2024 年 1 月改訂（第 13 版）

日本標準商品分類番号
874291

医薬品インタビューフォーム

日本病院薬剤師会の IF 記載要領 2018（2019 年更新版）に準拠して作成

抗悪性腫瘍剤（CDK4/6阻害剤）

イブランス® カプセル 25mg 125mg

IBRANCE® 25mg・125mg Capsules パルボシクリブカプセル 薬価基準収載

抗悪性腫瘍剤（CDK4/6阻害剤）

イブランス® 錠 25mg 125mg

IBRANCE® 25mg・125mg Tablets パルボシクリブ錠 薬価基準収載

劇薬 処方箋医薬品 注意－医師等の処方箋により使用すること

剤形	イブランスカプセル25 mg、カプセル125 mg：硬カプセル剤 イブランス錠25 mg、錠125 mg　：フィルムコーティング錠
製剤の規制区分	劇薬、処方箋医薬品（注意－医師等の処方箋により使用すること）
規格・含量	イブランスカプセル25 mg ：1カプセル中 パルボシクリブ25 mg イブランスカプセル125 mg：1カプセル中 パルボシクリブ125 mg イブランス錠25 mg　：1錠中 パルボシクリブ25 mg イブランス錠125 mg　：1錠中 パルボシクリブ125 mg
一般名	和名：パルボシクリブ（JAN） 洋名：Palbociclib（JAN、INN）
製造販売承認年月日 薬価基準収載・ 販売開始年月日	

	製造販売承認年月日	薬価基準収載年月日	販売開始年月日
イブランスカプセル 25 mg イブランスカプセル125 mg	2017年9月27日	2017年11月22日	2017年12月15日
イブランス錠 25 mg イブランス錠125 mg	2020年1月23日	2020年5月27日	2020年7月28日

製造販売（輸入）・提携・販売会社名	製造販売：ファイザー株式会社
医薬情報担当者の連絡先	
問い合わせ窓口	ファイザー株式会社 Pfizer Connect / メディカル・インフォメーション 0120-664-467 https://www.pfizermedicalinformation.jp

本 IF は 2024 年 1 月改訂（イブランスカプセル 25mg、125mg）、2024 年 1 月改訂（イブランス錠 25mg、125mg）の電子添文の記載に基づき改訂した。最新の情報は、独立行政法人 医薬品医療機器総合機構の医薬品情報検索ページで確認してください。

医薬品インタビューフォーム利用の手引きの概要　―日本病院薬剤師会―

（2020 年 4 月改訂）

1. 医薬品インタビューフォーム作成の経緯

医療用医薬品の基本的な要約情報として、医療用医薬品添付文書（以下、添付文書）がある。医療現場で医師・薬剤師等の医療従事者が日常業務に必要な医薬品の適正使用情報を活用する際には、添付文書に記載された情報を裏付ける更に詳細な情報が必要な場合があり、製薬企業の医薬情報担当者（以下、MR）等への情報の追加請求や質疑により情報を補完してきている。この際に必要な情報を網羅的に入手するための項目リストとして医薬品インタビューフォーム（以下、IF と略す）が誕生した。

1988 年に日本病院薬剤師会（以下、日病薬）学術第 2 小委員会が IF の位置付け、IF 記載様式、IF 記載要領を策定し、その後 1998 年に日病薬学術第 3 小委員会が、2008 年、2013 年に日病薬医薬情報委員会が IF 記載要領の改訂を行ってきた。

IF 記載要領 2008 以降、IF は PDF 等の電子的データとして提供することが原則となった。これにより、添付文書の主要な改訂があった場合に改訂の根拠データを追加した IF が速やかに提供されることとなった。最新版の IF は、医薬品医療機器総合機構（以下、PMDA）の医療用医薬品情報検索のページ（https://www.pmda.go.jp/PmdaSearch/iyakuSearch/）にて公開されている。日病薬では、2009 年より新医薬品の IF の情報を検討する組織として「インタビューフォーム検討会」を設置し、個々の IF が添付文書を補完する適正使用情報として適切か審査・検討している。

2019 年の添付文書記載要領の変更に合わせ、「IF 記載要領 2018」が公表され、今般「医療用医薬品の販売情報提供活動に関するガイドライン」に関連する情報整備のため、その更新版を策定した。

2. IF とは

IF は「添付文書等の情報を補完し、医師・薬剤師等の医療従事者にとって日常業務に必要な、医薬品の品質管理のための情報、処方設計のための情報、調剤のための情報、医薬品の適正使用のための情報、薬学的な患者ケアのための情報等が集約された総合的な個別の医薬品解説書として、日病薬が記載要領を策定し、薬剤師等のために当該医薬品の製造販売又は販売に携わる企業に作成及び提供を依頼している学術資料」と位置付けられる。

IF に記載する項目配列は日病薬が策定した IF 記載要領に準拠し、一部の例外を除き承認の範囲内の情報が記載される。ただし、製薬企業の機密等に関わるもの及び利用者自らが評価・判断・提供すべき事項等は IF の記載事項とはならない。言い換えると、製薬企業から提供された IF は、利用者自らが評価・判断・臨床適用するとともに、必要な補完をするものという認識を持つことを前提としている。

IF の提供は電子データを基本とし、製薬企業での製本は必須ではない。

3. IF の利用にあたって

電子媒体の IF は、PMDA の医療用医薬品情報検索のページに掲載場所が設定されている。製薬企業は「医薬品インタビューフォーム作成の手引き」に従って IF を作成・提供するが、IF の原点を踏まえ、医療現場に不足している情報や IF 作成時に記載し難い情報等については製薬企業の MR 等へのインタビューにより利用者自らが内容を充実させ、IF の利用性を高める必要がある。また、随時改訂される使用上の注意等に関する事項に関しては、IF が改訂されるまでの間は、製薬企業が提供する改訂内容を明らかにした文書等、あるいは各種の医薬品情報提供サービス等により薬剤師等自らが整備するとともに、IF の使用にあたっては、最新の添付文書を PMDA の医薬品医療機器情報検索のページで確認する必要がある。

なお、適正使用や安全性の確保の点から記載されている「Ⅴ.5. 臨床成績」や「XII. 参考資料」、「XIII. 備考」に関する項目等は承認を受けていない情報が含まれることがあり、その取り扱いには十分留意すべきである。

4. 利用に際しての留意点

IF を日常業務において欠かすことができない医薬品情報源として活用していただきたい。IF は日病薬の要請を受けて、当該医薬品の製造販売又は販売に携わる企業が作成・提供する、医薬品適正使用のための学術資料であるとの位置づけだが、記載・表現には医薬品、医療機器等の品質、有効性及び安全性の確保等に関する法律の広告規則や販売情報提供活動ガイドライン、製薬協コード・オブ・プラクティス等の制約を一定程度受けざるを得ない。販売情報提供活動ガイドラインでは、未承認薬や承認外の用法等に関する情報提供について、製薬企業が医療従事者からの求めに応じて行うことは差し支えないとされており、MR 等へのインタビューや自らの文献調査などにより、利用者自らが IF の内容を充実させるべきものであることを認識しておかなければならない。製薬企業から得られる情報の科学的根拠を確認し、その客観性を見抜き、医療現場における適正使用を確保することは薬剤師の本務であり、IF を利用して日常業務を更に価値あるものにしていただきたい。

目　次

I. 概要に関する項目 1
1. 開発の経緯 1
2. 製品の治療学的特性 2
3. 製品の製剤学的特性 3
4. 適正使用に関して周知すべき特性 3
5. 承認条件及び流通・使用上の制限事項 3
6. RMP の概要 4

II. 名称に関する項目 5
1. 販売名 5
2. 一般名 5
3. 構造式又は示性式 5
4. 分子式及び分子量 6
5. 化学名（命名法）又は本質 6
6. 慣用名、別名、略号、記号番号 6

III. 有効成分に関する項目 7
1. 物理化学的性質 7
2. 有効成分の各種条件下における安定性 7
3. 有効成分の確認試験法、定量法 8

IV. 製剤に関する項目 9
1. 剤形 9
2. 製剤の組成 10
3. 添付溶解液の組成及び容量 10
4. 力価 10
5. 混入する可能性のある夾雑物 11
6. 製剤の各種条件下における安定性 11
7. 調製法及び溶解後の安定性 11
8. 他剤との配合変化（物理化学的変化） 11
9. 溶出性 11
10. 容器・包装 12
11. 別途提供される資材類 12
12. その他 12

V. 治療に関する項目 13
1. 効能又は効果 13
2. 効能又は効果に関連する注意 14
3. 用法及び用量 15
4. 用法及び用量に関連する注意 17
5. 臨床成績 21

VI. 薬効薬理に関する項目 55
1. 薬理学的に関連ある化合物又は化合物群 55
2. 薬理作用 55

VII. 薬物動態に関する項目 63
1. 血中濃度の推移 63
2. 薬物速度論的パラメータ 69
3. 母集団（ポピュレーション）解析 70
4. 吸収 70
5. 分布 71
6. 代謝 72
7. 排泄 73
8. トランスポーターに関する情報 74
9. 透析等による除去率 74
10. 特定の背景を有する患者 75
11. その他 76

VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目 77
1. 警告内容とその理由 77
2. 禁忌内容とその理由 78
3. 効能又は効果に関連する注意とその理由 78
4. 用法及び用量に関連する注意とその理由 78
5. 重要な基本的注意とその理由 78
6. 特定の背景を有する患者に関する注意 80
7. 相互作用 83
8. 副作用 85
9. 臨床検査結果に及ぼす影響 97
10. 過量投与 97
11. 適用上の注意 97
12. その他の注意 97

IX. 非臨床試験に関する項目 100
1. 薬理試験 100
2. 毒性試験 101

X. 管理的事項に関する項目 107
1. 規制区分 107
2. 有効期間 107
3. 包装状態での貯法 107
4. 取扱い上の注意 107
5. 患者向け資材 107
6. 同一成分・同効薬 108
7. 国際誕生年月日 108
8. 製造販売承認年月日及び承認番号、薬価基準収載年月日、販売開始年月日 108
9. 効能又は効果追加、用法及び用量変更追加等の年月日及びその内容 108
10. 再審査結果、再評価結果公表年月日及びその内容 108
11. 再審査期間 108
12. 投薬期間制限に関する情報 108
13. 各種コード 109
14. 保険給付上の注意 109

XI. 文献 110
1. 引用文献 110
2. その他の参考文献 112

XII. 参考資料 113
1. 主な外国での発売状況 113
2. 海外における臨床支援情報 116

XIII. 備考 119
1. 調剤・服薬支援に際して臨床判断を行うにあたっての参考情報 119
2. その他の関連資料 119

Ⅰ. 概要に関する項目

1. 開発の経緯

イブランス(一般名:パルボシクリブ)はサイクリン依存性キナーゼ(Cyclin Dependent Kinase: CDK) 4及び6に対して高い選択性を有する世界で初めてのCDK4/6阻害剤である。
パルボシクリブはCDK4/6とサイクリンDからなる複合体の活性を阻害することで、網膜芽細胞腫蛋白質(Rb)のリン酸化を阻害し細胞周期の進行を停止させることにより、腫瘍の増殖を抑制すると考えられている。また、種々の非臨床モデルを用い、本剤の作用を検討した結果、本剤に対して感受性を示す細胞株の多くがエストロゲン受容体(ER)陽性のルミナルサブタイプであることが明らかになった。さらに、ER陽性ヒト乳癌細胞株を用いた*in vitro*あるいは*in vivo*の試験において、本剤と抗エストロゲン剤(フルベストラント、タモキシフェン)あるいはアロマターゼ阻害剤(レトロゾール)との併用により、各薬剤の単剤投与と比べて抗腫瘍作用の増強が確認された。これらのことから、CDK4/6阻害剤であるパルボシクリブは、ホルモン受容体(HR)陽性乳癌の治療において有望な薬剤になり得ると考え開発された。イブランスは当初カプセル剤として開発されたが、イブランスカプセルは、有効成分であるパルボシクリブの薬物動態への影響から、食後に投与する必要があった。そこで、患者の利便性を高めるために、食事の有無に関係なく投与可能な新たな製剤として、イブランス錠が開発された。イブランス錠は、生物学的同等性試験やバイオアベイラビリティ試験などの結果から、イブランスカプセルと生物学的に同等であり、かつ食事の有無に関係なく投与可能であることが確認されている。

海外における承認状況は下記の通りである。
米国
- ●ER陽性HER2陰性の閉経後進行乳癌患者を対象とした外国第Ⅱ相試験［A5481003(PALOMA-1)試験］の結果に基づき、イブランスカプセルが米国食品医薬品局(FDA)より2013年4月にBreakthrough Therapyの指定を受け、「ER陽性HER2陰性の閉経後進行乳癌に対する内分泌療法をベースとした初回治療(レトロゾールとの併用)」の適応症で、2015年2月に迅速承認された。その後、国際共同第Ⅲ相試験［A5481008(PALOMA-2)試験］の結果に基づき、2017年3月に「HR陽性HER2陰性の閉経後進行乳癌に対する内分泌療法をベースとした初回治療(アロマターゼ阻害剤との併用)」として正式承認された。
- ●内分泌療法既治療の進行乳癌患者に対しては、進行乳癌に対して内分泌療法を受け、疾患進行を認めたHR陽性HER2陰性の閉経前又は閉経後進行乳癌患者を対象とした国際共同第Ⅲ相試験［A5481023(PALOMA-3)試験］の結果に基づき、2016年2月に「内分泌療法を受け疾患進行したHR陽性HER2陰性の進行乳癌に対するフルベストラントとの併用」として承認された。
- ●2019年10月イブランス錠がカプセルと同様の適応症で食事の有無に関係なく投与可能な製剤として承認された。

欧州連合(EU)
- ●A5481003(PALOMA-1)試験、A5481008(PALOMA-2)試験及びA5481023(PALOMA-3)試験の結果に基づき、イブランスカプセルが「HR陽性HER2陰性進行乳癌に対する内分泌療法との併用(アロマターゼ阻害剤との併用、又は既治療の乳癌患者においてはフルベストラントとの併用)」の適応症で2016年11月に承認された。

日本においては2012年より、進行固形癌及びER陽性HER2陰性の閉経後進行乳癌患者を対象とした国内第Ⅰ/Ⅱ相試験(A5481010試験)を開始し、日本人にパルボシクリブカプセル剤を単剤投与したときの安全性、並びにパルボシクリブカプセル剤とレトロゾールを併用投与したときの有効性及び安全性を検討した。また、国際共同第Ⅲ相試験［A5481008(PALOMA-2)試験、A5481023(PALOMA-3)試験］に日本からも参加し、全体集団と日本人サブグループ集団間で同様の結論を

支持する結果であったことから、2016 年 10 月にイブランスカプセルの承認申請を行い、2017 年 9 月、「手術不能又は再発乳癌」を適応症として製造販売承認を取得した。
さらにイブランス錠について、新剤形医薬品として「用法・用量」から食後の条件を削除して製造販売承認申請を行い、2020 年 1 月に製造販売承認を取得した。

2. 製品の治療学的特性

1. CDK4 及び CDK6 を選択的に阻害する世界で初めての CDK4/6 阻害剤である。
（「Ⅰ-1. 開発の経緯」、「Ⅵ-2（1）作用部位・作用機序」及び「Ⅵ-2（2）薬効を裏付ける試験成績」の項参照）
2. カプセル剤は 1 日 1 回食後に、錠剤は 1 日 1 回食事に関係なく経口投与し、3 週間投与 1 週間休薬を 1 サイクルとして使用する薬剤である。（「Ⅴ-3. 用法及び用量」の項参照）
3. 有効性
HR 陽性かつ HER2 陰性の手術不能又は再発閉経前／後乳癌患者に対する有効性が認められている。
●内分泌療法を受けていない ER 陽性かつ HER2 陰性の手術不能又は再発閉経後乳癌患者を対象とした国内第Ⅱ相試験（A5481010 試験）において、パルボシクリブとレトロゾールを併用投与した際の 1 年無増悪生存率は 75.0%であった(データカットオフ日:2016 年 3 月)。
（「Ⅴ-5（3）用量反応探索試験 2)」の項参照）
●内分泌療法を受けていない ER 陽性かつ HER2 陰性の手術不能又は再発閉経後乳癌患者を対象とした国際共同第Ⅲ相試験［A5481008（PALOMA-2）試験］において、パルボシクリブとレトロゾールを併用投与した際の無増悪生存期間（PFS）中央値は 24.8 ヵ月、奏効率は 42.1%（187/444 例）であった（データカットオフ日：2016 年 2 月 26 日）。
（「Ⅴ-5（4）1）有効性検証試験①」及び「Ⅴ-5（7）その他 1)」の項参照）
●内分泌療法に抵抗性の HR 陽性かつ HER2 陰性の手術不能又は再発乳癌患者（閉経状態を問わない）を対象とした国際共同第Ⅲ相試験［A5481023（PALOMA-3）試験］において、最終解析時点でのパルボシクリブとフルベストラントを併用投与した際の無増悪生存期間（PFS）中央値は 9.2 ヵ月、奏効率は 10.4%（36/347 例）であった（データカットオフ日：2014 年 12 月 5 日）。また、追加解析 2 時点でのパルボシクリブとフルベストラントを併用投与した際の PFS 中央値は 11.2 ヵ月、奏効率は 21.0%（73/347 例）であった（データカットオフ日：2015 年 10 月 23 日）。
（「Ⅴ-5（4）1）有効性検証試験②」及び「Ⅴ-5（7）その他 2)」の項参照）
4. 安全性
重大な副作用として、好中球減少、白血球減少、貧血、血小板減少、発熱性好中球減少症等の骨髄抑制、間質性肺疾患があらわれることがある。
（「Ⅷ-1. 警告内容とその理由」及び「Ⅷ-8. 副作用」の項参照）

3. 製品の製剤学的特性

1. カプセル剤を服用する際には食後服用としている。
   - カプセル剤を空腹時投与時に本薬の曝露量が著しく低下する被検者が認められ、それらの被検者において食後投与した場合には曝露量の増加が認められている。
   - 空腹時にカプセル剤を胃内 pH を変化させるプロトンポンプ阻害薬と併用した場合、本薬の曝露量が低下し、食後に併用した場合にはその低下の程度が小さくなることが示されている。

   （「Ⅶ-1（4）食事・併用薬の影響」の項参照）
2. 錠剤は食事の有無に関係なく投与可能である。　（「Ⅶ-1（4）1）食事の影響」の項参照）
3. 錠剤はカプセル剤と比較して外径サイズが小さく、服用時の負担を軽減している。

   （「Ⅳ-1．剤形」の項参照）
4. 錠剤を空腹時にプロトンポンプ阻害薬と併用した場合、本薬の吸収への影響を受けにくいことが示されている。　（「Ⅶ-1（4）2」併用薬の影響」の項参照）

4. 適正使用に関して周知すべき特性

適正使用に関する資材、最適使用推進ガイドライン等	有無	タイトル、参照先
RMP	有	（「Ⅰ-6．RMP の概要」の項参照）
追加のリスク最小化活動として作成されている資材	有	・医療従事者向け資材：医療関係者の方へのお願い イブランスカプセル及び錠の注意を要する副作用とその対策－間質性肺疾患－ （「ⅩⅢ-2．その他の関連資料」の項参照） ・患者向け資材：乳がん治療薬イブランスカプセル及び錠 25 mg・125 mgを服用される患者さんとご家族の皆様へ （「ⅩⅢ-2．その他の関連資料」の項参照）
最適使用推進ガイドライン	無	
保険適用上の留意事項通知	無	

5. 承認条件及び流通・使用上の制限事項

（1）承認条件

医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること。

（2）流通・使用上の制限事項

該当しない

6. RMP の概要

医薬品リスク管理計画書（RMP）の概要

（令和 5 年 12 月提出）

1.1.安全性検討事項		
【重要な特定されたリスク】	【重要な潜在的リスク】	【重要な不足情報】
・骨髄抑制 ・間質性肺疾患	・精巣毒性 ・肝機能障害患者での使用 ・肝機能障害	なし
1.2.有効性に関する検討事項		
なし		

↓上記に基づく安全性監視のための活動

2.医薬品安全性監視計画の概要
通常の医薬品安全性監視活動
追加の医薬品安全性監視活動 ・製造販売後データベース調査［骨髄抑制（好中球減少）］ ・製造販売後データベース調査［間質性肺疾患］ ・製造販売後データベース調査［肝機能障害患者での使用］
3.有効性に関する調査･試験の計画の概要
なし

↓上記に基づくリスク最小化のための活動

4.リスク最小化計画の概要
通常のリスク最小化活動
追加のリスク最小化活動 ・医療従事者向け資材「医療関係者の方へのお願い イブランスカプセル及び錠の注意を要する副作用とその対策－間質性肺疾患－」の作成と提供 ・患者向け資材「乳がん治療薬イブランスカプセル及び錠 25 mg・125 mgを服用される患者さんとご家族の皆様へ」の作成と提供

最新の情報は、独立行政法人　医薬品医療機器総合機構の医薬品情報検索ページで確認してください。

II. 名称に関する項目

1. 販売名

(1) 和名

イブランスカプセル 25 mg
イブランスカプセル 125 mg
イブランス錠 25 mg
イブランス錠 125 mg

(2) 洋名

IBRANCE Capsules 25 mg
IBRANCE Capsules 125 mg
IBRANCE Tablets 25 mg
IBRANCE Tablets 125 mg

(3) 名称の由来

特になし

2. 一般名

(1) 和名（命名法）

パルボシクリブ（JAN）

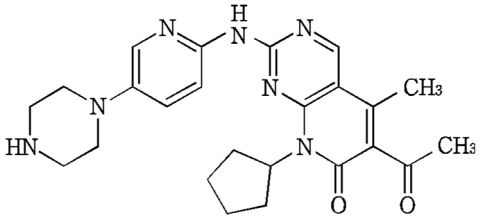
(2) 洋名（命名法）

palbociclib（JAN、INN）

(3) ステム（stem）

サイクリン依存性キナーゼ阻害剤：-ciclib

3. 構造式又は示性式



4. 分子式及び分子量

分子式：$C_{24}H_{29}N_7O_2$

分子量：447.53

5. 化学名（命名法）又は本質

6-Acetyl-8-cyclopentyl-5-methyl-2-{[5-(piperazin-1-yl)pyridin-2-yl]amino}pyrido[2,3-*d*]pyrimidin-7(8*H*)-one (IUPAC)

6. 慣用名、別名、略号、記号番号

慣用名、別名、略号：特になし

記号番号（治験番号）：PD-0332991

III. 有効成分に関する項目

1. 物理化学的性質

(1) 外観・性状

黄色～橙色の粉末である。

(2) 溶解性

N, N-ジメチルアセトアミドに溶けにくく、エタノール（99.5）及びメタノールに極めて溶けにくく、水にほとんど溶けない。

(3) 吸湿性

吸湿性は認められなかった。

(4) 融点（分解点）、沸点、凝固点

融点：約 270℃

(5) 酸塩基解離定数

pKa=3.9（ピリジン基由来）
pKa=7.4（ピペラジン基 4 位の窒素由来）

(6) 分配係数

log D：0.99（pH7.4、1-オクタノール／水）

(7) その他の主な示性値

該当資料なし

2. 有効成分の各種条件下における安定性

試験		保存条件	保存形態	保存期間	結果
長期保存試験		25℃/60%RH	二重ポリエチレン袋＋ポリエチレンドラム	36 ヵ月	規格内
加速試験		40℃/75%RH		6 ヵ月	規格内
苛酷試験	光	白色蛍光灯及び近紫外蛍光ランプ	―	総照度：120 万 Lx･hr 及び総近紫外放射エネルギー：200W･hr/m^2	規格内
	温度・湿度	70℃/75%RH	解放ガラスバイアル＋ガーゼ	21 日	規格内

試験項目：性状、類縁物質、含量*1、水分*2 等
*1：苛酷試験（温度・湿度）では未実施、*2：苛酷試験では未実施

3. 有効成分の確認試験法、定量法

確認試験法

赤外吸収スペクトル測定法

定量法

液体クロマトグラフィー

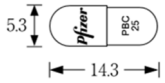
Ⅳ. 製剤に関する項目

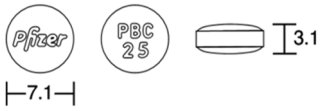
1. 剤形

(1) 剤形の区別

イブランスカプセル 25mg・カプセル 125mg：硬カプセル剤
イブランス錠 25mg・錠 125mg：フィルムコーティング錠

(2) 製剤の外観及び性状

販売名	外形（mm）	重量（mg）	色調等
イブランスカプセル 25 mg	 4号硬カプセル	128	キャップ：赤褐色 ボディ：灰色
イブランスカプセル 125 mg	 0号硬カプセル	545	キャップ：赤褐色 ボディ：赤褐色

販売名	外形（mm）	重量（mg）	色調等
イブランス錠 25 mg		130	淡緑色 フィルム コーティング錠
イブランス錠 125 mg		650	淡紫色 フィルム コーティング錠

(3) 識別コード

イブランスカプセル 25 mg ：Pfizer、PBC 25
イブランスカプセル 125 mg：Pfizer、PBC 125

イブランス錠 25 mg ：Pfizer、PBC 25
イブランス錠 125 mg：Pfizer、PBC 125

(4) 製剤の物性

イブランスカプセル 25 mg・カプセル 125 mg
内容物：白色～黄色の粉末

イブランス錠 25 mg・錠 125 mg
該当資料なし

(5) その他

該当しない

2. 製剤の組成

(1) 有効成分（活性成分）の含量及び添加剤

販売名	イブランスカプセル 25mg	イブランスカプセル 125mg
有効成分	1 カプセル中 パルボシクリブ　25mg	1 カプセル中 パルボシクリブ　125mg
添加剤	結晶セルロース、乳糖水和物、デンプングリコール酸ナトリウム、軽質無水ケイ酸、ステアリン酸マグネシウム （カプセル本体） ゼラチン、酸化チタン、黒酸化鉄、三二酸化鉄、黄色三二酸化鉄	結晶セルロース、乳糖水和物、デンプングリコール酸ナトリウム、軽質無水ケイ酸、ステアリン酸マグネシウム （カプセル本体） ゼラチン、酸化チタン、三二酸化鉄、黄色三二酸化鉄

販売名	イブランス錠 25mg	イブランス錠 125mg
有効成分	1 錠中 パルボシクリブ　25mg	1 錠中 パルボシクリブ　125mg
添加剤	結晶セルロース、軽質無水ケイ酸、クロスポビドン、コハク酸、ステアリン酸マグネシウム、ヒプロメロース、酸化チタン、トリアセチン、青色 2 号アルミニウムレーキ、黄色三二酸化鉄	結晶セルロース、軽質無水ケイ酸、クロスポビドン、コハク酸、ステアリン酸マグネシウム、ヒプロメロース、酸化チタン、トリアセチン、青色 2 号アルミニウムレーキ、三二酸化鉄

(2) 電解質等の濃度

該当しない

(3) 熱量

該当しない

3. 添付溶解液の組成及び容量

該当しない

4. 力価

該当しない

5. 混入する可能性のある夾雑物

製剤に混在する可能性のある夾雑物は、有効成分の製造工程不純物及び製剤由来分解生成物である。

6. 製剤の各種条件下における安定性

イブランスカプセル 25 mg・カプセル 125 mg の安定性試験

試験		保存条件	保存形態	保存期間	結果
長期保存試験		25℃/60%RH	PTP 包装	25 mg カプセル：36 ヵ月*	規格内
中間的試験		30℃/75%RH		125 mg カプセル：48 ヵ月	規格内
加速試験		40℃/75%RH		6 ヵ月	規格内
苛酷試験	光	白色蛍光灯及び 近紫外蛍光ランプ	無包装	総照度：120 万 Lx･hr 及び 総近紫外放射エネルギー：200W･hr/m^2	規格内

試験項目：性状、純度試験（分解生成物）、溶出性、含量 等

* 継続中（48 ヵ月まで）

イブランス錠 25 mg・錠 125 mg の安定性試験

試験		保存条件	保存形態	保存期間	結果
長期保存試験		25℃/60%RH	PTP 包装	36 ヵ月*	規格内
中間的試験		30℃/75%RH			規格内
加速試験		40℃/75%RH		6 ヵ月	規格内
苛酷試験	光	白色蛍光灯及び 近紫外蛍光ランプ	無包装	総照度：120 万 Lx･hr 及び 総近紫外放射エネルギー：200W･hr/m^2	規格内

試験項目：性状、純度試験（分解生成物）、溶出性、含量 等

7. 調製法及び溶解後の安定性

該当しない

8. 他剤との配合変化（物理化学的変化）

該当しない

9. 溶出性

日局一般試験の溶出試験（パドル法）

10. 容器・包装

(1) 注意が必要な容器・包装、外観が特殊な容器・包装に関する情報

該当しない

(2) 包装

〈イブランスカプセル 25mg〉

50 カプセル［10 カプセル（PTP）×5］

〈イブランスカプセル 125mg〉

21 カプセル［7 カプセル（PTP）×3］

〈イブランス錠 25mg〉

30 錠［10 錠（PTP）×3］

〈イブランス錠 125mg〉

7 錠［7 錠（PTP）×1］

(3) 予備容量

該当しない

(4) 容器の材質

イブランスカプセル 25 mg・カプセル 125 mg

PTP 包装：ラミネートフィルム（ポリ塩化ビニル、ポリクロロトリフルオロエチレン）、アルミ箔

イブランス錠 25 mg・錠 125 mg

PTP 包装：ラミネートフィルム（ポリアミド／アルミニウム／ポリ塩化ビニル）、アルミ箔

11. 別途提供される資材類

該当資料なし

12. その他

該当しない

V. 治療に関する項目

1. 効能又は効果

イブランスカプセル

4. 効能又は効果
手術不能又は再発乳癌

＜解説＞
パルボシクリブの臨床的有効性は、エストロゲン受容体（ER）陽性ヒト上皮増殖因子受容体 2（HER2）陰性の閉経後進行乳癌患者（初回内分泌療法）を対象にパルボシクリブカプセル剤とレトロゾールを併用投与した国際共同第Ⅲ相試験（A5481008 試験：PALOMA-2 試験）、国内第Ⅰ/Ⅱ相試験（A5481010 試験、第Ⅱ相部分）、外国第Ⅰ/Ⅱ相試験（A5481003 試験：PALOMA-1 試験、第Ⅱ相部分）及び既治療のホルモン受容体（HR）陽性 HER2 陰性の閉経前又は閉経後進行乳癌患者を対象にパルボシクリブカプセル剤とフルベストラントを併用投与した国際共同第Ⅲ相試験（A5481023 試験：PALOMA-3 試験）から示された。これらの臨床試験の結果に基づき、イブランスカプセルの効能又は効果を「手術不能又は再発乳癌」と設定した。

イブランス錠

4. 効能又は効果
ホルモン受容体陽性かつ HER2 陰性の手術不能又は再発乳癌

＜解説＞
パルボシクリブ錠剤を用いての患者を対象とした有効性・安全性を評価する臨床試験は実施していないが、生物薬剤学試験[注)]の結果よりパルボシクリブ錠剤の臨床的有効性・安全性は既承認のパルボシクリブカプセルと同等と考えている。したがって、パルボシクリブカプセルと同じ効能又は効果「手術不能又は再発乳癌」を設定した。なお、審査の過程で効能又は効果の記載については、「ホルモン受容体陽性かつ HER2 陰性の手術不能又は再発乳癌」に変更となり、イブランスカプセルの［5.効能又は効果に関連する注意］の「5.2 本剤の投与を行う場合には、ホルモン受容体陽性、HER2 陰性の患者を対象とすること。」の記載は削除された。

注）
臨床試験は、健康成人を対象に、パルボシクリブのバイオアベイラビリティに対して制酸剤が及ぼす影響を検討した 2 試験（開発用錠剤を用いた A5481041 試験、及び市販用錠剤を用いた A5481091 試験）、市販用錠剤の品質規格をサポートするための相対的バイオアベイラビリティを評価した 1 試験（A5481042 試験）、市販用錠剤の食事の影響及び生物学的同等性を評価した 1 試験（A5481081 試験）を実施した。

2. 効能又は効果に関連する注意

イブランスカプセル

5. 効能又は効果に関連する注意

5.1 本剤の術前・術後薬物療法としての有効性及び安全性は確立していない。

5.2 本剤の投与を行う場合には、ホルモン受容体陽性、HER2 陰性の患者を対象とすること。

＜解説＞

5.1 現時点において術前及び術後薬物療法におけるパルボシクリブの有効性を検証した臨床試験成績は得られていないことから設定した。

5.2 ホルモン受容体陽性、HER2 陰性以外の患者に対するパルボシクリブの有効性及び安全性については、現時点で明らかになっていないため、パルボシクリブ使用患者の選択が適切になるよう設定した。パルボシクリブの有効性及び安全性を確認した 2 つの国際共同第Ⅲ相試験［A5481008（PALOMA-2）試験[1)、2)]、A5481023（PALOMA-3）試験[3)～5)]］の対象患者におけるホルモン受容体及び HER2 の発現状況等について、「臨床成績」の項の内容を参照の上、適応患者の選択を行うこと。

国際共同第Ⅲ相試験［A5481008（PALOMA-2）試験、A5481023（PALOMA-3）試験］の対象患者

試験	対象患者
A5481008（PALOMA-2）試験	進行癌に対する全身抗癌療法歴（内分泌療法歴）のない ER 陽性かつ HER2 陰性の閉経後進行乳癌患者
A5481023（PALOMA-3）試験	閉経状態にかかわらず、内分泌療法を受け、疾患進行した HR 陽性かつ HER2 陰性の進行乳癌患者

（「Ⅴ-5（4）1）有効性検証試験」及び「Ⅴ-5（7）その他」の項参照）

イブランス錠

5. 効能又は効果に関連する注意

本剤の術前・術後薬物療法としての有効性及び安全性は確立していない。

＜解説＞

「Ⅴ-2. 効能又は効果に関連する注意」の項 イブランスカプセル＜解説＞5.1 参照

3. 用法及び用量

(1) 用法及び用量の解説

イブランスカプセル

> **6. 用法及び用量**
> 内分泌療法剤との併用において、通常、成人にはパルボシクリブとして 1 日 1 回 125mg を 3 週間連続して食後に経口投与し、その後 1 週間休薬する。これを 1 サイクルとして投与を繰り返す。なお、患者の状態により適宜減量する。

イブランス錠

> **6. 用法及び用量**
> 内分泌療法剤との併用において、通常、成人にはパルボシクリブとして 1 日 1 回 125mg を 3 週間連続して経口投与し、その後 1 週間休薬する。これを 1 サイクルとして投与を繰り返す。なお、患者の状態により適宜減量する。

(2) 用法及び用量の設定経緯・根拠

イブランスカプセル

1. 内分泌療法剤との併用

非臨床試験において、内分泌療法剤によるパルボシクリブの活性増強メカニズムを検討した結果、パルボシクリブと内分泌療法剤の併用による相加的な抗腫瘍効果は、パルボシクリブによる CDK4/6 の直接的阻害及び内分泌療法剤によるサイクリン D1 阻害を介した CDK4/6 の間接的阻害の 2 つの経路から、Rb リン酸化が協調的に阻害されることによるものと考えられた。したがって、各薬剤の作用機序及び非臨床試験の結果から、内分泌療法の種類を問わず、内分泌療法剤にパルボシクリブを併用することで、ER を介したシグナル伝達の阻害と細胞周期の制御による相加的な抗腫瘍効果により、臨床的ベネフィットが得られると考えられる。

一方、臨床試験では、パルボシクリブとレトロゾールを併用投与した際の有効性・安全性が国際共同第Ⅲ相試験（PALOMA-2 試験）[1]、国内第Ⅰ/Ⅱ相試験（A5481010 試験、第Ⅱ相部分）[6] 及び外国第Ⅱ相試験（PALOMA-1 試験、第Ⅱ相部分）[7] において、また、パルボシクリブとフルベストラントを併用投与した際の有効性・安全性が国際共同第Ⅲ相試験（PALOMA-3 試験）[3] において示された。

以上のことから、パルボシクリブは内分泌療法剤（レトロゾール又はフルベストラント）と併用投与することにより有用性が期待されることを踏まえ、用法及び用量において、パルボシクリブと併用投与する薬剤を「内分泌療法剤」と設定した。

2. 推奨用量

外国人進行癌患者を対象としてヒトへの投与を初めて行った外国第Ⅰ相試験（A5481001 試験）[8] の結果から、パルボシクリブ単剤の MTD は、スケジュール 3/1（3 週間連続投与後、1 週間休薬）では 1 日 1 回 125 mg 投与、スケジュール 2/1（2 週間連続投与後、1 週間休薬）では 1 日 1 回 200 mg 投与と決定した。スケジュール 2/1 と比較して、スケジュール 3/1 では副作用の発現率が低く（97.0% vs. 80.5%）、スケジュール 3/1 でより長期に及ぶ臨床的有効性が認められ

たことから、125 mg（スケジュール 3/1）を推奨用量とし、以降の臨床試験は本用量にて実施した。
国内第Ⅰ/Ⅱ相試験（A5481010 試験）[9)、10)] の第Ⅰ相パート 1 では、日本人進行固形癌患者 12 例を対象にパルボシクリブの単剤投与を行った。第Ⅰ相パート 1 では、2 つの用量（100 mg 及び 125 mg）が検討され、それぞれの用量群（各 6 例）において 1 例ずつ DLT が認められた（100 mg 投与群：好中球数減少により服用した用量が規定投与量の 75%未満、125 mg 投与群：グレード 4 の血小板減少症）。本結果より、日本人における本剤の推奨用量は外国人と同じ 1 日 1 回 125 mg（スケジュール 3/1）と決定した。本試験の第Ⅰ相パート 2 では、日本人 ER 陽性 HER2 陰性の閉経後進行乳癌患者 6 例を対象に、4 週間を 1 サイクルとして、パルボシクリブ 1 日 1 回 125 mg（スケジュール 3/1）とレトロゾール 1 日 1 回 2.5 mg を併用投与した。その結果、日本人においてもパルボシクリブとレトロゾールの併用投与は忍容であった。
125 mg（スケジュール 3/1）を用いて行った 2 つの国際共同第Ⅲ相試験において、パルボシクリブとレトロゾール併用投与時（PALOMA-2 試験）及びフルベストラント併用投与時（PALOMA-3 試験）の有効性が示され、これらの併用投与の忍容性は良好であった。
これらの結果より、パルボシクリブの用量を 1 日 1 回 125 mg（スケジュール 3/1）と設定した。

3. 食事の影響
食事の影響を検討した臨床薬理試験（A5481021 試験）[11)] において、パルボシクリブカプセル剤を健康成人 28 例に絶食下投与した場合、著しく低い曝露量を示す被験者が認められ、被験者間変動が大きいことが示された。その後、食後投与について検討した結果、パルボシクリブカプセル剤を食後投与した場合は著しく低い曝露量を示す被験者は認められず、絶食下投与と比較して被験者間変動が抑えられることが示された。また、健康成人 28 例にパルボシクリブカプセル剤 125 mg を高脂肪食後に単回投与したときの AUC_{inf} 及び C_{max} は、一晩絶食下でパルボシクリブカプセル剤 125 mg を単回投与したときと比較して、それぞれ 21%及び 38%の増加を示した。
国際共同第Ⅲ相試験［A5481008（PALOMA-2）試験］[1)]の開始当初は、パルボシクリブカプセル剤を最小限の絶食下（投与 1 時間前から投与後 2 時間は絶食）にて投与した。その後、食事の影響に関する上記の結果が得られ、パルボシクリブカプセル剤の食事条件を食後投与に変更した。
国際共同第Ⅲ相試験［A5481023（PALOMA-3）試験］[3)]及び国内第Ⅰ/Ⅱ相試験（A5481010 試験、第Ⅱ相部分）[6)]でもパルボシクリブカプセル剤を食後投与した。
これらの結果より、食後投与と設定した。
（Ⅴ-5（3）用量反応探索試験」及び「Ⅶ-1（4）1）食事の影響」の項参照）

イブランス錠
評価試験である 2 つの外国第Ⅰ相試験（A5481081 試験 [12)、13)] 及び A5481091 試験 [14)]）から、パルボシクリブ錠剤はカプセル剤と生物学的に同等であり、食事の有無にかかわらず投与可能で、制酸剤との併用投与においてもパルボシクリブの PK に及ぼす影響は認められなかった。これらの試験の結果に基づき、錠剤の「用法及び用量」はカプセル剤の「用法及び用量」から食後の条件を削除した。
（「Ⅶ-1（4）1）食事の影響」の項参照）

4. 用法及び用量に関連する注意

7. 用法及び用量に関連する注意

7.1 併用する内分泌療法剤等について、「17.臨床成績」の項の内容を熟知し、本剤の有効性及び安全性を十分に理解した上で、選択を行うこと。[17.1.1-17.1.3 参照]

7.2 副作用があらわれた場合は、以下の基準を考慮して、休薬、減量又は投与を中止すること。なお、本剤は 75mg/日未満に減量しないこと。

減量して投与を継続する場合の投与量

減量レベル	投与量
通常投与量	125 mg/日
一次減量	100 mg/日
二次減量	75 mg/日

好中球減少症及び血小板減少症に対する用量調節

副作用	処置
Grade1 又は 2	同一投与量を継続する。
Grade3	休薬し、1 週間以内に血液検査（血球数算定）を行う。Grade2 以下に回復後、同一投与量で投与を再開する。 Grade3 の好中球減少の回復に日数を要する場合（1 週間以上）や次サイクルで Grade3 の好中球減少が再発する場合は、減量を考慮すること。
Grade3 好中球減少に付随して 38.5℃以上の発熱又は感染症がある場合	Grade2 以下に回復するまで休薬する。回復後、1 レベル減量し投与を再開する。
Grade4	Grade2 以下に回復するまで休薬する。回復後、1 レベル減量し投与を再開する。

Grade は CTCAE ver.4.0 に準ずる。

非血液系の副作用に対する用量調節

副作用	処置
Grade1 又は 2	同一投与量を継続する。
Grade3 以上 治療しても症状が継続する場合	Grade1 以下又は Grade2 で安全性に問題がない状態に回復するまで休薬する。 回復後、1 レベル減量し投与を再開する。

Grade は CTCAE ver.4.0 に準ずる。

＜解説＞

イブランスカプセル

7.1 パルボシクリブの有効性及び安全性を確認した 2 つの国際共同第Ⅲ相試験［A5481008（PALOMA-2）試験[1)、2)]、A5481023（PALOMA-3）試験[3)～5)]］で併用された内分泌療法剤の種類及び投与方法等を参照し、本剤と併用する内分泌療法剤の選択が適切になるよう設定した。
現時点で、A5481008（PALOMA-2）試験、A5481023（PALOMA-3）試験で使用されたレトロゾール及びフルベストラント以外の内分泌療法剤との併用について、臨床的有用性を示した臨床試験成績は得られていない。

