

核准日期

佐来曲替尼片说明书

本品为附条件批准上市。请仔细阅读说明书并在医师指导下使用。

【药品名称】

通用名称：佐来曲替尼片

商品名称：宜诺欣

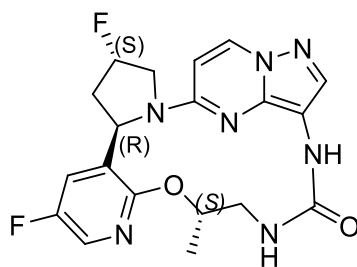
英文名称：Zurletrectinib Tablets

汉语拼音：Zuolaiqutini Pian

【成份】

本品活性成份为佐来曲替尼。

化学名称：(6*S*,14*R*,16*S*)-11,16-二氟-6-甲基-3-氧亚基-2,4,9,18,22,23,26-七氮杂-7-氧杂五环[17.5.2.0^{22,25}.0^{8,13}.0^{14,18}]二十六-1(25),8(9),10,12,19(26),20,23-七烯



化学结构式：

分子式：C₁₉H₁₉F₂N₇O₂

分子量：415.40

辅料：醋酸琥珀酸羟丙甲纤维素酯、甘露醇、微晶纤维素、交联羧甲纤维素钠、胶态二氧化硅、硬脂酸镁。

【性状】

本品为白色至淡黄色片。

【适应症】

本品适用于符合下列条件的成人和 12 岁以上青少年实体瘤患者

- 经充分验证的检测方法诊断为携带神经营养酪氨酸受体激酶（NTRK）融合基因且不包括已知获得性耐药突变，
- 患有局部晚期、转移性疾病或手术切除可能导致严重并发症的患者，以

及

- 无满意替代治疗或既往治疗失败的患者。

本品为基于替代终点获得附条件批准上市，暂未获得临床终点数据，有效性和安全性尚待上市后进一步确证。

【规格】

4 mg

【用法用量】

本品需在有肿瘤治疗经验的医生指导下使用。

本品应口服给药，每天的用药时间尽量固定。应用水送服，完整吞服整片药物，不咀嚼或打碎。

本品推荐剂量为每次 8mg（2 片 4mg 的片剂），每日一次，直至疾病进展或出现不可耐受的毒性。

患者选择

在使用本品治疗之前，必须确定患者肿瘤样本中携带 NTRK 融合基因。应采用验证过的检测方法确定患者的 NTRK 融合基因状态。经医院或实验室的检测结果判断为携带 NTRK 融合基因的患者能接受本品治疗，并且应经诺诚健华公司指定的独立第三方进行一次审核，证实患者确具有 NTRK 融合基因可继续用药。

延误或漏服

如果患者漏服一剂本品超过 12 小时，应跳过漏服剂量，在下次计划服药时按规定剂量服用。如果患者服药后呕吐，不宜补服。

剂量调整

管理不良事件时，可能需要暂时中断给药、降低剂量或停止佐来曲替尼治疗，具体根据处方医师对患者进行安全或耐受性的评估而定。

对于所有 1-2 级不良反应，应密切监测以确保毒性不会增加，建议继续给药。

对于 3-4 级不良反应，应暂停使用本品直到不良反应缓解或改善至基线或 1 级。如果在 4 周内得到缓解，可根据发生次数，参考佐来曲替尼不良反应的推荐剂量调整（见表 1）；如果不良反应在 4 周内未得到缓解，则应永久停用本品。

表 1 佐来曲替尼不良反应的推荐剂量调整

发生 3-4 级不良反应次数	成人或 12 岁以上青少年
第一次	恢复至 8mg 每日一次
第二次	减量至 4mg 每日一次
第三次	永久停止本品治疗

使用美国国家癌症研究所的不良事件通用术语标准 (NCI CTCAE) 对不良事件进行分级。

与 CYP3A 抑制剂或诱导剂联合给药时的剂量调整

应避免与强效或中效 CYP3A 抑制剂同时使用，避免与强效或中效 CYP3A 诱导剂同时使用，参见【药物相互作用】和【临床药理】。

特殊人群用药

老年患者

对于老年患者，不建议调整剂量，其他安全性信息参见【不良反应】中的特殊人群的其他信息。

儿童

12 岁以上青少年可参考成人剂量 8mg (2 片 4mg 的片剂)，每日一次。尚未确立佐来曲替尼在 12 岁以下儿童中的安全性和有效性，其他安全性信息参见【不良反应】中的特殊人群的其他信息。

