Science for a healthier world
健康科技
温暖更多生命

福可维 正大天晴药业集团
CHIATAI TIANQING PHARMACEUTICAL GROUP

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
修改日期：2023年11月28日
修改日期：2024年04月29日
修改日期：2024年05月08日
修改日期：2024年11月22日
修改日期：2025年05月13日
修改日期：2025年06月24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】

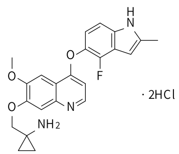
通用名称：盐酸安罗替尼胶囊
商品名称：福可维
英文名称：Anlotinib Hydrochloride Capsules
汉语拼音：Yansuan Anluotini Jiaonang

【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-吲哚-5-基）氧基-6-甲氧基喹啉-7-基]氧基]甲基]环丙胺二盐酸盐

化学结构式：



分子式：$C_{23}H_{22}FN_3O_3$·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】

非小细胞肺癌

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。

小细胞肺癌

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。

本品联合贝莫苏拜单抗注射液、卡铂和依托泊苷用于广泛期小细胞肺癌（ES-SCLC）患者的一线治疗。

软组织肉瘤

单药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。

本品联合注射用盐酸表柔比星用于局部晚期或转移性软组织肉瘤患者的一线治疗。

甲状腺癌

甲状腺髓样癌

用于具有临床症状或明确疾病进展的、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IIB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证性试验证实本品在该人群的临床获益。（见【临床试验】）

分化型甲状腺癌

用于进展性、局部晚期或转移性放射性碘难治性分化型甲状腺癌患者。

子宫内膜癌

本品联合贝莫苏拜单抗注射液，用于既往系统性抗肿瘤治疗后失败且不适合进行根治性手术治疗或根治性放疗的非微卫星高度不稳定（非MSI-H）或非错配修复基因缺陷（非dMMR）的复发性或转移性子宫内膜癌。

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。本适应症的完全批准将取决于正在开展的确证性随机对照临床试验能否证实贝莫苏拜单抗联合安罗替尼胶囊治疗临床获益。

肾细胞癌

本品联合贝莫苏拜单抗用于晚期肾细胞癌的一线治疗。

【规格】

按$C_{23}H_{22}FN_3O_3$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。

本品联合贝莫苏拜单抗时，贝莫苏拜单抗的用法用量及剂量调整方案参见其说明书。

本品联合表柔比星时，表柔比星用推荐剂量90mg/m^2，21天为一治疗周期，最多6个周期。表柔比星的剂量调整按照初始剂量的80%（72mg/m^2）、60%（54mg/m^2）依次下调，需根据患者耐受性和临床评估实施。

（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。本品所致的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。当发生出血的不良反应时则参照表2进行剂量调整。

表1 根据不良反应级别的剂量调整总原则

不良反应级别（NCI CTC AE4.0）	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。

NCI CTC AE4.0：美国国家癌症研究所常见药物毒性反应分级标准4.0版。

后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
2级	暂停用药，并采取积极对症治疗处理；2周内能恢复至<2级时，下调一个剂量继续用药
≥3级	永久停药，并采取紧急医学干预处理。

*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36项临床试验总计2973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、甲状腺髓样癌、分化型甲状腺癌、子宫内膜癌、肾细胞癌等实体瘤患者。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、虚弱、掌跖红肿综合征、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、高胆固醇血症、甲状腺功能减退症等。

上述研究中，接受至少1次安罗替尼胶囊治疗的共有2973例患者，其中1888例接受安罗替尼单药治疗，950例患者接受安罗替尼联合PD-1/PD-L1抑制剂（或联合PD-1/PD-L1抑制剂和化疗）治疗，135例患者接受安罗替尼联合化疗治疗。

不良反应汇总表

表3汇总了这36项安罗替尼临床试验观察的不良反应发生情况，并按照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%）。在每个发生频率分组内，不良反应按发生率从高到低依次排列。

