

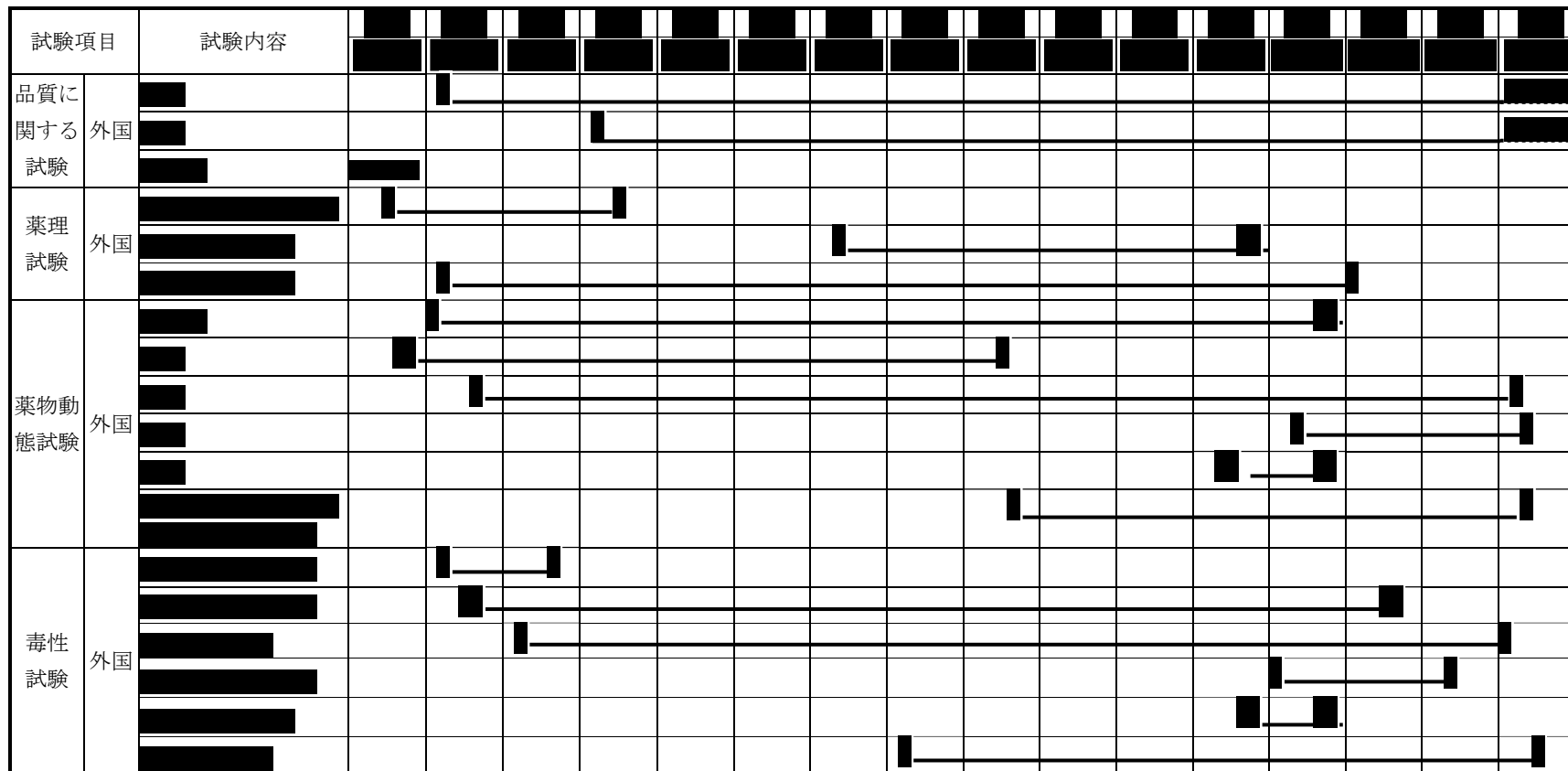
イブランスカプセル 25 mg
イブランスカプセル 125 mg
に関する資料

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は、ファイザー株式会社にあります。当該製品の適正使用の目的以外の営利目的に本資料を利用することはできません。

ファイザー株式会社

開発の経緯を除く当該内容については、[2.5.1項](#)参照。

Table 1. 開発の経緯図



試験項目		試験内容	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
臨床試験	外国	■											■	■	
		■											■	■	
		■											■	■	
		■											■	■	
	国内	■	■										■	■	
		■	■										■	■	
外国	■											■	■		

1.5 起原又は発見の経緯及び開発の経緯

試験項目		試験内容		■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	
臨床試験	外国	第I相試験	[Redacted]															
			[Redacted]															
		[Redacted]																
	第I/II相試験	[Redacted]																
		[Redacted]																
	国内	第II相試験	[Redacted]															
外国	第III相試験	[Redacted]																
		[Redacted]																

2017年4月30日現在、進行乳癌の適応症でパルボシクリブはTable 1に示す33の国と地域で承認されている。

Table 1. 承認国, 地域

国, 地域名	承認年月	国, 地域名	承認年月
米国 ^{註1)}	2015年2月	コスタリカ	2016年8月
マカオ	2015年4月	イスラエル	2016年8月
チリ	2015年6月	韓国	2016年8月
アルバニア	2015年8月	バーレーン	2016年10月
アラブ首長国連邦	2015年12月	欧州 ^{註2)}	2016年11月
アルゼンチン	2015年12月	アルバ	2016年11月
クウェート	2015年12月	モロッコ	2016年11月
ベラルーシ	2016年3月	香港	2016年12月
カナダ	2016年3月	ウルグアイ	2016年12月
レバノン	2016年5月	クラサオ	2016年12月
ペルー	2016年5月	グアテマラ	2017年1月
マレーシア	2016年6月	ウクライナ	2017年1月
メキシコ	2016年6月	スイス	2017年2月
カタール	2016年6月	ドミニカ共和国	2017年2月
シンガポール	2016年7月	ロシア	2017年3月
サウジアラビア	2016年8月	オーストラリア	2017年4月
インド	2016年8月	-	-

註1) PALOMA-1試験成績に基づく申請：2014年8月13日申請，2015年2月3日承認

PALOMA-3試験成績に基づく申請：2015年10月15日申請，2016年2月19日承認

PALOMA-2試験成績に基づく申請：2016年10月27日申請，2017年3月31日承認

註2) PALOMA-1 および PALOMA-3 試験成績に基づく申請，審査中に PALOMA-2 試験成績提出：2015年7月30日申請，2016年11月9日承認

米国および欧州における効能・効果および用法・用量を Table 2 および Table 3 に示す。

Table 2. 米国および欧州における効能・効果

米国	欧州
<p>ホルモン受容体 (HR) 陽性, ヒト上皮増殖因子受容体 2 型 (HER2) 陰性の進行または転移乳癌を適応として, イブランスを下記の薬剤と併用投与する。</p> <ul style="list-style-type: none"> • 閉経後女性では, 初回内分泌療法としてアロマターゼ阻害薬 • 内分泌療法により疾患進行がみられた女性の場合はフルベストラント 	<p>ホルモン受容体 (HR) 陽性, ヒト上皮増殖因子受容体 2 型 (HER2) 陰性の局所進行または転移乳癌を適応として, イブランスを下記の薬剤と併用投与する。</p> <ul style="list-style-type: none"> • アロマターゼ阻害薬 • 内分泌療法による治療歴を有する女性の場合はフルベストラント <p>閉経前および閉経周辺期の女性では, 黄体ホルモン放出ホルモン (LHRH) 作動薬を併用して内分泌療法を行うこと。</p>

