

核准日期：2018年05月08日

修改日期：2019年06月24日

修改日期：2019年08月29日

修改日期：2020年01月14日

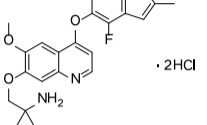
修改日期：2021年02月22日

修改日期：2022年04月08日

盐酸安罗替尼胶囊说明书

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：盐酸安罗替尼胶囊
商品名称：福可维
英文名称：Anlotinib Hydrochloride Capsules
汉语拼音：Yansuan Anluotini Jiaonang
【成份】
本品活性成份为盐酸安罗替尼。
化学名称：1-[[[4-(4-氟-2-甲基-1H-吡唑-5-基)氧基-6-甲氧基喹啉-7-基]氧基]甲基]环丙烷-2,2-二盐酸盐
化学结构式：



分子式：C₂₃H₂₂FN₃O₃ · 2HCl

分子量：480.36

【性状】

本品内容物为白色或类白色粉末或颗粒。

【适应症】

1.用于既往至少接受过2种系统化疗后出现进展或复发的局部晚期或转移性非小细胞肺癌患者的治疗。对于存在表皮生长因子受体（EGFR）基因突变或间变性淋巴瘤激酶（ALK）阳性的患者，在开始本品治疗前应接受相应的标准靶向药物治疗后进展、且至少接受过2种系统化疗后出现进展或复发。

2.用于腺泡状软组织肉瘤、透明细胞肉瘤以及既往至少接受过含蒽环类化疗方案治疗后进展或复发的其他晚期软组织肉瘤患者的治疗。

3.用于既往至少接受过2种化疗方案治疗后进展或复发的小细胞肺癌患者的治疗。

该适应症是基于一项包括119例既往至少接受过2种化疗方案治疗后进展或复发的小细胞肺癌患者的II期临床试验的结果给予的附条件批准。该适应症的完全批准将取决于正在进行的确定性试验证实本品在该人群的临床获益。（见【临床试验】）

4. 用于具有临床症状或明确病理进展的、不可切除的局部晚期或转移性甲状腺髓样癌患者的治疗。

该适应症是基于一项包括91例晚期甲状腺髓样癌的II期临床试验的结果给予的附条件批准。该适应症的完全批准将取决于正在进行的确定性试验证实本品在该人群的临床获益。（见【临床试验】）

5. 用于进展性、局部晚期或转移性放射性难治性分化型甲状腺癌患者。

【规格】

按C₂₃H₂₂FN₃O₃计：（1）12mg；（2）10mg；（3）8mg。

【用法用量】

本品应在有抗肿瘤药物使用经验医生的指导下使用

（1）推荐剂量及服用方法

盐酸安罗替尼的推荐剂量为每次12mg，每日1次，早餐前口服。连续服药2周，停药1周，即3周（21天）为一个疗程。直至疾病进展或出现不可耐受的不良反 应。用药期间如出现漏服，确认距下次用药时间短于12小时，则不再补服。

（2）剂量调整

本品使用过程中应密切监测不良反应，并根据不良反应情况进行调整以使患者能够耐受治疗。本品所致不良反应可通过对症治疗、暂停用药和/或调整剂量等方式处理。根据不良反应程度，建议在医师指导下调整剂量：①第一次调整剂量：10mg，每日一次，连服2周，停药1周；②第二次调整剂量：8mg，每日一次，连服2周，停药1周（关于剂量调整方法请参 考表1~2及【注意事项】）。如8mg剂量仍无法耐受，则永久停药。

发生非出血性不良反应时，首先应参照表1的总原则进行剂量调整。后续不良反应级别均按此标准定义。

表1根据不良反应级别的剂量调整总原则		
不良反应级别（NCICTCAE4.0）	给药时间	剂量调整原则
3级	暂停用药，待不良反 应恢复到<2级	下调一个剂量后继续给药；如2周后仍未恢复，则考虑永久停药。
4级	暂停用药，待不良反 应恢复到<2级	下调一个剂量后继续给药；如2周后仍未恢复，则考虑永久停药；或根据医生判断考虑永久停药。

NCICTCAE4.0：美国国家癌症研究所常见药物毒性反应分级标准4.0版。		
所述不良反应级别均按此标准定义。		
表2发生出血不良反应时的剂量调整原则		
出血事件*	剂量调整原则	

*出血不良反应包括：咯血、消化道出血、鼻出血、支气管出血、牙龈出血、肉眼血尿、便潜血和脑出血等。

肝肾功能不全患者的用药

目前尚无本品对肝肾功能不全患者影响的相关数据。轻中度肝肾功能不全患者须在医师指导下慎用本品，重度肝肾功能不全患者禁用。

CYP1A2和CYP3A4/5强抑制剂和诱导剂

CYP1A2和CYP3A4/5强抑制剂（如环丙沙星或酮康唑）可能增加本品的血浆浓度，CYP1A2和CYP3A4/5诱导剂（如奥美拉唑或利福平）可能降低本品的血浆浓度，建议避免与CYP1A2和CYP3A4的抑制剂及诱导剂合用。（见【药物相互作用】）。

【不良反应】

本说明书描述了在临床试验中观察到的判断为可能由安罗替尼引起的不良反应及其发生率。不良反应包括由研究者判定为与安罗替尼肯定有关、很可能有关、可能有关、可能无关以及无法判定的不良事件。由于各临床试验不是在相同条件下开展，一个临床试验中观察到的不良反 应发生率与其他临床试验观察到的不良反应发生率不宜直接比较，也未必能准确预测临床实践中的真实发生率。

安全性特征

总结了安罗替尼已开展的23项临床试验总计1888例晚期肿瘤患者的不良反应数据，覆盖了非小细胞肺癌、软组织肉瘤、小细胞肺癌和甲状腺髓样癌等实体癌患者。这些患者起始口服安罗替尼的剂量为12mg，连服2周，停药1周。发生率≥10%的不良反 应有：高血压、疲乏、手足综合征、高甘油三酯血症、蛋白尿、腹泻、食欲下降、血促甲状腺激素升高、高胆红素血症、甲状腺功能减退等。

