

核准日期：2025年12月09日

库莫西利胶囊说明书

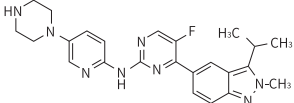
请仔细阅读说明书并在医师指导下使用

【药品名称】

通用名称：库莫西利胶囊
商品名称：赛坦欣
英文名称：Culmexiclib Capsules
汉语拼音：Kumoxili Jiaonang

【成份】

本品活性成份为库莫西利。
化学名称：5-氟-4-(3-异丙基-2-甲基-2H-咪唑-5-基)-N-(5-(哌嗪-1-基)吡啶-2-基)嘧啶-2-胺
化学结构式：



分子式：C₂₈H₂₇FN₈
分子量：446.53

辅料：甘露醇、无水磷酸氢钙、胶态二氧化硅、硬脂酸镁、羟丙甲纤维素空心胶囊（I）（含羟丙甲纤维素和二氧化钛）

【性状】

本品内容物为黄色颗粒或粉末。

【适应症】

本品联合氟维司群，适用于既往接受内分泌治疗后出现疾病进展的激素受体（HR）阳性、人表皮生长因子受体2（HER2）阴性的局部晚期或转移性乳腺癌患者。

【规格】

(1) 50mg (2) 60mg

【用法用量】

本品应在有抗肿瘤药物使用经验的医师指导下使用。

推荐剂量及服用方法：

库莫西利胶囊：推荐剂量为180mg，每日一次，连续口服给药。胶囊应整粒吞服，推荐随餐或餐后2小时内口服，无特殊情况建议每天固定时间服用；如出现呕吐或漏服一次库莫西利，当天无需补服，在计划的下次服用时间继续用药。

氟维司群注射液：推荐剂量为500mg，肌肉注射，分别在第1，15，29天给药，此后每月一次。有关氟维司群用药的详细信息，请参见氟维司群的药品说明书。

接受库莫西利联合氟维司群治疗的绝经前/绝经后期女性应根据现有临床实践标准同时接受促性腺激素释放激素激动剂治疗。

治疗用药应持续直至疾病进展或出现无法耐受的不良反。

剂量调整

药物不良反应所致的剂量调整

治疗过程中若患者出现不良反应，可通过暂停给药、剂量下调或永久停药进行管理。表1-2为本品的剂量调整和给药管理建议。

表1 库莫西利的剂量调整建议

	库莫西利剂量
推荐的初始剂量	180 mg，每日一次
首次剂量下调	150mg，每日一次
第二次剂量下调	120mg，每日一次

表2 针对不良反应推荐的库莫西利给药管理建议

不良反应	毒性等级（CTCAE 标准）	给药管理建议
血液学毒性 (中性粒细胞降低、 白细胞降低、贫血、 血小板降低)	1-2级	无需剂量调整。
	3级	暂停给药，直至毒性恢复至≤2级。
	3级复发或4级	暂停给药，直至毒性恢复至≤2级。 首次出现，待重新开始给药时可考虑下调1个剂量。
非血液学毒性 (腹泻、呕吐、恶心、 腹痛)	1级	无需剂量调整。
	2级	毒性如未在24小时内降至≤1级，暂停给药直至恢复。 无需剂量调整。
	采取最大支持措施仍持续的2级毒性，或以相同剂量重新开始治疗后复发的2级毒性	暂停给药，直至毒性恢复至≤1级。 首次出现，待重新开始给药时可考虑下调1个剂量。
非血液学毒性 (ALT或AST升高 ^a)	1-2级不伴随总胆红素>2倍ULN	无需剂量调整。
	持续性或复发性2级，或3级不伴随总胆红素>2倍ULN	暂停给药，直至毒性恢复至基线或1级。 首次出现，待重新开始给药时可考虑下调1个剂量。
	在没有胆汁淤积的情况下，AST或ALT升高>3倍ULN，伴总胆红素>2倍ULN	终止治疗。
	4级	
其他非血液学毒性 ^b	1-2级	无需剂量调整。
	采取最大支持措施后未在7天内降低至基线或1级的持续性或复发性2级毒性	暂停给药，直至毒性恢复至≤1级。 首次出现，待重新开始给药时可考虑下调1个剂量。
	3-4级	