Table 3. 米国および欧州における用法・用量

米国	欧州
<p>本剤の推奨用量は1日1回125 mg カプセル1カプセルとし、21日間連日経口投与後に7日間休薬するスケジュールで、28日間を1サイクルとする。本剤は食後に服用すること。</p> <p>本剤と併用する場合、推奨用量のアロマターゼ阻害薬を投与する。投与するアロマターゼ阻害薬の添付文書完全版を参照すること。</p> <p>本剤と併用するフルベストラントの推奨用量は500 mg とし、第1, 15, 29日およびその後は1ヵ月ごとに投与する。フルベストラントの添付文書完全版を参照すること。</p> <p>患者に対しては各投与日のおおよそ同時刻に本剤を服薬するよう推奨すること。</p> <p>患者が服薬後に嘔吐したり服薬を忘れてしまった場合でも、同日に追加して投与せず、翌日の通常の時刻に処方用量を服薬させること。</p> <p>本剤をカプセルのまま飲み込むこと（飲み込む前に噛み砕く、押しつぶすまたはカプセルを開くことはしない）。カプセルが割れている、ひびが入っているまたは何らかの損傷があるものは服用しないこと。</p> <p>本剤とフルベストラントを併用投与する閉経前／閉経周辺期の女性では、現在の標準治療に従って黄体形成ホルモン放出ホルモン（LHRH）作動薬を投与すること。</p>	<p>抗がん剤の使用経験が豊富な医師がイブランス投与を開始および監督すること。</p> <p>用量</p> <p>本剤の推奨用量は1日1回125 mg とし、21日間連日投与後に7日間休薬するスケジュール（スケジュール3/1）で、28日間を1サイクルとする。治療の臨床的ベネフィットが患者に認められる期間または許容できない毒性が生じるまで、本剤の投与を継続すること。</p> <p>本剤と併用するレトロゾールの推奨用量は1日1回2.5 mg とし、28日間を1サイクルとして連日経口投与する。レトロゾールの欧州製品特性概要を参照すること。閉経前／閉経周辺期の女性に本剤をレトロゾールと併用投与する場合は、必ずLHRH作動薬を投与すること。</p> <p>本剤と併用するフルベストラントの推奨用量は500 mg とし、第1, 15, 29日およびその後は1ヵ月ごとに筋肉内投与する。フルベストラントの欧州製品特性概要を参照すること。</p> <p>閉経前および閉経周辺期の女性では、本剤とフルベストラントの併用投与開始前および併用投与期間中に、各地域の診療方針に従ってLHRH作動薬を投与すること。</p> <p>患者に対しては各投与日のおおよそ同時刻に服薬するよう推奨すること。患者が服薬後に嘔吐したり服薬を忘れた場合でも、同日に追加して投与せず、翌日の通常の時刻に処方用量を服薬させること。</p> <p>用量調節</p> <p>各患者での安全性および忍容性に基づいて本剤の用量を調節することを推奨する。</p>

HIGHLIGHTS OF PRESCRIBING INFORMATION

These highlights do not include all the information needed to use IBRANCE safely and effectively. See full prescribing information for IBRANCE.

IBRANCE® (palbociclib) capsules, for oral use
Initial U.S. Approval: 2015

RECENT MAJOR CHANGES

Indications and Usage (1)	03/2017
Dosage and Administration (2.1, 2.2)	03/2017
Warnings and Precautions (5.1, 5.2)	03/2017
Warnings and Precautions, Pulmonary Embolism (5) Removed	03/2017

INDICATIONS AND USAGE

IBRANCE is a kinase inhibitor indicated for the treatment of hormone receptor (HR)-positive, human epidermal growth factor receptor 2 (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. (1)

DOSAGE AND ADMINISTRATION

IBRANCE capsules are taken orally with food in combination with an aromatase inhibitor or fulvestrant. (2)

- Recommended starting dose: 125 mg once daily taken with food for 21 days followed by 7 days off treatment. (2.1)
- Dosing interruption and/or dose reductions are recommended based on individual safety and tolerability. (2.2)

DOSAGE FORMS AND STRENGTHS

Capsules: 125 mg, 100 mg, and 75 mg. (3)

CONTRAINDICATIONS

None. (4)

WARNINGS AND PRECAUTIONS

- Neutropenia: Monitor complete blood count prior to start of IBRANCE therapy and at the beginning of each cycle, as well as on Day 15 of the first 2 cycles, and as clinically indicated. (2.2, 5.1)
- Embryo-Fetal Toxicity: IBRANCE can cause fetal harm. Advise patients of potential risk to a fetus and to use effective contraception. (5.2, 8.1, 8.3)

ADVERSE REACTIONS

Most common adverse reactions (incidence $\geq 10\%$) were neutropenia, infections, leukopenia, fatigue, nausea, stomatitis, anemia, alopecia, diarrhea, thrombocytopenia, rash, vomiting, decreased appetite, asthenia, and pyrexia. (6)

To report SUSPECTED ADVERSE REACTIONS, contact Pfizer Inc at 1-800-438-1985 or FDA at 1-800-FDA-1088 or www.fda.gov/medwatch.

DRUG INTERACTIONS

- CYP3A Inhibitors: Avoid concurrent use of IBRANCE with strong CYP3A inhibitors. If the strong inhibitor cannot be avoided, reduce the IBRANCE dose. (2.2, 7.1)
- CYP3A Inducers: Avoid concurrent use of IBRANCE with strong CYP3A inducers. (7.2)
- CYP3A Substrates: The dose of sensitive CYP3A4 substrates with narrow therapeutic indices may need to be reduced when given concurrently with IBRANCE. (7.3)

USE IN SPECIFIC POPULATIONS

- Lactation: Advise not to breastfeed. (8.2)

See 17 for PATIENT COUNSELING INFORMATION and FDA-approved patient labeling.

Revised: 03/31/2017

FULL PRESCRIBING INFORMATION: CONTENTS*

- 1 INDICATIONS AND USAGE
- 2 DOSAGE AND ADMINISTRATION
 - 2.1 Recommended Dose and Schedule
 - 2.2 Dose Modification
- 3 DOSAGE FORMS AND STRENGTHS
- 4 CONTRAINDICATIONS
- 5 WARNINGS AND PRECAUTIONS
 - 5.1 Neutropenia
 - 5.2 Embryo-Fetal Toxicity
- 6 ADVERSE REACTIONS
 - 6.1 Clinical Studies Experience
- 7 DRUG INTERACTIONS
 - 7.1 Agents That May Increase Palbociclib Plasma Concentrations
 - 7.2 Agents That May Decrease Palbociclib Plasma Concentrations
 - 7.3 Drugs That May Have Their Plasma Concentrations Altered by Palbociclib

- 8 USE IN SPECIFIC POPULATIONS
 - 8.1 Pregnancy
 - 8.2 Lactation
 - 8.3 Females and Males of Reproductive Potential
 - 8.4 Pediatric Use
 - 8.5 Geriatric Use
 - 8.6 Hepatic Impairment
 - 8.7 Renal Impairment
- 10 OVERDOSAGE
- 11 DESCRIPTION
- 12 CLINICAL PHARMACOLOGY
 - 12.1 Mechanism of Action
 - 12.2 Pharmacodynamics
 - 12.3 Pharmacokinetics
- 13 NONCLINICAL TOXICOLOGY
 - 13.1 Carcinogenesis, Mutagenesis, Impairment of Fertility
- 14 CLINICAL STUDIES
- 16 HOW SUPPLIED/STORAGE AND HANDLING
- 17 PATIENT COUNSELING INFORMATION

* Sections or subsections omitted from the full prescribing information are not listed.

FULL PRESCRIBING INFORMATION

1 INDICATIONS AND USAGE

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.

2 DOSAGE AND ADMINISTRATION

2.1 Recommended Dose and Schedule

The recommended dose of IBRANCE is a 125 mg capsule taken orally once daily for 21 consecutive days followed by 7 days off treatment to comprise a complete cycle of 28 days. IBRANCE should be taken with food [see *Clinical Pharmacology (12.3)*].

Administer the recommended dose of an aromatase inhibitor when given with IBRANCE. Please refer to the Full Prescribing Information for the aromatase inhibitor being used.

When given with IBRANCE, the recommended dose of fulvestrant is 500 mg administered on Days 1, 15, 29, and once monthly thereafter. Please refer to the Full Prescribing Information of fulvestrant.

Patients should be encouraged to take their dose of IBRANCE at approximately the same time each day.

If the patient vomits or misses a dose, an additional dose should not be taken. The next prescribed dose should be taken at the usual time. IBRANCE capsules should be swallowed whole (do not chew, crush, or open them prior to swallowing). Capsules should not be ingested if they are broken, cracked, or otherwise not intact.

Pre/perimenopausal women treated with the combination IBRANCE plus fulvestrant therapy should be treated with luteinizing hormone-releasing hormone (LHRH) agonists according to current clinical practice standards.

2.2 Dose Modification

The recommended dose modifications for adverse reactions are listed in Tables 1, 2, and 3.

Table 1. Recommended Dose Modification for Adverse Reactions

Dose Level	Dose
Recommended starting dose	125 mg/day
First dose reduction	100 mg/day
Second dose reduction	75 mg/day*

*If further dose reduction below 75 mg/day is required, discontinue.