表3 使用安罗替尼患者的不良反应发生情况

	单药治疗（N=1888）	**联合PD-1/PD-L1抑制剂（或联合PD-1/PD-L1抑制剂和化疗）（N=950）**	**联合化疗（N=135）**
全身性疾病及给药部位各种反应			
十分常见	虚弱、胸部不适[a]	虚弱、发热	虚弱、发热
常见	发热、疼痛[b]、流感样疾病、水肿[c]	胸部不适[a]、水肿[c]、疼痛[b]、流感样疾病	胸部不适[a]、水肿[c]、疼痛[b]流感样疾病
偶见	非心源性胸痛、寒颤、步态障碍	体重增加、超敏反应、寒颤	
罕见		疲劳、非心源性胸痛	
血管与淋巴管类疾病			
十分常见	高血压[d]、出血[e]	高血压[d]、出血[e]	高血压[d]、出血[e]
常见		静脉血栓形成[f]、栓塞[g]	静脉血栓形成[f]、静脉炎
偶见	静脉血栓形成[f]、低血压、栓塞[g]、潮红	静脉炎、低血压、动脉炎	
罕见	低血容量性休克、浅表性血栓性静脉炎		
胃肠系统疾病			
十分常见	腹泻、腹痛[h]、呕吐、恶心、牙疼、口腔黏膜炎[i]	腹泻、口腔疼痛[j]、恶心、腹痛[h]、口腔黏膜炎[i]、呕吐、便秘	恶心、呕吐、便秘、腹泻、口腔黏膜炎[i]、口腔疼痛[j]腹痛[h]
常见	腹胀、口腔疼痛[j]	腹部不适[k]、肠胃气胀、胃食管反流病、口干、胃肠炎[n]、胃肠疾病[l]、肠梗阻、吞咽困难	胃肠疾病[l]、腹部不适[k]、口干
偶见	腹部不适[k]、便秘、口干、胃肠疾病[l]、肠梗阻、肠胃气胀、口腔感觉减退、舌痛、呃逆	呃逆、食管不适[m]、口腔感觉减退、功能性胃肠紊乱、嗳气	肠胃气胀、胃食管反流病、胃肠炎[n]、吞咽困难、功能性胃肠紊乱、呃逆
罕见	口肿胀、口腔不适、舌部红斑、齿龈肿胀		
皮肤及皮下组织类疾病			
十分常见	掌跖红肿综合征	掌跖红肿综合征、皮疹[o]	脱发、掌跖红肿综合征
常见	皮疹[o]、脱发、瘙痒症、皮肤反应[p]、指甲变色	脱发、瘙痒、皮肤反应[p]、皮炎[q]	皮疹[o]、瘙痒
偶见	多汗、皮炎[q]、红斑[r]、盗汗	皮肤色素沉着过度、盗汗、红斑[r]、多汗、掌跖角化病、瘀斑、皮肤色素减退、皮肤血管炎	盗汗
罕见	水疱、紫癜		
肾脏及泌尿系统疾病			
十分常见	蛋白尿[s]	蛋白尿[s]、血肌酐升高	蛋白尿[s]
常见	血肌酐升高	肾损伤[t]	血肌酐升高、尿频、尿潴留
偶见	尿频、排尿困难、尿潴留、少尿、肾损伤[t]、色素尿	肾小球滤过率降低、尿频、肾积水、排尿困难、尿潴留、输尿管扩张、少尿、尿急	肾损伤[t]、肾积水
代谢及营养类疾病			
十分常见	高甘油三酯血症[u]、食欲下降、高胆固醇血症、体重降低、高血糖症、低钠血症、低白蛋白血症	高甘油三酯血症[u]、高胆固醇血症、体重降低、低白蛋白血症、食欲减退、高尿酸血症、低钠血症、高血糖症、低钾血症	高甘油三酯血症[u]、高胆固醇血症、高血糖症、食欲减退、高尿酸血症、低白蛋白血症、体重降低、低钠血症
常见	低钾血症、低钙血症、低磷血症、高尿酸血症、低氯血症、低镁血症、高钾血症、食欲减退、体重增加、高白蛋白血症、高钙血症	低氯血症、低钙血症、低磷血症、体重增加、低镁血症、高钾血症、高钙血症、高镁血症、高磷血症、低血糖、电解质失衡	低钾血症、低钙血症、高钾血症、高钙血症、低镁血症、低磷血症
偶见	低血糖、高镁血症、高磷血症、高钠血症、高氯血症、低尿酸血症	高钾血症、低血糖、高镁血症	高磷血症、高氯血症
呼吸系统、胸及纵隔疾病			
十分常见	发声困难、咳嗽[v]	咳嗽[v]、发声困难	
常见	呼吸困难[w]、咳痰、气胸、肺部炎症[x]、胸腔积液	呼吸困难[w]、肺部炎症[x]	咳嗽[v]、发声困难、呼吸困难[w]、喉部疼痛、肺部炎症[x]气胸
偶见	喉部不适	流涕、胸腔积液、气胸、鼻塞、喉部不适、咽干、咽部肿胀	流涕、喉部不适
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	白细胞计数降低、血小板计数降低、中性粒细胞计数降低、贫血、淋巴细胞计数降低	白细胞计数降低、中性粒细胞计数降低、血小板计数降低、贫血、淋巴细胞计数降低、血小板计数升高、白细胞计数升高
常见	淋巴细胞计数降低、白细胞计数升高、中性粒细胞计数升高、红细胞计数下降、红细胞计数升高	白细胞计数升高、中性粒细胞计数升高、血小板计数升高	中性粒细胞计数升高、红细胞计数下降、嗜酸粒细胞计数降低、单核细胞计数升高
偶见	淋巴结炎	红细胞计数下降、发热性中性粒细胞减少症	发热性中性粒细胞减少症、嗜碱性粒细胞计数升高
各种肌肉骨骼及结缔组织疾病			
十分常见	骨骼肌肉疼痛[y]		
常见	关节痛	骨骼肌肉疼痛[y]、关节炎	骨骼肌肉疼痛[y]
偶见	肌无力、肌痉挛	肌痉挛、关节周围炎、肌炎、肌肉骨骼不适	肌肉骨骼不适
心脏器官疾病			
十分常见	心电图QT间期延长、窦性心动过速	心电图QT间期延长、窦性心动过速	窦性心动过速
常见	心律失常[z]、心悸、心肌缺血[aa]	心律失常[z]、心肌缺血[aa]、心悸、心脏疾病[bb]	心律失常[z]、肌钙蛋白升高、心肌损伤、心悸
偶见	右束支阻滞、心脏疾病[bb]、左束支阻滞、房室阻滞	心力衰竭、心肌炎、心绞痛	心脏疾病[bb]、心绞痛
内分泌系统疾病			
十分常见	血促甲状腺激素升高、甲状腺功能减退症	甲状腺功能减退症、血促甲状腺激素升高、甲状腺功能亢进症	血促甲状腺激素升高、甲状腺功能减退症
常见	甲状腺功能亢进症	血促皮质激素升高、血促甲状腺激素降低、甲状腺疾病、肾上腺功能不全	甲状腺功能亢进症、甲状腺疾病
偶见		甲状腺炎、肾上腺皮质功能不全、肾上腺皮质功能亢进、垂体功能减退症	
感染及侵染类疾病			
十分常见	上呼吸道感染[cc]	尿路感染、上呼吸道感染[cc]	尿路感染
常见	尿路感染、肺部感染	感染性肺炎	
偶见	牙周炎、皮肤感染、甲沟炎、结膜炎、毛囊炎	阴道感染、牙周炎、毛囊炎、结膜炎、甲沟炎	
精神病类			
常见	失眠、焦虑	失眠、倦怠	失眠
偶见	意识模糊状态、抑郁、烦躁不安	焦虑、抑郁、烦躁不安、器质性脑综合征、遗尿	意识模糊状态
各类神经系统疾病			
常见	头痛、头晕、感觉减退	头痛、头晕、感觉减退、大脑梗死	头晕、头痛、感觉减退
偶见	记忆受损、嗜睡、大脑梗死、偏头痛、味觉障碍、晕厥、意识水平下降[dd]、癫痫、神经痛、血管性脑病	嗜睡、味觉障碍、味觉减退、大脑缺血、晕厥、震颤、周围神经病、意识水平下降[dd]、癫痫、偏头痛、运动功能障碍、血管性脑病、言语障碍、记忆受损	味觉减退、外周感觉神经病、头部不适
罕见	头部不适、神经炎、脑血管意外		
眼器官疾病			
常见		视物模糊	
偶见	视物模糊、眼痛、干眼、眼睛不适	眼痛、干眼、玻璃体飞蚊症、眼睛不适、虹膜炎、黄斑病变	视物模糊、眼痛
肝胆系统疾病			
十分常见	天门冬氨酸氨基转移酶升高、血胆红素升高[ee]、γ-谷氨酰转移酶升高、丙氨酸氨基转移酶升高、血碱性磷酸酶升高	丙氨酸氨基转移酶升高、天门冬氨酸氨基转移酶升高、γ-谷氨酰转移酶升高、血胆红素升高[ee]、血碱性磷酸酶升高	丙氨酸氨基转移酶升高、天门冬氨酸氨基转移酶升高、血胆红素升高[ee]、血碱性磷酸酶升高、γ-谷氨酰转移酶升高
常见		肝衰竭、肝功能异常	肝功能异常
偶见	肝痛、胆囊炎、黄疸、肝损伤、肝脂肪变性、胆绞痛	胆囊炎、肝脂肪变性、胆石症、胆汁淤积、胆绞痛、黄疸	肝脂肪变性、胆汁淤积
罕见	肝周不适		
耳及迷路类疾病			
常见	耳鸣、眩晕	耳鸣、眩晕	
偶见	耳痛、听觉减退、耳部不适	耳痛、听觉减退、咽鼓管功能障碍	耳鸣
生殖系统及乳腺疾病			
常见	月经不调		
偶见	潮热、男性乳腺发育	盆腔积液、月经不调、男性乳腺发育	
各类检查			
十分常见	低密度脂蛋白升高	血乳酸脱氢酶升高、淀粉酶升高	血乳酸脱氢酶升高
常见	脂肪酶升高、淀粉酶升高、血乳酸脱氢酶升高、尿白细胞阳性、纤维蛋白D-二聚体升高、血纤维蛋白原升高、活化部分凝血活酶时间延长、尿胆红素升高	低密度脂蛋白升高、脂肪酶升高、纤维蛋白D-二聚体升高、血肌酸磷酸激酶升高、尿白细胞阳性、尿糖检出	低密度脂蛋白升高、纤维蛋白D-二聚体升高、血纤维蛋白原升高、尿白细胞阳性、α-羟丁酸脱氢酶升高、C反应蛋白升高、脑利尿钠肽升高、尿胆红素升高、高密度脂蛋白降低
偶见		尿胆红素升高、高密度脂蛋白降低、血肌红蛋白升高、凝血酶原时间延长、活化部分凝血活酶时间延长、国际标准化比率降低、纤维蛋白降解物升高、脂蛋白升高	活化部分凝血活酶时间延长、高密度脂蛋白升高、尿糖检出、血肌红蛋白升高、凝血酶原时间延长、降钙素原增高、脂蛋白升高、血肌酸磷酸激酶降低

