 0 | 2 (33.3) | 1 (12.5) | 3 (33.3) | 3 (33.3) | 4 (36.4) | 13 (28.9) |
| 2级 | n (%) | 0 | 0 | 1 (12.5) | 0 | 0 | 1 (9.1) | 2 (4.4) |
| 3级 | n (%) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 4级 | n (%) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 5级 | n (%) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 头痛 | n (%) | 0 | 2 (33.3) | 1 (12.5) | 1 (11.1) | 2 (22.2) | 3 (27.3) | 9 (20.0) |
| 1级 | n (%) | 0 | 2 (33.3) | 1 (12.5) | 1 (11.1) | 2 (22.2) | 3 (27.3) | 9 (20.0) |
| 2级 | n (%) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 3级 | n (%) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 4级 | n (%) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 5级 | n (%) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 感觉减退 | n (%) | 0 | 1 (16.7) | 1 (12.5) | 1 (11.1) | 0 | 1 (9.1) | 4 (8.9) |
| 1级 | n (%) | 0 | 1 (16.7) | 1 (12.5) | 1 (11.1) | 0 | 1 (9.1) | 4 (8.9) |
| 2级 | n (%) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 3级 | n (%) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 4级 | n (%) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 5级 | n (%) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 味觉倒错 | n (%) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 2 (18.2) | 2 (4.4) |
| 1级 | n (%) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 2 (18.2) | 2 (4.4) |
| 2级 | n (%) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 3级 | n (%) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 4级 | n (%) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 5级 | n (%) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 头部不适 | n (%) | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 (11.1) | 1 (9.1) | 2 (4.4) |
| 1级 | n (%) | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 (11.1) | 1 (9.1) | 2 (4.4) |
| 2级 | n (%) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 3级 | n (%) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 4级 | n (%) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 5级 | n (%) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 自主神经系统功能失调 | n (%) | 0 | 0 | 1 (12.5) | 0 | 0 | 0 | 1 (2.2) |
| 1级 | n (%) | 0 | 0 | 1 (12.5) | 0 | 0 | 0 | 1 (2.2) |
| 2级 | n (%) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 3级 | n (%) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 4级 | n (%) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 5级 | n (%) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 癫痫 | n (%) | 0 | 0 | 1 (12.5) | 0 | 0 | 0 | 1 (2.2) |
| 1级 | n (%) | 0 | 0 | 1 (12.5) | 0 | 0 | 0 | 1 (2.2) |
| 2级 | n (%) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 3级 | n (%) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 4级 | n (%) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 5级 | n (%) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 神经痛 | n (%) | 0 | 0 | 1 (12.5) | 0 | 0 | 0 | 1 (2.2) |
| 1级 | n (%) | 0 | 0 | 1 (12.5) | 0 | 0 | 0 | 1 (2.2) |
| 2级 | n (%) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 3级 | n (%) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 4级 | n (%) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 5级 | n (%) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 异常感觉 | n (%) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 (9.1) | 1 (2.2) |
| 1级 | n (%) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 (9.1) | 1 (2.2) |
| 2级 | n (%) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 3级 | n (%) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 4级 | n (%) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 5级 | n (%) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 带状疱疹后神经痛 | n (%) | 0 | 0 | 1 (12.5) | 0 | 0 | 0 | 1 (2.2) |
| 1级 | n (%) | 0 | 0 | 1 (12.5) | 0 | 0 | 0 | 1 (2.2) |
| 2级 | n (%) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 3级 | n (%) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 4级 | n (%) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 5级 | n (%) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 痫性发作 | n (%) | 0 | 0 | 1 (12.5) | 0 | 0 | 0 | 1 (2.2) |
| 1级 | n (%) | 0 | 0 | 1 (12.5) | 0 | 0 | 0 | 1 (2.2) |
| 2级 | n (%) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 3级 | n (%) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 4级 | n (%) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 5级 | n (%) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 震颤 | n (%) | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 (11.1) | 0 | 1 (2.2) |
| 1级 | n (%) | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 (11.1) | 0 | 1 (2.2) |
| 2级 | n (%) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 3级 | n (%) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 4级 | n (%) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 5级 | n (%) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 面部歪扭 | n (%) | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 (11.1) | 0 | 1 (2.2) |
| 1级 | n (%) | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 (11.1) | 0 | 1 (2.2) |
| 2级 | n (%) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 3级 | n (%) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 4级 | n (%) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 5级 | n (%) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 味觉障碍 | n (%) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 (9.1) | 1 (2.2) |
| 1级 | n (%) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 (9.1) | 1 (2.2) |
| 2级 | n (%) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 3级 | n (%) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 4级 | n (%) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 5级 | n (%) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
|  | | | | | | | | |
| 全身性疾病及给药部位各种反应 | n (%) | 2 (100) | 5 (83.3) | 4 (50.0) | 6 (66.7) | 4 (44.4) | 3 (27.3) | 24 (53.3) |
| 1级 | n (%) | 1 (50.0) | 4 (66.7) | 2 (25.0) | 6 (66.7) | 4 (44.4) | 2 (18.2) | 19 (42.2) |
| 2级 | n (%) | 1 (50.0) | 1 (16.7) | 1 (12.5) | 0 | 0 | 1 (9.1) | 4 (8.9) |
| 3级 | n (%) | 0 | 0 | 1 (12.5) | 0 | 0 | 0 | 1 (2.2) |
| 4级 | n (%) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 5级 | n (%) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 非心源性胸痛 | n (%) | 1 (50.0) | 1 (16.7) | 2 (25.0) | 2 (22.2) | 2 (22.2) | 1 (9.1) | 9 (20.0) |
| 1级 | n (%) | 0 | 0 | 2 (25.0) | 2 (22.2) | 2 (22.2) | 1 (9.1) | 7 (15.6) |
| 2级 | n (%) | 1 (50.0) | 1 (16.7) | 0 | 0 | 0 | 0 | 2 (4.4) |
| 3级 | n (%) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 4级 | n (%) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 5级 | n (%) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 虚弱 | n (%) | 1 (50.0) | 2 (33.3) | 1 (12.5) | 1 (11.1) | 1 (11.1) | 1 (9.1) | 7 (15.6) |
| 1级 | n (%) | 1 (50.0) | 2 (33.3) | 1 (12.5) | 1 (11.1) | 1 (11.1) | 1 (9.1) | 7 (15.6) |
| 2级 | n (%) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 3级 | n (%) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 4级 | n (%) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 5级 | n (%) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 胸部不适 | n (%) | 0 | 0 | 1 (12.5) | 2 (22.2) | 2 (22.2) | 1 (9.1) | 6 (13.3) |
| 1级 | n (%) | 0 | 0 | 1 (12.5) | 2 (22.2) | 2 (22.2) | 1 (9.1) | 6 (13.3) |
| 2级 | n (%) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 3级 | n (%) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 4级 | n (%) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 5级 | n (%) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 外周水肿 | n (%) | 0 | 1 (16.7) | 0 | 2 (22.2) | 2 (22.2) | 0 | 5 (11.1) |
| 1级 | n (%) | 0 | 1 (16.7) | 0 | 2 (22.2) | 2 (22.2) | 0 | 5 (11.1) |
| 2级 | n (%) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 3级 | n (%) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 4级 | n (%) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 5级 | n (%) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 发热 | n (%) | 0 | 1 (16.7) | 2 (25.0) | 1 (11.1) | 1 (11.1) | 0 | 5 (11.1) |
| 1级 | n (%) | 0 | 1 (16.7) | 1 (12.5) | 1 (11.1) | 1 (11.1) | 0 | 4 (8.9) |
| 2级 | n (%) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 3级 | n (%) | 0 | 0 | 1 (12.5) | 0 | 0 | 0 | 1 (2.2) |
| 4级 | n (%) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 5级 | n (%) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 外周肿胀 | n (%) | 0 | 2 (33.3) | 0 | 2 (22.2) | 0 | 0 | 4 (8.9) |
| 1级 | n (%) | 0 | 2 (33.3) | 0 | 2 (22.2) | 0 | 0 | 4 (8.9) |
| 2级 | n (%) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 3级 | n (%) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 4级 | n (%) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 5级 | n (%) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 面肿 | n (%) | 0 | 0 | 1 (12.5) | 0 | 1 (11.1) | 1 (9.1) | 3 (6.7) |
| 1级 | n (%) | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 (11.1) | 1 (9.1) | 2 (4.4) |
| 2级 | n (%) | 0 | 0 | 1 (12.5) | 0 | 0 | 0 | 1 (2.2) |
| 3级 | n (%) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 4级 | n (%) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 5级 | n (%) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 胸痛 | n (%) | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 (11.1) | 1 (9.1) | 2 (4.4) |
| 1级 | n (%) | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 (11.1) | 1 (9.1) | 2 (4.4) |
| 2级 | n (%) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 3级 | n (%) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 4级 | n (%) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 5级 | n (%) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 疲劳 | n (%) | 0 | 1 (16.7) | 0 | 0 | 0 | 1 (9.1) | 2 (4.4) |
| 1级 | n (%) | 0 | 1 (16.7) | 0 | 0 | 0 | 1 (9.1) | 2 (4.4) |
| 2级 | n (%) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 3级 | n (%) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 4级 | n (%) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 5级 | n (%) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 寒战 | n (%) | 0 | 0 | 0 | 1 (11.1) | 0 | 0 | 1 (2.2) |
| 1级 | n (%) | 0 | 0 | 0 | 1 (11.1) | 0 | 0 | 1 (2.2) |
| 2级 | n (%) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 3级 | n (%) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 4级 | n (%) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 5级 | n (%) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 面部水肿 | n (%) | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 (11.1) | 0 | 1 (2.2) |
| 1级 | n (%) | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 (11.1) | 0 | 1 (2.2) |
| 2级 | n (%) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 3级 | n (%) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 4级 | n (%) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 5级 | n (%) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 步态障碍 | n (%) | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 (11.1) | 0 | 1 (2.2) |
| 1级 | n (%) | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 (11.1) | 0 | 1 (2.2) |
| 2级 | n (%) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 3级 | n (%) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 4级 | n (%) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 5级 | n (%) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 饥饿感 | n (%) | 0 | 0 | 1 (12.5) | 0 | 0 | 0 | 1 (2.2) |
| 1级 | n (%) | 0 | 0 | 1 (12.5) | 0 | 0 | 0 | 1 (2.2) |
| 2级 | n (%) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 3级 | n (%) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 4级 | n (%) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 5级 | n (%) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 难受 | n (%) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 (9.1) | 1 (2.2) |
| 1级 | n (%) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 2级 | n (%) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 (9.1) | 1 (2.2) |
| 3级 | n (%) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 4级 | n (%) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 5级 | n (%) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 疼痛 | n (%) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 (9.1) | 1 (2.2) |
| 1级 | n (%) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 (9.1) | 1 (2.2) |
| 2级 | n (%) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 3级 | n (%) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 4级 | n (%) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 5级 | n (%) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 局部水肿 | n (%) | 0 | 0 | 1 (12.5) | 0 | 0 | 0 | 1 (2.2) |
| 1级 | n (%) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 2级 | n (%) | 0 | 0 | 1 (12.5) | 0 | 0 | 0 | 1 (2.2) |
| 3级 | n (%) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 4级 | n (%) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 5级 | n (%) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 异物感 | n (%) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 (9.1) | 1 (2.2) |
| 1级 | n (%) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 (9.1) | 1 (2.2) |
| 2级 | n (%) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 3级 | n (%) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 4级 | n (%) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 5级 | n (%) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
|  | | | | | | | | |
| 感染及侵染类疾病 | n (%) | 0 | 5 (83.3) | 6 (75.0) | 4 (44.4) | 5 (55.6) | 4 (36.4) | 24 (53.3) |
| 1级 | n (%) | 0 | 3 (50.0) | 1 (12.5) | 2 (22.2) | 2 (22.2) | 0 | 8 (17.8) |
| 2级 | n (%) | 0 | 2 (33.3) | 5 (62.5) | 0 | 2 (22.2) | 4 (36.4) | 13 (28.9) |
| 3级 | n (%) | 0 | 0 | 0 | 2 (22.2) | 1 (11.1) | 0 | 3 (6.7) |
| 4级 | n (%) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 5级 | n (%) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 上呼吸道感染 | n (%) | 0 | 2 (33.3) | 2 (25.0) | 2 (22.2) | 3 (33.3) | 1 (9.1) | 10 (22.2) |
| 1级 | n (%) | 0 | 2 (33.3) | 2 (25.0) | 2 (22.2) | 3 (33.3) | 0 | 9 (20.0) |
| 2级 | n (%) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 (9.1) | 1 (2.2) |
| 3级 | n (%) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 4级 | n (%) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 5级 | n (%) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 尿路感染 | n (%) | 0 | 2 (33.3) | 2 (25.0) | 1 (11.1) | 2 (22.2) | 2 (18.2) | 9 (20.0) |
| 1级 | n (%) | 0 | 1 (16.7) | 1 (12.5) | 1 (11.1) | 0 | 2 (18.2) | 5 (11.1) |
| 2级 | n (%) | 0 | 1 (16.7) | 1 (12.5) | 0 | 2 (22.2) | 0 | 4 (8.9) |
| 3级 | n (%) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 4级 | n (%) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 5级 | n (%) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 感染性肺炎 | n (%) | 0 | 1 (16.7) | 2 (25.0) | 2 (22.2) | 1 (11.1) | 0 | 6 (13.3) |
| 1级 | n (%) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 2级 | n (%) | 0 | 1 (16.7) | 2 (25.0) | 1 (11.1) | 0 | 0 | 4 (8.9) |
| 3级 | n (%) | 0 | 0 | 0 | 1 (11.1) | 1 (11.1) | 0 | 2 (4.4) |
| 4级 | n (%) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 5级 | n (%) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 阑尾炎 | n (%) | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 (11.1) | 0 | 1 (2.2) |
| 1级 | n (%) | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 (11.1) | 0 | 1 (2.2) |
| 2级 | n (%) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 3级 | n (%) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 4级 | n (%) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 5级 | n (%) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 毛囊炎 | n (%) | 0 | 0 | 1 (12.5) | 0 | 0 | 0 | 1 (2.2) |
| 1级 | n (%) | 0 | 0 | 1 (12.5) | 0 | 0 | 0 | 1 (2.2) |
| 2级 | n (%) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 3级 | n (%) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 4级 | n (%) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 5级 | n (%) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 带状疱疹 | n (%) | 0 | 0 | 1 (12.5) | 0 | 0 | 0 | 1 (2.2) |
| 1级 | n (%) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 2级 | n (%) | 0 | 0 | 1 (12.5) | 0 | 0 | 0 | 1 (2.2) |
| 3级 | n (%) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 4级 | n (%) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 5级 | n (%) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 下呼吸道感染 | n (%) | 0 | 0 | 0 | 1 (11.1) | 0 | 0 | 1 (2.2) |
| 1级 | n (%) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 2级 | n (%) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 3级 | n (%) | 0 | 0 | 0 | 1 (11.1) | 0 | 0 | 1 (2.2) |
| 4级 | n (%) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 5级 | n (%) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 鼻咽炎 | n (%) | 0 | 0 | 1 (12.5) | 0 | 0 | 0 | 1 (2.2) |
| 1级 | n (%) | 0 | 0 | 1 (12.5) | 0 | 0 | 0 | 1 (2.2) |
| 2级 | n (%) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 3级 | n (%) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 4级 | n (%) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 5级 | n (%) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 甲沟炎 | n (%) | 0 | 0 | 0 | 1 (11.1) | 0 | 0 | 1 (2.2) |
| 1级 | n (%) | 0 | 0 | 0 | 1 (11.1) | 0 | 0 | 1 (2.2) |
| 2级 | n (%) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 3级 | n (%) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 4级 | n (%) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 5级 | n (%) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 盆腔炎 | n (%) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 (9.1) | 1 (2.2) |
| 1级 | n (%) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 (9.1) | 1 (2.2) |
| 2级 | n (%) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 3级 | n (%) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 4级 | n (%) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 5级 | n (%) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 牙周炎 | n (%) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 (9.1) | 1 (2.2) |
| 1级 | n (%) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 2级 | n (%) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 (9.1) | 1 (2.2) |
| 3级 | n (%) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 4级 | n (%) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 5级 | n (%) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 咽炎 | n (%) | 0 | 0 | 1 (12.5) | 0 | 0 | 0 | 1 (2.2) |
| 1级 | n (%) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 2级 | n (%) | 0 | 0 | 1 (12.5) | 0 | 0 | 0 | 1 (2.2) |
| 3级 | n (%) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 4级 | n (%) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 5级 | n (%) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 脓疱 | n (%) | 0 | 1 (16.7) | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 (2.2) |
| 1级 | n (%) | 0 | 1 (16.7) | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 (2.2) |
| 2级 | n (%) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 3级 | n (%) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 4级 | n (%) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 5级 | n (%) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 鼻窦炎 | n (%) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 (9.1) | 1 (2.2) |
| 1级 | n (%) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 2级 | n (%) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 (9.1) | 1 (2.2) |
| 3级 | n (%) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 4级 | n (%) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 5级 | n (%) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 结核病 | n (%) | 0 | 0 | 1 (12.5) | 0 | 0 | 0 | 1 (2.2) |
| 1级 | n (%) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 2级 | n (%) | 0 | 0 | 1 (12.5) | 0 | 0 | 0 | 1 (2.2) |
| 3级 | n (%) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 4级 | n (%) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 5级 | n (%) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 阴道感染 | n (%) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 (9.1) | 1 (2.2) |
| 1级 | n (%) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 2级 | n (%) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 (9.1) | 1 (2.2) |
| 3级 | n (%) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 4级 | n (%) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 5级 | n (%) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 脓痰 | n (%) | 0 | 0 | 1 (12.5) | 0 | 0 | 0 | 1 (2.2) |
| 1级 | n (%) | 0 | 0 | 1 (12.5) | 0 | 0 | 0 | 1 (2.2) |
| 2级 | n (%) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 3级 | n (%) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 4级 | n (%) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 5级 | n (%) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 癣菌感染 | n (%) | 0 | 1 (16.7) | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 (2.2) |
| 1级 | n (%) | 0 | 1 (16.7) | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 (2.2) |
| 2级 | n (%) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 3级 | n (%) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 4级 | n (%) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 5级 | n (%) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 足部真菌感染 | n (%) | 0 | 0 | 0 | 1 (11.1) | 0 | 0 | 1 (2.2) |
| 1级 | n (%) | 0 | 0 | 0 | 1 (11.1) | 0 | 0 | 1 (2.2) |
| 2级 | n (%) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 3级 | n (%) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 4级 | n (%) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 5级 | n (%) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| COVID-19 | n (%) | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 (11.1) | 0 | 1 (2.2) |
| 1级 | n (%) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 2级 | n (%) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 3级 | n (%) | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 (11.1) | 0 | 1 (2.2) |
| 4级 | n (%) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 5级 | n (%) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
|  | | | | | | | | |
| 肾脏及泌尿系统疾病 | n (%) | 0 | 2 (33.3) | 5 (62.5) | 4 (44.4) | 4 (44.4) | 8 (72.7) | 23 (51.1) |
| 1级 | n (%) | 0 | 2 (33.3) | 5 (62.5) | 3 (33.3) | 2 (22.2) | 4 (36.4) | 16 (35.6) |
| 2级 | n (%) | 0 | 0 | 0 | 1 (11.1) | 1 (11.1) | 4 (36.4) | 6 (13.3) |
| 3级 | n (%) | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 (11.1) | 0 | 1 (2.2) |
| 4级 | n (%) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 5级 | n (%) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 蛋白尿 | n (%) | 0 | 1 (16.7) | 4 (50.0) | 1 (11.1) | 3 (33.3) | 8 (72.7) | 17 (37.8) |
| 1级 | n (%) | 0 | 1 (16.7) | 4 (50.0) | 0 | 1 (11.1) | 4 (36.4) | 10 (22.2) |
| 2级 | n (%) | 0 | 0 | 0 | 1 (11.1) | 1 (11.1) | 4 (36.4) | 6 (13.3) |
| 3级 | n (%) | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 (11.1) | 0 | 1 (2.2) |
| 4级 | n (%) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 5级 | n (%) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 血尿症 | n (%) | 0 | 1 (16.7) | 1 (12.5) | 2 (22.2) | 0 | 5 (45.5) | 9 (20.0) |
| 1级 | n (%) | 0 | 1 (16.7) | 1 (12.5) | 2 (22.2) | 0 | 5 (45.5) | 9 (20.0) |
| 2级 | n (%) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 3级 | n (%) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 4级 | n (%) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 5级 | n (%) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 排尿困难 | n (%) | 0 | 0 | 0 | 1 (11.1) | 1 (11.1) | 0 | 2 (4.4) |
| 1级 | n (%) | 0 | 0 | 0 | 1 (11.1) | 1 (11.1) | 0 | 2 (4.4) |
| 2级 | n (%) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 3级 | n (%) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 4级 | n (%) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 5级 | n (%) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 排尿障碍 | n (%) | 0 | 0 | 0 | 1 (11.1) | 0 | 0 | 1 (2.2) |
| 1级 | n (%) | 0 | 0 | 0 | 1 (11.1) | 0 | 0 | 1 (2.2) |
| 2级 | n (%) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 3级 | n (%) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 4级 | n (%) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 5级 | n (%) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 尿急 | n (%) | 0 | 0 | 1 (12.5) | 0 | 0 | 0 | 1 (2.2) |
| 1级 | n (%) | 0 | 0 | 1 (12.5) | 0 | 0 | 0 | 1 (2.2) |
| 2级 | n (%) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 3级 | n (%) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 4级 | n (%) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 5级 | n (%) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 夜尿症 | n (%) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 (9.1) | 1 (2.2) |
| 1级 | n (%) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 (9.1) | 1 (2.2) |
| 2级 | n (%) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 3级 | n (%) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 4级 | n (%) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 5级 | n (%) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 肾疼痛 | n (%) | 0 | 0 | 0 | 1 (11.1) | 0 | 0 | 1 (2.2) |
| 1级 | n (%) | 0 | 0 | 0 | 1 (11.1) | 0 | 0 | 1 (2.2) |
| 2级 | n (%) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 3级 | n (%) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 4级 | n (%) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 5级 | n (%) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 尿潴留 | n (%) | 0 | 0 | 1 (12.5) | 0 | 0 | 0 | 1 (2.2) |
| 1级 | n (%) | 0 | 0 | 1 (12.5) | 0 | 0 | 0 | 1 (2.2) |
| 2级 | n (%) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 3级 | n (%) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 4级 | n (%) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 5级 | n (%) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 白细胞尿症 | n (%) | 0 | 1 (16.7) | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 (2.2) |
| 1级 | n (%) | 0 | 1 (16.7) | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 (2.2) |
| 2级 | n (%) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 3级 | n (%) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 4级 | n (%) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 5级 | n (%) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 肾扩张 | n (%) | 0 | 0 | 0 | 1 (11.1) | 0 | 0 | 1 (2.2) |
| 1级 | n (%) | 0 | 0 | 0 | 1 (11.1) | 0 | 0 | 1 (2.2) |
| 2级 | n (%) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 3级 | n (%) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 4级 | n (%) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 5级 | n (%) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 肾功能损害 | n (%) | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 (11.1) | 0 | 1 (2.2) |
| 1级 | n (%) | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 (11.1) | 0 | 1 (2.2) |
| 2级 | n (%) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 3级 | n (%) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 4级 | n (%) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 5级 | n (%) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 肾积水 | n (%) | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 (11.1) | 0 | 1 (2.2) |
| 1级 | n (%) | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 (11.1) | 0 | 1 (2.2) |
| 2级 | n (%) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 3级 | n (%) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 4级 | n (%) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 5级 | n (%) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
|  | | | | | | | | |
| 血液及淋巴系统疾病 | n (%) | 1 (50.0) | 4 (66.7) | 4 (50.0) | 4 (44.4) | 3 (33.3) | 6 (54.5) | 22 (48.9) |
| 1级 | n (%) | 1 (50.0) | 4 (66.7) | 2 (25.0) | 3 (33.3) | 3 (33.3) | 4 (36.4) | 17 (37.8) |
| 2级 | n (%) | 0 | 0 | 2 (25.0) | 1 (11.1) | 0 | 2 (18.2) | 5 (11.1) |
| 3级 | n (%) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 4级 | n (%) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 5级 | n (%) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 贫血 | n (%) | 1 (50.0) | 2 (33.3) | 4 (50.0) | 4 (44.4) | 3 (33.3) | 5 (45.5) | 19 (42.2) |
| 1级 | n (%) | 1 (50.0) | 2 (33.3) | 2 (25.0) | 3 (33.3) | 3 (33.3) | 3 (27.3) | 14 (31.1) |
| 2级 | n (%) | 0 | 0 | 2 (25.0) | 1 (11.1) | 0 | 2 (18.2) | 5 (11.1) |
| 3级 | n (%) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 4级 | n (%) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 5级 | n (%) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 白细胞减少症 | n (%) | 0 | 2 (33.3) | 0 | 0 | 0 | 0 | 2 (4.4) |
| 1级 | n (%) | 0 | 2 (33.3) | 0 | 0 | 0 | 0 | 2 (4.4) |
| 2级 | n (%) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 3级 | n (%) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 4级 | n (%) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 5级 | n (%) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 白细胞增多症 | n (%) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 (9.1) | 1 (2.2) |
| 1级 | n (%) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 (9.1) | 1 (2.2) |
| 2级 | n (%) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 3级 | n (%) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 4级 | n (%) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 5级 | n (%) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 中性粒细胞减少症 | n (%) | 0 | 1 (16.7) | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 (2.2) |
| 1级 | n (%) | 0 | 1 (16.7) | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 (2.2) |
| 2级 | n (%) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 3级 | n (%) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 4级 | n (%) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 5级 | n (%) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
|  | | | | | | | | |
| 呼吸系统、胸及纵隔疾病 | n (%) | 2 (100) | 2 (33.3) | 4 (50.0) | 6 (66.7) | 3 (33.3) | 4 (36.4) | 21 (46.7) |
| 1级 | n (%) | 0 | 2 (33.3) | 2 (25.0) | 3 (33.3) | 3 (33.3) | 3 (27.3) | 13 (28.9) |
| 2级 | n (%) | 2 (100) | 0 | 2 (25.0) | 3 (33.3) | 0 | 1 (9.1) | 8 (17.8) |
| 3级 | n (%) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 4级 | n (%) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 5级 | n (%) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 咳嗽 | n (%) | 1 (50.0) | 1 (16.7) | 2 (25.0) | 6 (66.7) | 3 (33.3) | 2 (18.2) | 15 (33.3) |
| 1级 | n (%) | 0 | 1 (16.7) | 0 | 5 (55.6) | 3 (33.3) | 1 (9.1) | 10 (22.2) |
| 2级 | n (%) | 1 (50.0) | 0 | 2 (25.0) | 1 (11.1) | 0 | 1 (9.1) | 5 (11.1) |
| 3级 | n (%) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 4级 | n (%) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 5级 | n (%) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 流涕 | n (%) | 0 | 2 (33.3) | 1 (12.5) | 3 (33.3) | 1 (11.1) | 1 (9.1) | 8 (17.8) |
| 1级 | n (%) | 0 | 2 (33.3) | 1 (12.5) | 3 (33.3) | 1 (11.1) | 1 (9.1) | 8 (17.8) |
| 2级 | n (%) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 3级 | n (%) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 4级 | n (%) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 5级 | n (%) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 咯血 | n (%) | 1 (50.0) | 0 | 1 (12.5) | 3 (33.3) | 1 (11.1) | 1 (9.1) | 7 (15.6) |
| 1级 | n (%) | 1 (50.0) | 0 | 1 (12.5) | 2 (22.2) | 1 (11.1) | 1 (9.1) | 6 (13.3) |
| 2级 | n (%) | 0 | 0 | 0 | 1 (11.1) | 0 | 0 | 1 (2.2) |
| 3级 | n (%) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 4级 | n (%) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 5级 | n (%) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 咳痰 | n (%) | 0 | 2 (33.3) | 2 (25.0) | 1 (11.1) | 1 (11.1) | 1 (9.1) | 7 (15.6) |
| 1级 | n (%) | 0 | 2 (33.3) | 2 (25.0) | 1 (11.1) | 1 (11.1) | 1 (9.1) | 7 (15.6) |
| 2级 | n (%) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 3级 | n (%) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 4级 | n (%) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 5级 | n (%) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 呼吸困难 | n (%) | 1 (50.0) | 1 (16.7) | 0 | 3 (33.3) | 0 | 1 (9.1) | 6 (13.3) |
| 1级 | n (%) | 0 | 1 (16.7) | 0 | 2 (22.2) | 0 | 1 (9.1) | 4 (8.9) |
| 2级 | n (%) | 1 (50.0) | 0 | 0 | 1 (11.1) | 0 | 0 | 2 (4.4) |
| 3级 | n (%) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 4级 | n (%) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 5级 | n (%) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 口咽疼痛 | n (%) | 0 | 1 (16.7) | 0 | 1 (11.1) | 0 | 2 (18.2) | 4 (8.9) |
| 1级 | n (%) | 0 | 1 (16.7) | 0 | 1 (11.1) | 0 | 2 (18.2) | 4 (8.9) |
| 2级 | n (%) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 3级 | n (%) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 4级 | n (%) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 5级 | n (%) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 发声困难 | n (%) | 0 | 0 | 0 | 1 (11.1) | 1 (11.1) | 1 (9.1) | 3 (6.7) |
| 1级 | n (%) | 0 | 0 | 0 | 1 (11.1) | 1 (11.1) | 1 (9.1) | 3 (6.7) |
| 2级 | n (%) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 3级 | n (%) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 4级 | n (%) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 5级 | n (%) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 口咽不适感 | n (%) | 0 | 1 (16.7) | 0 | 2 (22.2) | 0 | 0 | 3 (6.7) |
| 1级 | n (%) | 0 | 1 (16.7) | 0 | 2 (22.2) | 0 | 0 | 3 (6.7) |
| 2级 | n (%) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 3级 | n (%) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 4级 | n (%) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 5级 | n (%) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 咽干 | n (%) | 0 | 1 (16.7) | 0 | 1 (11.1) | 0 | 0 | 2 (4.4) |
| 1级 | n (%) | 0 | 1 (16.7) | 0 | 1 (11.1) | 0 | 0 | 2 (4.4) |
| 2级 | n (%) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 3级 | n (%) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 4级 | n (%) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 5级 | n (%) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 胸腔积液 | n (%) | 1 (50.0) | 0 | 0 | 1 (11.1) | 0 | 0 | 2 (4.4) |
| 1级 | n (%) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 2级 | n (%) | 1 (50.0) | 0 | 0 | 1 (11.1) | 0 | 0 | 2 (4.4) |
| 3级 | n (%) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 4级 | n (%) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 5级 | n (%) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 呃逆 | n (%) | 0 | 0 | 1 (12.5) | 0 | 0 | 0 | 1 (2.2) |
| 1级 | n (%) | 0 | 0 | 1 (12.5) | 0 | 0 | 0 | 1 (2.2) |
| 2级 | n (%) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 3级 | n (%) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 4级 | n (%) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 5级 | n (%) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 鼻充血 | n (%) | 0 | 0 | 1 (12.5) | 0 | 0 | 0 | 1 (2.2) |
| 1级 | n (%) | 0 | 0 | 1 (12.5) | 0 | 0 | 0 | 1 (2.2) |
| 2级 | n (%) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 3级 | n (%) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 4级 | n (%) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 5级 | n (%) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 肺栓塞 | n (%) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 (9.1) | 1 (2.2) |
| 1级 | n (%) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 (9.1) | 1 (2.2) |
| 2级 | n (%) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 3级 | n (%) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 4级 | n (%) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 5级 | n (%) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 呼吸系统疾病 | n (%) | 0 | 0 | 0 | 1 (11.1) | 0 | 0 | 1 (2.2) |
| 1级 | n (%) | 0 | 0 | 0 | 1 (11.1) | 0 | 0 | 1 (2.2) |
| 2级 | n (%) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 3级 | n (%) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 4级 | n (%) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 5级 | n (%) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 咽喉刺激 | n (%) | 0 | 1 (16.7) | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 (2.2) |
| 1级 | n (%) | 0 | 1 (16.7) | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 (2.2) |
| 2级 | n (%) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 3级 | n (%) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 4级 | n (%) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 5级 | n (%) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 阻塞性气道疾病 | n (%) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 (9.1) | 1 (2.2) |
| 1级 | n (%) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 (9.1) | 1 (2.2) |
| 2级 | n (%) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 3级 | n (%) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 4级 | n (%) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 5级 | n (%) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 肺疼痛 | n (%) | 0 | 0 | 1 (12.5) | 0 | 0 | 0 | 1 (2.2) |
| 1级 | n (%) | 0 | 0 | 1 (12.5) | 0 | 0 | 0 | 1 (2.2) |
| 2级 | n (%) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 3级 | n (%) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 4级 | n (%) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 5级 | n (%) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
|  | | | | | | | | |
| 血管与淋巴管类疾病 | n (%) | 1 (50.0) | 1 (16.7) | 2 (25.0) | 5 (55.6) | 5 (55.6) | 2 (18.2) | 16 (35.6) |
| 1级 | n (%) | 1 (50.0) | 0 | 1 (12.5) | 2 (22.2) | 3 (33.3) | 1 (9.1) | 8 (17.8) |
| 2级 | n (%) | 0 | 1 (16.7) | 0 | 2 (22.2) | 2 (22.2) | 1 (9.1) | 6 (13.3) |
| 3级 | n (%) | 0 | 0 | 1 (12.5) | 1 (11.1) | 0 | 0 | 2 (4.4) |
| 4级 | n (%) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 5级 | n (%) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 高血压 | n (%) | 1 (50.0) | 1 (16.7) | 2 (25.0) | 5 (55.6) | 4 (44.4) | 2 (18.2) | 15 (33.3) |
| 1级 | n (%) | 1 (50.0) | 0 | 1 (12.5) | 2 (22.2) | 2 (22.2) | 1 (9.1) | 7 (15.6) |
| 2级 | n (%) | 0 | 1 (16.7) | 0 | 2 (22.2) | 2 (22.2) | 1 (9.1) | 6 (13.3) |
| 3级 | n (%) | 0 | 0 | 1 (12.5) | 1 (11.1) | 0 | 0 | 2 (4.4) |
| 4级 | n (%) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 5级 | n (%) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 静脉炎 | n (%) | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 (11.1) | 0 | 1 (2.2) |
| 1级 | n (%) | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 (11.1) | 0 | 1 (2.2) |
| 2级 | n (%) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 3级 | n (%) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 4级 | n (%) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 5级 | n (%) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
|  | | | | | | | | |
| 各种肌肉骨骼及结缔组织疾病 | n (%) | 2 (100) | 2 (33.3) | 1 (12.5) | 4 (44.4) | 2 (22.2) | 4 (36.4) | 15 (33.3) |
| 1级 | n (%) | 2 (100) | 2 (33.3) | 1 (12.5) | 3 (33.3) | 1 (11.1) | 3 (27.3) | 12 (26.7) |
| 2级 | n (%) | 0 | 0 | 0 | 1 (11.1) | 0 | 1 (9.1) | 2 (4.4) |
| 3级 | n (%) | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 (11.1) | 0 | 1 (2.2) |
| 4级 | n (%) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 5级 | n (%) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 背痛 | n (%) | 1 (50.0) | 1 (16.7) | 1 (12.5) | 3 (33.3) | 1 (11.1) | 3 (27.3) | 10 (22.2) |
| 1级 | n (%) | 1 (50.0) | 1 (16.7) | 1 (12.5) | 2 (22.2) | 1 (11.1) | 3 (27.3) | 9 (20.0) |
| 2级 | n (%) | 0 | 0 | 0 | 1 (11.1) | 0 | 0 | 1 (2.2) |
| 3级 | n (%) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 4级 | n (%) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 5级 | n (%) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 关节痛 | n (%) | 1 (50.0) | 1 (16.7) | 1 (12.5) | 1 (11.1) | 1 (11.1) | 1 (9.1) | 6 (13.3) |
| 1级 | n (%) | 1 (50.0) | 1 (16.7) | 1 (12.5) | 1 (11.1) | 1 (11.1) | 1 (9.1) | 6 (13.3) |
| 2级 | n (%) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 3级 | n (%) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 4级 | n (%) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 5级 | n (%) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 肢体疼痛 | n (%) | 1 (50.0) | 2 (33.3) | 0 | 1 (11.1) | 1 (11.1) | 1 (9.1) | 6 (13.3) |
| 1级 | n (%) | 1 (50.0) | 2 (33.3) | 0 | 1 (11.1) | 0 | 0 | 4 (8.9) |
| 2级 | n (%) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 (9.1) | 1 (2.2) |
| 3级 | n (%) | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 (11.1) | 0 | 1 (2.2) |
| 4级 | n (%) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 5级 | n (%) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 肌痛 | n (%) | 0 | 0 | 0 | 1 (11.1) | 0 | 2 (18.2) | 3 (6.7) |
| 1级 | n (%) | 0 | 0 | 0 | 1 (11.1) | 0 | 2 (18.2) | 3 (6.7) |
| 2级 | n (%) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 3级 | n (%) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 4级 | n (%) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 5级 | n (%) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 颈痛 | n (%) | 0 | 0 | 0 | 1 (11.1) | 0 | 2 (18.2) | 3 (6.7) |
| 1级 | n (%) | 0 | 0 | 0 | 1 (11.1) | 0 | 2 (18.2) | 3 (6.7) |
| 2级 | n (%) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 3级 | n (%) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 4级 | n (%) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 5级 | n (%) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 肌痉挛 | n (%) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 2 (18.2) | 2 (4.4) |
| 1级 | n (%) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 2 (18.2) | 2 (4.4) |
| 2级 | n (%) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 3级 | n (%) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 4级 | n (%) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 5级 | n (%) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 肌无力 | n (%) | 0 | 1 (16.7) | 0 | 0 | 0 | 1 (9.1) | 2 (4.4) |
| 1级 | n (%) | 0 | 1 (16.7) | 0 | 0 | 0 | 1 (9.1) | 2 (4.4) |
| 2级 | n (%) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 3级 | n (%) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 4级 | n (%) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 5级 | n (%) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 胸部肌肉骨骼疼痛 | n (%) | 0 | 0 | 0 | 1 (11.1) | 1 (11.1) | 0 | 2 (4.4) |
| 1级 | n (%) | 0 | 0 | 0 | 1 (11.1) | 1 (11.1) | 0 | 2 (4.4) |
| 2级 | n (%) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 3级 | n (%) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 4级 | n (%) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 5级 | n (%) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 关节积血 | n (%) | 0 | 0 | 0 | 1 (11.1) | 0 | 0 | 1 (2.2) |
| 1级 | n (%) | 0 | 0 | 0 | 1 (11.1) | 0 | 0 | 1 (2.2) |
| 2级 | n (%) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 3级 | n (%) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 4级 | n (%) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 5级 | n (%) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 肌肉抽搐 | n (%) | 0 | 0 | 0 | 1 (11.1) | 0 | 0 | 1 (2.2) |
| 1级 | n (%) | 0 | 0 | 0 | 1 (11.1) | 0 | 0 | 1 (2.2) |
| 2级 | n (%) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 3级 | n (%) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 4级 | n (%) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 5级 | n (%) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 颌骨疼痛 | n (%) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 (9.1) | 1 (2.2) |
| 1级 | n (%) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 (9.1) | 1 (2.2) |
| 2级 | n (%) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 3级 | n (%) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 4级 | n (%) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 5级 | n (%) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 脊柱疼痛 | n (%) | 0 | 0 | 0 | 1 (11.1) | 0 | 0 | 1 (2.2) |
| 1级 | n (%) | 0 | 0 | 0 | 1 (11.1) | 0 | 0 | 1 (2.2) |
| 2级 | n (%) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 3级 | n (%) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 4级 | n (%) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 5级 | n (%) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 软组织肿胀 | n (%) | 1 (50.0) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 (2.2) |
| 1级 | n (%) | 1 (50.0) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 (2.2) |
| 2级 | n (%) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 3级 | n (%) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 4级 | n (%) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 5级 | n (%) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
|  | | | | | | | | |
| 皮肤及皮下组织类疾病 | n (%) | 2 (100) | 3 (50.0) | 2 (25.0) | 4 (44.4) | 2 (22.2) | 2 (18.2) | 15 (33.3) |
| 1级 | n (%) | 2 (100) | 2 (33.3) | 1 (12.5) | 4 (44.4) | 2 (22.2) | 2 (18.2) | 13 (28.9) |
| 2级 | n (%) | 0 | 0 | 1 (12.5) | 0 | 0 | 0 | 1 (2.2) |
| 3级 | n (%) | 0 | 1 (16.7) | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 (2.2) |
| 4级 | n (%) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 5级 | n (%) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 皮疹 | n (%) | 0 | 2 (33.3) | 2 (25.0) | 0 | 1 (11.1) | 1 (9.1) | 6 (13.3) |
| 1级 | n (%) | 0 | 1 (16.7) | 1 (12.5) | 0 | 1 (11.1) | 1 (9.1) | 4 (8.9) |
| 2级 | n (%) | 0 | 0 | 1 (12.5) | 0 | 0 | 0 | 1 (2.2) |
| 3级 | n (%) | 0 | 1 (16.7) | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 (2.2) |
| 4级 | n (%) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 5级 | n (%) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 多汗 | n (%) | 2 (100) | 0 | 0 | 1 (11.1) | 1 (11.1) | 0 | 4 (8.9) |
| 1级 | n (%) | 2 (100) | 0 | 0 | 1 (11.1) | 1 (11.1) | 0 | 4 (8.9) |
| 2级 | n (%) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 3级 | n (%) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 4级 | n (%) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 5级 | n (%) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 瘙痒 | n (%) | 0 | 1 (16.7) | 1 (12.5) | 1 (11.1) | 0 | 1 (9.1) | 4 (8.9) |
| 1级 | n (%) | 0 | 1 (16.7) | 0 | 1 (11.1) | 0 | 1 (9.1) | 3 (6.7) |
| 2级 | n (%) | 0 | 0 | 1 (12.5) | 0 | 0 | 0 | 1 (2.2) |
| 3级 | n (%) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 4级 | n (%) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 5级 | n (%) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 药疹 | n (%) | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 (11.1) | 1 (9.1) | 2 (4.4) |
| 1级 | n (%) | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 (11.1) | 1 (9.1) | 2 (4.4) |
| 2级 | n (%) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 3级 | n (%) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 4级 | n (%) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 5级 | n (%) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 皮炎 | n (%) | 0 | 0 | 0 | 1 (11.1) | 0 | 0 | 1 (2.2) |
| 1级 | n (%) | 0 | 0 | 0 | 1 (11.1) | 0 | 0 | 1 (2.2) |
| 2级 | n (%) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 3级 | n (%) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 4级 | n (%) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 5级 | n (%) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 皮肤干燥 | n (%) | 0 | 1 (16.7) | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 (2.2) |
| 1级 | n (%) | 0 | 1 (16.7) | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 (2.2) |
| 2级 | n (%) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 3级 | n (%) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 4级 | n (%) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 5级 | n (%) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 瘀斑 | n (%) | 0 | 1 (16.7) | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 (2.2) |
| 1级 | n (%) | 0 | 1 (16.7) | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 (2.2) |
| 2级 | n (%) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 3级 | n (%) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 4级 | n (%) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 5级 | n (%) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 银屑病 | n (%) | 0 | 1 (16.7) | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 (2.2) |
| 1级 | n (%) | 0 | 1 (16.7) | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 (2.2) |
| 2级 | n (%) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 3级 | n (%) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 4级 | n (%) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 5级 | n (%) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 红斑性发疹 | n (%) | 0 | 0 | 0 | 1 (11.1) | 0 | 0 | 1 (2.2) |
| 1级 | n (%) | 0 | 0 | 0 | 1 (11.1) | 0 | 0 | 1 (2.2) |
| 2级 | n (%) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 3级 | n (%) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 4级 | n (%) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 5级 | n (%) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 丘疹样皮疹 | n (%) | 0 | 0 | 0 | 1 (11.1) | 0 | 0 | 1 (2.2) |
| 1级 | n (%) | 0 | 0 | 0 | 1 (11.1) | 0 | 0 | 1 (2.2) |
| 2级 | n (%) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 3级 | n (%) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 4级 | n (%) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 5级 | n (%) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 皮肤剥脱 | n (%) | 0 | 0 | 0 | 1 (11.1) | 0 | 0 | 1 (2.2) |
| 1级 | n (%) | 0 | 0 | 0 | 1 (11.1) | 0 | 0 | 1 (2.2) |
| 2级 | n (%) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 3级 | n (%) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 4级 | n (%) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 5级 | n (%) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
|  | | | | | | | | |
| 眼器官疾病 | n (%) | 0 | 2 (33.3) | 0 | 2 (22.2) | 1 (11.1) | 2 (18.2) | 7 (15.6) |
| 1级 | n (%) | 0 | 2 (33.3) | 0 | 2 (22.2) | 1 (11.1) | 2 (18.2) | 7 (15.6) |
| 2级 | n (%) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 3级 | n (%) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 4级 | n (%) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 5级 | n (%) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 视物模糊 | n (%) | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 (11.1) | 2 (18.2) | 3 (6.7) |
| 1级 | n (%) | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 (11.1) | 2 (18.2) | 3 (6.7) |
| 2级 | n (%) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 3级 | n (%) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 4级 | n (%) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 5级 | n (%) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 视力疲劳 | n (%) | 0 | 1 (16.7) | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 (2.2) |
| 1级 | n (%) | 0 | 1 (16.7) | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 (2.2) |
| 2级 | n (%) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 3级 | n (%) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 4级 | n (%) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 5级 | n (%) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 白内障 | n (%) | 0 | 0 | 0 | 1 (11.1) | 0 | 0 | 1 (2.2) |
| 1级 | n (%) | 0 | 0 | 0 | 1 (11.1) | 0 | 0 | 1 (2.2) |
| 2级 | n (%) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 3级 | n (%) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 4级 | n (%) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 5级 | n (%) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 结膜出血 | n (%) | 0 | 1 (16.7) | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 (2.2) |
| 1级 | n (%) | 0 | 1 (16.7) | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 (2.2) |
| 2级 | n (%) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 3级 | n (%) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 4级 | n (%) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 5级 | n (%) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 眼痛 | n (%) | 0 | 0 | 0 | 1 (11.1) | 0 | 0 | 1 (2.2) |
| 1级 | n (%) | 0 | 0 | 0 | 1 (11.1) | 0 | 0 | 1 (2.2) |
| 2级 | n (%) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 3级 | n (%) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 4级 | n (%) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 5级 | n (%) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 流泪增加 | n (%) | 0 | 1 (16.7) | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 (2.2) |
| 1级 | n (%) | 0 | 1 (16.7) | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 (2.2) |
| 2级 | n (%) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 3级 | n (%) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 4级 | n (%) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 5级 | n (%) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 翼状胬肉 | n (%) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 (9.1) | 1 (2.2) |
| 1级 | n (%) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 (9.1) | 1 (2.2) |
| 2级 | n (%) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 3级 | n (%) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 4级 | n (%) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 5级 | n (%) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 屈光障碍 | n (%) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 (9.1) | 1 (2.2) |
| 1级 | n (%) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 (9.1) | 1 (2.2) |
| 2级 | n (%) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 3级 | n (%) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 4级 | n (%) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 5级 | n (%) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
|  | | | | | | | | |
| 精神病类 | n (%) | 1 (50.0) | 0 | 1 (12.5) | 3 (33.3) | 1 (11.1) | 1 (9.1) | 7 (15.6) |
| 1级 | n (%) | 1 (50.0) | 0 | 1 (12.5) | 3 (33.3) | 1 (11.1) | 0 | 6 (13.3) |
| 2级 | n (%) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 (9.1) | 1 (2.2) |
| 3级 | n (%) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 4级 | n (%) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 5级 | n (%) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 失眠 | n (%) | 1 (50.0) | 0 | 1 (12.5) | 2 (22.2) | 1 (11.1) | 1 (9.1) | 6 (13.3) |
| 1级 | n (%) | 1 (50.0) | 0 | 1 (12.5) | 2 (22.2) | 1 (11.1) | 0 | 5 (11.1) |
| 2级 | n (%) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 (9.1) | 1 (2.2) |
| 3级 | n (%) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 4级 | n (%) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 5级 | n (%) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 抽动 | n (%) | 0 | 0 | 0 | 1 (11.1) | 0 | 1 (9.1) | 2 (4.4) |
| 1级 | n (%) | 0 | 0 | 0 | 1 (11.1) | 0 | 1 (9.1) | 2 (4.4) |
| 2级 | n (%) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 3级 | n (%) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 4级 | n (%) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 5级 | n (%) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 焦虑 | n (%) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 (9.1) | 1 (2.2) |
| 1级 | n (%) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 2级 | n (%) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 (9.1) | 1 (2.2) |
| 3级 | n (%) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 4级 | n (%) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 5级 | n (%) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
|  | | | | | | | | |
| 耳及迷路类疾病 | n (%) | 0 | 0 | 1 (12.5) | 2 (22.2) | 1 (11.1) | 2 (18.2) | 6 (13.3) |
| 1级 | n (%) | 0 | 0 | 1 (12.5) | 2 (22.2) | 1 (11.1) | 2 (18.2) | 6 (13.3) |
| 2级 | n (%) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 3级 | n (%) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 4级 | n (%) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 5级 | n (%) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 耳鸣 | n (%) | 0 | 0 | 0 | 2 (22.2) | 1 (11.1) | 2 (18.2) | 5 (11.1) |
| 1级 | n (%) | 0 | 0 | 0 | 2 (22.2) | 1 (11.1) | 2 (18.2) | 5 (11.1) |
| 2级 | n (%) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 3级 | n (%) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 4级 | n (%) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 5级 | n (%) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 晕动病 | n (%) | 0 | 0 | 1 (12.5) | 0 | 0 | 0 | 1 (2.2) |
| 1级 | n (%) | 0 | 0 | 1 (12.5) | 0 | 0 | 0 | 1 (2.2) |
| 2级 | n (%) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 3级 | n (%) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 4级 | n (%) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 5级 | n (%) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
|  | | | | | | | | |
| 各类损伤、中毒及操作并发症 | n (%) | 0 | 1 (16.7) | 0 | 0 | 2 (22.2) | 1 (9.1) | 4 (8.9) |
| 1级 | n (%) | 0 | 1 (16.7) | 0 | 0 | 1 (11.1) | 0 | 2 (4.4) |
| 2级 | n (%) | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 (11.1) | 1 (9.1) | 2 (4.4) |
| 3级 | n (%) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 4级 | n (%) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 5级 | n (%) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 骨折 | n (%) | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 (11.1) | 0 | 1 (2.2) |
| 1级 | n (%) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 2级 | n (%) | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 (11.1) | 0 | 1 (2.2) |
| 3级 | n (%) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 4级 | n (%) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 5级 | n (%) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 软组织损伤 | n (%) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 (9.1) | 1 (2.2) |
| 1级 | n (%) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 2级 | n (%) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 (9.1) | 1 (2.2) |
| 3级 | n (%) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 4级 | n (%) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 5级 | n (%) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 挫伤 | n (%) | 0 | 1 (16.7) | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 (2.2) |
| 1级 | n (%) | 0 | 1 (16.7) | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 (2.2) |
| 2级 | n (%) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 3级 | n (%) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 4级 | n (%) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 5级 | n (%) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 切口位置疼痛 | n (%) | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 (11.1) | 0 | 1 (2.2) |
| 1级 | n (%) | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 (11.1) | 0 | 1 (2.2) |
| 2级 | n (%) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 3级 | n (%) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 4级 | n (%) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 5级 | n (%) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
|  | | | | | | | | |
| 肝胆系统疾病 | n (%) | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 (11.1) | 1 (9.1) | 2 (4.4) |
| 1级 | n (%) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 2级 | n (%) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 3级 | n (%) | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 (11.1) | 0 | 1 (2.2) |
| 4级 | n (%) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 (9.1) | 1 (2.2) |
| 5级 | n (%) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 肝功能异常 | n (%) | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 (11.1) | 1 (9.1) | 2 (4.4) |
| 1级 | n (%) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 2级 | n (%) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 3级 | n (%) | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 (11.1) | 0 | 1 (2.2) |
| 4级 | n (%) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 (9.1) | 1 (2.2) |
| 5级 | n (%) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
|  | | | | | | | | |
| 生殖系统及乳腺疾病 | n (%) | 0 | 0 | 0 | 1 (11.1) | 0 | 1 (9.1) | 2 (4.4) |
| 1级 | n (%) | 0 | 0 | 0 | 1 (11.1) | 0 | 1 (9.1) | 2 (4.4) |
| 2级 | n (%) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 3级 | n (%) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 4级 | n (%) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 5级 | n (%) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 绝经期症状 | n (%) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 (9.1) | 1 (2.2) |
| 1级 | n (%) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 (9.1) | 1 (2.2) |
| 2级 | n (%) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 3级 | n (%) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 4级 | n (%) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 5级 | n (%) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 盆腔疼痛 | n (%) | 0 | 0 | 0 | 1 (11.1) | 0 | 0 | 1 (2.2) |
| 1级 | n (%) | 0 | 0 | 0 | 1 (11.1) | 0 | 0 | 1 (2.2) |
| 2级 | n (%) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 3级 | n (%) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 4级 | n (%) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 5级 | n (%) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 生殖器瘙痒 | n (%) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 (9.1) | 1 (2.2) |
| 1级 | n (%) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 (9.1) | 1 (2.2) |
| 2级 | n (%) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 3级 | n (%) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 4级 | n (%) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 5级 | n (%) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 盆腔积液 | n (%) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 (9.1) | 1 (2.2) |
| 1级 | n (%) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 (9.1) | 1 (2.2) |
| 2级 | n (%) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 3级 | n (%) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 4级 | n (%) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 5级 | n (%) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
|  | | | | | | | | |
| 内分泌系统疾病 | n (%) | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 (11.1) | 0 | 1 (2.2) |
| 1级 | n (%) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 2级 | n (%) | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 (11.1) | 0 | 1 (2.2) |
| 3级 | n (%) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 4级 | n (%) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 5级 | n (%) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 甲状旁腺功能减退症 | n (%) | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 (11.1) | 0 | 1 (2.2) |
| 1级 | n (%) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 2级 | n (%) | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 (11.1) | 0 | 1 (2.2) |
| 3级 | n (%) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 4级 | n (%) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 5级 | n (%) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
|  | | | | | | | | |
| 免疫系统疾病 | n (%) | 0 | 0 | 0 | 1 (11.1) | 0 | 0 | 1 (2.2) |
| 1级 | n (%) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 2级 | n (%) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 3级 | n (%) | 0 | 0 | 0 | 1 (11.1) | 0 | 0 | 1 (2.2) |
| 4级 | n (%) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 5级 | n (%) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 过敏性休克 | n (%) | 0 | 0 | 0 | 1 (11.1) | 0 | 0 | 1 (2.2) |
| 1级 | n (%) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 2级 | n (%) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 3级 | n (%) | 0 | 0 | 0 | 1 (11.1) | 0 | 0 | 1 (2.2) |
| 4级 | n (%) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 5级 | n (%) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
|  | | | | | | | | |
| 良性、恶性及性质不明的肿瘤（包括囊状和息肉状） | n (%) | 0 | 0 | 1 (12.5) | 0 | 0 | 0 | 1 (2.2) |
| 1级 | n (%) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 2级 | n (%) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 3级 | n (%) | 0 | 0 | 1 (12.5) | 0 | 0 | 0 | 1 (2.2) |
| 4级 | n (%) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 5级 | n (%) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| B 细胞淋巴瘤 | n (%) | 0 | 0 | 1 (12.5) | 0 | 0 | 0 | 1 (2.2) |
| 1级 | n (%) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 2级 | n (%) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 3级 | n (%) | 0 | 0 | 1 (12.5) | 0 | 0 | 0 | 1 (2.2) |
| 4级 | n (%) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 5级 | n (%) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
|  | | | | | | | | |
|  | | | | | | | | |
| 来源：列表16.2.7.2 MedDRA = 监管活动医学词典，使用MedDRA 26.1版编码不良事件。 CTCAE= 不良事件通用术语标准 版本4.03或更高版本。 治疗期间不良事件（TEAE）指自首次试验用药到最后一次用药后30天内发生的不良事件，和末次给药后30天后判断与试验药物相关的AE。 如果受试者在一个系统器官分类或首选术语下发生的不良事件超过一起，则该受试者在该系统器官分类或该首选术语下按最大严重程度仅计数一次。如果TEAE严重程度信息缺失，则归类为3级，并进行相应分析。 | | | | | | | | |