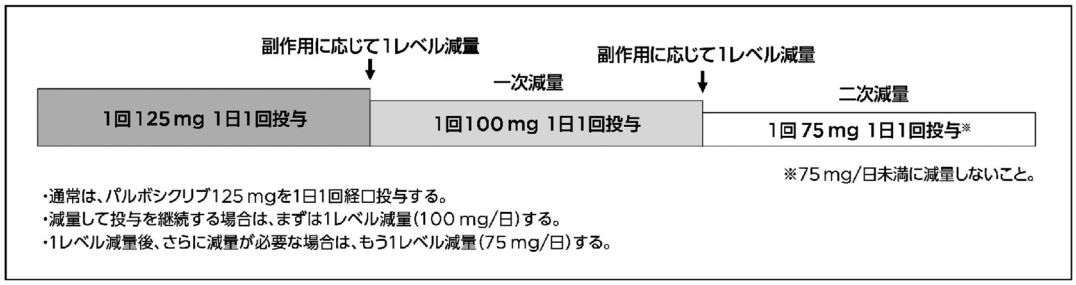
（「Ⅴ-5（4）1）有効性検証試験」及び「Ⅴ-5（7）その他」の項参照）

7.2 国内外の臨床試験の結果に基づき、臨床試験で用いた用量調節基準に準じて、「好中球減少症及び血小板減少症」及び「非血液系の副作用」に対する用量調節基準を設定した。

（1）減量して投与を継続する場合の投与量

国際共同第Ⅲ相試験［A5481008（PALOMA-2）試験[1)、2)]、A5481023（PALOMA-3）試験[3)～5)]］では、パルボシクリブと関連性のある重大な副作用が認められた場合に、パルボシクリブを休薬又は減量することとした。パルボシクリブは 125 mg を開始用量として投与開始し、発現した有害事象の種類及び重症度に応じて、減量が必要な場合は本剤をまず 100 mg に減量し、さらに減量が必要な場合は 75 mg まで減量した。
A5481008（PALOMA-2）試験及び A5481023（PALOMA-3）試験で用いた用量に基づき、「減量して投与を継続する場合の投与量」を 125 mg/日（通常投与量）、100 mg/日（一次減量）、75 mg/日（二次減量）と設定した。

副作用が発現した患者におけるパルボシクリブの減量方法



（「Ⅴ-5（4）1）有効性検証試験」及び「Ⅴ-5（7）その他」の項参照）

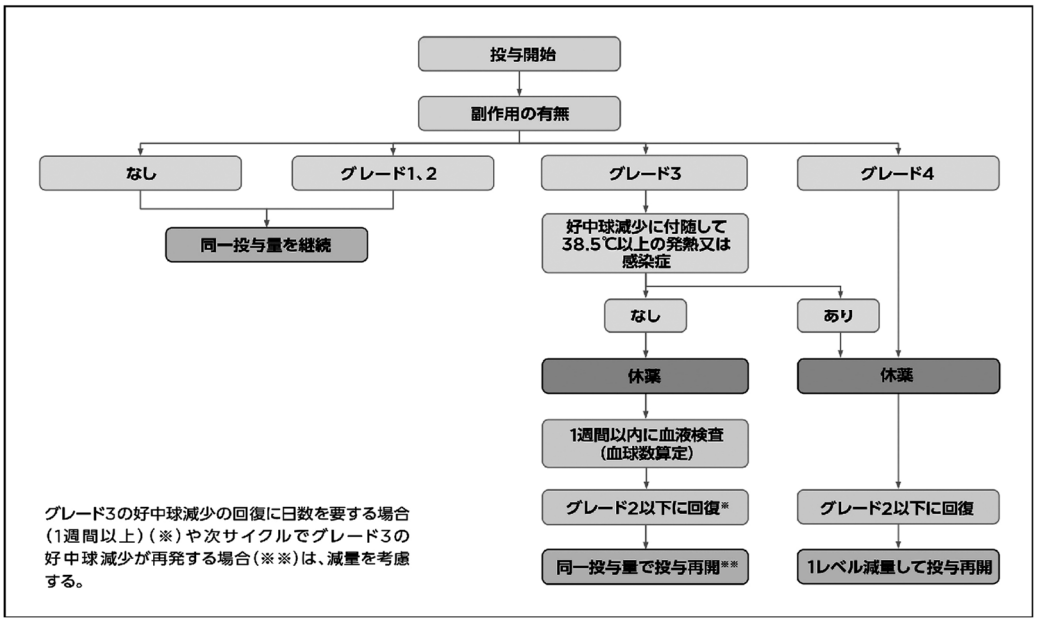
(2) 好中球減少症及び血小板減少症に対する用量調節

国際共同第Ⅲ相試験［A5481008（PALOMA-2）試験[1)、2)]、A5481023（PALOMA-3）試験[3)～5)]］では、治験薬投与開始前、各サイクル開始時、最初の2サイクルの14日目（又は15日目）、治験終了時、また必要に応じ血液検査を行った。グレード1又はグレード2の副作用がみられた場合、用量調節は推奨されず、同一用量にて投与を継続した。グレード3の好中球減少がみられた場合は、パルボシクリブを休薬し、グレード2以下に回復後、同一用量で投与を再開した。グレード3の好中球減少に付随して38.5℃以上の発熱又は感染症がある場合、あるいはグレード4の好中球減少又は血小板減少［A5481023（PALOMA-3）試験ではグレード3の血小板減少を含む］がみられた場合には、本剤を休薬し、グレード2以下に回復後、1レベル減量し投与を再開した。

また、グレード3の好中球減少の回復に日数を要する場合（1週間以上）や次サイクルでグレード3の好中球減少が再発する場合は減量を考慮した。

国際共同第Ⅲ相試験［A5481008（PALOMA-2）試験、A5481023（PALOMA-3）試験］では、好中球減少及び白血球減少により投与中止した患者はほとんど認められず、減量又は休薬により有害事象は十分管理可能であった。これらの結果に基づき、臨床試験で用いた用量調節基準に準じて好中球減少症及び血小板減少症に対する用量調節基準を設定した。

好中球減少症及び血小板減少症に対する用量調節



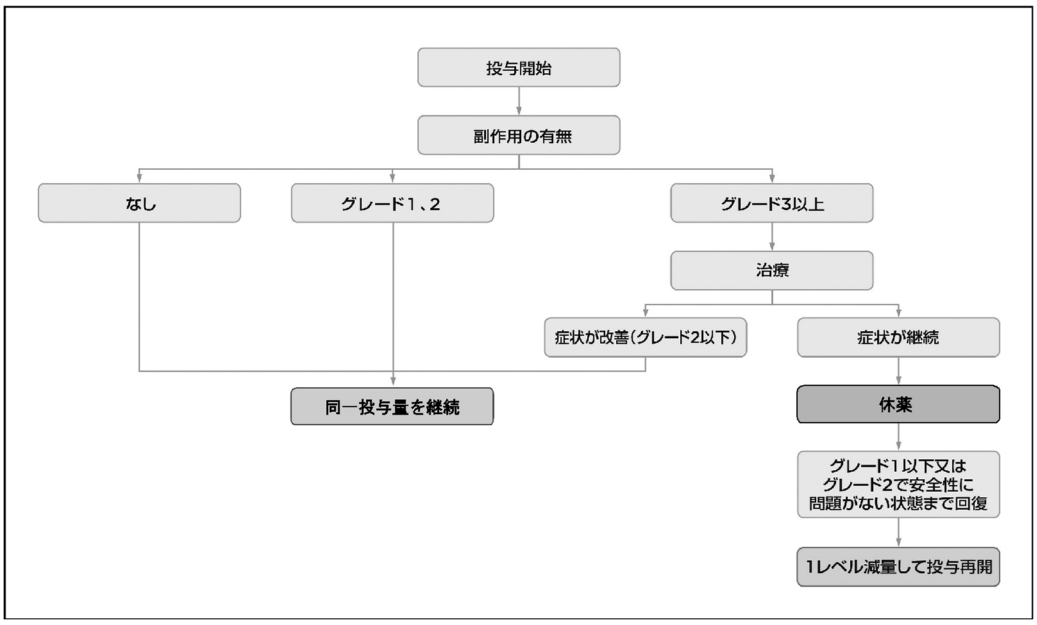
（「Ⅴ-5（4）1）有効性検証試験」及び「Ⅴ-5（7）その他」の項参照）

(3) 非血液系の副作用に対する用量調節

国際共同第Ⅲ相試験［A5481008（PALOMA-2）試験[1)、2)]、A5481023（PALOMA-3）試験[3)～5)]］では、グレード1又はグレード2の副作用がみられた場合、用量調節は推奨されず、同一用量にて投与を継続した。グレード3以上の非血液系の副作用（最適な内科的治療を行っても持続する場合に限る）がみられた場合、パルボシクリブを休薬し、グレード1以下又はベースライン値に回復後、1レベル減量し投与を再開した。

国際共同第Ⅲ相試験［A5481008（PALOMA-2）試験、A5481023（PALOMA-3）試験］では、休薬又は減量に至った非血液系の有害事象は少なかったものの、臨床試験で用いた用量調節基準に準じて非血液系の副作用に対する用量調節基準を設定した。

非血液系の副作用に対する用量調節



（「Ⅴ-5（4）1）有効性検証試験」及び「Ⅴ-5（7）その他」の項参照）

イブランス錠

カプセル剤の用法及び用量に関連する注意は、パルボシクリブカプセル剤を用いた 2つの国際共同第 3 相試験（A5481008 試験及び A5481023 試験）の結果及び肝機能障害患者における薬物動態試験結果に基づいて設定している。生物薬剤学試験（A5481081 試験）の結果、パルボシクリブ錠剤はパルボシクリブカプセル剤と生物学的に同等であることが示されたことから、パルボシクリブ錠剤の電子添文の「用法及び用量に関連する注意」は、パルボシクリブカプセル剤と同じ設定とした。

5. 臨床成績

本インタビューフォーム内では一部、有害事象を集積用語で記載している。

［参考］集積用語及びグループ化されている MedDRA 基本語

［A5481008（PALOMA-2）試験、A5481010 試験第 2 相、A5481023（PALOMA-3）試験］

集積用語	MedDRA 基本語
貧血（集）	貧血、ヘマトクリット減少、ヘモグロビン減少
感染症（集）	MedDRA 器官別大分類「感染症および寄生虫症」に分類されるすべての基本語
白血球減少症（集）	白血球減少症、白血球数減少
好中球減少症（集）	好中球減少症、好中球数減少
発疹（集）	皮膚炎、ざ瘡様皮膚炎、発疹、紅斑性皮疹、斑状丘疹状皮疹、丘疹性皮疹、そう痒性皮疹、中毒性皮疹*
口内炎（集）	アフタ性口内炎、口唇炎、舌炎、舌痛、口腔内潰瘍形成、粘膜の炎症、口腔内痛、口腔咽頭不快感、口腔咽頭痛、口内炎
血小板減少症（集）	血小板減少症、血小板数減少

＊：A5481008（PALOMA-2）試験及び A5481010 試験

(1) 臨床データパッケージ

パルボシクリブカプセル剤は、手術不能又は再発乳癌の効能又は効果で承認を取得した。

パルボシクリブカプセル剤の製造取得販売承認申請には、28 試験を用いた。そのうち国内試験、国際共同試験及び外国試験データを含む 20 試験の成績を評価資料、5 試験の成績を参考資料とした（3 試験は継続中の試験であり、評価・参考の区別なしとした）。

有効性の評価は、HR 陽性かつ HER2 陰性であり、進行乳癌に対して内分泌療法歴のない手術不能又は再発閉経後乳癌患者を対象としたレトロゾール併用試験である国際共同第Ⅲ相試験［A5481008（PALOMA-2）試験］、国内第Ⅰ/Ⅱ相試験（A5481010 試験）及び外国第Ⅰ/Ⅱ相試験［A5481003（PALOMA-1）試験］、並びに HR 陽性かつ HER2 陰性であり、内分泌療法に抵抗性の手術不能又は再発乳癌患者を対象としたフルベストラント併用試験である国際共同第Ⅲ相試験［A5481023（PALOMA-3）試験］の 4 試験より行った。

さらに、パルボシクリブ錠剤における製造取得販売承認申請には外国試験データ 4 試験（評価資料 3 試験、参考資料 1 試験）を用い、薬物動態及び安全性を評価した。

本邦でのイブランスカプセル承認申請における主な臨床データパッケージ

		日本人	外国人
第Ⅰ相試験		進行固形癌患者を対象とした第Ⅰ相試験（A5481010試験）パート1部分[a)] 閉経後進行乳癌患者（初回内分泌療法）を対象としたパルボシクリブとレトロゾール併用の第Ⅰ相試験（A5481010試験）パート2部分[a)]	進行癌患者を対象とした第Ⅰ相試験（A5481001試験） 閉経後進行乳癌患者（初回内分泌療法）を対象としたパルボシクリブとレトロゾール併用の第Ⅰ相試験［A5481003（PALOMA-1）試験］[b)]
		健康成人を対象とした第Ⅰ相試験（A5481032試験）	
初回内分泌療法	第Ⅱ相試験	閉経後進行乳癌患者（初回内分泌療法）を対象としたパルボシクリブとレトロゾール併用の第Ⅱ相試験（A5481010試験）[a)]	閉経後進行乳癌患者（初回内分泌療法）を対象としたパルボシクリブとレトロゾール併用の第Ⅱ相試験［A5481003（PALOMA-1）試験］[b)]
	第Ⅲ相試験	閉経後進行乳癌患者（初回内分泌療法）を対象としたパルボシクリブとレトロゾール併用の第Ⅲ相試験［A5481008（PALOMA-2）試験］	
既治療	第Ⅲ相試験	閉経前又は閉経後進行乳癌患者（既治療）を対象としたパルボシクリブとフルベストラント併用の第Ⅲ相試験［A5481023（PALOMA-3）試験］	

：主要試験

進行乳癌は ER/HR 陽性 HER2 陰性進行乳癌を示す。

a) A5481010 試験は第Ⅰ相試験パート 1、パート 2、第Ⅱ相試験にて構成されている。

b) A5481003（PALOMA-1）試験は第Ⅰ相試験及び第Ⅱ相試験にて構成されている。

注）本剤の承認された効能又は効果：

イブランスカプセル：手術不能又は再発乳癌

イブランス錠：ホルモン受容体陽性かつ HER2 陰性の手術不能又は再発乳癌

1）イブランスカプセル承認申請時
評価資料

相 治験番号 ［実施国］	治験 デザイン	対象／投与例数	用法・用量 投与期間	薬物動態	有効性	安全性
手術不能又は再発乳癌患者を対象としてパルボシクリブ又はプラセボをレトロゾールと併用投与する、あるいはレトロゾール単剤を投与する試験						
第Ⅰ/Ⅱ相 A5481003 (PALOMA-1) ［第Ⅰ相：米国 第Ⅱ相：米国等 12ヵ国］	第Ⅰ相：非盲検 第Ⅱ相：無作為化、非盲検、レトロゾール単剤対照、国際共同	ER 陽性 HER2 陰性の手術不能又は再発閉経後乳癌女性患者 第Ⅰ相：12 例 第Ⅱ相：160 例*1)	第Ⅰ相 サイクル 1：絶食下でパルボシクリブカプセル剤 125 mg を 1 日 1 回 2 週間経口投与後に 1 週間休薬 サイクル 2 以降：絶食下でパルボシクリブカプセル剤 125 mg を 1 日 1 回 3 週間経口投与後に 1 週間休薬＋レトロゾール 2.5 mg 連日経口投与 第Ⅱ相 パルボシクリブカプセル剤 125 mg を絶食下で 1 日 1 回 3 週間経口投与後に 1 週間休薬＋レトロゾール 2.5 mg 連日経口投与又はレトロゾール 2.5 mg 単剤連日経口投与	○ Ⅰ相のみ	○	○
第Ⅲ相 A5481008 (PALOMA-2) ［日本、米国等 17ヵ国］	無作為化、二重盲検、プラセボ対照、国際共同、多施設共同	進行乳癌に対して内分泌療法歴のない ER 陽性 HER2 陰性の手術不能又は再発閉経後乳癌女性患者 666 例（うち日本人 46 例）*2)	パルボシクリブカプセル剤 125 mg 又はプラセボを 1 日 1 回 3 週間経口投与後に 1 週間休薬＋レトロゾール 2.5 mg 連日経口投与	○	○	○
手術不能又は再発乳癌患者を対象としてパルボシクリブ又はプラセボをフルベストラント（±ゴセレリン）と併用投与する試験						
第Ⅲ相 A5481023 (PALOMA-3) ［日本、米国等 17ヵ国］	無作為化、二重盲検、プラセボ対照、国際共同、多施設共同	内分泌療法に抵抗性の HR 陽性 HER2 陰性の手術不能又は再発乳癌女性患者 517 例（うち日本人 35 例）*3)	パルボシクリブカプセル剤 125 mg 又はプラセボを 1 日 1 回 3 週間経口投与後に 1 週間休薬＋フルベストラント注射剤 500 mg を第 1 日、15 日、その後 28 日毎に筋肉内投与	○	○	○
日本人の進行固形癌患者（手術不能又は再発乳癌患者を含む）を対象としてパルボシクリブを単剤投与又はレトロゾールと併用投与する試験						
第Ⅰ/Ⅱ相 A5481010 ［日本］	第Ⅰ相：非無作為化、非盲検 第Ⅱ相：非無作為化、非盲検、単群、多施設共同	日本人進行固形癌患者 第Ⅰ相パート 1：12 例 進行乳癌に対する内分泌療法歴のない日本人 ER 陽性 HER2 陰性の手術不能又は再発閉経後乳癌患者 第Ⅰ相パート 2：6 例 第Ⅱ相：42 例	第Ⅰ相（絶食下） パート 1：パルボシクリブカプセル剤 100、125 mg 1 日 1 回 3 週間経口投与後に 1 週間休薬（用量漸増） パート 2：パルボシクリブカプセル剤 125 mg 1 日 1 回 3 週間経口投与後に 1 週間休薬＋レトロゾール 2.5 mg 連日経口投与 第Ⅱ相（食後） パルボシクリブカプセル剤 125 mg 1 日 1 回 3 週間経口投与後に 1 週間休薬＋レトロゾール 2.5 mg 連日経口投与	○	○	○
悪性疾患を有する患者を対象としてパルボシクリブを単剤投与する試験						
第Ⅰ相 A5481001 ［米国］	非盲検、非比較、用量設定	進行癌患者 74 例	パルボシクリブカプセル剤 25～150 mg を 1 日 1 回 3 週間経口投与後に 1 週間休薬。又はパルボシクリブカプセル剤 100～225 mg を 1 日 1 回 2 週間経口投与後に 1 週間休薬	○	—	○
肝機能障害を有する被験者を対象とした試験						
第Ⅰ相 A5481013 ［米国］	非盲検、並行群間	健康被験者及び肝機能障害被験者 28 例	パルボシクリブカプセル剤 75 mg を食後に単回経口投与	○	—	○
腎機能障害を有する被験者を対象とした試験						
第Ⅰ相 A5481014 ［米国］	非盲検、並行群間	健康被験者及び腎機能障害被験者 31 例	パルボシクリブカプセル剤 125 mg を食後に単回経口投与	○	—	○
健康被験者を対象とした試験						
第Ⅰ相 A5481011 ［米国］	非盲検、単回放射標識投与	健康男性被験者 6 例	約 100μCi の[^{14}C]パルボシクリブを含有するパルボシクリブ 125 mg を絶食下で単回経口投与	○	—	○
第Ⅰ相 A5481012 ［米国］	無作為化、非盲検、2 期、2 投与順序クロスオーバー	妊娠の可能性のない健康女性被験者 26 例	投与 A：ミダゾラム 2 mg*4) を絶食下で単回経口投与 投与 B：パルボシクリブカプセル剤 125 mg1 日 1 回 8 日間＋ミダゾラム 2 mg*4) 単回を絶食下で経口投与	○	—	○
第Ⅰ相 A5481015 ［英国］	非盲検、2 期、固定投与順序クロスオーバー	健康被験者 14 例	投与期 1：パルボシクリブカプセル剤 125 mg を絶食下で単回経口投与 投与期 2：パルボシクリブ 50 mg*5) を単回静脈内投与	○	—	○
第Ⅰ相 A5481016 ［米国］	非盲検、2 期、固定投与順序クロスオーバー	健康被験者 12 例	投与 A:パルボシクリブカプセル剤 125 mg を高脂肪食摂取後に単回経口投与 投与 B：高脂肪食摂取後にイトラコナゾール 200 mg 1 日 1 回 4 日間経口投与＋パルボシクリブカプセル剤 125 mg 単回経口投与	○	—	○

評価資料（続き）

相 治験番号 ［実施国］	治験 デザイン	対象／投与例数	用法・用量 投与期間	薬物動態	有効性	安全性
第Ⅰ相 A5481017 ［米国］	非盲検、2 期、固定投与順序	健康被験者 15 例	投与期 1：パルボシクリブカプセル剤 125 mg を絶食下で単回経口投与 投与期 2：絶食下でリファンピシン 600 mg 1 日 1 回 12 日間投与＋パルボシクリブカプセル剤 125 mg 単回経口投与	○	—	○
第Ⅰ相 A5481018 ［米国］	非盲検、2 期、固定投与順序クロスオーバー	健康被験者 26 例	投与A:パルボシクリブカプセル剤125 mgを絶食下で単回経口投与 投与B：絶食下でラベプラゾール 40 mg 1 日 1 回 7 日間経口投与＋パルボシクリブカプセル剤 125 mg 単回経口投与	○	—	○
第Ⅰ相 A5481020 ［米国］	無作為化、非盲検、3 期、6 投与順序クロスオーバー	健康被験者 71 例	以下の製剤でパルボシクリブカプセル剤125 mg を絶食下で単回経口投与 投与 A：イセチオン酸塩製剤 投与 B：第Ⅲ相試験用初期遊離塩基製剤 投与 C：初期市販用遊離塩基製剤	○	—	○
第Ⅰ相 A5481021 ［米国］	無作為化、非盲検、4 期、4 投与順序クロスオーバー	健康被験者 28 例	以下の食事条件でパルボシクリブカプセル剤125mgを単回経口投与 投与 A：絶食下　　投与 B：高脂肪食摂取後 投与 C：低脂肪食摂取後 投与 D：中程度の脂肪食摂取後	○	—	○
第Ⅰ相 A5481026 ［米国］	非盲検、2 期、固定投与順序クロスオーバー	健康男性被験者 25 例	投与期1：パルボシクリブカプセル剤125mgを絶食下で単回経口投与 投与期 2：タモキシフェン 60 mg を経口投与（1～4 日）後、タモキシフェン 20 mg＋パルボシクリブカプセル剤 125 mg を絶食下で経口投与（5～27 日）	○	—	○
第Ⅰ相 A5481032 ［米国］	コホート 1：非盲検、4 期、4 用量、固定投与順序 コホート 2:非盲検	健康被験者 27 例 （うち日本人 14 例）	コホート 1（日本人）：パルボシクリブカプセル剤 75、125、100、150 mg を中程度の脂肪食摂取後に単回経口投与 コホート 2（非アジア人）：パルボシクリブカプセル剤 125 mg を食後に単回経口投与	○	—	○
第Ⅰ相 A5481036 ［米国］	無作為化、非盲検、3 期、6 投与順序クロスオーバー	健康被験者 36 例	以下の食事条件・製剤でパルボシクリブカプセル剤125 mg を単回経口投与 投与 A：一晩の絶食下・イセチオン酸塩製剤 投与 B：最小限の絶食下・イセチオン酸塩製剤 投与 C：中程度の脂肪食摂取後・初期市販用遊離塩基製剤	○	—	○
第Ⅰ相 A5481038 ［米国］	非盲検、3 期、固定投与順序	健康被験者 27 例	コホート 1（投与 A→B→C）又はコホート 2（投与 A→D→E）でパルボシクリブカプセル剤を食後に単回経口投与 投与 A：パルボシクリブカプセル剤 125 mg 投与 B：パルボシクリブカプセル剤 125 mg＋ファモチジン 20 mg をパルボシクリブカプセル剤投与 10 時間前及び投与 2 時間後に反復経口投与 投与 C：パルボシクリブカプセル剤 125 mg＋ラベプラゾール 40 mg を第-5 日～第 0 日及びパルボシクリブカプセル剤投与 4 時間前に反復経口投与 投与 D：パルボシクリブカプセル剤 125 mg＋制酸剤 30 mL をパルボシクリブカプセル剤投与 2 時間前に単回経口投与 投与 E：パルボシクリブカプセル剤 125 mg＋制酸剤 30 mL をパルボシクリブカプセル剤投与 2 時間後に単回経口投与	○	—	○
第Ⅰ相 A5481039 ［米国］	非盲検、2 コホート、2 期、固定投与順序	健康被験者 14 例	コホート 1（投与 A→B）又はコホート 2（投与 A→C）で投与 A～C を経口投与 投与A：パルボシクリブカプセル剤125 mgを食後単回経口投与 投与B：モダフィニル 200～400 mg 1 日 1 回 32 日間経口投与＋パルボシクリブカプセル剤125 mg 単回経口投与 投与 C：ピオグリタゾン 45 mg 1 日 1 回 19 日間経口投与＋パルボシクリブカプセル剤 125 mg 単回経口投与	○	—	○

ER：エストロゲン受容体、HER2：ヒト上皮増殖因子受容体 2、HR：ホルモン受容体
*1：パルボシクリブ＋レトロゾール群又はレトロゾール群に 1:1 で無作為割付け

*2：パルボシクリブ＋レトロゾール群又はプラセボ＋レトロゾール群に 2:1 で無作為割付け
*3：パルボシクリブ＋フルベストラント群又はプラセボ＋フルベストラント群に 2:1 で無作為割付け
*4：経口剤は本邦未承認の剤形
*5：静注液は本邦未承認の剤形

注）本剤の承認された効能又は効果、用法及び用量：
イブランスカプセル：【効能又は効果】手術不能又は再発乳癌
【用法及び用量】成人には、1 日 1 回パルボシクリブ 125 mg を 3 週間連続で食後経口投与し、その後 1 週間休薬する。これを 1 サイクルとして投与を繰り返す。
イブランス錠：【効能又は効果】ホルモン受容体陽性かつ HER2 陰性の手術不能又は再発乳癌
【用法及び用量】成人には、1 日 1 回パルボシクリブ 125 mg を 3 週間連続で経口投与し、その後 1 週間休薬する。これを 1 サイクルとして投与を繰り返す。
リファンピシンの承認された用法及び用量とは異なる。ラベプラゾールの承認された用法及び用量とは異なる。
ファモチジンの承認された用法及び用量とは異なる。タモキシフェンの承認された用法及び用量とは異なる。
モダフィニルの承認された用法及び用量とは異なる。

参考資料

相 治験番号 ［実施国］	治験 デザイン	対象／投与例数	用法・用量 投与期間	薬物動態	有効性	安全性
悪性疾患を有する患者を対象としてパルボシクリブを単剤投与又は他剤と併用投与する試験						
第Ⅰ相 A5481002 ［米国］	非盲検、多施設共同	治療歴のあるマントル細胞リンパ腫患者 17 例	絶食下でパルボシクリブカプセル剤 125 mg 1 日 1 回 3 週間経口投与後に 1 週間休薬	○	—	○
第Ⅰ/Ⅱ相 A5481004 ［米国、ドイツ、チェコ］	第Ⅰ相：非盲検、用量漸増、多施設共同 第Ⅱ相：非盲検、多施設共同	難治性多発性骨髄腫患者 第Ⅰ相：21 例 第Ⅱ相：30 例	第Ⅰ相 パルボシクリブ：スケジュール A（パルボシクリブカプセル剤 1 日 1 回 3 週間経口投与後に 1 週間休薬）又はスケジュール B（パルボシクリブカプセル剤 1 日 1 回 12 日間経口投与後に 9 日間休薬）で、パルボシクリブカプセル剤の開始用量は 100 mg スケジュール A 及び B いずれにおいても、ボルテゾミブ 1.0 mg/m^2（開始用量）静脈内ボーラス投与＋デキサメタゾン 20 mg 経口投与 第Ⅱ相 第Ⅰ相試験で決定した推奨用量及びスケジュールで投与	—	—	○
健康被験者を対象とした試験（参考）						
第Ⅰ相 A5481009 ［米国］	非盲検、無作為化、4 期、4 投与順序クロスオーバー	健康男性被験者 24 例	以下の製剤でパルボシクリブ 125 mg を絶食下で単回経口投与 投与 A：イセチオン酸塩カプセル剤 投与 B：小粒子径遊離塩基カプセル剤 投与 C：大粒子径遊離塩基カプセル剤 以下の製剤でパルボシクリブ 50 mg を絶食下で単回経口投与 投与 D：遊離塩基経口液剤	○	—	○
第Ⅰ相 A5481022 ［米国］	無作為化、非盲検、4 期、4 投与順序クロスオーバー	健康男性被験者 24 例	原薬粒子径及び溶出水準が異なる 4 種の製剤を用いて、パルボシクリブカプセル剤 125 mg を絶食下で単回経口投与	○	—	○
第Ⅰ相 A5481040 ［米国］	無作為化、非盲検、3 期、6 投与順序クロスオーバー	健康男性被験者 30 例	原薬粒子径及び溶出水準が異なる 4 種の製剤を用いて、パルボシクリブカプセル剤 125 mg を食後に単回経口投与	○	—	○

注）本剤の承認された効能又は効果、用法及び用量：
イブランスカプセル：【効能又は効果】手術不能又は再発乳癌
【用法及び用量】成人には、1 日 1 回パルボシクリブ 125 mg を 3 週間連続で食後経口投与し、その後 1 週間休薬する。これを 1 サイクルとして投与を繰り返す。
イブランス錠：【効能又は効果】ホルモン受容体陽性かつ HER2 陰性の手術不能又は再発乳癌
【用法及び用量】成人には、1 日 1 回パルボシクリブ 125 mg を 3 週間連続で経口投与し、その後 1 週間休薬する。これを 1 サイクルとして投与を繰り返す。

2）イブランス錠承認申請時

評価資料

相 治験番号 ［実施国］	治験 デザイン	対象／投与例数	用法・用量 投与期間	薬物動態	有効性	安全性
健康被験者を対象とした試験						
第Ⅰ相 A5481042 ［米国］	非盲検、無作為化、4 期、4 投与順、クロスオーバー	健康被験者 32 例	以下のパルボシクリブ製剤（錠剤）を絶食下で単回経口投与 投与 A：市販用 125 mg 錠 投与 B：遅溶出性 125 mg 錠 投与 C：大粒径原薬 125 mg 錠 投与 D：コハク酸塩 125 mg 錠	○	—	○
第Ⅰ相 A5481081 ［米国］	非盲検、無作為化、4 期、4 投与順、クロスオーバー	健康被験者 44 例	次の食事条件でパルボシクリブ 125 mg（投与 A：市販カプセル剤、投与 B、C、D 市販用錠剤）を単回経口投与 投与 A：中程度の脂肪・標準カロリー食摂取後 投与 B：中程度の脂肪・標準カロリー食摂取後 投与 C：絶食下 投与 D：高脂肪・高カロリー食摂取後	○	—	○
第Ⅰ相 A5481091 ［米国］	非盲検、2 期、固定投与順	健康被験者 12 例	次の投与条件でパルボシクリブ 125 mg 市販用錠剤を絶食下で単回経口投与 投与期 1：パルボシクリブ単独 投与期 2：パルボシクリブ＋ラベプラゾール 40 mg を第-6 日から第-1 日及びパルボシクリブ投与 4 時間前に反復経口投与	○	—	○

参考資料

相 治験番号 ［実施国］	治験 デザイン	対象／投与例数	用法・用量 投与期間	薬物動態	有効性	安全性
健康被験者を対象とした試験						
第Ⅰ相 A5481041 ［米国］	非盲検、2 期、固定投与順、クロスオーバー	健康被験者 60 例	投与期 1（A～F）は絶食下で単独、投与期 2（G～L）はラベプラゾール 40 mg を第-5 日から第 0 日及びパルボシクリブ投与 4 時間前に反復経口投与併用下で、次のパルボシクリブ 125 mg 製剤を絶食下で単回経口投与 投与 A/G：錠剤 1（コハク酸添加） 投与 B/H：錠剤 2（スプレードライ分散） 投与 C/I：錠剤 3（コハク酸添加、スプレードライ分散） 投与 D/J：錠剤 4（酒石酸／コハク酸添加、2 層錠） 投与 E/K：錠剤 5（コハク酸添加、流動層造粒） 投与 F/L：経口液剤	○	—	○

注）本剤の承認された効能又は効果、用法及び用量：

イブランスカプセル：【効能又は効果】手術不能又は再発乳癌

【用法及び用量】成人には、1 日 1 回パルボシクリブ 125 mg を 3 週間連続で食後経口投与し、その後 1 週間休薬する。これを 1 サイクルとして投与を繰り返す。

イブランス錠：【効能又は効果】ホルモン受容体陽性かつ HER2 陰性の手術不能又は再発乳癌

【用法及び用量】成人には、1 日 1 回パルボシクリブ 125 mg を 3 週間連続で経口投与し、その後 1 週間休薬する。これを 1 サイクルとして投与を繰り返す。

(2) 臨床薬理試験

1) 第Ⅰ相反復投与試験

「Ⅴ-5 (3) 1) 進行癌患者を対象とした海外第Ⅰ相試験」及び「Ⅴ-5 (3) 2) 日本人進行固形癌患者及び手術不能又は再発閉経後乳癌患者を対象とした国内第Ⅰ/Ⅱ相試験」の項参照

2) 国際共同第Ⅲ相試験［A5481008（PALOMA-2）試験、外国人データ］[1)、2)]

HR 陽性かつ HER2 陰性であり、進行乳癌に対して内分泌療法歴のない手術不能又は再発閉経後乳癌患者 125 例を対象にパルボシクリブ投与の QT 延長に及ぼす影響を検討した。
その結果、収集された 5 時点（投与前、投与後 2、4、6、8 時間）における心電図（ECG）データの変量効果解析では、すべての QTc 評価時点において、ベースラインからの変化量の平均値の片側 95%信頼区間の上限値はすべて 8 msec 未満であった。以上の結果より、パルボシクリブとレトロゾール併用投与において、臨床的に意義のある QT 間隔の延長は認められなかった。

注）本剤の承認された効能又は効果、用法及び用量：
イブランスカプセル：【効能又は効果】手術不能又は再発乳癌
【用法及び用量】成人には、1 日 1 回パルボシクリブ 125 mg を 3 週間連続で食後経口投与し、その後 1 週間休薬する。これを 1 サイクルとして投与を繰り返す。
イブランス錠：【効能又は効果】ホルモン受容体陽性かつ HER2 陰性の手術不能又は再発乳癌
【用法及び用量】成人には、1 日 1 回パルボシクリブ 125 mg を 3 週間連続で経口投与し、その後 1 週間休薬する。これを 1 サイクルとして投与を繰り返す。

(3) 用量反応探索試験

1) 進行癌患者を対象とした海外第Ⅰ相試験（A5481001 試験、外国人データ）[8)、15)～17)]

外国人進行癌患者にパルボシクリブを 2 通りの投与スケジュールで投与した場合の安全性を検討し、用量制限毒性、最大投与量、最大耐量及び第Ⅱ相の推奨用量を決定した。

試験デザイン	非盲検、非比較、用量設定
対象	進行固形癌患者 74 例
主な登録基準	・進行固形癌又は非ホジキンリンパ腫と診断され、標準治療に抵抗性のある又は標準治療法がない成人の男女。 ・Rb 発現が認められた患者。 ・過去に受けた細胞障害性化学療法レジメンが 3 つ以下の患者。
主な除外基準	・初回投与前に細胞障害性化学療法、放射線療法及び内分泌療法等を受けた患者。等
試験方法	用量漸増コホート パルボシクリブを 2 通りの投与スケジュールで経口投与した。 ・開始用量はパルボシクリブカプセル剤 25 mg を 1 日 1 回、4 週間［3 週間経口投与し 1 週間休薬（スケジュール 3/1)］とし、MTD が確認されるまで 25 mg ずつ漸増した。 ・開始用量はパルボシクリブカプセル剤 100 mg を 1 日 1 回、3 週間［2 週間経口投与し 1 週間休薬（スケジュール 2/1)］とし、MTD が確認されるまで 50 mg ずつ漸増した。なお、200 mg まで漸増した後は 25 mg 増量し、225 mg 投与した。 拡大コホート 用量漸増コホートにおいて決定した 2 通りのスケジュールの最大耐量（MTD）を推奨用量とし、経口投与した。 ・パルボシクリブカプセル剤 125 mg を 1 日 1 回、3 週間経口投与し 1 週間休薬した（スケジュール 3/1)。 ・パルボシクリブカプセル剤 200 mg を 1 日 1 回、2 週間経口投与し 1 週間休薬した（スケジュール 2/1)。
評価項目	安全性：主要評価項目－有害事象、用量制限毒性（DLT）、最大投与量（MAD）、最大耐量（MTD）及び第Ⅱ相の推奨用量（RP2D） 等 有効性：副次評価項目－奏効（OR） 薬物動態：副次評価項目－食事の影響 等

有効性は固形癌の治療効果判定のための新ガイドライン（RECIST）に従い評価した。

＜結果＞

安全性

主要評価項目：用量漸増コホート

サイクル 1 で用量制限毒性（DLT）が認められた患者は、スケジュール 3/1 の 75 mg 群で 2/7 例、125 mg 群で 1/22 例、150 mg 群で 2/3 例、スケジュール 2/1 の 200 mg 群で 4/20 例、225 mg 群で 2/6 例であった。11/74 例の DLT が発現し、グレード 4 が 3 例（好中球減少症 2 例、血小板減少症及び好中球減少症 1 例）、グレード 3 が 8 例（好中球減少症 5 例、好中球減少症及び血小板減少症 2 例、好中球減少症及び白血球減少症 1 例）に認められた。

したがって、最大投与量（MAD）は、スケジュール 3/1 で 150 mg 1 日 1 回投与、スケジュール 2/1 で 225 mg 1 日 1 回投与であった。最大耐量（MTD）及び推奨用量は、スケジュール 3/1 で 125 mg 1 日 1 回投与、スケジュール 2/1 で 200 mg 1 日 1 回投与と決定した。

副次評価項目：用量漸増コホート、拡大コホート

パルボシクリブと関連のある有害事象は、スケジュール 3/1 で 33/41 例（80.5%）、スケジュール 2/1 で 32/33 例（97.0%）に認められた。主な事象は、疲労 35 例（47.3%）及び好中球減少症 34 例（45.9%）であった。投与中止は 11 例に認められ、パルボシクリブと関連がある有害事象は 2 例（胸部 X 線異常及び好中球減少症）に認められた。

死亡は 7 例に認められたが、パルボシクリブと関連がないと判断された。主要報告（2008 年 6 月 12 日）後、パルボシクリブと関連のある重篤な有害事象が 1 例（アレルギー性胞隔炎）に認められた。

有効性

副次評価項目：拡大コホート

完全奏効（CR）は認められなかった。スケジュール 2/1 の精巣癌患者 1 例に部分奏効（PR）が認められた。安定（SD）が 2 サイクル以上持続された患者の割合はスケジュール 3/1 で 35%、スケジュール 2/1 で 29%、SD が 10 サイクル以上維持された患者の割合はスケジュール 3/1 で 16%、スケジュール 2/1 で 10%であった。

2 通りの投与スケジュールで治療効果に明らかな違いは認められなかったが、スケジュール 3/1 でより長期に及ぶ臨床的有効性が認められた。

MTD 及び推奨用量は、スケジュール 3/1 では 125 mg 1 日 1 回投与、スケジュール 2/1 で 200 mg 1 日 1 回投与と決定した。2 通りの投与スケジュールを比較すると、スケジュール 2/1 よりスケジュール 3/1 の方がパルボシクリブと関連のある有害事象の発現率が低く（97.0% vs 80.5%）、またスケジュール 3/1 でより長期に及ぶ臨床的有効性が認められたことから、125 mg（スケジュール 3/1）を推奨用量とし、以降の臨床試験は本用量にて実施した。

注）本剤の承認された効能又は効果、用法及び用量：

イブランスカプセル：【効能又は効果】手術不能又は再発乳癌

【用法及び用量】成人には、1 日 1 回パルボシクリブ 125 mg を 3 週間連続で食後経口投与し、その後 1 週間休薬する。これを 1 サイクルとして投与を繰り返す。

イブランス錠：【効能又は効果】ホルモン受容体陽性かつ HER2 陰性の手術不能又は再発乳癌

【用法及び用量】成人には、1 日 1 回パルボシクリブ 125 mg を 3 週間連続で経口投与し、その後 1 週間休薬する。これを 1 サイクルとして投与を繰り返す。

2）日本人進行固形癌患者及び手術不能又は再発閉経後乳癌患者を対象とした国内第Ⅰ/Ⅱ相試験（A5481010 試験）[6)、9)、10)、18)]

第Ⅰ相試験

パート 1：日本人進行固形癌患者にパルボシクリブ単剤を漸増投与した場合の安全性及び忍容性を検討し、最大耐量を推定した。

パート 2：日本人エストロゲン受容体（ER）陽性ヒト上皮増殖因子受容体 2（HER2）陰性の手術不能又は再発乳癌患者にパルボシクリブとレトロゾールを併用投与した場合の全般的な安全性及び忍容性を検討した。

データカットオフ日：2015 年 3 月 31 日

第Ⅱ相試験

HR 陽性かつ HER2 陰性であり、進行乳癌に対して内分泌療法歴のない日本人の手術不能又は再発閉経後乳癌患者にパルボシクリブとレトロゾールを併用投与した場合の有効性及び安全性を検討した。

データカットオフ日：2016 年 3 月 4 日

試験デザイン	第Ⅰ相試験 パート 1：非無作為化、非盲検、3＋3 用量漸増、逐次コホート パート 2：非無作為化、非盲検、用量固定 第Ⅱ相試験：非無作為化、非盲検、単群、多施設共同
対象	第Ⅰ相試験 パート 1：進行固形癌患者 12 例 パート 2：ER 陽性 HER2 陰性の手術不能又は再発閉経後乳癌患者 6 例 第Ⅱ相試験：ER 陽性 HER2 陰性の手術不能又は再発閉経後乳癌患者 42 例
主な登録基準	第Ⅰ相試験 ・パート 1：進行固形癌（進行乳癌を含む）と診断され、標準治療に抵抗性のある又は標準治療法がない 20 歳以上の男女。 パート 2：ER 陽性 HER2 陰性乳腺癌と診断され、局所再発又は転移病変（骨転移のみの場合を含む）を示す所見があり、根治目的の切除及び放射線治療に適しておらず、化学療法が臨床的に適応とならない閉経後女性。 ・適切な骨髄機能を有する患者 好中球絶対数：1,500/mm^3 以上又は 1.5×10^9/L 以上 血小板数：100,000/mm^3 以上又は 100×10^9/L 以上 ヘモグロビン値：9 g/dL 以上 ・ECOG PS※）が 0 又は 1 第Ⅱ相試験 ・乳腺癌と診断され、局所再発又は転移を示す所見があり、根治目的の切除及び放射線治療に適しておらず、化学療法が臨床的に適応とならない 20 歳以上の閉経後女性。 ・ER 陽性乳癌と診断された患者。 ・局所再発又は転移 ER 陽性乳癌に対し全身抗癌治療による治療歴がない患者。 ・適切な骨髄機能を有する患者 好中球絶対数：1,500/mm^3 以上又は 1.5×10^9/L 以上 血小板数：100,000/mm^3 以上又は 100×10^9/L 以上 ヘモグロビン値：9 g/dL 以上 ・ECOG PS※）が 0～2 等 ※）Eastern Cooperative Oncologygroup パフォーマンス・ステータス

