

審議結果報告書

平成 29 年 8 月 10 日
医薬・生活衛生局医薬品審査管理課

[販売名] イブランスカプセル25 mg、同カプセル125 mg
[一般名] パルボシクリブ
[申請者名] ファイザー株式会社
[申請年月日] 平成 28 年 10 月 31 日

[審議結果]

平成 29 年 7 月 27 日に開催された医薬品第二部会において、本品目を承認して差し支えないとされ、薬事・食品衛生審議会薬事分科会に報告することとされた。

本品目は生物由来製品及び特定生物由来製品のいずれにも該当せず、再審査期間は 8 年、原体及び製剤はいずれも劇薬に該当するとされた。

[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。

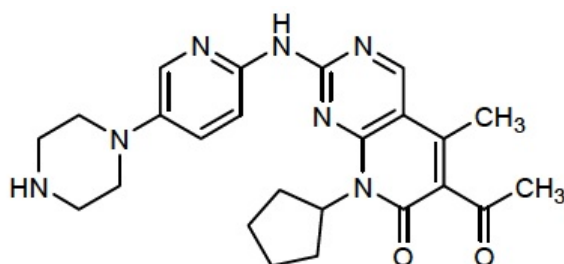
審査報告書

平成 29 年 7 月 14 日
独立行政法人医薬品医療機器総合機構

承認申請のあった下記の医薬品にかかる医薬品医療機器総合機構での審査結果は、以下のとおりである。

記

- [販 売 名] イブランスカプセル 25 mg、同カプセル 125 mg
[一 般 名] パルボシクリブ
[申 請 者] ファイザー株式会社
[申請年月日] 平成 28 年 10 月 31 日
[剤形・含量] 1 カプセル中にパルボシクリブ 25 mg 又は 125 mg を含有するカプセル剤
[申請区分] 医療用医薬品 (1) 新有効成分含有医薬品
[化学構造]



分子式： C₂₄H₂₉N₇O₂

分子量： 447.53

化学名：

(日 本 名) 6-アセチル-8-シクロペンチル-5-メチル-2-[[5-(ピペラジン-1-イル)ピリジン-2-イル]アミノ]ピリド[2,3-*d*]ピリミジン-7(8*H*)-オン

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

- [特 記 事 項] なし
[審査担当部] 新薬審査第五部

[審査結果]

別紙のとおり、提出された資料から、本品目の手術不能又は再発乳癌に対する有効性は示され、認められたベネフィットを踏まえると安全性は許容可能と判断する。

以上、医薬品医療機器総合機構における審査の結果、本品目については、下記の承認条件を付した上で、以下の効能・効果及び用法・用量で承認して差し支えないと判断した。なお、骨髄抑制、間質性肺疾患及び肝機能障害患者での使用について、製造販売後調査においてさらに検討が必要と考える。

[効能・効果]

手術不能又は再発乳癌

[用法・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125 mg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。

[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。

審査報告(1)

平成29年6月16日

本申請において、申請者が提出した資料及び医薬品医療機器総合機構における審査の概略等は、以下のとおりである。

申請品目

[販売名]	イブランスカプセル 25 mg、同カプセル 125 mg
[一般名]	パルボシクリブ
[申請者]	ファイザー株式会社
[申請年月日]	平成28年10月31日
[剤形・含量]	1カプセル中にパルボシクリブ 25 mg 又は 125 mg を含有するカプセル剤
[申請時の効能・効果]	手術不能又は再発乳癌
[申請時の用法・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 125 mg 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。

[目次]

1. 起原又は発見の経緯及び外国における使用状況に関する資料等	6
2. 品質に関する資料及び機構における審査の概略	7
3. 非臨床薬理試験に関する資料及び機構における審査の概略	9
4. 非臨床薬物動態試験に関する資料及び機構における審査の概略	15
5. 毒性試験に関する資料及び機構における審査の概略	24
6. 生物薬剤学試験及び関連する分析法、臨床薬理試験に関する資料並びに機構における審査の概略	31
7. 臨床の有効性及び臨床的安全性に関する資料並びに機構における審査の概略	44
8. 機構による承認申請書に添付すべき資料に係る適合性調査結果及び機構の判断	81
9. 審査報告(1)作成時における総合評価	81

[略語等一覧]

略語	英語	日本語
AGP	α 1-acid glycoprotein	α 1-酸性糖タンパク
ALP	alkaline phosphatase	アルカリホスファターゼ
ALT	alanine aminotransferase	アラニンアミノトランスフェラーゼ
AST	aspartate aminotransferase	アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ
BA	bioavailability	バイオアベイラビリティ
BCRP	breast cancer resistance protein	乳癌耐性タンパク

BSA	bovine serum albumin	ウシ血清アルブミン
BSEP	bile salt export pump	胆汁酸排泄ポンプ
CCND1	Cyclin D1	サイクリン D1
CDK	cyclin dependent kinase	サイクリン依存性キナーゼ
CDKN2A	cyclin-dependent kinase inhibitor 2A	サイクリン依存性キナーゼ阻害 2A
CDK4/6	cyclin dependent kinase 4 and 6	サイクリン依存性キナーゼ 4 及び 6
CHO	chinese hamster ovary	チャイニーズハムスター卵巣
CI	confidence interval	信頼区間
CPP	critical process parameter	重要工程パラメータ
CQA	critical quality attribute	重要品質特性
CR	complete response	完全奏効
CrCL	creatinine clearance	クレアチニンクリアランス
CYP	cytochrome P450	シトクロム P450
DLT	dose-limiting toxicity	用量制限毒性
DMSO	dimethyl sulfoxide	ジメチルスルホキシド
E-DMC	external data monitoring committee	外部データモニタリング委員会
EdU	5-ethynyl-2'-deoxyuridine	5-エチニル-2'-デオキシウリジン
ELISA	enzyme-linked immunosorbent assay	酵素免疫測定
ESMO ガイドライン	3rd ESO-ESMO International Consensus Guidelines for Advanced Breast Cancer (ABC3)	
FAS	full analysis set	最大の解析対象集団
F _{rel}	relative bioavailability	相対的バイオアベイラビリティ
FRET	fluorescence resonance energy transfer	蛍光共鳴エネルギー移動
GALT	gut-associated lymphoid tissue	腸管関連リンパ組織
GGT	gamma-glutamyltransferase	γ-グルタミルトランスフェラーゼ
HBCx-34	Human breast cancer from 34 patient derived xenograft	34 名の患者由来エストロゲン依存性乳癌異種移植モデル
HER2	human epidermal growth factor receptor 2	ヒト上皮増殖因子受容体 2 型
hERG	human <i>ether-a-go-go</i> related gene	ヒト <i>ether-a-go-go</i> 関連遺伝子
HR	hormone receptor	ホルモン受容体 (エストロゲン受容体又はプロゲステロン受容体)
HSA	human serum albumin	ヒト血清アルブミン
ILD	interstitial lung disease	間質性肺疾患
IR	infrared absorption spectrum	赤外吸収スペクトル
ITT	intent-to-treat	
K _a	first order rate constant of absorption	1 次吸収速度定数
K _i	inhibitor concentration at 50% of maximum inhibition rate	最大不活性化速度の 50%の速度をもたらす阻害剤の濃度
K _i	inhibition constant	阻害定数
k _{inact}	maximum inactivation rate constant	最大不活性化速度定数
LC	liquid chromatography	液体クロマトグラフィー
LC-MS/MS	liquid chromatography/tandem mass spectrometry	液体クロマトグラフィータンデム質量分析
LH-RH	luteinizing hormone-releasing hormone	黄体形成ホルモン放出ホルモン
MCH	mean corpuscular hemoglobin	平均赤血球ヘモグロビン量

MCHC	mean corpuscular hemoglobin concentration	平均赤血球ヘモグロビン濃度
MCV	mean corpuscular volume	平均赤血球容積
MedDRA	Medical Dictionary for Regulatory Activities	ICH 国際医薬用語集
MTD	maximum tolerated dose	最大耐用量
NADPH	nicotinamide adenine dinucleotide phosphate hydrogen	還元型ニコチンアミドアデニンジヌクレオチドリン酸
NCCN ガイドライン	National Comprehensive Cancer Network Clinical Practice Guidelines in Oncology, Breast Cancer	
NCI-PDQ	National Cancer Institute Physician Data Query	
NE	not estimated	推定不可
NMR	nuclear magnetic resonance spectrum	核磁気共鳴スペクトル
NZW	New Zealand White	ニュージーランドホワイト
OAT	organic anion transporter	有機アニオントランスポーター
OATP	organic anion transporting polypeptide	有機アニオン輸送ポリペプチド
OCT	organic cation transporter	有機カチオントランスポーター
OS	overall survival	全生存期間
PALOMA-1 試験		A5481003 試験
PALOMA-2 試験		A5481008 試験
PALOMA-3 試験		A5481023 試験
PAR	proven acceptable range	立証された許容範囲
$P_{app A \rightarrow B}$	apparent permeability in apical to basolateral direction	頂端膜側から側底膜側への見かけの透過係数
$P_{app B \rightarrow A}$	apparent permeability in basolateral to apical direction	側底膜側から頂端膜側への見かけの透過係数
P-gp	P-glycoprotein	P-糖タンパク
PD	progressive disease	疾患進行
PFS	progression free survival	無増悪生存期間
PF-05089326		本薬のラクタム体
PK	pharmacokinetics	薬物動態
PPI	proton pump inhibitors	プロトンポンプ阻害剤
PPK	population pharmacokinetics	母集団薬物動態
PR	partial response	部分奏効
PT	preferred term	基本語
PTP	press through packaging	ポリ塩化ビニル/ポリクロロトリフルオロエチレン/ポリ塩化ビニルの3層フィルム及びアルミニウム箔
QbD	quality by design	クオリティ・バイ・デザイン
QD	quaque die	1日1回
QTcS		試験特異的な補正法により補正した QT 間隔
Q4W	quaque 4 weeks	4週間間隔
Rb	Retinoblastoma	網膜芽細胞腫
Rb S780		Rb タンパクの 780 番目のセリン残基
Rb S795		Rb タンパクの 795 番目のセリン残基

Rb S807/811		Rb タンパクの 807/811 番目のセリン残基
RECIST	Response Evaluation Criteria in Solid Tumors	固形がんの治療効果判定のためのガイドライン
SA-β-gal	senescence associated β-galactosidase	細胞老化関連-β-ガラクトシダーゼ
SCID マウス	severe combined immunodeficient mouse	重症複合型免疫不全マウス
SD	stable disease	安定
SMQ	standardised MedDRA queries	
SOC	system organ class	器官別大分類
SULT	Sulfotransferase	硫酸転移酵素
t _{lag}	lag time for absorption	吸収遅延時間
UGT	uridine diphosphate glucuronosyl transferase	ウリジン二リン酸グルクロン酸転移酵素
UV/VIS	ultraviolet/visible spectrum	紫外可視吸収スペクトル
V2/F	apparent volume of distribution of central compartment	見かけの中央コンパートメント分布容積
01 試験		A5481001 試験
02 試験		A5481002 試験
04 試験		A5481004 試験
09 試験		A5481009 試験
10 試験		A5481010 試験
11 試験		A5481011 試験
12 試験		A5481012 試験
13 試験		A5481013 試験
14 試験		A5481014 試験
15 試験		A5481015 試験
16 試験		A5481016 試験
17 試験		A5481017 試験
18 試験		A5481018 試験
20 試験		A5481020 試験
21 試験		A5481021 試験
22 試験		A5481022 試験
26 試験		A5481026 試験
32 試験		A5481032 試験
36 試験		A5481036 試験
38 試験		A5481038 試験
39 試験		A5481039 試験
40 試験		A5481040 試験
¹⁴ C 標識体		¹⁴ C 標識したパルボシクリブ
機構		独立行政法人 医薬品医療機器総合機構
国内診療ガイドライン		科学的根拠に基づく乳癌診療ガイドライン 2015 年版 日本乳癌学会編
ゴセレリン		ゴセレリン酢酸塩
申請		製造販売承認申請
タモキシフェン		タモキシフェンクエン酸塩
本薬		パルボシクリブ
本薬/制酸剤		本薬と制酸剤との併用
本薬/タモキシフェン		本薬とタモキシフェンとの併用

本薬/ファモチジン		本薬とファモチジンとの併用
本薬/フルベストラ ント		本薬とフルベストラントとの併用
本薬/ミダゾラム		本薬とミダゾラムとの併用
本薬/モダフィニル		本薬とモダフィニルとの併用
本薬/ラベプラゾール		本薬とラベプラゾールとの併用
本薬/リファンピシ ン		本薬とリファンピシンとの併用
本薬/レトロゾール		本薬とレトロゾールとの併用
プラセボ/フルベス トラント		プラセボとフルベストラントとの併用
プラセボ/レトロゾ ール		プラセボとレトロゾールとの併用
ラベプラゾール		ラベプラゾールナトリウム

1. 起原又は発見の経緯及び外国における使用状況に関する資料等

1.1 申請品目の概要

80%以上の腫瘍では、様々な遺伝的・生物学的な原因（CDK4 又はサイクリン D の発現上昇、CDK4/6 の内因性阻害遺伝子である *p16* の発現抑制等）により、CDK4/6 が顕著に活性化されていること等が報告されている（Cancer Cell 2002; 2: 103-12）。

本薬は、米国 Warner-Lambert 社（現米国 Pfizer 社）により創製された、CDK4/6 に対する阻害作用を有する低分子化合物であり、CDK4/6 とサイクリン D の複合体の活性を阻害し、Rb タンパクのリン酸化を阻害することにより、細胞周期の進行を停止し、腫瘍増殖抑制作用を示すと考えられている。

1.2 開発の経緯等

海外において、米国Pfizer社により、2004年9月から固形癌患者及び悪性リンパ腫患者を対象とした第 I 相試験（01試験）が実施された。また、2008年9月からHR陽性かつHER2陰性の閉経後乳癌患者を対象とした、本薬/レトロゾール投与の第 I / II 相試験（PALOMA-1試験）が実施された後、①2013年2月及び②2013年9月からそれぞれ以下の第III相試験が実施された。

- ① HR陽性かつHER2陰性であり、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本薬/レトロゾール投与のPALOMA-2試験。
- 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本薬/フルベストラント投与のPALOMA-3試験。

米国では、PALOMA-1試験を主要な試験成績として、2014年8月に本薬/レトロゾール投与に関する承認申請が行われ、2015年2月に「IBRANCE is indicated in combination with letrozole for the treatment of postmenopausal women with ER-positive, HER2-negative advanced breast cancer as initial endocrine-based therapy for their metastatic disease.」を効能・効果として迅速承認され、PALOMA-2試験の結果を提出することが承認条件とされた。その後、PALOMA-3試験を主要な試験成績として、2015年10月に本薬/フルベストラント投与に関する承認申請が行われ、2016年2月に「IBRANCE is indicated for the treatment of HR-positive, HER2-negative advanced or metastatic breast cancer in combination with fulvestrant in women with disease progression following endocrine therapy.」を効能・効果として承認された。さらに、PALOMA-2試験を主要な試験成績として、2016年10月に本薬/レトロゾール投与に関する承認申請が行われ、2017年3月に「IBRANCE is indicated for the treatment of HR-positive, HER2-negative advanced or metastatic breast cancer in combination with an aromatase inhibitor as initial endocrine based therapy in postmenopausal women or fulvestrant in women with disease progression following endocrine therapy.」に効能・効果に変更された。EUでは、PALOMA-1試験及びPALOMA-3試験を主要な試験成績として、2015年8月に本薬の承認申請が行われ、2016年11月に「IBRANCE is indicated for the treatment of HR-positive, HER2-negative locally advanced or metastatic breast cancer in combination with an aromatase inhibitor or in combination with fulvestrant in women who have received prior endocrine therapy.」を効能・効果として承認された。

なお、2017年4月時点において、本薬は、手術不能又は再発乳癌に関する効能・効果にて、33の国又は地域で承認されている。

本邦においては、申請者により、進行固形癌患者及びHR陽性かつHER2陰性の進行閉経後乳癌患者を対象とした国内第 I / II 相試験（10試験）が2012年10月から実施された。また、PALOMA-2試験及び

PALOMA-3試験への患者の組入れがそれぞれ20██年██月及び20██年██月から開始された。
今般、PALOMA-2試験及びPALOMA-3試験を主要な試験成績として、本薬の申請が行われた。

2. 品質に関する資料及び機構における審査の概略

2.1 原薬

2.1.1 特性

原薬は黄色～橙色の粉末であり、性状、溶解性、解離定数、分配係数、吸湿性及び融点について検討されている。原薬には2種類の██物 (Form A 及び B) 及び1種類の██物 (Form C) の結晶形が認められているが、実生産においては熱力学的に最も安定な Form █ のみが生成されること、及び安定性試験において Form █ は変化しないことが確認されている。

原薬の化学構造は、UV/VIS、IR、質量スペクトル、NMR (¹H-及び¹³C-NMR) 及び単結晶 X 線構造解析により確認されている。

2.1.2 製造方法

原薬は、██¹⁾ 及び██²⁾ を出発物質として合成される。

QbD の手法を利用し、以下の検討等により、品質の管理戦略が構築されている。

- CQA として、含量、確認試験、類縁物質 (PF-00447880³⁾、PF-00710042⁴⁾、PF-06651464⁵⁾、PF-00310864⁶⁾、個別規格を設定しない個々の類縁物質及び総類縁物質)、██、重金属、残留溶媒 (██、██、██及び██)、水分、粒子径及び強熱残分を特定。
- 品質リスクアセスメント及び実験計画法に基づく CQA に影響を及ぼす品質特性及び CPP の特定、並びに製造工程パラメータの PAR の検討。
- CQA に対する管理戦略の構築。

重要工程は、██⁷⁾ の合成工程とされ、工程管理項目及び工程管理値が設定されている。

2.1.3 原薬の管理

原薬の規格及び試験方法として、含量、性状、確認試験 (IR)、純度試験 (重金属、██ (誘導プラズマ発光分光分析法)、類縁物質 (LC)、残留溶媒 (██及び██ (ガスクロマトグラフィー)、██ (LC))、水分、強熱残分、粒子径及び定量法 (LC) が設定されている。

2.1.4 原薬の安定性

原薬の安定性試験は表 1 のとおりである。また、光安定性試験の結果、原薬は光に安定であった。

1)

2)

3)

4)

5)

6)

7)

表 1 原薬の安定性試験

試験名	基準ロット	温度	湿度	保存形態	保存期間
長期保存試験	パイロットスケール： 3ロット	25℃	60%RH	低密度ポリエチレン袋（二重） +高密度ポリエチレンドラム	36 カ月
加速試験		40℃	75%RH		6 カ月

以上より、原薬のリテスト期間は、二重の低密度ポリエチレン袋に入れ、高密度ポリエチレンドラムに入れて室温保存するとき、■■カ月と設定された。

2.2 製剤

2.2.1 製剤及び処方並びに製剤設計

製剤は1カプセル中に原薬 25 又は 125 mg を含有する即放性の硬カプセル剤である。製剤には、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、軽質無水ケイ酸及びステアリン酸マグネシウムが添加剤として含まれる。

2.2.2 製造方法

製剤は、■■■■、■■■■、■■■、■■■■混合、■■■■造粒、■■■■、■■■■、カプセル充てん及び包装・表示からなる工程により製造される。

QbD の手法を利用し、以下の検討等により、品質の管理戦略が構築されている。

- CQA として、含量、性状、確認試験、類縁物質 (PF-06694807⁸⁾、個別規格を設定しない個々の類縁物質及び総類縁物質)、製剤均一性及び溶出性を特定。
- 品質リスクアセスメント及び実験計画法に基づく CQA に影響を及ぼす品質特性及び CPP の特定、並びに製造工程パラメータの PAR の検討。
- CQA に対する管理戦略の構築。

重要工程は、■■■■■■■■工程とされ、工程管理項目及び工程管理値が設定されている。

2.2.3 製剤の管理

製剤の規格及び試験方法として、含量、性状、確認試験（紫外吸収スペクトル及び LC）、純度試験（類縁物質（LC））、製剤均一性（質量偏差試験）、溶出性（紫外可視吸光度測定法）及び定量法（LC）が設定されている。

2.2.4 製剤の安定性

製剤の安定性試験は表 2 のとおりである。また、光安定性試験の結果、製剤は光に安定であった。

表 2 製剤の安定性試験

含量	試験名	基準ロット	温度	湿度	保存形態	保存期間
25 mg	長期保存試験	パイロットスケール： 3ロット	25℃	60%RH	PTP 包装	18 カ月
	加速試験		40℃	75%RH		6 カ月
125 mg	長期保存試験		25℃	60%RH		36 カ月
	加速試験		40℃	75%RH		6 カ月

8)

以上より、25 mg カプセルの有効期間は、PTP に包装して室温保存するとき、18 カ月と設定された。また、125 mg カプセルの有効期間は、PTP に包装して室温保存するとき、36 カ月と設定された。なお、25 mg カプセルの長期保存試験は 36 カ月まで継続予定である。

2.R 機構における審査の概略

機構は、提出された資料から、原薬及び製剤の品質は適切に管理されているものと判断した。

3. 非臨床薬理試験に関する資料及び機構における審査の概略

非臨床試験では、本薬、本薬塩酸塩、本薬二塩酸塩及び本薬イセチオン酸塩が用いられた。なお、本薬塩酸塩、本薬二塩酸塩及び本薬イセチオン酸塩の投与量及び濃度は遊離塩基換算量で記載する。

3.1 効力を裏付ける試験

3.1.1 CDK 阻害作用 (CTD 4.2.1.1.1、4.2.1.1.2)

サイクリンと複合体を形成し、活性化された CDK に対する本薬の阻害作用が、移動度シフト法又は [³²P] の基質への取込みを指標に検討された。その結果、IC₅₀ 値が 1 nmol/L 以下となった複合体は表 3 のとおりであった。

本薬の代謝物である PF-05089326 のキナーゼ阻害活性について、移動度シフト法により検討された。その結果、CDK4 及び CDK6 に対する IC₅₀ 値 (n=1) はそれぞれ 5.4 及び 16.2 nmol/L であった。

表 3 CDK に対する本薬の阻害作用

	n	IC ₅₀ 値 (nmol/L)
CDK4/サイクリン D1	3	0.012±0.010
CDK4/サイクリン D3	2	0.007、0.009
	1	0.001
CDK6/サイクリン D2	2	0.009、0.011
CDK6/サイクリン D3	1	0.004
CDK9/サイクリン T1	1	0.423

平均値±標準偏差 (n=1 又は 2 の場合は個別値)

3.1.2 キナーゼに対するリン酸化阻害作用 (CTD 4.2.1.1.2)

274 種類の組換えヒトキナーゼに対する本薬のリン酸化阻害作用が、移動度シフト法により検討された。その結果、本薬 1 µmol/L により 70%以上の阻害作用が認められたキナーゼに対する本薬の IC₅₀ 値は表 4 のとおりであった。

表 4 各種組換えヒトキナーゼに対する本薬の阻害作用

	IC ₅₀ 値 (nmol/L)		IC ₅₀ 値 (nmol/L)
CLK1	32	CLK2	352
HIPK2	139	PKD3	408
MAP2K5	180	PKD2	555
FLT3	106	PKR	482
ERK5	259	DYRK1B	323

n=1 (個別値)

174 種類のヒトキナーゼに対する本薬のリン酸化阻害作用が、FRET 法により検討された。その結果、75%以上の阻害率が認められたキナーゼは CLK1 及び CLK2 であり、IC₅₀ 値 (n=1) はそれぞれ 373 及び 193 nmol/L であった。

3.1.3 Rb タンパクリン酸化阻害作用 (CTD 4.2.1.1.1、4.2.1.1.3、4.2.1.1.4)

ヒト乳癌由来 MCF7 及び T47D 細胞株並びにヒト悪性黒色腫由来⁹⁾ MDA-MB-435 細胞株を用いて、本薬の Rb タンパクリン酸化阻害作用が、ELISA 法又はウェスタンブロット法により検討された。その結果、各細胞株における Rb S780、Rb S795 及び Rb S807/811 に対する本薬の IC₅₀ 値は表 5 のとおりであった。

表 5 各種悪性腫瘍由来細胞株における Rb タンパクの各リン酸化部位に対する本薬のリン酸化阻害作用

細胞株	IC ₅₀ (nmol/L)		
	Rb S780	Rb S795	Rb S807/811
MCF7	9.3±0.3	—	18.8±8.2
T47D	29.7±5.3	—	19.9±5
MDA-MB-435	66	63	—

平均値±標準偏差 (n=1 の場合は個別値)、n=1 又は 3、—: 測定せず

T47D 細胞株及びアロマターゼを過剰分泌する MCF7-CYP19 細胞株を用いて、本薬とフルベストラント、タモキシフェン又はレトロゾールとの併用による Rb タンパクリン酸化阻害作用、並びに E2F1、FoxM1 及び c-Myc の発現量に対する作用が、ウェスタンブロット法により検討された。その結果、いずれの併用においても、各単独投与と比較して Rb タンパクに対するリン酸化阻害作用並びに E2F1、FoxM1 及び c-Myc の発現抑制作用の増強が認められた。

MDA-MB-435 細胞株及びヒト結腸・直腸癌由来 Colo205 細胞株を皮下移植した SCID マウス (2 例/群及び 3 例/群) に本薬二塩酸塩 12.5~150 mg/kg が経口投与され、本薬の腫瘍組織における Rb S780 リン酸化阻害作用がウェスタンブロット法により検討された。その結果、MDA-MB-435 細胞株を移植した SCID マウスの本薬二塩酸塩 75 及び 150 mg/kg 群並びに Colo205 細胞株を移植した SCID マウス (3 例/群) のすべての本薬群において、90%以上の Rb S780 リン酸化阻害作用が認められた。

MDA-MB-435 細胞株及び Colo205 細胞株を皮下移植した SCID マウス (3 例/群) に本薬イセチオン酸塩 130 mg/kg/日が 4 又は 7 日間経口投与され、本薬イセチオン酸塩の、最終投与 1、6、12、24、48 及び 72 時間後の腫瘍組織における Rb S780 リン酸化阻害作用及び Ki-67 発現細胞量に対する作用が、ELISA 法及び免疫組織化学染色法により検討された。その結果、いずれの細胞株を移植した SCID マウスにおいても、溶媒 (50 mmol/L 乳酸緩衝液) 群と比較して、本薬群で投与 1~24 時間後における Rb S780 リン酸化阻害作用及び Ki-67 発現細胞量の減少が認められた。

Colo205、MDA-MB-435 及びヒト神経膠芽腫由来 SF295 細胞株を皮下移植した SCID マウスに、本薬イセチオン酸塩 48、77、130 及び 200 mg/kg が 4 又は 7 日間連日経口投与され、本薬の最終投与 1、6、12、24、48 及び 72 時間後の血漿中濃度及び腫瘍組織における Rb タンパクのリン酸化阻害作用が検討された。その結果、本薬のリン酸化阻害作用が認められた。また、Colo205、MDA-MB-435 及び SF295 細胞株を皮下移植した SCID マウスに、本薬イセチオン酸塩 48、77、130 及び 200 mg/kg が 14 日間連日経口投与され、腫瘍増殖抑制作用が検討された。その結果、本薬の腫瘍増殖抑制作用が認められた。本薬の Rb タンパクリン酸化阻害作用及び腫瘍増殖抑制作用と血漿中薬物濃度との関連について解析された結果、各ヒト腫瘍由来細胞株を移植した SCID マウスにおいて、80~90%の Rb タンパクリン酸化阻害作用及び 50%の腫瘍増殖抑制作用が認められる血漿中本薬濃度は約 1,000 ng/mL と推定された。

3.1.4 細胞老化誘導作用 (CTD 4.2.1.1.3)

⁹⁾ 試験実施当時はヒト乳癌由来と考えられていたが、現在ではヒト悪性黒色腫由来とされている。

ヒト乳癌由来 CAMA1、MCF7 及び T47D 細胞株を用いて、本薬とフルベストラント又はタモキシフェンとの併用による細胞老化誘導作用が、SA-β-gal 活性を指標に検討された。その結果、いずれの併用においても、各単独投与と比較して細胞老化誘導作用の増強が認められた。

ヒト乳癌由来 HBCx-34 腫瘍組織片を皮下移植したヌードマウスを用いて、本薬イセチオン酸塩及びレトロゾールが単独又は併用で経口投与され、本薬とレトロゾールとの併用による細胞老化誘導作用が SA-β-gal 活性を指標に検討された。その結果、本薬とレトロゾールとの併用により、各単独投与群及び溶媒 (0.1%DMSO) 群と比較して細胞老化誘導作用の増強が認められた。

3.1.5 DNA 合成阻害作用 (CTD 4.2.1.1.1、4.2.1.1.3)

ヒト乳癌由来 MDA-MB-453 細胞株を用いて、ヨウ化プロピジウムの取込み量を指標に細胞周期の各期の相対分布が算出された。その結果、本薬投与により S 期及び G₂/M 期の割合が減少した。

MCF7、T47D 及び MDA-MB-435 細胞株、ヒト乳癌由来 ZR-75-1 細胞株、ヒト肺癌由来 H1299 細胞株並びに Colo205 細胞株を用いて、本薬の DNA 合成阻害作用が [¹⁴C] チミジンの取込み量を指標に検討された。その結果、いずれの細胞においても DNA 合成阻害作用が認められ、各細胞における IC₅₀ 値 (n = 1) はそれぞれ 100、40、160、170、120 及び 130 nmol/L であった。

Rb タンパク陰性のヒト乳癌由来 MDA-MB-468 細胞株及びヒト肺癌由来 H2009 細胞株を用いて、本薬の DNA 合成阻害作用が [¹⁴C] チミジンの取込み量を指標に検討された。その結果、いずれの細胞においても 3,000 nmol/L まで DNA 合成阻害作用は認められなかった。

T47D、MCF7 及び MCF7-CYP19 細胞株を用いて本薬とフルベストラント又はレトロゾールとの併用による DNA 合成阻害作用が、EdU の細胞内取込み量を指標に検討された。その結果、いずれの併用においても各単独投与と比較して DNA 合成阻害作用の増強が認められた。

3.1.6 悪性腫瘍由来細胞株に対する増殖抑制作用

3.1.6.1 *in vitro* (CTD 4.2.1.1.1、4.2.1.1.3)

MDA-MB-435、T47D、MCF7 及び Colo205 細胞株を用いて、本薬の増殖抑制作用が細胞数の計測又は生細胞由来の還元酵素活性を指標に検討された。その結果、各細胞株に対する本薬の IC₅₀ 値は表 6 のとおりであった。

表 6 各種悪性腫瘍由来細胞株に対する本薬の増殖抑制作用

細胞株	IC ₅₀ (nmol/L)
MDA-MB-435	32
T47D	103
MCF7	219
Colo205	89

n=1 (個別値)

T47D 及び MCF7 細胞株を用いて、生細胞由来の還元酵素活性を指標に、本薬イセチオン酸塩 150 nmol/L とフルベストラント 6 nmol/L との併用による増殖抑制作用が検討された。その結果、各細胞株に対する本薬の細胞増殖抑制率は表 7 のとおりであった。

表7 ヒト乳癌由来細胞株に対する本薬/フルベストラントの増殖抑制作用

細胞株	細胞増殖抑制率*		
	本薬	フルベストラント	併用
T47D	50.2	51.3	73.5
MCF7	38.7	53.8	76.5

*：細胞増殖抑制率=100－溶媒（0.1%DMSO）の細胞生存率を100とした際の細胞生存率

T47D及びMCF7細胞株を用いて、生細胞由来の還元酵素活性を指標に、本薬イセチオン酸塩100 nmo/Lとタモキシフェン1 µmol/Lとの併用による増殖抑制作用が検討された。その結果、各細胞株に対する本薬の細胞増殖抑制率は表8のとおりであった。

表8 ヒト乳癌由来細胞株に対する本薬/タモキシフェンの増殖抑制作用

細胞株	細胞増殖抑制率*		
	本薬	タモキシフェン	併用
T47D	70.4	73.3	89.8
MCF7	52	50.3	74.9

*：細胞増殖抑制率=100－溶媒（0.1%DMSO）の細胞生存率を100とした際の細胞生存率

MCF7-CYP19細胞株を用いて、細胞数を計測することにより、本薬イセチオン酸塩25 nmo/Lとレトロゾール40 nmol/Lとの併用による増殖抑制作用が検討された。その結果、各細胞株に対する本薬の細胞増殖抑制率は表9のとおりであった。

表9 ヒト乳癌由来細胞株に対する本薬/レトロゾールの増殖抑制作用

細胞株	細胞増殖抑制率*		
	本薬	レトロゾール	併用
MCF7-CYP19	41.2	48.7	80.2

*：細胞増殖抑制率=100－溶媒（0.1%DMSO）の細胞生存率を100とした際の細胞生存率

3.1.6.2 *in vivo* (CTD 4.2.1.1.1、4.2.1.1.3)

3.1.6.2.1 乳癌由来細胞株

ZR-75-1及びMDA-MB-468細胞株を皮下移植したSCIDマウスを用いて、本薬の腫瘍増殖抑制作用が検討された。腫瘍重量が100～150 mgに達した時点から本薬二塩酸塩がQD経口投与され、腫瘍重量が測定された。その結果、表10のとおり、本薬はZR-75-1細胞株を皮下移植したSCIDマウスに対して腫瘍増殖抑制作用を示した一方、MDA-MB-468細胞株を皮下移植したマウスに対して本薬は腫瘍増殖抑制作用を示さなかった。

表10 ヒト乳癌由来細胞株を皮下移植したSCIDマウスにおける本薬の腫瘍増殖抑制作用

細胞株	投与量 (mg/kg)	T-C* ¹ (day)	log ₁₀ kill* ²
ZR-75-1	0	NA	-1.35
	58	-0.6	-
	93	-1.0	-
	150	12.4	-0.06
	240	>16.7	-
MDA-MB-468	0	NA	-0.35
	37.5	-4.1	-
	75	0.7	-0.33
	150	-4.3	-
	240	-4.3	-

n=6～20、*1：T-C=（本薬群で腫瘍重量が750 mg (ZR-75-1) 又は250 mg (MDA-MB-468) に到達する時間の中央値）－（対照群で腫瘍重量が750 mg (ZR-75-1) 又は250 mg (MDA-MB-468) に到達する時間の中央値）、*2：log₁₀ kill=（（T-C）－投与日数）/（3.32×腫瘍が2倍の大きさに到達する時間の平均値）、NA：該当なし、－：算出せず

HBCx-34 腫瘍組織片を皮下移植したヌードマウスを用いて、本薬とレトロゾールとの併用投与による腫瘍増殖抑制作用が検討された。移植後、本薬イセチオン酸塩 75 及び 125 mg/kg が QD 経口投与、レトロゾール 2 mg/kg が QD 経口投与され、投与開始後 42 日目に腫瘍体積が測定された。その結果、表 11 のとおり、本薬/レトロゾール投与では、各単独投与と比較して腫瘍増殖抑制作用の増強が認められた。

表 11 HBCx-34 腫瘍組織片を皮下移植したヌードマウスにおける本薬/レトロゾールによる腫瘍増殖抑制作用

投与量 (mg/kg)		投与 0 日の腫瘍体積 (mm ³)	投与 42 日の腫瘍体積 (mm ³)
本薬イセチオン酸塩	レトロゾール		
0	0	177±15	539±74
0	2	186±20	335±31
75	0	187±15	259±25
75	2	183±14	193±13
125	0	187±19	206±16
125	2	178±15	155±19

n=12、平均値±標準誤差

3.1.6.2.2 乳癌以外の悪性腫瘍由来細胞株 (CTD 4.2.1.1.1)

Colo205、SF-295、MDA-MB-435 並びにヒト前立腺癌由来 PC3 及び DU145 細胞株を皮下移植した SCID マウスを用いて、本薬の腫瘍増殖抑制作用が検討された。その結果、本薬は Colo205、SF-295、MDA-MB-435 及び PC3 細胞株を皮下移植した SCID マウスに対して腫瘍増殖抑制作用を示した。一方、Rb タンパク陰性の DU145 細胞株に対しては腫瘍増殖抑制作用を示さなかった。

3.2 副次的薬理試験

3.2.1 各種受容体、酵素、トランスポーター及びイオンチャンネルに及ぼす影響 (CTD 4.2.1.2.1、4.2.1.2.2)

64 種類の受容体、トランスポーター及びイオンチャンネルに対する、本薬イセチオン酸塩の結合能又は酵素に対する阻害作用が検討された。その結果、検討した受容体、トランスポーター、イオンチャンネル及び酵素に対する本薬の K_i 値及び IC_{50} 値はいずれも 290 nmol/L 以上であり、ヒトの臨床推奨用量における血漿中非結合形本薬濃度¹⁰⁾ の約 5 倍以上であった。

上記と同様に 64 種類の受容体、トランスポーター及びイオンチャンネルに対する本薬の代謝物である PF-05089326¹¹⁾ の結合能又は酵素に対する阻害作用が検討された。その結果、PF-05089326 の K_i 値及び IC_{50} 値はいずれも 76 nmol/L 以上であった。

3.3 安全性薬理試験

3.3.1 中枢神経系に及ぼす影響 (CTD 4.2.1.3.5)