肝功能不全

轻度肝功能不全患者不建议调整剂量。尚无中度、重度肝功能不全患者的临床试验数据，参见【临床药理】。

肾功能不全

轻度肾功能不全患者不建议调整剂量。中度肾功能不全患者在使用本品时，需密切关注不良反应。尚无重度肾功能不全患者的临床试验数据，参见【临床药理】。

【不良反应】

安全性特征总结

本品在所有肿瘤受试者 (N=272) 中，最常见的不良反应 ($\geq 20\%$) 为贫血、丙氨酸氨基转移酶升高、天门冬氨酸氨基转移酶升高和体重增加。报告的多数不良反应的严重程度为 1 级或 2 级。严重程度为 3 级及以上的常见不良反应 (\geq

1%) 包括体重增加 (7.4%)、头晕 (2.2%)、贫血 (2.2%)、丙氨酸氨基转移酶升高 (2.2%) 和肌酸磷酸激酶升高 (1.8%)。严重的不良反应中除天门冬氨酸氨基转移酶升高、丙氨酸氨基转移酶升高、疲劳和贫血在 2 例 (0.7%) 患者中发生以外, 其余均在 1 例 (0.4%) 患者中发生。1 例 (0.4%) 患者因不良反应永久停止治疗。

不良反应列表

表 2 总结了所有肿瘤受试者 (N=272) 的药物不良反应。这些患者来自正在进行的 3 项临床试验 (ICP-CL-00501、ICP-CL-00502 和 ICP-CL-00505)。患者的中位年龄为 53.0 岁 (范围: 3 至 84 岁), 其中儿童患者 (2-11 岁) 14 例 (5.1%), 青少年患者 (12-17 岁) 11 例 (4.0%)。中位治疗时间为 3.0 个月 (范围: 0.07 至 53.13 个月)。在青少年安全性人群中观察到的安全性特征与整体 272 例患者安全性特征基本一致。

药物不良反应按 MedDRA 系统器官分类。在每个系统器官分类中, 不良反应按发生率降序排列。

接受本品治疗的患者 (N=272) 报告的药物不良反应参见表 2。

表 2 在临床试验中接受佐来曲替尼治疗的患者发生的药物不良反应 (≥5%)

MedDRA 系统器官分类 首选术语	总发生率 (所有 CTCAE 等级)	CTCAE ≥3 级事件的发生率
各类检查		
丙氨酸氨基转移酶升高	32.0%	2.2%
天门冬氨酸氨基转移酶升高	30.1%	0.7%
体重增加	25.7%	7.4%
血肌酸磷酸激酶升高	12.1%	1.8%
血肌酐升高	7.7%	0.4%
各类神经系统疾病		
头晕 ¹	19.1%	2.2%
感觉异常 ²	8.8%	0
味觉倒错 ³	5.5%	0
血液及淋巴系统疾病		
贫血	33.1%	2.2%
白细胞计数降低 ⁴	14.7%	0.4%

中性粒细胞计数降低	12.9%	0.4%
代谢及营养类疾病		
高甘油三酯血症 ⁵	12.9%	0.7%
高胆固醇血症 ⁶	10.3%	0
高尿酸血症 ⁷	9.6%	0
低白蛋白血症 ⁸	5.5%	0
胃肠系统疾病		
便秘	19.1%	0
全身性疾病及给药部位各种反应		
疲劳 ⁹	17.6%	0.4%
水肿 ¹⁰	8.5%	0.4%
各种肌肉骨骼及结缔组织疾病		
肌无力	8.8%	0.4%
肢体疼痛	6.6%	0
合并多个药物不良反应首选术语： 1. 头晕（头晕、眩晕） 2. 感觉异常（口腔感觉减退、感觉减退、异常感觉、口部感觉异常、感觉过敏、牙齿感觉异常） 3. 味觉倒错（味觉障碍、味觉倒错、味觉减退） 4. 白细胞计数降低（白细胞计数降低、白细胞减少症） 5. 高甘油三酯血症（高甘油三酯血症、血甘油三酯升高） 6. 高胆固醇血症（高胆固醇血症、血胆固醇升高） 7. 高尿酸血症（高尿酸血症、血尿酸升高） 8. 低白蛋白血症（低白蛋白血症、低蛋白血症） 9. 疲劳（疲劳、虚弱、难受） 10. 水肿（外周水肿、外周肿胀、面部水肿、全身性水肿、关节肿胀）		