Table 2. Dose Modification and Management – Hematologic Toxicities^a

Monitor complete blood counts prior to the start of IBRANCE therapy and at the beginning of each cycle, as well as on Day 15 of the first 2 cycles, and as clinically indicated.	
For patients who experience a maximum of Grade 1 or 2 neutropenia in the first 6 cycles, monitor complete blood counts for subsequent cycles every 3 months, prior to the beginning of a cycle and as clinically indicated.	
CTCAE Grade	Dose Modifications
Grade 1 or 2	No dose adjustment is required.
Grade 3	<p><u>Day 1 of cycle:</u> Withhold IBRANCE, repeat complete blood count monitoring within 1 week. When recovered to Grade ≤ 2, start the next cycle at the <i>same dose</i>.</p> <p><u>Day 15 of first 2 cycles:</u> If Grade 3 on Day 15, continue IBRANCE at current dose to complete cycle and repeat complete blood count on Day 22. If Grade 4 on Day 22, see Grade 4 dose modification guidelines below.</p> <p>Consider dose reduction in cases of prolonged (>1 week) recovery from Grade 3 neutropenia or recurrent Grade 3 neutropenia on Day 1 of subsequent cycles.</p>
Grade 3 neutropenia ^b with fever ≥ 38.5 °C and/or infection	<p><u>At any time:</u> Withhold IBRANCE until recovery to Grade ≤ 2. Resume at the <i>next lower dose</i>.</p>
Grade 4	<p><u>At any time:</u> Withhold IBRANCE until recovery to Grade ≤ 2. Resume at the <i>next lower dose</i>.</p>

Grading according to CTCAE 4.0.

CTCAE=Common Terminology Criteria for Adverse Events; LLN=lower limit of normal.

^a Table applies to all hematologic adverse reactions except lymphopenia (unless associated with clinical events, e.g., opportunistic infections).

^b Absolute neutrophil count (ANC): Grade 1: ANC < LLN - 1500/mm³; Grade 2: ANC 1000 - <1500/mm³; Grade 3: ANC 500 - <1000/mm³; Grade 4: ANC <500/mm³.

Table 3. Dose Modification and Management – Non-Hematologic Toxicities

CTCAE Grade	Dose Modifications
Grade 1 or 2	No dose adjustment is required.
Grade ≥ 3 non-hematologic toxicity (if persisting despite optimal medical treatment)	<p>Withhold until symptoms resolve to:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Grade ≤ 1; • Grade ≤ 2 (if not considered a safety risk for the patient) <p>Resume at the <i>next lower dose</i>.</p>

Grading according to CTCAE 4.0.

CTCAE=Common Terminology Criteria for Adverse Events.

Refer to the Full Prescribing Information for coadministered endocrine therapy dose adjustment guidelines in the event of toxicity and other relevant safety information or contraindications.

Dose Modifications for Use With Strong CYP3A Inhibitors

Avoid concomitant use of strong CYP3A inhibitors and consider an alternative concomitant medication with no or minimal CYP3A inhibition. If patients must be coadministered a strong CYP3A inhibitor, reduce the IBRANCE dose to 75 mg once daily. If the strong inhibitor is discontinued, increase the IBRANCE dose (after 3 to 5 half-lives of the inhibitor) to the dose used prior to the initiation of the strong CYP3A inhibitor [see *Drug Interactions (7.1) and Clinical Pharmacology (12.3)*].

3 DOSAGE FORMS AND STRENGTHS

125 mg capsules: opaque, hard gelatin capsules, size 0, with caramel cap and body, printed with white ink “Pfizer” on the cap, “PBC 125” on the body.

100 mg capsules: opaque, hard gelatin capsules, size 1, with caramel cap and light orange body, printed with white ink “Pfizer” on the cap, “PBC 100” on the body.

75 mg capsules: opaque, hard gelatin capsules, size 2, with light orange cap and body, printed with white ink “Pfizer” on the cap, “PBC 75” on the body.

4 CONTRAINDICATIONS

None.

5 WARNINGS AND PRECAUTIONS

5.1 Neutropenia

Neutropenia was the most frequently reported adverse reaction in Study 1 (PALOMA-2) with an incidence of 80% and Study 2 (PALOMA-3) with an incidence of 83%. A Grade ≥ 3 decrease in neutrophil counts was reported in 66% of patients receiving IBRANCE plus letrozole in Study 1 and 66% of patients receiving IBRANCE plus fulvestrant in Study 2. In Study 1 and 2, the median time to first episode of any grade neutropenia was 15 days and the median duration of Grade ≥ 3 neutropenia was 7 days [see *Adverse Reactions (6.1)*].

Monitor complete blood counts prior to starting IBRANCE therapy and at the beginning of each cycle, as well as on Day 15 of the first 2 cycles, and as clinically indicated. Dose interruption, dose reduction, or delay in starting treatment cycles is recommended for patients who develop Grade 3 or 4 neutropenia [see *Dosage and Administration (2.2)*].

Febrile neutropenia has been reported in 1.8% of patients exposed to IBRANCE across Studies 1 and 2. One death due to neutropenic sepsis was observed in Study 2. Physicians should inform patients to promptly report any episodes of fever [see *Patient Counseling Information (17)*].

5.2 Embryo-Fetal Toxicity

Based on findings from animal studies and its mechanism of action, IBRANCE can cause fetal harm when administered to a pregnant woman. In animal reproduction studies, administration of palbociclib to pregnant rats and rabbits during organogenesis resulted in embryo-fetal toxicity at maternal exposures that were ≥ 4 times the human clinical exposure based on area under the curve (AUC). Advise pregnant women of the potential risk to a fetus. Advise females of reproductive potential to use effective

contraception during treatment with IBRANCE and for at least 3 weeks after the last dose [see Use in Specific Populations (8.1 and 8.3) and Clinical Pharmacology (12.1)].

6 ADVERSE REACTIONS

The following topic is described below and elsewhere in the labeling:

- Neutropenia [see Warnings and Precautions (5.1)]

6.1 Clinical Studies Experience

Because clinical trials are conducted under varying conditions, the adverse reaction rates observed cannot be directly compared to rates in other trials and may not reflect the rates observed in clinical practice.

Study 1: IBRANCE plus Letrozole

Patients with estrogen receptor (ER)-positive, HER2-negative advanced or metastatic breast cancer for initial endocrine based therapy

The safety of IBRANCE (125 mg/day) plus letrozole (2.5 mg/day) versus placebo plus letrozole was evaluated in Study 1 (PALOMA-2). The data described below reflect exposure to IBRANCE in 444 out of 666 patients with ER-positive, HER2-negative advanced breast cancer who received at least 1 dose of IBRANCE plus letrozole in Study 1. The median duration of treatment for IBRANCE plus letrozole was 19.8 months while the median duration of treatment for placebo plus letrozole arm was 13.8 months.

Dose reductions due to an adverse reaction of any grade occurred in 36% of patients receiving IBRANCE plus letrozole. No dose reduction was allowed for letrozole in Study 1.

Permanent discontinuation associated with an adverse reaction occurred in 43 of 444 (9.7%) patients receiving IBRANCE plus letrozole and in 13 of 222 (5.9%) patients receiving placebo plus letrozole. Adverse reactions leading to permanent discontinuation for patients receiving IBRANCE plus letrozole included neutropenia (1.1%) and alanine aminotransferase increase (0.7%).

The most common adverse reactions ($\geq 10\%$) of any grade reported in patients in the IBRANCE plus letrozole arm by descending frequency were neutropenia, infections, leukopenia, fatigue, nausea, alopecia, stomatitis, diarrhea, anemia, rash, asthenia, thrombocytopenia, vomiting, decreased appetite, dry skin, pyrexia, and dysgeusia.

The most frequently reported Grade ≥ 3 adverse reactions ($\geq 5\%$) in patients receiving IBRANCE plus letrozole by descending frequency were neutropenia, leukopenia, infections, and anemia.

Adverse reactions ($\geq 10\%$) reported in patients who received IBRANCE plus letrozole or placebo plus letrozole in Study 1 are listed in Table 4.

Table 4. Adverse Reactions (≥10%) in Study 1

Adverse Reaction	IBRANCE plus Letrozole (N=444)			Placebo plus Letrozole (N=222)		
	All Grades %	Grade 3 %	Grade 4 %	All Grades %	Grade 3 %	Grade 4 %
Infections and infestations						
Infections ^a	60 ^b	6	1	42	3	0
Blood and lymphatic system disorders						
Neutropenia	80	56	10	6	1	1
Leukopenia	39	24	1	2	0	0
Anemia	24	5	<1	9	2	0
Thrombocytopenia	16	1	<1	1	0	0
Metabolism and nutrition disorders						
Decreased appetite	15	1	0	9	0	0
Nervous system disorders						
Dysgeusia	10	0	0	5	0	0
Gastrointestinal disorders						
Stomatitis ^c	30	1	0	14	0	0
Nausea	35	<1	0	26	2	0
Diarrhea	26	1	0	19	1	0
Vomiting	16	1	0	17	1	0
Skin and subcutaneous tissue disorders						
Alopecia	33 ^d	N/A	N/A	16 ^e	N/A	N/A
Rash ^f	18	1	0	12	1	0
Dry skin	12	0	0	6	0	0
General disorders and administration site conditions						
Fatigue	37	2	0	28	1	0
Asthenia	17	2	0	12	0	0
Pyrexia	12	0	0	9	0	0

Grading according to CTCAE 4.0.