| 系统器官分类  首选术语 | 统计量 | 20mg (N=2) | 40mg (N=6) | 80mg (N=8) | 120mg (N=9) | 160mg (N=9) | 210mg (N=11) | 总计 (N=45) |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| 任何与研究药物相关的严重的TEAEs | n (%) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 (9.1) | 1 (2.2) |
|  | | | | | | | | |
| 各类检查 | n (%) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 (9.1) | 1 (2.2) |
| 天门冬氨酸氨基转移酶升高 | n (%) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 (9.1) | 1 (2.2) |
|  | | | | | | | | |
| 代谢及营养类疾病 | n (%) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 (9.1) | 1 (2.2) |
| 糖尿病酮症 | n (%) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 (9.1) | 1 (2.2) |
|  | | | | | | | | |
|  | | | | | | | | |
| 来源：列表16.2.7.4 按照总计列中系统器官分类和各系统器官分类下首选术语发生频率降序排列。 MedDRA = 监管活动医学词典，使用MedDRA 26.1版编码不良事件。 CTCAE= 不良事件通用术语标准 版本4.03或更高版本。 治疗期间不良事件（TEAE）指自首次试验用药到最后一次用药后30天内发生的不良事件，和末次给药后30天后判断与试验药物相关的AE。 由于每例受试者可能发生超过1次不良事件，因此每列中的受试者例数不能相加。对于多次发生不良事件的受试者，在每个系统器官分类和首选术语下最多计数一次。仅计算每例受试者每个系统器官分类和首选术语中最严重的事件。 与研究药物相关定义为与研究药物的关系为肯定相关、很可能相关、可能相关以及相关性缺失的不良事件。 | | | | | | | | |

11.2.2.2 不良事件与研究药物的关系

**11.2.2.2.1 由于TEAE发生剂量暂停**

安全性分析集的45例受试者中，有19例（42.2%）受试者由于TEAE发生剂量暂停，按首选语列出的TEAE包括蛋白尿13.3%（6例），血葡萄糖升高6.7%（3例），糖尿病4.4%（2例），高血糖症4.4%（2例），高甘油三酯血症4.4%（2例），中性粒细胞计数降低4.4%（2例），呕吐4.4%（2例），体重降低4.4%（2例），天门冬氨酸氨基转移酶升高2.2%（1例），B细胞淋巴瘤2.2%（1例），血甘油三酯升高2.2%（1例），慢性胃炎2.2%（1例），心电图QT间期延长2.2%（1例），肝功能异常2.2%（1例），高钾血症2.2%（1例），高血压2.2%（1例），高尿酸血症2.2%（1例），低钾血症2.2%（1例），下呼吸道感染2.2%（1例），恶心2.2%（1例），感染性肺炎4.4%（2例），尿蛋白2.2%（1例）。结果详见表14.3.2.19.1和列表16.2.7.6。

各剂量组因TEAE暂停用药的发生率分别：20mg剂量组0未发生因TEAE暂停用药，40mg剂量组2例（33.3%），80mg剂量组3例（37.5%），120mg剂量组4例（44.4%），160mg剂量组3例（33.3%）和210mg剂量组7例（63.6%）。

**11.2.2.2.3** 由于**TEAE导致终止治疗**

安全性分析集的45例受试者中，有3例（6.7%）受试者由于TEAE导致治疗终止，按首选语列出的TEAE包括天门冬氨酸氨基转移酶升高1例（2.2%），血葡萄糖升高1例（2.2%），肝功能异常1例（2.2%）和蛋白尿1例（2.2%）。各剂量组因TEAE导致药物终止的发生率为：160mg组1组（11.1%），210mg组2组（18.2%），其他剂量组未发生因TEAE导致药物终止。具体信息见章节11.3.1.3，表14.3.2.20和列表16.2.7.3。

11.2.2.3 与研究药物相关的不良事件

18例受试者因不良事件导致暂停给药，其中14例受试者发生的TEAE与研究药物可能或肯定相关，3例受试者由于TEAE导致治疗终止，这些TEAE均与研究药物可能或肯定相关。以下为这3例受试者详细描述：

160mg组受试者10011020受试者反复发生蛋白尿，最高级别3级，由于蛋白尿是同类药常见不良反应之一，结合肾内科会诊，研究者评估与研究药物很可能相关，慎重起见终止研究用药。

210mg组受试者10011026在2018年12月21日至2019年1月7日期间血葡萄糖升高，最高级别3级，经暂停用药并降糖治疗后第10天检查血糖恢复正常，事件“血葡萄糖升高”痊愈且无后遗症。由于该事件为DLT事件，且研究者考虑与研究药物可能相关，按照方案规定治疗终止。

210mg组10011034受试者在筛选期肝脏相关实验室检查值呈现异常和肿瘤肝脏转移，治疗第633天后，受试者出现天门冬氨酸氨基转移酶升高3级，丙氨酸氨基转移酶升高 2级，研究者考虑不良事件与研究药物可能相关，按照方案规定暂定研究药物，第640天受试者出现肝功能异常4级，研究者结合影像学检查结果考虑受试者肝功能损伤与胆石症可能有关。判断“肝功能异常”4级与研究药物无关，慎重起见终止研究用药。受试者肝功能异常经治疗后痊愈。

11.2.3 各患者不良事件列表

每例患者的全部不良事件详见附录16.2.7不良事件列表（SAS）。

11.3 死亡、其他严重不良事件和其他重要不良事件

11.3.1 死亡、其他严重不良事件和其他重要不良事件列表

**11.3.1.1 死亡**

截止至[数据分析日期]数据分析日期，安全性分析集的45例受试者中，共有12例（26.7%）受试者报告死亡，其中11例（24.4%）是由于疾病进展导致的死亡，另有1例（2.2%）死亡原因为其他。80mg组死亡人数为2例，120mg组死亡人数为5例，详见表14.3.3和列表16.2.7.7。死亡病例列表见表13。

**表 13 死亡汇总（SAS）**

| 特征 | 统计量 | 20 mg (N=2) | 40 mg (N=6) | 80 mg (N=8) | 120 mg (N=9) | 160 mg (N=9) | 210 mg (N=11) | 总计 (N=45) |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| 死亡受试者例数[1] | n (%) | 2 (100) | 0 | 2 (25.0) | 5 (55.6) | 1 (11.1) | 2 (18.2) | 12 (26.7) |
|  | | | | | | | | |
| 死因 |  |  |  |  |  |  |  |  |
| 疾病进展 | n (%) | 2 (100) | 0 | 2 (25.0) | 5 (55.6) | 0 | 2 (18.2) | 11 (24.4) |
| 非疾病进展导致的并发症 | n (%) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 研究治疗无关的不良事件 | n (%) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 研究治疗相关的不良事件 | n (%) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 未知 | n (%) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 其他 | n (%) | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 (11.1) | 0 | 1 (2.2) |
|  | | | | | | | | |
| [1]在方案6.0之前未设置生存期随访，所以在此版本方案更新后未签署新的知情的患者没有进行后续生存期随访，以出组时间作为删失节点。 来源：列表16.2.7.7 | | | | | | | | |

**11.3.1.2.2 其他严重不良事件汇总**

截止至数据分析日期，本研究中共7例（15.6%）受试者报告发生SAE：20mg组0例，40mg组0例，80mg组2例（25.0%），120mg组2例（22.2%），160mg组1例（11.1%），210mg组2例（18.2%）。按系统器官分类和首选语列出的严重不良事件包括下呼吸道感染2.2%（120mg组1例），感染性肺炎4.4%（80mg组1例，160mg组1例），慢性胃炎2.2%（80mg组1例），肝功能异常2.2%（210mg组1例），过敏性休克2.2%（120mg组1例），天门冬氨酸氨基转移酶升高2.2%（210mg组1例），高尿酸血症2.2%（120mg组1例），B 细胞淋巴瘤2.2%（80mg组1例），头晕2.2%（80mg组1例）。结果详见表14.3.2.6和列表16.2.7.4。

**表 14 按系统器官分类和首选术语列出的SAE（SAS）**

| 系统器官分类  首选术语 | 统计量 | 20mg (N=2) | 40mg (N=6) | 80mg (N=8) | 120mg (N=9) | 160mg (N=9) | 210mg (N=11) | 总计 (N=45) |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| 任何严重的TEAEs | n (%) | 0 | 0 | 2 (25.0) | 2 (22.2) | 1 (11.1) | 2 (18.2) | 7 (15.6) |
|  | | | | | | | | |
| 感染及侵染类疾病 | n (%) | 0 | 0 | 1 (12.5) | 1 (11.1) | 1 (11.1) | 0 | 3 (6.7) |
| 感染性肺炎 | n (%) | 0 | 0 | 1 (12.5) | 0 | 1 (11.1) | 0 | 2 (4.4) |
| 下呼吸道感染 | n (%) | 0 | 0 | 0 | 1 (11.1) | 0 | 0 | 1 (2.2) |
|  | | | | | | | | |
| 代谢及营养类疾病 | n (%) | 0 | 0 | 0 | 1 (11.1) | 0 | 1 (9.1) | 2 (4.4) |
| 糖尿病酮症 | n (%) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 (9.1) | 1 (2.2) |
| 高尿酸血症 | n (%) | 0 | 0 | 0 | 1 (11.1) | 0 | 0 | 1 (2.2) |
|  | | | | | | | | |
| 胃肠系统疾病 | n (%) | 0 | 0 | 1 (12.5) | 0 | 0 | 0 | 1 (2.2) |
| 慢性胃炎 | n (%) | 0 | 0 | 1 (12.5) | 0 | 0 | 0 | 1 (2.2) |
|  | | | | | | | | |
| 肝胆系统疾病 | n (%) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 (9.1) | 1 (2.2) |
| 肝功能异常 | n (%) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 (9.1) | 1 (2.2) |
|  | | | | | | | | |
| 免疫系统疾病 | n (%) | 0 | 0 | 0 | 1 (11.1) | 0 | 0 | 1 (2.2) |
| 过敏性休克 | n (%) | 0 | 0 | 0 | 1 (11.1) | 0 | 0 | 1 (2.2) |
|  | | | | | | | | |
| 各类检查 | n (%) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 (9.1) | 1 (2.2) |
| 天门冬氨酸氨基转移酶升高 | n (%) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 (9.1) | 1 (2.2) |
|  | | | | | | | | |
| 各种肌肉骨骼及结缔组织疾病 | n (%) | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 (11.1) | 0 | 1 (2.2) |
| 肢体疼痛 | n (%) | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 (11.1) | 0 | 1 (2.2) |
|  | | | | | | | | |
| 良性、恶性及性质不明的肿瘤（包括囊状和息肉状） | n (%) | 0 | 0 | 1 (12.5) | 0 | 0 | 0 | 1 (2.2) |
| B 细胞淋巴瘤 | n (%) | 0 | 0 | 1 (12.5) | 0 | 0 | 0 | 1 (2.2) |
|  | | | | | | | | |
| 各类神经系统疾病 | n (%) | 0 | 0 | 1 (12.5) | 0 | 0 | 0 | 1 (2.2) |
| 头晕 | n (%) | 0 | 0 | 1 (12.5) | 0 | 0 | 0 | 1 (2.2) |
|  | | | | | | | | |
|  | | | | | | | | |
| 来源：列表16.2.7.4 按照总计列中系统器官分类和各系统器官分类下首选术语发生频率降序排列。 MedDRA = 监管活动医学词典，使用MedDRA 26.1版编码不良事件。 CTCAE= 不良事件通用术语标准 版本4.03或更高版本。 治疗期间不良事件（TEAE）指自首次试验用药到最后一次用药后30天内发生的不良事件，和末次给药后30天后判断与试验药物相关的AE。 由于每例受试者可能发生超过1次不良事件，因此每列中的受试者例数不能相加。对于多次发生不良事件的受试者，在每个系统器官分类和首选术语下最多计数一次。仅计算每例受试者每个系统器官分类和首选术语中最严重的事件。 | | | | | | | | |

11.3.1.3 其他重要不良事件

本研究中，其他重要不良事件中描述了导致药物终止的TEAE，见章节11.2.2.2.2.3，共有3例受试者发生导致药物终止的TEAE，3例受试者详细情况如下：

160mg组受试者[受试者编号1]发生[不良事件等级1]级蛋白尿，经研究者评估与研究药物[相关性评估1]。数据截至日期该受试者的TEAE[不良事件恢复情况1]。

210mg组受试者[受试者编号2]在DLT观察期发生[不良事件等级2]级天门冬氨酸氨基转移酶升高，经研究者评估与药物[相关性评估2]，停药后不良事件[不良事件恢复情况2]。

210mg组受试者[受试者编号3]于[事件发生日期]发生血葡萄糖升高[不良事件等级3]级，研究者评估与研究药物[相关性评估3]，数据截至日期该受试者的TEAE[不良事件恢复情况3]。详见表14.3.2.20和列表16.2.7.3。

**表 15 导致药物终止的TEAE（SAS）**

| 首选术语 | 统计量 | 20mg (N=2) | 40mg (N=6) | 80mg (N=8) | 120mg (N=9) | 160mg (N=9) | 210mg (N=11) | 总计 (N=45) |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| 任何导致药物终止的TEAEs | n (%) | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 (11.1) | 2 (18.2) | 3 (6.7) |
|  | | | | | | | | |
| 天门冬氨酸氨基转移酶升高 | n (%) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 (9.1) | 1 (2.2) |
| 血葡萄糖升高 | n (%) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 (9.1) | 1 (2.2) |
| 肝功能异常 | n (%) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 (9.1) | 1 (2.2) |
| 蛋白尿 | n (%) | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 (11.1) | 0 | 1 (2.2) |
|  | | | | | | | | |
|  | | | | | | | | |
| 来源：列表16.2.7.3 按照总计列中系统器官分类和各系统器官分类下首选术语发生频率降序排列。 MedDRA = 监管活动医学词典，使用MedDRA 26.1版编码不良事件。 CTCAE= 不良事件通用术语标准 版本4.03或更高版本。 治疗期间不良事件（TEAE）指自首次试验用药到最后一次用药后30天内发生的不良事件，和末次给药后30天后判断与试验药物相关的AE。 由于每例受试者可能发生超过1次不良事件，因此每列中的受试者例数不能相加。对于多次发生不良事件的受试者，在每个系统器官分类和首选术语下最多计数一次。仅计算每例受试者每个系统器官分类和首选术语中最严重的事件。 | | | | | | | | |

11.3.2 死亡、其他严重不良事件和其他重要不良事件的叙述

本研究死亡患者的具体情况见章节11.3.1.1，其他重要不良事件汇总见章节11.3.1.3。严重不良事件具体叙述如下：

**80mg剂量组：**

受试者10011007，在第538天出现“复发性B细胞淋巴瘤”。第587天，受试者眼眶磁共振（MRI）增强扫描+视神经磁共振显示右下眼睑内侧异常信号影，考虑转移瘤可能，不排除炎性假瘤。第619至第620天，受试者暂停研究用药。第620天，受试者住院并接受右下眼睑结节手术。术后病理报告显示右眼眶粘膜B细胞淋巴瘤（CTCAE 3级）。第622天，事件“复发性B细胞淋巴瘤”已痊愈，受试者出院。研究者判断事件“复发性B细胞淋巴瘤”与研究药物无关。

受试者10011008在第56天出现上腹部不适，被诊断为慢性胃炎（3级）。第61天，受试者住院并暂停研究用药至第80天。第66天，受试者症状改善，出院。第71天，事件“慢性胃炎”痊愈。第97天，受试者第二次发生“慢性胃炎”（2级），第98天，受试者住院接受第二次“慢性胃炎”的对症治疗。第101天，受试者出院。第128天至第129天，因第二次SAE采取的措施为暂停用药。第二次“慢性胃炎”结局为未痊愈。研究者判断两次事件“慢性胃炎”均与研究药物无关。第65天，受试者发生感染性肺炎（2级），第67天，受试者住院。第67天至第81天，受试者接受感染性肺炎对症治疗。第77天，事件“感染性肺炎”痊愈。第81天，受试者出院。研究者判断事件“感染性肺炎”（发生于第65天）与研究药物无关。第218天，受试者第二次发生“感染性肺炎”并住院。第218天至第226天，受试者接受第二次“感染性肺炎”的对症治疗。第224天，事件“感染性肺炎”痊愈。研究用药未因为事件“感染性肺炎”采取任何措施，受试者继续使用研究药物。研究者判断事件“感染性肺炎”（发生于第218天）与研究药物无关。第225天，受试者出现头晕，第582天，受试者住院，对头晕进行对症治疗。研究用药未因为事件“头晕”采取任何措施，受试者继续使用研究药物。至治疗随访结束，事件“头晕”未痊愈。研究者判断事件“头晕”与研究药物无关，与肺癌脑转移相关。

**120mg剂量组：**

受试者10011012因筛选期第一次高尿酸血症事件（发生于第-6天）分别于第12天和第48天暂停研究药物2天；第572天，受试者因第二次高尿酸血症事件（发生于第424天）暂停研究药物1天；自第573天开始，受试者恢复并持续使用研究用药。第11天，血尿酸和肌酐检查结果提示肾功能下降。第12天，受试者因高尿酸血症暂停研究药物，并接受尿毒症清除颗粒、碳酸氢钠和别嘌呤醇对症治疗。第14天，受试者血尿酸恢复至基线水平。受试者重新开始研究药物给药。第48天，受试者再次因高尿酸血症暂停研究药物，并于第50天血尿酸恢复至基线水平后重新开始使用研究药物。第403天，事件“高尿酸血症”（发生于第-6天）已痊愈。第424天，受试者第二次出现高尿酸血症（4级）。第572天，受试者因第二次高尿酸血症暂停研究用药。第573天，受试者血尿酸恢复至基线水平后重新开始使用研究药物第596天，第二次事件“高尿酸血症”（发生于第424天）已痊愈。研究者认为第二次事件“高尿酸血症”（发生于第424天）的严重性标准为其他重要医学事件。研究者判断事件“高尿酸血症”（发生于第-6天）、“高尿酸血症”（发生于第424天）与研究药物无关。

受试者10011012在第546天使用造影剂行计算机断层扫描（CT）和磁共振成像（MRI）检查后，出现局部皮肤轻微发红和发痒，未经治疗，均在约10 min内缓解。第588天，受试者行颅骨MRI增强检查后出现过敏性休克（3级），使用地塞米松静脉给药进行治疗后，受试者意识清醒，生命体征稳定。当日，过敏性休克已痊愈。研究用药未因为过敏性休克采取任何措施，受试者继续使用研究药物。研究者认为事件“过敏性休克”的严重性标准为危及生命。研究者判断事件“过敏性休克”与研究药物无关，“过敏性休克”与MRI造影剂相关（研究程序）。

受试者10011023在第367天出现咳嗽带血，咳痰，咯血（3级）。第373天，受试者出现发热，最高体温为38.4℃，服用云南白药（中药）进行对症治疗。第374天，紧急胸部和腹部计算机断层扫描（CT）检查结果显示右上肺和右中肺斑片阴影，考虑为疑似肺炎，同日受试者住院。第375天检查C反应蛋白为62.1mg/L（正常范围：0-10），受试者暂停研究用药。第381天，胸部X线显示右肺渗出并伴发热，诊断为下呼吸道感染（3级）。使用抗感染和止血治疗后，感染症状改善。第386天，受试者出院并继续服用抗生素进行对症治疗。第388天，受试者再次出现血痰和呼吸短促。给予吸氧，口服云南白药对症治疗。第390天，CT扫描显示疾病进展。第391天，受试者因疾病进展退出本研究，因此未重新开始研究药物给药。第395天，血痰症状加重（2级）。给予紧急输血对症治疗，症状好转。第398天，血痰较之前减少（1级）。受试者一般状况良好。偶有少许痰中带血。受试者无发热。下呼吸道感染事件好转（1级）。第402天，受试者出院。事件“下呼吸道感染”的最终结局为好转中。研究者判断事件“下呼吸道感染”与研究药物无关。

**210mg剂量组：**

受试者10011024在筛选期肝脏相关实验室检查结果正常。CT显示右侧大量胸腔积液，与肺癌胸膜转移有关。第-2天受试者出现胸腔积液恶化（2级），住院接受胸腔积液抽取术，第-1天受试者出院。受试者因事件“胸腔积液”对研究药物采取的措施为不适用。事件“胸腔积液”的最终结局为未痊愈。研究者认为：事件“胸腔积液”与研究药物无关，与其他药物和临床试验程序无关。

受试者10011024在第1012天，肝脏相关实验室检查报告示：总胆红素33.9μmol/L（正常范围：5-21），结合胆红素5.6μmol/L（正常范围：0-3.4），丙氨酸氨基转移酶(ALT) 73U/L（正常范围：7-40，1级），天门冬氨酸氨基转移酶(AST) 249U/L（正常范围：13-35，3级），γ-谷氨酰转移酶(GGT) 77 U/L（正常范围：7-45），按方案暂停研究药物治疗，并予护肝对症处理。第1014天，肝脏相关实验室检查报告示ALT：103U/L（1级）、AST 75U/L（1级），受试者恢复研究用药治疗。第1026天，受试者复查肝脏相关实验室检查均恢复正常，事件“天门冬氨酸氨基转移酶升高”痊愈且无后遗症。研究者认为事件“天门冬氨酸氨基转移酶升高”的严重性标准为其他重要医学事件。研究者认为：事件“天门冬氨酸氨基转移酶升高”与研究药物有关，与其他药物和临床试验程序无关。

受试者10011034在筛选期肝脏相关实验室检查值呈现异常（碱性磷酸酶偏高186IU/L（正常范围：45-125），ALT、AST、直接胆红素和胆红素均正常）。第-3天，计算机断层扫描（CT）报告显示肿瘤肝脏转移，并侵犯左肝管及门静脉左支，伴肝左叶胆管扩张。第633天，受试者肝脏相关实验室检查值呈现异常（碱性磷酸酶174IU/L，ALT 153IU1/L （正常范围：9-50）、AST 142IU/L（正常范围：15-40）、直接胆红素5.1μmol/L（正常范围：0-3.4）、胆红素21.2μmol/L（正常范围：5-21）），受试者按方案规定暂停研究药物。第640天肝脏相关实验室检查持续异常（碱性磷酸酶约349IU/L，ALT 215IU/L、AST 262IU/L、直接胆红素15.5μmol/L、胆红素37.3 μmol/L），受试者被诊断为肝功能异常（4级）。乙肝两对半检查显示：乙肝表面抗体阳性及乙肝核心抗体阳性。第646天，肝胆胰脾磁共振成像(MRI)和磁共振胰胆管造影(MRCP)检查显示：胆囊多发结石，总胆管下段结石，考虑受试者肝功能损伤与胆石症可能有关。第673天，受试者进行结束治疗随访，实验室指标开始好转，碱性磷酸酶217IU/L，ALT约1.9ULN、AST约2.7ULN、直接胆红素约1.2ULN、胆红素恢复正常。第949天受试者胆红素，AST和ALT恢复正常，肝功能异常痊愈。研究者评估事件“肝功能异常”与研究药物无关，与临床研究程序无关。

11.3.3 死亡、其他严重不良事件和其他重要不良事件的分析和讨论

本研究安全性分析集的45例受试者中，未发生因不良事件导致的死亡，6例受试者发生SAE，大多数为入组前检查出异常、或者是既往病史，研究者判断与丁二酸复瑞替尼肯定无关或可能无关。仅1例受试者所发生的SAE研究者判断与丁二酸复瑞替尼药物可能有关，为天门冬氨选氨基转移酶升高（3级）。根据该事件发生时生效的IB，天门冬氨选氨基转移酶升高为本研究药物预期的严重不良反应。

11.4 临床实验室评估

附录16.2.8按患者列出的个体实验室测量值列表，包括血常规、血生化、尿常规分析的临床试验结果。各异常实验值见14.3.4。

11.4.1 各患者的个例实验测量值列表和各异常实验室值

与基线相比，发生明显变化且较基线变化程度加重≥2个级别（CTCAE级别）的实验室检查值异常包括：

血常规：贫血。

血生化：血葡萄糖升高、血肌酐升高、高尿酸血症、高胆固醇血症、高甘油三酯血症。

凝血功能：无。

按剂量组分析发生明显变化且较基线变化程度加重≥2个级别（CTCAE级别）的实验室检查值异常情况如下：

20mg组：无。

40mg组：无。

80mg组：无。

120mg组：血葡萄糖升高2级2例（22.2%）。

160mg组：血葡萄糖升高2级3例（33.3%）。

210mg组：血葡萄糖升高3级4例（36.4%）。

其他剂量组：无。

本研究中21例受试者发生了血葡萄糖升高，发生率为46.7%，12例（26.7%）为1级，5例（11.1%）为2级，4例（8.9%）为3级，无4级及以上的血葡萄糖升高；有19例（42.2%）受试者发生了与研究药物相关的血葡萄糖升高，发生率为42.2%，其中120mg组4例（44.4%），160mg组5例（55.6%），210mg组9例（81.8%）。详见表14.3.2.23和表14.3.2.14。

各剂量组中发生高血糖AE的具体情况为：120mg组受试者中2例（22.2%）发生了高血糖AE，最高级别3级发生率8.9%（1例）；160mg组血葡萄糖升高发生率为55.6%（5例），最高级别2级发生率33.3%（3例）；210mg组血葡萄糖升高发生率为81.8%（9例），最高级别3级发生率36.4%（4例）；其他剂量组无该AE。120mg组不良事件发生较其他剂量组多，210mg组的耐受性良好，尤其在血葡萄糖升高人数比例和级别明显降低。

各患者异常实验数值列表详见附录16.2.8和章节14.3.4。

11.4.2 各实验室参数的评价

11.4.2.1 随时间变化的实验室数值

按剂量水平和访视列出的血常规汇总及较基线变化见（SAS）见表14.3.4.1.1，按剂量水平和访视列出的血生化汇总及较基线变化见（SAS）见表14.3.4.1.2，按剂量水平和访视列出的凝血功能汇总及较基线变化见（SAS）见表14.3.4.1.2。

**11.4.2.2 个例患者变化**

血常规基线后最严重CTCAE等级较基线变化的交叉表（SAS）见表14.3.4.2.1，血生化基线后最严重CTCAE等级较基线变化的交叉表（SAS）见表14.3.4.2.3，凝血功能基线后最严重CTCAE等级较基线变化的交叉表（SAS）见表14.3.4.2.3。

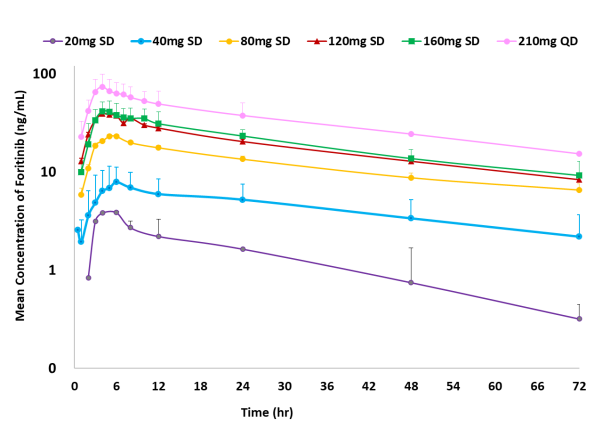
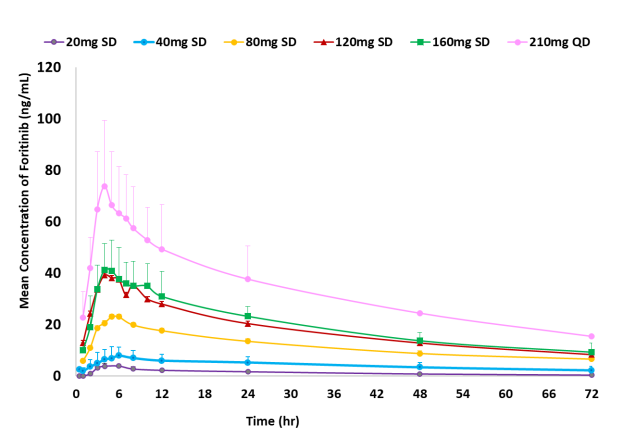
11.5 生命体征、体格检查发现和其他安全性相关观察结果（SAS）

与基线相比，发生明显变化且较基线变化程度加重≥1个级别（CTCAE级别）的心电图结果异常主要为，QTc间期延长6例（13.3%）。生命体征和体格检查详见列表16.2.8.7-16.2.8.12和表14.3.4.3-14.3.4.5。按剂量水平和访视列出的心电图汇总及变化（SAS）见表14.3.4.3.1，QTcF基线后最差值较基线变化的交叉表（SAS）见表14.3.4.3.2，按剂量水平和访视列出的生命体征汇总及变化（SAS）见表14.3.4.4，按剂量水平和访视列出的ECOG汇总（SAS）见表14.3.4.5.1。按剂量水平和访视列出的生命体征汇总及变化（SAS）见表14.3.4.4。ECOG基线后最差值较基线变化的交叉表（SAS）见表14.3.4.5.2。

12.1 药代动力学结果

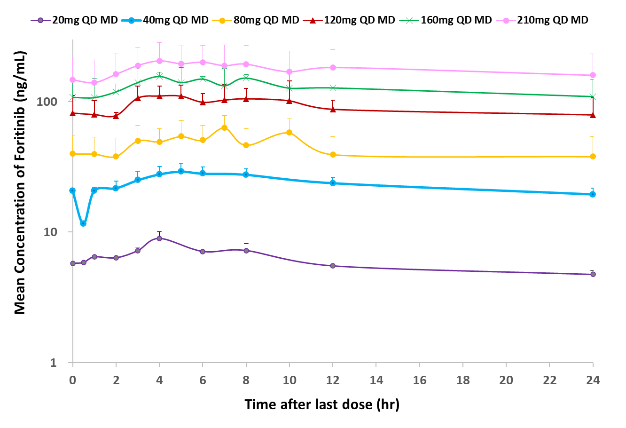
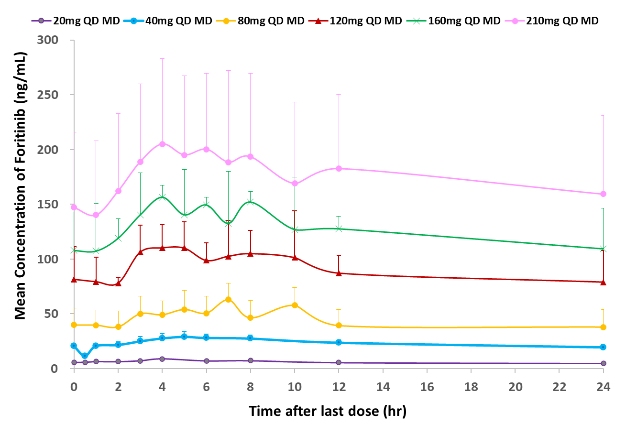
12.1.1 丁二酸复瑞替尼血浆浓度

单次空腹口服丁二酸复瑞替尼20、40、80、120、160、210mg六个剂量组共计45例受试者；多剂量口服丁二酸复瑞替尼20~210mg QD共计44例（20mg剂量组1例受试者由于疾病进展未获得多次给药后的浓度数据）。血药浓度按时间点总结见附录16.2.5中表3，单次给药平均血药浓度-时间曲线-线性和半对数曲线见图2，多次给药平均血药浓度-时间曲线-线性和半对数曲线见图3，个体血药浓度-时间曲线-线性和半对数曲线见附录16.2.5中图2和图4。



1. (B)

**图 2** **单剂量丁二酸复瑞替尼平均血浆药物浓度-时间曲线。A为正常坐标，B为半对数坐标（附录16.2.5中图1）**



1. **(B)**

**图 3** **多剂量丁二酸复瑞替尼平均血浆药物浓度-时间曲线。A为正常坐标，B为半对数坐标（附录16.2.5中图3）**

12.1.2 药代动力学结果

丁二酸复瑞替尼单次给药（D1）和多次给药（C1D21）后各剂量组药代动力学参数描述性统计汇总见表16和表17。

20~210mg剂量单次给药后，中位Tmax介于3~6hr之间，Cmax和AUC0-t的几何平均值分别为3.99~73.8ng/mL和99.68~2385.46 hr·ng/mL，暴露量基本随剂量增加而增加。Vd/F几何均值为3828.68~5837.02L，提示复瑞替尼分布较为广泛。半衰期t1/2和CL/F的几何均值分别为24.66~44.29hr、63.33~158.11L/hr。其中160mg剂量组中位Tmax为3hr，t1/2和CL/F的几何均值分别为39.30 hr和81.22L/hr。

20~210mg剂量多次给药后，各剂量组中位Tmax介于3~5 hr之间，与单次给药相似。多剂量给药后，Cmax和AUCss的几何平均值分别为9.17~195ng/mL和151.08~3887.42hr·ng/mL。在20~210mg剂量范围内，Cmax和AUC基本随着剂量增加而增加。CLss/F的几何平均值为54.02~132.38L/hr。多次给药后，复瑞替尼的暴露高于单次给药，Cmax和AUC的蓄积比分别为1.96~3.48和2.66~4.24。其中160mg剂量下，Cmax和AUC的蓄积比分别为3.48和4.24。

**表 16** **单次给药（D1）后各剂量组药代动力学参数汇总**

| **剂量组**  **(mg)** | **统计量** | **Tmax**  **(hr)** | **Cmax**  **(ng/mL)** | **AUC0-t**  **(hr\*ng/mL)** | **AUC0-∞**  **(hr\*ng/mL)** | **Vd/F**  **(L)** | **CL/F**  **(L/hr)** | **t1/2**  **(hr)** |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| 20  (n=2) | Geometric Mean | 4.98 | 3.99 | 99.68 | 126.49 | 5624.65 | 158.11 | 24.66 |
| Geometric CV% | 3.98, 5.97 | 23.0 | 15.9 | 30.9 | 37.2 | 30.9 | 74.1 |
| 40  (n=6) | Geometric Mean | 5.97 | 7.94 | 315.89 | 437.83 | 5837.02 | 91.36 | 44.29 |
| Geometric CV% | 4.02, 8.12 | 45.0 | 40.2 | 60.4 | 45.6 | 60.4 | 43.7 |
| 80  (n=8) | Geometric Mean | 5.50 | 24.9 | 798.93 | 1199.16 | 4195.48 | 66.71 | 43.59 |
| Geometric CV% | 2.94, 12.00 | 28.2 | 47.1 | 94.1 | 28.3 | 94.1 | 65.6 |
| 120  (n=9) | Geometric Mean | 4.63 | 37.5 | 1253.88 | 1737.58 | 4156.01 | 69.06 | 41.71 |
| Geometric CV% | 2.84, 9.98 | 39.6 | 40.1 | 39.1 | 45.4 | 39.1 | 22.9 |
| 160  (n=9) | Geometric Mean | 3.00 | 41.9 | 1439.69 | 1970.02 | 4604.96 | 81.22 | 39.30 |
| Geometric CV% | 2.87, 5.02 | 27.0 | 21.0 | 30.0 | 19.8 | 30.0 | 25.6 |
| 210  (n=11) | Geometric Mean | 4.00 | 73.8 | 2385.46 | 3315.84 | 3828.68 | 63.33 | 41.90 |
| Geometric CV% | 2.89, 7.00 | 26.6 | 33.8 | 40.0 | 36.7 | 40.0 | 28.4 |

注：\*对Tmax而言，Geometric Mean显示为中位数，Geometric CV%显示为（最小值，最大值）。

数据来源于附录16.2.5中表5丁二酸复瑞替尼单剂量各剂量组药代动力学参数描述性统计汇总

**表 17** **多次给药（C1D21）后各剂量组药代动力学参数汇总**

| **剂量组**  **(mg)** | **统计量** | **Tmax**  **(hr)** | **Cmax**  **(ng/mL)** | **AUCss**  **(hr\*ng/mL)** | **Css,min**  **(ng/mL)** | **Css,avg**  **(ng/mL)** | **CLss/F**  **(L/hr)** | **RCmax** | **RAUC0-24** |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| 20  (n=1) | Geometric Mean | 3.95 | 9.17 | 151.08 | 5.04 | 6.29 | 132.38 | 1.96 | 2.66 |
| 40  (n=6) | Geometric Mean | 4.93 | 27.8 | 528.26 | 16.6 | 22.0 | 75.72 | 3.50 | 4.11 |
| Geometric CV% | 3.03, 8.00 | 45.1 | 42.1 | 41.0 | 42.1 | 42.1 | 19.3 | 27.0 |
| 80  (n=8) | Geometric Mean | 5.00 | 55.4 | 1006.07 | 33.8 | 41.9 | 79.52 | 2.23 | 2.68 |
| Geometric CV% | 3.00, 7.03 | 27.4 | 37.9 | 44.0 | 37.9 | 37.9 | 31.7 | 31.8 |
| 120  (n=9) | Geometric Mean | 5.00 | 112 | 2139.87 | 69.6 | 89.2 | 56.08 | 3.00 | 3.57 |
| Geometric CV% | 2.60, 9.67 | 23.5 | 30.0 | 38.2 | 30.0 | 30.0 | 30.4 | 33.8 |
| 160  (n=9) | Geometric Mean | 3.00 | 146 | 2874.93 | 94.0 | 120 | 55.65 | 3.48 | 4.24 |
| Geometric CV% | 2.89, 7.90 | 26.0 | 29.3 | 33.0 | 29.3 | 29.3 | 39.2 | 39.7 |
| 210  (n=11) | Geometric Mean | 5.02 | 195 | 3887.42 | 122 | 162 | 54.02 | 2.65 | 3.49 |
| Geometric CV% | 2.82, 7.86 | 39.2 | 43.2 | 53.9 | 43.2 | 43.2 | 41.7 | 46.0 |