特定不良反应描述

神经系统反应

在所有肿瘤受试者（N=272）中观察到的神经系统不良反应的严重程度多为1-2级。观察到的最高级别的神经系统反应为3级，在7例（2.6%）患者中发生，包括头晕6例和晕厥1例。头晕和晕厥的总体发生率分别为19.1%和0.4%。因神经系统反应而调整佐来曲替尼剂量的患者占2.6%，没有患者因神经系统反应永久终止治疗。

骨折

在所有肿瘤受试者（N=272）中有16例（5.9%）的成人患者发生了骨折事

件，青少年患者中未报告骨折事件。发生骨折事件的中位时间为 93 天（范围：3 天-823 天）。多数骨折在摔倒后发生，骨折部位多为下肢股骨和胫骨。部分患者的影像学异常可能提示肿瘤对骨的浸润。12 例患者发生最高级别为 3 级的骨折。有 7 例患者因骨折事件暂停佐来曲替尼治疗，没有患者因骨折调整治疗剂量或者永久停止佐来曲替尼治疗。大多数患者继续接受佐来曲替尼治疗，且骨折痊愈或好转。

转氨酶升高

在所有肿瘤受试者中，观察到了丙氨酸氨基转移酶升高（32.0%）和天门冬氨酸氨基转移酶升高（30.1%），多为 1-2 级反应，最高级别为 3 级。6 例（2.2%）患者发生了 3 级的转氨酶升高。因转氨酶升高导致暂停用药和减少剂量的发生率分别为 2.2%和 0.7%，没有发生导致患者永久停药的转氨酶升高事件。

特殊人群的其他信息

青少年

青少年患者的安全性是基于 2 项临床试验（ICP-CL-00501、ICP-CL-00505）中 11 例患者的数据确立的。

在报告的不良反应类型方面，青少年的安全性特征与成人的总体安全性特征相似，大多数不良反应为 1-2 级，且在未进行剂量调整或暂停用药的情况下缓解。青少年患者中 2 例报告了 3 级不良反应，为丙氨酸氨基转移酶升高和体重增加。

老年患者

在接受佐来曲替尼治疗的 272 例患者中，63 例（23.2%）患者年满 65 岁。老年患者的总体安全性特征与所有成人患者的安全性特征一致，没有比成人患者发生率高出 5%的不良反应。

【禁忌】

已知对佐来曲替尼或任何辅料过敏的患者禁用本品。

【注意事项】

不同肿瘤类型的有效性

佐来曲替尼的治疗获益是基于单臂研究确立的，研究入选的人群是样本量相对较小的携带 NTRK 融合基因的实体瘤患者。在有限的实体瘤类型中，总体缓解率和缓解持续时间均证明了佐来曲替尼具有良好的疗效。该疗效可能会因为患者的肿瘤类型以及是否合并其它基因突变而存在程度上的差异（参见【药理毒

理】)。由于上述原因，患者仅在无满意治疗选择时（如：可选择的治疗手段的临床获益尚未明确，或该治疗手段已被使用），才应选择佐来曲替尼。

神经系统反应

在服用佐来曲替尼的患者中观察到的神经系统不良反应主要有头晕、感觉异常和味觉倒错（参见【不良反应】）。应根据神经系统不良反应的严重程度和持续性决定是否暂停使用本品、降低剂量还是永久停止佐来曲替尼的治疗（参见【用法用量】）。

骨折

在使用佐来曲替尼的患者中，一些骨折事件发生在跌倒或疾病累及部位遭受其他外伤的情况下。患者需做好预防跌倒的措施，降低外伤风险。需及时评价患者的骨折体征或症状（例如疼痛、运动变化、畸形）。对骨折风险较高的患者（如存在骨质疏松、既往骨折病史、快速生长发育期等情况），建议在临床医生的指导下进行钙剂和维生素 D 的补充。