备注：毒性等级依据美国国立癌症研究所的不良事件通用术语评估标准第5.0版（NCI-CTCAE v5.0）

a.ALT：丙氨酸氨基转移酶；AST：天门冬氨酸氨基转移酶
b.不包括腹泻、呕吐、恶心、腹痛、转氨酶升高

特殊人群

肝功能损害：轻度、中度和重度肝功能损害患者使用本品的安全性和有效性尚不明确。

肾功能损害：轻度、中度和重度肾功能损害患者使用本品的安全性和有效性尚不明确。

儿童：尚未对本品用于儿童或青少年患者（<18岁）的安全性和有效性进行研究。

老年人：年龄≥65岁的老年患者中应用数据有限，建议在医师指导下使用。

合用使用 CYP3A 抑制剂或诱导剂

治疗期间应避免合用CYP3A4强抑制剂。如必须使用，则将库莫西利剂量减少至120mg，每日一次。在停止使用CYP3A4强抑制剂且至该药物清除3-5个半衰期后，可恢复库莫西利用药至合用使用CYP3A4强抑制剂前的给药剂量和频率（见【药物相互作用】）。

库莫西利治疗期间应避免合用CYP3A4强诱导剂（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，判断为可能由库莫西利胶囊引起的不良反应及其发生率。由于临床试验是在不同条件下进行的，在一个临床试验中观察到的不良反应的发生率不能与另一个临床试验观察到的不良反应发生率直接比较，也可能不能反映临床实践中的实际发生率。

安全性特征

库莫西利总体安全性数据，来自HR阳性、HER2阴性复发或转移性乳腺癌的两项临床研究接受库莫西利联合氟维司群治疗的316例患者汇总数据。

接受库莫西利联合氟维司群治疗的所有患者，库莫西利中位暴露时间为10.92个月，其中27.9%患者曾发生库莫西利剂量下调。

库莫西利联合氟维司群用于复发或转移性乳腺癌治疗中最常见（发生率≥20%）的不良反应包括：腹泻（90.19%）、中性粒细胞计数降低（77.85%）、白细胞计数降低（77.85%）、呕吐（66.77%）、贫血（58.23%）、恶心（42.41%）、天门冬氨酸氨基转移酶升高（39.87%）、丙氨酸氨基转移酶升高（38.29%）、高甘油三酯血症（37.66%）、血小板计数降低（32.28%）、高胆固醇血症（31.01%）、体重降低（26.90%）、腹痛（26.58%）、低钾血症（24.05%）。发生率≥5%的严重程度为3-4级的不良反应包括：中性粒细胞计数降低（22.15%）、白细胞计数降低（12.97%）、贫血（8.86%）、低钾血症（8.86%）、腹泻（7.28%）、高甘油三酯血症（6.33%）。

不良反应列表

在以下表格中，不良反应按MedDRA系统器官分类和频率的顺序列出。频率分级包括：十分常见（≥1/10）、常见（≥1/100至<1/10）、偶见（≥1/1,000至<1/100）、罕见（≥1/10,000至<1/1,000）、十分罕见（<1/10,000）和未知（不能根据现有数据估计频率）。

