成品尺寸：300×200mm　材质：70 克双胶　识别码：316　承印单位：连云港报业印务有限公司

核准日期：2014 年 10 月 17 日
修改日期：2014 年 12 月 01 日
修改日期：2020 年 03 月 02 日
修改日期：2020 年 03 月 03 日
修改日期：2022 年 05 月 30 日
修改日期：2022 年 06 月 07 日
修改日期：2023 年 01 月 31 日
修改日期：2023 年 03 月 03 日

甲磺酸阿帕替尼片说明书

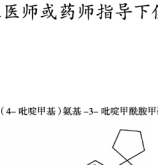
请仔细阅读说明书并在医师或药师指导下使用

【药品名称】

通用名称：甲磺酸阿帕替尼片
商品名称：艾坦
英文名称：Apatinib Mesylate Tablets
汉语拼音：Jiahuangsuan Apatini Pian

【成　分】

本品活性成份为甲磺酸阿帕替尼
化学名称：N-[4-（1- 氰基环戊基）苯基]-2-（4- 吡啶甲基）氨基 -3- 吡啶甲酰胺甲磺酸盐
化学结构式：



分子式：$C_{29}H_{26}N_6O \cdot CH_4SO_3$
分子量：493.58
辅料：微晶纤维素，交联聚甲基纤维素钠，预胶化淀粉，硬脂酸镁，薄膜包衣预混剂（胃溶型）。

【性　状】

本品为薄膜衣片，除去包衣后显白色或类白色

【适 应 症】

1. 本品单药用于既往至少接受过 2 种系统化疗后进展或复发的晚期胃腺癌或胃 – 食管结合部腺癌患者。患者接受治疗时应一般状况良好。
2. 本品单药用于既往接受过至少一线系统性治疗后失败或不可耐受的晚期肝细胞癌患者。
3. 本品联合注射用卡瑞利珠单抗用于不可切除或转移性肝细胞癌患者的一线治疗。

【规　格】

按阿帕替尼（$C_{29}H_{26}N_6O$）计：（1）0.425g；（2）0.375g；（3）0.25g。

【用法用量】

本品应在有经验的医生指导下使用。

- 晚期胃腺癌或胃 – 食管结合部腺癌（单药治疗）：本品推荐剂量为 850 mg，每日 1 次。
- 晚期肝细胞癌（单药治疗）：本品推荐剂量为 750 mg，0.25g 每片，每次 3 片，每日 1 次。
- 不可切除或转移性肝细胞癌的一线治疗：本品推荐剂量为 250 mg，0.25g 每片，每次 1 片，每日 1 次；联合注射用卡瑞利珠单抗 200 mg/ 次，静脉注射每 2 周 1 次。

服用方法：口服，餐后半小时服用（每日服药的时间应尽可能相同），以温开水送服。疗程中漏服阿帕替尼的剂量不能补充。

治疗时间：连续服用，直至疾病进展或出现不可耐受的不良反应。

剂量调整

药物不良反应所致的剂量调整

在本品使用过程中应密切监测不良反应，并根据需要进行剂量调整以使患者能够耐受治疗。阿帕替尼所致的不良反应可通过对症治疗、暂停用药和调整剂量等方式处理。

建议在医师指导下调整剂量。

晚期胃腺癌或胃 – 食管结合部腺癌患者（单药治疗）的剂量调整：①第一次调整剂量：750 mg，每日 1 次；②第二次调整剂量：500 mg，每日 1 次。如需要第三次调整剂量，则永久停药。

晚期肝细胞癌患者（单药治疗）的剂量调整：①第一次调整剂量：500 mg，每日 1 次；②第二次调整剂量：250 mg，每日 1 次。如需要第三次调整剂量，则永久停药。

不可切除或转移性肝细胞癌的一线治疗的剂量调整：①第一次调整剂量：250mg，用药 5 天停药 2 天；②第二次调整剂量：250 mg，每隔一天用药 1 次。如需要第三次调整剂量，则永久停药。可酌情考虑患者具体情况依序进行剂量调整，或直接调整到 250 mg，隔天用药。本品与注射用卡瑞利珠单抗联合给药时，建议根据患者情况调整其中一种或两种药物的剂量。有关注射用卡瑞利珠单抗的剂量调整，请另行参见其处方信息。当因不良反应同时暂停两种药物时，待不良反应恢复后，可以酌情考虑恢复其中一种药物，或逐个依次地恢复两种药物。

注：以上采用美国国家癌症研究所指定的常见药物毒性反应分级标准（NCI–CTCAE v4.0）进行评价。

表 1. 本品单药治疗推荐的剂量调整原则

不良反应分级	NCI 分级	剂量调整的规定
血液学不良反应	3 级	暂停用药，待不良反应恢复到 ≤ 2 级，以原剂量继续用药。如再次出现 3 级或以上反应，则下调一个剂量后继续用药。
	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用药。
非血液学不良反应	3 级	暂停用药，待不良反应恢复到 ≤ 1 级，以原剂量继续用药。如再次出现 3 级或以上不良反应，则下调一个剂量后继续用药。
	4 级	暂停用药，待不良反应恢复到 ≤ 1 级，下调一个剂量后继续用药。

注：以上采用美国国家癌症研究所指定的常见药物毒性反应分级标准（NCI–CTCAE v4.0）进行评价。

表 2. 本品联合注射用卡瑞利珠单抗治疗推荐的剂量调整原则

不良反应分类	NCI 分级	剂量调整的规定
血液学不良反应	3 级	暂停用药，待不良反应恢复到 ≤ 2 级，以原剂量继续用药。如再次出现 3 级不良反应，则下调一个剂量后继续用药。
	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用药。
非血液学不良反应（除外以下单独列出的不良反应）	不能耐受的 2 级	暂停用药，待不良反应恢复到 ≤ 1 级，以原剂量继续用药。
	3 级	暂停用药，待不良反应恢复到 ≤ 1 级，下调一个剂量后继续用药。
	4 级	永久停药
高血压	3 级	暂停用药，待不良反应恢复到 ≤ 1 级，以原剂量继续用药。如再次出现 3 级不良反应，则下调一个剂量后继续用药。
	4 级包括高血压危象	永久停药
蛋白尿	≥ 2 级	暂停用药，待不良反应恢复到 ≤ 1 级，以原剂量继续用药。如再次出现 2 级或以上不良反应，则下调一个剂量后继续用药。 如出现肾病综合征，则永久停药。
肝酶升高	AST 或 ALT>3 倍 ULN（或基线值 *）且 ≤ 10 倍 ULN，同时总胆红素（TBIL）≤ 2 倍 ULN	暂停给药，直至不良反应恢复到 ≤ 1 级或基线，下调一个剂量后继续用药
	AST 或 ALT：>10 倍 ULN AST 或 ALT>3 倍 ULN（或基线值 *），同时 TBIL>2 倍 ULN	永久停药
出血	3 级或 4 级 重要器官的 2 级出血	永久停药
胃肠穿孔或瘘形成	任何级别的胃肠穿孔 3 级或 4 级的瘘形成	永久停药

注：以上采用美国国家癌症研究所指定的常见药物毒性反应分级标准（NCI–CTCAE v4.0）进行评价。
* 若因氨酸氨基转氨酶（ALT）或天门冬氨酸氨基转移酶（AST）基线状态异常，则用基线值代替正常值上限（ULN）。

药物相互作用所致的剂量调整

本品的疗期间应尽量避免合并使用 CYP3A4 强抑制剂和强诱导剂，或者应考虑选择可替代的对 CYP3A4 酶无抑制或无诱导的药物。如果必须与 CYP3A4 酶强抑制剂或强诱导剂合并使用，需要结合临床观察考虑是否进行剂量调整，参见【药物相互作用】。

特殊人群

肝功能不全

对于轻度肝功能不全患者（Child–Pugh A），无需根据肝功能调整起始剂量，而中度肝功能不全患者（Child–Pugh B）的研究数据有限，轻中度肝功能不全患者需在医生指导下慎用本品并严密监测肝功能。由于目前尚无重度肝功能不全对本品药代动力学影响的研究数据，故建议此类人群禁用。

肾功能不全

目前尚无肾功能不全对本品药代动力学影响的研究数据。轻、中度肾功能不全患者应谨慎使用和密切监测，对伴有自身免疫性疾病、糖尿病、高血压等疾病的患者，以及合并使用可能对肾功能产生潜在影响的其他药物的患者应重点关注。重度肾功能不全患者禁用。