主な除外基準	第Ⅰ相試験 パート1及びパート2 共通 ・活動性でコントロール不能又は症候性の中枢神経系（CNS）転移を有する患者。 パート1 ・初回投与前に細胞障害性化学療法、放射線療法及び内分泌療法等を受けた患者。 パート2 ・非ステロイド性アロマターゼ阻害剤によるネオアジュバント療法又はアジュバント療法歴を有し、治療期間中又は治療終了後 12 ヵ月以内に再発を認めた患者。 第Ⅱ相試験 ・活動性でコントロール不良又は症候性の CNS 転移、癌性髄膜炎又は軟髄膜疾患が確認された患者。 ・HER2 陽性腫瘍が確認された患者。 ・非ステロイド性アロマターゼ阻害薬による術前又は術後補助療法歴を有し、同療法中又は治療終了後 12 ヵ月以内に再発を認めた患者。 等
試験方法	第Ⅰ相試験 パート1 パルボシクリブカプセル剤 100 又は 125 mg を 1 日 1 回、午前中に絶食下で 3 週間経口投与し、1 週間休薬した（スケジュール 3/1）。投与前後 2 時間は水以外の飲食を禁止した。 パート2 パルボシクリブカプセル剤 125 mg［パート 1 で決定した最大耐量（MTD）］を 1 日 1 回、午前中に絶食下で 3 週間経口投与し、1 週間休薬した（スケジュール 3/1）。併用薬としてレトロゾール 2.5 mg を 1 日 1 回連続経口投与した。 第Ⅱ相試験 パルボシクリブカプセル剤 125 mg（パート 1 で決定した MTD）を 1 日 1 回、食後に 3 週間経口投与し、1 週間休薬した（スケジュール 3/1)。併用薬としてレトロゾール 2.5 mg を 1 日 1 回連続経口投与した。
評価項目	第Ⅰ相試験 パート1 安全性：主要評価項目－サイクル 1 における用量制限毒性（DLT） 副次評価項目－有害事象 等 有効性：副次評価項目－奏効（OR）、奏効期間（DOR） 等 薬物動態 パート2 安全性：主要評価項目－有害事象 等 有効性：副次評価項目－OR、DOR、無増悪生存期間（PFS） 等 薬物動態 第Ⅱ相試験 有効性 主要評価項目－1 年無増悪生存率 副次評価項目－OR、病勢コントロール（DC)、DOR、PFS、1 年生存率、全生存期間（OS） 安全性 有害事象、臨床検査値異常 等 薬物動態

有効性は固形癌の治療効果判定のための新ガイドライン（RECIST） version 1.1 に従い評価した。

＜結果＞
データカットオフ時点での投与期間（中央値）及び投与サイクル（中央値）は下記の通りである。
第Ⅰ相試験
パート1：100 mg 群　62.0 日、2.5 サイクル
　　125 mg 群　30.5 日、2.0 サイクル
パート2：584.5 日、20.5 サイクル
第Ⅱ相試験
438.0 日（範囲 56～585 日）、14.0 サイクル（範囲 2～21 サイクル）

第Ⅰ相試験
パート1：
安全性
主要評価項目
サイクル1の用量制限毒性（DLT）はパルボシクリブ 100 mg 群で 1/6 例（好中球減少症により投与量が規定投与量の 75%未満となった）、125 mg 群で 1/6 例（グレード4の血小板減少症）に認められたため、日本人におけるパルボシクリブ単剤投与時の MTD を 125 mg（スケジュール 3/1、1 日 1 回）と決定し、パート2における推奨用量とした。
副次評価項目
パルボシクリブと関連のある有害事象は、100 mg 群では 6/6 例に 28 件、125 mg 群では 5/6 例に 30 件認められた。主な事象は、100 mg 群では好中球数減少 5 例、白血球数減少 4 例、血中クレアチニン増加 2 例、125 mg 群では白血球数減少 5 例、好中球数減少 4 例、リンパ球数減少 3 例、下痢、疲労及び血小板数減少各 2 例であった。投与中止は 100 mg 群 1 例（好中球数減少）に認められ、パルボシクリブと関連ありであった。死亡及び重篤な有害事象の報告はなかった。
有効性
副次評価項目
完全奏効（CR）及び部分奏効（PR）は認められなかった。パルボシクリブ 100 mg 群 3 例及び 125 mg 群 1 例は安定（SD）であった。そのうち 100 mg 群の直腸癌患者 1 例及び 125 mg 群の食道癌患者 1 例では 24 週以上の SD が認められた。

パート2：
安全性
主要評価項目
パルボシクリブと関連のある有害事象は 6/6 例に 35 件認められた。主な事象は、好中球数減少及び白血球数減少各 6 例、血小板数減少 3 例、疲労 2 例であった。投与中止は 1 例（好中球数減少）に認められ、パルボシクリブと関連ありとされた。
1 例の患者に重篤な有害事象（消化管穿孔）が発現したが、治験薬と関連なしと判断された。死亡の報告はなかった。
有効性
副次評価項目
CR は 0 例、PR は 2 例、SD は 2 例であった。PR が認められた 2 例の PFS は 505 日及び 582 日、SD と判定された 2 例の PFS は 582 日及び 592 日であった。

以上の結果より、パルボシクリブ 125 mg（スケジュール 3/1、1 日 1 回）は、日本人患者における単剤投与及びレトロゾールの標準的治療レジメンとの併用投与の際の推奨用量であると考えられた。

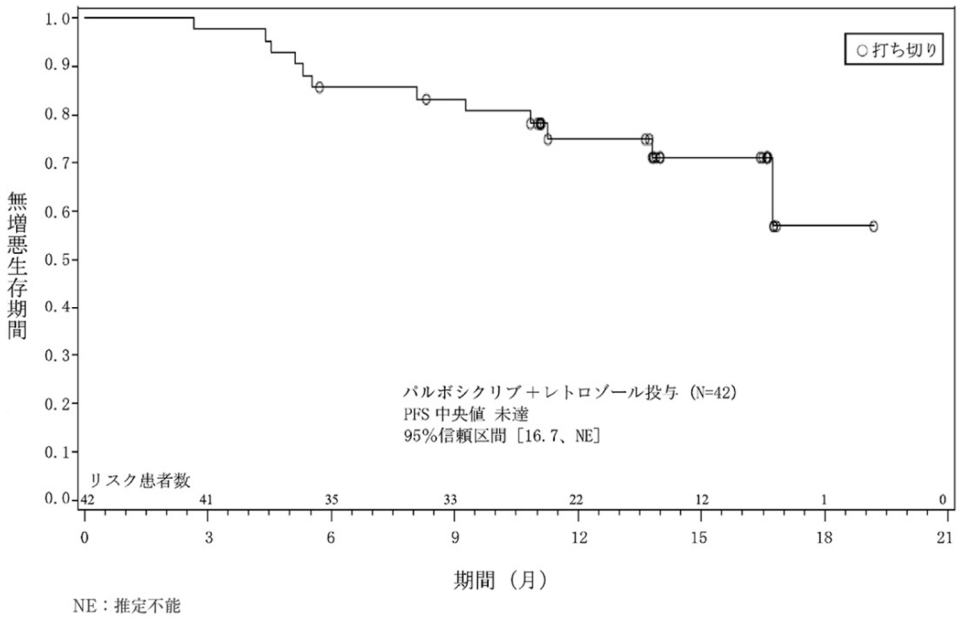
第Ⅱ相試験

有効性

主要評価項目

1年無増悪生存率は75.0%［90%信頼区間（CI）：61.3%～84.4%］であり、症例数の設定に用いた閾値である90%CI下限値の40%を上回った。

PFSのKaplan-Meier曲線



副次評価項目

無増悪生存期間（PFS）は、データカットオフ時点でPFSイベントが12/42例（28.6%）に認められ、27例（64.3%）の患者がPFSイベントの追跡調査中であった。PFS中央値は未達［95%CI:16.7ヵ月～推定不能］であった。

CRは認められなかったが、PRが17/42例（40.5%）、SDが24/42例（57.1%）に認められ、奏効率（ORR）は40.5%［95%CI：25.6%～56.7%］であった。

ORの17例中14例にPFSイベント（奏効後の疾患進行又は死亡）は認められず、DORの中央値は未達であったが、データカットオフ時点の95%CI下限値が6.5ヵ月であり、奏効が長期にわたって持続することが示された。

また、病勢コントロール率（DCR）は85.7%［95%CI：71.5%～94.6%］であった。

全生存期間（OS）は、カットオフ時点で死亡例が3例のみであり、90.5%の患者がOSの追跡調査中であった。OS中央値は未達であり、1年生存率は92.9%［95%CI:79.5%～97.6%］であった。

安全性

・パルボシクリブと関連のある有害事象は 42/42 例（100%）に 276 件認められた。主な事象（10%以上に発現）は、好中球減少症［集積用語（集）］42 例（100%）、口内炎（集）31 例（73.8%）、白血球減少症（集）30 例（71.4%）、血小板減少症（集）11 例（26.2%）、感染症（集）10 例（23.8%）、便秘 9 例（21.4%）、ALT 増加、貧血（集）、発疹（集）各 8 例（各 19.0%）、脱毛症、AST 増加、倦怠感各 7 例（各 16.7%）、頭痛 6 例（14.3%）であった。

パルボシクリブの投与中止に至った、パルボシクリブとの関連ありと判断された有害事象は 6 例に認められた。内訳は好中球数減少 2 例、アラニンアミノトランスフェラーゼ増加、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加、倦怠感、くも膜下出血、好中球減少症各 1 例であった。このうち 3 例（好中球数減少 2 例、好中球減少症 1 例）はレトロゾール投与を継続した。

・重篤な有害事象

重篤な有害事象は 3/42 例（7.1%）に認められ、このうち 2 例 2 件（くも膜下出血及び発熱性好中球減少症各 1 例 1 件）はパルボシクリブとの関連ありと判断された。発熱性好中球減少症の 1 例はパルボシクリブの処置なしで回復した。

・死亡

1 例（2.4%）がくも膜下出血により死亡し、パルボシクリブとの関連ありと判断された。この死亡例は 73 歳の手術不能又は再発乳癌患者で、くも膜下出血を発現した翌日（第 138 日、サイクル 4）に死亡した。パルボシクリブの最終投与は死亡 12 日前、レトロゾールの最終投与は死亡 5 日前であった。患者は病歴として高血圧、高脂血症及び慢性 C 型肝炎を有していた。

（集積用語については「V-5. 臨床成績」の項参照）

以上の結果より、日本人の ER 陽性かつ HER2 陰性の閉経後乳癌患者に対する一次治療において、パルボシクリブとレトロゾールの併用投与の有効性が示唆され、安全性プロファイルは忍容かつ管理可能であった。

注）本剤の承認された効能又は効果、用法及び用量：
イブランスカプセル：【効能又は効果】手術不能又は再発乳癌
【用法及び用量】成人には、1 日 1 回パルボシクリブ 125 mg を 3 週間連続で食後経口投与し、その後 1 週間休薬する。これを 1 サイクルとして投与を繰り返す。
イブランス錠：【効能又は効果】ホルモン受容体陽性かつ HER2 陰性の手術不能又は再発乳癌
【用法及び用量】成人には、1 日 1 回パルボシクリブ 125 mg を 3 週間連続で経口投与し、その後 1 週間休薬する。これを 1 サイクルとして投与を繰り返す。

(4) 検証的試験

1) 有効性検証試験

①HR 陽性かつ HER2 陰性であり、進行乳癌に対して内分泌療法歴のない手術不能又は再発閉経後乳癌患者を対象とした国際共同第Ⅲ相試験［A5481008（PALOMA-2）試験、外国人データを含む］[1)、2)]

進行乳癌に対する内分泌療法歴のない ER 陽性かつ HER2 陰性の手術不能又は再発閉経後乳癌患者を対象に、パルボシクリブとレトロゾールを併用した場合の有効性及び安全性を検討した。

データカットオフ日：2016 年 2 月 26 日

試験デザイン	無作為化、二重盲検、プラセボ対照、並行群間比較、国際共同試験、多施設共同 日本、米国等 17 ヵ国で実施
対象	ER 陽性 HER2 陰性の手術不能又は再発閉経後乳癌患者 666 例 パルボシクリブ＋レトロゾール群 444 例、プラセボ＋レトロゾール群 222 例 日本人はパルボシクリブ＋レトロゾール群 32 例、プラセボ＋レトロゾール群 14 例
主な登録基準	・乳腺癌と診断され、局所再発又は転移を示す所見があり、根治目的の切除及び放射線治療に適しておらず、化学療法が臨床的に適応とならない 18 歳以上の成人閉経後女性。 ・局所再発又は転移性 ER 陽性乳癌に対し全身抗癌治療による治療歴がない。 ・ECOG PS※) が 0～2 ・適切な骨髄機能を有する患者 好中球絶対数：1,500/mm^3 以上又は 1.5×10^9/L 以上 血小板数：100,000/mm^3 以上又は 100×10^9/以上 ヘモグロビン値：9 g/dL 以上 等 ※) Eastern Cooperative Oncologygroup パフォーマンス・ステータス
主な除外基準	・活動性でコントロール不良又は症候性の CNS 転移、癌性髄膜炎又は軟髄膜疾患が確認された患者。 ・HER2 陽性腫瘍が確認された患者。 ・非ステロイド性アロマターゼ阻害薬による術前又は術後補助療法歴を有し、同療法中又は治療終了後 12 ヵ月以内に再発を認めた患者。 等
試験方法	パルボシクリブカプセル剤 125 mg 又はプラセボを 1 日 1 回、食後に 3 週間経口投与し、1 週間休薬した（スケジュール 3/1）。併用薬としてレトロゾール 2.5 mg を 1 日 1 回連続経口投与した。
主要評価項目	<u>有効性</u> 無増悪生存期間（PFS）
副次評価項目	<u>有効性</u> 奏効（OR）、奏効期間（DOR）、臨床的有用性（CBR）、全生存期間（OS） 等 <u>安全性</u> 有害事象、臨床検査値異常 <u>薬物動態</u>

有効性は固形癌の治療効果判定のための新ガイドライン（RECIST） version 1.1 に従い評価した。

＜結果＞

データカットオフ時点での投与期間（中央値）は、全体集団ではパルボシクリブ＋レトロゾール群 603.0 日及びプラセボ＋レトロゾール群 413.0 日、日本人集団ではパルボシクリブ＋レトロゾール群 406.0 日及びプラセボ＋レトロゾール群 414.0 日であった。

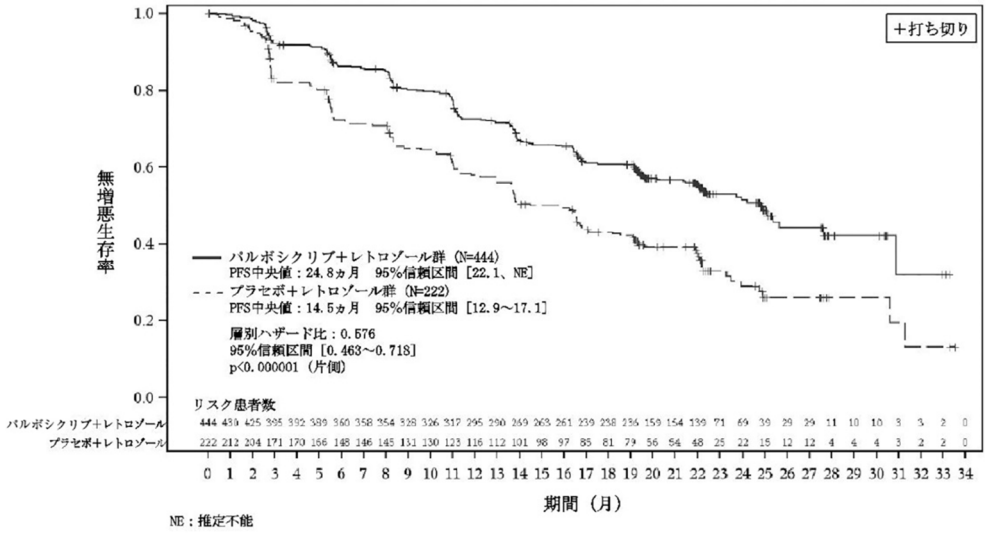
有効性
主要評価項目
全体集団：
PFS（中央値）は、パルボシクリブ＋レトロゾール群で24.8ヵ月［95%信頼区間（CI）：22.1ヵ月～推定不能、Kaplan-Meier法］、プラセボ＋レトロゾール群で14.5ヵ月［95% CI：12.9ヵ月～17.1ヵ月、Kaplan-Meier法］であった。層別ハザード比は0.576［95% CI：0.463～0.718、片側層別ログランク検定p値<0.000001］であり、パルボシクリブ＋レトロゾール群において統計学的に有意な10ヵ月のPFS延長が示され、パルボシクリブとレトロゾールの併用投与の優越性が示された。
日本人集団：
PFS（中央値）は、パルボシクリブ＋レトロゾール群で22.2ヵ月［95%CI：13.6ヵ月～推定不能、Kaplan-Meier法］、プラセボ＋レトロゾール群で13.8ヵ月［95%CI：5.6ヵ月～22.2ヵ月、Kaplan-Meier法］であった。非層別ハザード比は0.594［95%CI：0.263～1.342、片側非層別ログランク検定 p 値=0.102706］であり、全体集団と一貫した結果が示された。

全体及び日本人集団におけるPFS（ITT集団）

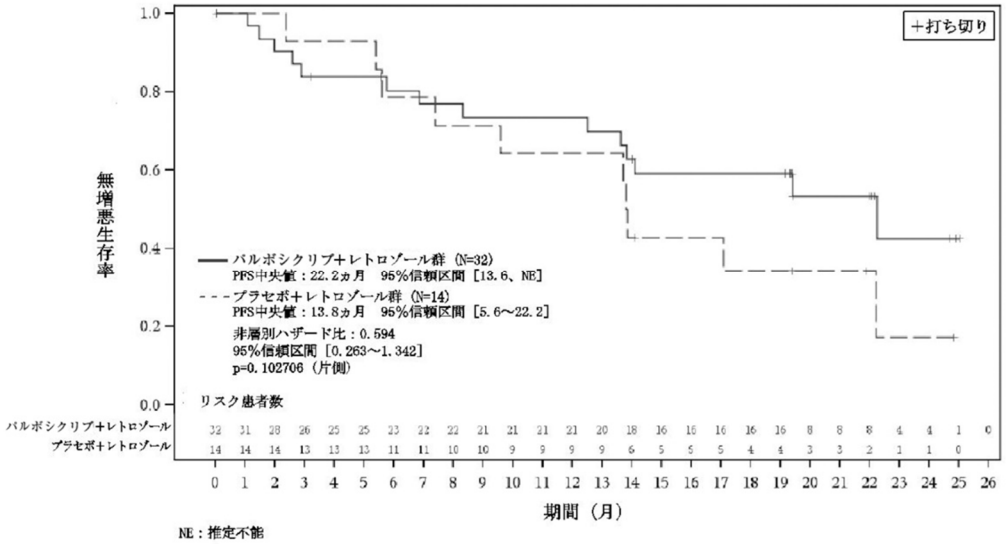
	全体		日本人	
	パルボシクリブ＋レトロゾール (N=444)	プラセボ＋レトロゾール (N=222)	パルボシクリブ＋レトロゾール (N=32)	プラセボ＋レトロゾール (N=14)
PFSイベント	194例（43.7%）	137例（61.7%）	14例（43.8%）	10例（71.4%）
PD	183例（41.2%）	134例（60.4%）	14例（43.8%）	10例（71.4%）
PDを認めない死亡	11例（ 2.5%）	3例（ 1.4%）	0例	0例
PFSの中央値*1（ヵ月）	24.8［22.1～NE］	14.5［12.9～17.1］	22.2［13.6～NE］	13.8［5.6～22.2］
層別ハザード比*2、*3	0.576［0.463～0.718］		0.632［0.277～1.444］	
p値*4	<0.000001		0.136284	
非層別ハザード比*3	0.569［0.457～0.709］		0.594［0.263～1.342］	
p値*4	<0.000001		0.102706	

［］：95%信頼区間、PD：疾患進行、NE：推定不能
*1：Kaplan-Meier法（Brookmeyer-Crowleyの法）に基づく。
*2：無作為割り付け時の内臓転移の有無を層別因子とした。
*3：比例ハザード性を仮定し、ハザード比<1であればパルボシクリブ＋レトロゾール群のハザードの方が低いことを示す。
*4：ログランク検定のp値（片側）

全体集団における PFS の Kaplan-Meier 曲線（ITT 集団）



日本人集団における PFS の Kaplan-Meier 曲線（ITT 集団）



副次評価項目

・ORR

全体集団：

ORR（CR＋PR）はパルボシクリブ＋レトロゾール群で 42.1%（187/444 例）［95%CI：37.5%～46.9%］、プラセボ＋レトロゾール群で 34.7%（77/222 例）［95%CI：28.4%～41.3%］であり、層別オッズ比は 1.400［95%CI：0.984～2.008、片側層別正確検定 p 値=0.0310］であった。

日本人集団：

ORR（CR＋PR）はパルボシクリブ＋レトロゾール群で 40.6%（13/32 例）［95%CI：23.7%～59.4%］、プラセボ＋レトロゾール群で 35.7%（5/14 例）［95%CI：12.8%～64.9%］であり、非層別オッズ比は 1.232［95%CI：0.285～5.791、片側非層別正確検定 p 値=0.5095］であった。

全体及び日本人集団における ORR（ITT 集団）

	全体		日本人	
	パルボシクリブ＋レトロゾール (N=444)	プラセボ＋レトロゾール (N=222)	パルボシクリブ＋レトロゾール (N=32)	プラセボ＋レトロゾール (N=14)
完全奏効（CR）	9 例（ 2.0%）	5 例（ 2.3%）	1 例（ 3.1%）	0 例
部分奏効（PR）	178 例（40.1%）	72 例（32.4%）	12 例（37.5%）	5 例（35.7%）
ORR*1	42.1%［37.5%～46.9%］	34.7%［28.4%～41.3%］	40.6%［23.7%～59.4%］	35.7%［12.8%～64.9%］
層別オッズ比*2、*3	1.400［0.984～2.008］		1.277［0.295～5.977］	
p 値*4	0.0310		0.4912	
非層別オッズ比	1.370［0.968～1.945］		1.232［0.285～5.791］	
p 値*4	0.0384		0.5095	

［］：95%信頼区間

*1：正確法（Clopper-Pearson 法）を用いて 95%信頼区間を算出。

*2：無作為割り付け時の内臓転移の有無を層別因子とした。

*3：オッズ比>1 であれば、パルボシクリブ＋レトロゾール群の ORR の方が高いことを示す。

*4：正確検定の p 値（片側）

・DOR

全体集団：

DOR（中央値）は、パルボシクリブ＋レトロゾール群 22.5 ヵ月［95%CI：19.8 ヵ月～28.0 ヵ月、Brookmeyer-Crowley 法］、プラセボ＋レトロゾール群 16.8 ヵ月［95%CI：14.2 ヵ月～28.5 ヵ月、Brookmeyer-Crowley 法］であった。

日本人集団：

パルボシクリブ＋レトロゾール群では、奏効（CR 又は PR）が認められた 13 例中 11 例に PFS イベントが認められず、DOR は中央値に達しなかった。プラセボ＋レトロゾール群では、奏効が認められた 5 例中 4 例で PFS イベントが認められ、DOR（中央値）は 11.5 ヵ月［95%CI：8.2 ヵ月～推定不能、Brookmeyer-Crowley 法］であった。

・CBR

全体集団：

CBR（CR＋PR＋24 週以上の SD）率は、パルボシクリブ＋レトロゾール群で 84.9%［95% CI:81.2%～88.1%］、プラセボ＋レトロゾール群で 70.3%［95%CI:63.8%～76.2%］であった。層別オッズ比は 2.385［95%CI:1.584～3.589、片側層別正確検定 p 値<0.0001］であり、パルボシクリブ＋レトロゾール群で統計学的に有意な CBR 率の上昇が認められた。

日本人集団：

CBR（CR＋PR＋24 週以上の SD）率は、パルボシクリブ＋レトロゾール群で 78.1%［95% CI:60.0%～90.7%］、プラセボ＋レトロゾール群で 85.7%［95%CI:57.2%～98.2%］であった。非層別オッズ比は 0.595［95%CI：0.053～3.858、片側非層別正確検定 p 値<0.8409］であった。

・OS

事前に規定した OS の中間解析時の有意水準を満たさなかったため、追跡調査を継続中である。

・安全性

全体集団：

治験薬と関連のある有害事象は、パルボシクリブ＋レトロゾール群で 428/444 例（96.4%）に 2973 件、プラセボ＋レトロゾール群で 179/222 例（80.6%）に 842 件認められた。主な事象（10%以上に発現）は、パルボシクリブ＋レトロゾール群では好中球減少症［集積用語（集）］348 例（78.4%）、白血球減少症（集）171 例（38.5%）、脱毛症 140 例（31.5%）、疲労 134 例（30.2%）、口内炎（集）103 例（23.2%）、悪心 96 例（21.6%）、関節痛 87 例（19.6%）、貧血（集）及び感染症（集）各 85 例（各 19.1%）、ほてり 79 例（17.8%）、下痢 66 例（14.9%）、血小板減少症（集）65 例（14.6%）、無力症 55 例（12.4%）、発疹（集）48 例（10.8%）、プラセボ＋レトロゾール群では、ほてり 62 例（27.9%）、関節痛 48 例（21.6%）、疲労 44 例（19.8%）、悪心 37 例（16.7%）、脱毛症 34 例（15.3%）、下痢 26 例（11.7%）、頭痛 23 例（10.4%）であった。

日本人集団：

治験薬と関連のある有害事象は、パルボシクリブ＋レトロゾール群で 32/32 例（100%）、プラセボ＋レトロゾール群で 12/14 例（85.7%）に認められた。主な事象（10%以上に発現）は、パルボシクリブ＋レトロゾール群では好中球減少症（集）30 例（93.8%）、白血球減少症（集）20 例（62.5%）、口内炎（集）15 例（46.9%）、血小板減少症（集）11 例（34.4%）、感染症（集）10 例（31.3%）、脱毛症 8 例（25.0%）、ALT 増加、悪心、発疹（集）各 6 例（各 18.8%）、貧血（集）、AST 増加、疲労各 5 例（各 15.6%）、食欲減退、皮膚乾燥各 4 例（各 12.5%）であった。プラセボ＋レトロゾール群では、ほてり 4 例（28.6%）、口内炎（集）、関節痛各 3 例（各 21.4%）、好中球減少症（集）、貧血（集）各 2 例（各 14.3%）であった。

（集積用語については「V-5. 臨床成績」の項参照）

・グレード3以上の有害事象

全体集団：

治験薬と関連のある有害事象のうち、グレード 3 の有害事象はパルボシクリブ＋レトロゾール群で 267 例（60.1%）、プラセボ＋レトロゾール群で 12 例（5.4%）であった。パルボシクリブ＋レトロゾール群の主な事象（2%超に発現）は、好中球減少症［集積用語（集）］249 例（56.1%）、白血球減少症（集）106 例（23.9%）及び貧血（集）14 例（3.2%）であり、プラセボ＋レトロゾール群で 2 例以上に発現した有害事象は好中球減少症（集）、下痢及び高血圧各 2 例（各 0.9%）であった。グレード 4 の有害事象は、パルボシクリブ＋レトロゾール群で 52 例（11.7%）、プラセボ＋レトロゾール群で 1 例（0.5%）に認められた。主な事象（2 例以上に発現）は、パルボシクリブ＋レトロゾール群で好中球減少症（集）46 例（10.4%）及び白血球減少症（集）3 例（0.7%）であった。プラセボ＋レトロゾール群では、好中球減少症（集）1 例のみであった。グレード 5 の有害事象はプラセボ＋レトロゾール群で下気道感染及び肺塞栓症 1 例（0.5%）であり、パルボシクリブ＋レトロゾール群では認められなかった。

日本人集団：

治験薬と関連のある有害事象のうち、グレード 3 の有害事象はパルボシクリブ＋レトロゾール群で 18 例（56.3%）、プラセボ＋レトロゾール群で 1 例（7.1%）であった。主な事象（5%超に発現）は、パルボシクリブ＋レトロゾール群で好中球減少症（集）17 例（53.1%）、白血球減少症（集）14 例（43.8%）、ALT 増加 2 例（6.3%）、プラセボ＋レトロゾール群で貧血（集）1 例のみであった。グレード 4 の有害事象はパルボシクリブ＋レトロゾール群で好中球減少症（集）11 例（34.4%）であり、プラセボ＋レトロゾール群では認められなかった。

・重篤な有害事象

治験薬と関連のある重篤な有害事象は、全体集団ではパルボシクリブ＋レトロゾール群 24/444 例（5.4%）、プラセボ＋レトロゾール群 2/222 例（0.9%）に認められた。治験薬と関連のある主な重篤な有害事象（2 例以上に発現）は、パルボシクリブ＋レトロゾール群で感染症（集）7 例（1.6%）、発熱性好中球減少症 5 例（1.1%）、急性腎不全、貧血（集）、深部静脈血栓症、発疹（集）各 2 例（各 0.5%）であり、急性腎不全 2 例は未回復、他はいずれも回復した。プラセボ＋レトロゾール群では 2 例以上に発現した治験薬と関連のある重篤な有害事象は認められなかった。

日本人集団ではパルボシクリブ＋レトロゾール群に 2 例（尿路感染 1 例 1 件、深部静脈血栓症及び食欲減退 1 例各 1 件）に治験薬と関連のある重篤な有害事象が認められ、いずれも回復した。

・死亡

治験薬投与期間中（パルボシクリブ又はプラセボ最終投与後 28 日までの期間を含む）、全体集団においてパルボシクリブ＋レトロゾール群では 10 例（2.3%）が、プラセボ＋レトロゾール群では 4 例（1.8%）が死亡した。

このうち、治験薬との関連が認められた死亡は、パルボシクリブ＋レトロゾール群の 1 例（肺炎）及びプラセボ＋レトロゾール群の 1 例（下気道感染及び肺塞栓症各 1 件）であった。パルボシクリブ＋レトロゾール群で認められた死亡例は 77 歳の患者で、パルボシクリブの最終投与は死亡 8 日前であった。日本人集団に死亡例は認められなかった。

（集積用語については「V-5. 臨床成績」の項参照）

「V-5（2）2）国際共同第Ⅲ相試験」及び「V-5（7）その他」の項参照

②HR 陽性かつ HER2 陰性であり、内分泌療法に抵抗性の手術不能又は再発乳癌患者を対象とした国際共同第Ⅲ相試験［A5481023（PALOMA-3）試験、外国人データを含む］[3)~5)]

内分泌療法を受け、疾患進行を認めた HR 陽性かつ HER2 陰性の手術不能又は再発乳癌女性患者を対象に、パルボシクリブとフルベストラントを併用した場合の有効性及び安全性を検討した。

試験デザイン	無作為化、二重盲検、プラセボ対照、並行群間比較、国際共同試験、多施設共同 日本、米国等 17 ヵ国で実施
対象	HR 陽性 HER2 陰性の手術不能又は再発乳癌女性患者 521 例 パルボシクリブ＋フルベストラント群 347 例、プラセボ＋フルベストラント群 174 例 日本人はパルボシクリブ＋フルベストラント群 27 例、プラセボ＋フルベストラント群 8 例
主な登録基準	・転移又は局所進行乳癌と診断され、根治目的の切除及び放射線治療に適していない 18 歳以上の閉経後又は閉経前／閉経周辺期の女性。 ・ER 陽性又は PR 陽性の腫瘍が確認されている患者。 ・HER2 陰性の腫瘍が確認されている患者。 ・以下の治療歴に関する基準を満たす患者 アロマターゼ阻害薬又はタモキシフェンによる術後補助療法中又は終了後 12 ヵ月以内に疾患進行を認めた、もしくは、過去に受けた進行・転移乳癌に対するアロマターゼ阻害薬又は内分泌療法の治療期間中又は終了後 1 ヵ月以内に疾患進行を認めた。内分泌療法に加えて、進行・転移乳癌に対する 1 レジメンの化学療法歴は許容された。 ・ECOG PS※) が 0 又は 1 ・適切な骨髄機能を有する患者 好中球絶対数：1,500/mm^3 以上又は 1.5×10^9/L 以上 血小板数：100,000/mm^3 以上又は 100×10^9/L 以上 ヘモグロビン値：9 g/dL 以上 等 ※) Eastern Cooperative Oncologygroup パフォーマンス・ステータス
主な除外基準	・活動性でコントロール不良又は症候性の中枢神経系転移、癌性髄膜炎又は軟髄膜疾患が確認された患者。 等
試験方法	パルボシクリブカプセル剤 125 mg 又はプラセボを 1 日 1 回、食後に 3 週間経口投与し、1 週間休薬した（スケジュール 3/1）。 併用薬として、フルベストラント 500 mg をサイクル 1 の第 1 日と第 15 日、その後はサイクル 1 の第 1 日から起算して 28 日ごとに筋肉内投与した。 閉経前及び閉経周辺期の女性には黄体形成ホルモン放出ホルモン（LHRH）作動薬であるゴセレリンを 28 日ごとに併用皮下投与した。
主要評価項目	<u>有効性</u> 無増悪生存期間（PFS）
副次評価項目	<u>有効性</u> 全生存期間（OS）、生存率、奏効率（ORR）、臨床的有用性（CBR） 等 <u>安全性</u> 有害事象、臨床検査値異常 等 <u>薬物動態</u>

有効性は固形癌の治療効果判定のための新ガイドライン（RECIST） version 1.1 に従い評価した。

＜結果＞
中間解析（データカットオフ日：2014 年 12 月 5 日）の結果、治験責任医師判定に基づく PFS に統計学的に有意な延長が認められ、パルボシクリブとフルベストラントの併用投与が臨床的に意義のある治療効果を示すことが明らかになった。事前に規定した中止基準を満たしたため、外部データモニタリング委員会はファイザー社に本試験を有効中止するよう勧告し、ファイザー社もそれを受け入れた。中間解析結果により有効中止となったため、「中間解析」は「最終解析」の位置付けとなった。
最終解析時点の投与期間（中央値）は、全体集団ではパルボシクリブ＋フルベストラント群 144.0 日及びプラセボ＋フルベストラント群 120.0 日、日本人集団ではパルボシクリブ＋フルベストラント群 142.0 日及びプラセボ＋フルベストラント群 201.0 日であった。

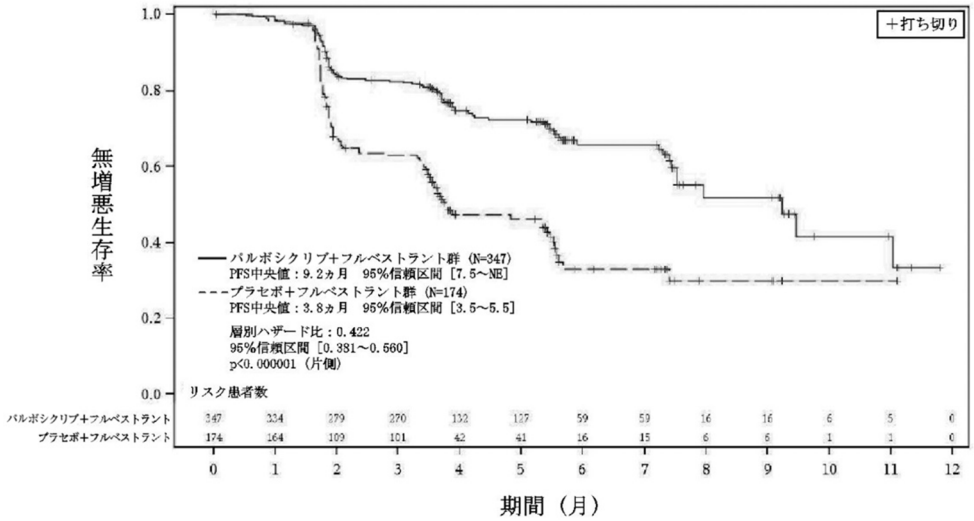
有効性
主要評価項目
全体集団：
最終解析時点の PFS（中央値）は、パルボシクリブ＋フルベストラント群で 9.2 ヵ月［95%信頼区間（CI）：7.5 ヵ月～推定不能、Kaplan-Meier 法］、プラセボ＋フルベストラント群で 3.8 ヵ月［95%CI：3.5 ヵ月～5.5 ヵ月、Kaplan-Meier 法］であった。層別ハザード比は 0.422［95%CI：0.318～0.560、片側層別ログランク検定 p 値<0.000001］であり、パルボシクリブ＋フルベストラント群で統計学的に有意な PFS の延長が認められた。
なお、PFS の追加解析（データカットオフ日：2015 年 10 月 23 日、PFS イベントが 333 例に達した後に実施）において、PFS（中央値）はパルボシクリブ＋フルベストラント群で 11.2 ヵ月［95%CI：9.5 ヵ月～12.9 ヵ月、Kaplan-Meier 法］、プラセボ＋フルベストラント群で 4.6 ヵ月［95%CI：3.5 ヵ月～5.6 ヵ月、Kaplan-Meier 法］であった。層別ハザード比は 0.497［95%CI：0.398～0.620、片側層別ログランク検定 p 値<0.000001］であり、パルボシクリブ＋フルベストラント群で統計学的に有意な PFS の延長が認められた。
日本人集団：
最終解析時点で、日本人集団における PFS イベント数はパルボシクリブ＋フルベストラント群 6/27 例及びプラセボ＋フルベストラント群 0/8 例であり、PFS の中央値は算出できなかった。
追加解析において、パルボシクリブ＋フルベストラント群 15/27 例及びプラセボ＋フルベストラント群 6/8 例に PFS イベントが認められた。PFS（中央値）は、パルボシクリブ＋フルベストラント群で 13.6 ヵ月［95%CI：7.5 ヵ月～推定不能、Kaplan-Meier 法］、プラセボ＋フルベストラント群で 11.2 ヵ月［95%CI：5.6 ヵ月～推定不能、Kaplan-Meier 法］であり、非層別ハザード比は 0.815［95%CI：0.315～2.107、片側非層別ログランク検定 p 値=0.339391］であった。

全体集団における PFS（ITT 集団）

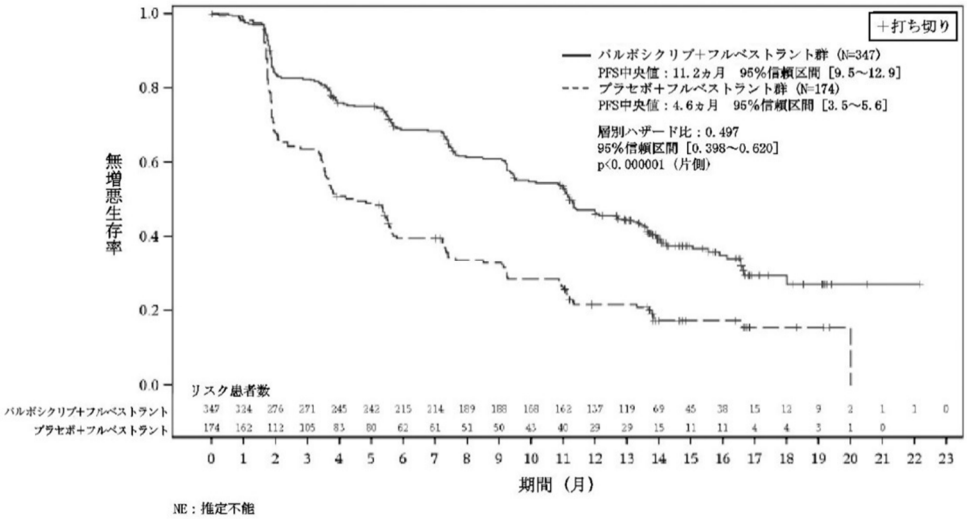
	最終解析*5		追加解析*5	
	パルボシクリブ＋フルベストラント (N=347)	プラセボ＋フルベストラント (N=174)	パルボシクリブ＋フルベストラント (N=347)	プラセボ＋フルベストラント (N=174)
PFS イベント	102 例（29.4%）	93 例（53.4%）	200 例（57.6%）	133 例（76.4%）
PD	100 例（28.8%）	91 例（52.3%）	198 例（57.1%）	130 例（74.7%）
PD を認めない死亡	2 例（<1.0%）	2 例（ 1.1%）	2 例（<1.0%）	3 例（ 1.7%）
PFS の中央値*1（ヵ月）	9.2［7.5～NE］	3.8［3.5～5.5］	11.2［9.5～12.9］	4.6［3.5～5.6］
層別ハザード比*2、*3	0.422［0.318～0.560］		0.497［0.398～0.620］	
p 値*4	<0.000001		<0.000001	
非層別ハザード比*3	0.417［0.314～0.553］		0.501［0.401～0.624］	
p 値*4	<0.000001		<0.000001	

［］：95%信頼区間、PD：疾患進行、NE：推定不能
*1：Kaplan-Meier 法（Brookmeyer-Crowley の法）に基づく。
*2：ベースライン時の内臓転移の有無、過去に実施した内分泌療法に対する感受性を層別因子とした。
*3：Cox 比例ハザードモデルにより推定。
*4：ログランク検定の p 値（片側）
*5：データカットオフ日：最終解析 2014 年 12 月 5 日、追加解析 2015 年 10 月 23 日

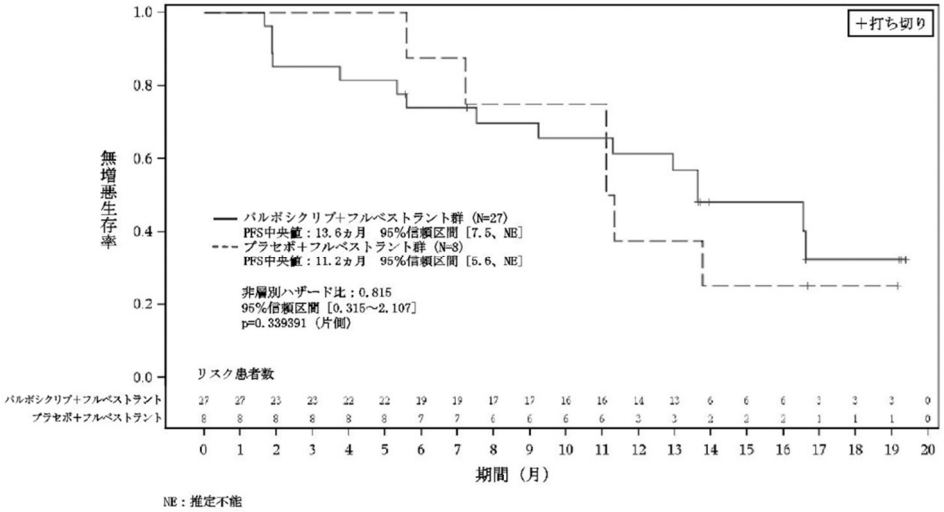
全体集団における PFS の Kaplan-Meier 曲線
［ITT 集団、最終解析（データカットオフ日：2014 年 12 月 5 日）］