CTCAE=Common Terminology Criteria for Adverse Events; N=number of patients; N/A=not applicable;

^a Infections includes all reported preferred terms (PTs) that are part of the System Organ Class Infections and infestations.

^b Most common infections (≥1%) include: nasopharyngitis, upper respiratory tract infection, urinary tract infection, oral herpes, sinusitis, rhinitis, bronchitis, influenza, pneumonia, gastroenteritis, conjunctivitis, herpes zoster, pharyngitis, cellulitis, cystitis, lower respiratory tract infection, tooth infection, gingivitis, skin infection, gastroenteritis viral, respiratory tract infection, respiratory tract infection viral, and folliculitis.

^c Stomatitis includes: aphthous stomatitis, cheilitis, glossitis, glossodynia, mouth ulceration, mucosal inflammation, oral pain, oral discomfort, oropharyngeal pain, and stomatitis.

^d Grade 1 events – 30%; Grade 2 events – 3%.

^e Grade 1 events – 15%; Grade 2 events – 1%.

^f Rash includes the following PTs: rash, rash maculo-papular, rash pruritic, rash erythematous, rash papular, dermatitis, dermatitis acneiform, and toxic skin eruption.

Additional adverse reactions occurring at an overall incidence of <10.0% of patients receiving IBRANCE plus letrozole in Study 1 included alanine aminotransferase increased (9.9%), aspartate aminotransferase increased (9.7%), epistaxis (9.2%), lacrimation increased (5.6%), dry eye (4.1%), vision blurred (3.6%), and febrile neutropenia (2.5%).

Table 5. Laboratory Abnormalities in Study 1

Laboratory Abnormality	IBRANCE plus Letrozole (N=444)			Placebo plus Letrozole (N=222)		
	All Grades %	Grade 3 %	Grade 4 %	All Grades %	Grade 3 %	Grade 4 %
WBC decreased	97	35	1	25	1	0
Neutrophils decreased	95	56	12	20	1	1
Anemia	78	6	0	42	2	0
Platelets decreased	63	1	1	14	0	0
Aspartate aminotransferase increased	52	3	0	34	1	0
Alanine aminotransferase increased	43	2	<1	30	0	0

N=number of patients; WBC=white blood cells.

Study 2: IBRANCE plus Fulvestrant

Patients with HR-positive, HER2-negative advanced or metastatic breast cancer who have had disease progression on or after prior adjuvant or metastatic endocrine therapy

The safety of IBRANCE (125 mg/day) plus fulvestrant (500 mg) versus placebo plus fulvestrant was evaluated in Study 2 (PALOMA-3). The data described below reflect exposure to IBRANCE in 345 out of 517 patients with HR-positive, HER2-negative advanced or metastatic breast cancer who received at least 1 dose of IBRANCE plus fulvestrant in Study 2. The median duration of treatment for IBRANCE plus fulvestrant was 10.8 months while the median duration of treatment for placebo plus fulvestrant arm was 4.8 months.

Dose reductions due to an adverse reaction of any grade occurred in 36% of patients receiving IBRANCE plus fulvestrant. No dose reduction was allowed for fulvestrant in Study 2.

Permanent discontinuation associated with an adverse reaction occurred in 19 of 345 (6%) patients receiving IBRANCE plus fulvestrant, and in 6 of 172 (3%) patients receiving placebo plus fulvestrant. Adverse reactions leading to discontinuation for those patients receiving IBRANCE plus fulvestrant included fatigue (0.6%), infections (0.6%), and thrombocytopenia (0.6%).

The most common adverse reactions ($\geq 10\%$) of any grade reported in patients in the IBRANCE plus fulvestrant arm by descending frequency were neutropenia, leukopenia, infections, fatigue, nausea, anemia, stomatitis, diarrhea, thrombocytopenia, vomiting, alopecia, rash, decreased appetite, and pyrexia.

The most frequently reported Grade ≥ 3 adverse reactions ($\geq 5\%$) in patients receiving IBRANCE plus fulvestrant in descending frequency were neutropenia and leukopenia.

Adverse reactions ($\geq 10\%$) reported in patients who received IBRANCE plus fulvestrant or placebo plus fulvestrant in Study 2 are listed in Table 6.

Table 6. Adverse Reactions (≥10%) in Study 2

Adverse Reaction	IBRANCE plus Fulvestrant (N=345)			Placebo plus Fulvestrant (N=172)		
	All Grades	Grade 3	Grade 4	All Grades	Grade 3	Grade 4
	%	%	%	%	%	%
Infections and infestations						
Infections ^a	47 ^b	3	1	31	3	0
Blood and lymphatic system disorders						
Neutropenia	83	55	11	4	1	0
Leukopenia	53	30	1	5	1	1
Anemia	30	4	0	13	2	0
Thrombocytopenia	23	2	1	0	0	0
Metabolism and nutrition disorders						
Decreased appetite	16	1	0	8	1	0
Gastrointestinal disorders						
Nausea	34	0	0	28	1	0
Stomatitis ^c	28	1	0	13	0	0
Diarrhea	24	0	0	19	1	0
Vomiting	19	1	0	15	1	0
Skin and subcutaneous tissue disorders						
Alopecia	18 ^d	N/A	N/A	6 ^e	N/A	N/A
Rash ^f	17	1	0	6	0	0
General disorders and administration site conditions						
Fatigue	41	2	0	29	1	0
Pyrexia	13	<1	0	5	0	0

Grading according to CTCAE 4.0.

CTCAE=Common Terminology Criteria for Adverse Events; N=number of patients; N/A=not applicable.

- ^a Infections includes all reported preferred terms (PTs) that are part of the System Organ Class Infections and infestations.
- ^b Most common infections (≥1%) include: nasopharyngitis, upper respiratory tract infection, urinary tract infection, bronchitis, rhinitis, influenza, conjunctivitis, sinusitis, pneumonia, cystitis, oral herpes, respiratory tract infection, gastroenteritis, tooth infection, pharyngitis, eye infection, herpes simplex, and paronychia.
- ^c Stomatitis includes: aphthous stomatitis, cheilitis, glossitis, glossodynia, mouth ulceration, mucosal inflammation, oral pain, oropharyngeal discomfort, oropharyngeal pain, stomatitis.
- ^d Grade 1 events – 17%; Grade 2 events – 1%.
- ^e Grade 1 events – 6%.
- ^f Rash includes: rash, rash maculo-papular, rash pruritic, rash erythematous, rash papular, dermatitis, dermatitis acneiform, toxic skin eruption.

Additional adverse reactions occurring at an overall incidence of <10.0% of patients receiving IBRANCE plus fulvestrant in Study 2 included asthenia (7.5%), aspartate aminotransferase increased (7.5%), dysgeusia (6.7%), epistaxis (6.7%), lacrimation increased (6.4%), dry skin (6.1%), alanine aminotransferase increased (5.8%), vision blurred (5.8%), dry eye (3.8%), and febrile neutropenia (0.9%).

Table 7. Laboratory Abnormalities in Study 2

Laboratory Abnormality	IBRANCE plus Fulvestrant (N=345)			Placebo plus Fulvestrant (N=172)		
	All Grades %	Grade 3 %	Grade 4 %	All Grades %	Grade 3 %	Grade 4 %
WBC decreased	99	45	1	26	0	1
Neutrophils decreased	96	56	11	14	0	1
Anemia	78	3	0	40	2	0
Platelets decreased	62	2	1	10	0	0
Aspartate aminotransferase increased	43	4	0	48	4	0
Alanine aminotransferase increased	36	2	0	34	0	0

N=number of patients; WBC=white blood cells.

7 DRUG INTERACTIONS

Palbociclib is primarily metabolized by CYP3A and sulfotransferase (SULT) enzyme SULT2A1. In vivo, palbociclib is a time-dependent inhibitor of CYP3A.

7.1 Agents That May Increase Palbociclib Plasma Concentrations

Effect of CYP3A Inhibitors

Coadministration of a strong CYP3A inhibitor (itraconazole) increased the plasma exposure of palbociclib in healthy subjects by 87%. Avoid concomitant use of strong CYP3A inhibitors (e.g., clarithromycin, indinavir, itraconazole, ketoconazole, lopinavir/ritonavir, nefazodone, nelfinavir, posaconazole, ritonavir, saquinavir, telaprevir, telithromycin, and voriconazole). Avoid grapefruit or grapefruit juice during IBRANCE treatment. If coadministration of IBRANCE with a strong CYP3A inhibitor cannot be avoided, reduce the dose of IBRANCE [see *Dosage and Administration (2.2)* and *Clinical Pharmacology (12.3)*].

7.2 Agents That May Decrease Palbociclib Plasma Concentrations

Effect of CYP3A Inducers

Coadministration of a strong CYP3A inducer (rifampin) decreased the plasma exposure of palbociclib in healthy subjects by 85%. Avoid concomitant use of strong CYP3A inducers (e.g., phenytoin, rifampin, carbamazepine, enzalutamide, and St John's Wort) [see *Clinical Pharmacology (12.3)*].