ラット (24 例/群) に本薬イセチオン酸塩 30 及び 300 mg/kg が単回経口投与され、機能観察評価、神経機能検査及び反射検査・活動性の観察により中枢神経系に対する本薬の影響が検討された。その結果、神経機能への影響は認められなかったが、本薬イセチオン酸塩 300 mg/kg 投与により自発運動量の低下が認められた。

3.3.2 心血管系に及ぼす影響

¹⁰⁾ 10 試験において、日本人乳癌患者に本薬 125 mg を QD で反復経口投与した際の非結合形本薬の C_{max} は 60 nmol/L (27 ng/mL) であった。

¹¹⁾ ヒト血漿中における PF-05089326 の存在比は本薬の約 10%である (6.2.3.3 参照)。

3.3.2.1 hERG カリウム電流に及ぼす影響 (CTD 4.2.1.3.1)

hERG を導入したヒト胎児腎臓由来 HEK293 細胞株を用いて、hERG カリウム電流に対する本薬イセチオン酸塩 0.3、1、3 及び 10 $\mu\text{mol/L}$ の影響が検討された。その結果、溶媒 (0.3%DMSO 含有 HEPES 緩衝生理食塩水) と比較して、すべての濃度において hERG 電流に対して統計学的に有意な抑制作用を示し ($p < 0.05$ 、Dunnett の多重比較検定)、 IC_{50} 値は 3.2 $\mu\text{mol/L}$ であった。

3.3.2.2 心拍数、血圧及び心電図に及ぼす影響 (CTD 4.2.1.3.2、4.2.1.3.3、4.2.1.3.4)

イヌプルキンエ線維を用いて心筋活動電位に対する本薬 0.1、1 及び 10 $\mu\text{mol/L}$ の影響が検討された。その結果、溶媒 (0.1%DMSO) と比較して本薬 10 $\mu\text{mol/L}$ で APD_{90} が有意に延長した ($p < 0.05$ 、Student's t 検定)。

イヌ (4 例) に本薬二塩酸塩 10 及び 30 mg/kg が順次単回経口投与され、血行動態パラメータ及び心電図パラメータに対する本薬の影響が検討された。その結果、本薬二塩酸塩 10 mg/kg 以上の投与により QT 間隔延長が認められた。

イヌ (4 例) に本薬 3、10 及び 30 mg/kg が順次単回経口投与され、収縮期血圧、拡張期血圧、平均血圧、心拍数及び心電図 (RR、PR、QRS、QT 及び QTc 間隔) に対する本薬の影響が検討された。その結果、3 mg/kg 以上で QTc 間隔延長が認められた。また、本薬 10 mg/kg 以上の投与により QT 間隔延長、心拍数減少及び収縮期血圧の上昇が認められた。

3.3.2.3 呼吸器系に及ぼす影響 (CTD 4.2.1.3.6)

イヌ (4 例) に本薬イセチオン酸塩 1 及び 5 mg/kg が順次単回静脈内投与され、分時換気量、呼吸抵抗、肺コンプライアンス、最大呼気流量、最大吸気流量、呼吸数及び 1 回換気量に対する本薬イセチオン酸塩の影響が検討された。その結果、本薬イセチオン酸塩 5 mg/kg 投与により、呼吸停止、分時換気量及び呼吸数の増加並びに肺コンプライアンス、最大呼気流量及び 1 回換気量の減少が認められた。

3.R 機構における審査の概略

機構は、提出された資料及び以下の検討から、乳癌に対して本薬の有効性は期待できると判断した。

3.R.1 本薬の作用機序及び有効性について

申請者は、本薬の作用機序及び有効性について、以下のように説明している。

Rb タンパクは、転写因子 (E2F 及び DP) と結合し、細胞周期の進行を制御している。CDK4/6 は、サイクリン D と複合体を形成することにより活性化され、当該複合体が Rb タンパク等をリン酸化することで、E2F 及び DP が遊離し、細胞周期の G1 期から S 期への移行に必要な遺伝子の転写を促進する (Cell 1995; 81: 323-30 等)。

腫瘍では、様々な遺伝的・生物学的な原因 (CDK4 又はサイクリン D の発現上昇、CDK4/6 の内因性阻害遺伝子である *p16* の発現抑制等) により、上記の制御機構が破綻しており、CDK4/6 が顕著に活性化されていること等が報告されている (Cancer Cell 2002; 2: 103-12)。

本薬は、CDK4/6 に対する阻害作用を有する低分子化合物であり、CDK4/6 とサイクリン D の複合体の活性を阻害し (3.1.1 参照)、Rb タンパクのリン酸化を阻害すること (3.1.3 参照) により、細胞周期の進行を停止させ (3.1.5 参照)、ヒト乳癌由来細胞株に対して増殖抑制作用を示したこと (3.1.6 参照) も考慮すると、乳癌に対して本薬の有効性は期待できると考える。

機構は、申請者の説明を了承した。

3.R.2 本薬の安全性薬理試験について

申請者は、本薬の安全性薬理試験において心血管系及び呼吸器系で所見が認められたこと（3.3.2.2 及び 3.3.2.3 参照）について、以下のように説明している。

本薬の投与により心血管系で QT 間隔延長及び QTc 間隔延長を引き起こす可能性のある所見が認められた際の血漿中非結合形本薬濃度（67 ng/mL）は、ヒトの臨床推奨用量における血漿中非結合形本薬濃度¹⁰⁾ の 2.5 倍以上であった。加えて、下記の点等を考慮すると、本薬の臨床使用時に心血管系に重大な安全性上の懸念が認められる可能性は低いと考える。

- PALOMA-2 試験において、ベースライン後に 500 ms 以上の QTc 間隔が認められた患者及び本薬による QTc 間隔がベースラインから 60 ms 以上増加した患者は認められなかったこと。
- 海外臨床試験（01 試験、02 試験及び PALOMA-1 試験）において、臨床推奨用量である本薬 125 mg QD 投与時の定常状態における C_{max} では、QTcS の平均変化量に対する 95%CI の上限は 10 ms を下回ることが推定されたこと及び心拍数への影響は認められなかったこと。

また、本薬の投与により呼吸器系で呼吸抑制を引き起こす可能性がある所見が認められた際の血漿中非結合形本薬濃度（843ng/mL）は、ヒトの臨床推奨用量における血漿中非結合形本薬濃度¹⁰⁾ の 30 倍であった。加えて、当該所見は本薬と中枢呼吸抑制薬であるプロポフォールとの相互作用に起因した可能性があること（4.5.1 参照）から、本薬の臨床使用時に呼吸器系に重大な安全性上の懸念が認められる可能性は低いと考える。

機構は、申請者の説明を了承した。

4. 非臨床薬物動態試験に関する資料及び機構における審査の概略

動物における本薬の PK は、ラット、イヌ及びサルにおいて検討された。また、本薬の血漿タンパク結合、薬物代謝酵素、トランスポーター等に関する検討は、ヒト又は動物由来の生体試料を用いて行われた。

4.1 吸収

4.1.1 単回投与

以下の①～③の検討が行われた（表 12）。

- ① 雄性ラットに本薬 1 及び 5 mg/kg を単回静脈内投与、又は本薬 5、20、50 及び 200 mg/kg を単回経口投与した際の血漿中本薬濃度。
- ② 雄性イヌに本薬 1 mg/kg を単回静脈内投与、又は本薬 20 mg/kg を単回経口投与した際の血漿中本薬濃度。
- ③ 雄性サルに本薬 0.5 mg/kg を単回静脈内投与、又は本薬 2.66 mg/kg を単回経口投与した際の血漿中本薬濃度。

①の検討において、本薬 5~50 mg/kg 経口投与時の C_{max} は概ね線形性を示したが、 AUC_{inf} は用量比を上回って増加した。当該理由について、消化管及び肝臓における本薬の代謝過程が飽和することに起因すると考える、と申請者は説明している。一方、本薬 50 mg/kg 経口投与時と比較して、本薬 200 mg/kg 経口投与時では C_{max} 及び AUC は用量比を下回って増加した。当該理由について、用量の増加に伴い、消化管における本薬の吸収過程が飽和することに起因すると考える、と申請者は説明している。

また、①~③の検討において、ラット、イヌ及びサルにおける本薬経口投与時の BA はそれぞれ 56.1、36.9 及び 23.1%であった。ラット、イヌ及びサルにおける本薬の V_{ss} は、各動物種の総体液量を上回ったこと (Pharm Res 1993; 10: 1093-5) から、本薬は血管外の組織に広範に分布することが示唆された、と申請者は説明している。

表 12 各動物種における本薬の PK パラメータ (単回静脈内又は経口投与)

動物種	投与経路	投与量 (mg/kg)	n	C_{max} (ng/mL)	t_{max}^{*1} (h)	AUC_{inf} (ng·h/mL)	$t_{1/2}$ (h)	CL (mL/min/kg)	V_{ss} (L/kg)
ラット	静脈内	1	3	—	—	442±46.7	2.2±0.34	38.0±3.79	5.65±0.736
		5	3	—	—	2,230±103	2.6±0.19	37.4±1.58	7.07±0.317
	経口	5	4	178±47.4	3.0 (2.0, 6.0)	1,200±393	2.1±0.12	—	—
		20	4	1,110±61.8	5.0 (4.0, 6.0)	10,800±651	2.8±0.36	—	—
		50	4	1,660±245	5.0 (2.0, 6.0)	23,000±6,740	4.9±1.4	—	—
	200	4	2,240±166	30.0 (30.0, 30.0)	76,800±8,900*2	—	—	—	
イヌ	静脈内	1	3	—	—	2,330±258	11±0.29	7.22±0.853	6.22±0.789
	経口	20	3	664±24.7	8.0 (6.0, 12.0)	17,400±6,900*2	21±5.7	—	—
サル	静脈内	0.5	3	—	—	624±42.8	4.7±1.4	13.4±0.896	5.05±1.01
	経口	2.66	3	86.2±31.0	2.0 (2.0, 4.0)	768±150	5.3±0.89	—	—

平均値±標準偏差、*1: 中央値 (範囲)、*2: AUC_{48h} 、—: 算出せず

4.1.2 反復投与

雄性ラットに本薬10、30及び100 mg/kg又は雌性ラットに本薬50、100及び300 mg/kgをQDで27週間反復経口投与し、血漿中本薬濃度が検討された (表13)。本薬の C_{max} 及び AUC_{24h} は、いずれの測定日においても、検討された用量範囲で概ね用量比を下回って増加する傾向が認められた。当該理由について、用量の増加に伴い、消化管における本薬の吸収過程が飽和することに起因すると考える、と申請者は説明している。反復投与に伴い、本薬の曝露量が増加する傾向が認められた。また、本薬100 mg/kg投与時の曝露量は、雌と比較して、雄で高値を示した。当該理由について、ラットにおいて、主な代謝経路は硫酸抱合であること、及び硫酸抱合に関与するSULT活性は雄と比較して雌で高いこと (Chem Biol Interact 1994; 92: 209-17) が影響した可能性がある、と申請者は説明している。

表 13 本薬の PK パラメータ (雌雄ラット、27 週間反復経口投与)

測定日 (日)	性別	投与量 (mg/kg)	C_{max} (ng/mL)	t_{max}^{*} (h)	AUC_{24h} (ng·h/mL)
1	雄	10	278±65.0	7.0 (4.0, 7.0)	3,080±643
		30	739±68.2	7.0 (7.0, 7.0)	10,100±2,560
		100	1,740±265	12.0 (7.0, 12.0)	32,200±4,780
	雌	50	193±80.0	4.0 (4.0, 7.0)	1,700±670
		100	287±78.4	2.0 (2.0, 2.0)	2,390±479
		300	556±31.8	7.0 (7.0, 7.0)	6,890±933
103	雄	10	514±37.2	4.0 (4.0, 4.0)	5,570±431
		30	1,490±201	4.0 (2.0, 7.0)	21,700±2,360
		100	2,060±426	4.0 (4.0, 7.0)	35,000±12,400
	雌	50	396±167	1.0 (1.0, 1.0)	2,310±704
		100	407±257	3.0 (1.0, 7.0)	3,580±1,050
		300	552±211	1.5 (1.0, 2.0)	5,360±1,510

測定日 (日)	性別	投与量 (mg/kg)	C _{max} (ng/mL)	t _{max} [*] (h)	AUC _{24h} (ng・h/mL)
187	雄	10	573±83.3	4.0 (4.0, 4.0)	6,000±416
		30	1,490±95.0	4.0 (4.0, 7.0)	21,300±2,270
		100	1,970±357	5.5 (2.0, 7.0)	29,300±11,400
	雌	50	447±88.0	1.0 (1.0, 2.0)	2,650±353
		100	1,200±1,040	1.0 (1.0, 2.0)	4,450±2,030
		300	1,010±447	2.0 (1.0, 4.0)	12,800±5,350

平均値±標準偏差、n=4、*：中央値（範囲）

雌雄イヌに本薬0.2、0.6及び3 mg/kgをQDで39週間反復経口投与し、血漿中本薬濃度が検討された（表14）。本薬のC_{max}及びAUC_{24h}は、検討された用量範囲で概ね線形性を示した。反復投与に伴い、本薬の曝露量は増加する傾向が認められた。また、本薬のC_{max}及びAUC_{24h}に明確な性差は認められなかった。

表 14 本薬の PK パラメータ（雌雄イヌ、39 週間反復経口投与）

測定日 (日)	性別	投与量 (mg/kg)	C _{max} (ng/mL)	t _{max} [*] (h)	AUC _{24h} (ng・h/mL)
1	雄	0.2	2.46±0.632	7.00 (4.00, 24.0)	39.7±13.5
		0.6	10.3±5.68	5.50 (2.00, 24.0)	154±92.5
		3	33.8±24.5	12.0 (7.00, 24.0)	484±319
	雌	0.2	1.86±0.293	7.00 (4.00, 24.0)	31.2±9.29
		0.6	8.03±5.12	12.0 (2.00, 24.0)	122±70.7
		3	47.6±32.0	4.50 (2.00, 24.0)	606±374
49	雄	0.2	7.33±2.08	4.00 (0, 4.00)	3.23±1.55
		0.6	18.8±10.7	4.00 (0, 7.00)	335±152
		3	98.8±56.4	7.00 (4.00, 12.0)	1,640±850
	雌	0.2	5.11±1.75	4.00 (2.00, 4.00)	84.4±32.6
		0.6	24.7±14.2	4.00 (2.00, 4.00)	416±212
		3	55.2±37.3	2.00 (0, 4.00)	942±641
99	雄	0.2	5.70±1.78	5.50 (4.00, 7.00)	97.5±29.0
		0.6	11.5±7.23	7.00 (4.00, 7.00)	189±91.1
		3	83.8±44.6	4.00 (1.00, 7.00)	1,530±807
	雌	0.2	4.15±1.48	7.00 (4.00, 12.0)	70.8±30.1
		0.6	13.7±3.48	4.00 (0, 4.00)	247±61.4
		3	58.3±52.0	4.00 (2.00, 7.00)	975±792
267	雄	0.2	5.97±1.33	4.00 (2.00, 4.00)	96.6±22.7
		0.6	11.3±9.11	7.00 (2.00, 12.0)	193±135
		3	138±57.5	2.00 (1.00, 4.00)	2,580±1,090
	雌	0.2	5.37±1.26	3.00 (1.00, 7.00)	83.3±21.7
		0.6	21.6±11.4	4.00 (2.00, 4.00)	349±179
		3	119±111	3.00 (0, 4.00)	2,050±2,030

平均値±標準偏差、n=6、*：中央値（範囲）

4.1.3 *in vitro*における膜透過性

イヌ腎臓由来 MDCK 細胞株を用いて、本薬の膜透過性が検討された。その結果、本薬 0.05~25 µmol/L の P_{app A→B} は 14.3×10⁻⁶~45.2×10⁻⁶ cm/秒であった。低度の膜透過性の薬剤であるアテノロール 10 µmol/L 及び高度の膜透過性の薬剤であるメトプロロール 2 µmol/L の P_{app A→B} が、それぞれ 0.535×10⁻⁶ 及び 37.2×10⁻⁶ cm/秒であったこと等を考慮すると、本薬の膜透過性は中等度であると考え、と申請者は説明している。

4.2 分布

4.2.1 組織分布

雄性有色ラットに¹⁴C標識体20 mg/kgを単回経口投与し、定量的全身オートラジオグラフィ法により放射能の組織分布が検討された。その結果、放射能は広範な組織に分布し、血液を含む大部分の組織において組織内放射能濃度は投与5時間後までに最高値を示した。検討された組織及び体液のうち、ブドウ膜、髄膜、胆汁、ハーダー腺、包皮腺、肝臓、眼窩内涙腺、眼窩外涙腺、肺、脾臓及び甲状腺等において放射能濃度の最高値（それぞれ、75、11、121、28、20、32、32、30、43、33及び25 µg Eq./g）は、血液中放射能濃度の最高値（2 µg Eq./g）と比較して高値を示した。また、検討された組織のうち、ブドウ膜の放射能濃度の最高値（75 µg Eq./g）が最も高く、投与168時間後における血液中放射能濃度は定量下限（0.10 µg Eq./g）未満であった一方、ブドウ膜の放射能濃度は持続的に高値を示した（24 µg Eq./g）。

以上の結果から、本薬又は本薬の代謝物のメラニンへの親和性は高いと考える、と申請者は説明している。

4.2.2 血漿タンパク結合

マウス、ラット、イヌ及びヒトの血漿と本薬（1.1～11 µmol/L）を37°Cで、それぞれ6時間インキュベートし、平衡透析法を用いて本薬の血漿タンパク結合が検討された。その結果、本薬の血漿タンパク結合率は、マウス、ラット、イヌ及びヒトのいずれにおいても、検討された濃度範囲で濃度依存性は認められず、それぞれ81.2～86.7、87.3～87.8、54.7～61.7及び83.9～86.3%であった。

ウサギの血漿と本薬（1 µmol/L）を37°Cで4時間インキュベートし、平衡透析法を用いて本薬の血漿タンパク結合が検討された。その結果、本薬の血漿タンパク結合率は92.7%であった。

HSA及びAGPと本薬（1.1～11 µmol/L）を37°Cで6時間インキュベートし、平衡透析法を用いて本薬の血漿タンパク結合が検討された。その結果、HSA及びAGPのいずれにおいても、検討された濃度範囲で濃度依存性は認められず、それぞれ26.5～52.5及び27.6～41.7%であった。

以上の結果から、本薬は血漿中において血清アルブミン、AGP以外の分子にも結合することが示唆された、と申請者は説明している。

4.2.3 血球移行性

マウス、ラット、イヌ、サル及びヒトの血液と本薬（5.6 µmol/L）を37°Cで2時間インキュベートし、本薬の血球移行性が検討された。その結果、本薬の赤血球/血漿間の分配係数は、マウス、ラット、イヌ、サル及びヒトにおいて、それぞれ1.36、0.94、1.00、1.09及び2.44であったことから、本薬は、ヒトにおいては血漿と比較して赤血球にやや多く分布し、マウス、ラット、イヌ及びサルにおいては血漿及び赤血球に概ね均等に分布すると考える、と申請者は説明している。

4.2.4 胎盤通過性及び胎児移行性

本薬の胎盤通過性及び胎児移行性については検討されていない。なお、ラット及びウサギを用いた胚・胎児発生に関する試験において、胎児体重減少及び催奇形性が認められていること（5.5.3 及び 5.5.4 参照）から、本薬又は本薬の代謝物は胎盤を通過し、胎児へ移行する可能性があると考え、と申請者は説明している。

4.3 代謝

4.3.1 *in vitro*

マウス、ラット、イヌ及びヒトの肝細胞と本薬（10 µmol/L）を37°Cで3時間インキュベート¹²⁾し、本薬の代謝物が検討された。その結果、マウス、ラット及びヒトにおいて、M17（ラクタム体）、M32（アミノエチル体）、M28（不飽和代謝物）、M23a（モノ水酸化体）、M23c（モノ水酸化体）、M14（アルコール体）、M22（未変化体のグルクロン酸抱合体）及びM11（未変化体の硫酸抱合体）が検出された。また、マウス及びラットではM12（アセチル体）も検出された。イヌではM32のみが検出された。

ヒト肝細胞と本薬（1 µmol/L）を①CYP分子種（1A2、2B6、2C8、2C9、2C19、2D6及び3A）に対する阻害剤¹³⁾及び②CYP分子種非選択的阻害剤（1-アミノベンゾトリアゾール）の存在下、37°Cで20時間インキュベートし、各CYP分子種の本薬の酸化的代謝における寄与が検討された。その結果、①及び②存在下で本薬の代謝はそれぞれ34及び71%阻害され、3A阻害剤以外では明確な阻害が認められなかった。

以上より、ヒトにおける本薬の酸化的代謝には主にCYP3Aが関与することが示された、と申請者は説明している。

遺伝子組換えヒト SULT 分子種（1A1、1A2、1A3、1B1、1C2、1C4、1E1、2A1 及び 2B1）と本薬（250 µmol/L）を 37°Cで 1 時間インキュベートし、本薬の硫酸抱合に関与する SULT 分子種が検討された。その結果、硫酸抱合体である M11 の生成速度は、SULT2A1 存在下において、他の SULT 分子種存在下と比較して速く、他の SULT 分子種では SULT2A1 存在下の 3%以下であった。

以上より、本薬の硫酸抱合には主に SULT2A1 が関与することが示された、と申請者は説明している。

4.3.2 *in vivo*

胆管カニューレ未挿入及び挿入施術後の雌雄ラットに ¹⁴C 標識体 50 mg/kg を単回経口投与し、血漿、尿、糞又は胆汁中代謝物が検討され、以下の結果が得られた。

- 胆管カニューレ未挿入の雄性ラットから採取した投与 24 時間後までの血漿中には、主に未変化体、M12 及び M14 が認められた（血漿中放射能に対する割合は、それぞれ 40.3、9.0 及び 9.6%）。また、M26（ホルミル体）、M16（カルボン酸体）及び M17 も検出された。
- 胆管カニューレ未挿入の雄性ラットから採取した投与 72 時間後までの尿中には未変化体が認められた（投与放射能の 2.1%）。また、M22、M24（ジラクタム体）等も検出された。
- 胆管カニューレ未挿入の雌雄ラットから採取した投与 72 時間後までの糞中には主に M11 が認められた（投与放射能に対する割合は、雄及び雌において、それぞれ 37.9 及び 75.4%）。また、未変化体及び M26 も検出された。
- 胆管カニューレ挿入施術後の雌雄ラットから採取した投与 48 時間後までの胆汁中には主に M11 が認められた（投与放射能に対する割合は、雄及び雌において、それぞれ 54.5 及び 68.9%）。また、雄性ラットからは、未変化体及び M12 も検出されたが、雌性ラットからはいずれも検出されなかった。胆汁中及び糞中には M24 も検出された。

雌雄イヌに ¹⁴C 標識体 1.97 mg/kg を単回経口投与し、血漿、尿、糞中代謝物が検討され、以下の結果

¹²⁾ マウスの肝細胞の場合は 4 時間インキュベートした。

¹³⁾ CYP1A2、2B6、2C8、2C9、2D6 及び 3A の阻害剤として、それぞれフラフィリン、クロピドグレル、ゲムフィブロジルグルクロニド、チエニル酸、パロキセチン及びミベフラジルが用いられた。また、CYP2B6 及び 2C19 の阻害剤として、チクロピジンが用いられた。

が得られた。

- 雌雄イヌから採取した投与 24 時間後までの血漿中には主に未変化体が認められた（血漿中放射能に対する割合は、95%）。また、M16 も検出された。
- 雌雄イヌから採取した投与 72 時間後までの糞中には酸化的代謝物のみが認められ、主な代謝物は M16 であった（投与放射能の 14.8%）。また、M23a、M23b、M23c 及び M23d（いずれもモノ水酸化体）並びに M37（カルボン酸体）も検出された。
- 雌雄イヌから採取した投与 72 時間後までの尿中には主に未変化体が認められた（投与放射能に対する割合は、5.1%）。また、M16、M23a 及び M23b、M22 並びに M35（M22 の水酸化体）も検出された。

申請者は、上記のラット及びイヌでの検討結果、並びに海外第 I 相試験（A5481011 試験）（6.2.3.3 参照）の結果を基に、以下のように説明している。

海外第 I 相試験（A5481011 試験）において、ヒトの血漿中での主な代謝物は M22 であった（血漿中放射能の 14.8%）。ヒトの血漿中で認められたその他の代謝物（M11、M12、M16、M17、M24、M25 及び M26）はいずれも血漿中放射能の 10%未満であり、また、ヒトに特異的な代謝物は認められなかった。

4.4 排泄

4.4.1 尿、糞及び胆汁中排泄

胆管カニューレ未挿入及び挿入施術後の雌雄ラットに、¹⁴C 標識体 50 mg/kg を単回経口投与、又は雌雄イヌに ¹⁴C 標識体 1.97 mg/kg を単回経口投与し、尿、糞及び胆汁中排泄率（投与放射能に対する割合）が検討され、以下の結果が得られた。当該結果に基づき、本薬の主要な排泄経路は、胆汁を介した糞中排泄であると考え、と申請者は説明している。

- 胆管カニューレ未挿入の①雄性ラット及び②雌性ラットにおいて、投与 168 時間後までの尿及び糞中の放射能回収率は、それぞれ①7.2 及び 84.0%、並びに②0.6 及び 93.6%であった。また、胆管カニューレ挿入施術後の①雄性ラット及び②雌性ラットにおいて、投与 48 時間後までの胆汁、尿及び糞中の放射能回収率は、それぞれ①50.1、7.0 及び 30.6%、並びに②81.3、1.7 及び 14.8%であった。
- ①雄性イヌ及び②雌性イヌにおいて、投与 192 時間後までの尿及び糞中の放射能回収率は、それぞれ①9.1 及び 75.1%、並びに②9.9 及び 79.1%であった。

4.4.2 乳汁中排泄

本薬の乳汁中排泄については検討されていない。本薬の物理化学的性質（pH7.4 における logD 値：0.99、pKa 値：7.4、ヒト血漿中での非結合形分率：0.147 及び分子量：447.53）及び本薬は BCRP の基質であることが示されていること（4.5.3 参照）を考慮すると、乳汁中に移行する可能性はある、と申請者は説明している。

4.5 薬物動態学的相互作用

4.5.1 酵素阻害

申請者は、本薬による代謝酵素の阻害を介した薬物動態学的相互作用について、以下のように説明している。

下記の検討結果、並びに本薬を申請用法・用量で投与した際の定常状態における本薬の C_{max}（0.41

μmol/L、6.2.1.1参照)を考慮すると、臨床使用時において、本薬によるCYP1A2、2A6、2B6、2C8、2C9、2C19及び2D6の阻害を介した薬物動態学的相互作用が発現する可能性は低いと考える。一方、本薬によるCYP3Aの阻害を介した薬物動態学的相互作用が発現する可能性はあると考える。

- 本薬 (0.0952~30 μmol/L) 及び NADPH 存在下で、CYP 分子種 (1A2、2A6、2B6、2C8、2C9、2C19、2D6 及び 3A) の基質¹⁴⁾ をヒト肝ミクロソームとインキュベートし、各 CYP 分子種に対する本薬の阻害作用が検討された。その結果、いずれの CYP 分子種の基質の代謝に対しても、本薬は明確な阻害作用を示さなかった。
- 本薬 (100 μmol/L) を NADPH 存在下又は非存在下でヒト肝ミクロソームとプレインキュベートした後に、CYP 分子種 (1A2、2B6、2C8、2C9、2C19、2D6 及び 3A) の基質¹⁵⁾ とインキュベートし、各 CYP 分子種に対する本薬の時間依存的な阻害作用が検討された。その結果、本薬は CYP3A の基質であるミダゾラム及びテストステロンの代謝をそれぞれ 91 及び 67%阻害した。一方で、検討された他の CYP 分子種の基質の代謝に対して、本薬は明確な阻害作用を示さなかった。
- 本薬 (3.13~50 μmol/L) を NADPH 存在下でヒト肝ミクロソームとプレインキュベートした後に、CYP3A の基質であるミダゾラム及びテストステロンとインキュベートし、CYP3A に対する本薬の時間依存的な阻害作用が検討された。その結果、本薬は CYP3A の基質である①ミダゾラム及び②テストステロンの代謝を阻害し、 K_i 値及び k_{inact} は、それぞれ①10 μmol/L 及び 0.036 min⁻¹、並びに②19 μmol/L 及び 0.087 min⁻¹であった。

また、下記の検討結果、及び本薬を申請用法・用量で投与した際の定常状態における本薬の C_{max} (0.41 μmol/L、6.2.1.1 参照)を考慮すると、臨床使用時において、本薬による UGT 分子種 (1A1、1A4、1A6、1A9 及び 2B7) の阻害を介した薬物動態学的相互作用が発現する可能性は低いと考える。

- 本薬 (1~100 μmol/L) を BSA 存在下又は非存在下で UGT 分子種 (1A1、1A4、1A6、1A9 及び 2B7) の基質¹⁶⁾ と肝ミクロソームをインキュベートし、各 UGT 分子種に対する本薬の阻害作用が検討された。その結果、BSA 非存在下で、本薬は UGT1A1、1A9 及び 2B7 の基質の代謝に対して阻害作用を示した (IC_{50} 値は、それぞれ 65、72 及び 71 μmol/L)。一方で、検討された他の UGT 分子種の基質の代謝に対して、本薬は明確な阻害作用を示さなかった。また、BSA 存在下において、本薬は UGT1A4、1A9 及び 2B7 の基質の代謝に対して阻害作用を示した (IC_{50} 値は、それぞれ 86、20 及び 55 μmol/L)。一方で、検討された他の UGT 分子種の基質の代謝に対して、本薬は明確な阻害作用を示さなかった。

4.5.2 酵素誘導

本薬 0.3~30 μmol/L 存在下で、ヒト肝細胞を 24 時間インキュベートし、CYP 分子種 (1A2、2B6、2C8

¹⁴⁾ CYP1A2、2A6、2B6、2C8、2C9、2C19 及び 2D6 の基質として、それぞれフェナセチン、クマリン、プロピオン、アモジアキン、ジクロフェナク、S-メフェニトイン及びデキストロメトルファンが用いられた。また、CYP3A の基質としてフェロジピン、ミダゾラム及びテストステロンが用いられた。

¹⁵⁾ CYP1A2、2B6、2C8、2C9、2C19 及び 2D6 の基質として、それぞれフェナセチン、プロピオン、パクリタキセル、ジクロフェナク、S-メフェニトイン及びデキストロメトルファンが用いられた。また、CYP3A の基質としてミダゾラム及びテストステロンが用いられた。

¹⁶⁾ UGT1A1、1A4、1A6、1A9 及び 2B7 の基質として、それぞれβ-エストラジオール、トリフルオロペラジン、5-ヒドロキシトリプトフォール、プロポフォール及びジドブジンが用いられた。

及び3A)の酵素活性及び mRNA 発現量が検討された。その結果、本薬 0.3~3 $\mu\text{mol/L}$ ¹⁷⁾ 存在下で、いずれの CYP 分子種に対しても、本薬処置による酵素活性及び mRNA 発現量の明確な増加は認められなかった。本薬を申請用法・用量で投与した際の定常状態における血漿中本薬の C_{max} (0.41 $\mu\text{mol/L}$ 、6.2.1.1 参照)等を考慮すると、臨床使用時において、本薬による CYP 分子種 (1A2、2B6、2C8 及び 3A) の誘導を介した薬物動態学的相互作用が発現する可能性は低いと考える、と申請者は説明している。

4.5.3 トランスポーター

申請者は、本薬によるトランスポーターを介した薬物動態学的相互作用について、以下のように説明している。

下記の検討結果から、本薬は、OATP1B1及び1B3の基質ではなく、P-gp及びBCRPの基質であることが示された。しかしながら、本薬のマスバランス及び代謝物を検討した結果、尿中及び糞中排泄を併せて、投与放射能の91.6%が回収され、そのうち未変化体は尿及び糞中でそれぞれ3.7及び2.3%であったこと (6.2.3.3参照)を考慮すると、本薬とP-gp阻害剤及びBCRP阻害剤との間で薬物動態学的相互作用が発現する可能性は低いと考える。

- ヒト肝細胞を用いて、本薬 (1 $\mu\text{mol/L}$) の肝取り込みが検討された。その結果、本薬は高い受動的透過性を示し、本薬の取込みに対するOATP1B1及び1B3の阻害剤であるリファマイシンSVの阻害は約15%であった。
- ヒトOATP1B1又は1B3を発現させたヒト胎児腎臓由来HEK293細胞株を用いて、本薬 (0.03~30 $\mu\text{mol/L}$) の細胞内への取込みが検討された。その結果、本薬の取込み比¹⁸⁾は検討された濃度のいずれにおいても2倍未満であった。
- ヒトP-gp又はヒトBCRPを発現させたMDCK細胞株を用いて、本薬 (0.05~25 $\mu\text{mol/L}$) のP-gp又はBCRPを介した輸送が検討された。その結果、本薬の $P_{\text{app A}\rightarrow\text{B}}$ に対する $P_{\text{app B}\rightarrow\text{A}}$ の比は、それぞれ1.2~3.4及び1.7~6.4であり、P-gp及びBCRPの阻害剤であるシクロスポリンAの添加によりいずれも1.1に低下した。

また、下記の検討結果、本薬を申請用法・用量で投与した際の定常状態における本薬の C_{max} (0.41 $\mu\text{mol/L}$ 、6.2.1.1参照)等を考慮すると、臨床使用時に、本薬とOCT1の基質との間で薬物動態学的相互作用が発現する可能性がある。さらに、本薬を申請用法・用量で投与した際の消化管における本薬濃度の推定値 (1,117 $\mu\text{mol/L}$)を考慮すると、臨床使用時に消化管において、本薬とP-gp及びBCRPの基質との間で薬物動態学的相互作用が発現する可能性がある。

- ヒト P-gp 又はヒト BCRP を発現させたイヌ腎臓由来 MDCK II 細胞株を用いて、P-gp 又は BCRP を介したジゴキシン (10 $\mu\text{mol/L}$) 又は ³H 標識したプラゾシン (1 $\mu\text{mol/L}$) の輸送に対する本薬 (0.032~100 $\mu\text{mol/L}$)¹⁹⁾ の阻害作用が検討された。その結果、P-gp 又はヒト BCRP を介した輸送に対する本薬の IC_{50} 値はいずれも 32 $\mu\text{mol/L}$ 超であった。なお、本薬 32 $\mu\text{mol/L}$ は、P-gp 又は BCRP を介した輸送を、それぞれ 46 及び 30%阻害した。
- ヒト BSEP を発現させた昆虫細胞由来 Sf9 細胞株から調製した膜小胞を用いて、³H 標識したタウロ

¹⁷⁾ 本薬 10~30 $\mu\text{mol/L}$ 存在下においては、細胞の生存率が 5%程度に低下したことから、本薬による CYP 分子種の誘導作用は評価できなかった。

¹⁸⁾ トランスポーター非発現細胞の被験物質取込み量に対するトランスポーター発現細胞の被験物質取込み量の比。

¹⁹⁾ ヒト P-gp を発現させた MDCK II 細胞株を用いた検討においては、本薬 100 $\mu\text{mol/L}$ 存在下で、細胞膜構造の障害が示唆されたことから、当該濃度を IC_{50} 値の算出に用いなかった。

コール酸 (2 $\mu\text{mol/L}$) の BSEP を介した膜小胞への取込みに対する本薬 (0.03~31.6 $\mu\text{mol/L}$) の阻害作用が検討された。その結果、本薬は BSEP を介した取込みに対して明確な阻害作用を示さなかった。

- ヒト OATP1B1 又は 1B3 を発現させた HEK293 細胞株を用いて、プラバスタチン (10 $\mu\text{mol/L}$) の OATP1B1 又は 1B3 を介した輸送に対する本薬 (0.03~31.6 $\mu\text{mol/L}$) の阻害作用が検討された。その結果、本薬は OATP1B1 又は 1B3 を介した輸送に対して明確な阻害作用を示さなかった。
- ヒト OCT1 を発現させた HEK293 細胞株を用いて、 ^{14}C 標識したメトホルミン (10 $\mu\text{mol/L}$) の OCT1 を介した輸送に対する本薬 (0.006~100 $\mu\text{mol/L}$) の阻害作用が検討された。その結果、本薬は OCT1 を介した輸送を阻害し、 IC_{50} 値は 0.72 $\mu\text{mol/L}$ であった。
- ヒト OAT1 若しくは 3 又はヒト OCT2 を発現させた HEK293 細胞株を用いて、OAT1 若しくは 3 又は OCT2 を介した各トランスポーターの基質²⁰⁾ の輸送に対する本薬 (0.024~100 $\mu\text{mol/L}$) の阻害作用が検討された。その結果、本薬は OAT1 又は 3 を介した輸送に対して明確な阻害作用を示さなかった。一方で、本薬は OCT2 を介した輸送を阻害し、 IC_{50} 値は 3.94 $\mu\text{mol/L}$ であった。

4.R 機構における審査の概略

機構は、提出された資料及び以下の検討から、本薬の吸収、分布、代謝、排泄及び薬物動態学的相互作用に関する申請者の考察は受入れ可能と判断した。

4.R.1 組織分布について

機構は、本薬及び本薬の代謝物はメラニン含有組織への親和性が高いことが示唆されていること (4.2.1 参照) から、メラニン含有組織における本薬の安全性について説明を求め、申請者は以下のように回答した。