不良反应汇总表

表3汇总了这23项安罗替尼临床试验，观察1888例患者的不良反应发生情况，并按原系统器官分类和发生频率列出。发生频率分为：十分常见（≥10%），常见（1%~10%，含1%），偶见（0.1%~1%，含0.1%），罕见（0.01%~0.1%，含0.01%），十分罕见（<0.01%）。在每个发生率分 组内，按严重程度从高到低依次列出这些不良反应。

表3 使用安罗替尼患者的不良反应发生情况		
全身性疾病		
十分常见	疲乏、体重降低	
常见	胸痛、发热、流感样反应 ^a 、水肿 ^b 、癌症疼痛	
偶见	超敏反应 ^c 、寒颤	
罕见	伤口愈合不良 ^d	
心血管系统疾病		
十分常见	高血压、窦性心动过速	
常见	窦性心动过缓、心悸、心肌缺血、窦性心律不齐	
偶见	心力衰竭、静息肺血栓形成、房颤、肺动脉血栓、心肌梗死、四肢静脉血栓形成、潮红	
罕见	潮热	
出血		
常见	咯血 ^e 、消化道出血 ^e 、其他出血 ^e	

呼吸系统疾病		
十分常见	腹泻、腹痛、口腔疼痛、呕吐、恶心、牙疼、口腔黏膜炎	
常见	腹胀、便秘、口腔溃疡、口干、口腔疼痛、胃食管反流病、肠梗阻	
偶见	胃炎、胰腺炎、肠炎、黑便	
皮肤及皮下组织疾病		
十分常见	手足综合征 ^h	
常见	皮疹、脱发、痤疮症、皮肤剥脱、指/趾甲下淤血	
偶见	皮肤疼痛、痤疮样皮炎、色素沉着障碍、皮肤干燥、红斑、脓疱疹、脂溢性皮炎、多汗	
罕见	湿疹、大面积皮炎、全身性红斑、疱疹样皮炎、单侧疱疹、水疱	
肾脏及泌尿系统疾病		
十分常见	蛋白尿	
常见	尿路感染	
代谢及营养类疾病		
十分常见	高甘油三酯血症、食欲下降、高胆固醇血症、高血糖症、低钠血症、低白蛋白血症	
常见	低钾血症、低磷血症、低钙血症、高尿酸血症、低镁血症	
呼吸系统、胸及纵隔疾病		
十分常见	发音困难、咳嗽	
常见	呼吸困难、上呼吸道感染、鼻咽、肺部感染、气胸、胸腔积液	
偶见	间质性肺疾病	
血液及淋巴系统疾病		
十分常见	白细胞计数降低、血小板计数降低、贫血、中性粒细胞计数降低	
常见	淋巴细胞计数降低	
罕见	嗜酸粒细胞计数增多	
肌肉骨骼及结缔组织疾病		
十分常见	肌肉骨骼痛 ⁱ	
常见	关节痛	
内分泌疾病		
十分常见	甲状腺功能减退症	
常见	甲状腺功能亢进症	
精神和神经系统疾病		
常见	头痛、头晕、失眠、感觉减退	
偶见	异常感觉、嗜睡、眩晕、口腔感觉减退、癫痫 ^j 、味觉障碍	
眼部疾病		
偶见	视物模糊 ^k 、干眼	
肝胆系统疾病		
常见	高胆红素血症	
偶见	胆囊炎、黄疸	
罕见	肝衰竭	
耳及迷路类疾病		
常见	耳鸣	
各类检查		
十分常见	血促甲状腺激素升高、天门冬氨酸氨基转移酶升高、γ-谷氨酰转移酶升高、肌酐肌素升高、丙氨酸氨基转移酶升高、心电图QT间期延长、低密度脂蛋白升高、原红细胞阳性、血清碱性磷酸酶升高、结合胆红素升高、血脂升高	
常见	脂肪酶升高、淀粉酶升高、血肌酐升高、溶化部分凝血酶时间延长、血尿素氮升高	

a流感样反应主要表现为寒颤、鼻塞、流鼻涕、肌肉酸痛、乏力等症状；

b水肿包括外周水肿、面部水肿、局部水肿、全身性水肿；

c超敏反应包括全身过敏反应、上呼吸道超敏反应、急性过敏反应等；

d临床试验排除了存在创口未愈合的患者；

e咯血包括咯血和支气管出血等肺和上呼吸道的出血事件；

f消化道出血包括齿龈出血、口腔出血、咽部出血、胃出血、肠出血、肛出血、痔疮出血等；

g其它出血包括肿瘤出血、甲床出血、伤口出血、皮下出血、阴道出血、月经增多、子宫出血、视网膜出血、结膜出血和脑出血等；

h手足综合征在MEDRA中的术语为掌跖红综合征；

i肌肉骨骼痛包括背痛、肢体疼痛、肌痛、骨骼肌肉疼痛、颈痛、骨痛、胸部肌肉骨骼疼痛和腰部疼痛；

j癫痫包括部分性癫痫发作；

安罗替尼重要不良反应

基于使用安罗替尼的1888例晚期肿瘤患者的安全性特征，现重点列出以下特定的不良反应信息。

出血 出血是安罗替尼最重要的不良反应，各项研究共报告了142例咯血（7.5%），其中13例（0.7%）为3/4级咯血，3例（0.2%）因大咯血导致死亡。

其它出血事件包括：鼻衄88例（4.7%），其中3/4级32例（0.2%）；齿龈出血60例（3.2%），其中3/4级1例（0.1%）；喉部出血13例（0.7%），上消化道出血15例（0.8%），其中3/4级6例（0.3%），2例（0.1%）死亡；下消化道出血37例（2.0%），其中3/4级4例（0.2%），1例（0.1%）死亡；肺出血4例（0.2%），1例（0.1%）死亡；脑出血6例（0.3%），其中3/4级4例（0.2%），1例（0.1%）死亡；指/趾甲下淤血变色33例（1.8%），阴道出血11例（0.6%），均为1/2级。