注：\*对Tmax而言，Geometric Mean显示为中位数，Geometric CV%显示为（最小值，最大值）。

数据来源于附录16.2.5中表8丁二酸复瑞替尼多剂量给药后各剂量组药代动力学参数描述性统计汇总

12.1.3 剂量比例性

采用剂量线性指数模型（Power model）进行剂量比例关系分析。

按照[1+(ln(0.8)/ln(r))，1+(ln(1.25)/ln(r))]计算得到斜率b的可接受90%置信区间（90%CI），其中r是最大剂量比（maximal dose ratio），本项目为210/20=10.5，b的可接受90%CI为[0.9051，1.0949]。认为当b的90%CI在上述设定范围内时，认为该药物剂量线性。

单次给药的剂量线性分析回归典型图见图23。20~210mg剂量范围内各PK参数的斜率在1.23~1.24，Cmax、AUC0-t、AUC0-∞斜率的90%CI分别为[1.09，1.39]，[1.09，1.40]，[1.10，1.47]。多次给药的线性回归典型图见图24。20~210mg剂量范围内各PK参数的斜率在1.24~1.29，Cmax、Cavg、AUCss斜率的90%CI分别为[1.08，1.40]，[1.11，1.47]，[1.11，1.47]。其90%CI均未能在[0.9051，1.0949]之间，但斜率较接近1。SAF-189在20~210mg剂量范围内每日一次暴露基本随剂量增加成比例增加，但是不呈剂量线性关系。



**图 4** **单剂量AUC0-t, AUC0-∞和Cmax线性拟合图。图中红色圆圈表示观测值，蓝色线表示线性回归线。（附录16.2.5中图8）**



**图 5** **多剂量AUCss，Cmax和Cavg的线性拟合图。图中红色圆圈表示观测值，蓝色线表示线性回归线。（附录16.2.5中图5）**

12.1.4 药效学结果

不适用。

12.1.5 药代动力学总结与讨论

20~210mg剂量单次给药后，中位Tmax介于3~6hr之间，Cmax和AUC0-t的几何平均值分别为3.99~73.8ng/mL和99.68~2385.46hr·ng/mL，暴露量随剂量增加而增加。Vd/F几何均值为3828.68~5837.02L，提示复瑞替尼分布较为广泛。半衰期t1/2和CL/F的几何均值分别为24.66~44.29hr、63.33~158.11L/hr。其中160mg剂量组中位Tmax为3hr，t1/2和CL/F的几何均值分别为39.30hr和81.22L/hr。

20~210mg剂量多次给药后，各剂量组中位Tmax介于3~5hr之间，与单次给药相似。多剂量给药后，Cmax和AUCss的几何平均值分别为9.17~195ng/mL和151.08~3887.42hr·ng/mL。在20~210mg剂量范围内，Cmax和AUC随着剂量增加而增加。CLss/F的几何平均值为54.02~132.38L/hr。多次给药后，复瑞替尼的暴露高于单次给药，Cmax和AUC的蓄积比分别为1.96~3.48和2.66~4.24。其中160mg剂量下，Cmax和AUC的蓄积比分别为3.48和4.24。

单次给药后，20mg剂量组t1/2为24.66hr，略低于其它剂量组（39.30~44.29hr），CL/F为158.11L/hr，略高于其它剂量组（63.33~91.36L/hr），可能与该剂量组受试者末端浓度较低有关。多次给药后20mg剂量组的清除率也有相同的趋势，CLss/F为132.38L/hr，略高于其它剂量组（54.02~79.52L/hr）。从120mg剂量开始，多次给药后的清除率（54.02~56.08L/hr）略低于单次给药（63.33~81.22L/hr）。

12.2疗效结果和个体患者数据列表

**12.2.1 疗效分析**

本研究I期阶段为探索丁二酸复瑞替尼在晚期恶性实体瘤患者治疗中的安全性和耐受性，确认丁二酸复瑞替尼治疗的MTD，以及为II期临床试验提供RP2D支持依据的疗效结果。为了更客观的评价各剂量组的临床疗效，本研究I期阶段采用研究者评估，截止至2022年1月21日数据分析日期，对以下有效性指标将对研究者评估结果基于全分析集进行分析。

**12.2.1**.1 主要疗效终点客观缓解率（ORR）

基于全分析集的45例受试者中，28例（62.2%）受试者获得PR或CR（CR 0例，PR 28例（62.2%）），16例（35.6%）受试者评价为SD，13例(28.9%)受试者SD持续≥24周，1例（2.2%）受试者评价为PD；ORR为62.2%（95%CI：46.54，76.23），DCR为97.8%（95% CI：88.23，99.94），CBR 91.1%（95% CI：78.78，97.52）。详见表14.2.1.1。

各剂量组的ORR分别为50.0%（95% CI：1.26, 98.74），66.7%（95% CI：22.28, 95.67），62.5%（95% CI：24.49, 91.48），55.6%（95% CI：21.20, 86.30），55.6%（95% CI：21.20, 86.30）和72.7%（95% CI：39.03, 93.98）。除20mg剂量组DCR为50.0%（95% CI：1.26, 98.74）外，其他剂量组DCR均为100%。各剂量组CBR分别为50.0%（95% CI：1.26, 98.74），100%（95% CI：54.07, 100），87.5%（95% CI：47.35, 99.68），100%（95% CI：66.37, 100），100%（95% CI：66.37, 100）和81.8%（95% CI：48.22, 97.72）。

作为主要终点ORR的支持性分析，对转移类型（脑转移和无脑转移）、既往接受过ALK抑制剂治疗（有和无）等进行了亚组分析，各亚组的ORR结果详见章节12.2.2.1和表14.2.1.2-14.2.1.3。

来源：列表16.2.6.4和列表16.2.6.5

**表 18 按剂量水平列出的客观缓解率（FAS）**

|  | 统计量 | 20 mg (N=2) | 40 mg (N=6) | 80 mg (N=8) | 120 mg (N=9) | 160 mg (N=9) | 210 mg (N=11) | 总计 (N=45) |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| 经确认的最佳疗效 [1] |  |  |  |  |  |  |  |  |
| CR | n (%) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| PR | n (%) | 1 (50.0) | 4 (66.7) | 5 (62.5) | 5 (55.6) | 5 (55.6) | 8 (72.7) | 28 (62.2) |
| SD | n (%) | 0 | 2 (33.3) | 3 (37.5) | 4 (44.4) | 4 (44.4) | 3 (27.3) | 16 (35.6) |
| SD≥24周 | n (%) | 0 | 2 (33.3) | 2 (25.0) | 4 (44.4) | 4 (44.4) | 1 (9.1) | 13 (28.9) |
| PD | n (%) | 1 (50.0) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 (2.2) |
| NE | n (%) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
|  | | | | | | | | |
| 客观缓解率（经确认的CR/PR） | n (%) | 1 (50.0) | 4 (66.7) | 5 (62.5) | 5 (55.6) | 5 (55.6) | 8 (72.7) | 28 (62.2) |
|  | 95% CI [2] | [1.26, 98.74] | [22.28, 95.67] | [24.49, 91.48] | [21.20, 86.30] | [21.20, 86.30] | [39.03, 93.98] | [46.54, 76.23] |
|  | | | | | | | | |
| 疾病控制率（经确认的CR/PR+SD） | n (%) | 1 (50.0) | 6 (100) | 8 (100) | 9 (100) | 9 (100) | 11 (100) | 44 (97.8) |
|  | 95% CI [2] | [1.26, 98.74] | [54.07, 100] | [63.06, 100] | [66.37, 100] | [66.37, 100] | [71.51, 100] | [88.23, 99.94] |
|  | | | | | | | | |
| 临床获益率（经确认的CR/PR+SD>=24周） | n (%) | 1 (50.0) | 6 (100) | 7 (87.5) | 9 (100) | 9 (100) | 9 (81.8) | 41 (91.1) |
|  | 95% CI [2] | [1.26, 98.74] | [54.07, 100] | [47.35, 99.68] | [66.37, 100] | [66.37, 100] | [48.22, 97.72] | [78.78, 97.52] |
|  | | | | | | | | |
|  | | | | | | | | |
| 来源：列表16.2.6.4和列表16.2.6.5 [1]CR = 完全缓解；PR = 部分缓解；SD = 疾病稳定；PD = 疾病进展；NE=无法评估。 [2]使用Clopper-Pearson方法计算95 % 置信区间。 | | | | | | | | |

|  | 统计量 | 20 mg (N=0) | 40 mg (N=2) | 80 mg (N=4) | 120 mg (N=0) | 160 mg (N=3) | 210 mg (N=2) | 总计 (N=11) |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| 经确认的最佳疗效 [1] |  |  |  |  |  |  |  |  |
| CR | n (%) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| PR | n (%) | 0 | 2 (100) | 3 (75.0) | 0 | 2 (66.7) | 1 (50.0) | 8 (72.7) |
| SD | n (%) | 0 | 0 | 1 (25.0) | 0 | 1 (33.3) | 1 (50.0) | 3 (27.3) |
| SD≥24周 | n (%) | 0 | 0 | 1 (25.0) | 0 | 1 (33.3) | 0 | 2 (18.2) |
| PD | n (%) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| NE | n (%) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
|  | | | | | | | | |
| 客观缓解率（经确认的CR/PR） | n (%) | 0 | 2 (100) | 3 (75.0) | 0 | 2 (66.7) | 1 (50.0) | 8 (72.7) |
|  | 95% CI [2] | [-, -] | [15.81, 100] | [19.41, 99.37] | [-, -] | [9.43, 99.16] | [1.26, 98.74] | [39.03, 93.98] |
|  | | | | | | | | |
| 疾病控制率（经确认的CR/PR+SD） | n (%) | 0 | 2 (100) | 4 (100) | 0 | 3 (100) | 2 (100) | 11 (100) |
|  | 95% CI [2] | [-, -] | [15.81, 100] | [39.76, 100] | [-, -] | [29.24, 100] | [15.81, 100] | [71.51, 100] |
|  | | | | | | | | |
| 临床获益率（经确认的CR/PR+SD>=24周） | n (%) | 0 | 2 (100) | 4 (100) | 0 | 3 (100) | 1 (50.0) | 10 (90.9) |
|  | 95% CI [2] | [-, -] | [15.81, 100] | [39.76, 100] | [-, -] | [29.24, 100] | [1.26, 98.74] | [58.72, 99.77] |
|  | | | | | | | | |
|  | | | | | | | | |
| 来源：列表16.2.6.4和列表16.2.6.5 [1]CR = 完全缓解；PR = 部分缓解；SD = 疾病稳定；PD = 疾病进展；NE=无法评估。 [2]使用Clopper-Pearson方法计算95 % 置信区间。 | | | | | | | | |

|  | 统计量 | 20 mg (N=2) | 40 mg (N=4) | 80 mg (N=4) | 120 mg (N=9) | 160 mg (N=6) | 210 mg (N=9) | 总计 (N=34) |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| 经确认的最佳疗效 [1] |  |  |  |  |  |  |  |  |
| CR | n (%) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| PR | n (%) | 1 (50.0) | 2 (50.0) | 2 (50.0) | 5 (55.6) | 3 (50.0) | 7 (77.8) | 20 (58.8) |
| SD | n (%) | 0 | 2 (50.0) | 2 (50.0) | 4 (44.4) | 3 (50.0) | 2 (22.2) | 13 (38.2) |
| SD≥24周 | n (%) | 0 | 2 (50.0) | 1 (25.0) | 4 (44.4) | 3 (50.0) | 1 (11.1) | 11 (32.4) |
| PD | n (%) | 1 (50.0) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 (2.9) |
| NE | n (%) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
|  | | | | | | | | |
| 客观缓解率（经确认的CR/PR） | n (%) | 1 (50.0) | 2 (50.0) | 2 (50.0) | 5 (55.6) | 3 (50.0) | 7 (77.8) | 20 (58.8) |
|  | 95% CI [2] | [1.26, 98.74] | [6.76, 93.24] | [6.76, 93.24] | [21.20, 86.30] | [11.81, 88.19] | [39.99, 97.19] | [40.70, 75.35] |
|  | | | | | | | | |
| 疾病控制率（经确认的CR/PR+SD） | n (%) | 1 (50.0) | 4 (100) | 4 (100) | 9 (100) | 6 (100) | 9 (100) | 33 (97.1) |
|  | 95% CI [2] | [1.26, 98.74] | [39.76, 100] | [39.76, 100] | [66.37, 100] | [54.07, 100] | [66.37, 100] | [84.67, 99.93] |
|  | | | | | | | | |
| 临床获益率（经确认的CR/PR+SD>=24周） | n (%) | 1 (50.0) | 4 (100) | 3 (75.0) | 9 (100) | 6 (100) | 8 (88.9) | 31 (91.2) |
|  | 95% CI [2] | [1.26, 98.74] | [39.76, 100] | [19.41, 99.37] | [66.37, 100] | [54.07, 100] | [51.75, 99.72] | [76.32, 98.14] |
|  | | | | | | | | |
|  | | | | | | | | |
| 来源：列表16.2.6.4和列表16.2.6.5 [1]CR = 完全缓解；PR = 部分缓解；SD = 疾病稳定；PD = 疾病进展；NE=无法评估。 [2]使用Clopper-Pearson方法计算95 % 置信区间。 | | | | | | | | |

|  | 统计量 | 20 mg (N=1) | 40 mg (N=4) | 80 mg (N=4) | 120 mg (N=2) | 160 mg (N=2) | 210 mg (N=5) | 总计 (N=18) |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| 经确认的最佳疗效 [1] |  |  |  |  |  |  |  |  |
| CR | n (%) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| PR | n (%) | 0 | 2 (50.0) | 3 (75.0) | 2 (100) | 1 (50.0) | 3 (60.0) | 11 (61.1) |
| SD | n (%) | 0 | 2 (50.0) | 1 (25.0) | 0 | 1 (50.0) | 2 (40.0) | 6 (33.3) |
| SD≥24周 | n (%) | 0 | 2 (50.0) | 1 (25.0) | 0 | 1 (50.0) | 0 | 4 (22.2) |
| PD | n (%) | 1 (100) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 (5.6) |
| NE | n (%) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
|  | | | | | | | | |
| 客观缓解率（经确认的CR/PR） | n (%) | 0 | 2 (50.0) | 3 (75.0) | 2 (100) | 1 (50.0) | 3 (60.0) | 11 (61.1) |
|  | 95% CI [2] | [0, 97.50] | [6.76, 93.24] | [19.41, 99.37] | [15.81, 100] | [1.26, 98.74] | [14.66, 94.73] | [35.75, 82.70] |
|  | | | | | | | | |
| 疾病控制率（经确认的CR/PR+SD） | n (%) | 0 | 4 (100) | 4 (100) | 2 (100) | 2 (100) | 5 (100) | 17 (94.4) |
|  | 95% CI [2] | [0, 97.50] | [39.76, 100] | [39.76, 100] | [15.81, 100] | [15.81, 100] | [47.82, 100] | [72.71, 99.86] |
|  | | | | | | | | |
| 临床获益率（经确认的CR/PR+SD>=24周） | n (%) | 0 | 4 (100) | 4 (100) | 2 (100) | 2 (100) | 3 (60.0) | 15 (83.3) |
|  | 95% CI [2] | [0, 97.50] | [39.76, 100] | [39.76, 100] | [15.81, 100] | [15.81, 100] | [14.66, 94.73] | [58.58, 96.42] |
|  | | | | | | | | |
|  | | | | | | | | |
| 来源：列表16.2.6.4和列表16.2.6.5 [1]CR = 完全缓解；PR = 部分缓解；SD = 疾病稳定；PD = 疾病进展；NE=无法评估。 [2]使用Clopper-Pearson方法计算95 % 置信区间。 | | | | | | | | |

|  | 统计量 | 20 mg (N=1) | 40 mg (N=2) | 80 mg (N=4) | 120 mg (N=7) | 160 mg (N=7) | 210 mg (N=6) | 总计 (N=27) |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| 经确认的最佳疗效 [1] |  |  |  |  |  |  |  |  |
| CR | n (%) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| PR | n (%) | 1 (100) | 2 (100) | 2 (50.0) | 3 (42.9) | 4 (57.1) | 5 (83.3) | 17 (63.0) |
| SD | n (%) | 0 | 0 | 2 (50.0) | 4 (57.1) | 3 (42.9) | 1 (16.7) | 10 (37.0) |
| SD≥24周 | n (%) | 0 | 0 | 1 (25.0) | 4 (57.1) | 3 (42.9) | 1 (16.7) | 9 (33.3) |
| PD | n (%) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| NE | n (%) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
|  | | | | | | | | |
| 客观缓解率（经确认的CR/PR） | n (%) | 1 (100) | 2 (100) | 2 (50.0) | 3 (42.9) | 4 (57.1) | 5 (83.3) | 17 (63.0) |
|  | 95% CI [2] | [2.50, 100] | [15.81, 100] | [6.76, 93.24] | [9.90, 81.59] | [18.41, 90.10] | [35.88, 99.58] | [42.37, 80.60] |
|  | | | | | | | | |
| 疾病控制率（经确认的CR/PR+SD） | n (%) | 1 (100) | 2 (100) | 4 (100) | 7 (100) | 7 (100) | 6 (100) | 27 (100) |
|  | 95% CI [2] | [2.50, 100] | [15.81, 100] | [39.76, 100] | [59.04, 100] | [59.04, 100] | [54.07, 100] | [87.23, 100] |
|  | | | | | | | | |
| 临床获益率（经确认的CR/PR+SD>=24周） | n (%) | 1 (100) | 2 (100) | 3 (75.0) | 7 (100) | 7 (100) | 6 (100) | 26 (96.3) |
|  | 95% CI [2] | [2.50, 100] | [15.81, 100] | [19.41, 99.37] | [59.04, 100] | [59.04, 100] | [54.07, 100] | [81.03, 99.91] |
|  | | | | | | | | |
|  | | | | | | | | |
| 来源：列表16.2.6.4和列表16.2.6.5 [1]CR = 完全缓解；PR = 部分缓解；SD = 疾病稳定；PD = 疾病进展；NE=无法评估。 [2]使用Clopper-Pearson方法计算95 % 置信区间。 | | | | | | | | |

**12.2.1**.2 次要疗效终点

**12.2.1**.2.1 缓解持续时间（DOR）

截止至数据分析日期，中位随访时间22.11个月（95%CI：13.80，33.12），28例受试者获得PR或CR的受试者中，21例（75.0%）受试者发生疾病进展/死亡，7例（25.0%）受试者未发生疾病进展/死亡。目前整体受试者中位DOR为22.11个月（95%CI：13.80，33.12），12个月DOR率为82.14%（95%CI：62.30，92.15），24个月DOR率为48.62%（95%CI：28.98，65.71），36个月DOR率为20.06%（95%CI：6.66，38.56）。

各剂量组中位DOR分别为：20mg组DOR 34.50个月（95%CI：-，-），40mg组DOR 13.13个月（95%CI：12.42，-），80mg组DOR 22.11个月（95%CI：2.79，-），120mg组DOR 16.56个月（95%CI：11.10，-），160mg组DOR 53.88个月（95%CI：11.07，-），210mg组DOR 34.69个月（95%CI：5.36，-）。DOR结果详见表14.2.2.1。

作为次要终点DOR的支持性分析，对转移类型（脑转移和无脑转移）、既往接受过ALK抑制剂治疗（有和无）等进行了亚组分析，各亚组的DOR结果详见章节12.2.2.1和表14.2.2.2-14.2.2.3。

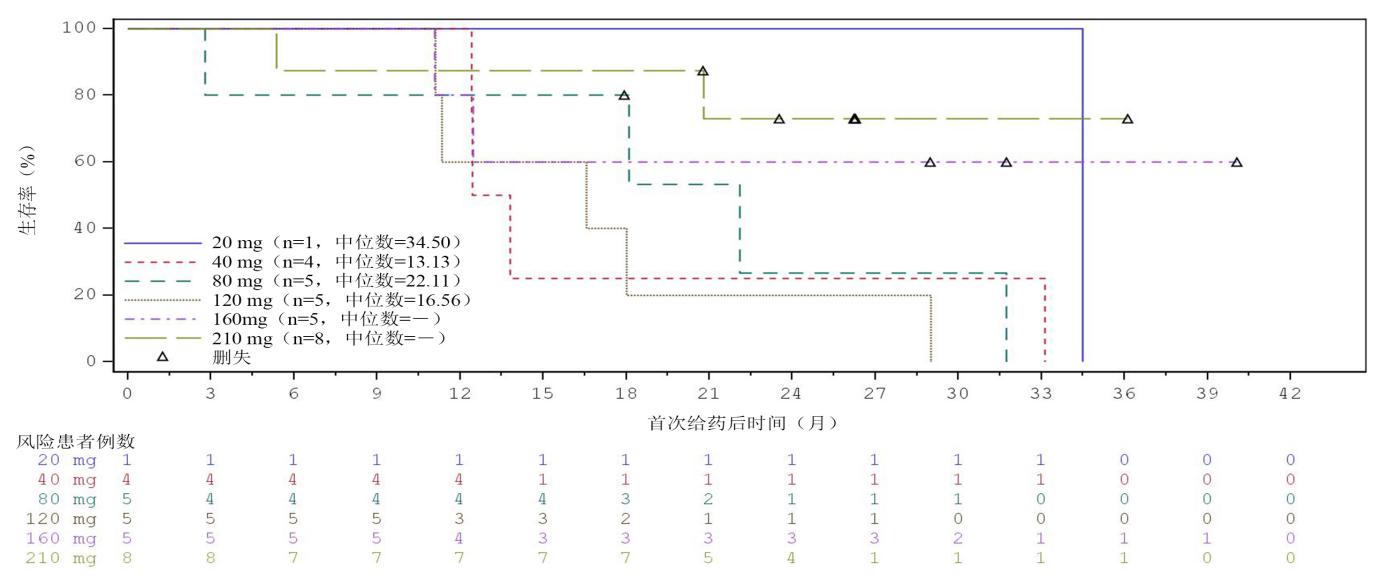
**表 19 按剂量水平列出的缓解持续时间（FAS）**

|  | 统计量 | 20 mg (N=1) | 40 mg (N=4) | 80 mg (N=4) | 120 mg (N=2) | 160 mg (N=2) | 210 mg (N=5) | 总计 (N=18) |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| 终点发生率 |  |  |  |  |  |  |  |  |
| CR+PR患者例数 | n | 0 | 2 | 3 | 2 | 1 | 3 | 11 |
| 事件例数（疾病进展/死亡） | n (%) | 0 | 2 (100) | 3 (100) | 2 (100) | 0 | 1 (33.3) | 8 (72.7) |
| 疾病进展 | n (%) | 0 | 2 (100) | 3 (100) | 2 (100) | 0 | 1 (33.3) | 8 (72.7) |
| 死亡 | n (%) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 未发生事件例数（删失） | n (%) | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 (100) | 2 (66.7) | 3 (27.3) |
|  | | | | | | | | |
| 缓解持续时间（月）[1] [2] | 中位数 | - | 22.79 | 18.10 | 13.83 | - | - | 22.11 |
|  | 95% CI | - | [12.45, -] | [2.79, -] | [11.10, -] | [-, -] | [27.60, -] | [11.10, -] |
|  | Q1, Q3 | - | 12.45, 33.12 | 2.79, 22.11 | 11.10, 16.56 | -, - | 27.60, - | 12.45, 33.12 |
|  | 最小值, 最大值[4] | - | 12.45, 33.12 | 2.79, 22.11 | 11.10, 16.56 | 28.98, 28.98+ | 27.60, 50.33+ | 2.79, 50.33+ |
|  | | | | | | | | |
| 风险患者例数/删失例数/无进展生存率[95%CI][1] |  |  |  |  |  |  |  |  |
| 3个月 |  | - | 2/0/100 [100, 100] | 2/0/66.67 [5.41, 94.52] | 2/0/100 [100, 100] | 1/0/100 [100, 100] | 3/0/100 [100, 100] | 10/0/90.91 [50.81, 98.67] |
| 6个月 |  | - | 2/0/100 [100, 100] | 2/0/66.67 [5.41, 94.52] | 2/0/100 [100, 100] | 1/0/100 [100, 100] | 3/0/100 [100, 100] | 10/0/90.91 [50.81, 98.67] |
| 9个月 |  | - | 2/0/100 [100, 100] | 2/0/66.67 [5.41, 94.52] | 2/0/100 [100, 100] | 1/0/100 [100, 100] | 3/0/100 [100, 100] | 10/0/90.91 [50.81, 98.67] |
| 12个月 |  | - | 2/0/100 [100, 100] | 2/0/66.67 [5.41, 94.52] | 1/0/50.00 [0.60, 91.04] | 1/0/100 [100, 100] | 3/0/100 [100, 100] | 9/0/81.82 [44.74, 95.12] |
| 15个月 |  | - | 1/0/50.00 [0.60, 91.04] | 2/0/66.67 [5.41, 94.52] | 1/0/50.00 [0.60, 91.04] | 1/0/100 [100, 100] | 3/0/100 [100, 100] | 8/0/72.73 [37.08, 90.28] |
| 18个月 |  | - | 1/0/50.00 [0.60, 91.04] | 2/0/66.67 [5.41, 94.52] | 0/0/0 [-, -] | 1/0/100 [100, 100] | 3/0/100 [100, 100] | 7/0/63.64 [29.69, 84.52] |
| 21个月 |  | - | 1/0/50.00 [0.60, 91.04] | 1/0/33.33 [0.90, 77.41] | 0/0/0 [-, -] | 1/0/100 [100, 100] | 3/0/100 [100, 100] | 6/0/54.55 [22.85, 77.96] |
| 24个月 |  | - | 1/0/50.00 [0.60, 91.04] | 0/0/0 [-, -] | 0/0/0 [-, -] | 1/0/100 [100, 100] | 3/0/100 [100, 100] | 5/0/45.45 [16.66, 70.69] |
| 27个月 |  | - | 1/0/50.00 [0.60, 91.04] | 0/0/0 [-, -] | 0/0/0 [-, -] | 1/0/100 [100, 100] | 3/0/100 [100, 100] | 5/0/45.45 [16.66, 70.69] |
| 30个月 |  | - | 1/0/50.00 [0.60, 91.04] | 0/0/0 [-, -] | 0/0/0 [-, -] | 0/1/- [-, -] | 1/1/66.67 [5.41, 94.52] | 2/2/36.36 [11.18, 62.68] |
| 33个月 |  | - | 1/0/50.00 [0.60, 91.04] | 0/0/0 [-, -] | 0/0/0 [-, -] | 0/1/- [-, -] | 1/1/66.67 [5.41, 94.52] | 2/2/36.36 [11.18, 62.68] |
| 36个月 |  | - | 0/0/0 [-, -] | 0/0/0 [-, -] | 0/0/0 [-, -] | 0/1/- [-, -] | 1/1/66.67 [5.41, 94.52] | 1/2/18.18 [1.31, 51.15] |
| 39个月 |  | - | 0/0/0 [-, -] | 0/0/0 [-, -] | 0/0/0 [-, -] | 0/1/- [-, -] | 1/1/66.67 [5.41, 94.52] | 1/2/18.18 [1.31, 51.15] |
| 42个月 |  | - | 0/0/0 [-, -] | 0/0/0 [-, -] | 0/0/0 [-, -] | 0/1/- [-, -] | 1/1/66.67 [5.41, 94.52] | 1/2/18.18 [1.31, 51.15] |
| 45个月 |  | - | 0/0/0 [-, -] | 0/0/0 [-, -] | 0/0/0 [-, -] | 0/1/- [-, -] | 1/1/66.67 [5.41, 94.52] | 1/2/18.18 [1.31, 51.15] |
| 48个月 |  | - | 0/0/0 [-, -] | 0/0/0 [-, -] | 0/0/0 [-, -] | 0/1/- [-, -] | 1/1/66.67 [5.41, 94.52] | 1/2/18.18 [1.31, 51.15] |
| 51个月 |  | - | 0/0/0 [-, -] | 0/0/0 [-, -] | 0/0/0 [-, -] | 0/1/- [-, -] | 0/2/- [-, -] | 0/3/- [-, -] |
|  | | | | | | | | |
| 随访时间（月）[3] | 中位数 (95% CI) | - | - [-, -] | - [-, -] | - [-, -] | 28.98 [-, -] | 39.75 [29.17, -] | 39.75 [28.98, -] |
|  | | | | | | | | |
|  | | | | | | | | |
| 来源：列表16.2.6.5 百分比 (%) 根据各剂量组的“CR+PR患者例数”计算 [1]缓解持续时间定义为从首次CR或PR至疾病进展或死亡（任何原因）的持续时间。 [2]使用Kaplan-Meier方法计算95% 置信区间。 [3]通过切换事件、删失状态的逆Kaplan-Meier方法估计DoR/PFS/OS的中位随访时间。 | | | | | | | | |
|  | 统计量 | 20 mg (N=1) | 40 mg (N=2) | 80 mg (N=4) | 120 mg (N=7) | 160 mg (N=7) | 210 mg (N=6) | 总计 (N=27) |
| 终点发生率 |  |  |  |  |  |  |  |  |
| CR+PR患者例数 | n | 1 | 2 | 2 | 3 | 4 | 5 | 17 |
| 事件例数（疾病进展/死亡） | n (%) | 1 (100) | 2 (100) | 1 (50.0) | 3 (100) | 3 (75.0) | 3 (60.0) | 13 (76.5) |
| 疾病进展 | n (%) | 1 (100) | 2 (100) | 1 (50.0) | 3 (100) | 3 (75.0) | 3 (60.0) | 13 (76.5) |
| 死亡 | n (%) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 未发生事件例数（删失） | n (%) | 0 | 0 | 1 (50.0) | 0 | 1 (25.0) | 2 (40.0) | 4 (23.5) |
|  | | | | | | | | |
| 缓解持续时间（月）[1] [2] | 中位数 | 34.50 | 13.11 | 31.74 | 18.00 | 33.18 | 34.69 | 29.01 |
|  | 95% CI | [-, -] | [12.42, -] | [-, -] | [11.33, -] | [11.07, -] | [5.36, -] | [12.42, 34.69] |
|  | Q1, Q3 | 34.50, 34.50 | 12.42, 13.80 | 31.74, 31.74 | 11.33, 29.01 | 11.78, 53.88 | 20.80, - | 12.48, 34.69 |
|  | 最小值, 最大值[4] | 34.50, 34.50 | 12.42, 13.80 | 17.94, 31.74 | 11.33, 29.01 | 11.07, 53.88 | 5.36, 58.02+ | 5.36, 58.02+ |
|  | | | | | | | | |
| 风险患者例数/删失例数/无进展生存率[95%CI][1] |  |  |  |  |  |  |  |  |
| 3个月 |  | 1/0/100 [100, 100] | 2/0/100 [100, 100] | 2/0/100 [100, 100] | 3/0/100 [100, 100] | 4/0/100 [100, 100] | 5/0/100 [100, 100] | 17/0/100 [100, 100] |
| 6个月 |  | 1/0/100 [100, 100] | 2/0/100 [100, 100] | 2/0/100 [100, 100] | 3/0/100 [100, 100] | 4/0/100 [100, 100] | 4/0/80.00 [20.38, 96.92] | 16/0/94.12 [65.02, 99.15] |
| 9个月 |  | 1/0/100 [100, 100] | 2/0/100 [100, 100] | 2/0/100 [100, 100] | 3/0/100 [100, 100] | 4/0/100 [100, 100] | 4/0/80.00 [20.38, 96.92] | 16/0/94.12 [65.02, 99.15] |
| 12个月 |  | 1/0/100 [100, 100] | 2/0/100 [100, 100] | 2/0/100 [100, 100] | 2/0/66.67 [5.41, 94.52] | 3/0/75.00 [12.79, 96.05] | 4/0/80.00 [20.38, 96.92] | 14/0/82.35 [54.71, 93.94] |
| 15个月 |  | 1/0/100 [100, 100] | 0/0/0 [-, -] | 2/0/100 [100, 100] | 2/0/66.67 [5.41, 94.52] | 2/0/50.00 [5.78, 84.49] | 4/0/80.00 [20.38, 96.92] | 11/0/64.71 [37.71, 82.34] |
| 18个月 |  | 1/0/100 [100, 100] | 0/0/0 [-, -] | 1/1/100 [100, 100] | 2/0/33.33 [0.90, 77.41] | 2/0/50.00 [5.78, 84.49] | 4/0/80.00 [20.38, 96.92] | 10/1/58.24 [31.71, 77.53] |
| 21个月 |  | 1/0/100 [100, 100] | 0/0/0 [-, -] | 1/1/100 [100, 100] | 1/0/33.33 [0.90, 77.41] | 2/0/50.00 [5.78, 84.49] | 2/1/53.33 [6.83, 86.31] | 7/2/50.96 [25.09, 71.98] |
| 24个月 |  | 1/0/100 [100, 100] | 0/0/0 [-, -] | 1/1/100 [100, 100] | 1/0/33.33 [0.90, 77.41] | 2/0/50.00 [5.78, 84.49] | 2/1/53.33 [6.83, 86.31] | 7/2/50.96 [25.09, 71.98] |
| 27个月 |  | 1/0/100 [100, 100] | 0/0/0 [-, -] | 1/1/100 [100, 100] | 1/0/33.33 [0.90, 77.41] | 2/0/50.00 [5.78, 84.49] | 2/1/53.33 [6.83, 86.31] | 7/2/50.96 [25.09, 71.98] |
| 30个月 |  | 1/0/100 [100, 100] | 0/0/0 [-, -] | 1/1/100 [100, 100] | 0/0/0 [-, -] | 2/0/50.00 [5.78, 84.49] | 2/1/53.33 [6.83, 86.31] | 6/2/43.68 [19.20, 65.98] |
| 33个月 |  | 1/0/100 [100, 100] | 0/0/0 [-, -] | 0/1/0 [-, -] | 0/0/0 [-, -] | 2/0/50.00 [5.78, 84.49] | 2/1/53.33 [6.83, 86.31] | 5/2/36.40 [13.96, 59.52] |
| 36个月 |  | 0/0/0 [-, -] | 0/0/0 [-, -] | 0/1/0 [-, -] | 0/0/0 [-, -] | 2/0/50.00 [5.78, 84.49] | 1/1/26.67 [0.97, 68.61] | 3/2/21.84 [5.49, 45.05] |
| 39个月 |  | 0/0/0 [-, -] | 0/0/0 [-, -] | 0/1/0 [-, -] | 0/0/0 [-, -] | 2/0/50.00 [5.78, 84.49] | 1/1/26.67 [0.97, 68.61] | 3/2/21.84 [5.49, 45.05] |
| 42个月 |  | 0/0/0 [-, -] | 0/0/0 [-, -] | 0/1/0 [-, -] | 0/0/0 [-, -] | 2/0/50.00 [5.78, 84.49] | 1/1/26.67 [0.97, 68.61] | 3/2/21.84 [5.49, 45.05] |
| 45个月 |  | 0/0/0 [-, -] | 0/0/0 [-, -] | 0/1/0 [-, -] | 0/0/0 [-, -] | 2/0/50.00 [5.78, 84.49] | 1/1/26.67 [0.97, 68.61] | 3/2/21.84 [5.49, 45.05] |
| 48个月 |  | 0/0/0 [-, -] | 0/0/0 [-, -] | 0/1/0 [-, -] | 0/0/0 [-, -] | 2/0/50.00 [5.78, 84.49] | 1/1/26.67 [0.97, 68.61] | 3/2/21.84 [5.49, 45.05] |
| 51个月 |  | 0/0/0 [-, -] | 0/0/0 [-, -] | 0/1/0 [-, -] | 0/0/0 [-, -] | 2/0/50.00 [5.78, 84.49] | 1/1/26.67 [0.97, 68.61] | 3/2/21.84 [5.49, 45.05] |
| 54个月 |  | 0/0/0 [-, -] | 0/0/0 [-, -] | 0/1/0 [-, -] | 0/0/0 [-, -] | 0/1/0 [-, -] | 1/1/26.67 [0.97, 68.61] | 1/3/10.92 [0.85, 35.76] |
| 57个月 |  | 0/0/0 [-, -] | 0/0/0 [-, -] | 0/1/0 [-, -] | 0/0/0 [-, -] | 0/1/0 [-, -] | 1/1/26.67 [0.97, 68.61] | 1/3/10.92 [0.85, 35.76] |
| 60个月 |  | 0/0/0 [-, -] | 0/0/0 [-, -] | 0/1/0 [-, -] | 0/0/0 [-, -] | 0/1/0 [-, -] | 0/2/- [-, -] | 0/4/- [-, -] |
|  | | | | | | | | |
| 随访时间（月）[3] | 中位数 (95% CI) | - [-, -] | - [-, -] | - [17.94, -] | - [-, -] | - [53.82, -] | 58.02 [20.76, -] | 58.02 [20.76, -] |
|  | | | | | | | | |
|  | | | | | | | | |
| 来源：列表16.2.6.5 百分比 (%) 根据各剂量组的“CR+PR患者例数”计算 [1]缓解持续时间定义为从首次CR或PR至疾病进展或死亡（任何原因）的持续时间。 [2]使用Kaplan-Meier方法计算95% 置信区间。 [3]通过切换事件、删失状态的逆Kaplan-Meier方法估计DoR/PFS/OS的中位随访时间。 | | | | | | | | |

|  | 统计量 | 20 mg (N=0) | 40 mg (N=2) | 80 mg (N=4) | 120 mg (N=0) | 160 mg (N=3) | 210 mg (N=2) | 总计 (N=11) |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| 终点发生率 |  |  |  |  |  |  |  |  |
| CR+PR患者例数 | n | 0 | 2 | 3 | 0 | 2 | 1 | 8 |
| 事件例数（疾病进展/死亡） | n (%) | 0 | 2 (100) | 3 (100) | 0 | 1 (50.0) | 0 | 6 (75.0) |
| 疾病进展 | n (%) | 0 | 2 (100) | 3 (100) | 0 | 1 (50.0) | 0 | 6 (75.0) |
| 死亡 | n (%) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 未发生事件例数（删失） | n (%) | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 (50.0) | 1 (100) | 2 (25.0) |
|  | | | | | | | | |
| 缓解持续时间（月）[1] [2] | 中位数 | - | 23.46 | 22.11 | - | 53.88 | - | 32.43 |
|  | 95% CI | - | [13.80, -] | [18.10, -] | - | [-, -] | [-, -] | [13.80, -] |
|  | Q1, Q3 | - | 13.80, 33.12 | 18.10, 31.74 | - | 53.88, 53.88 | -, - | 20.11, 53.88 |
|  | 最小值, 最大值[4] | - | 13.80, 33.12 | 18.10, 31.74 | - | 53.82, 53.88 | 50.33, 50.33+ | 13.80, 53.88 |
|  | | | | | | | | |
| 风险患者例数/删失例数/无进展生存率[95%CI][1] |  |  |  |  |  |  |  |  |
| 3个月 |  | - | 2/0/100 [100, 100] | 3/0/100 [100, 100] | - | 2/0/100 [100, 100] | 1/0/100 [100, 100] | 8/0/100 [100, 100] |
| 6个月 |  | - | 2/0/100 [100, 100] | 3/0/100 [100, 100] | - | 2/0/100 [100, 100] | 1/0/100 [100, 100] | 8/0/100 [100, 100] |
| 9个月 |  | - | 2/0/100 [100, 100] | 3/0/100 [100, 100] | - | 2/0/100 [100, 100] | 1/0/100 [100, 100] | 8/0/100 [100, 100] |
| 12个月 |  | - | 2/0/100 [100, 100] | 3/0/100 [100, 100] | - | 2/0/100 [100, 100] | 1/0/100 [100, 100] | 8/0/100 [100, 100] |
| 15个月 |  | - | 1/0/50.00 [0.60, 91.04] | 3/0/100 [100, 100] | - | 2/0/100 [100, 100] | 1/0/100 [100, 100] | 7/0/87.50 [38.70, 98.14] |
| 18个月 |  | - | 1/0/50.00 [0.60, 91.04] | 3/0/100 [100, 100] | - | 2/0/100 [100, 100] | 1/0/100 [100, 100] | 7/0/87.50 [38.70, 98.14] |
| 21个月 |  | - | 1/0/50.00 [0.60, 91.04] | 2/0/66.67 [5.41, 94.52] | - | 2/0/100 [100, 100] | 1/0/100 [100, 100] | 6/0/75.00 [31.48, 93.09] |
| 24个月 |  | - | 1/0/50.00 [0.60, 91.04] | 1/0/33.33 [0.90, 77.41] | - | 2/0/100 [100, 100] | 1/0/100 [100, 100] | 5/0/62.50 [22.93, 86.07] |
| 27个月 |  | - | 1/0/50.00 [0.60, 91.04] | 1/0/33.33 [0.90, 77.41] | - | 2/0/100 [100, 100] | 1/0/100 [100, 100] | 5/0/62.50 [22.93, 86.07] |
| 30个月 |  | - | 1/0/50.00 [0.60, 91.04] | 1/0/33.33 [0.90, 77.41] | - | 2/0/100 [100, 100] | 1/0/100 [100, 100] | 5/0/62.50 [22.93, 86.07] |
| 33个月 |  | - | 1/0/50.00 [0.60, 91.04] | 0/0/0 [-, -] | - | 2/0/100 [100, 100] | 1/0/100 [100, 100] | 4/0/50.00 [15.20, 77.49] |
| 36个月 |  | - | 0/0/0 [-, -] | 0/0/0 [-, -] | - | 2/0/100 [100, 100] | 1/0/100 [100, 100] | 3/0/37.50 [8.70, 67.44] |
| 39个月 |  | - | 0/0/0 [-, -] | 0/0/0 [-, -] | - | 2/0/100 [100, 100] | 1/0/100 [100, 100] | 3/0/37.50 [8.70, 67.44] |
| 42个月 |  | - | 0/0/0 [-, -] | 0/0/0 [-, -] | - | 2/0/100 [100, 100] | 1/0/100 [100, 100] | 3/0/37.50 [8.70, 67.44] |
| 45个月 |  | - | 0/0/0 [-, -] | 0/0/0 [-, -] | - | 2/0/100 [100, 100] | 1/0/100 [100, 100] | 3/0/37.50 [8.70, 67.44] |
| 48个月 |  | - | 0/0/0 [-, -] | 0/0/0 [-, -] | - | 2/0/100 [100, 100] | 1/0/100 [100, 100] | 3/0/37.50 [8.70, 67.44] |
| 51个月 |  | - | 0/0/0 [-, -] | 0/0/0 [-, -] | - | 2/0/100 [100, 100] | 0/1/- [-, -] | 2/1/37.50 [8.70, 67.44] |
| 54个月 |  | - | 0/0/0 [-, -] | 0/0/0 [-, -] | - | 0/1/0 [-, -] | 0/1/- [-, -] | 0/2/0 [-, -] |
|  | | | | | | | | |
| 随访时间（月）[3] | 中位数 (95% CI) | - | - [-, -] | - [-, -] | - | - [53.82, -] | 50.33 [-, -] | 53.82 [50.33, -] |
|  | | | | | | | | |
|  | | | | | | | | |
| 来源：列表16.2.6.5 百分比 (%) 根据各剂量组的“CR+PR患者例数”计算 [1]缓解持续时间定义为从首次CR或PR至疾病进展或死亡（任何原因）的持续时间。 [2]使用Kaplan-Meier方法计算95% 置信区间。 [3]通过切换事件、删失状态的逆Kaplan-Meier方法估计DoR/PFS/OS的中位随访时间。 | | | | | | | | |