注：

a胸部不适（胸部不适、胸痛）

b疼痛（疼痛、皮肤疼痛、面痛、唾液腺疼痛、疤痕疼痛、切口位置疼痛、腋痛、耳痛、尿道疼痛、尿路疼痛、肾疼痛、操作性疼痛、乳房疼痛、乳头疼痛、前列腺疼痛、生殖器疼痛、会阴疼痛、外阴阴道疼痛、盆腔疼痛、睾丸疼痛、阴囊疼痛、眶周疼痛、眼睑疼痛）

c水肿（水肿、外周水肿、全身性水肿、局部水肿、面部水肿、眼眶周围水肿、眼睑水肿、喉水肿、阴道水肿、阴茎水肿、睾丸水肿、骨髓水肿）

d高血压（高血压、血压升高、高血压危象）

e出血（出血、胃肠出血、咯血、鼻衄、呼吸道出血、喉部出血、尿潜血阳性、血尿症、尿红细胞阳性、巩膜出血、玻璃体出血、阴道出血、基底神经节出血、大脑出血、颅内出血、输液部位出血、甲床出血、皮下出血、肿瘤出血、伤口出血、子宫出血、结膜出血、肺出血、视网膜出血；其中胃肠出血包括：胃肠出血、上消化道出血、下消化道出血、潜血阳性、胃溃疡出血、口腔出血、牙龈出血、小肠出血、痔疮出血、肛门出血、胃出血、嘴唇出血、咽部出血）

f静脉血栓形成（静脉血栓形成、四肢静脉血栓形成、浅表静脉血栓形成、深静脉血栓形成、盆腔静脉血栓形成、腋静脉血栓形成、腔静脉血栓形成、血栓形成、锁骨下静脉血栓形成、颈静脉血栓形成、门静脉血栓形成）

g栓塞（栓塞、肺栓塞、动脉栓塞、视网膜动脉栓塞、大脑动脉栓塞）

h腹痛（腹痛、上腹痛、下腹痛）

i口腔黏膜炎（口腔黏膜炎、口腔溃疡、舌炎、萎缩性舌炎、唇炎、唇角炎）

j口腔疼痛（口腔疼痛、牙龈疼痛、牙疼、牙龈肿胀、非感染性龈炎、牙周病、嘴唇疼痛、口咽疼痛）

k腹部不适（腹部不适、腹胀）

l胃肠疾病（胃肠疾病、消化不良）

m食管不适（食管溃疡、食管炎、食管疾病、食管静脉曲张）

n胃肠炎（胃肠炎、肠炎、十二指肠炎、直肠炎、结肠炎、小肠结肠炎、排便频率增加、排便习惯改变）

o皮疹（皮疹、瘙痒性皮疹、外阴阴道皮疹、荨麻疹、药疹、丘疹、丘疹性荨麻疹、乏脂性湿疹、斑丘疹、湿疹、丘疹样皮疹、全身皮疹、斑状皮疹）

p皮肤反应（皮肤反应、皮肤毒性、皮肤溃疡、皮肤病变、皮肤皲裂、皮肤剥脱、皮肤裂、皮肤肿胀、皮肤发热、类天疱疮）

q皮炎（皮炎、痤疮样皮炎、过敏性皮炎、大疱性皮炎、疱疹样皮炎、银屑病型皮炎、脓疱性银屑病）

r红斑（红斑、多形性红斑、环型红斑、全身性红斑）

s蛋白尿（蛋白尿、微量白蛋白尿、尿蛋白检出、尿白蛋白检出、血红蛋白尿）

t肾损伤（肾前性肾衰、肾功能损害、肾衰）

u高甘油三酯血症（高甘油三酯血症、血甘油三酯升高）

v咳嗽（咳嗽、排痰性咳嗽、上气道咳嗽综合征）

w呼吸困难（呼吸困难、呼吸急促、呼吸衰竭）

x肺部炎症（肺部炎症、间质性肺疾病）

y骨骼肌肉疼痛（骨骼肌肉疼痛、尾骨疼痛、肢体疼痛、胸部肌肉骨骼疼痛、脊柱疼痛、腰肋疼痛、腹股沟疼痛、颈痛、颞颌疼痛和功能障碍综合症、骶部疼痛）

z心律失常（心律失常、室上性期外收缩、室性心律失常、窦性心律失常、结性心律、室性期外收缩、期外收缩、一度房室传导阻滞、完全性房室传导阻滞、心律不齐、房颤）

aa心肌缺血（心肌缺血、心肌梗死、急性心肌梗死、急性冠脉综合征）

bb心脏疾病（心脏疾病、射血分数降低、心包积液、心瓣膜疾病、心功能失调、左心房肥大、右心房肥大、右心房压力增高）

cc上呼吸道感染（上呼吸道感染、上呼吸道细菌感染、病毒性上呼吸道感染、咽喉炎、咽炎、喉炎、鼻窦炎、鼻咽炎、鼻炎）

dd意识水平下降（意识水平下降、低血糖昏迷）

ee血胆红素升高（血胆红素升高、高胆红素血症）

特定不良反应描述

基于使用安罗替尼的2973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。

单药研究共报告了671例（35.5%）出血（包括胃肠出血、咯血、鼻衄、血尿症、阴道出血、大脑出血、甲床出血、皮下出血、肿瘤出血、伤口出血等），其中≥3级42例（2.2%）。35例（1.9%）因出血导致剂量暂停，12例（0.6%）因出血导致剂量下调，36例（1.9%）因出血导致终止治疗。

联合PD-1/PD-L1抑制剂研究共报告了411例（43.2%）出血，其中≥3级10例（1.0%）。31例（3.3%）因出血导致剂量暂停，16例（1.7%）因出血导致剂量下调，7例（0.7%）因出血导致终止治疗；首次服药至首次发生出血的中位时间为43.0天，中位持续时间为22.0天。

联合化疗研究共报告了52例（38.5%）出血，其中≥3级1例（0.7%）。2例（1.5%）因出血导致剂量暂停，4例（3.0%）因出血导致剂量下调，1例（0.7%）因出血导致终止治疗；首次服药至首次发生出血的中位时间为83.5天，中位持续时间为23.0天。

高血压 高血压是安罗替尼最常见的不良反应。

单药研究共报告发生1083例（57.4%）高血压，其中≥3级283例（15.0%）。17例（0.9%）因高血压导致剂量暂停，35例（1.9%）因高血压导致剂量下调，9例（0.5%）因高血压导致终止治疗。

联合PD-1/PD-L1抑制剂研究共报告发生490例（51.6%）高血压，其中≥3级209例（22.0%）。35例（3.7%）因高血压导致剂量暂停，46例（4.8%）因高血压导致剂量下调，3例（0.3%）因高血压导致终止治疗；首次服药至首次发生高血压的中位时间为8.0天，中位持续时间为14.0天。