儿童用药

目前尚无本品用于 18 岁以下患者的安全性和疗效资料，且无可参考文献，故不推荐 18 岁以下患者服用本品。

老年用药

目前尚无专门针对老年患者的临床研究资料。对于 70 岁以上的患者，建议根据临床情况和实验室检查指标在医师指导下慎用和调整用药剂量。

【不良反应】

临床试验资料为确定药物可能引起的不良反应及其近似发生率提供了一定的依据。由于临床试验条件多变化大，试验中观察到的一个药物不良反应的发生率不能直接与另一个药物的临床试验观察到的不良反应发生率相比较，也可能不能反映临床中的实际发生率。

安全性特征总结

阿帕替尼单药的总体安全性特征基于既往 2650 例接受阿帕替尼单药治疗患者的安全性数据，包括来自安慰剂对照的 III 期临床研究的 176 例晚期胃腺癌或胃 – 食管结合部腺癌患者和 257 例晚期肝细胞癌患者，以及 IV 期临床研究的 1999 例晚期胃腺癌或胃 – 食管结合部腺癌患者等。

88.2% 接受阿帕替尼单药治疗的患者发生过至少一次不良反应，其中，发生率 ≥ 10% 的不良反应包括高血压（48.3%）、蛋白尿（37.4%）、白细胞减少症（27.7%）、血小板减少症（24.2%）、乏力（23.7%）、掌跖红肿综合征（21.3%）、中性粒细胞减少症（20.2%）、AST 升高（15.2%）、血胆红素升高（15.1%）、腹泻（14.8%）、贫血（14.6%）、食欲减退（13.2%）、潜血阳性（11.8%）、呕吐（11.6%）、恶心（11.0%）和 ALT 升高（10.7%）。

50.4% 接受阿帕替尼单药治疗的患者发生过至少一次 ≥ 3 级不良反应。其中，发生率 ≥ 2% 的包括：高血压（24.5%）、蛋白尿、掌跖红肿综合征（各 4.9%）、血小板减少症（4.5%）、中性粒细胞减少症（3.4%）、γ – 谷氨酰转移酶升高、贫血（各 2.9%）、乏力（2.5%）、血胆红素升高（2.4%）、AST 升高（2.2%）和腹泻（2.1%）。

12.9% 接受阿帕替尼单药治疗的患者发生过至少一次严重不良反应，发生率 ≥ 0.5% 的严重不良反应包括：胃肠出血（1.7%）、上消化道出血（1.5%）、乏力（0.9%）和肝功能异常（0.8%）。

30.2% 的患者因阿帕替尼不良反应发生过阿帕替尼剂量暂停，发生率 ≥ 2% 的导致剂量暂停的不良反应包括：蛋白尿（5.9%）、掌跖红肿综合征（5.2%）、高血压（4.3%）、血小板减少症（3.6%）、乏力（2.6%）、腹泻（2.6%）和呕吐（2.3%）。

15.4% 的患者因阿帕替尼不良反应发生过阿帕替尼剂量永久性停药。发生率 ≥ 1% 的导致终止治疗的不良反应包括：乏力（1.4%）、蛋白尿（1.2%）、胃肠出血（1.1%）和上消化道出血（1.0%）。

阿帕替尼单药治疗期间出现的不良反应可通过对阿帕替尼剂量调整以使患者能够耐受治疗。发生率 ≥ 1% 的导致终止治疗的不良反应包括：乏力（1.4%）、蛋白尿（1.2%）、胃肠出血（1.1%）和上消化道出血（1.0%）。

阿帕替尼单药治疗期间出现的不良反应可通过对阿帕替尼剂量调整以使患者能够耐受治疗。发生率 ≥ 1% 的导致终止治疗的不良反应包括：蛋白尿（11.1%）、AST 升高（54.7%）、蛋白尿（53.6%）、血小板减少症（52.7%）、ALT 升高（47.5%）、血胆红素升高（46.4%）、掌跖红肿综合征（44.9%）、白细胞减少症（36.4%）、中性粒细胞减少症（33.2%）、腹泻、乏力（各 29.5%）、γ – 谷氨酰转移酶升高（23.0%）、结合胆红素升高（22.6%）和尿中蛋白（20.2%）。

70.3% 的患者发生过至少一次与阿帕替尼相关的 ≥ 3 级不良反应。其中，发生率 ≥ 2% 的包括：高血压（34.9%）、AST 升高（12.6%）、血小板减少症（10.8%）、掌跖红肿综合征（10.4%）、γ – 谷氨酰转移酶升高（10.0%）、ALT 升高（9.1%）、中性粒细胞减少症（8.0%）、血胆红素升高（6.5%）、结合胆红素升高（6.1%）、蛋白尿（5.4%）、白细胞减少症（3.9%）、淋巴细胞计数降低（3.0%）和肝酶异常（2.4%）。

21.0% 的患者发生过至少一次与阿帕替尼相关的严重不良反应。发生率 ≥ 0.5% 的严重不良反应包括：肝酶异常（3.0%）、肝功能异常、AST 升高（各 1.7%）、ALT 升高（1.6%）、血小板减少症、血胆红素升高、上消化道出血（各 1.5%）、免疫介导的肝炎、胃肠出血（各 1.1%）、发热（0.9%）、γ – 谷氨酰转移酶升高、肝性脑病和尿路感染（各 0.7%）。

72.2% 的患者因阿帕替尼不良反应发生过阿帕替尼剂量暂停或下调的不良反应包括：高血压（16.1%）、AST 升高（13.2%）、血胆红素升高（12.8%）、ALT 升高、掌跖红肿综合征（各 12.1%）、血小板减少症（11.1%）、蛋白尿（9.3%）、腹泻（6.1%）、乏力（5.4%）、中性粒细胞减少症（4.6%）、γ – 谷氨酰转移酶升高（3.9%）、结合胆红素升高（3.7%）、腹痛（2.8%）、肝酶异常、白细胞减少症（各 2.6%）、发热（2.4%）和肝功能异常（2.2%）。

11.9% 的患者因阿帕替尼不良反应发生过阿帕替尼永久性停药。发生率 ≥ 1% 的导致终止治疗的不良反应包括高血压（2.6%）。

不良反应汇总表

表 3 和表 4 列举阿帕替尼在临床研究单药治疗和联合注射用卡瑞利珠单抗中观察到的不良反应，并按照系统器官分类和发生频率列出这些不良反应。发生频率定义如下：十分常见（≥ 1/10），常见（≥ 1/100 至 < 1/10），偶见（≥ 1/1000 至 < 1/100），罕见（≥ 1/10,000 至 < 1/1,000），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. 接受阿帕替尼治疗的患者的不良反应 *