高血压 高血压是安罗替尼最常见的不良反应，各项研究共报告发生1084例（57.4%）高血压，其中3/4级283例（15.0%）。高血压在服药后2周内出现，为持续性不随连二停一给药波动。

心肌梗死 各项研究共报告发生33例（1.8%）心肌梗死，其中1级31例，2级2例。包括复发性心肌梗死、急性心肌梗死和缺血性心脏病等（不包括心肌梗死的心电图）。

蛋白尿 各项研究共报告发生蛋白尿691例（36.6%），其中3/4级45例（2.4%）。

手足综合征 各项研究共报告发生手足综合征809例（42.9%），其中3/4级84例（4.5%）；手足综合征多在给药2周内出现，表现为手足掌底部皮肤肿胀、剥落、水泡、皲裂、出血或红斑的复合表现，常伴有疼痛。

胃肠道反应 各项研究共报告发生腹泻664例（35.2%），其中3/4级36例（1.9%）；腹痛515例（27.3%），其中3/4级25例（1.3%）；恶心246例（13.0%），其中3/4级2例（0.1%）；呕吐253例（13.4%），其中3/4级7例（0.4%）；腹胀110例（5.8%），其中3/4级3例（0.2%）；肠梗阻27例（1.4%），其中3/4级20例（1.1%）。

口腔口腔肿瘤 各项研究共报告发生口腔黏膜炎220例（11.7%），其中3/4级14例（0.7%）；牙疼240例（12.7%），其中3/4级4例（0.2%）；口腔溃疡72例（3.8%），其中3/4级3例（0.2%）；口腔疼痛33例（1.7%），均为1/2级。

甲状腺功能异常 各项研究共报告发生甲状腺功能减退症388例（20.6%），其中3/4级4例（0.2%），13例（0.7%）因为甲状腺功能减退症而暂停/停止安罗替尼治疗；甲状腺功能亢进症43例（2.3%），均为1/2级，未发生因甲状腺功能亢进症而暂停/停止安罗替尼治疗。血促甲状腺激素升高547例（29.0%），其中3/4级4例（0.2%）。

血脂血症 各项研究共报告高甘油三酯血症711例（37.7%），其中3/4级84例（4.5%）；高胆固醇血症554例（29.3%），其中3/4级9例（0.5%）；低密度脂蛋白升高298例（15.8%），其中3/4级11例（0.6%）。

上市后不良反应报告

安罗替尼批准后的临床使用过程中，除上文提及的不良反 应报告外，还各报告1例急性胰腺炎和心脏毒性。由于这些反 应尚不确定人群的大小，尚不能准确估计其发生率并确定与药物间的明确因果关系。

【禁忌】

对本品任何成份过敏者禁用，中央型肺癌或具有大咯血风险的患者禁用，重度肝肾功能不全患者禁用，妊娠期及哺乳期妇女禁用。

【注意事项】

本品必须在有抗肿瘤药物使用经验医生的指导下服用。

出血 VEGFR抑制剂类药物有可能增加出血风险。接受安罗替尼治疗的患者有出血事件报告，包括严重出血和死亡事件（参见【不良反应】）。

在治疗期间应对患者的出血相关特征和症状进行监测，具有出血风险、凝血功能异常的患者应慎用本品，服用本品期间应严密监测血小板、凝血酶原时间。

对于出现2级出血事件的患者应暂停安罗替尼治疗，如两周内恢复至<2级，则下调一个剂量继续用药。如再次出血，应永久停药。一旦出现3级或以上的出血事件，应永久停药（参见【用法用量】）。

因临床试验排除了存在出血体质迹象或病史、用药前4周内出现≥CTCAE 3级的任何出血事件、存在未愈合创口、溃疡或骨折、因此具有以上风险的患者应在医师指导下使用。

高血压 接受安罗替尼治疗的患者有高血压报告（参见【不良反应】），多在服药后2周内出现，不随间断停药而波动。

开始用药的前6周应每天监测血压。后续用药期间每周监测血压

2~3次，发现高血压或头痛、头晕症状应积极与医生沟通并在医师指导下接受降压药物治疗、暂停盐酸安罗替尼治疗或剂量调整。

当发生3/4级高血压（收缩压≥180mmHg或舒张压≥110mmHg），应暂停用药；如恢复用药后再次出现3/4级高血压，应下调一个剂量后继续用药（参见【用法用量】表1）。如3/4级高血压持续，建议停药。

出现高血压危象的患者应立即停用本品并去心内科就诊。

气胸 接受安罗替尼治疗的患者有气胸报告（参见【不良反应】）。肿瘤患者肺及胸膜下灶灶退缩存在自发性气胸风险，接受安罗替尼治疗后出现突发胸痛或呼吸困难等症 状，须立即就医。确认气胸的患者应于医院行闭式引流术或其它其它手术干预。

腹泻 接受安罗替尼治疗的患者有腹泻报告（参见【不良反应】）。用药期间，注意评估是否有脱水或电解质失衡，必要时考虑静脉补液，使用洛哌丁胺、益生菌和思密达治疗。严重时也可考虑预防性抗生素治疗并加用生长抑素。

对其他发生严重或持续性腹泻、甚至脱水的患者，如果可以排除或鉴别为其原因（肠道菌群紊乱、免疫功能低下、类癌综合征等）导致的腹泻外，可采取包括暂停用药、下调一个剂量直至永久停药措施（参见【用法用量】表1）。

牙龈口腔肿瘤

接受安罗替尼治疗的患者有口腔疼痛、口腔黏膜炎和牙疼的报告（参见【不良反应】）。

针对牙龈口腔肿瘤，应保持口腔清洁、注意控制疼痛，减少多重感染，阻止口腔黏膜炎进一步加重。可推荐使用包括含利多卡因、碳酸氢钠或氟己定等含漱剂或相应的涂剂对症处理，促进愈合。注意均衡营养和水的摄取，个性化膳食，避免热、辛辣食物，禁烟酒，禁用含酒精的含漱剂。必要时可到口腔科就诊。