对驾驶或使用机器能力的影响

佐来曲替尼可能影响驾驶和操纵机器的能力。应告知患者，如在治疗期间出现认知不良反应、晕厥、头晕疲乏时避免驾驶和使用机器，直至症状消退。

【孕期及哺乳期妇女用药】

具有生育能力的男性和女性

避孕

有生育能力的女性患者，在开始本品治疗前应进行妊娠试验检测。

育龄期女性在本品治疗期间和末次给药后至少一个月内应采取高效的避孕方法。由于目前尚不清楚本品是否会降低全身作用性激素避孕药的有效性，因此建议使用全身作用性激素避孕药的女性应增加屏障避孕法。

如果育龄期男性的女性伴侣具有生育能力且未怀孕，应建议育龄期男性在本品治疗期间和末次给药后至少一个月内，采取高效的避孕方法。

妊娠

尚无本品在孕妇中使用的数据。

动物研究并未表明对生殖毒性有直接或间接的有害影响（参见【药理毒理】）。

建议避免在妊娠期间使用本品。

生育力

对于本品对生育能力的影响，尚无相关临床数据。

哺乳期妇女

尚不清楚本品及其代谢物是否经人乳汁排泄。本品对哺乳期婴儿的潜在危害不详，建议母亲在本品治疗期间停止哺乳。

【儿童用药】

已在 12 岁以上青少年中确定了本品的安全性和有效性，参见【用法用量】、【临床药理】中的特殊人群中的药代动力学、【不良反应】和【临床试验】。12 岁以上青少年患者的总体安全性特征与成人中观察到的基本相似。

本品用于未满 12 岁儿童患者的安全性和有效性尚未确立。其他安全性信息参见【不良反应】中的特殊人群的其他信息。

【老年用药】

未观察到年龄 ≥ 65 岁的患者和 18~64 岁的患者之间安全性和有效性的差异。无需对年龄 ≥ 65 岁的患者进行调整剂量。其他安全性信息参见【不良反应】中的特殊人群的其他信息。

【药物相互作用】

CYP3A 抑制剂对佐来曲替尼的影响

中效或强效 CYP3A 抑制剂	
临床影响	佐来曲替尼与强效 CYP3A 抑制剂联合给药时暴露量增加。 佐来曲替尼与中效 CYP3A 抑制剂联合给药时暴露量有一定增加或基本不变，参见【临床药理】。
预防或管理	佐来曲替尼应避免与强效 CYP3A 抑制剂联合给药。 佐来曲替尼应避免与中效 CYP3A 抑制剂联合给药，参见【用法用量】。

CYP3A 诱导剂对佐来曲替尼的影响

中效或强效 CYP3A 诱导剂	
临床影响	佐来曲替尼与强效 CYP3A 诱导剂联合给药时暴露量降低。 佐来曲替尼与中效 CYP3A 诱导剂联合给药时暴露量有一定降低，参见【临床药理】。

预防或管理	<p>佐来曲替尼应避免与强效 CYP3A 诱导剂联合给药。</p> <p>佐来曲替尼应避免与中效 CYP3A 诱导剂联合给药, 参见【用法用量】。</p>
-------	---

【药物过量】

佐来曲替尼用药过量的经验有限, 用药过量的症状尚未确定。若发生药物过量, 医生应立即对患者进行密切监测, 并根据临床需要采取合理的支持性治疗及对症治疗。

【临床药理】

作用机制

见【药理毒理】项下相关内容。

药效学

佐来曲替尼 C-QTc 分析纳入来自两项研究 (ICP-CL-00501、ICP-CL-00503) 的 19 例受试者数据, 包括 17 例健康人单次口服 8 mg 佐来曲替尼以及 2 例实体瘤患者每日一次连续服用 16 mg 佐来曲替尼数据。佐来曲替尼的临床推荐剂量为 8 mg QD, 在该剂量下, C_{max} 几何均值预测的 $\Delta QTcP$ 90% 上限为 1.63 ms, 小于 10 ms。C-QTc 研究中使用的最高剂量为 16 mg QD, 在该剂量下, C_{max} 几何均值预测的 $\Delta QTcP$ 90% CI 上限为 4.19ms, 小于 10 ms。