表3 库莫西利联合氟维司群临床研究中报告的不良事件（N=316）

系统器官分类	库莫西利联合氟维司群		
频率 首选术语	所有级别 N (%)	3级 N (%)	4级 N (%)
胃肠系统疾病			
十分常见			
腹泻 ^a	285 (90.19)	23 (7.28)	0
呕吐 ^a	211 (66.77)	8 (2.53)	0
恶心	134 (42.41)	3 (0.95)	0
腹痛 ^b	84 (26.58)	5 (1.58)	0
常见			
口腔黏膜炎 ^c	6 (1.90)	0	0
各类检查			
十分常见			
中性粒细胞计数降低 ^d	246 (77.85)	65 (20.57)	5 (1.58)
白细胞计数降低	246 (77.85)	40 (12.66)	1 (0.32)
天门冬氨酸氨基转移酶升高	126 (39.87)	7 (2.22)	0
丙氨酸氨基转移酶升高	121 (38.29)	9 (2.85)	0
血小板计数降低	102 (32.28)	6 (1.90)	2 (0.63)
体重降低	85 (26.90)	3 (0.95)	0
淋巴细胞计数降低	58 (18.35)	13 (4.11)	0
肌酐肌升高	49 (15.51)	1 (0.32)	0
常见			
血红蛋白升高	31 (9.81)	3 (0.95)	0
心电图QT间期延长	19 (6.01)	2 (0.63)	0
血液及淋巴系统疾病			
十分常见			
贫血 ^e	184 (58.23)	28 (8.86)	0
代谢及营养类疾病			
十分常见			
高甘油三酯血症 ^f	119 (37.66)	16 (5.06)	4 (1.27)
高胆固醇血症 ^g	98 (31.01)	1 (0.32)	0
低钾血症	76 (24.05)	21 (6.65)	7 (2.22)
食欲减退	62 (19.62)	7 (2.22)	0
全身性疾病及给药部位各种反应			
十分常见			
乏力 ^h	61 (19.30)	10 (3.16)	0
感染及侵袭类疾病			
十分常见			
尿路感染	57 (18.04)	1 (0.32)	0
偶见			
感染性肺炎 ⁱ	3 (0.95)	1 (0.32)	0

系统器官分类	库莫西利联合氟维司群		
频率 首选术语	所有级别 N (%)	3级 N (%)	4级 N (%)
皮肤及皮下组织类疾病			
常见			
皮疹 ^j	23 (7.28)	2 (0.63)	0
各类神经系统疾病			
常见			
头晕	21 (6.65)	0	0
头痛	6 (1.90)	0	0
呼吸系统、胸及纵隔疾病			
常见			
肺炎 ^k	7 (2.22)	1 (0.32)	0
血管与淋巴管类疾病			
常见			
血栓形成 ^l	4 (1.27)	2 (0.63)	0

*本表根据MedDRA系统器官分类列出不良反应。不良反应包括与研究药物肯定有关、很可能有关、可能有关的不良事件（NCI CTCAE 5.0版）。N为各组分析集人数。

a.呕吐：包括呕吐、干呕；
b.腹痛：包括腹痛、上腹痛、下腹痛、胃肠痛；
c.口腔黏膜炎，包括：口腔黏膜炎、口腔溃疡；
d.中性粒细胞计数降低：包括中性粒细胞计数降低、中性粒细胞百分比降低；
e.贫血：包括贫血、红细胞计数下降、血红蛋白降低；
f.高甘油三酯血症：包括高甘油三酯血症、甘油三酯升高；
g.高胆固醇血症：包括高胆固醇血症、胆固醇升高；
h.乏力：包括虚弱、疲劳；
i.皮疹，包括：皮疹、痤疮样皮炎、皮炎、湿疹、荨麻疹、过敏性皮炎；
j.肺部炎症，包括：肺部炎症、间质性肺疾病；
k.血栓形成，包括：血栓形成、栓塞、深静脉血栓形成、肺栓塞。

特定不良反应描述

腹泻

在暴露于本品联合氟维司群治疗的患者中，有90.2%患者（285例）发生腹泻，其中7.3%患者（23例）为3级腹泻，7.3%患者发生剂量下调。在治疗开始至首次出现任意级别的腹泻事件的中位时间为1天，2级和3级腹泻持续的中位时间分别为28天和6天。