发生牙龈口腔溃疡时，可采取包括暂停用药、下调一个剂量直至永久停药措施（参见【用法用量】表1）。

手足综合征 接受安罗替尼治疗的患者有手足综合征报告（参见【不良反应】）。多在给药2周内出现，表现为手足掌底部皮肤肿胀、剥落、水泡、皲裂、出血或红斑的复合表现，常伴有疼痛。

2级手足综合征患者应采取对症治疗处理，包括加强皮肤护理，保持皮肤清洁，避免继发感染，避免压力和摩擦；局部使用含尿素和皮质类固醇成分的乳液或润肤剂；发生感染时局部使用抗菌药或抗生素治疗，建议在皮肤专科医师指导下使用。如出现 ≥3级的手足综合征，应下调一个剂量后继续用药（参见【用法用量】表1）。如不良反 应仍持续，应停药。

QTc间期延长 接受安罗替尼治疗的患者有QTc间期延长报告（参见【不良反应】）。QTc间期延长可能导致室性快速性心律失常（如尖端扭转型室性心动过速）或猝死风险增加，治疗期间应每6~8周常规监测心电图。

患有先天性长QTc间期综合征的患者应避免使用本品。患有充血性心力衰竭、电解质异常或使用已知能够延长QTc间期的药物的患者应定期（每3~6周）进行心电图和电解质的监测。连续两次独立心电图检测QTc间期>500ms的患者应暂停用药，直至QTc间期≤480ms或降至基线水平（当基线QTc间期>480ms），应下调一个剂量用药。

对于出现任何级别的QTc间期延长（≥450ms）并伴有下列任何一种情况的患者应永久停用本品：尖端扭转型室性心动过速、多形性室性心动过速、严重心律失常的症状或体征，并及时去心内科就诊。

蛋白尿 接受安罗替尼治疗的患者有蛋白尿报告（参见【不良反应】）。基础肾功能不全患者应在医师指导下慎用安罗替尼并密切监测。建议患者每6~8周检查尿常规，对连续2次尿蛋白≥+++者，须进行24小时尿蛋白测定，根据不良反应级别采取包括暂停用药、剂量调整和永久停药等处理措施（参见【用法用量】表1）。

高血脂血症 接受安罗替尼治疗的患者有高血脂血症报告（参见【不良反应】）。高血脂血症的患者建议调整为低脂饮食。2级或更高级别的高胆固醇血症（≥7.5mmol/L），或2级或更高级别的高甘油三酯血症（≥2.5×正常值上限），应使用羟甲基戊二酰辅酶A（HMG-CoA）还原酶抑制剂等降血脂药物治 疗。

癫痫发作 接受安罗替尼治疗的患者有癫痫发作的报告（参见【不良反应】）。尚不确定本品是否可导致癫痫或增加癫痫风险，既往有癫痫病史的患者应慎用。

可逆性后部白质脑病综合征(RPLS) 可逆性后部白质脑病综合征(RPLS)在VEGFR抑制剂类药物治疗肿瘤中有报道，并且可能致命。RPLS是一种神经障碍，可能伴随着头痛、癫痫、嗜睡、意识模糊、失明和其他视觉和神经功能障碍。可能伴随轻度至重度高血压。已确认的RPLS最佳诊断方法为核磁共振。在安罗替尼研究中心未报告此类事件发生，在实际使用过程中，应密切监测相关的症状和体征，一旦发生RPLS的患者应永久停药。

伤口愈合延缓 在VEGFR抑制剂类药物治 疗肿瘤中有报道出现伤口愈合缓慢。临床研究中接受安罗替尼治疗的患者发现愈合不良的报告（参见【不良反应】）。建议在正进行重大外科手术的患者暂停给药以预防该现象发生。对于重大外科手术何时开始治疗的临床经验有限。因此应根据接受重大外科手术术后患者的康复程度，由临床医师判断是否重新开始给药。

【孕妇及哺乳期妇女用药】

孕妇

尚无妊娠期间妇女服用安罗替尼的研究资料。动物实验表明药物存在生殖毒性包括致畸性，推测安罗替尼可抑制胎 儿血管生成。

育龄期女性在接受本品治疗期间和治疗结束至少6个月内应采取有效的避孕措施。

妊娠期妇女禁用，如在使用过程中发现妊娠，建议停用本品并于妇产科就诊。

哺乳期妇女

尚无哺乳期妇女服用安罗替尼的资料。尚不清楚本品和/或其代谢产物可分泌到人乳汁中。由于许多药物都可分泌到人乳汁中，并且药物对儿童有潜在严重不良反 应，哺乳期妇女禁用盐酸安罗替尼。

【儿童用药】

尚无18岁以下患者应用安罗替尼的安全性和有效性资料。

【老年用药】

ALTERO303研究中，65岁以上的老年患者占19.2%（84/437），65岁以上和65岁及以下患者对比，接受安罗替尼治疗的安全性、有效性无明显差异。不需根据患者的年龄（65岁以上）调整剂量。

【药物相互作用】

本品目前尚未开展正式的药物相互作用研究。

CYP1A2和CYP3A4/5诱导剂及抑制剂对安罗替尼的影响 安罗替尼主要由CYP1A2和CYP3A4/5代谢。

CYP3A4/5诱导剂（利福平、利福布丁、利福喷丁、地塞米松、苯妥英、卡马西平等苯巴比妥等），和CYP1A2诱导剂（安普司特、奥美拉唑、莫雷西咪等）可能加速安罗替尼的代谢，降低安罗替尼的血浆浓度。

CYP3A4/5强抑制剂（酮康唑、伊曲康唑、克拉霉素、伏立康唑、泰利霉素、沙奎那韦、利托拉韦等），和CYP1A2强抑制剂（环丙沙星、依诺沙星和氟伏沙明），可能减慢安罗替尼代谢，增加安罗替尼的血浆浓度。

建议避免与CYP1A2和CYP3A4的抑制剂及诱导剂合用。

安罗替尼对其他药物的影响 安罗替尼对CYP3A4、CYP2B6、CYP2C8、CYP2C9和CYP2C19有中等强度的抑制作用（IC50在1~10μM范围内），对CYP1A2、CYP2B6和CYP3A4无明显的诱导作用。应避免安罗替尼与经这些酶代谢的常治疗范围的药物同时应用，如经CYP3A4代谢的阿芬太尼和麦角胺，经CYP2C9代谢的华法林等。