有色ラットを用いた組織分布試験の結果を考慮すると、本薬を申請用法・用量で反復投与した場合に、メラニン含有組織に本薬又は本薬の代謝物が蓄積する可能性があると考えられる。しかしながら、下記の点を考慮すると、本薬及び代謝物のメラニン含有組織への分布が、本薬の臨床使用時に安全性上問題となる可能性は低いと考える。

- イヌを用いた反復経口投与毒性試験において、本薬投与による皮膚、眼等のメラニン含有組織に対する毒性所見は認められていないこと (5.2.4~5.2.6 参照)。
- PALOMA-2 試験及び PALOMA-3 試験において、対照群と比較して本薬群で眼障害並びに皮膚及び皮下組織障害の発現頻度が高かったものの、多くが Grade 2 以下であったこと (7.R.3.1 参照)。

機構は、申請者の説明を了承した。

4.R.2 薬物動態学的相互作用について

申請者は、本薬は OCT1、P-gp 及び BCRP を阻害することが示唆された (4.5.3 参照) もの、以下の点を考慮すると、本薬の臨床使用時において、当該基質との併用に起因すると考えられる安全性上の懸念は示唆されていないと考える旨を説明している。なお、本薬は CYP3A を阻害することも示唆されている (4.5.1 参照) が、当該内容については「6.2.4.1 ミダゾラムとの薬物相互作用試験」の項に記載する。

²⁰⁾ OAT1 及び 3 の基質として ^3H 標識したパラアミノ馬尿酸 (2 $\mu\text{mol/L}$) 及び ^3H 標識したエストロン-3-硫酸 (0.2 $\mu\text{mol/L}$)、OCT2 の基質として ^{14}C 標識したメトホルミン (10 $\mu\text{mol/L}$) が用いられた。

- 本薬とレトロゾールを併用投与した PALOMA-1 試験、10 試験及び PALOMA-2 試験において、OCT1、P-gp 及び BCRP の基質併用例と非併用例との間で、有害事象の発現率に明確な差異は認められなかったこと。
- 本薬とフルベストラントを併用投与した PALOMA-3 試験において、OCT1、P-gp 及び BCRP の基質併用例と非併用例との間で、有害事象の発現率に明確な差異は認められなかったこと。

機構が考察した内容は、以下のとおりである。

申請者の説明を概ね了承した。ただし、OCT1、P-gp 及び BCRP を介した本薬の薬物動態学的相互作用に関する有益な知見が得られた場合には、医療現場に適切に情報提供する必要があると考える。

5. 毒性試験に関する資料及び機構における審査の概略

本項では、本薬イセチオン酸塩及び本薬二塩酸塩の投与量及び濃度は遊離塩基換算量で記載する。また、*in vivo* 試験では、特記しない限り、溶媒として 0.5%メチルセルロースが用いられた。

5.1 単回投与毒性試験

5.1.1 ラット単回経口投与毒性試験

ラット (Sprague Dawley、雌雄各 3 例/群) に脱イオン水を溶媒として本薬イセチオン酸塩 125、250、500、1,000 及び 2,000 mg/kg が単回経口投与された。

1,000 mg/kg 以上の群の雄の全例で死亡が認められた。死亡例では、活動低下、呼吸困難、体重減少、胃及び腸の出血、軟便等の糞便異常、鼻口部の赤色化、衰弱、消耗、消瘦、皮膚弾力の低下、被毛の粗剛並びに蒼白が認められた。生存例では、500 mg/kg 群の雌で着色尿、2,000 mg/kg 群の雌で呼吸困難、体重減少、胃及び腸の拡張、脾臓及び胸腺の萎縮、軟便等の糞便異常、鼻口部の赤色化並びに皮膚弾力の低下が認められた。

以上より、本試験における概略の致死量は雄で 1,000 mg/kg、雌で 2,000 mg/kg 超と判断された。

5.1.2 イヌ単回経口投与毒性試験

イヌ (ビーグル、雌雄各 1 例) にゼラチンカプセルに入れた本薬二塩酸塩が最低 1 mg/kg から最高 100 mg/kg まで用量漸増経口投与された。

死亡は認められなかった。30 mg/kg 以上投与後に嘔吐、体重及び摂餌量減少並びに軟便等の糞便異常が認められた。また、最高 100 mg/kg 投与後に赤血球数、ヘモグロビン、ヘマトクリット、白血球数、好中球数、リンパ球数及び血小板数の低値並びに骨髄細胞の減少が認められた。

以上より、本試験における概略の致死量は 100 mg/kg 超と判断された。

5.2 反復投与毒性試験

5.2.1 ラット 3 週間反復経口投与毒性試験

ラット (Sprague Dawley、雌雄各 15 例/群) に本薬イセチオン酸塩を雄で 0 (溶媒：脱イオン水)、50、100 及び 200 mg/kg/日、雌で 0 (溶媒：脱イオン水)、100、200 及び 400 mg/kg/日が 3 週間反復経口投与された。各用量群の雌雄各 5 例/群では、投与期間終了後に 4 週間の回復期間が設けられた。

200 mg/kg/日群の雄 4/15 例及び 400 mg/kg/日群の雌 2/15 例で死亡が認められた。死亡例では、気管粘膜の壊死、胃及び小腸の拡張並びに肝細胞の単細胞壊死が認められた。

生存例では、50 mg/kg/日以上群で色素涙、ラッセル音、流涎、鼻口部等の赤色化、着色尿、軟便等の糞便異常、網状赤血球数の低値、気管粘膜萎縮及び肺の泡沫状マクロファージの肺胞浸潤、50 mg/kg/日以上群の雄で体重増加抑制、白血球数、好中球数、リンパ球数、単球数、好酸球数及び血小板数の低値、MCV、MCH及びMCHCの高値、精子形成上皮の精母細胞変性並びに前立腺の萎縮及び重量の低値、50 mg/kg/日以上群の雄及び200 mg/kg/日以上群の雌で摂餌量減少、骨髓総有核細胞数及び総リンパ球数の低値並びにリンパ組織のリンパ球減少、100 mg/kg/日以上群の雄で精巣及び精巣上体重量の低値並びに肝細胞の単細胞壊死、100 mg/kg/日以上群の雄及び200 mg/kg/日以上群の雌で巨核球数の低値、200 mg/kg/日以上群で呼吸困難、活動低下、皮膚弾力低下、蒼白、被毛粗剛、削瘦、気管粘膜の好中球浸潤並びに胃及び小腸のびらん、200 mg/kg/日群の雄で精巣上体への生殖細胞脱落が認められた。100 mg/kg/日以上群の雌で認められた所見はいずれも軽微であったことから、毒性学的意義は低いと判断された。

4週間の回復期間後に、精巣の所見、50 mg/kg/日群の雄及び100 mg/kg/日以上群の雌における気管の粘膜萎縮並びに100 mg/kg/日以上群の雌における肺の泡沫状マクロファージの肺胞浸潤を除き、回復又は回復傾向が認められた。

以上より、本試験における無毒性量は雄で50 mg/kg/日未満、雌で200 mg/kg/日と判断された。

5.2.2 ラット 15 週間反復経口投与毒性試験

ラット (Sprague Dawley、雌雄各 10~15 例/群) に本薬を雄で 0 (溶媒)、10、30 及び 100 mg/kg/日、雌で 0 (溶媒)、50、100 及び 200 mg/kg/日が 3 週間投与後、1 週間休薬の 4 週間で 1 サイクルとして、計 4 サイクル、15 週間反復経口投与された。0、100 mg/kg/日群の雄及び 200 mg/kg/日群の雌の各 5 例/群では、投与期間終了後に 4 週間の回復期間が設けられた。

死亡は認められなかった。10 mg/kg/日以上群で骨髓細胞の減少及び脾臓の赤脾髄の赤血球減少、10 mg/kg/日以上群の雄及び 100 mg/kg/日以上群の雌で白血球数、リンパ球数、好中球数、単球数、好酸球数、赤血球数、ヘモグロビン及びヘマトクリットの低値並びに MCV、MCH 及び赤血球分布幅の高値、30 mg/kg/日以上群の雄で体重増加抑制、体重減少、尿量増加、尿比重の低値、リンパ組織のリンパ球減少、胸腺及び脾臓重量の低値、精巣精細管上皮の変性、精巣上体の精液減少及び管腔内壊死細胞片、腎臓の尿細管の変性並びに腸間膜リンパ節の細胞内空胞化、100 mg/kg/日以上群で肺の泡沫状マクロファージの肺胞浸潤、100 mg/kg/日群の雄で摂餌量減少、前肢及び泌尿生殖器周囲の腫脹、四肢の黄色化、削瘦、被毛粗剛、大球性赤血球、AST、ALT、ALP 及び GGT の高値、アルブミン濃度及びアルブミン/グロブリン比の低値、尿糖、肝臓、脾臓及び骨髓における鉄沈着、精巣、精巣上体及び前立腺重量の低値、脾臓の脾島細胞の空胞変性、副腎重量の高値及び副腎皮質細胞肥大、前胃の上皮過形成及び過角化並びに骨髓及び腎臓の細胞内空胞化が認められた。10 mg/kg/日の雄及び 50 mg/kg/日以上群の雌で認められた所見についてはいずれも軽度であったこと等から、それぞれ毒性学的意義は低いと判断された。

4 週間の回復期間後に、精巣及び精巣上体の所見を除き、回復又は回復傾向が認められた。

以上より、本試験における無毒性量は雄で 10 mg/kg/日、雌で 200 mg/kg/日と判断された。

5.2.3 ラット 27 週間反復経口投与毒性試験

ラット (Sprague Dawley、雌雄各 20 例/群) に本薬を雄で 0 (溶媒)、10、30 及び 100 mg/kg/日、雌で 0 (溶媒)、50、100 及び 300 mg/kg/日が 3 週間投与後、1 週間休薬の 4 週間で 1 サイクルとして、計 7 サイクル、27 週間反復経口投与された。各群の雌雄各 5 例/群では、投与終了後に 12 週間の回復期間が

設けられた。100 mg/kg/日群の雄では投与 43 日目に複数の死亡が認められたことから、投与 43～56 日目まで休薬期間が設けられた。

100 mg/kg/日群の雄 7/20 例で死亡が認められた。死亡例では、円背位、肢の腫脹、歯の変色、削瘦、活動低下、呼吸異常、黄色皮膚、被毛の粗剛、前立腺及び腸間膜リンパ節の炎症、腸間膜血管血栓、切歯、大動脈、心臓、膝関節、肢、回腸及び舌の好中球性炎症及び変性等が認められた。

生存例では、10 mg/kg/日以上群の雄及び 50 mg/kg/日以上群の雌で体重増加抑制、体重減少、白血球数、リンパ球数、単球数、好酸球数、好塩基球数、大型非染色細胞数、赤血球数、ヘモグロビン、ヘマトクリット及び網状赤血球数の低値、MCV、MCH、赤血球分布幅、血小板数及び平均血小板容積の高値、骨髄及びリンパ組織の変化並びに水晶体変性、10 mg/kg/日以上群の雄で腎臓の尿細管拡張及び空胞化、慢性進行性腎症、副腎皮質肥大、副腎重量の高値、大腿骨骨梁減少並びに肝細胞肥大及び空胞化、30 mg/kg/日以上群の雄及び 50 mg/kg/日群の雌でグルコースの高値並びに膵臓の膵島細胞の空胞化及びβ細胞の減少、30 mg/kg/日以上群の雄で白内障、尿糖、精巣の精細管上皮変性、精巣上体の管腔内壊死細胞片、精液減少、精囊分泌物減少、脂肪組織の脂肪萎縮及び胃の変化、100 mg/kg/日群の雄及び 300 mg/kg/日群の雌で摂餌量減少、100 mg/kg/日群の雄で肢、腹部、陰茎及び口周囲の腫脹、精巣の小型化等の一般状態変化、AST、ALT 及び ALP の高値、C ペプチド及びクロライドの低値、GALT のリンパ球減少、尿細管空胞化並びに切歯エナメル芽細胞の変性及び壊死が認められた。

12 週間の回復期間後に、膵臓のβ細胞の減少、水晶体変性、腎臓の尿細管空胞化及び慢性進行性腎症、白内障、尿糖、大腿骨骨梁の減少並びに胃の変化を除き、回復又は回復傾向が認められた。

以上より、本試験における無毒性量は雄で 10 mg/kg/日未満、雌で 50 mg/kg/日未満と判断された。なお、雄の 10 mg/kg/日及び雌の 50 mg/kg/日における非結合形本薬の AUC_{24h}（それぞれ 750 ng・h/mL 及び 331 ng・h/mL）は、臨床曝露量²¹⁾のそれぞれ 1.8 倍及び 0.79 倍であった。

5.2.4 イヌ 3 週間反復経口投与毒性試験

イヌ（ビーグル、雌雄各 4 例/群）に本薬イセチオン酸塩 0（溶媒：脱イオン水）、0.2、0.6 及び 2 mg/kg/日が 3 週間反復経口投与された。各用量群の雌雄各 1 例/群では、投与終了後に 4 週間の回復期間が設けられた。

死亡は認められなかった。0.2 mg/kg/日以上群で嘔吐、白血球数、好中球数及び単球数の低値、骨髄の顆粒球系細胞数の低値、小腸及び大腸の腸陰窩上皮細胞における細胞核肥大等の異常上皮、0.6 mg/kg/日以上群で網状赤血球数の低値、骨髄の骨髄細胞の減少、リンパ組織のリンパ球減少及び胸腺の退縮、0.6 mg/kg/日以上群の雄で精巣の精母細胞変性及び精細管萎縮、2 mg/kg/日群で体重減少、活動低下、着色便、粘液便、赤血球数、ヘモグロビン、ヘマトクリット、血小板数及びリンパ球数の低値、骨髄塗抹標本での骨髄細胞減少、成熟赤血球の増加等、2 mg/kg/日群の雄で精巣の精子形成上皮変性が認められた。0.2 mg/kg/日群の雄及び 0.2 mg/kg/日以上群の雌で認められた所見はいずれも軽度であったことから、毒性学的意義は低いと判断された。

4 週間の回復期間後に、精巣の所見を除き、回復又は回復傾向が認められた。

以上より、本試験における無毒性量は雄で 0.2 mg/kg/日、雌で 2 mg/kg/日と判断された。

5.2.5 イヌ 15 週間反復経口投与毒性試験

²¹⁾ 10 試験において、日本人乳癌患者に本薬 125 mg を QD で反復経口投与した際の非結合形本薬の AUC_{24h} は 417 ng・h/mL であった。

イヌ（ビーグル、雌雄各 3～5 例/群）に本薬 0（溶媒）、0.2、0.6 及び 2 mg/kg/日が 3 週間投与後、1 週間休薬の 4 週間で 1 サイクルとして、計 4 サイクル、15 週間反復経口投与された。0 及び 2 mg/kg 群の雌雄各 2 例/群では、投与終了後に 4 週間の回復期間が設けられた。

死亡は認められなかった。0.2 mg/kg/日以上群で白血球数、好中球数、リンパ球数、単球数及び好酸球数の低値、0.2 mg/kg/日以上群の雄で精巣重量の低値、0.6 mg/kg/日以上群で網状赤血球数の低値、MCV 及び赤血球分布幅の高値並びに胸腺重量の低値、0.6 mg/kg/日以上群の雄で精巣の精細管上皮変性並びに精巣上体の精液減少及び管腔内壊死細胞片、2 mg/kg/日群で軟便、耳介の発赤及び腫脹、赤血球数、ヘモグロビン、ヘマトクリット、血小板数及びリンの低値、MCH の高値、大球性赤血球、骨髓の造血細胞減少並びにリンパ組織のリンパ球減少が認められた。0.2 mg/kg/日以上群の雌で認められた所見は軽度であったこと等から、いずれも毒性学的意義は低いと判断された。

4 週間の回復期間後に、精巣及び精巣上体の所見を除き、回復又は回復傾向が認められた。

以上より、本試験における無毒性量は雄で 0.2 mg/kg/日、雌で 2 mg/kg/日と判断された。

5.2.6 イヌ 39 週間反復経口投与毒性試験

イヌ（ビーグル、雌雄各 6 例/群）に本薬 0（溶媒）、0.2、0.6 及び 3 mg/kg/日が 3 週間投与後、1 週間休薬の 4 週間で 1 サイクルとして、計 10 サイクル、39 週間反復経口投与された。各用量群の雌雄各 2 例/群では、投与終了後に 12 週間の回復期間が設けられた。

死亡は認められなかった。0.2 mg/kg/日以上群で白血球数、好中球数、リンパ球数、単球数、好酸球数及び好塩基球数の低値、0.2 mg/kg/日以上群の雄で精巣の精細管上皮変性、精巣重量の低値並びに精巣上体の精液減少及び管腔内壊死細胞片、0.6 mg/kg/日以上群で MCV、MCH 及び赤血球分布幅の高値並びにリンパ組織のリンパ球減少、3.0 mg/kg/日群で赤血球数、網状赤血球数及び血小板数の低値、平均血小板容積の高値、骨髓の造血細胞減少並びに脾臓重量の低値が認められた。0.2 mg/kg/日以上群の雌で認められた所見は軽度であったことから、毒性学的意義は低いと判断された。

12 週間の回復期間後に、いずれの所見についても回復又は回復傾向が認められた。

以上より、本試験における無毒性量は雄で 0.2 mg/kg/日未満、雌で 3.0 mg/kg/日と判断された。なお、雄の 0.2 mg/kg/日及び雌の 3 mg/kg/日における非結合形本薬の AUC_{24h}（それぞれ 40 ng・h/mL 及び 847 ng・h/mL）は、臨床曝露量²¹⁾のそれぞれ 0.096 倍及び 2.0 倍であった。

5.3 遺伝毒性試験

in vitro 遺伝毒性試験として、細菌を用いた復帰突然変異試験、ヒト末梢血リンパ球を用いた染色体異常試験及び CHO 由来細胞を用いた小核試験、*in vivo* 遺伝毒性試験としてラットを用いた骨髓の小核試験が実施された。

復帰突然変異試験及び染色体異常試験は、いずれも陰性であった。小核試験では、*in vitro* 及び *in vivo* 試験において異数性誘発性に起因する小核誘発性が認められた。*in vivo* 試験の小核誘発性の無作用量 50 mg/kg/日における非結合形本薬の AUC_{24h}（2,163 ng・h/mL）は臨床曝露量²¹⁾の 5.2 倍であった。

以上より、臨床使用時に異数性誘発性及び小核誘発性のリスクはあると考えるものの、変異原性及び染色体構造異常誘発性のリスクは低いと考える、と申請者は説明している。

5.4 がん原性試験

本薬は、進行がん患者の治療を目的とした抗悪性腫瘍剤であることから、がん原性試験は提出されていない。なお、申請者は、マウス及びラットがん原性試験を実施中である旨を説明している。

5.5 生殖発生毒性試験

5.5.1 雄ラット受胎能及び着床までの初期胚発生に関する試験

ラット (Sprague Dawley、雄 20 例/群) に本薬 0 (溶媒)、10、30 及び 100 mg/kg/日が 3 週間投与後 1 週間休薬を 1 サイクルとして、計 4 サイクル、4 カ月間反復経口投与された。投与終了 2 週間前より 5 日間の無処置動物 (雌) との交配期間が設定された。

親動物への影響として、100 mg/kg/日群で脱水、体重増加抑制並びに体重及び摂餌量減少が認められた。受胎能及び初期胚発生への影響として、30 mg/kg/日以上群で精巣の精細管変性並びに精巣上体の壊死細胞片及び精液減少、100 mg/kg/日群で精巣萎縮、精巣及び精巣上体重量の低値並びに精子運動率、精巣上体尾部の精子濃度及び精巣の精子細胞密度の低下が認められた。

以上より、本試験における無毒性量は、親動物の一般毒性に対して 30 mg/kg/日、雄ラットの受胎能及び初期胚発生に対して 10 mg/kg/日と判断された。

5.5.2 雌ラット受胎能及び着床までの初期胚発生に関する試験

ラット (Sprague Dawley、雌 20 例/群) に本薬 0 (溶媒)、30、100 及び 300 mg/kg/日が反復経口投与された。投与期間は交配前 15 日間、無処置動物との交配期間 (最長 2 週間) 及び妊娠 7 日目までとされた。

毒性所見は認められなかったことから、本試験における無毒性量は、親動物の一般毒性及び雌ラットの受胎能及び初期胚発生に対していずれも 300 mg/kg/日と判断された。

5.5.3 ラット胚・胎児発生に関する試験

妊娠ラット (Sprague Dawley、20 例/群) に本薬 0 (溶媒)、30、100 及び 300 mg/kg/日が妊娠 6~17 日目に経口投与された。

母動物への影響として、300 mg/kg/日群で体重増加抑制及び摂餌量減少が認められた。胚・胎児への影響として、300 mg/kg/日群で胎児体重減少及び勁肋の発現率の高値が認められた。頸肋は軽微であること等から、毒性学的意義は低いと判断された。

以上より、本試験における無毒性量は、母動物の一般毒性及び胚・胎児発生に対していずれも 100 mg/kg/日と判断された。なお、胚・胎児発生に対する無毒性量における非結合形本薬の AUC_{24h} は 370 ng·h/mL であり、臨床曝露量²¹⁾ の 0.89 倍であった。

5.5.4 ウサギ胚・胎児発生に関する試験

妊娠ウサギ (NZW、20 例/群) に本薬 0 (溶媒)、2、10 及び 20 mg/kg/日が妊娠 7~19 日目に経口投与された。

母動物への影響として、20 mg/kg/日群で体重増加抑制及び摂餌量減少が認められた。胚・胎児への影響として、10 mg/kg/日以上群で 13 肋骨の発現率の高値、20 mg/kg/日群で前肢の短指及び指骨の短縮が認められた。13 肋骨の発現率の高値はウサギで一般に認められる所見であること、他の軸性骨格変異が認められなかったこと等から、毒性学的意義は低いと判断された。

以上より、本試験における無毒性量は、母動物の一般毒性及び胚・胎児発生に対していずれも 10 mg/kg/

日と判断された。なお、胚・胎児発生に対する無毒性量における非結合形本薬の AUC_{24h} は 547 ng・h/mL であり、臨床曝露量²¹⁾ の 1.3 倍であった。

5.5.5 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

妊娠ラット (Sprague Dawley、22 例/群) に本薬 0 (溶媒)、30、100 及び 300 mg/kg/日 が妊娠 6 日目～分娩 20 日目に経口投与された。

母動物への影響として、300 mg/kg/日群で体重増加抑制並びに体重及び摂餌量減少が認められた。F₁ 出生児への影響は認められなかった。

以上より、本試験における無毒性量は、母動物の一般毒性に対して 100 mg/kg/日、F₁ 出生児に対して 300 mg/kg/日と判断された。

5.6 局所刺激性試験 (参考資料)

ウサギ (NZW、雌 4 例/群) の耳介静脈又は血管周囲に本薬 0 (生理食塩水)、0 (溶媒: 1 mmol/L クエン酸緩衝液、5.0% w/v マンニトール、pH 4.0~4.2) 及び 50 µg/mL が投与された結果、投与部位周囲における局所刺激性は認められなかった。

5.7 その他の試験

5.7.1 骨髄抑制の機序に関する試験 (参考資料)

ラット及びイヌ反復投与毒性試験で認められた骨髄抑制 (5.2.1~5.2.6 参照) の発現機序を検討することを目的として、CD34 陽性ヒト造血幹細胞及びヒト骨髄単核球細胞を用いた試験が実施された。

CD34 陽性ヒト造血幹細胞を本薬で処理した結果、ラット及びイヌで認められた骨髄抑制と同様の変化が認められた。ヒト骨髄単核球細胞を本薬で処理した結果、アポトーシス、細胞老化及び DNA 損傷を伴わない細胞増殖抑制作用が認められ、4 日間の休薬期間後に回復性が認められた。

5.7.2 糖代謝異常の機序に関する試験 (参考資料)

ラット反復投与毒性試験で認められた糖代謝異常と膵臓への影響 (5.2.2 及び 5.2.3 参照) の関連について検討することを目的として、若齢及び加齢ラットを用いた試験が実施された。

若齢ラットに本薬を投与した結果、糖代謝異常に関連する所見として、経口投与ブドウ糖負荷試験による血清グルコース濃度及び尿糖の高値並びに膵臓の β 細胞の病理組織学的変化が認められた。加齢ラットに本薬を投与した結果、糖代謝異常及び膵臓毒性に関連する所見は認められなかった。

以上の検討結果等に基づき、ラット反復投与毒性試験で認められた糖代謝異常は、本薬の膵臓の β 細胞に対する作用によるものであり、β 細胞の増殖が停止する成人に本薬を投与した際に糖代謝異常を引き起こす可能性は低いと考える、と申請者は説明している。

5.7.3 光毒性試験 (参考資料)

マウス 3T3 線維芽細胞を用いた *in vitro* 光毒性試験が実施され、UV-A 照射下及び非照射下における本薬の細胞毒性が評価された結果、光刺激係数は 1.44 であり、本薬は光毒性を有さないことが示唆された。

5.7.4 不純物及び分解物に関する安全性評価

安全性の確認が必要な閾値を超えて原薬に含まれる不純物である PF-00710042 及び PF-00447880 並び

に分解物である PF-06694807 について、以下の検討結果に基づき、それぞれの安全性上の懸念は小さいと判断された。

- 本薬のラット 3 週間反復経口投与毒性試験 (5.2.1 参照) 又は 15 週間反復経口投与毒性試験 (5.2.2 参照) において、PF-00710042、PF-00447880 及び PF-06694807 の臨床最大投与量²²⁾ に対して同等以上の用量が投与され、忍容性が認められたこと。
- PF-00710042 及び PF-06694807 は細菌を用いた復帰突然変異試験で陰性であったことから、遺伝毒性の懸念は示唆されなかったこと。
- PF-00447880 は染色体異常試験で小核誘発性陽性であったものの、①細菌を用いた復帰突然変異試験で陰性であったこと、②本薬の *in vivo* 小核試験 (5.3 参照) の無作用量 50 mg/kg/日及び当該試験における PF-00447880 の含有量 0.94%に基づき算出された PF-00447880 の無作用量 0.47 mg/kg/日は臨床最大投与量²³⁾ の 45 倍であったこと等から、遺伝毒性の懸念は低いと考えられたこと。

5.7.5 血液適合性試験 (参考資料)

ウサギ及びヒトの全血では、本薬 0 (溶媒: 1 mmol/L クエン酸緩衝液、5.0% w/v マンニトール、pH 4.0 ~4.2) ~50 µg/mL 添加時に、有意な溶血は認められなかった。

5.R 機構における審査の概略

機構は、提出された資料及び以下の検討結果から、非臨床毒性の評価において本薬の妊婦等への投与を除き、本薬の臨床使用に関する問題は認められないと判断した。

5.R.1 骨への影響について

申請者は、ラット 27 週間反復投与毒性試験において回復性のない大腿骨骨梁減少が認められたこと (5.2.3 参照) から、本薬の臨床使用時における骨への影響について、以下のように説明している。

骨芽細胞及び破骨細胞の機能に対する CDK4/6 の役割が示唆されていること (PLoS One 2010; 5: e13954) 等から、骨への影響は本薬の薬理作用に起因すると考える。また、当該試験で認められた骨梁減少は一次及び二次海綿骨の減少を特徴としており、二次海綿骨の減少の成長期を過ぎたヒト成人に対するリスクは不明である。しかしながら、本薬の臨床試験 (PALOMA-2 試験及び PALOMA-3 試験) において、プラセボ/レトロゾール群又はプラセボ/フルベストラント群と比較して本薬/レトロゾール群又は本薬/フルベストラント群で骨への影響を示唆する有害事象の発現率が高くなる傾向は認められなかったこと (7.3.2 及び 7.3.3 参照) から、本薬の臨床使用時に骨への影響が認められる可能性は低く、当該毒性試験成績について添付文書等を用いて注意喚起する必要はないと考える。

機構は、申請者の説明を了承した。

5.R.2 妊婦又は妊娠している可能性のある婦人に対する本薬の投与について

申請者は、ウサギ胚・胎児発生に関する試験で認められた前肢の短指及び指骨の短縮について、以下

²²⁾ PF-00710042、PF-00447880 及び PF-06694807 の規格値 (上限量) を基に、ヒト (体重を 60 kg と推定) に本薬 125 mg/日を投与した際に含まれ得る PF-00710042、PF-00447880 及び PF-06694807 の最大量がそれぞれ算出された。

²³⁾ PF-00447880 の規格値 (上限量) を基に、ヒト (体重を 60 kg と推定) に本薬 125 mg/日を投与した際に含まれ得る PF-00447880 の最大量が算出された。

のように説明している。

①前肢の短指は背景データの範囲内であり、毒性学的意義は低いと考えること、及び②前肢指骨の短縮は毒性学的意義のある所見であると考えられるものの、骨格変異であり、催奇形性所見ではないと考えることを考慮すると、本薬の催奇形性を示唆するものではないと考える。したがって、ウサギ胚・胎児発生に関する試験の成績を情報提供した上で、添付文書を用いて下記の点を注意喚起する予定である。

- 妊婦又は妊娠している可能性のある婦人には、治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合にのみ投与すること。
- やむを得ず投与する場合には、本薬投与による胎児へのリスクについて患者に十分説明すること。

機構が考察した内容は、以下のとおりである。

下記の点を考慮すると、妊婦又は妊娠している可能性のある婦人に対する本薬の投与については禁忌とする必要があると判断した。

- 前肢の短指と前肢指骨の短縮は関連する所見であること及び前肢指骨の短縮は毒性学的意義のある所見であると考えられることから、前肢の短指については背景データの範囲内であっても毒性学的意義のある所見であると考えられること。
- 前肢の短指は催奇形性所見であると考えられること。

5.R.3 男性患者の避妊の必要性について

申請者は、ラット及びイヌ反復投与毒性試験において精巣毒性が認められたこと（5.2.1～5.2.6 参照）並びに遺伝毒性試験成績に基づき臨床使用時に異数性誘発性及び小核誘発性のリスクがあると考えられること（5.3 参照）から、当該試験成績並びにパートナーが妊娠する可能性のある男性患者には本薬の投与期間中及び最終投与後一定期間は適切な避妊を行うよう指導する必要がある旨について、添付文書を用いて注意喚起すると説明している。

機構は、申請者の説明を了承した。

6. 生物薬剤学試験及び関連する分析法、臨床薬理試験に関する資料並びに機構における審査の概略

6.1 生物薬剤学試験及び関連する分析法

本薬の遊離塩基の経口製剤としてカプセル剤 B 及び C、経口服液剤並びに ¹⁴C 標識体を含む経口懸濁液があり、当該製剤、本薬の注射剤、及び本薬イセチオン酸塩の経口製剤であるカプセル剤 D を用いて、本薬の PK 等が検討された（表 15）。なお、以下の製剤間の生物学的同等性は、「含量が異なる経口固形製剤の生物学的同等性試験ガイドライン」（平成 12 年 2 月 14 日付け医薬審第 64 号、平成 24 年 2 月 29 日付け薬食審査発 0229 第 10 号により一部改正）に従って実施された溶出試験により確認されている。

- カプセル剤 B 125 mg と市販予定製剤 125 mg
- 市販予定製剤 125 mg と同 25 mg
- カプセル剤 C 125 mg と同 100 mg 又は同 75 mg
- カプセル剤 B 125 mg と同 100 mg 又は同 75 mg

表 15 各臨床試験で使用された製剤

製剤	試験名
経口液剤	海外第 I 相試験 (09試験)
¹⁴ C 標識体を含む経口懸濁液	海外第 I 相試験 (11試験)
静注用液剤	海外第 I 相試験 (15試験)
カプセル剤 D (5、25及び100 mg) *1	国内第 I / II 相試験 (10試験) の第 I 相部分、海外第 I 相試験 (01試験、02試験、09試験、20試験及び36試験)、海外第 I / II 相試験 (PALOMA-1試験及び04試験)
カプセル剤 C (75、100及び125 mg) *2	国際共同第 III 相試験 (PALOMA-2試験)、海外第 I 相試験 (09試験、12試験、15試験、20試験及び26試験)
カプセル剤 B (25、75、100及び125 mg) *3	国内第 I / II 相試験 (10試験) の第 II 相部分、国際共同第 III 相試験 (PALOMA-2試験及び PALOMA-3試験)、海外第 I 相試験 (13試験、14試験、16試験、17試験、18試験、19試験、20試験、21試験、22試験、32試験、36試験、38試験、39試験及び40試験)

*1 : 01 試験では 5 mg 製剤が用いられ、その他の試験においては、25 及び 100 mg 製剤が用いられた。*2 : 09 試験では製造された 125 mg 製剤が用いられ、その他の試験においては、製造された 75、100 及び 125 mg 製剤が用いられた。*3 : 25 mg 製剤は 13 試験、16 試験、17 試験、18 試験、20 試験、21 試験、36 試験、38 試験及び 39 試験で用いられた。

6.1.1 定量法

ヒト血漿中における本薬及びPF-05089326、並びにヒト尿中における本薬の定量は、LC-MS/MS法により行われ、定量下限値は、それぞれ1.0²⁴⁾ 及び0.1 ng/mL、並びに0.1 µg/mLであった。

6.1.2 海外臨床試験

6.1.2.1 海外第 I 相試験 (CTD5.3.1.1.1 : 15 試験<2013 年 5 月~6 月>)

健康成人 14 例 (PK 解析対象は 14 例) を対象に、絶対的 BA を検討することを目的とした 2 期クロスオーバー試験が実施された。用法・用量は、本薬 125 mg を絶食下²⁵⁾ で単回経口投与、又は本薬 50 mg を絶食下²⁵⁾ で単回静脈内投与することとされ、各投与期の間の休薬期間は 10 日間以上とされた。

その結果、本薬の AUC_{inf} から算出した絶対的 BA [90%CI] (%) は 45.7 [39.3, 53.2] であった。

6.1.2.2 海外第 I 相試験 (CTD5.3.1.1.2 : 21 試験<2013 年 7 月~10 月>)

健康成人 28 例 (PK 解析対象は 28 例) を対象に、本薬の PK に及ぼす食事の影響を検討することを目的とした 4 群 4 期クロスオーバー試験が実施された。用法・用量は、本薬 125 mg を絶食下²⁵⁾、高脂肪食 (総カロリー約 800~1,000 kcal のうち脂質約 50%) 若しくは低脂肪食 (総カロリー約 400~500 kcal のうち脂質約 7%) の摂取 30 分後、又は本薬 125 mg を中程度の脂肪食 (総カロリー約 500~700 kcal のうち脂質約 35%) の摂取 1 時間後に単回経口投与し、本薬の投与 2 時間後に再度中程度の脂肪食を摂取することとされ、各投与期の間の休薬期間は 10 日間以上とされた。

その結果、絶食下投与に対する①高脂肪食後投与、②低脂肪食後投与及び③中程度の脂肪食後投与における本薬の C_{max} 及び AUC_{inf} の幾何平均値の比 [90%CI] は、それぞれ①1.38 [1.21, 1.57] 及び 1.21 [1.13, 1.29]、②1.27 [1.11, 1.46] 及び 1.12 [1.04, 1.20]、並びに③1.24 [1.08, 1.42] 及び 1.13 [1.06, 1.21] であり、絶食下投与と比較して、食後投与で本薬の曝露量が高値を示した。

申請者は、上記の検討結果について、以下のように説明している。

絶食下投与における本薬の曝露量が著しく低値を示した一部の被験者²⁶⁾ を除外して再解析を実施した。

²⁴⁾ 01 試験、02 試験、PALOMA-1 試験及び 04 試験の検体は、定量下限値 2.5 ng/mL の定量法で測定された。

²⁵⁾ 10 時間以上 (一晚) 絶食後に投与し、投与後 4 時間以上絶食する。

²⁶⁾ C_{max} が 21.4 ng/mL 以下、又は C_{max} の限界スチューデント化残差が -2 未満を示す患者と定義された。なお、C_{max} の基準は 18 試験におけるラベプラゾール併用投与群の本薬の C_{max} に基づき設定された。

その結果、絶食下投与に対する①高脂肪食後投与、②低脂肪食後投与及び③中程度の脂肪食後投与における本薬の C_{max} 及び AUC_{inf} の幾何平均値の比 [90%CI] は、それぞれ①1.14 [1.07, 1.20] 及び 1.12 [1.08, 1.17]、②1.05 [0.99, 1.11] 及び 1.04 [1.00, 1.09]、並びに③1.02 [0.97, 1.09] 及び 1.06 [1.01, 1.10] であり、いずれも幾何平均値の比の 90%CI は 0.80~1.25 の範囲内であった。以上から、絶食下投与と比較して食後投与で本薬の曝露量が高値を示したのは、絶食下投与時の曝露量が著しく低値を示した一部の被験者に起因すると考える。なお、一部の被験者で絶食下投与における本薬の曝露量が著しく低値を示した理由については、本薬の溶出性が pH 上昇に伴って低下することを考慮すると、絶食下投与では食後投与と比較して、胃内容排泄速度が上昇し、本薬が pH の高い環境にある小腸へ速やかに移行したことにより、本薬の溶出性が低下したことに起因する可能性がある。

6.1.2.3 海外第 I 相試験 (CTD5.3.1.2.2 : 20 試験<2013 年 9 月~2014 年 1 月>)

