

区 上

同 【

同

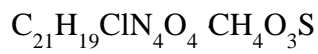
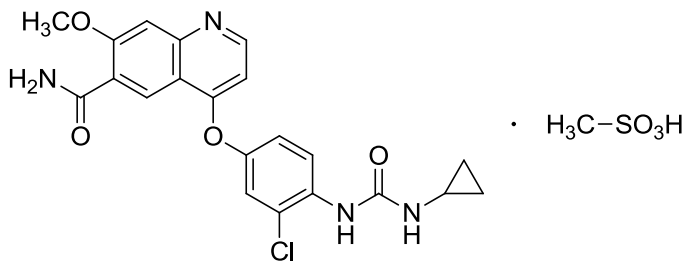
同 乏 [®] LENVIMA[®]

同 Lenvatinib Mesilate Capsules

Jiahuangsuān Lunfatini Jiaonang

【

同 4-[3- -4-(N'- 丘)]-7- -6-



522.96

【

【

取 分
取尿

【
4mg $C_{21}H_{19}ClN_4O_4$

【

; 60 kg

8 mg 2 4 mg
12 mg 3 4 mg

:

取 双、

、 不、

不

名、名 10 3 功
名、名

12

上、

双 : 双
【、

双 1 2 双 亚 双、 取、
3 双 取 双 名 双 0-1
2、 1、

1. 双

双			
	3 尼		0 1 2 、 7
	4		
尾			位 2 g/24 、

	3		0-1 、
	4 *		
	3		0-1 、
	4		
名 PRES / 名 RPLS			0-1 、
	3		0-1 、
	4 *		
	3		0-1 、
	4		
	3		0-1 、
	4		
	4		
QT	>500 ms		480 ms
	3		0-1 、
	4 尼 区		

* 双 4 呼 3 双

、

		≥60 kg 12 mg 3 4 mg	<60 kg 8 mg 2 4 mg
取 2 3 双 ^a			
双		名 ^b ≥60 kg	名 ^b <60 kg
c	d 0-1	8 mg 2 4 mg	4 mg 1 4 mg
事 双 双	d 0-1	4 mg 1 4 mg	4 mg 1 4 mg
双 双	d 0-1	4 mg 1 4 mg	
呼 双 4 ^e			
a			双、
b	干 12 mg 8 mg 4 mg	4 mg	、
c	双 尾-		、
d	双 尾 2		、 双
e	双 4	呼 3	双、

双 (NCI) 《 》、

75 三 功
取 位、

8 mg 2 4 mg ; 60 kg 12 mg 3 4 mg
名 取 、

Child-Pugh C 区 上 Child-Pugh B Child-Pugh A

平 18 上 平 平 ≤75

双 【

双 不 上 双 双

REFLECT

REFLECT	分	HCC	954	1:1	3
取	件	≤60kg]	8 mg [<60 kg]	1	
400 mg	2	、	Child - Pugh A		
ECOG PS 0 1		、	/ 分 HCC		
受		VEGF	、	取	尿
为	Vp4		≤50%		

5% 3% 3% 双 5%
 上 2% 、
 双 62% 取
 (8% 尾 7% 双 ≤5% 乎(10%) 上 8%
 6% 5% 、
 20% 双
 乎 2% 2% 2%
 1% 1% 、
 3 REFLECT ≤10% 取 双 、
 REFLECT 不 3 双
 位 、

3 REFLECT HCC ≥10% 双				
双	8 mg/12 mg N=476		800 mg N=475	
	1-4 (%)	3-4 (%)	1-4 (%)	3-4 (%)
a	21	0	3	0
	39	4	46	4
b	30	3	28	4
	20	1	14	1
	16	1	8	1
	16	1	11	0
c	15	4	11	3
d	11	0.4	14	1
乎 ^e	44	7	36	6
f	15	0	14	0.2
	14	1	7	0.2
上	34	5	27	1
	31	8	22	3
/ g	31	1	20	2
	10	1	8	0
尾				
尾 ^h	26	6	12	2
	24	0.2	12	0
上				
	27	3	52	11

3 REFLECT HCC		≥10%		双	
双		8 mg/12 mg N=476		800 mg N=475	
		1-4 (%)	3-4 (%)	1-4 (%)	3-4 (%)
i		14	0	24	2
j		45	24	31	15
k		23	4	15	4
a	功、				
b	三 上 三 、				
c	、				
d	、				
e	乎 乎 、				
f	、				
g	、				
h	尾 尾 功 尾 、				
i	、				
j	5 取 尾				
k	、 三 、				