【药物过量】

尚无针对安罗替尼的解毒药。如怀疑服用过量，则应立即停药并对患者进行相应的对症治疗。

【临床试验】

局部晚期/转移性非小细胞肺癌

在两项随机对照临床试验中评价了安罗替尼单药用于局部晚期/转移性非小细胞肺癌的有效性。

ALTER0303是一项多中心、随机、双盲、安慰剂平行对照的Ⅲ期临床试验，纳入了437例经过至少两种系统化疗后失败（EGFR突变和ALK阳性的患者还需接受过相应的靶向药物治疗后进展）的晚期/转移性非小细胞肺癌患者。主要研究终点为总生存期（OS），次要终点包括无进展生存期（PFS）和客观缓解率（ORR）。患者按2:1随机分为两组：试验组给予安罗替尼12mg，每日一次，连服2周停药1周（n=294）；对照组给予安慰剂（n=143）。

437例受试者中，55.6%为60岁以下；65.2%为男性；20.1%为ECOG评分分，79.3%为1分；5.0%为ⅢB期，94.5%为Ⅳ期；76.9%为腺癌，19.7%为鳞癌或腺鳞癌，3.4%为其它亚型；31.6%的患者具有EGFR突变，1.6%为ALK阳性，96.4%的基因突变阳性患者接受了相应靶向治疗；52.9%接受了两种系统化疗方案治疗，43.0%接受了三种及以上系统化疗方案治疗；41.9%既往接受过放疗。两组的基线性别、年龄、分期、ECOG评分、组织学类型、基因突变状态、既往治疗史具有可比性。安罗替尼组中位治疗时间为6个周期，安慰剂组中位治疗时间为2个周期。

研究在发生了292例生存事件（66.8%）时对主要终点进行了有效性分析。安罗替尼组中位总生存期为9.5月（95%CI为8.1~10.5），安慰剂组为6.4月（95%CI为4.9~8.0），安罗替尼组中位总生存期较安慰剂组延长，风险比（HR）为0.70，95%CI为0.55~0.89，p=0.002，对比安慰剂，安罗替尼降低了30%的死亡风险。接受安罗替尼治疗的患者1年生存率为39.5%，安慰剂组为27.8%。主要有效性数据见表5。

表5 ALTER0303的主要有效性结果（FAS）

指标	安罗替尼组 (n=294)	安慰剂组 (n=143)
OS		
mOS(月,95% CI)	9.5 (8.1~10.5)	6.4 (4.9~8.0)
HR (95% CI)	0.70 (0.55~0.89, p=0.002)	
PFS		
mPFS(月,95% CI)	5.4 (4.4~5.6)	1.4 (1.1~1.5)
HR (95% CI)	0.25 (0.19~0.31, p<0.0001)	
ORR% (CR+PR)	9.2%	-
DCR% (CR+PR+SD)	81.0%	37.1%

注：每月按30.4天计；

FAS：全分析集；mOS：中位总生存期；mPFS：中位无进展生存期；CR：完全缓解；PR：部分缓解；SD：疾病稳定；ORR：客观缓解率；DCR：疾病控制率。

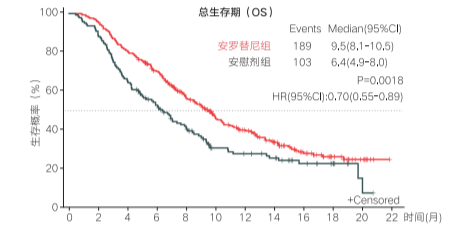


图1 ALTER0303 两组生存期 (OS, 月) 的疗效对比 (FAS集)

基于EGFR基因突变状态的亚组分析
在ALTER0303研究中，31.6%（138/437）的患者为EGFR突变阳性，阳性患者和阴性患者均观察到了OS的获益。在ALTER0302研究中EGFR突变阳性（21例）和阴性或状态不明亚组（96例）也观察到了一致获益趋势，表6列出了ALTER0303试验EGFR突变患者的亚组分析数据。

表6 ALTER0303 研究中EGFR突变亚组的疗效结果

基因状态	组别	例数(n)	mOS(月)	p值	HR (95% CI)
EGFR (-)	安罗替尼	201	8.8	p=0.029	0.73 (0.55~0.97)
	安慰剂	98	6.4		
EGFR (+)	安罗替尼	93	10.6	p=0.024	0.59 (0.37~0.93)
	安慰剂	45	6.2		

注：每月按30.4天计。

在ALTER0303研究中未对EGFR突变阳性患者接受既往靶向药物治疗后进展的患者，检测T790M耐药突变，针对T790M阳性患者的获益尚需进一步研究证实。安罗替尼针对该人群的研究正在进行中。

晚期软组织肉瘤

在两项临床试验中评价了安罗替尼胶囊治疗转移性软组织肉瘤的有效性。

ALTER0203研究是一项多中心、随机双盲、安慰剂对照的确定性临床试验，纳入233例具有可测量病灶、既往至少接受过含环磷类化疗方案治疗后进展或复发（腺泡状软组织肉瘤、透明细胞肉瘤除外）的转移性软组织肉瘤患者。本项研究纳入滑膜肉瘤、平滑肌肉瘤、腺泡状软组织肉瘤、未分化多形性肉瘤/恶性纤维组织细胞瘤、脂肪肉瘤、纤维肉瘤、透明细胞肉瘤、上皮样肉瘤共8个亚型，其中158例患者，服用安罗替尼12mg，连用二周停药一周治疗，对照组75例。