健康成人 73 例 (PK 解析対象は 71 例) を対象に、本薬のカプセル剤 B 125 mg とカプセル剤 C 125 mg との間の生物学的同等性を検討すること等を目的とした 6 群 3 期クロスオーバー試験が実施された。用法・用量は、本薬 125 mg を絶食下²⁵⁾ で単回経口投与することとされ、各投与期間の休薬期間は 10 日間以上とされた。

その結果、カプセル剤 C 投与時に対するカプセル剤 B 投与時における本薬の C_{max} 及び AUC_{last} の幾何平均値の比 [90%CI] はそれぞれ 1.01 [0.91, 1.12] 及び 1.03 [0.97, 1.09] であり、本薬の C_{max} 及び AUC_{last} の 90%CI はいずれも生物学的同等性の判定基準 (0.80~1.25) の範囲内であった。

以上より、カプセル剤 C 125 mg とカプセル剤 B 125 mg は生物学的に同等であることが示された、と申請者は説明している。

6.1.2.4 海外第 I 相試験 (CTD5.3.3.4.4 : 18 試験<2013 年 9 月~12 月>)

健康成人 26 例 (PK 解析対象は 26 例) を対象に、本薬の PK に及ぼすラベプラゾールの影響を検討することを目的とした 1 群 2 期クロスオーバー試験が実施された。用法・用量は、第 1 期に本薬 125 mg を絶食下²⁵⁾ で単回経口投与、第 2 期に本薬 125 mg を絶食下²⁵⁾ で単回経口投与するとともに、ラベプラゾール 40 mg を本薬の投与 6 日前から 4 時間前まで QD で経口投与することとされ、各投与期間の休薬期間は 12 日間以上とされた。

本薬単独投与時に対するラベプラゾール併用投与時における本薬の C_{max} 及び AUC_{inf} の調整済み幾何平均値の比 [90%CI] は、それぞれ 0.25 [0.19, 0.32] 及び 0.44 [0.37, 0.51] であった。

6.1.2.5 海外第 I 相試験 (CTD5.3.3.4.6 : 38 試験<2014 年 4 月~6 月>)

健康成人 27 例 (PK 解析対象は 27 例) を対象に、本薬の PK に及ぼす H_2 受容体拮抗薬 (ファモチジン)、PPI (ラベプラゾール) 及び制酸薬²⁷⁾ の影響を検討することを目的とした 2 群 3 期非盲検試験が実施された。用法・用量は、投与期別にそれぞれ以下のとおりとされ、各投与期間の休薬期間は 10 日間以上とされた。

第 1 期：本薬 125 mg を食後に単回経口投与。

第 2 期：本薬 125 mg を食後に単回経口投与するとともに、ファモチジン 20 mg を本薬の投与 10 時間前及び投与 2 時間後に経口投与、又は制酸薬を本薬の投与 2 時間前に経口投与。

²⁷⁾ 水酸化アルミニウム、水酸化マグネシウム及びシメチコンを含有する。

第3期：本薬125 mgを食後に単回経口投与するとともに、ラベプラゾール40 mgを本薬の投与6日前から4時間前までQD経口投与、又は制酸薬を本薬の投与2時間後に経口投与。

本薬単独投与時に対する①ファモチジン、②ラベプラゾール、③制酸薬（本薬の投与2時間前）及び④制酸薬（本薬の投与2時間後）の併用投与時における本薬のC_{max}及びAUC_{inf}の幾何平均値の比[90%CI]は、それぞれ①0.95 [0.79, 1.14] 及び0.96 [0.88, 1.05]、②0.59 [0.49, 0.71] 及び0.87 [0.80, 0.95]、③0.96 [0.90, 1.03] 及び1.06 [1.01, 1.11]、並びに④0.96 [0.90, 1.02] 及び1.05 [1.00, 1.11]であった。ラベプラゾールとの併用により、本薬のC_{max}が低下したものの、PPK解析（6.2.8参照）で推定されたV₂/Fの個体間変動（30.2%）等を考慮すると臨床上問題となる可能性は低いと考える、と申請者は説明している。

6.2 臨床薬理試験

健康成人及びがん患者における本薬のPKは、本薬単独投与時及び本薬とレトロゾール、フルベストラント、ゴセレリン、イトラコナゾール、リファンピシン、モダフィニル又はタモキシフェンとの併用投与時について検討された。また、ミダゾラムのPKに及ぼす本薬の影響が検討された。

6.2.1 国内臨床試験

6.2.1.1 国内第I/II相試験（CTD5.3.3.2.2及び5.3.5.2.1：10試験<2012年10月～実施中 [データカットオフ日：第I相部分2015年3月31日、第II相部分2016年3月4日]>）

進行固形癌患者及びHR陽性かつHER2陰性であり、内分泌療法歴のない手術不能又は再発閉経後乳癌患者61例（第I相及び第II相部分はそれぞれ18例及び43例、うちPK解析対象はそれぞれ18例及び42例）を対象に、本薬のPK等を検討することを目的とした非盲検非対照試験が実施された。第I相部分では本薬イセチオン酸塩が用いられ、第II相部分では本薬が用いられた。用法・用量は、1サイクルを28日間とし、第I相部分では、第1サイクルの投与開始7日前に本薬100及び125 mgを絶食下²⁸⁾で単回経口投与した後、レトロゾール2.5 mgをQD反復経口投与との併用又は非併用で、本薬100及び125 mgを第1～21日目に絶食下²⁸⁾でQD反復経口投与すること、第II相部分では、レトロゾール2.5 mgをQD反復経口投与するとともに、本薬125 mgを第1～21日目の食後にQD反復経口投与することとされ、血漿中本薬濃度が検討された。第I相部分における本薬単独投与時のPKパラメータは、表16のとおりであった。本薬のC_{max}及びAUCは用量比を上回って増加した。100及び125 mg群における蓄積率²⁹⁾は、それぞれ2.1及び1.9であった。また、第II相部分における本薬/レトロゾール投与時の本薬の定常状態時のC_{max}及びAUC_{tau}の幾何平均値（幾何変動係数%）は、それぞれ125（26）ng/mL及び1,979（16）ng•h/mLであった。

表16 本薬のPKパラメータ

用量 (mg)	測定日	n	C _{max} (ng/mL)	t _{max} * (h)	AUC _{24h} (ng•h/mL)	t _{1/2} (h)	CL/F (L/h)
100	単回投与後	6	41.4 (15)	5.0 (4.0, 8.0)	548 (19)	25.3 (20.3)	96.4 (32)
	反復投与8日目	6	77.4 (33)	4.0 (4.0, 6.0)	1,276 (45)	23.0 (28.9)	78.4 (45)
125	単回投与後	6	104 (39)	4.0 (3.9, 8.0)	1,322 (42)	23.8 (11.1)	50.3 (49)
	反復投与8日目	6	186 (27)	4.0 (4.0, 6.0)	2,838 (43)	22.2 (31.9)	44.0 (43)

幾何平均値（幾何変動係数%）、*：中央値（範囲）

²⁸⁾ 投与の前後2時間は絶食する。

²⁹⁾ 単回投与後のAUC_{24h}に対する反復投与8日目のAUC_{24h}の比

6.2.2 国際共同試験

6.2.2.1 国際共同第Ⅲ相試験 (CTD5.3.5.1.3 : PALOMA-3 試験<2013年9月～実施中 [データカットオフ日 : 2016年2月26日] >)

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 521 例 (PK 解析対象は 517 例) を対象に、本薬の有効性及び安全性を検討することを目的とした二重盲検無作為化比較試験が実施された。

用法・用量は、1 サイクルを 28 日間として、フルベストラント 500 mg を第 1、15 及び 29 日目、以降 Q4W で筋肉内投与との併用で、本薬 125 mg 又はプラセボを QD で 3 週間経口投与後、1 週間休薬することとされた。なお、閉経前の患者には本薬/フルベストラントの投与 28 日以上前に LH-RH アゴニストを投与し、その後はゴセレリンを Q4W で皮下投与することとされ、血漿中本薬濃度、血漿中フルベストラント濃度及び血漿中ゴセレリン濃度が検討された。

その結果、ゴセレリン非併用投与時に対するゴセレリン併用投与時の本薬及びフルベストラントの定常状態における C_{trough} の幾何平均値の比 [90%CI] は、それぞれ 0.904 [0.802, 1.02] 及び 1.239 [0.871, 1.761]、本薬非併用投与時に対する本薬併用投与時のゴセレリン及びフルベストラントの定常状態における C_{trough} の幾何平均値の比 [90%CI] は、それぞれ 1.104 [0.542, 2.251] 及び 1.221 [1.011, 1.474] であった。また、フルベストラント併用投与時の本薬の定常状態における C_{trough} は、01 試験、02 試験及び PALOMA-1 試験で得られた本薬単独投与時の定常状態における C_{trough} と同程度であり、フルベストラント併用投与時のゴセレリンの定常状態における C_{trough} は、公表論文 (Clin Pharmacokinet 2000; 39: 27-48) で報告されているゴセレリン単独投与時の定常状態における C_{trough} と同程度であった。

以上より、本薬、フルベストラント及びゴセレリンを併用した際に臨床的に重要な薬物相互作用が生じる可能性は低いと考える、と申請者は説明している。

6.2.3 海外臨床試験

6.2.3.1 海外第 I 相試験 (CTD5.3.3.2.1 : 01 試験<2004年9月～2014年12月>)

進行固形癌患者及び悪性リンパ腫患者 211 例 (PK 解析対象は 74 例) を対象に、本薬の PK 等を検討することを目的とした非盲検非対照試験が実施された。用法・用量は、1 サイクルを① 21 日間又は② 28 日間とし、本薬イセチオン酸塩 25～225 mg をそれぞれ① 第 1～14 日目又は② 第 1～21 日目に絶食下²⁸⁾ で QD 経口投与することとされ、血漿中本薬濃度が検討された (表 17)。第 1 及び第 8 日目に検討された用量範囲において、本薬の C_{max} 及び AUC_{10h} は概ね用量に比例して増加した。反復投与により本薬の蓄積が示された。

表 17 本薬の PK パラメータ^{*1}

用量 (mg)	測定日 (日)	n	C_{max} (ng/mL)	t_{max} ^{*2} (h)	AUC_{10h} (ng·h/mL)
25	1	3	8.3 (63)	4.0 (4.0, 4.0)	53 (51)
	8	3	15.4 (32)	4.0 (2.0, 7.0)	115 (32)
50	1	3	20.7 (3)	4.0 (4.0, 4.3)	134 (5)
	8	3	35.4 (16)	4.1 (2.0, 7.0)	272 (15)
75	1	7	28.0 (24)	4.0 (4.0, 10.0)	196 (20)
	8	6	57.2 (24)	4.0 (4.0, 9.0)	478 (27) ^{*3}
100	1	6	42.0 (45)	4.0 (2.0, 10.0)	315 (34) ^{*4}
	8	6	67.3 (31)	5.5 (4.0, 10.0)	468 (45) ^{*5}
125	1	22	47.2 (43)	7.0 (2.0, 24.4)	266 (44) ^{*6}
	8	13	81.7 (34)	4.0 (1.0, 10.0)	678 (38) ^{*7}
150	1	7	82.6 (17)	4.0 (4.0, 9.8)	631 (9) ^{*8}
	8	6	147 (44)	7.0 (7.0, 10.0)	1,222 (42)

用量 (mg)	測定日 (日)	n	C _{max} (ng/mL)	t _{max} * ² (h)	AUC _{10h} (ng·h/mL)
200	1	20	75.7 (35)	5.7 (1.0, 10.2)	491 (36) * ⁹
	8	8	171 (17)	4.0 (2.0, 7.0)	1,363 (23)
225	1	6	89.3 (58)	4.0 (4.0, 7.0)	618 (55)
	8	6	151 (64)	4.5 (1.0, 7.0)	1,196 (64)

幾何平均値 (算術変動係数%)、*1: 大部分の患者において、PK 試料採取が 10 時間までであったことから、10 時間までの PK パラメータを算出した。*2: 中央値 (範囲)、*3: n=5、*4: n=5、*5: n=4、*6: n=21、*7: n=12、*8: n=5、*9: n=19

6.2.3.2 海外第 I 相試験 (CTD5.3.3.3.1 : 32 試験<2014 年 3 月~6 月>)

日本人及び外国人の健康成人27例 (PK解析対象は27例) を対象に、本薬のPK等を検討することを目的とした非盲検非対照試験が実施された。本試験は①日本人及び②外国人を対象としたコホートから構成され、用法・用量は、それぞれ①本薬75、125、100及び150 mgの順に食後に単回経口投与し、各投与期間の間に10日間以上休薬すること、並びに②本薬125 mgを食後に単回経口投与することとされ、血漿中本薬濃度が検討された。日本人における本薬のPKパラメータは表18のとおりであった。検討された用量範囲において、日本人における本薬のC_{max}及びAUC_{inf}は概ね線形性を示した。また、本薬125 mgを食後に単回経口投与したときの本薬のC_{max}及びAUC_{inf}は、外国人と比較して、日本人ではそれぞれ35及び30%高値を示した (表19)。

表 18 日本人における本薬の PK パラメータ

用量 (mg)	n	C _{max} (ng/mL)	t _{max} * (h)	AUC _{inf} (ng·h/mL)	t _{1/2} (h)	CL/F (L/h)	V _z /F (L)
75	11	37.3 (20)	6.0 (6.0, 8.0)	1,071 (24)	23.4 (16.1)	70.1 (24)	2,363 (23)
100	11	51.8 (18)	6.0 (2.0, 8.1)	1,487 (21)	23.5 (14.0)	67.3 (21)	2,279 (20)
125	11	65.2 (23)	8.0 (4.0, 12.0)	2,021 (20)	23.3 (13.2)	61.8 (20)	2,076 (18)
150	11	86.6 (26)	6.1 (6.0, 12.0)	2,497 (22)	23.4 (14.2)	60.1 (22)	2,023 (22)

幾何平均値 (幾何変動係数%)、*: 中央値 (範囲)

表 19 本薬 125 mg 投与時の日本人及び外国人における本薬の PK パラメータ

	n	C _{max} (ng/mL)	t _{max} * (h)	AUC _{inf} (ng·h/mL* ³)	t _{1/2} (h)	CL/F (L/h)	V _z /F (L)
日本人	13	72.1 (33)	6.1 (4.0, 12.0)	2,136 (24)	22.6 (14.2)	58.5 (24)	1,907 (28)
外国人	12	53.3 (26)	7.0 (4.0, 12.0)	1,645 (20)	23.7 (10.4)	76.1 (20)	2,597 (24)

幾何平均値 (幾何変動係数%)、*: 中央値 (範囲)

6.2.3.3 海外第 I 相試験 (CTD5.3.3.1.1 : 11 試験<2013 年 1 月~3 月>)

健康成人 6 例 (PK 解析対象は 6 例) を対象に、マスバランス等を検討することを目的とした非盲検非対照試験が実施された。用法・用量は、¹⁴C 標識体 125 mg を絶食下³⁰⁾ で単回経口投与することとされ、血液、血漿、尿及び糞中放射能濃度等が検討された。

血漿中の本薬、PF-05089326及び放射能のPKパラメータは表20のとおりであった。なお、PF-05089326は、*in vitro*の検討において、本薬と同等の薬理活性を有することが示されている (3.1.1参照) もの、分子量で補正したC_{max}及びAUC_{inf}の代謝物-未変化体比は、それぞれ0.18及び0.10であったこと等から、本薬投与時にPF-05089326が重要な薬理活性に寄与する可能性は低いと考える、と申請者は説明している。

³⁰⁾ 8 時間 (一晚) 絶食後に投与し、投与後 4 時間以上絶食する。

表 20 本薬、PF-05089326 及び放射能の PK パラメータ

測定対象	C _{max} ^{*1} (ng/mL)	t _{max} ^{*2} (h)	AUC _{inf} ^{*3} (ng·h/mL)	t _{1/2} (h)	CL/F (L/h)	V _z /F (L)
本薬	56.1 (23)	6.0 (4.0, 12.0)	1,424 (25)	20.7 (14.1)	87.8 (25)	2,618 (22)
PF-05089326	10.4 (37)	4.0 (4.0, 6.0)	150 (30) *4	20.4 (13.3) *4	—	—
総放射能	151 (15)	4.0 (4.0, 6.0)	7,162 (17) *5	76.6 (10.9) *5	17.4 (17) *5	1,928 (21) *5

幾何平均値 (幾何変動係数%)、n=6、—: 算出せず、*1: 血漿中放射能では ng Eq./mL、*2: 中央値 (範囲)、*3: 血漿中放射能では ng Eq.·h/mL、*4: n=5、*5: n=4

投与120時間後までの血漿中において、主に未変化体及びM22 (未変化体のグルクロン酸抱合体) が検出された (血漿中の総放射能に対する割合は、それぞれ22.3及び14.8%)。

投与 360 時間後までの放射能の排泄率 (投与放射能に対する割合) は 91.6%であり、尿及び糞中排泄率 (投与放射能に対する割合) はそれぞれ 17.5 及び 74.1%であった。投与 120 時間後までの糞中において、主に硫酸抱合体 (M11) 及びカルボン酸体 (M16) が検出され (投与放射能に対する割合は、それぞれ 25.8 及び 14.2%)、未変化体も検出された (投与放射能に対する割合は 2.3%)。また、投与 96 時間後までの尿中において、主に未変化体及び水酸化体の異性体 (M23a 及び M23b) が検出された (尿中の総放射能に対する割合は、それぞれ、3.7 及び 3.5%)。

6.2.4 薬物相互作用試験

6.2.4.1 ミダゾラムとの薬物相互作用試験 (CTD5.3.3.4.1 : 12 試験<2013 年 5 月~7 月>)

健康成人 26 例 (PK 解析対象は 26 例) を対象に、ミダゾラム (CYP3A 基質) の PK に及ぼす本薬の影響を検討することを目的とした 2 群 2 期クロスオーバー試験が実施された。用法・用量は、第 1 日目にミダゾラム 2 mg を絶食下²⁵⁾ で単回経口投与、又は本薬 125 mg を第 1~8 日目に QD で経口投与するとともに、ミダゾラム 2 mg を第 7 日目に絶食下²⁵⁾ で単回経口投与することとされた。

その結果、ミダゾラム単独投与時に対する本薬併用投与時におけるミダゾラムの C_{max} 及び AUC_{inf} の幾何平均値の比 [90%CI] は、それぞれ 1.37 [1.24, 1.52] 及び 1.61 [1.46, 1.77] であった。

上記の結果に加えて *in vitro* 試験の結果 (4.5.1 参照) も考慮すると、本薬の臨床使用時に CYP3A を阻害することが示唆されたことから、当該内容について注意喚起する必要がある、と申請者は説明している。

6.2.4.2 イトラコナゾールとの薬物相互作用試験 (CTD5.3.3.4.2 : 16 試験<2014 年 5 月~6 月>)

健康成人 12 例 (PK 解析対象は 12 例) を対象に、本薬の PK に及ぼすイトラコナゾール (CYP3A 阻害剤) の影響を検討することを目的とした 2 期非盲検試験が実施された。用法・用量は、第 1 期に本薬 125 mg を食後に単回経口投与、第 2 期にイトラコナゾール 200 mg を第 1~11 日目に QD 経口投与するとともに、本薬 125 mg を第 5 日目の食後に単回経口投与することとされ、各投与期の間の休薬期間は 10 日間以上とされた。

本薬単独投与時に対するイトラコナゾール併用投与時における本薬の C_{max} 及び AUC_{inf} の幾何平均値の比 [90%CI] は、それぞれ 1.34 [1.26, 1.43] 及び 1.87 [1.73, 2.02] であった。

以上より、本薬と CYP3A 阻害剤との併用により、本薬の曝露量が増加することが示されたことから、本薬と CYP3A 阻害剤との併用について注意喚起が必要である、と申請者は説明している。

6.2.4.3 リファンピシンの薬物相互作用試験 (CTD5.3.3.4.3 : 17 試験<2013 年 10 月~2014 年 1 月>)

健康成人 15 例 (PK 解析対象は 15 例) を対象に、本薬の PK に及ぼすリファンピシン (CYP3A 誘導

剤)の影響を検討することを目的とした2期非盲検試験が実施された。用法・用量は、第1日目に本薬125 mgを絶食下²⁵⁾で単回経口投与、又はリファンピシン600 mgを第1～12日目に絶食下²⁸⁾でQD経口投与するとともに、本薬125 mgを第8日目に絶食下²⁵⁾で単回経口投与することとされ、各投与期の間の休薬期間は12日間以上とされた。

本薬単独投与時に対するリファンピシン併用投与時における本薬の C_{max} 及び AUC_{inf} の幾何平均値の比[90%CI]は、それぞれ0.30 [0.24, 0.39]及び0.16 [0.12, 0.20]であった。

6.2.4.4 モダフィニルとの薬物相互作用試験 (CTD5.3.3.4.7 : 39 試験<2014年10月～12月>)

健康成人14例(PK解析対象は14例)を対象に、本薬のPKに及ぼすモダフィニル(CYP3A誘導剤)の影響を検討することを目的とした2期非盲検試験が実施された。用法・用量は、本薬125 mgを食後に単回経口投与、又はモダフィニル200及び400 mgをそれぞれ第1～7日目及び第8～32日目にQD経口投与するとともに、本薬125 mgを第28日目に食後に単回経口投与することとされた。

本薬単独投与時に対するモダフィニル併用投与時の本薬の C_{max} 及び AUC_{inf} の幾何平均値の比[90%CI]は、それぞれ0.89 [0.81, 0.97]及び0.68 [0.62, 0.76]であった。

申請者は、上記の検討結果及びリファンピシンとの薬物相互作用試験(17試験)の結果(6.2.4.3参照)に基づき、本薬とCYP3A誘導剤との併用について、以下のように説明している。

17試験の結果より、本薬と強いCYP3A誘導剤であるリファンピシンとの併用により、本薬の曝露量が低下することが示されたことから、当該内容について注意喚起が必要である。一方、中程度のCYP3A誘導剤であるモダフィニルとの併用による本薬の曝露量の低下については、PPK解析(6.2.8参照)で推定されたCL/Fの個体間変動(36.2%)と概ね同程度であったことから、本薬のPKに明確な影響を及ぼす可能性は低いと考えるため、注意喚起する必要はないと考える。

6.2.4.5 タモキシフェンとの薬物相互作用試験 (CTD5.3.3.4.5 : 26 試験<2013年6月～8月>)

健康成人25例(PK解析対象は25例)を対象に、本薬のPKに及ぼすタモキシフェンの影響を検討することを目的とした2期非盲検試験が実施された。用法・用量は、第1期の第1日目に本薬125 mgを絶食下²⁵⁾で単回経口投与し、第2期の第1～4日目にタモキシフェン60 mgをQD、第2期の第5～27日目にタモキシフェン20 mgをQD経口投与するとともに、第2期の第22日目に本薬125 mgを絶食下で単回経口投与することとされた。

本薬単独投与時に対するタモキシフェン併用投与時の本薬の C_{max} 及び AUC_{inf} の幾何平均値の比[90%CI]は、それぞれ1.20 [0.96, 1.51]及び1.13 [1.05, 1.23]であった。

以上より、タモキシフェンとの併用は、本薬の曝露量に明確な影響を及ぼさないと考えられる、と申請者は説明している。

6.2.5 腎機能障害が本薬のPKに及ぼす影響を検討する海外第I相試験 (CTD5.3.3.3.3 : 14 試験<2014年5月～2016年5月>)

健康成人8例、並びに軽度、中等度又は重度の腎機能障害患者23例(それぞれ10、7及び6例)を対象に、本薬のPKに及ぼす腎機能障害の影響を検討することを目的とした非盲検非対照試験が実施された。用法・用量は、本薬125 mgを食後に単回経口投与することとされ、血漿中本薬濃度が検討された(表21)。

本薬（血漿タンパク結合形と血漿タンパク非結合形の和）の C_{max} 及び AUC_{inf} は、健康成人に対して、①軽度、②中等度及び③重度の腎機能障害患者でそれぞれ①17及び39%、②12及び42%並びに③15及び31%増加した。また、本薬の血漿タンパク非結合形分率は、健康成人、並びに軽度、中等度、及び重度の腎機能障害患者でそれぞれ0.1559、0.1052、0.1230及び0.1679であり、腎機能障害の重症度に伴って本薬の血漿タンパク非結合形分率が増加する傾向は認められなかった。

表 21 腎機能障害の重症度別の本薬の PK パラメータ

腎機能障害の重症度*1	n	測定対象	C_{max} (ng/mL)	t_{max} *2 (h)	AUC_{inf} (ng·h/mL)
正常	8	結合形+非結合形	50.7 (26)	8.00 (6.00, 12.0)	1,744 (27)
		非結合形	7.88 (30)		271 (31)
軽度	10	結合形+非結合形	59.6 (35)	7.00 (4.00, 12.0) *3	2,425 (18) *3
		非結合形	6.06 (50)		249 (25) *3
中等度	7	結合形+非結合形	56.9 (34)	8.00 (4.00, 8.00)	2,485 (32)
		非結合形	6.59 (35)		288 (47)
重度	6	結合形+非結合形	58.5 (22)	8.00 (6.00, 12.0)	2,284 (52)
		非結合形	9.35 (36)		365 (43)

幾何平均値（幾何変動係数%）、*1：CrCLが90 mL/分以上では正常、60 mL/分以上90 mL/分未満では軽度、30 mL/分以上60 mL/分未満では中等度、30 mL/分未満では重度と判定された、*2：中央値（範囲）、*3：n=9、結合形：血漿タンパク結合形本薬、非結合形：血漿タンパク非結合形本薬

6.2.6 肝機能障害が本薬の PK に及ぼす影響を検討する海外第 I 相試験（CTD5.3.3.3.2：13 試験<2015年3月～2016年10月>）

健康成人7例、並びに軽度（Child-Pugh分類A）、中等度（Child-Pugh分類B）及び重度（Child-Pugh分類C）の肝機能障害患者21例（各7例）を対象に、本薬の PK に及ぼす肝機能障害の影響を検討することを目的とした非盲検非対照試験が実施された。用法・用量は、本薬75 mgを食後に単回経口投与することとされ、血漿中本薬濃度が検討された（表22）。

本薬（血漿タンパク非結合形）の C_{max} 及び AUC_{inf} は、健康成人に対して、①軽度、②中等度及び③重度の肝機能障害患者でそれぞれ①7%増加及び17%低下、②38%増加及び34%増加並びに③72%増加及び77%増加した。また、本薬の血漿タンパク非結合形分率は、健康成人、並びに軽度、中等度及び重度の肝機能障害患者でそれぞれ0.1910、0.2157、0.2236及び0.2546であり、肝機能障害の重症度に伴って本薬の血漿タンパク非結合形分率が増加する傾向が認められた。

表 22 肝機能障害の重症度別の本薬の PK パラメータ

肝機能障害の重症度	n	測定対象	C_{max} (ng/mL)	t_{max} *1 (h)	AUC_{inf} (ng·h/mL)
正常	7	結合形+非結合形	28.6 (20)	8.00 (6.00, 12.0)	1,031 (24)
		非結合形	5.46 (23)		197 (26)
軽度	7	結合形+非結合形	27.2 (37)	6.00 (6.00, 6.00)	759 (31)
		非結合形	5.86 (37)		163 (32)
中等度	7	結合形+非結合形	33.7 (28)	6.00 (2.00, 6.00)	1,189 (22)
		非結合形	7.50 (34)		264 (25)
重度	7	結合形+非結合形	37.2 (48)	6.00 (2.00, 8.00)	1,378 (29)
		非結合形	9.40 (47)		348 (23)

幾何平均値（幾何変動係数%）、*1：中央値（範囲）、結合形：血漿タンパク結合形本薬、非結合形：血漿タンパク非結合形本薬

6.2.7 曝露量と QT/QTc 間隔の変動との関係に関する検討

海外臨床試験（01試験、02試験及びPALOMA-1試験）において、心電図測定時点の血漿中本薬濃度が

測定可能であった184例を対象に、血漿中本薬濃度とQTcS間隔の関係について、線形混合効果モデルを用いて解析された。その結果、血漿中本薬濃度の上昇に伴いQTcS間隔が延長する傾向が認められた。しかしながら、臨床推奨用量である本薬125mg QD投与時の定常状態における C_{max} (107 ng/mL)³¹⁾では、QTcSの平均変化量に対する95%CIの上限は10 msを下回ることが推定された。

以上より、本薬の臨床使用時に QT 間隔の延長が生じる可能性は低いと考える、と申請者は説明している。

6.2.8 PPK 解析

海外臨床試験 (01 試験、02 試験及び PALOMA-1 試験) で得られた本薬の PK データ (183 例、1,933 測定時点) に基づき、非線形混合効果モデルを用いて PPK 解析が実施された (使用ソフトウェア: NONMEM version 7.1.2)。なお、本薬の PK は、1 次吸収過程を伴う 2-コンパートメントモデルにより記述された。

本解析では、本薬の①CL/F、②V2/F並びに③Ka、 t_{lag} 及び F_1 に対する共変量として、それぞれ①体重、性別、年齢、CrCL、血清クレアチニン、アルカリホスファターゼ、ALT、AST、総ビリルビン、血清アルブミン、好中球数及びリンパ球数、②体重、性別、年齢及びCrCL、並びに③食事条件が検討された。その結果、①CL/F及び②V2/Fに対する有意な共変量として、それぞれ①年齢及び体重、並びに②体重が選択されたものの、各共変量が本薬の曝露量 (AUC) に及ぼす影響を検討した結果、本薬の曝露量に及ぼす影響は限定的であったことから、当該共変量が本薬のPKに临床上問題となる影響を及ぼす可能性は低いと考える、と申請者は説明している。また、 t_{lag} 及び F_1 に対する有意な共変量として食事条件が選択され、絶食下投与と比較して食後投与では、 t_{lag} が28.8%延長し、 F_{rel} が16.0%高値を示すことが推定された。

6.2.9 本薬の曝露量と有効性及び安全性との関連

6.2.9.1 曝露量と有効性との関連

①PALOMA-1 試験又は②PALOMA-3 試験から得られたデータに基づき、本薬/レトロゾール又は本薬/フルベストラント投与時における本薬の曝露量 (① C_{avg} ³²⁾ 又は② C_{avg} ³³⁾ 若しくは C_{avgt} ³³⁾) と PFS との関連について、それぞれ母集団 PK/PD 解析が実施された。その結果、PALOMA-1 試験に基づく解析では、本薬の曝露量 (C_{avg}) の増加に伴い、PFS が延長する傾向が認められた。PALOMA-3 試験に基づく解析では本薬の曝露量 (C_{avg}) の増加に伴い、PFS が延長する傾向が認められたものの、本薬の曝露量 (C_{avg}) と PFS との間に明確な関連は認められなかった。PALOMA-3 試験に基づく解析において、 C_{avgt} と C_{avg} との間で結果に差異が生じた理由について、 C_{avg} では本薬の中断、延期及び減量を行った時点を考慮していないことに起因すると考えられる、と申請者は説明している。

6.2.9.2 曝露量と安全性との関連

01 試験、02 試験及び PALOMA-1 試験から得られたデータに基づき、本薬の曝露量 (血漿中本薬濃度)³²⁾ と、好中球数減少症及び血小板数減少症との関連について、母集団 PK/PD 解析が実施された。その結果、本薬の曝露量 (血漿中本薬濃度) の増加に伴い、好中球数及び血小板数は減少することが示唆され

³¹⁾ PALOMA-1 試験に基づく推定値。

³²⁾ PPK 解析 (6.2.8 参照) を用いて推定された。

³³⁾ PALOMA-3 試験で得られた本薬の PK データ (310 例、611 測定時点) に基づき実施された PPK 解析 (使用ソフトウェア: NONMEM version 7.1.2) を用いて推定された。

た。

6.R 機構における審査の概略

6.R.1 食事の影響について

申請者は、国際共同第Ⅲ相試験（PALOMA-2 試験及び PALOMA-3 試験）で本薬の投与時期を食後とした理由について、以下のように説明している。

海外第Ⅰ相試験（21 試験）の結果、本薬を絶食下に投与した場合は、著しく低い曝露量（ C_{max} 及び AUC）を示す患者²⁶⁾が認められたものの、本薬を食後に投与した場合には認められず（6.1.2.2 参照）、食後投与では曝露量の個体間変動が小さいと考えられた。当該結果を踏まえ、国際共同第Ⅲ相試験（PALOMA-2 試験）の実施中に本薬の投与時期を絶食下から食後に変更し、以降に実施された国際共同第Ⅲ相試験（PALOMA-3 試験）等では本薬の投与時期を食後に設定した。

機構は、申請者の説明を了承した。なお、本薬の用法・用量については、臨床試験における本薬の有効性及び安全性の試験成績を考慮した上で記載する（7.R.5.1参照）。

6.R.2 PK の国内外差について

本薬の PK の国内外差について検討した結果は、以下のとおりであった。

- 健康成人を対象とした海外第Ⅰ相試験（32 試験）において、非アジア人と比較して、日本人における本薬単回投与時の C_{max} 及び AUC_{inf} は、それぞれ 35 及び 30%高値を示した（6.2.3.2 参照）。
- 進行乳癌患者を対象とした国内第Ⅰ/Ⅱ相試験（10 試験）の第Ⅱ相部分において得られた日本人患者における本薬/レトロゾール投与時の本薬の PK パラメータ（6.2.1.1 参照）は、国際共同第Ⅲ相試験（PALOMA-2 試験）において得られた外国人患者における本薬/レトロゾール投与時の本薬の PK パラメータ³⁴⁾と同程度であった。
- 進行乳癌患者を対象とした国際共同第Ⅲ相試験（PALOMA-2 試験及び PALOMA-3 試験）における、日本人、アジア人（日本人を除く）及び非アジア人における本薬の定常状態の C_{trough} を比較した結果、PALOMA-2 試験では日本人及びアジア人（日本人を除く）は非アジア人と比較して高値を示した一方で、PALOMA-3 試験では明確な差異が認められなかった（表 23）。

表 23 定常状態における本薬の C_{trough} (ng/mL)

試験名	n	非アジア人	n	アジア人*	n	日本人
PALOMA-2 試験	142	61.7 (59)	11	90.1 (36)	27	95.4 (31)
PALOMA-3 試験	179	74.8 (57)	26	86.3 (43)	13	84.4 (28)

幾何平均値（幾何変動係数%）、*：日本人を除く

申請者は、上記の結果を基に、本薬の PK の国内外差について、以下のように説明している。

本薬の PK の国内外差について、試験ごとに一貫した結果が得られなかった。その要因として、本薬の PK の個体間変動が日本人、アジア人（日本人を除く）及び非アジア人ともに大きく、本薬の PK の個体間変動に起因した可能性が考えられる。ただし、本薬の C_{trough} の個別値（範囲）³⁵⁾の分布は、日本人（38.5～165 ng/mL）、アジア人（日本人を除く）（34.1～181 ng/mL）及び非アジア人（1.05～205 ng/mL）

³⁴⁾ 定常状態における C_{max} 及び AUC_{tau} の幾何平均値（幾何変動係数%）は、それぞれ 110 (35) ng/mL 及び 1,992 (35) ng·h/mL であった。

³⁵⁾ PALOMA-2 試験及び PALOMA-3 試験で得られたデータ。

で概ね重なっていたこと等を考慮すると、本薬の PK に明確な国内外差は認められていないと考える。

機構が考察した内容は、以下のとおりである。

提出された資料から、本薬の PK に明らかな国内外差は認められないと考える。ただし、PK の国内外差については、公表論文等を含め、引き続き情報収集する必要があると判断した。

6.R.3 腎機能障害患者に対する本薬の開始用量について

申請者は、腎機能障害を有する患者に対する本薬の開始用量について、以下のように説明している。

下記の点等を考慮すると、腎機能障害を有する患者に対する本薬の開始用量を調節する必要はないと考える。

- PALOMA-1 試験、PALOMA-2 試験及び PALOMA-3 試験において、腎機能が正常の患者、軽度及び中等度の腎機能障害患者における①全 Grade の有害事象、②Grade 3 以上の有害事象及び③重篤な有害事象の発現率は、それぞれ①98.8、99.4 及び 98.5%、②77.6、78.6 及び 81.6%、並びに③19.2、18.8 及び 22.8%であり、腎機能が正常の患者と軽度及び中等度の腎機能障害患者との間で、有害事象の発現状況に明確な差異は認められなかったこと。
- 軽度、中等度及び重度の腎機能障害患者において、腎機能障害の重症度と本薬の曝露量の増加との間に明確な関連は認められなかったこと（6.2.5 参照）。

機構は、申請者の説明を了承した。

6.R.4 肝機能障害患者に対する本薬の用量について

申請者は、肝機能障害を有する患者に対する本薬の用量について、以下のように説明している。

下記の点を考慮すると、軽度及び中等度の肝機能障害患者に対して本薬の用量を調節する必要はないと考える。

- PALOMA-1 試験、PALOMA-2 試験及び PALOMA-3 試験において、肝機能が正常の患者及び軽度の肝機能障害患者における①全 Grade の有害事象、②Grade 3 以上の有害事象及び③重篤な有害事象の発現率は、それぞれ①99.4 及び 97.3%、②78.4 及び 80.5%、並びに③17.7 及び 25.4%であり、肝機能が正常の患者と軽度の肝機能障害患者との間で、有害事象の発現状況に明確な差異は認められなかったこと。
- 健康成人と比較して、中等度の肝機能障害患者で本薬の曝露量が増加したものの（6.2.6 参照）、PPK 解析（6.2.8 参照）で推定された CL/F の個体間変動（36.2%）と概ね同程度であったことから、当該曝露量の増加に臨床的意義はないと考えること。