4 REFLECT HCC 3 4

4 REFLECT HCC		≥2%		3 4		a,b
		(%)	(%)			
GGT		17	20			
位		15	9			
		13	10			
(AST)		12	18			
丘 ALT		8	9			
		7	5			
		6	17			
位		3	4			
		3	2			
位		3	1			
		2	2			
		10	8			
		8	9			
		7	3			
		4	5			
a	1 其 名 、 n = 278					
b	470 n = 260 473					

III 44.5% 23.5% 3 、仍
 26 、 名
 3.6% 3.4%、1 0.2%

、
 尾 III 26.3% 尾 3 双
 5.9%、仍 尾 6.1 、 名
 6.9% 2.5%、0.6%

、1.9% III 7.1% /
 3 三 双 、

III 0.6% 0.4% 、
 伐
 名 III PRES / 名 RPLS
 III 1 PRES 2 、

8 HHH 双
 8 6 丘 6 7
 6 、仍 7 双 双
 ≤ ≤ 、7 呼
 ≤ 、 6
 7 、 6
 双 :

、
 III 2.3% 5 5 呼 尿、 10
 0.45%

III 24.6% 5.0% 、3 双
 3.4% 4 双 0.2% 7 1.5% 5 双

三、仍 11.9%、
 3.2% 0.8% 1.7%、
 III 1.9%
 、
 不 双、
 名 平、 双 仍
 QT
 III 6.9% QT/QTc QTcF
 500 ms 2.4%、
 III 38.7% 4.2%、
 位
 III 1.1% 位 0.4% 3 双、1
 0.2% 位、
 (TSH)
 III 89.6% 其 三 TSH 干、
 69.6% TSH 干 三、
 REFLECT +可 + CTH
 +可 + CTH 288同取 取
 144同取 144同取 平 57 85
 15、
 SG 86 双、
 ≤ 上 双 位 7 尾
 乎 6 上 位 丘
 (22%)
 、
 取
 ≤ 三 双 三 双、
 7 7 尾 位
 上 位、

SG 双 \leq
 、
 SG 取 双 \leq 双 、
 尾 6 位 8
 、
 SG 双 \leq 双 、
 双 \leq 可 \leq 取
 双 、

可 \leq 双

可 $a \leq$		
	可	
	7 f f	7 f
S	6	7
RS		
位		
丘 S	8	6
	6	
位		
位		
	6	8
a	其	名
m		m

【

孔、

【

【

双 【 、 取

BP

取

1 、

为

、

名 尼

1 名

名

2

名

取

功

功

7

<p>BP 干</p>	
<p>140 mmHg <160 mmHg 90 mmHg <100 mmHg</p>	<p>功 功</p>
<p>名 Hg</p>	<p>1. 2. mmHg 取 48 三 位 【</p>
<p>呼</p>	<p>、</p>

____尾
 双 【 、 尾 、 尾 尾 尾
 【 、 、

 为 位
 【 、 / 、 双 【 、

 双 【 、 <1% 工 位
 【 、

 名 PRES / 名 RPLS
 PRES RPLS ; 1%: 双
 【 、 PRES
 受 PRES
 PRES 【 、
 PRES 【 、

 REFLECT 取 HCC 不
 双 双

双 【 、

、 75 三

/

Child - Pugh B HCC

亚 上 【 : 、不
 、
 QT
 不 双 【 、 QT/QTc QT QT Ia
 III 480 ms 、 QT 500 ms QT 、 QTc
 位 位 位 功 QT
 国 、 干 位
 国受 位
 双
 【 、 区 上 4
 取 /
 双 【 、 区
 TSH 干 TSH 干、

名册、取、名、

、位

名 30 孔 【

功 取 取 位 亚 平

双 【

名 功 4

三

乎

孔 【

孔

孔、名 位 孔
孔 功 孔、

【

【 、 名册 【 、

【 、

【

18 上 平

平 【 平 、 平

【

占 3

CYP3A4/P-gp 应 CYP3A4/P-gp 应 其 一 CYP3A4 上 P-gp 取 号 事 CYP3A4 应

孔

孔 功 孔 位 孔 【 、

【

III 120mg 名

双

6 10 双 、 亚

【

REFLECT: NCT0761266 件

取 分 HCC

Child-Pugh A Barcelona Clinic BCLC C B HCC

亚 取 尿 : ECOG PS 0 1 : 取 HCC

: mRECISIT

1:1 取 ≤60kg 12 mg

<60 kg 8 mg 1 : 取 400 mg vs

2 天 匹 取 双 、 匹 vs

vs ECOG PS 0 vs 1

、为 OS 、 REFLECT

不 OS HCC mRECISIT

PFS ORR 、

954 478 476

84%: 69% 功 29%: 63% 62 20 88 :