联合化疗研究共报告了42例（31.1%）高血压，其中≥3级16例（11.9%）。2例（1.5%）因高血压导致剂量暂停，5例（3.7%）因高血压导致剂量下调，未有患者因高血压而终止治疗；首次服药至首次发生高血压的中位时间为13.0天，中位持续时间为23.0天。

心肌缺血

单药研究共报告发生45例（2.4%）心肌缺血，其中≥3级6例（0.3%）。3例（0.2%）因心肌缺血导致剂量暂停，未有患者因心肌缺血而剂量下调，5例（0.3%）因心肌缺血导致终止治疗。

联合PD-1/PD-L1抑制剂研究报告发生44例（4.6%）心肌缺血，其中≥3级13例（1.4%）。9例（1.0%）因心肌缺血导致剂量暂停，3例（0.3%）因心肌缺血导致剂量下调，5例（0.5%）因心肌缺血导致终止治疗；首次服药至首次发生心肌缺血的中位时间为105.0天，中位持续时间为24.5天。

联合化疗研究仅报告1例（0.7%）心肌缺血，首次给药后34.0天发生。未发生≥3级心肌缺血、严重不良反应。

蛋白尿

单药研究共报告发生蛋白尿692例（36.7%），其中≥3级45例（2.4%）。37例（2.0%）因蛋白尿导致剂量暂停，27例（1.4%）因蛋白尿导致剂量下调，17例（0.9%）因蛋白尿导致终止治疗。

联合PD-1/PD-L1抑制剂研究报告发生370例（39.0%）蛋白尿，其中≥3级29例（3.1%）。38例（4.0%）因蛋白尿导致剂量暂停，23例（2.4%）因蛋白尿导致剂量下调，5例（0.5%）因蛋白尿导致终止治疗；首次服药至首次发生蛋白尿的中位时间为68.0天，中位持续时间为22.0天。

联合化疗研究报告发生36例（26.7%）蛋白尿，其中≥3级1例（0.7%）。1例（0.7%）因蛋白尿导致剂量暂停，1例（0.7%）因蛋白尿导致剂量下调；首次服药至首次发生蛋白尿的中位时间为43.5天，中位持续时间为22.0天。

掌跖红肿综合征

单药研究共报告发生掌跖红肿综合征809例（42.9%），其中≥3级84例（4.5%）。27例（1.4%）因掌跖红肿综合征导致剂量暂停，64例（3.4%）因掌跖红肿综合征导致剂量下调，3例（0.2%）因掌跖红肿综合征导致终止治疗。

联合PD-1/PD-L1抑制剂研究报告发生286例（30.1%）掌跖红肿综合征，其中≥3级53例（5.6%）。24例（2.5%）因掌跖红肿综合征导致剂量暂停，59例（6.2%）因掌跖红肿综合征导致剂量下调，1例（0.1%）因掌跖红肿综合征导致终止治疗；首次服药至首次发生掌跖红肿综合征的中位时间为50.5天，中位持续时间为38.0天。

联合化疗研究报告发生25例（18.5%）掌跖红肿综合征，其中≥3级8例（5.9%）。1例（0.7%）因掌跖红肿综合征导致剂量暂停，8例（5.9%）因掌跖红肿综合征导致剂量下调，未有患者因掌跖红肿综合征而终止治疗；首次服药至首次发生掌跖红肿综合征的中位时间为67.0天，中位持续时间为58.0天。

胃肠道反应

单药研究共报告发生胃肠道反应（包括腹泻、腹痛、恶心、呕吐、肠梗阻）1044例（55.3%），其中≥3级84例（4.5%）。54例（2.9%）因胃肠道反应导致剂量暂停，29例（1.5%）因胃肠道反应导致剂量下调，26例（1.4%）因胃肠道反应导致终止治疗。

联合PD-1/PD-L1抑制剂研究报告发生胃肠道反应444例（46.7%），其中≥3级37例（3.9%）。37例（3.9%）因胃肠道反应导致剂量暂停，16例（1.7%）因胃肠道反应导致剂量下调，5例（0.5%）因胃肠道反应导致终止治疗；首次服药至首次发生胃肠道反应的中位时间为40.5天，中位持续时间为5.0天。

联合化疗研究报告发生胃肠道反应67例（49.6%），其中≥3级1例（0.7%）。3例（2.2%）因胃肠道反应导致剂量暂停，1例（0.7%）因胃肠道反应导致剂量下调，未有患者因胃肠道反应终止治疗；首次服药至首次发生胃肠道反应的中位时间为4.0天，中位持续时间为5.0天。

口腔黏膜炎

单药研究共报告发生口腔黏膜炎290例（15.4%），其中≥3级17例（0.9%）。10例（0.5%）因口腔黏膜炎导致剂量暂停，10例（0.5%）因口腔黏膜炎导致剂量下调，1例（0.1%）因口腔黏膜炎导致终止治疗。

联合PD-1/PD-L1抑制剂研究共报告发生122例（12.8%）口腔黏膜炎，其中≥3级9例（1.0%）。7例（0.7%）因口腔黏膜炎导致剂量暂停，5例（0.5%）因口腔黏膜炎导致剂量下调，未有患者因口腔黏膜炎而终止治疗；首次服药至首次发生口腔黏膜炎的中位时间为65.5天，中位持续时间为17.5天。

联合化疗研究报告发生口腔黏膜炎20例（14.8%），其中≥3级4例（3.0%）。2例（1.5%）因口腔黏膜炎导致剂量暂停，3例（2.2%）因口腔黏膜炎导致剂量下调；首次服药至首次发生口腔黏膜炎的中位时间为26.5天，中位持续时间为21.5天。

甲状腺功能异常

单药研究共报告发生甲状腺功能减退症388例（20.6%），其中≥3级4例（0.2%）。8例（0.4%）因为甲状腺功能减退症导致剂量暂停，4例（0.2%）因甲状腺功能减退症导致剂量下调，5例（0.3%）因甲状腺功能减退症导致终止治疗。甲状腺功能亢进症42例（2.2%），均为1/2级。血促甲状腺激素升高547例（29.0%），其中≥3级4例（0.2%），2例（0.1%）因血促甲状腺激素升高导致剂量暂停，3例（0.2%）因血促甲状腺激素升高导致剂量下调，5例（0.3%）因血促甲状腺激素升高导致终止治疗。

联合PD-1/PD-L1抑制剂研究共报告发生甲状腺功能减退症391例（41.2%），其中≥3级2例（0.2%）。11例（1.2%）因为甲状腺功能减退症导致剂量暂停，5例（0.5%）因为甲状腺功能减退症导致剂量下调，未有患者因甲状腺功能减退症而终止治疗；甲状腺功能减退症中位发生时间为86.0天，中位持续时间43.5天。甲状腺功能亢进症159例（16.7%），均为1/2级。5例（0.5%）因为甲状腺功能亢进症导致剂量暂停，未有患者因甲状腺功能亢进症而剂量下调或终止治疗；甲状腺功能亢进症中位发生时间为64.0天，中位持续时间43.0天。血促甲状腺激素升高235例（24.7%），其中≥3级1例（0.1%）。3例（0.3%）因为血促甲状腺激素升高导致剂量暂停，1例（0.1%）患者因血促甲状腺激素升高导致剂量下调，1例（0.1%）患者因血促甲状腺激素升高导致终止治疗；血促甲状腺激素升高中位发生时间为63.0天，中位持续时间48.0天。