一方、重度の肝機能障害患者については、13 試験において、健康成人と比較して、臨床的意義のある曝露量の増加が認められていること（6.2.6 参照）から、本薬の開始用量を減量することが適切であると考える。

機構が考察した内容は、以下のとおりである。

申請者の説明を了承した。ただし、重度の肝機能障害患者については、13 試験の結果を考慮すると、肝機能が正常な患者と比較して本薬の曝露量が上昇する可能性が考えられることから、添付文書を用い

て13試験で得られた薬物動態試験の結果について情報提供した上で、下記の旨を用法・用量に関連する使用上の注意の項において注意喚起することが適切であると判断した(7.R.5参照)。

- 本薬の血中濃度が上昇するとの報告があるため、重度の肝機能障害患者では、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こと。

6.R.5 アロマトラーゼ阻害薬(レトロゾール、アナストロゾール及びエキセメスタン)、タモキシフェン、フルベストラント又はLH-RHアゴニストとの薬物動態学的相互作用について

申請者は、本薬と①アロマトラーゼ阻害剤(レトロゾール、アナストロゾール及びエキセメスタン)、②タモキシフェン、③フルベストラント又は④LH-RHアゴニストとの併用投与時における薬物動態学的相互作用について、以下のように説明している。

下記の点等を考慮すると、本薬と上記①～④との間で薬物動態学的相互作用が生じる可能性は低いと考える。なお、本薬とアナストロゾール又はタモキシフェンとの薬物動態学的相互作用等を検討することを目的とした臨床試験(GBG078/NSABP B-54-1/BIG 1-13(PENELOPE)試験)及び本薬とエキセメスタンとの薬物動態学的相互作用等を検討することを目的とした臨床試験(GEICAM/2013-02(PEARL)試験)が実施中であり、それぞれ2020年第4四半期及び2020年第3四半期に成績が得られる予定である。

- PALOMA-1試験の第I相部分において、①本薬単独投与時に対する本薬/レトロゾール投与時における本薬、並びに②レトロゾール単独投与時に対する本薬/レトロゾール投与時におけるレトロゾールの C_{max} 及び AUC_{24h} の幾何平均値の比[90%CI]は、それぞれ①0.94[0.84,1.04]及び0.98[0.90,1.06]、並びに②0.91[0.85,0.98]及び0.90[0.85,0.96]であり、本薬又はレトロゾール単独投与時と比較して、本薬/レトロゾール投与時における本薬及びレトロゾールのPKパラメータに明確な差異は認められなかったこと。
- タモキシフェン(CYP3A基質)と*in vitro*においてCYP3Aに対する阻害作用を示すアナストロゾールとの薬物相互作用試験において、薬物動態学的相互作用が認められなかったこと(Br J Cancer 2001; 85: 317-24)等から、アナストロゾールがCYP3Aの基質である本薬(4.3.1参照)のPKに影響を及ぼす可能性は低いと考えること。
- CYP3Aの基質であるエキセメスタンとケトコナゾール(CYP3A阻害剤)との併用はエキセメスタンのPKに影響を及ぼさなかったこと(「アロマシン錠25mg添付文書」参照)から、本薬によるCYP3Aの阻害を介した薬物動態学的相互作用が生じる可能性は低いと考えること。
- *in vitro*において、エキセメスタンはCYP3Aの基質の代謝に影響を及ぼさないこと(Clin Cancer Res 2005; 11: 8722-7)から、エキセメスタンがCYP3Aの基質である本薬(4.3.1参照)のPKに影響を及ぼす可能性は低いと考えること。
- 26試験の結果から、本薬単独投与時と比較して、本薬とタモキシフェンとの併用投与時における本薬のPKパラメータに明確な差異は認められなかったこと(6.2.4.5参照)。
- PALOMA-3試験の結果から、本薬、フルベストラント及びゴセレリンを併用した際に臨床的に重要な薬物動態学的相互作用が生じる可能性は低いと考えること(6.2.2.1参照)。
- LH-RHアゴニストは低分子のペプチド等に分解されることにより消失すると考えられ、本薬と消失経路が異なることから、本薬とLH-RHアゴニストとの間で薬物動態学的相互作用が生じる可能性は低いと考えること。

機構が考察した内容は、以下のとおりである。

申請者の説明を概ね了承した。ただし、本薬と併用される可能性のある内分泌療法剤との薬物動態学的相互作用については、公表論文等を含め、引き続き情報収集を行う必要があると判断した。

7. 臨床的有効性及び臨床的安全性に関する資料並びに機構における審査の概略

有効性及び安全性に関する評価資料として、国内第 I / II 相試験 1 試験、海外第 I 相試験 16 試験、海外第 I / II 相試験 1 試験及び国際共同第 III 相試験 2 試験の計 20 試験が提出された。また、参考資料として、海外第 I 相試験 4 試験及び海外第 I / II 相試験 1 試験の計 5 試験が提出された。

表 24 有効性及び安全性に関する臨床試験の一覧

資料区分	実施地域	試験名	相	対象	登録例数	用法・用量の概略	主な評価項目
評価	国内	10	I / II	進行固形癌患者及び HR 陽性かつ HER2 陰性であり、内分泌療法歴のない手術不能又は再発閉経後乳癌患者	I : 18 II : 43	第 I 相部分： 本薬 100 mg 若しくは 125 mg を、又はレトロゾール*1 との併用で本薬 125 mg を QD で 3 週間経口投与後、1 週間休薬 第 II 相部分： レトロゾール*1 との併用で、本薬 125 mg を QD で 3 週間経口投与後、1 週間休薬	安全性 PK
	国際共同	PALOMA-2	III	HR 陽性かつ HER2 陰性であり、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 ①444 ②222	レトロゾール*1 との併用で①本薬 125 mg 又は②プラセボを QD で 3 週間経口投与後、1 週間休薬	有効性 安全性
		PALOMA-3	III	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	521 ①347 ②174	フルベストラント*2 との併用で、①本薬 125 mg 又は②プラセボを QD で 3 週間経口投与後、1 週間休薬	有効性 安全性
	海外	01	I	進行固形癌患者及び悪性リンパ腫患者	74 ①41 ②33	① 本薬 25～150 mg を QD で 3 週間経口投与後、1 週間休薬 ② 本薬 100～225mg を QD で 2 週間経口投与後、1 週間休薬	PK
		11	I	健康成人	6	¹⁴ C 標識した本薬を含む溶液として本薬 125 mg を単回経口投与	PK
		12	I	健康成人	26 ①13 ②13	① 第 1 及び第 8 日目にミダゾラム 2 mg を単回経口投与し、第 2～9 日に本薬 125 mg を QD で経口投与 ② 第 1～8 日目に本薬 125 mg を QD で経口投与し、第 7 日目及び第 23 日目以降にミダゾラム 2 mg を単回経口投与	PK
		13	I	健康成人及び肝機能障害患者	28	本薬 75 mg を単回経口投与	PK
		14	I	健康成人及び腎機能障害患者	31	本薬 125 mg を単回経口投与	PK
		15	I	健康成人	14	本薬 125 mg を単回経口投与後、10 日間以上の休薬期間を設定し、本薬 50 mg を単回静脈内投与	PK
		16	I	健康成人	12	第 1 日目及び第 10 日目以降に本薬 125 mg を単回経口投与するとともに、2 回目の本薬投与の 4 日前からイトラコナゾール 200 mg を QD で 11 日間経口投与	PK
		17	I	健康成人	15	第 1 日目及び第 12 日目以降に本薬 125 mg を単回経口投与、2 回目の本薬投与の 7 日前からリファンピシン 600 mg を QD で 12 日間経口投与	PK
		18	I	健康成人	26	第 1 日目及び第 10 日目以降に本薬 125 mg を単回経口投与、2 回目の本薬投与の 6 日前からラベプラゾール 40 mg を QD で 1 週間経口投与	PK
		20	I	健康成人	73	本薬 125 mg (カプセル剤 B、C 及び D) を単回経口投与、各製剤の投与の間に 10 日間以上の休薬期間を設定し、クロスオーバー投与	PK
		21	I	健康成人	28	第 1 日目に低脂肪食、中程度の脂肪食又は高脂肪食摂取後に、第 11 日目以降にクロスオーバーして、本薬 125 mg を単回経口投与	PK

資料区分	実施地域	試験名	相	対象	登録例数	用法・用量の概略	主な評価項目
		26	I	健康成人	25	第1及び28日目に本薬125mgを単回経口投与、第7～10日目にタモキシフェン60mgを、第11～33日目にタモキシフェン20mgをQDで経口投与	PK
		32	I	健康成人	27	本薬75～150mgを単回経口投与	PK
		36	I	健康成人	36	本薬125mg(カプセル剤B及びC)を単回経口投与、各製剤の投与の間に10日間の休薬期間を設定し、クロスオーバー投与	PK
		38	I	健康成人	27	本薬125mgを単独投与、若しくはファモチジン20mg、ラベプラゾール又はMi-Acid Maximum Strength Liquid 30mLとともに経口投与し、各投与方法の間に10日間以上の休薬期間を設定し、クロスオーバー投与	PK
		39	I	健康成人	14 ①14 ②0	①第1及び33日目に本薬125mgを単回経口投与し、第6～12日目及び第13～37日目にモダフィニルそれぞれ200mg及び400mgをQDで経口投与 ②第1及び20日目に本薬125mgを単回経口投与し、第6～24日目にピオグリタゾン45mgをQDで経口投与	PK
		PALOMA-1	I/II	HR陽性かつHER2陰性であり、内分泌療法歴のない手術不能又は再発閉経後乳癌患者	I:12 II:165 ①84 ②81	第I相部分: 本薬125mgをQDで2週間投与後、1週間休薬し、第22日目以降は、レトロゾール*1との併用で、本薬125mgをQDで3週間投与後、1週間休薬 第II相部分: ①レトロゾール*1との併用で、本薬125mgをQDで3週間投与後、1週間休薬 ②レトロゾール*1の単独投与	有効性 安全性 PK
参考	海外	09	I	健康成人	24	本薬125mg(カプセル剤C及びD)又は本薬50mg(経口液剤)を単回経口投与	安全性 PK
		22	I	健康成人	24	粒子径及び溶出水準の異なる本薬125mgを、10日間以上の休薬期間を設定し、クロスオーバー投与	安全性 PK
		40	I	健康成人	30	粒子径及び溶出水準の異なる本薬125mgを、10日間以上の休薬期間を設定し、クロスオーバー投与	安全性 PK
		02	I	マン托ル細胞リンパ腫患者	17	本薬125mgをQDで3週間経口投与後、1週間休薬	安全性 PK
		04	I/II	再発又は難治性の多発性骨髄腫患者	I:21 ①9 ②12 II:32	第I相パート: ボルテゾミブ及びデキサメタゾンとの併用*3で ①本薬75又は100mgをQDで3週間投与後、1週間休薬 ②本薬100又は125mgをQDで12日間投与後、9日間休薬 第II相パート: ボルテゾミブ及びデキサメタゾンとの併用*3で、本薬100mgをQDで12日間投与後、9日間休薬	安全性 PK

*1: レトロゾールは2.5mgをQDで経口投与された、*2: フルベストラントは500mgを第1、15及び29日目、以降Q4Wで筋肉内投与された、*3: 第8、11、15及び18日目にボルテゾミブ1.0mg/m²及びデキサメタゾン20mgが投与された。

各臨床試験の概略は以下のとおりであった。

なお、各臨床試験で認められた死亡以外の主な有害事象は、「7.3 臨床試験において認められた有害事象等」の項に、また、PKに関する試験成績は、「6.2 臨床薬理試験」の項に記載した。

7.1 評価資料

7.1.1 臨床薬理試験

健康成人、肝機能障害患者又は腎機能障害患者を対象とした以下の臨床薬理試験 15 試験が提出され (6.1 及び 6.2 参照)、当該試験において治験薬投与期間中又は投与終了後 30 日以内の死亡は認められなかった。

- 7.1.1.1 海外第 I 相試験 (CTD5.3.3.1.1 : 11 試験<2013 年 1 月~2013 年 3 月>)
- 7.1.1.2 海外第 I 相試験 (CTD5.3.3.4.1 : 12 試験<2013 年 5 月~2013 年 7 月>)
- 7.1.1.3 海外第 I 相試験 (CTD5.3.3.3.2 : 13 試験<2015 年 3 月~2016 年 10 月>)
- 7.1.1.4 海外第 I 相試験 (CTD5.3.3.3.3 : 14 試験<2014 年 5 月~2016 年 5 月>)
- 7.1.1.5 海外第 I 相試験 (CTD5.3.1.1.1 : 15 試験<2013 年 5 月~2013 年 6 月>)
- 7.1.1.6 海外第 I 相試験 (CTD5.3.3.4.2 : 16 試験<2014 年 5 月~2014 年 6 月>)
- 7.1.1.7 海外第 I 相試験 (CTD5.3.3.4.3 : 17 試験<2013 年 10 月~2014 年 1 月>)
- 7.1.1.8 海外第 I 相試験 (CTD5.3.3.4.4 : 18 試験<2013 年 9 月~2013 年 12 月>)
- 7.1.1.9 海外第 I 相試験 (CTD5.3.1.2.2 : 20 試験<2013 年 9 月~2014 年 1 月>)
- 7.1.1.10 海外第 I 相試験 (CTD5.3.1.1.2 : 21 試験<2013 年 7 月~2013 年 10 月>)
- 7.1.1.11 海外第 I 相試験 (CTD5.3.3.4.5 : 26 試験<2013 年 6 月~2013 年 8 月>)
- 7.1.1.12 海外第 I 相試験 (CTD5.3.3.3.1 : 32 試験<2014 年 3 月~2014 年 6 月>)
- 7.1.1.13 海外第 I 相試験 (CTD5.3.1.2.4 : 36 試験<2014 年 1 月~2014 年 3 月>)
- 7.1.1.14 海外第 I 相試験 (CTD5.3.3.4.6 : 38 試験<2014 年 4 月~2014 年 6 月>)
- 7.1.1.15 海外第 I 相試験 (CTD5.3.3.4.7 : 39 試験<2014 年 10 月~2014 年 12 月>)

7.1.2 国内臨床試験

7.1.2.1 国内第 I / II 相試験 (CTD5.3.3.2.2 : 10 試験<2012 年 10 月~実施中 [データカットオフ日 : 第 I 相部分 2015 年 3 月 31 日、第 II 相部分 2016 年 3 月 4 日] >)

第 I 相部分のパート 1 では進行固形癌患者 (目標症例数 : 6~12 例) を対象に本薬の単独投与、パート 2 では HR 陽性かつ HER2 陰性であり、内分泌療法歴のない³⁶⁾ 手術不能又は再発閉経後乳癌患者 (目標症例数 : 6 例) を対象に本薬/レトロゾールの安全性及び忍容性を検討することを目的とした非盲検非対照試験が、国内 2 施設で実施された。また、第 II 相部分では HR 陽性かつ HER2 陰性の手術不能又は再発閉経後乳癌患者 (目標症例数 : 40 例) を対象に本薬/レトロゾール投与の有効性及び安全性を検討することを目的とした非盲検非対照試験が、国内 16 施設で実施された。

用法・用量は、第 I 相部分のパート 1 では、第 1 日目に本薬 100 又は 125 mg を単回経口投与し、第 8 日目以降は本薬 100 又は 125 mg を QD で 3 週間経口投与後、1 週間休薬することとされた。また、第 I 相部分のパート 2 及び第 II 相部分では、レトロゾール 2.5 mg を QD で連日投与との併用で、本薬 125 mg を QD で 3 週間投与後、1 週間休薬することとされた。治験薬は、疾患進行又は治験中止基準に該当するまで継続することとされた。

本試験に登録された 61 例 (第 I 相部分のパート 1 : 12 例、第 I 相部分のパート 2 : 6 例、第 II 相部分 : 43 例) のうち、治験薬が投与された 60 例 (第 I 相部分のパート 1 : 12 例、第 I 相部分のパート 2 : 6 例、第 II 相部分 : 42 例) が FAS とされ、有効性の解析対象とされた。また、同一の集団が安全性の解析対象とされた。

³⁶⁾ 補助内分泌療法を受けた患者は組入れ可能とされたが、うち、非ステロイド性アロマターゼ阻害剤 (レトロゾール又はアナストロゾール) による補助内分泌療法中又は終了後 12 カ月以内に再発が認められた患者は除外された。

第Ⅰ相部分のパート1の本薬投与開始5週間目までがDLT評価期間とされた。その結果、パート1の125 mg群の1/6例（Grade 4の血小板減少1例）においてDLTが認められ、125 mgがMTDとされた。

有効性について、第Ⅱ相部分の主要評価項目とされた1年PFS率[90%CI] (%)は、75.0 [61.3, 84.4]であった。

安全性について、本薬投与期間中又は投与終了後28日以内の死亡は第Ⅱ相部分で1例に認められた。死因はくも膜下出血であり、本薬との因果関係が否定されなかった。

7.1.3 国際共同試験

7.1.3.1 国際共同第Ⅲ相試験（CTD5.3.5.1.2：PALOMA-2試験<2013年2月～実施中〔データカットオフ日：2016年2月26日〕>）

HR陽性かつHER2陰性であり、内分泌療法歴のない³⁷⁾手術不能又は再発閉経後乳癌患者（目標症例数：650例³⁸⁾）を対象に、本薬/レトロゾールとプラセボ/レトロゾールの有効性及び安全性を比較することを目的とした二重盲検無作為化比較試験が、本邦を含む17カ国、186施設で実施された。

用法・用量は、レトロゾール2.5 mgをQDで連日経口投与との併用で、本薬125 mg又はプラセボをQDで3週間経口投与後、1週間休薬することとされ、疾患進行又は治験中止基準に該当するまで投与を継続することとされた。

本試験に登録され無作為化された666例（本薬/レトロゾール群444例、プラセボ/レトロゾール群222例）全例がITT集団とされ、有効性の解析対象集団とされた。また、ITT集団全例に治験薬が投与され、安全性の解析対象集団とされた。

本試験の主要評価項目は、治験責任医師判定によるPFSとされ、最終解析に必要なイベント数（347件）の65%（226件）のイベントが観察された時点で、有効性及び無益性の評価並びに症例数の再設定を目的とした中間解析が計画された。PFSの中間解析及び症例数の再設定に伴う第一種の過誤確率の調整には、Haybittle-Petoの方法³⁹⁾及びCuiらが提案した解析方法（Biometrics 1999; 55: 853-7）を使用することとされた。また、中間解析又は最終解析において、PFSが統計学的に有意であった場合に、副次評価項目の一つとされたOSについて検定することとされた。なお、OSについても有効性の評価を目的とした中間解析の実施が計画され、Lan-DeMets法に基づくO'Brien-Fleming型の α 消費関数を利用することとされた。

有効性について、236件のPFSイベントが発生した時点で中間解析（20■■年■■月■■日データカットオフ）が実施され、20■■年■■月■■日に開催されたE-DMCにより、症例数の再設定を行わないこと及び試験を継続することが勧告された。

2016年2月26日をデータカットオフ日として、PFSの最終解析が行われ、PFSの最終解析の結果及びKaplan-Meier曲線は、それぞれ表25及び図1のとおりであった。なお、PFSの最終解析時点において実施されたOSの中間解析の結果は、事前に規定した有効性の基準に達しなかったため、盲検下で試験を継続

³⁷⁾ 補助内分泌療法を受けた患者は組入れ可能とされたが、うち、非ステロイド性アロマターゼ阻害剤（レトロゾール又はアナストロゾール）による補助内分泌療法中又は終了後12カ月以内に再発が認められた患者は除外された。

³⁸⁾ 臨床薬理試験（18試験及び21試験）の結果から、食後に投与した場合と比較して、絶食時又はPPIと併用で本薬を投与した場合に本薬の曝露量が低下することが示唆された。当該結果に基づき、本薬の投与を食後とすること及び本薬をPPIと併用投与することは禁止され（治験実施計画書改訂第■■版（20■■年■■月■■日付け））、また曝露量の低下により本薬の有効性が低下する可能性があったことから、本薬/レトロゾール群とプラセボ/レトロゾール群との比較の検出力を担保するため、PFSの最終解析に必要なイベント数が239件から347件、目標症例数が450例から650例に変更された（治験実施計画書改訂第■■版（20■■年■■月■■日付け））。

³⁹⁾ 試験開始時にはLan-DeMets法に基づくO'Brien-Fleming型の α 消費関数を使用することとされたが、臨床的に意義のあるPFSの延長が認められた場合に、中間解析の時点で本薬の有効性の中止をより高い確率で行えるよう、Haybittle-Petoの方法を使用することに変更された（治験実施計画書改訂第■■版（20■■年■■月■■日付け））。

し、390件の死亡が確認された時点でOSの最終解析を実施することとされた。

表25 PFSの最終解析結果（治験責任医師判定、ITT集団、2016年2月26日データカットオフ）

	本薬/レトロゾール群	プラセボ/レトロゾール群
例数	444	222
イベント数 (%)	194 (43.7)	137 (61.7)
中央値 [95%CI] (カ月)	24.8 [22.1, NE]	14.5 [12.9, 17.1]
ハザード比 [95%CI] *1	0.576 [0.463, 0.718]	
p 値 (片側) *2	<0.000001	

*1：内臓転移（あり、なし）を層別因子とした層別Cox回帰、*2：内臓転移（あり、なし）を層別因子とした層別log-rank検定、有意水準（片側）0.025

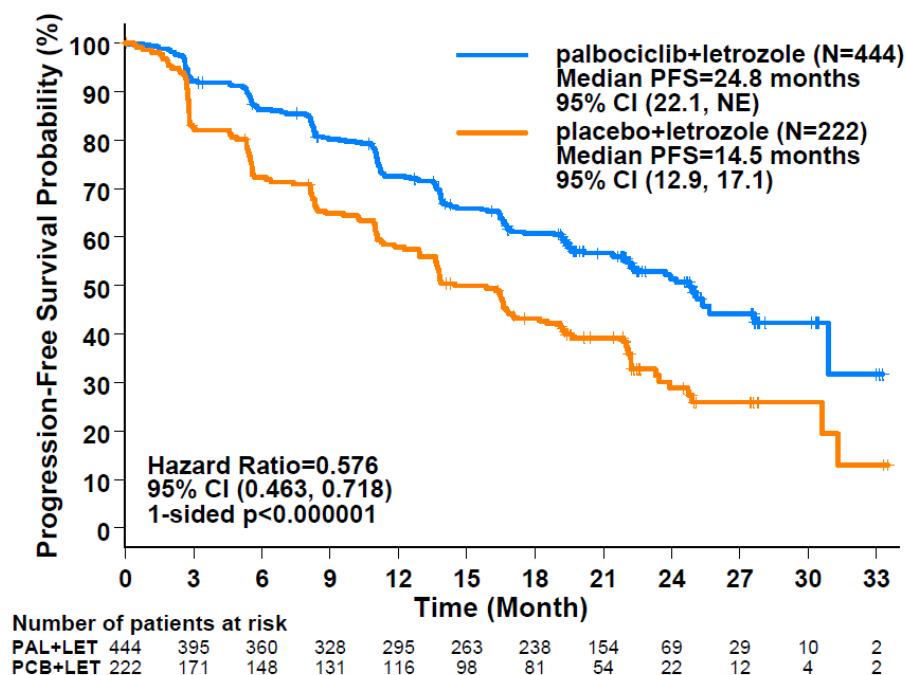


図1 PFSの最終解析時のKaplan-Meier曲線（治験責任医師判定、ITT集団、2016年2月26日データカットオフ）

安全性について、治験薬投与期間中又は投与終了後28日以内の死亡は、本薬/レトロゾール群10例、プラセボ/レトロゾール群4例に認められた。疾患進行による死亡例（本薬/レトロゾール群3例）を除く患者の死因は、本薬/レトロゾール群では心血管不全、死亡、呼吸不全、心原性ショック、心肺不全、肺塞栓症及び急性心筋梗塞各1例、プラセボ/レトロゾール群では心停止、細菌性腹膜炎、肺炎及び下気道感染/肺塞栓症各1例であった。うち、本薬/レトロゾール群の肺炎1例及びプラセボ/レトロゾール群の下気道感染/肺塞栓症1例は、治験薬との因果関係は否定されなかった。

7.1.3.2 国際共同第Ⅲ相試験（CTD5.3.5.1.3：PALOMA-3試験<2013年9月～実施中〔データカットオフ日：2016年2月26日〕>）

HR 陽性かつ HER2 陰性であり、内分泌療法に抵抗性⁴⁰⁾ の手術不能又は再発乳癌患者（目標症例数：417 例）を対象に、本薬/フルベストラントとプラセボ/フルベストラントの有効性及び安全性を比較することを目的とした二重盲検無作為化比較試験が、本邦を含む 17 カ国、144 施設で実施された。

用法・用量は、フルベストラント 500 mg を第 1、15 及び 29 日目、以降 Q4W で筋肉内投与との併用で、本薬 125 mg 又はプラセボを QD で 3 週間経口投与後、1 週間休薬することとされ、疾患進行又は治験中止基準に該当するまで投与を継続することとされた。なお、閉経前の患者には本薬/フルベストラントの投与開始 28 日以上前に LH-RH アゴニストの投与を開始し、本薬/フルベストラントの投与開始後はゴセレリンを Q4W で皮下投与することとされた。

本試験に登録され無作為化された 521 例（本薬/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）全例が ITT 集団とされ、有効性の解析対象集団とされた。また、ITT 集団のうち、治験薬が投与されなかった 4 例を除く 517 例（本薬/フルベストラント群 345 例、プラセボ/フルベストラント群 172 例）が安全性の解析対象集団とされた。

本試験の主要評価項目は、治験責任医師判定による PFS とされ、最終解析に必要なイベント数（238 件）の 60%（143 件）のイベントが観察された時点で、有効性及び無益性の評価並びに症例数の再設定を目的とした中間解析が計画された。PFS の中間解析及び症例数の再設定に伴う第一種の過誤確率の調整には、Haybittle-Peto の方法及び Cui らが提案した解析方法（Biometrics 1999; 55: 853-7）を使用することとされた。また、中間解析又は最終解析において、PFS が統計学的に有意であった場合に、副次評価項目とされた OS についても検定することとされた。なお、OS についても有効性評価を目的とした中間解析の実施が計画され、Lan-DeMets 法に基づく O'Brien-Fleming 型の α 消費関数を利用することとされた。

2014年12月5日をデータカットオフとしてPFSの中間解析が行われ、PFSの中間解析の結果及びKaplan-Meier曲線は、それぞれ表26及び図2のとおりであり、20██年██月██日に開催されたE-DMCにより試験の早期終了が提言された。

表26 PFSの中間解析結果（治験責任医師判定、ITT集団、2014年12月5日データカットオフ）

	本薬/フルベストラント群	プラセボ/フルベストラント群
例数	347	174
イベント数 (%)	102 (29.4)	93 (53.4)
中央値 [95%CI] (カ月)	9.2 [7.5, NE]	3.8 [3.5, 5.5]
ハザード比 [95%CI] *1	0.422 [0.318, 0.560]	
p 値 (片側) *2	<0.000001	

*1：内臓転移（あり、なし）、前治療の内分泌療法による最良総合効果がCR、PR若しくは24週間以上のSD、又は乳癌の再発までに受けた補助内分泌療法が24カ月以上（該当、非該当）を層別因子とした層別Cox回帰、*2：内臓転移（あり、なし）、内分泌療法による最良総合効果がCR、PR若しくは24週間以上のSD、又は乳癌の再発までに受けた補助内分泌療法が24カ月以上（該当、非該当）を層別因子とした層別log-rank検定、有意水準（片側）0.00135

⁴⁰⁾ 補助内分泌療法中又は終了後 12 カ月以内に疾患進行が認められた患者、及び手術不能又は再発乳癌に対する内分泌療法中又は終了後 1 カ月以内に疾患進行が認められた患者が組入れ可能とされた。

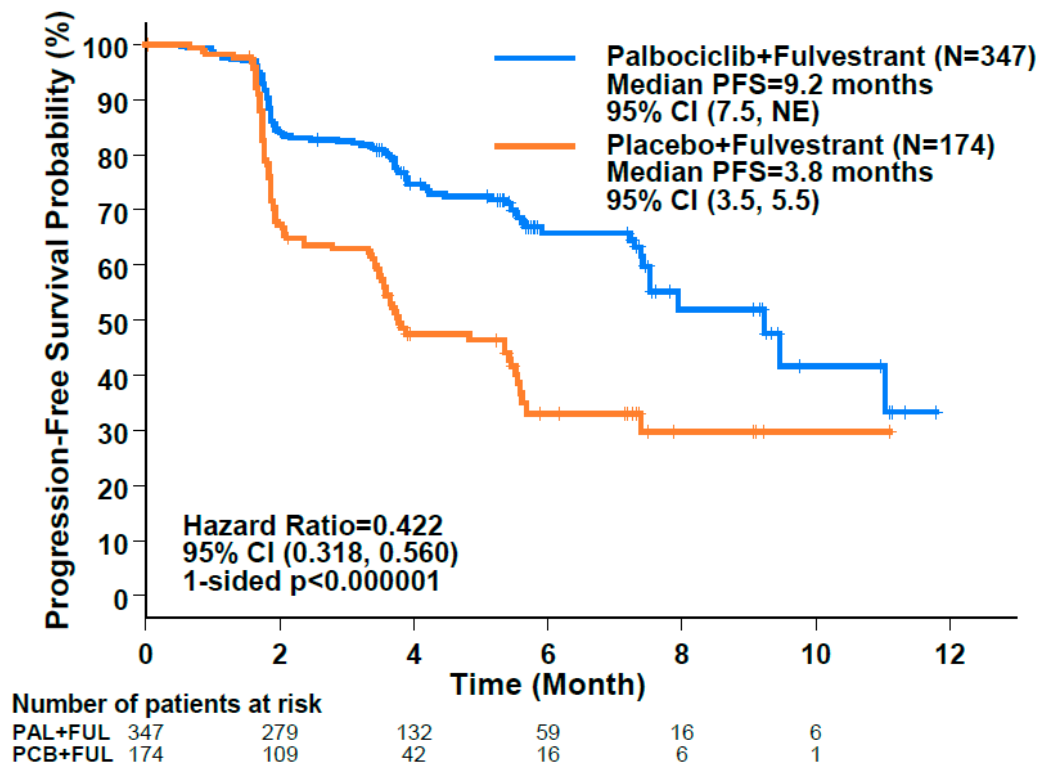


図2 PFSの中間解析時のKaplan-Meier曲線
(治験責任医師判定、ITT集団、2014年12月5日データカットオフ)

安全性について、治験薬投与期間中又は投与終了後28日以内の死亡は、本薬/フルベストラント群5例、プラセボ/フルベストラント群3例に認められた。疾患進行による死亡（本薬/フルベストラント群2例）を除く患者の死因は、本薬/フルベストラント群では播種性血管内凝固、下垂体機能低下症及び多臓器機能不全症候群/好中球減少性敗血症各1例、プラセボ/フルベストラント群では急性呼吸窮迫症候群、乳癌及び脳出血各1例であり、いずれも治験薬との因果関係は否定された。

7.1.4 海外臨床試験

7.1.4.1 海外第I相試験（CTD5.3.3.2.1：01試験<2004年9月～2014年12月>）

進行固形癌患者及び悪性リンパ腫患者（目標症例数：設定なし）を対象に、本薬の安全性及びPKを検討することを目的とした非盲検非対照試験が、海外3施設で実施された。

用法・用量は、4週間を1サイクルとして、本薬25～150mgをQDで3週間経口投与後、1週間休薬、又は3週間を1サイクルとして、本薬100～225mgをQDで2週間経口投与後、1週間休薬することとされ、疾患進行又は治験中止基準に該当するまで継続することとされた。

本試験に登録された211例のうち、治験薬が投与された74例（4週間間隔コホート41例、3週間間隔コホート33例）が安全性の解析対象集団とされた。

各コホートの第1サイクルがDLT評価期間とされ、忍容性が評価された。4週間間隔コホートでは、75mg群で2/7例（Grade3及び4の好中球減少症各1例）、125mg群で1/22例（Grade3の好中球減少症1例）及び150mg群で2/3例（Grade4の好中球減少症1例及びGrade3の好中球減少症/白血球減少症1例）においてDLTが認められ、4週間間隔コホートの本薬のMTDは125mgに決定された。また、3週間間隔コホートでは、200mg群で4/20例（Grade3の好中球減少症/血小板減少症及びGrade3の好

中球減少症各 2 例) 及び 225mg 群で 2/6 例 (Grade 4 の好中球減少症/血小板減少症及び Grade 3 の好中球減少症各 1 例) において DLT が認められ、3 週間間隔コホートの本薬の MTD は 200 mg と決定された。

安全性について、治験薬投与期間中又は投与終了後 30 日以内の死亡は 4 週間間隔コホート 4 例、3 週間間隔コホート 3 例に認められた。疾患進行による死亡 (4 週間間隔コホート 2 例、3 週間間隔コホート 3 例) を除く患者の死因は、4 週間間隔コホートの 25 mg 群及び 125 mg 群でそれぞれ心停止 1 例及び成長障害 1 例であり、いずれも本薬との因果関係は否定された。

7.1.4.2 海外第 I / II 相試験 (CTD5.3.5.1.1 : PALOMA-1 試験<2008 年 9 月~継続中 [データカットオフ日 : 2013 年 11 月 29 日] >)

第 I 相部分では HR 陽性かつ HER2 陰性であり、内分泌療法歴のない⁴¹⁾ 手術不能又は再発閉経後乳癌患者 (目標症例数 : 12~30 例) を対象に本薬/レトロゾールの安全性及び忍容性を検討することを目的とした非盲検非対照試験が、海外 1 カ国、3 施設で実施された。また、第 II 相部分のパート 1 では HR 陽性かつ HER2 陰性であり、内分泌療法歴のない⁴¹⁾ 手術不能又は再発閉経後乳癌患者 (目標症例数 : 60 例) を、パート 2 では *CCND1* 遺伝子増幅又は *CDKN2A* 遺伝子欠損⁴²⁾ を有し、HR 陽性かつ HER2 陰性であり、内分泌療法歴のない⁴¹⁾ 手術不能又は再発閉経後乳癌患者 (目標症例数 : 150 例) を対象に本薬/レトロゾールとレトロゾール単独投与の有効性及び安全性を比較することを目的とした非盲検無作為化比較試験が、海外 12 カ国、50 施設で実施された。

用法・用量は、第 I 相部分では、本薬 125 mg を QD で 2 週間経口投与後、1 週間休薬し、第 22 日目以降は 4 週間を 1 サイクルとして、レトロゾール 2.5 mg を QD で連日投与との併用で、本薬 125 mg を QD で 3 週間経口投与後、1 週間休薬することとされた。また、第 II 相部分では、4 週間を 1 サイクルとして、レトロゾール 2.5 mg を QD で連日投与との併用で、本薬 125 mg を QD で 3 週間経口投与後、1 週間休薬、又はレトロゾール 2.5 mg QD の単独投与とされ、疾患進行又は治験中止基準に該当するまで継続することとされた。

本試験の第 I 相部分に登録された 12 例全例に治験薬が投与され、第 I 相部分の安全性の解析対象集団とされた。また、第 II 相部分については、試験計画時にはパート 2 部分に組み入れられた患者を対象として有効性の評価を行う予定であったものの、パート 1 の中間解析の結果から、*CCND1* 遺伝子増幅又は *CDKN2A* 遺伝子欠損の有無と本薬の有効性との関連がないと考えられたことから、パート 1 及び 2 に登録された患者を併合した 165 例 (本薬/レトロゾール群 84 例、レトロゾール単独投与群 81 例) 全例が ITT 集団として有効性の解析対象集団とされ、うち、治験薬が投与された 160 例 (本薬/レトロゾール群 83 例、レトロゾール単独群 77 例) が第 II 相部分の安全性の解析対象集団とされた。

第 I 相部分の第 22 日目~第 50 日目が DLT 評価期間とされた。その結果、3/12 例 (Grade 4 の好中球減少症 2 例及び Grade 2 の血中クレアチニン増加 1 例) において DLT が認められ、本薬/レトロゾール投与の MTD は本薬 125 mg 及びレトロゾール 2.5 mg とされた。

本試験の第 II 相部分の主要評価項目は、治験責任医師判定による PFS とされた。試験開始時には無益性の評価を目的とした中間解析が計画されていたが、PFS の最終解析に必要なイベント数 (114 件) の 28% (31 件)、50% (57 件) 及び 70% (80 件) のイベントが観察された時点で、有効性の評価を目的と

⁴¹⁾ 補助内分泌療法を受けた患者は組入れ可能とされたが、うち、レトロゾールによる補助内分泌療法中又は終了後 12 カ月以内に再発が認められた患者は第 II 相部分では除外された。

⁴²⁾ 試験開始時点では本薬の効果予測因子であると考えられていた。

した中間解析を3回実施する計画に変更された(治験実施計画書改訂第■版(20■年■月■日))。さらに、PFSのイベント発現状況を踏まえて、最終解析時点がPFSのイベント数が114件観察された時点から95件観察された時点に変更され、それに伴い3回目の中間解析は実施しないこととされた(治験実施計画書改訂第■版(20■年■月■日))。PFSの解析における有意水準は片側0.10と設定され、PFSの中間解析に伴う第一種の過誤確率の調整には、Lan-DeMets法に基づくO'Brien-Fleming型の α 消費関数を利用することとされた。