中性粒细胞减少症

在暴露于本品联合氟维司群治疗的患者中，有77.9%患者（246例）发生中性粒细胞计数降低，其中22.2%患者（70例）为3级或4级中性粒细胞计数降低，未出现发热性中性粒细胞减少症，5.4%患者发生剂量下调。在治疗开始至首次出现3-4级中性粒细胞计数降低的中位时间为28.5天，3-4级中性粒细胞计数降低持续的中位时间为4天。

呕吐

在暴露于本品联合氟维司群治疗的患者中，有66.8%患者（211例）发生呕吐，其中2.5%患者（8例）为3级呕吐，3.2%患者发生剂量下调。在治疗开始至首次出现任意级别的呕吐事件的中位时间为1天，呕吐持续的中位时间为13天。通过支持性止吐治疗和/或调整剂量，呕吐可缓解至基线或较低级别。

转氨酶升高

在暴露于本品联合氟维司群治疗的患者中，有38.2%患者（121例）发生ALT升高、有39.9%（126例）发生AST升高，其中2.9%患者（9例）为3级ALT升高、2.2%（7例）为3级AST升高，0.6%患者发生剂量下调。在治疗开始至首次出现3级ALT升高的中位时间为43天，3级ALT升高持续的中位时间为10天；在治疗开始至首次出现3级AST升高的中位时间为14天，3级AST升高持续的中位时间为8天。

【禁忌】

对库莫西利活性成份或其中任何一种辅料过敏的患者禁用。

【注意事项】

腹泻

腹泻是库莫西利最常见的不良反应。腹泻发生率在库莫西利治疗的第1个月内最高，随后降低。在治疗开始至首次腹泻事件发生的中位时间约为1-2天，3级腹泻中位持续时间约为6天。腹泻可能会引起脱水。患者应在首次出现稀便时即开始抗腹泻药物治疗，例如洛哌丁胺，增加口服补液，并告知医师。通过支持治疗和/或给药调整，腹泻可缓解至基线或较低级别（参见【用法用量】）。

中性粒细胞减少症

接受库莫西利治疗的患者中报告了中性粒细胞减少症。建议在治疗开始前、每个周期开始时、前两个治疗周期的第15天以及出现临床指征时监测全血细胞计数。对于发生3级或4级中性粒细胞减少症的患者，通过给药调整和/或使用G-CSF进行处理，并密切监测（参见【用法用量】）。医师应指导患者及时报告任何一起发热事件。

呕吐

接受库莫西利治疗的患者中报告了呕吐事件。患者应在首次出现呕吐时即开始止吐药物治疗，注意补充水电解质平衡，并告知医师。通过支持性治疗和/或给药调整，呕吐可缓解至基线或较低级别（参见【用法用量】）。

转氨酶升高

接受库莫西利治疗患者中报告了丙氨酸氨基转移酶（ALT）或天门冬氨酸氨基转移酶（AST）升高。建议在治疗开始前、治疗最初两个月内每2周1次、后续两个月内每月1次以及出现临床指征时监测ALT和AST。基于ALT或AST升高水平，可能需对库莫西利进行给药调整（参见【用法用量】）。

【孕/哺乳期妇女用药】

妊娠

尚无妊娠女性使用库莫西利的数据，对胎儿可能的安全性风险信息不详。动物研究提示，本品具有生殖毒性（见【药理毒理】），不建议在妊娠期间使用库莫西利。

哺乳

尚不清楚库莫西利是否会通过乳汁分泌。不能排除本品对新生儿/婴儿的风险。建议哺乳期女性在接收库莫西利治疗期间停止母乳喂养。

避孕

有生育能力的女性，应在治疗期间及治疗结束后 3 个月内采取有效的避孕方法。

生育力

尚无库莫西利对患者生育力影响的数据。尚未在动物研究中评价本品对雄性和雌性动物生育力的影响。

【儿童用药】

18周岁以下患者使用本品的有效性和安全性尚不明确。

【老年用药】

在接受库莫西利联合氟维司群治疗患者中，49例（15.5%）为65岁及以上老年患者。未发现上述患者与年轻患者在库莫西利的安全性或有效性方面存在明显差异。由于目前临床试验中老年患者人数有限，建议老年患者应在医师指导下使用。