7.3 Drugs That May Have Their Plasma Concentrations Altered by Palbociclib

Coadministration of midazolam with multiple doses of IBRANCE increased the midazolam plasma exposure by 61%, in healthy subjects, compared to administration of midazolam alone. The dose of the sensitive CYP3A substrate with a narrow therapeutic index (e.g., alfentanil, cyclosporine, dihydroergotamine, ergotamine, everolimus, fentanyl, pimeozide, quinidine, sirolimus, and tacrolimus) may need to be reduced, as IBRANCE may increase its exposure [see *Clinical Pharmacology (12.3)*].

8 USE IN SPECIFIC POPULATIONS

8.1 Pregnancy

Risk Summary

Based on findings from animal studies and its mechanism of action, IBRANCE can cause fetal harm when administered to a pregnant woman [see *Clinical Pharmacology (12.1)*]. There are no available data in pregnant women to inform the drug-associated risk. In animal reproduction studies, administration of palbociclib to pregnant rats and rabbits during organogenesis resulted in embryofetal toxicity at maternal exposures that were ≥ 4 times the human clinical exposure based on AUC [see *Data*]. Advise pregnant women of the potential risk to a fetus.

The estimated background risk of major birth defects and miscarriage for the indicated population is unknown. In the U.S. general population, the estimated background risk of major birth defects and miscarriage in clinically recognized pregnancies is 2%-4% and 15%-20%, respectively.

Data

Animal Data

In a fertility and early embryonic development study in female rats, palbociclib was administered orally for 15 days before mating through to Day 7 of pregnancy, which did not cause embryo toxicity at doses up to 300 mg/kg/day with maternal systemic exposures approximately 4 times the human exposure (AUC) at the recommended dose.

In embryo-fetal development studies in rats and rabbits, pregnant animals received oral doses of palbociclib up to 300 mg/kg/day and 20 mg/kg/day, respectively, during the period of organogenesis. The maternally toxic dose of 300 mg/kg/day was fetotoxic in rats, resulting in reduced fetal body weights. At doses ≥ 100 mg/kg/day in rats, there was an increased incidence of a skeletal variation (increased incidence of a rib present at the seventh cervical vertebra). At the maternally toxic dose of 20 mg/kg/day in rabbits, there was an increased incidence of skeletal variations, including small phalanges in the forelimb. At 300 mg/kg/day in rats and 20 mg/kg/day in rabbits, the maternal systemic exposures were approximately 4 and 9 times the human exposure (AUC) at the recommended dose, respectively.

CDK4/6 double knockout mice have been reported to die in late stages of fetal development (gestation Day 14.5 until birth) due to severe anemia. However, knockout mouse data may not be predictive of effects in humans due to differences in degree of target inhibition.

8.2 Lactation

Risk Summary

There is no information regarding the presence of palbociclib in human milk, its effects on milk production, or the breastfed infant. Because of the potential for serious adverse reactions in breastfed infants from IBRANCE, advise a lactating woman not to breastfeed during treatment with IBRANCE and for 3 weeks after the last dose.

8.3 Females and Males of Reproductive Potential

Pregnancy Testing

Based on animal studies, IBRANCE can cause fetal harm when administered to a pregnant woman [*see Use in Specific Populations (8.1)*]. Females of reproductive potential should have a pregnancy test prior to starting treatment with IBRANCE.

Contraception

Females

IBRANCE can cause fetal harm when administered to a pregnant woman [*see Use in Specific Populations (8.1)*]. Advise females of reproductive potential to use effective contraception during treatment with IBRANCE and for at least 3 weeks after the last dose.

Males

Because of the potential for genotoxicity, advise male patients with female partners of reproductive potential to use effective contraception during treatment with IBRANCE and for 3 months after the last dose [*see Nonclinical Toxicology (13.1)*].

Infertility

Males

Based on animal studies, IBRANCE may impair fertility in males of reproductive potential [*see Nonclinical Toxicology (13.1)*].

8.4 Pediatric Use

The safety and efficacy of IBRANCE in pediatric patients have not been studied. Altered glucose metabolism (glycosuria, hyperglycemia, decreased insulin) associated with changes in the pancreas (islet cell vacuolation), eye (cataracts, lens degeneration), kidney (tubule vacuolation, chronic progressive nephropathy) and adipose tissue (atrophy) were identified in a 27 week repeat-dose toxicology study in rats that were immature at the beginning of the studies and were most prevalent in males at oral palbociclib doses ≥ 30 mg/kg/day (approximately 11 times the adult human exposure [AUC] at the recommended dose). Some of these findings (glycosuria/hyperglycemia, pancreatic islet cell vacuolation, and kidney tubule vacuolation) were present with lower incidence and severity in a 15 week repeat-dose toxicology study in immature rats. Altered glucose metabolism or associated changes in the pancreas, eye, kidney and adipose tissue were not identified in a 27-week repeat-dose toxicology study in rats that were mature at the beginning of the study and in dogs in repeat-dose toxicology studies up to 39 weeks duration.

Toxicities in teeth independent of altered glucose metabolism were observed in rats. Administration of 100 mg/kg palbociclib for 27 weeks (approximately 15 times the adult human exposure [AUC] at the recommended dose) resulted in abnormalities in growing incisor teeth (discolored, ameloblast degeneration/necrosis, mononuclear cell infiltrate). Other toxicities of potential concern to pediatric patients have not been evaluated in juvenile animals.

8.5 Geriatric Use

Of 444 patients who received IBRANCE in Study 1, 181 patients (41%) were ≥ 65 years of age and 48 patients (11%) were ≥ 75 years of age. Of 347 patients who received IBRANCE in Study 2, 86 patients (25%) were ≥ 65 years of age and 27 patients (8%) were ≥ 75 years of age. No overall differences in safety or effectiveness of IBRANCE were observed between these patients and younger patients.

8.6 Hepatic Impairment

Based on a population pharmacokinetic analysis that included 183 patients, where 40 patients had mild hepatic impairment (total bilirubin \leq ULN and AST $>$ ULN, or total bilirubin >1.0 to $1.5 \times$ ULN and any AST), mild hepatic impairment had no effect on the exposure of palbociclib. The pharmacokinetics of palbociclib have not been studied in patients with moderate or severe hepatic impairment (total bilirubin $>1.5 \times$ ULN and any AST) [see *Clinical Pharmacology* (12.3)].

Review the Full Prescribing Information for the aromatase inhibitor or fulvestrant for dose modifications related to hepatic impairment.

8.7 Renal Impairment

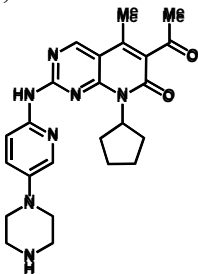
Based on a population pharmacokinetic analysis that included 183 patients, where 73 patients had mild renal impairment ($60 \text{ mL/min} \leq \text{CrCl} < 90 \text{ mL/min}$) and 29 patients had moderate renal impairment ($30 \text{ mL/min} \leq \text{CrCl} < 60 \text{ mL/min}$), mild and moderate renal impairment had no effect on the exposure of palbociclib. The pharmacokinetics of palbociclib have not been studied in patients with severe renal impairment [see *Clinical Pharmacology* (12.3)].

10 OVERDOSAGE

There is no known antidote for IBRANCE. The treatment of overdose of IBRANCE should consist of general supportive measures.

11 DESCRIPTION

IBRANCE capsules for oral administration contain 125 mg, 100 mg, or 75 mg of palbociclib, a kinase inhibitor. The molecular formula for palbociclib is $\text{C}_{24}\text{H}_{29}\text{N}_7\text{O}_2$. The molecular weight is 447.54 daltons. The chemical name is 6-acetyl-8-cyclopentyl-5-methyl-2-([5-(piperazin-1-yl)pyridin-2-yl]amino)pyrido[2,3-*d*]pyrimidin-7(8*H*)-one, and its structural formula is:



Palbociclib is a yellow to orange powder with pKa of 7.4 (the secondary piperazine nitrogen) and 3.9 (the pyridine nitrogen). At or below pH 4, palbociclib behaves as a high-solubility compound. Above pH 4, the solubility of the drug substance reduces significantly.

Inactive ingredients: Microcrystalline cellulose, lactose monohydrate, sodium starch glycolate, colloidal silicon dioxide, magnesium stearate, and hard gelatin capsule shells. The light orange, light orange/caramel, and caramel opaque capsule shells contain gelatin, red iron oxide, yellow iron oxide, and titanium dioxide; the printing ink contains shellac, titanium dioxide, ammonium hydroxide, propylene glycol, and simethicone.