盐酸安罗替尼组有效性结果见表7、表8和图2。

表7 ALTER0203研究有效性结果（FAS集）

指标	研究者评估		独立影像评估	
	安罗替尼 (n=158)	安慰剂 (n=75)	安罗替尼 (n=148)	安慰剂 (n=66)
PFS(月)*				
mPFS(月,95% CI)	6.2 (4.2~8.3)	1.5 (1.4~1.5)	6.2 (5.0~7.3)	1.6 (1.4~2.7)
HR(95% CI)	0.33 (0.23~0.47, p<0.0001)		0.40 (0.27~0.59, p<0.0001)	
ORR% (CR+PR) *	10.1%	1.3%	13.5%	0%
DCR% (CR+PR+SD)*	55.7%	22.7%	52.0%	16.7%
OS(月)*#				
mOS(月,95% CI)	15.2 (12.3~22.9)	12.6 (9.3~27.2)		
HR(95% CI)	0.88 (0.62~1.26, p=0.4972)			

*：每月按30.4天计；&：截止2017年4月30日；#：截止2018年4月30日。

FAS：全分析集；mPFS：中位无进展生存期；CR：完全缓解；PR：部分缓解；SD：疾病稳定；ORR：客观缓解率；DCR：疾病控制率。

表8 ALTER0203研究各病理亚型客观缓解率（%，FAS集）

病理亚型	研究者评估		独立影像评估			
	例数	ORR(%)	例数	ORR(%)		
腺泡状软组织肉瘤	38	23.7	86.8	34	32.4	88.2
滑膜肉瘤	38	7.9	50.0	37	10.8	43.2
平滑肌肉瘤	27	0.0	59.3	24	4.2	58.3
脂肪肉瘤	16	0.0	43.8	14	0.0	42.9
未分化多形性肉瘤	15	0.0	20.0	15	0.0	13.3
纤维肉瘤	13	0.0	46.2	13	7.7	30.8
上皮样肉瘤	7	42.9	42.9	7	42.9	57.1
透明细胞肉瘤	4	25.0	25.0	4	0.0	25.0

ORR：客观缓解率；DCR：疾病控制率。

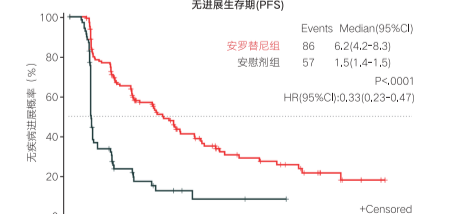


图2 ALTER0203研究无进展生存Kaplan-Meier曲线（PFS, 月）(FAS)

小细胞肺癌

在一项随机对照临床试验中评价了安罗替尼单药治疗小细胞肺癌的有效性。

ALTER1202是一项多中心、随机、双盲、安慰剂平行对照的Ⅱ期临床试验，纳入119例具有可测量病灶、既往至少接受过2种化疗方案

治疗后进展或复发的小细胞肺癌患者，其中安罗替尼组81例。

119例患者中，ECOG评分0分占5.9%，85.7% 1分，8.4% 2分；10.9%为限期病，89.1%为广泛期。其中25.2%的患者基线病灶转移；76.5%患者既往接受了2种系统化疗方案治疗，23.5%接受超过2种，71.4%既往接受过放疗。两组患者的基线均衡可比。安罗替尼组中位治疗时间4.6个周期，安慰剂组1.6个周期。

截止2018年6月30日，安罗替尼组中位无进展生存期4.1月（95% CI: 2.8~4.2），安慰剂组 0.7月（95% CI: 0.7~0.8），肿瘤复发风险（HR）降低80.8%，差异有显著统计学意义（HR=0.192，95%CI: 0.117~0.315，p<0.0001）。

安罗替尼组和安慰剂组的中位总生存期分别为7.3月（95%CI: 6.5~10.5）和4.9月（95%CI:2.6~6.7），死亡风险（HR）降低47.2%，差异有统计学意义（HR=0.528，95%CI为0.304~0.918，p=0.0210）。主要有效性结果见表9、图3。

表9 ALTER1202的主要有效性结果（FAS）

指标	安罗替尼组 (n=81)	安慰剂组 (n=38)
PFS		
mPFS(月, 95% CI)	4.1 (2.79~4.24)	0.7 (0.69~0.82)
HR(95% CI)	0.192 (0.117~0.315, p<0.0001)	
OS		
mOS(月, 95% CI)	7.3 (6.50~10.51)	4.9 (2.56~6.67)
HR(95% CI)	0.528 (0.304~0.918, p=0.0210)	
ORR% (CR+PR)	4.9%	-
DCR% (CR+PR+SD)	71.6%	13.2%

注：每月按30.4天计；

FAS：全分析集；mPFS：中位无进展生存期；mOS：中位总生存期；CR：完全缓解；PR：部分缓解；SD：疾病稳定；ORR：客观缓解率；DCR：疾病控制率。

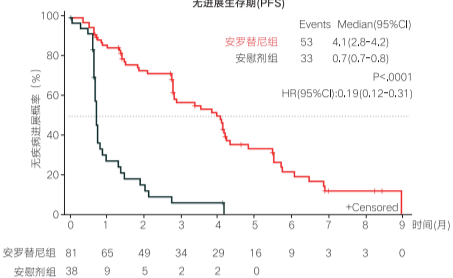


图3 ALTER1202研究无进展生存Kaplan-Meier曲线（PFS, 月）(FAS)

安罗替尼在广泛期小细胞肺癌中的确证性试验正在进行中。

局部晚期/转移性甲状腺癌瘤

在两项临床试验中评价了安罗替尼单药用于局部晚期/转移性甲状腺癌瘤的有效性。

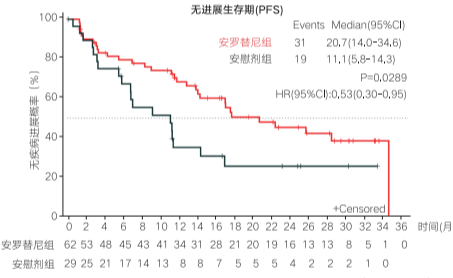
ALTER01031是一项多中心、随机、双盲、安慰剂平行对照的关键临床试验，纳入91例具有可测量病灶、无法手术的局部晚期或转移性甲状腺癌瘤患者，其中安罗替尼组62例。截止2018年9月30日，安罗替尼组中位无进展生存期20.7月（95%CI: 14.03~34.63），安慰剂组11.1月（95%CI: 5.82~14.32），肿瘤复发风险（HR）降低47%，差异有显著统计学意义（HR=0.53，95%CI: 0.30~0.95，p=0.0289）。本试验允许交叉，截止统计日期，两组的总生存期均未获得。主要有效性结果见表10、图4。