【药物相互作用】

库莫西利与CYP3A4强抑制剂的药物相互作用

60mg库莫西利联合200mg伊曲康唑（CYP3A4强抑制剂）用药后，库莫西利在受试者体内的暴露量相对于单用时增加，AUC₀₋₂₄、AUC_{0-∞}和C_{max}分别增加了72.3%、88.5%和30.1%。库莫西利治疗期间，应避免合并使用CYP3A4强抑制剂，包括但不限于：伊曲康唑、酮康唑、泊沙康唑、伏立康唑、克拉霉素、泰利霉素、奈法唑酮、利托那韦、奈非那韦、沙奎那韦、茚地那韦、特拉匹韦和葡萄柚或葡萄柚汁等。

尚未开展库莫西利与CYP3A4中等抑制剂的体内相互作用研究，如合并使用CYP3A4中等抑制剂，可能会增加库莫西利的暴露量，应密切监测不良反应。

库莫西利与CYP3A4强诱导剂的药物相互作用

180mg库莫西利联合600mg利福平（CYP3A4强诱导剂）用药后，库莫西利在受试者体内的暴露量较单用时降低，AUC₀₋₂₄、AUC_{0-∞}和C_{max}分别降低了74.4%、75.7%和42.2%。库莫西利治疗期间，应避免合并使用CYP3A4强诱导剂，包括但不限于：利福平、卡马西平、苯妥英钠、茶巴比妥、扑米酮、米托坦、阿帕他胺、恩扎卢胺、圣约翰草等。

尚未开展库莫西利与CYP3A4中等诱导剂的体内相互作用研究，如合并使用CYP3A4中等抑制剂，可能会降低库莫西利的暴露量。

体外研究

体外试验表明，CYP3A是参与本品代谢的主要代谢酶。CYP酶抑制：库莫西利对CYP1A2、CYP2B6、CYP2C8、CYP2D6和CYP3A4（Midazolam为底物）均无抑制作用（IC₅₀>50.0μM），对CYP2C9和CYP3A4（Testosterone为底物）有弱抑制作用（IC₅₀分别为23.0μM、30.3μM），对CYP2C19有中等程度的抑制作用（IC₅₀为9.33μM）。CYP酶诱导：库莫西利对CYP1A2、CYP2B6和CYP3A4无明显诱导作用。

转运蛋白抑制：库莫西利对P-gp和BCRP有浓度依赖性抑制，对OATP1B1和OATP1B3基本无抑制。

转运蛋白底物：库莫西利是P-gp和BCRP的底物，与P-gp或BCRP抑制剂合并使用或可增加本品的暴露量，建议谨慎使用并密切关注安全性风险。本品不是OATP1B1和OATP1B3的底物。

抑制胃酸药物

本品尚未在临床试验中评估与抑制胃酸药物合并使用的效果。库莫西利为弱碱性药物，溶解度呈现pH依赖性；与抑制胃酸药物合并使用，可能存在发生pH依赖性药物相互作用的风险。