药代动力学

在 1-16 mg 剂量范围内, 血浆暴露量[血药浓度-时间曲线下面积 (AUC) 和峰浓度 (C_{max})]随剂量增加。在 8 mg 每日一次剂量下, 晚期实体瘤患者连续服药达稳态后的平均 C_{max} 为 574 ± 245 ng/mL (平均值 \pm 标准差), 给药间隔内平均 AUC 为 8843 ± 4473 h*ng/mL (平均值 \pm 标准差)。

吸收

实体瘤患者每日一次连续服用 8 mg 佐来曲替尼的中位达峰时间约为 2 小时。健康受试者于高脂肪、高热量餐后服用佐来曲替尼的 C_{max} 和 AUC , 与空腹服药相较, 其几何均数比的 90% 置信区间均落在 80.00% - 125.00% 的范围内, 提示食物对佐来曲替尼的生物利用度无影响。

分布

佐来曲替尼在人血浆中平均蛋白结合率为 90.74%。佐来曲替尼与血细胞无

显著结合。基于群体药代动力学分析，8 mg 每日一次剂量下，佐来曲替尼的稳态表观分布容积估算值为 38.1 L。

消除

基于群体药代动力学分析，8 mg 每日一次剂量下，佐来曲替尼的稳态清除率估算值为 1.37 L/h，消除半衰期估算值为 23.0 小时。

代谢

佐来曲替尼主要通过 CYP3A4 代谢。健康成年人服用 8 mg [¹⁴C]标记的佐来曲替尼后，体循环中主要放射性药物组分为佐来曲替尼原形（99.32%），微量代谢产物为 M431，占血浆总放射性暴露量的 0.68%。

排泄

佐来曲替尼主要以原形形式经粪便消除。健康受试者单次口服 [¹⁴C]标记的佐来曲替尼后，约 61.1%放射性剂量经粪便排泄，31.1%经尿液排泄。粪便和尿液中原形药物佐来曲替尼排泄量分别占总剂量的 41.65%和 18.65%。

特殊人群中的药代动力学

青少年

基于群体药代动力学分析数据，青少年实体瘤患者和成人实体瘤患者在 8 mg 每日一次剂量下药代动力学特征无明显差异。

老年人

基于群体药代动力学分析数据，本品在 65 岁以上老年患者体内的暴露量与总体人群无明显差异。

肝功能不全

基于群体药代动力学分析数据，轻度肝功能不全人群的药代动力学特征与肝功能正常人群未见明显差异。中至重度肝功能不全对佐来曲替尼药代动力学的影响尚不明确。

肾功能不全

基于群体药代动力学分析数据，轻度肾功能不全人群的药代动力学特征与肾功能正常人群未见明显差异。中度肾功能不全人群稳态 C_{max} 无明显差异，稳态 AUC 增加约 26%。重度肾功能不全对佐来曲替尼药代动力学的影响尚不明确。

性别

群体药代动力学研究显示，性别对佐来曲替尼暴露量无显著影响。

药代动力学相互作用

佐来曲替尼与强效 CYP3A 抑制剂伊曲康唑联合用药（健康受试者）时，可导致佐来曲替尼血浆暴露量显著增加， C_{max} 几何均数升高至约 1.2 倍，AUC 几何均数升高至约 3 倍。基于生理药代动力学模型（PBPK）模拟结果，佐来曲替尼与中效 CYP3A 抑制剂氟康唑联用时， C_{max} 几何均数升高至约 1.1 倍，AUC 几何均数升高至约 1.7 倍。佐来曲替尼与中效 CYP3A 抑制剂氟伏沙明联用时， C_{max} 和 AUC 几何均数无明显变化。佐来曲替尼与弱效 CYP3A 抑制剂西米替丁联用时， C_{max} 和 AUC 几何均值无明显变化。

佐来曲替尼与强效 CYP3A 诱导剂利福平联合用药（健康受试者）时，可导致佐来曲替尼血浆暴露量明显降低， C_{max} 几何均数降低约 39%，AUC 几何均数降低约 85%。基于 PBPK 模型模拟结果，佐来曲替尼与中效 CYP3A 诱导剂依法韦伦联用时， C_{max} 和 AUC 几何均值分别降低约 12% 和 49%。佐来曲替尼与弱效 CYP3A 诱导剂莫达非尼联用时， C_{max} 和 AUC 几何均值分别降低约 10% 和 40%。佐来曲替尼与弱效 CYP3A 诱导剂地塞米松联用时， C_{max} 和 AUC 无明显变化。