有効性について、第II相部分の主要評価項目とされた治験責任医師判定によるPFSの結果は、表27及び図3のとおりであった。

表27 PFSの結果(治験責任医師判定、ITT集団、2013年11月29日データカットオフ)

	本薬/レトロゾール群	レトロゾール単独投与群
例数	84	81
イベント数 (%)	41 (48.8)	59 (72.8)
中央値 [95%CI] (カ月)	20.2 [13.8, 27.5]	10.2 [5.7, 12.6]
ハザード比 [95%CI] *1	0.488 [0.319, 0.748]	
p値 (片側) *2	0.0004	

*1: 病変部位(内臓転移、骨転移のみ、その他)、術後補助療法を受けていない又は術後補助療法終了後から再発までの無再発期間が12カ月以内(該当、非該当)、組入れ時のパート(パート1、パート2)を層別因子とした層別Cox回帰、*2: 病変部位(内臓転移、骨転移のみ、その他)、術後補助療法を受けていない又は術後補助療法後から再発までの無再発期間が12カ月以内(該当、非該当)、組入れ時のパート(パート1、パート2)を層別因子とした層別log-rank検定

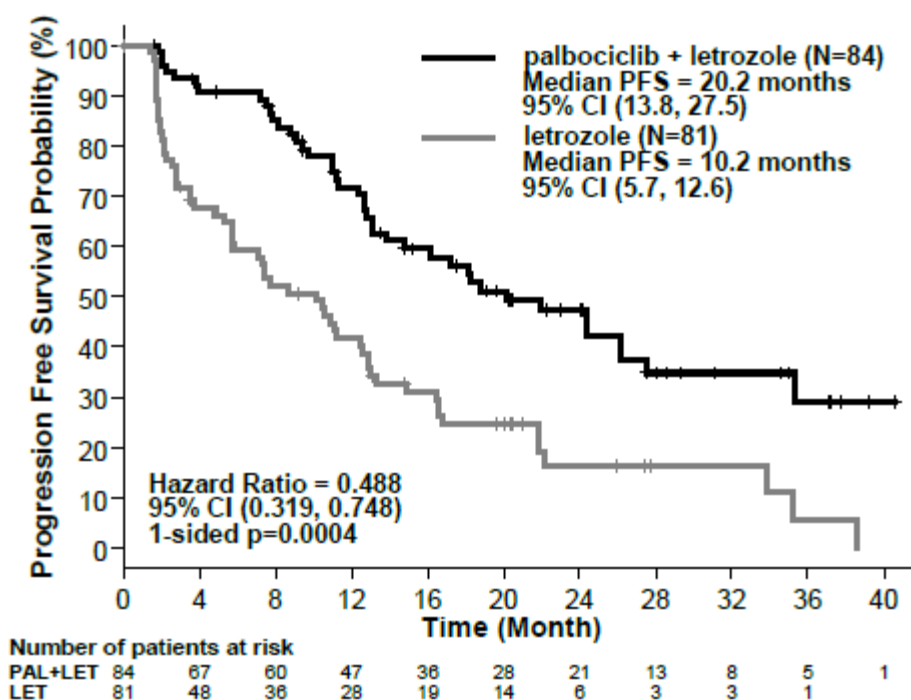


図3 PFSの解析時のKaplan-Meier曲線
(治験責任医師判定、ITT集団、2013年11月29日データカットオフ)

安全性について、治験薬投与期間中又は投与終了後28日以内の死亡は、第I相部分では認められず、第II相部分では本薬/レトロゾール群1例に認められた。死因は、疾患進行1例であり、治験薬との因果関係は否定された。

7.2 参考資料

7.2.1 臨床薬理試験

健康成人を対象とした以下の臨床薬理試験3試験が提出され、当該試験において治験薬投与期間中又は投与終了後30日以内の死亡は認められなかった。

7.2.1.1 海外第 I 相試験 (CTD5.3.1.2.1 : 09試験<2012年5月~2012年11月>)

7.2.1.2 海外第 I 相試験 (CTD5.3.1.2.3 : 22試験<2013年6月~2013年8月>)

7.2.1.3 海外第 I 相試験 (CTD5.3.1.2.5 : 40試験<2014年3月~2014年5月>)

7.2.2 海外臨床試験

7.2.2.1 海外第 I 相試験 (CTD5.3.4.2.1 : 02試験<2007年5月~2012年4月>)

マンツル細胞リンパ腫患者 (目標症例数: 16例) を対象に、本薬の安全性及びPK等を検討することを目的とした非盲検非対照試験が、海外4施設で実施された。

本試験に登録され、治験薬が投与された17例が安全性の解析対象集団とされた。

安全性について、治験薬投与期間中又は投与終了後28日以内の死亡は1例に認められた。死因は心停止であり、本薬との因果関係は否定された。

7.2.2.2 海外第 I / II 相試験 (CTD5.3.5.4.1 : 04試験<2008年2月~2013年3月>)

再発又は難治性の多発性骨髄腫患者 (目標症例数: 第 I 相部分15~20例、第 II 相部分42例) を対象に、本薬、ボルテゾミブ及びデキサメタゾンとの併用の安全性、PK等を検討することを目的とした非盲検非対照試験が、海外14施設で実施された。

本試験に登録され、治験薬が投与された51例 (第 I 相部分21例、第 II 相部分30例) が安全性の解析対象集団とされた。

安全性について、治験薬投与期間中又は投与終了後28日以内の死亡は第 I 相及び第 II 相部分各1例に認められた。死因は第 I 相部分で敗血症及び第 II 相部分で疾患進行各1例であり、いずれも本薬との因果関係は否定された。

7.R 機構における審査の概略

7.R.1 審査方針について

機構は、提出された評価資料のうち、本薬の有効性及び安全性を評価する上で重要な臨床試験は、以下の2つの国際共同第III相試験であると判断し、当該試験を中心に評価する方針とした。なお、日本人患者における有効性については、「国際共同治験に関する基本的考え方について」(平成19年9月28日付け薬食審査発第0928010号)、「国際共同治験に関する基本的考え方(参考事例)」について(平成24年9月5日付け事務連絡)等に基づき、PALOMA-2試験及びPALOMA-3試験における全体集団と日本人集団との間での一貫性の観点から検討する方針とした。

- HR 陽性かつ HER2 陰性であり、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に、本薬の有効性及び安全性を検討することを目的とした PALOMA-2 試験
- 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に、本薬の有効性及び安全性を検討することを目的とした PALOMA-3 試験

7.R.2 有効性について

機構は、以下に示す検討の結果、HR 陽性かつ HER2 陰性の手術不能又は再発乳癌患者に対して、本薬と内分泌療法剤との併用投与の有効性は示されたと判断した。

7.R.2.1 対照群の設定について

申請者は、PALOMA-2 試験及び PALOMA-3 試験における対照群の設定根拠について、以下のように説明している。

PALOMA-2試験の計画時点におけるNCCNガイドライン (v.1.2013) 等において、PALOMA-2試験の対象患者に対して、タモキシフェンと比較してレトロゾールの高い有効性が認められた旨の報告 (J Clin Oncol 2001; 19: 2596-606) に基づき、レトロゾールが推奨されていたこと等から、対照薬としてレトロゾールを設定した。

また、PALOMA-3試験の計画時点におけるNCCNガイドライン (v.1.2013) 等において、PALOMA-3試験の対象患者に対して、アナストロゾールと比較してフルベストラントの高い有効性が認められた旨の報告 (J Clin Oncol 2002; 20: 3386-95) 等に基づき、フルベストラントが推奨されていたこと等から、対照薬としてフルベストラントを設定した。

機構は、申請者の説明を了承した。

7.R.2.2 有効性の評価項目について

申請者は、PALOMA-2 試験及び PALOMA-3 試験における主要評価項目として治験責任医師判定による PFS を設定したことについて、根治が期待できない手術不能又は再発乳癌において、PFS を延長することは腫瘍増悪までの期間を延長させることにより、疾患進行に伴う臨床症状の悪化を遅らせることが期待でき、臨床的意義があると考えられること等から、適切であった旨を説明している。

機構が考察した内容は、以下のとおりである。

手術不能又は再発乳癌患者に対する治療は延命を期待して施行されるものであることから、PALOMA-2 試験及び PALOMA-3 試験の有効性評価については、主要評価項目として OS を設定することが適切であったと考える。しかしながら、手術不能又は再発乳癌患者における PFS の延長には一定の臨床的意義がある旨の上記の申請者の説明は理解可能であり、本薬の有効性評価については、PALOMA-2 試験及び PALOMA-3 試験において主要評価項目とされた PFS の結果に加えて、OS の結果も含めて総合的に評価する必要があると判断した。

7.R.2.3 有効性の評価結果について

①PALOMA-2 試験：

主要評価項目とされた治験責任医師判定による PFS について、プラセボ/レトロゾール群に対する本薬/レトロゾール群の優越性が示された (7.1.3.1 参照)。

副次評価項目とされた OS について、PFS の最終解析時には 133 件の OS イベントが観察されており、中間解析が実施されたものの事前に規定された有意水準を下回らなかったことから、OS の結果は公開せず試験を継続することが E-DMC により提言された。なお、390 件のイベントが観察された時点で OS の最終解析が実施される予定である。

また、日本人集団における治験責任医師判定による PFS の結果及び Kaplan-Meier 曲線は、それぞれ表 28 及び図 4 のとおりであった。

表 28 日本人集団における PFS の最終解析結果 (治験責任医師判定、ITT 集団、2016 年 2 月 26 日データカットオフ)

	本薬/レトロゾール群	プラセボ/レトロゾール群
例数	32	14
イベント数 (%)	14 (43.8)	10 (71.4)
中央値 [95%CI] (カ月)	22.2 [13.6, NE]	13.8 [5.6, 22.2]
ハザード比 [95%CI] *1	0.594 [0.263, 1.342]	
p 値 (片側) *2	0.102706	

*1 : 非層別 Cox 回帰、*2 : 非層別 log-rank 検定

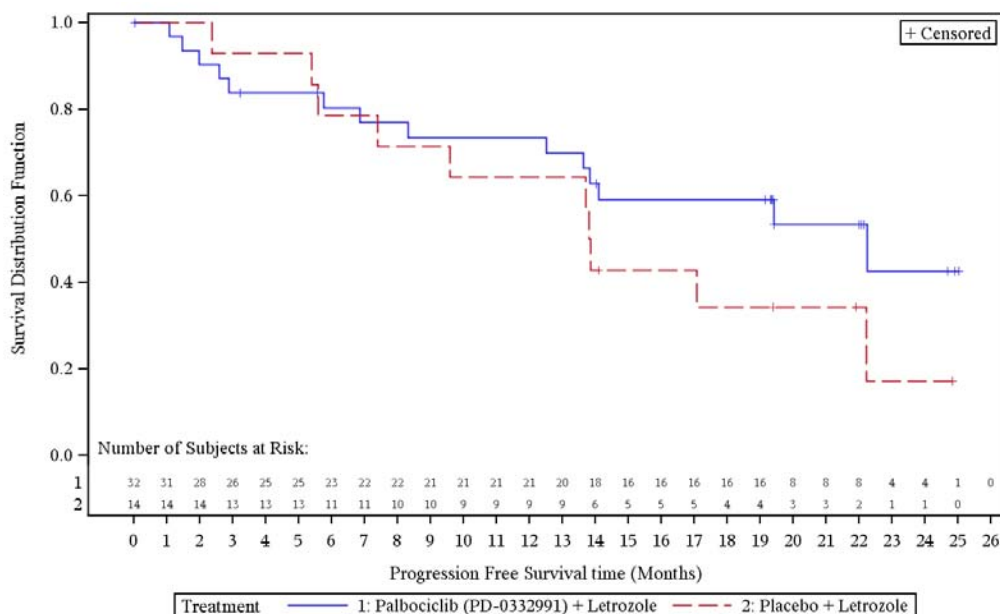


図 4 日本人患者における PFS の最終解析時の Kaplan-Meier 曲線 (治験責任医師判定、ITT 集団、2016 年 2 月 26 日データカットオフ)

②PALOMA-3 試験 :

主要評価項目とされた治験責任医師判定による PFS について、プラセボ/フルベストラント群に対する本薬/フルベストラント群での優越性が示された (7.1.3.2 参照)。

副次評価項目とされた OS について、PFS の解析時に実施された中間解析の結果及び Kaplan-Meier 曲線は、それぞれ表 29 及び図 5 のとおりであった。なお、約 198 例の死亡が確認された時点で OS の最終解析が実施される予定である。

表 29 OS の中間解析結果 (ITT 集団、2014 年 12 月 5 日データカットオフ)

	本薬/フルベストラント群	プラセボ/フルベストラント群
例数		
イベント数 (%)		
中央値 [95%CI] (カ月)		
ハザード比 [95%CI] *1		
p 値 (片側) *2		

*1 : 内臓転移 (あり、なし)、内分泌療法による最良総合効果が CR、PR 若しくは 24 週間以上の SD、又は乳癌の再発までに受けた補助内分泌療法が 24 カ月以上 (該当、非該当) を層別因子とした層別 Cox 回帰、*2 : 内臓転移 (あり、なし)、内分泌療法による最良総合効果が CR、PR 若しくは 24 週間以上の SD、又は乳癌の再発までに受けた補助内分泌療法が 24 カ月以上 (該当、非該当) を層別因子とした層別 log-rank 検定、有意水準 (片側) 2.5×10^{-9}

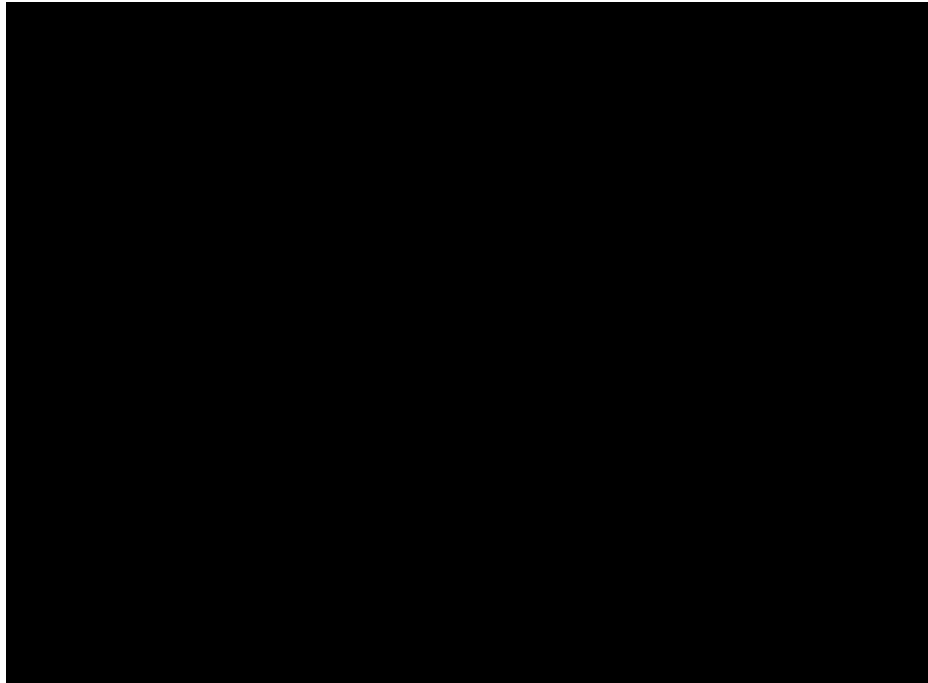


図5 OSの中間解析時のKaplan-Meier曲線
(ITT集団、2014年12月5日データカットオフ)

また、PALOMA-3 試験の PFS の追加解析⁴³⁾ が (2015 年 10 月 23 日をデータカットオフ) 行われた際の日本人集団における PFS の結果及び Kaplan-Meier 曲線は、表 30 及び図 6 のとおりであった。なお、PALOMA-3 試験の PFS の中間解析時点 (2014 年 12 月 5 日データカットオフ) において、日本人集団での PFS イベント数は、本薬/フルベストラント群及びプラセボ/フルベストラント群で、それぞれ 6/27 件 (22.2%) 及び 0/8 件 (0%) であり、PFS の中央値は算出できなかった。

表 30 日本人集団における PFS の追加解析結果 (治験責任医師判定、ITT 集団、2015 年 10 月 23 日データカットオフ)

	本薬/フルベストラント群	プラセボ/フルベストラント群
例数	27	8
イベント数 (%)	15 (55.6)	6 (75.0)
中央値 [95%CI] (カ月)	13.6 [7.5, NE]	11.2 [5.6, NE]
ハザード比 [95%CI] *1	0.815 [0.315, 2.107]	
p 値 (片側) *2	0.339391	

*1 : 非層別 Cox 回帰、*2 : 非層別 log-rank 検定

⁴³⁾ PALOMA-3 試験の PFS の中間解析時点 (2014 年 12 月 5 日データカットオフ) でのイベント数は、本薬/フルベストラント群及びプラセボ/フルベストラント群で、それぞれ 102/347 件 (29.4%) 及び 93/174 件 (53.4%) と少なく、また追跡期間の中央値は 5.6 カ月と短かったことから、PFS の追加解析が実施された。

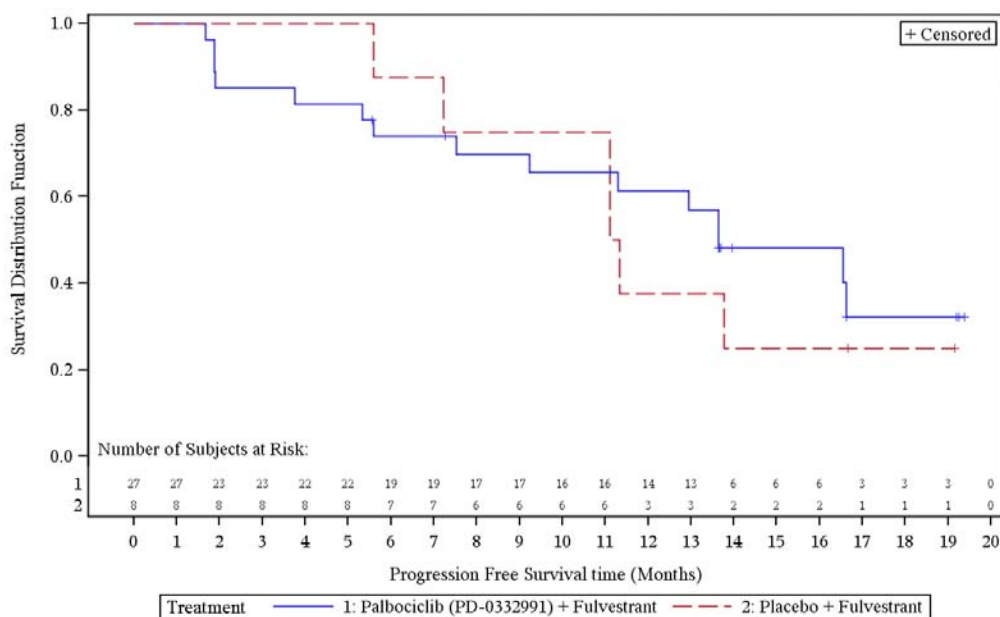


図6 日本人患者における PFS の追加解析時の Kaplan-Meier 曲線
(治験責任医師判定、ITT、2015 年 10 月 23 日データカットオフ)

機構が考察した内容は、以下のとおりである。

下記の理由等から、HR 陽性かつ HER2 陰性の手術不能又は再発乳癌患者に対して、本薬と内分泌療法剤との併用投与の有効性は示されたと判断した。

- PALOMA-2 試験及び PALOMA-3 試験において、主要評価項目とされた治験責任医師判定による PFS について、対照群に対する本薬群の優越性が示され、かつ得られた PFS の延長効果は臨床的に意義がある結果であったこと。
- 現時点において PALOMA-2 試験の OS の結果は得られていないものの、少なくとも PALOMA-3 試験の結果では、対照群と比較して本薬群で OS が短縮される傾向は認められなかったこと。
- PALOMA-2 試験及び PALOMA-3 試験における日本人の患者数及びイベント数は限られており、日本人集団の PFS の結果を基に日本人患者における本薬の有効性を評価することには限界があるものの、上記の日本人集団の結果について全体集団の結果と明確に異なる傾向は認められていないこと。

7.R.3 安全性について（有害事象については、「7.2 臨床試験において認められた有害事象等」の項参照）

機構は、以下に示す検討の結果、手術不能又は再発乳癌患者に対して本薬投与時に注意を要する有害事象は、骨髄抑制及びILDであり、本薬の使用にあたっては、これらの有害事象の発現に注意する必要があると判断した。

しかしながら、機構は、本薬の使用にあたっては、がん化学療法に十分な知識と経験を持つ医師によって、有害事象の観察や管理、本薬の休薬・減量・投与中止等の適切な対応がなされるのであれば、本薬は忍容可能と判断した。

7.R.3.1 本薬の安全性プロファイルについて

申請者は、PALOMA-2 試験及び PALOMA-3 試験において認められた本薬の安全性情報を基に、本薬の安全性プロファイルについて、以下のように説明している。

PALOMA-2 試験及び PALOMA-3 試験における安全性の概要は表 31 のとおりであった。

表31 安全性の概要 (PALOMA-2試験及びPALOMA-3試験)

	例数 (%)			
	PALOMA-2 試験		PALOMA-3 試験	
	本薬/ レトロゾール群 444 例	プラセボ/ レトロゾール群 222 例	本薬/ フルベストラント群 345 例	プラセボ/ フルベストラント群 172 例
全有害事象	439 (98.9)	212 (95.5)	341 (98.8)	161 (93.6)
Grade 3 以上の有害事象	346 (77.9)	58 (26.1)	271 (78.6)	41 (23.8)
死亡に至った有害事象	10 (2.3)	4 (1.8)	5 (1.4)	3 (1.7)
重篤な有害事象	87 (19.6)	28 (12.6)	62 (18.0)	30 (17.4)
投与中止に至った有害事象				
本薬又はプラセボ	41 (9.2)	12 (5.4)	21 (6.1)	8 (4.7)
レトロゾール	27 (6.1)	11 (5.0)	—	—
フルベストラント	—	—	15 (4.3)	7 (4.1)
休薬に至った有害事象				
本薬又はプラセボ	332 (74.8)	35 (15.8)	246 (71.3)	23 (13.4)
レトロゾール	77 (17.3)	22 (9.9)	—	—
フルベストラント	—	—	112 (32.5)	10 (5.8)
減量に至った有害事象*				
本薬又はプラセボ	160 (36.0)	3 (1.4)	130 (37.7)	3 (1.7)

—: 該当なし、*: レトロゾール及びフルベストラントの減量基準は設定されなかった。

PALOMA-2 試験において、プラセボ/レトロゾール群と比較して本薬/レトロゾール群で発現率が 5% 以上高かった全 Grade の有害事象は、好中球減少症 (本薬/レトロゾール群: 294 例 (66.2%)、プラセボ/レトロゾール群: 7 例 (3.2%)、以下、同順)、疲労 (166 例 (37.4%)、61 例 (27.5%))、悪心 (156 例 (35.1%)、58 例 (26.1%))、脱毛症 (146 例 (32.9%)、35 例 (15.8%))、下痢 (116 例 (26.1%)、43 例 (19.4%))、咳嗽 (111 例 (25.0%)、42 例 (18.9%))、白血球減少症 (106 例 (23.9%)、1 例 (0.5%))、貧血 (103 例 (23.2%)、20 例 (9.0%))、好中球数減少 (87 例 (19.6%)、7 例 (3.2%))、無力症 (75 例 (16.9%)、26 例 (11.7%))、白血球数減少 (72 例 (16.2%)、4 例 (1.8%))、口内炎 (68 例 (15.3%)、13 例 (5.9%))、食欲減退 (66 例 (14.9%)、20 例 (9.0%))、皮膚乾燥 (55 例 (12.4%)、13 例 (5.9%))、末梢性浮腫 (50 例 (11.3%)、14 例 (6.3%))、腹痛 (50 例 (11.3%)、12 例 (5.4%))、味覚異常 (45 例 (10.1%)、11 例 (5.0%))、ALT 増加 (44 例 (9.9%)、9 例 (4.1%))、血小板減少症 (44 例 (9.9%)、2 例 (0.9%))、粘膜の炎症 (41 例 (9.2%)、8 例 (3.6%))、口腔咽頭痛 (41 例 (9.2%)、7 例 (3.2%)) 及びそう痒症 (39 例 (8.8%)、8 例 (3.6%)) であった。プラセボ/レトロゾール群と比較して本薬/レトロゾール群で発現率が 2%以上高かった Grade 3 以上の有害事象は、好中球減少症 (245 例 (55.2%)、2 例 (0.9%))、好中球数減少 (67 例 (15.1%)、1 例 (0.5%))、白血球減少症 (66 例 (14.9%)、0 例)、白血球数減少 (46 例 (10.4%)、0 例)、貧血 (24 例 (5.4%)、4 例 (1.8%))、無力症 (10 例 (2.3%)、0 例) 及び ALT 増加 (10 例 (2.3%)、0 例) であった。プラセボ/レトロゾール群と比較して本薬/レトロゾール群で発現率が 2%以上高かった休薬に至った有害事象は、好中球減少症 (243 例 (54.7%)、2 例 (0.9%))、好中球数減少 (59 例 (13.3%)、1 例 (0.5%))、白血球減少症 (28 例 (6.3%)、0 例)、白血球数減少 (17 例 (3.8%)、0 例)、疲労 (16 例 (3.6%)、1 例 (0.5%))、ALT 増加 (9 例 (2.0%)、0 例) 及び貧血 (9 例 (2.0%)、0 例) であった。プラセボ/レトロゾール群と比較して本薬/レトロゾール群で発現率が 2%以上高かった減量に至った有害事象は、好中球減少症 (108 例 (24.3%)、1 例 (0.5%)) 及び好中球数減少 (23 例 (5.2%)、0 例) であった。プラセボ/レトロゾール群と比較して本薬/レトロゾール群で発現率が 2%以上高かった重篤な有害事象

並びに投与中止及び死亡に至った有害事象は、認められなかった。

PALOMA-3 試験において、プラセボ/フルベストラント群と比較して本薬/フルベストラント群で発現率が5%以上高かった全 Grade の有害事象は、好中球減少症(本薬/フルベストラント群 229 例(66.4%)、プラセボ/フルベストラント群 4 例(2.3%)、以下、同順)、疲労(150 例(43.5%)、53 例(30.8%))、白血球減少症(111 例(32.2%)、2 例(1.2%))、白血球数減少(105 例(30.4%)、7 例(4.1%))、貧血(102 例(29.6%)、22 例(12.8%))、頭痛(93 例(27.0%)、36 例(20.9%))、下痢(90 例(26.1%)、34 例(19.8%))、好中球数減少(82 例(23.8%)、2 例(1.2%))、咳嗽(71 例(20.6%)、23 例(13.4%))、嘔吐(70 例(20.3%)、26 例(15.1%))、脱毛症(63 例(18.3%)、11 例(6.4%))、食欲減退(57 例(16.5%)、16 例(9.3%))、鼻咽頭炎(48 例(13.9%)、14 例(8.1%))、口内炎(47 例(13.6%)、5 例(2.9%))、血小板減少症(47 例(13.6%)、0 例)、口咽頭痛(46 例(13.3%)、13 例(7.6%))、発熱(45 例(13.0%)、9 例(5.2%))、発疹(40 例(11.6%)、8 例(4.7%))、血小板数減少(38 例(11.0%)、0 例)、消化不良(37 例(10.7%)、9 例(5.2%))、皮膚乾燥(26 例(7.5%)、2 例(1.2%))、流涙増加(25 例(7.2%)、2 例(1.2%))、鼻出血(24 例(7.0%)、3 例(1.7%))及び霧視(23 例(6.7%)、3 例(1.7%))であった。プラセボ/フルベストラント群と比較して本薬/フルベストラント群で発現率が2%以上高かった Grade 3 以上の有害事象は、好中球減少症(182 例(52.8%)、0 例)、白血球減少症(78 例(22.6%)、1 例(0.6%))、好中球数減少(64 例(18.6%)、0 例)、白血球数減少(53 例(15.4%)、0 例)及び高血圧(7 例(2.0%)、0 例)であった。プラセボ/フルベストラント群と比較して本薬/フルベストラント群で発現率が2%以上高かった休薬に至った有害事象は、好中球減少症(173 例(50.1%)、0 例)、好中球数減少(59 例(17.1%)、0 例)、白血球減少症(34 例(9.9%)、0 例)、白血球数減少(32 例(9.3%)、0 例)、悪心(9 例(2.6%)、0 例)並びに下痢、疲労及び血小板減少症(各 7 例(2.0%)、0 例)であった。プラセボ/フルベストラント群と比較して本薬/フルベストラント群で発現率が2%以上高かった減量に至った有害事象は、好中球減少症(88 例(25.5%)、0 例)、好中球数減少(28 例(8.1%)、0 例)及び白血球数減少(10 例(2.9%)、1 例(0.6%))であった。プラセボ/フルベストラント群と比較して本薬/フルベストラント群で発現率が2%以上高かった重篤な有害事象、並びに投与中止及び死亡に至った有害事象は、認められなかった。

機構が考察した内容は、以下のとおりである。

PALOMA-2 試験及び PALOMA-3 試験において、プラセボ/レトロゾール群又はプラセボ/フルベストラント群と比較して本薬/レトロゾール群又は本薬/フルベストラント群で発現率が高かった Grade 3 以上の有害事象が認められたものの、本薬の休薬・減量等により対処可能であったことを考慮すると、がん化学療法に十分な知識と経験を持つ医師によって有害事象の管理や観察、本薬及び併用する内分泌療法剤の休薬・減量等の適切な対応がなされる場合には、本薬と内分泌療法剤との併用投与は忍容可能と判断した。

また、PALOMA-2 試験及び PALOMA-3 試験において、プラセボ/レトロゾール群又はプラセボ/フルベストラント群と比較して本薬/レトロゾール群又は本薬/フルベストラント群で発現率が高かった事象に関しては本薬投与時に注意が必要であり、当該事象の発現状況について、添付文書等を用いて、医療現場に適切に注意喚起する必要があると判断した。

7.R.3.2 安全性の国内外差について

申請者は、本薬の安全性の国内外差について、PALOMA-2 試験及び PALOMA-3 試験の成績を基に、それぞれ以下のように説明している。

PALOMA-2 試験における、日本人患者及び外国人患者の安全性の概要は表 32 のとおりであった。

表 32 安全性の概要 (PALOMA-2 試験)

	例数 (%)			
	日本人患者		外国人患者	
	本薬/ レトロゾール群 32 例	プラセボ/ レトロゾール群 14 例	本薬/ レトロゾール群 412 例	プラセボ/ レトロゾール群 208 例
全有害事象	32 (100)	13 (92.9)	407 (98.8)	199 (95.7)
Grade 3 以上の有害事象	30 (93.8)	4 (28.6)	316 (76.7)	54 (26.0)
死亡に至った有害事象	0	0	10 (2.4)	4 (1.9)
重篤な有害事象	4 (12.5)	2 (14.3)	83 (20.1)	26 (12.5)
投与中止に至った有害事象				
本薬又はプラセボ	5 (15.6)	0	36 (8.7)	12 (5.8)
レトロゾール	2 (6.3)	0	25 (6.1)	11 (5.3)
休薬に至った有害事象				
本薬又はプラセボ	30 (93.8)	2 (14.3)	302 (73.3)	33 (15.9)
レトロゾール	8 (25.0)	0	69 (16.7)	22 (10.6)
減量に至った有害事象*				
本薬又はプラセボ	20 (62.5)	1 (7.1)	140 (34.0)	2 (1.0)

*：レトロゾールの減量基準は設定されなかった。

PALOMA-2 試験の本薬/レトロゾール群において、外国人患者と比較して、日本人患者で発現率が 10% 以上高かった全 Grade の有害事象は、好中球数減少（日本人患者：18 例（56.3%）、外国人患者：69 例（16.7%）、以下、同順）、白血球数減少（15 例（46.9%）、57 例（13.8%））、口内炎（14 例（43.8%）、54 例（13.1%））、鼻咽頭炎（14 例（43.8%）、48 例（11.7%））、血小板数減少（8 例（25.0%）、19 例（4.6%））、ALT 増加（7 例（21.9%）、37 例（9.0%））及び結膜炎（4 例（12.5%）、8 例（1.9%））であり、5%以上高かった Grade 3 以上の有害事象は、好中球数減少（16 例（50.0%）、51 例（12.4%））及び白血球数減少（9 例（28.1%）、37 例（9.0%））であった。外国人患者と比較して、日本人患者で発現率が 5%以上高かった重篤な有害事象及び死亡に至った有害事象は認められなかった。

また、PALOMA-3 試験における、日本人患者及び外国人患者の安全性の概要は表 33 のとおりであった。

表 33 安全性の概要 (PALOMA-3 試験)

	例数 (%)			
	日本人患者		外国人患者	
	本薬/ 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	本薬/ フルベストラント群 318 例	プラセボ/ フルベストラント群 164 例
全有害事象	27 (100)	8 (100)	314 (98.7)	153 (93.3)
Grade 3 以上の有害事象	27 (100)	1 (12.5)	244 (76.7)	40 (24.4)
死亡に至った有害事象	0	1 (12.5)	5 (1.6)	2 (1.2)
重篤な有害事象	2 (7.4)	3 (37.5)	60 (18.9)	27 (16.5)
投与中止に至った有害事象				
本薬又はプラセボ	2 (7.4)	0	19 (6.0)	8 (4.9)
フルベストラント	1 (3.7)	0	14 (4.4)	7 (4.3)
休薬に至った有害事象				
本薬又はプラセボ	26 (96.3)	3 (37.5)	220 (69.2)	20 (12.2)
フルベストラント	6 (22.2)	1 (12.5)	106 (33.3)	9 (5.5)
減量に至った有害事象*				
本薬又はプラセボ	15 (55.6)	0	115 (36.2)	3 (1.8)

*：フルベストラントの減量基準は設定されなかった。

PALOMA-3 試験の本薬/フルベストラント群において、外国人患者と比較して、日本人患者で発現率が 10%以上高かった全 Grade の有害事象は、白血球数減少（日本人患者：17 例（63.0%）、外国人患者：88 例（27.7%）、以下、同順）、鼻咽頭炎（14 例（51.9%）、34 例（10.7%））、好中球数減少（14 例（51.9%）、68 例（21.4%））、口内炎（13 例（48.1%）、34 例（10.7%））、血小板数減少（9 例（33.3%）、29 例（9.1%））、発熱（7 例（25.9%）、38 例（11.9%））、発疹（6 例（22.2%）、34 例（10.7%））、AST 増加（5 例（18.5%）、27 例（8.5%））及び関節炎（3 例（11.1%）、3 例（0.9%））であり、5%以上高かった Grade 3 以上の有害事象は、好中球数減少（14 例（51.9%）、50 例（15.7%））及び白血球数減少（9 例（33.3%）、44 例（13.8%））であった。外国人患者と比較して、日本人患者で発現率が 5%以上高かった重篤な有害事象及び死亡に至った有害事象は認められなかった。

機構が考察した内容は、以下のとおりである。

本薬が投与された日本人の手術不能又は再発乳癌患者に対する本薬の投与経験は限られているものの、外国人患者と比較して日本人患者で発現率が高かった白血球数減少等の発現には注意が必要であり、資材等を用いて、医療現場に適切に情報提供する必要があると判断した。

機構は、以下の項では、主に PALOMA-2 試験及び PALOMA-3 試験において対照群と比較して本薬群で発現率の高かった有害事象等に着目して検討を行った。

7.R.3.3 骨髄抑制について

申請者は、本薬投与による骨髄抑制について、以下のように説明している。

骨髄抑制として、MedDRA SMQ の「造血障害による白血球減少症（狭域）」、「造血障害による赤血球減少症（狭域及び広域）」及び「造血障害による血小板減少症（狭域）」に該当する事象を集計した。

PALOMA-2 試験及び PALOMA-3 試験における骨髄抑制の発現状況は表 34 のとおりであった。

表 34 骨髄抑制の発現状況 (PALOMA-2 試験及び PALOMA-3 試験)