全体集団における PFS の Kaplan-Meier 曲線
[ITT 集団、追加解析（データカットオフ日：2015 年 10 月 23 日)]



日本人集団における PFS の Kaplan-Meier 曲線
[ITT 集団、追加解析（データカットオフ日：2015 年 10 月 23 日)]



副次評価項目

・OS

事前に規定したOSの中間解析時の有意水準を満たさなかったため、追跡調査を継続中である。

・ORR

全体集団：

最終解析時点（データカットオフ日：2014年12月5日）のORR（CR＋PR）はパルボシクリブ＋フルベストラント群で10.4%［95%CI：7.4%～14.1%］、プラセボ＋フルベストラント群で6.3%［95%CI：3.2%～11.0%］であった。層別オッズ比は1.725［95%CI：0.835～3.896、片側正確検定p=0.0791］であった。

追加解析時点（データカットオフ日：2015年10月23日）のORRはパルボシクリブ＋フルベストラント群で21.0%［95%CI：16.9%～25.7%］、プラセボ＋フルベストラント群で8.6%［95%CI：4.9%～13.8%］であった。層別オッズ比は2.783［95%CI：1.563～5.603、片側Cochran-Mantel-Haenszel検定p値=0.0001］であった。

日本人集団：

最終解析時点のORRはパルボシクリブ＋フルベストラント群で14.8%［95%CI：4.2%～33.7%］、プラセボ＋フルベストラント群で12.5%［0.3%～52.7%］であった。非層別オッズ比は1.217［95%CI：0.096～68.407、片側正確検定p=0.6812］であった。追加解析時点のORRはパルボシクリブ＋フルベストラント群で18.5%［95%CI：6.3%～38.1%］、プラセボ＋フルベストラント群で25.0%［95%CI：3.2%～65.1%］であった。非層別オッズ比は0.682［95%CI：0.082～8.961、片側Cochran-Mantel-Haenszel検定p値=0.8204］であった。

全体及び日本人集団におけるORR（追加解析時点、ITT集団）

	全体		日本人	
	パルボシクリブ＋フルベストラント (N=347)	プラセボ＋フルベストラント (N=174)	パルボシクリブ＋フルベストラント (N=27)	プラセボ＋フルベストラント (N=8)
ORR	21.0 ［16.9～25.7］	8.6 ［4.9～13.8］	18.5 ［6.3～38.1］	25.0 ［3.2～65.1］
層別オッズ比*1	2.783［1.563～5.603］		－	
p値*2	0.0001		－	
非層別オッズ比*1	－		0.682［0.082～8.961］	
p値*2	－		0.8204	

ORR：%、[]：95%信頼区間

*1：正確法（Clopper-Pearson法）を用いて算出。

*2：正確検定のp値（片側）

・CBR

全体集団：

最終解析時点（データカットオフ日：2014 年 12 月 5 日）の CBR（CR＋PR＋24 週以上の SD）率は、パルボシクリブ＋フルベストラント群で 34.0%［95%CI：29.0%～39.3%］、プラセボ＋フルベストラント群で 19.0%［95%CI：13.4%～25.6%］であり、パルボシクリブ＋フルベストラント群で CBR 率が高かった。層別オッズ比は 2.189［95%CI：1.391～3.523、片側正確検定 p=0.0002］であった。

追加解析時点（データカットオフ日：2015 年 10 月 23 日）の CBR 率は、パルボシクリブ＋フルベストラント群で 66.3%［95%CI：61.0%～71.2%］、プラセボ＋フルベストラント群で 39.7%［95%CI：32.3%～47.3%］であり、パルボシクリブ＋フルベストラント群で CBR 率が高かった。層別オッズ比は 3.016［95%CI：2.046～4.565、片側 Cochran-Mantel-Haenszel 検定 p 値<0.0001］であった。

日本人集団：

最終解析時点の CBR 率は、パルボシクリブ＋フルベストラント群で 44.4%［95%CI：25.5%～64.7%］、プラセボ＋フルベストラント群で 75.0%［95%CI:34.9%～96.8%］であった。非層別オッズ比は 0.267［95%CI：0.023～1.920、片側正確検定 p=0.9752］であった。

追加解析時点の CBR 率は、パルボシクリブ＋フルベストラント群で 74.1%［95%CI：53.7%～88.9%］、プラセボ＋フルベストラント群で 87.5%［95%CI:47.3%～99.7%］であった。非層別オッズ比は 0.408［95%CI：0.008～4.344、片側 Cochran-Mantel-Haenszel 検定 p 値=0.9057］であった。

・安全性

全体集団（データカットオフ日：2016 年 2 月 26 日）：

治験薬と関連のある有害事象は、パルボシクリブ＋フルベストラント群では 325/345 例（94.2%）、プラセボ＋フルベストラント群では 118/172 例（68.6%）に認められた。主な事象（10%以上に発現）は、パルボシクリブ＋フルベストラント群では、好中球減少症［集積用語（集）］285 例（82.6%）、白血球減少症（集）198 例（57.4%）、疲労 114 例（33.0%）、貧血（集）96 例（27.8%）、悪心 87 例（25.2%）、血小板減少症（集）80 例（23.2%）、口内炎（集）70 例（20.3%）、脱毛症 57 例（16.5%）、感染症（集）50 例（14.5%）、下痢及びほてり各 45 例（各 13.0%）、発疹（集）40 例（11.6%）、便秘 36 例（10.4%）であった。プラセボ＋フルベストラント群では、悪心 39 例（22.7%）、疲労 37 例（21.5%）、下痢 24 例（14.0%）、ほてり 23 例（13.4%）であった。

日本人集団（データカットオフ日：2014 年 12 月 5 日）：

治験薬と関連のある有害事象は、パルボシクリブ＋フルベストラント群では 27/27 例、プラセボ＋フルベストラント群では 7/8 例に認められた。主な事象（10%以上に発現）は、パルボシクリブ＋フルベストラント群では好中球減少症（集）25 例、白血球減少症（集）20 例、口内炎（集）12 例、血小板減少症（集）10 例、貧血（集）8 例、感染症（集）及び悪心各 7 例、疲労及び発疹（集）各 6 例、発熱 4 例、脱毛症、便秘、下痢、頭痛、ほてり各 3 例であった。プラセボ＋フルベストラント群では、主な事象（2 例以上に発現）は貧血（集）、疲労、頭痛各 2 例であった。

（集積用語については「V-5. 臨床成績」の項参照）

・グレード3以上の有害事象

全体集団（データカットオフ日：2016年2月26日）：

治験薬と関連のある有害事象のうち、グレード3の有害事象はパルボシクリブ＋フルベストラント群で210例（60.9%）、プラセボ＋フルベストラント群で9例（5.2%）であった。主な事象（2%超に発現）は、パルボシクリブ＋フルベストラント群で好中球減少症［集積用語（集）］191例（55.4%）、白血球減少症（集）119例（34.5%）及び貧血（集）11例（3.2%）であり、プラセボ＋フルベストラント群で2例以上に発現した事象は貧血及び疲労各2例（各1.2%）であった。グレード4の有害事象は、パルボシクリブ＋フルベストラント群で39例（11.3%）、プラセボ＋フルベストラント群で1例（0.6%）であった。主な事象（2例以上に発現）は、パルボシクリブ＋フルベストラント群で好中球減少症（集）37例（10.7%）、血小板減少症（集）3例（0.9%）、白血球減少症（集）2例（0.6%）であった。プラセボ＋フルベストラント群では胆嚢炎1例（0.6%）であった。いずれの投与群でも、グレード5の治験薬と関連のある有害事象は認められなかった。

日本人集団（データカットオフ日：2014年12月5日）：

治験薬と関連のある有害事象のうち、グレード3の有害事象はパルボシクリブ＋フルベストラント群で18例、プラセボ＋フルベストラント群で1例であった。主な事象は、パルボシクリブ＋フルベストラント群で好中球減少症(集)18例及び白血球減少症(集)9例で、プラセボ＋フルベストラント群で貧血（集）1例であった。グレード4の有害事象は、パルボシクリブ＋フルベストラント群で7例であり、プラセボ＋フルベストラント群では認められなかった。パルボシクリブ＋フルベストラント群で2例以上にみられたグレード4の有害事象は、好中球減少症（集）7例であった。

・重篤な有害事象（データカットオフ日：2016年2月26日）

治験薬と関連のある重篤な有害事象は、全体集団ではパルボシクリブ＋フルベストラント群21/345例（6.1%）、プラセボ＋フルベストラント群3/172例（1.7%）に認められた。パルボシクリブ＋フルベストラント群で認められた主な事象（2例以上に発現）は、好中球減少症4例4件、発熱性好中球減少症及び咽頭炎各2例2件であり、いずれも回復した。プラセボ＋フルベストラント群では、胆嚢炎、非心臓性胸痛及び腎盂腎炎が各1例（各0.6%）認められ、いずれもパルボシクリブ＋フルベストラント群では発現しなかった。

日本人集団ではパルボシクリブ＋フルベストラント群1例（悪心及び倦怠感）、プラセボ＋フルベストラント群1例（腎盂腎炎）に治験薬と関連のある重篤な有害事象が認められ、パルボシクリブ＋フルベストラント群1例は未回復であったが、他は回復した。

・死亡（データカットオフ日：2016年2月26日）

パルボシクリブ＋フルベストラント群で5例、プラセボ＋フルベストラント群で3例が死亡した。治験薬と関連ありと判断された死亡はなかった。日本人患者では、試験期間中の死亡例はパルボシクリブ＋フルベストラント投与群では認められなかったが、プラセボ＋フルベストラント投与群で1例報告された。死亡に至った有害事象は乳癌であり、治験薬と関連なしと判断された。

（集積用語については「V-5. 臨床成績」の項参照）

「V-5（7）その他」の項参照

注）本剤の承認された効能又は効果、用法及び用量：

イブランスカプセル：【効能又は効果】手術不能又は再発乳癌

【用法及び用量】成人には、1日1回パルボシクリブ125 mgを3週間連続で食後経口投与し、その後1週間休薬する。これを1サイクルとして投与を繰り返す。

イブランス錠：【効能又は効果】ホルモン受容体陽性かつHER2陰性の手術不能又は再発乳癌

【用法及び用量】成人には、1日1回パルボシクリブ125 mgを3週間連続で経口投与し、その後1週間休薬する。これを1サイクルとして投与を繰り返す。

③HR 陽性かつ HER2 陰性であり、進行乳癌に対して内分泌療法歴のない手術不能又は再発乳癌患者を対象とした国際共同第Ⅰ/Ⅱ相試験［A5481003（PALOMA-1）試験、外国人データ］[7)、19)～20)]

第Ⅰ相試験

ER 陽性かつ HER2 陰性の手術不能又は再発閉経後乳癌患者にパルボシクリブとレトロゾールを併用投与した場合の安全性及び忍容性を検討し、最大耐量を推定した。

第Ⅱ相試験

HR 陽性かつ HER2 陰性であり、進行乳癌に対して内分泌療法歴のない手術不能又は再発閉経後乳癌患者にパルボシクリブとレトロゾールを併用投与した場合の有効性及び安全性を検討した。

データカットオフ日：2013 年 11 月 29 日

試験デザイン	第Ⅰ相試験 非盲検 第Ⅱ相試験 非盲検、無作為化、多施設共同、レトロゾール単剤対照、国際共同試験 米国等 12 ヵ国で実施
対象	第Ⅰ相試験 ER 陽性 HER2 陰性の手術不能又は再発閉経後乳癌患者 12 例 第Ⅱ相試験 ER 陽性 HER2 陰性の手術不能又は再発閉経後乳癌患者 165 例 パルボシクリブ＋レトロゾール群 84 例、レトロゾール群 81 例
主な登録基準	第Ⅰ相試験及び第Ⅱ相試験 共通 ・乳腺癌と診断され、局所再発又は転移を示す所見があり、根治目的の切除及び放射線治療に適していない 18 歳以上の成人閉経後女性。 ・ER 陽性の腫瘍が確認されている患者。 ・HER2 陰性の腫瘍が確認されている患者。 ・ECOG PS※）が 0 又は 1 ・適切な骨髄機能を有する患者 好中球絶対数：1,500/mm^{3}以上 血小板数：100,000/mm^{3}以上 等 ※）Eastern Cooperative Oncologygroup パフォーマンス・ステータス
主な除外基準	第Ⅰ相試験 ・進行癌に対する抗癌療法又は CDK 阻害薬による治療歴を有する患者。 第Ⅱ相試験 ・進行癌に対する抗癌療法又は CDK 阻害薬による治療歴を有する患者。 ・レトロゾールによる術前又は術後補助療法歴を有し、同療法中又は治療終了後 12 ヵ月以内に再発を認めた患者。 等
試験方法	第Ⅰ相試験 サイクル 1：パルボシクリブカプセル剤 125 mg を 1 日 1 回、朝に 2 週間経口投与し、1 週間休薬した。 サイクル 2 以降：パルボシクリブカプセル剤 125 mg を 1 日 1 回、朝に 3 週間経口投与し、1 週間休薬した（スケジュール 3/1）。併用薬としてレトロゾール 2.5 mg を 1 日 1 回連続経口投与した。 第Ⅱ相試験 パルボシクリブカプセル剤 125 mg を 1 日 1 回、朝に 3 週間経口投与し、1 週間休薬した（スケジュール 3/1）。併用薬としてレトロゾール 2.5 mg を 1 日 1 回連続経口投与した。 又は、レトロゾール 2.5 mg を単剤で 1 日 1 回連続経口投与した。

主要評価項目	第Ⅰ相試験 安全性：パルボシクリブとレトロゾールの併用投与時の用量制限毒性（DLT）、有害事象 等 第Ⅱ相試験 有効性：無増悪生存期間（PFS）
副次評価項目	第Ⅰ相試験 有効性：PFS、奏効（OR）、臨床的有用性（CBR）、奏効期間（DOR） 安全性：QTc 間隔 薬物動態 第Ⅱ相試験 有効性：OR、CBR、DOR、全生存期間（OS）、無増悪期間（TTP） 安全性：有害事象、臨床検査値異常 等 薬物動態

有効性は固形癌の治療効果判定のための新ガイドライン（RECIST） version 1.0 に従い評価した。

＜結果＞

投与期間（中央値）は、第Ⅰ相試験では 373.5 日、第Ⅱ相試験では 420.0 日であった。

第Ⅰ相試験

安全性

主要評価項目

DLT

サイクル 2 の用量制限毒性（DLT）はパルボシクリブ 125 mg＋レトロゾール 2.5 mg で 3/12 例（グレード 4 の好中球減少症 2 例、グレード 2 の血中クレアチニン増加 1 例）に認められたため、MTD をパルボシクリブ 125 mg（スケジュール 3/1、1 日 1 回）＋レトロゾール 2.5 mg と決定し、第Ⅱ相試験における推奨用量とした。

有害事象

パルボシクリブと関連のある有害事象は、12/12 例（100%）に認められた。主な事象（50%以上に発現）は、好中球減少症 11 例（91.7%）、疲労及び白血球減少症各 8 例（各 66.7%）、悪心 6 例（50.0%）であった。パルボシクリブと関連のある死亡及び重篤な有害事象の報告はなかった。

有効性

副次評価項目

・PFS

PFS（中央値）は 24.8 ヵ月［95%CI：6.1 ヵ月～推定不能］であり、12 ヵ月時点の無増悪生存率は 61.4%［95%CI：26.6%～83.5%］であった。

・OR

CR は認められず、PR が 4 例（33.3%）、SD が 8 例（66.7%）に認められ、ORR（CR＋PR）は 33.3%［95%CI：9.9%～65.1%］であった。

・CBR

CBR（CR＋PR＋24 週以上の SD）率は 83.3%［95%CI：51.6%～97.9%］であった。

・DOR

DOR（中央値）は 13.1 ヵ月［95%CI：2.3 ヵ月～38.7 ヵ月］であった。

第Ⅱ相試験

有効性

主要評価項目

パルボシクリブ＋レトロゾール群 41/84 例(48.8%)、レトロゾール群 59/81 例(72.8%)に PFS イベントが認められた。

PFS（中央値）は、パルボシクリブ＋レトロゾール群で 20.2 ヵ月［95%CI：13.8 ヵ月～27.5 ヵ月、Kaplan-Meier 法］、レトロゾール群で 10.2 ヵ月［95%CI：5.7 ヵ月～12.6 ヵ月、Kaplan-Meier 法］であった。層別ハザード比は 0.488［95%CI：0.319～0.748、片側層別ログランク検定 p 値=0.000411］であり、パルボシクリブ＋レトロゾール群で統計学的に有意な PFS の延長が認められた。

PFS（ITT 集団）

	パルボシクリブ＋レトロゾール (N=84)	レトロゾール (N=81)
PFS イベント	41 例（48.8%）	59 例（72.8%）
PD	40 例（47.6%）	59 例（72.8%）
PD を認めない死亡	1 例（ 1.2%）	0
PFS の中央値*1（ヵ月）	20.2［13.8～27.5］	10.2［5.7～12.6］
層別ハザード比*2、*3	0.488［0.319～0.748］	
p 値*4	0.000411	
非層別ハザード比*3	0.412［0.275～0.617］	
p 値*4	<0.000005	

［］：95%信頼区間、PD：疾患進行

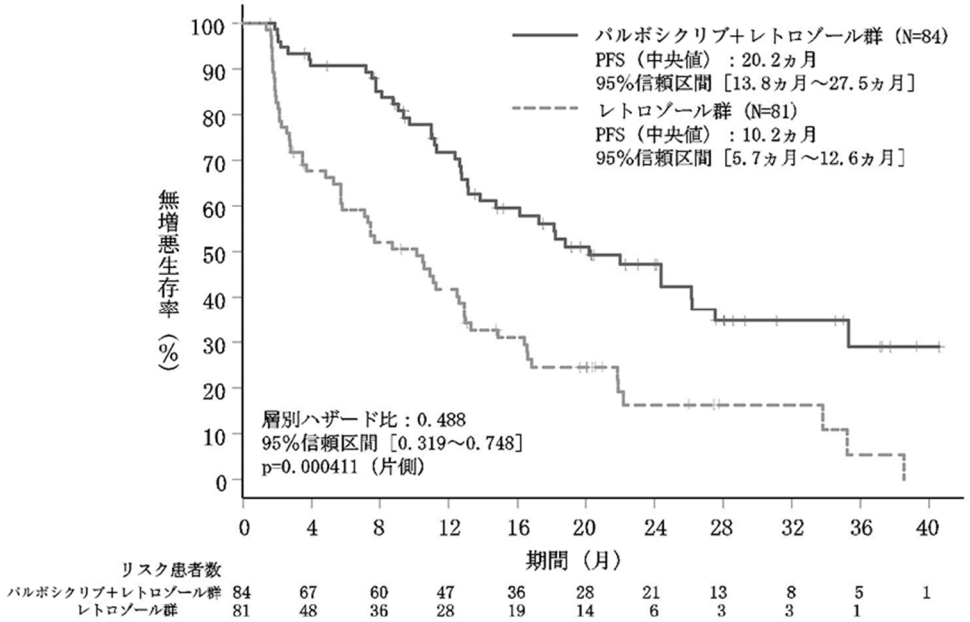
*1：Kaplan-Meier 法（Brookmeyer-Crowley の法）に基づく。

*2：無作為割り付け時の層別因子及び組み入れられたコホートで層別した。

*3：比例ハザード性を仮定し、ハザード比<1 であればパルボシクリブ＋レトロゾール群のハザードの方が低いことを示す。

*4：ログランク検定の p 値（片側）

PFS の Kaplan-Meier 曲線（ITT 集団）



副次評価項目

・OR

ORR（中央値）はパルボシクリブ＋レトロゾール群で 42.9%（36/84 例）[95%CI：32.1%～54.1%]、レトロゾール群で 33.3%（27/81 例）[95%CI：23.2%～44.7%] であり、層別オッズ比は 1.502 [95%CI：0.762～2.971、片側層別 Cochran-Mantel-Haenszel 検定 p 値=0.1347]であった。

ORR（ITT 集団）

	パルボシクリブ＋レトロゾール (N=84)	レトロゾール (N=81)
完全奏効（CR）	1 例（ 1.2%）	1 例（ 1.2%）
部分奏効（PR）	35 例（41.7%）	26 例（32.1%）
ORR*1	42.9% [32.1%～54.1%]	33.3% [23.2%～44.7%]
層別オッズ比*2、*3	1.502 [0.762～2.971]	
p 値*4	0.1347	
非層別オッズ比	1.500 [0.760～2.970]	
p 値*4	0.1359	

[]：95%信頼区間

*1：正確法（Clopper-Pearson 法）を用いて算出。

*2：コホートで層別した Cochran-Mantel-Haenszel 検定に基づく。

*3：オッズ比>1 であれば、パルボシクリブ＋レトロゾール群の ORR の方が高いことを示す。

*4：正確検定の p 値（片側）

・CBR

CBR（CR＋PR＋24 週以上の SD）率は、パルボシクリブ＋レトロゾール群で 81.0%［95%CI：70.9%～88.7%]、レトロゾール群で 58.0%［95%CI：46.5%～68.9%] であった。層別オッズ比は 3.181［95%CI：1.483～6.978、片側層別 Cochran-Mantel-Haenszel 検定 p 値=0.0009］であり、パルボシクリブ＋レトロゾール群で統計学的に有意に高かった。

・DOR

DOR（中央値）は、パルボシクリブ＋レトロゾール群で 20.3 ヵ月［95%CI：13.4 ヵ月～25.8 ヵ月]、レトロゾール群で 11.1 ヵ月［95%CI：9.3 ヵ月～31.6 ヵ月］であり、パルボシクリブ＋レトロゾール群で持続的な奏効が認められた。

・OS

OS の中間解析時点における OS（中央値）はパルボシクリブ＋レトロゾール群で 37.5 ヵ月［95%CI：28.4 ヵ月～推定不能]、レトロゾール群で 33.3 ヵ月［95%CI：26.4 ヵ月～推定不能］であった。ハザード比は 0.813［95%CI：0.492～1.345、片側層別ログランク検定 p 値=0.2105］であった。

なお、パルボシクリブ＋レトロゾール群及びレトロゾール群の 12 ヵ月時点の生存率は 89.0%及び 87.0%、24 ヵ月時点の生存率は 77.1%及び 70.2%、36 ヵ月時点の生存率は 53.0%及び 44.0%であった。

・TTP

TTP（中央値）はパルボシクリブ＋レトロゾール群で 20.2 ヵ月［95%CI：13.8 ヵ月～27.5 ヵ月]、レトロゾール群で 10.2 ヵ月［95%CI：5.7 ヵ月～12.6 ヵ月］であった。ハザード比は 0.399［95%CI：0.265～0.601、片側層別ログランク検定 p 値<0.0001］であった。

安全性

・治験薬と関連のある有害事象は、パルボシクリブ＋レトロゾール群では 78/83 例（94.0%）、レトロゾール群では 33/77 例（42.9%）に認められた。主な事象（10%以上に発現）は、パルボシクリブ＋レトロゾール群では好中球減少症 61 例（73.5%）、白血球減少症 34 例（41.0%）、貧血 24 例（28.9%）、疲労 21 例（25.3%）、脱毛症 18 例（21.7%）、ほてり 17 例(20.5%)、血小板減少症 16 例(19.3%)、関節痛 14 例(16.9%)、悪心 13 例（15.7%）、食欲減退 9 例（10.8%）であった。レトロゾール群では、疲労 11 例（14.3%）、ほてり 9 例（11.7%）、関節痛 8 例（10.4%）であった。

・グレード 3 以上の有害事象

治験薬と関連のある有害事象のうち、グレード 3 の有害事象はパルボシクリブ＋レトロゾール群で、49 例（59.0%）、レトロゾール群で 2 例（2.6%）であった。パルボシクリブ＋レトロゾール群の主な事象(3 例以上に発現)は、好中球減少症 41 例(49.4%)、白血球減少症 15 例（18.1%）、疲労 4 例（4.8%）及び貧血 3 例（3.6%）であり、レトロゾール群で発現した有害事象は好中球減少症及び関節痛各 1 例(各 1.3%)であった。グレード 4 の有害事象は、パルボシクリブ＋レトロゾール群で 6 例（7.2%）に認められ、好中球減少症 5 例（6.0%）及び貧血 1 例（1.2%）であった。レトロゾール群では、グレード 4 の治験薬と関連のある有害事象は認められなかった。パルボシクリブ＋レトロゾール群では、レトロゾール群と比較してグレード 3 及びグレード 4 の治験薬と関連のある有害事象が多くみられた。これは主に好中球減少症及び白血球減少症の発現頻度、好中球減少症及び白血球減少症のグレードの差によるものと考えられた。

いずれの投与群でも、グレード 5 の治験薬と関連のある有害事象は認められなかった。

・重篤な有害事象

治験薬と関連のある重篤な有害事象は、パルボシクリブ＋レトロゾール群に 1 例（虚血性大腸炎）認められ、試験中止により回復した。

・死亡

パルボシクリブ＋レトロゾール群で 1 例が疾患進行により死亡した。治験薬と関連ありと判断された死亡はなかった。

以上の結果より、ER 陽性かつ HER2 陰性の閉経後乳癌患者に対する一次治療において、パルボシクリブとレトロゾールの併用投与の有効性が示唆され、安全性プロファイルは忍容かつ管理可能であった。

注）本剤の承認された効能又は効果、用法及び用量：
イブランスカプセル：【効能又は効果】手術不能又は再発乳癌
【用法及び用量】成人には、1 日 1 回パルボシクリブ 125 mg を 3 週間連続で食後経口投与し、その後 1 週間休薬する。これを 1 サイクルとして投与を繰り返す。
イブランス錠：【効能又は効果】ホルモン受容体陽性かつ HER2 陰性の手術不能又は再発乳癌
【用法及び用量】成人には、1 日 1 回パルボシクリブ 125 mg を 3 週間連続で経口投与し、その後 1 週間休薬する。これを 1 サイクルとして投与を繰り返す。

2）安全性試験

該当資料なし

(5) 患者・病態別試験

該当資料なし

(6) 治療的使用

1) 使用成績調査（一般使用成績調査、特定使用成績調査、使用成績比較調査）、製造販売後データベース調査、製造販売後臨床試験の内容

該当資料なし

2) 承認条件として実施予定の内容又は実施した調査・試験の概要

該当しない

(7) その他

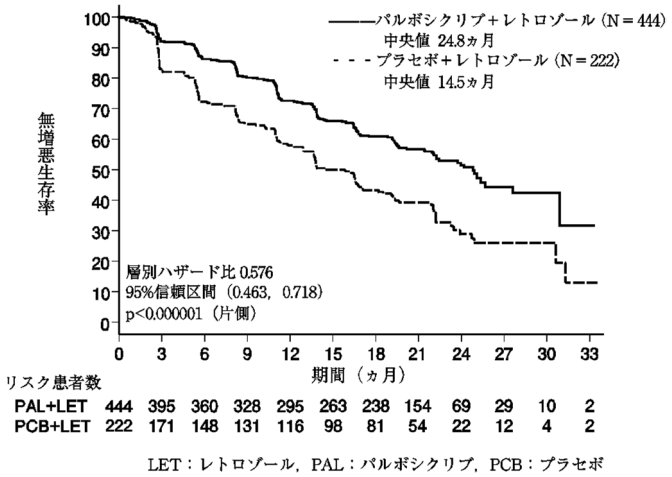
1) HR 陽性かつ HER2 陰性であり、進行乳癌に対して内分泌療法歴のない手術不能又は再発閉経後乳癌患者を対象とした国際共同第Ⅲ相試験［A5481008（PALOMA-2）試験、外国人データを含む］[1)、2)]

HR 陽性かつ HER2 陰性であり、進行乳癌に対して内分泌療法歴のない手術不能又は再発閉経後乳癌患者 666 例（日本人 46 例を含む）を対象に、パルボシクリブ＋レトロゾール併用投与とプラセボ＋レトロゾール併用投与の有効性を検討することを目的とした、無作為化、二重盲検、並行群間、国際共同第Ⅲ相試験を実施した。パルボシクリブは、開始用量としてカプセル剤 125 mg を 1 日 1 回 3 週間連続経口投与後 1 週間休薬し、レトロゾールは 2.5 mg を 1 日 1 回連続投与した。

主要評価項目である無増悪生存期間の中央値は、パルボシクリブ＋レトロゾール群で 24.8 ヵ月、プラセボ＋レトロゾール群で 14.5 ヵ月であり、ハザード比 0.576（95%信頼区間：0.463～0.718；片側層別ログランク検定 p<0.000001）でパルボシクリブ＋レトロゾール群で統計学的に有意な無増悪生存期間の延長が認められた。

「Ⅴ-5（4）1）有効性検証試験①」の項参照

治験責任医師判定に基づく無増悪生存期間の Kaplan-Meier 曲線（全解析対象集団）



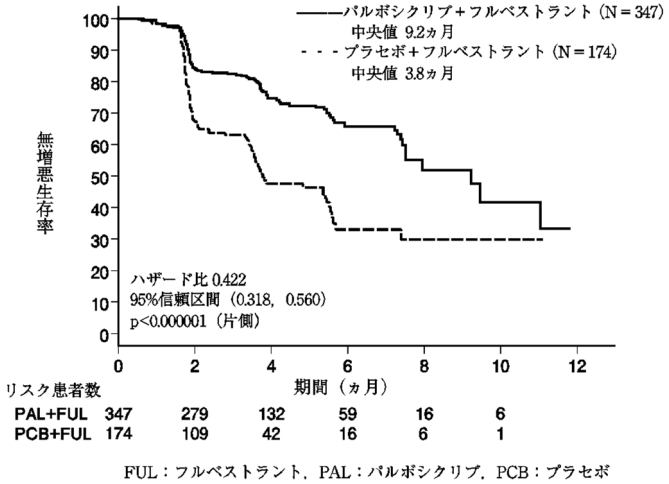
2) HR 陽性かつ HER2 陰性であり、内分泌療法に抵抗性の手術不能又は再発乳癌患者を対象とした国際共同第Ⅲ相試験［A5481023（PALOMA-3）試験、外国人データを含む］[3)～5)]

HR 陽性かつ HER2 陰性であり、内分泌療法に抵抗性の手術不能又は再発乳癌患者（閉経状態を問わない）521 例（日本人 35 例を含む）を対象に、パルボシクリブ＋フルベストラント併用投与とプラセボ＋フルベストラント併用投与の有効性を検討することを目的とした、無作為化、二重盲検、並行群間、国際共同第Ⅲ相試験を実施した。パルボシクリブは、開始用量としてカプセル剤 125 mg を 1 日 1 回 3 週間連続経口投与後 1 週間休薬し、フルベストラントは 500 mg を初回、2 週後、4 週後、その後 4 週ごとに投与した。閉経前・閉経周辺期患者にはゴセレリンを併用投与した。

中間解析時点（2014 年 12 月 5 日カットオフ）において主要評価項目である無増悪生存期間の顕著な延長が認められ、事前に規定した中止基準を満たし、本試験は有効中止となった。無増悪生存期間の中央値は、パルボシクリブ＋フルベストラント群で 9.2 ヵ月、プラセボ＋フルベストラント群で 3.8 ヵ月であり、ハザード比 0.422（95%信頼区間：0.318～0.560；片側層別ログランク検定 p<0.000001）でパルボシクリブ＋フルベストラント群で統計学的に有意な無増悪生存期間の延長が認められた。

「Ⅴ-5（4）1）有効性検証試験②」の項参照

治験責任医師判定に基づく無増悪生存期間の Kaplan-Meier 曲線（全解析対象集団）

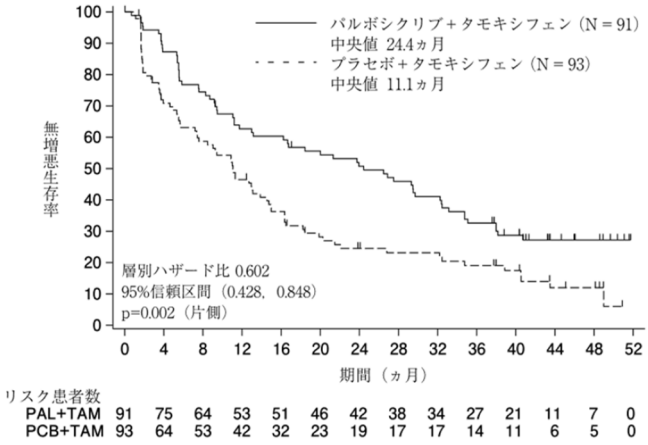


FUL：フルベストラント，PAL：パルボシクリブ，PCB：プラセボ

3) HR 陽性かつ HER2 陰性であり、進行乳癌に対して内分泌療法歴がない又は進行乳癌に対する 1 レジメンの内分泌療法にて疾患進行が認められた手術不能又は再発乳癌患者を対象とした国際共同第Ⅲ相試験

HR 陽性かつ HER2 陰性であり、進行乳癌に対して内分泌療法歴がない、又は進行乳癌に対する 1 レジメンの内分泌療法にて疾患進行が認められた手術不能又は再発乳癌患者（閉経状態を問わない）184 例（日本人 118 例を含む）を対象に、本剤＋タモキシフェン併用投与とプラセボ＋タモキシフェン併用投与の有効性を検討することを目的とした、無作為化、二重盲検、並行群間、国際共同第Ⅲ相試験を日本を含むアジアで実施した。本剤は、開始用量として 125mg を 1 日 1 回 3 週間連続経口投与後 1 週間休薬し、タモキシフェンは 20mg を 1 日 1 回連続投与した。閉経前・閉経周辺期患者にはゴセレリンを併用投与した。主要評価項目である無増悪生存期間の中央値は、本剤＋タモキシフェン群で 24.4 ヵ月、プラセボ＋タモキシフェン群で 11.1 ヵ月であり、ハザード比 0.602（95%信頼区間：0.428,0.848；片側層別ログランク検定 p=0.002）で本剤+タモキシフェン群で統計学的に有意な無増悪生存期間の延長が認められた[21]。

治験責任医師判定に基づく無増悪生存期間の Kaplan-Meier 曲線（全解析対象集団）



PAL：パルボシクリブ，PCB：プラセボ，TAM：タモキシフェン

本剤が投与された 91 例（日本人 69 例を含む）中 87 例（95.6%）に副作用が認められた。主な副作用は、好中球減少症 83 例（91.2%）、白血球減少症 44 例（48.4%）、血小板減少症 31 例（34.1%）、口内炎 30 例（33.0%）、貧血 27 例（29.7%）、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加 15 例（16.5%）、アラニンアミノトランスフェラーゼ増加 14 例（15.4%）、発疹 14 例（15.4%）等であった。

VI. 薬効薬理に関する項目

1. 薬理学的に関連ある化合物又は化合物群

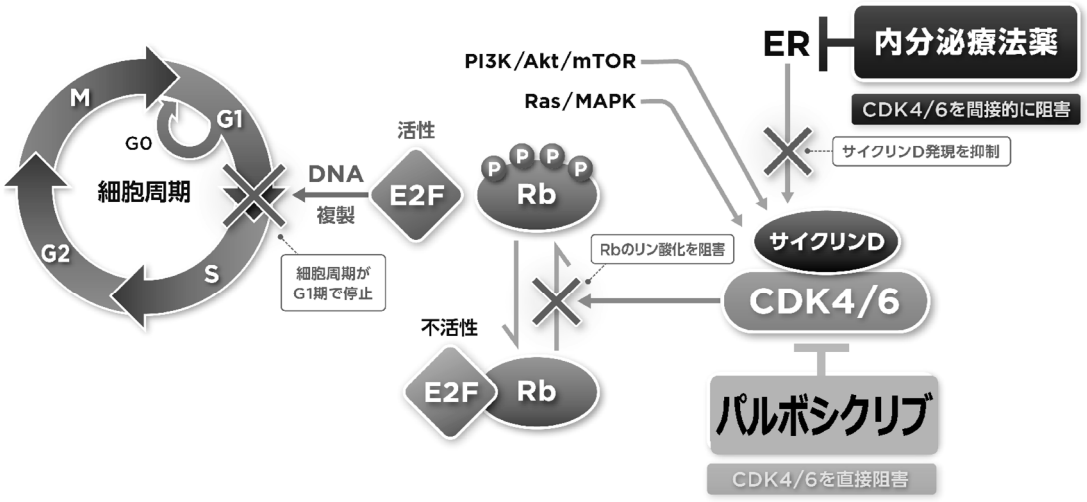
なし

2. 薬理作用

(1) 作用部位・作用機序[22)]

パルボシクリブはサイクリン依存性キナーゼ(Cyclin Dependent Kinase:CDK)4 及び 6(CDK4/6)の活性を選択的に阻害するキナーゼ阻害剤である。

CDK4/6 とサイクリン D の複合体は、細胞周期の制御において最も重要な因子の 1 つであり、Rb（網膜芽細胞腫蛋白質）のリン酸化を介して、G_1 期進行及び G_1/S 期進行を促進する。乳癌をはじめとした腫瘍細胞の多くは、CDK4/6 が過剰に活性化され、細胞増殖が制御できなくなっている。パルボシクリブは CDK4/6 とサイクリン D の複合体の活性を阻害することで Rb のリン酸化を抑制し、細胞周期における G_1 期から S 期への移行を停止させることにより抗腫瘍効果を示すと考えられている。また、パルボシクリブによる抗腫瘍効果は、内分泌療法剤との併用により増強されることが示されている。



ER：エストロゲン受容体、CDK：サイクリン依存性キナーゼ、Rb：網膜芽細胞腫蛋白質、E2F：転写因子 E2F
G 1：第1間期、S：DNA 合成期、G2：第2間期、M：分裂期、GO：静止期

監修：福島県立医科大学 腫瘍内科学講座 佐治重衡 先生

(2) 薬効を裏付ける試験成績

1) CDK4/CDK6 の抑制及びキナーゼ選択性（*in vitro*）[22)]

パルボシクリブはキナーゼ CDK4 及び CDK6 に対して高い選択性を示し、他の CDK に対してはほとんど活性を示さなかった。CDK4 と CDK6 はいずれもサイクリン D サブユニットと複合体を形成し、哺乳類の細胞及び腫瘍に共通して発現している。パルボシクリブは CDK4/サイクリン D1 複合体及び CDK6/サイクリン D2 複合体の活性を阻害し、50%阻害濃度（IC_{50}）値はそれぞれ、12nmol/L 及び 10nmol/L であった。

サイクリン依存性キナーゼ（CDK）に対するパルボシクリブの *in vitro* 阻害能

CDK	IC_{50} 値（μmol/L）
CDK4/cyclinD1	0.012±0.010
CDK4/cyclinD3	0.008 及び 0.001
CDK6/cyclinD2	0.010
CDK6/cyclinD3	0.004
CDK2/cyclinA	>5 及び 1.59
CDK2/cyclinE1	>3
CDK3/cyclinE1	>3
CDK1/cyclinB	>5 及び>3
CDK5/p25	>5 及び 1.77
CDK7/cyclinH/MAT1	>3
CDK9/cyclinT1	0.423
Cdc7/ASK	>3

また、274 種の組み換えキナーゼに対するパルボシクリブの作用を検討し、CDK4 及び CDK6 に対する選択性と比較した。その結果、1μmol/L のパルボシクリブが 70%以上の阻害率を示した 11 種類のキナーゼ（CLK1、HIPK2、MAP2K5 Cascade、FLT3、Erk5、TRKA、CLK2、PKD3、PKD2、PKR 及び DYRK1B）のうち、ヒトの定常状態における非結合型 C_{max} 60nmol/L※以下の IC_{50} 値で阻害されたのは CDC 様キナーゼ 1（CLK1）蛋白質のみであった。その他のキナーゼの IC_{50} 値は臨床用量における C_{max} を上回っていた。

※手術不能又は再発乳癌患者にパルボシクリブ 125 mg を 1 日 1 回経口投与したときの第 1 サイクルの第 8 日目の幾何平均値[10)]

2）Rb リン酸化阻害作用（*in vitro*）[22)]

ER 陽性及び ER 陰性の乳癌細胞株を用いて、ELISA 法又はウェスタンブロット法によりパルボシクリブの Rb リン酸化の阻害作用を検討した。ER 陽性 MCF7 細胞、ER 陽性 T47D 細胞及び ER 陰性 MDA-MB435*細胞をパルボシクリブで 24 時間処理した。その結果、CDK4/CDK6 によりリン酸化される 4 つの異なる Rb リン酸化部位（S780、S795 及び S807/S811）[23)、24)] での Rb リン酸化が阻害された。IC_{50} 値は 9～66nmol/L であった。

＊MDA-MB435 は試験実施当時は乳癌由来と考えられていたが、現在ではメラノーマ由来とされている。

乳癌細胞株におけるパルボシクリブの Rb リン酸化阻害作用（IC_{50} 値；nmol/L）

細胞株	IC_{50} 値		
	Rb S780	Rb S795	Rb S807/S811
ER 陽性 MCF7*1	9.3±0.3	ND	18.8±8.2
ER 陽性 T47D*1	29.7±5.3	ND	19.9±5
ER 陰性 MDA-MB435*2	66	63	ND

平均値±標準偏差、ND：測定せず

*1：ELISA 法、*2：ウェスタンブロット法

3）DNA 合成阻害及び細胞増殖阻害作用（*in vitro*）[22)、25)]

ヒト乳癌細胞を用いて、フローサイトメトリーによりパルボシクリブの細胞調節機能を検討した。MDA-MB453 ヒト乳癌細胞をパルボシクリブで 24 時間処理した。その結果、MDA-MB453 ヒト乳癌細胞は 80nmol/L 以上の濃度で G_1 期の細胞の割合が増加し、S 期及び G_2/M 期の細胞の割合が減少した。

ヒト乳癌細胞におけるパルボシクリブの細胞周期割合に対する作用

パルボシクリブ（nmol/L）	細胞周期の各期にある細胞の割合（%）		
	G_1	S	G_2/M
0	59	30	11
20	54	33	12
40	74	22	4
80	89	7	3
110	81	16	5
330	86	12	3
620	86	11	3
1000	87	11	2
1250	84	14	2
2500	87	8	5
3000	89	9	2
5000	81	17	2
10000	81	16	4

また、パルボシクリブは Rb 陽性の各種ヒト乳癌細胞の DNA へのチミジン取り込みを阻害（IC_{50}値:40～170nmol/L）し、チミジン取り込み阻害と同程度の濃度（IC_{50}値:32～219nmol/L）で細胞増殖を阻害した。

ヒト乳癌細胞におけるパルボシクリブの
DNA へのチミジン取り込み阻害作用及び細胞増殖阻害作用（IC_{50}値；nmol/L）

細胞株	IC_{50}値	
	DNA へのチミジン取り込み阻害作用	細胞増殖阻害作用
MCF7	100	219
T47D	40	103
MDA-MB435	160	32
ZR-75-1	170	ND