阿帕替尼单药治疗		阿帕替尼联合注射用卡瑞利珠单抗治疗	
血管与淋巴管类疾病			
十分常见	高血压		高血压
常见			出血 [a]
偶见	出血 [a]、低血压、血栓形成、循环障碍		低血压、血栓形成、下肢静脉血栓 [b]、脑出血 [c]、血肿 [d]、淋巴瘘 [e]、淋巴水肿 [f]、淋巴管炎 [g]、淋巴结炎 [h]、淋巴管扩张 [i]、淋巴管周围炎 [j]、淋巴管阻塞 [k]、淋巴管内血栓形成 [l]、淋巴管内皮细胞增生 [m]、淋巴管内皮细胞异常 [n]、淋巴管内皮细胞坏死 [o]、淋巴管内皮细胞变性 [p]、淋巴管内皮细胞萎缩 [q]、淋巴管内皮细胞空泡变性 [r]、淋巴管内皮细胞肿胀 [s]、淋巴管内皮细胞脱落 [t]、淋巴管内皮细胞增殖 [u]、淋巴管内皮细胞坏死 [v]、淋巴管内皮细胞变性 [w]、淋巴管内皮细胞萎缩 [x]、淋巴管内皮细胞空泡变性 [y]、淋巴管内皮细胞肿胀 [z]、淋巴管内皮细胞脱落 [aa]、淋巴管内皮细胞增殖 [ab]、淋巴管内皮细胞坏死 [ac]、淋巴管内皮细胞变性 [ad]、淋巴管内皮细胞萎缩 [ae]、淋巴管内皮细胞空泡变性 [af]、淋巴管内皮细胞肿胀 [ag]、淋巴管内皮细胞脱落 [ah]、淋巴管内皮细胞增殖 [ai]、淋巴管内皮细胞坏死 [aj]、淋巴管内皮细胞变性 [ak]、淋巴管内皮细胞萎缩 [al]、淋巴管内皮细胞空泡变性 [am]、淋巴管内皮细胞肿胀 [an]、淋巴管内皮细胞脱落 [ao]、淋巴管内皮细胞增殖 [ap]、淋巴管内皮细胞坏死 [aq]、淋巴管内皮细胞变性 [ar]、淋巴管内皮细胞萎缩 [as]、淋巴管内皮细胞空泡变性 [at]、淋巴管内皮细胞肿胀 [au]、淋巴管内皮细胞脱落 [av]、淋巴管内皮细胞增殖 [aw]、淋巴管内皮细胞坏死 [ax]、淋巴管内皮细胞变性 [ay]、淋巴管内皮细胞萎缩 [az]、淋巴管内皮细胞空泡变性 [ba]、淋巴管内皮细胞肿胀 [bb]、淋巴管内皮细胞脱落 [bc]、淋巴管内皮细胞增殖 [bd]、淋巴管内皮细胞坏死 [be]、淋巴管内皮细胞变性 [bf]、淋巴管内皮细胞萎缩 [bg]、淋巴管内皮细胞空泡变性 [bh]、淋巴管内皮细胞肿胀 [bi]、淋巴管内皮细胞脱落 [bj]、淋巴管内皮细胞增殖 [bk]、淋巴管内皮细胞坏死 [bl]、淋巴管内皮细胞变性 [bm]、淋巴管内皮细胞萎缩 [bn]、淋巴管内皮细胞空泡变性 [bo]、淋巴管内皮细胞肿胀 [bp]、淋巴管内皮细胞脱落 [bq]、淋巴管内皮细胞增殖 [br]、淋巴管内皮细胞坏死 [bs]、淋巴管内皮细胞变性 [bt]、淋巴管内皮细胞萎缩 [bu]、淋巴管内皮细胞空泡变性 [bv]、淋巴管内皮细胞肿胀 [bw]、淋巴管内皮细胞脱落 [bx]、淋巴管内皮细胞增殖 [by]、淋巴管内皮细胞坏死 [bz]、淋巴管内皮细胞变性 [ca]、淋巴管内皮细胞萎缩 [cb]、淋巴管内皮细胞空泡变性 [cc]、淋巴管内皮细胞肿胀 [cd]、淋巴管内皮细胞脱落 [ce]、淋巴管内皮细胞增殖 [cf]、淋巴管内皮细胞坏死 [cg]、淋巴管内皮细胞变性 [ch]、淋巴管内皮细胞萎缩 [ci]、淋巴管内皮细胞空泡变性 [cj]、淋巴管内皮细胞肿胀 [ck]、淋巴管内皮细胞脱落 [cl]、淋巴管内皮细胞增殖 [cm]、淋巴管内皮细胞坏死 [cn]、淋巴管内皮细胞变性 [co]、淋巴管内皮细胞萎缩 [cp]、淋巴管内皮细胞空泡变性 [cq]、淋巴管内皮细胞肿胀 [cr]、淋巴管内皮细胞脱落 [cs]、淋巴管内皮细胞增殖 [ct]、淋巴管内皮细胞坏死 [cu]、淋巴管内皮细胞变性 [cv]、淋巴管内皮细胞萎缩 [cw]、淋巴管内皮细胞空泡变性 [cx]、淋巴管内皮细胞肿胀 [cy]、淋巴管内皮细胞脱落 [cz]、淋巴管内皮细胞增殖 [da]、淋巴管内皮细胞坏死 [db]、淋巴管内皮细胞变性 [dc]、淋巴管内皮细胞萎缩 [dd]、淋巴管内皮细胞空泡变性 [de]、淋巴管内皮细胞肿胀 [df]、淋巴管内皮细胞脱落 [dg]、淋巴管内皮细胞增殖 [dh]、淋巴管内皮细胞坏死 [di]、淋巴管内皮细胞变性 [dj]、淋巴管内皮细胞萎缩 [dk]、淋巴管内皮细胞空泡变性 [dl]、淋巴管内皮细胞肿胀 [dm]、淋巴管内皮细胞脱落 [dn]、淋巴管内皮细胞增殖 [do]、淋巴管内皮细胞坏死 [dp]、淋巴管内皮细胞变性 [dq]、淋巴管内皮细胞萎缩 [dr]、淋巴管内皮细胞空泡变性 [ds]、淋巴管内皮细胞肿胀 [dt]、淋巴管内皮细胞脱落 [du]、淋巴管内皮细胞增殖 [dv]、淋巴管内皮细胞坏死 [dw]、淋巴管内皮细胞变性 [dx]、淋巴管内皮细胞萎缩 [dy]、淋巴管内皮细胞空泡变性 [dz]、淋巴管内皮细胞肿胀 [ea]、淋巴管内皮细胞脱落 [eb]、淋巴管内皮细胞增殖 [ec]、淋巴管内皮细胞坏死 [ed]、淋巴管内皮细胞变性 [ee]、淋巴管内皮细胞萎缩 [ef]、淋巴管内皮细胞空泡变性 [eg]、淋巴管内皮细胞肿胀 [eh]、淋巴管内皮细胞脱落 [ei]、淋巴管内皮细胞增殖 [ej]、淋巴管内皮细胞坏死 [ek]、淋巴管内皮细胞变性 [el]、淋巴管内皮细胞萎缩 [em]、淋巴管内皮细胞空泡变性 [en]、淋巴管内皮细胞肿胀 [eo]、淋巴管内皮细胞脱落 [ep]、淋巴管内皮细胞增殖 [eq]、淋巴管内皮细胞坏死 [er]、淋巴管内皮细胞变性 [es]、淋巴管内皮细胞萎缩 [et]、淋巴管内皮细胞空泡变性 [eu]、淋巴管内皮细胞肿胀 [ev]、淋巴管内皮细胞脱落 [ew]、淋巴管内皮细胞增殖 [ex]、淋巴管内皮细胞坏死 [ey]、淋巴管内皮细胞变性 [ez]、淋巴管内皮细胞萎缩 [fa]、淋巴管内皮细胞空泡变性 [fb]、淋巴管内皮细胞肿胀 [fc]、淋巴管内皮细胞脱落 [fd]、淋巴管内皮细胞增殖 [fe]、淋巴管内皮细胞坏死 [ff]、淋巴管内皮细胞变性 [fg]、淋巴管内皮细胞萎缩 [fh]、淋巴管内皮细胞空泡变性 [fi]、淋巴管内皮细胞肿胀 [fj]、淋巴管内皮细胞脱落 [fk]、淋巴管内皮细胞增殖 [fl]、淋巴管内皮细胞坏死 [fm]、淋巴管内皮细胞变性 [fn]、淋巴管内皮细胞萎缩 [fo]、淋巴管内皮细胞空泡变性 [fp]、淋巴管内皮细胞肿胀 [fq]、淋巴管内皮细胞脱落 [fr]、淋巴管内皮细胞增殖 [fs]、淋巴管内皮细胞坏死 [ft]、淋巴管内皮细胞变性 [fu]、淋巴管内皮细胞萎缩 [fv]、淋巴管内皮细胞空泡变性 [fw]、淋巴管内皮细胞肿胀 [fx]、淋巴管内皮细胞脱落 [fy]、淋巴管内皮细胞增殖 [fz]、淋巴管内皮细胞坏死 [ga]、淋巴管内皮细胞变性 [gb]、淋巴管内皮细胞萎缩 [gc]、淋巴管内皮细胞空泡变性 [gd]、淋巴管内皮细胞肿胀 [ge]、淋巴管内皮细胞脱落 [gf]、淋巴管内皮细胞增殖 [gg]、淋巴管内皮细胞坏死 [gh]、淋巴管内皮细胞变性 [gi]、淋巴管内皮细胞萎缩 [gj]、淋巴管内皮细胞空泡变性 [gk]、淋巴管内皮细胞肿胀 [gl]、淋巴管内皮细胞脱落 [gm]、淋巴管内皮细胞增殖 [gn]、淋巴管内皮细胞坏死 [go]、淋巴管内皮细胞变性 [gp]、淋巴管内皮细胞萎缩 [gq]、淋巴管内皮细胞空泡变性 [gr]、淋巴管内皮细胞肿胀 [gs]、淋巴管内皮细胞脱落 [gt]、淋巴管内皮细胞增殖 [gu]、淋巴管内皮细胞坏死 [gv]、淋巴管内皮细胞变性 [gw]、淋巴管内皮细胞萎缩 [gx]、淋巴管内皮细胞空泡变性 [gy]、淋巴管内皮细胞肿胀 [gz]、淋巴管内皮细胞脱落 [ha]、淋巴管内皮细胞增殖 [hb]、淋巴管内皮细胞坏死 [hc]、淋巴管内皮细胞变性 [hd]、淋巴管内皮细胞萎缩 [he]、淋巴管内皮细胞空泡变性 [hf]、淋巴管内皮细胞肿胀 [hg]、淋巴管内皮细胞脱落 [hh]、淋巴管内皮细胞增殖 [hi]、淋巴管内皮细胞坏死 [hj]、淋巴管内皮细胞变性 [hk]、淋巴管内皮细胞萎缩 [hl]、淋巴管内皮细胞空泡变性 [hm]、淋巴管内皮细胞肿胀 [hn]、淋巴管内皮细胞脱落 [ho]、淋巴管内皮细胞增殖 [hp]、淋巴管内皮细胞坏死 [hq]、淋巴管内皮细胞变性 [hr]、淋巴管内皮细胞萎缩 [hs]、淋巴管内皮细胞空泡变性 [ht]、淋巴管内皮细胞肿胀 [hu]、淋巴管内皮细胞脱落 [hv]、淋巴管内皮细胞增殖 [hw]、淋巴管内皮细胞坏死 [hx]、淋巴管内皮细胞变性 [hy]、淋巴管内皮细胞萎缩 [hz]、淋巴管内皮细胞空泡变性 [ia]、淋巴管内皮细胞肿胀 [ib]、淋巴管内皮细胞脱落 [ic]、淋巴管内皮细胞增殖 [id]、淋巴管内皮细胞坏死 [ie]、淋巴管内皮细胞变性 [if]、淋巴管内皮细胞萎缩 [ig]、淋巴管内皮细胞空泡变性 [ih]、淋巴管内皮细胞肿胀 [ij]、淋巴管内皮细胞脱落 [ik]、淋巴管内皮细胞增殖 [il]、淋巴管内皮细胞坏死 [im]、淋巴管内皮细胞变性 [in]、淋巴管内皮细胞萎缩 [io]、淋巴管内皮细胞空泡变性 [ip]、淋巴管内皮细胞肿胀 [iq]、淋巴管内皮细胞脱落 [ir]、淋巴管内皮细胞增殖 [is]、淋巴管内皮细胞坏死 [it]、淋巴管内皮细胞变性 [iu]、淋巴管内皮细胞萎缩 [iv]、淋巴管内皮细胞空泡变性 [iw]、淋巴管内皮细胞肿胀 [ix]、淋巴管内皮细胞脱落 [iy]、淋巴管内皮细胞增殖 [iz]、淋巴管内皮细胞坏死 [ja]、淋巴管内皮细胞变性 [jb]、淋巴管内皮细胞萎缩 [jc]、淋巴管内皮细胞空泡变性 [jd]、淋巴管内皮细胞肿胀 [je]、淋巴管内皮细胞脱落 [jf]、淋巴管内皮细胞增殖 [jg]、淋巴管内皮细胞坏死 [jh]、淋巴管内皮细胞变性 [ji]、淋巴管内皮细胞萎缩 [jj]、淋巴管内皮细胞空泡变性 [jk]、淋巴管内皮细胞肿胀 [jl]、淋巴管内皮细胞脱落 [jm]、淋巴管内皮细胞增殖 [jn]、淋巴管内皮细胞坏死 [jo]、淋巴管内皮细胞变性 [jp]、淋巴管内皮细胞萎缩 [jq]、淋巴管内皮细胞空泡变性 [jr]、淋巴管内皮细胞肿胀 [js]、淋巴管内皮细胞脱落 [jt]、淋巴管内皮细胞增殖 [ju]、淋巴管内皮细胞坏死 [jv]、淋巴管内皮细胞变性 [jw]、淋巴管内皮细胞萎缩 [jx]、淋巴管内皮细胞空泡变性 [jy]、淋巴管内皮细胞肿胀 [jz]、淋巴管内皮细胞脱落 [ka]、淋巴管内皮细胞增殖 [kb]、淋巴管内皮细胞坏死 [kc]、淋巴管内皮细胞变性 [kd]、淋巴管内皮细胞萎缩 [ke]、淋巴管内皮细胞空泡变性 [kf]、淋巴管内皮细胞肿胀 [kg]、淋巴管内皮细胞脱落 [kh]、淋巴管内皮细胞增殖 [ki]、淋巴管内皮细胞坏死 [kj]、淋巴管内皮细胞变性 [kk]、淋巴管内皮细胞萎缩 [kl]、淋巴管内皮细胞空泡变性 [km]、淋巴管内皮细胞肿胀 [kn]、淋巴管内皮细胞脱落 [ko]、淋巴管内皮细胞增殖 [kp]、淋巴管内皮细胞坏死 [kq]、淋巴管内皮细胞变性 [kr]、淋巴管内皮细胞萎缩 [ks]、淋巴管内皮细胞空泡变性 [kt]、淋巴管内皮细胞肿胀 [ku]、淋巴管内皮细胞脱落 [kv]、淋巴管内皮细胞增殖 [kw]、淋巴管内皮细胞坏死 [kx]、淋巴管内皮细胞变性 [ky]、淋巴管内皮细胞萎缩 [kz]、淋巴管内皮细胞空泡变性 [la]、淋巴管内皮细胞肿胀 [lb]、淋巴管内皮细胞脱落 [lc]、淋巴管内皮细胞增殖 [ld]、淋巴管内皮细胞坏死 [le]、淋巴管内皮细胞变性 [lf]、淋巴管内皮细胞萎缩 [lg]、淋巴管内皮细胞空泡变性 [lh]、淋巴管内皮细胞肿胀 [li]、淋巴管内皮细胞脱落 [lj]、淋巴管内皮细胞增殖 [lk]、淋巴管内皮细胞坏死 [ll]、淋巴管内皮细胞变性 [lm]、淋巴管内皮细胞萎缩 [ln]、淋巴管内皮细胞空泡变性 [lo]、淋巴管内皮细胞肿胀 [lp]、淋巴管内皮细胞脱落 [lq]、淋巴管内皮细胞增殖 [lr]、淋巴管内皮细胞坏死 [ls]、淋巴管内皮细胞变性 [lt]、淋巴管内皮细胞萎缩 [lu]、淋巴管内皮细胞空泡变性 [lv]、淋巴管内皮细胞肿胀 [lw]、淋巴管内皮细胞脱落 [lx]、淋巴管内皮细胞增殖 [ly]、淋巴管内皮细胞坏死 [lz]、淋巴管内皮细胞变性 [ma]、淋巴管内皮细胞萎缩 [mb]、淋巴管内皮细胞空泡变性 [mc]、淋巴管内皮细胞肿胀 [md]、淋巴管内皮细胞脱落 [me]、淋巴管内皮细胞增殖 [mf]、淋巴管内皮细胞坏死 [mg]、淋巴管内皮细胞变性 [mh]、淋巴管内皮细胞萎缩 [mi]、淋巴管内皮细胞空泡变性 [mj]、淋巴管内皮细胞肿胀 [mk]、淋巴管内皮细胞脱落 [ml]、淋巴管内皮细胞增殖 [mm]、淋巴管内皮细胞坏死 [mn]、淋巴管内皮细胞变性 [mo]、淋巴管内皮细胞萎缩 [mp]、淋巴管内皮细胞空泡变性 [mq]、淋巴管内皮细胞肿胀 [mr]、淋巴管内皮细胞脱落 [ms]、淋巴管内皮细胞增殖 [mt]、淋巴管内皮细胞坏死 [mu]、淋巴管内皮细胞变性 [mv]、淋巴管内皮细胞萎缩 [mw]、淋巴管内皮细胞空泡变性 [mx]、淋巴管内皮细胞肿胀 [my]、淋巴管内皮细胞脱落 [mz]、淋巴管内皮细胞增殖 [na]、淋巴管内皮细胞坏死 [nb]、淋巴管内皮细胞变性 [nc]、淋巴管内皮细胞萎缩 [nd]、淋巴管内皮细胞空泡变性 [ne]、淋巴管内皮细胞肿胀 [nf]、淋巴管内皮细胞脱落 [ng]、淋巴管内皮细胞增殖 [nh]、淋巴管内皮细胞坏死 [ni]、淋巴管内皮细胞变性 [nj]、淋巴管内皮细胞萎缩 [nk]、淋巴管内皮细胞空泡变性 [nl]、淋巴管内皮细胞肿胀 [nm]、淋巴管内皮细胞脱落 [nn]、淋巴管内皮细胞增殖 [no]、淋巴管内皮细胞坏死 [np]、淋巴管内皮细胞变性 [nq]、淋巴管内皮细胞萎缩 [nr]、淋巴管内皮细胞空泡变性 [ns]、淋巴管内皮细胞肿胀 [nt]、淋巴管内皮细胞脱落 [nu]、淋巴管内皮细胞增殖 [nv]、淋巴管内皮细胞坏死 [nw]、淋巴管内皮细胞变性 [nx]、淋巴管内皮细胞萎缩 [ny]、淋巴管内皮细胞空泡变性 [nz]、淋巴管内皮细胞肿胀 [oa]、淋巴管内皮细胞脱落 [ob]、淋巴管内皮细胞增殖 [oc]、淋巴管内皮细胞坏死 [od]、淋巴管内皮细胞变性 [oe]、淋巴管内皮细胞萎缩 [of]、淋巴管内皮细胞空泡变性 [og]、淋巴管内皮细胞肿胀 [oh]、淋巴管内皮细胞脱落 [oi]、淋巴管内皮细胞增殖 [oj]、淋巴管内皮细胞坏死 [ok]、淋巴管内皮细胞变性 [ol]、淋巴管内皮细胞萎缩 [om]、淋巴管内皮细胞空泡变性 [on]、淋巴管内皮细胞肿胀 [oo]、淋巴管内皮细胞脱落 [op]、淋巴管内皮细胞增殖 [oq]、淋巴管内皮细胞坏死 [or]、淋巴管内皮细胞变性 [os]、淋巴管内皮细胞萎缩 [ot]、淋巴管内皮细胞空泡变性 [ou]、淋巴管内皮细胞肿胀 [ov]、淋巴管内皮细胞脱落 [ow]、淋巴管内皮细胞增殖 [ox]、淋巴管内皮细胞坏死 [oy]、淋巴管内皮细胞变性 [oz]、淋巴管内皮细胞萎缩 [pa]、淋巴管内皮细胞空泡变性 [pb]、淋巴管内皮细胞肿胀 [pc]、淋巴管内皮细胞脱落 [pd]、淋巴管内皮细胞增殖 [pe]、淋巴管内皮细胞坏死 [pf]、淋巴管内皮细胞变性 [pg]、淋巴管内皮细胞萎缩 [ph]、淋巴管内皮细胞空泡变性 [pi]、淋巴管内皮细胞肿胀 [pj]、淋巴管内皮细胞脱落 [pk]、淋巴管内皮细胞增殖 [pl]、淋巴管内皮细胞坏死 [pm]、淋巴管内皮细胞变性 [pn]、淋巴管内皮细胞萎缩 [po]、淋巴管内皮细胞空泡变性 [pp]、淋巴管内皮细胞肿胀 [pq]、淋巴管内皮细胞脱落 [pr]、淋巴管内皮细胞增殖 [ps]、淋巴管内皮细胞坏死 [pt]、淋巴管内皮细胞变性 [pu]、淋巴管内皮细胞萎缩 [pv]、淋巴管内皮细胞空泡变性 [pw]、淋巴管内皮细胞肿胀 [px]、淋巴管内皮细胞脱落 [py]、淋巴管内皮细胞增殖 [pz]、淋巴管内皮细胞坏死 [qa]、淋巴管内皮细胞变性 [qb]、淋巴管内皮细胞萎缩 [qc]、淋巴管内皮细胞空泡变性 [qd]、淋巴管内皮细胞肿胀 [qe]、淋巴管内皮细胞脱落 [qf]、淋巴管内皮细胞增殖 [qg]、淋巴管内皮细胞坏死 [qh]、淋巴管内皮细胞变性 [qi]、淋巴管内皮细胞萎缩 [qj]、淋巴管内皮细胞空泡变性 [qk]、淋巴管内皮细胞肿胀 [ql]、淋巴管内皮细胞脱落 [qm]、淋巴管内皮细胞增殖 [qn]、淋巴管内皮细胞坏死 [qo]、淋巴管内皮细胞变性 [qp]、淋巴管内皮细胞萎缩 [qq]、淋巴管内皮细胞空泡变性 [qr]、淋巴管内皮细胞肿胀 [qs]、淋巴管内皮细胞脱落 [qt]、淋巴管内皮细胞增殖 [qu]、淋巴管内皮细胞坏死 [qv]、淋巴管内皮细胞变性 [qw]、淋巴管内皮细胞萎缩 [qx]、淋巴管内皮细胞空泡变性 [qy]、淋巴管内皮细