【药物过量】

本品关键临床研究中未发生药物过量的情况。若一旦发生药物过量的情况，应对患者进行密切监测并对相关症状进行治疗。目前尚无本品药物过量的特异性解毒剂。

【临床试验】

作用机制

参见【药理毒理】相关内容。

药理学

本品尚未进行药效动力学研究。

心脏电生理学

本品尚未开展对QT间期延长风险的临床研究。

药代动力学

吸收

空腹条件下，乳腺癌患者单次口服库莫西利胶囊180mg，中位达峰时间（T_{max}）约为6.9h，每日1次连续用药7天后血药浓度基本达稳态。连续服用28天，库莫西利基于暴露量AUC和C_{max}的平均蓄积比分别为4.0和4.2，在体内存在一定蓄积。在20-180mg剂量范围，本品AUC和C_{max}随给药剂量增加呈线性增长趋势。

与空腹给药相比，高脂餐后服用库莫西利的暴露量C_{max}、AUC₀₋₂₄分别升高了48.0%、45.0%，餐后服用库莫西利可能降低胃肠系统相关不良事件发生率。因此，库莫西利可随餐或餐后服用。

分布

库莫西利在体外与人血浆蛋白的结合率约为91.3%-92.8%，无浓度依赖性。乳腺癌患者单次口服库莫西利胶囊180mg，平均表现分布容积（Vd/F）为3858.8L（42.6% CV），在组织内分布广泛。

代谢

体外试验表明，本品主要经肝脏代谢，主要参与库莫西利代谢的酶为CYP3A。6例健康男性受试者单次口服180mg [¹⁴C]库莫西利后，在血浆、尿液和粪便中均以库莫西利原形药物为主。库莫西利在人体内的主要代谢途径包括异丙基氧化和咪唑环氧化开环等。

消除

乳腺癌患者单次口服库莫西利胶囊180mg，平均消除半衰期（T_{1/2}）为70.0h（22.7%CV），平均表现清除率（CL/F）为38.6L/h（35.1% CV）。6例健康男性受试者单次口服180mg [¹⁴C]库莫西利后，24天内回收到总放射量的90%；粪便（占比83%）为主要排泄途径，尿中回收7%的剂量。经粪便和尿液排泄的库莫西利原形药的回收率分别占给药剂量的64%和5%。

特殊人群

本品尚未在特殊人群如老年人、儿童、肝肾功能损伤人群进行药代动力学研究。

遗传药理学

本品尚未进行遗传药理学研究。

【临床试验】

一项双盲、随机、对照、III期临床试验（TQB3616-III-01研究）评价了库莫西利联合氟维司群对比安慰剂联合氟维司群治疗既往接受内分泌治疗后出现疾病进展的HR阳性、HER2阴性的复发或转移性乳腺癌的有效性和安全性。参与试验的受试者符合以下条件：HR阳性、HER2阴性的女性乳腺癌患者；既往接受内分泌治疗后疾病进展；复发/转移阶段允许不超过一线解救化疗。研究共纳入293例受试者，按照2:1的比例随机接受库莫西利（180mg每日1次连续服用，28天为一个治疗周期）联合氟维司群（每次500mg，第一周期第1天和第15天给药，随后每个周期第1天给药，28天为一个治疗周期）治疗或安慰剂联合氟维司群治疗，随机分层因素为：内脏转移（是/否）、绝经状态（绝经后/绝经前或围绝经期）、既往内分泌治疗是否敏感（是/否），持续治疗直至出现疾病进展/死亡、毒性不耐受、撤回知情同意书或研究者认为其他有必要退出研究的情况。主要终点为研究者评估的无进展生存期（PFS），次要终点包括独立影像评估委员会（IRC）评估的PFS、总生存期（OS）、客观缓解率（ORR）、临床获益率（CBR）、缓解持续时间（DOR）、安全性指标等。

292例受试者纳入基于随机分组的分析集（ITT集）。本研究总人群中位年龄为53.2岁，≥65岁以上人群占比约14.0%，42.1%为绝经前/围绝经期女性。6.5%为局部晚期乳腺癌，93.5%为转移性乳腺癌（其中63.0%伴有内脏转移、70.0%存在骨转移），86.3%有可测量病灶。所有受试者既往均接受过芳香化酶抑制剂（AI）和/或选择性ER调节剂（SERM）等内分泌治疗，21.2%既往内分泌治疗不敏感（即内分泌原发耐药），23.3%曾接受过解救化疗。两组受试者的基线特征总体均衡可比。