ND：測定せず

以上の結果より、パルボシクリブは細胞周期を G_1 期で停止させることにより、DNA 合成及び細胞増殖を阻害することが示唆された。

4）Rb 陽性腫瘍に対するパルボシクリブの選択性（*in vitro*）[22)]

Rb 陽性及び Rb 陰性のヒト乳癌細胞を用いて、ウェスタンブロット法により Rb 陽性腫瘍に対するパルボシクリブの選択性を検討した。その結果、パルボシクリブは Rb 陰性 MDA-MB468 乳癌細胞に対しては、Rb 陽性 MDA-MB435 乳癌細胞の IC_{50} 値より約 20 倍高濃度である 3000nmol/L でもチミジン取り込み阻害が認められなかった。

Rb 陽性又は陰性乳癌細胞におけるパルボシクリブの
DNA へのチミジン取り込み阻害作用（IC_{50}値；nmol/L）

細胞株	IC_{50}値
Rb 陽性 MDA-MB435	160
Rb 陰性 MDA-MB468	>3000

また、ほとんどの細胞株で Rb 発現上昇がみられるルミナル型ヒト乳癌細胞に対してパルボシクリブは強い増殖阻害作用を示し[26)]、16 種類の Rb 陽性神経膠芽腫細胞株に対して G_1 期での細胞周期停止を誘発したが、5 種類の Rb 陰性神経膠芽腫細胞株に対しては細胞周期停止を誘発しなかった[27)]。さらに、ショートヘアピン RNA（shRNA）を用いて Rb 陽性 U87MG 神経膠芽腫細胞の Rb をノックダウンしたところ、この細胞はパルボシクリブに抵抗性を示した[27)]。これらの結果から、パルボシクリブの抗腫瘍効果を得るには Rb の発現が必要（ルミナル型の乳癌に対し最も有効）であり、特に ER 陽性の乳癌に対して最も有効であることが示唆される。

5）パルボシクリブ単独での *in vivo* 試験（マウス）[28)]

①抗腫瘍効果

ヒト乳癌細胞を用いて SCID マウスにパルボシクリブ 0～240 mg/kg を 1 日 1 回 14 日間経口投与し、最大耐量（MTD）及び抗腫瘍効果を検討した。その結果、MTD は 150 mg/kg であった。MDA-MB435 乳癌細胞異種移植 SCID マウスは、MTD に準じる用量である 130 mg/kg で強力な抗腫瘍効果が認められ、腫瘍増殖が完全に停止した。ZR-75-1 乳癌モデルでも 150 mg/kg で腫瘍増殖がほぼ停止した。

②Rb リン酸化阻害と有効性の相関

MDA-MB435 乳癌細胞異種移植 SCID マウスを用いて、パルボシクリブ 12.5～150 mg/kg を投与し、Rb S780 部位のリン酸化阻害と抗腫瘍活性との間の相関について検討した。その結果、有効用量（75、150 mg/kg）では投与後 6 時間までに Rb S780 のリン酸化が完全に阻害され、24 時間まで持続した。無効用量（12.5、37.5 mg/kg）では、Rb S780 リン酸化阻害の程度は低く、投与から 24 時間以内にほぼ溶媒対照と同程度にまで戻った。パルボシクリブによる Rb S780 部位のリン酸化阻害作用に伴い、用量依存的な抗腫瘍効果（腫瘍増殖停止や腫瘍退縮）が認められ、Rb S780 のリン酸化阻害と抗腫瘍活性の間に相関がみられた。

また、MDA-MB435 乳癌細胞異種移植 SCID マウスを用いて、パルボシクリブ 130 mg/kg/日を 7 日間投与し、Rb リン酸化阻害と細胞増殖のマーカーである Ki-67 を指標とした腫瘍増殖阻害作用との相関について検討した。その結果、パルボシクリブは投与後 1～24 時間の Rb リン酸化阻害及び Ki-67 発現抑制を示し、Rb リン酸化は最終投与から 48 時間、Ki-67 発現は 72 時間の時点で対照群と同程度にまで戻った。これらのことから、RbS780 のリン酸化はパルボシクリブの有効性を示す適切な薬力学的指標であると考えられ、パルボシクリブによる Rb リン酸化抑制の程度は腫瘍細胞増殖の抑制（Ki-67 染色）と直接相関することが示唆される。

③目標血漿中濃度

3 種類の腫瘍細胞（Colo205、SF295 及び MDA-MB435）の異種移植マウスモデルにパルボシクリブ 48～200 mg/kg/日を 14 日間反復投与したときのデータに基づき PK/PD 解析を行った。その結果、各ヒト腫瘍異種移植マウスモデルにおいて、Rb リン酸化阻害率 80%～90%及び腫瘍増殖抑制率 50%を達成するための定常状態の血漿中パルボシクリブ濃度（C_{ss}）は、約 1000 ng/mL（非結合型濃度 147 ng/mL）と推定された。

6）内分泌療法薬併用時の抗腫瘍効果

①*in vitro*併用試験

a）抗エストロゲン薬併用時の細胞増殖阻害作用[29)]

ER 陽性乳癌細胞を用いて、細胞レベルにおけるパルボシクリブ及び 3 種の抗エストロゲン薬（フルベストラント、タモキシフェン、レトロゾール）それぞれの IC_{50} 値に相当する濃度で、単独又は併用処理したときの増殖阻害効果の相加性（併用による腫瘍細胞生存率がいずれの単独処理時と比較しても 15%以上低い場合）を検討した。その結果、いずれの細胞においても、各薬物の単独処理と比較してパルボシクリブと抗エストロゲン薬の併用により、細胞増殖抑制率が上昇し、相加的以上の増殖阻害効果が得られることが示された。

ER 陽性乳癌細胞をパルボシクリブ及び
抗エストロゲン薬で併用処理したときの細胞増殖抑制率（%）

細胞株	パルボシクリブ	抗エストロゲン薬	併用	p 値*	
				併用 vs パルボシクリブ	併用 vs 抗エストロゲン薬
パルボシクリブ 150nmol/L＋フルベストラント 6nmol/L					
T47D	50.2	51.3	73.5	<0.01	<0.05
MCF7	38.7	53.8	76.5	<0.0001	<0.01
パルボシクリブ 100nmol/L＋タモキシフェン 1μmol/L					
T47D	70.4	73.3	89.8	<0.001	<0.001
MCF7	52	50.3	74.9	<0.01	<0.01
パルボシクリブ 25nmol/L＋レトロゾール 40nmol/L					
MCF7-CYP19	41.2	48.7	80.2	<0.001	<0.001

溶媒対照の細胞生存率を 100 としたときの細胞増殖抑制率（%）
*：対応のない両側 t 検定

b）抗エストロゲン薬併用時の DNA 合成阻害作用[29)]

ER 陽性乳癌細胞を用いて、抗エストロゲン薬（フルベストラント及びレトロゾール）の併用がパルボシクリブの DNA 合成阻害作用に与える影響について検討するため、EdU（5-エチニル-2'-デオキシウリジン）取り込み試験を実施した。パルボシクリブと抗エストロゲン薬の濃度は、細胞増殖阻害試験で得られた IC_{50} 値を用いた。その結果、いずれの細胞においても各薬物の単独処理と比較して、パルボシクリブ及び抗エストロゲン薬併用により、DNA 合成阻害率は上昇した。

パルボシクリブと抗エストロゲン薬を併用したときの DNA 合成阻害率（%）

細胞株	EdU*1 取り込み率（%）				p 値*2	
	溶媒対照	パルボシクリブ 100nmol/L	抗エストロゲン薬	併用	併用 vs パルボシクリブ	併用 vs 抗エストロゲン薬
フルベストラント 10nmol/L						
T47D	100±11.5	33.1±6.6	23.4±4.8	10.1±1.5	<0.001	<0.001
MCF7	100±11	54±10.8	38.5±9.4	20.6±5.4	<0.001	<0.01
レトロゾール 25nmol/L						
MCF7-CYP19	100±13	52.5±10.1	76.1±11.6	42.0±6.4	<0.01	<0.001

N=3、平均値±標準偏差
*1：5-エチニル-2'-デオキシウリジン、*2：対応のある両側 t 検定

②*in vivo*併用試験（マウス）

a）抗エストロゲン薬併用時の抗腫瘍効果[30)]

患者由来エストロゲン依存性乳癌（HBCx-34）を異種移植したマウスにパルボシクリブ 75 又は 125 mg/kg、レトロゾール 2 mg/kg を単独又は併用投与し、抗腫瘍効果を検討した。その結果、投与 42 日における腫瘍増殖抑制率は、パルボシクリブ 75、125 mg/kg、レトロゾール単独投与でそれぞれ 80%、95%、59%であり、パルボシクリブは腫瘍の増殖を用量依存的に抑制した。

パルボシクリブ単独投与と比べ、レトロゾール併用投与時の腫瘍増殖抑制率はパルボシクリブ 75 mg/kg で 17%、125 mg/kg で 11%増加した。レトロゾール併用投与時に、75 mg/kg では腫瘍増殖が停止し、125 mg/kg では腫瘍退縮がみられた。

HBCx-34 異種移植モデルにおけるパルボシクリブ及びレトロゾールの抗腫瘍活性

投与法	腫瘍体積（mm^3）		腫瘍増殖抑制率（%）
	投与 0 日	投与 42 日	
対照群（未投与）	177±15	539±74	該当せず
レトロゾール群	186±20	335±31	59**
パルボシクリブ 75 mg/kg 群	187±15	259±25	80**
パルボシクリブ 75 mg/kg＋レトロゾール群	183±14	193±13	97*
パルボシクリブ 125 mg/kg 群	187±19	206±16	95**
パルボシクリブ 125 mg/kg＋レトロゾール群	178±15	155±19	106*

n=12/群、平均値±標準誤差、

腫瘍増殖抑制率：100%で腫瘍増殖停止、100%超で腫瘍退縮

腫瘍増殖抑制率=100－（投与 42 日における投与群の平均腫瘍体積－投与 0 日における投与群の平均腫瘍体積）/（投与 42 日における対照群の平均腫瘍体積－投与 0 日における対照群の平均腫瘍体積）×100

共分散分析

**：p<0.001、vs 対照群

＊：p<0.05、vs パルボシクリブ 75 mg/kg 群又はパルボシクリブ 125 mg/kg 群

また、HBCx-34 異種移植したマウスにパルボシクリブ 125 mg/kg 及びレトロゾール 2 mg/kg を最長 20 日間、単独又は併用反復投与し、CDK4/CDK6 シグナル伝達及び ER シグナル伝達に関与する主要な標的分子の発現量を検討した。

その結果、13 日間反復投与後の Rb リン酸化（S807/S811 部位）は、レトロゾール群で 19%、パルボシクリブ群で 66%、併用群で 81%阻害され、S780 部位のリン酸化も同様に阻害された。E2F1 発現阻害率はパルボシクリブ群 59%、レトロゾール群 15%、併用群 81%であり、単独投与と比較して併用投与で有意に上昇した。CDK4/CDK6 の基質である FoxM1 の投与 13 日における発現阻害率はレトロゾール群 38%、パルボシクリブ群 56%、併用群 65%であり、投与 20 日においても同様に阻害された。c-Myc の投与 13 日における発現量の阻害率はわずかであり、レトロゾール群 10%、パルボシクリブ群 10%、併用群 18%であったが、投与 20 日では併用群で顕著な c-Myc 発現阻害率の上昇（56%）が認められた。

以上の結果は、併用投与による抗腫瘍活性の増強と一致していた。

b）抗エストロゲン薬併用時の血漿中薬物濃度[30)]

HBCx-34 異種移植マウスにパルボシクリブ 75 又は 125 mg/kg、レトロゾール 2 mg/kg を単独又は併用投与し、最終投与（投与 0、6、13 及び 20 日）から 6 時間後における血漿中濃度を検討した。その結果、パルボシクリブとレトロゾールの併用投与時における薬物濃度は、それぞれを単独投与したときの濃度と同程度であり、薬物間相互作用による各薬物の濃度変化はみられなかった。

レトロゾール及びパルボシクリブを
単独又は併用投与した HBCx-34 移植マウスにおける血漿中濃度（ng/mL）

血漿中濃度 投与法	血漿中パルボシクリブ濃度				血漿中レトロゾール濃度			
	0 日	6 日	13 日	20 日	0 日	6 日	13 日	20 日
パルボシクリブ 75 mg/kg	2910 ±420	3830 ±724	4430 ±289	3560 ±709	－	－	－	－
パルボシクリブ 125 mg/kg	4450 ±883	4530 ±796	4470 ±485	4790 ±684	－	－	－	－
レトロゾール	－	－	－	－	659 ±170	694 ±159	559 ±116	457 ±76.2
パルボシクリブ 75 mg/kg ＋レトロゾール	2660 ±807	4230 ±300	4180 ±510	3640 ±723	430 ±110	670 ±280	762 ±307	428 ±79.8
パルボシクリブ 125 mg/kg ＋レトロゾール	4000 ±686	4930 ±300	5370 ±971	5420 ±1030	984 ±527	707 ±79.5	708 ±151	461 ±107

n=3～4/群、平均値±標準偏差

（3）作用発現時間・持続時間

該当資料なし

VII. 薬物動態に関する項目

1. 血中濃度の推移

(1) 治療上有効な血中濃度

該当資料なし

(2) 臨床試験で確認された血中濃度

1) 単回投与（日本人データ）[31)]

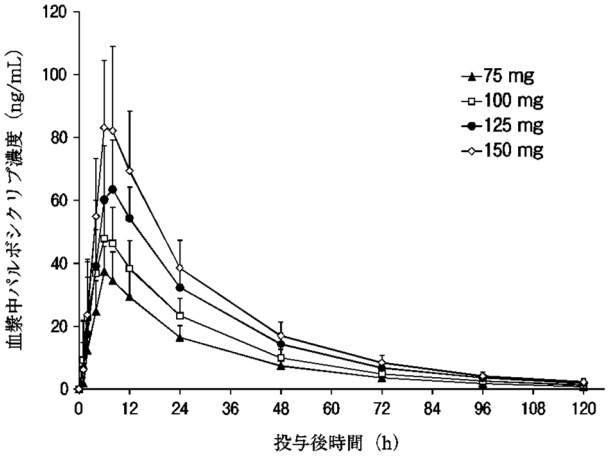
健康成人 14 例にパルボシクリブ（カプセル剤）75、100、125 及び 150 mg を食後に単回経口投与したとき、投与後 6 時間で C_{max} に達した。消失半減期は約 23 時間であり、C_{max} 及び AUC_{inf} は用量に比例して増加した。

日本人健康成人にパルボシクリブ（カプセル剤）を食後単回投与したときの薬物動態（PK）パラメータ

投与量 (mg)	N	C_{max} (ng/mL)	AUC_{inf} (ng・h/mL)	T_{max} (h)	$t_{1/2}$ (h)
75	11	37.34 (20)	1071 (24)	6.00 (6.00- 8.02)	23.4 (16.1)
100	11	51.79 (18)	1487 (21)	6.00 (2.00- 8.10)	23.5 (14.0)
125	11	65.16 (23)	2021 (20)	8.00 (4.02-12.0)	23.3 (13.2)
150	11	86.64 (26)	2497 (22)	6.05 (6.00-12.0)	23.4 (14.2)

N：4 用量すべて投与完了した例数、C_{max}：最高血漿中濃度、
AUC_{inf}：0 時間から無限大時間までの血漿中濃度－時間曲線下面積、T_{max}：最高血漿中濃度到達時間、
$t_{1/2}$：消失半減期
T_{max} は中央値（最小値-最大値）、それ以外は幾何平均値（幾何変動係数%）

日本人健康成人にパルボシクリブ（カプセル剤）を食後単回投与したときの血漿中パルボシクリブ濃度推移（平均値＋標準偏差）



注）本剤の承認された用法及び用量：
イブランスカプセル：成人には、1 日 1 回パルボシクリブ 125 mg を 3 週間連続で食後経口投与し、その後 1 週間休薬する。これを 1 サイクルとして投与を繰り返す。
イブランス錠：成人には、1 日 1 回パルボシクリブ 125 mg を 3 週間連続で経口投与し、その後 1 週間休薬する。これを 1 サイクルとして投与を繰り返す。

2）反復投与（日本人データ）[32)]

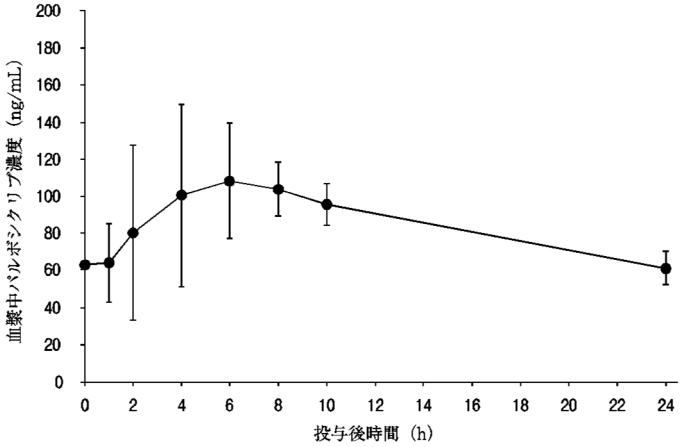
進行乳癌患者 6 例にパルボシクリブ（カプセル剤）125 mg を食後に反復投与したときのサイクル 1 第 15 日（定常状態時）の薬物動態（PK）パラメータを以下に示す。

日本人乳癌患者にパルボシクリブ（カプセル剤）125 mg を
食後反復投与したときの薬物動態（PK）パラメータ

投与量（mg）	N	C_{max}（ng/mL）	AUC_{24h}（ng・h/mL）	T_{max}（h）	C_{trough}（ng/mL）
125	6	124.7（26）	1979（16）	4.90（2.00-8.20）	59.75（38）

N：例数、C_{max}：最高血漿中濃度、AUC_{24h}：0 時間から 24 時間までの血漿中濃度－時間曲線下面積、
T_{max}：最高血漿中濃度到達時間、C_{trough}：トラフ血漿中濃度
C_{max}、C_{trough} 及び AUC_{24h} は幾何平均値（変動係数%）、T_{max} は中央値（最小値-最大値）

日本人乳癌患者にパルボシクリブ（カプセル剤）125 mg を
食後反復投与したときの血漿中パルボシクリブ濃度推移（平均値±標準偏差）



進行固形癌患者 6 例にパルボシクリブ（カプセル剤）125 mg を空腹時反復投与したときの累積係数は 1.9 であり、$t_{1/2}$ から予測される値と一致した。

3）生物学的同等性（外国人データ）[12)]

健康成人 44 例にパルボシクリブ錠剤又はカプセル剤 125 mg を中程度の脂肪食後に単回経口投与したとき、カプセル剤に対する本剤の AUC_{last} 及び C_{max} の幾何平均値の比［90%信頼区間］は、それぞれ 0.992［0.964, 1.02］及び 1.00［0.959, 1.05］であり、いずれも生物学的同等性の判定基準範囲内（0.8～1.25）であった。

パルボシクリブカプセル剤 125 mg と錠剤 125 mg を空腹時又は脂肪食摂取後に単回経口投与したときの薬物動態（PK）パラメータの投与間比較

PK パラメータ	調整済み幾何平均値		調整済み幾何平均値の比 [a]（試験投与／対照投与）	比の 90%信頼区間
	試験投与	対照投与		
空腹時に投与した錠剤（試験投与）対 中程度の脂肪食[b]摂取後に投与したカプセル剤（対照投与）				
AUC_{last}（ng･h/mL）	1365	1501	90.91	［88.32～93.58］
C_{max}（ng/mL）	46.11	50.62	91.09	［87.21～95.15］
中程度の脂肪食[b]摂取後に投与した錠剤（試験投与）対 中程度の脂肪食[b]摂取後に投与したカプセル剤（対照投与）				
AUC_{last}（ng･h/mL）	1489	1501	99.21	［96.36～102.14］
C_{max}（ng/mL）	50.73	50.62	100.22	［95.91～104.71］
高脂肪食[c]摂取後に投与した錠剤（試験投与）対 中程度の脂肪食[b]摂取後に投与したカプセル剤（対照投与）				
AUC_{last}（ng･h/mL）	1673	1501	111.45	［108.24～114.74］
C_{max}（ng/mL）	58.31	50.62	115.19	［110.25～120.36］

N=44（中程度及び高脂肪食摂取後に錠剤投与は N=43）

AUC_{last}：0 時間から無限大時間までの血漿中濃度－時間曲線下面積、C_{max}：最高血漿中濃度

a. 比（及び 90%信頼区間）はパーセンテージで表記した。

b. 総カロリー約 500～700kcal のうち脂質を約 35%の割合で含む。

c. 総カロリー約 800～1000kcal のうち脂質を約 50%の割合で含む。

(3) 中毒域

該当資料なし

(4) 食事・併用薬の影響

1) 食事の影響（外国人データ）

イブランスカプセル[11)]

パルボシクリブカプセル剤を健康成人に空腹時投与した場合、約 13%の健康被験者で曝露量が著しく低下した。食後投与により著しく低い曝露量を示す被験者において曝露量の増加が認められたが、他の被験者では臨床的に意味のある増加は認められなかった。

健康成人 28 例にパルボシクリブカプセル剤 125 mg を高脂肪食後に単回経口投与したときの AUC_{inf} 及び C_{max} は、空腹時と比較して、それぞれ 21%及び 38%増加した。

パルボシクリブカプセル剤 125 mg を空腹時又は脂肪食摂取後に単回経口投与したときの薬物動態（PK）パラメータの投与間比較

PK パラメータ	調整済み幾何平均値		調整済み幾何平均値の比[a]（脂肪食摂取後／空腹時）	比の 90%信頼区間
	脂肪食摂取後	空腹時		
高脂肪食摂取後との比較				
AUC_{inf} (ng·h/mL)	1627	1349	120.59	[112.61～129.14]
C_{max} (ng/mL)	52.99	38.46	137.78	[120.55～157.47]
低脂肪食摂取後との比較				
AUC_{inf} (ng·h/mL)	1509	1349	111.81	[104.29～119.87]
C_{max} (ng/mL)	48.87	38.46	127.08	[110.92～145.60]
中程度の脂肪食摂取後との比較				
AUC_{inf} (ng·h/mL)	1527	1349	113.13	[105.60～121.19]
C_{max} (ng/mL)	47.70	38.46	124.04	[108.43～141.88]

N=28（低脂肪食のみ N=27）

AUC_{inf}：0 時間から無限大時間までの血漿中濃度－時間曲線下面積、C_{max}：最高血漿中濃度

a．比（及び 90%信頼区間）はパーセンテージで表記した。

注）本剤の承認された用法及び用量：

イブランスカプセル：成人には、1 日 1 回パルボシクリブ 125 mg を 3 週間連続で食後経口投与し、その後 1 週間休薬する。これを 1 サイクルとして投与を繰り返す。

イブランス錠：成人には、1 日 1 回パルボシクリブ 125 mg を 3 週間連続で経口投与し、その後 1 週間休薬する。これを 1 サイクルとして投与を繰り返す。

イブランス錠[13)]

健康成人44例にパルボシクリブ錠剤125 mgを単回経口投与したとき、AUC_{last}及びC_{max}は、空腹時と比較して高脂肪食後にそれぞれ23%及び26%増加し、中程度の脂肪食後に単回経口投与したときのAUC_{last}及びC_{max}は、それぞれ9%及び10%増加した。

パルボシクリブ錠剤125 mgを空腹時又は脂肪食摂取後に単回経口投与したときの薬物動態（PK）パラメータの投与間比較

PKパラメータ	調整済み幾何平均値		調整済み幾何平均値の比[a]（試験投与／対照投与）	比の90%信頼区間
	試験投与	対照投与		
空腹時投与（試験投与）対 中程度の脂肪食[b]摂取後投与（対照投与）				
AUC_{last}（ng·h/mL）	1365	1489	91.64	[89.00～94.35]
C_{max}（ng/mL）	46.11	50.73	90.90	[87.00～94.98]
高脂肪食[c]摂取後投与（試験投与）対 中程度の脂肪食[b]摂取後投与（対照投与）				
AUC_{last}（ng·h/mL）	1673	1489	112.33	[109.08～115.68]
C_{max}（ng/mL）	58.31	50.73	114.95	[109.98～120.14]
高脂肪食[c]摂取後投与（試験投与）対 空腹時投与（対照投与）				
AUC_{last}（ng·h/mL）	1673	1365	122.59	[119.07～126.22]
C_{max}（ng/mL）	58.31	46.11	126.46	[121.03～132.13]

N=44

AUC_{last}：0時間から無限大時間までの血漿中濃度－時間曲線下面積、C_{max}：最高血漿中濃度

a. 比（及び90%信頼区間）はパーセンテージで表記した。

b. 総カロリー約500～700kcalのうち脂質を約35%の割合で含む。

c. 総カロリー約800～1000kcalのうち脂質を約50%の割合で含む。

2）併用薬の影響

①イトラコナゾールのパルボシクリブに対する影響

「Ⅷ-7（2）併用注意とその理由」の項参照

②リファンピシンのパルボシクリブに対する影響

「Ⅷ-7（2）併用注意とその理由」の項参照

③モダフィニルのパルボシクリブに対する影響（外国人データ）[33)]

健康成人14例にパルボシクリブ（カプセル剤）125 mgを食後に中程度のCYP3A誘導薬であるモダフィニル（400 mg 1日1回反復経口投与）と併用投与したとき、単剤投与時と比べ、パルボシクリブのAUC_{inf}及びC_{max}はそれぞれ32%及び11%減少した。

注）モダフィニルの承認された用法及び用量とは異なる。

④ラベプラゾールのパルボシクリブカプセル剤に対する影響（外国人データ）[34)]

a）健康成人 26 例にパルボシクリブカプセル剤 125 mg を空腹時にプロトンポンプ阻害剤であるラベプラゾール（40 mg 1 日 1 回反復経口投与）と併用投与したとき、単剤投与時と比べ、パルボシクリブの AUC_{inf} 及び C_{max} はそれぞれ 56%及び 75%減少した。

b）健康成人 14 例にパルボシクリブカプセル剤 125 mg を食後にプロトンポンプ阻害剤であるラベプラゾール（40 mg 1 日 1 回反復経口投与）と併用投与したとき、単剤投与時と比べ、パルボシクリブの AUC_{inf} 及び C_{max} はそれぞれ 13%及び 41%減少した。

制酸薬のパルボシクリブ錠剤に対する影響（外国人データ）[14)]

健康成人 12 例にパルボシクリブ錠剤 125 mg を空腹時にプロトンポンプ阻害剤であるラベプラゾール（40 mg 1 日 1 回反復経口投与）と併用投与したとき、単独投与時と比べ、パルボシクリブの AUC_{inf} は 6%増加し、C_{max} は 3%減少した。

注）ラベプラゾールの承認された用法及び用量とは異なる。

⑤パルボシクリブのミダゾラムに対する影響

「Ⅷ-7（2）併用注意とその理由」の項参照

⑥タモキシフェン（外国人データ）[35)]

健康成人 25 例にパルボシクリブ（カプセル剤）125 mg を空腹時にタモキシフェン（20 mg 1 日 1 回反復投与）と併用投与したとき、単剤投与時と比べ、パルボシクリブの AUC_{inf} 及び C_{max} はそれぞれ 13%及び 20%増加した。

⑦*in vitro* 試験[36)]

パルボシクリブは *in vitro* 試験において、消化管の P-gp 及び BCRP、並びに OCT1 に対し阻害作用を示した。

「Ⅶ-8. トランスポーターに関する情報」の項参照

注）本剤の承認された用法及び用量：

イブランスカプセル：成人には、1 日 1 回パルボシクリブ 125 mg を 3 週間連続で食後経口投与し、その後 1 週間休薬する。これを 1 サイクルとして投与を繰り返す。

イブランス錠：成人には、1 日 1 回パルボシクリブ 125 mg を 3 週間連続で経口投与し、その後 1 週間休薬する。これを 1 サイクルとして投与を繰り返す。

2. 薬物速度論的パラメータ

(1) 解析方法

ノンコンパートメント解析法によりパルボシクリブの薬物動態（PK）パラメータを算出した。

(2) 吸収速度定数

該当資料なし

＜参考＞

吸収速度定数（ka）:ポピュレーションPKモデル解析からの推定値=0.41/h（年齢61歳、体重73.7 kgの場合）

(3) 消失速度定数

該当資料なし

(4) クリアランス

（外国人データ）[19)]

エストロゲン受容体（ER）陽性ヒト上皮増殖因子受容体2型（HER2）陰性の手術不能又は再発閉経後乳癌患者12例にパルボシクリブ（カプセル剤）125 mgを定常状態まで反復経口投与したとき、血漿中パルボシクリブの見かけの経口クリアランス（CL/F）の幾何平均値（変動係数）は63.1 L/h（29%）であった。

(5) 分布容積

（外国人データ）[19)、37)]

健康成人14例にパルボシクリブ50 mgを空腹時単回静脈内投与*)したとき、血漿中パルボシクリブの分布容積（V_z/F）の幾何平均値（変動係数）は1008 L（29%）であった。

ER陽性かつHER2陰性の手術不能又は再発閉経後乳癌患者12例にパルボシクリブ（カプセル剤）125 mgを定常状態まで空腹時反復経口投与したとき、血漿中パルボシクリブの見かけの分布容積（V_z/F）の幾何平均値（変動係数）は2583 L（26%）であった。

*：静注液は本邦未承認の剤形

注）本剤の承認された用法及び用量：

イブランスカプセル：成人には、1日1回パルボシクリブ125 mgを3週間連続で食後経口投与し、その後1週間休薬する。これを1サイクルとして投与を繰り返す。

イブランス錠：成人には、1日1回パルボシクリブ125 mgを3週間連続で経口投与し、その後1週間休薬する。これを1サイクルとして投与を繰り返す。

3. 母集団（ポピュレーション）解析

(1) 解析方法

該当資料なし

(2) パラメータ変動要因

（外国人データ）

臨床試験 3 試験［A5481001 試験、A5481002 試験及び A5481003（PALOMA-1）試験］の進行癌患者 183 例から得られた PK 実測値を用いて、一次吸収過程を含む 2-コンパートメントモデルを用い、パルボシクリブの母集団薬物動態解析を実施した。

男性癌患者 50 例及び女性癌患者 133 例、年齢 22 歳～89 歳、体重 37.9～123 kg の母集団薬物動態解析（計 183 例）の結果、性別の違いによるパルボシクリブの曝露量への影響を及ぼすことは認められず、また年齢及び体重がパルボシクリブの曝露量に臨床的に重要な影響を及ぼさないことが示唆された。

4. 吸収

（外国人データ）[38)]

健康成人男性 14 例にパルボシクリブ（カプセル剤）125 mg を空腹時単回経口投与及びパルボシクリブ 50 mg を単回静脈内投与*) したときの、経口投与時の絶対的バイオアベイラビリティの推定値は 45.7%［90%信頼区間：39.3%～53.2%］であった。

*：静注液は本邦未承認の剤形

（外国人データを含む）[31)、39)]

健康成人 14 例にパルボシクリブ（カプセル剤）75、100、125 及び 150 mg を食後に単回経口投与したとき、T_{max} の中央値は約 6 時間であり、パルボシクリブの吸収は比較的緩徐であった。

また、健康成人男性 6 例に約 100 μCi の[^{14}C]パルボシクリブを含有するパルボシクリブ 125 mg を空腹時単回経口投与したとき、未変化体及び代謝物が尿中並びに糞中回収から投与量の 85%超回収されたことからも、経口吸収されることが示された。

注）本剤の承認された用法及び用量：

イブランスカプセル：成人には、1 日 1 回パルボシクリブ 125 mg を 3 週間連続で食後経口投与し、その後 1 週間休薬する。これを 1 サイクルとして投与を繰り返す。

イブランス錠：成人には、1 日 1 回パルボシクリブ 125 mg を 3 週間連続で経口投与し、その後 1 週間休薬する。これを 1 サイクルとして投与を繰り返す。

5. 分布

(1) 血液－脳関門通過性

該当資料なし

＜参考：ラット＞[40)]

雄 Long-Evans ラット（各時点 n=1）に[^{14}C]パルボシクリブ（20 mg/kg、306 μCi/kg）を単回経口投与し、投与後 2.5 時間～168 時間における組織及び体液への[^{14}C]パルボシクリブ由来放射能の分布を検討した結果、血液脳関門外にある髄膜、下垂体、脈絡叢及び脳脊髄液における放射能濃度の C_{max} はそれぞれ 11、20、3.0 及び 2.4 μg eq/g であった。その他の中枢神経系組織の放射能濃度は血中濃度よりも低く、大脳及び小脳における放射能濃度の C_{max} は血中の約 10%であった。

(2) 血液－胎盤関門通過性

該当資料なし

＜参考：ラット、ウサギ＞

「Ⅸ-2（5）生殖発生毒性試験」の項参照

(3) 乳汁への移行性

乳汁への移行は検討しておらず、ヒト乳汁中への移行は不明である。

(4) 髄液への移行性

該当資料なし

＜参考：ラット＞

「Ⅶ-5（1）血液－脳関門通過性」の項参照

(5) その他の組織への移行性

該当資料なし

＜参考：ラット＞[40)]

雄 Long-Evans ラット（各時点 n=1）に[^{14}C]パルボシクリブ（20 mg/kg、306 μCi/kg）を単回経口投与し、投与後 2.5 時間～168 時間における組織及び体液への[^{14}C]パルボシクリブ由来放射能の分布を検討した結果、ブドウ膜、髄膜、胆汁、ハーダー腺、包皮腺、肝臓、涙腺、肺、脾臓及び甲状腺では一貫して血中濃度よりも特に高い放射能濃度を示した。[^{14}C]パルボシクリブ由来の放射能濃度はブドウ膜で最も高く、見かけの $t_{1/2}$ は 97 時間であった。また、胆汁中の放射能濃度が高かったことから、胆汁が主要排泄経路であることが示された。投与後 168 時間の放射能濃度は、髄膜、包皮腺、ブドウ膜及び硝子体で C_{max} の 18%～47%、その他の組織で 10%未満まで低下した。

(6) 血漿蛋白結合率

(*in vitro*) [37]

パルボシクリブ 500～5000 ng/mL の濃度範囲で平衡透析法を用いて検討した結果、ヒト血漿中における蛋白結合率（平均値）は 85.3%であり、蛋白結合率は 500～5000 ng/mL の範囲では薬物濃度に依存しなかった。

6. 代謝

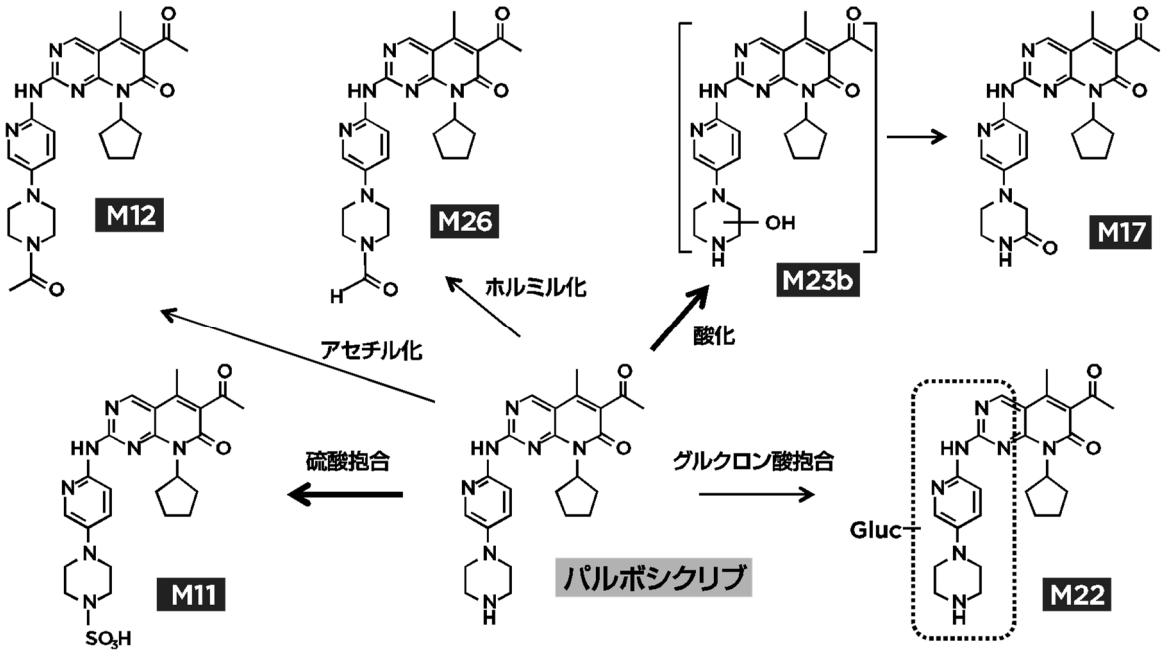
(1) 代謝部位及び代謝経路

パルボシクリブはヒトにおいて主に肝代謝を受ける。

主要代謝経路：酸化及び硫酸抱合

副次代謝経路：グルクロン酸抱合及びアシル化

健康被験者に[^{14}C]パルボシクリブを含有するパルボシクリブ 125 mg を
単回経口投与したときのパルボシクリブの血漿中主要代謝物を示した推定代謝経路 [41]



(2) 代謝に関与する酵素（CYP 等）の分子種、寄与率

(*in vitro*) [41]

パルボシクリブは主に CYP3A 及び硫酸転移酵素（SULT）2A1 によって代謝される。

(3) 初回通過効果の有無及びその割合

該当資料なし

(4) 代謝物の活性の有無及び活性比、存在比率

1) 代謝物の活性

（外国人データ）[41]

健康成人6例に[^{14}C]パルボシクリブを含有するパルボシクリブ125 mgを空腹時単回経口投与したとき、パルボシクリブは血漿中に主に未変化体として存在し、血漿中総放射能に対する割合は23.3%であった。最も多い血漿中代謝物はパルボシクリブのグルクロン酸抱合体（M22）*であり、血漿中放射能の14.8%であった。

*：M22の薬理活性については評価していない。

2) 代謝物の比率（*in vitro*）

「Ⅶ-6（4）1）代謝物の活性」の項参照。

(5) 活性代謝物の速度論的パラメータ

該当しない

7. 排泄

(1) 排泄部位及び経路

（外国人データ）[39]

主な排泄経路は糞中であり、副次的な排泄経路として尿中が確認された。

(2) 排泄率

（外国人データ）[39]

健康成人6例に[^{14}C]パルボシクリブを含有するパルボシクリブ125 mgを空腹時単回経口投与したとき、投与後15日までに投与放射能の91.6%が回収され、投与放射能の74.1%が糞中に、17.5%が尿中に排泄された。未変化体の糞中及び尿中への排泄率は投与量のそれぞれ2.3%及び6.9%であり、パルボシクリブは主に代謝物として排泄された。

(3) 排泄速度

該当資料なし

注）本剤の承認された用法及び用量：

イブランスカプセル：成人には、1日1回パルボシクリブ125 mgを3週間連続で食後経口投与し、その後1週間休薬する。これを1サイクルとして投与を繰り返す。

イブランス錠：成人には、1日1回パルボシクリブ125 mgを3週間連続で経口投与し、その後1週間休薬する。これを1サイクルとして投与を繰り返す。

8. トランスポーターに関する情報

(1) 消化管排出トランスポーター阻害作用（*in vitro*）[36)]

P-gp 又は BCRP を発現させた MDCK 細胞を用いて、P-gp 及び BCRP に対するパルボシクリブの阻害能を 0.032～100μmol/L の範囲で検討した結果、パルボシクリブの P-gp に対する IC_{50} 値は 32μmol/L 超、BCRP に対する IC_{50} 値は 31.6μmol/L 超であり、P-gp 及び BCRP に対する K_i は 16μmol/L 超と推定された。

IC_{50} 値及び臨床用量（125 mg 1 日 1 回投与）におけるパルボシクリブの C_{max}（総濃度として 0.41μmol/L、非結合型として 0.060μmol/L）に基づき、パルボシクリブが P-gp 又は BCRP を消化管以外で阻害する可能性は、総濃度又は非結合型濃度のいずれを用いた場合にも低いことが示された。一方、消化管においては、臨床用量（125 mg 1 日 1 回投与）で経口投与したときのパルボシクリブ濃度は 0.5 mg/mL（1117μmol/L）と見積もられ、IC_{50} 値に基づきパルボシクリブは消化管において P-gp 及び BCRP を阻害する可能性が示唆された。

(2) 肝排出トランスポーター阻害作用（*in vitro*）[36)]

胆汁酸塩排出ポンプ（BSEP）を過剰発現する昆虫卵巣細胞由来の膜小胞を用いて、BSEP に対するパルボシクリブの阻害能を 0.03～31.6μmol/L の範囲で検討した結果、パルボシクリブは BSEP を介した輸送を阻害しなかった。

(3) 肝取り込みトランスポーター阻害作用（*in vitro*）[36)]

有機アニオン輸送ポリペプチド（OATP）1B1 及び OATP1B3 を発現させた HEK293 細胞を用いて、OATP1B1 及び OATP1B3 に対するパルボシクリブの阻害能を 0.0316～31.6μmol/L の範囲で検討した結果、パルボシクリブは OATP1B1 及び OATP1B3 を介した輸送をほとんど阻害しなかった。一方、OCT1 を発現させた HEK293 細胞を用いて、OCT1 に対するパルボシクリブ 0.006～100μmol/L の阻害能を検討した結果、パルボシクリブは OCT1 を介したメトホルミンの輸送を IC_{50} 値 0.72μmol/L で阻害したことから、臨床用量でパルボシクリブが OCT1 を阻害する可能性が示唆された。

(4) 腎トランスポーター阻害作用（*in vitro*）[36)]

有機アニオントランスポーター（OAT）1、OAT3 及び OCT2 を発現させた HEK293 細胞を用いて、OAT1、OAT3 及び OCT2 に対するパルボシクリブの阻害能を 0.024～100μmol/L の範囲で検討した。その結果、パルボシクリブは OAT1 及び OAT3 を介した輸送を阻害せず、OCT2 を介したメトホルミンの輸送を阻害した（IC_{50} 値：3.94μmol/L）が、臨床における非結合型 C_{max} 0.060μmol/L に基づくと非結合型 C_{max}/K_i 値は 0.25 未満であることから、臨床用量でパルボシクリブが OAT1、OAT3 及び OCT2 を阻害する可能性は低いことが示唆された。

9. 透析等による除去率

該当資料なし

10. 特定の背景を有する患者

(1) 肝機能障害患者

（外国人データ）[42)]

正常肝機能の被験者並びに軽度、中等度及び重度の肝機能障害を有する被験者 28 例に、パルボシクリブ（カプセル剤）75 mg を単回投与したときのパルボシクリブの非結合型濃度から求めた AUC_{inf} は、正常肝機能の被験者と比較して、軽度の肝機能障害を有する被験者（Child-Pugh 分類 A）では 17%減少し、中等度（Child-Pugh 分類 B）及び重度（Child-Pugh 分類 C）の肝機能障害を有する被験者ではそれぞれ 34%及び 77%増加した。また、パルボシクリブの非結合型濃度から求めた C_{max} は、正常肝機能の被験者と比較して、軽度、中等度及び重度の肝機能障害を有する被験者では、それぞれ 7%、38%及び 72%増加した。