【老年用药】

目前尚无专门针对老年患者的临床研究资料。在本品晚期胃腺癌或胃－食管结合部腺癌 II、III 期临床研究中，均纳入了大于 60 岁小于 70 岁的老年晚期胃癌患者，其中 II 期研究中 850 mg（每日 1 次）组有 12 例，安慰剂组 14 例，III 期研究中阿帕替尼组有 73 例，安慰剂组有 39 例，未观察到这些患者临床和实验室检查的特殊不良反应，其药效与年龄小于 60 岁的患者无明显差异。在二线晚期肝细胞癌 III 期临床研究中，共入组 84 例大于等于 60 岁的老年患者（阿帕替尼组 56 例，安慰剂组 28 例），主要疗效和不良反应类型与小于 60 岁的患者无明显差异。对于 70 岁以上的患者，建议根据临床情况和实验室检查指标在医师指导下慎用和调整用药剂量。

【药物相互作用】

其他药物对阿帕替尼的影响

在健康受试者中开展了一项 CYP3A4 强抑制剂伊曲康唑对阿帕替尼药代动力学影响的研究（HR-APTN-DDI-03）和一项 CYP3A4 强诱导剂利福平对阿帕替尼的药代动力学影响研究（HR-APTN-DDI-02），结果表明：

CYP3A4 强抑制剂：伊曲康唑（100 mg，每天一次 [QD]，连续服药 6 天）与阿帕替尼（250 mg，单次）合用，与阿帕替尼（250 mg，单次）单药相比，阿帕替尼的药时曲线下面积（$AUC_{0\infty}$）增加 75%，血药峰浓度（C_{max}）增加 34%，血浆表观清除率（CL/F）下降 40%。

CYP3A4 强诱导剂：利福平（600 mg，QD，连续服药 10 天）与阿帕替尼（750 mg，单次）合用，与阿帕替尼（750 mg，单次）单药相比，阿帕替尼的 $AUC_{0\infty}$ 降低 83%，C_{max} 降低 61%，血浆表观清除率（CL/F）为阿帕替尼单药的 5.6 倍。

这两项研究结果提示本品治疗期间应尽量避免同时使用 CYP3A4 强抑制剂（包括伊曲康唑、克拉霉素、伏立康唑、泰利霉素、沙奎那韦、利托那韦等）或 CYP3A4 强诱导剂（包括地塞米松、苯妥英、卡马西平、利福平、苯巴比妥、利福喷汀等），或者应考虑选择可替代的对 CYP3A4 酶无抑制或无诱导的药物。如果必须与 CYP3A4 酶抑制剂或强诱导剂合并使用，需要结合临床观察考虑是否进行剂量调整（见【用法用量】和【注意事项】）。

阿帕替尼对其他药物的影响

在晚期实体瘤患者中开展了一项阿帕替尼对 CYP3A4 底物硝苯地平和 CYP2C9 底物华法林的药代动力学影响研究（HR-APTN-DDI-01）。

结果表明，与硝苯地平（30 mg，单次）单药相比，肿瘤患者合用阿帕替尼（750 mg，QD，连续服药 13 天）与硝苯地平（30 mg，单次）后，硝苯地平的 $AUC_{0\infty}$、AUC_{0-36} 和 C_{max} 分别升高 83%、80% 和 64%。与华法林（3 mg，单次）单药相比，肿瘤患者合用阿帕替尼（750 mg，QD，连续服药 13 天）与华法林（3 mg，单次）后，华法林的 $AUC_{0\infty}$ 和 C_{max} 分别升高 92% 和 24%。该研究结果提示，在阿帕替尼治疗期间应谨慎使用主要经 CYP3A4 代谢的药物（包括药离子结抗剂足索地平和乐卡地平等，HMG-CoA 还原酶抑制剂辛伐他汀和洛伐他汀以及咪达唑仑等药物）和主要经 CYP2C9 代谢的药物（包括华法林、苯妥英、某些磺酰脲类降糖药如格列本脲等）。

引起心脏 QT 间期延长的药物

同类药物在临床上有延长 QT 间期的毒副作用，在晚期肝细胞癌 III 期临床研究中，阿帕替尼组患者出现心电图 QT 间期延长不良反应的发生率为 2.36%；在晚期胃癌 III 期临床研究中，阿帕替尼组患者出现心电图 QT 间期延长不良反应的发生率为 0.57%，因此在服用期间应慎用延长 QT 间期的药物，并在用药期间严密监测心电图。

其他对肝肾功能有影响的药物

服用本品期间应慎用其他对肝肾功能有影响的药物，并在用药期间严密监测肝肾功能。

【药物过量】

目前尚不清楚过量服用阿帕替尼可能产生的症状，也没有针对服用过量阿帕替尼的特异疗法。在本品 I 期临床研究中，部分患者服用阿帕替尼的最高剂量达 1000 mg/天，在此剂量下观察到的不良反应主要为 3/4 级血压升高和 3 级掌跖红肿综合征。