|  | 统计量 | 20 mg (N=2) | 40 mg (N=4) | 80 mg (N=4) | 120 mg (N=9) | 160 mg (N=6) | 210 mg (N=9) | 总计 (N=34) |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| 终点发生率 |  |  |  |  |  |  |  |  |
| CR+PR患者例数 | n | 1 | 2 | 2 | 5 | 3 | 7 | 20 |
| 事件例数（疾病进展/死亡） | n (%) | 1 (100) | 2 (100) | 1 (50.0) | 5 (100) | 2 (66.7) | 4 (57.1) | 15 (75.0) |
| 疾病进展 | n (%) | 1 (100) | 2 (100) | 1 (50.0) | 5 (100) | 2 (66.7) | 4 (57.1) | 15 (75.0) |
| 死亡 | n (%) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 未发生事件例数（删失） | n (%) | 0 | 0 | 1 (50.0) | 0 | 1 (33.3) | 3 (42.9) | 5 (25.0) |
|  | | | | | | | | |
| 缓解持续时间（月）[1] [2] | 中位数 | 34.50 | 12.44 | - | 16.56 | 12.48 | 34.69 | 18.00 |
|  | 95% CI | [-, -] | [12.42, -] | [2.79, -] | [11.10, -] | [11.07, -] | [5.36, -] | [11.33, 34.50] |
|  | Q1, Q3 | 34.50, 34.50 | 12.42, 12.45 | 2.79, - | 11.33, 18.00 | 11.07, - | 20.80, - | 11.88, 34.50 |
|  | 最小值, 最大值[4] | 34.50, 34.50 | 12.42, 12.45 | 2.79, 17.94+ | 11.10, 29.01 | 11.07, 28.98+ | 5.36, 58.02+ | 2.79, 58.02+ |
|  | | | | | | | | |
| 风险患者例数/删失例数/无进展生存率[95%CI][1] |  |  |  |  |  |  |  |  |
| 3个月 |  | 1/0/100 [100, 100] | 2/0/100 [100, 100] | 1/0/50.00 [0.60, 91.04] | 5/0/100 [100, 100] | 3/0/100 [100, 100] | 7/0/100 [100, 100] | 19/0/95.00 [69.47, 99.28] |
| 6个月 |  | 1/0/100 [100, 100] | 2/0/100 [100, 100] | 1/0/50.00 [0.60, 91.04] | 5/0/100 [100, 100] | 3/0/100 [100, 100] | 6/0/85.71 [33.41, 97.86] | 18/0/90.00 [65.60, 97.40] |
| 9个月 |  | 1/0/100 [100, 100] | 2/0/100 [100, 100] | 1/0/50.00 [0.60, 91.04] | 5/0/100 [100, 100] | 3/0/100 [100, 100] | 6/0/85.71 [33.41, 97.86] | 18/0/90.00 [65.60, 97.40] |
| 12个月 |  | 1/0/100 [100, 100] | 2/0/100 [100, 100] | 1/0/50.00 [0.60, 91.04] | 3/0/60.00 [12.57, 88.18] | 2/0/66.67 [5.41, 94.52] | 6/0/85.71 [33.41, 97.86] | 15/0/75.00 [49.99, 88.75] |
| 15个月 |  | 1/0/100 [100, 100] | 0/0/0 [-, -] | 1/0/50.00 [0.60, 91.04] | 3/0/60.00 [12.57, 88.18] | 1/0/33.33 [0.90, 77.41] | 6/0/85.71 [33.41, 97.86] | 12/0/60.00 [35.73, 77.60] |
| 18个月 |  | 1/0/100 [100, 100] | 0/0/0 [-, -] | 0/1/- [-, -] | 2/0/20.00 [0.84, 58.19] | 1/0/33.33 [0.90, 77.41] | 6/0/85.71 [33.41, 97.86] | 10/1/49.50 [26.50, 68.91] |
| 21个月 |  | 1/0/100 [100, 100] | 0/0/0 [-, -] | 0/1/- [-, -] | 1/0/20.00 [0.84, 58.19] | 1/0/33.33 [0.90, 77.41] | 4/1/68.57 [21.28, 91.21] | 7/2/43.31 [21.14, 63.73] |
| 24个月 |  | 1/0/100 [100, 100] | 0/0/0 [-, -] | 0/1/- [-, -] | 1/0/20.00 [0.84, 58.19] | 1/0/33.33 [0.90, 77.41] | 4/1/68.57 [21.28, 91.21] | 7/2/43.31 [21.14, 63.73] |
| 27个月 |  | 1/0/100 [100, 100] | 0/0/0 [-, -] | 0/1/- [-, -] | 1/0/20.00 [0.84, 58.19] | 1/0/33.33 [0.90, 77.41] | 4/1/68.57 [21.28, 91.21] | 7/2/43.31 [21.14, 63.73] |
| 30个月 |  | 1/0/100 [100, 100] | 0/0/0 [-, -] | 0/1/- [-, -] | 0/0/0 [-, -] | 0/1/- [-, -] | 2/2/51.43 [11.78, 81.32] | 3/4/29.70 [10.66, 51.77] |
| 33个月 |  | 1/0/100 [100, 100] | 0/0/0 [-, -] | 0/1/- [-, -] | 0/0/0 [-, -] | 0/1/- [-, -] | 2/2/51.43 [11.78, 81.32] | 3/4/29.70 [10.66, 51.77] |
| 36个月 |  | 0/0/0 [-, -] | 0/0/0 [-, -] | 0/1/- [-, -] | 0/0/0 [-, -] | 0/1/- [-, -] | 1/2/25.71 [1.26, 65.60] | 1/4/9.90 [0.70, 34.01] |
| 39个月 |  | 0/0/0 [-, -] | 0/0/0 [-, -] | 0/1/- [-, -] | 0/0/0 [-, -] | 0/1/- [-, -] | 1/2/25.71 [1.26, 65.60] | 1/4/9.90 [0.70, 34.01] |
| 42个月 |  | 0/0/0 [-, -] | 0/0/0 [-, -] | 0/1/- [-, -] | 0/0/0 [-, -] | 0/1/- [-, -] | 1/2/25.71 [1.26, 65.60] | 1/4/9.90 [0.70, 34.01] |
| 45个月 |  | 0/0/0 [-, -] | 0/0/0 [-, -] | 0/1/- [-, -] | 0/0/0 [-, -] | 0/1/- [-, -] | 1/2/25.71 [1.26, 65.60] | 1/4/9.90 [0.70, 34.01] |
| 48个月 |  | 0/0/0 [-, -] | 0/0/0 [-, -] | 0/1/- [-, -] | 0/0/0 [-, -] | 0/1/- [-, -] | 1/2/25.71 [1.26, 65.60] | 1/4/9.90 [0.70, 34.01] |
| 51个月 |  | 0/0/0 [-, -] | 0/0/0 [-, -] | 0/1/- [-, -] | 0/0/0 [-, -] | 0/1/- [-, -] | 1/2/25.71 [1.26, 65.60] | 1/4/9.90 [0.70, 34.01] |
| 54个月 |  | 0/0/0 [-, -] | 0/0/0 [-, -] | 0/1/- [-, -] | 0/0/0 [-, -] | 0/1/- [-, -] | 1/2/25.71 [1.26, 65.60] | 1/4/9.90 [0.70, 34.01] |
| 57个月 |  | 0/0/0 [-, -] | 0/0/0 [-, -] | 0/1/- [-, -] | 0/0/0 [-, -] | 0/1/- [-, -] | 1/2/25.71 [1.26, 65.60] | 1/4/9.90 [0.70, 34.01] |
| 60个月 |  | 0/0/0 [-, -] | 0/0/0 [-, -] | 0/1/- [-, -] | 0/0/0 [-, -] | 0/1/- [-, -] | 0/3/- [-, -] | 0/5/- [-, -] |
|  | | | | | | | | |
| 随访时间（月）[3] | 中位数 (95% CI) | - [-, -] | - [-, -] | 17.94 [-, -] | - [-, -] | 28.98 [-, -] | 58.02 [20.76, -] | 58.02 [20.76, -] |
|  | | | | | | | | |
|  | | | | | | | | |
| 来源：列表16.2.6.5 百分比 (%) 根据各剂量组的“CR+PR患者例数”计算 [1]缓解持续时间定义为从首次CR或PR至疾病进展或死亡（任何原因）的持续时间。 [2]使用Kaplan-Meier方法计算95% 置信区间。 [3]通过切换事件、删失状态的逆Kaplan-Meier方法估计DoR/PFS/OS的中位随访时间。 | | | | | | | | |

|  | 统计量 | 20 mg (N=2) | 40 mg (N=6) | 80 mg (N=8) | 120 mg (N=9) | 160 mg (N=9) | 210 mg (N=11) | 总计 (N=45) |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| 终点发生率 |  |  |  |  |  |  |  |  |
| CR+PR患者例数 | n | 1 | 4 | 5 | 5 | 5 | 8 | 28 |
| 事件例数（疾病进展/死亡） | n (%) | 1 (100) | 4 (100) | 4 (80.0) | 5 (100) | 3 (60.0) | 4 (50.0) | 21 (75.0) |
| 疾病进展 | n (%) | 1 (100) | 4 (100) | 4 (80.0) | 5 (100) | 3 (60.0) | 4 (50.0) | 21 (75.0) |
| 死亡 | n (%) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 未发生事件例数（删失） | n (%) | 0 | 0 | 1 (20.0) | 0 | 2 (40.0) | 4 (50.0) | 7 (25.0) |
|  | | | | | | | | |
| 缓解持续时间（月）[1] [2] | 中位数 | 34.50 | 13.13 | 22.11 | 16.56 | 53.88 | 34.69 | 22.11 |
|  | 95% CI | [-, -] | [12.42, -] | [2.79, -] | [11.10, -] | [11.07, -] | [5.36, -] | [13.80, 33.12] |
|  | Q1, Q3 | 34.50, 34.50 | 12.44, 23.46 | 18.10, 31.74 | 11.33, 18.00 | 12.48, 53.88 | 20.80, - | 12.47, 34.69 |
|  | 最小值, 最大值[4] | 34.50, 34.50 | 12.42, 33.12 | 2.79, 31.74 | 11.10, 29.01 | 11.07, 53.88 | 5.36, 58.02+ | 2.79, 58.02+ |
|  | | | | | | | | |
| 风险患者例数/删失例数/无进展生存率[95%CI][1] |  |  |  |  |  |  |  |  |
| 3个月 |  | 1/0/100 [100, 100] | 4/0/100 [100, 100] | 4/0/80.00 [20.38, 96.92] | 5/0/100 [100, 100] | 5/0/100 [100, 100] | 8/0/100 [100, 100] | 27/0/96.43 [77.24, 99.49] |
| 6个月 |  | 1/0/100 [100, 100] | 4/0/100 [100, 100] | 4/0/80.00 [20.38, 96.92] | 5/0/100 [100, 100] | 5/0/100 [100, 100] | 7/0/87.50 [38.70, 98.14] | 26/0/92.86 [74.35, 98.16] |
| 9个月 |  | 1/0/100 [100, 100] | 4/0/100 [100, 100] | 4/0/80.00 [20.38, 96.92] | 5/0/100 [100, 100] | 5/0/100 [100, 100] | 7/0/87.50 [38.70, 98.14] | 26/0/92.86 [74.35, 98.16] |
| 12个月 |  | 1/0/100 [100, 100] | 4/0/100 [100, 100] | 4/0/80.00 [20.38, 96.92] | 3/0/60.00 [12.57, 88.18] | 4/0/80.00 [20.38, 96.92] | 7/0/87.50 [38.70, 98.14] | 23/0/82.14 [62.30, 92.15] |
| 15个月 |  | 1/0/100 [100, 100] | 1/0/25.00 [0.89, 66.53] | 4/0/80.00 [20.38, 96.92] | 3/0/60.00 [12.57, 88.18] | 3/0/60.00 [12.57, 88.18] | 7/0/87.50 [38.70, 98.14] | 19/0/67.86 [47.32, 81.80] |
| 18个月 |  | 1/0/100 [100, 100] | 1/0/25.00 [0.89, 66.53] | 3/1/80.00 [20.38, 96.92] | 2/0/20.00 [0.84, 58.19] | 3/0/60.00 [12.57, 88.18] | 7/0/87.50 [38.70, 98.14] | 17/1/60.50 [40.10, 75.86] |
| 21个月 |  | 1/0/100 [100, 100] | 1/0/25.00 [0.89, 66.53] | 2/1/53.33 [6.83, 86.31] | 1/0/20.00 [0.84, 58.19] | 3/0/60.00 [12.57, 88.18] | 5/1/72.92 [27.64, 92.54] | 13/2/52.67 [32.67, 69.26] |
| 24个月 |  | 1/0/100 [100, 100] | 1/0/25.00 [0.89, 66.53] | 1/1/26.67 [0.97, 68.61] | 1/0/20.00 [0.84, 58.19] | 3/0/60.00 [12.57, 88.18] | 5/1/72.92 [27.64, 92.54] | 12/2/48.62 [28.98, 65.71] |
| 27个月 |  | 1/0/100 [100, 100] | 1/0/25.00 [0.89, 66.53] | 1/1/26.67 [0.97, 68.61] | 1/0/20.00 [0.84, 58.19] | 3/0/60.00 [12.57, 88.18] | 5/1/72.92 [27.64, 92.54] | 12/2/48.62 [28.98, 65.71] |
| 30个月 |  | 1/0/100 [100, 100] | 1/0/25.00 [0.89, 66.53] | 1/1/26.67 [0.97, 68.61] | 0/0/0 [-, -] | 2/1/60.00 [12.57, 88.18] | 3/2/58.33 [18.02, 84.41] | 8/4/40.11 [21.58, 58.03] |
| 33个月 |  | 1/0/100 [100, 100] | 1/0/25.00 [0.89, 66.53] | 0/1/0 [-, -] | 0/0/0 [-, -] | 2/1/60.00 [12.57, 88.18] | 3/2/58.33 [18.02, 84.41] | 7/4/35.10 [17.29, 53.54] |
| 36个月 |  | 0/0/0 [-, -] | 0/0/0 [-, -] | 0/1/0 [-, -] | 0/0/0 [-, -] | 2/1/60.00 [12.57, 88.18] | 2/2/38.89 [6.30, 72.42] | 4/4/20.06 [6.66, 38.56] |
| 39个月 |  | 0/0/0 [-, -] | 0/0/0 [-, -] | 0/1/0 [-, -] | 0/0/0 [-, -] | 2/1/60.00 [12.57, 88.18] | 2/2/38.89 [6.30, 72.42] | 4/4/20.06 [6.66, 38.56] |
| 42个月 |  | 0/0/0 [-, -] | 0/0/0 [-, -] | 0/1/0 [-, -] | 0/0/0 [-, -] | 2/1/60.00 [12.57, 88.18] | 2/2/38.89 [6.30, 72.42] | 4/4/20.06 [6.66, 38.56] |
| 45个月 |  | 0/0/0 [-, -] | 0/0/0 [-, -] | 0/1/0 [-, -] | 0/0/0 [-, -] | 2/1/60.00 [12.57, 88.18] | 2/2/38.89 [6.30, 72.42] | 4/4/20.06 [6.66, 38.56] |
| 48个月 |  | 0/0/0 [-, -] | 0/0/0 [-, -] | 0/1/0 [-, -] | 0/0/0 [-, -] | 2/1/60.00 [12.57, 88.18] | 2/2/38.89 [6.30, 72.42] | 4/4/20.06 [6.66, 38.56] |
| 51个月 |  | 0/0/0 [-, -] | 0/0/0 [-, -] | 0/1/0 [-, -] | 0/0/0 [-, -] | 2/1/60.00 [12.57, 88.18] | 1/3/38.89 [6.30, 72.42] | 3/5/20.06 [6.66, 38.56] |
| 54个月 |  | 0/0/0 [-, -] | 0/0/0 [-, -] | 0/1/0 [-, -] | 0/0/0 [-, -] | 0/2/0 [-, -] | 1/3/38.89 [6.30, 72.42] | 1/6/10.03 [0.95, 32.08] |
| 57个月 |  | 0/0/0 [-, -] | 0/0/0 [-, -] | 0/1/0 [-, -] | 0/0/0 [-, -] | 0/2/0 [-, -] | 1/3/38.89 [6.30, 72.42] | 1/6/10.03 [0.95, 32.08] |
| 60个月 |  | 0/0/0 [-, -] | 0/0/0 [-, -] | 0/1/0 [-, -] | 0/0/0 [-, -] | 0/2/0 [-, -] | 0/4/- [-, -] | 0/7/- [-, -] |
|  | | | | | | | | |
| 随访时间（月）[3] | 中位数 (95% CI) | - [-, -] | - [-, -] | - [17.94, -] | - [-, -] | 53.82 [28.98, -] | 50.33 [20.76, -] | 53.82 [28.98, -] |
|  | | | | | | | | |
|  | | | | | | | | |
| 来源：列表16.2.6.5 百分比 (%) 根据各剂量组的“CR+PR患者例数”计算 [1]缓解持续时间定义为从首次CR或PR至疾病进展或死亡（任何原因）的持续时间。 [2]使用Kaplan-Meier方法计算95% 置信区间。 [3]通过切换事件、删失状态的逆Kaplan-Meier方法估计DoR/PFS/OS的中位随访时间。 | | | | | | | | |



来源：列表16.2.6.4和列表16.2.6.5

**12.2.1**.2.2 无进展生存期（PFS)

截止至数据分析日期，中位随访时间47.01个月（95%CI：30.49，56.71），全分析集中120例受试者中，24例（20%）受试者发生疾病进展/死亡，96例（80%）受试者未发生疾病进展/死亡（删失）。整体中位PFS为22.11个月（95%CI：13.80，29.04）。1年PFS率时间点1年PFS率为87.76%（95%CI：70.57，95.23），2年PFS率时间点2年PFS率为46.22%（95%CI：28.32，62.37），3年PFS率时间点3年PFS率为23.70%（95%CI：10.01，40.65）。

各剂量组中位PFS分别为：20mg组剂量组0.53个月（95%CI：-，-），40mg组剂量组25.73个月（95%CI：13.80，-），80mg组剂量组13.18个月（95%CI：4.17，-），120mg组剂量组15.18个月（95%CI：12.42，-），160mg组剂量组和210mg组剂量组尚未达到。结果详见表14.2.3.1。

作为次要终点PFS的支持性分析，对转移类型（脑转移和无脑转移）、既往接受过ALK抑制剂治疗（有和无）等进行了亚组分析，各亚组的PFS结果详见章节12.2.2.1和表14.2.3.2-14.2.3.3。

**表 20 按剂量水平列出的无进展生存期(FAS)**

|  | 统计量 | 20 mg (N=2) | 40 mg (N=6) | 80 mg (N=8) | 120 mg (N=9) | 160 mg (N=9) | 210 mg (N=11) | 总计 (N=45) |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| 发生事件的受试者例数（疾病进展/死亡） | n (%) | 2 (100) | 6 (100) | 6 (75.0) | 8 (88.9) | 5 (55.6) | 4 (36.4) | 31 (68.9) |
| 未发生事件的受试者例数（删失） | n (%) | 0 | 0 | 2 (25.0) | 1 (11.1) | 4 (44.4) | 7 (63.6) | 14 (31.1) |
|  | | | | | | | | |
| 无进展生存期（月）[1] | 中位数 | 18.21 | 20.03 | 19.42 | 21.49 | 55.20 | 36.01 | 23.59 |
|  | 95% CI | [0.53, -] | [13.80, -] | [4.17, -] | [12.42, 30.36] | [9.76, -] | [6.93, -] | [15.44, 33.08] |
|  | Q1, Q3 | 0.53, 35.88 | 13.83, 26.55 | 6.93, 23.59 | 12.91, 24.84 | 13.80, - | 29.04, - | 13.80, 36.01 |
|  | | | | | | | | |
| 风险患者例数/删失例数/无进展生存率[95%CI][2] |  |  |  |  |  |  |  |  |
| 3个月 |  | 1/0/50.00 [0.60, 91.04] | 6/0/100 [100, 100] | 7/1/100 [100, 100] | 9/0/100 [100, 100] | 9/0/100 [100, 100] | 10/1/100 [100, 100] | 42/2/97.78 [85.25, 99.68] |
| 6个月 |  | 1/0/50.00 [0.60, 91.04] | 6/0/100 [100, 100] | 6/1/85.71 [33.41, 97.86] | 9/0/100 [100, 100] | 9/0/100 [100, 100] | 9/2/100 [100, 100] | 40/3/95.45 [83.00, 98.84] |
| 9个月 |  | 1/0/50.00 [0.60, 91.04] | 6/0/100 [100, 100] | 5/1/71.43 [25.82, 91.98] | 9/0/100 [100, 100] | 9/0/100 [100, 100] | 8/2/88.89 [43.30, 98.36] | 38/3/90.68 [77.02, 96.40] |
| 12个月 |  | 1/0/50.00 [0.60, 91.04] | 6/0/100 [100, 100] | 5/1/71.43 [25.82, 91.98] | 9/0/100 [100, 100] | 8/0/88.89 [43.30, 98.36] | 8/2/88.89 [43.30, 98.36] | 37/3/88.29 [74.11, 94.96] |
| 15个月 |  | 1/0/50.00 [0.60, 91.04] | 4/0/66.67 [19.46, 90.44] | 4/1/57.14 [17.19, 83.71] | 6/0/66.67 [28.17, 87.83] | 6/0/66.67 [28.17, 87.83] | 8/2/88.89 [43.30, 98.36] | 29/3/69.20 [52.92, 80.82] |
| 18个月 |  | 1/0/50.00 [0.60, 91.04] | 3/0/50.00 [11.09, 80.37] | 4/1/57.14 [17.19, 83.71] | 5/0/55.56 [20.42, 80.45] | 5/0/55.56 [20.42, 80.45] | 8/2/88.89 [43.30, 98.36] | 26/3/62.04 [45.69, 74.76] |
| 21个月 |  | 1/0/50.00 [0.60, 91.04] | 3/0/50.00 [11.09, 80.37] | 2/2/42.86 [9.78, 73.44] | 5/0/55.56 [20.42, 80.45] | 5/0/55.56 [20.42, 80.45] | 8/2/88.89 [43.30, 98.36] | 24/4/59.66 [43.35, 72.67] |
| 24个月 |  | 1/0/50.00 [0.60, 91.04] | 3/0/50.00 [11.09, 80.37] | 1/2/21.43 [1.19, 58.56] | 3/0/33.33 [7.83, 62.26] | 5/0/55.56 [20.42, 80.45] | 6/3/77.78 [36.48, 93.93] | 19/5/49.48 [33.56, 63.54] |
| 27个月 |  | 1/0/50.00 [0.60, 91.04] | 1/0/16.67 [0.77, 51.68] | 1/2/21.43 [1.19, 58.56] | 2/0/22.22 [3.37, 51.31] | 5/0/55.56 [20.42, 80.45] | 6/3/77.78 [36.48, 93.93] | 16/5/41.66 [26.48, 56.17] |
| 30个月 |  | 1/0/50.00 [0.60, 91.04] | 1/0/16.67 [0.77, 51.68] | 1/2/21.43 [1.19, 58.56] | 2/0/22.22 [3.37, 51.31] | 5/0/55.56 [20.42, 80.45] | 5/3/64.81 [25.32, 87.21] | 15/5/39.06 [24.21, 53.63] |
| 33个月 |  | 1/0/50.00 [0.60, 91.04] | 1/0/16.67 [0.77, 51.68] | 1/2/21.43 [1.19, 58.56] | 1/0/11.11 [0.61, 38.77] | 5/0/55.56 [20.42, 80.45] | 4/4/64.81 [25.32, 87.21] | 13/6/36.46 [22.00, 51.05] |
| 36个月 |  | 0/0/0 [-, -] | 0/0/0 [-, -] | 0/2/0 [-, -] | 1/0/11.11 [0.61, 38.77] | 4/1/55.56 [20.42, 80.45] | 4/4/64.81 [25.32, 87.21] | 9/7/27.53 [14.52, 42.23] |
| 39个月 |  | 0/0/0 [-, -] | 0/0/0 [-, -] | 0/2/0 [-, -] | 1/0/11.11 [0.61, 38.77] | 4/1/55.56 [20.42, 80.45] | 3/4/48.61 [12.81, 77.63] | 8/7/24.47 [12.14, 39.07] |
| 42个月 |  | 0/0/0 [-, -] | 0/0/0 [-, -] | 0/2/0 [-, -] | 1/0/11.11 [0.61, 38.77] | 3/2/55.56 [20.42, 80.45] | 3/4/48.61 [12.81, 77.63] | 7/8/24.47 [12.14, 39.07] |
| 45个月 |  | 0/0/0 [-, -] | 0/0/0 [-, -] | 0/2/0 [-, -] | 1/0/11.11 [0.61, 38.77] | 3/2/55.56 [20.42, 80.45] | 3/4/48.61 [12.81, 77.63] | 7/8/24.47 [12.14, 39.07] |
| 48个月 |  | 0/0/0 [-, -] | 0/0/0 [-, -] | 0/2/0 [-, -] | 1/0/11.11 [0.61, 38.77] | 3/2/55.56 [20.42, 80.45] | 2/5/48.61 [12.81, 77.63] | 6/9/24.47 [12.14, 39.07] |
| 51个月 |  | 0/0/0 [-, -] | 0/0/0 [-, -] | 0/2/0 [-, -] | 1/0/11.11 [0.61, 38.77] | 3/2/55.56 [20.42, 80.45] | 2/5/48.61 [12.81, 77.63] | 6/9/24.47 [12.14, 39.07] |
| 54个月 |  | 0/0/0 [-, -] | 0/0/0 [-, -] | 0/2/0 [-, -] | 0/1/- [-, -] | 3/2/55.56 [20.42, 80.45] | 1/6/48.61 [12.81, 77.63] | 4/11/24.47 [12.14, 39.07] |
| 57个月 |  | 0/0/0 [-, -] | 0/0/0 [-, -] | 0/2/0 [-, -] | 0/1/- [-, -] | 0/4/- [-, -] | 1/6/48.61 [12.81, 77.63] | 1/13/18.36 [6.58, 34.78] |
| 60个月 |  | 0/0/0 [-, -] | 0/0/0 [-, -] | 0/2/0 [-, -] | 0/1/- [-, -] | 0/4/- [-, -] | 0/7/- [-, -] | 0/14/- [-, -] |
|  | | | | | | | | |
| 随访时间（月）[3] | 中位数 (95% CI) | - [-, -] | - [-, -] | - [1.45, -] | 51.12 [-, -] | 55.33 [34.53, -] | 47.01 [4.34, -] | 51.12 [34.53, 56.71] |
|  | | | | | | | | |
|  | | | | | | | | |
| 来源：列表16.2.6.5 [1]无进展生存期定义为从首次给药至疾病进展或死亡（以先发生者为准）的持续时间。未发生事件（无疾病进展或死亡）的受试者在“末次肿瘤评估”日期删失。 [2]使用Kaplan-Meier方法计算95% 置信区间。 [3]通过切换事件、删失状态的逆Kaplan-Meier方法估计DoR/PFS/OS的中位随访时间。 | | | | | | | | |

|  | 统计量 | 20 mg (N=1) | 40 mg (N=4) | 80 mg (N=4) | 120 mg (N=2) | 160 mg (N=2) | 210 mg (N=5) | 总计 (N=18) |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| 发生事件的受试者例数（疾病进展/死亡） | n (%) | 1 (100) | 4 (100) | 4 (100) | 2 (100) | 0 | 1 (20.0) | 12 (66.7) |
| 未发生事件的受试者例数（删失） | n (%) | 0 | 0 | 0 | 0 | 2 (100) | 4 (80.0) | 6 (33.3) |
|  | | | | | | | | |
| 无进展生存期（月）[1] | 中位数 | 0.53 | 25.73 | 13.18 | 15.18 | - | - | 24.90 |
|  | 95% CI | [-, -] | [13.80, -] | [4.17, -] | [12.42, -] | [-, -] | [29.04, -] | [12.42, 34.60] |
|  | Q1, Q3 | 0.53, 0.53 | 19.35, 30.58 | 5.55, 21.51 | 12.42, 17.94 | -, - | 29.04, - | 13.80, 34.60 |
|  | | | | | | | | |
| 风险患者例数/删失例数/无进展生存率[95%CI][2] |  |  |  |  |  |  |  |  |
| 3个月 |  | 0/0/0 [-, -] | 4/0/100 [100, 100] | 4/0/100 [100, 100] | 2/0/100 [100, 100] | 2/0/100 [100, 100] | 4/1/100 [100, 100] | 16/1/94.44 [66.64, 99.20] |
| 6个月 |  | 0/0/0 [-, -] | 4/0/100 [100, 100] | 3/0/75.00 [12.79, 96.05] | 2/0/100 [100, 100] | 2/0/100 [100, 100] | 3/2/100 [100, 100] | 14/2/88.54 [61.39, 97.01] |
| 9个月 |  | 0/0/0 [-, -] | 4/0/100 [100, 100] | 2/0/50.00 [5.78, 84.49] | 2/0/100 [100, 100] | 2/0/100 [100, 100] | 3/2/100 [100, 100] | 13/2/82.22 [54.27, 93.92] |
| 12个月 |  | 0/0/0 [-, -] | 4/0/100 [100, 100] | 2/0/50.00 [5.78, 84.49] | 2/0/100 [100, 100] | 2/0/100 [100, 100] | 3/2/100 [100, 100] | 13/2/82.22 [54.27, 93.92] |
| 15个月 |  | 0/0/0 [-, -] | 3/0/75.00 [12.79, 96.05] | 2/0/50.00 [5.78, 84.49] | 1/0/50.00 [0.60, 91.04] | 2/0/100 [100, 100] | 3/2/100 [100, 100] | 11/2/69.57 [41.47, 86.11] |
| 18个月 |  | 0/0/0 [-, -] | 3/0/75.00 [12.79, 96.05] | 2/0/50.00 [5.78, 84.49] | 0/0/0 [-, -] | 2/0/100 [100, 100] | 3/2/100 [100, 100] | 10/2/63.24 [35.64, 81.59] |
| 21个月 |  | 0/0/0 [-, -] | 3/0/75.00 [12.79, 96.05] | 1/0/25.00 [0.89, 66.53] | 0/0/0 [-, -] | 2/0/100 [100, 100] | 3/2/100 [100, 100] | 9/2/56.92 [30.15, 76.73] |
| 24个月 |  | 0/0/0 [-, -] | 3/0/75.00 [12.79, 96.05] | 0/0/0 [-, -] | 0/0/0 [-, -] | 2/0/100 [100, 100] | 3/2/100 [100, 100] | 8/2/50.60 [24.99, 71.55] |
| 27个月 |  | 0/0/0 [-, -] | 1/0/25.00 [0.89, 66.53] | 0/0/0 [-, -] | 0/0/0 [-, -] | 2/0/100 [100, 100] | 3/2/100 [100, 100] | 6/2/37.95 [15.68, 60.24] |
| 30个月 |  | 0/0/0 [-, -] | 1/0/25.00 [0.89, 66.53] | 0/0/0 [-, -] | 0/0/0 [-, -] | 2/0/100 [100, 100] | 2/2/66.67 [5.41, 94.52] | 5/2/31.62 [11.57, 54.09] |
| 33个月 |  | 0/0/0 [-, -] | 1/0/25.00 [0.89, 66.53] | 0/0/0 [-, -] | 0/0/0 [-, -] | 2/0/100 [100, 100] | 1/3/66.67 [5.41, 94.52] | 4/3/31.62 [11.57, 54.09] |
| 36个月 |  | 0/0/0 [-, -] | 0/0/0 [-, -] | 0/0/0 [-, -] | 0/0/0 [-, -] | 1/1/100 [100, 100] | 1/3/66.67 [5.41, 94.52] | 2/4/21.08 [4.45, 45.90] |
| 39个月 |  | 0/0/0 [-, -] | 0/0/0 [-, -] | 0/0/0 [-, -] | 0/0/0 [-, -] | 1/1/100 [100, 100] | 1/3/66.67 [5.41, 94.52] | 2/4/21.08 [4.45, 45.90] |
| 42个月 |  | 0/0/0 [-, -] | 0/0/0 [-, -] | 0/0/0 [-, -] | 0/0/0 [-, -] | 0/2/- [-, -] | 1/3/66.67 [5.41, 94.52] | 1/5/21.08 [4.45, 45.90] |
| 45个月 |  | 0/0/0 [-, -] | 0/0/0 [-, -] | 0/0/0 [-, -] | 0/0/0 [-, -] | 0/2/- [-, -] | 1/3/66.67 [5.41, 94.52] | 1/5/21.08 [4.45, 45.90] |
| 48个月 |  | 0/0/0 [-, -] | 0/0/0 [-, -] | 0/0/0 [-, -] | 0/0/0 [-, -] | 0/2/- [-, -] | 1/3/66.67 [5.41, 94.52] | 1/5/21.08 [4.45, 45.90] |
| 51个月 |  | 0/0/0 [-, -] | 0/0/0 [-, -] | 0/0/0 [-, -] | 0/0/0 [-, -] | 0/2/- [-, -] | 1/3/66.67 [5.41, 94.52] | 1/5/21.08 [4.45, 45.90] |
| 54个月 |  | 0/0/0 [-, -] | 0/0/0 [-, -] | 0/0/0 [-, -] | 0/0/0 [-, -] | 0/2/- [-, -] | 0/4/- [-, -] | 0/6/- [-, -] |
|  | | | | | | | | |
| 随访时间（月）[3] | 中位数 (95% CI) | - [-, -] | - [-, -] | - [-, -] | - [-, -] | 37.32 [34.53, -] | 30.49 [1.41, -] | 40.11 [30.49, -] |
|  | | | | | | | | |
|  | | | | | | | | |
| 来源：列表16.2.6.5 [1]无进展生存期定义为从首次给药至疾病进展或死亡（以先发生者为准）的持续时间。未发生事件（无疾病进展或死亡）的受试者在“末次肿瘤评估”日期删失。 [2]使用Kaplan-Meier方法计算95% 置信区间。 [3]通过切换事件、删失状态的逆Kaplan-Meier方法估计DoR/PFS/OS的中位随访时间。 | | | | | | | | |

|  | 统计量 | 20 mg (N=1) | 40 mg (N=2) | 80 mg (N=4) | 120 mg (N=7) | 160 mg (N=7) | 210 mg (N=6) | 总计 (N=27) |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| 发生事件的受试者例数（疾病进展/死亡） | n (%) | 1 (100) | 2 (100) | 2 (50.0) | 6 (85.7) | 5 (71.4) | 3 (50.0) | 19 (70.4) |
| 未发生事件的受试者例数（删失） | n (%) | 0 | 0 | 2 (50.0) | 1 (14.3) | 2 (28.6) | 3 (50.0) | 8 (29.6) |
|  | | | | | | | | |
| 无进展生存期（月）[1] | 中位数 | 35.88 | 14.49 | 33.08 | 23.52 | 15.44 | 36.01 | 23.52 |
|  | 95% CI | [-, -] | [13.83, -] | [12.42, -] | [12.48, 30.36] | [9.76, -] | [6.93, -] | [13.83, 35.88] |
|  | Q1, Q3 | 35.88, 35.88 | 13.83, 15.15 | 12.42, 33.08 | 12.91, 30.36 | 12.52, - | 22.11, - | 13.80, 55.20 |
|  | | | | | | | | |
| 风险患者例数/删失例数/无进展生存率[95%CI][2] |  |  |  |  |  |  |  |  |
| 3个月 |  | 1/0/100 [100, 100] | 2/0/100 [100, 100] | 3/1/100 [100, 100] | 7/0/100 [100, 100] | 7/0/100 [100, 100] | 6/0/100 [100, 100] | 26/1/100 [100, 100] |
| 6个月 |  | 1/0/100 [100, 100] | 2/0/100 [100, 100] | 3/1/100 [100, 100] | 7/0/100 [100, 100] | 7/0/100 [100, 100] | 6/0/100 [100, 100] | 26/1/100 [100, 100] |
| 9个月 |  | 1/0/100 [100, 100] | 2/0/100 [100, 100] | 3/1/100 [100, 100] | 7/0/100 [100, 100] | 7/0/100 [100, 100] | 5/0/83.33 [27.31, 97.47] | 25/1/96.15 [75.69, 99.45] |
| 12个月 |  | 1/0/100 [100, 100] | 2/0/100 [100, 100] | 3/1/100 [100, 100] | 7/0/100 [100, 100] | 6/0/85.71 [33.41, 97.86] | 5/0/83.33 [27.31, 97.47] | 24/1/92.31 [72.60, 98.02] |
| 15个月 |  | 1/0/100 [100, 100] | 1/0/50.00 [0.60, 91.04] | 2/1/66.67 [5.41, 94.52] | 5/0/71.43 [25.82, 91.98] | 4/0/57.14 [17.19, 83.71] | 5/0/83.33 [27.31, 97.47] | 18/1/69.23 [47.80, 83.26] |
| 18个月 |  | 1/0/100 [100, 100] | 0/0/0 [-, -] | 2/1/66.67 [5.41, 94.52] | 5/0/71.43 [25.82, 91.98] | 3/0/42.86 [9.78, 73.44] | 5/0/83.33 [27.31, 97.47] | 16/1/61.54 [40.34, 77.13] |
| 21个月 |  | 1/0/100 [100, 100] | 0/0/0 [-, -] | 1/2/66.67 [5.41, 94.52] | 5/0/71.43 [25.82, 91.98] | 3/0/42.86 [9.78, 73.44] | 5/0/83.33 [27.31, 97.47] | 15/2/61.54 [40.34, 77.13] |
| 24个月 |  | 1/0/100 [100, 100] | 0/0/0 [-, -] | 1/2/66.67 [5.41, 94.52] | 3/0/42.86 [9.78, 73.44] | 3/0/42.86 [9.78, 73.44] | 3/1/66.67 [19.46, 90.44] | 11/3/48.89 [28.55, 66.46] |
| 27个月 |  | 1/0/100 [100, 100] | 0/0/0 [-, -] | 1/2/66.67 [5.41, 94.52] | 2/0/28.57 [4.11, 61.15] | 3/0/42.86 [9.78, 73.44] | 3/1/66.67 [19.46, 90.44] | 10/3/44.44 [24.67, 62.51] |
| 30个月 |  | 1/0/100 [100, 100] | 0/0/0 [-, -] | 1/2/66.67 [5.41, 94.52] | 2/0/28.57 [4.11, 61.15] | 3/0/42.86 [9.78, 73.44] | 3/1/66.67 [19.46, 90.44] | 10/3/44.44 [24.67, 62.51] |
| 33个月 |  | 1/0/100 [100, 100] | 0/0/0 [-, -] | 1/2/66.67 [5.41, 94.52] | 1/0/14.29 [0.71, 46.49] | 3/0/42.86 [9.78, 73.44] | 3/1/66.67 [19.46, 90.44] | 9/3/40.00 [20.99, 58.41] |
| 36个月 |  | 0/0/0 [-, -] | 0/0/0 [-, -] | 0/2/0 [-, -] | 1/0/14.29 [0.71, 46.49] | 3/0/42.86 [9.78, 73.44] | 3/1/66.67 [19.46, 90.44] | 7/3/31.11 [14.19, 49.75] |
| 39个月 |  | 0/0/0 [-, -] | 0/0/0 [-, -] | 0/2/0 [-, -] | 1/0/14.29 [0.71, 46.49] | 3/0/42.86 [9.78, 73.44] | 2/1/44.44 [6.62, 78.49] | 6/3/26.67 [11.10, 45.17] |
| 42个月 |  | 0/0/0 [-, -] | 0/0/0 [-, -] | 0/2/0 [-, -] | 1/0/14.29 [0.71, 46.49] | 3/0/42.86 [9.78, 73.44] | 2/1/44.44 [6.62, 78.49] | 6/3/26.67 [11.10, 45.17] |
| 45个月 |  | 0/0/0 [-, -] | 0/0/0 [-, -] | 0/2/0 [-, -] | 1/0/14.29 [0.71, 46.49] | 3/0/42.86 [9.78, 73.44] | 2/1/44.44 [6.62, 78.49] | 6/3/26.67 [11.10, 45.17] |
| 48个月 |  | 0/0/0 [-, -] | 0/0/0 [-, -] | 0/2/0 [-, -] | 1/0/14.29 [0.71, 46.49] | 3/0/42.86 [9.78, 73.44] | 1/2/44.44 [6.62, 78.49] | 5/4/26.67 [11.10, 45.17] |
| 51个月 |  | 0/0/0 [-, -] | 0/0/0 [-, -] | 0/2/0 [-, -] | 1/0/14.29 [0.71, 46.49] | 3/0/42.86 [9.78, 73.44] | 1/2/44.44 [6.62, 78.49] | 5/4/26.67 [11.10, 45.17] |
| 54个月 |  | 0/0/0 [-, -] | 0/0/0 [-, -] | 0/2/0 [-, -] | 0/1/- [-, -] | 3/0/42.86 [9.78, 73.44] | 1/2/44.44 [6.62, 78.49] | 4/5/26.67 [11.10, 45.17] |
| 57个月 |  | 0/0/0 [-, -] | 0/0/0 [-, -] | 0/2/0 [-, -] | 0/1/- [-, -] | 0/2/- [-, -] | 1/2/44.44 [6.62, 78.49] | 1/7/20.00 [6.21, 39.36] |
| 60个月 |  | 0/0/0 [-, -] | 0/0/0 [-, -] | 0/2/0 [-, -] | 0/1/- [-, -] | 0/2/- [-, -] | 0/3/- [-, -] | 0/8/- [-, -] |
|  | | | | | | | | |
| 随访时间（月）[3] | 中位数 (95% CI) | - [-, -] | - [-, -] | 19.48 [1.45, -] | 51.12 [-, -] | 56.02 [55.33, -] | 47.01 [22.11, -] | 55.33 [47.01, -] |
|  | | | | | | | | |
|  | | | | | | | | |
| 来源：列表16.2.6.5 [1]无进展生存期定义为从首次给药至疾病进展或死亡（以先发生者为准）的持续时间。未发生事件（无疾病进展或死亡）的受试者在“末次肿瘤评估”日期删失。 [2]使用Kaplan-Meier方法计算95% 置信区间。 [3]通过切换事件、删失状态的逆Kaplan-Meier方法估计DoR/PFS/OS的中位随访时间。 | | | | | | | | |

|  | 统计量 | 20 mg (N=0) | 40 mg (N=2) | 80 mg (N=4) | 120 mg (N=0) | 160 mg (N=3) | 210 mg (N=2) | 总计 (N=11) |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| 发生事件的受试者例数（疾病进展/死亡） | n (%) | 0 | 2 (100) | 4 (100) | 0 | 1 (33.3) | 0 | 7 (63.6) |
| 未发生事件的受试者例数（删失） | n (%) | 0 | 0 | 0 | 0 | 2 (66.7) | 2 (100) | 4 (36.4) |
|  | | | | | | | | |
| 无进展生存期（月）[1] | 中位数 | - | 24.88 | 21.51 | - | - | - | 33.84 |
|  | 95% CI | - | [15.15, -] | [6.93, -] | - | [55.20, -] | [-, -] | [6.93, -] |
|  | Q1, Q3 | - | 15.15, 34.60 | 13.18, 28.34 | - | 55.20, - | -, - | 19.42, 55.20 |
|  | | | | | | | | |
| 风险患者例数/删失例数/无进展生存率[95%CI][2] |  |  |  |  |  |  |  |  |
| 3个月 |  | - | 2/0/100 [100, 100] | 4/0/100 [100, 100] | - | 3/0/100 [100, 100] | 1/1/100 [100, 100] | 10/1/100 [100, 100] |
| 6个月 |  | - | 2/0/100 [100, 100] | 4/0/100 [100, 100] | - | 3/0/100 [100, 100] | 1/1/100 [100, 100] | 10/1/100 [100, 100] |
| 9个月 |  | - | 2/0/100 [100, 100] | 3/0/75.00 [12.79, 96.05] | - | 3/0/100 [100, 100] | 1/1/100 [100, 100] | 9/1/90.00 [47.30, 98.53] |
| 12个月 |  | - | 2/0/100 [100, 100] | 3/0/75.00 [12.79, 96.05] | - | 3/0/100 [100, 100] | 1/1/100 [100, 100] | 9/1/90.00 [47.30, 98.53] |
| 15个月 |  | - | 2/0/100 [100, 100] | 3/0/75.00 [12.79, 96.05] | - | 3/0/100 [100, 100] | 1/1/100 [100, 100] | 9/1/90.00 [47.30, 98.53] |
| 18个月 |  | - | 1/0/50.00 [0.60, 91.04] | 3/0/75.00 [12.79, 96.05] | - | 3/0/100 [100, 100] | 1/1/100 [100, 100] | 8/1/80.00 [40.87, 94.59] |
| 21个月 |  | - | 1/0/50.00 [0.60, 91.04] | 2/0/50.00 [5.78, 84.49] | - | 3/0/100 [100, 100] | 1/1/100 [100, 100] | 7/1/70.00 [32.87, 89.19] |
| 24个月 |  | - | 1/0/50.00 [0.60, 91.04] | 1/0/25.00 [0.89, 66.53] | - | 3/0/100 [100, 100] | 1/1/100 [100, 100] | 6/1/60.00 [25.27, 82.72] |
| 27个月 |  | - | 1/0/50.00 [0.60, 91.04] | 1/0/25.00 [0.89, 66.53] | - | 3/0/100 [100, 100] | 1/1/100 [100, 100] | 6/1/60.00 [25.27, 82.72] |
| 30个月 |  | - | 1/0/50.00 [0.60, 91.04] | 1/0/25.00 [0.89, 66.53] | - | 3/0/100 [100, 100] | 1/1/100 [100, 100] | 6/1/60.00 [25.27, 82.72] |
| 33个月 |  | - | 1/0/50.00 [0.60, 91.04] | 1/0/25.00 [0.89, 66.53] | - | 3/0/100 [100, 100] | 1/1/100 [100, 100] | 6/1/60.00 [25.27, 82.72] |
| 36个月 |  | - | 0/0/0 [-, -] | 0/0/0 [-, -] | - | 3/0/100 [100, 100] | 1/1/100 [100, 100] | 4/1/40.00 [12.27, 67.02] |
| 39个月 |  | - | 0/0/0 [-, -] | 0/0/0 [-, -] | - | 3/0/100 [100, 100] | 1/1/100 [100, 100] | 4/1/40.00 [12.27, 67.02] |
| 42个月 |  | - | 0/0/0 [-, -] | 0/0/0 [-, -] | - | 2/1/100 [100, 100] | 1/1/100 [100, 100] | 3/2/40.00 [12.27, 67.02] |
| 45个月 |  | - | 0/0/0 [-, -] | 0/0/0 [-, -] | - | 2/1/100 [100, 100] | 1/1/100 [100, 100] | 3/2/40.00 [12.27, 67.02] |
| 48个月 |  | - | 0/0/0 [-, -] | 0/0/0 [-, -] | - | 2/1/100 [100, 100] | 1/1/100 [100, 100] | 3/2/40.00 [12.27, 67.02] |
| 51个月 |  | - | 0/0/0 [-, -] | 0/0/0 [-, -] | - | 2/1/100 [100, 100] | 1/1/100 [100, 100] | 3/2/40.00 [12.27, 67.02] |
| 54个月 |  | - | 0/0/0 [-, -] | 0/0/0 [-, -] | - | 2/1/100 [100, 100] | 0/2/- [-, -] | 2/3/40.00 [12.27, 67.02] |
| 57个月 |  | - | 0/0/0 [-, -] | 0/0/0 [-, -] | - | 0/2/- [-, -] | 0/2/- [-, -] | 0/4/- [-, -] |
|  | | | | | | | | |
| 随访时间（月）[3] | 中位数 (95% CI) | - | - [-, -] | - [-, -] | - | 55.33 [40.11, -] | 26.60 [1.41, -] | 51.78 [40.11, -] |
|  | | | | | | | | |
|  | | | | | | | | |
| 来源：列表16.2.6.5 [1]无进展生存期定义为从首次给药至疾病进展或死亡（以先发生者为准）的持续时间。未发生事件（无疾病进展或死亡）的受试者在“末次肿瘤评估”日期删失。 [2]使用Kaplan-Meier方法计算95% 置信区间。 [3]通过切换事件、删失状态的逆Kaplan-Meier方法估计DoR/PFS/OS的中位随访时间。 | | | | | | | | |