Child-Pugh 分類 [43)]

スコア	1 点	2 点	3 点
肝性脳症	ない	軽度	時々昏睡
腹水	ない	少量	中等度
血清ビリルビン値、mg/dL	<2.0	2.0～3.0	>3.0
血清アルブミン値、g/dL	>3.5	2.8～3.5	<2.8
プロトロンビン活性値、%	> 70	40～70	< 40

上記 5 項目のスコアを合計して判定する。

ClassA（軽度）：5～6 点、ClassB（中等度）：7～9 点、ClassC（重度）：10～15 点

肝機能障害を有する被験者にパルボシクリブ（カプセル剤）75 mg を単回投与したときの薬物動態（PK）パラメータ

肝機能	N	C_{max}* (ng/mL)	AUC_{inf}* (ng・h/mL)	T_{max} (h)	$t_{1/2}$ (h)
正常	7	47.7 (20)	1719 (24)	8.0 (6.0-12.0)	25.8±4.2
軽度 (Child-Pugh 分類 A)	7	45.3 (37)	1265 (31)	6.0 (6.0- 6.0)	27.2±5.5
中等度 (Child-Pugh 分類 B)	7	56.2 (28)	1982 (22)	6.0 (2.0- 6.0)	35.0±4.6
重度 (Child-Pugh 分類 C)	7	62.0 (48)	2297 (29)	6.0 (2.0- 8.0)	33.8±5.4

N：例数、C_{max}：最高血漿中濃度、AUC_{inf}：0 時間から無限大時間までの血漿中濃度－時間曲線下面積、T_{max}：最高血漿中濃度到達時間、$t_{1/2}$：消失半減期

T_{max} は中央値（最小値-最大値）、$t_{1/2}$ は算術平均値±標準偏差、それ以外は幾何平均値（変動係数%）

＊：C_{max} 及び AUC_{inf} は 125 mg 投与に用量補正した。

注）本剤の承認された用法及び用量：

イブランスカプセル：成人には、1 日 1 回パルボシクリブ 125 mg を 3 週間連続で食後経口投与し、その後 1 週間休薬する。これを 1 サイクルとして投与を繰り返す。

イブランス錠：成人には、1 日 1 回パルボシクリブ 125 mg を 3 週間連続で経口投与し、その後 1 週間休薬する。これを 1 サイクルとして投与を繰り返す。

注）特定の背景を有する患者に関する注意

9.3.1 重度の肝機能障害のある患者

減量を考慮するとともに、患者の状態をより慎重に観察し、有害事象の発現に十分注意すること。本剤の血中濃度が上昇し、副作用が強くあらわれるおそれがある。

(2) 腎機能障害患者

（外国人データ）[44)]

正常腎機能の被験者並びに軽度、中等度及び重度の腎機能障害を有する被験者 31 例に、パルボシクリブ（カプセル剤）125 mg を単回投与したときのパルボシクリブの AUC_{inf} は、正常腎機能（クレアチニンクリアランス≧90 mL/min）の被験者と比較して、軽度（60 mL/min≦クレアチニンクリアランス<90 mL/min）、中等度（30 mL/min≦クレアチニンクリアランス<60mL/min）及び重度（クレアチニンクリアランス<30 mL/min）の腎機能障害を有する被験者でそれぞれ、39%、42%及び 31%増加した。本薬の C_{max} は、正常腎機能の被験者と比較して、軽度、中等度及び重度の腎機能障害を有する被験者でそれぞれ 17%、12%及び 15%増加した。なお、血液透析が必要な患者を対象とした試験は実施されていない。

腎機能障害を有する被験者にパルボシクリブ（カプセル剤）125mg を単回投与したときの薬物動態（PK）パラメータ

腎機能 クレアチニン クリアランス（mL/min）	n	C_{max} (ng/mL)	AUC_{inf} (ng・h/mL)	T_{max} (h)	$t_{1/2}$ (h)
正常　(90 以上)	8	50.7 (26)	1744 (27)	8.0 (6.0-12.0)	26.4±4.3
軽度　(60 以上 90 未満)	9	59.6 (35)	2425 (18)	7.0 (4.0-12.0)	32.7±5.2
中等度 (30 以上 60 未満)	7	56.9 (34)	2485 (32)	8.0 (4.0- 8.0)	38.5±7.9
重度　(30 未満)	6	58.5 (22)	2284 (52)	8.0 (6.0-12.0)	35.8±9.9

n：例数、C_{max}：最高血漿中濃度、AUC_{inf}：0 時間から無限大時間までの血漿中濃度－時間曲線下面積、T_{max}：最高血漿中濃度到達時間、$t_{1/2}$：消失半減期

T_{max} は中央値（最小値-最大値）、$t_{1/2}$ は算術平均値±標準偏差、それ以外は幾何平均値（変動係数%）

注）本剤の承認された用法及び用量：

イブランスカプセル：成人には、1 日 1 回パルボシクリブ 125 mg を 3 週間連続で食後経口投与し、その後 1 週間休薬する。これを 1 サイクルとして投与を繰り返す。

イブランス錠：成人には、1 日 1 回パルボシクリブ 125 mg を 3 週間連続で経口投与し、その後 1 週間休薬する。これを 1 サイクルとして投与を繰り返す。

11. その他

設定されていない

VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

1. 警告内容とその理由

1. 警告

1.1 本剤は、緊急時に十分対応できる医療施設において、がん化学療法に十分な知識・経験を持つ医師のもとで、本剤の投与が適切と判断される症例についてのみ投与すること。また、治療開始に先立ち、患者又はその家族に有効性及び危険性を十分説明し、同意を得てから投与すること。

1.2 間質性肺疾患があらわれ、死亡に至った症例も報告されているので、初期症状（呼吸困難、咳嗽、発熱等）の確認及び胸部X線検査の実施等、患者の状態を十分に観察すること。異常が認められた場合には、本剤の投与を中止し、必要に応じて、胸部CT、血清マーカー等の検査を実施するとともに、適切な処置を行うこと。[8.2、9.1.1、11.1.2参照]

＜解説＞

1.1 がん治療に使用される薬剤を投与する際の全般的注意事項として記載した。
他のがん化学療法剤と同様に、本剤についてもがん化学療法に十分な知識・経験を持つ医師のもとで、本療法が適切と判断される症例にのみ使用されるために、また、患者又はその家族に本剤の有効性及び危険性について十分説明され、同意が得られた後に本剤の投与が開始されるよう設定した。

1.2 2019年2月、「間質性肺疾患」を「重要な基本的注意」及び「重大な副作用」の項に追記し、注意喚起してきたが、本剤と同様にCDK4/6阻害作用を有するアベマシクリブにおける間質性肺疾患に関する安全性速報発出並びに添付文書改訂措置を受け、本剤における間質性肺疾患に関する更なる注意喚起の必要性が検討された。その結果、2019年2月の間質性肺疾患に係る注意喚起の追記以降も、間質性肺疾患関連症例が複数例報告されており、本剤との因果関係が否定できない間質性肺疾患による死亡が1例認められたことから、本剤においても、アベマシクリブと同等の注意喚起となるよう、「警告」及び「慎重投与」の項等において間質性肺疾患に関する注意喚起を行うことが適切と判断され、使用上の注意の改訂に関する通知が発出された。＜厚生労働省医薬・生活衛生局医薬安全対策課長通知2019年7月＞

なお、2017年12月の発売から2019年6月までに本邦において3例の死亡例を含む30例の間質性肺疾患関連症例が認められている。

本剤の使用にあたっては、以下の事項に十分に留意すること。

・本剤の投与にあたっては、間質性肺疾患の初期症状（呼吸困難、咳嗽、発熱等）を確認し、胸部X線検査の実施等、患者の状態を十分に観察すること。
・異常が認められた場合には、本剤の投与を中止し、必要に応じて、胸部CT、血清マーカー等の検査を実施するとともに、適切な処置を行うこと。
・患者又は家族に対して、間質性肺疾患の初期症状（呼吸困難、咳嗽、発熱等）が発現した場合には、速やかに医師・薬剤師に連絡するよう指導すること。

（「Ⅷ-5. 重要な基本的注意とその理由」、「Ⅷ-6（1）合併症・既往歴等のある患者」及び「Ⅷ-8（1）重大な副作用と初期症状」の項参照）

2. 禁忌内容とその理由

2. 禁忌（次の患者には投与しないこと）
2.1 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者
2.2 妊婦又は妊娠している可能性のある女性［9.5 参照］

＜解説＞

2.1 本剤の成分に対して過敏症の既往歴がある患者に対しては、アレルギー反応及びアナフィラキシー反応を含む潜在的なリスクをもたらす可能性があるため、薬物療法の一般原則として設定した。

2.2 妊娠ウサギの器官形成期に本剤を投与したところ、胚・胎児発生毒性が認められた。
妊婦又は妊娠している可能性のある女性に対するリスクを考慮し、禁忌に設定した。

（「Ⅷ-6（4）生殖能を有する者、（5）妊婦、（6）授乳婦」及び「Ⅸ-2（5）生殖発生毒性試験」の項参照）

3. 効能又は効果に関連する注意とその理由

「Ⅴ-2 効能又は効果に関連する注意」を参照すること。

4. 用法及び用量に関連する注意とその理由

「Ⅴ-4 用法又は用量に関連する注意」を参照すること。

5. 重要な基本的注意とその理由

8. 重要な基本的注意
8.1 骨髄抑制があらわれることがあるので、本剤の投与開始前及び投与中は定期的に血液検査を行い、患者の状態を十分に観察すること。［11.1.1 参照］
8.2 間質性肺疾患があらわれることがあるので、本剤の投与にあたっては、初期症状（呼吸困難、咳嗽、発熱等）の確認及び胸部X線検査の実施等、患者の状態を十分に観察すること。また、患者に副作用について説明するとともに、間質性肺疾患の初期症状が発現した場合には、速やかに医療機関を受診するよう説明すること。［1.2、9.1.1、11.1.2 参照］

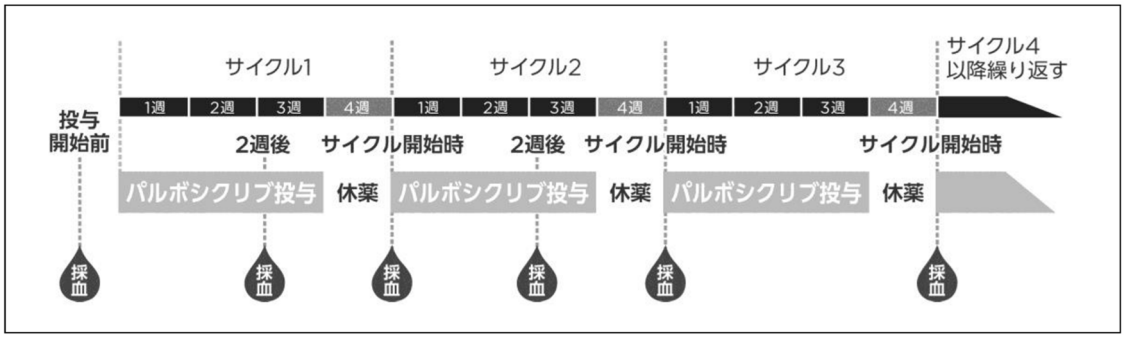
＜解説＞

8.1 2つの国際共同第Ⅲ相試験［A5481008（PALOMA-2）試験[1)、2)]、A5481023（PALOMA-3）試験[3)～5)]］及び国内第Ⅰ/Ⅱ相試験（A5481010試験）[6)、9)]並びに外国第Ⅱ相試験［A5481003（PALOMA-1）試験］[20)、7)]の成績に基づき記載した。

国際共同第Ⅲ相試験［A5481008（PALOMA-2）試験、A5481023（PALOMA-3）試験］における好中球減少の初回発現までの期間（中央値）は、いずれの試験も15日であった。本剤の投与開始前に加え、各サイクル開始時、最初の2サイクルの15日目など、定期的に血液検査を行い、患者の状態を十分に観察すること。また、異常が認められた場合には、減量、休薬するなど、適切な処置を行うこと。

（「Ⅴ-4. 用法及び用量に関連する注意」、「Ⅴ-5（3）用量反応探索試験」、「Ⅴ-5（4）1）有効性検証試験」及び「Ⅷ-8（1）重大な副作用と初期症状」の項参照）

＜参考＞血液検査スケジュール



8.2 国内報告症例の集積状況に基づき、「重要な基本的注意」及び「重大な副作用」の項に「間質性肺疾患」を追記し、注意喚起を行うこととした。＜厚生労働省医薬・生活衛生局医薬安全対策課長通知による改訂2019年2月＞

2019年2月の間質性肺疾患に係る注意喚起の追記以降も、間質性肺疾患関連症例が複数例報告されており、本剤との因果関係が否定できない間質性肺疾患による死亡が1例認められたことから、本剤においても、アベマシクリブと同等の注意喚起となるよう、「警告」及び「慎重投与」の項等において間質性肺疾患に関する注意喚起を行うことが適切と判断された。＜厚生労働省医薬・生活衛生局医薬安全対策課長通知による改訂2019年7月＞

本剤の使用にあたっては、以下の事項に十分に留意すること。

・本剤の投与にあたっては、間質性肺疾患の初期症状（呼吸困難、咳嗽、発熱等）を確認し、胸部X線検査の実施等、患者の状態を十分に観察すること。
・異常が認められた場合には、本剤の投与を中止し、必要に応じて、胸部CT、血清マーカー等の検査を実施するとともに、適切な処置を行うこと。
・患者又は家族に対して、間質性肺疾患の初期症状（呼吸困難、咳嗽、発熱等）が発現した場合には、速やかに医師・薬剤師に連絡するよう指導すること。

（「Ⅷ-1. 警告内容とその理由」及び「Ⅷ-8（1）重大な副作用と初期症状」の項参照）

6. 特定の背景を有する患者に関する注意

(1) 合併症・既往歴等のある患者

9.1 合併症・既往歴等のある患者

9.1.1 間質性肺疾患のある患者又はその既往歴のある患者

間質性肺疾患が増悪するおそれがある。[1.2、8.2、11.1.2 参照]

＜解説＞

「Ⅷ-1. 警告内容とその理由」、「Ⅷ-5. 重要な基本的注意とその理由」及び「Ⅷ-8 (1) 重大な副作用と初期症状」の項参照

(2) 腎機能障害患者

設定されていない

(3) 肝機能障害患者

9.3 肝機能障害患者

9.3.1 重度の肝機能障害のある患者

減量を考慮するとともに、患者の状態をより慎重に観察し、有害事象の発現に十分注意すること。本剤の血中濃度が上昇し、副作用が強くあらわれるおそれがある。[16.6.1 参照]

＜解説＞

肝機能障害を有する被験者を対象とした外国第Ⅰ相試験 (A5481013 試験)[42] の結果に基づき設定した。A5481013 試験で検討した正常肝機能の被験者の血漿中非結合型分率 (f_u) の平均値は 0.1910、軽度、中等度及び重度肝機能障害を有する被験者ではそれぞれ 0.2157、0.2236 及び 0.2546 であり、パルボシクリブの f_u の平均値は、肝機能が悪化するに伴い上昇する傾向がみられた。軽度の肝機能障害 (Child-Pugh 分類 A) 及び中等度の肝機能障害 (Child-Pugh 分類 B) を有する被験者における本剤の非結合型濃度から求めた AUC_{inf} 及び C_{max} は、肝機能が正常な被験者と比較して大きな違いは認められなかった。一方、重度の肝機能障害 (Child-Pugh 分類 C) を有する被験者におけるパルボシクリブの非結合型濃度から求めた AUC_{inf} 及び C_{max} は、肝機能が正常な被験者と比較して、それぞれ 77%及び 72%増加した。これらの結果から、重度の肝機能障害を有する患者では、減量を考慮するとともに、患者の状態をより慎重に観察し、有害事象の発現に十分注意するよう注意喚起した。

重度の肝機能障害を有する患者では本剤の血中濃度が上昇するおそれがある。そのため、重度の肝機能障害を有する患者に対する本剤の投与は慎重に行うよう注意喚起した。

(「Ⅶ-10 (1) 肝機能障害患者」の項参照)

(4) 生殖能を有する者

9.4 生殖能を有する者

9.4.1 妊娠可能な女性に対しては、本剤の投与期間中及び治療終了から一定期間は適切な避妊を行うよう指導すること。[9.5 参照]

9.4.2 パートナーが妊娠する可能性のある男性患者に対しては、本剤の投与期間中及び治療終了から一定期間は適切な避妊を行うよう指導すること。動物実験（ラット及びイヌ）において精巣毒性、遺伝毒性試験において染色体異常誘発性が認められている。[15.2.1、15.2.2 参照]

＜解説＞

9.4.1 未受精の卵母細胞が壊される場合には、異数性誘発に対する感受性がある期間は排卵前後から排卵後約 24 時間とされている。また、（分子レベルでは）卵母細胞の成熟の感受期は減数分裂Ⅰと減数分裂Ⅱの間の移行期であり、約 14 日間に相当する。したがって、薬物が体内から消失する期間（半減期の 5 倍すなわち 7 日）と卵母細胞発達に対する感受期を考慮して、妊娠可能な女性に対しては、本剤の投与期間中及び治療終了から少なくとも 21 日間は適切な避妊を行うよう指導すること。

9.4.2 ラット及びイヌに本剤を 3 週間以上反復投与したとき、雄性生殖器（精巣、精巣上体、前立腺及び精嚢）への影響が認められた[45]（「Ⅷ-12（2）非臨床試験に基づく情報」の項 15.2.1 参照）。また、本剤の遺伝毒性について動原体分析を用いた *in vitro* 小核試験で検討した結果、本剤が異数性誘発作用を介して小核を誘発することが示唆された[46]（「Ⅷ-12（2）非臨床試験に基づく情報」の項 15.2.2 参照）。傷害された精原細胞が完全に成熟するまでの期間（90 日）と薬物が体内から消失する期間（半減期の 5 倍すなわち 7 日）に基づいて、パートナーが妊娠する可能性のある男性患者に対しては、本剤の投与期間中及び治療終了から少なくとも 97 日間は適切な避妊を行うよう指導すること。

（「Ⅸ-2（3）遺伝毒性試験」及び「Ⅸ-2（5）生殖発生毒性試験」の項参照）

(5) 妊婦

9.5 妊婦

妊婦又は妊娠している可能性のある女性には投与しないこと。動物実験（ウサギ）において催奇形性（短指）等が認められている[47]。[2.2、9.4.1 参照]

＜解説＞

妊婦を対象とした本剤の臨床試験は実施していないが、妊娠ウサギを用いた試験において、本剤の 20 mg/kg/日（AUC に基づく用量比較で臨床曝露量の 3 倍）反復投与（妊娠 7 日から妊娠 19 日まで 1 日 1 回強制経口投与）で、母動物の体重増加抑制及び摂餌量の減少並びに低頻度の胎児前肢指骨の短縮等が認められた[47]。妊婦又は妊娠している可能性のある女性には投与しないこと。

(6) 授乳婦

9.6 授乳婦

授乳しないことが望ましい。本剤のヒト乳汁中への移行については不明であるが、本剤はBCRPの基質であるため、乳汁移行の可能性がある。

＜解説＞

ヒト又は動物を対象として、本剤の母乳産生への影響、乳汁中への移行、授乳中の乳児への影響を検討した試験は実施していない。本剤の母乳への移行は不明であるため、授乳中の女性には、授乳を中止するよう指導すること。

(7) 小児等

9.7 小児等

小児等を対象とした臨床試験は実施していない。

＜解説＞

国内外で18歳以下の患者を対象とした臨床試験は実施していない。

そのため、低出生体重児、新生児、乳児、幼児又は小児に対する安全性は確立していない。

(8) 高齢者

9.8 高齢者

一般に生理機能が低下していることが多い。

＜解説＞

「医療用医薬品の使用上の注意記載要領について」（平成9年4月25日、薬発第607号）に基づき設定した。

7. 相互作用

10. 相互作用

本剤は、*in vitro* 試験より、主にCYP3A及び硫酸転移酵素（SULT）2A1によって代謝され、CYP3Aに対して時間依存的な阻害作用を示す。また、*in vivo* 試験より、本剤はCYP3Aに対して弱い阻害作用を示す。［16.4、16.7.3参照］

(1) 併用禁忌とその理由

設定されていない

(2) 併用注意とその理由

10.2 併用注意（併用に注意すること）

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
CYP3A阻害剤 コビシスタット、エルビテグラビル、インジナビル、イトラコナゾール、リトナビル、テラプレビル、ボリコナゾール、クラリスロマイシン、グレープフルーツジュース、ネルフィナビル、サキナビル等 ［16.7.1参照］	本剤の血中濃度が上昇し、副作用の発現頻度及び重症度が増加するおそれがあるので、CYP3A阻害作用のない薬剤への代替を考慮すること。	これらの薬剤等がCYP3Aの代謝活性を阻害するため、本剤の血中濃度が上昇する可能性がある。
強いCYP3A誘導剤 フェニトイン、カルバマゼピン、リファンピシン、リファブチン、フェノバルビタール、セイヨウオトギリソウ含有食品等 ［16.7.2参照］	本剤の血中濃度が低下し、本剤の有効性が減弱するおそれがあるので、CYP3A誘導作用のない又は弱い薬剤への代替を考慮すること。	これらの薬剤等がCYP3Aの代謝活性を誘導するため、本剤の血中濃度が低下する可能性がある。
CYP3Aの基質となる薬剤 ミダゾラム、フェンタニル等 ［16.7.3参照］	CYP3Aにより代謝される薬剤と併用する場合は、これらの薬剤の血中濃度が上昇する可能性がある。	本剤のCYP3A阻害作用により、これらの薬剤の代謝が阻害される。

＜解説＞

パルボシクリブは、主にCYP3A及びSULT2A1によって代謝されるため、CYP3A阻害剤又は強いCYP3A誘導剤との併用により、パルボシクリブの血中濃度がそれぞれ上昇又は低下することが報告されている。*in vitro* 試験において、パルボシクリブはヒト肝ミクロソーム中のCYP3Aに対して時間依存的阻害作用を示し、また、*in vivo* 試験では、ミダゾラムとの併用試験結果によりパルボシクリブは弱いCYP3A阻害剤であることが確認されている。

<u>CYP3A阻害剤との併用</u>

イトラコナゾールとの併用（外国人データ）[48)]

健康成人12例にパルボシクリブ（カプセル剤）125 mgを食後に、CYP3A阻害剤であるイトラコナゾール（200 mg 1日1回反復経口投与）と併用投与したとき、単剤投与時と比べ、パルボシクリブのAUC_{inf}及びC_{max}はそれぞれ87%及び34%増加した。

パルボシクリブ（カプセル剤）単回及びイトラコナゾール反復経口投与を併用したときのパルボシクリブの薬物動態（PK）パラメータ

PK パラメータ	パルボシクリブ 125 mg 単剤投与 (n=12)	パルボシクリブ 125 mg ＋イトラコナゾール 200 mg (n=12)
AUC_{inf}（ng・h/mL）	1864	3482
調整済み幾何平均値の比（%）	187［173-202］	
C_{max}（ng/mL）	59.6	80.0
調整済み幾何平均値の比（%）	134［126-143］	

調整済み幾何平均値、［］：90%信頼区間

強い CYP3A 誘導剤との併用

リファンピシンとの併用（外国人データ）[49)]

健康成人 15 例にパルボシクリブ（カプセル剤）125 mg を空腹時に、強い CYP3A 誘導剤であるリファンピシン（600 mg 1 日 1 回反復経口投与）と併用投与したとき、単剤投与時と比べ、パルボシクリブの AUC_{inf} 及び C_{max} はそれぞれ 85%及び 70%減少した。

パルボシクリブ（カプセル剤）単回及びリファンピシン反復経口投与を併用したときのパルボシクリブの薬物動態（PK）パラメータ

PK パラメータ	パルボシクリブ 125 mg 単剤投与 (n=15)	パルボシクリブ 125 mg ＋リファンピシン 600 mg (n=15)
AUC_{inf}（ng・h/mL）	1568	243
調整済み幾何平均値の比（%）	15.5［12.0-19.9］	
C_{max}（ng/mL）	51.4	15.5
調整済み幾何平均値の比（%）	30.2［23.5-38.7］	

調整済み幾何平均値、［］：90%信頼区間

CYP3A 基質剤との併用

ミダゾラムとの併用（外国人データ）[50)]

健康成人 26 例に CYP3A を介した薬物動態学的相互作用を受けやすい基質剤であるミダゾラム 2 mg（単回経口投与）*) を空腹時にパルボシクリブ（カプセル剤 125 mg 1 日 1 回反復経口投与）と併用投与したとき、単剤投与時と比べ、ミダゾラムの AUC_{inf} 及び C_{max} はそれぞれ 61%及び 37%増加した。

＊：経口剤は本邦未承認の剤形

ミダゾラム単剤単回及びパルボシクリブ（カプセル剤）反復経口投与を併用したときのミダゾラムの薬物動態（PK）パラメータ

PK パラメータ	ミダゾラム 2 mg 単剤投与 (n=26)	ミダゾラム 2 mg＋パルボシクリブ 125 mg (n=26)
AUC_{inf}（ng・h/mL）	38.8	62.5
調整済み幾何平均値の比（%）	161［146-177］	
C_{max}（ng/mL）	14.5	19.9
調整済み幾何平均値の比（%）	137［124-152］	

調整済み幾何平均値、［］：90%信頼区間

8. 副作用

11. 副作用

次の副作用があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止するなど適切な処置を行うこと。

(1) 重大な副作用と初期症状

11.1 重大な副作用

11.1.1 骨髄抑制

好中球減少（81.4%）、白血球減少（46.9%）、貧血（23.6%）、血小板減少（20.0%）、発熱性好中球減少症（1.4%）等があらわれることがある。[8.1 参照]

11.1.2 間質性肺疾患（0.5%）

異常が認められた場合には、本剤の投与を中止し、必要に応じて、胸部 CT、血清マーカー等の検査を実施するとともに、適切な処置を行うこと。[1.2、8.2、9.1.1 参照]

＜解説＞

11.1.1 2つの国際共同第Ⅲ相試験［A5481008（PALOMA-2）試験[1)、2)]、A5481023（PALOMA-3）試験[3)～5)]］を併合解析した成績に基づき記載した。それぞれの試験における好中球減少症、白血球減少症、貧血、血小板減少症、発熱性好中球減少症のパルボシクリブに関連する副作用の発現頻度は以下の通りであった。

国際共同第Ⅲ相試験における
好中球減少症、白血球減少症、貧血、血小板減少症、発熱性好中球減少症の発現頻度

副作用	A5481008（PALOMA-2）試験 (n=444)		A5481023（PALOMA-3）試験 (n=345)		合計 (n=789)	
	全グレード n（%）	グレード3以上 n（%）	全グレード n（%）	グレード3以上 n（%）	全グレード n（%）	グレード3以上 n（%）
好中球減少症[注1)]	348（78.4）	295（66.4）	285（82.6）	228（66.1）	633（80.2）	523（66.3）
白血球減少症[注2)]	171（38.5）	109（24.5）	198（57.4）	121（35.1）	369（46.8）	230（29.2）
貧血[注3)]	85（19.1）	15（ 3.4）	96（27.8）	11（ 3.2）	181（22.9）	26（ 3.3）
血小板減少症[注4)]	65（14.6）	6（ 1.4）	80（23.2）	8（ 2.3）	145（18.4）	14（ 1.8）
発熱性好中球減少症	9（ 2.0）	7（ 1.6）	3（ 0.9）	3（ 0.9）	12（ 1.5）	10（ 1.3）

データカットオフ：2016年2月26日
副作用グレード：CTCAE ver.4.0
MedDRA/J ver.18.1［解析時のコーディングには、A5481008（PALOMA-2）試験ではMedDRA ver.18.1、A5481023（PALOMA-3）試験ではMedDRA ver.19.0］のPTで集計した。

注1）好中球減少症：MedDRA基本語の「好中球減少症」及び「好中球減少」
注2）白血球減少症：MedDRA基本語の「白血球減少症」及び「白血球減少」
注3）貧血：MedDRA基本語の「貧血」、「ヘマトクリット減少」及び「ヘモグロビン減少」
注4）血小板減少症：MedDRA基本語の「血小板減少症」及び「血小板減少」

A5481008（PALOMA-2）試験で発現した副作用のうち、好中球減少症によりパルボシクリブを休薬した患者は302例（68.0%）、減量した患者は131例（29.5%）、投与中止した患者は7例（1.6%）であった。A5481023（PALOMA-3）試験で発現した副作用のうち、好中球減少症によりパルボシクリブを休薬した患者は230例（66.7%）、減量した患者は115例（33.3%）、投与中止した患者は2例（0.6%）であった。

本剤の投与中は観察を十分に行い、異常が認められた場合には、休薬、減量又は次サイクルの投与開始を延期するなど、適切な処置を行うこと。

（「V-4. 用法及び用量に関連する注意」及び「V-5（4）1）有効性検証試験」の項参照）

＜参考＞好中球数減少、白血球数減少、貧血、血小板数減少、発熱性好中球減少症のグレード分類
（CTCAE ver.4.0-JCOGより抜粋）

	Grade 1	Grade 2	Grade 3	Grade 4	Grade 5
好中球数減少	<LLN-1,500/mm³; <LLN-1.500/mm0-	<1,500-1,000/mm³; <1.5-1.0×10e9/L	<1,000-500/mm³; <1.0-0.5×10e9/L	<500/mm³; <0.5×10e9/L	—
白血球減少	<LLN-3,000/mm³; <LLN-3.000/mm/L	<3,000-2,000/mm³; <3.0-2.0×10e9/L	<2,000-1,000/mm³; <2.0-1.0×10e9/L	<1,000/mm³; <1.0×10e9/L	—
貧血	ヘモグロビン <LLN-10.0 g/dL; <LLN-6.2 mmol/L; <LLN-100 g/L	ヘモグロビン <10.0-8.0 g/dL; <6.2-4.9 mmol/L; <100-80 g/L	ヘモグロビン <8.0 g/dL; <4.9 mmol/L; <80 g/L; 輸血を要する	生命を脅かす; 緊急処置を要する	死亡
血小板数減少	<LLN-75,000/mm³; <LLN-75.000/mmLJ	<75,000-50,000/mm³; <75.0-50.0×10e9/L	<50,000-25,000/mm³; <50.0-25.0×10e9/L	<25,000/mm³; <25.0×10e9/L	—
発熱性好中球減少症	—	—	ANC<1,000/mm³で、かつ、1回でも38.3℃（101°F）を超える、又は1時間を超えて持続する38℃以上（100.4°F）の発熱	生命を脅かす; 緊急処置を要する	死亡

LLN：（施設）基準値下限、ANC：好中球数（成熟好中球数）
JCOGホームページ 2017年9月25日現在

＜パルボシクリブの骨髄抑制メカニズム＞

ヒト骨髄単核球細胞（hBMNC）を用いた *in vitro* の探索試験[51]において、パルボシクリブはアポトーシス、細胞老化及びDNA損傷を伴わないG_1細胞周期停止により細胞増殖を阻害した。また、このhBMNC増殖阻害は、本剤除去後4日以内の培養で回復した。このように、パルボシクリブ投与による骨髄抑制は、細胞周期の進行が一時的に停止することで発現し、それに関連して末梢血の血液学的パラメータが変化（好中球の減少等）したと考えられる。

（「Ⅸ-2（7）1）骨髄抑制メカニズム検討試験」の項参照）

11.1.2 国内報告症例の集積状況に基づき、「重要な基本的注意」及び「重大な副作用」の項に「間質性肺疾患」を追記し、注意喚起を行うこととした。＜厚生労働省医薬・生活衛生局医薬安全対策課長通知による改訂2019年2月＞

2019年2月の間質性肺疾患に係る注意喚起の追記以降も、間質性肺疾患関連症例が複数例報告されており、本剤との因果関係が否定できない間質性肺疾患による死亡が1例認められたことから、本剤においても、アベマシクリブと同等の注意喚起となるよう、「警告」及び「慎重投与」の項等において間質性肺疾患に関する注意喚起を行うことが適切と判断された。＜厚生労働省医薬・生活衛生局医薬安全対策課長通知による改訂2019年7月＞

なお、2017年12月の発売から2019年6月までに本邦において3例の死亡例を含む30例の間質性肺疾患関連症例が認められている。

本剤の使用にあたっては、以下の事項に十分に留意すること。

・本剤の投与にあたっては、間質性肺疾患の初期症状（呼吸困難、咳嗽、発熱等）を確認し、胸部Ｘ線検査の実施等、患者の状態を十分に観察すること。
・異常が認められた場合には、本剤の投与を中止し、必要に応じて、胸部CT、血清マーカー等の検査を実施するとともに、適切な処置を行うこと。
・患者又は家族に対して、間質性肺疾患の初期症状（呼吸困難、咳嗽、発熱等）が発現した場合には、速やかに医師・薬剤師に連絡するよう指導すること。

（「Ⅷ-1. 警告内容とその理由」及び「Ⅷ-5. 重要な基本的注意とその理由」の項参照）

(2) その他の副作用

11.2 その他の副作用

	20%以上	20%未満 10%以上	10%未満
皮膚	脱毛症	発疹	皮膚乾燥、手足症候群
眼			流涙増加、霧視、眼乾燥
代謝			食欲減退
神経系			味覚異常
呼吸器			鼻出血
消化器	悪心、口内炎	下痢	嘔吐
腎臓			腎機能障害（血中クレアチニン増加等）
その他	疲労	感染症（尿路感染、上気道感染、口腔ヘルペス、歯肉炎、上咽頭炎等）	無力症、発熱、AST 増加、ALT 増加

＜解説＞

2 つの国際共同第Ⅲ相試験［A5481008（PALOMA-2）試験[1)、2)]、A5481023（PALOMA-3）試験[3)～5)]］を併合解析し、パルボシクリブが投与された患者において発現した副作用に基づき記載した。

腎機能障害（血中クレアチニン増加等）（頻度不明）：
国内報告症例の集積状況に基づき記載した。＜2019 年 2 月改訂（自主改訂）＞

手足症候群：
臨床試験の併合解析の結果及び市販後の報告症例の集積状況に基づき記載した。＜2023 年 10 月改訂（自主改訂）＞

本剤の投与中は観察を十分に行い、異常が認められた場合には、必要に応じて適切な処置を行うこと。
（「V-4. 用法及び用量に関連する注意」の項参照）

◆項目別副作用発現頻度及び臨床検査値異常一覧

1）国際共同第Ⅲ相試験［A5481008（PALOMA-2）試験］[52)]

国際共同第Ⅲ相試験［A5481008（PALOMA-2）試験］において、パルボシクリブが投与された444例（日本人32例を含む）において発現した副作用

評価対象例数	444
発現例数（%）	428（96.4）

副作用名	発現例数（%）	
	全グレード	グレード3以上
血液及びリンパ系障害	**315（70.9）**	**255（57.4）**
貧血	81（18.2）	15（3.4）
大球性貧血	1（0.2）	0（0.0）
発熱性好中球減少症	9（2.0）	7（1.6）
白血球減少症	105（23.6）	65（14.6）
リンパ球減少症	4（0.9）	1（0.2）
大赤血球症	2（0.5）	0（0.0）
好中球減少症	291（65.5）	245（55.2）
赤血球増加症	1（0.2）	0（0.0）
血小板減少症	40（9.0）	6（1.4）
心臓障害	**12（2.7）**	**0（0.0）**
心房粗動	1（0.2）	0（0.0）
左脚ブロック	1（0.2）	0（0.0）
右脚ブロック	1（0.2）	0（0.0）
動悸	5（1.1）	0（0.0）
洞性徐脈	1（0.2）	0（0.0）
洞性頻脈	2（0.5）	0（0.0）
頻脈	2（0.5）	0（0.0）
耳及び迷路障害	**3（0.7）**	**0（0.0）**
耳鳴	1（0.2）	0（0.0）
回転性めまい	2（0.5）	0（0.0）
内分泌障害	**1（0.2）**	**0（0.0）**
甲状腺機能低下症	1（0.2）	0（0.0）
眼障害	**55（12.4）**	**2（0.5）**
一過性黒内障	1（0.2）	0（0.0）
眼瞼炎	1（0.2）	0（0.0）
失明	1（0.2）	0（0.0）
白内障	7（1.6）	2（0.5）
核性白内障	1（0.2）	0（0.0）
霰粒腫	1（0.2）	0（0.0）
結膜浮腫	1（0.2）	0（0.0）
後天性涙道狭窄	1（0.2）	0（0.0）
眼乾燥	10（2.3）	0（0.0）
眼痛	3（0.7）	0（0.0）
眼そう痒症	2（0.5）	0（0.0）
眼瞼浮腫	1（0.2）	0（0.0）
涙液分泌低下	1（0.2）	0（0.0）
流涙増加	15（3.4）	0（0.0）
水晶体混濁	1（0.2）	0（0.0）
眼部不快感	1（0.2）	0（0.0）
眼充血	1（0.2）	0（0.0）
眼毒性	1（0.2）	0（0.0）

副作用名	発現例数（%）	
	全グレード	グレード3以上
眼窩周囲浮腫	1（0.2）	0（0.0）
羞明	1（0.2）	0（0.0）
光視症	1（0.2）	0（0.0）
霧視	10（2.3）	0（0.0）
視力低下	4（0.9）	0（0.0）
視力障害	2（0.5）	0（0.0）
硝子体変性	1（0.2）	0（0.0）
硝子体剥離	1（0.2）	0（0.0）
硝子体浮遊物	3（0.7）	0（0.0）
胃腸障害	**226（50.9）**	**7（1.6）**
腹部不快感	1（0.2）	0（0.0）
腹部膨満	12（2.7）	0（0.0）
腹痛	20（4.5）	0（0.0）
下腹部痛	1（0.2）	0（0.0）
上腹部痛	12（2.7）	0（0.0）
腹部圧痛	1（0.2）	0（0.0）
肛門の炎症	1（0.2）	0（0.0）
アフタ性潰瘍	5（1.1）	0（0.0）
口唇炎	4（0.9）	0（0.0）
大腸炎	1（0.2）	0（0.0）
便秘	35（7.9）	1（0.2）
齲歯	1（0.2）	0（0.0）
下痢	66（14.9）	1（0.2）
口内乾燥	21（4.7）	0（0.0）
十二指腸潰瘍	1（0.2）	0（0.0）
十二指腸胃逆流	1（0.2）	0（0.0）
消化不良	17（3.8）	0（0.0）
嚥下障害	3（0.7）	0（0.0）
腸膀胱瘻	1（0.2）	1（0.2）
心窩部不快感	1（0.2）	0（0.0）
おくび	1（0.2）	0（0.0）
放屁	4（0.9）	0（0.0）
排便回数増加	1（0.2）	0（0.0）
胃障害	3（0.7）	0（0.0）
胃炎	2（0.5）	0（0.0）
胃腸障害	1（0.2）	0（0.0）
消化器痛	1（0.2）	0（0.0）
胃食道逆流性疾患	12（2.7）	1（0.2）
歯肉出血	2（0.5）	0（0.0）
歯肉水疱	1（0.2）	0（0.0）
歯肉痛	4（0.9）	0（0.0）
歯肉腫脹	1（0.2）	0（0.0）

副作用名	発現例数（%）	
	全グレード	グレード3以上
歯肉潰瘍	1（0.2）	0（0.0）
舌炎	1（0.2）	0（0.0）
舌痛	2（0.5）	0（0.0）
吐血	1（0.2）	0（0.0）
痔核	1（0.2）	1（0.2）
口の感覚鈍麻	2（0.5）	0（0.0）
過敏性腸症候群	1（0.2）	0（0.0）
大腸閉塞	1（0.2）	1（0.2）
口唇水疱	1（0.2）	0（0.0）
口唇乾燥	2（0.5）	0（0.0）
口唇腫脹	1（0.2）	0（0.0）
口唇潰瘍	1（0.2）	0（0.0）
口腔内出血	1（0.2）	0（0.0）
口腔内潰瘍形成	13（2.9）	0（0.0）
粘液便	1（0.2）	0（0.0）
悪心	96（21.6）	1（0.2）
嚥下痛	1（0.2）	0（0.0）
食道炎	2（0.5）	0（0.0）
口腔障害	1（0.2）	0（0.0）
口腔知覚不全	1（0.2）	0（0.0）
口腔内痛	5（1.1）	0（0.0）
口の錯感覚	1（0.2）	0（0.0）
肛門周囲紅斑	1（0.2）	0（0.0）
レッチング	1（0.2）	0（0.0）
口内炎	59（13.3）	1（0.2）
舌腫脹	1（0.2）	0（0.0）
舌変色	1（0.2）	0（0.0）
舌障害	1（0.2）	0（0.0）
歯痛	1（0.2）	0（0.0）
嘔吐	32（7.2）	0（0.0）
一般・全身障害及び投与部位の状態	**217（48.9）**	**20（4.5）**
無力症	55（12.4）	9（2.0）
胸痛	5（1.1）	0（0.0）
悪寒	5（1.1）	0（0.0）
泣き	1（0.2）	0（0.0）
早期満腹	1（0.2）	0（0.0）
顔面痛	1（0.2）	0（0.0）
疲労	134（30.2）	6（1.4）
冷感	2（0.5）	0（0.0）
歩行障害	2（0.5）	0（0.0）
全身健康状態低下	1（0.2）	1（0.2）
不明確な障害	1（0.2）	0（0.0）
炎症	1（0.2）	0（0.0）
インフルエンザ様疾患	9（2.0）	1（0.2）
倦怠感	5（1.1）	0（0.0）
粘膜乾燥	3（0.7）	0（0.0）
粘膜の炎症	38（8.6）	3（0.7）
浮腫	2（0.5）	0（0.0）
末梢性浮腫	14（3.2）	0（0.0）

副作用名	発現例数（%）	
	全グレード	グレード3以上
疼痛	5（1.1）	0（0.0）
末梢腫脹	2（0.5）	0（0.0）
発熱	17（3.8）	0（0.0）
異物感	1（0.2）	0（0.0）
口渇	1（0.2）	0（0.0）
乾燥症	2（0.5）	0（0.0）
肝胆道系障害	**2（0.5）**	**0（0.0）**
肝臓痛	1（0.2）	0（0.0）
高ビリルビン血症	1（0.2）	0（0.0）
感染症及び寄生虫症	**85（19.1）**	**8（1.8）**
口角口唇炎	2（0.5）	0（0.0）
菌血症	1（0.2）	0（0.0）
細菌尿	1（0.2）	0（0.0）
乳房蜂巣炎	1（0.2）	1（0.2）
細気管支炎	1（0.2）	0（0.0）
気管支炎	2（0.5）	1（0.2）
カンジダ感染	1（0.2）	0（0.0）
蜂巣炎	1（0.2）	1（0.2）
結膜炎	5（1.1）	0（0.0）
膀胱炎	4（0.9）	0（0.0）
感染性腸炎	1（0.2）	0（0.0）
大腸菌性菌血症	1（0.2）	0（0.0）
眼感染	1（0.2）	0（0.0）
毛包炎	4（0.9）	0（0.0）
真菌感染	1（0.2）	0（0.0）
皮膚真菌感染	1（0.2）	0（0.0）
胃腸炎	1（0.2）	0（0.0）
歯肉炎	7（1.6）	0（0.0）
単純ヘルペス	1（0.2）	0（0.0）
帯状疱疹	7（1.6）	0（0.0）
感染性皮膚嚢腫	1（0.2）	0（0.0）
インフルエンザ	2（0.5）	1（0.2）
喉頭炎	1（0.2）	0（0.0）
下気道感染	3（0.7）	0（0.0）
肺感染	1（0.2）	0（0.0）
乳腺炎	1（0.2）	0（0.0）
粘膜感染	1（0.2）	0（0.0）
爪感染	2（0.5）	0（0.0）
鼻咽頭炎	7（1.6）	0（0.0）
乳頭感染	1（0.2）	0（0.0）
爪真菌症	1（0.2）	0（0.0）
口腔ヘルペス	10（2.3）	0（0.0）
口腔感染	1（0.2）	0（0.0）
咽頭炎	1（0.2）	0（0.0）
肺炎	3（0.7）	1（0.2）
腎盂腎炎	1（0.2）	1（0.2）
気道感染	1（0.2）	0（0.0）
鼻炎	2（0.5）	0（0.0）
敗血症	1（0.2）	1（0.2）
副鼻腔炎	2（0.5）	0（0.0）