如怀疑服用药物过量，则应停药并对患者进行密切观察和给予相应的支持治疗。

【临床药理】

作用机制

甲磺酸阿帕替尼为一种小分子血管内皮细胞生长因子受体 2（VEGFR-2）酪氨酸激酶抑制剂，可抑制肿瘤血管的生成。

药效学

目前尚无本品相关药效动力学研究数据。

目前暂未获得本品血药浓度 -QTc 的临床研究数据。

药代动力学

在健康受试者、实体瘤患者和肝细胞癌患者中均进行了阿帕替尼的药代动力学研究，以评估阿帕替尼在相应人群中的吸收、分布、代谢和排泄的药代动力学特征。另外，在健康受试者中考察了食物对阿帕替尼药代动力学的影响以及阿帕替尼的物质平衡及生物转化。

吸收

健康受试者单次空腹口服 250 mg、500 mg 和 750 mg 后，在体内吸收较快，原形药血浆浓度平均达峰时间约为 1.7–2.3 h，250 mg 和 500 mg 剂量组中原形药物血浆暴露量（AUC 和 C_{max}）与剂量成正比例，750 mg 剂量组原形药的暴露量未见进一步增加。未见性别对阿帕替尼暴露量的显著影响。

转移性实体瘤患者单次空腹口服 500 mg、750 mg 和 850 mg 后，吸收略有延迟，原形药物血浆浓度平均达峰时间约为 3.9–5.1 h，500 mg 和 750 mg 剂量组中原形药物血浆暴露量与剂量成正比例，但 850 mg 剂量组原形药暴露量水平增加比例高于剂量增加比例。

在 9 例转移性实体瘤患者中考察了进食对阿帕替尼吸收的影响，未见食物对阿帕替尼吸收具有显著影响。

晚期肝细胞癌患者单次餐后口服 750 mg 剂量阿帕替尼后，与健康受试者空腹给药相比吸收略有延迟，药物血浆浓度达峰时间平均约为 4.4 h。

晚期肝细胞癌患者和转移性实体瘤患者单次 750 mg 剂量水平下的暴露量未见显著性差异，晚期肝细胞癌患者和实体瘤患者的 C_{max} 比较接近，分别为 1024 ng/mL 和 1122 ng/mL，晚期肝细胞癌患者的 AUC_{0-24} 是实体瘤患者的 1.2 倍。

分布

健康受试者单次空腹口服 250 mg、500 mg 和 750 mg 阿帕替尼片后，平均表观分布容积为 929–2165 L，用超滤法测得阿帕替尼血浆浓度在 200 ng/mL 和 1000 ng/mL 时的血浆蛋白结合率分别为 86.8% 和 88.6%。

代谢

体外代谢酶研究表明阿帕替尼主要由 CYP3A4 代谢，其次经 CYP2D6、CYP2C9 和 CYP2E1 代谢。人体内阿帕替尼主要经肝脏代谢，主要代谢途径为 *E*-3- 羟基化、*Z*-3- 羟基化、2-氧化、*N*- 去烷基化、16- 羟基化、双羟基化及 *E*-3- 羟基化后 *O*- 葡萄糖醛酸结合。

健康受试者单次口服 750 mg 后，血浆中除原形药物外共检测到 23 个代谢产物，包括 17 个 I 相代谢产物和 6 个 II 相代谢产物，其中 *E*-3- 羟基阿帕替尼 *-O*- 葡萄糖醛酸结合物为循环中最主要的代谢产物，其浓度高于原形药物，经检测没有明显的酪氨酸激酶抑制活性。其它主要代谢物浓度均低于原形药物。

排泄

健康受试者单次空腹口服 250 mg、500 mg 和 750 mg 阿帕替尼后，血浆中平均消除半衰期为 7.9–9.4 h，转移性实体瘤患者单次空腹口服 500 mg、750 mg 和 850 mg 本品后的平均消除半衰期为 8.5–9.1 h，肝细胞癌患者餐后单次口服 750 mg 剂量本品后的平均消除半衰期为 9.8 h。

健康受试者单次口服 750 mg 本品 96 小时后，检测到阿帕替尼及其主要代谢产物经粪便和尿液累积排泄量约为服药剂量的 77%，其中经粪便的排泄量为剂量的 69.8%，离子尿中的排泄量（7.02%）。粪样中主要以原形排泄（59.0%），尿样中主要以代谢物形式排泄。

特殊人群

儿童和青少年

尚未进行本品在 18 岁以下儿童和青少年中的药代动力学研究。

肝功能不全人群

目前尚无肝功能不全对阿帕替尼药代动力学影响的研究数据。

肾功能不全人群

目前尚无肾功能不全对阿帕替尼药代动力学影响的研究数据。

遗传药理学

目前尚未进行影响阿帕替尼体内过程或疗效相关的遗传药理学研究。

【临床研究】

晚期胃腺癌或胃－食管结合部腺癌

在两项随机对照研究中评价了本品单药用于晚期胃癌的疗效和安全性。

一项多中心、随机、双盲、安慰剂平行对照的 III 期临床研究对阿帕替尼治疗晚期胃癌的有效性和安全性进行了评价，研究入组了 267 例既往接受过二线治疗后失败（治疗失败的定义：毒副作用不可耐受、治疗过程中疾病进展或治疗结束后复发）的晚期胃癌患者，包括胃－食管结合部腺癌患者。接受阿帕替尼治疗患者中位年龄 58 岁，75% 为男性；27% 患者 ECOG 评分为 0，73% 患者 ECOG 评分为 1；约 60% 进行过根治术治疗，约 22% 进行了胃全切手术，35% 进行了胃大切手术；68% 原发灶为胃癌，22% 为胃食管结合部腺癌；21% 患者转移灶累积器官数超过 2 个，56% 患者存在肝转移，92% 患者临床分期为 IV 期；66% 患者既往接受过至少 2 种系统化疗，一线化疗基础用药包括氟尿嘧啶类、铂类、紫杉醇类、阿霉素类、二线化疗主要以伊立替康为基础治疗的方案。试验组与安慰剂组受试者基线特征和入口学数据均衡可比，患者按 2：1 随机接受阿帕替尼片 850 mg 每日 1 次（n=176）或安慰剂每日 1 次（n=91），28 天为一个周期，试验组患者平均接受治疗周期数为 2.9，72% 的受试者接受了 2 个周期或以上的治疗。

研究主要疗效评价指标为总生存期（OS），次要疗效指标包括无进展生存期（PFS）、疾病控制率（DCR）和客观缓解率（ORR）。试验组中位总生存期较安慰剂组延长，降低死亡风险约 30%，次要终点 PFS、DCR 亦高于安慰剂组，总体上未引起晚期胃癌特异症状或健康相关生活质量的恶化。表 5 列出了主要疗效结果，图 1 为生存曲线图。

表 5. 阿帕替尼治疗晚期胃癌的 III 期临床研究的主要有效性结果（FAS 集）

指标	试验组（N=176）	安慰剂组（N=91）
总生存期（OS）		
中位数（mOS，月）	6.5	4.7
HR（95% CI）	0.709（0.537，0.937）	
无进展生存期（PFS）		
中位数（mPFS，月）	2.6	1.8
HR（95% CI）	0.444（0.331，0.595）	
客观缓解率（CR+PR）	2.84%	0
临床获益率（CR+PR+SD）	42.05%	8.79%

注：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。

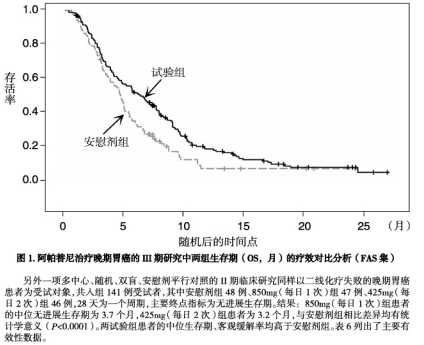


图 1. 阿帕替尼治疗晚期胃癌的 III 期研究中两组生存期（OS，月）的疗效对比分析（FAS 集）

另外一项多中心、随机、双盲、安慰剂平行对照的 II 期临床研究同样以二线化疗失败的晚期胃癌患者为受试对象，共入组 141 例受试者，其中安慰剂组 48 例，850mg（每日 1 次）组 47 例，425mg（每日 2 次）组 46 例，28 天为一个周期，主要终点指标为无进展生存期。结果：850mg（每日 1 次）组患者的中位无进展生存期为 3.7 个月，425mg（每日 2 次）组患者为 3.2 个月，与安慰剂组相比差异均有统计学意义（*P*<0.0001），两试验组患者的中位生存期、客观缓解率均高于安慰剂组。表 6 列出了主要有效性数据。