体外研究表明，佐来曲替尼是 CYP3A4 的底物。临床相关浓度的佐来曲替尼未抑制 CYP1A2、CYP2B6、CYP2C8、CYP2C9、CYP2C19、CYP2D6 或 CYP3A4。体外研究表明，佐来曲替尼可能会诱导 CYP3A 和 CYP2B6 的基因表达，未见对 CYP3A 和 CYP2B6 的酶活性影响。

体外研究表明，佐来曲替尼是 P-gp 的底物。临床相关浓度的佐来曲替尼未抑制转运体 P-gp、BCRP、OATP1B3、OAT1、OAT3、OCT2、MATE1 和 MATE2-K。在体外研究中观察到佐来曲替尼对 OATP1B1 有较弱的潜在抑制作用。

【临床试验】

将两项单臂、开放性临床试验（ICP-CL-00501/505）的 NTRK 融合阳性成人及青少年实体瘤患者进行合并，通过预先规定的整合分析计划，评价了佐来曲替尼治疗 NTRK 融合阳性成人、青少年实体瘤患者的有效性。

研究 ICP-CL-00501 是一项评价佐来曲替尼在实体瘤患者中的安全性、耐受性、药代动力学的多中心、非随机、开放性 I/II 期临床试验，I 期主要目的是确定最大耐受剂量和 II 期临床试验推荐剂量，II 期的主要目的是评价佐来曲替尼治疗 NTRK 融合阳性实体瘤患者的有效性。成人、青少年实体瘤患者 II 期临床试验推荐剂量是接受佐来曲替尼 8mg 每日给药 1 次，每 4 周为一个治疗周期。

研究 ICP-CL-00505 是一项评价佐来曲替尼用于晚期实体瘤或原发性中枢神经系统肿瘤患者的单臂、非随机、开放性、多中心、II 期篮式临床试验，其主要目的是评价佐来曲替尼治疗 NTRK 融合阳性实体瘤患者的有效性。成人和青少年患者接受佐来曲替尼 8mg 每日给药 1 次，每 4 周为一个治疗周期。

有效性整合分析的主要研究终点为独立中心审阅委员会 (IRC) 采用 RECIST V1.1 和/或 RANO-BM 标准评价的客观缓解率 (ORR)。

有效性整合分析的可评价人群共包含 55 例确证为 NTRK 融合阳性、接受佐来曲替尼治疗的实体瘤患者，这些患者既往未接受过 TRK 抑制剂治疗，基线时经研究者评估存在可测量的病灶，且随访时间 ≥6 个月。在入组研究前，由《临床实验室改进修正案》(CLIA) 认证的或同等资质认证的实验室采用经验证的基于核酸检测方法确证 NTRK 融合阳性状态。

有效性可评价人群的中位年龄为 50 岁。8 例 (16.3%) ≥65 岁，均为亚洲人，男性占 61.8%，汉族占 92.7%。基线时，ECOG 评分 0、1 和 2 分的受试者分别为 21 例 (38.2%)、33 例 (60.0%) 和 1 例 (1.8%)。有效性可评价人群中肿瘤总体分期多为 IV 期 (44 例，80%)，3 例 (5.5%) 患者基线存在中枢神经系统病变，均为转移性病变。常见的肿瘤类型为软组织肉瘤 (19 例，34.5%)、唾液腺癌 (10 例，18.2%)、肺癌 (9 例，16.4%) 和甲状腺癌 (7 例，12.7%)。

NTRK 融合阳性实体瘤患者的有效性结果总结见下表。

表 3 NTRK 融合阳性实体瘤患者中总体有效性总结-IRC 评估

	有效性整合分析 (N=55)
最佳疗效, n (%)	
完全缓解 (CR)	5 (9.1)
部分缓解 (PR)	44 (80.0)
疾病稳定 (SD)	4 (7.3)
疾病进展 (PD)	2 (3.6)
无法评估 (NE)	0
客观缓解率 ORR, n (%)	49 (89.1)
95% CI ^[1]	77.8, 95.9
疾病控制率 DCR, n (%)	53 (96.4)
95% CI ^[1]	87.5, 99.6