PT (MedDRA/J ver.18.1)	例数 (%)							
	PALOMA-2 試験				PALOMA-3 試験			
	本薬/ レトロゾール群 444 例		プラセボ/ レトロゾール群 222 例		本薬/ フルベストラント群 345 例		プラセボ/ フルベストラント群 172 例	
	全 Grade	Grade 3 以上	全 Grade	Grade 3 以上	全 Grade	Grade 3 以上	全 Grade	Grade 3 以上
骨髄抑制	364 (82.0)	303 (68.2)	32 (14.4)	7 (3.2)	307 (89.0)	248 (71.9)	30 (17.4)	4 (2.3)
好中球減少症	294 (66.2)	245 (55.2)	7 (3.2)	2 (0.9)	229 (66.4)	182 (52.8)	4 (2.3)	0
白血球減少症	106 (23.9)	66 (14.9)	1 (0.5)	0	111 (32.2)	78 (22.6)	2 (1.2)	1 (0.6)
貧血	103 (23.2)	24 (5.4)	20 (9.0)	4 (1.8)	102 (29.6)	12 (3.5)	22 (12.8)	3 (1.7)
好中球数減少	87 (19.6)	67 (15.1)	7 (3.2)	1 (0.5)	82 (23.8)	64 (18.6)	2 (1.2)	0
白血球数減少	72 (16.2)	46 (10.4)	4 (1.8)	0	105 (30.4)	53 (15.4)	7 (4.1)	0
血小板減少症	44 (9.9)	6 (1.4)	2 (0.9)	0	47 (13.6)	5 (1.4)	0	0
血小板数減少	27 (6.1)	2 (0.5)	1 (0.5)	0	38 (11.0)	3 (0.9)	0	0
発熱性好中球減少症	11 (2.5)	8 (1.8)	0	0	3 (0.9)	3 (0.9)	0	0
ヘモグロビン減少	5 (1.1)	0	0	0	5 (1.4)	1 (0.3)	0	0
リンパ球減少症	4 (0.9)	1 (0.2)	0	0	7 (2.0)	4 (1.2)	1 (0.6)	0
赤血球数減少	3 (0.7)	0	0	0	3 (0.9)	0	0	0
リンパ球数減少	2 (0.5)	1 (0.2)	2 (0.9)	0	4 (1.2)	1 (0.3)	1 (0.6)	0
ヘマトクリット減少	2 (0.5)	0	0	0	1 (0.3)	0	0	0
大球性貧血	1 (0.2)	0	0	0	0	0	0	0
顆粒球減少症	0	0	0	0	1 (0.3)	1 (0.3)	0	0
好中球減少性敗血症	0	0	0	0	1 (0.3)	1 (0.3)	0	0

PALOMA-2 試験において、死亡に至った骨髄抑制は認められなかった。重篤な骨髄抑制は本薬/レトロゾール群で 10/444 例 (2.3% : 発熱性好中球減少症 7 例、貧血 2 例、好中球数減少 1 例) に認められ、プラセボ/レトロゾール群では認められなかった。うち、本薬/レトロゾール群の発熱性好中球減少症 5 例、貧血 2 例及び好中球数減少 1 例は、本薬との因果関係は否定されなかった。投与中止に至った骨髄抑制は本薬/レトロゾール群で 7/444 例 (1.6% : 好中球減少症 5 例、好中球数減少 2 例) に認められ、プラセボ/レトロゾール群では認められなかった。休薬に至った骨髄抑制は本薬/レトロゾール群で 288/444 例 (64.9% : 好中球減少症 243 例、好中球数減少 59 例、白血球減少症 28 例、白血球数減少 17 例、貧血 9 例、発熱性好中球減少症 8 例、血小板減少症 5 例、血小板数減少 2 例、リンパ球減少症 1 例 (重複あり))、プラセボ/レトロゾール群で 4/222 例 (1.8% : 好中球減少症 2 例、血小板減少症及び好中球数減少各 1 例) に認められた。減量に至った骨髄抑制は本薬/レトロゾール群で 134/444 例 (30.2% : 好中球減少症 108 例、好中球数減少 23 例、発熱性好中球減少症 6 例、白血球減少症 5 例、白血球数減少 4 例、貧血 2 例、血小板減少症及び血小板数減少各 1 例 (重複あり))、プラセボ/レトロゾール群で 1/222 例 (0.5% : 好中球減少症 1 例) に認められた。

PALOMA-3 試験において、死亡に至った骨髄抑制は本薬/フルベストラント群で 1/345 例 (0.3% : 好中球減少性敗血症 1 例) に認められ、プラセボ/フルベストラント群では認められなかった。重篤な骨髄抑制は本薬/フルベストラント群で 7/345 例 (2.0% : 好中球減少症 4 例、発熱性好中球減少症 2 例、好中球減少性敗血症及び好中球数減少各 1 例 (重複あり)) に認められ、プラセボ/フルベストラント群では認められなかった。うち、本薬/フルベストラント群の好中球減少症 4 例、発熱性好中球減少症 2 例及び好中球数減少症 1 例は、本薬との因果関係は否定されなかった。投与中止に至った骨髄抑制は本薬/フルベストラント群で 4/345 例 (1.2% : 血小板減少症及び好中球減少症各 2 例、貧血 1 例 (重複あり)) に認められ、プラセボ/フルベストラント群では認められなかった。休薬に至った骨髄抑制は本薬/フルベストラント群で 225/345 例 (65.2% : 好中球減少症 173 例、好中球数減少 59 例、白血球減少症 34 例、白

血球数減少 32 例、血小板減少症 7 例、血小板数減少 4 例、貧血 5 例、発熱性好中球減少症 3 例、顆粒球減少症 1 例（重複あり）、プラセボ/フルベストラント群で 1/172 例（0.6%：貧血 1 例）に認められた。減量に至った骨髄抑制は本薬/フルベストラント群で 118/345 例（34.2%：好中球減少症 88 例、好中球数減少 28 例、白血球数減少 10 例、白血球減少症 5 例、血小板減少症 4 例、血小板数減少、発熱性好中球減少症及び貧血各 1 例（重複あり）、プラセボ/フルベストラント群で 2/172 例（1.2%：白血球減少症及び白血球数減少各 1 例）に認められた。

PALOMA-2 試験及び PALOMA-3 試験の本薬群における、骨髄抑制の初回発現時期の中央値（範囲）は、それぞれ 15（6～896）日及び 15（1～587）日であった。

機構が考察した内容は、以下のとおりである。

PALOMA-2 試験及び PALOMA-3 試験において、対照群と比較して本薬群において骨髄抑制の発現率が高く、重篤な骨髄抑制が認められていることから、本薬投与に際して骨髄抑制の発現に注意が必要と考える。したがって、臨床試験における骨髄抑制の発現状況及び発現時の対応等については、添付文書等を用いて、医療現場に適切に注意喚起する必要があると判断した。

7.R.3.4 ILD について

申請者は、本薬投与による ILD について、以下のように説明している。

ILD として、MedDRA SMQ の「間質性肺疾患（狭域及び広域）」に該当する事象を集計した。

PALOMA-2 試験及び PALOMA-3 試験における ILD の発現状況は表 35 のとおりであった。

表 35 ILD の発現状況（PALOMA-2 試験及び PALOMA-3 試験）

PT (MedDRA/J ver.18.1)	例数 (%)							
	PALOMA-2 試験				PALOMA-3 試験			
	本薬/ レトロゾール群 444 例		プラセボ/ レトロゾール群 222 例		本薬/ フルベストラント群 345 例		プラセボ/ フルベストラント群 172 例	
	全 Grade	Grade 3 以上	全 Grade	Grade 3 以上	全 Grade	Grade 3 以上	全 Grade	Grade 3 以上
ILD	4 (0.9)	1 (0.2)	2 (0.9)	0	3 (0.9)	0	2 (1.2)	1 (0.6)
肺臓炎	1 (0.2)	1 (0.2)	1 (0.5)	0	1 (0.3)	0	0	0
ILD	1 (0.2)	0	0	0	0	0	0	0
細気管支炎	1 (0.2)	0	0	0	0	0	0	0
肺線維症	1 (0.2)	0	0	0	0	0	0	0
肺浸潤	0	0	0	0	2 (0.6)	0	0	0
放射線性肺臓炎症	0	0	1 (0.5)	0	0	0	0	0
急性呼吸窮迫症候群	0	0	0	0	0	0	1 (0.6)	1 (0.6)
サルコイドーシス	0	0	0	0	0	0	1 (0.6)	0

PALOMA-2 試験において、死亡に至った ILD は認められなかった。

PALOMA-3 試験において、死亡に至った ILD はプラセボ/フルベストラント群の 1 例（急性呼吸窮迫症候群 1 例）で認められた。

また、PALOMA-2 試験における重篤な ILD を発現した患者の詳細は表 36 のとおりであった。また、PALOMA-3 試験の本薬/フルベストラント群で重篤な ILD は認められなかった。

表 36 重篤なILDを発現した患者一覧 (PALOMA-2 試験)

治療群	年齢	性別	PT (MedDRA ver.18.0)	Grade	発現時期 (日目)	因果関 係	治験薬の 投与	転帰
本薬/レトロゾール	67	女	肺臓炎	3	76	あり	中止	未回復
	69	女	間質性肺疾患	2	83	あり	継続	回復
	52	女	細気管支炎	1	85	あり	中止	回復

上記以外の臨床試験及び海外の製造販売後において、死亡に至ったILDは認められず、また、本薬との因果関係が否定されない重篤なILDが5例（肺炎2例、アレルギー性胞隔炎、ILD及び急性呼吸窮迫症候群各1例）で認められた。

機構が考察した内容は、以下のとおりである。

ILDの発現例数は限られており、現時点で、本薬とILDとの関連は明らかでないと考えられる。しかしながら、PALOMA-2試験等において、本薬との因果関係が否定できないILDが報告されていることを考慮すると、ILDの発現については注意が必要であり、製造販売後においても引き続き情報収集を行い、新たな情報が得られた場合には、医療現場に適切に情報提供する必要があると判断した。

7.R.4 臨床的位置付け及び効能・効果について

本薬の申請効能・効果は「手術不能又は再発乳癌」と設定されていた。また、効能・効果に関連する使用上の注意の項については、以下の旨が設定されていた。

- 本薬の術後補助療法としての有効性及び安全性は確立していない。
- 臨床試験に組み入れられた患者のHR及びHER2の発現状況等について、「臨床成績」の項の内容を熟知し、本薬の有効性及び安全性を十分に理解した上で、適応患者の選択を行うこと。

機構は、「7.R.2 有効性について」及び「7.R.3 安全性について」の項並びに以下に示す検討の結果、添付文書の臨床成績の項において、PALOMA-2試験及びPALOMA-3試験において対象とされた患者の詳細（治療歴、HR陽性、HER2陰性、閉経前・後等）を記載した上で、効能・効果に関する使用上の注意の項に下記の旨を注意喚起した上で、本薬の効能・効果を申請どおり「手術不能又は再発乳癌」と設定することが適切であると判断した。

- 本薬の手術の補助療法としての有効性及び安全性は確立していない。
- 臨床試験に組み入れられた患者のHR及びHER2の発現状況等について、「臨床成績」の項の内容を熟知し、本薬の有効性及び安全性を十分に理解した上で、適応患者の選択を行うこと。

7.R.4.1 本薬の投与対象について

国内外の診療ガイドライン及び臨床腫瘍学の代表的な教科書における、手術不能又は再発乳癌に対する本薬に関する記載内容は以下のとおりであった。

<診療ガイドライン>

- NCCNガイドライン (v.2.2017) :
HR陽性かつHER2陰性であり、内分泌療法歴のない手術不能又は再発の閉経後又はLH-RHアゴニスト等により卵巣機能が抑制された閉経前乳癌に対して、本薬/レトロゾール投与は強く推奨される。

また、HR陽性かつHER2陰性であり、内分泌治療抵抗性の手術不能又は再発の閉経後又はLH-RHアゴニスト等により卵巣機能が抑制された閉経前乳癌に対して、本薬/フルベストラント投与は強く推奨される。

- 米国NCI PDQ（2017年2月3日版）：

HR陽性かつHER2陰性であり、内分泌療法歴のない手術不能又は再発の閉経後乳癌患者を対象としたPALOMA-1試験の結果、レトロゾール単独群と比較して本薬/レトロゾール群でPFSの延長が認められた。また、HR陽性かつHER2陰性であり、内分泌療法抵抗性の手術不能又は再発の閉経後又はLH-RHアゴニストにより卵巣機能抑制された閉経前の乳癌患者を対象としたPALOMA-3試験の結果、プラセボ/フルベストラント群と比較して本薬/フルベストラント群でPFSの延長が認められた。

- ESMOガイドライン（2016年版）：

HR陽性かつHER2陰性であり、内分泌療法歴のない手術不能又は再発の閉経後乳癌患者に対して、本薬とアロマターゼ阻害剤との併用投与が強く推奨される。また、HR陽性かつHER2陰性であり、内分泌療法抵抗性の手術不能又は再発の乳癌患者のうち、閉経後の患者では本薬/フルベストラント投与が、閉経前の患者ではLH-RHアゴニストとの併用で本薬/フルベストラント投与が強く推奨される。

- 国内診療ガイドライン：

PALOMA-1試験の結果、レトロゾール単独群と比較して本薬/レトロゾール群でPFSの延長が認められた。

機構は、手術不能又は再発乳癌における本薬の投与対象について説明を求め、申請者は以下のように回答した。

本薬と内分泌療法剤との併用投与の臨床的有用性が示された臨床試験は①PALOMA-2 試験及び②PALOMA-3 試験であり、本薬は、両試験の対象患者とされたそれぞれ下記①及び②に対する治療選択肢の一つとして位置付けられると考える。

- ① HR 陽性かつ HER2 陰性であり、内分泌療法歴のない手術不能又は再発閉経後乳癌患者。
- ② HR 陽性かつ HER2 陰性であり、内分泌療法抵抗性の手術不能又は再発乳癌患者。

したがって、添付文書の臨床成績の項に PALOMA-2 試験及び PALOMA-3 試験に組み入れられた患者が HR 陽性かつ HER2 陰性の患者であった旨を記載し、効能・効果に関連する使用上の注意の項において下記の旨を注意喚起した上で、本薬の申請効能・効果を「手術不能又は再発乳癌」と設定した。

- 臨床試験に組み入れられた患者の HR 及び HER2 の発現状況等について、「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、適応患者の選択を行うこと。

また、機構は、本薬と既承認の他の抗悪性腫瘍剤との使分けについて説明を求め、申請者は以下のように回答した。

本邦において、本薬の投与対象となる上記①及び②の患者のうち、②に含まれる 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閉経後乳癌に対して、エベロリムスがエキセメスタンとの併用投与で承認されている。しかしながら、本薬とエベロリムスの有効性及び安全性を比較した臨床試験成績は得られておらず、現時点では本薬との使分けは不明であり、各薬剤の安全性プロファイル等を考慮した上で、個々の患者の状態に応じて薬剤が選択されるものとする。

機構が考察した内容は、以下のとおりである。

本薬と内分泌療法剤との併用投与の臨床的有用性が示された PALOMA-2 試験及び PALOMA-3 試験の対象患者はともに HR 陽性かつ HER2 陰性の手術不能又は再発乳癌患者であり、本薬は当該患者に対する治療選択肢の一つとなると考えることから、下記の点等も考慮し、本薬の効能・効果を申請どおり「手術不能又は再発乳癌」と設定することは可能と判断した。

- がん化学療法に十分な知識・経験を持つ医師であれば、内分泌療法の対象はHR陽性の患者であることは自明であり、かつ本薬の用法・用量において本薬は内分泌療法剤と併用投与する必要がある旨が設定されている（7.R.5参照）ため、用法・用量の観点から本薬の投与対象は「HR陽性の患者」に限られること。
- がん化学療法に十分な知識・経験を持つ医師であれば、HER2陽性の患者に対してはHER2を標的とした抗悪性腫瘍剤による治療が優先されると考えられ、かつ本薬の用法・用量において本薬は内分泌療法剤と併用投与する必要がある旨が設定されている（7.R.5参照）ため、「HER2陽性の患者」に対しては本薬以外の治療が優先されると考えること。また、HER2陽性の患者を対象に本薬の有効性を検討した臨床試験成績は得られていないものの、本薬の作用機序がCDK4/6とサイクリンDの複合体の活性を阻害することであること（3.R.1参照）等を考慮すると、「HER2陽性の患者」に対しても本薬が有効性を示す可能性があること。

ただし、PALOMA-2試験及びPALOMA-3試験の対象患者はそれぞれ「内分泌療法歴のない閉経後の患者」及び「内分泌療法抵抗性の閉経前及び閉経後の患者」と異なっており、かつ本薬と併用投与された内分泌療法剤は両試験で異なることから、これらの情報に関しては本薬の適応患者を選択する上で重要である。

以上より、添付文書の臨床成績の項に、PALOMA-2試験及びPALOMA-3試験において対象とされた患者の詳細（治療歴、閉経前・後、HR陽性、HER2陰性等）を記載した上で、効能・効果に関する使用上の注意の項に下記の旨を注意喚起する必要があると判断した。

- 臨床試験に組み入れられた患者の HR 及び HER2 の発現状況等について、「臨床成績」の項の内容を熟知し、本薬の有効性及び安全性を十分に理解した上で、適応患者の選択を行うこと。

7.R.4.2 手術の補助療法としての本薬の有効性及び安全性について

申請者は、手術の補助療法としての本薬の有効性及び安全性について、以下のように説明している。

術後補助療法としての本薬の有効性及び安全性を検討した臨床試験成績は得られていないことから、術後補助療法における本薬の投与は推奨されないため、当該内容について効能・効果に関連する使用上の注意の項で注意喚起する。

一方、術前補助療法としての本薬の有効性及び安全性については、HR陽性かつHER2陰性の乳癌患者を対象に、本薬とアナストロゾールとの併用投与とアナストロゾールの単独投与の有効性を比較することを目的とした海外第Ⅱ相試験（NeoPalAna試験）が実施され、本薬の有効性が示唆される結果が報告されている（Clin Cancer Res 2017 Mar 7. doi: 10.1158/1078-0432.CCR-16-3206）。したがって、術前補助療法としての本薬は推奨できると考えることから、術前補助療法に関する注意喚起を行う必要はないと考える。

機構が考察した内容は、以下のとおりである。

術後補助療法に関する上記の申請者の説明を了承した。一方、術前補助療法として本薬の有効性を検証した臨床試験成績は得られておらず、現時点で術前補助療法における本薬の投与は推奨できないと考える。

以上より、効能・効果に関連する使用上の注意の項において下記の旨を注意喚起する必要があると判断した。

- 本薬の手術の補助療法としての有効性及び安全性は確立していない。

7.R.5 用法・用量について

本薬の申請用法・用量は、「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125 mg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。」と設定されていた。また、用法・用量に関連する使用上の注意の項では、以下の旨が設定されていた。

- 本薬は食後に投与すること。空腹時に投与した場合、 C_{max} 及びAUCが低下するとの報告がある。
- 副作用発現時の本薬の休薬・減量・中止の目安について。

機構は、「6.R.1 食事の影響について」、「6.R.4 肝機能障害患者に対する本薬の用量について」、「7.R.2 有効性について」及び「7.R.3 安全性について」の項並びに以下に示す検討の結果、用法・用量に関連する使用上の注意の項において以下の旨を注意喚起した上で、本薬の用法・用量を申請どおり設定することが適切であると判断した。

- 併用する内分泌療法剤等について、「臨床成績」の項の内容を熟知し、本薬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。
- 本薬の血中濃度が上昇するとの報告があるため、重度の肝機能障害患者では、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こと。
- 副作用発現時の本薬の休薬・減量・中止の目安について。

7.R.5.1 本薬の用法・用量について

申請者は、手術不能又は再発乳癌患者に対する本薬の申請用法・用量の設定根拠について、以下のよう説明している。

下記①及び②における検討を踏まえ、本薬の用法・用量を「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125 mg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。」と設定した。また、絶食下投与において本薬の曝露量が他の被験者と比較して著しく低値を示した被験者がいたこと（6.1.2.2参照）から、用法・用量に関連する使用上の注意の項では、下記の旨を注意喚起する。

- 本薬は食後に投与すること。空腹時に投与した場合、 C_{max} 及びAUCが低下するとの報告がある。

①本薬の用量、投与間隔及び投与時期：

下記の臨床試験成績等を基に、PALOMA-2試験及びPALOMA-3試験における本薬の用法・用量を「1日1回125 mg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」と設定し、両試験において本薬の臨床的有用性が認められた。

- 海外第 I 相試験 (01 試験) において、本薬の MTD は、4 週間間隔コホートでは 125 mg、3 週間間隔コホートでは 200 mg とされた (7.1.4.1 参照)。また、4 週間間隔コホートと比較して 3 週間間隔コホートで副作用の発現率が高かったことから、本薬の推奨用法・用量は、4 週間で 1 サイクルとして本薬 125 mg を QD で 3 週間経口投与後、1 週間休薬することとされた。
- 海外第 I 相試験 (21 試験) において、空腹時投与と比較して、食後投与で本薬の曝露量の個体間変動が小さいと考えられたこと (6.1.2.2 参照)。
- 海外第 I / II 相試験 (PALOMA-1 試験) において、レトロゾール 2.5 mg を QD で連日投与した状況で、本薬 125 mg を QD で 3 週間経口投与後、1 週間休薬した際に臨床的有用性が期待できる結果が得られたこと (7.1.4.2 参照)。

②本薬と併用投与する内分泌療法剤：

手術不能又は再発乳癌患者に対して本薬と併用投与することにより臨床的有用性が示された内分泌療法剤は、PALOMA-2 試験及び PALOMA-3 試験において用いられたレトロゾール及びフルベストラント（閉経前乳癌患者に対しては LH-RH アゴニストも併用投与）のみであり、その他の内分泌療法剤と本薬を併用投与した際の臨床的有用性を示した臨床試験成績は得られていない。しかしながら、下記の理由等を考慮すると、手術不能又は再発乳癌患者に対して本薬と併用投与する内分泌療法剤として、アナストロゾール、エキセメスタン及びタモキシフェンも推奨されると考える。

- 本薬の作用機序 (3.R.1 参照) を考慮すると、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でも本薬の効果が期待でき、実際に、ヒト乳癌由来 T47D 細胞株等を用いた検討において、タモキシフェンの単独投与と比較して本薬とタモキシフェンの併用投与で腫瘍増殖抑制作用が増強されたこと (3.1.6.1 参照)。
- 本薬とアナストロゾール、エキセメスタン及びタモキシフェンとの併用投与により薬物動態学的相互作用が生じる可能性は低いと考えられたこと (6.R.5 参照)。

機構が考察した内容は、以下のとおりである。

本薬ががん化学療法に十分な知識と経験を有する医師により使用されることを考慮すると、上記の申請者の説明は概ね了承可能であり、本薬の用法・用量を、申請どおり「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 125 mg 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。」と設定することは可能と判断した。

ただし、本薬とレトロゾール及びフルベストラント（閉経前乳癌患者に対しては LH-RH アゴニストも併用投与）以外の内分泌療法剤との併用投与については、臨床的有用性を示した臨床試験成績は得られておらず、現時点では推奨できない。したがって、添付文書の臨床成績の項に PALOMA-2 試験及び PALOMA-3 試験で本薬と併用された内分泌療法剤はそれぞれレトロゾール及びフルベストラント（閉経前乳癌患者に対しては LH-RH アゴニストも併用投与）であったことを記載した上で、下記の旨を用法・用量に関連する使用上の注意の項に記載する必要があると判断した。

- 併用する内分泌療法剤等について、「臨床成績」の項の内容を熟知し、本薬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。

また、申請時に用法・用量に関連する使用上の注意の項に設定されていた「本薬は食後に投与すること。空腹時に投与した場合、 C_{max} 及びAUCが低下するとの報告がある」旨については、用法・用量において本薬を食後投与する旨を設定すること及び絶食下投与において本薬の曝露量が他の被験者と比較して著しく低値を示した被験者は一部のみであること（6.1.2.2参照）から、不要と判断した。

7.R.5.2 休薬・減量・中止の目安について

申請者は、本薬の休薬・減量・中止の目安について、以下のように説明している。

PALOMA-2試験及びPALOMA-3試験において休薬・減量・中止基準が設定され、当該基準に従うことにより本薬の臨床的有用性が示されたことから、当該基準を参考にした目安を用法・用量に関連する使用上の注意の項に設定する。ただし、両試験ではQTc延長が発現した際の基準が設定されていたが、両試験ともに本薬群とプラセボ群との間でQTcの発現率に明確な差異は認められなかったため、用法・用量に関連する使用上の注意の項には設定しない。また、下記の理由等から、血液系の副作用が発現した際の目安については両試験とは異なる内容を用法・用量に関連する使用上の注意の項に設定する。

- 両試験では、血液系の副作用のうち、好中球減少症及び血小板減少症が発現した場合のみ、本薬の休薬等を行う旨を設定していたが、日和見感染等の臨床症状を伴うリンパ球減少が発現した場合にも注意が必要であると考えたこと。
- 両試験では最初の2サイクル(1サイクルは28日間)までは各サイクルの第14日目に血液検査を行い、Grade 3の有害事象が発現した場合には本薬を休薬し、Grade 4とならずGrade 2以下に回復すれば本薬を減量せず投与を再開する旨を設定していた。しかしながら、Grade 3の有害事象が発現した場合には本薬を休薬しなくても、Grade 4となった段階で休薬し、Grade 2以下に回復した際に本薬を一段階減量して投与を再開することで、好中球減少等の重篤な有害事象の発現を抑えることが期待できると考えたこと。

機構が考察した内容は、以下のとおりである。

本薬はがん化学療法に十分な知識・経験を持つ医師により使用されるものであることを考慮し、申請者の説明を概ね了承した。ただし、血液系の副作用が発現した際の注意喚起については、本薬の有効性及び安全性が認められたPALOMA-2試験及びPALOMA-3試験の基準を目安として設定すべきであることから、用法・用量に関連する使用上の注意の項において、本薬の休薬・減量・中止の目安を下記のように設定することが適切であると判断した。

- 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、本薬は75 mg/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
Grade 1 又は 2	同一投与量を継続する。
Grade 3	休薬し、1 週間以内に血液検査（血球数算定）を行う。Grade 2 以下に回復後、同一投与量で投与を再開する。 Grade 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 Grade 3 の好中球減少が再発する場合は、減量を考慮すること。
Grade 3 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	Grade 2 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 4	Grade 2 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
Grade 1 又は 2	同一投与量を継続する。
Grade 3 以上 治療しても症状が継続する場合	Grade 1 以下又は Grade 2 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。

7.R.6 製造販売後の検討事項について

申請者は、本薬の安全性検討事項について、骨髄抑制（好中球減少症/貧血/血小板減少症）、QT 延長、ILD、高血糖、生殖及び発生毒性、男性患者での使用、及び長期投与時の安全性であると考えており、当該検討事項について情報収集することを目的とした製造販売後調査の実施を計画している。また、申請者は、当該検討事項のうち、骨髄抑制（好中球減少症/貧血/血小板減少症）、ILD 及び高血糖については、医療情報データベースを用いた安全性監視活動の実施も計画している。

機構が考察した内容は、以下のとおりである。

「5.R.3 男性患者の避妊の必要性について」、「6.R.4 肝機能障害患者に対する本薬の用量について」及び「7.R.3 安全性について」の項における検討の結果、本薬の安全性検討事項は骨髄抑制、ILD、肝機能障害患者での使用及び精巣毒性であると判断した。

また、上記の安全性検討事項のうち、骨髄抑制、ILD 及び肝障害患者での使用については、日本人患者に対して本薬を投与した際の安全性情報が限られていること、当該事象の発現に影響を与える要因の探索等により、医療現場での患者選択に有用な情報が得られる可能性があること等を考慮し、医療情報データベースを用いた安全性監視活動を含む追加の医薬品安全性監視活動による情報収集を実施することが適切であると判断した。精巣毒性については、当該事象の情報を収集することを目的とした製造販売後調査等の実施可能性も考慮すると、現時点では通常的安全性監視活動により情報収集することで差し支えないと判断した。

7.3 臨床試験において認められた有害事象等

安全性評価のため提出された資料における臨床試験成績のうち、死亡については「7.1 評価資料」及び「7.2 参考資料」の項に記載したが、死亡以外の主な有害事象は以下のとおりであった。

7.3.1 国内第 I / II 相試験（10 試験）

7.3.1.1 第 I 相部分

有害事象は全例に認められ、治験薬との因果関係が否定できない有害事象はパート1の100 mg群で6/6例（100%）、125 mg群で5/6例（83.3%）、パート2で6/6例（100%）に認められた。いずれかの群で2例以上に認められた有害事象は表37のとおりであった。

表 37 いずれかの群で 2 例以上に認められた有害事象

SOC PT (MedDRA/J ver.18.1)	例数 (%)					
	100 mg 群 6 例		125 mg 群 6 例		パート 2 6 例	
	全 Grade	Grade 3 以上	全 Grade	Grade 3 以上	全 Grade	Grade 3 以上
全有害事象	6 (100)	6 (100)	6 (100)	4 (66.7)	6 (100)	6 (100)
胃腸障害						
下痢	1 (16.7)	0	4 (66.7)	0	2 (33.3)	0
口内炎	0	0	2 (33.3)	0	1 (16.7)	0
上腹部痛	1 (16.7)	0	0	0	2 (33.3)	0
便秘	1 (16.7)	0	2 (33.3)	0	2 (33.3)	0
一般・全身障害及び投与部位の状態						
倦怠感	2 (33.3)	0	0	0	0	0
粘膜の炎症	0	0	0	0	2 (33.3)	0
発熱	0	0	1 (16.7)	0	2 (33.3)	1 (16.7)
疲労	0	0	2 (33.3)	0	2 (33.3)	0
感染症及び寄生虫症						
上気道感染	0	0	0	0	2 (33.3)	0
血液及びリンパ系障害						
貧血	0	0	2 (33.3)	2 (33.3)	0	0
傷害、中毒及び処置合併症						
転倒	0	0	0	0	3 (50.0)	0
神経系障害						
末梢性ニューロパチー	1 (16.7)	0	0	0	2 (33.3)	0
皮膚及び皮下組織障害						
皮膚乾燥	2 (33.3)	0	0	0	0	0
臨床検査						
AST 増加	2 (33.3)	0	1 (16.7)	0	2 (33.3)	0
ALT 増加	1 (16.7)	1 (16.7)	1 (16.7)	0	2 (33.3)	0
リンパ球数減少	1 (16.7)	1 (16.7)	3 (50.0)	2 (33.3)	0	0
血小板数減少	1 (16.7)	0	2 (33.3)	1 (16.7)	4 (66.7)	0
血中 ALP 増加	2 (33.3)	1 (16.7)	2 (33.3)	0	0	0
血中クレアチニン増加	2 (33.3)	0	0	0	1 (16.7)	0
好中球数減少	5 (83.3)	4 (66.7)	4 (66.7)	2 (33.3)	6 (100)	5 (83.3)
白血球数減少	4 (66.7)	2 (33.3)	5 (83.3)	2 (33.3)	6 (100)	3 (50.0)

重篤な有害事象はパート 2 で 1/6 例（16.7%）に認められた。認められた重篤な有害事象は、消化管穿孔 1 例（16.7%）であり、治験薬との因果関係は否定された。

治験薬の投与中止に至った有害事象は、パート 1 の 100 mg 群で 1/6 例（16.7%）、パート 2 で 1/6 例（16.7%）に認められた。認められた治験薬の投与中止に至った有害事象は、パート 1 の 100 mg 群で好中球数減少 1 例（16.7%）、パート 2 で好中球数減少 1 例（16.7%）であり、いずれも本薬との因果関係が否定されなかった。

7.3.1.2 第Ⅱ相部分

有害事象は全例に認められ、治験薬との因果関係が否定できない有害事象も全例に認められた。発現率が20%以上の有害事象は表38のとおりであった。

表 38 発現率が 20%以上の有害事象

SOC PT (MedDRA/J 18.1)	例数 (%)	
	42 例	
	全 Grade	Grade 3 以上
全有害事象	42 (100)	39 (92.9)
胃腸障害		
口内炎	31 (73.8)	0
便秘	10 (23.8)	0
一般・全身障害及び投与部位の状態		
倦怠感	9 (21.4)	0
感染症及び寄生虫症		
鼻咽頭炎	16 (38.1)	0
血液及びリンパ系障害		
貧血	9 (21.4)	3 (7.1)
臨床検査		
ALT 増加	10 (23.8)	4 (9.5)
血小板数減少	9 (21.4)	0
好中球数減少	34 (81.0)	31 (73.8)
白血球数減少	26 (61.9)	18 (42.9)

重篤な有害事象は 3/42 例 (7.1%) に認められた。認められた重篤な有害事象は、浮動性めまい、倦怠感、くも膜下出血、嘔吐、発熱性好中球減少症及び脳出血各 1 例 (2.4%) であり、うち、くも膜下出血及び発熱性好中球減少症各 1 例は、本薬との因果関係が否定されなかった。

本薬の投与中止に至った有害事象は、7/42 例 (16.7%) に認められた。認められた本薬の投与中止に至った有害事象は、好中球数減少 2 例 (4.8%)、ALT 増加、AST 増加、脳出血、倦怠感、好中球減少症及びくも膜下出血各 1 例 (2.4%) であり、うち、好中球数減少 2 例、ALT 増加、AST 増加、倦怠感、好中球減少症及びくも膜下出血各 1 例は、本薬との因果関係が否定されなかった。

7.3.2 国際共同第Ⅲ相試験 (PALOMA-2試験)

有害事象は本薬/レトロゾール群で439/444例 (98.9%)、プラセボ/レトロゾール群で212/222例 (95.5%) に認められ、治験薬との因果関係が否定できない有害事象は本薬/レトロゾール群で428/444例 (96.4%)、プラセボ/レトロゾール群で179/222例 (80.6%) に認められた。いずれかの群で発現率が20%以上の有害事象は表39のとおりであった。

表 39 いずれかの群で発現率が 20%以上の有害事象

SOC PT (MedDRA/J 18.1)	例数 (%)			
	本薬/レトロゾール群		プラセボ/レトロゾール群	
	444 例		222 例	
	全 Grade	Grade 3 以上	全 Grade	Grade 3 以上
全有害事象	439 (98.9)	346 (77.9)	212 (95.5)	58 (26.1)
胃腸障害				
悪心	156 (35.1)	1 (0.2)	58 (26.1)	4 (1.8)
下痢	116 (26.1)	6 (1.4)	43 (19.4)	3 (1.4)
一般・全身障害及び投与部位の状態				
疲労	166 (37.4)	8 (1.8)	61 (27.5)	1 (0.5)
筋骨格系及び結合組織障害				
関節痛	148 (33.3)	3 (0.7)	75 (33.8)	1 (0.5)
背部痛	96 (21.6)	6 (1.4)	48 (21.6)	0
血液及びリンパ系障害				
好中球減少症	294 (66.2)	245 (55.2)	7 (3.2)	2 (0.9)
白血球減少症	106 (23.9)	66 (14.9)	1 (0.5)	0
貧血	103 (23.2)	24 (5.4)	20 (9.0)	4 (1.8)
血管障害				
ほてり	93 (20.9)	0	68 (30.6)	0
呼吸器、胸郭及び縦隔障害				
咳嗽	111 (25.0)	0	42 (18.9)	0
神経系障害				
頭痛	95 (21.4)	1 (0.2)	58 (26.1)	4 (1.8)
皮膚及び皮下組織障害				
脱毛症	146 (32.9)	0	35 (15.8)	0

重篤な有害事象は本薬/レトロゾール群で 87/444 例 (19.6%)、プラセボ/レトロゾール群で 28/222 例 (12.6%) に認められた。各群で 2 例以上に認められた重篤な有害事象は、本薬/レトロゾール群で発熱性好中球減少症 7 例 (1.6%)、胸水、肺塞栓症及び肺炎各 4 例 (0.9%)、尿路感染、発熱、悪性黒色腫、急性腎不全及び疾患進行各 3 例 (0.7%)、敗血症、急性膵炎、病的骨折、失神、貧血、疼痛、蜂巣炎、心房細動、ALT 増加、AST 増加、深部静脈血栓症及び嘔吐各 2 例 (0.5%)、プラセボ/レトロゾール群で肺塞栓症 3 例 (1.4%)、肺炎、憩室炎及び嘔吐各 2 例 (0.9%) であり、うち、本薬/レトロゾール群の発熱性好中球減少症 5 例、尿路感染、急性腎不全、貧血及び深部静脈血栓症各 2 例、肺塞栓症、肺炎、敗血症、蜂巣炎、ALT 増加及び AST 増加各 1 例、プラセボ/レトロゾール群の肺塞栓症 1 例は、治験薬との因果関係が否定されなかった。

治験薬の投与中止に至った有害事象は本薬/レトロゾール群で 41/444 例 (9.2%)、プラセボ/レトロゾール群で 12/222 例 (5.4%) に認められた。各群で 2 例以上に認められた治験薬の投与中止に至った有害事象は、本薬/レトロゾール群で好中球減少症 5 例 (1.1%)、ALT 増加 3 例 (0.7%)、下痢、疾患進行、疲労、急性腎不全、悪性黒色腫、AST 増加及び好中球数減少各 2 例 (0.5%)、プラセボ/レトロゾール群で疲労 2 例 (0.9%) であり、うち、本薬/レトロゾール群の好中球減少症 5 例、ALT 増加 3 例、下痢、急性腎不全、AST 増加及び好中球数減少各 2 例、疲労 1 例、プラセボ/レトロゾール群の疲労 2 例は、治験薬との因果関係が否定されなかった。

7.3.3 国際共同第Ⅲ相試験 (PALOMA-3試験)

有害事象は本薬/フルベストラント群で 341/345 例 (98.8%)、プラセボ/フルベストラント群で 161/172 例 (93.6%) に認められ、治験薬との因果関係が否定できない有害事象は本薬/フルベストラント群で

325/345例（94.2%）、プラセボ/フルベストラント群で118/172例（68.6%）に認められた。いずれかの群で発現率が20%以上の有害事象は表40のとおりであった。