表 6. 阿帕替尼治疗晚期胃癌的 II 期临床研究的主要有效性结果（FAS 集）

指标	850 mg（每日 1 次）组（N=47）	安慰剂组（N=48）
无进展生存期（PFS）		
中位数（mPFS，月）	3.7	1.4
HR（95% CI）	0.232（0.133，0.406）	
总生存期（OS）		
中位数（mOS，月）	4.8	2.5
HR（95% CI）	0.513（0.319，0.826）	
客观缓解率（CR+PR）	6.38%	0
临床获益率（CR+PR+SD）	51.06%	10.42%

注：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。

晚期肝细胞癌的二线治疗

阿帕替尼单药治疗晚期肝细胞癌研究是一项随机、双盲、安慰剂平行对照的国内多中心的 III 期临床研究，入选的受试者为既往接受过至少一线系统性治疗后失败或不可耐受的晚期肝细胞癌患者，400 例受试者按 2:1 的比例随机至阿帕替尼组（750 mg 每日 1 次）和安慰剂组，连续给药，28 天为一个治疗周期。随机分层因素为：ECOG 评分（0 或 1）、既往是否接受过索拉菲尼治疗（是或否）以及有无血管侵犯和 / 或肝外转移（有或无）。受试者接受研究治疗直至达到方案规定的研究治疗终止标准。研究治疗阶段，受试者每两周期（即 8 周）进行一次影像学肿瘤评估（根据 RECIST 1.1 标准），并在研究治疗结束后 28 天进行安全性评估及后续生存随访。受试者主要有以下特征：大部分为男性（86.3%），平均年龄为 51 岁，乙型肝炎表面抗原阳性的比例高（86.5%）。

本研究 393 例受试者接受了至少一次给药，构成全分析集。本研究主要终点为 OS。阿帕替尼组和安慰剂组的中位 OS 分别为 8.7 个月（95% CI：7.5–9.8）和 6.8 个月（95% CI：5.7–9.1）。与安慰剂相比，阿帕替尼组显著延长 OS，基于分层 log-rank 检验 p 值为 0.0476，基于分层 Cox 比例风险模型的风险比 HR 为 0.785（95% CI：0.617–0.998）（见表 7 和图 2）。与安慰剂相比，接受阿帕替尼的受试者的 PFS 和至疾病进展时间（TTP）显著延长，ORR 和 DCR 显著提高。

表 7 阿帕替尼治疗晚期肝细胞癌的 III 期临床研究的疗效结果

指标	阿帕替尼组（N=261）	安慰剂组（N=132）
总生存期（OS）		
中位数（mOS，月）[1]，（95% CI）[2]	8.7（7.5–9.8）	6.8（5.7–9.1）
风险比（95% CI）[3]	0.785（0.617–0.998）	
P 值 [4]	0.0476	
无进展生存时间（PFS）		
中位数（mPFS，月）[1]，（95% CI）[2]	4.5（3.9–4.7）	1.9（1.9–2.0）
风险比（95% CI）[3]	0.471（0.369–0.601）	
P 值 [4]	＜ 0.0001	
至疾病进展时间（TTP）		
中位数（mTTP，月）[1]，（95% CI）[2]	4.7（4.5–4.8）	1.9（1.9–2.0）
风险比（95% CI）[3]	0.432（0.331–0.565）	
P 值 [4]	＜ 0.0001	
客观缓解率（CR+PR），n（%）	28（10.7）	2（1.5）
95% Exact CI [5]	（7.2–15.1）	（0.2–5.4）
ORR 率差	9.2	
95% CI [6]	（4.9–13.5）	
P 值 [7]	＜ 0.001	
疾病控制率（CR+PR+SD），n（%）	160（61.3）	38（28.8）
95% Exact CI [5]	（55.1–67.2）	（21.2–37.3）
DCR 率差	32.5	
95% CI [6]	（22.8–42.2）	
P 值 [7]	＜ 0.001	

[1] 基于 Kaplan–Meier 方法计算

[2] 采用 Brookmeyer and Crowley 法估计。

[3] 风险比基于以 ECOG 评分（0 或 1）、是否接受过索拉菲尼治疗（是或否）、有无血管侵犯和 / 或肝外转移（有或无）为分层因素的 Cox 比例风险模型。

[4] 双侧 P 值基于以 ECOG 评分（0 或 1）、是否接受过索拉菲尼治疗（是或否）、有无血管侵犯和 / 或肝外转移（有或无）为分层因素的分层 Log-rank 检验。

[5] 采用 Clopper Pearson 方法计算。

[6] 采用 Wald 法计算。

[7] 通过分层 CMH 检验计算 P 值。

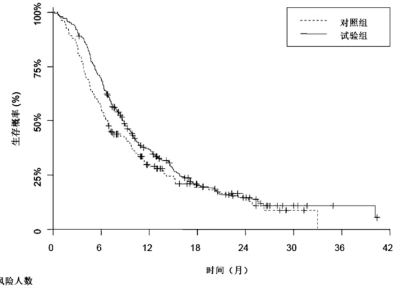


图 2. 阿帕替尼治疗晚期肝细胞癌的 III 期研究中两组总生存期（OS，月）的 Kaplan–Meier 曲线

试验组 = 阿帕替尼组；对照组 = 安慰剂组；+ 表示删失

不可切除或转移性肝细胞癌的一线治疗

SHR-1210-III-310 研究（NCT03764293）为一项随机对照、开放、国际多中心 III 期研究，评估注射用卡瑞利珠单抗联合甲磺酸阿帕替尼对比索拉非尼一线治疗不可切除或转移性肝细胞癌患者的有效性和安全性。

研究纳入经病理组织学或细胞学确诊的肝细胞癌患者。入组的患者既往未接受过针对不可切除或转移性肝细胞癌的系统性抗肿瘤治疗，肝穿功能正常或轻中度异常，Child–Pugh 肝功能评级为 A 级，ECOG 评分≤ 1 分。研究择除了患有活动性自身免疫性疾病、伴有间质性肺炎疾病史、准备进行或者既往接受过器官或骨髓移植、HIV 感染、存在中枢神经系统转移、有肝性脑病病史、在开始研究治疗之前 28 天内接受过减毒活疫苗治疗的患者。

共 543 例患者按照 1:1 的比例随机分配至卡瑞利珠单抗联合甲磺酸阿帕替尼组（272 例）或索拉菲尼组（271 例），分层因素为：大血管侵犯和 / 或肝外转移（存在 vs. 不存在），区域（亚洲 vs. 亚洲之外国家），基线 AFP（AFP < 400 ng/mL vs. AFP ≥ 400 ng/mL）。272 例患者接受了卡瑞利珠单抗 200 mg，静脉注射每 2 周一次，联合甲磺酸阿帕替尼 250 mg，口服每日 1 次，每 4 周为一个治疗周期，直至临床获益消失或不可耐受的毒性。269 例患者接受了索拉非尼 400 mg，口服每日 2 次，每 4 周为一个治疗周期，直至临床获益消失或不可耐受的毒性。患者随机之后 48 周内以每 8 周 1 次的频率，48 周之后以每 12 周 1 次的频率进行肿瘤影像学评估。

两治疗组间的人口学和基线特征保持均衡。中位年龄为 57 岁（范围：23–83 岁），84.2% 为男性，73.7% 的患者存在大血管侵犯和 / 或肝外转移，AFP ≥ 400 ng/mL 的患者占 36.1%，ECOG 体能状态评分为 0 分（43.5%）或 1 分（56.5%），巴塞罗那肝癌（BCLC）分期为 C 期的患者占 85.6%，Child–Pugh 评分为 5 分（85.8%）或 6 分（14.2%）。

主要疗效终点包括总生存期（OS）和由盲态独立影像评审委员会（BIRC）基于 RECIST v1.1 标准评估的无进展生存期（PFS）；次要疗效终点包括客观缓解率（ORR）、疾病进展时间（TTP）、疾病控制率（DCR）和缓解持续时间（DoR）。