截止2024年1月16日，本研究中位随访时间13.8个月。与安慰剂联合氟维司群相比，库莫西利联合氟维司群显著延长受试者的PFS，组间有显著的统计学差异和临床意义，达到了主要终点；IRC评估的PFS与研究者的评估的PFS结论一致。库莫西利联合氟维司群的治疗也显著提高ORR、DCR和CBR，OS数据尚不成熟。主要有效性结果总结于表4和图1。

表4 TQB3616-III-01 研究有效性结果总结（ITT）

	库莫西利联合 氟维司群 (N=193)	安慰剂联合 氟维司群 (N=99)
无进展生存期 (PFS)		
研究者评估的事件数, n (%)	68 (35.23)	66 (66.67)
中位数[月] (95% CI)	16.62 (13.83, NE)	7.46 (5.26, 10.97)
风险比 (95% CI) ^a	0.37 (0.26, 0.52)	
p 值	< 0.0001	
最佳总体疗效, n (%)		
完全缓解 (CR)	5 (2.59)	0(0.00)
部分缓解 (PR)	72 (37.31)	12 (12.12)
疾病稳定 (SD)	96 (49.74)	60 (60.61)
疾病进展 (PD)	13 (6.74)	26 (26.26)
无法评估 (NA)	7 (3.63)	1 (1.01)
客观缓解率 (ORR) ^b, n (%)	77 (39.90)	12 (12.12)
95% CI	(32.93, 47.18)	(6.42, 20.22)
p 值	< 0.0001	
疾病控制率 (DCR) ^b, n (%)	173 (89.64)	72 (72.73)
95% CI	(84.45, 93.55)	(62.85, 81.20)
p 值	0.0002	
临床获益率 (CBR) ^c, n (%)	147 (76.17)	50 (50.51)
95% CI	(69.52, 81.99)	(40.27, 60.71)
p 值	< 0.0001	
有可测量病患者^c	N=167	N=85
客观缓解率 (ORR) ^b, n (%)	77 (46.11)	12 (14.12)
95% CI	(38.38, 53.98)	(7.51, 23.36)
p 值	< 0.0001	

NE=未达到；CI=置信区间；

a)风险比 HR 及其 95% CI 采用分层 Cox 比例风险模型计算，分层因素为内脏转移（是/否）、绝经状态（绝经后/绝经前或围绝经期）、既往内分泌治疗是否敏感（是/否）；

b)基于 RECIST 1.1 标准经确认的 ORR 和 DCR；

c)基于 RECIST 1.1 标准定义的可测量疾病。

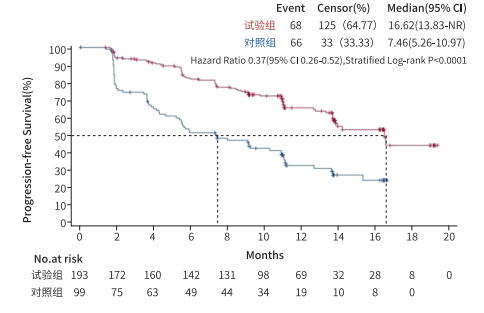


图1 TQB3616-III-01研究：研究者评估的无进展生存期 Kaplan-Meier 曲线（ITT 集）

【药理毒理】

药理作用

库莫西利是一种周期蛋白依赖性激酶2、4和6（CDK2/4/6）的抑制剂，可降低CDK2、4和6信号通路下游的视网膜母细胞瘤蛋白（Rb）磷酸化水平，从而抑制肿瘤细胞的增殖。在体外，库莫西利可抑制多种Rb阳性肿瘤细胞及CDK4/6抑制剂耐药的乳腺癌细胞的增殖。在体内，库莫西利可抑制多种异种移植瘤（乳腺癌MCF-7、肺癌LU-01-0393、脂肪肉瘤LP-19-0029）的肿瘤生长。