|  | 统计量 | 20 mg (N=2) | 40 mg (N=4) | 80 mg (N=4) | 120 mg (N=9) | 160 mg (N=6) | 210 mg (N=9) | 总计 (N=34) |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| 发生事件的受试者例数（疾病进展/死亡） | n (%) | 2 (100) | 4 (100) | 2 (50.0) | 8 (88.9) | 4 (66.7) | 4 (44.4) | 24 (70.6) |
| 未发生事件的受试者例数（删失） | n (%) | 0 | 0 | 2 (50.0) | 1 (11.1) | 2 (33.3) | 5 (55.6) | 10 (29.4) |
|  | | | | | | | | |
| 无进展生存期（月）[1] | 中位数 | 18.21 | 19.37 | 12.42 | 21.49 | 14.62 | 36.01 | 22.11 |
|  | 95% CI | [0.53, -] | [13.80, -] | [4.17, -] | [12.42, 30.36] | [9.76, -] | [6.93, -] | [13.80, 29.04] |
|  | Q1, Q3 | 0.53, 35.88 | 13.82, 25.73 | 4.17, - | 12.91, 24.84 | 12.52, - | 25.58, - | 12.91, 35.88 |
|  | | | | | | | | |
| 风险患者例数/删失例数/无进展生存率[95%CI][2] |  |  |  |  |  |  |  |  |
| 3个月 |  | 1/0/50.00 [0.60, 91.04] | 4/0/100 [100, 100] | 3/1/100 [100, 100] | 9/0/100 [100, 100] | 6/0/100 [100, 100] | 9/0/100 [100, 100] | 32/1/97.06 [80.90, 99.58] |
| 6个月 |  | 1/0/50.00 [0.60, 91.04] | 4/0/100 [100, 100] | 2/1/66.67 [5.41, 94.52] | 9/0/100 [100, 100] | 6/0/100 [100, 100] | 8/1/100 [100, 100] | 30/2/94.03 [78.15, 98.47] |
| 9个月 |  | 1/0/50.00 [0.60, 91.04] | 4/0/100 [100, 100] | 2/1/66.67 [5.41, 94.52] | 9/0/100 [100, 100] | 6/0/100 [100, 100] | 7/1/87.50 [38.70, 98.14] | 29/2/90.89 [74.34, 96.97] |
| 12个月 |  | 1/0/50.00 [0.60, 91.04] | 4/0/100 [100, 100] | 2/1/66.67 [5.41, 94.52] | 9/0/100 [100, 100] | 5/0/83.33 [27.31, 97.47] | 7/1/87.50 [38.70, 98.14] | 28/2/87.76 [70.57, 95.23] |
| 15个月 |  | 1/0/50.00 [0.60, 91.04] | 2/0/50.00 [5.78, 84.49] | 1/1/33.33 [0.90, 77.41] | 6/0/66.67 [28.17, 87.83] | 3/0/50.00 [11.09, 80.37] | 7/1/87.50 [38.70, 98.14] | 20/2/62.68 [43.72, 76.82] |
| 18个月 |  | 1/0/50.00 [0.60, 91.04] | 2/0/50.00 [5.78, 84.49] | 1/1/33.33 [0.90, 77.41] | 5/0/55.56 [20.42, 80.45] | 2/0/33.33 [4.61, 67.56] | 7/1/87.50 [38.70, 98.14] | 18/2/56.42 [37.75, 71.44] |
| 21个月 |  | 1/0/50.00 [0.60, 91.04] | 2/0/50.00 [5.78, 84.49] | 0/2/- [-, -] | 5/0/55.56 [20.42, 80.45] | 2/0/33.33 [4.61, 67.56] | 7/1/87.50 [38.70, 98.14] | 17/3/56.42 [37.75, 71.44] |
| 24个月 |  | 1/0/50.00 [0.60, 91.04] | 2/0/50.00 [5.78, 84.49] | 0/2/- [-, -] | 3/0/33.33 [7.83, 62.26] | 2/0/33.33 [4.61, 67.56] | 5/2/75.00 [31.48, 93.09] | 13/4/46.22 [28.32, 62.37] |
| 27个月 |  | 1/0/50.00 [0.60, 91.04] | 0/0/0 [-, -] | 0/2/- [-, -] | 2/0/22.22 [3.37, 51.31] | 2/0/33.33 [4.61, 67.56] | 5/2/75.00 [31.48, 93.09] | 10/4/35.56 [19.23, 52.27] |
| 30个月 |  | 1/0/50.00 [0.60, 91.04] | 0/0/0 [-, -] | 0/2/- [-, -] | 2/0/22.22 [3.37, 51.31] | 2/0/33.33 [4.61, 67.56] | 4/2/60.00 [19.55, 85.23] | 9/4/32.00 [16.44, 48.72] |
| 33个月 |  | 1/0/50.00 [0.60, 91.04] | 0/0/0 [-, -] | 0/2/- [-, -] | 1/0/11.11 [0.61, 38.77] | 2/0/33.33 [4.61, 67.56] | 3/3/60.00 [19.55, 85.23] | 7/5/28.44 [13.76, 45.07] |
| 36个月 |  | 0/0/0 [-, -] | 0/0/0 [-, -] | 0/2/- [-, -] | 1/0/11.11 [0.61, 38.77] | 1/1/33.33 [4.61, 67.56] | 3/3/60.00 [19.55, 85.23] | 5/6/23.70 [10.01, 40.65] |
| 39个月 |  | 0/0/0 [-, -] | 0/0/0 [-, -] | 0/2/- [-, -] | 1/0/11.11 [0.61, 38.77] | 1/1/33.33 [4.61, 67.56] | 2/3/40.00 [6.60, 73.42] | 4/6/18.96 [6.73, 35.90] |
| 42个月 |  | 0/0/0 [-, -] | 0/0/0 [-, -] | 0/2/- [-, -] | 1/0/11.11 [0.61, 38.77] | 1/1/33.33 [4.61, 67.56] | 2/3/40.00 [6.60, 73.42] | 4/6/18.96 [6.73, 35.90] |
| 45个月 |  | 0/0/0 [-, -] | 0/0/0 [-, -] | 0/2/- [-, -] | 1/0/11.11 [0.61, 38.77] | 1/1/33.33 [4.61, 67.56] | 2/3/40.00 [6.60, 73.42] | 4/6/18.96 [6.73, 35.90] |
| 48个月 |  | 0/0/0 [-, -] | 0/0/0 [-, -] | 0/2/- [-, -] | 1/0/11.11 [0.61, 38.77] | 1/1/33.33 [4.61, 67.56] | 1/4/40.00 [6.60, 73.42] | 3/7/18.96 [6.73, 35.90] |
| 51个月 |  | 0/0/0 [-, -] | 0/0/0 [-, -] | 0/2/- [-, -] | 1/0/11.11 [0.61, 38.77] | 1/1/33.33 [4.61, 67.56] | 1/4/40.00 [6.60, 73.42] | 3/7/18.96 [6.73, 35.90] |
| 54个月 |  | 0/0/0 [-, -] | 0/0/0 [-, -] | 0/2/- [-, -] | 0/1/- [-, -] | 1/1/33.33 [4.61, 67.56] | 1/4/40.00 [6.60, 73.42] | 2/8/18.96 [6.73, 35.90] |
| 57个月 |  | 0/0/0 [-, -] | 0/0/0 [-, -] | 0/2/- [-, -] | 0/1/- [-, -] | 0/2/- [-, -] | 1/4/40.00 [6.60, 73.42] | 1/9/18.96 [6.73, 35.90] |
| 60个月 |  | 0/0/0 [-, -] | 0/0/0 [-, -] | 0/2/- [-, -] | 0/1/- [-, -] | 0/2/- [-, -] | 0/5/- [-, -] | 0/10/- [-, -] |
|  | | | | | | | | |
| 随访时间（月）[3] | 中位数 (95% CI) | - [-, -] | - [-, -] | 19.48 [1.45, -] | 51.12 [-, -] | 45.62 [34.53, -] | 47.01 [4.34, -] | 47.01 [30.49, 56.71] |
|  | | | | | | | | |
|  | | | | | | | | |
| 来源：列表16.2.6.5 [1]无进展生存期定义为从首次给药至疾病进展或死亡（以先发生者为准）的持续时间。未发生事件（无疾病进展或死亡）的受试者在“末次肿瘤评估”日期删失。 [2]使用Kaplan-Meier方法计算95% 置信区间。 [3]通过切换事件、删失状态的逆Kaplan-Meier方法估计DoR/PFS/OS的中位随访时间。 | | | | | | | | |

**12.2.1**.2.3生存期（OS）

截止至数据分析日期，中位随访时间48.46个月（95%CI：21.62，56.51），全分析集中45例受试者中，12例（26.7%）受试者发生死亡，33例（73.3%）受试者未发生死亡（删失）。整体中位OS为67.12个月（95%CI：47.80，-）。1年OS率时间点1年OS率为97.73%（95%CI：84.94，99.68），2年OS率时间点2年OS率为91.82%（95%CI：76.29，97.35），3年OS率时间点3年OS率为84.48%（95%CI：66.03，93.37）。

各剂量组中位OS为：80mg剂量组OS为50.23个月（95%CI：22.60，-），120mg剂量组OS为40.21个月（95%CI：12.48，-），其他剂量组剂量组均尚未达到。OS结果详见表14.2.4.1。

作为次要终点OS的支持性分析，对转移类型（脑转移和非脑转移）、既往接受过ALK抑制剂治疗（有和无）等进行了亚组分析，各亚组的OS结果详见章节12.2.2.1和表14.2.4.2-14.2.4.3。

[1]在方案6.0之前未设置生存期随访，所以在此版本方案更新后未签署新的知情的患者没有进行后续生存期随访，以出组时间作为删失节点。

使用图14.2.4.1 来源：列表16.2.6.7

**表 21 按剂量水平列出的总生存期(FAS)**

| 总生存期 [4] | 统计量 | 20 mg (N=1) | 40 mg (N=4) | 80 mg (N=4) | 120 mg (N=2) | 160 mg (N=2) | 210 mg (N=5) | 总计 (N=18) |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| 发生事件的受试者例数（死亡） | n (%) | 1 (100) | 0 | 1 (25.0) | 2 (100) | 0 | 1 (20.0) | 5 (27.8) |
| 未发生事件的受试者例数（删失） | n (%) | 0 | 4 (100) | 3 (75.0) | 0 | 2 (100) | 4 (80.0) | 13 (72.2) |
|  | | | | | | | | |
| 总生存期（月）[1] | 中位数 | 3.61 | - | - | 30.01 | - | 58.32 | - |
|  | 95% CI | [-, -] | [-, -] | [22.60, -] | [12.48, -] | [-, -] | [-, -] | [47.54, -] |
|  | Q1, Q3 | 3.61, 3.61 | -, - | 22.60, - | 12.48, 47.54 | -, - | 58.32, 58.32 | 47.54, - |
|  | | | | | | | | |
| 风险患者例数/删失例数/ 总生存率[95% CI][2] |  |  |  |  |  |  |  |  |
| 3个月 |  | 1/0/100 [100, 100] | 4/0/100 [100, 100] | 4/0/100 [100, 100] | 2/0/100 [100, 100] | 2/0/100 [100, 100] | 5/0/100 [100, 100] | 18/0/100 [100, 100] |
| 6个月 |  | 0/0/0 [-, -] | 4/0/100 [100, 100] | 3/1/100 [100, 100] | 2/0/100 [100, 100] | 2/0/100 [100, 100] | 4/1/100 [100, 100] | 15/2/94.44 [66.64, 99.20] |
| 9个月 |  | 0/0/0 [-, -] | 4/0/100 [100, 100] | 2/2/100 [100, 100] | 2/0/100 [100, 100] | 2/0/100 [100, 100] | 4/1/100 [100, 100] | 14/3/94.44 [66.64, 99.20] |
| 12个月 |  | 0/0/0 [-, -] | 4/0/100 [100, 100] | 2/2/100 [100, 100] | 2/0/100 [100, 100] | 2/0/100 [100, 100] | 4/1/100 [100, 100] | 14/3/94.44 [66.64, 99.20] |
| 15个月 |  | 0/0/0 [-, -] | 4/0/100 [100, 100] | 2/2/100 [100, 100] | 1/0/50.00 [0.60, 91.04] | 2/0/100 [100, 100] | 4/1/100 [100, 100] | 13/3/87.70 [58.80, 96.81] |
| 18个月 |  | 0/0/0 [-, -] | 4/0/100 [100, 100] | 2/2/100 [100, 100] | 1/0/50.00 [0.60, 91.04] | 2/0/100 [100, 100] | 4/1/100 [100, 100] | 13/3/87.70 [58.80, 96.81] |
| 21个月 |  | 0/0/0 [-, -] | 4/0/100 [100, 100] | 2/2/100 [100, 100] | 1/0/50.00 [0.60, 91.04] | 2/0/100 [100, 100] | 4/1/100 [100, 100] | 13/3/87.70 [58.80, 96.81] |
| 24个月 |  | 0/0/0 [-, -] | 4/0/100 [100, 100] | 1/2/50.00 [0.60, 91.04] | 1/0/50.00 [0.60, 91.04] | 2/0/100 [100, 100] | 4/1/100 [100, 100] | 12/3/80.95 [51.56, 93.48] |
| 27个月 |  | 0/0/0 [-, -] | 4/0/100 [100, 100] | 0/3/- [-, -] | 1/0/50.00 [0.60, 91.04] | 2/0/100 [100, 100] | 4/1/100 [100, 100] | 11/4/80.95 [51.56, 93.48] |
| 30个月 |  | 0/0/0 [-, -] | 3/1/100 [100, 100] | 0/3/- [-, -] | 1/0/50.00 [0.60, 91.04] | 2/0/100 [100, 100] | 4/1/100 [100, 100] | 10/5/80.95 [51.56, 93.48] |
| 33个月 |  | 0/0/0 [-, -] | 3/1/100 [100, 100] | 0/3/- [-, -] | 1/0/50.00 [0.60, 91.04] | 2/0/100 [100, 100] | 4/1/100 [100, 100] | 10/5/80.95 [51.56, 93.48] |
| 36个月 |  | 0/0/0 [-, -] | 3/1/100 [100, 100] | 0/3/- [-, -] | 1/0/50.00 [0.60, 91.04] | 2/0/100 [100, 100] | 4/1/100 [100, 100] | 10/5/80.95 [51.56, 93.48] |
| 39个月 |  | 0/0/0 [-, -] | 3/1/100 [100, 100] | 0/3/- [-, -] | 1/0/50.00 [0.60, 91.04] | 2/0/100 [100, 100] | 4/1/100 [100, 100] | 10/5/80.95 [51.56, 93.48] |
| 42个月 |  | 0/0/0 [-, -] | 3/1/100 [100, 100] | 0/3/- [-, -] | 1/0/50.00 [0.60, 91.04] | 1/1/100 [100, 100] | 4/1/100 [100, 100] | 9/6/80.95 [51.56, 93.48] |
| 45个月 |  | 0/0/0 [-, -] | 3/1/100 [100, 100] | 0/3/- [-, -] | 1/0/50.00 [0.60, 91.04] | 1/1/100 [100, 100] | 4/1/100 [100, 100] | 9/6/80.95 [51.56, 93.48] |
| 48个月 |  | 0/0/0 [-, -] | 3/1/100 [100, 100] | 0/3/- [-, -] | 0/0/0 [-, -] | 1/1/100 [100, 100] | 4/1/100 [100, 100] | 8/6/71.96 [40.32, 88.76] |
| 51个月 |  | 0/0/0 [-, -] | 3/1/100 [100, 100] | 0/3/- [-, -] | 0/0/0 [-, -] | 1/1/100 [100, 100] | 3/2/100 [100, 100] | 7/7/71.96 [40.32, 88.76] |
| 54个月 |  | 0/0/0 [-, -] | 3/1/100 [100, 100] | 0/3/- [-, -] | 0/0/0 [-, -] | 1/1/100 [100, 100] | 1/4/100 [100, 100] | 5/9/71.96 [40.32, 88.76] |
| 57个月 |  | 0/0/0 [-, -] | 3/1/100 [100, 100] | 0/3/- [-, -] | 0/0/0 [-, -] | 1/1/100 [100, 100] | 1/4/100 [100, 100] | 5/9/71.96 [40.32, 88.76] |
| 60个月 |  | 0/0/0 [-, -] | 3/1/100 [100, 100] | 0/3/- [-, -] | 0/0/0 [-, -] | 0/2/- [-, -] | 0/4/0 [-, -] | 3/10/53.97 [16.70, 80.85] |
| 63个月 |  | 0/0/0 [-, -] | 3/1/100 [100, 100] | 0/3/- [-, -] | 0/0/0 [-, -] | 0/2/- [-, -] | 0/4/0 [-, -] | 3/10/53.97 [16.70, 80.85] |
| 66个月 |  | 0/0/0 [-, -] | 3/1/100 [100, 100] | 0/3/- [-, -] | 0/0/0 [-, -] | 0/2/- [-, -] | 0/4/0 [-, -] | 3/10/53.97 [16.70, 80.85] |
| 69个月 |  | 0/0/0 [-, -] | 3/1/100 [100, 100] | 0/3/- [-, -] | 0/0/0 [-, -] | 0/2/- [-, -] | 0/4/0 [-, -] | 3/10/53.97 [16.70, 80.85] |
| 72个月 |  | 0/0/0 [-, -] | 3/1/100 [100, 100] | 0/3/- [-, -] | 0/0/0 [-, -] | 0/2/- [-, -] | 0/4/0 [-, -] | 3/10/53.97 [16.70, 80.85] |
| 75个月 |  | 0/0/0 [-, -] | 2/2/100 [100, 100] | 0/3/- [-, -] | 0/0/0 [-, -] | 0/2/- [-, -] | 0/4/0 [-, -] | 2/11/53.97 [16.70, 80.85] |
| 78个月 |  | 0/0/0 [-, -] | 1/3/100 [100, 100] | 0/3/- [-, -] | 0/0/0 [-, -] | 0/2/- [-, -] | 0/4/0 [-, -] | 1/12/53.97 [16.70, 80.85] |
| 81个月 |  | 0/0/0 [-, -] | 0/4/- [-, -] | 0/3/- [-, -] | 0/0/0 [-, -] | 0/2/- [-, -] | 0/4/0 [-, -] | 0/13/- [-, -] |
|  | | | | | | | | |
| 随访时间（月）[3] | 中位数 (95% CI) | - [-, -] | 75.85 [27.40, -] | 15.66 [5.22, -] | - [-, -] | 49.63 [41.49, -] | 52.01 [5.19, -] | 52.01 [24.34, 74.35] |
|  | | | | | | | | |
|  | | | | | | | | |
| 来源：列表16.2.6.6和列表16.2.6.7 [1]总生存期定义为从首次研究给药至全因死亡的持续时间。未发生事件（无死亡）的受试者在末次已知存活日期删失。 [2]使用Kaplan-Meier方法估算。 [3]通过切换事件、删失状态的逆Kaplan-Meier方法估计DoR/PFS/OS的中位随访时间。 [4]在方案6.0之前未设置生存期随访，所以在此版本方案更新后未签署新的知情的患者没有进行后续生存期随访，以出组时间作为删失节点。 | | | | | | | | |
| 总生存期 [4] | 统计量 | 20 mg (N=1) | 40 mg (N=2) | 80 mg (N=4) | 120 mg (N=7) | 160 mg (N=7) | 210 mg (N=6) | 总计 (N=27) |
| 发生事件的受试者例数（死亡） | n (%) | 1 (100) | 0 | 1 (25.0) | 3 (42.9) | 1 (14.3) | 1 (16.7) | 7 (25.9) |
| 未发生事件的受试者例数（删失） | n (%) | 0 | 2 (100) | 3 (75.0) | 4 (57.1) | 6 (85.7) | 5 (83.3) | 20 (74.1) |
|  | | | | | | | | |
| 总生存期（月）[1] | 中位数 | 67.12 | - | 50.23 | 36.32 | - | - | 67.12 |
|  | 95% CI | [-, -] | [-, -] | [-, -] | [28.32, -] | [47.80, -] | [42.87, -] | [40.21, -] |
|  | Q1, Q3 | 67.12, 67.12 | -, - | 50.23, 50.23 | 30.38, - | -, - | -, - | 42.87, 67.12 |
|  | | | | | | | | |
| 风险患者例数/删失例数/ 总生存率[95% CI][2] |  |  |  |  |  |  |  |  |
| 3个月 |  | 1/0/100 [100, 100] | 2/0/100 [100, 100] | 3/1/100 [100, 100] | 7/0/100 [100, 100] | 7/0/100 [100, 100] | 6/0/100 [100, 100] | 26/1/100 [100, 100] |
| 6个月 |  | 1/0/100 [100, 100] | 2/0/100 [100, 100] | 3/1/100 [100, 100] | 7/0/100 [100, 100] | 7/0/100 [100, 100] | 6/0/100 [100, 100] | 26/1/100 [100, 100] |
| 9个月 |  | 1/0/100 [100, 100] | 2/0/100 [100, 100] | 3/1/100 [100, 100] | 7/0/100 [100, 100] | 7/0/100 [100, 100] | 6/0/100 [100, 100] | 26/1/100 [100, 100] |
| 12个月 |  | 1/0/100 [100, 100] | 2/0/100 [100, 100] | 3/1/100 [100, 100] | 7/0/100 [100, 100] | 6/1/100 [100, 100] | 6/0/100 [100, 100] | 25/2/100 [100, 100] |
| 15个月 |  | 1/0/100 [100, 100] | 1/1/100 [100, 100] | 2/2/100 [100, 100] | 6/1/100 [100, 100] | 4/3/100 [100, 100] | 5/1/100 [100, 100] | 19/8/100 [100, 100] |
| 18个月 |  | 1/0/100 [100, 100] | 0/2/- [-, -] | 2/2/100 [100, 100] | 5/2/100 [100, 100] | 4/3/100 [100, 100] | 5/1/100 [100, 100] | 17/10/100 [100, 100] |
| 21个月 |  | 1/0/100 [100, 100] | 0/2/- [-, -] | 1/3/100 [100, 100] | 5/2/100 [100, 100] | 4/3/100 [100, 100] | 5/1/100 [100, 100] | 16/11/100 [100, 100] |
| 24个月 |  | 1/0/100 [100, 100] | 0/2/- [-, -] | 1/3/100 [100, 100] | 4/3/100 [100, 100] | 4/3/100 [100, 100] | 5/1/100 [100, 100] | 15/12/100 [100, 100] |
| 27个月 |  | 1/0/100 [100, 100] | 0/2/- [-, -] | 1/3/100 [100, 100] | 4/3/100 [100, 100] | 4/3/100 [100, 100] | 5/1/100 [100, 100] | 15/12/100 [100, 100] |
| 30个月 |  | 1/0/100 [100, 100] | 0/2/- [-, -] | 1/3/100 [100, 100] | 3/3/75.00 [12.79, 96.05] | 4/3/100 [100, 100] | 5/1/100 [100, 100] | 14/12/93.33 [61.26, 99.03] |
| 33个月 |  | 1/0/100 [100, 100] | 0/2/- [-, -] | 1/3/100 [100, 100] | 2/3/50.00 [5.78, 84.49] | 4/3/100 [100, 100] | 5/1/100 [100, 100] | 13/12/86.67 [56.39, 96.49] |
| 36个月 |  | 1/0/100 [100, 100] | 0/2/- [-, -] | 1/3/100 [100, 100] | 2/3/50.00 [5.78, 84.49] | 4/3/100 [100, 100] | 5/1/100 [100, 100] | 13/12/86.67 [56.39, 96.49] |
| 39个月 |  | 1/0/100 [100, 100] | 0/2/- [-, -] | 1/3/100 [100, 100] | 2/3/50.00 [5.78, 84.49] | 4/3/100 [100, 100] | 5/1/100 [100, 100] | 13/12/86.67 [56.39, 96.49] |
| 42个月 |  | 1/0/100 [100, 100] | 0/2/- [-, -] | 1/3/100 [100, 100] | 1/3/25.00 [0.89, 66.53] | 4/3/100 [100, 100] | 5/1/100 [100, 100] | 12/12/80.00 [49.98, 93.07] |
| 45个月 |  | 1/0/100 [100, 100] | 0/2/- [-, -] | 1/3/100 [100, 100] | 1/3/25.00 [0.89, 66.53] | 4/3/100 [100, 100] | 4/1/80.00 [20.38, 96.92] | 11/12/73.33 [43.62, 89.05] |
| 48个月 |  | 1/0/100 [100, 100] | 0/2/- [-, -] | 1/3/100 [100, 100] | 1/3/25.00 [0.89, 66.53] | 3/3/75.00 [12.79, 96.05] | 4/2/80.00 [20.38, 96.92] | 10/13/66.67 [37.53, 84.56] |
| 51个月 |  | 1/0/100 [100, 100] | 0/2/- [-, -] | 0/3/0 [-, -] | 1/3/25.00 [0.89, 66.53] | 3/3/75.00 [12.79, 96.05] | 2/3/80.00 [20.38, 96.92] | 7/14/58.33 [29.31, 78.92] |
| 54个月 |  | 1/0/100 [100, 100] | 0/2/- [-, -] | 0/3/0 [-, -] | 0/4/- [-, -] | 3/3/75.00 [12.79, 96.05] | 1/4/80.00 [20.38, 96.92] | 5/16/58.33 [29.31, 78.92] |
| 57个月 |  | 1/0/100 [100, 100] | 0/2/- [-, -] | 0/3/0 [-, -] | 0/4/- [-, -] | 2/4/75.00 [12.79, 96.05] | 1/4/80.00 [20.38, 96.92] | 4/17/58.33 [29.31, 78.92] |
| 60个月 |  | 1/0/100 [100, 100] | 0/2/- [-, -] | 0/3/0 [-, -] | 0/4/- [-, -] | 1/5/75.00 [12.79, 96.05] | 1/4/80.00 [20.38, 96.92] | 3/18/58.33 [29.31, 78.92] |
| 63个月 |  | 1/0/100 [100, 100] | 0/2/- [-, -] | 0/3/0 [-, -] | 0/4/- [-, -] | 1/5/75.00 [12.79, 96.05] | 0/5/- [-, -] | 2/19/58.33 [29.31, 78.92] |
| 66个月 |  | 1/0/100 [100, 100] | 0/2/- [-, -] | 0/3/0 [-, -] | 0/4/- [-, -] | 1/5/75.00 [12.79, 96.05] | 0/5/- [-, -] | 2/19/58.33 [29.31, 78.92] |
| 69个月 |  | 0/0/0 [-, -] | 0/2/- [-, -] | 0/3/0 [-, -] | 0/4/- [-, -] | 0/6/- [-, -] | 0/5/- [-, -] | 0/20/0 [-, -] |
|  | | | | | | | | |
| 随访时间（月）[3] | 中位数 (95% CI) | - [-, -] | 15.58 [14.85, -] | 16.83 [1.48, -] | 53.39 [13.40, -] | 56.51 [10.28, -] | 48.46 [14.49, -] | 48.23 [14.85, 56.51] |
|  | | | | | | | | |
|  | | | | | | | | |
| 来源：列表16.2.6.6和列表16.2.6.7 [1]总生存期定义为从首次研究给药至全因死亡的持续时间。未发生事件（无死亡）的受试者在末次已知存活日期删失。 [2]使用Kaplan-Meier方法估算。 [3]通过切换事件、删失状态的逆Kaplan-Meier方法估计DoR/PFS/OS的中位随访时间。 [4]在方案6.0之前未设置生存期随访，所以在此版本方案更新后未签署新的知情的患者没有进行后续生存期随访，以出组时间作为删失节点。 | | | | | | | | |

| 总生存期 [4] | 统计量 | 20 mg (N=0) | 40 mg (N=2) | 80 mg (N=4) | 120 mg (N=0) | 160 mg (N=3) | 210 mg (N=2) | 总计 (N=11) |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| 发生事件的受试者例数（死亡） | n (%) | 0 | 0 | 2 (50.0) | 0 | 0 | 1 (50.0) | 3 (27.3) |
| 未发生事件的受试者例数（删失） | n (%) | 0 | 2 (100) | 2 (50.0) | 0 | 3 (100) | 1 (50.0) | 8 (72.7) |
|  | | | | | | | | |
| 总生存期（月）[1] | 中位数 | - | - | 50.23 | - | - | 58.32 | 58.32 |
|  | 95% CI | - | [-, -] | [22.60, -] | - | [-, -] | [-, -] | [22.60, -] |
|  | Q1, Q3 | - | -, - | 22.60, 50.23 | - | -, - | 58.32, 58.32 | 50.23, - |
|  | | | | | | | | |
| 风险患者例数/删失例数/ 总生存率[95% CI][2] |  |  |  |  |  |  |  |  |
| 3个月 |  | - | 2/0/100 [100, 100] | 4/0/100 [100, 100] | - | 3/0/100 [100, 100] | 2/0/100 [100, 100] | 11/0/100 [100, 100] |
| 6个月 |  | - | 2/0/100 [100, 100] | 4/0/100 [100, 100] | - | 3/0/100 [100, 100] | 2/0/100 [100, 100] | 11/0/100 [100, 100] |
| 9个月 |  | - | 2/0/100 [100, 100] | 3/1/100 [100, 100] | - | 3/0/100 [100, 100] | 2/0/100 [100, 100] | 10/1/100 [100, 100] |
| 12个月 |  | - | 2/0/100 [100, 100] | 3/1/100 [100, 100] | - | 3/0/100 [100, 100] | 2/0/100 [100, 100] | 10/1/100 [100, 100] |
| 15个月 |  | - | 2/0/100 [100, 100] | 3/1/100 [100, 100] | - | 3/0/100 [100, 100] | 2/0/100 [100, 100] | 10/1/100 [100, 100] |
| 18个月 |  | - | 1/1/100 [100, 100] | 3/1/100 [100, 100] | - | 3/0/100 [100, 100] | 2/0/100 [100, 100] | 9/2/100 [100, 100] |
| 21个月 |  | - | 1/1/100 [100, 100] | 3/1/100 [100, 100] | - | 3/0/100 [100, 100] | 2/0/100 [100, 100] | 9/2/100 [100, 100] |
| 24个月 |  | - | 1/1/100 [100, 100] | 2/1/66.67 [5.41, 94.52] | - | 3/0/100 [100, 100] | 2/0/100 [100, 100] | 8/2/88.89 [43.30, 98.36] |
| 27个月 |  | - | 1/1/100 [100, 100] | 1/2/66.67 [5.41, 94.52] | - | 3/0/100 [100, 100] | 2/0/100 [100, 100] | 7/3/88.89 [43.30, 98.36] |
| 30个月 |  | - | 1/1/100 [100, 100] | 1/2/66.67 [5.41, 94.52] | - | 3/0/100 [100, 100] | 2/0/100 [100, 100] | 7/3/88.89 [43.30, 98.36] |
| 33个月 |  | - | 1/1/100 [100, 100] | 1/2/66.67 [5.41, 94.52] | - | 3/0/100 [100, 100] | 2/0/100 [100, 100] | 7/3/88.89 [43.30, 98.36] |
| 36个月 |  | - | 1/1/100 [100, 100] | 1/2/66.67 [5.41, 94.52] | - | 3/0/100 [100, 100] | 2/0/100 [100, 100] | 7/3/88.89 [43.30, 98.36] |
| 39个月 |  | - | 1/1/100 [100, 100] | 1/2/66.67 [5.41, 94.52] | - | 3/0/100 [100, 100] | 2/0/100 [100, 100] | 7/3/88.89 [43.30, 98.36] |
| 42个月 |  | - | 1/1/100 [100, 100] | 1/2/66.67 [5.41, 94.52] | - | 2/1/100 [100, 100] | 2/0/100 [100, 100] | 6/4/88.89 [43.30, 98.36] |
| 45个月 |  | - | 1/1/100 [100, 100] | 1/2/66.67 [5.41, 94.52] | - | 2/1/100 [100, 100] | 2/0/100 [100, 100] | 6/4/88.89 [43.30, 98.36] |
| 48个月 |  | - | 1/1/100 [100, 100] | 1/2/66.67 [5.41, 94.52] | - | 2/1/100 [100, 100] | 2/0/100 [100, 100] | 6/4/88.89 [43.30, 98.36] |
| 51个月 |  | - | 1/1/100 [100, 100] | 0/2/0 [-, -] | - | 2/1/100 [100, 100] | 2/0/100 [100, 100] | 5/4/74.07 [28.92, 93.00] |
| 54个月 |  | - | 1/1/100 [100, 100] | 0/2/0 [-, -] | - | 2/1/100 [100, 100] | 1/1/100 [100, 100] | 4/5/74.07 [28.92, 93.00] |
| 57个月 |  | - | 1/1/100 [100, 100] | 0/2/0 [-, -] | - | 1/2/100 [100, 100] | 1/1/100 [100, 100] | 3/6/74.07 [28.92, 93.00] |
| 60个月 |  | - | 1/1/100 [100, 100] | 0/2/0 [-, -] | - | 1/2/100 [100, 100] | 0/1/0 [-, -] | 2/6/49.38 [7.81, 82.26] |
| 63个月 |  | - | 1/1/100 [100, 100] | 0/2/0 [-, -] | - | 1/2/100 [100, 100] | 0/1/0 [-, -] | 2/6/49.38 [7.81, 82.26] |
| 66个月 |  | - | 1/1/100 [100, 100] | 0/2/0 [-, -] | - | 1/2/100 [100, 100] | 0/1/0 [-, -] | 2/6/49.38 [7.81, 82.26] |
| 69个月 |  | - | 1/1/100 [100, 100] | 0/2/0 [-, -] | - | 0/3/- [-, -] | 0/1/0 [-, -] | 1/7/49.38 [7.81, 82.26] |
| 72个月 |  | - | 1/1/100 [100, 100] | 0/2/0 [-, -] | - | 0/3/- [-, -] | 0/1/0 [-, -] | 1/7/49.38 [7.81, 82.26] |
| 75个月 |  | - | 0/2/- [-, -] | 0/2/0 [-, -] | - | 0/3/- [-, -] | 0/1/0 [-, -] | 0/8/- [-, -] |
|  | | | | | | | | |
| 随访时间（月）[3] | 中位数 (95% CI) | - | 45.33 [16.30, -] | 24.34 [6.97, -] | - | 56.51 [41.49, -] | - [52.01, -] | 52.01 [16.30, -] |
|  | | | | | | | | |
|  | | | | | | | | |
| 来源：列表16.2.6.6和列表16.2.6.7 [1]总生存期定义为从首次研究给药至全因死亡的持续时间。未发生事件（无死亡）的受试者在末次已知存活日期删失。 [2]使用Kaplan-Meier方法估算。 [3]通过切换事件、删失状态的逆Kaplan-Meier方法估计DoR/PFS/OS的中位随访时间。 [4]在方案6.0之前未设置生存期随访，所以在此版本方案更新后未签署新的知情的患者没有进行后续生存期随访，以出组时间作为删失节点。 | | | | | | | | |

| 总生存期 [4] | 统计量 | 20 mg (N=2) | 40 mg (N=4) | 80 mg (N=4) | 120 mg (N=9) | 160 mg (N=6) | 210 mg (N=9) | 总计 (N=34) |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| 发生事件的受试者例数（死亡） | n (%) | 2 (100) | 0 | 0 | 5 (55.6) | 1 (16.7) | 1 (11.1) | 9 (26.5) |
| 未发生事件的受试者例数（删失） | n (%) | 0 | 4 (100) | 4 (100) | 4 (44.4) | 5 (83.3) | 8 (88.9) | 25 (73.5) |
|  | | | | | | | | |
| 总生存期（月）[1] | 中位数 | 35.37 | - | - | 40.21 | - | - | 67.12 |
|  | 95% CI | [3.61, -] | [-, -] | [-, -] | [12.48, -] | [47.80, -] | [42.87, -] | [42.87, -] |
|  | Q1, Q3 | 3.61, 67.12 | -, - | -, - | 28.32, 47.54 | 47.80, - | -, - | 42.87, - |
|  | | | | | | | | |
| 风险患者例数/删失例数/ 总生存率[95% CI][2] |  |  |  |  |  |  |  |  |
| 3个月 |  | 2/0/100 [100, 100] | 4/0/100 [100, 100] | 3/1/100 [100, 100] | 9/0/100 [100, 100] | 6/0/100 [100, 100] | 9/0/100 [100, 100] | 33/1/100 [100, 100] |
| 6个月 |  | 1/0/50.00 [0.60, 91.04] | 4/0/100 [100, 100] | 2/2/100 [100, 100] | 9/0/100 [100, 100] | 6/0/100 [100, 100] | 8/1/100 [100, 100] | 30/3/96.97 [80.37, 99.57] |
| 9个月 |  | 1/0/50.00 [0.60, 91.04] | 4/0/100 [100, 100] | 2/2/100 [100, 100] | 9/0/100 [100, 100] | 6/0/100 [100, 100] | 8/1/100 [100, 100] | 30/3/96.97 [80.37, 99.57] |
| 12个月 |  | 1/0/50.00 [0.60, 91.04] | 4/0/100 [100, 100] | 2/2/100 [100, 100] | 9/0/100 [100, 100] | 5/1/100 [100, 100] | 8/1/100 [100, 100] | 29/4/96.97 [80.37, 99.57] |
| 15个月 |  | 1/0/50.00 [0.60, 91.04] | 3/1/100 [100, 100] | 1/3/100 [100, 100] | 7/1/88.89 [43.30, 98.36] | 3/3/100 [100, 100] | 7/2/100 [100, 100] | 22/10/93.63 [76.79, 98.37] |
| 18个月 |  | 1/0/50.00 [0.60, 91.04] | 3/1/100 [100, 100] | 1/3/100 [100, 100] | 6/2/88.89 [43.30, 98.36] | 3/3/100 [100, 100] | 7/2/100 [100, 100] | 21/11/93.63 [76.79, 98.37] |
| 21个月 |  | 1/0/50.00 [0.60, 91.04] | 3/1/100 [100, 100] | 0/4/- [-, -] | 6/2/88.89 [43.30, 98.36] | 3/3/100 [100, 100] | 7/2/100 [100, 100] | 20/12/93.63 [76.79, 98.37] |
| 24个月 |  | 1/0/50.00 [0.60, 91.04] | 3/1/100 [100, 100] | 0/4/- [-, -] | 5/3/88.89 [43.30, 98.36] | 3/3/100 [100, 100] | 7/2/100 [100, 100] | 19/13/93.63 [76.79, 98.37] |
| 27个月 |  | 1/0/50.00 [0.60, 91.04] | 3/1/100 [100, 100] | 0/4/- [-, -] | 5/3/88.89 [43.30, 98.36] | 3/3/100 [100, 100] | 7/2/100 [100, 100] | 19/13/93.63 [76.79, 98.37] |
| 30个月 |  | 1/0/50.00 [0.60, 91.04] | 2/2/100 [100, 100] | 0/4/- [-, -] | 4/3/71.11 [23.27, 92.34] | 3/3/100 [100, 100] | 7/2/100 [100, 100] | 17/14/88.42 [67.12, 96.27] |
| 33个月 |  | 1/0/50.00 [0.60, 91.04] | 2/2/100 [100, 100] | 0/4/- [-, -] | 3/3/53.33 [12.50, 82.69] | 3/3/100 [100, 100] | 7/2/100 [100, 100] | 16/14/83.22 [60.11, 93.59] |
| 36个月 |  | 1/0/50.00 [0.60, 91.04] | 2/2/100 [100, 100] | 0/4/- [-, -] | 3/3/53.33 [12.50, 82.69] | 3/3/100 [100, 100] | 7/2/100 [100, 100] | 16/14/83.22 [60.11, 93.59] |
| 39个月 |  | 1/0/50.00 [0.60, 91.04] | 2/2/100 [100, 100] | 0/4/- [-, -] | 3/3/53.33 [12.50, 82.69] | 3/3/100 [100, 100] | 7/2/100 [100, 100] | 16/14/83.22 [60.11, 93.59] |
| 42个月 |  | 1/0/50.00 [0.60, 91.04] | 2/2/100 [100, 100] | 0/4/- [-, -] | 2/3/35.56 [5.03, 69.94] | 3/3/100 [100, 100] | 7/2/100 [100, 100] | 15/14/78.02 [53.97, 90.50] |
| 45个月 |  | 1/0/50.00 [0.60, 91.04] | 2/2/100 [100, 100] | 0/4/- [-, -] | 2/3/35.56 [5.03, 69.94] | 3/3/100 [100, 100] | 6/2/85.71 [33.41, 97.86] | 14/14/72.82 [48.31, 87.09] |
| 48个月 |  | 1/0/50.00 [0.60, 91.04] | 2/2/100 [100, 100] | 0/4/- [-, -] | 1/3/17.78 [0.82, 53.77] | 2/3/66.67 [5.41, 94.52] | 6/3/85.71 [33.41, 97.86] | 12/15/62.42 [37.98, 79.49] |
| 51个月 |  | 1/0/50.00 [0.60, 91.04] | 2/2/100 [100, 100] | 0/4/- [-, -] | 1/3/17.78 [0.82, 53.77] | 2/3/66.67 [5.41, 94.52] | 3/5/85.71 [33.41, 97.86] | 9/17/62.42 [37.98, 79.49] |
| 54个月 |  | 1/0/50.00 [0.60, 91.04] | 2/2/100 [100, 100] | 0/4/- [-, -] | 0/4/- [-, -] | 2/3/66.67 [5.41, 94.52] | 1/7/85.71 [33.41, 97.86] | 6/20/62.42 [37.98, 79.49] |
| 57个月 |  | 1/0/50.00 [0.60, 91.04] | 2/2/100 [100, 100] | 0/4/- [-, -] | 0/4/- [-, -] | 2/3/66.67 [5.41, 94.52] | 1/7/85.71 [33.41, 97.86] | 6/20/62.42 [37.98, 79.49] |
| 60个月 |  | 1/0/50.00 [0.60, 91.04] | 2/2/100 [100, 100] | 0/4/- [-, -] | 0/4/- [-, -] | 0/5/- [-, -] | 1/7/85.71 [33.41, 97.86] | 4/22/62.42 [37.98, 79.49] |
| 63个月 |  | 1/0/50.00 [0.60, 91.04] | 2/2/100 [100, 100] | 0/4/- [-, -] | 0/4/- [-, -] | 0/5/- [-, -] | 0/8/- [-, -] | 3/23/62.42 [37.98, 79.49] |
| 66个月 |  | 1/0/50.00 [0.60, 91.04] | 2/2/100 [100, 100] | 0/4/- [-, -] | 0/4/- [-, -] | 0/5/- [-, -] | 0/8/- [-, -] | 3/23/62.42 [37.98, 79.49] |
| 69个月 |  | 0/0/0 [-, -] | 2/2/100 [100, 100] | 0/4/- [-, -] | 0/4/- [-, -] | 0/5/- [-, -] | 0/8/- [-, -] | 2/23/41.61 [9.42, 72.22] |
| 72个月 |  | 0/0/0 [-, -] | 2/2/100 [100, 100] | 0/4/- [-, -] | 0/4/- [-, -] | 0/5/- [-, -] | 0/8/- [-, -] | 2/23/41.61 [9.42, 72.22] |
| 75个月 |  | 0/0/0 [-, -] | 2/2/100 [100, 100] | 0/4/- [-, -] | 0/4/- [-, -] | 0/5/- [-, -] | 0/8/- [-, -] | 2/23/41.61 [9.42, 72.22] |
| 78个月 |  | 0/0/0 [-, -] | 1/3/100 [100, 100] | 0/4/- [-, -] | 0/4/- [-, -] | 0/5/- [-, -] | 0/8/- [-, -] | 1/24/41.61 [9.42, 72.22] |
| 81个月 |  | 0/0/0 [-, -] | 0/4/- [-, -] | 0/4/- [-, -] | 0/4/- [-, -] | 0/5/- [-, -] | 0/8/- [-, -] | 0/25/- [-, -] |
|  | | | | | | | | |
| 随访时间（月）[3] | 中位数 (95% CI) | - [-, -] | 52.37 [14.85, -] | 9.33 [1.48, -] | 53.39 [13.40, -] | 36.00 [10.28, -] | 48.46 [5.19, 52.47] | 48.46 [15.51, 53.39] |
|  | | | | | | | | |
|  | | | | | | | | |
| 来源：列表16.2.6.6和列表16.2.6.7 [1]总生存期定义为从首次研究给药至全因死亡的持续时间。未发生事件（无死亡）的受试者在末次已知存活日期删失。 [2]使用Kaplan-Meier方法估算。 [3]通过切换事件、删失状态的逆Kaplan-Meier方法估计DoR/PFS/OS的中位随访时间。 [4]在方案6.0之前未设置生存期随访，所以在此版本方案更新后未签署新的知情的患者没有进行后续生存期随访，以出组时间作为删失节点。 | | | | | | | | |