联合化疗研究报告发生甲状腺功能减退症25例（18.5%），均为1/2级。甲状腺功能减退症中位发生时间为89.0天，中位持续时间74.5天。甲状腺功能亢进症2例（1.5%），均为1/2级。甲状腺功能亢进症中位发生时间为193.5天，中位持续时间45.0天。血促甲状腺激素升高43例（31.9%），均为1/2级。血促甲状腺激素升高中位发生时间为56.0天，中位持续时间85.0天。未有患者因上述不良反应而剂量暂停、剂量下调或终止治疗。

高脂血症

单药研究共报告711例（37.7%）高甘油三酯血症，其中≥3级84例（4.5%）。9例（0.5%）因高甘油三酯血症导致剂量暂停，5例（0.3%）因高甘油三酯血症导致剂量下调，5例（0.3%）因高甘油三酯血症导致终止治疗。共报告554例（29.3%）高胆固醇血症，其中≥3级9例（0.5%）。3例（0.2%）因高胆固醇血症导致剂量暂停，1例（0.1%）因高胆固醇血症导致剂量下调，4例（0.2%）因高胆固醇血症导致终止治疗。

联合PD-1/PD-L1抑制剂研究共报告380例（40.0%）高甘油三酯血症，其中≥3级62例（6.5%）。18例（1.9%）因高甘油三酯血症导致剂量暂停，6例（0.6%）因高甘油三酯血症导致剂量下调，未有患者因高甘油三酯血症而终止治疗；首次服药至首次发生高甘油三酯血症的中位时间为30.0天，中位持续时间为22.0天。共报告310例（32.6%）高胆固醇血症，其中≥3级11例（1.2%）。4例（0.4%）因高胆固醇血症导致剂量暂停，2例（0.2%）因高胆固醇血症导致剂量下调，未有患者因高胆固醇血症而终止治疗；首次服药至首次发生高胆固醇血症的中位时间为63.0天，中位持续时间为29.0天。

联合化疗研究报告发生46例（34.1%）高甘油三酯血症，其中≥3级6例（4.4%）。1例（0.7%）因高甘油三酯血症导致剂量暂停，未有患者因高甘油三酯血症而剂量下调或终止治疗；首次服药至首次发生高甘油三酯血症的中位时间为21.0天，中位持续时间为14.0天。共报告35例（25.9%）高胆固醇血症，均为1/2级。未有患者因高胆固醇血症而剂量暂停、剂量下调或终止治疗；首次服药至首次发生高胆固醇血症的中位时间为42.0天，中位持续时间为16.5天。

肝脏毒性

单药研究共报告发生698例（37.0%）肝脏毒性（包括转氨酶升高、血胆红素升高），其中≥3级47例（2.5%）。47例（2.5%）因肝脏毒性导致剂量暂停，12例（0.6%）因肝脏毒性导致剂量下调，23例（1.2%）因肝脏毒性导致终止治疗。

联合PD-1/PD-L1抑制剂研究共报告发生445例（46.8%）肝脏毒性，其中≥3级44例（4.6%）。28例（3.0%）因肝脏毒性导致剂量暂停，12例（1.3%）因肝脏毒性导致剂量下调，3例（0.3%）因肝脏毒性导致终止治疗；首次服药至首次发生肝脏毒性的中位时间为40.0天，中位持续时间为21.0天。

联合化疗研究报告发生63例（46.7%）肝脏毒性，其中≥3级3例（2.2%）。1例（0.7%）因肝脏毒性导致剂量暂停，1例（0.7%）因肝脏毒性导致剂量下调，未有患者因肝脏毒性而终止治疗；首次服药至首次发生肝脏毒性的中位时间为15.0天，中位持续时间为8.5天。

上市后经验

在盐酸安罗替尼胶囊的上市后使用中，还报告了以下不良反应，根据MedDRA系统器官分类对药物不良反应进行分类（表4）。由于自发报告这些反应的人群样本量不确定，因此不能准确估计不良反应的发生频率或确定其与用药之间的因果关系。

表4 上市后使用中报告的不良反应

系统器官分类	不良反应
各类神经系统疾病	可逆性后部白质脑病综合征 (RPLS)[1]
	大脑梗死
胃肠系统疾病	胰腺炎
心脏器官疾病	心脏毒性
呼吸系统、胸及纵隔疾病	瘘[2]

[1]参见【注意事项】。

[2]瘘包括支气管胸膜瘘、食管支气管瘘、支气管瘘。

【禁忌】

对本品任何成份过敏者应禁用，中央型肺鳞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体征和症状进行监测。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，则永久停药（参见【用法用量】）。

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，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病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医学干预。

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他原因（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）。

口腔黏膜炎 接受安罗替尼治疗的患者有口腔黏膜炎的报告(参见【不良反应】)。

针对口腔黏膜炎，应保持口腔清洁、注意控制疼痛，减少多重感染，阻止口腔粘膜炎进一步加重。可推荐使用包括含利多卡因、碳酸氢钠或氯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。

发生口腔黏膜炎时，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）。

掌跖红肿综合征 接受安罗替尼治疗的患者有掌跖红肿综合征报告（参见【不良反应】）。表现为手足掌底部位皮肤肿胀、剥落、水泡、皲裂、出血或红斑的复合表现，常伴有疼痛。

2级掌跖红肿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滑剂；发生感染时局部使用抗真菌药或抗生素治疗，建议在皮肤专科医师指导下使用。如出现 ≥3级的掌跖红肿综合征，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。

QT间期延长 接受安罗替尼治疗的患者有QT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QT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）进行心电图和血电解质的监测。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：尖端扭转性室性心动过速、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）。

高脂血症 接受安罗替尼治疗的患者有高脂血症报告（参见【不良反应】）。

高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（≥7.75mmol/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。

肝脏毒性 接受安罗替尼治疗的患者观察到转氨酶或总胆红素升高，大多为1/2级。既往肝功能不全患者在服用安罗替尼时应密切监测肝功能（建议在用药最初的两个月内定期如每2周检查一次肝功能）。尚未在重度肝功能不全（Child-Pugh分级：C级）人群中进行专门研究，重度肝功能不全患者禁用。当患者发生3/4级转氨酶或总胆红素升高时，建议暂停用药，同时需监测转氨酶及总胆红素直至其水平明显下降后可恢复用药（参见【用法用量】表1）。若转氨酶＞5倍正常值上限（ULN）且总胆红素＞2倍ULN，应立刻停止使用安罗替尼，并积极对症处理，每周检查肝功能直至其恢复至基线水平。

联合治疗观察到的转氨酶或总胆红素升高的比例高于安罗替尼单药治疗，应考虑增加肝功能的监测频率。根据治疗过程中出现的肝脏毒性的严重程度并参考基线转氨酶及总胆红素水平进行剂量暂停、剂量下调或永久停药（参见【用法用量】表1）。联合PD-1/PD-L1抑制剂治疗过程中出现的肝脏毒性，可考虑给予糖皮质激素治疗。

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。在安罗替尼治疗患者产生RPLS样征候/症状的报告极少，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（参见【不良反应】上市后经验）。

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过愈合不良的报告（参见【不良反应】）。建议正在进行重大外科手术的患者暂停给药以预防该现象发生。对于重大外科手术后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。

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。

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。男性在接受本品治疗期间和治疗结束至少3个月内，本人及配偶应采取有效的避孕措施。

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，并且药物对乳儿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。