[1] 采用 Clopper-Pearson 确切法计算 95% 双侧 CI。

所有有效性可评价的 NTRK 融合阳性实体瘤成人患者中按肿瘤类型总结的客观缓解率和缓解持续时间参见表 4。

表 4 NTRK 融合阳性实体瘤成人患者按肿瘤类型总结的有效性-IRC 评估

	例数	客观缓解率 ORR		缓解持续时间 DOR ^[1]		
		n (%)	95% CI	12 个月	24 个月	范围 (月)
				持续缓解率 (%)	持续缓解率 (%)	
软组织肉瘤	19	17 (89.5)	66.9, 98.7	93.3	84.0	5.49+, 40.48+
唾液腺癌	10	10 (100)	69.2, 100	87.5	75.0	5.55+, 47.84+
肺癌	9	8 (88.9)	51.8, 99.7	100	100	11.17+, 47.90+
甲状腺癌	7	7 (100)	59.0, 100	85.7	85.7	7.39, 34.99+
小肠腺癌	2	2 (100)	15.8, 100	100	NE	2.33+, 12.88+
胰腺癌	2	1 (50.0)	1.3, 98.7	0	0	11.01, 11.01
鼻窦癌	1	1 (100)	2.5, 100	100	0	14.69, 14.69
宫颈腺肉瘤	1	1 (100)	2.5, 100	100	NE	12.91+, 12.91+
皮肤癌	1	1 (100)	2.5, 100	100	NE	19.42+, 19.42+
胃肠道间质瘤	1	1 (100)	2.5, 100	100	NE	12.98+, 12.98+
胆管癌	1	0	0, 97.5	/	/	/
结肠直肠癌	1	0	0, 97.5	/	/	/

缩略语：NE = 无法估计。

[1] “+”表示删失；“/”表示不适用。

颅内缓解

在 55 例整合的有效性可评价人群中, 3 例患者基线存在中枢神经系统转移, 由 IRC 根据 RANO-BM 评估的颅内客观缓解率 (IC-ORR) 达到 100% (3/3), 其中 2 例为完全缓解 (CR), 12 个月颅内 IC-DOR 率为 100%。

本适应症为基于替代终点获得附条件批准上市, 暂未获得临床终点数据, 有效性和安全性尚待上市后进一步确证。

【药理毒理】

药理作用

佐来曲替尼是原肌球蛋白受体激酶 TRKA、TRKB 和 TRKC (分别由神经营养酪氨酸受体激酶基因 *NTRK1*、*NTRK2*、*NTRK3* 编码) 和原癌基因受体酪氨酸激酶 ROS1 的抑制剂, IC₅₀ 值为 0.1 至 2.55 nM。含 *NTRK* 或 *ROS1* 激酶结构域的融合蛋白可以通过下游信号通路的过度激活, 驱动致瘤潜能, 使癌细胞无限制增殖。佐来曲替尼在体内外试验中对携带 *NTRK* 或 *ROS1* 融合基因以及 *NTRK* 耐药突变 (如 *LMNA-NTRK1*^{G595R}) 等多种肿瘤细胞均显示抗肿瘤活性。

毒理研究

遗传毒性

佐来曲替尼 Ames 试验、中国仓鼠卵巢细胞（CHO-WBL）染色体畸变试验和大鼠骨髓微核试验结果均为阴性。

生殖毒性

佐来曲替尼尚未单独开展生育力试验。犬 3 个月重复给药毒性试验中， ≥ 0.3 mg/kg 组雄性动物（以 AUC 计，暴露量约为人体推荐剂量 8 mg/天的 0.19 倍）可见睾丸和附睾的平均绝对重量和相对重量降低，睾丸变性/萎缩和附睾细胞碎片增加； ≥ 0.15 mg/kg 组雌性动物（以 AUC 计，暴露量约为人体推荐剂量 8 mg/天的 0.12 倍）可见卵巢和子宫平均绝对重量和相对重量降低。

大鼠胚胎-胎仔发育毒性试验中，妊娠大鼠于妊娠第 6-17 天，每天 1 次经口给予佐来曲替尼 1、3、10 mg/kg（以 AUC 计，暴露量约为人临床推荐剂量下暴露量的 0.14、0.25 和 0.45 倍）， ≥ 1 mg/kg 组可见母体动物体重增加伴随摄食量增加，以及胎仔可见体重和冠臀长轻微降低。