| 总生存期 [4] | 统计量 | 20 mg (N=2) | 40 mg (N=6) | 80 mg (N=8) | 120 mg (N=9) | 160 mg (N=9) | 210 mg (N=11) | 总计 (N=45) |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| 发生事件的受试者例数（死亡） | n (%) | 2 (100) | 0 | 2 (25.0) | 5 (55.6) | 1 (11.1) | 2 (18.2) | 12 (26.7) |
| 未发生事件的受试者例数（删失） | n (%) | 0 | 6 (100) | 6 (75.0) | 4 (44.4) | 8 (88.9) | 9 (81.8) | 33 (73.3) |
|  | | | | | | | | |
| 总生存期（月）[1] | 中位数 | 35.37 | - | 50.23 | 40.21 | - | 58.32 | 67.12 |
|  | 95% CI | [3.61, -] | [-, -] | [22.60, -] | [12.48, -] | [47.80, -] | [42.87, -] | [47.80, -] |
|  | Q1, Q3 | 3.61, 67.12 | -, - | 22.60, 50.23 | 28.32, 47.54 | -, - | 58.32, - | 47.54, - |
|  | | | | | | | | |
| 风险患者例数/删失例数/ 总生存率[95% CI][2] |  |  |  |  |  |  |  |  |
| 3个月 |  | 2/0/100 [100, 100] | 6/0/100 [100, 100] | 7/1/100 [100, 100] | 9/0/100 [100, 100] | 9/0/100 [100, 100] | 11/0/100 [100, 100] | 44/1/100 [100, 100] |
| 6个月 |  | 1/0/50.00 [0.60, 91.04] | 6/0/100 [100, 100] | 6/2/100 [100, 100] | 9/0/100 [100, 100] | 9/0/100 [100, 100] | 10/1/100 [100, 100] | 41/3/97.73 [84.94, 99.68] |
| 9个月 |  | 1/0/50.00 [0.60, 91.04] | 6/0/100 [100, 100] | 5/3/100 [100, 100] | 9/0/100 [100, 100] | 9/0/100 [100, 100] | 10/1/100 [100, 100] | 40/4/97.73 [84.94, 99.68] |
| 12个月 |  | 1/0/50.00 [0.60, 91.04] | 6/0/100 [100, 100] | 5/3/100 [100, 100] | 9/0/100 [100, 100] | 8/1/100 [100, 100] | 10/1/100 [100, 100] | 39/5/97.73 [84.94, 99.68] |
| 15个月 |  | 1/0/50.00 [0.60, 91.04] | 5/1/100 [100, 100] | 4/4/100 [100, 100] | 7/1/88.89 [43.30, 98.36] | 6/3/100 [100, 100] | 9/2/100 [100, 100] | 32/11/95.22 [82.18, 98.79] |
| 18个月 |  | 1/0/50.00 [0.60, 91.04] | 4/2/100 [100, 100] | 4/4/100 [100, 100] | 6/2/88.89 [43.30, 98.36] | 6/3/100 [100, 100] | 9/2/100 [100, 100] | 30/13/95.22 [82.18, 98.79] |
| 21个月 |  | 1/0/50.00 [0.60, 91.04] | 4/2/100 [100, 100] | 3/5/100 [100, 100] | 6/2/88.89 [43.30, 98.36] | 6/3/100 [100, 100] | 9/2/100 [100, 100] | 29/14/95.22 [82.18, 98.79] |
| 24个月 |  | 1/0/50.00 [0.60, 91.04] | 4/2/100 [100, 100] | 2/5/66.67 [5.41, 94.52] | 5/3/88.89 [43.30, 98.36] | 6/3/100 [100, 100] | 9/2/100 [100, 100] | 27/15/91.82 [76.29, 97.35] |
| 27个月 |  | 1/0/50.00 [0.60, 91.04] | 4/2/100 [100, 100] | 1/6/66.67 [5.41, 94.52] | 5/3/88.89 [43.30, 98.36] | 6/3/100 [100, 100] | 9/2/100 [100, 100] | 26/16/91.82 [76.29, 97.35] |
| 30个月 |  | 1/0/50.00 [0.60, 91.04] | 3/3/100 [100, 100] | 1/6/66.67 [5.41, 94.52] | 4/3/71.11 [23.27, 92.34] | 6/3/100 [100, 100] | 9/2/100 [100, 100] | 24/17/88.15 [70.82, 95.49] |
| 33个月 |  | 1/0/50.00 [0.60, 91.04] | 3/3/100 [100, 100] | 1/6/66.67 [5.41, 94.52] | 3/3/53.33 [12.50, 82.69] | 6/3/100 [100, 100] | 9/2/100 [100, 100] | 23/17/84.48 [66.03, 93.37] |
| 36个月 |  | 1/0/50.00 [0.60, 91.04] | 3/3/100 [100, 100] | 1/6/66.67 [5.41, 94.52] | 3/3/53.33 [12.50, 82.69] | 6/3/100 [100, 100] | 9/2/100 [100, 100] | 23/17/84.48 [66.03, 93.37] |
| 39个月 |  | 1/0/50.00 [0.60, 91.04] | 3/3/100 [100, 100] | 1/6/66.67 [5.41, 94.52] | 3/3/53.33 [12.50, 82.69] | 6/3/100 [100, 100] | 9/2/100 [100, 100] | 23/17/84.48 [66.03, 93.37] |
| 42个月 |  | 1/0/50.00 [0.60, 91.04] | 3/3/100 [100, 100] | 1/6/66.67 [5.41, 94.52] | 2/3/35.56 [5.03, 69.94] | 5/4/100 [100, 100] | 9/2/100 [100, 100] | 21/18/80.80 [61.59, 91.05] |
| 45个月 |  | 1/0/50.00 [0.60, 91.04] | 3/3/100 [100, 100] | 1/6/66.67 [5.41, 94.52] | 2/3/35.56 [5.03, 69.94] | 5/4/100 [100, 100] | 8/2/88.89 [43.30, 98.36] | 20/18/76.95 [57.06, 88.49] |
| 48个月 |  | 1/0/50.00 [0.60, 91.04] | 3/3/100 [100, 100] | 1/6/66.67 [5.41, 94.52] | 1/3/17.78 [0.82, 53.77] | 4/4/80.00 [20.38, 96.92] | 8/3/88.89 [43.30, 98.36] | 18/19/69.26 [48.67, 82.91] |
| 51个月 |  | 1/0/50.00 [0.60, 91.04] | 3/3/100 [100, 100] | 0/6/0 [-, -] | 1/3/17.78 [0.82, 53.77] | 4/4/80.00 [20.38, 96.92] | 5/5/88.89 [43.30, 98.36] | 14/21/64.64 [43.50, 79.56] |
| 54个月 |  | 1/0/50.00 [0.60, 91.04] | 3/3/100 [100, 100] | 0/6/0 [-, -] | 0/4/- [-, -] | 4/4/80.00 [20.38, 96.92] | 2/8/88.89 [43.30, 98.36] | 10/25/64.64 [43.50, 79.56] |
| 57个月 |  | 1/0/50.00 [0.60, 91.04] | 3/3/100 [100, 100] | 0/6/0 [-, -] | 0/4/- [-, -] | 3/5/80.00 [20.38, 96.92] | 2/8/88.89 [43.30, 98.36] | 9/26/64.64 [43.50, 79.56] |
| 60个月 |  | 1/0/50.00 [0.60, 91.04] | 3/3/100 [100, 100] | 0/6/0 [-, -] | 0/4/- [-, -] | 1/7/80.00 [20.38, 96.92] | 1/8/44.44 [1.02, 86.64] | 6/28/55.41 [30.45, 74.59] |
| 63个月 |  | 1/0/50.00 [0.60, 91.04] | 3/3/100 [100, 100] | 0/6/0 [-, -] | 0/4/- [-, -] | 1/7/80.00 [20.38, 96.92] | 0/9/- [-, -] | 5/29/55.41 [30.45, 74.59] |
| 66个月 |  | 1/0/50.00 [0.60, 91.04] | 3/3/100 [100, 100] | 0/6/0 [-, -] | 0/4/- [-, -] | 1/7/80.00 [20.38, 96.92] | 0/9/- [-, -] | 5/29/55.41 [30.45, 74.59] |
| 69个月 |  | 0/0/0 [-, -] | 3/3/100 [100, 100] | 0/6/0 [-, -] | 0/4/- [-, -] | 0/8/- [-, -] | 0/9/- [-, -] | 3/30/41.56 [14.22, 67.34] |
| 72个月 |  | 0/0/0 [-, -] | 3/3/100 [100, 100] | 0/6/0 [-, -] | 0/4/- [-, -] | 0/8/- [-, -] | 0/9/- [-, -] | 3/30/41.56 [14.22, 67.34] |
| 75个月 |  | 0/0/0 [-, -] | 2/4/100 [100, 100] | 0/6/0 [-, -] | 0/4/- [-, -] | 0/8/- [-, -] | 0/9/- [-, -] | 2/31/41.56 [14.22, 67.34] |
| 78个月 |  | 0/0/0 [-, -] | 1/5/100 [100, 100] | 0/6/0 [-, -] | 0/4/- [-, -] | 0/8/- [-, -] | 0/9/- [-, -] | 1/32/41.56 [14.22, 67.34] |
| 81个月 |  | 0/0/0 [-, -] | 0/6/- [-, -] | 0/6/0 [-, -] | 0/4/- [-, -] | 0/8/- [-, -] | 0/9/- [-, -] | 0/33/- [-, -] |
|  | | | | | | | | |
| 随访时间（月）[3] | 中位数 (95% CI) | - [-, -] | 50.88 [14.85, -] | 16.83 [1.48, -] | 53.39 [13.40, -] | 56.51 [10.28, 57.89] | 52.01 [14.49, 52.47] | 48.46 [21.62, 56.51] |
|  | | | | | | | | |
|  | | | | | | | | |
| 来源：列表16.2.6.6和列表16.2.6.7 [1]总生存期定义为从首次研究给药至全因死亡的持续时间。未发生事件（无死亡）的受试者在末次已知存活日期删失。 [2]使用Kaplan-Meier方法估算。 [3]通过切换事件、删失状态的逆Kaplan-Meier方法估计DoR/PFS/OS的中位随访时间。 [4]在方案6.0之前未设置生存期随访，所以在此版本方案更新后未签署新的知情的患者没有进行后续生存期随访，以出组时间作为删失节点。 | | | | | | | | |

12.2.2 统计/分析内容

对于数据的统计和分析内容，具体处理方式详见SAP。

**12.2.2.1 亚组的考察**

至数据截止日期2022年01月21日，I期研究根据FAS集中，是否伴随脑转移与非脑转移亚组，以及既往是否接受过ALK抑制剂亚组进行疗效分析，分别对ORR，CBR，DCR，PFS，OS指标进行分析。

**12.2.2.1.1 根据是否伴随脑转移与非脑转移进行亚组分析**

**12.2**.2.1.1.1 脑转移与非脑转移亚组的ORR，CBR，DCR分析

截止至[数据分析日期]数据分析日期，基线中有脑转移27例受试者中，无受试者评价为CR，17例（63.0%）受试者获得PR，10例（37.0%）受试者评价为SD，9例（33.3%）受试者为SD持续≥续24周，无受试者评价为PD；ORR为63.0%（95%CI：42.37，80.60），DCR为100%（95% CI：87.23，100），CBR为96.3%（95% CI：81.03，99.91）。脑转移患者各剂量组的ORR结果分别为：20mg组100%（95% CI：2.50，100），40mg组100%（95% CI：15.81，100），80mg组50.0%（95% CI：6.76，93.24），120mg组42.9%（95% CI：9.90，81.59），160mg组57.1%（95% CI：18.41，90.10）和210mg组83.3%（95% CI：35.88，99.58）。结果详见表14.2.1.2和图14.2.1.1脑转移亚组。

基线中非脑转移18例受试者中，无受试者评价为CR，11例（61.1%）受试者评价为PR，6例（33.3%）受试者评价为SD，其中4例（22.2%）受试者为SD持续≥24周，1例（5.6%）受试者评价为PD；ORR为61.1%（95%CI：35.75，82.70），DCR为94.4%（95% CI：72.71，99.86），CBR为83.3%（95% CI：58.58，96.42）。除20mg组的1例进展外，其他各剂量组ORR结果为：40mg组50.0%（95% CI：6.76，93.24），80mg组75.0%（95% CI：19.41，99.37），120mg组100%（95% CI：15.81，100），160mg组50.0%（95% CI：1.26，98.74）和210mg组60.0%（95% CI：14.66，94.73）。结果详见表14.2.1.2和图14.2.1.1非脑转移亚组。

**表 22 按剂量水平列出的客观缓解率 (FAS)-脑转移亚组**

|  | 统计量 | 20 mg (N=2) | 40 mg (N=6) | 80 mg (N=8) | 120 mg (N=9) | 160 mg (N=9) | 210 mg (N=11) | 总计 (N=45) |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| 经确认的最佳疗效 [1] |  |  |  |  |  |  |  |  |
| CR | n (%) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| PR | n (%) | 1 (50.0) | 4 (66.7) | 5 (62.5) | 5 (55.6) | 5 (55.6) | 8 (72.7) | 28 (62.2) |
| SD | n (%) | 0 | 2 (33.3) | 3 (37.5) | 4 (44.4) | 4 (44.4) | 3 (27.3) | 16 (35.6) |
| SD≥24周 | n (%) | 0 | 2 (33.3) | 2 (25.0) | 4 (44.4) | 4 (44.4) | 1 (9.1) | 13 (28.9) |
| PD | n (%) | 1 (50.0) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 (2.2) |
| NE | n (%) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
|  | | | | | | | | |
| 客观缓解率（经确认的CR/PR） | n (%) | 1 (50.0) | 4 (66.7) | 5 (62.5) | 5 (55.6) | 5 (55.6) | 8 (72.7) | 28 (62.2) |
|  | 95% CI [2] | [1.26, 98.74] | [22.28, 95.67] | [24.49, 91.48] | [21.20, 86.30] | [21.20, 86.30] | [39.03, 93.98] | [46.54, 76.23] |
|  | | | | | | | | |
| 疾病控制率（经确认的CR/PR+SD） | n (%) | 1 (50.0) | 6 (100) | 8 (100) | 9 (100) | 9 (100) | 11 (100) | 44 (97.8) |
|  | 95% CI [2] | [1.26, 98.74] | [54.07, 100] | [63.06, 100] | [66.37, 100] | [66.37, 100] | [71.51, 100] | [88.23, 99.94] |
|  | | | | | | | | |
| 临床获益率（经确认的CR/PR+SD>=24周） | n (%) | 1 (50.0) | 6 (100) | 7 (87.5) | 9 (100) | 9 (100) | 9 (81.8) | 41 (91.1) |
|  | 95% CI [2] | [1.26, 98.74] | [54.07, 100] | [47.35, 99.68] | [66.37, 100] | [66.37, 100] | [48.22, 97.72] | [78.78, 97.52] |
|  | | | | | | | | |
|  | | | | | | | | |
| 来源：列表16.2.6.4和列表16.2.6.5 [1]CR = 完全缓解；PR = 部分缓解；SD = 疾病稳定；PD = 疾病进展；NE=无法评估。 [2]使用Clopper-Pearson方法计算95 % 置信区间。 | | | | | | | | |

|  | 统计量 | 20 mg (N=1) | 40 mg (N=4) | 80 mg (N=4) | 120 mg (N=2) | 160 mg (N=2) | 210 mg (N=5) | 总计 (N=18) |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| 经确认的最佳疗效 [1] |  |  |  |  |  |  |  |  |
| CR | n (%) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| PR | n (%) | 0 | 2 (50.0) | 3 (75.0) | 2 (100) | 1 (50.0) | 3 (60.0) | 11 (61.1) |
| SD | n (%) | 0 | 2 (50.0) | 1 (25.0) | 0 | 1 (50.0) | 2 (40.0) | 6 (33.3) |
| SD≥24周 | n (%) | 0 | 2 (50.0) | 1 (25.0) | 0 | 1 (50.0) | 0 | 4 (22.2) |
| PD | n (%) | 1 (100) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 (5.6) |
| NE | n (%) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
|  | | | | | | | | |
| 客观缓解率（经确认的CR/PR） | n (%) | 0 | 2 (50.0) | 3 (75.0) | 2 (100) | 1 (50.0) | 3 (60.0) | 11 (61.1) |
|  | 95% CI [2] | [0, 97.50] | [6.76, 93.24] | [19.41, 99.37] | [15.81, 100] | [1.26, 98.74] | [14.66, 94.73] | [35.75, 82.70] |
|  | | | | | | | | |
| 疾病控制率（经确认的CR/PR+SD） | n (%) | 0 | 4 (100) | 4 (100) | 2 (100) | 2 (100) | 5 (100) | 17 (94.4) |
|  | 95% CI [2] | [0, 97.50] | [39.76, 100] | [39.76, 100] | [15.81, 100] | [15.81, 100] | [47.82, 100] | [72.71, 99.86] |
|  | | | | | | | | |
| 临床获益率（经确认的CR/PR+SD>=24周） | n (%) | 0 | 4 (100) | 4 (100) | 2 (100) | 2 (100) | 3 (60.0) | 15 (83.3) |
|  | 95% CI [2] | [0, 97.50] | [39.76, 100] | [39.76, 100] | [15.81, 100] | [15.81, 100] | [14.66, 94.73] | [58.58, 96.42] |
|  | | | | | | | | |
|  | | | | | | | | |
| 来源：列表16.2.6.4和列表16.2.6.5 [1]CR = 完全缓解；PR = 部分缓解；SD = 疾病稳定；PD = 疾病进展；NE=无法评估。 [2]使用Clopper-Pearson方法计算95 % 置信区间。 | | | | | | | | |

|  | 统计量 | 20 mg (N=1) | 40 mg (N=2) | 80 mg (N=4) | 120 mg (N=7) | 160 mg (N=7) | 210 mg (N=6) | 总计 (N=27) |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| 经确认的最佳疗效 [1] |  |  |  |  |  |  |  |  |
| CR | n (%) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| PR | n (%) | 1 (100) | 2 (100) | 2 (50.0) | 3 (42.9) | 4 (57.1) | 5 (83.3) | 17 (63.0) |
| SD | n (%) | 0 | 0 | 2 (50.0) | 4 (57.1) | 3 (42.9) | 1 (16.7) | 10 (37.0) |
| SD≥24周 | n (%) | 0 | 0 | 1 (25.0) | 4 (57.1) | 3 (42.9) | 1 (16.7) | 9 (33.3) |
| PD | n (%) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| NE | n (%) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
|  | | | | | | | | |
| 客观缓解率（经确认的CR/PR） | n (%) | 1 (100) | 2 (100) | 2 (50.0) | 3 (42.9) | 4 (57.1) | 5 (83.3) | 17 (63.0) |
|  | 95% CI [2] | [2.50, 100] | [15.81, 100] | [6.76, 93.24] | [9.90, 81.59] | [18.41, 90.10] | [35.88, 99.58] | [42.37, 80.60] |
|  | | | | | | | | |
| 疾病控制率（经确认的CR/PR+SD） | n (%) | 1 (100) | 2 (100) | 4 (100) | 7 (100) | 7 (100) | 6 (100) | 27 (100) |
|  | 95% CI [2] | [2.50, 100] | [15.81, 100] | [39.76, 100] | [59.04, 100] | [59.04, 100] | [54.07, 100] | [87.23, 100] |
|  | | | | | | | | |
| 临床获益率（经确认的CR/PR+SD>=24周） | n (%) | 1 (100) | 2 (100) | 3 (75.0) | 7 (100) | 7 (100) | 6 (100) | 26 (96.3) |
|  | 95% CI [2] | [2.50, 100] | [15.81, 100] | [19.41, 99.37] | [59.04, 100] | [59.04, 100] | [54.07, 100] | [81.03, 99.91] |
|  | | | | | | | | |
|  | | | | | | | | |
| 来源：列表16.2.6.4和列表16.2.6.5 [1]CR = 完全缓解；PR = 部分缓解；SD = 疾病稳定；PD = 疾病进展；NE=无法评估。 [2]使用Clopper-Pearson方法计算95 % 置信区间。 | | | | | | | | |

**12.2**.2.1.1.2 脑转移和非脑转移亚组的DOR分析

截止至数据分析日期，脑转移亚组中位随访时间58.02个月（95%CI：[20.76, -]），基线中有脑转移17例受试者获得PR或CR，13例（76.5%）受试者发生疾病进展/死亡，4例（23.5%）受试者未发生疾病进展/死亡（删失）。目前脑转移受试者中位DOR为29.01个月（95%CI：[12.42, 34.69]），12个月DOR率为82.35%（95%CI：[54.71, 93.94]），24个月DOR率为50.96%（95%CI：[25.09, 71.98]），36个月DOR率为21.84%（95%CI：[5.49, 45.05]）。脑转移患者各剂量组的DOR结果分别为：20mg组34.50个月（95%CI：-，-），40mg组13.11个月（95%CI：[12.42, -]），80mg组31.74个月（95%CI：-，-），120mg组18.00个月（95%CI：[11.33, -]），160mg组33.18个月（95%CI：[11.07, -]），210mg组和尚未达到。结果详见表14.2.2.2和图14.2.2.2脑转移亚组。

非脑转移亚组中位随访时间39.75个月（95%CI：[28.98, -]），非脑转移11例受试者获得PR或CR，8例（72.7%）受试者发生疾病进展/死亡，3例（27.3%）受试者未发生疾病进展/死亡（删失）。非脑转移受试者中位DOR为22.11个月（95%CI：[11.10, -]），12个月DOR率为81.82%（95%CI：[44.74, 95.12]），24个月DOR率为45.45%（95%CI：[16.66, 70.69]）。非脑转移患者各剂量组的DOR结果分别为：40mg组22.79个月（95%CI：[12.45, -]），80mg组18.10个月（95%CI：[2.79, -]），120mg组13.83个月（95%CI：[11.10, -]），160mg组和210mg组尚未达到。结果详见表14.2.2.2和图14.2.2.2非脑转移亚组。

**表 24 按剂量水平列出的缓解持续时间 (FAS)-脑转移亚组**

|  | 统计量 | 20 mg (N=1) | 40 mg (N=4) | 80 mg (N=4) | 120 mg (N=2) | 160 mg (N=2) | 210 mg (N=5) | 总计 (N=18) |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| 终点发生率 |  |  |  |  |  |  |  |  |
| CR+PR患者例数 | n | 0 | 2 | 3 | 2 | 1 | 3 | 11 |
| 事件例数（疾病进展/死亡） | n (%) | 0 | 2 (100) | 3 (100) | 2 (100) | 0 | 1 (33.3) | 8 (72.7) |
| 疾病进展 | n (%) | 0 | 2 (100) | 3 (100) | 2 (100) | 0 | 1 (33.3) | 8 (72.7) |
| 死亡 | n (%) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 未发生事件例数（删失） | n (%) | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 (100) | 2 (66.7) | 3 (27.3) |
|  | | | | | | | | |
| 缓解持续时间（月）[1] [2] | 中位数 | - | 22.79 | 18.10 | 13.83 | - | - | 22.11 |
|  | 95% CI | - | [12.45, -] | [2.79, -] | [11.10, -] | [-, -] | [27.60, -] | [11.10, -] |
|  | Q1, Q3 | - | 12.45, 33.12 | 2.79, 22.11 | 11.10, 16.56 | -, - | 27.60, - | 12.45, 33.12 |
|  | 最小值, 最大值[4] | - | 12.45, 33.12 | 2.79, 22.11 | 11.10, 16.56 | 28.98, 28.98+ | 27.60, 50.33+ | 2.79, 50.33+ |
|  | | | | | | | | |
| 风险患者例数/删失例数/无进展生存率[95%CI][1] |  |  |  |  |  |  |  |  |
| 3个月 |  | - | 2/0/100 [100, 100] | 2/0/66.67 [5.41, 94.52] | 2/0/100 [100, 100] | 1/0/100 [100, 100] | 3/0/100 [100, 100] | 10/0/90.91 [50.81, 98.67] |
| 6个月 |  | - | 2/0/100 [100, 100] | 2/0/66.67 [5.41, 94.52] | 2/0/100 [100, 100] | 1/0/100 [100, 100] | 3/0/100 [100, 100] | 10/0/90.91 [50.81, 98.67] |
| 9个月 |  | - | 2/0/100 [100, 100] | 2/0/66.67 [5.41, 94.52] | 2/0/100 [100, 100] | 1/0/100 [100, 100] | 3/0/100 [100, 100] | 10/0/90.91 [50.81, 98.67] |
| 12个月 |  | - | 2/0/100 [100, 100] | 2/0/66.67 [5.41, 94.52] | 1/0/50.00 [0.60, 91.04] | 1/0/100 [100, 100] | 3/0/100 [100, 100] | 9/0/81.82 [44.74, 95.12] |
| 15个月 |  | - | 1/0/50.00 [0.60, 91.04] | 2/0/66.67 [5.41, 94.52] | 1/0/50.00 [0.60, 91.04] | 1/0/100 [100, 100] | 3/0/100 [100, 100] | 8/0/72.73 [37.08, 90.28] |
| 18个月 |  | - | 1/0/50.00 [0.60, 91.04] | 2/0/66.67 [5.41, 94.52] | 0/0/0 [-, -] | 1/0/100 [100, 100] | 3/0/100 [100, 100] | 7/0/63.64 [29.69, 84.52] |
| 21个月 |  | - | 1/0/50.00 [0.60, 91.04] | 1/0/33.33 [0.90, 77.41] | 0/0/0 [-, -] | 1/0/100 [100, 100] | 3/0/100 [100, 100] | 6/0/54.55 [22.85, 77.96] |
| 24个月 |  | - | 1/0/50.00 [0.60, 91.04] | 0/0/0 [-, -] | 0/0/0 [-, -] | 1/0/100 [100, 100] | 3/0/100 [100, 100] | 5/0/45.45 [16.66, 70.69] |
| 27个月 |  | - | 1/0/50.00 [0.60, 91.04] | 0/0/0 [-, -] | 0/0/0 [-, -] | 1/0/100 [100, 100] | 3/0/100 [100, 100] | 5/0/45.45 [16.66, 70.69] |
| 30个月 |  | - | 1/0/50.00 [0.60, 91.04] | 0/0/0 [-, -] | 0/0/0 [-, -] | 0/1/- [-, -] | 1/1/66.67 [5.41, 94.52] | 2/2/36.36 [11.18, 62.68] |
| 33个月 |  | - | 1/0/50.00 [0.60, 91.04] | 0/0/0 [-, -] | 0/0/0 [-, -] | 0/1/- [-, -] | 1/1/66.67 [5.41, 94.52] | 2/2/36.36 [11.18, 62.68] |
| 36个月 |  | - | 0/0/0 [-, -] | 0/0/0 [-, -] | 0/0/0 [-, -] | 0/1/- [-, -] | 1/1/66.67 [5.41, 94.52] | 1/2/18.18 [1.31, 51.15] |
| 39个月 |  | - | 0/0/0 [-, -] | 0/0/0 [-, -] | 0/0/0 [-, -] | 0/1/- [-, -] | 1/1/66.67 [5.41, 94.52] | 1/2/18.18 [1.31, 51.15] |
| 42个月 |  | - | 0/0/0 [-, -] | 0/0/0 [-, -] | 0/0/0 [-, -] | 0/1/- [-, -] | 1/1/66.67 [5.41, 94.52] | 1/2/18.18 [1.31, 51.15] |
| 45个月 |  | - | 0/0/0 [-, -] | 0/0/0 [-, -] | 0/0/0 [-, -] | 0/1/- [-, -] | 1/1/66.67 [5.41, 94.52] | 1/2/18.18 [1.31, 51.15] |
| 48个月 |  | - | 0/0/0 [-, -] | 0/0/0 [-, -] | 0/0/0 [-, -] | 0/1/- [-, -] | 1/1/66.67 [5.41, 94.52] | 1/2/18.18 [1.31, 51.15] |
| 51个月 |  | - | 0/0/0 [-, -] | 0/0/0 [-, -] | 0/0/0 [-, -] | 0/1/- [-, -] | 0/2/- [-, -] | 0/3/- [-, -] |
|  | | | | | | | | |
| 随访时间（月）[3] | 中位数 (95% CI) | - | - [-, -] | - [-, -] | - [-, -] | 28.98 [-, -] | 39.75 [29.17, -] | 39.75 [28.98, -] |
|  | | | | | | | | |
|  | | | | | | | | |
| 来源：列表16.2.6.5 百分比 (%) 根据各剂量组的“CR+PR患者例数”计算 [1]缓解持续时间定义为从首次CR或PR至疾病进展或死亡（任何原因）的持续时间。 [2]使用Kaplan-Meier方法计算95% 置信区间。 [3]通过切换事件、删失状态的逆Kaplan-Meier方法估计DoR/PFS/OS的中位随访时间。 | | | | | | | | |
|  | 统计量 | 20 mg (N=1) | 40 mg (N=2) | 80 mg (N=4) | 120 mg (N=7) | 160 mg (N=7) | 210 mg (N=6) | 总计 (N=27) |
| 终点发生率 |  |  |  |  |  |  |  |  |
| CR+PR患者例数 | n | 1 | 2 | 2 | 3 | 4 | 5 | 17 |
| 事件例数（疾病进展/死亡） | n (%) | 1 (100) | 2 (100) | 1 (50.0) | 3 (100) | 3 (75.0) | 3 (60.0) | 13 (76.5) |
| 疾病进展 | n (%) | 1 (100) | 2 (100) | 1 (50.0) | 3 (100) | 3 (75.0) | 3 (60.0) | 13 (76.5) |
| 死亡 | n (%) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 未发生事件例数（删失） | n (%) | 0 | 0 | 1 (50.0) | 0 | 1 (25.0) | 2 (40.0) | 4 (23.5) |
|  | | | | | | | | |
| 缓解持续时间（月）[1] [2] | 中位数 | 34.50 | 13.11 | 31.74 | 18.00 | 33.18 | 34.69 | 29.01 |
|  | 95% CI | [-, -] | [12.42, -] | [-, -] | [11.33, -] | [11.07, -] | [5.36, -] | [12.42, 34.69] |
|  | Q1, Q3 | 34.50, 34.50 | 12.42, 13.80 | 31.74, 31.74 | 11.33, 29.01 | 11.78, 53.88 | 20.80, - | 12.48, 34.69 |
|  | 最小值, 最大值[4] | 34.50, 34.50 | 12.42, 13.80 | 17.94, 31.74 | 11.33, 29.01 | 11.07, 53.88 | 5.36, 58.02+ | 5.36, 58.02+ |
|  | | | | | | | | |
| 风险患者例数/删失例数/无进展生存率[95%CI][1] |  |  |  |  |  |  |  |  |
| 3个月 |  | 1/0/100 [100, 100] | 2/0/100 [100, 100] | 2/0/100 [100, 100] | 3/0/100 [100, 100] | 4/0/100 [100, 100] | 5/0/100 [100, 100] | 17/0/100 [100, 100] |
| 6个月 |  | 1/0/100 [100, 100] | 2/0/100 [100, 100] | 2/0/100 [100, 100] | 3/0/100 [100, 100] | 4/0/100 [100, 100] | 4/0/80.00 [20.38, 96.92] | 16/0/94.12 [65.02, 99.15] |
| 9个月 |  | 1/0/100 [100, 100] | 2/0/100 [100, 100] | 2/0/100 [100, 100] | 3/0/100 [100, 100] | 4/0/100 [100, 100] | 4/0/80.00 [20.38, 96.92] | 16/0/94.12 [65.02, 99.15] |
| 12个月 |  | 1/0/100 [100, 100] | 2/0/100 [100, 100] | 2/0/100 [100, 100] | 2/0/66.67 [5.41, 94.52] | 3/0/75.00 [12.79, 96.05] | 4/0/80.00 [20.38, 96.92] | 14/0/82.35 [54.71, 93.94] |
| 15个月 |  | 1/0/100 [100, 100] | 0/0/0 [-, -] | 2/0/100 [100, 100] | 2/0/66.67 [5.41, 94.52] | 2/0/50.00 [5.78, 84.49] | 4/0/80.00 [20.38, 96.92] | 11/0/64.71 [37.71, 82.34] |
| 18个月 |  | 1/0/100 [100, 100] | 0/0/0 [-, -] | 1/1/100 [100, 100] | 2/0/33.33 [0.90, 77.41] | 2/0/50.00 [5.78, 84.49] | 4/0/80.00 [20.38, 96.92] | 10/1/58.24 [31.71, 77.53] |
| 21个月 |  | 1/0/100 [100, 100] | 0/0/0 [-, -] | 1/1/100 [100, 100] | 1/0/33.33 [0.90, 77.41] | 2/0/50.00 [5.78, 84.49] | 2/1/53.33 [6.83, 86.31] | 7/2/50.96 [25.09, 71.98] |
| 24个月 |  | 1/0/100 [100, 100] | 0/0/0 [-, -] | 1/1/100 [100, 100] | 1/0/33.33 [0.90, 77.41] | 2/0/50.00 [5.78, 84.49] | 2/1/53.33 [6.83, 86.31] | 7/2/50.96 [25.09, 71.98] |
| 27个月 |  | 1/0/100 [100, 100] | 0/0/0 [-, -] | 1/1/100 [100, 100] | 1/0/33.33 [0.90, 77.41] | 2/0/50.00 [5.78, 84.49] | 2/1/53.33 [6.83, 86.31] | 7/2/50.96 [25.09, 71.98] |
| 30个月 |  | 1/0/100 [100, 100] | 0/0/0 [-, -] | 1/1/100 [100, 100] | 0/0/0 [-, -] | 2/0/50.00 [5.78, 84.49] | 2/1/53.33 [6.83, 86.31] | 6/2/43.68 [19.20, 65.98] |
| 33个月 |  | 1/0/100 [100, 100] | 0/0/0 [-, -] | 0/1/0 [-, -] | 0/0/0 [-, -] | 2/0/50.00 [5.78, 84.49] | 2/1/53.33 [6.83, 86.31] | 5/2/36.40 [13.96, 59.52] |
| 36个月 |  | 0/0/0 [-, -] | 0/0/0 [-, -] | 0/1/0 [-, -] | 0/0/0 [-, -] | 2/0/50.00 [5.78, 84.49] | 1/1/26.67 [0.97, 68.61] | 3/2/21.84 [5.49, 45.05] |
| 39个月 |  | 0/0/0 [-, -] | 0/0/0 [-, -] | 0/1/0 [-, -] | 0/0/0 [-, -] | 2/0/50.00 [5.78, 84.49] | 1/1/26.67 [0.97, 68.61] | 3/2/21.84 [5.49, 45.05] |
| 42个月 |  | 0/0/0 [-, -] | 0/0/0 [-, -] | 0/1/0 [-, -] | 0/0/0 [-, -] | 2/0/50.00 [5.78, 84.49] | 1/1/26.67 [0.97, 68.61] | 3/2/21.84 [5.49, 45.05] |
| 45个月 |  | 0/0/0 [-, -] | 0/0/0 [-, -] | 0/1/0 [-, -] | 0/0/0 [-, -] | 2/0/50.00 [5.78, 84.49] | 1/1/26.67 [0.97, 68.61] | 3/2/21.84 [5.49, 45.05] |
| 48个月 |  | 0/0/0 [-, -] | 0/0/0 [-, -] | 0/1/0 [-, -] | 0/0/0 [-, -] | 2/0/50.00 [5.78, 84.49] | 1/1/26.67 [0.97, 68.61] | 3/2/21.84 [5.49, 45.05] |
| 51个月 |  | 0/0/0 [-, -] | 0/0/0 [-, -] | 0/1/0 [-, -] | 0/0/0 [-, -] | 2/0/50.00 [5.78, 84.49] | 1/1/26.67 [0.97, 68.61] | 3/2/21.84 [5.49, 45.05] |
| 54个月 |  | 0/0/0 [-, -] | 0/0/0 [-, -] | 0/1/0 [-, -] | 0/0/0 [-, -] | 0/1/0 [-, -] | 1/1/26.67 [0.97, 68.61] | 1/3/10.92 [0.85, 35.76] |
| 57个月 |  | 0/0/0 [-, -] | 0/0/0 [-, -] | 0/1/0 [-, -] | 0/0/0 [-, -] | 0/1/0 [-, -] | 1/1/26.67 [0.97, 68.61] | 1/3/10.92 [0.85, 35.76] |
| 60个月 |  | 0/0/0 [-, -] | 0/0/0 [-, -] | 0/1/0 [-, -] | 0/0/0 [-, -] | 0/1/0 [-, -] | 0/2/- [-, -] | 0/4/- [-, -] |
|  | | | | | | | | |
| 随访时间（月）[3] | 中位数 (95% CI) | - [-, -] | - [-, -] | - [17.94, -] | - [-, -] | - [53.82, -] | 58.02 [20.76, -] | 58.02 [20.76, -] |
|  | | | | | | | | |
|  | | | | | | | | |
| 来源：列表16.2.6.5 百分比 (%) 根据各剂量组的“CR+PR患者例数”计算 [1]缓解持续时间定义为从首次CR或PR至疾病进展或死亡（任何原因）的持续时间。 [2]使用Kaplan-Meier方法计算95% 置信区间。 [3]通过切换事件、删失状态的逆Kaplan-Meier方法估计DoR/PFS/OS的中位随访时间。 | | | | | | | | |

**12.2**.2.1.1.3 脑转移和非脑转移亚组的PFS分析

截止至数据分析日期，脑转移亚组中位随访时间55.33个月（95%CI：47.01，-），基线中有脑转移27例受试者中，19例（70.4%）受试者发生疾病进展/或死亡，8例（29.6%）受试者未发生疾病进展/死亡（删失）。脑转移患者中位PFS为23.52个月（95%CI：13.83，35.88）。1年PFS率为92.31%（95%CI：72.60，98.02%），2年PFS率为48.89%（95%CI：28.55，66.46%），3年PFS率为31.11%（95%CI：14.19，49.75%）。各剂量组的中位PFS为：20mg组35.88个月（95%CI：-，-），40mg组14.49个月（95%CI：13.83，-），80mg组33.08个月（95%CI：12.42, -），120mg组23.52个月（95%CI：12.48，30.36），160mg组15.44个月（95%CI：9.76, -]），210mg组36.01个月（95%CI：6.93, -]），210mg组尚未达到。结果详见表14.2.3.2。

非脑转移亚组18例受试者中，中位随访时间40.11个月（95%CI：30.49，-），12例（66.7%）受试者发生疾病进展/或死亡，6例（33.3%）受试者未发生疾病进展/死亡（删失）。非脑转移患者中位PFS为24.90个月（95%CI：12.42，34.60）。1年PFS率为82.22%（95%CI：54.27，93.92%），2年PFS率为50.60%（95%CI：24.99，71.55%）。各剂量组的中位PFS为：20mg组0.53个月（95%CI：-，-），40mg组25.73个月（95%CI：13.80，-），80mg组13.18个月（95%CI：4.17，-），120mg组15.18个月（95%CI：12.42，-），160mg组和210mg组尚未达到。结果详见表14.2.3.2。

**表 26 按剂量水平列出的无进展生存期（FAS）-脑转移亚组**

|  | 统计量 | 20 mg (N=1) | 40 mg (N=4) | 80 mg (N=4) | 120 mg (N=2) | 160 mg (N=2) | 210 mg (N=5) | 总计 (N=18) |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| 发生事件的受试者例数（疾病进展/死亡） | n (%) | 1 (100) | 4 (100) | 4 (100) | 2 (100) | 0 | 1 (20.0) | 12 (66.7) |
| 未发生事件的受试者例数（删失） | n (%) | 0 | 0 | 0 | 0 | 2 (100) | 4 (80.0) | 6 (33.3) |
|  | | | | | | | | |
| 无进展生存期（月）[1] | 中位数 | 0.53 | 25.73 | 13.18 | 15.18 | - | - | 24.90 |
|  | 95% CI | [-, -] | [13.80, -] | [4.17, -] | [12.42, -] | [-, -] | [29.04, -] | [12.42, 34.60] |
|  | Q1, Q3 | 0.53, 0.53 | 19.35, 30.58 | 5.55, 21.51 | 12.42, 17.94 | -, - | 29.04, - | 13.80, 34.60 |
|  | | | | | | | | |
| 风险患者例数/删失例数/无进展生存率[95%CI][2] |  |  |  |  |  |  |  |  |
| 3个月 |  | 0/0/0 [-, -] | 4/0/100 [100, 100] | 4/0/100 [100, 100] | 2/0/100 [100, 100] | 2/0/100 [100, 100] | 4/1/100 [100, 100] | 16/1/94.44 [66.64, 99.20] |
| 6个月 |  | 0/0/0 [-, -] | 4/0/100 [100, 100] | 3/0/75.00 [12.79, 96.05] | 2/0/100 [100, 100] | 2/0/100 [100, 100] | 3/2/100 [100, 100] | 14/2/88.54 [61.39, 97.01] |
| 9个月 |  | 0/0/0 [-, -] | 4/0/100 [100, 100] | 2/0/50.00 [5.78, 84.49] | 2/0/100 [100, 100] | 2/0/100 [100, 100] | 3/2/100 [100, 100] | 13/2/82.22 [54.27, 93.92] |
| 12个月 |  | 0/0/0 [-, -] | 4/0/100 [100, 100] | 2/0/50.00 [5.78, 84.49] | 2/0/100 [100, 100] | 2/0/100 [100, 100] | 3/2/100 [100, 100] | 13/2/82.22 [54.27, 93.92] |
| 15个月 |  | 0/0/0 [-, -] | 3/0/75.00 [12.79, 96.05] | 2/0/50.00 [5.78, 84.49] | 1/0/50.00 [0.60, 91.04] | 2/0/100 [100, 100] | 3/2/100 [100, 100] | 11/2/69.57 [41.47, 86.11] |
| 18个月 |  | 0/0/0 [-, -] | 3/0/75.00 [12.79, 96.05] | 2/0/50.00 [5.78, 84.49] | 0/0/0 [-, -] | 2/0/100 [100, 100] | 3/2/100 [100, 100] | 10/2/63.24 [35.64, 81.59] |
| 21个月 |  | 0/0/0 [-, -] | 3/0/75.00 [12.79, 96.05] | 1/0/25.00 [0.89, 66.53] | 0/0/0 [-, -] | 2/0/100 [100, 100] | 3/2/100 [100, 100] | 9/2/56.92 [30.15, 76.73] |
| 24个月 |  | 0/0/0 [-, -] | 3/0/75.00 [12.79, 96.05] | 0/0/0 [-, -] | 0/0/0 [-, -] | 2/0/100 [100, 100] | 3/2/100 [100, 100] | 8/2/50.60 [24.99, 71.55] |
| 27个月 |  | 0/0/0 [-, -] | 1/0/25.00 [0.89, 66.53] | 0/0/0 [-, -] | 0/0/0 [-, -] | 2/0/100 [100, 100] | 3/2/100 [100, 100] | 6/2/37.95 [15.68, 60.24] |
| 30个月 |  | 0/0/0 [-, -] | 1/0/25.00 [0.89, 66.53] | 0/0/0 [-, -] | 0/0/0 [-, -] | 2/0/100 [100, 100] | 2/2/66.67 [5.41, 94.52] | 5/2/31.62 [11.57, 54.09] |
| 33个月 |  | 0/0/0 [-, -] | 1/0/25.00 [0.89, 66.53] | 0/0/0 [-, -] | 0/0/0 [-, -] | 2/0/100 [100, 100] | 1/3/66.67 [5.41, 94.52] | 4/3/31.62 [11.57, 54.09] |
| 36个月 |  | 0/0/0 [-, -] | 0/0/0 [-, -] | 0/0/0 [-, -] | 0/0/0 [-, -] | 1/1/100 [100, 100] | 1/3/66.67 [5.41, 94.52] | 2/4/21.08 [4.45, 45.90] |
| 39个月 |  | 0/0/0 [-, -] | 0/0/0 [-, -] | 0/0/0 [-, -] | 0/0/0 [-, -] | 1/1/100 [100, 100] | 1/3/66.67 [5.41, 94.52] | 2/4/21.08 [4.45, 45.90] |
| 42个月 |  | 0/0/0 [-, -] | 0/0/0 [-, -] | 0/0/0 [-, -] | 0/0/0 [-, -] | 0/2/- [-, -] | 1/3/66.67 [5.41, 94.52] | 1/5/21.08 [4.45, 45.90] |
| 45个月 |  | 0/0/0 [-, -] | 0/0/0 [-, -] | 0/0/0 [-, -] | 0/0/0 [-, -] | 0/2/- [-, -] | 1/3/66.67 [5.41, 94.52] | 1/5/21.08 [4.45, 45.90] |
| 48个月 |  | 0/0/0 [-, -] | 0/0/0 [-, -] | 0/0/0 [-, -] | 0/0/0 [-, -] | 0/2/- [-, -] | 1/3/66.67 [5.41, 94.52] | 1/5/21.08 [4.45, 45.90] |
| 51个月 |  | 0/0/0 [-, -] | 0/0/0 [-, -] | 0/0/0 [-, -] | 0/0/0 [-, -] | 0/2/- [-, -] | 1/3/66.67 [5.41, 94.52] | 1/5/21.08 [4.45, 45.90] |
| 54个月 |  | 0/0/0 [-, -] | 0/0/0 [-, -] | 0/0/0 [-, -] | 0/0/0 [-, -] | 0/2/- [-, -] | 0/4/- [-, -] | 0/6/- [-, -] |
|  | | | | | | | | |
| 随访时间（月）[3] | 中位数 (95% CI) | - [-, -] | - [-, -] | - [-, -] | - [-, -] | 37.32 [34.53, -] | 30.49 [1.41, -] | 40.11 [30.49, -] |
|  | | | | | | | | |
|  | | | | | | | | |
| 来源：列表16.2.6.5 [1]无进展生存期定义为从首次给药至疾病进展或死亡（以先发生者为准）的持续时间。未发生事件（无疾病进展或死亡）的受试者在“末次肿瘤评估”日期删失。 [2]使用Kaplan-Meier方法计算95% 置信区间。 [3]通过切换事件、删失状态的逆Kaplan-Meier方法估计DoR/PFS/OS的中位随访时间。 | | | | | | | | |
|  | 统计量 | 20 mg (N=1) | 40 mg (N=2) | 80 mg (N=4) | 120 mg (N=7) | 160 mg (N=7) | 210 mg (N=6) | 总计 (N=27) |
| 发生事件的受试者例数（疾病进展/死亡） | n (%) | 1 (100) | 2 (100) | 2 (50.0) | 6 (85.7) | 5 (71.4) | 3 (50.0) | 19 (70.4) |
| 未发生事件的受试者例数（删失） | n (%) | 0 | 0 | 2 (50.0) | 1 (14.3) | 2 (28.6) | 3 (50.0) | 8 (29.6) |
|  | | | | | | | | |
| 无进展生存期（月）[1] | 中位数 | 35.88 | 14.49 | 33.08 | 23.52 | 15.44 | 36.01 | 23.52 |
|  | 95% CI | [-, -] | [13.83, -] | [12.42, -] | [12.48, 30.36] | [9.76, -] | [6.93, -] | [13.83, 35.88] |
|  | Q1, Q3 | 35.88, 35.88 | 13.83, 15.15 | 12.42, 33.08 | 12.91, 30.36 | 12.52, - | 22.11, - | 13.80, 55.20 |
|  | | | | | | | | |
| 风险患者例数/删失例数/无进展生存率[95%CI][2] |  |  |  |  |  |  |  |  |
| 3个月 |  | 1/0/100 [100, 100] | 2/0/100 [100, 100] | 3/1/100 [100, 100] | 7/0/100 [100, 100] | 7/0/100 [100, 100] | 6/0/100 [100, 100] | 26/1/100 [100, 100] |
| 6个月 |  | 1/0/100 [100, 100] | 2/0/100 [100, 100] | 3/1/100 [100, 100] | 7/0/100 [100, 100] | 7/0/100 [100, 100] | 6/0/100 [100, 100] | 26/1/100 [100, 100] |
| 9个月 |  | 1/0/100 [100, 100] | 2/0/100 [100, 100] | 3/1/100 [100, 100] | 7/0/100 [100, 100] | 7/0/100 [100, 100] | 5/0/83.33 [27.31, 97.47] | 25/1/96.15 [75.69, 99.45] |
| 12个月 |  | 1/0/100 [100, 100] | 2/0/100 [100, 100] | 3/1/100 [100, 100] | 7/0/100 [100, 100] | 6/0/85.71 [33.41, 97.86] | 5/0/83.33 [27.31, 97.47] | 24/1/92.31 [72.60, 98.02] |
| 15个月 |  | 1/0/100 [100, 100] | 1/0/50.00 [0.60, 91.04] | 2/1/66.67 [5.41, 94.52] | 5/0/71.43 [25.82, 91.98] | 4/0/57.14 [17.19, 83.71] | 5/0/83.33 [27.31, 97.47] | 18/1/69.23 [47.80, 83.26] |
| 18个月 |  | 1/0/100 [100, 100] | 0/0/0 [-, -] | 2/1/66.67 [5.41, 94.52] | 5/0/71.43 [25.82, 91.98] | 3/0/42.86 [9.78, 73.44] | 5/0/83.33 [27.31, 97.47] | 16/1/61.54 [40.34, 77.13] |
| 21个月 |  | 1/0/100 [100, 100] | 0/0/0 [-, -] | 1/2/66.67 [5.41, 94.52] | 5/0/71.43 [25.82, 91.98] | 3/0/42.86 [9.78, 73.44] | 5/0/83.33 [27.31, 97.47] | 15/2/61.54 [40.34, 77.13] |
| 24个月 |  | 1/0/100 [100, 100] | 0/0/0 [-, -] | 1/2/66.67 [5.41, 94.52] | 3/0/42.86 [9.78, 73.44] | 3/0/42.86 [9.78, 73.44] | 3/1/66.67 [19.46, 90.44] | 11/3/48.89 [28.55, 66.46] |
| 27个月 |  | 1/0/100 [100, 100] | 0/0/0 [-, -] | 1/2/66.67 [5.41, 94.52] | 2/0/28.57 [4.11, 61.15] | 3/0/42.86 [9.78, 73.44] | 3/1/66.67 [19.46, 90.44] | 10/3/44.44 [24.67, 62.51] |
| 30个月 |  | 1/0/100 [100, 100] | 0/0/0 [-, -] | 1/2/66.67 [5.41, 94.52] | 2/0/28.57 [4.11, 61.15] | 3/0/42.86 [9.78, 73.44] | 3/1/66.67 [19.46, 90.44] | 10/3/44.44 [24.67, 62.51] |
| 33个月 |  | 1/0/100 [100, 100] | 0/0/0 [-, -] | 1/2/66.67 [5.41, 94.52] | 1/0/14.29 [0.71, 46.49] | 3/0/42.86 [9.78, 73.44] | 3/1/66.67 [19.46, 90.44] | 9/3/40.00 [20.99, 58.41] |
| 36个月 |  | 0/0/0 [-, -] | 0/0/0 [-, -] | 0/2/0 [-, -] | 1/0/14.29 [0.71, 46.49] | 3/0/42.86 [9.78, 73.44] | 3/1/66.67 [19.46, 90.44] | 7/3/31.11 [14.19, 49.75] |
| 39个月 |  | 0/0/0 [-, -] | 0/0/0 [-, -] | 0/2/0 [-, -] | 1/0/14.29 [0.71, 46.49] | 3/0/42.86 [9.78, 73.44] | 2/1/44.44 [6.62, 78.49] | 6/3/26.67 [11.10, 45.17] |
| 42个月 |  | 0/0/0 [-, -] | 0/0/0 [-, -] | 0/2/0 [-, -] | 1/0/14.29 [0.71, 46.49] | 3/0/42.86 [9.78, 73.44] | 2/1/44.44 [6.62, 78.49] | 6/3/26.67 [11.10, 45.17] |
| 45个月 |  | 0/0/0 [-, -] | 0/0/0 [-, -] | 0/2/0 [-, -] | 1/0/14.29 [0.71, 46.49] | 3/0/42.86 [9.78, 73.44] | 2/1/44.44 [6.62, 78.49] | 6/3/26.67 [11.10, 45.17] |
| 48个月 |  | 0/0/0 [-, -] | 0/0/0 [-, -] | 0/2/0 [-, -] | 1/0/14.29 [0.71, 46.49] | 3/0/42.86 [9.78, 73.44] | 1/2/44.44 [6.62, 78.49] | 5/4/26.67 [11.10, 45.17] |
| 51个月 |  | 0/0/0 [-, -] | 0/0/0 [-, -] | 0/2/0 [-, -] | 1/0/14.29 [0.71, 46.49] | 3/0/42.86 [9.78, 73.44] | 1/2/44.44 [6.62, 78.49] | 5/4/26.67 [11.10, 45.17] |
| 54个月 |  | 0/0/0 [-, -] | 0/0/0 [-, -] | 0/2/0 [-, -] | 0/1/- [-, -] | 3/0/42.86 [9.78, 73.44] | 1/2/44.44 [6.62, 78.49] | 4/5/26.67 [11.10, 45.17] |
| 57个月 |  | 0/0/0 [-, -] | 0/0/0 [-, -] | 0/2/0 [-, -] | 0/1/- [-, -] | 0/2/- [-, -] | 1/2/44.44 [6.62, 78.49] | 1/7/20.00 [6.21, 39.36] |
| 60个月 |  | 0/0/0 [-, -] | 0/0/0 [-, -] | 0/2/0 [-, -] | 0/1/- [-, -] | 0/2/- [-, -] | 0/3/- [-, -] | 0/8/- [-, -] |
|  | | | | | | | | |
| 随访时间（月）[3] | 中位数 (95% CI) | - [-, -] | - [-, -] | 19.48 [1.45, -] | 51.12 [-, -] | 56.02 [55.33, -] | 47.01 [22.11, -] | 55.33 [47.01, -] |
|  | | | | | | | | |
|  | | | | | | | | |
| 来源：列表16.2.6.5 [1]无进展生存期定义为从首次给药至疾病进展或死亡（以先发生者为准）的持续时间。未发生事件（无疾病进展或死亡）的受试者在“末次肿瘤评估”日期删失。 [2]使用Kaplan-Meier方法计算95% 置信区间。 [3]通过切换事件、删失状态的逆Kaplan-Meier方法估计DoR/PFS/OS的中位随访时间。 | | | | | | | | |