副作用名	発現例数（%）	
	全グレード	グレード3以上
ブドウ球菌感染	1（0.2）	0（0.0）
歯感染	1（0.2）	0（0.0）
上気道感染	11（2.5）	0（0.0）
尿路感染	17（3.8）	3（0.7）
ウイルス感染	2（0.5）	0（0.0）
外陰腟真菌感染	1（0.2）	0（0.0）
傷害、中毒及び処置合併症	**12（2.7）**	**0（0.0）**
挫傷	5（1.1）	0（0.0）
転倒	1（0.2）	0（0.0）
足骨折	1（0.2）	0（0.0）
生殖器挫傷	1（0.2）	0（0.0）
関節脱臼	2（0.5）	0（0.0）
引っかき傷	1（0.2）	0（0.0）
歯牙破折	1（0.2）	0（0.0）
臨床検査	**179（40.3）**	**103（23.2）**
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	30（6.8）	8（1.8）
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	30（6.8）	7（1.6）
血中アルカリホスファターゼ増加	5（1.1）	1（0.2）
血中ビリルビン増加	1（0.2）	1（0.2）
血中クレアチニン増加	7（1.6）	0（0.0）
血中乳酸脱水素酵素増加	1（0.2）	0（0.0）
血中リン減少	1（0.2）	0（0.0）
血中ナトリウム減少	1（0.2）	0（0.0）
血中尿素増加	1（0.2）	0（0.0）
体温上昇	1（0.2）	0（0.0）
心雑音	1（0.2）	0（0.0）
心電図QT間隔	1（0.2）	0（0.0）
心電図QT延長	5（1.1）	1（0.2）
心電図U波異常	1（0.2）	0（0.0）
γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加	3（0.7）	1（0.2）
グリコヘモグロビン増加	5（1.1）	0（0.0）
ヘマトクリット減少	2（0.5）	0（0.0）
ヘモグロビン減少	5（1.1）	0（0.0）
リパーゼ増加	2（0.5）	2（0.5）
肝機能検査異常	1（0.2）	0（0.0）
リンパ球数減少	2（0.5）	1（0.2）
平均赤血球容積増加	2（0.5）	0（0.0）
好中球数減少	83（18.7）	67（15.1）
血小板数減少	26（5.9）	1（0.2）
赤血球数減少	3（0.7）	0（0.0）
トランスアミナーゼ上昇	3（0.7）	0（0.0）
体重減少	7（1.6）	1（0.2）
体重増加	7（1.6）	1（0.2）
白血球数減少	71（16.0）	46（10.4）
代謝及び栄養障害	**64（14.4）**	**5（1.1）**
食欲減退	44（9.9）	1（0.2）

副作用名	発現例数（%）	
	全グレード	グレード3以上
脱水	1（0.2）	0（0.0）
葉酸欠乏	1（0.2）	0（0.0）
高カルシウム血症	2（0.5）	0（0.0）
高カリウム血症	9（2.0）	1（0.2）
高ナトリウム血症	1（0.2）	0（0.0）
高尿酸血症	1（0.2）	1（0.2）
低アルブミン血症	1（0.2）	0（0.0）
低カルシウム血症	4（0.9）	0（0.0）
低カリウム血症	4（0.9）	1（0.2）
低マグネシウム血症	9（2.0）	0（0.0）
低ナトリウム血症	1（0.2）	1（0.2）
低リン酸血症	2（0.5）	0（0.0）
食欲亢進	1（0.2）	0（0.0）
2型糖尿病	1（0.2）	0（0.0）
筋骨格系及び結合組織障害	**150（33.8）**	**2（0.5）**
関節痛	87（19.6）	1（0.2）
関節炎	1（0.2）	0（0.0）
腋窩腫瘤	1（0.2）	0（0.0）
背部痛	17（3.8）	0（0.0）
骨痛	10（2.3）	0（0.0）
骨腫脹	1（0.2）	0（0.0）
滑液包炎	1（0.2）	0（0.0）
鼡径部痛	1（0.2）	0（0.0）
関節可動域低下	1（0.2）	0（0.0）
関節硬直	9（2.0）	0（0.0）
関節腫脹	2（0.5）	0（0.0）
四肢不快感	1（0.2）	0（0.0）
筋痙縮	16（3.6）	0（0.0）
筋緊張	1（0.2）	0（0.0）
筋力低下	3（0.7）	0（0.0）
筋骨格系胸痛	5（1.1）	1（0.2）
筋骨格痛	8（1.8）	0（0.0）
筋骨格硬直	3（0.7）	0（0.0）
筋肉痛	35（7.9）	0（0.0）
頚部痛	5（1.1）	0（0.0）
四肢痛	25（5.6）	0（0.0）
顎痛	1（0.2）	0（0.0）
脊椎痛	1（0.2）	0（0.0）
腱炎	1（0.2）	0（0.0）
弾発指	1（0.2）	0（0.0）
良性、悪性及び詳細不明の新生物（嚢胞及びポリープを含む）	**1（0.2）**	**0（0.0）**
骨新生物	1（0.2）	0（0.0）
神経系障害	**124（27.9）**	**1（0.2）**
灼熱感	1（0.2）	0（0.0）
認知障害	2（0.5）	0（0.0）
注意力障害	3（0.7）	0（0.0）
浮動性めまい	27（6.1）	0（0.0）
異常感覚	2（0.5）	0（0.0）

副作用名	発現例数（%）	
	全グレード	グレード3以上
味覚異常	37（8.3）	0（0.0）
頭痛	37（8.3）	0（0.0）
不全片麻痺	1（0.2）	0（0.0）
感覚鈍麻	7（1.6）	0（0.0）
記憶障害	4（0.9）	0（0.0）
片頭痛	2（0.5）	0（0.0）
神経痛	2（0.5）	0（0.0）
末梢性ニューロパチー	8（1.8）	0（0.0）
錯感覚	11（2.5）	0（0.0）
嗅覚錯誤	1（0.2）	0（0.0）
末梢性運動ニューロパチー	1（0.2）	0（0.0）
末梢性感覚ニューロパチー	5（1.1）	0（0.0）
感覚障害	1（0.2）	0（0.0）
傾眠	1（0.2）	0（0.0）
失神	2（0.5）	1（0.2）
振戦	3（0.7）	0（0.0）
視野欠損	1（0.2）	0（0.0）
精神障害	**47（10.6）**	**0（0.0）**
感情不安定	1（0.2）	0（0.0）
激越	1（0.2）	0（0.0）
怒り	1（0.2）	0（0.0）
不安	5（1.1）	0（0.0）
錯乱状態	2（0.5）	0（0.0）
抑うつ気分	1（0.2）	0（0.0）
うつ病	6（1.4）	0（0.0）
不快気分	1（0.2）	0（0.0）
不眠症	24（5.4）	0（0.0）
易刺激性	2（0.5）	0（0.0）
リビドー減退	2（0.5）	0（0.0）
気分変化	4（0.9）	0（0.0）
気分動揺	1（0.2）	0（0.0）
睡眠障害	2（0.5）	0（0.0）
涙ぐむ	1（0.2）	0（0.0）
腎及び尿路障害	**11（2.5）**	**3（0.7）**
急性腎不全	2（0.5）	2（0.5）
非感染性膀胱炎	2（0.5）	0（0.0）
排尿困難	2（0.5）	0（0.0）
血尿	2（0.5）	0（0.0）
頻尿	2（0.5）	0（0.0）
腎不全	2（0.5）	0（0.0）
尿失禁	1（0.2）	0（0.0）
尿路痛	1（0.2）	1（0.2）
生殖系及び乳房障害	**29（6.5）**	**0（0.0）**
萎縮性外陰腟炎	1（0.2）	0（0.0）
乳房痛	1（0.2）	0（0.0）
性交困難	1（0.2）	0（0.0）
女性生殖器瘻	1（0.2）	0（0.0）
閉経期症状	1（0.2）	0（0.0）
骨盤痛	1（0.2）	0（0.0）
会陰発疹	1（0.2）	0（0.0）

副作用名	発現例数（%）	
	全グレード	グレード3以上
腟分泌物	1（0.2）	0（0.0）
腟出血	7（1.6）	0（0.0）
腟の炎症	1（0.2）	0（0.0）
腟潰瘍	1（0.2）	0（0.0）
外陰部障害	1（0.2）	0（0.0）
外陰腟不快感	1（0.2）	0（0.0）
外陰腟乾燥	13（2.9）	0（0.0）
呼吸器、胸郭及び縦隔障害	**70（15.8）**	**3（0.7）**
咳嗽	14（3.2）	0（0.0）
咽喉乾燥	1（0.2）	0（0.0）
発声障害	2（0.5）	0（0.0）
呼吸困難	10（2.3）	1（0.2）
労作性呼吸困難	2（0.5）	0（0.0）
鼻出血	28（6.3）	0（0.0）
間質性肺疾患	1（0.2）	0（0.0）
喉頭の炎症	1（0.2）	0（0.0）
鼻閉	2（0.5）	0（0.0）
鼻部不快感	1（0.2）	0（0.0）
鼻部障害	2（0.5）	0（0.0）
鼻乾燥	4（0.9）	0（0.0）
鼻の炎症	2（0.5）	0（0.0）
鼻粘膜障害	1（0.2）	0（0.0）
口腔咽頭痛	7（1.6）	0（0.0）
胸水	1（0.2）	0（0.0）
肺臓炎	1（0.2）	1（0.2）
湿性咳嗽	2（0.5）	0（0.0）
肺塞栓症	1（0.2）	1（0.2）
肺線維症	1（0.2）	0（0.0）
鼻漏	4（0.9）	0（0.0）
扁桃結石	1（0.2）	0（0.0）
上気道咳症候群	1（0.2）	0（0.0）
皮膚及び皮下組織障害	**204（45.9）**	**4（0.9）**
ざ瘡	2（0.5）	0（0.0）
脱毛症	140（31.5）	0（0.0）
皮膚炎	4（0.9）	0（0.0）
ざ瘡様皮膚炎	2（0.5）	0（0.0）
皮膚乾燥	41（9.2）	0（0.0）
湿疹	1（0.2）	0（0.0）
紅斑	4（0.9）	0（0.0）
毛質異常	2（0.5）	0（0.0）
多汗症	9（2.0）	0（0.0）
斑	1（0.2）	0（0.0）
睫毛眉毛脱落症	1（0.2）	0（0.0）
汗疹	1（0.2）	0（0.0）
爪床出血	1（0.2）	0（0.0）
爪床障害	1（0.2）	0（0.0）
爪の障害	11（2.5）	0（0.0）
爪ジストロフィー	1（0.2）	0（0.0）
爪線状隆起	3（0.7）	0（0.0）
爪毒性	2（0.5）	0（0.0）

副作用名	発現例数（%）	
	全グレード	グレード3以上
寝汗	12（2.7）	0（0.0）
爪破損	4（0.9）	0（0.0）
爪甲離床症	3（0.7）	0（0.0）
爪甲脱落症	1（0.2）	0（0.0）
皮膚疼痛	4（0.9）	0（0.0）
手掌・足底発赤知覚不全症候群	9（2.0）	0（0.0）
丘疹	1（0.2）	0（0.0）
そう痒症	26（5.9）	1（0.2）
全身性そう痒症	1（0.2）	0（0.0）
発疹	37（8.3）	2（0.5）
紅斑性皮疹	1（0.2）	0（0.0）
毛孔性皮疹	1（0.2）	0（0.0）
全身性皮疹	2（0.5）	1（0.2）
斑状皮疹	2（0.5）	0（0.0）
斑状丘疹状皮疹	5（1.1）	1（0.2）
丘疹性皮疹	3（0.7）	0（0.0）
そう痒性皮疹	2（0.5）	0（0.0）
皮膚萎縮	1（0.2）	0（0.0）
皮膚変色	1（0.2）	0（0.0）
皮膚障害	1（0.2）	0（0.0）
皮膚剥脱	1（0.2）	0（0.0）

副作用名	発現例数（%）	
	全グレード	グレード3以上
皮膚亀裂	3（0.7）	0（0.0）
皮膚肥厚	1（0.2）	0（0.0）
皮膚病変	4（0.9）	0（0.0）
皮膚潰瘍	1（0.2）	0（0.0）
中毒性皮疹	1（0.2）	0（0.0）
裂毛	1（0.2）	0（0.0）
蕁麻疹	4（0.9）	0（0.0）
血管障害	**95（21.4）**	**5（1.1）**
動脈瘤	1（0.2）	0（0.0）
深部静脈血栓症	3（0.7）	1（0.2）
潮紅	5（1.1）	0（0.0）
ほてり	79（17.8）	0（0.0）
充血	1（0.2）	0（0.0）
高血圧	5（1.1）	4（0.9）
リンパ浮腫	1（0.2）	0（0.0）
末梢血管塞栓症	1（0.2）	0（0.0）
末梢静脈疾患	1（0.2）	0（0.0）

データカットオフ：2016年2月26日
副作用グレード：CTCAE ver.4.0
MedDRA/J 18.1のPTで集計した。
同じ器官分類において1例に複数の副作用が発現することがあるため、個々の副作用の合計と器官ごとの合計とは必ずしも一致しない。

2）国際共同第Ⅲ相試験［A5481023（PALOMA-3）試験］[53)]

国際共同第Ⅲ相試験［A5481023（PALOMA-3）試験］において、パルボシクリブが投与された345例（日本人27例を含む）において発現した副作用

評価対象例数	345
発現例数（%）	325（94.2）

副作用名	発現例数（%）	
	全グレード	グレード3以上
血液及びリンパ系障害	**263（76.2）**	**192（55.7）**
貧血	94（27.2）	10（2.9）
好酸球増加症	1（0.3）	0（0.0）
発熱性好中球減少症	3（0.9）	3（0.9）
顆粒球減少症	1（0.3）	1（0.3）
血液毒性	1（0.3）	0（0.0）
白血球減少症	105（30.4）	72（20.9）
リンパ球減少症	7（2.0）	4（1.2）
好中球減少症	227（65.8）	177（51.3）
好中球増加症	1（0.3）	1（0.3）
血小板減少症	45（13.0）	5（1.4）
心臓障害	**7（2.0）**	**0（0.0）**
狭心症	1（0.3）	0（0.0）
心房細動	1（0.3）	0（0.0）
徐脈	1（0.3）	0（0.0）
動悸	1（0.3）	0（0.0）
心膜炎	1（0.3）	0（0.0）

副作用名	発現例数（%）	
	全グレード	グレード3以上
頻脈	1（0.3）	0（0.0）
心室性期外収縮	1（0.3）	0（0.0）
心室性頻脈	1（0.3）	0（0.0）
耳及び迷路障害	**3（0.9）**	**0（0.0）**
中耳の炎症	1（0.3）	0（0.0）
耳鳴	1（0.3）	0（0.0）
回転性めまい	1（0.3）	0（0.0）
内分泌障害	**1（0.3）**	**0（0.0）**
副甲状腺機能低下症	1（0.3）	0（0.0）
眼障害	**39（11.3）**	**0（0.0）**
白内障	1（0.3）	0（0.0）
複視	1（0.3）	0（0.0）
眼乾燥	9（2.6）	0（0.0）
眼の障害	1（0.3）	0（0.0）
眼の炎症	1（0.3）	0（0.0）
眼刺激	5（1.4）	0（0.0）
眼痛	1（0.3）	0（0.0）

副作用名	発現例数（%）	
	全グレード	グレード3以上
眼そう痒症	1（0.3）	0（0.0）
遠視	1（0.3）	0（0.0）
流涙増加	11（3.2）	0（0.0）
黄斑線維症	1（0.3）	0（0.0）
近視	1（0.3）	0（0.0）
全眼球炎	1（0.3）	0（0.0）
眼窩周囲浮腫	1（0.3）	0（0.0）
高血圧性網膜症	1（0.3）	0（0.0）
霧視	9（2.6）	0（0.0）
視力低下	1（0.3）	0（0.0）
視力障害	3（0.9）	0（0.0）
硝子体浮遊物	2（0.6）	0（0.0）
胃腸障害	**170（49.3）**	**6（1.7）**
腹部不快感	4（1.2）	0（0.0）
腹部膨満	8（2.3）	0（0.0）
腹痛	8（2.3）	0（0.0）
下腹部痛	1（0.3）	0（0.0）
上腹部痛	11（3.2）	1（0.3）
腹部圧痛	1（0.3）	0（0.0）
腹水	1（0.3）	0（0.0）
口唇のひび割れ	1（0.3）	0（0.0）
口唇炎	1（0.3）	0（0.0）
大腸炎	1（0.3）	0（0.0）
便秘	36（10.4）	0（0.0）
齲歯	1（0.3）	0（0.0）
下痢	45（13.0）	0（0.0）
口内乾燥	20（5.8）	0（0.0）
十二指腸胃逆流	1（0.3）	0（0.0）
消化不良	17（4.9）	0（0.0）
嚥下障害	4（1.2）	0（0.0）
心窩部不快感	1（0.3）	0（0.0）
おくび	1（0.3）	0（0.0）
放屁	4（1.2）	0（0.0）
胃障害	1（0.3）	0（0.0）
胃炎	2（0.6）	0（0.0）
胃食道逆流性疾患	8（2.3）	0（0.0）
歯肉出血	1（0.3）	0（0.0）
歯肉変色	1（0.3）	0（0.0）
舌炎	1（0.3）	0（0.0）
舌痛	4（1.2）	0（0.0）
痔出血	1（0.3）	0（0.0）
痔核	3（0.9）	0（0.0）
腸閉塞	1（0.3）	1（0.3）
口唇乾燥	1（0.3）	0（0.0）
口唇潰瘍	1（0.3）	0（0.0）
口腔内潰瘍形成	6（1.7）	0（0.0）
悪心	87（25.2）	1（0.3）
嚥下痛	1（0.3）	0（0.0）
食道痛	1（0.3）	0（0.0）
口腔内痛	5（1.4）	0（0.0）

副作用名	発現例数（%）	
	全グレード	グレード3以上
ひだ舌	1（0.3）	0（0.0）
肛門周囲痛	1（0.3）	0（0.0）
吐き戻し	1（0.3）	0（0.0）
歯の知覚過敏	1（0.3）	0（0.0）
口内炎	41（11.9）	2（0.6）
舌障害	1（0.3）	0（0.0）
歯痛	3（0.9）	0（0.0）
嘔吐	30（8.7）	1（0.3）
一般・全身障害及び投与部位の状態	**168（48.7）**	**7（2.0）**
無力症	16（4.6）	0（0.0）
胸部不快感	3（0.9）	0（0.0）
胸痛	1（0.3）	0（0.0）
早期満腹	1（0.3）	0（0.0）
顔面浮腫	2（0.6）	0（0.0）
疲労	114（33.0）	6（1.7）
インフルエンザ様疾患	4（1.2）	0（0.0）
注射部位内出血	3（0.9）	0（0.0）
注射部位不快感	4（1.2）	0（0.0）
注射部位硬結	1（0.3）	0（0.0）
注射部位腫瘤	1（0.3）	0（0.0）
注射部位疼痛	22（6.4）	1（0.3）
注射部位知覚異常	1（0.3）	0（0.0）
注射部位そう痒感	2（0.6）	0（0.0）
注射部位発疹	2（0.6）	0（0.0）
注射部位反応	14（4.1）	0（0.0）
倦怠感	9（2.6）	0（0.0）
粘膜の炎症	13（3.8）	0（0.0）
浮腫	3（0.9）	0（0.0）
末梢性浮腫	14（4.1）	0（0.0）
疼痛	6（1.7）	0（0.0）
末梢腫脹	2（0.6）	0（0.0）
発熱	13（3.8）	0（0.0）
乾燥症	1（0.3）	0（0.0）
肝胆道系障害	**4（1.2）**	**2（0.6）**
薬物性肝障害	1（0.3）	1（0.3）
肝不全	1（0.3）	1（0.3）
肝機能異常	1（0.3）	1（0.3）
肝細胞損傷	1（0.3）	0（0.0）
肝障害	1（0.3）	0（0.0）
免疫系障害	**1（0.3）**	**0（0.0）**
過敏症	1（0.3）	0（0.0）
感染症及び寄生虫症	**50（14.5）**	**4（1.2）**
菌血症	1（0.3）	1（0.3）
気管支炎	2（0.6）	0（0.0）
カンジダ感染	2（0.6）	0（0.0）
結膜炎	4（1.2）	0（0.0）
丹毒	1（0.3）	1（0.3）
眼感染	1（0.3）	0（0.0）
憩室炎	1（0.3）	0（0.0）

副作用名	発現例数（%）	
	全グレード	グレード3以上
せつ	1（0.3）	0（0.0）
消化管感染	1（0.3）	0（0.0）
歯肉炎	3（0.9）	0（0.0）
単純ヘルペス	2（0.6）	0（0.0）
帯状疱疹	2（0.6）	0（0.0）
インフルエンザ	2（0.6）	0（0.0）
リンパ管炎	1（0.3）	0（0.0）
粘膜感染	1（0.3）	0（0.0）
鼻咽頭炎	3（0.9）	0（0.0）
口腔カンジダ症	2（0.6）	0（0.0）
口腔ヘルペス	2（0.6）	0（0.0）
中耳炎	1（0.3）	0（0.0）
急性中耳炎	1（0.3）	0（0.0）
爪囲炎	2（0.6）	0（0.0）
耳下腺炎	1（0.3）	0（0.0）
咽頭炎	3（0.9）	1（0.3）
肺炎	2（0.6）	0（0.0）
膿疱性皮疹	1（0.3）	0（0.0）
気道感染	2（0.6）	0（0.0）
鼻炎	3（0.9）	0（0.0）
副鼻腔炎	2（0.6）	0（0.0）
皮膚感染	1（0.3）	0（0.0）
歯感染	2（0.6）	0（0.0）
上気道感染	5（1.4）	1（0.3）
尿路感染	9（2.6）	0（0.0）
腟感染	1（0.3）	0（0.0）
傷害、中毒及び処置合併症	**6（1.7）**	**0（0.0）**
挫傷	4（1.2）	0（0.0）
擦過傷	1（0.3）	0（0.0）
切開部位知覚低下	1（0.3）	0（0.0）
臨床検査	**153（44.3）**	**95（27.5）**
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	13（3.8）	3（0.9）
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	15（4.3）	3（0.9）
血中アルカリホスファターゼ増加	2（0.6）	0（0.0）
血中ビリルビン増加	1（0.3）	0（0.0）
血中カルシウム増加	1（0.3）	0（0.0）
血中クレアチン増加	1（0.3）	0（0.0）
血中クレアチニン増加	7（2.0）	0（0.0）
血液培養陽性	1（0.3）	0（0.0）
血中乳酸脱水素酵素増加	1（0.3）	0（0.0）
血中マグネシウム減少	1（0.3）	0（0.0）
血中カリウム減少	1（0.3）	0（0.0）
血中ナトリウム減少	1（0.3）	0（0.0）
血中尿素増加	1（0.3）	0（0.0）
尿培養陽性	1（0.3）	0（0.0）
心電図QT延長	1（0.3）	1（0.3）
γ－グルタミルトランスフェラーゼ増加	1（0.3）	0（0.0）

副作用名	発現例数（%）	
	全グレード	グレード3以上
グリコヘモグロビン増加	1（0.3）	0（0.0）
ヘマトクリット減少	1（0.3）	0（0.0）
ヘモグロビン減少	5（1.4）	1（0.3）
リンパ球数減少	2（0.6）	0（0.0）
好中球数減少	81（23.5）	63（18.3）
血小板数減少	38（11.0）	3（0.9）
赤血球数減少	3（0.9）	0（0.0）
トランスアミナーゼ上昇	1（0.3）	0（0.0）
ビタミンD減少	1（0.3）	0（0.0）
体重減少	6（1.7）	0（0.0）
体重増加	2（0.6）	0（0.0）
白血球数減少	105（30.4）	53（15.4）
代謝及び栄養障害	**46（13.3）**	**4（1.2）**
糖尿病	1（0.3）	0（0.0）
食欲減退	34（9.9）	2（0.6）
高カルシウム血症	1（0.3）	0（0.0）
高コレステロール血症	1（0.3）	0（0.0）
高血糖	2（0.6）	0（0.0）
高カリウム血症	1（0.3）	1（0.3）
低カリウム血症	4（1.2）	0（0.0）
低マグネシウム血症	7（2.0）	0（0.0）
低ナトリウム血症	1（0.3）	1（0.3）
過小食	1（0.3）	0（0.0）
筋骨格系及び結合組織障害	**74（21.4）**	**2（0.6）**
関節痛	30（8.7）	0（0.0）
関節炎	4（1.2）	0（0.0）
背部痛	6（1.7）	0（0.0）
骨痛	11（3.2）	2（0.6）
鼡径部痛	1（0.3）	0（0.0）
関節硬直	1（0.3）	0（0.0）
筋痙縮	16（4.6）	0（0.0）
筋緊張	1（0.3）	0（0.0）
筋力低下	4（1.2）	0（0.0）
筋骨格系胸痛	3（0.9）	0（0.0）
筋骨格不快感	1（0.3）	0（0.0）
筋骨格痛	4（1.2）	0（0.0）
筋骨格硬直	4（1.2）	0（0.0）
筋肉痛	19（5.5）	0（0.0）
頚部痛	2（0.6）	0（0.0）
四肢痛	10（2.9）	0（0.0）
関節周囲炎	1（0.3）	0（0.0）
足底筋膜炎	1（0.3）	0（0.0）
腱痛	1（0.3）	0（0.0）
良性、悪性及び詳細不明の新生物（嚢胞及びポリープを含む）	**2（0.6）**	**0（0.0）**
良性新生物	1（0.3）	0（0.0）
新生物	1（0.3）	0（0.0）
神経系障害	**80（23.2）**	**2（0.6）**
健忘	1（0.3）	0（0.0）

副作用名	発現例数（%）	
	全グレード	グレード3以上
灼熱感	1（0.3）	0（0.0）
頚動脈狭窄	1（0.3）	1（0.3）
馬尾症候群	1（0.3）	0（0.0）
浮動性めまい	17（4.9）	0（0.0）
味覚異常	18（5.2）	0（0.0）
頭痛	30（8.7）	0（0.0）
過眠症	1（0.3）	0（0.0）
感覚鈍麻	3（0.9）	0（0.0）
嗜眠	2（0.6）	0（0.0）
記憶障害	2（0.6）	0（0.0）
片頭痛	1（0.3）	0（0.0）
末梢性ニューロパチー	2（0.6）	0（0.0）
錯感覚	5（1.4）	0（0.0）
末梢性感覚ニューロパチー	6（1.7）	0（0.0）
傾眠	1（0.3）	0（0.0）
一過性脳虚血発作	1（0.3）	1（0.3）
振戦	1（0.3）	0（0.0）
声帯麻痺	1（0.3）	0（0.0）
精神障害	**21（6.1）**	**1（0.3）**
感情不安定	1（0.3）	0（0.0）
激越	1（0.3）	0（0.0）
不安	3（0.9）	0（0.0）
譫妄	1（0.3）	0（0.0）
抑うつ気分	1（0.3）	0（0.0）
うつ病	3（0.9）	0（0.0）
不眠症	13（3.8）	1（0.3）
故意の自傷行為	1（0.3）	0（0.0）
気分変化	1（0.3）	0（0.0）
睡眠障害	1（0.3）	0（0.0）
離脱症候群	1（0.3）	0（0.0）
腎及び尿路障害	**10（2.9）**	**0（0.0）**
高窒素血症	1（0.3）	0（0.0）
慢性腎臓病	1（0.3）	0（0.0）
排尿困難	1（0.3）	0（0.0）
尿意切迫	1（0.3）	0（0.0）
頻尿	1（0.3）	0（0.0）
腎不全	1（0.3）	0（0.0）
腎機能障害	1（0.3）	0（0.0）
尿細管間質性腎炎	1（0.3）	0（0.0）
尿臭異常	3（0.9）	0（0.0）
生殖系及び乳房障害	**8（2.3）**	**0（0.0）**
無月経	1（0.3）	0（0.0）
性器不快感	1（0.3）	0（0.0）
骨盤痛	1（0.3）	0（0.0）
腟分泌物	1（0.3）	0（0.0）
腟の炎症	1（0.3）	0（0.0）
外陰腟不快感	1（0.3）	0（0.0）
外陰腟乾燥	3（0.9）	0（0.0）
外陰腟そう痒症	1（0.3）	0（0.0）
呼吸器、胸郭及び縦隔障害	**56（16.2）**	**0（0.0）**

副作用名	発現例数（%）	
	全グレード	グレード3以上
咳嗽	12（3.5）	0（0.0）
発声障害	2（0.6）	0（0.0）
呼吸困難	14（4.1）	0（0.0）
労作性呼吸困難	3（0.9）	0（0.0）
鼻出血	11（3.2）	0（0.0）
鼻閉	2（0.6）	0（0.0）
鼻乾燥	2（0.6）	0（0.0）
喉頭の炎症	1（0.3）	0（0.0）
鼻部不快感	1（0.3）	0（0.0）
鼻の炎症	3（0.9）	0（0.0）
口腔咽頭痛	14（4.1）	0（0.0）
咽頭の炎症	1（0.3）	0（0.0）
咽頭浮腫	1（0.3）	0（0.0）
胸水	1（0.3）	0（0.0）
肺臓炎	1（0.3）	0（0.0）
湿性咳嗽	2（0.6）	0（0.0）
肺うっ血	1（0.3）	0（0.0）
ラ音	1（0.3）	0（0.0）
鼻漏	1（0.3）	0（0.0）
皮膚及び皮下組織障害	**119（34.5）**	**2（0.6）**
脱毛症	57（16.5）	0（0.0）
水疱	1（0.3）	0（0.0）
ざ瘡様皮膚炎	1（0.3）	0（0.0）
皮膚乾燥	20（5.8）	0（0.0）
紅斑	3（0.9）	0（0.0）
毛髪変色	1（0.3）	0（0.0）
多汗症	3（0.9）	0（0.0）
嵌入爪	1（0.3）	0（0.0）
睫毛眉毛脱落症	1（0.3）	0（0.0）
爪の障害	1（0.3）	0（0.0）
爪線状隆起	3（0.9）	0（0.0）
寝汗	6（1.7）	0（0.0）
爪痛	1（0.3）	0（0.0）
爪破損	4（1.2）	0（0.0）
皮膚疼痛	3（0.9）	0（0.0）
手掌・足底発赤知覚不全症候群	6（1.7）	0（0.0）
そう痒症	17（4.9）	0（0.0）
紫斑	1（0.3）	0（0.0）
発疹	27（7.8）	1（0.3）
紅斑性皮疹	2（0.6）	0（0.0）
斑状丘疹状皮疹	10（2.9）	1（0.3）
丘疹性皮疹	1（0.3）	0（0.0）
そう痒性皮疹	1（0.3）	0（0.0）
皮膚剥脱	1（0.3）	0（0.0）
皮膚硬結	1（0.3）	0（0.0）
皮膚刺激	1（0.3）	0（0.0）
皮膚病変	3（0.9）	0（0.0）
皮膚臭異常	1（0.3）	0（0.0）
皮膚潰瘍	1（0.3）	0（0.0）

副作用名	発現例数（%）	
	全グレード	グレード3以上
中毒性皮疹	1（0.3）	0（0.0）
蕁麻疹	1（0.3）	0（0.0）
血管障害	**55（15.9）**	**1（0.3）**
深部静脈血栓症	1（0.3）	0（0.0）
潮紅	3（0.9）	0（0.0）
血腫	1（0.3）	0（0.0）
ほてり	45（13.0）	0（0.0）
高血圧	3（0.9）	1（0.3）
低血圧	3（0.9）	0（0.0）

副作用名	発現例数（%）	
	全グレード	グレード3以上
リンパ浮腫	1（0.3）	0（0.0）
末梢冷感	1（0.3）	0（0.0）

データカットオフ：2016年2月26日
副作用グレード：CTCAE ver.4.0
MedDRA/J ver.18.1のPTで集計した（解析時のコーディングはMedDRA ver.19.0を用いた）。
同じ器官分類において1例に複数の副作用が発現することがあるため、個々の副作用の合計と器官ごとの合計とは必ずしも一致しない。

9. 臨床検査結果に及ぼす影響

設定されていない

10. 過量投与

設定されていない

11. 適用上の注意

14. 適用上の注意

14.1 薬剤交付時の注意

PTP包装の薬剤はPTPシートから取り出して服用するよう指導すること。PTPシートの誤飲により、硬い鋭角部が食道粘膜へ刺入し、更には穿孔をおこして縦隔洞炎等の重篤な合併症を併発することがある。

＜解説＞

PTP包装の薬剤に共通の注意事項である。

日薬連発第240号（平成8年3月27日付）及び第304号（平成8年4月18日付）「PTPの誤飲対策について」に基づき設定した。

12. その他の注意

(1) 臨床使用に基づく情報

設定されていない

(2) 非臨床試験に基づく情報

15.2 非臨床試験に基づく情報

15.2.1 ラット及びイヌを用いた反復投与毒性試験において、精子形成上皮における変性精子細胞数又は変性精母細胞数の増加、精子細胞数及び精母細胞数の減少もしくはセルトリ細胞の空胞化を特徴とする、精細管上皮の変性が認められた。ラット及びイヌにおけるこれらの変化は休薬により部分的に回復した[45]。[9.4.2 参照]

15.2.2 遺伝毒性試験成績から、本剤は異数性誘発作用が認められるものの、変異原性又は染色体構造異常誘発性は示さなかった[46]。[9.4.2 参照]

15.2.3 ラットの 2 年間がん原性試験において、雄の 30mg/kg/日群で中枢神経系に小膠細胞腫の発生率の増加が認められ、本試験の雄における無作用量は 10mg/kg/日（AUC に基づくヒト曝露量の約 2 倍）であった[54]。

＜解説＞

15.2.1 ラット及びイヌにパルボシクリブを 3 週間以上反復投与したとき、雄性生殖器（精巣、精巣上体、前立腺及び精嚢）への影響が認められた[45]。最長 39 週間の試験では、30 mg/kg/日以上のラット及び 0.2 mg/kg/日以上のイヌで、精細管上皮の変性（精巣変性）が認められた。この変化は、精子形成上皮における変性精子細胞数又は変性精母細胞数の増加、精子細胞数及び精母細胞数の減少もしくはセルトリ細胞の空胞化を特徴としていた。

また、脱落した生殖細胞の増加（ラットを用いた 3 週間投与試験のみ）、精巣上体管の萎縮、精巣上体の精液減少又は管腔内壊死細胞片も認められ、精巣変性に伴う二次的変化であると考えられた。精巣及び精巣上体における所見の発現率及び重症度は用量依存的であり、概して精巣重量及び精巣上体重量の減少と関連していた。また、ラットの 3 週間投与試験及び 15 週間投与試験でも、前立腺における軽微から軽度の萎縮又は容積減少と関連する重量低下が認められたが、可逆的であった。ラットの 27 週間投与試験では、30 mg/kg/日以上の雄で精巣及び精巣上体の変化に伴った中等度からやや重度の精嚢分泌物の減少が認められた。また同試験では、瀕死状態となり安楽殺した 100 mg/kg/日の雄で前立腺の分泌物減少（やや重度）及び変性・壊死（軽微）が認められた。雄性生殖器への影響は、ラットに 10 mg/kg/日を 27 週間投与したときには認められなかったが（非結合型 AUC_{24h}：750 ng･h/mL）、イヌに 0.2 mg/kg/日（検討した最低用量）を 39 週間投与したときには認められた（非結合型 AUC_{24h}：40 ng･h/mL）。ヒトに 125 mg 1 日 1 回を投与したときの非結合型 AUC_{24h} は 417 ng･h/mL であることから、雄性生殖器に対する無作用量は治療用量を下回ると考えられた。

ラット及びイヌの 3 週間投与試験では、4 週間の休薬後に精巣への影響の増悪が示唆されたが、ラットの 27 週間投与試験及びイヌの 39 週間投与試験で 12 週間休薬したところ、雄性生殖器の所見に回復性が認められた（ラットの 15 週間投与試験でも、4 週間の休薬後に回復傾向がみられている）。

（「IX-2 (2) 反復投与毒性試験」の項参照）

15.2.2 伝毒性試験[46]では、変異原性又は染色体構造異常誘発性は示さなかったものの、異数性誘発作用が認められた。

（「Ⅸ-2（3）遺伝毒性試験」の項参照）

＜参考＞

in vitro 遺伝毒性試験では、パルボシクリブは細菌に対する変異原性及びヒトリンパ球に対する染色体異常誘発性を示さなかった。また、ラットの小核試験では小核多染性赤血球の増加が認められたが、*in vitro* 小核試験における動原体染色の結果から、小核多染性赤血球の増加は染色体異数性誘発性に起因するものと考えられた。

15.2.3 ラットの2年間がん原性試験[54]において雄の30mg/kg/日群で中枢神経系に小膠細胞腫の発生率が増加した。

（「Ⅸ-2（4）がん原性試験」の項参照）

IX. 非臨床試験に関する項目

1. 薬理試験

(1) 薬効薬理試験

「VI. 薬効薬理に関する項目」の項参照

(2) 安全性薬理試験[55)]

一般薬理作用として、パルボシクリブの心血管系、呼吸系及び中枢神経系への影響を *in vitro* 又は *in vivo* で検討した結果を下表に示す。

安全性薬理試験

試験項目		試験動物	投与経路	投与量	主な所見
心血管系	hERG カリウムチャネル	hERG 発現 HEK293 細胞 (n=3～4/群)	*in vitro*	0.3、1、3、10μmol/L	濃度依存的に抑制作用を示した。抑制率：8.3%～76.7%（$p<0.05$）IC_{50}値=3.2μmol/L
	活動電位に対する作用	摘出イヌ心臓プルキンエ線維 (n=5/群)	*in vitro*	0、0.1、1、10μmol/L	10μmol/L：APD_{90} 8.2%延長（p=0.032）
	血行動態及び心電図パラメータ	雄イヌ (n=4/群)	経口	0、3、10、30 mg/kg	≥3 mg/kg：QTc 間隔延長 ≥10 mg/kg：QT 間隔及び QTc 間隔延長、心拍数減少（RR 間隔延長を伴う）、収縮期血圧の中等度上昇、C_{max}=340 ng/mL
中枢神経系		雄 SD ラット (n=8/群)	経口	0、30、300 mg/kg	30 mg/kg：影響なし 300 mg/kg：自発運動量低下、C_{max}=6340ng/mL
呼吸系		雄麻酔イヌ (n=4/群)	静脈内	0、1、5 mg/kg	1 mg/kg：影響なし 5 mg/kg：血漿中濃度が最高値に達したとき呼吸抑制、C_{max}=2040～8020 ng/mL

HEK293 細胞：ヒト胎児由来腎臓 293 細胞、APD_{90}：90%再分極時活動電位持続時間

(3) その他の薬理試験

(参考情報)[55)]

パルボシクリブは 10 種類の受容体［ラット神経ニコチン受容体、ヒトβ$_1$アドレナリン受容体、ムスカリン M_1受容体、ムスカリン M_3受容体、ムスカリン M_2受容体、ヒスタミン H_3受容体、μオピオイド受容体、$GABA_{\beta\ (1b)}$ 受容体、アドレナリンα$_{2a}$受容体及びδオピオイド受容体（delta2）］、2 種類の酵素（ホスホジエステラーゼ 4 及びアセチルコリンエステラーゼ）及び 1 種類のイオンチャネル（ナトリウムチャネル）に対して結合親和性を示したが、臨床曝露量における結合活性は比較的弱かった。

2. 毒性試験

(1) 単回投与毒性試験 [56)]

試験 動物	投与経路	性別 動物数	概略の致死量 (mg/kg)
ラット	経口	雌雄 各 n=3/群	雄　1000 雌 >2000
イヌ	経口	雌雄 各 n=1	>100

(2) 反復投与毒性試験 [45)]