尺寸:200×450mm　材质:双胶纸

【老年用药】

ALTER0303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。

本品在950例接受安罗替尼联合PD-1/PD-L1抑制剂治疗的临床研究人群中，老年患者（≥65岁）占287例（30.2%），未对该人群进行特殊剂量调整。在老年患者（≥65岁）和年轻患者（<65岁）之间安全性和有效性总体上无差异。

ALTN-III-04研究中，135例接受安罗替尼联合化疗治疗的临床研究人群中，老年患者（≥65岁）占20例（14.8%），未对该人群进行特殊剂量调整。在老年患者（≥65岁）和年轻患者（<65岁）之间有效性趋势一致，总体安全性无明显差异。

【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、卡马西平或苯巴比妥等），和CYP1A2诱导剂（孟鲁司特、奥美拉唑、莫雷西嗪等）可能加速安罗替尼的代谢，减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（IC_{50}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窄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支持治疗。

【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0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。

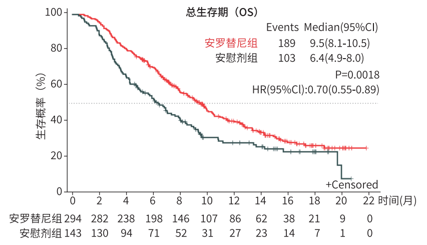


图1 ALTER0303 两组生存期（OS，月）的疗效对比 （FAS集）

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

单药用于经治的软组织肉瘤

ALTER0203研究是一项多中心、随机双盲、安慰剂对照的确证性临床试验，纳入233例具有可测量病灶、既往至少接受过含蒽环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(%)	DCR(%)	例数	ORR(%)	DCR(%)
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。

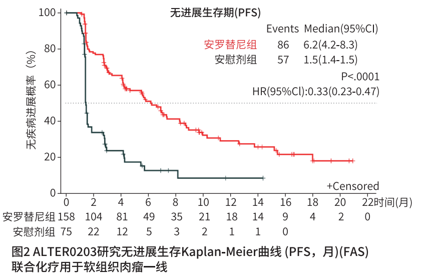


图2 ALTER0203研究无进展生存Kaplan-Meier曲线 (PFS，月)(FAS)

联合化疗用于软组织肉瘤一线

在一项随机对照临床试验中评价了安罗替尼联合表柔比星用于晚期软组织肉瘤一线治疗的有效性及安全性。

ALTN-III-04 是一项多中心、随机、双盲、平行对照III 期临床试验，入组既往未接受针对晚期软组织肉瘤的任何系统性治疗的不可切除的局部晚期/转移性软组织肉瘤患者（尤文肉瘤、非多形性横纹肌肉瘤、腺泡状软组织肉瘤、透明细胞肉瘤除外）。主要排除标准包括既往使用过盐酸安罗替尼胶囊及其他抗血管生成药物者；既往接受过蒽环类或蒽醌类药物治疗累积量超过等效表柔比星360mg/m²者；存在中枢神经系统转移、间质性肺病、不能控制的胸腔积液、腹腔积液及中等量及以上心包积液的患者等。随机比例1:1分组，试验组接受盐酸安罗替尼胶囊（12mg，每日一次，连续服药2周停药1周）联合注射用盐酸表柔比星（90mg/m²，每21天给药一次，最多6个周期）；对照组接受安慰剂联合注射用盐酸表柔比星（给药剂量同试验组）治疗，21天为一个治疗周期。研究设置2个随机分层因素，分别为：1、平滑肌肉瘤、滑膜肉瘤或其他；2、肿瘤仅存在于肺部或其他。治疗直至疾病进展、不可耐受的毒性或不再有临床获益。本项研究的主要终点为IRC评估的无进展生存期（PFS），次要终点为总生存期（OS）、研究者评估的PFS、客观缓解率（ORR）、疾病控制率（DCR）、缓解持续时间（DOR）、降级率、患者自评估结果（PRO）和安全性。

本研究共随机272例全部接受至少1次药物治疗并纳入ITT集，其中试验组135例，对照组137例。

272例患者中，ECOG评分0分占32.0%，67.6%为1分；临床IV期占比 78.7%，77.9%受试者存在转移，其中47.4%伴肺转移；病理亚型方面，平滑肌肉瘤占27.9%，滑膜肉瘤占12.5%，未分化肉瘤占14.3%，恶性周围神经鞘膜瘤占5.9%，恶性孤立性纤维性肿瘤占5.5%，脂肪肉瘤占比5.5%，血管肉瘤占比4.8%，纤维肉瘤占4.4%，黏液纤维肉瘤占3.7%，上皮样肉瘤占3.3%，其他（罕见亚型）占12.1%。两组患者的基线特征均衡可比。

试验组和对照组的中位随访时间均为7.16个月，在ITT人群中，试验组IRC评估的中位PFS为8.6个月（95%CI: 7.8, 10.1），对照组为3.0个月（95%CI: 2.3, 4.3），风险比（HR）为0.30（95%CI:0.21,0.44），两组间有显著的统计学差异（p<0.001），疾病进展/死亡风险降低70%。

试验组和对照组的中位OS均未达到，试验组相比于对照组OS的HR为0.78（95% CI: 0.49,1.25）。主要有效性结果见表9、图3。

表9 ALTN-III-04研究的主要有效性结果（ITT, IRC评估）

指标		试验组 （N=135）	对照组 （N=137）
PFS	mPFS（月, 95% CI）	8.6（7.8, 10.1）	3.0（2.3,4.3）
	HR(95% CI)	0.30（0.21,0.44）, p <0.001	
OS	mOS（月, 95% CI）	NC（20.2,NC）	NC（17. 1, NC）
	HR(95% CI)	0.78（0.49,1.25）, p=0.304	
ORR%（CR+PR）		17.8	2.9

注：每月按30. 4375天计；

ITT：意向性分析集；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。

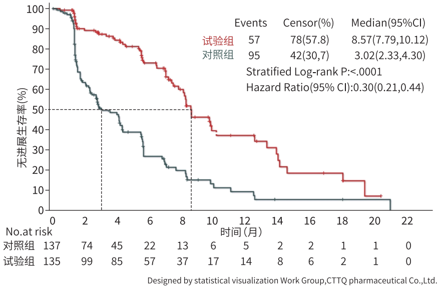


图3 ALTN-III-04研究IRC评估的PFS Kaplan-Meier生存曲线-（ITT）

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%为局限期，89.1%为广泛期。其中25.2%的患者基线伴脑转移；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10、图4。

表10 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。

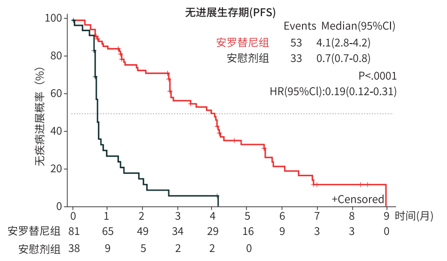


图4 ALTER1202研究无进展生存Kaplan-Meier曲线（PFS，月）（FAS）

在一项随机对照临床试验中评价了安罗替尼联合贝莫苏拜单抗、卡铂和依托泊苷一线治疗广泛期小细胞肺癌的有效性。

TQB2450-III-04是一项随机、双盲、安慰剂对照、多中心的III期临床试验，入组既往未接受过治疗的广泛期SCLC患者，1:1:1随机分别接受三组治疗，试验组1（4个周期卡铂+依托泊苷+贝莫苏拜单抗+安罗替尼治疗后贝莫苏拜单抗+安罗替尼维持）、试验组2（4个周期卡铂+依托泊苷+安罗替尼治疗后安罗替尼维持）、对照组（4个周期卡铂+依托泊苷治疗后安慰剂维持），21天为一个治疗周期，直至疾病进展、不可耐受的毒性或不再有临床获益。合计入组738例患者，其中246例接受试验组1治疗。