**12.2**.2.1.1.4 脑转移和非脑转移亚组的OS分析

截止至数据分析日期，脑转移亚组中位随访时间48.23个月（95%CI：14.85，56.51），基线中有脑转移27例受试者中，7例（25.9%）受试者发生死亡，20例（74.1%）受试者未发生死亡（删失）。脑转移患者中位OS为67.12个月（95%CI：40.21，-），1年OS率为100%（95%CI：100, 100），2年OS率为93.33%（95%CI：61.26, 99.03），3年OS率为86.67%（95%CI：56.39, 96.49），4年OS率为66.67%（95%CI：37.53, 84.56）。中位OS除20 mg组为67.12个月（95%CI：-，-）和80 mg组50.23个月（95%CI：-，-），其余各剂量组尚未达到。结果详见表14.2.4.2。

非脑转移亚组18例受试者中，中位随访时间52.01个月（95%CI：24.34，74.35），5例（27.8%）受试者发生死亡，13例（72.2%）受试者未发生死亡（删失）。非脑转移患者中位OS尚未达到。1年OS率为94.44%（95%CI：66.64, 99.20），2年OS率为80.95%（95%CI：51.56, 93.48），3年OS率为80.95%（95%CI：51.56, 93.48），4年OS率为71.96%（95%CI：40.32, 88.76）。中位OS除120 mg组30.01个月（95%CI：12.48, -），其余各剂量组尚未达到。结果详见表14.2.4.2。

[1]在方案6.0之前未设置生存期随访，所以在此版本方案更新后未签署新的知情的患者没有进行后续生存期随访，以出组时间作为删失节点。

**表 28 按剂量水平列出的总生存期（FAS）-脑转移亚组**

| 总生存期 [4] | 统计量 | 20 mg (N=1) | 40 mg (N=4) | 80 mg (N=4) | 120 mg (N=2) | 160 mg (N=2) | 210 mg (N=5) | 总计 (N=18) |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| 发生事件的受试者例数（死亡） | n (%) | 1 (100) | 0 | 1 (25.0) | 2 (100) | 0 | 1 (20.0) | 5 (27.8) |
| 未发生事件的受试者例数（删失） | n (%) | 0 | 4 (100) | 3 (75.0) | 0 | 2 (100) | 4 (80.0) | 13 (72.2) |
|  | | | | | | | | |
| 总生存期（月）[1] | 中位数 | 3.61 | - | - | 30.01 | - | 58.32 | - |
|  | 95% CI | [-, -] | [-, -] | [22.60, -] | [12.48, -] | [-, -] | [-, -] | [47.54, -] |
|  | Q1, Q3 | 3.61, 3.61 | -, - | 22.60, - | 12.48, 47.54 | -, - | 58.32, 58.32 | 47.54, - |
|  | | | | | | | | |
| 风险患者例数/删失例数/ 总生存率[95% CI][2] |  |  |  |  |  |  |  |  |
| 3个月 |  | 1/0/100 [100, 100] | 4/0/100 [100, 100] | 4/0/100 [100, 100] | 2/0/100 [100, 100] | 2/0/100 [100, 100] | 5/0/100 [100, 100] | 18/0/100 [100, 100] |
| 6个月 |  | 0/0/0 [-, -] | 4/0/100 [100, 100] | 3/1/100 [100, 100] | 2/0/100 [100, 100] | 2/0/100 [100, 100] | 4/1/100 [100, 100] | 15/2/94.44 [66.64, 99.20] |
| 9个月 |  | 0/0/0 [-, -] | 4/0/100 [100, 100] | 2/2/100 [100, 100] | 2/0/100 [100, 100] | 2/0/100 [100, 100] | 4/1/100 [100, 100] | 14/3/94.44 [66.64, 99.20] |
| 12个月 |  | 0/0/0 [-, -] | 4/0/100 [100, 100] | 2/2/100 [100, 100] | 2/0/100 [100, 100] | 2/0/100 [100, 100] | 4/1/100 [100, 100] | 14/3/94.44 [66.64, 99.20] |
| 15个月 |  | 0/0/0 [-, -] | 4/0/100 [100, 100] | 2/2/100 [100, 100] | 1/0/50.00 [0.60, 91.04] | 2/0/100 [100, 100] | 4/1/100 [100, 100] | 13/3/87.70 [58.80, 96.81] |
| 18个月 |  | 0/0/0 [-, -] | 4/0/100 [100, 100] | 2/2/100 [100, 100] | 1/0/50.00 [0.60, 91.04] | 2/0/100 [100, 100] | 4/1/100 [100, 100] | 13/3/87.70 [58.80, 96.81] |
| 21个月 |  | 0/0/0 [-, -] | 4/0/100 [100, 100] | 2/2/100 [100, 100] | 1/0/50.00 [0.60, 91.04] | 2/0/100 [100, 100] | 4/1/100 [100, 100] | 13/3/87.70 [58.80, 96.81] |
| 24个月 |  | 0/0/0 [-, -] | 4/0/100 [100, 100] | 1/2/50.00 [0.60, 91.04] | 1/0/50.00 [0.60, 91.04] | 2/0/100 [100, 100] | 4/1/100 [100, 100] | 12/3/80.95 [51.56, 93.48] |
| 27个月 |  | 0/0/0 [-, -] | 4/0/100 [100, 100] | 0/3/- [-, -] | 1/0/50.00 [0.60, 91.04] | 2/0/100 [100, 100] | 4/1/100 [100, 100] | 11/4/80.95 [51.56, 93.48] |
| 30个月 |  | 0/0/0 [-, -] | 3/1/100 [100, 100] | 0/3/- [-, -] | 1/0/50.00 [0.60, 91.04] | 2/0/100 [100, 100] | 4/1/100 [100, 100] | 10/5/80.95 [51.56, 93.48] |
| 33个月 |  | 0/0/0 [-, -] | 3/1/100 [100, 100] | 0/3/- [-, -] | 1/0/50.00 [0.60, 91.04] | 2/0/100 [100, 100] | 4/1/100 [100, 100] | 10/5/80.95 [51.56, 93.48] |
| 36个月 |  | 0/0/0 [-, -] | 3/1/100 [100, 100] | 0/3/- [-, -] | 1/0/50.00 [0.60, 91.04] | 2/0/100 [100, 100] | 4/1/100 [100, 100] | 10/5/80.95 [51.56, 93.48] |
| 39个月 |  | 0/0/0 [-, -] | 3/1/100 [100, 100] | 0/3/- [-, -] | 1/0/50.00 [0.60, 91.04] | 2/0/100 [100, 100] | 4/1/100 [100, 100] | 10/5/80.95 [51.56, 93.48] |
| 42个月 |  | 0/0/0 [-, -] | 3/1/100 [100, 100] | 0/3/- [-, -] | 1/0/50.00 [0.60, 91.04] | 1/1/100 [100, 100] | 4/1/100 [100, 100] | 9/6/80.95 [51.56, 93.48] |
| 45个月 |  | 0/0/0 [-, -] | 3/1/100 [100, 100] | 0/3/- [-, -] | 1/0/50.00 [0.60, 91.04] | 1/1/100 [100, 100] | 4/1/100 [100, 100] | 9/6/80.95 [51.56, 93.48] |
| 48个月 |  | 0/0/0 [-, -] | 3/1/100 [100, 100] | 0/3/- [-, -] | 0/0/0 [-, -] | 1/1/100 [100, 100] | 4/1/100 [100, 100] | 8/6/71.96 [40.32, 88.76] |
| 51个月 |  | 0/0/0 [-, -] | 3/1/100 [100, 100] | 0/3/- [-, -] | 0/0/0 [-, -] | 1/1/100 [100, 100] | 3/2/100 [100, 100] | 7/7/71.96 [40.32, 88.76] |
| 54个月 |  | 0/0/0 [-, -] | 3/1/100 [100, 100] | 0/3/- [-, -] | 0/0/0 [-, -] | 1/1/100 [100, 100] | 1/4/100 [100, 100] | 5/9/71.96 [40.32, 88.76] |
| 57个月 |  | 0/0/0 [-, -] | 3/1/100 [100, 100] | 0/3/- [-, -] | 0/0/0 [-, -] | 1/1/100 [100, 100] | 1/4/100 [100, 100] | 5/9/71.96 [40.32, 88.76] |
| 60个月 |  | 0/0/0 [-, -] | 3/1/100 [100, 100] | 0/3/- [-, -] | 0/0/0 [-, -] | 0/2/- [-, -] | 0/4/0 [-, -] | 3/10/53.97 [16.70, 80.85] |
| 63个月 |  | 0/0/0 [-, -] | 3/1/100 [100, 100] | 0/3/- [-, -] | 0/0/0 [-, -] | 0/2/- [-, -] | 0/4/0 [-, -] | 3/10/53.97 [16.70, 80.85] |
| 66个月 |  | 0/0/0 [-, -] | 3/1/100 [100, 100] | 0/3/- [-, -] | 0/0/0 [-, -] | 0/2/- [-, -] | 0/4/0 [-, -] | 3/10/53.97 [16.70, 80.85] |
| 69个月 |  | 0/0/0 [-, -] | 3/1/100 [100, 100] | 0/3/- [-, -] | 0/0/0 [-, -] | 0/2/- [-, -] | 0/4/0 [-, -] | 3/10/53.97 [16.70, 80.85] |
| 72个月 |  | 0/0/0 [-, -] | 3/1/100 [100, 100] | 0/3/- [-, -] | 0/0/0 [-, -] | 0/2/- [-, -] | 0/4/0 [-, -] | 3/10/53.97 [16.70, 80.85] |
| 75个月 |  | 0/0/0 [-, -] | 2/2/100 [100, 100] | 0/3/- [-, -] | 0/0/0 [-, -] | 0/2/- [-, -] | 0/4/0 [-, -] | 2/11/53.97 [16.70, 80.85] |
| 78个月 |  | 0/0/0 [-, -] | 1/3/100 [100, 100] | 0/3/- [-, -] | 0/0/0 [-, -] | 0/2/- [-, -] | 0/4/0 [-, -] | 1/12/53.97 [16.70, 80.85] |
| 81个月 |  | 0/0/0 [-, -] | 0/4/- [-, -] | 0/3/- [-, -] | 0/0/0 [-, -] | 0/2/- [-, -] | 0/4/0 [-, -] | 0/13/- [-, -] |
|  | | | | | | | | |
| 随访时间（月）[3] | 中位数 (95% CI) | - [-, -] | 75.85 [27.40, -] | 15.66 [5.22, -] | - [-, -] | 49.63 [41.49, -] | 52.01 [5.19, -] | 52.01 [24.34, 74.35] |
|  | | | | | | | | |
|  | | | | | | | | |
| 来源：列表16.2.6.6和列表16.2.6.7 [1]总生存期定义为从首次研究给药至全因死亡的持续时间。未发生事件（无死亡）的受试者在末次已知存活日期删失。 [2]使用Kaplan-Meier方法估算。 [3]通过切换事件、删失状态的逆Kaplan-Meier方法估计DoR/PFS/OS的中位随访时间。 [4]在方案6.0之前未设置生存期随访，所以在此版本方案更新后未签署新的知情的患者没有进行后续生存期随访，以出组时间作为删失节点。 | | | | | | | | |
| 总生存期 [4] | 统计量 | 20 mg (N=1) | 40 mg (N=2) | 80 mg (N=4) | 120 mg (N=7) | 160 mg (N=7) | 210 mg (N=6) | 总计 (N=27) |
| 发生事件的受试者例数（死亡） | n (%) | 1 (100) | 0 | 1 (25.0) | 3 (42.9) | 1 (14.3) | 1 (16.7) | 7 (25.9) |
| 未发生事件的受试者例数（删失） | n (%) | 0 | 2 (100) | 3 (75.0) | 4 (57.1) | 6 (85.7) | 5 (83.3) | 20 (74.1) |
|  | | | | | | | | |
| 总生存期（月）[1] | 中位数 | 67.12 | - | 50.23 | 36.32 | - | - | 67.12 |
|  | 95% CI | [-, -] | [-, -] | [-, -] | [28.32, -] | [47.80, -] | [42.87, -] | [40.21, -] |
|  | Q1, Q3 | 67.12, 67.12 | -, - | 50.23, 50.23 | 30.38, - | -, - | -, - | 42.87, 67.12 |
|  | | | | | | | | |
| 风险患者例数/删失例数/ 总生存率[95% CI][2] |  |  |  |  |  |  |  |  |
| 3个月 |  | 1/0/100 [100, 100] | 2/0/100 [100, 100] | 3/1/100 [100, 100] | 7/0/100 [100, 100] | 7/0/100 [100, 100] | 6/0/100 [100, 100] | 26/1/100 [100, 100] |
| 6个月 |  | 1/0/100 [100, 100] | 2/0/100 [100, 100] | 3/1/100 [100, 100] | 7/0/100 [100, 100] | 7/0/100 [100, 100] | 6/0/100 [100, 100] | 26/1/100 [100, 100] |
| 9个月 |  | 1/0/100 [100, 100] | 2/0/100 [100, 100] | 3/1/100 [100, 100] | 7/0/100 [100, 100] | 7/0/100 [100, 100] | 6/0/100 [100, 100] | 26/1/100 [100, 100] |
| 12个月 |  | 1/0/100 [100, 100] | 2/0/100 [100, 100] | 3/1/100 [100, 100] | 7/0/100 [100, 100] | 6/1/100 [100, 100] | 6/0/100 [100, 100] | 25/2/100 [100, 100] |
| 15个月 |  | 1/0/100 [100, 100] | 1/1/100 [100, 100] | 2/2/100 [100, 100] | 6/1/100 [100, 100] | 4/3/100 [100, 100] | 5/1/100 [100, 100] | 19/8/100 [100, 100] |
| 18个月 |  | 1/0/100 [100, 100] | 0/2/- [-, -] | 2/2/100 [100, 100] | 5/2/100 [100, 100] | 4/3/100 [100, 100] | 5/1/100 [100, 100] | 17/10/100 [100, 100] |
| 21个月 |  | 1/0/100 [100, 100] | 0/2/- [-, -] | 1/3/100 [100, 100] | 5/2/100 [100, 100] | 4/3/100 [100, 100] | 5/1/100 [100, 100] | 16/11/100 [100, 100] |
| 24个月 |  | 1/0/100 [100, 100] | 0/2/- [-, -] | 1/3/100 [100, 100] | 4/3/100 [100, 100] | 4/3/100 [100, 100] | 5/1/100 [100, 100] | 15/12/100 [100, 100] |
| 27个月 |  | 1/0/100 [100, 100] | 0/2/- [-, -] | 1/3/100 [100, 100] | 4/3/100 [100, 100] | 4/3/100 [100, 100] | 5/1/100 [100, 100] | 15/12/100 [100, 100] |
| 30个月 |  | 1/0/100 [100, 100] | 0/2/- [-, -] | 1/3/100 [100, 100] | 3/3/75.00 [12.79, 96.05] | 4/3/100 [100, 100] | 5/1/100 [100, 100] | 14/12/93.33 [61.26, 99.03] |
| 33个月 |  | 1/0/100 [100, 100] | 0/2/- [-, -] | 1/3/100 [100, 100] | 2/3/50.00 [5.78, 84.49] | 4/3/100 [100, 100] | 5/1/100 [100, 100] | 13/12/86.67 [56.39, 96.49] |
| 36个月 |  | 1/0/100 [100, 100] | 0/2/- [-, -] | 1/3/100 [100, 100] | 2/3/50.00 [5.78, 84.49] | 4/3/100 [100, 100] | 5/1/100 [100, 100] | 13/12/86.67 [56.39, 96.49] |
| 39个月 |  | 1/0/100 [100, 100] | 0/2/- [-, -] | 1/3/100 [100, 100] | 2/3/50.00 [5.78, 84.49] | 4/3/100 [100, 100] | 5/1/100 [100, 100] | 13/12/86.67 [56.39, 96.49] |
| 42个月 |  | 1/0/100 [100, 100] | 0/2/- [-, -] | 1/3/100 [100, 100] | 1/3/25.00 [0.89, 66.53] | 4/3/100 [100, 100] | 5/1/100 [100, 100] | 12/12/80.00 [49.98, 93.07] |
| 45个月 |  | 1/0/100 [100, 100] | 0/2/- [-, -] | 1/3/100 [100, 100] | 1/3/25.00 [0.89, 66.53] | 4/3/100 [100, 100] | 4/1/80.00 [20.38, 96.92] | 11/12/73.33 [43.62, 89.05] |
| 48个月 |  | 1/0/100 [100, 100] | 0/2/- [-, -] | 1/3/100 [100, 100] | 1/3/25.00 [0.89, 66.53] | 3/3/75.00 [12.79, 96.05] | 4/2/80.00 [20.38, 96.92] | 10/13/66.67 [37.53, 84.56] |
| 51个月 |  | 1/0/100 [100, 100] | 0/2/- [-, -] | 0/3/0 [-, -] | 1/3/25.00 [0.89, 66.53] | 3/3/75.00 [12.79, 96.05] | 2/3/80.00 [20.38, 96.92] | 7/14/58.33 [29.31, 78.92] |
| 54个月 |  | 1/0/100 [100, 100] | 0/2/- [-, -] | 0/3/0 [-, -] | 0/4/- [-, -] | 3/3/75.00 [12.79, 96.05] | 1/4/80.00 [20.38, 96.92] | 5/16/58.33 [29.31, 78.92] |
| 57个月 |  | 1/0/100 [100, 100] | 0/2/- [-, -] | 0/3/0 [-, -] | 0/4/- [-, -] | 2/4/75.00 [12.79, 96.05] | 1/4/80.00 [20.38, 96.92] | 4/17/58.33 [29.31, 78.92] |
| 60个月 |  | 1/0/100 [100, 100] | 0/2/- [-, -] | 0/3/0 [-, -] | 0/4/- [-, -] | 1/5/75.00 [12.79, 96.05] | 1/4/80.00 [20.38, 96.92] | 3/18/58.33 [29.31, 78.92] |
| 63个月 |  | 1/0/100 [100, 100] | 0/2/- [-, -] | 0/3/0 [-, -] | 0/4/- [-, -] | 1/5/75.00 [12.79, 96.05] | 0/5/- [-, -] | 2/19/58.33 [29.31, 78.92] |
| 66个月 |  | 1/0/100 [100, 100] | 0/2/- [-, -] | 0/3/0 [-, -] | 0/4/- [-, -] | 1/5/75.00 [12.79, 96.05] | 0/5/- [-, -] | 2/19/58.33 [29.31, 78.92] |
| 69个月 |  | 0/0/0 [-, -] | 0/2/- [-, -] | 0/3/0 [-, -] | 0/4/- [-, -] | 0/6/- [-, -] | 0/5/- [-, -] | 0/20/0 [-, -] |
|  | | | | | | | | |
| 随访时间（月）[3] | 中位数 (95% CI) | - [-, -] | 15.58 [14.85, -] | 16.83 [1.48, -] | 53.39 [13.40, -] | 56.51 [10.28, -] | 48.46 [14.49, -] | 48.23 [14.85, 56.51] |
|  | | | | | | | | |
|  | | | | | | | | |
| 来源：列表16.2.6.6和列表16.2.6.7 [1]总生存期定义为从首次研究给药至全因死亡的持续时间。未发生事件（无死亡）的受试者在末次已知存活日期删失。 [2]使用Kaplan-Meier方法估算。 [3]通过切换事件、删失状态的逆Kaplan-Meier方法估计DoR/PFS/OS的中位随访时间。 [4]在方案6.0之前未设置生存期随访，所以在此版本方案更新后未签署新的知情的患者没有进行后续生存期随访，以出组时间作为删失节点。 | | | | | | | | |

**12.2**.2.1.2 按既往是否接受过ALK抑制剂治疗进行的亚组分析

既往接受过ALK抑制剂34例受试者中，30例受试者既往接受过克唑替尼，3例受试者既往接受过塞瑞替尼，1例受试者既往接受过为TQ-B3139，详见列表16.2.6.4-16.2.6.5。

**12.2**.2.1.2.1 按既往是否接受过ALK抑制剂亚组的ORR分析

截止至数据分析日期，既往接受过ALK抑制剂治疗34例受试者中，无受试者评价为CR，20例（58.8%）受试者获得PR，13例（38.2%）受试者评价为SD，11例（32.4%）受试者SD持续≥24周，1例（2.9%）受试者PD；ORR为58.8%（95%CI：40.70，75.35），DCR为97.1%（95% CI：84.67，99.93），CBR为91.2%（95% CI：76.32，98.14）。各剂量组ORR为20mg组50.0%（95% CI：1.26，98.74），40mg组50.0%（95% CI：6.76，93.24），80mg组50.0%（95% CI：6.76，93.24），120mg组55.6%（95% CI：21.20，86.30），160mg组50.0%（95% CI：11.81，88.19），210mg组77.8%（95% CI：39.99，97.19）。结果详见表14.2.1.3。

既往未接受过ALK抑制剂治疗11例受试者中，无受试者评价为CR，8例（72.7%）受试者获得PR，3例（27.3%）受试者评价为SD，2例（18.2%）受试者SD持续≥24周，无PD受试者；未接受过ALK抑制剂治疗的ORR为72.7%（95%CI：39.03，93.98），DCR为100%（95% CI：71.51，100），CBR为90.9%（95% CI：58.72，99.77）。20mg组和120mg无未受过ALK抑制剂受试者，其他各剂量组ORR为40mg组100%（95% CI：15.81，100），80mg组75.0%（95% CI：19.41，99.37），160mg组66.7%（95% CI：9.43，99.16），210mg组50.0%（95% CI：1.26，98.74）。结果详见表14.2.1.3。

**表 30 按剂量水平列出的客观缓解率（FAS）-既往接受过ALK抑制剂治疗亚组**

|  | 统计量 | 20 mg (N=0) | 40 mg (N=2) | 80 mg (N=4) | 120 mg (N=0) | 160 mg (N=3) | 210 mg (N=2) | 总计 (N=11) |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| 经确认的最佳疗效 [1] |  |  |  |  |  |  |  |  |
| CR | n (%) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| PR | n (%) | 0 | 2 (100) | 3 (75.0) | 0 | 2 (66.7) | 1 (50.0) | 8 (72.7) |
| SD | n (%) | 0 | 0 | 1 (25.0) | 0 | 1 (33.3) | 1 (50.0) | 3 (27.3) |
| SD≥24周 | n (%) | 0 | 0 | 1 (25.0) | 0 | 1 (33.3) | 0 | 2 (18.2) |
| PD | n (%) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| NE | n (%) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
|  | | | | | | | | |
| 客观缓解率（经确认的CR/PR） | n (%) | 0 | 2 (100) | 3 (75.0) | 0 | 2 (66.7) | 1 (50.0) | 8 (72.7) |
|  | 95% CI [2] | [-, -] | [15.81, 100] | [19.41, 99.37] | [-, -] | [9.43, 99.16] | [1.26, 98.74] | [39.03, 93.98] |
|  | | | | | | | | |
| 疾病控制率（经确认的CR/PR+SD） | n (%) | 0 | 2 (100) | 4 (100) | 0 | 3 (100) | 2 (100) | 11 (100) |
|  | 95% CI [2] | [-, -] | [15.81, 100] | [39.76, 100] | [-, -] | [29.24, 100] | [15.81, 100] | [71.51, 100] |
|  | | | | | | | | |
| 临床获益率（经确认的CR/PR+SD>=24周） | n (%) | 0 | 2 (100) | 4 (100) | 0 | 3 (100) | 1 (50.0) | 10 (90.9) |
|  | 95% CI [2] | [-, -] | [15.81, 100] | [39.76, 100] | [-, -] | [29.24, 100] | [1.26, 98.74] | [58.72, 99.77] |
|  | | | | | | | | |
|  | | | | | | | | |
| 来源：列表16.2.6.4和列表16.2.6.5 [1]CR = 完全缓解；PR = 部分缓解；SD = 疾病稳定；PD = 疾病进展；NE=无法评估。 [2]使用Clopper-Pearson方法计算95 % 置信区间。 | | | | | | | | |
|  | 统计量 | 20 mg (N=2) | 40 mg (N=4) | 80 mg (N=4) | 120 mg (N=9) | 160 mg (N=6) | 210 mg (N=9) | 总计 (N=34) |
| 经确认的最佳疗效 [1] |  |  |  |  |  |  |  |  |
| CR | n (%) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| PR | n (%) | 1 (50.0) | 2 (50.0) | 2 (50.0) | 5 (55.6) | 3 (50.0) | 7 (77.8) | 20 (58.8) |
| SD | n (%) | 0 | 2 (50.0) | 2 (50.0) | 4 (44.4) | 3 (50.0) | 2 (22.2) | 13 (38.2) |
| SD≥24周 | n (%) | 0 | 2 (50.0) | 1 (25.0) | 4 (44.4) | 3 (50.0) | 1 (11.1) | 11 (32.4) |
| PD | n (%) | 1 (50.0) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 (2.9) |
| NE | n (%) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
|  | | | | | | | | |
| 客观缓解率（经确认的CR/PR） | n (%) | 1 (50.0) | 2 (50.0) | 2 (50.0) | 5 (55.6) | 3 (50.0) | 7 (77.8) | 20 (58.8) |
|  | 95% CI [2] | [1.26, 98.74] | [6.76, 93.24] | [6.76, 93.24] | [21.20, 86.30] | [11.81, 88.19] | [39.99, 97.19] | [40.70, 75.35] |
|  | | | | | | | | |
| 疾病控制率（经确认的CR/PR+SD） | n (%) | 1 (50.0) | 4 (100) | 4 (100) | 9 (100) | 6 (100) | 9 (100) | 33 (97.1) |
|  | 95% CI [2] | [1.26, 98.74] | [39.76, 100] | [39.76, 100] | [66.37, 100] | [54.07, 100] | [66.37, 100] | [84.67, 99.93] |
|  | | | | | | | | |
| 临床获益率（经确认的CR/PR+SD>=24周） | n (%) | 1 (50.0) | 4 (100) | 3 (75.0) | 9 (100) | 6 (100) | 8 (88.9) | 31 (91.2) |
|  | 95% CI [2] | [1.26, 98.74] | [39.76, 100] | [19.41, 99.37] | [66.37, 100] | [54.07, 100] | [51.75, 99.72] | [76.32, 98.14] |
|  | | | | | | | | |
|  | | | | | | | | |
| 来源：列表16.2.6.4和列表16.2.6.5 [1]CR = 完全缓解；PR = 部分缓解；SD = 疾病稳定；PD = 疾病进展；NE=无法评估。 [2]使用Clopper-Pearson方法计算95 % 置信区间。 | | | | | | | | |

**12.2**.2.1.2.2 按既往是否接受过ALK抑制剂亚组的DOR分析

截止至数据分析日期，既往接受过ALK抑制剂治疗34例受试者中，中位随访时间58.02个月（95%CI：20.76，-），20例受试者获得PR或CR，15例（75.0%）受试者发生疾病进展/死亡，5例（25.0%）受试者未发生疾病进展/死亡（删失）。目前接受过ALK抑制剂治疗受试者中位DOR为18.00个月（95%CI：11.33, 34.50），75.00%个月DOR率为15/0（95%CI：49.99, 88.75），43.31%个月DOR率为7/2（95%CI：21.14, 63.73）。各剂量组DOR为20mg组34.50个月（95%CI：-，-），40mg组12.44个月（95%CI：12.42，-），120mg组16.56个月（95%CI：11.10，-），160mg组12.48个月（95%CI：11.07，-），80mg组和210mg组尚未达到，结果详见表14.2.2.3和图14.2.2.3。

既往未接受过ALK抑制剂治疗11例受试者中，中位随访时间53.82个月（95%CI：50.33，-），8例受试者获得PR或CR，6例（75.0%）受试者发生疾病进展/死亡，2例（25.0%）受试者未发生疾病进展/死亡（删失）。既往未接受过ALK抑制剂治疗受试者中位DOR为32.43个月（95%CI：13.80，-），62.50%个月DOR率为5/0（95%CI：22.93, 86.07），37.50%个月DOR率为3/0（95%CI：8.70, 67.44）。20mg组和120mg组无既往未接受过ALK抑制剂治疗患者，其他各剂量组DOR为40mg组23.46个月（95%CI：13.80，-），80mg组22.11个月（95%CI：18.10，-），160mg组和210mg组尚未达到，结果详见表14.2.2.3和图14.2.2.3。

**表 32 按剂量水平列出的缓解持续时间（FAS）-既往接受过ALK抑制剂治疗亚组**

|  | 统计量 | 20 mg (N=0) | 40 mg (N=2) | 80 mg (N=4) | 120 mg (N=0) | 160 mg (N=3) | 210 mg (N=2) | 总计 (N=11) |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| 终点发生率 |  |  |  |  |  |  |  |  |
| CR+PR患者例数 | n | 0 | 2 | 3 | 0 | 2 | 1 | 8 |
| 事件例数（疾病进展/死亡） | n (%) | 0 | 2 (100) | 3 (100) | 0 | 1 (50.0) | 0 | 6 (75.0) |
| 疾病进展 | n (%) | 0 | 2 (100) | 3 (100) | 0 | 1 (50.0) | 0 | 6 (75.0) |
| 死亡 | n (%) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 未发生事件例数（删失） | n (%) | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 (50.0) | 1 (100) | 2 (25.0) |
|  | | | | | | | | |
| 缓解持续时间（月）[1] [2] | 中位数 | - | 23.46 | 22.11 | - | 53.88 | - | 32.43 |
|  | 95% CI | - | [13.80, -] | [18.10, -] | - | [-, -] | [-, -] | [13.80, -] |
|  | Q1, Q3 | - | 13.80, 33.12 | 18.10, 31.74 | - | 53.88, 53.88 | -, - | 20.11, 53.88 |
|  | 最小值, 最大值[4] | - | 13.80, 33.12 | 18.10, 31.74 | - | 53.82, 53.88 | 50.33, 50.33+ | 13.80, 53.88 |
|  | | | | | | | | |
| 风险患者例数/删失例数/无进展生存率[95%CI][1] |  |  |  |  |  |  |  |  |
| 3个月 |  | - | 2/0/100 [100, 100] | 3/0/100 [100, 100] | - | 2/0/100 [100, 100] | 1/0/100 [100, 100] | 8/0/100 [100, 100] |
| 6个月 |  | - | 2/0/100 [100, 100] | 3/0/100 [100, 100] | - | 2/0/100 [100, 100] | 1/0/100 [100, 100] | 8/0/100 [100, 100] |
| 9个月 |  | - | 2/0/100 [100, 100] | 3/0/100 [100, 100] | - | 2/0/100 [100, 100] | 1/0/100 [100, 100] | 8/0/100 [100, 100] |
| 12个月 |  | - | 2/0/100 [100, 100] | 3/0/100 [100, 100] | - | 2/0/100 [100, 100] | 1/0/100 [100, 100] | 8/0/100 [100, 100] |
| 15个月 |  | - | 1/0/50.00 [0.60, 91.04] | 3/0/100 [100, 100] | - | 2/0/100 [100, 100] | 1/0/100 [100, 100] | 7/0/87.50 [38.70, 98.14] |
| 18个月 |  | - | 1/0/50.00 [0.60, 91.04] | 3/0/100 [100, 100] | - | 2/0/100 [100, 100] | 1/0/100 [100, 100] | 7/0/87.50 [38.70, 98.14] |
| 21个月 |  | - | 1/0/50.00 [0.60, 91.04] | 2/0/66.67 [5.41, 94.52] | - | 2/0/100 [100, 100] | 1/0/100 [100, 100] | 6/0/75.00 [31.48, 93.09] |
| 24个月 |  | - | 1/0/50.00 [0.60, 91.04] | 1/0/33.33 [0.90, 77.41] | - | 2/0/100 [100, 100] | 1/0/100 [100, 100] | 5/0/62.50 [22.93, 86.07] |
| 27个月 |  | - | 1/0/50.00 [0.60, 91.04] | 1/0/33.33 [0.90, 77.41] | - | 2/0/100 [100, 100] | 1/0/100 [100, 100] | 5/0/62.50 [22.93, 86.07] |
| 30个月 |  | - | 1/0/50.00 [0.60, 91.04] | 1/0/33.33 [0.90, 77.41] | - | 2/0/100 [100, 100] | 1/0/100 [100, 100] | 5/0/62.50 [22.93, 86.07] |
| 33个月 |  | - | 1/0/50.00 [0.60, 91.04] | 0/0/0 [-, -] | - | 2/0/100 [100, 100] | 1/0/100 [100, 100] | 4/0/50.00 [15.20, 77.49] |
| 36个月 |  | - | 0/0/0 [-, -] | 0/0/0 [-, -] | - | 2/0/100 [100, 100] | 1/0/100 [100, 100] | 3/0/37.50 [8.70, 67.44] |
| 39个月 |  | - | 0/0/0 [-, -] | 0/0/0 [-, -] | - | 2/0/100 [100, 100] | 1/0/100 [100, 100] | 3/0/37.50 [8.70, 67.44] |
| 42个月 |  | - | 0/0/0 [-, -] | 0/0/0 [-, -] | - | 2/0/100 [100, 100] | 1/0/100 [100, 100] | 3/0/37.50 [8.70, 67.44] |
| 45个月 |  | - | 0/0/0 [-, -] | 0/0/0 [-, -] | - | 2/0/100 [100, 100] | 1/0/100 [100, 100] | 3/0/37.50 [8.70, 67.44] |
| 48个月 |  | - | 0/0/0 [-, -] | 0/0/0 [-, -] | - | 2/0/100 [100, 100] | 1/0/100 [100, 100] | 3/0/37.50 [8.70, 67.44] |
| 51个月 |  | - | 0/0/0 [-, -] | 0/0/0 [-, -] | - | 2/0/100 [100, 100] | 0/1/- [-, -] | 2/1/37.50 [8.70, 67.44] |
| 54个月 |  | - | 0/0/0 [-, -] | 0/0/0 [-, -] | - | 0/1/0 [-, -] | 0/1/- [-, -] | 0/2/0 [-, -] |
|  | | | | | | | | |
| 随访时间（月）[3] | 中位数 (95% CI) | - | - [-, -] | - [-, -] | - | - [53.82, -] | 50.33 [-, -] | 53.82 [50.33, -] |
|  | | | | | | | | |
|  | | | | | | | | |
| 来源：列表16.2.6.5 百分比 (%) 根据各剂量组的“CR+PR患者例数”计算 [1]缓解持续时间定义为从首次CR或PR至疾病进展或死亡（任何原因）的持续时间。 [2]使用Kaplan-Meier方法计算95% 置信区间。 [3]通过切换事件、删失状态的逆Kaplan-Meier方法估计DoR/PFS/OS的中位随访时间。 | | | | | | | | |
|  | 统计量 | 20 mg (N=2) | 40 mg (N=4) | 80 mg (N=4) | 120 mg (N=9) | 160 mg (N=6) | 210 mg (N=9) | 总计 (N=34) |
| 终点发生率 |  |  |  |  |  |  |  |  |
| CR+PR患者例数 | n | 1 | 2 | 2 | 5 | 3 | 7 | 20 |
| 事件例数（疾病进展/死亡） | n (%) | 1 (100) | 2 (100) | 1 (50.0) | 5 (100) | 2 (66.7) | 4 (57.1) | 15 (75.0) |
| 疾病进展 | n (%) | 1 (100) | 2 (100) | 1 (50.0) | 5 (100) | 2 (66.7) | 4 (57.1) | 15 (75.0) |
| 死亡 | n (%) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 未发生事件例数（删失） | n (%) | 0 | 0 | 1 (50.0) | 0 | 1 (33.3) | 3 (42.9) | 5 (25.0) |
|  | | | | | | | | |
| 缓解持续时间（月）[1] [2] | 中位数 | 34.50 | 12.44 | - | 16.56 | 12.48 | 34.69 | 18.00 |
|  | 95% CI | [-, -] | [12.42, -] | [2.79, -] | [11.10, -] | [11.07, -] | [5.36, -] | [11.33, 34.50] |
|  | Q1, Q3 | 34.50, 34.50 | 12.42, 12.45 | 2.79, - | 11.33, 18.00 | 11.07, - | 20.80, - | 11.88, 34.50 |
|  | 最小值, 最大值[4] | 34.50, 34.50 | 12.42, 12.45 | 2.79, 17.94+ | 11.10, 29.01 | 11.07, 28.98+ | 5.36, 58.02+ | 2.79, 58.02+ |
|  | | | | | | | | |
| 风险患者例数/删失例数/无进展生存率[95%CI][1] |  |  |  |  |  |  |  |  |
| 3个月 |  | 1/0/100 [100, 100] | 2/0/100 [100, 100] | 1/0/50.00 [0.60, 91.04] | 5/0/100 [100, 100] | 3/0/100 [100, 100] | 7/0/100 [100, 100] | 19/0/95.00 [69.47, 99.28] |
| 6个月 |  | 1/0/100 [100, 100] | 2/0/100 [100, 100] | 1/0/50.00 [0.60, 91.04] | 5/0/100 [100, 100] | 3/0/100 [100, 100] | 6/0/85.71 [33.41, 97.86] | 18/0/90.00 [65.60, 97.40] |
| 9个月 |  | 1/0/100 [100, 100] | 2/0/100 [100, 100] | 1/0/50.00 [0.60, 91.04] | 5/0/100 [100, 100] | 3/0/100 [100, 100] | 6/0/85.71 [33.41, 97.86] | 18/0/90.00 [65.60, 97.40] |
| 12个月 |  | 1/0/100 [100, 100] | 2/0/100 [100, 100] | 1/0/50.00 [0.60, 91.04] | 3/0/60.00 [12.57, 88.18] | 2/0/66.67 [5.41, 94.52] | 6/0/85.71 [33.41, 97.86] | 15/0/75.00 [49.99, 88.75] |
| 15个月 |  | 1/0/100 [100, 100] | 0/0/0 [-, -] | 1/0/50.00 [0.60, 91.04] | 3/0/60.00 [12.57, 88.18] | 1/0/33.33 [0.90, 77.41] | 6/0/85.71 [33.41, 97.86] | 12/0/60.00 [35.73, 77.60] |
| 18个月 |  | 1/0/100 [100, 100] | 0/0/0 [-, -] | 0/1/- [-, -] | 2/0/20.00 [0.84, 58.19] | 1/0/33.33 [0.90, 77.41] | 6/0/85.71 [33.41, 97.86] | 10/1/49.50 [26.50, 68.91] |
| 21个月 |  | 1/0/100 [100, 100] | 0/0/0 [-, -] | 0/1/- [-, -] | 1/0/20.00 [0.84, 58.19] | 1/0/33.33 [0.90, 77.41] | 4/1/68.57 [21.28, 91.21] | 7/2/43.31 [21.14, 63.73] |
| 24个月 |  | 1/0/100 [100, 100] | 0/0/0 [-, -] | 0/1/- [-, -] | 1/0/20.00 [0.84, 58.19] | 1/0/33.33 [0.90, 77.41] | 4/1/68.57 [21.28, 91.21] | 7/2/43.31 [21.14, 63.73] |
| 27个月 |  | 1/0/100 [100, 100] | 0/0/0 [-, -] | 0/1/- [-, -] | 1/0/20.00 [0.84, 58.19] | 1/0/33.33 [0.90, 77.41] | 4/1/68.57 [21.28, 91.21] | 7/2/43.31 [21.14, 63.73] |
| 30个月 |  | 1/0/100 [100, 100] | 0/0/0 [-, -] | 0/1/- [-, -] | 0/0/0 [-, -] | 0/1/- [-, -] | 2/2/51.43 [11.78, 81.32] | 3/4/29.70 [10.66, 51.77] |
| 33个月 |  | 1/0/100 [100, 100] | 0/0/0 [-, -] | 0/1/- [-, -] | 0/0/0 [-, -] | 0/1/- [-, -] | 2/2/51.43 [11.78, 81.32] | 3/4/29.70 [10.66, 51.77] |
| 36个月 |  | 0/0/0 [-, -] | 0/0/0 [-, -] | 0/1/- [-, -] | 0/0/0 [-, -] | 0/1/- [-, -] | 1/2/25.71 [1.26, 65.60] | 1/4/9.90 [0.70, 34.01] |
| 39个月 |  | 0/0/0 [-, -] | 0/0/0 [-, -] | 0/1/- [-, -] | 0/0/0 [-, -] | 0/1/- [-, -] | 1/2/25.71 [1.26, 65.60] | 1/4/9.90 [0.70, 34.01] |
| 42个月 |  | 0/0/0 [-, -] | 0/0/0 [-, -] | 0/1/- [-, -] | 0/0/0 [-, -] | 0/1/- [-, -] | 1/2/25.71 [1.26, 65.60] | 1/4/9.90 [0.70, 34.01] |
| 45个月 |  | 0/0/0 [-, -] | 0/0/0 [-, -] | 0/1/- [-, -] | 0/0/0 [-, -] | 0/1/- [-, -] | 1/2/25.71 [1.26, 65.60] | 1/4/9.90 [0.70, 34.01] |
| 48个月 |  | 0/0/0 [-, -] | 0/0/0 [-, -] | 0/1/- [-, -] | 0/0/0 [-, -] | 0/1/- [-, -] | 1/2/25.71 [1.26, 65.60] | 1/4/9.90 [0.70, 34.01] |
| 51个月 |  | 0/0/0 [-, -] | 0/0/0 [-, -] | 0/1/- [-, -] | 0/0/0 [-, -] | 0/1/- [-, -] | 1/2/25.71 [1.26, 65.60] | 1/4/9.90 [0.70, 34.01] |
| 54个月 |  | 0/0/0 [-, -] | 0/0/0 [-, -] | 0/1/- [-, -] | 0/0/0 [-, -] | 0/1/- [-, -] | 1/2/25.71 [1.26, 65.60] | 1/4/9.90 [0.70, 34.01] |
| 57个月 |  | 0/0/0 [-, -] | 0/0/0 [-, -] | 0/1/- [-, -] | 0/0/0 [-, -] | 0/1/- [-, -] | 1/2/25.71 [1.26, 65.60] | 1/4/9.90 [0.70, 34.01] |
| 60个月 |  | 0/0/0 [-, -] | 0/0/0 [-, -] | 0/1/- [-, -] | 0/0/0 [-, -] | 0/1/- [-, -] | 0/3/- [-, -] | 0/5/- [-, -] |
|  | | | | | | | | |
| 随访时间（月）[3] | 中位数 (95% CI) | - [-, -] | - [-, -] | 17.94 [-, -] | - [-, -] | 28.98 [-, -] | 58.02 [20.76, -] | 58.02 [20.76, -] |
|  | | | | | | | | |
|  | | | | | | | | |
| 来源：列表16.2.6.5 百分比 (%) 根据各剂量组的“CR+PR患者例数”计算 [1]缓解持续时间定义为从首次CR或PR至疾病进展或死亡（任何原因）的持续时间。 [2]使用Kaplan-Meier方法计算95% 置信区间。 [3]通过切换事件、删失状态的逆Kaplan-Meier方法估计DoR/PFS/OS的中位随访时间。 | | | | | | | | |