截止至 2021 年 5 月 10 日，中位随访时间 7.8 个月（范围：0–22.3 个月），共观察到 339 个 PFS 事件并进行 PFS 盲终分析，结果显示 BIRC 根据 RECIST 1.1 标准评估的中位 PFS 在卡瑞利珠单抗联合甲磺酸阿帕替尼组与索拉菲尼组分别为 5.6 个月（95% CI：5.5–6.3 个月）和 3.7 个月（95% CI：2.8–3.7 个月）。基于分层 log-rank 检验单侧 p 值< 0.0001，风险比（HR）为 0.516（95% CI：0.411–0.647）。截止至 2022 年 02 月 08 日，中位随访时间 14.5 个月（范围：0–31.3 个月），在发生 262 个 OS 事件时进行了 OS 期中分析，中位 OS 在卡瑞利珠单抗联合甲磺酸阿帕替尼组与索拉菲尼组分别为 22.1 个月（95% CI：19.1–27.2 个月）和 15.2 个月（95% CI：13.0–18.5 个月）。基于分层 log-rank 检验单侧 p 值< 0.0001，HR 为 0.621（95% CI：0.485–0.796）。与索拉菲尼组相比，卡瑞利珠单抗联合甲磺酸阿帕替尼组的 PFS 和 OS 均取得了显著的且有临床意义的改善。研究关键有效性结果总结见表 8，图 3 和图 4。

表 8. SHR-1210-III-310 研究关键有效性结果（意向性治疗分析集）

	卡瑞利珠单抗＋甲磺酸阿帕替尼（N=272）	索拉菲尼（N=271）
BIRC 评估的无进展生存时间（PFS）§		
事件，n（%）	158（58.1）	181（66.8）
中位值（95% CI）（月）	5.6（5.5 – 6.3）	3.7（2.8 – 3.7）
风险比（95% CI）†	0.516（0.411 – 0.647）	
P 值 *	<0.0001	
总生存时间（OS）§		
事件，n（%）	111（40.8）	151（55.7）
中位值（95% CI）（月）	22.1（19.1 – 27.2）	15.2（13.0 – 18.5）
风险比（95% CI）†	0.621（0.485 – 0.796）	
P 值 *	<0.0001	
BIRC 评估的客观缓解率（ORR），n（%）	69（25.4）	16（5.9）
（95% CI）	（20.3 – 31.0）	（3.4 – 9.4）
P 值 ‡	<0.0001	
BIRC 评估的疾病控制率（DCR），n（%）	213（78.3）	146（53.9）
（95% CI）	（72.9 – 83.1）	（47.7 – 59.9）
完全缓解（CR）n（%）	3（1.1）	1（0.4）
部分缓解（PR）n（%）	66（24.3）	15（5.5）
疾病稳定（SD）n（%）	144（52.9）	130（48.0）
BIRC 评估的缓解持续时间（DoR）		
事件，n（%）	29（42.0）	8（50.0）
中位值（95% CI）（月）	14.8（8.4 – NR‡）	9.2（5.3 – NR‡）
最小值，最大值（月）	1.8，25.9+	1.1，12.0+

§ PFS 最终分析数据截止日期为 2021 年 05 月 10 日，OS 期中分析数据截止日期为 2022 年 02 月 08 日。

† 风险比基于以大血管侵犯和 / 或肝外转移（存在 vs. 不存在），区域（亚洲 vs. 亚洲之外国家），基线 AFP（AFP<400 ng/mL vs. AFP ≥ 400 ng/mL）为分层因素的 Cox 比例风险模型。

* P 值基于单侧分层 Log–rank 检验。

‡ P 值（单侧）基于分层的 Cochran–Mantel–Haenszel（CMH）检验计算。

£ NR = 未达到。

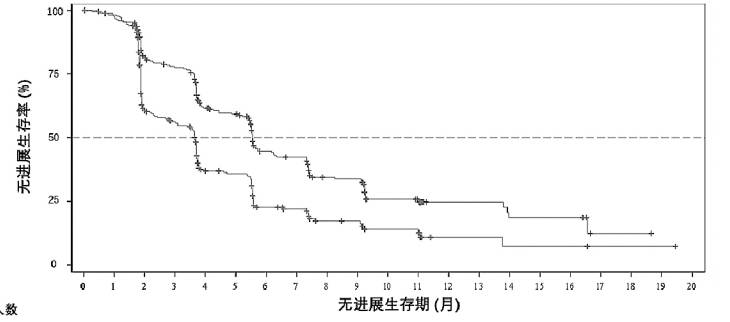


图 3. BIRC 评估的 PFS 的 Kaplan–Meier 曲线（SHR-1210-III-310）

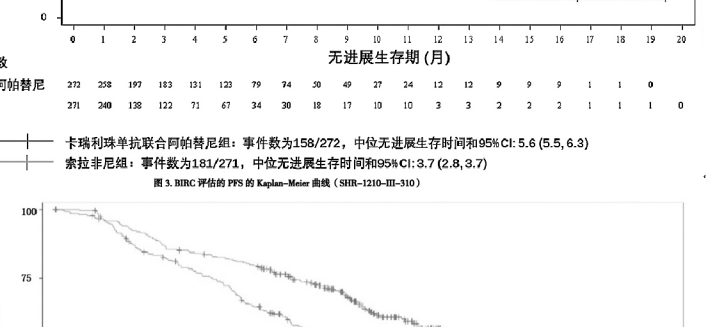


图 4. OS 的 Kaplan–Meier 曲线（SHR-1210-III-310）

【药理毒理】

药理作用

甲磺酸阿帕替尼为一种小分子血管内皮细胞生长因子受体 2（VEGFR-2）酪氨酸激酶抑制剂，可抑制肿瘤血管生成。动物研究表明甲磺酸阿帕替尼对多种小鼠肿瘤模型的肿瘤生长具有抑制作用。

毒理研究

遗传毒性

甲磺酸阿帕替尼鼠伤寒沙门氏菌回复突变试验、中国仓鼠卵巢纤维细胞染色体畸变试验、小鼠骨髓微核试验给药均为阴性。

生殖毒性

大鼠从交配前到交配期直至胚胎着床期间经口给予甲磺酸阿帕替尼，给药剂量 15 mg/kg/ 天时对雄性大鼠的生育力未见不良影响；给药剂量 15 mg/kg/ 天时雌性大鼠吸收胎略有增加，给药剂量 7.5 mg/kg 时对雌性大鼠生育力未见不良影响。

妊娠大鼠于妊娠第 6–15 天经口给予甲磺酸阿帕替尼 16 mg/kg/ 天，可见胚胎 – 胎仔毒性，可致胎仔骨骼发育延迟并可见致畸性，但未见母体毒性。对胚胎 – 胎仔的未见不良反应剂量为 4 mg/kg。

致癌性

尚未进行甲磺酸阿帕替尼的致癌性研究。

其他毒性

大鼠 26 周重复给药毒性试验中，经口给予甲磺酸阿帕替尼 5、15、50 mg/kg/ 天，雌鼠 15 mg/kg 及以上剂量，雄鼠 50 mg/kg 剂量可见毒性反应，包括雌性大鼠白细胞升高及提前出现早期慢性进行性肾病样的形态学改变，雌雄大鼠红系改变、切面颗裂、食量下降及肝肾功能指标的轻度改变；除切肉的改变未能完全恢复外，其余改变在停药后基本恢复，未见不良反应剂量为 5 mg/kg（雌鼠）和 15 mg/kg（雄鼠）。犬 39 周重复给药毒性试验中，经口给予甲磺酸阿帕替尼 20、60、120 mg/kg/ 天，20 mg/kg 剂量 1 只雄性犬精子生成障碍，未见其余药物相关性改变，恢复期也未见异常改变，未见不良反应剂量小于 20 mg/kg。

【贮　藏】

遮光、密封，25℃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热合密封的双铝板。

(1) 0.425g　10 片 / 板 / 盒；7 片 / 板 ×2 板 / 盒；

(2) 0.375g　10 片 / 板 / 盒；

(3) 0.25g　10 片 / 板 / 盒，10 片 / 板 ×3 板 / 盒，14 片 / 板 / 盒。

【有效期】

24 个月。

【执行标准】

YBH03692014

【批准文号】

(1) 0.425g　国药准字 H20140105

(2) 0.375g　国药准字 H20140104

(3) 0.25g　国药准字 H20140103

【上市许可持有人】

企业名称：江苏恒瑞医药股份有限公司

注册地址：连云港经济技术开发区黄河路 38 号

邮政编码：222047

电话号码：800–8283900　400–8283900

传真号码：0518–85463261

网　　址：http\://www.hengrui.com

【生产企业】

企业名称：江苏恒瑞医药股份有限公司

生产地址：

(1) 0.425g 规格、0.375g 规格：连云港经济技术开发区黄河路 38 号

(2) 0.425g 规格、0.375g 规格、0.25g 规格：连云港经济技术开发区临港产业区东晋路

邮政编码：

(1) 连云港经济技术开发区黄河路 38 号；222047

(2) 连云港经济技术开发区临港产业区东晋路；222000

电话号码：800–8283900　400–8283900

传真号码：0518–85463261

网　　址：http\://www.hengrui.com