738例患者中，ECOG评分0分占19.2%，80.8%为1分；1.5%首次确诊为局限期，98.5%首次确诊为广泛期。其中9.9%的患者基线伴脑转移；32.0%的患者基线伴肝转移。两组患者的基线均衡可比。

截止2022年5月14日，试验组1中位无进展生存期6.9月（95%CI：6.18-8.25），对照组4.2月（95% CI：4.17-4.24），差异有显著统计学意义（HR＝0.33，95% CI：0.26-0.42，p<0.0001）。

截止2022年11月28日，试验组1和对照组的中位总生存期分别为17.8月（95%CI: 14.62-20.07）和12.2月（95%CI：11.17-13.37），死亡风险（HR）降低39%，差异有统计学意义（HR=0.61，95%CI：0.49-0.76，p<0.0001）。主要有效性结果见表11、图5。

表11 TQB2450-III-04研究的主要有效性结果（ITT）

指标		试验组 1 （n=246）	对照组 （n=246）
PFS	mPFS（月，95% CI）	6.9（6.18-8.25）	4.2（4.17-4.24）
	HR（95% CI）	0.33（0.26- 0.42, p＜0.0001）	
OS	mOS（月，95% CI）	17.8（14.62-20.07）	12.2（11.17-13.37）
	HR（95% CI）	0.61（0.49-0.76，p＜0.0001）	
ORR%（CR+PR）		81.3%	66.8%
DCR%（CR+PR+SD）		90.7%	87.0%

注：每月按30.4375天计；

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。

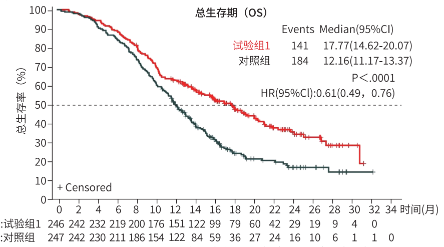


图5 TQB2450-III-04研究总生存期曲线（OS，月）（ITT）

局部晚期/转移性甲状腺髓样癌

在两项临床试验中评价了安罗替尼单药用于局部晚期/转移性甲状腺髓样癌的有效性。

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髓样癌患者，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，两组的中位总生存期均未获得。主要有效性结果见表12、图6。

表12 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。

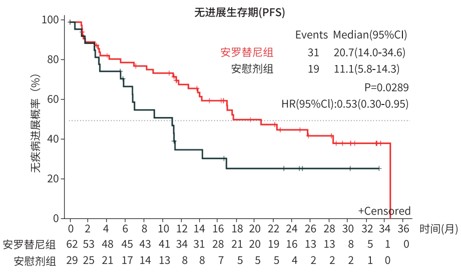


图6 ALTER01031研究无进展生存Kaplan-Meier曲线(PFS，月)(FAS)

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癌的有效性。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例安慰组患者进展后使用安罗替尼治疗的干扰，安慰组中位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13、图7。

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积累剂量≥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14。

表13 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。

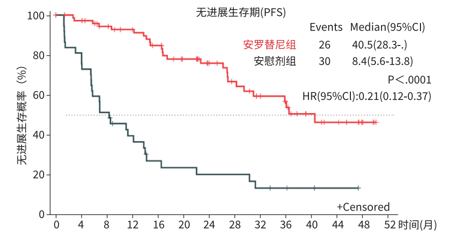


图7 安罗替尼治疗分化型甲状腺癌无进展生存Kaplan-Meier曲线(PFS，月)(FAS)

表14 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，和放射性碘难治	
n		安罗替尼组 62	安慰剂组 29	安罗替尼组 54	安慰剂组 20
PFS	mPFS（月）	-(30.95,-)	8.4(4.11-14.00)	- (35.84,-)	6.3(1.51-14.23)
	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）		61.3%	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。

子宫内膜癌

在一项单臂临床试验中评价了安罗替尼联合贝莫苏拜单抗注射液治疗非MSI-H/dMMR的复发性或转移性子宫内膜癌的有效性。

TQB2450-II-08是一项开放、多中心、单臂的II期临床试验，入组既往接受过1-2线全身标准化疗方案治疗失败或不能耐受的非MSI-H/dMMR复发性或转移性子宫内膜癌患者，接受贝莫苏拜单抗注射液联合盐酸安罗替尼胶囊治疗。盐酸安罗替尼的剂量为每次12mg，每日1次，连续服药2周，停药1周；TQB2450 1200mg，每21天给药一次；21天为一个治疗周期，治疗直至疾病进展或毒性不耐受。研究主要疗效终点为独立影像评估（IRC）的客观缓解率（ORR），治疗期间前54周每6周进行一次疗效评估，往后每12周进行一次。若疑似假性进展，至少4周后再次确认是否疾病进展。本研究注册阶段入组满足复发/难治标准的患者81例。

截止2024年5月9日，81例患者的中位随访时间为27.56（25.53，30.00）。受试者基线特征：均为中国人，中位年龄为60.5岁，其中25.93%为65岁或以上；ECOG体质状况评分为0（35.00%）或1（65.00%）；所有受试者既往均接受过针对EC的全身治疗：80.25%接受过一线全身治疗，19.75%接受过二线全身治疗；81例受试者均为非MSI-H/dMMR。

注：本研究非MSI、dMMR的检测由中心实验室完成；其中MSI状态检测采用荧光PCR-毛细管电泳法，检测试剂盒已获批用于微卫星不稳定检测。MMR通过免疫组织化学方法检测MLH1、MSH2、MSH6、PMS2，检测所用抗体均获得进口医疗器械备案。

基于IRC评估的关键有效性结果见表15。

表15 TQB2450-II-08的主要有效性结果（FAS）

有效性结果	ALTN+TQB2450 注册阶段
N	81
CR，n（%）	2(2.47)
PR，n（%）	25(30.86)
客观缓解率（ORR）n（%）	27(33.33)
95%CI	(23.24,44.68)
疾病控制率（DCR），n（%）	63(77.78)
95% CI	(67.17,86.27)
缓解持续时间（DOR） 中位值（月）（95%CI）	15.24(8.21, NE)
6个月的持续缓解率（%）（95%CI）	80.42(59.15,91.35)
无进展生存期（PFS） 中位值（月）（95%CI）	9.69(5.55,15.24)
总生存期（OS） 中位值（月）（95%CI）	22.93(19.48, NE)

备注：每月按30.4375天计；NE：基于分析截止日期的数据，删失例数较多，事件数较少，尚不足以算出置信区间的上限。CR：完全缓解；PR：部分缓解；SD：疾病稳定；ORR：CR+PR；DCR：CR+PR+SD。

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。本适应症的完全批准将取决于正在开展的确证性随机对照临床试验能否证实贝莫苏拜单抗联合安罗替尼胶囊治疗临床获益。