12 CLINICAL PHARMACOLOGY

12.1 Mechanism of Action

Palbociclib is an inhibitor of cyclin-dependent kinases (CDK) 4 and 6. Cyclin D1 and CDK4/6 are downstream of signaling pathways which lead to cellular proliferation. In vitro, palbociclib reduced cellular proliferation of estrogen receptor (ER)-positive breast cancer cell lines by blocking progression of the cell from G1 into S phase of the cell cycle. Treatment of breast cancer cell lines with the combination of palbociclib and antiestrogens leads to decreased retinoblastoma (Rb) protein phosphorylation resulting in reduced E2F expression and signaling, and increased growth arrest compared to treatment with each drug alone. In vitro treatment of ER-positive breast cancer cell lines with the combination of palbociclib and antiestrogens led to increased cell senescence compared to each drug alone, which was sustained for up to 6 days following palbociclib removal and was greater if antiestrogen treatment was continued. In vivo studies using a patient-derived ER-positive breast cancer xenograft model demonstrated that the combination of palbociclib and letrozole increased the inhibition of Rb phosphorylation, downstream signaling, and tumor growth compared to each drug alone.

Human bone marrow mononuclear cells treated with palbociclib in the presence or absence of an anti-estrogen in vitro did not become senescent and resumed proliferation following palbociclib withdrawal.

12.2 Pharmacodynamics

Cardiac Electrophysiology

The effect of palbociclib on the QT interval corrected for heart rate (QTc) was evaluated using time-matched electrocardiograms (ECGs) evaluating the change from baseline and corresponding pharmacokinetic data in 77 patients with breast cancer. Palbociclib had no large effect on QTc (i.e. > 20 ms) at 125 mg once daily (Schedule 3/1).

12.3 Pharmacokinetics

The pharmacokinetics (PK) of palbociclib were characterized in patients with solid tumors including advanced breast cancer and in healthy subjects.

Absorption

The mean maximum observed concentration (C_{max}) of palbociclib is generally observed between 6 to 12 hours (time to reach maximum concentration, T_{max}) following oral administration. The mean absolute bioavailability of IBRANCE after an oral 125 mg dose is 46%. In the dosing range of 25 mg to 225 mg, the AUC and C_{max} increased proportionally with dose in general. Steady state was achieved within 8 days following repeated once daily dosing. With repeated once daily administration, palbociclib accumulated with a median accumulation ratio of 2.4 (range 1.5 to 4.2).

Food effect: Palbociclib absorption and exposure were very low in approximately 13% of the population under the fasted condition. Food intake increased the palbociclib exposure in this small subset of the

population, but did not alter palbociclib exposure in the rest of the population to a clinically relevant extent. Therefore, food intake reduced the intersubject variability of palbociclib exposure, which supports administration of IBRANCE with food. Compared to IBRANCE given under overnight fasted conditions, the population average area under the concentration-time curve from zero to infinity (AUC_{INF}) and C_{max} of palbociclib increased by 21% and 38%, respectively, when given with high-fat, high-calorie food (approximately 800 to 1000 calories with 150, 250, and 500 to 600 calories from protein, carbohydrate, and fat, respectively), by 12% and 27%, respectively, when given with low-fat, low-calorie food (approximately 400 to 500 calories with 120, 250, and 28 to 35 calories from protein, carbohydrate, and fat, respectively), and by 13% and 24%, respectively, when moderate-fat, standard calorie food (approximately 500 to 700 calories with 75 to 105, 250 to 350 and 175 to 245 calories from protein, carbohydrate, and fat, respectively) was given 1 hour before and 2 hours after IBRANCE dosing.

Distribution

Binding of palbociclib to human plasma proteins *in vitro* was approximately 85%, with no concentration dependence over the concentration range of 500 ng/mL to 5000 ng/mL. The geometric mean apparent volume of distribution (V_z/F) was 2583 L with a coefficient of variation (CV) of 26%.

Metabolism

In vitro and *in vivo* studies indicated that palbociclib undergoes hepatic metabolism in humans. Following oral administration of a single 125 mg dose of [^{14}C]palbociclib to humans, the primary metabolic pathways for palbociclib involved oxidation and sulfonation, with acylation and glucuronidation contributing as minor pathways. Palbociclib was the major circulating drug-derived entity in plasma (23%). The major circulating metabolite was a glucuronide conjugate of palbociclib, although it only represented 1.5% of the administered dose in the excreta. Palbociclib was extensively metabolized with unchanged drug accounting for 2.3% and 6.9% of radioactivity in feces and urine, respectively. In feces, the sulfamic acid conjugate of palbociclib was the major drug-related component, accounting for 26% of the administered dose. *In vitro* studies with human hepatocytes, liver cytosolic and S9 fractions, and recombinant SULT enzymes indicated that CYP3A and SULT2A1 are mainly involved in the metabolism of palbociclib.

Elimination

The geometric mean apparent oral clearance (CL/F) of palbociclib was 63.1 L/hr (29% CV), and the mean (\pm standard deviation) plasma elimination half-life was 29 (± 5) hours in patients with advanced breast cancer. In 6 healthy male subjects given a single oral dose of [^{14}C]palbociclib, a median of 91.6% of the total administered radioactive dose was recovered in 15 days; feces (74.1% of dose) was the major route of excretion, with 17.5% of the dose recovered in urine. The majority of the material was excreted as metabolites.

Age, Gender, and Body Weight

Based on a population pharmacokinetic analysis in 183 patients with cancer (50 male and 133 female patients, age range from 22 to 89 years, and body weight range from 37.9 to 123 kg), gender had no effect on the exposure of palbociclib, and age and body weight had no clinically important effect on the exposure of palbociclib.

Pediatric Population

Pharmacokinetics of IBRANCE have not been evaluated in patients <18 years of age.

Drug Interactions

In vitro data indicate that CYP3A and SULT enzyme SULT2A1 are mainly involved in the metabolism of palbociclib. Palbociclib is a weak time-dependent inhibitor of CYP3A following daily 125 mg dosing to steady state in humans. In vitro, palbociclib is not an inhibitor of CYP1A2, 2A6, 2B6, 2C8, 2C9, 2C19, and 2D6, and is not an inducer of CYP1A2, 2B6, 2C8, and 3A4 at clinically relevant concentrations.

CYP3A Inhibitors: Data from a drug interaction trial in healthy subjects (N=12) indicate that coadministration of multiple 200 mg daily doses of itraconazole with a single 125 mg IBRANCE dose increased palbociclib AUC_{INF} and the C_{max} by approximately 87% and 34%, respectively, relative to a single 125 mg IBRANCE dose given alone [see *Drug Interactions (7.1)*].

CYP3A Inducers: Data from a drug interaction trial in healthy subjects (N=15) indicate that coadministration of multiple 600 mg daily doses of rifampin, a strong CYP3A inducer, with a single 125 mg IBRANCE dose decreased palbociclib AUC_{INF} and C_{max} by 85% and 70%, respectively, relative to a single 125 mg IBRANCE dose given alone. Data from a drug interaction trial in healthy subjects (N=14) indicate that coadministration of multiple 400 mg daily doses of modafinil, a moderate CYP3A inducer, with a single 125 mg IBRANCE dose decreased palbociclib AUC_{INF} and C_{max} by 32% and 11%, respectively, relative to a single 125 mg IBRANCE dose given alone [see *Drug Interactions (7.2)*].

CYP3A Substrates: Palbociclib is a weak time-dependent inhibitor of CYP3A following daily 125 mg dosing to steady state in humans. In a drug interaction trial in healthy subjects (N=26), coadministration of midazolam with multiple doses of IBRANCE increased the midazolam AUC_{INF} and the C_{max} values by 61% and 37%, respectively, as compared to administration of midazolam alone [see *Drug Interactions (7.3)*].

Gastric pH Elevating Medications: In a drug interaction trial in healthy subjects, coadministration of a single 125 mg dose of IBRANCE with multiple doses of the proton pump inhibitor (PPI) rabeprazole under fed conditions decreased palbociclib C_{max} by 41%, but had limited impact on AUC_{INF} (13% decrease), when compared to a single dose of IBRANCE administered alone. Given the reduced effect on gastric pH of H₂-receptor antagonists and local antacids compared to PPIs, the effect of these classes of acid-reducing agents on palbociclib exposure under fed conditions is expected to be minimal. Under fed conditions there is no clinically relevant effect of PPIs, H₂-receptor antagonists, or local antacids on palbociclib exposure. In another healthy subject study, coadministration of a single dose of IBRANCE with multiple doses of the PPI rabeprazole under fasted conditions decreased palbociclib AUC_{INF} and C_{max} by 62% and 80%, respectively, when compared to a single dose of IBRANCE administered alone.

Letrozole: Data from a clinical trial in patients with breast cancer showed that there was no drug interaction between palbociclib and letrozole when the 2 drugs were coadministered.