**12.2**.2.1.2.3 按既往是否接受过ALK抑制剂亚组的PFS分析

截止至数据分析日期，既往接受过ALK抑制剂治疗的34例患者中，中位随访时间47.01个月（95%CI：30.49，56.71），24例（70.6%）受试者发生疾病进展/死亡，10例（29.4%）受试者未发生疾病进展/死亡（删失）。既往接受过ALK抑制剂治疗的患者中位PFS为22.11个月（95%CI：13.80，29.04）。1年PFS率为87.76%（95%CI：70.57，95.23），2年PFS率为46.22%（95%CI：28.32，62.37），3年PFS率为23.70%（95%CI：10.01，40.65）。各剂量组中位PFS为20mg组18.21个月（95%CI：0.53，-），40mg组19.37个月（95%CI：13.80，-），80mg组12.42个月（95%CI：4.17，-），120mg组21.49个月（95%CI：12.42，30.36），160mg组14.62个月（95%CI：9.76，-），210mg组尚未达到。结果详见表14.2.3.3和图14.2.3.3。

既往未接受过ALK抑制剂治疗的11例患者中，中位随访时间51.78个月（95%CI：40.11，-），7例（63.6%）受试者发生疾病进展/死亡，4例（36.4%）受试者未发生疾病进展/死亡（删失）。既往未接受过ALK抑制剂治疗的患者中位PFS为33.84个月（95%CI：6.93，-）。1年PFS率为90.00%（95%CI：47.30，98.53），2年PFS率为60.00%（95%CI：25.27，82.72），20mg组和120mg组无既往接受过ALK抑制剂治患者，其他各组中位PFS为40mg组24.88个月（95%CI：15.15，-），80mg组21.51个月（95%CI：6.93，-），160mg组和210mg组尚未达到。结果详见表14.2.3.3和图14.2.3.3。

**表 34 按剂量水平列出的无进展生存期（FAS）-既往接受过ALK抑制剂治疗亚组**

|  | 统计量 | 20 mg (N=0) | 40 mg (N=2) | 80 mg (N=4) | 120 mg (N=0) | 160 mg (N=3) | 210 mg (N=2) | 总计 (N=11) |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| 发生事件的受试者例数（疾病进展/死亡） | n (%) | 0 | 2 (100) | 4 (100) | 0 | 1 (33.3) | 0 | 7 (63.6) |
| 未发生事件的受试者例数（删失） | n (%) | 0 | 0 | 0 | 0 | 2 (66.7) | 2 (100) | 4 (36.4) |
|  | | | | | | | | |
| 无进展生存期（月）[1] | 中位数 | - | 24.88 | 21.51 | - | - | - | 33.84 |
|  | 95% CI | - | [15.15, -] | [6.93, -] | - | [55.20, -] | [-, -] | [6.93, -] |
|  | Q1, Q3 | - | 15.15, 34.60 | 13.18, 28.34 | - | 55.20, - | -, - | 19.42, 55.20 |
|  | | | | | | | | |
| 风险患者例数/删失例数/无进展生存率[95%CI][2] |  |  |  |  |  |  |  |  |
| 3个月 |  | - | 2/0/100 [100, 100] | 4/0/100 [100, 100] | - | 3/0/100 [100, 100] | 1/1/100 [100, 100] | 10/1/100 [100, 100] |
| 6个月 |  | - | 2/0/100 [100, 100] | 4/0/100 [100, 100] | - | 3/0/100 [100, 100] | 1/1/100 [100, 100] | 10/1/100 [100, 100] |
| 9个月 |  | - | 2/0/100 [100, 100] | 3/0/75.00 [12.79, 96.05] | - | 3/0/100 [100, 100] | 1/1/100 [100, 100] | 9/1/90.00 [47.30, 98.53] |
| 12个月 |  | - | 2/0/100 [100, 100] | 3/0/75.00 [12.79, 96.05] | - | 3/0/100 [100, 100] | 1/1/100 [100, 100] | 9/1/90.00 [47.30, 98.53] |
| 15个月 |  | - | 2/0/100 [100, 100] | 3/0/75.00 [12.79, 96.05] | - | 3/0/100 [100, 100] | 1/1/100 [100, 100] | 9/1/90.00 [47.30, 98.53] |
| 18个月 |  | - | 1/0/50.00 [0.60, 91.04] | 3/0/75.00 [12.79, 96.05] | - | 3/0/100 [100, 100] | 1/1/100 [100, 100] | 8/1/80.00 [40.87, 94.59] |
| 21个月 |  | - | 1/0/50.00 [0.60, 91.04] | 2/0/50.00 [5.78, 84.49] | - | 3/0/100 [100, 100] | 1/1/100 [100, 100] | 7/1/70.00 [32.87, 89.19] |
| 24个月 |  | - | 1/0/50.00 [0.60, 91.04] | 1/0/25.00 [0.89, 66.53] | - | 3/0/100 [100, 100] | 1/1/100 [100, 100] | 6/1/60.00 [25.27, 82.72] |
| 27个月 |  | - | 1/0/50.00 [0.60, 91.04] | 1/0/25.00 [0.89, 66.53] | - | 3/0/100 [100, 100] | 1/1/100 [100, 100] | 6/1/60.00 [25.27, 82.72] |
| 30个月 |  | - | 1/0/50.00 [0.60, 91.04] | 1/0/25.00 [0.89, 66.53] | - | 3/0/100 [100, 100] | 1/1/100 [100, 100] | 6/1/60.00 [25.27, 82.72] |
| 33个月 |  | - | 1/0/50.00 [0.60, 91.04] | 1/0/25.00 [0.89, 66.53] | - | 3/0/100 [100, 100] | 1/1/100 [100, 100] | 6/1/60.00 [25.27, 82.72] |
| 36个月 |  | - | 0/0/0 [-, -] | 0/0/0 [-, -] | - | 3/0/100 [100, 100] | 1/1/100 [100, 100] | 4/1/40.00 [12.27, 67.02] |
| 39个月 |  | - | 0/0/0 [-, -] | 0/0/0 [-, -] | - | 3/0/100 [100, 100] | 1/1/100 [100, 100] | 4/1/40.00 [12.27, 67.02] |
| 42个月 |  | - | 0/0/0 [-, -] | 0/0/0 [-, -] | - | 2/1/100 [100, 100] | 1/1/100 [100, 100] | 3/2/40.00 [12.27, 67.02] |
| 45个月 |  | - | 0/0/0 [-, -] | 0/0/0 [-, -] | - | 2/1/100 [100, 100] | 1/1/100 [100, 100] | 3/2/40.00 [12.27, 67.02] |
| 48个月 |  | - | 0/0/0 [-, -] | 0/0/0 [-, -] | - | 2/1/100 [100, 100] | 1/1/100 [100, 100] | 3/2/40.00 [12.27, 67.02] |
| 51个月 |  | - | 0/0/0 [-, -] | 0/0/0 [-, -] | - | 2/1/100 [100, 100] | 1/1/100 [100, 100] | 3/2/40.00 [12.27, 67.02] |
| 54个月 |  | - | 0/0/0 [-, -] | 0/0/0 [-, -] | - | 2/1/100 [100, 100] | 0/2/- [-, -] | 2/3/40.00 [12.27, 67.02] |
| 57个月 |  | - | 0/0/0 [-, -] | 0/0/0 [-, -] | - | 0/2/- [-, -] | 0/2/- [-, -] | 0/4/- [-, -] |
|  | | | | | | | | |
| 随访时间（月）[3] | 中位数 (95% CI) | - | - [-, -] | - [-, -] | - | 55.33 [40.11, -] | 26.60 [1.41, -] | 51.78 [40.11, -] |
|  | | | | | | | | |
|  | | | | | | | | |
| 来源：列表16.2.6.5 [1]无进展生存期定义为从首次给药至疾病进展或死亡（以先发生者为准）的持续时间。未发生事件（无疾病进展或死亡）的受试者在“末次肿瘤评估”日期删失。 [2]使用Kaplan-Meier方法计算95% 置信区间。 [3]通过切换事件、删失状态的逆Kaplan-Meier方法估计DoR/PFS/OS的中位随访时间。 | | | | | | | | |
|  | 统计量 | 20 mg (N=2) | 40 mg (N=4) | 80 mg (N=4) | 120 mg (N=9) | 160 mg (N=6) | 210 mg (N=9) | 总计 (N=34) |
| 发生事件的受试者例数（疾病进展/死亡） | n (%) | 2 (100) | 4 (100) | 2 (50.0) | 8 (88.9) | 4 (66.7) | 4 (44.4) | 24 (70.6) |
| 未发生事件的受试者例数（删失） | n (%) | 0 | 0 | 2 (50.0) | 1 (11.1) | 2 (33.3) | 5 (55.6) | 10 (29.4) |
|  | | | | | | | | |
| 无进展生存期（月）[1] | 中位数 | 18.21 | 19.37 | 12.42 | 21.49 | 14.62 | 36.01 | 22.11 |
|  | 95% CI | [0.53, -] | [13.80, -] | [4.17, -] | [12.42, 30.36] | [9.76, -] | [6.93, -] | [13.80, 29.04] |
|  | Q1, Q3 | 0.53, 35.88 | 13.82, 25.73 | 4.17, - | 12.91, 24.84 | 12.52, - | 25.58, - | 12.91, 35.88 |
|  | | | | | | | | |
| 风险患者例数/删失例数/无进展生存率[95%CI][2] |  |  |  |  |  |  |  |  |
| 3个月 |  | 1/0/50.00 [0.60, 91.04] | 4/0/100 [100, 100] | 3/1/100 [100, 100] | 9/0/100 [100, 100] | 6/0/100 [100, 100] | 9/0/100 [100, 100] | 32/1/97.06 [80.90, 99.58] |
| 6个月 |  | 1/0/50.00 [0.60, 91.04] | 4/0/100 [100, 100] | 2/1/66.67 [5.41, 94.52] | 9/0/100 [100, 100] | 6/0/100 [100, 100] | 8/1/100 [100, 100] | 30/2/94.03 [78.15, 98.47] |
| 9个月 |  | 1/0/50.00 [0.60, 91.04] | 4/0/100 [100, 100] | 2/1/66.67 [5.41, 94.52] | 9/0/100 [100, 100] | 6/0/100 [100, 100] | 7/1/87.50 [38.70, 98.14] | 29/2/90.89 [74.34, 96.97] |
| 12个月 |  | 1/0/50.00 [0.60, 91.04] | 4/0/100 [100, 100] | 2/1/66.67 [5.41, 94.52] | 9/0/100 [100, 100] | 5/0/83.33 [27.31, 97.47] | 7/1/87.50 [38.70, 98.14] | 28/2/87.76 [70.57, 95.23] |
| 15个月 |  | 1/0/50.00 [0.60, 91.04] | 2/0/50.00 [5.78, 84.49] | 1/1/33.33 [0.90, 77.41] | 6/0/66.67 [28.17, 87.83] | 3/0/50.00 [11.09, 80.37] | 7/1/87.50 [38.70, 98.14] | 20/2/62.68 [43.72, 76.82] |
| 18个月 |  | 1/0/50.00 [0.60, 91.04] | 2/0/50.00 [5.78, 84.49] | 1/1/33.33 [0.90, 77.41] | 5/0/55.56 [20.42, 80.45] | 2/0/33.33 [4.61, 67.56] | 7/1/87.50 [38.70, 98.14] | 18/2/56.42 [37.75, 71.44] |
| 21个月 |  | 1/0/50.00 [0.60, 91.04] | 2/0/50.00 [5.78, 84.49] | 0/2/- [-, -] | 5/0/55.56 [20.42, 80.45] | 2/0/33.33 [4.61, 67.56] | 7/1/87.50 [38.70, 98.14] | 17/3/56.42 [37.75, 71.44] |
| 24个月 |  | 1/0/50.00 [0.60, 91.04] | 2/0/50.00 [5.78, 84.49] | 0/2/- [-, -] | 3/0/33.33 [7.83, 62.26] | 2/0/33.33 [4.61, 67.56] | 5/2/75.00 [31.48, 93.09] | 13/4/46.22 [28.32, 62.37] |
| 27个月 |  | 1/0/50.00 [0.60, 91.04] | 0/0/0 [-, -] | 0/2/- [-, -] | 2/0/22.22 [3.37, 51.31] | 2/0/33.33 [4.61, 67.56] | 5/2/75.00 [31.48, 93.09] | 10/4/35.56 [19.23, 52.27] |
| 30个月 |  | 1/0/50.00 [0.60, 91.04] | 0/0/0 [-, -] | 0/2/- [-, -] | 2/0/22.22 [3.37, 51.31] | 2/0/33.33 [4.61, 67.56] | 4/2/60.00 [19.55, 85.23] | 9/4/32.00 [16.44, 48.72] |
| 33个月 |  | 1/0/50.00 [0.60, 91.04] | 0/0/0 [-, -] | 0/2/- [-, -] | 1/0/11.11 [0.61, 38.77] | 2/0/33.33 [4.61, 67.56] | 3/3/60.00 [19.55, 85.23] | 7/5/28.44 [13.76, 45.07] |
| 36个月 |  | 0/0/0 [-, -] | 0/0/0 [-, -] | 0/2/- [-, -] | 1/0/11.11 [0.61, 38.77] | 1/1/33.33 [4.61, 67.56] | 3/3/60.00 [19.55, 85.23] | 5/6/23.70 [10.01, 40.65] |
| 39个月 |  | 0/0/0 [-, -] | 0/0/0 [-, -] | 0/2/- [-, -] | 1/0/11.11 [0.61, 38.77] | 1/1/33.33 [4.61, 67.56] | 2/3/40.00 [6.60, 73.42] | 4/6/18.96 [6.73, 35.90] |
| 42个月 |  | 0/0/0 [-, -] | 0/0/0 [-, -] | 0/2/- [-, -] | 1/0/11.11 [0.61, 38.77] | 1/1/33.33 [4.61, 67.56] | 2/3/40.00 [6.60, 73.42] | 4/6/18.96 [6.73, 35.90] |
| 45个月 |  | 0/0/0 [-, -] | 0/0/0 [-, -] | 0/2/- [-, -] | 1/0/11.11 [0.61, 38.77] | 1/1/33.33 [4.61, 67.56] | 2/3/40.00 [6.60, 73.42] | 4/6/18.96 [6.73, 35.90] |
| 48个月 |  | 0/0/0 [-, -] | 0/0/0 [-, -] | 0/2/- [-, -] | 1/0/11.11 [0.61, 38.77] | 1/1/33.33 [4.61, 67.56] | 1/4/40.00 [6.60, 73.42] | 3/7/18.96 [6.73, 35.90] |
| 51个月 |  | 0/0/0 [-, -] | 0/0/0 [-, -] | 0/2/- [-, -] | 1/0/11.11 [0.61, 38.77] | 1/1/33.33 [4.61, 67.56] | 1/4/40.00 [6.60, 73.42] | 3/7/18.96 [6.73, 35.90] |
| 54个月 |  | 0/0/0 [-, -] | 0/0/0 [-, -] | 0/2/- [-, -] | 0/1/- [-, -] | 1/1/33.33 [4.61, 67.56] | 1/4/40.00 [6.60, 73.42] | 2/8/18.96 [6.73, 35.90] |
| 57个月 |  | 0/0/0 [-, -] | 0/0/0 [-, -] | 0/2/- [-, -] | 0/1/- [-, -] | 0/2/- [-, -] | 1/4/40.00 [6.60, 73.42] | 1/9/18.96 [6.73, 35.90] |
| 60个月 |  | 0/0/0 [-, -] | 0/0/0 [-, -] | 0/2/- [-, -] | 0/1/- [-, -] | 0/2/- [-, -] | 0/5/- [-, -] | 0/10/- [-, -] |
|  | | | | | | | | |
| 随访时间（月）[3] | 中位数 (95% CI) | - [-, -] | - [-, -] | 19.48 [1.45, -] | 51.12 [-, -] | 45.62 [34.53, -] | 47.01 [4.34, -] | 47.01 [30.49, 56.71] |
|  | | | | | | | | |
|  | | | | | | | | |
| 来源：列表16.2.6.5 [1]无进展生存期定义为从首次给药至疾病进展或死亡（以先发生者为准）的持续时间。未发生事件（无疾病进展或死亡）的受试者在“末次肿瘤评估”日期删失。 [2]使用Kaplan-Meier方法计算95% 置信区间。 [3]通过切换事件、删失状态的逆Kaplan-Meier方法估计DoR/PFS/OS的中位随访时间。 | | | | | | | | |

**12.2**.2.1.2.4 按既往是否接受过ALK抑制剂亚组的OS分析

截止至数据分析日期，既往接受过ALK抑制剂治疗的34例患者中，中位随访时间48.46个月（95%CI：15.51，53.39），9例（26.5%）受试者发生死亡，25例（73.5%）受试者未发生死亡（删失）。既往接受过ALK抑制剂治疗患者中位OS为67.12个月（95%CI：42.87，-）。1年OS率为96.97%（95%CI：80.37，99.57），2年OS率为93.63%（95%CI：76.79，98.37），3年OS率为83.22%（95%CI：60.11，93.59）。中位OS除120 mg组为40.21个月（95%CI：12.48，-），其他各剂量组尚未达到。结果详见表14.2.4.3和图14.2.4.3。

既往未接受过ALK抑制剂治疗的11例患者中，中位随访时间52.01个月（95%CI：16.30，-），3例（27.3%）受试者发生死亡，8例（72.7%）受试者未发生死亡（删失）。既往未接受过ALK抑制剂治疗患者中位OS为58.32个月（95%CI：22.60，-）。1年OS率为100%（95%CI：100，100），2年OS率为88.89%（95%CI：43.30，98.36），3年OS率为88.89%（95%CI：43.30，98.36）。除40 mg组和210 mg组无既往未接受过ALK抑制剂治疗患者，80 mg组中位OS为50.23个月（95%CI：22.60，-），其他各剂量组均未达到。结果详见表14.2.4.3和图14.2.4.3。

[1]在方案6.0之前未设置生存期随访，所以在此版本方案更新后未签署新的知情的患者没有进行后续生存期随访，以出组时间作为删失节点。

**表 36 按剂量水平列出的总生存期（FAS）-既往接受过ALK抑制剂治疗亚组**

| 总生存期 [4] | 统计量 | 20 mg (N=0) | 40 mg (N=2) | 80 mg (N=4) | 120 mg (N=0) | 160 mg (N=3) | 210 mg (N=2) | 总计 (N=11) |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| 发生事件的受试者例数（死亡） | n (%) | 0 | 0 | 2 (50.0) | 0 | 0 | 1 (50.0) | 3 (27.3) |
| 未发生事件的受试者例数（删失） | n (%) | 0 | 2 (100) | 2 (50.0) | 0 | 3 (100) | 1 (50.0) | 8 (72.7) |
|  | | | | | | | | |
| 总生存期（月）[1] | 中位数 | - | - | 50.23 | - | - | 58.32 | 58.32 |
|  | 95% CI | - | [-, -] | [22.60, -] | - | [-, -] | [-, -] | [22.60, -] |
|  | Q1, Q3 | - | -, - | 22.60, 50.23 | - | -, - | 58.32, 58.32 | 50.23, - |
|  | | | | | | | | |
| 风险患者例数/删失例数/ 总生存率[95% CI][2] |  |  |  |  |  |  |  |  |
| 3个月 |  | - | 2/0/100 [100, 100] | 4/0/100 [100, 100] | - | 3/0/100 [100, 100] | 2/0/100 [100, 100] | 11/0/100 [100, 100] |
| 6个月 |  | - | 2/0/100 [100, 100] | 4/0/100 [100, 100] | - | 3/0/100 [100, 100] | 2/0/100 [100, 100] | 11/0/100 [100, 100] |
| 9个月 |  | - | 2/0/100 [100, 100] | 3/1/100 [100, 100] | - | 3/0/100 [100, 100] | 2/0/100 [100, 100] | 10/1/100 [100, 100] |
| 12个月 |  | - | 2/0/100 [100, 100] | 3/1/100 [100, 100] | - | 3/0/100 [100, 100] | 2/0/100 [100, 100] | 10/1/100 [100, 100] |
| 15个月 |  | - | 2/0/100 [100, 100] | 3/1/100 [100, 100] | - | 3/0/100 [100, 100] | 2/0/100 [100, 100] | 10/1/100 [100, 100] |
| 18个月 |  | - | 1/1/100 [100, 100] | 3/1/100 [100, 100] | - | 3/0/100 [100, 100] | 2/0/100 [100, 100] | 9/2/100 [100, 100] |
| 21个月 |  | - | 1/1/100 [100, 100] | 3/1/100 [100, 100] | - | 3/0/100 [100, 100] | 2/0/100 [100, 100] | 9/2/100 [100, 100] |
| 24个月 |  | - | 1/1/100 [100, 100] | 2/1/66.67 [5.41, 94.52] | - | 3/0/100 [100, 100] | 2/0/100 [100, 100] | 8/2/88.89 [43.30, 98.36] |
| 27个月 |  | - | 1/1/100 [100, 100] | 1/2/66.67 [5.41, 94.52] | - | 3/0/100 [100, 100] | 2/0/100 [100, 100] | 7/3/88.89 [43.30, 98.36] |
| 30个月 |  | - | 1/1/100 [100, 100] | 1/2/66.67 [5.41, 94.52] | - | 3/0/100 [100, 100] | 2/0/100 [100, 100] | 7/3/88.89 [43.30, 98.36] |
| 33个月 |  | - | 1/1/100 [100, 100] | 1/2/66.67 [5.41, 94.52] | - | 3/0/100 [100, 100] | 2/0/100 [100, 100] | 7/3/88.89 [43.30, 98.36] |
| 36个月 |  | - | 1/1/100 [100, 100] | 1/2/66.67 [5.41, 94.52] | - | 3/0/100 [100, 100] | 2/0/100 [100, 100] | 7/3/88.89 [43.30, 98.36] |
| 39个月 |  | - | 1/1/100 [100, 100] | 1/2/66.67 [5.41, 94.52] | - | 3/0/100 [100, 100] | 2/0/100 [100, 100] | 7/3/88.89 [43.30, 98.36] |
| 42个月 |  | - | 1/1/100 [100, 100] | 1/2/66.67 [5.41, 94.52] | - | 2/1/100 [100, 100] | 2/0/100 [100, 100] | 6/4/88.89 [43.30, 98.36] |
| 45个月 |  | - | 1/1/100 [100, 100] | 1/2/66.67 [5.41, 94.52] | - | 2/1/100 [100, 100] | 2/0/100 [100, 100] | 6/4/88.89 [43.30, 98.36] |
| 48个月 |  | - | 1/1/100 [100, 100] | 1/2/66.67 [5.41, 94.52] | - | 2/1/100 [100, 100] | 2/0/100 [100, 100] | 6/4/88.89 [43.30, 98.36] |
| 51个月 |  | - | 1/1/100 [100, 100] | 0/2/0 [-, -] | - | 2/1/100 [100, 100] | 2/0/100 [100, 100] | 5/4/74.07 [28.92, 93.00] |
| 54个月 |  | - | 1/1/100 [100, 100] | 0/2/0 [-, -] | - | 2/1/100 [100, 100] | 1/1/100 [100, 100] | 4/5/74.07 [28.92, 93.00] |
| 57个月 |  | - | 1/1/100 [100, 100] | 0/2/0 [-, -] | - | 1/2/100 [100, 100] | 1/1/100 [100, 100] | 3/6/74.07 [28.92, 93.00] |
| 60个月 |  | - | 1/1/100 [100, 100] | 0/2/0 [-, -] | - | 1/2/100 [100, 100] | 0/1/0 [-, -] | 2/6/49.38 [7.81, 82.26] |
| 63个月 |  | - | 1/1/100 [100, 100] | 0/2/0 [-, -] | - | 1/2/100 [100, 100] | 0/1/0 [-, -] | 2/6/49.38 [7.81, 82.26] |
| 66个月 |  | - | 1/1/100 [100, 100] | 0/2/0 [-, -] | - | 1/2/100 [100, 100] | 0/1/0 [-, -] | 2/6/49.38 [7.81, 82.26] |
| 69个月 |  | - | 1/1/100 [100, 100] | 0/2/0 [-, -] | - | 0/3/- [-, -] | 0/1/0 [-, -] | 1/7/49.38 [7.81, 82.26] |
| 72个月 |  | - | 1/1/100 [100, 100] | 0/2/0 [-, -] | - | 0/3/- [-, -] | 0/1/0 [-, -] | 1/7/49.38 [7.81, 82.26] |
| 75个月 |  | - | 0/2/- [-, -] | 0/2/0 [-, -] | - | 0/3/- [-, -] | 0/1/0 [-, -] | 0/8/- [-, -] |
|  | | | | | | | | |
| 随访时间（月）[3] | 中位数 (95% CI) | - | 45.33 [16.30, -] | 24.34 [6.97, -] | - | 56.51 [41.49, -] | - [52.01, -] | 52.01 [16.30, -] |
|  | | | | | | | | |
|  | | | | | | | | |
| 来源：列表16.2.6.6和列表16.2.6.7 [1]总生存期定义为从首次研究给药至全因死亡的持续时间。未发生事件（无死亡）的受试者在末次已知存活日期删失。 [2]使用Kaplan-Meier方法估算。 [3]通过切换事件、删失状态的逆Kaplan-Meier方法估计DoR/PFS/OS的中位随访时间。 [4]在方案6.0之前未设置生存期随访，所以在此版本方案更新后未签署新的知情的患者没有进行后续生存期随访，以出组时间作为删失节点。 | | | | | | | | |
| 总生存期 [4] | 统计量 | 20 mg (N=2) | 40 mg (N=4) | 80 mg (N=4) | 120 mg (N=9) | 160 mg (N=6) | 210 mg (N=9) | 总计 (N=34) |
| 发生事件的受试者例数（死亡） | n (%) | 2 (100) | 0 | 0 | 5 (55.6) | 1 (16.7) | 1 (11.1) | 9 (26.5) |
| 未发生事件的受试者例数（删失） | n (%) | 0 | 4 (100) | 4 (100) | 4 (44.4) | 5 (83.3) | 8 (88.9) | 25 (73.5) |
|  | | | | | | | | |
| 总生存期（月）[1] | 中位数 | 35.37 | - | - | 40.21 | - | - | 67.12 |
|  | 95% CI | [3.61, -] | [-, -] | [-, -] | [12.48, -] | [47.80, -] | [42.87, -] | [42.87, -] |
|  | Q1, Q3 | 3.61, 67.12 | -, - | -, - | 28.32, 47.54 | 47.80, - | -, - | 42.87, - |
|  | | | | | | | | |
| 风险患者例数/删失例数/ 总生存率[95% CI][2] |  |  |  |  |  |  |  |  |
| 3个月 |  | 2/0/100 [100, 100] | 4/0/100 [100, 100] | 3/1/100 [100, 100] | 9/0/100 [100, 100] | 6/0/100 [100, 100] | 9/0/100 [100, 100] | 33/1/100 [100, 100] |
| 6个月 |  | 1/0/50.00 [0.60, 91.04] | 4/0/100 [100, 100] | 2/2/100 [100, 100] | 9/0/100 [100, 100] | 6/0/100 [100, 100] | 8/1/100 [100, 100] | 30/3/96.97 [80.37, 99.57] |
| 9个月 |  | 1/0/50.00 [0.60, 91.04] | 4/0/100 [100, 100] | 2/2/100 [100, 100] | 9/0/100 [100, 100] | 6/0/100 [100, 100] | 8/1/100 [100, 100] | 30/3/96.97 [80.37, 99.57] |
| 12个月 |  | 1/0/50.00 [0.60, 91.04] | 4/0/100 [100, 100] | 2/2/100 [100, 100] | 9/0/100 [100, 100] | 5/1/100 [100, 100] | 8/1/100 [100, 100] | 29/4/96.97 [80.37, 99.57] |
| 15个月 |  | 1/0/50.00 [0.60, 91.04] | 3/1/100 [100, 100] | 1/3/100 [100, 100] | 7/1/88.89 [43.30, 98.36] | 3/3/100 [100, 100] | 7/2/100 [100, 100] | 22/10/93.63 [76.79, 98.37] |
| 18个月 |  | 1/0/50.00 [0.60, 91.04] | 3/1/100 [100, 100] | 1/3/100 [100, 100] | 6/2/88.89 [43.30, 98.36] | 3/3/100 [100, 100] | 7/2/100 [100, 100] | 21/11/93.63 [76.79, 98.37] |
| 21个月 |  | 1/0/50.00 [0.60, 91.04] | 3/1/100 [100, 100] | 0/4/- [-, -] | 6/2/88.89 [43.30, 98.36] | 3/3/100 [100, 100] | 7/2/100 [100, 100] | 20/12/93.63 [76.79, 98.37] |
| 24个月 |  | 1/0/50.00 [0.60, 91.04] | 3/1/100 [100, 100] | 0/4/- [-, -] | 5/3/88.89 [43.30, 98.36] | 3/3/100 [100, 100] | 7/2/100 [100, 100] | 19/13/93.63 [76.79, 98.37] |
| 27个月 |  | 1/0/50.00 [0.60, 91.04] | 3/1/100 [100, 100] | 0/4/- [-, -] | 5/3/88.89 [43.30, 98.36] | 3/3/100 [100, 100] | 7/2/100 [100, 100] | 19/13/93.63 [76.79, 98.37] |
| 30个月 |  | 1/0/50.00 [0.60, 91.04] | 2/2/100 [100, 100] | 0/4/- [-, -] | 4/3/71.11 [23.27, 92.34] | 3/3/100 [100, 100] | 7/2/100 [100, 100] | 17/14/88.42 [67.12, 96.27] |
| 33个月 |  | 1/0/50.00 [0.60, 91.04] | 2/2/100 [100, 100] | 0/4/- [-, -] | 3/3/53.33 [12.50, 82.69] | 3/3/100 [100, 100] | 7/2/100 [100, 100] | 16/14/83.22 [60.11, 93.59] |
| 36个月 |  | 1/0/50.00 [0.60, 91.04] | 2/2/100 [100, 100] | 0/4/- [-, -] | 3/3/53.33 [12.50, 82.69] | 3/3/100 [100, 100] | 7/2/100 [100, 100] | 16/14/83.22 [60.11, 93.59] |
| 39个月 |  | 1/0/50.00 [0.60, 91.04] | 2/2/100 [100, 100] | 0/4/- [-, -] | 3/3/53.33 [12.50, 82.69] | 3/3/100 [100, 100] | 7/2/100 [100, 100] | 16/14/83.22 [60.11, 93.59] |
| 42个月 |  | 1/0/50.00 [0.60, 91.04] | 2/2/100 [100, 100] | 0/4/- [-, -] | 2/3/35.56 [5.03, 69.94] | 3/3/100 [100, 100] | 7/2/100 [100, 100] | 15/14/78.02 [53.97, 90.50] |
| 45个月 |  | 1/0/50.00 [0.60, 91.04] | 2/2/100 [100, 100] | 0/4/- [-, -] | 2/3/35.56 [5.03, 69.94] | 3/3/100 [100, 100] | 6/2/85.71 [33.41, 97.86] | 14/14/72.82 [48.31, 87.09] |
| 48个月 |  | 1/0/50.00 [0.60, 91.04] | 2/2/100 [100, 100] | 0/4/- [-, -] | 1/3/17.78 [0.82, 53.77] | 2/3/66.67 [5.41, 94.52] | 6/3/85.71 [33.41, 97.86] | 12/15/62.42 [37.98, 79.49] |
| 51个月 |  | 1/0/50.00 [0.60, 91.04] | 2/2/100 [100, 100] | 0/4/- [-, -] | 1/3/17.78 [0.82, 53.77] | 2/3/66.67 [5.41, 94.52] | 3/5/85.71 [33.41, 97.86] | 9/17/62.42 [37.98, 79.49] |
| 54个月 |  | 1/0/50.00 [0.60, 91.04] | 2/2/100 [100, 100] | 0/4/- [-, -] | 0/4/- [-, -] | 2/3/66.67 [5.41, 94.52] | 1/7/85.71 [33.41, 97.86] | 6/20/62.42 [37.98, 79.49] |
| 57个月 |  | 1/0/50.00 [0.60, 91.04] | 2/2/100 [100, 100] | 0/4/- [-, -] | 0/4/- [-, -] | 2/3/66.67 [5.41, 94.52] | 1/7/85.71 [33.41, 97.86] | 6/20/62.42 [37.98, 79.49] |
| 60个月 |  | 1/0/50.00 [0.60, 91.04] | 2/2/100 [100, 100] | 0/4/- [-, -] | 0/4/- [-, -] | 0/5/- [-, -] | 1/7/85.71 [33.41, 97.86] | 4/22/62.42 [37.98, 79.49] |
| 63个月 |  | 1/0/50.00 [0.60, 91.04] | 2/2/100 [100, 100] | 0/4/- [-, -] | 0/4/- [-, -] | 0/5/- [-, -] | 0/8/- [-, -] | 3/23/62.42 [37.98, 79.49] |
| 66个月 |  | 1/0/50.00 [0.60, 91.04] | 2/2/100 [100, 100] | 0/4/- [-, -] | 0/4/- [-, -] | 0/5/- [-, -] | 0/8/- [-, -] | 3/23/62.42 [37.98, 79.49] |
| 69个月 |  | 0/0/0 [-, -] | 2/2/100 [100, 100] | 0/4/- [-, -] | 0/4/- [-, -] | 0/5/- [-, -] | 0/8/- [-, -] | 2/23/41.61 [9.42, 72.22] |
| 72个月 |  | 0/0/0 [-, -] | 2/2/100 [100, 100] | 0/4/- [-, -] | 0/4/- [-, -] | 0/5/- [-, -] | 0/8/- [-, -] | 2/23/41.61 [9.42, 72.22] |
| 75个月 |  | 0/0/0 [-, -] | 2/2/100 [100, 100] | 0/4/- [-, -] | 0/4/- [-, -] | 0/5/- [-, -] | 0/8/- [-, -] | 2/23/41.61 [9.42, 72.22] |
| 78个月 |  | 0/0/0 [-, -] | 1/3/100 [100, 100] | 0/4/- [-, -] | 0/4/- [-, -] | 0/5/- [-, -] | 0/8/- [-, -] | 1/24/41.61 [9.42, 72.22] |
| 81个月 |  | 0/0/0 [-, -] | 0/4/- [-, -] | 0/4/- [-, -] | 0/4/- [-, -] | 0/5/- [-, -] | 0/8/- [-, -] | 0/25/- [-, -] |
|  | | | | | | | | |
| 随访时间（月）[3] | 中位数 (95% CI) | - [-, -] | 52.37 [14.85, -] | 9.33 [1.48, -] | 53.39 [13.40, -] | 36.00 [10.28, -] | 48.46 [5.19, 52.47] | 48.46 [15.51, 53.39] |
|  | | | | | | | | |
|  | | | | | | | | |
| 来源：列表16.2.6.6和列表16.2.6.7 [1]总生存期定义为从首次研究给药至全因死亡的持续时间。未发生事件（无死亡）的受试者在末次已知存活日期删失。 [2]使用Kaplan-Meier方法估算。 [3]通过切换事件、删失状态的逆Kaplan-Meier方法估计DoR/PFS/OS的中位随访时间。 [4]在方案6.0之前未设置生存期随访，所以在此版本方案更新后未签署新的知情的患者没有进行后续生存期随访，以出组时间作为删失节点。 | | | | | | | | |

**12.2**.3 个体疗效数据列表

患者个体疗效数据列表见附录16.2.6。

**12.2**.4 药物剂量、药物浓度以及效应之间的关系

剂量暴露见章节[章节编号]暴露程度和表14.3.1，每例患者服用药物剂量见列表见[列表编号]。

**12.2**.5 药物-药物和药物-疾病相互作用

不适用。

**12.2**.6 按患者列出

见附录16.2.6。

**12.2.7 疗效结论**

截止至2022年1月21日数据分析日期，按照RECIST 1.1疗效评价标准，基于FAS集45例受试者，由研究者评价的ORR为62.2%（95%CI：46.54，76.23），28例（62.2%）受试者均为PR；DCR为97.8%（95% CI：88.23，99.94），CBR为91.1%（95%CI：78.88，97.52）。中位DOR为22.11个月（95%CI：13.80，33.12），DOR中位随访31.74个月（95%CI：26.22，-）。中位PFS为23.59个月（95%CI：15.44，33.08），PFS中位随访时间31.87个月（95%CI：27.60，37.42）。中位OS为50.23个月（95%CI：40.21，-），OS中位随访时间28.19个月（95%CI：21.62，34.63）。44例受试者（28例PR和16例SD）的肿瘤靶病灶均有不同程度的缩小，且缓解持久。

各剂量组的疗效结果相似，所有剂量组的ORR均>50%。患者在40mg，80mg，120mg，160mg，210mg均获得55.6%以上的ORR，PFS也在19.42月个以上。80mg组及以上剂量组间的疗效相当。当前研究结果提示丁二酸复瑞替尼与同类产品二代ALK TKI抑制剂具有相似甚至可能更高的疾病缓解率和缓解深度。

在基线有或无脑转移亚组分析发现，丁二酸复瑞替尼对两组人群疗效基本一致。在是否接受过ALK抑制剂治疗的亚组分析中，DOR和PFS结果显示未接受过ALK抑制剂治疗患者获益较高于接受过ALK抑制剂治疗，在OS方面两组人群没有差异。

13 讨论和总体结论

13.1 讨论

在本临床研究中，共筛选了77例受试者，最终有45例（58.4%）成功入组。研究期间，所有入组患者均结束了治疗，其中29例（64.4%）因疾病进展而结束治疗，3例（6.7%）因不良事件结束治疗，4例（8.9%）患者撤回知情同意退出研究。所有入组患者中，11例（24.4%）因死亡结束研究，4例（8.9%）撤回知情并拒绝提供随访信息。本研究中记录了一些方案偏离，但这些偏离并未影响受试者进入安全性分析集和全分析集。

在安全性分析中，所有45例受试者均发生了治疗紧急不良事件（TEAE），其中3级及以上TEAE发生在22例受试者中。最常见的TEAE包括血肌酐升高、高尿酸血症、恶心、血葡萄糖升高等。此外，与药物相关的TEAE在40例（88.9%）受试者中发生，表明研究药物的安全性档案需要进一步评估。

综上所述，本研究提供了关于研究药物在治疗特定患者群体中的初步安全性和耐受性的数据。尽管存在一些方案偏离和不良事件，但这些发现为后续研究提供了基础。未来的研究应该考虑更严格的入组标准和方案遵循，以确保更准确的数据收集和分析。此外，对于发生的不良事件，需要进行更深入的分析，以确定与研究药物的直接关联性，并为临床实践提供更明确的安全性指导。

13.1.1 背景

本研究为国内首个针对ALK融合阳性非小细胞肺癌患者的I期剂量探索研究。研究结果显示，所有入组的45例患者中，100%存在转移病灶，60%基线存在脑转移，表明入组患者普遍为晚期疾病状态。所有患者均接受过至少一线系统治疗，其中大多数为ALK抑制剂治疗，反映出ALK抑制剂在临床治疗中的广泛应用。

在本研究中，所有受试者均结束了治疗，其中64.4%因疾病进展而结束治疗，6.7%因不良事件结束治疗，8.9%患者撤回知情同意退出研究。这些数据进一步说明了晚期非小细胞肺癌患者治疗的挑战性和复杂性。

研究中记录的方案偏离情况表明，存在一定比例的受试者未严格满足入组标准或未遵循方案操作规程，但这些偏离未影响受试者的安全性分析集和全分析集的纳入。在安全性分析中，所有受试者都发生了治疗相关不良事件（TEAE），其中3级及以上TEAE的发生率为48.9%，4级TEAE为4.4%，未发生5级TEAE。这些数据表明，虽然研究药物的安全性总体可接受，但仍需关注较高等级的不良事件。

综上所述，本研究提供了关于ALK融合阳性非小细胞肺癌患者使用新型ALK抑制剂的初步安全性和耐受性数据。尽管研究药物在一定程度上显示出安全性，但仍需进一步研究以确定最佳剂量，并在更大规模的临床试验中验证其疗效和长期安全性。

**13.1.2 安全性**

在截止至2022年1月21日的数据分析中，本临床研究的所有受试者的总暴露时间中位数为21.590个月，其中91.1%的患者暴露剂量在80%至120%之间。在不同剂量组中，患者的暴露剂量和相对剂量强度均达到了试验设计的要求，显示出良好的依从性。在安全性分析中，所有45例受试者均发生了治疗紧急不良事件（TEAE），其中3级及以上TEAE的发生率为46.7%，4级TEAE为4.4%，未发生5级TEAE。与药物相关的TEAE在40例受试者中发生，占比88.9%。在210mg剂量组中，超过一半的患者发生了3级药物相关不良事件，因此经SMC讨论后决定不再探索剂量递增，暂定210mg为最大耐受剂量（MTD），并在II期研究中在80mg、120mg和160mg剂量组上平行扩展探索，以寻找疗效相当且耐受性更好的剂量。

本研究中，共有6例（13.3%）受试者发生了严重不良事件（SAE），其中仅1例与研究药物有关。在实验室指标和生命体征等相关性指标异常方面，210mg组发生的不良事件最多，其他各剂量组变化相似。在血葡萄糖升高方面，210mg组的发生率和级别均高于其他剂量组，但无受试者因血葡萄糖升高TEAE终止用药。在210mg组中，3级及以上不良事件的发生人数较其他剂量组高出近一倍，表明该剂量组的耐受性较差。

综上所述，本研究的数据显示，尽管所有受试者均发生了TEAE，但在低剂量组（特别是80mg组）的耐受性良好，而在210mg剂量组中观察到较高的3级及以上不良事件发生率。因此，建议在后续研究中考虑使用更低的剂量，以期获得更好的安全性和耐受性。同时，本研究的结果也为未来的剂量选择提供了重要的参考信息。

**13.1.3 有效性**

在本研究中，丁二酸复瑞替尼在ALK阳性晚期恶性实体瘤患者中表现出良好的安全性和有效性。所有剂量组的客观缓解率（ORR）均超过55.6%，疾病控制率（DCR）在除20mg剂量组外的其他剂量组达到100%。进一步的亚组分析显示，无论患者基线是否有脑转移，或是否接受过ALK TKI治疗，ORR均相似。在80mg及以上剂量组间，疗效相当。与同类二代ALK TKI抑制剂相比，丁二酸复瑞替尼在疾病缓解率和缓解深度上具有相似甚至可能更高的表现。

在中位随访时间31.74个月的情况下，整体受试者的中位持续缓解时间（DOR）为22.11个月，中位无进展生存期（PFS）为23.59个月，中位总生存期（OS）为50.23个月。这些数据与同类二代产品在一线患者中的PFS相当，显示了丁二酸复瑞替尼在晚期ALK阳性患者中的有效性。

在安全性方面，210mg剂量组观察到的3级及以上不良事件发生率较其他剂量组高，因此确定210mg为最大耐受剂量（MTD）。80mg、120mg和160mg剂量组的安全性良好，且与药物剂量和血浆暴露的临床疗效未观察到明显相关性。最常见的不良反应为血糖升高，但通过对症治疗和剂量调整均可控制。

综合考虑，丁二酸复瑞替尼在治疗ALK阳性晚期恶性实体瘤患者中显示出良好的疗效和可控的安全性，其在ALK阳性患者中的使用获益远大于风险。

13.2 结论

本研究结果提示丁二酸复瑞替尼在ALK阳性晚期NSCLC受试者中安全性和耐受性良好，210mg剂量组发现1例DLT，未在其他剂量组观察到DLT事件，I期MTD为210mg。丁二酸复瑞替尼在ALK阳性晚期NSCLC人群中展现出良好的疗效。丁二酸复瑞替尼将在II期第一部分和第二部分进一步研究ALK及ROS1阳性晚期非小细胞肺癌患者中的疗效、抗肿瘤活性及安全性。

14 参考但不纳入文本的表格、图示和图表

此章节单独提供

15 参考文献列表

1. Rongshou Zheng, Siwei Zhang, Hongmei Zeng, et al. Cancer incidence and mortality in China, 2016. Journal of the National Cancer Center 2022; 2(1):1-9.
2. CSCO非小细胞肺癌诊疗指南 2021.
3. 中国国家药监局（NMPA）官网。
4. 塞瑞替尼FDA说明书 2021年8月。
5. Soria JC, Tan DSW, Chiari R, et al. First-line ceritinib versus platinum-based chemotherapy in advanced ALK-rearranged non-small-cell lung cancer (ASCEND-4): a randomised, open-label, phase 3 study. Lancet. 2017;389(10072):917-929.
6. D Ross Camidge, Rafal Dziadziuszko, Solange Peters, et al. Updated Efficacy and Safety Data and Impact of the EML4-ALK Fusion Variant on the Efficacy of Alectinib in Untreated ALK-Positive Advanced Non-Small Cell Lung Cancer in the Global Phase III ALEX Study. J Thorac Oncol. 2019 Jul;14(7):1233-1243.

16 附录

16.1 研究信息

16.1.1 方案和方案修订

16.1.2 病例报告表样本

16.1.3 IEC或IRB列表-代表性患者书面信息和同意书样本

16.1.4 研究者及其他重要研究参与者的列表和描述，包括个人简历（1页）

16.1.5 主要或协调研究者或申办方负责医学专员的签名

16.1.6 接受特定批次试验药品/研究性产品的患者列表

16.1.7 随机方案和编号

16.1.8 稽查证书

16.1.9 统计学方法的文件

16.1.10 实验室间标准化方法和质量保证程序的文件

16.1.11 基于研究的发表文章

16.1.12 报告中引用的重要发表文章

16.2 患者数据列表

16.2.1 终止研究患者

16.2.2 方案偏离

16.2.3 疗效分析中排除的患者

16.2.4 人口统计学数据

16.2.5 依从性和/或药物浓度数据

16.2.6 个体疗效数据

16.2.7 不良事件列表

16.2.8 按患者列出的个体实验室测量值列表

16.3 病例报告表

16.3.1 死亡、其他严重不良反应事件或AE导致的退出的CRF

16.3.2 递交的其他CRF