表10 ALTER01031的主要有效性结果（FAS）

指标	安罗替尼组 (n=62)	安慰剂组 (n=29)
PFS		
mPFS(月, 95% CI)	20.7(14.03~34.63)	11.1(5.82~14.32)
HR(95% CI)	0.53(0.30~0.95, p=0.0289)	
OS		
mOS(月, 95% CI)	~(28.55,-)	~(18.50,-)
HR(95% CI)	0.92(0.43~1.97, p=0.8258)	
ORR% (CR+PR)	48.4%	3.5%
DCR% (CR+PR+SD)	88.7%	86.2%

注：每月按30.4天计；

FAS：全分析集；mPFS：中位无进展生存期；mOS：中位总生存期；CR：完全缓解；PR：部分缓解；SD：疾病稳定；ORR：客观缓解率；DCR：疾病控制率。



进展性、局部晚期或转移性放射性碘难治性分化型甲状腺癌
在了一项随机对照临床试验中评价了安罗替尼单药治疗局部晚期或转移性放射性碘难治性分化型甲状腺瘤的有效性。试验纳入113例具有可测量病灶、无法手术的放射性碘难治的局部晚期或转移性分化型甲状腺癌患者，其中安罗替尼组76例。

截止2020年1月1日，安罗替尼组中位无进展生存期40.5月（95% CI: 28.29,-），安慰剂组8.4月（95%CI: 5.59~13.80），肿瘤复发风险（HR）降低79%，差异有显著统计学意义（HR=0.21，95%CI: 0.12~0.37，p<0.0001）。本试验允许交叉，不考虑后续24例甲状腺癌患者进展后使用安罗替尼治疗的干扰，安慰剂组中OS为52.8月（95%CI: 24.81,-），试验组OS尚未达到（95%CI: 50.73,-），试验组OS有获益趋势（HR=0.57，95% CI: (0.29~1.12)，p=0.0976），主要有效性结果见表11、图5。

入组前12个月内有影像学进展的共91例，其中安罗替尼组62例；入组前12个月内有影像学进展，同时满足TSH抑制剂治疗下TSH≤0.5mIU/L，和放射性碘难治【定义为（1）病灶不具有碘亲和性：低碘饮食、充分TSH升高（≥30mIU/L）条件下RAI扫描后证实不存在RAI摄取、或（2）RAI累积剂量≥600mCi或22GBq且距离入组至少间隔3个月、或（3）虽然RAI治疗时存在碘-131亲和性，但放射学检查证实RAI治疗后的12个月内出现疾病进展】的有74例，其中安罗替尼组54例。针对以上2类人群进行疗效分析，提示安罗替尼较安慰剂在PFS、OS、ORR与整体人群获益趋势一致，且存在统计学差异，见表12。

表11 ALTER01032的主要有效性结果（FAS）

指标	安罗替尼组 (n=76)	安慰剂组 (n=37)
PFS		
mPFS(月, 95% CI)	40.5(28.29~)	8.4(5.59~13.80)
HR(95% CI)	0.21(0.12~0.37, p<0.0001)	
OS		
mOS(月, 95% CI)	~(50.73,-)	52.8(24.80,-)
HR(95% CI)	0.57(0.29~1.12, p=0.0976)	
ORR% (CR+PR)	59.2%	0.0%
DCR% (CR+PR+SD)	97.4%	78.4%

注：每月按30.4天计；

FAS：全分析集；mPFS：中位无进展生存期；mOS：中位总生存期；CR：完全缓解；PR：部分缓解；SD：疾病稳定；ORR：客观缓解率；DCR：疾病控制率。

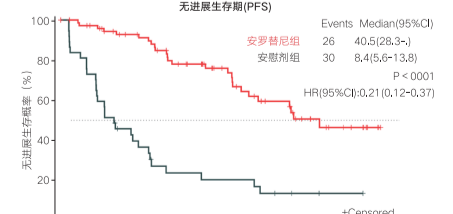


图5 安罗替尼治疗分化型甲状腺癌无进展生存Kaplan-Meier曲线（PFS, 月）(FAS)

表12 ALTER01032的主要有效性结果在特定患者人群的疗效分析（FAS）

指标	入组前 12个月内 有影像学进展		入组前 12个月内有影像学进展, 同时满足 TSH 抑制剂治疗下 TSH ≤ 0.5mIU/L, 和放射学碘难治	
	安罗替尼组	安慰剂组	安罗替尼组	安慰剂组
PFS				
mPFS(月)	~(30.92,-)	8.4(4.1~14.00)	~(35.84,-)	6.3(1.5~14.23)
HR(95% CI)	0.18 (0.10~0.33, p<0.0001)		0.19 (0.10~0.39, p<0.0001)	
OS				
mOS(月)	~(→-)	52.8 (18.76,-)	~(→-)	52.8 (17.97,-)
HR(95% CI)	0.53 (0.24~1.15, p=0.1012)		0.34 (0.14~0.81, p=0.0105)	
ORR% (CR+PR)	61.2%	0%	64.8%	0%

注：每月按30.4天计；

FAS：全分析集；mPFS：中位无进展生存期；mOS：中位总生存期；CR：完全缓解；PR：部分缓解；ORR：客观缓解率。

【药理毒理】

药理学作用

安罗替尼是一种多靶点的受体酪氨酸激酶（RTK）抑制剂。激酶抑制试验结果显示，安罗替尼可抑制VEGFR1（IC₅₀为2.6.9nM）、VEGFR2（IC₅₀为0.2nM）、VEGFR3（IC₅₀为0.7nM）、c-Kit（IC₅₀为14.8nM）、PDGFRβ（IC₅₀为115nM）的激酶活性。