Fulvestrant: Data from a clinical trial in patients with breast cancer showed that there was no clinically relevant drug interaction between palbociclib and fulvestrant when the 2 drugs were coadministered.

Goserelin: Data from a clinical trial in patients with breast cancer showed that there was no clinically relevant drug interaction between palbociclib and goserelin when the 2 drugs were coadministered.

Anastrozole or exemestane: No clinical data are available to evaluate drug interactions between anastrozole or exemestane and palbociclib. A clinically significant drug interaction between anastrozole or exemestane and palbociclib is not expected based on analyses of the effects of anastrozole, exemestane and palbociclib on or by metabolic pathways or transporter systems.

Effect of Palbociclib on Transporters: In vitro evaluations indicated that palbociclib has a low potential to inhibit the activities of drug transporters P-glycoprotein (P-gp), breast cancer resistance protein (BCRP), organic anion transporter (OAT)1, OAT3, organic cation transporter (OCT)2, and organic anion transporting polypeptide (OATP)1B1, OATP1B3 at clinically relevant concentrations.

Effect of Transporters on Palbociclib: Based on in vitro data, P-gp and BCRP mediated transport are unlikely to affect the extent of oral absorption of palbociclib at therapeutic doses.

13 NONCLINICAL TOXICOLOGY

13.1 Carcinogenesis, Mutagenesis, Impairment of Fertility

Carcinogenicity studies have not been conducted with palbociclib.

Palbociclib was aneugenic in Chinese Hamster Ovary cells in vitro and in the bone marrow of male rats at doses ≥ 100 mg/kg/day for 3 weeks. Palbociclib was not mutagenic in an in vitro bacterial reverse mutation (Ames) assay and was not clastogenic in the in vitro human lymphocyte chromosome aberration assay.

In a fertility study in female rats, palbociclib did not affect mating or fertility at any dose up to 300 mg/kg/day (approximately 4 times human clinical exposure based on AUC) and no adverse effects were observed in the female reproductive tissues in repeat-dose toxicity studies up to 300 mg/kg/day in the rat and 3 mg/kg/day in the dog (approximately 6 times and similar to human exposure [AUC], at the recommended dose, respectively).

The adverse effects of palbociclib on male reproductive function and fertility were observed in the repeat-dose toxicology studies in rats and dogs and a male fertility study in rats. In repeat-dose toxicology studies, palbociclib-related findings in the testis, epididymis, prostate, and seminal vesicle at ≥ 30 mg/kg/day in rats and ≥ 0.2 mg/kg/day in dogs included decreased organ weight, atrophy or degeneration, hypospermia, intratubular cellular debris, and decreased secretion. Partial reversibility of male reproductive organ effects was observed in the rat and dog following a 4- and 12-week non-dosing period, respectively. These doses in rats and dogs resulted in approximately ≥ 10 and 0.1 times, respectively, the exposure [AUC] in humans at the recommended dose. In the fertility and early embryonic development study in male rats, palbociclib caused no effects on mating but resulted in a slight decrease in fertility in association with lower sperm motility and density at 100 mg/kg/day with projected exposure levels [AUC] of 20 times the exposure in humans at the recommended dose.

14 CLINICAL STUDIES

Study 1: IBRANCE plus Letrozole

Patients with ER-positive, HER2-negative advanced or metastatic breast cancer for initial endocrine based therapy

Study 1 (PALOMA-2) was an international, randomized, double-blind, parallel-group, multicenter study of IBRANCE plus letrozole versus placebo plus letrozole conducted in postmenopausal women with ER-positive, HER2-negative advanced breast cancer who had not received previous systemic treatment for their advanced disease. A total of 666 patients were randomized 2:1 to IBRANCE plus letrozole or placebo plus letrozole. Randomization was stratified by disease site (visceral versus non-visceral), disease-free interval (de novo metastatic versus ≤ 12 months from the end of adjuvant treatment to disease recurrence versus >12 months from the end of adjuvant treatment to disease recurrence), and nature of prior (neo)adjuvant anticancer therapies (prior hormonal therapies versus no prior hormonal therapy). IBRANCE was given orally at a dose of 125 mg daily for 21 consecutive days followed by 7 days off treatment. Patients received study treatment until objective disease progression, symptomatic deterioration, unacceptable toxicity, death, or withdrawal of consent, whichever occurred first. The major efficacy outcome of the study was investigator-assessed progression-free survival (PFS) evaluated according to Response Evaluation Criteria in Solid Tumors Version 1.1 (RECIST).

Patients enrolled in this study had a median age of 62 years (range 28 to 89). The majority of patients were White (78%), and most patients had an Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) performance status (PS) of 0 or 1 (98%). Forty-eight percent of patients had received chemotherapy and 56% had received antihormonal therapy in the neoadjuvant or adjuvant setting prior to their diagnosis of advanced breast cancer. Thirty-seven percent of patients had no prior systemic therapy in the neoadjuvant or adjuvant setting. The majority of patients (97%) had metastatic disease. Twenty-three percent of patients had bone only disease, and 49% of patients had visceral disease.

Major efficacy results from Study 1 are summarized in Table 8 and Figure 1. Consistent results were observed across patient subgroups of disease-free interval (DFI), disease site, and prior therapy. The treatment effect of the combination on PFS was also supported by an independent review of radiographs. The overall survival (OS) data were not mature at the time of the final PFS analysis (20% of patients had died). Patients will continue to be followed for the final analysis.

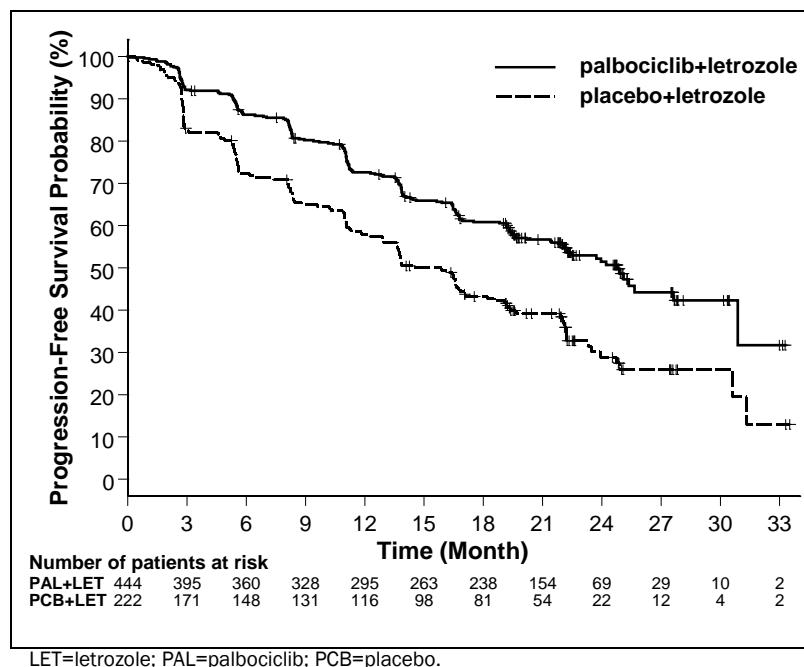
Table 8. Efficacy Results – Study 1 (Investigator Assessment, Intent-to-Treat Population)

	IBRANCE plus Letrozole	Placebo plus Letrozole
Progression-free survival for ITT	N=444	N=222
Number of PFS events (%)	194 (43.7)	137 (61.7)
Median progression-free survival (months, 95% CI)	24.8 (22.1, NE)	14.5 (12.9, 17.1)
Hazard ratio (95% CI) and p-value	0.576 (0.463, 0.718), p<0.0001	
Objective Response for patients with measurable disease	N=338	N=171
Objective response rate* (% , 95% CI)	55.3 (49.9, 60.7)	44.4 (36.9, 52.2)

*Response based on confirmed responses

CI=confidence interval; ITT=Intent-to-Treat; N=number of patients; NE=not estimable.

Figure 1. Kaplan-Meier Plot of Progression-Free Survival – Study 1 (Investigator Assessment, Intent-to-Treat Population)



Study 2: IBRANCE plus Fulvestrant

Patients with HR-positive, HER2-negative advanced or metastatic breast cancer who have had disease progression on or after prior adjuvant or metastatic endocrine therapy

Study 2 (PALOMA-3) was an international, randomized, double-blind, parallel group, multicenter study of IBRANCE plus fulvestrant versus placebo plus fulvestrant conducted in women with HR-positive, HER2-negative advanced breast cancer, regardless of their menopausal status, whose disease progressed on or after prior endocrine therapy. A total of 521 pre/postmenopausal women were randomized 2:1 to IBRANCE plus fulvestrant or placebo plus fulvestrant and stratified by documented sensitivity to prior hormonal therapy, menopausal status at study entry (pre/peri versus postmenopausal), and presence of visceral metastases. IBRANCE was given orally at a dose of 125 mg daily for 21 consecutive days followed by 7 days off treatment. Pre/perimenopausal women were enrolled in the study and received the LHRH agonist goserelin for at least 4 weeks prior to and for the duration of Study 2. Patients continued to receive assigned treatment until objective disease progression, symptomatic deterioration, unacceptable toxicity, death, or withdrawal of consent, whichever occurred first. The major efficacy outcome of the study was investigator-assessed PFS evaluated according to RECIST 1.1.