毒理研究

遗传毒性

库莫西利Ames试验、CHO细胞染色体畸变试验、小鼠体内微核试验结果为阴性。

生殖毒性

库莫西利未开展专门的生育力及早期胚胎发育试验。大鼠13周重复给药毒性试验中，每天一次经口给予库莫西利3、10、30mg/kg（以AUC计，约为人推荐剂量180mg的0.32、1.79、3.23倍），30mg/kg剂量下

可见雄性动物睾丸曲细精管坏死/萎缩、附睾管内精子减少、前列腺萎缩和精囊萎缩，雌性动物卵巢、子宫和宫颈萎缩。库莫西利对大鼠生殖器官的未见不良反应剂量（NOAEL）为10mg/kg。

大鼠胚胎-胎仔发育毒性试验中，大鼠于妊娠第6-17天（GD6-GD17）每天一次经口给予库莫西利5、15、45mg/kg（以AUC计，约为人推荐剂量180mg的0.29、1.29、3.46倍），≥15mg/kg剂量下母鼠临床异常症状增多，体重/体重增量、摄食量、妊娠子宫重、窝胎总重/均重、身长/尾长均明显降低，45mg/kg剂量下可见着床数/活胎数/活胎率明显降低，着床后丢失率明显升高，同时可见胎仔骨骼异常或畸形（胸骨未骨化/骨化不全、及胸椎分裂/哑铃状骨化发生率明显升高，尾椎骨化数、胸椎骨化数明显降低，颈椎椎弓分裂有升高趋势）。库莫西利对妊娠大鼠和胚胎-胎仔发育毒性的NOAEL均为5mg/kg。

兔胚胎-胎仔发育毒性剂量探索试验中，妊娠兔于妊娠第6-19天（GD6-GD19）每天一次经口给予本品1.5、7.5、25mg/kg（以AUC计，约为人推荐剂量180mg的0.06、0.29、1.13倍）；在25mg/kg剂量下可见明显亲代毒性，主要表现为体重增量/摄食量降低，卵巢/子宫的重量及胎盘系数降低；≥7.5mg/kg剂量可见明显胚胎-胎仔发育毒性，主要表现为早期吸收胎个数/总吸收胎个数/有吸收胎妊娠兔百分率均升高，同时在25mg/kg剂量下还可可见免妊娠子宫及胎盘子宫脏器重量降低，死胎数/着床后丢失率/总丢失率/有死胎妊娠兔百分率均升高，活胎数/妊娠率降低，窝胎仔均重降低，腰椎骨化数降低，耻骨未骨化/舌骨骨化不全发生率升高。库莫西利对亲代毒性的NOAEL为7.5mg/kg，对胚胎-胎仔发育毒性的NOAEL为1.5mg/kg。

致癌性

库莫西利未进行致癌性试验。

【贮藏】

遮光，密封，不超过25℃保存。请将本品放在儿童不能接触的地方。

【包装】

本品采用聚酯胺/铝/聚氯乙烯冷冲压成型固体药用复合硬片及药用铝箔包装。

7粒/板；2板/盒、3板/盒、4板/盒、6板/盒和8板/盒。

【有效期】

36个月

【执行标准】

国家药品监督管理局标准YBH30252025。

【批准文号】

(1)50mg：国药准字H20250069；
(2)60mg：国药准字H20250068。

【上市许可持有人】

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
电话号码：0518-85804002
传真号码：0518-85806524

【生产企业】

企业名称：正大天晴药业集团南京顺欣制药有限公司
生产地址：南京市江宁区福英路1099号（江宁高新园）
邮政编码：211100
电话号码：025-69065558
传真号码：025-69065559
网址：http://www.cttq.com