体外试验结果显示，安罗替尼可抑制多种肿瘤细胞株（786-O、A375、A549、Caki-1、U87MG、MDA-MB-231、HT-29、NCI-H526、HMC-1）的增殖，IC₅₀在3.0~12.5μM之间；在HUVECs细胞中可显著抑制VEGFR2的磷酸化水平及下游相关蛋白的磷酸化，在Mo7e细胞中可显著抑制c-Kit的磷酸化水平及下游相关蛋白的磷酸化，在U87MG细胞中可显著抑制PDGFR的磷酸化水平及下游相关蛋白的磷酸化；可显著抑制VEGF-A刺激下的HUVECs的增殖、迁移、小管形成；可抑制大鼠动脉环微血管样结构的形成。

毒理研究

一般毒理：SD大鼠连续26周经口给予安罗替尼0.2、0.8和3.0 mg/kg，停药恢复6周，未见不良反应剂量（NOAEL）为0.8mg/kg，按体表面积计算，约为临床用药剂量（12mg/人）的0.65倍；在3.0 mg/kg 出现明显毒性反应，毒性靶器官为牙齿和肾脏。Beagle犬连续39周经口给予安罗替尼0.02、0.08和0.32mg/kg，停药恢复6周，NOAEL < 0.02mg/kg，按体表面积计算，约为临床用药剂量（12mg/人）的0.05倍，主要毒性反应为小动脉/微动脉动脉硬化及其继发性改变。

遗传毒性：安罗替尼Ames试验、中国仓鼠肺成纤维细胞（CHL）染色体畸变试验以及小鼠骨髓微核试验结果均为阴性。

生殖毒理：生育力和早期胚胎发育毒性试验中，大鼠经口给予安罗替尼0.25、1.0、4.0mg/kg，雄鼠可见双侧附睾体积减小（1/24）、轻微-轻度前列腺腺萎缩（10/24）、轻微~中度精囊腺萎缩（13/24）；雌鼠可见黄体数、着床数减少、妊娠率、受孕率、胎鼠、子宫、卵巢重量或系数降低，子宫腺、妊娠黄体萎缩及黄体囊肿，吸收胎数、着床前/后/丢失失率升高，活胎数降低。该试验NOAEL为1mg/kg（按体表面积计算，约为临床用药剂量12mg/人的0.8倍）。

胚胎-胎仔发育毒性试验中，妊娠大鼠经口给予安罗替尼0.3、0.6和1.8mg/kg，可见活胎胎盘重量减轻，早期吸收胎增加，着床后丢失增加，妊娠子宫重量减轻，胎仔个体发育小，畸形个数及发生畸形胎的窝数明显增加（179/200只、22/22窝），主要畸形表现为水肿、短尾或无尾、卷尾；胎仔脑室扩大的发生率增加；胎仔尾椎、胸骨柄、剑突、掌骨和近端指（趾）骨骨化减少，胎仔第Ⅲ、Ⅳ胸骨、颅骨、腰椎和胸椎发育不全的发生率增加，肋骨畸形的发生率增加。该试验NOAEL < 0.3mg/kg（按体表面积计算，约为临床用药剂量12mg/人的0.25倍）。

妊娠大鼠经口给予安罗替尼0.15、0.3、0.9mg/kg，可见妊娠子宫、胎盘子官、胎盘重量及子宫、卵巢脏重量/系数降低，黄体数、着床数或、妊娠率降低，有吸收胎孕重百分率升高，活胎数降低，吸收胎数、丢失率升高，胎仔发育迟缓（孕骨化程度/骨骨化数/程度降低），外周、内脏及骨骼变异率或畸形率升高。该试验NOAEL < 0.15mg/kg（按体表面积计算，约为临床用药剂量12mg/人的0.25倍）。

围产期生殖毒性试验中，大鼠经口给予安罗替尼0.3、0.6和1.8mg/kg，可见亲代母鼠死亡，吸收胎数、死胎数、有死胎孕鼠百分率升高，体重及摄食量、妊娠率降低；子代大鼠出生存活率、哺育成活率、体重降低。亲代母鼠及F1代大鼠的NOAEL为0.6mg/kg（按体表面积计算，约为临床用药剂量12mg/人的0.5倍）。安罗替尼可分泌进入乳汁，其在乳汁中的浓度为约为血药浓度的30~50%。

致癌性：安罗替尼尚未进行致癌性研究。

【药代动力学】

吸收

12例健康受试者空腹口服安罗替尼胶囊5mg，安罗替尼血浆浓度平均达峰时间为9.3小时，体内消除较慢，平均消除半衰期为11.3小时。高脂饮食可降低盐酸安罗替尼胶囊的口服生物利用度，与高脂食物同时服用时安罗替尼的体内暴露量约为空腹给药的80%。低脂饮食对本品的生物利用度影响未知。

19名实体瘤患者中单次空腹口服10、12及16mg安罗替尼胶囊后，原形药物血浆浓度平均达峰时间约为6~11h；平均消除半衰期为95~116h；在10~16mg剂量范围内，安罗替尼的体内暴露水平与给药剂量呈正相关，但线性关系不确定。未见明显性别差异。15名实体瘤患者采用12mg剂量每天用药1次，连续用药2周停药1周为一个给药周期进行给药后，受试者体内原形药物的血浆药物浓度在连续给药第14天后达到峰值。在第一个周期14天给药后安罗替尼血药浓度达到21.1~121 ng/mL，停药一周后安罗替尼血药浓度下降至5.05~28.5 ng/mL；第二个周期14天给药后安罗替尼血药浓度达到22.1~101ng/mL。经过2个周期用药后，第二周期与第一周期原形药物的血浆药物浓度未见明显变化。

分布

晚期肿瘤受试者单次空腹口服12mg和16mg盐酸安罗替尼胶囊后，平均表观分布容积为2061~3312L。用平衡透析法（体外）测得安罗替尼人血浆蛋白结合率为93%，在300~1000mL范围内无浓度依赖。

代谢

安罗替尼主要由CYP1A2和CYP3A4/5代谢，其次经CYP2B6、CYP2C8、CYP2C9、CYP2C19和CYP2D6代谢；安罗替尼不是P-糖蛋白的底物。

排泄