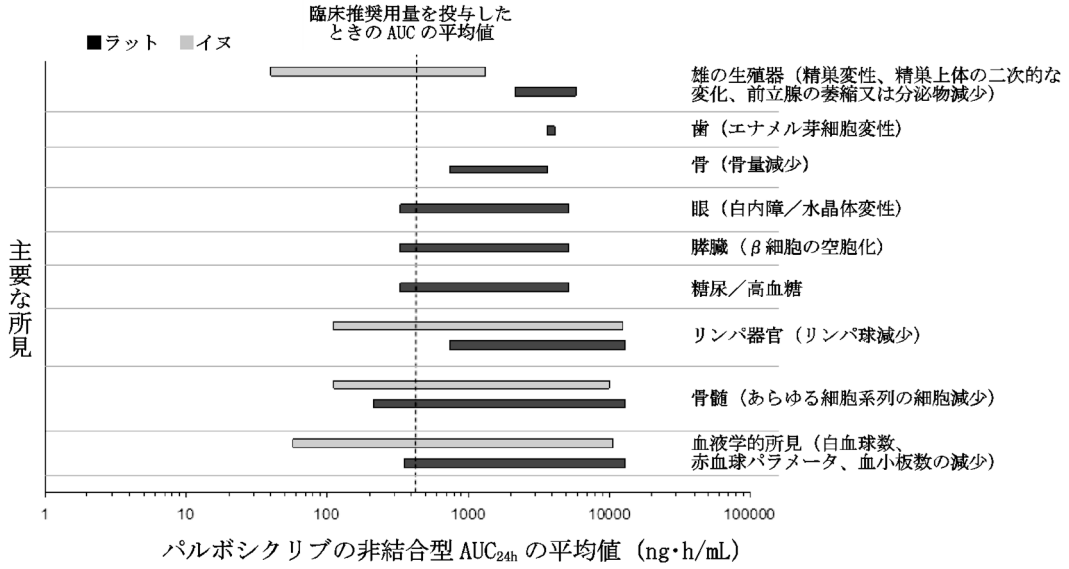
試験動物 動物数	投与経路 期間	性別 投与量 (mg/kg/日)	無毒性量 (mg/kg/日)	主な毒性徴候
ラット 雌雄 n=15/群	経口 3 週間	雄 0、50、100、200	<50	≥50 mg/kg/日：ラッセル音、流涎、皮膚の赤色化、着色尿、糞便異常、体重増加抑制、摂餌量減少、貧血、白血球数・リンパ球数・血小板数の減少、骨髄細胞の減少、リンパ組織のリンパ球減少、精巣精上皮の変性、気管粘膜の萎縮、肺胞の泡沫状マクロファージ浸潤 ≥100 mg/kg/日：精巣変性、肝臓の単細胞壊死 200 mg/kg/日：死亡発生、呼吸困難、自発運動量低下、皮膚弾力の低下、被毛粗剛、削痩、胃粘膜・小腸のびらん
		雌 0、100、200、400	200	≥100 mg/kg/日：糞便異常、ラッセル音、流涎、皮膚の赤色化、着色尿、気管粘膜の萎縮、肺胞の泡沫状マクロファージ浸潤 ≥200 mg/kg/日：呼吸困難、削痩、摂餌量減少、骨髄細胞の減少、リンパ組織のリンパ球減少 400 mg/kg/日：死亡発生、自発運動量低下
ラット 雌雄 n=15/群：溶媒対照及び高用量 雌雄 n=10/群：低用量及び中用量	経口 15 週間*1	雄 0、10、30、100	10	≥10 mg/kg/日：赤血球数減少、骨髄細胞の減少 ≥30 mg/kg/日：体重増加抑制、白血球数・リンパ球数・単球数・好酸球数の減少、血小板数増加、リンパ組織のリンパ球減少、精巣精細管上皮の変性、精巣上体管の萎縮、腎尿細管の変性、腸間膜リンパ節の空胞化、マクロファージ出現 100 mg/kg/日：死亡発生、味覚嫌悪によると考えられるもがき反応、腫脹、四肢の黄色化、削痩、被毛粗剛、好中球数の減少、AST・ALT・ALP・γ-GT の上昇、アルブミン低下、膵島細胞の空胞化、副腎皮質の肥大、骨髄・腎尿細管の空胞化、肺胞マクロファージの空胞化
		雌 0、50、100、200	200	≥100 mg/kg/日：赤血球数減少 200 mg/kg/日：味覚嫌悪によると考えられるもがき反応、血小板数増加

*1：15 週間間欠投与（3 週間反復経口投与後 1 週間休薬、計 4 サイクル）

試験動物 動物数	投与経路 期間	性別 投与量（mg/kg/日）	無毒性量 （mg/kg/日）	主な毒性徴候
ラット 雌雄 n=20/群	経口 27 週間*2	雄 0、10、30、100	<10 非結合型 AUC_{24h}： 750 ng･h/mL	≥10 mg/kg/日：体重増加抑制、白内障、赤血球数減少、白血球数・好酸球数・好塩基球数の減少、血小板数増加、胸腺のリンパ球減少、副腎皮質の肥大、肝細胞の肥大・空胞化、大腿骨骨梁の減少 ≥30 mg/kg/日：リンパ球数・単球数の減少、尿糖、骨髄の細胞減少・精巣精細管の変性、精巣上体の管腔内壊死細胞片、膵島細胞の空胞化、腎尿細管の空胞化、脂肪織萎縮、腺胃粘液腺の減少 100 mg/kg/日：死亡発生、腫脹、側横臥位、無形便、口腔内分泌物、蒼白、皮膚の冷感、皮膚・被毛の変色、摂餌量減少、巨核球増加、血糖・ALT・AST・ALP の上昇、Cl 減少、尿 pH 低下、尿円柱、リンパ節のリンパ球減少、腎尿細管の拡張、切歯エナメル芽細胞の変性・壊死、肺の肺胞マクロファージ浸潤
		雌 0、50、100、300	<50 非結合型 AUC_{24h}： 331 ng･h/mL	≥50 mg/kg/日：体重増加抑制、白内障、赤血球数減少、膵島細胞の空胞化 ≥100 mg/kg/日：好酸球数・好塩基球数の減少、血小板数増加 300 mg/kg/日：摂餌量減少、貧血
イヌ 雌雄 n=4/群	経口 3 週間	雌雄 0、0.2、0.6、2	雄　0.2	≥0.2 mg/kg/日：白血球数・好中球数・単球数の減少、骨髄 G/E 比低下、腸管上皮の異常 ≥0.6 mg/kg/日：骨髄細胞の減少、リンパ組織のリンパ球減少、精巣精上皮の変性 2 mg/kg/日：貧血、血小板数減少
			雌　　2	≥0.2 mg/kg/日：白血球数・好中球数・単球数・リンパ球数の減少 ≥0.6 mg/kg/日：骨髄細胞の減少、リンパ組織のリンパ球減少、腸管上皮の異常 2 mg/kg/日：血小板数減少、骨髄 G/E 比低下
イヌ 雌雄 n=5/群：対照群及び高用量 雌雄各 n=3/群：低用量及び中用量	経口 15 週間*3	雌雄 0、0.2、0.6、2	雄　0.2	≥0.2 mg/kg/日：白血球数・好中球数の減少 ≥0.6 mg/kg/日：単球数減少、精巣精細管の変性、精巣上体の精液減少・管腔内壊死細胞片 2 mg/kg/日：軟便、貧血、好酸球数減少、骨髄細胞の減少、胸腺のリンパ球減少
			雌　　2	≥0.2 mg/kg/日：白血球数・リンパ数の減少 ≥0.6 mg/kg/日：好中球数・好酸球数の減少 2 mg/kg/日：軟便、耳介の発赤・腫脹、単球数減少、血小板数減少、骨髄細胞の減少、リンパ組織のリンパ球減少
イヌ 雌雄 n=6/群	経口 39 週間	雌雄 0、0.2、0.6、3	雄　<0.2 非結合型 AUC_{24h}： 40 ng･h/mL	≥0.2 mg/kg/日：白血球数減少、好中球数減少、精巣精細管の変性、精巣上体の精液減少・管腔内壊死細胞片 3 mg/kg/日：赤血球数減少、リンパ数・単球数・好酸球数の減少、血小板数減少、リンパ組織のリンパ球減少
			雌　　3 非結合型 AUC_{24h}： 847 ng･h/mL	≥0.6 mg/kg/日：白血球数・好中球数・好酸球数の減少、リンパ組織のリンパ球減少 3 mg/kg/日：リンパ数・単球数の減少、骨髄細胞の減少

*2：27 週間間欠投与（3 週間反復経口投与後 1 週間休薬、計 7 サイクル）
*3：15 週間間欠投与（3 週間反復経口投与後 1 週間休薬、計 4 サイクル）

反復投与毒性試験でのパルボシクリブの曝露量（非結合型）と主要な所見との関係



臨床推奨用量：125mg 1日1回（非結合型 C_{max} は27ng/mL、非結合型 AUC_{24h} は417ng･h/mL）

(3) 遺伝毒性試験[46)]

①細菌を用いた復帰突然変異試験（*in vitro*）

Salmonella typhimurium（TA 98、TA 100、TA 1535、TA 1537）及び*Escherichia coli*（WP2 *uvr*A pKM101）を用い、代謝活性化系の存在下及び非存在下で、パルボシクリブの復帰突然変異誘発性の有無を検討した。その結果、パルボシクリブは、代謝活性化系の存在下及び非存在下で、*Salmonella typhimurium*及び*Escherichia coli*に対して、細胞毒性を示す用量まで塩基対置換型又はフレームシフト型の変異原性を示さなかった。

②染色体異常試験（*in vitro*）

ヒト末梢血リンパ球を用い、代謝活性化系の存在下及び非存在下で、パルボシクリブの染色体の数的異常及び構造異常の誘発性の有無を、有糸分裂中期細胞における染色体損傷の評価によって検討した。その結果、パルボシクリブはヒト末梢血培養リンパ球の染色体の数的異常及び構造異常を誘発しなかった。

③小核試験（*in vitro*、ラット）

・チャイニーズハムスター卵巣由来（CHO）細胞を用い、代謝活性化系の非存在下でパルボシクリブにより小核形成が起きる可能性を検討した。その結果、最高濃度（35μg/mL）のパルボシクリブで処理した細胞1000個のうち小核は合計118細胞で認められ、そのうち85%（溶媒対照の2.4倍）が動原体染色陽性であり、パルボシクリブの異数性誘発性を示唆していた。

・SDラット（雌雄n=5/群）の雄にパルボシクリブ0、50、100又は200 mg/kg/日、雌に0、100、200又は400 mg/kg/日を1日1回3週間経口投与し、小核を有する多染性赤血球が誘発される可能性について検討した。その結果、100 mg/kg/日以上の雄では用量依存的な小核を有する多染性赤血球の増加が認められ、小核誘発性陽性と判断され、小核形成に対する無作用量は50 mg/kg/日（非結合型AUC_{24h}：2163 ng·h/mL）と考えられた。なお、雌では400 mg/kg/日まで小核を有する多染性赤血球の発現率の上昇は認められなかった。

(4) がん原性試験（ラット、マウス）[54)]

・Sprague Dawleyラット（雌雄各n=70/群）の雄にパルボシクリブを最高30 mg/kg/日の用量で、雌に最高200 mg/kg/日の用量で2年間間欠投与（3週間反復経口投与して1週間休薬を1サイクルとした）して、パルボシクリブのがん原性を評価した。その結果、30 mg/kg/日の雄で、中枢神経系に小膠細胞腫の発生頻度の増加がみられ、脳及び脊髄を併せた小膠細胞腫の発生頻度は雄で統計学的に有意な増加傾向を示した（p=0.0069、傾向検定）。さらに当該腫瘍の 30 mg/kg/日の雄での発生頻度は対照群の雄と比較しても統計学的に有意な増加を示した（p=0.0297、pairwise test）。一方、雌では最高用量の200 mg/kg/日まで腫瘍発生頻度の増加はみられなかった。以上のことから、がん原性に対する無作用量は、雄で 10 mg/kg/日（非結合型AUC_{24}：675 ng·h/mL）、雌で200 mg/kg/日（非結合型AUC_{24}：1123 ng·h/mL）であり、ヒトにパルボシクリブ125 mgを1日1回投与したときの非結合型AUC_{24}（417 ng·h/mL）のそれぞれ約1.6倍及び2.7倍であった。

・ヘミ接合体CByB6F1/TgrasH2マウス（雌雄各n=25/群）にパルボシクリブを最高60 mg/kg/日の用量で1日1回、6ヵ月間強制経口投与して、パルボシクリブのがん原性を評価した。その結果、がん原性は認められず、がん原性に対する無作用量は60 mg/kg/日（非結合型C_{max}：293 ng/mL；非結合型AUC_{24}：3260 ng·h/mL）であり、ヒトにパルボシクリブ125 mgを1日1回投与したときの非結合型AUC_{24}（417 ng·h/mL）の約7.8倍であった。

(5) 生殖発生毒性試験

1) 受胎能及び着床までの初期胚発生に関する試験（ラット）[57)]

①SDラット（雌n=20/群）にパルボシクリブ0、30、100又は300 mg/kg/日を、交配前15日から無処置雄との交配期間中及び妊娠7日まで強制経口投与し、受胎能及び着床までの初期胚発生への影響を検討した。その結果、300 mg/kg/日まで雌の交尾行動及び受胎能への影響は認められず、明らかな毒性も認められなかった。母動物の受胎能及び一般毒性に対する無毒性量は300 mg/kg/日と考えられた。

②SD ラット（雄 n=20/群）にパルボシクリブ 0、10、30 又は 100 mg/kg/日を、15 週間間欠投与（3 週間反復経口投与して 1 週間休薬、計 4 サイクル）し、受胎能及び着床までの初期胚発生への影響を検討した。投与終了 2 週間前より、無処置雌（n=20/群）との 5 日間の交配期間を設けた。その結果、30 mg/kg/日以上で精巣及び精巣上体における病理組織学的変化、精液減少、100 mg/kg/日で精子運動率低下、精巣上体尾部の精子濃度減少及び精巣の精子細胞密度低下が認められた。雄の生殖毒性に対する無毒性量は 10 mg/kg/日（投与後 4 時間の血漿中濃度：360 ng/mL）と考えられた。

2）胚・胎児発生に関する試験（ラット、ウサギ）

①妊娠 SD ラット（n=20/群）にパルボシクリブ 0、30、100 又は 300 mg/kg/日を、妊娠 6 日から妊娠 17 日まで強制経口投与し、器官形成期における母体毒性及び胚・胎児発生に関する影響を検討した。その結果、300 mg/kg/日で、母動物の体重増加抑制、摂餌量減少及び胎児体重の低値が認められた。母動物及び胚・胎児発生に対する無毒性量はいずれも 100 mg/kg/日（非結合型 AUC_{24h}：370 ng·h/mL）と考えられた[58]。

②妊娠ウサギ（n=20/群）にパルボシクリブ 0、2、10 又は 20 mg/kg/日を 1 日 1 回、妊娠 7 日から妊娠 19 日まで強制経口投与し、器官形成期における母体毒性及び胚・胎児発生に関する影響を検討した。その結果、20 mg/kg/日で、母動物に体重増加抑制、摂餌量減少及び低頻度の胎児前肢指骨の短縮が認められた。母動物及び胚・胎児発生に対する無毒性量はいずれも 10 mg/kg/日（非結合型 AUC_{24h}：547 ng·h/mL）と考えられた[47]。

3）出生前及び出生後の発生並びに母体の機能に関する試験（ラット）[59]

妊娠 SD ラット（n=22/群）にパルボシクリブ 0、30、100 又は 300 mg/kg/日を、妊娠 6 日から授乳 20 日まで強制経口投与し、出生前及び出生後の発生並びに母体の機能に関する影響を検討した。その結果、300 mg/kg/日で妊娠期間中に母動物の体重抑制、体重増加量及び摂餌量の減少が認められたが、出生児にパルボシクリブによる影響は認められなかった。母動物の一般毒性に関する無毒性量は 100 mg/kg/日、生殖能に関する無毒性量は 300 mg/kg/日であり、次世代の発生に関する無毒性量は 300 mg/kg/日と考えられた。

（6）局所刺激性試験（ウサギ）[60]

生理食塩液、パルボシクリブ 50 μg/mL 製剤又はその溶媒を、ウサギ（雌 n=4/群）の耳介静脈内に 1 mL、血管周囲に 0.05 mL 単回投与した結果、静脈内、血管周囲の投与部位及び周囲組織における病理組織学的変化に差は認められなかった。

(7) その他の特殊毒性

1) 骨髄抑制メカニズム検討試験（*in vitro*）[51)]

・ヒト骨髄単核球細胞（hBMNC）をパルボシクリブ 0.003～3μmol/L で 5 日間処理し、細胞増殖、アポトーシス、細胞老化又は DNA 損傷への影響を評価した。また、パルボシクリブで処理された hBMNC について各細胞周期の比率を求めた。さらに、パルボシクリブで hBMNC を処理した後に 4 日間の休薬期間を設け、骨髄抑制の回復性（細胞生存への影響）を評価した。その結果、hBMNC をパルボシクリブで処理した場合、アポトーシス、細胞老化又は DNA 損傷を伴わない濃度依存的な細胞増殖阻害（≥0.1μmol/L）並びに完全な回復性が認められた。細胞周期解析では、G_1期における細胞周期停止による濃度依存的な G_1期細胞の増加が認められた。

・hBMNC をパルボシクリブ（0.003～1μmol/L）単独又はフルベストラント（30～300 nmol/L）との併用で 7 日間処理し、細胞生存及び細胞老化の程度を評価した。また、パルボシクリブ又はパルボシクリブとフルベストラントの併用で hBMNC を処理した後に、5 日間の休薬期間又はフルベストラント単独処理期間を設け、細胞生存への影響の回復性を評価した結果、フルベストラントとパルボシクリブの併用による hBMNC に対する細胞生存への影響はパルボシクリブ単剤と同程度で、細胞老化は伴わず、5 日間の休薬期間又はフルベストラント単独処理期間により骨髄抑制は完全に回復した。

2) 糖代謝異常試験（ラット）[61)]

・若齢 SD ラット（7～9 週齢、雌雄 n=20/群：溶媒対照、雌雄 n=40/群：パルボシクリブ投与群）の雄にパルボシクリブを 0、10 又は 100 mg/kg/日、雌に 0 又は 300 mg/kg/日の用量で最長 15 週間投与（3 週間反復経口投与して 1 週間休薬、計 4 サイクル）した。OGTT による血清グルコース上昇及び膵臓における軽微な病理組織学的変化が認められたものの、生物学的意義のある糖代謝異常はみられなかった。

・加齢 SD ラット（約 12 ヵ月齢）にパルボシクリブを 0、10 又は 100 mg/kg/日の用量で 27 週間投与(3 週間反復経口投与して 1 週間休薬、計 7 サイクル、雄 n=16/群)、又は 0 又は 100 mg/kg/日の用量で同様に 15 週間投与（計 4 サイクル、雄 n=10/群）した。100 mg/kg/日までの用量で、糖代謝に生物学的意義のある変化は認められず、この用量における C_{max} 及び AUC_{24h} はそれぞれ、2270 ng/mL、36400 ng·h/mL であった。

3) 光毒性試験（*in vitro*）[62)]

Balb/c 3T3 マウス線維芽細胞を、パルボシクリブ 0、0.061、0.244、0.977、3.906、15.625、62.50、250.0 及び 1000μg/mL の濃度で約 1 時間処理した後、5 J/cm^2 の UVA を照射した結果、いずれにおいても UVA 照射の有無にかかわらず細胞生存率の低下は認められなかった。

4) 血液適合性試験（*in vitro*）[63)]

ヒト全血（n=3）をパルボシクリブ 50μg/mL に対して 1：20、1：10、1：6 又は 1：4 の割合で混合し、Reed 及び Yalkowsky[64)] の方法で検討した結果、いずれの割合でも有意な溶血作用は認められなかった。

X. 管理的事項に関する項目

1. 規制区分

製　　剤：イブランスカプセル 25 mg・カプセル 125 mg
劇薬、処方箋医薬品（注意－医師等の処方箋により使用すること）
イブランス錠 25 mg・錠 125 mg
劇薬、処方箋医薬品（注意－医師等の処方箋により使用すること）
有効成分：パルボシクリブ　劇薬

2. 有効期間

有効期間：イブランスカプセル 25 mg　36 箇月
イブランスカプセル 125 mg　48 箇月
イブランス錠 25 mg　36 箇月
イブランス錠 125 mg　36 箇月
（「Ⅳ-6. 製剤の各種条件下における安定性」の項参照）

3. 包装状態での貯法

室温保存

4. 取扱い上の注意

設定されていない

5. 患者向け資材

イブランスカプセル 25 mg・カプセル 125 mg、イブランス錠 25 mg・錠 125 mg
患者向医薬品ガイド：あり
くすりのしおり：あり
その他の患者向け資材：
乳がん治療薬イブランスカプセル及び錠 25mg・125mg を服用される患者さんとご家族の皆様へ
（https://ibrance.jp/assets/pdf/IBN57J004C.pdf）

6. 同一成分・同効薬

同一成分：なし

同 効 薬：レトロゾール、エベロリムス、フルベストラント、アナストロゾール、アベマシクリブ

7. 国際誕生年月日

2015 年 2 月 3 日（米国）

8. 製造販売承認年月日及び承認番号、薬価基準収載年月日、販売開始年月日

製品名	製造販売承認 年月日	承認番号	薬価基準収載 年月日	販売開始年月日
イブランス カプセル 25 mg	2017 年 9 月 27 日	22900AMX00963	2017 年 11 月 22 日	2017 年 12 月 15 日
イブランス カプセル 125 mg	2017 年 9 月 27 日	22900AMX00964	2017 年 11 月 22 日	2017 年 12 月 15 日
イブランス 錠 25 mg	2020 年 1 月 23 日	30200AMX00033	2020 年 5 月 27 日	2020 年 7 月 28 日
イブランス 錠 125 mg	2020 年 1 月 23 日	30200AMX00034	2020 年 5 月 27 日	2020 年 7 月 28 日

9. 効能又は効果追加、用法及び用量変更追加等の年月日及びその内容

2020 年 1 月 23 日

イブランス錠 25 mg・錠 125 mg への用法及び用量追加

10. 再審査結果、再評価結果公表年月日及びその内容

該当しない

11. 再審査期間

8 年：2017 年 9 月 27 日～2025 年 9 月 26 日

12. 投薬期間制限に関する情報

イブランスカプセル 25 mg・カプセル 125 mg、イブランス錠 25 mg・錠 125 mg

本剤は、療担規則及び薬担規則並びに療担基準に基づき厚生労働大臣が定める掲示事項等（平成 18 年厚生労働省告示第 107 号）の一部を改正した平成 20 年厚生労働省告示第 97 号（平成 20 年 3 月 19 日付）の「投薬期間に上限が設けられている医薬品」には該当しない。

13. 各種コード

製品名	厚生労働省薬価基準収載医薬品コード	個別医薬品コード（YJ コード）	HOT（9 桁）番号	レセプト電算処理システム用コード
イブランス カプセル 25 mg	4291051M1021	4291051M1021	125865301	622586501
イブランス カプセル 125 mg	4291051M2028	4291051M2028	125866001	622586601
イブランス 錠 25 mg	4291051F1022	4291051F1022	127034101	622703401
イブランス 錠 125 mg	4291051F2029	4291051F2029	127035801	622703501

14. 保険給付上の注意

イブランスカプセル 25 mg・カプセル 125 mg

本製剤の使用上の注意において、「本剤の投与を行う場合には、ホルモン受容体陽性、HER2 陰性の患者を対象とすること。」と記載されているため、ホルモン受容体陽性、HER2 陰性であることを確認した検査の実施年月日を診療報酬明細書の摘要欄に記載すること。（平成 29 年 11 月 21 日保医発 1121 第 11 号）

イブランス錠 25 mg・錠 125 mg

本製剤の効能又は効果は「ホルモン受容体陽性かつ HER2 陰性の手術不能又は再発乳癌」であることから、ホルモン受容体陽性、HER2 陰性であることを確認した検査の実施年月日を診療報酬明細書に記載すること。

なお、当該検査を実施した月のみ実施年月日を記載すること。ただし、本剤の初回投与に当たっては、必ず実施年月日を記載すること。（令和 2 年 5 月 26 日保医発 0526 第 1 号）

XI. 文献

1. 引用文献

1) 社内資料：国際共同第Ⅲ相試験（乳癌：PALOMA-2）（2017 年 9 月 27 日承認、CTD2.7.6.20）［L20170116035］

2) Finn, R. S. et al.：N Engl J Med 375 (20)：1925, 2016 (PMID：27959613)［L20170111032］

3) 社内資料：国際共同第Ⅲ相試験（乳癌：PALOMA-3）（2017 年 9 月 27 日承認、CTD2.7.6.21）［L20170116036］

4) Turner, N. C. et al.：N Engl J Med 373 (3)：209, 2015 (PMID：26030518)［L20160316006］

5) Harbeck, N. et al.：Ann Oncol 27 (6)：1047, 2016 (PMID：27029704)［L20161007059］

6) 社内資料：国内第Ⅰ/Ⅱ相試験（第Ⅱ相部分）［L20170817014］

7) Finn, R. S. et al.：Lancet Oncol 16 (1)： 25, 2015 (PMID：25524798)［L20161007147］

8) 社内資料：外国第Ⅰ相試験（A5481001 試験）［L20170829005］

9) 社内資料：国内第Ⅰ/Ⅱ相試験（第Ⅰ相部分）［L20170817013］

10) Tamura, K. et al.：Cancer Sci 107 (6)：755, 2016 (PMID：26991823)［L20161007034］

11) Ana Ruiz-Garcia et al.：Cancer Chemother Pharmacol 79 (3)：527, 2017 (PMID：28204912)［L20170321065］

12) 社内資料：生物学的同等性［L20191001004］

13) 社内資料：食事の影響［L20191001003］

14) 社内資料：制酸薬の影響（錠剤）［L20191002001］

15) O'Dwyer, P. J. et al.：J Clin Oncol 25 (18)：3550, 2007 (PMID：17538178)［L20170921006］

16) Schwartz, G. K. et al.：Br J Cancer 104 (12)：1862, 2011 (PMID：21610706)［L20161007194］

17) Flaherty, K. T. et al.：Clin Cancer Res. 18 (2)：568, 2012 (PMID：22090362)［L20161007186］

18) 社内資料：副作用一覧（国内第Ⅱ相試験：A5481010 試験）［L20170817015］

19) 社内資料：外国第Ⅰ相試験（A5481003 試験）［L20170921012］

20) 社内資料：外国第Ⅱ相試験（乳癌：PALOMA-1）［L20170822245］

21) Kogawa T, et al.：J Clin Oncol. 2023；41, no.17_suppl：LBA1068-LBA1068. doi：10.1200/JCO.2023.41.17_suppl.LBA1068（乳癌：NCCH1607/PATHWAY）

22) 社内資料：薬効薬理試験 作用機序（*in vitro*）（2017 年 9 月 27 日承認、CTD2.6.2.2）［L20170116047］

23) Zarkowska, T. et al.：J Biol Chem. 272 (19) 12738, 1997 (PMID：9139732)［L20170921004］

24) Rubin, S. M. et al.：Trends Biochem Sci. 38 (1) 12, 2013 (PMID：23218751)［L20170921005］

25) Fry, D. W. et al.：Mol Cancer Ther 3 (11) 1427, 2004 (PMID：15542782)［L20161007219］

26) Finn, R. S. et al.：Breast Cancer Res 11 (5)：R77, 2009 (PMID：19874578)［L20161007205］

27) Michaud, K. et al.：Cancer Res 70 (8)：3228, 2010 (PMID：20354191) ［L20161007203］
28) 社内資料：薬効薬理試験 抗腫瘍効果（*in vivo*）(2017 年 9 月 27 日承認、CTD2.6.2.2) ［L20170116045］
29) 社内資料：薬効薬理試験 内分泌療法剤併用（*in vitro*） ［L20170817018］
30) 社内資料：薬効薬理試験 内分泌療法剤併用（マウス） ［L20170817019］
31) 社内資料：日本人健康成人における薬物動態（単回投与）(2017 年 9 月 27 日承認、CTD2.7.2.2) ［L20170116042］
32) 社内資料：日本人癌患者における薬物動態（反復投与）(2017 年 9 月 27 日承認、CTD2.7.2.2) ［L20170116041］
33) 社内資料：モダフィニルとの薬物相互作用（2017 年 9 月 27 日承認、CTD2.7.2.2) ［L20170116029］
34) 社内資料：ラベプラゾールとの薬物相互作用（2017 年 9 月 27 日承認、CTD2.7.2.2) ［L20170817010］
35) 社内資料：タモキシフェンとの薬物相互作用（2017 年 9 月 27 日承認、CTD2.7.2.2) ［L20170721009］
36) 社内資料：トランスポーター阻害能（2017 年 9 月 27 日承認、CTD2.6.4.7) ［L20170116025］
37) 社内資料：分布（2017 年 9 月 27 日承認、CTD2.7.2.3) ［L20170116048］
38) 社内資料：バイオアベイラビリティ（2017 年 9 月 27 日承認、CTD2.7.1.2) ［L20170116027］
39) 社内資料：排泄経路（2017 年 9 月 27 日承認、CTD2.7.2.2) ［L20170116043］
40) 社内資料：その他の組織への移行性 ［L20170921003］
41) 社内資料：代謝関連資料（2017 年 9 月 27 日承認、CTD2.6.4.5) ［L20170116040］
42) 社内資料：肝機能障害を有する被験者における薬物動態（2017 年 9 月 27 日承認、CTD2.7.2.2) ［L20170116034］
43) Pugh, R. N. et al.：Br J Surg 60 (8)：646, 1973 (PMID：4541913) ［L20000131049］
44) 社内資料：腎機能障害を有する被験者における薬物動態（2017 年 9 月 27 日承認、CTD2.7.2.2) ［L20170116038］
45) 社内資料：ラット・イヌにおける反復投与毒性試験（2017 年 9 月 27 日承認、CTD2.6.6.3 及び 2.6.6.9) ［L20170116031］
46) 社内資料：遺伝毒性試験（2017 年 9 月 27 日承認、CTD2.6.6.4) ［L20170116033］
47) 社内資料：ウサギにおける生殖発生毒性試験（2017 年 9 月 27 日承認、CTD2.6.6.6) ［L20170116026］
48) 社内資料：イトラコナゾールとの薬物相互作用（2017 年 9 月 27 日承認、CTD2.7.2.2) ［L20170116024］
49) 社内資料：リファンピシンとの薬物相互作用（2017 年 9 月 27 日承認、CTD2.7.2.2) ［L20170116032］
50) 社内資料：ミダゾラムとの薬物相互作用（2017 年 9 月 27 日承認、CTD2.7.2.2) ［L20170116028］
51) 社内資料：骨髄抑制メカニズム検討試験 ［L20170817023］
52) 社内資料：副作用一覧（国際共同第Ⅲ相試験：PALOMA-2 試験） ［L20170817016］
53) 社内資料：副作用一覧（国際共同第Ⅲ相試験：PALOMA-3 試験） ［L20170817017］
54) 社内資料：がん原性試験 [L20191001002]
55) 社内資料：一般薬理試験 ［L20170817020］

56）社内資料：ラット・イヌにおける単回投与毒性試験 ［L20170817021］
57）社内資料：受胎能および着床までの初期胚発生に関する試験 ［L20170817022］
58）社内資料：ラットにおける生殖発生毒性試験 ［L20170116030］
59）社内資料：出生前及び出生後の発生並びに母体の機能に関する試験（ラット）
［L20170921001］
60）社内資料：局所刺激性試験 ［L20170817025］
61）社内資料：糖代謝異常の検討試験 ［L20170817027］
62）社内資料：光毒性試験 ［L20170817024］
63）社内資料：血液適合性試験 ［L20170817026］
64）Reed, K. W. et al.：J Parenter Sci Technol 39 (2)：64, 1985 (PMID：3989614)
［L20170921007］

2. その他の参考文献

該当資料なし

XII. 参考資料

1. 主な外国での発売状況

イブランスカプセル

2023 年 10 月現在、米国、カナダ、欧州連合（EU）等 30 を超える国と地域で承認されている。

イブランス錠

2023 年 10 月現在、米国、カナダ、欧州連合（EU）等 10 を超える国と地域で承認されている。

本邦における効能又は効果、用法及び用量は以下のとおりであり、外国の承認状況とは異なる。国内の承認内容の範囲で本剤を使用すること。

4.効能又は効果

イブランスカプセル

手術不能又は再発乳癌

イブランス錠

ホルモン受容体陽性かつ HER2 陰性の手術不能又は再発乳癌

6. 用法及び用量

イブランスカプセル

内分泌療法剤との併用において、通常、成人にはパルボシクリブとして 1 日 1 回 125mg を 3 週間連続して食後に経口投与し、その後 1 週間休薬する。これを 1 サイクルとして投与を繰り返す。なお、患者の状態により適宜減量する。

イブランス錠

内分泌療法剤との併用において、通常、成人にはパルボシクリブとして 1 日 1 回 125mg を 3 週間連続して経口投与し、その後 1 週間休薬する。これを 1 サイクルとして投与を繰り返す。なお、患者の状態により適宜減量する。

米国の添付文書

国名	米国
会社名	Pfizer 社
販売名	IBRANCE
剤形・規格	硬カプセル・錠剤 75 mg、100 mg、125 mg
承認年月	2015 年 2 月
効能又は効果	ホルモン受容体（HR）陽性、ヒト上皮増殖因子受容体 2 型（HER2）陰性の進行又は転移乳癌を適応として、本剤を以下の薬剤と併用投与する。 ・初回内分泌療法としてアロマターゼ阻害薬 ・内分泌療法により疾患進行がみられた患者の場合はフルベストラント
用法及び用量	本剤の推奨用量は 1 日 1 回 125 mg カプセル 1 カプセル又は 125 mg 錠 1 錠とし、21 日間連日経口投与後に 7 日間休薬するスケジュールで、28 日間を 1 サイクルとする。本剤はカプセルの場合は食後に服用、錠剤の場合は食事の有無にかかわらず服用することができる。 本剤と併用する場合、推奨用量のアロマターゼ阻害薬を投与する。投与するアロマターゼ阻害薬の添付文書完全版を参照すること。 本剤と併用するフルベストラントの推奨用量は 500 mg とし、第 1、15、29 日及びその後は 1 ヵ月ごとに投与する。フルベストラントの添付文書完全版を参照すること。 患者に対しては各投与日のおおよそ同時刻に本剤を服薬するよう推奨すること。患者が服薬後に嘔吐したり服薬を忘れたりした場合でも、同日に追加して投与せず、翌日の通常の時刻に処方用量を服薬させること。本剤をカプセルのまま飲み込むこと（飲み込む前に噛み砕く、押しつぶす、カプセルを開く又は錠剤を割ることはしない）。カプセル又は錠剤が割れている、ひびが入っている又は何らかの損傷があるものは服用しないこと。 本剤とフルベストラントを併用投与する閉経前／閉経周辺期の女性では、現在の標準治療に従って黄体形成ホルモン放出ホルモン（LHRH）作動薬を投与すること。 本剤とアロマターゼ阻害薬を併用投与する男性では、現在の標準治療に従って黄体形成ホルモン放出ホルモン（LHRH）作動薬の投与を検討すること。

（2023 年 9 月改訂）

欧州の SPC

国名	欧州
会社名	Pfizer 社
販売名	IBRANCE
剤形・規格	硬カプセル 75 mg、100 mg、125 mg・フィルムコート錠 75 mg、100 mg、125 mg
承認年月	2016 年 11 月
効能又は効果	ホルモン受容体（HR）陽性、ヒト上皮増殖因子受容体 2 型（HER2）陰性の局所進行又は転移乳癌を適応として、本剤を下記の薬剤と併用投与する。 ・アロマターゼ阻害薬 ・内分泌療法による治療歴を有する女性の場合はフルベストラント 閉経前及び閉経周辺期の女性では、黄体ホルモン放出ホルモン（LHRH）作動薬を併用して内分泌療法を行うこと。
用法及び用量	抗癌剤の使用経験が豊富な医師がイブランス投与を開始及び監督すること。 <u>用量</u> 本剤の推奨用量は 1 日 1 回 125 mg とし、21 日間連日投与後に 7 日間休薬するスケジュール（スケジュール 3/1）で、28 日間を 1 サイクルとする。治療の臨床的ベネフィットが患者に認められる期間又は許容できない毒性が生じるまで、本剤の投与を継続すること。 本剤と併用するアロマターゼ阻害薬は、欧州製品特性概要の用量スケジュールに従って投与すること。閉経前／閉経周辺期の女性に本剤をアロマターゼ阻害薬と併用投与する場合は、必ず LHRH 作動薬を投与すること。 本剤と併用するフルベストラントの推奨用量は 500 mg とし、第 1、15、29 日及びその後は 1 ヵ月ごとに筋肉内投与する。フルベストラントの欧州製品特性概要を参照すること。閉経前及び閉経周辺期の女性では、本剤とフルベストラントの併用投与開始前及び併用投与期間中に、各地域の診療方針に従って LHRH 作動薬を投与すること。 患者に対しては各投与日のおおよそ同時刻に服薬するよう推奨すること。患者が服薬後に嘔吐したり服薬を忘れた場合でも、同日に追加して投与せず、翌日の通常の時刻に処方用量を服薬させること。 <u>用法</u> 本剤は経口製剤である。カプセル剤は食後（できれば毎回一定した暴露量が得られるように食事の接種後）に服用する事。錠剤は食事の有無にかかわらず服用できる。グレープフルーツ又はグレープフルーツジュースとともに本剤を服用しないこと。本剤をカプセル又は錠剤のまま飲み込むこと（飲み込む前に噛み砕く、押しつぶす、カプセルを開く又は分割することはしない）。カプセル又は錠剤が割れている、ひびが入っている又は何らかの損傷があるものは服用しないこと。

（2023 年 6 月）

2. 海外における臨床支援情報

(1) 妊婦への投与に関する情報

本邦における禁忌及び特定の背景を有する患者に関する注意「9.4 生殖能を有する者、9.5 妊婦、9.6 授乳婦」の項の記載は以下のとおりであり、米国添付文書、オーストラリアの分類とは異なる。

2. 禁忌（次の患者には投与しないこと）

2.2 妊婦又は妊娠している可能性のある女性［9.5 参照］

9. 特定の背景を有する患者に関する注意

9.4 生殖能を有する者

9.4.1 妊娠可能な女性に対しては、本剤の投与期間中及び治療終了から一定期間は適切な避妊を行うよう指導すること。［9.5 参照］

9.4.2 パートナーが妊娠する可能性のある男性患者に対しては、本剤の投与期間中及び治療終了から一定期間は適切な避妊を行うよう指導すること。動物実験（ラット及びイヌ）において精巣毒性、遺伝毒性試験において染色体異常誘発性が認められている。［15.2.1、15.2.2 参照］

9.5 妊婦

妊婦又は妊娠している可能性のある女性には投与しないこと。動物実験（ウサギ）において催奇形性（短指）等が認められている 1）。［2.2、9.4.1 参照］

9.6 授乳婦

授乳しないことが望ましい。本剤のヒト乳汁中への移行については不明であるが、本剤は BCRP の基質であるため、乳汁移行の可能性がある。

出典	内容
米国の添付文書 (2023年9月改訂)	Pregnancy Risk Summary Based on findings from animal studies and its mechanism of action, IBRANCE can cause fetal harm when administered to a pregnant woman. There are no available data in pregnant women to inform the drug-associated risk. In animal reproduction studies, administration of palbociclib to pregnant rats and rabbits during organogenesis resulted in embryo-fetal toxicity at maternal exposures that were ≥4 times the human clinical exposure based on AUC. Advise pregnant women of the potential risk to a fetus. The estimated background risk of major birth defects and miscarriage for the indicated population is unknown. In the U.S. general population, the estimated background risk of major birth defects and miscarriage in clinically recognized pregnancies is 2%-4% and 15%-20%, respectively. Lactation Risk Summary There is no information regarding the presence of palbociclib in human milk, its effects on milk production, or the breastfed infant. Because of the potential for serious adverse reactions in breastfed infants from IBRANCE, advise a lactating woman not to breastfeed during treatment with IBRANCE and for 3 weeks after the last dose.

	Females and Males of Reproductive Potential **Pregnancy Testing** Based on animal studies, IBRANCE can cause fetal harm when administered to a pregnant woman. Females of reproductive potential should have a pregnancy test prior to starting treatment with IBRANCE. **Contraception** Females IBRANCE can cause fetal harm when administered to a pregnant woman. Advise females of reproductive potential to use effective contraception during treatment with IBRANCE and for at least 3 weeks after the last dose. Males Because of the potential for genotoxicity, advise male patients with female partners of reproductive potential to use effective contraception during treatment with IBRANCE and for 3 months after the last dose. **Infertility** Males Based on animal studies, IBRANCE may impair fertility in males of reproductive potential.
オーストラリアの分類 (An Australian categorisation of risk of drug use in pregnancy)	分類：D (2023 年 12 月) ＜参考：分類の概要＞ オーストラリアの分類： D：Drugs which have caused, are suspected to have caused or may be expected to cause, an increased incidence of human fetal malformations or irreversible damage. These drugs may also have adverse pharmacological effects.

(2) 小児に関する海外情報

本邦における【9.特定の背景を有する患者に関する注意】「9.7 小児等」の項の記載は以下のとおりであり、米国及び欧州連合（EU）の SPC とは異なる。

9.特定の背景を有する患者に関する注意

9.7 小児等

小児等を対象とした臨床試験は実施していない。

出典	内容
米国の添付文書 (2023年9月改訂)	The safety and efficacy of IBRANCE in pediatric patients have not been studied. Altered glucose metabolism (glycosuria, hyperglycemia, decreased insulin) associated with changes in the pancreas (islet cell vacuolation), eye (cataracts, lens degeneration), kidney (tubule vacuolation, chronic progressive nephropathy) and adipose tissue (atrophy) were identified in a 27 week repeat-dose toxicology study in rats that were immature at the beginning of the studies and were most prevalent in males at oral palbociclib doses ≥30 mg/kg/day (approximately 11 times the adult human exposure [AUC] at the recommended dose). Some of these findings (glycosuria/hyperglycemia, pancreatic islet cell vacuolation, and kidney tubule vacuolation) were present with lower incidence and severity in a 15 week repeat-dose toxicology study in immature rats. Altered glucose metabolism or associated changes in the pancreas, eye, kidney and adipose tissue were not identified in a 27-week repeat-dose toxicology study in rats that were mature at the beginning of the study and in dogs in repeat-dose toxicology studies up to 39 weeks duration. Toxicities in teeth independent of altered glucose metabolism were observed in rats. Administration of 100 mg/kg palbociclib for 27 weeks (approximately 15 times the adult human exposure [AUC] at the recommended dose) resulted in abnormalities in growing incisor teeth (discolored, ameloblast degeneration/necrosis, mononuclear cell infiltrate). Other toxicities of potential concern to pediatric patients have not been evaluated in juvenile animals.
欧州の SPC (2023年6月)	The safety and efficacy of IBRANCE in children and adolescents <18 years of age have not been established. No data are available.

XIII. 備考

1. 調剤・服薬支援に際して臨床判断を行うにあたっての参考情報

本項の情報に関する注意：本項には承認を受けていない品質に関する情報が含まれる。試験方法等が確立していない内容も含まれており、あくまでも記載されている試験方法で得られた結果を事実として提示している。医療従事者が臨床適用を検討する上での参考情報であり、加工等の可否を示すものではない。
（掲載根拠：「医療用医薬品の販売情報提供活動に関するガイドラインに関する Q&A について（その 3)」令和元年 9 月 6 日付厚生労働省医薬・生活衛生局監視指導・麻薬対策課事務連絡）

(1) 粉砕

該当資料なし

(2) 崩壊・懸濁性及び経管投与チューブの通過性

下記方法でデータを参照のこと。

1) 医療用製品情報サイト「ファイザーメディカルインフォメーション」にアクセス
https://www.pfizermedicalinformation.jp/
2) 「私は日本国内に在住の医療関係者です」をクリック
3) 「製品情報・Q&A を探す」の検索ボックスに、「イブランスカプセル」「イブランス錠」「チューブ」等を入力し検索
4) 表示された Q&A をクリック

2. その他の関連資料

・医療従事者向け資材：医療関係者の方へのお願い イブランスカプセル及び錠の注意を要する副作用とその対策－間質性肺疾患－
（https://www.pfizermedicalinformation.jp/system/files/resource/ibn51j001f_2.pdf）

・患者向け資材：乳がん治療薬イブランスカプセル及び錠 25 mg・125 mgを服用される患者さんとご家族の皆様へ
（https://ibrance.jp/assets/pdf/IBN57J004C.pdf）

文献請求先･製品情報お問い合わせ先

Pfizer Connect /メディカル・インフォメーション

0120-664-467

https://www.pfizermedicalinformation.jp

販売情報提供活動に関するご意見

0120-407-947

https://www.pfizer.co.jp/pfizer/contact/index.html

製造販売

ファイザー株式会社

〒151-8589　東京都渋谷区代々木 3-22-7