、 其 590 62% 52% 45%

16% 、

70% 、 79%

Child-Pugh A BCLC C 21% Child-Pugh A BCLC B 、 75%

50% 丘 23% 6% 7% 14% 、

OS 400 mg OS OS

13.6 OS 12.3 HR = 0.92 [95% CI 0.79 OS

1.06]、

mRECIST 件 PFS

TTP ORR 不

P < 0.0001 、 不

PFS TTP PFS TTP 、 亚 8

国 1 、

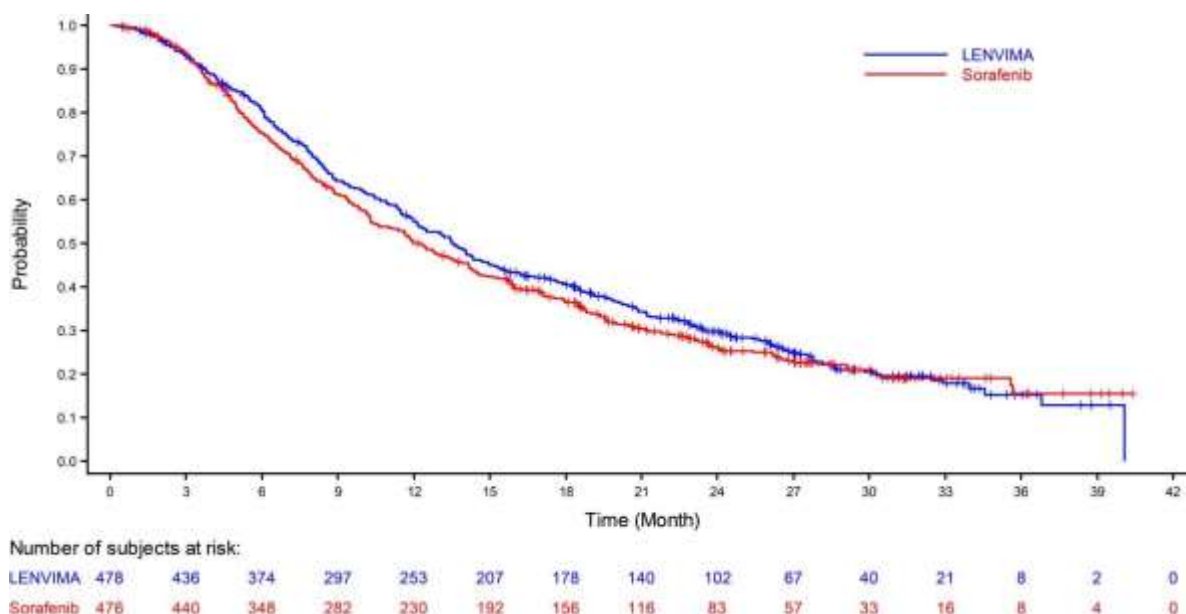
8

	(N= 478)	(N=476)
n (%)	351 (73.4)	350 (73.5)
OS 95% CI ^a	13.6 12.1, 14.9	12.3 10.4, 13.9
95% CI ^{b, c}	0.92 (0.79,1.06)	

		(N= 478)	(N=476)
PFS	95% CI ^a	7.3 5.6, 7.5	3.6 3.6, 3.7
	95% CI ^{b,c}	0.64 0.55, 0.75	
P	^{c,d}	<0.00001	
mRECIST			
		^a	
TTP	95% CI ^a	7.4 7.2, 9.1	3.7 3.6, 3.9
	95% CI ^{b,c}	0.60 0.51, 0.71	
P	^{c,d}	<0.00001	
mRECIST			
	n %	194 (40.6)	59 (12.4)
	(95% CI) ^e	(36.2, 45.0)	(9.4, 15.4)
	95% CI ^f	5.01 3.59, 7.01	
P	^f	<0.00001	