肾细胞癌

在一项临床试验中评价了安罗替尼联合贝莫苏拜单抗一线治疗晚期不可切除或转移性肾细胞癌的有效性。

TQB2450-III-07是一项随机、开放、平行对照、多中心的III期临床试验，入组18岁≤年龄≤80岁（以签署知情同意书日期计）、组织病理学确认的透明细胞型肾细胞癌（包括以透明细胞成分为主的晚期肾细胞癌）、既往未接受过针对局部进展/转移性疾病的系统药物治疗的不可手术切除的局部进展/转移性透明细胞型肾细胞癌、EGOG评分0~1分、既往未接受过抗血管生成靶向治疗（如舒尼替尼、索拉非尼、培唑帕尼、阿昔替尼、仑伐替尼、卡博替尼、贝伐珠单抗等）或针对PD-1、PD-L1等相关免疫治疗的受试者，按照国际转移性肾细胞癌数据库联盟（IMDC）风险模型预后进行分层（低危/中危/高危），并按1:1随机分别接受TQB2450注射液联合盐酸安罗替尼胶囊（试验组）或苹果酸舒尼替尼胶囊（对照组）治疗，试验组以21天为一个治疗周期，直至疾病进展或毒性不耐受。本研究共计531例接受随机[意向性分析（ITT）集]，其中527例受试者纳入FAS分析集（按照ITT原则，所有随机化、且至少使用一次研究药物的受试者，但以下情况可能导致已入组的受试者从FAS集中剔除：不满足主要入组标准；没有用过一次研究药物；在入组后没有任何数据等。本研究从ITT集中剔除了3例随机后未用药和1例病理不是肾透明细胞癌的受试者。），其中264例为试验组，263例对照组。有效性分析基于FAS人群。

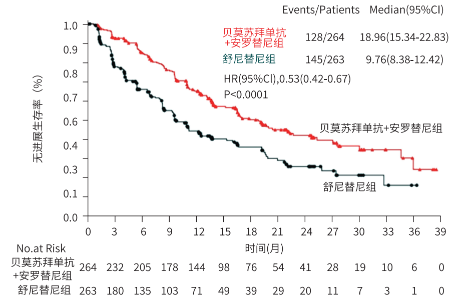
入组的527例患者的基线特征为：中位年龄为60岁（范围：26~79岁），其中33.4%为65岁或以上；男性占75.90%；ECOG评分为0（26.8%）或1（73.2%）；其中61.7%伴有肺转移，21.1%伴有骨转移，11.8%伴有肝转移，基线转移器官数≥2个的患者占比46.7%；IMDC分层低危13.85%、中危71.54%、高危14.61%；既接受过肾切除术的患者占比66.41%。两组患者基线情况均衡可比。

截止2024年1月31日，试验组和对照组的中位随访时间分别为19.81个月（95% CI 19.32-24.84）和19.42个月（95% CI 16.59-24.67），两组中位随访时间基本一致。基于FAS人群，试验组的IRC评估的中位无进展生存期（mPFS）为18.96个月[95%CI 15.34-22.83]，对照组的IRC评估的中位无进展生存期mPFS为9.76个月[95%CI 8.38-12.42]，两组间有显著统计学差异（p<0.0001），受试者疾病进展和死亡风险降低47%（HR=0.53 [95% CI 0.42-0.67]）；基于IRC评估的主要有效性结果见表16、图8。基于ITT人群对研究主要终点IRC评估的PFS进行敏感性分析，结果显示，试验组IRC评估的mPFS为18.04个月[95% CI 14.09-22.37]，对照组的IRC评估的mPFS为9.89个月[95% CI 8.38-12.42]，两组间有显著统计学差异（p<0.0001），受试者疾病进展和死亡风险降低47%（HR=0.53[95%CI 0.42-0.68]），ITT集敏感性分析结果与FAS集主分析结果保持一致，达到主要终点，证实主分析结果的稳定性。

表16 TQB2450-III-07研究主要有效性结果（FAS，IRC评估）

指标	试验组 （N=264）	对照组（ N=263）
mPFS(月， 95% CI)	18.96（95% CI 15.34，22.83)	9.76（95% CI 8.38，12.42）
HR（95% CI）	HR=0.53 （95% CI 0.42-0.67），p<0.0001	
ORR（95%CI）	71.59%（65.74，76.95)	25.10%（19.97，30.79）
	p< 0.0001	
DCR（95%CI）	94.32%（90.80，96.79)	81.37%（76.13，85.89）
	p<0.0001	
mOS(月， 95% CI)	NE（95% CI 38.18，NE）	NE（95% CI 30.49，NE）
HR（95% CI）	HR=0.66 （95% CI 0.48 -0.92），p=0.0673	

图8 TQB2450-III-07研究IRC评估的无进展生存Kaplan-Meier曲线（PFS，月）（FAS，IRC评估）



【药理毒理】

药理作用

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（IC_{50}为26.9nM）、VEGFR2（IC_{50}为0.2nM）、VEGFR3（IC_{50}为0.7nM）、c-Kit（IC_{50}为14.8nM）、PDGFRβ（IC_{50}为115 nM）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，IC_{50}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3.0mg/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3.0mg/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/微动脉动脉炎及其继发性改变。

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。

生殖毒性：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~轻度前列腺萎缩（10/24）、轻微~中度精囊腺萎缩（13/24）；雌鼠可见黄体数、着床腺数、妊娠率、受孕率、胎盘、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/总丢失率升高，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，畸胎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）骨骨化点减少，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）。

妊娠兔经口给予安罗替尼0.15、0.3、0.9mg/kg，可见妊娠子宫、胎盘子宫、胎盘重量及子宫、卵巢脏器重量/系数降低，黄体数、着床腺数、妊娠率降低，有吸收胎孕兔百分率升高，活胎数降低，吸收胎数、丢失率升高，胎仔发育迟缓（重量降低、骨骼骨化数/程度降低），外观、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113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总暴露量约为空腹给药的80%。低中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21.1~121ng/mL，停药一周后安罗替尼血药浓度下降至5.05~28.5ng/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300~1200ng/mL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

在一项^{14}C标记的安罗替尼物质平衡的人体试验中，肿瘤患者受试者单次口服12mg盐酸安罗替尼胶囊2648小时（110天）后，检测到安罗替尼及其主要代谢产物经粪和尿累积排泄量约为服药剂量的62.04%，其中经粪便的排泄量为服药剂量的48.52%，经尿液的排泄量为服药剂量的13.52%。

特殊人群

尚未针对特殊人群如肝肾功能不全人群进行药代动力学研究。

【贮藏】

遮光，密闭，在25°C以下保存。

【包装】

聚酰胺/铝/聚氯乙烯冷冲压成型固体药用复合硬片和药用铝箔包装。

7粒/板、14粒/板；1板/盒、2板/盒、4板/盒或8板/盒。

【有效期】

36个月

【执行标准】

国家食品药品监督管理总局标准YBH00802018

【批准文号】

（1）8mg 国药准字H20180002;
（2）10mg 国药准字H20180003;
（3）12mg 国药准字H20180004。

【上市许可持有人】

企业名称：正大天晴药业集团股份有限公司
注册地址：江苏省连云港市郁州南路369号

【生产企业】

企业名称：正大天晴药业集团股份有限公司
生产地址：江苏省连云港市郁州南路369号
邮政编码：222062
电话号码：0518-85804002
传真号码：0518-85806524
网址：http://www.cttq.com
健康咨询电话：4007885028

尺寸：200×450mm 材质：双胶纸