兔胚胎-胎仔发育毒性试验中，妊娠兔于妊娠第 6-19 天，每天 1 次，经口给予佐来曲替尼 5、15、45 mg/kg（以 AUC 计，暴露量约为人临床推荐剂量下暴露量的 0.02、0.05 和 0.09 倍），未见母体和胚胎-胎仔发育毒性。

胚胎-胎仔发育毒性试验中，佐来曲替尼在妊娠大鼠和妊娠兔中的暴露量远低于人临床推荐剂量下的暴露量，无法充分提示佐来曲替尼的胚胎-胎仔发育毒性风险。已上市同靶点药物的胚胎-胎仔发育毒性信息如下：

妊娠大鼠在器官发生期给予母体毒性剂量的拉罗替尼（约为人体每天 2 次给予 100mg 剂量的暴露（AUC）的 40 倍）未导致胚胎死亡。然而，母鼠给予 40 mg/kg 每天两次，可引起胎仔全身水肿。妊娠兔给予 15 mg/kg 每天 2 次（100 mg 每天两次临床剂量下人体暴露的 0.7 倍），可引起胎仔脐突出。

妊娠大鼠在器官发生期给予恩曲替尼，给药剂量为 200 mg/kg（以 AUC 计，暴露量约为临床剂量的 2.7 倍）时，可见母体毒性和胎仔畸形，包括身体闭合缺陷（脐膨出和腹裂）以及脊椎、肋骨和四肢畸形（短肢和无趾），但未见胚胎致死性；给药剂量为 12.5 和 50 mg/kg（以 AUC 计，暴露量约为临床剂量的 0.2 和 0.9 倍）时，可见胎仔重量减轻和骨骼骨化程度下降。

致癌性

佐来曲替尼未开展致癌性研究。

幼龄动物毒性

幼龄大鼠毒性试验中，分别于出生后（PND）7~27天和28~63天，每天1次，经口给予佐来曲替尼0.1、0.3、0.5 mg/kg（以AUC计，雄性和雌性动物暴露量分别约为儿童推荐剂量7.2 mg/m²的0.05、0.12、0.23倍和0.05、0.13、0.24倍）和佐来曲替尼0.3、0.5、1.5 mg/kg的（以AUC计，雄性和雌性动物暴露量分别约为儿童推荐剂量7.2 mg/m²的0.04、0.05、0.10和0.08、0.14、0.28倍）。所有剂量组均可见剂量依赖性的体重/体重增量降低伴随摄食量降低、发育迟缓（表现为骨长度/骨面积/骨密度降低和包皮分离/阴道开口延迟）以及临床病理学改变（包括红细胞相关参数以及血清蛋白/血糖/甘油三酯等参数降低），中、高剂量组还可见自主活动总路程可逆性降低。

其他毒性

大鼠和犬的一般毒理学研究以及大鼠的生殖毒理学试验中，在暴露量为人推荐临床剂量8 mg/天的0.1倍时，佐来曲替尼可引起摄食量增加和体重增加。肥胖也是 *NTRK2* 先天性突变导致 TRK 信号传导改变引起的一些人类综合征的表型结果之一。

【贮藏】

密封，不超过30℃保存。请将本品放在儿童不能接触的地方。

【包装】

口服固体药用高密度聚乙烯瓶及聚丙烯儿童安全组合瓶盖系统，内置固体药用高密度聚乙烯筒装硅胶干燥剂。60片/瓶/盒。

【有效期】

24个月。

【执行标准】

药品标准编号 YBH000XXXXX

【批准文号】

药品批准文号暂无。

本品为附条件批准上市品种。

【上市许可持有人】

名称：北京诺诚健华医药科技有限公司

注册地址：北京市昌平区科技园区生命园路 8 号院一区 8 号楼

邮政编码：102206

咨询电话：400 635 1999，周一至周五 9：00-17：00（节假日除外）

网址：<https://www.innocarepharma.com/>

【生产企业】

企业名称：广州诺诚健华医药科技有限公司

生产地址：广州市黄埔区康兆三路 18 号

邮政编码：510555

网址：<https://www.innocarepharma.com/>