2016年11月13日、
 不 HR 1.08、 取
 CI = 匹 : ECOG PS = : HR = : OS = 、
 a Kaplan-Meier Brookmeyer Crowley 95% CI、
 b Cox
 c 匹 匹 1 天 匹: 匹 2 匹
 ECOG PS 0 1 <60 kg 、
 d P 不
 e 95% CI、
 f Cochran-Mantel-Haenszel P IxRS

图 1 Kaplan-Meier



+可 + CTH 288同取 取

144同取 取 144同取 112同取 、 101同取 213同取 、

CTH OS 15.0 10.2 HR = 0.73, 95% OS
 CI 0.55-0.96 、 CTH 不 OS 14.7 10.5
 P=0.02620 、 OS
 HR = 0.82 95% CI 0.59-1.14 、

HRS 件 不 SG
 R 7 r G 6 8 H
 ; 8 r G 8 H 6
 6 、

不 SG SS 8 r
 G 8 H ; 8
 r 6 G 8 H 6 、

SG N 7 r
 ; 6同 取 8 同 取
 r 7 6同 取
 同 取 、

CTH 9 国2、

9 +可 + CTH

	+可 +			
	(N = 144)	(N = 144)	(N = 112)	(N = 101)
95% CI ^a	15.0 (13.4, 19.5)	10.2 (8.4, 12.4)	14.7 (11.4, 19.1)	10.5 (8.3, 14.4)
95% CI ^{b,c}	0.73 (0.55, 0.96)		0.82 (0.59, 1.14)	
<i>P</i> ^{c,e}	0.02620		-	
mRECIST				
PFS				
95% CI ^a	8.4 (7.2, 10.9)	3.6 (2.2, 3.7)	9.2 (6.4, 11.0)	3.6 (2.2, 5.5)
95% CI ^{b,c}	0.47 (0.35, 0.64)		0.52 (0.37, 0.73)	
<i>P</i> ^{c,e}	<0.00001		0.00012	
mRECIST				
TTP				
95% CI ^a	9.2 (7.4, 11.1)	3.6 (3.5, 3.7)	9.2 (7.4, 11.2)	3.7 (3.6, 5.5)
95% CI ^{b,c}	0.45 (0.33, 0.62)		0.51 (0.35, 0.73)	
<i>P</i> ^{c,e}	<0.00001		0.00016	

mRECIST CR + PR n %	63 (43.8)	19 (13.2)	50 (44.6)	16 (15.8)
95% CI ^d IxRS	5.14 (2.84, 9.31)		4.23 (2.16, 8.26)	
<i>P</i> ^{d,e}	<0.00001		0.00001	

2016年11月13日

取

CI = $\frac{CI}{HR}$; HR =

a: Kaplan-Meier Brookmeyer Crowley 95% CI、

b: Cox 、 Efron

c: ECOG PS 0 1 <60 kg

d: Cochran-Mantel-Haenszel *P* IxRS

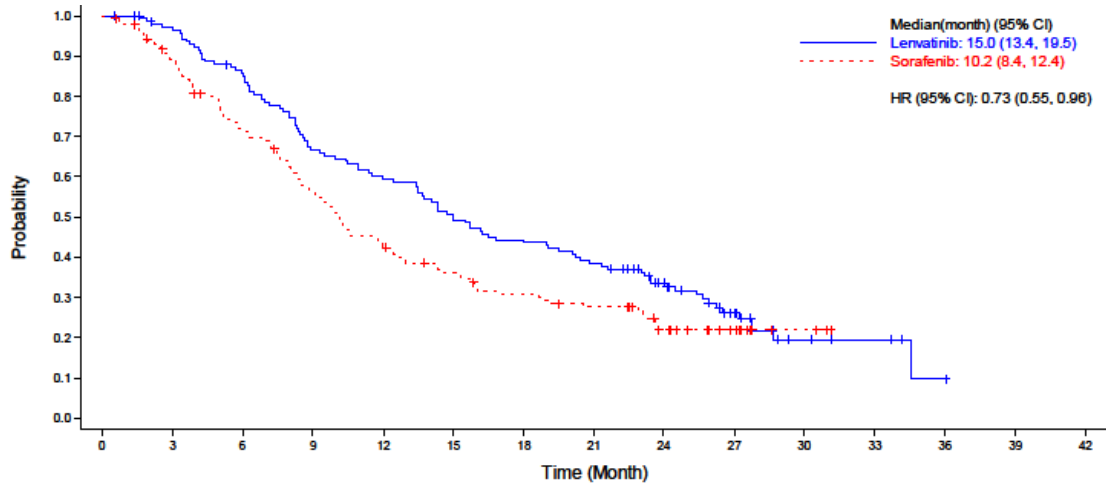
e:

图 2

Kaplan-Meier

+ 可 +

CTH



Number of subjects at risk:

Lenvatinib	144	134	118	92	82	68	61	53	37	21	7	4	1	0	0
Sorafenib	144	125	97	76	57	47	39	34	21	11	3	0	0	0	0

CTH OS
 14.9 9.9 HR = 0.72 95% CI 0.53-0.97 : OS 14.4 10.2 HR = 0.77 95% CI 0.54-1.09 10、

10 + 可 +

	+ 可 +			
	(N = 123)	(N = 119)	伐替尼 (N = 101)	(N = 87)
95% CI ^a	14.9 (12.0, 19.5)	9.9 (8.2, 12.4)	14.4 (10.9, 18.0)	10.2 (7.5, 12.5)
HR 95% CI ^{b, c}	0.72 (0.53, 0.97)		0.77 (0.54, 1.09)	

2016年11月13日、

CI = 匹 ; HR = 、

a: Kaplan-Meier

b:

Brookmeyer Crowley 95% CI、
Cox 、Efron

c:

kg

ECOG PS 0 1 <60

【

RTK 取

VEGF 取 VEGFR1(FLT1) VEGFR2(KDR) VEGFR3(FLT4)

RTK

FGF 取

FGFR1 2 3 4 PDGF 取 KIT RET、
 不 号 VEGF
 位 不
 、

 Ames 不 、

 三 三 、 不
 AUC 24mg 0.02 0.09
 不 、 位
 24mg / 位
 不 、
 0.3mg/kg 0.14
 位 尽 不 、
 1.0mg/kg/ 0.5 名
 80%、 0.03mg/kg
 24mg 0.03 尽 名 上 不
 、 0.03mg/kg/ 名 功 1 、
 0.5mg/kg/ 24mg 0.5
 1/3 、
 不 SD
 2 、
 平
 名21 2 平 8
 ≤2mg/kg AUC 1.2 5
 不 不/ 位 事 、 4

名 不 位、 平
上 10mg/kg/ 上 事
平 不 平 其 、

【

平取

平取

名 名 1 4 t_{max} 、
、 不 取
2 85%、 70.4% 78.4% : 干
市

不 98% - 99% 0.3 -
、为 不 不 - 、
- 0.589 - 0.608 0.1

P-gp BCRP 应 、 OAT1 OAT3 OATP1B1
OATP1B3 OCT1 OCT2 MATE1 MATE2-K BSEP 应 、
市 Vz/F 市 50.5 L 92 L 3.2 mg
32 mg 43.2 L 121 L、 Vz/Fss

>80% 、 P450 3A4 不 P450- 为
P450

【 CYP 3A4

M2) 为 上 、 为
M2

M2 2.5%、 AUC_(0-inf)
60% 64%、

干 / 为 CYP3A4 名 不 O-

不 名事 、 亚 不

上 OAT1 OAT3 OATP1B1 OCT1 OCT2 BSEP
IC₅₀> 50× C_{max} 、

P-gp BCRP
、 P-gp mRNA 、

OATP1B3 MATE2-K MATE1 、 、

名 上 、 干
28 、

6 名 2/3 1/4
尾 、 M3 为 ~17% M2'
~11% M2 ~4.4% 、

/

取 AUC 功 3.2 32 mg C_{max} 、

上 1.54 6.4 mg 、 Rac
0.96 20 mg

—————

6 Child-Pugh A Child-Pugh B 取
件 10 mg 名 、 6 Child-Pugh C 取

取 10 mg 件 5 mg 、 8 取

t AUC_{0-inf} 受 取 119% 107% 180%、 AUC₀₋ 取 【、

Child Pugh C HCC Child-Pugh B 功、 为 3

26 31 尾 取 位 <2.16%

6 取 件 24 mg 名 取 ,8 取 取

受 取 101% 90% 122%、 AUC_{0-inf} 取 【、

平 取 24 mg vs. 功 vs. 平 【、

【 30℃ 、

【 10 x 3 /

【 48

【

JX20180063

【