表 40 いずれかの群で発現率が 20%以上の有害事象

SOC PT (MedDRA/J 18.1)	例数 (%)			
	本薬/フルベストラント群 345 例		プラセボ/フルベストラント群 172 例	
	全 Grade	Grade 3 以上	全 Grade	Grade 3 以上
全有害事象	341 (98.8)	271 (78.6)	161 (93.6)	41 (23.8)
胃腸障害				
悪心	120 (34.8)	1 (0.3)	52 (30.2)	1 (0.6)
下痢	90 (26.1)	0	34 (19.8)	2 (1.2)
便秘	70 (20.3)	0	28 (16.3)	0
嘔吐	70 (20.3)	2 (0.6)	26 (15.1)	1 (0.6)
一般・全身障害及び投与部位の状態				
疲労	150 (43.5)	8 (2.3)	53 (30.8)	2 (1.2)
血液及びリンパ系障害				
好中球減少症	229 (66.4)	182 (52.8)	4 (2.3)	0
白血球減少症	111 (32.2)	78 (22.6)	2 (1.2)	1 (0.6)
貧血	102 (29.6)	12 (3.5)	22 (12.8)	3 (1.7)
呼吸器、胸郭及び縦隔障害				
咳嗽	71 (20.6)	0	23 (13.4)	0
神経系障害				
頭痛	93 (27.0)	2 (0.6)	36 (20.9)	0
臨床検査				
好中球数減少	82 (23.8)	64 (18.6)	2 (1.2)	0
白血球数減少	105 (30.4)	53 (15.4)	7 (4.1)	0

重篤な有害事象は本薬/フルベストラント群で 62/345 例（18.0%）、プラセボ/フルベストラント群で 30/172 例（17.4%）に認められた。各群で 2 例以上に認められた重篤な有害事象は、本薬/フルベストラント群で発熱 5 例（1.4%）、好中球減少症 4 例（1.2%）、肺塞栓症 3 例（0.9%）、疾患進行、蜂巣炎、肝不全、胸水、深部静脈血栓症、自殺企図、発熱性好中球減少症、咽頭炎及び呼吸困難各 2 例（0.6%）、プラセボ/フルベストラント群で胸水 3 例（1.7%）、病的骨折、腹水及び肺炎各 2 例（1.2%）であり、うち、本薬/フルベストラント群の好中球減少症 4 例、発熱性好中球減少症及び咽頭炎各 2 例、肝不全及び深部静脈血栓症各 1 例は、治験薬との因果関係が否定されなかった。

治験薬の投与中止に至った有害事象は本薬/フルベストラント群で 21/345 例（6.1%）、プラセボ/フルベストラント群で 8/172 例（4.7%）に認められた。各群で 2 例以上に認められた治験薬の投与中止に至った有害事象は、本薬/フルベストラント群で疲労、血小板減少症及び好中球減少症各 2 例（0.6%）、プラセボ/フルベストラント群で腹水 2 例（1.2%）であり、うち、本薬/フルベストラント群の疲労、血小板減少症及び好中球減少症各 2 例は、治験薬との因果関係が否定されなかった。

7.3.4 海外第 I 相試験 (01試験)

7.3.4.1 4 週間間隔コホート

有害事象は全例に認められ、治験薬との因果関係が否定できない有害事象は 25 mg 群で 1/3 例（33.3%）、50 mg 群で 3/3 例（100%）、75 mg 群で 5/7 例（71.4%）、100 mg 群で 3/3 例（100%）、125 mg 群で 18/22 例（81.8%）、150 mg 群で 3/3 例（100%）に認められた。各群で発現率が 70% 以上の有害事象は、50 mg 群で

疼痛3例（100%）100 mg群で好中球減少症3例（100%）、150 mg群で疲労及び好中球減少症各3例（100%）であった。

重篤な有害事象は本薬群で25 mg群で3/3例（100%）、50 mg群で1/3例（33.3%）、75 mg群で3/7例（42.9%）、100 mg群で1/3例（33.3%）、125 mg群で4/22例（18.2%）に認められた。各群で2例以上に認められた重篤な有害事象は、125 mg群で悪心、嘔吐及び疾患進行各2例（9.1%）であり、いずれも治験薬との因果関係は否定された。

治験薬の投与中止に至った有害事象は25 mg群で1/3例（33.3%）、75 mg群で1/7例（14.3%）、100 mg群で1/3例（33.3%）、125 mg群で3/22例（13.6%）、150 mg群で1/3例（33.3%）に認められた。各群で2例以上に認められた治験薬の投与中止に至った有害事象は、125 mg群で悪心及び嘔吐各2例（9.1%）であり、いずれも治験薬との因果関係は否定された。

7.3.4.2 3週間間隔コホート

有害事象は全例に認められ、治験薬との因果関係が否定できない有害事象は100 mg群で2/3例（66.7%）、150 mg群で4/4例（100%）、200 mg群で20/20例（100%）、225 mg群で6/6例（100%）に認められた。各群で発現率が70%以上の有害事象は、200 mg群で疲労15例（75.0%）であった。

重篤な有害事象は100 mg群で2/3例（66.7%）、150 mg群で3/4例（75.0%）、200 mg群で4/20例（20.0%）、225 mg群で2/6例（33.3%）に認められた。各群で2例以上に認められた重篤な有害事象は、150 mg群で低血圧2例（50.0%）、200 mg群で腹痛2例（10.0%）であり、いずれも治験薬との因果関係は否定された。

治験薬の投与中止に至った有害事象は150 mg群で1/4例（25.0%）、200 mg群で3/20例（15.0%）に認められた。認められた治験薬の投与中止に至った有害事象は、150 mg群で急性腎不全及び低血圧各1例（25.0%）、200 mg群で腹痛、悪心、嘔吐、疾患進行及び高ビリルビン血症各1例（5.0%）であり、いずれも治験薬との因果関係は否定された。

7.3.5 海外第 I 相試験（11試験）

有害事象は2/6例（33.3%）に認められ、治験薬との因果関係が否定できない有害事象は認められなかった。発現率が10%以上の有害事象は、頭痛及び上気道咳症候群各1例（16.7%）であった。

重篤な有害事象及び治験薬の投与中止に至った有害事象は認められなかった。

7.3.6 海外第 I 相試験（12試験）

有害事象はミダゾラム単独群で2/26例（7.7%）、本薬/ミダゾラム群で20/26例（76.9%）に認められ、治験薬との因果関係が否定できない有害事象は本薬/ミダゾラム群18/26例（69.2%）に認められた。各群で発現率が10%以上の有害事象は、本薬/ミダゾラム群で好中球減少症15例（57.7%）、不眠症4例（15.4%）、頭痛3例（11.5%）であった。

重篤な有害事象及び治験薬の投与中止に至った有害事象は認められなかった。

7.3.7 海外第 I 相試験（13試験）

有害事象は健康成人群で2/7例（28.6%）、中等度の肝機能障害患者群で2/7例（28.6%）、重度の肝機能障害患者群で1/7例（14.3%）に認められ、治験薬との因果関係が否定できない有害事象は中等度の肝機

能障害患者群で1/7例（14.3%）に認められた。2例以上に認められた有害事象は、頭痛2例（7.1%：中等度及び重度の肝機能障害患者群各1例）であった。

重篤な有害事象は中等度の肝機能障害患者群で1/7例（14.3%）に認められた。認められた重篤な有害事象は、肺炎1例（14.3%）であり、治験薬との因果関係が否定されなかった。

治験薬の投与中止に至った有害事象は認められなかった。

7.3.8 海外第 I 相試験（14試験）

有害事象は健康成人群で3/8例（37.5%）、軽度の腎機能障害患者群で2/10例（20.0%）、中等度の腎機能障害患者群で3/7例（42.9%）、重度の腎機能障害患者群で3/6例（50.0%）に認められ、治験薬との因果関係が否定できない有害事象は健康成人群で3/8例（37.5%）、軽度の腎機能障害患者群で1/10例（10.0%）、重度の腎機能障害患者群で3/6例（50.0%）に認められた。2例以上に認められた有害事象は、悪心2例（6.5%：健康成人群及び重度の腎機能障害患者群各1例）であった。

重篤な有害事象は認められなかった。

治験薬の投与中止に至った有害事象は軽度の腎機能障害患者群で1/10例（10.0%）に認められた。認められた治験薬の投与中止に至った有害事象は、不安1例（10.0%）であり、治験薬との因果関係は否定された。

7.3.9 海外第 I 相試験（15試験）

有害事象は125 mg投与期で4/14例（28.6%）、50 mg投与期で1/14例（7.1%）に認められ、治験薬との因果関係が否定できない有害事象は認められなかった。各投与期で発現率が10%以上の有害事象は認められなかった。

重篤な有害事象及び治験薬の投与中止に至った有害事象は認められなかった。

7.3.10 海外第 I 相試験（16試験）

有害事象は本薬単独投与期で1/12例（8.3%）、イトラコナゾール単独投与期で1/12例（8.3%）に認められ、治験薬との因果関係が否定できない有害事象は本薬単独投与期1/12例（8.3%）に認められた。

重篤な有害事象は認められなかった。

治験薬の投与中止に至った有害事象はイトラコナゾール単独投与期で1/12例（8.3%）に認められた。認められた治験薬の投与中止に至った有害事象は、そう痒性皮疹1例（8.3%）であり、治験薬との因果関係は否定された。

7.3.11 海外第 I 相試験（17試験）

有害事象は本薬単独投与期で2/15例（13.3%）、リファンピシン単独投与期で1/15例（6.7%）、本薬/リファンピシン投与期で3/14例（21.4%）に認められ、治験薬との因果関係が否定できない有害事象は認められなかった。各投与期で発現率が10%以上の有害事象は認められなかった。

重篤な有害事象は認められなかった。

治験薬の投与中止に至った有害事象はリファンピシン単独投与期で1/15例（6.7%）に認められた。認められた治験薬の投与中止に至った有害事象は、血中クレアチンホスホキナーゼ増加及びトランスアミナーゼ上昇各1例（6.7%）であり、いずれも治験薬との因果関係は否定された。

7.3.12 海外第 I 相試験 (18試験)

有害事象は本薬単独投与期で5/26例 (19.2%)、本薬/ラベプラゾール投与期で3/25例 (12.0%) に認められ、治験薬との因果関係が否定できない有害事象は本薬単独投与期で1/26例 (3.8%) に認められた。各投与期で発現率が10%以上の有害事象は認められなかった。

重篤な有害事象及び治験薬の投与中止に至った有害事象は認められなかった。

7.3.13 海外第 I 相試験 (20試験)

有害事象はカプセル剤B投与期で9/71例 (12.7%)、カプセル剤C投与期で7/71例 (9.9%)、カプセル剤D投与期で8/71例 (11.3%) に認められ、治験薬との因果関係が否定できない有害事象はカプセル剤B投与期で4/71例 (5.6%)、カプセル剤C投与期で5/71例 (7.0%)、カプセル剤D投与期で5/71例 (7.0%) に認められた。各投与期で発現率が5%以上の有害事象は、カプセル剤B投与期で頭痛5例 (7.0%)、カプセル剤C投与期で頭痛3例 (4.2%)、カプセル剤D投与期で頭痛4例 (5.6%) であった。

重篤な有害事象及び治験薬の投与中止に至った有害事象は認められなかった。

7.3.14 海外第 I 相試験 (21試験)

有害事象は絶食下投与期で6/28例 (21.4%)、高脂肪食後投与期で1/28例 (3.6%)、中程度の脂肪食後投与期で3/28例 (10.7%) に認められ、治験薬との因果関係が否定できない有害事象は絶食下投与期で1/28例 (3.6%) に認められた。各投与期で発現率が10%以上の有害事象は認められなかった。

重篤な有害事象及び治験薬の投与中止に至った有害事象は認められなかった。

7.3.15 海外第 I 相試験 (26試験)

有害事象は本薬単独投与期で7/25例 (28.0%)、タモキシフェン単独投与期で9/25例 (36.0%)、本薬/タモキシフェン投与期で5/24例 (20.8%) に認められ、治験薬との因果関係が否定できない有害事象は本薬単独投与期で5/25例 (20.0%) に認められた。各投与期で発現率が10%以上の有害事象は、本薬単独投与期で頭痛3例 (12.0%)、タモキシフェン単独投与期で放屁3例 (12.0%) であった。

重篤な有害事象及び治験薬の投与中止に至った有害事象は認められなかった。

7.3.16 海外第 I 相試験 (32試験)

7.3.16.1 コホート1

有害事象は75 mg群で8/14例 (57.1%)、100 mg群で1/13例 (7.7%)、125 mg群で2/13例 (15.4%) に認められ、治験薬との因果関係が否定できない有害事象は75 mg群で4/14例 (28.6%)、125 mg群で1/13例 (7.7%) に認められた。各群で発現率が10%以上の有害事象は、75 mg群でトランスアミナーゼ上昇2例 (14.3%) であった。

重篤な有害事象は認められなかった。

治験薬の投与中止に至った有害事象は75 mg群で1/14例 (7.1%) に認められた。認められた治験薬の投与中止に至った有害事象はトランスアミナーゼ上昇1例 (7.1%) であり、治験薬との因果関係が否定されなかった。

7.3.16.2 コホート2

有害事象は3/13例 (23.1%) に認められ、治験薬との因果関係が否定できない有害事象は1/13例 (7.7%) に認められた。発現率が10%以上の有害事象は認められなかった。

重篤な有害事象及び治験薬の投与中止に至った有害事象は認められなかった。

7.3.17 海外第 I 相試験 (36試験)

有害事象は食後投与期で10/35例 (28.6%)、最小限絶食下投与期で9/36例 (25.0%)、絶食下投与期で11/36例 (30.6%) に認められ、治験薬との因果関係が否定できない有害事象は食後投与期で4/35例 (11.4%)、最小限絶食下投与期で5/36例 (13.9%)、絶食下投与期で8/36例 (22.2%) に認められた。各投与期で発現率が10%以上の有害事象は認められなかった。

重篤な有害事象は認められなかった。

治験薬の投与中止に至った有害事象は絶食下投与期で 1/36 例 (2.8%) に認められた。認められた治験薬の投与中止に至った有害事象は、ALT 増加 1 例 (2.8%) であり、治験薬との因果関係が否定されなかった。

7.3.18 海外第 I 相試験 (38試験)

7.3.18.1 コホート1

有害事象は本薬単独投与期で2/14例 (14.3%)、本薬/ファモチジン投与期で5/14例 (35.7%)、本薬/ラベプラゾール投与期で5/14例 (35.7%) に認められ、治験薬との因果関係が否定できない有害事象は本薬単独投与期で1/14例 (7.1%)、本薬/ファモチジン投与期で2/14例 (14.3%)、本薬/ラベプラゾール投与期で2/14例 (14.3%) に認められた。各投与期で発現率が10%以上の有害事象は、本薬単独投与期で肉離れ2例 (14.3%)、本薬/ファモチジン投与期で腹部膨満2例 (14.3%)、本薬/ラベプラゾール投与期で腹部膨満2/14例 (14.3%) であった。

重篤な有害事象及び治験薬の投与中止に至った有害事象は認められなかった。

7.3.18.2 コホート2

有害事象は本薬単独投与期で1/13例 (7.7%)、本薬/制酸剤 (2時間前) 投与期で1/13例 (7.7%)、本薬/制酸剤 (2時間後) 投与期で1/13例 (7.7%) に認められ、治験薬との因果関係が否定できない有害事象は本薬単独投与期で1/13例 (7.7%)、本薬/制酸剤 (2時間前) 投与期で1/13例 (7.7%)、本薬/制酸剤 (2時間後) 投与期で1/13例 (7.7%) に認められた。各投与期で発現率が10%以上の有害事象は認められなかった。

重篤な有害事象及び治験薬の投与中止に至った有害事象は認められなかった。

7.3.19 海外第 I 相試験 (39試験)

有害事象は本薬単独投与期で3/14例 (21.4%)、モダフィニル単独投与期で9/14例 (64.3%)、本薬/モダフィニル投与期で3/13例 (23.1%) に認められ、治験薬との因果関係が否定できない有害事象は本薬単独投与期で2/14例 (14.3%)、モダフィニル単独投与期で7/14例 (50.0%)、本薬/モダフィニル投与期で1/13例 (7.7%) に認められた。各投与期で発現率が10%以上の有害事象は、モダフィニル単独投与期で浮動性めまい3例 (21.4%)、口内乾燥、筋緊張及び過覚醒各2例 (14.3%) であった。

重篤な有害事象は本薬/モダフィニル投与期で 1/13 例 (7.7%) に認められた。認められた重篤な有害事象はインフルエンザ 1 例 (7.7%) であり、治験薬との因果関係は否定された。

治験薬の投与中止に至った有害事象はモダフィニル単独投与期で1/14例(7.1%)に認められた。認められた治験薬の投与中止に至った有害事象は嘔吐1例(7.1%)であり、治験薬との因果関係が否定されなかった。

7.3.20 海外第I/II相試験 (PALOMA-1試験)

7.3.20.1 第I相部分

有害事象は全例に認められ、治験薬との因果関係が否定できない有害事象も全例に認められた。発現率が40%以上の有害事象は、好中球減少症11例(91.7%)、疲労10例(83.3%)、白血球減少症8例(66.7%)、悪心及び下痢各6例(50.0%)、関節痛及び呼吸困難各5例(41.7%)であった。

重篤な有害事象は2/12例(16.7%)に認められた。認められた重篤な有害事象は、悪心、嘔吐、疼痛及び肺塞栓症各1例(8.3%)であり、いずれも治験薬との因果関係は否定された。

治験薬の投与中止に至った有害事象は認められなかった。

7.3.20.2 第II相部分

有害事象は本薬/レトロゾール群で83/83例(100%)、レトロゾール単独群で66/77例(85.7%)に認められ、治験薬との因果関係が否定できない有害事象は本薬/レトロゾール群で78/83例(94.0%)、レトロゾール単独群で33/77例(42.9%)に認められた。各群で発現率が20%以上の有害事象は、本薬/レトロゾール群で好中球減少症62例(74.7%)、白血球減少症36例(43.4%)、疲労34例(41.0%)、貧血29例(34.9%)、悪心25例(30.1%)、関節痛22例(26.5%)、ほてり19例(22.9%)、下痢及び脱毛症各18例(21.7%)、背部痛及び食欲減退各17例(20.5%)、レトロゾール単独群で疲労18例(23.4%)であった。

重篤な有害事象は本薬/レトロゾール群で22/83例(26.5%)、レトロゾール単独群で6/77例(7.8%)に認められた。各群で2例以上に認められた重篤な有害事象は、本薬/レトロゾール群で肺塞栓症4例(4.8%)、背部痛2例(2.4%)であり、いずれも治験薬との因果関係は否定された。

治験薬の投与中止に至った有害事象は本薬/レトロゾール群で13/83例(15.7%)、レトロゾール単独群で2/77例(2.6%)に認められた。各群で2例以上に認められた治験薬の投与中止に至った有害事象は、本薬/レトロゾール群で好中球減少症5例(6.0%)、疲労2例(2.4%)であり、うち、好中球減少症5例、疲労1例は治験薬との因果関係が否定されなかった。

7.3.21 海外第I相試験 (09試験)

有害事象は経口服液剤群で6/24例(25.0%)、カプセル剤B(粒子径 \blacksquare μm)群で5/24例(20.8%)、カプセル剤B(粒子径 \blacksquare μm)群で6/24例(25.0%)、カプセル剤D群で6/24例(25.0%)に認められ、治験薬との因果関係が否定できない有害事象は経口服液剤群で5/24例(20.8%)、カプセル剤B(粒子径 \blacksquare μm)群で5/24例(20.8%)、カプセル剤B(粒子径 \blacksquare μm)群で5/24例(20.8%)、カプセル剤D群で5/24例(20.8%)に認められた。各投与期で発現率が10%以上の有害事象は、経口服液剤群で傾眠4例(16.7%)、カプセル剤B(粒子径 \blacksquare μm)群で傾眠3例(12.5%)、カプセル剤D群で頭痛4例(16.7%)であった。

重篤な有害事象及び治験薬の投与中止に至った有害事象は認められなかった。

7.3.22 海外第I相試験 (22試験)

有害事象は投与A(粒子径 \blacksquare μm、溶出水準1)で3/23例(13.0%)、投与B(粒子径 \blacksquare μm、溶出水準1)で4/23例(17.4%)、投与C(粒子径 \blacksquare μm、溶出水準2)で5/23例(21.7%)、投与D(粒子径 \blacksquare μm、溶出

水準3) で4/24例 (16.7%) に認められ、治験薬との因果関係が否定できない有害事象は投与Aで1/23例 (4.3%)、投与Bで1/23例 (4.3%)、投与Cで3/23例 (13.0%) に認められた。各投与で発現率が10%以上の有害事象は認められなかった。

重篤な有害事象及び治験薬の投与中止に至った有害事象は認められなかった。

7.3.23 海外第 I 相試験 (40試験)

有害事象は投与A (粒子径 \blacksquare μm 、溶出水準1) で2/30例 (6.7%)、投与B (粒子径 \blacksquare μm 、溶出水準1) で6/30例 (20.0%)、投与C (粒子径 \blacksquare μm 、溶出水準2) で4/30例 (13.3%) に認められ、治験薬との因果関係が否定できない有害事象は投与Aで1/30例 (3.3%)、投与Bで4/30例 (13.3%)、投与Cで2/30例 (6.7%) に認められた。各投与で発現率が10%以上の有害事象は認められなかった。

重篤な有害事象及び治験薬の投与中止に至った有害事象は認められなかった。

7.3.24 海外第 I 相試験 (02試験)

有害事象は全例に認められ、治験薬との因果関係が否定できない有害事象は16/17例 (94.1%) に認められた。発現率が20%以上の有害事象は、好中球減少症8例 (47.1%)、疲労、血小板減少症及び発疹各6例 (35.3%)、下痢4例 (23.5%) であった。

重篤な有害事象は 3/17 例 (17.6%) に認められた。認められた重篤な有害事象は、下痢、肺炎、心停止及び脱水各 1 例 (5.9%) であり、うち、下痢、肺炎及び脱水各 1 例は、治験薬との因果関係が否定されなかった。

治験薬の投与中止に至った有害事象は認められなかった。

7.3.25 海外第 I / II 相試験 (04試験)

7.3.25.1 第 I 相部分

有害事象は全例に認められ、治験薬との因果関係が否定できない有害事象も全例に認められた。発現率が40%以上の有害事象は、血小板減少症17例 (81.0%)、好中球減少症15例 (71.4%) であった。

重篤な有害事象は 8/21 例 (38.1%) に認められた。2 例以上に認められた重篤な有害事象は、血中クレアチニン増加 2 例 (9.5%) であり、治験薬との因果関係は否定された。

治験薬の投与中止に至った有害事象は 5/21 例 (23.8%) に認められた。認められた治験薬の投与中止に至った有害事象は、好中球減少症、血小板減少症、末梢性ニューロパチー、嚥下障害及び発熱性好中球減少症各 1 例 (4.8%) であり、いずれも治験薬との因果関係が否定されなかった。

7.3.25.2 第 II 相部分

有害事象は全例に認められ、治験薬との因果関係が否定できない有害事象も全例に認められた。発現率が30%以上の有害事象は、疲労及び血小板減少症各23例 (76.7%)、貧血17例 (56.7%)、下痢12例 (40.0%)、悪心及び好中球減少症各11例 (36.7%)、発熱10例 (33.3%)、背部痛、便秘及び末梢性ニューロパチー各9例 (30.0%) であった。

重篤な有害事象は 11/30 例 (36.7%) に認められた。2 例以上に認められた重篤な有害事象は、肺炎 5 例 (16.7%)、発熱性好中球減少症 3 例 (10.0%)、発熱及び不安定狭心症各 2 例 (6.7%) であり、うち、肺炎 3 例、発熱性好中球減少症 2 例、発熱及び不安定狭心症各 1 例は、治験薬との因果関係が否定されなかった。

治験薬の投与中止に至った有害事象は 5/30 例（16.7%）に認められた。認められた治験薬の投与中止に至った有害事象は、末梢性ニューロパチー2 例（6.7%）、疲労、高血糖及び自殺企図各 1 例（3.3%）であり、いずれも治験薬との因果関係が否定されなかった。

8. 機構による承認申請書に添付すべき資料に係る適合性調査結果及び機構の判断

8.1 適合性書面調査結果に対する機構の判断

現在、調査実施中であり、その結果及び機構の判断は審査報告（2）で報告する。

8.2 GCP 実地調査結果に対する機構の判断

現在、調査実施中であり、その結果及び機構の判断は審査報告（2）で報告する。

9. 審査報告（1）作成時における総合評価

提出された資料から、本品目の手術不能又は再発乳癌に対する有効性は示され、認められたベネフィットを踏まえると安全性は許容可能と考える。本薬は、CDK4/6 に対する阻害作用を有する低分子化合物であり、CDK4/6 とサイクリン D の複合体の活性を阻害し、Rb タンパクのリン酸化を阻害することにより、細胞周期の進行を停止し、腫瘍増殖抑制作用を示すと考えられている新有効成分含有医薬品であり、手術不能又は再発乳癌に対する治療選択肢の一つとして、臨床的意義があると考え。また、機構は、効能・効果、用法・用量、製造販売後の検討事項等については、さらに検討が必要と考える。

専門協議での検討を踏まえて特に問題がないと判断できる場合には、本品目を承認して差し支えないと考える。

以上

審査報告 (2)

平成 29 年 7 月 14 日

申請品目

[販 売 名]	イブランスカプセル 25 mg、同カプセル 125 mg
[一 般 名]	パルボシクリブ
[申 請 者]	ファイザー株式会社
[申請年月日]	平成 28 年 10 月 31 日

1. 審査内容

専門協議及びその後の医薬品医療機器総合機構（以下、「機構」）における審査の概略は、以下のとおりである。なお、本専門協議の専門委員は、本品目についての専門委員からの申し出等に基づき、「医薬品医療機器総合機構における専門協議等の実施に関する達」（平成 20 年 12 月 25 日付け 20 達第 8 号）の規定により、指名した。

1.1 有効性について

機構は、審査報告 (1) の「7.R.2 有効性について」の項における検討の結果、以下の 2 つの国際共同臨床試験の成績等により、両試験の対象患者に対するパルボシクリブ（以下、「本薬」）と内分泌療法剤との併用投与の有効性は示されたと判断した。

- A5481008 試験（以下、「PALOMA-2 試験」）：
ホルモン受容体（以下、「HR」）陽性かつヒト上皮増殖因子受容体 2 型（以下、「HER2」）陰性であり、内分泌療法歴のない³⁶⁾手術不能又は再発閉経後乳癌患者を対象として、プラセボとレトロゾールとの併用（プラセボ/レトロゾール）投与と比較して、本薬とレトロゾールとの併用（本薬/レトロゾール）投与で主要評価項目とされた無増悪生存期間（以下、「PFS」）の統計学的に有意な延長が示された。
- A5481023 試験（以下、「PALOMA-3 試験」）：
HR 陽性かつ HER2 陰性であり、内分泌療法に抵抗性³⁹⁾の手術不能又は再発乳癌患者を対象として、プラセボとフルベストラントとの併用（プラセボ/フルベストラント）投与と比較して、本薬とフルベストラントとの併用（本薬/フルベストラント）投与で主要評価項目とされた PFS の統計学的に有意な延長が示された。

専門協議において、専門委員から以下の意見が出された上で、以上の機構の判断は専門委員により支持された。

- 乳癌患者における PFS と全生存期間（以下、「OS」）との関連は明確ではないものの、PALOMA-2 試験及び PALOMA-3 試験で得られた PFS の延長は、臨床的有用性を期待させる結果であると考えられる。

1.2 安全性について

機構は、審査報告(1)の「7.R.3 安全性について」の項における検討の結果、手術不能又は再発乳癌患者に対する本薬投与時に注意を要する有害事象は、骨髄抑制及び間質性肺疾患(以下、「ILD」)であり、本薬の使用にあたっては、これらの有害事象の発現に特に注意する必要があると判断した。

また、機構は、本薬の使用にあたっては、上記の有害事象の発現に注意する必要があると考えるものの、がん化学療法に十分な知識と経験を持つ医師により、有害事象の観察や管理、本薬の休薬・減量・投与中止等の適切な対応がなされるのであれば、本薬は忍容可能であると判断した。

専門協議において、以上の機構の判断は専門委員により支持された。

1.3 臨床的位置付け及び効能・効果について

機構は、審査報告(1)の「7.R.4 臨床的位置付け及び効能・効果について」の項における検討の結果、PALOMA-2 試験及び PALOMA-3 試験において対象とされた患者の詳細(治療歴、閉経前・後、HR 陽性、HER2 陰性等)について添付文書の臨床成績の項に記載し、効能・効果に関する使用上の注意の項において以下の旨を注意喚起した上で、本薬の効能・効果を申請どおり「手術不能又は再発乳癌」と設定することが適切であると判断した。

<効能・効果に関連する使用上の注意>

- 臨床試験に組み入れられた患者の HR 及び HER2 の発現状況等について、「臨床成績」の項の内容を熟知し、本薬の有効性及び安全性を十分に理解した上で、適応患者の選択を行うこと。
- 本薬の手術の補助療法としての有効性及び安全性は確立していない。

専門協議において、以上の機構の判断は専門委員により支持された。

以上より、機構は、上記のように効能・効果及び効能・効果に関連する使用上の注意の項を設定するよう申請者に指示し、申請者はこれに従う旨を回答した。

1.4 用法・用量について

機構は、審査報告(1)の「7.R.5 用法・用量について」及び「6.R.4 肝機能障害患者に対する本薬の用量について」の項における検討の結果、PALOMA-2 試験及び PALOMA-3 試験で本薬と併用された内分泌療法剤について添付文書の臨床成績の項に記載し、用法・用量に関連する使用上の注意の項で以下の旨を注意喚起した上で、本薬の用法・用量を申請どおり下記のとおりと設定することが適切であると判断した。

<用法・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125 mg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。

<用法・用量に関連する使用上の注意>

- 併用する内分泌療法剤等について、「臨床成績」の項の内容を熟知し、本薬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。

- 本薬の血中濃度が上昇するとの報告があるため、重度の肝機能障害患者では、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こと。
- 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、本薬は 75 mg/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
Grade 1 又は 2	同一投与量を継続する。
Grade 3	休薬し、1 週間以内に血液検査（血球数算定）を行う。Grade 2 以下に回復後、同一投与量で投与を再開する。 Grade 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 Grade 3 の好中球減少が再発する場合は、減量を考慮すること。
Grade 3 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	Grade 2 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 4	Grade 2 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
Grade 1 又は 2	同一投与量を継続する。
Grade 3 以上 治療しても症状が継続する場合	Grade 1 以下又は Grade 2 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。

専門協議において、以上の機構の判断は専門委員により支持された。

以上より、機構は、上記のように用法・用量及び用法・用量に関連する使用上の注意の項を設定するよう申請者に指示し、申請者はこれに従う旨を回答した。

1.5 医薬品リスク管理計画（案）について

申請者は、本薬の安全性検討事項について、骨髄抑制（好中球減少症/貧血/血小板減少症）、QT 延長、ILD、高血糖、生殖及び発生毒性、男性患者での使用、及び長期投与時の安全性であると考えており、当該検討事項について情報収集することを目的とした使用成績調査の実施を計画している。また、申請者は、当該検討事項のうち、骨髄抑制（好中球減少症/貧血/血小板減少症）、ILD 及び高血糖については、医療情報データベースを用いた安全性監視活動の実施も計画している。

機構は、審査報告（1）の「7.R.6 製造販売後の検討事項について」の項における検討の結果、本薬の安全性検討事項と考える①骨髄抑制、②ILD、③肝機能障害患者での使用及び④精巣毒性のうち、①～③については、医療情報データベースを用いた安全性監視活動を含む追加の医薬品安全性監視活動による

情報収集を実施することが適切であると判断した。なお、情報収集の手法（使用成績調査、医療情報データベースを用いた安全性監視活動）については、医療情報データベースを用いた安全性監視活動の実施可能性を考慮し、最適な手法を引き続き検討する。

専門協議において、以上の機構の判断は専門委員により支持された。また、専門委員からは、以下の意見が出された。

- 本薬の投与により好中球減少症が高率に発現していることから、発熱性好中球減少症(以下、「FN」)の発現にも注意が必要である。PALOMA-2 試験及び PALOMA-3 試験における FN の発現率等を考慮すると、使用実態下における FN の発現率、発現要因等を検討することを目的とした追加の医薬品安全性監視活動を本薬の製造販売後に直ちに実施する必要性は高くないと考えるものの、製造販売後の状況に応じて実施の可否を検討する必要がある。

機構が考察した内容は、以下のとおりである。

上記の議論を踏まえ、現時点における医薬品リスク管理計画（案）について、表 41 に示す安全性検討事項及び有効性に関する検討事項を設定すること、並びに表 42 に示す追加の医薬品安全性監視活動及びリスク最小化活動を実施することが適切であると判断した。なお、FN に係る追加の医薬品安全性監視活動に関しては、通常の医薬品安全性監視活動において注視し、製造販売後の状況に応じて実施の可否を検討することが適切であると判断した。

表 41 医薬品リスク管理計画（案）における安全性検討事項及び有効性に関する検討事項

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
<ul style="list-style-type: none"> • 骨髄抑制 	<ul style="list-style-type: none"> • ILD • 肝機能障害患者での使用 • 精巣毒性 	該当なし
有効性に関する検討事項		
<ul style="list-style-type: none"> • 使用実態下における有効性 		

表 42 医薬品リスク管理計画（案）における追加の医薬品安全性監視活動及びリスク最小化活動の概要

追加の医薬品安全性監視活動	追加のリスク最小化活動
<ul style="list-style-type: none"> • 市販直後調査 • 使用成績調査（骨髄抑制、ILD、肝機能障害患者での使用） • 医療情報データベースを用いた安全性監視活動（骨髄抑制、ILD、肝機能障害患者での使用） • 製造販売後臨床試験（国内第 I / II 相試験（A5481010 試験）の継続試験） • 製造販売後臨床試験（PALOMA-2 試験の継続試験） • 製造販売後臨床試験（PALOMA-3 試験の継続試験） 	<ul style="list-style-type: none"> • 市販直後調査による情報提供

2. 機構による承認申請書に添付すべき資料に係る適合性調査結果及び機構の判断

2.1 適合性書面調査結果に対する機構の判断

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規定に基づき承認申請書に添付すべき資料に対して書面による調査を実施した。その結果、提出された承認申請資料に基づいて審査を行うことについて支障はないものと機構は判断した。なお、試験全体の評価には大きな影響を与えないものの、治験依頼者において以下の事項が A5481010 試験（CTD5.3.3.2.2）で認められたため、申請者（治験依頼者）に改善すべき事項として通知した。

<改善すべき事項>

治験依頼者

- 実施医療機関に対する安全性情報に係る定期報告の遅延
- 監査証明書の未作成（総括報告書の監査）

2.2 GCP 実地調査結果に対する機構の判断

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規定に基づき承認申請書に添付すべき資料（CTD5.3.5.1.2、5.3.5.1.3、5.3.5.2.1）に対して GCP 実地調査を実施した。その結果、全体としては治験が GCP に従って行われていたと認められたことから、提出された承認申請資料に基づいて審査を行うことについて支障はないものと機構は判断した。なお、試験全体の評価には大きな影響を与えないものの、一部の実施医療機関において以下の事項が認められたため、当該実施医療機関の長に改善すべき事項として通知した。

<改善すべき事項>

実施医療機関

- 治験実施計画書からの逸脱（登録前の抗癌治療に係る規定の不遵守、併用薬の投与に係る規定の不遵守）
- 原資料と症例報告書の不整合（有害事象の未記載）

3. 総合評価

以上の審査を踏まえ、添付文書による注意喚起及び適正使用に関する情報提供が製造販売後に適切に実施され、また、本薬の使用にあたっては、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適正使用が遵守されるのであれば、機構は、下記の承認条件を付した上で、承認申請された効能又は効果並びに用法及び用量を以下のように整備し、承認して差し支えないと判断する。本品目は新有効成分含有医薬品であることから再審査期間は8年、生物由来製品及び特定生物由来製品のいずれにも該当せず、原体及び製剤はいずれも劇薬に該当すると判断する。

[効能・効果]

手術不能又は再発乳癌

[用法・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125 mg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。

[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。

[警告]

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。

[禁忌]

1. 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者
2. 妊婦又は妊娠している可能性のある女性

[効能・効果に関連する使用上の注意]

1. 本剤の手術の補助療法としての有効性及び安全性は確立していない。
2. 臨床試験に組み入れられた患者のホルモン受容体及びHER2の発現状況等について、【臨床成績】の項の内容を熟知し、本剤の有効性及び安全性を十分に理解した上で、適応患者の選択を行うこと。

[用法・用量に関連する使用上の注意]

1. 併用する内分泌療法剤等について、【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。
2. 本剤の血中濃度が上昇するとの報告があるため、重度の肝機能障害患者では、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こと。
3. 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75 mg/日未満に減量しないこと。

(1) 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

(2) 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
Grade 1 又は 2	同一投与量を継続する。
Grade 3	休薬し、1週間以内に血液検査（血球数算定）を行う。Grade 2 以下に回復後、同一投与量で投与を再開する。 Grade 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Grade 3 の好中球減少が再発する場合は、減量を考慮すること。
Grade 3 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	Grade 2 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 4	Grade 2 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。

(3) 非血液系の副作用に対する用量調節

副作用	処置
Grade 1 又は 2	同一投与量を継続する
Grade 3 以上 治療しても症状が継続する場合	Grade 1 以下又は Grade 2 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。

以上