Patients enrolled in this study had a median age of 57 years (range 29 to 88). The majority of patients on study were White (74%), all patients had an ECOG PS of 0 or 1, and 80% were postmenopausal. All patients had received prior systemic therapy, and 75% of patients had received a previous chemotherapy regimen. Twenty-five percent of patients had received no prior therapy in the metastatic disease setting, 60% had visceral metastases, and 23% had bone only disease.

The results from the investigator-assessed PFS from Study 2 are summarized in Table 9 and Figure 2. Consistent results were observed across patient subgroups of disease site, sensitivity to prior hormonal therapy and menopausal status. The overall survival (OS) data were not mature at the time of the final PFS analysis (11% of patients had died). Patients will continue to be followed for the final analysis.

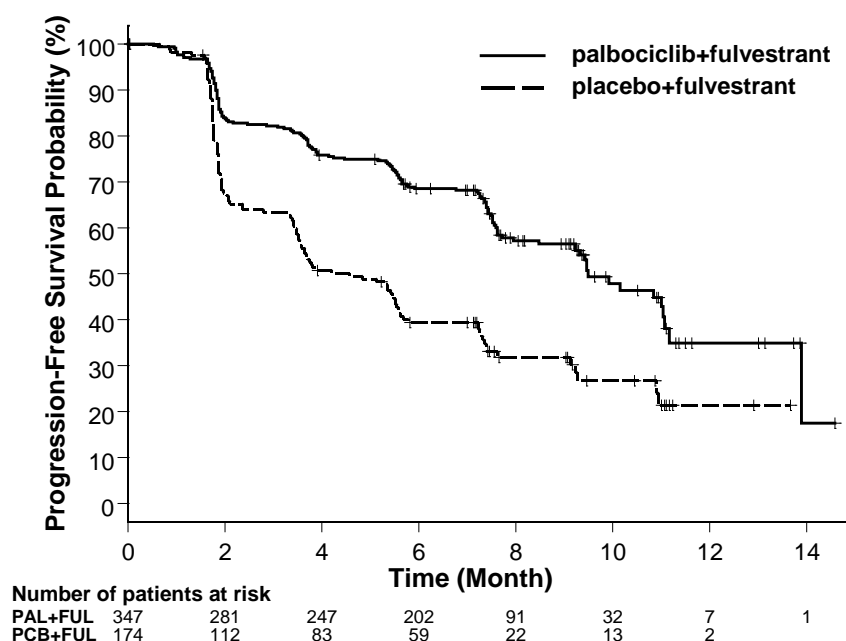
Table 9. Efficacy Results – Study 2 (Investigator Assessment, Intent-to-Treat Population)

	IBRANCE plus Fulvestrant	Placebo plus Fulvestrant
Progression-free survival for ITT	N=347	N=174
Number of PFS events (%)	145 (41.8%)	114 (65.5%)
Median progression-free survival (months, 95% CI)	9.5 (9.2, 11.0)	4.6 (3.5, 5.6)
Hazard ratio (95% CI) and p-value	0.461 (0.360, 0.591), p < 0.0001	
Objective Response for patients with measurable disease	N=267	N=138
Objective response rate* (% , 95% CI)	24.6 (19.6, 30.2)	10.9 (6.2, 17.3)

* Response based on confirmed responses

CI=confidence interval; ITT=Intent-to-Treat; N=number of patients.

Figure 2. Kaplan-Meier Plot of Progression-Free Survival (Investigator Assessment, Intent-to-Treat Population) – Study 2



FUL=fulvestrant; PAL=palbociclib; PCB=placebo.

16 HOW SUPPLIED/STORAGE AND HANDLING

IBRANCE is supplied in the following strengths and package configurations:

IBRANCE Capsules			
Package Configuration	Capsule Strength (mg)	NDC	Capsule Description
Bottles of 21 capsules	125	NDC 0069-0189-21	opaque, hard gelatin capsules, size 0, with caramel cap and body, printed with white ink “Pfizer” on the cap,

IBRANCE Capsules			
Package Configuration	Capsule Strength (mg)	NDC	Capsule Description
			“PBC 125” on the body
Bottles of 21 capsules	100	NDC 0069-0188-21	opaque, hard gelatin capsules, size 1, with caramel cap and light orange body, printed with white ink “Pfizer” on the cap, “PBC 100” on the body
Bottles of 21 capsules	75	NDC 0069-0187-21	opaque, hard gelatin capsules, size 2, with light orange cap and body, printed with white ink “Pfizer” on the cap, “PBC 75” on the body

Store at 20 °C to 25 °C (68 °F to 77 °F); excursions permitted between 15 °C to 30 °C (59 °F to 86 °F) [see USP Controlled Room Temperature].

17 PATIENT COUNSELING INFORMATION

Advise the patient to read the FDA-approved patient labeling (Patient Information).

Myelosuppression/Infection

- Advise patients to immediately report any signs or symptoms of myelosuppression or infection, such as fever, chills, dizziness, shortness of breath, weakness, or any increased tendency to bleed and/or to bruise [see Warnings and Precautions (5.1)].

Drug Interactions

- Grapefruit may interact with IBRANCE. Patients should not consume grapefruit products while on treatment with IBRANCE.
- Inform patients to avoid strong CYP3A inhibitors and strong CYP3A inducers.
- Advise patients to inform their health care providers of all concomitant medications, including prescription medicines, over-the-counter drugs, vitamins, and herbal products [see Drug Interactions (7)].

Dosing and Administration

- Advise patients to take IBRANCE with food.
- If the patient vomits or misses a dose, an additional dose should not be taken. The next prescribed dose should be taken at the usual time. IBRANCE capsules should be swallowed whole (do not chew, crush, or open them prior to swallowing). No capsule should be ingested if it is broken, cracked, or otherwise not intact.

Pregnancy, Lactation, and Fertility

- Embryo-Fetal Toxicity
 - Advise females of reproductive potential of the potential risk to a fetus and to use effective contraception during treatment with IBRANCE therapy and for at least 3 weeks after the last dose. Advise females to inform their healthcare provider of a known or suspected pregnancy [see Warnings and Precautions (5.2) and Use in Specific Populations (8.1 and 8.3)].

- Advise male patients with female partners of reproductive potential to use effective contraception during treatment with IBRANCE and for at least 3 months after the last dose [*see Use in Specific Populations (8.3)*].
- Lactation: Advise women not to breastfeed during treatment with IBRANCE and for 3 weeks after the last dose [*see Use in Specific Populations (8.2)*].

This product's label may have been updated. For full prescribing information, please visit www.IBRANCE.com.



LAB-0723-2.1

PATIENT INFORMATION
IBRANCE® (EYE-brans)
(palbociclib)
Capsules

What is the most important information I should know about IBRANCE?

IBRANCE may cause serious side effects, including:

Low white blood cell counts (neutropenia). Low white blood cell counts are very common when taking IBRANCE and may cause serious infections that can lead to death. Your healthcare provider should check your white blood cell counts before and during treatment.

If you develop low white blood cell counts during treatment with IBRANCE, your healthcare provider may stop your treatment, decrease your dose, or may tell you to wait to begin your treatment cycle. Tell your healthcare provider right away if you have signs and symptoms of low white blood cell counts or infections such as fever and chills.

See “What are the possible side effects of IBRANCE?” for more information about side effects.

What is IBRANCE?

IBRANCE is a prescription medicine used to treat hormone receptor (HR)-positive, human epidermal growth factor receptor 2 (HER2)-negative breast cancer that has spread to other parts of the body (metastatic) in combination with:

- an aromatase inhibitor as the first hormonal based therapy in women who have gone through menopause, or
- fulvestrant in women with disease progression following hormonal therapy.

It is not known if IBRANCE is safe and effective in children.

What should I tell my healthcare provider before taking IBRANCE?

Before you take IBRANCE, tell your healthcare provider if you:

- have fever, chills, or any other signs or symptoms of infection.
- have liver or kidney problems.
- have any other medical conditions.
- are pregnant, or plan to become pregnant. IBRANCE can harm your unborn baby.
 - Females who are able to become pregnant and who take IBRANCE should use effective birth control during treatment and for at least 3 weeks after stopping IBRANCE.
 - Males who are taking IBRANCE, with female partners who can become pregnant should use effective birth control during treatment with IBRANCE for 3 months after the final dose of IBRANCE.
 - Talk to your healthcare provider about birth control methods that may be right for you during this time.
 - If you become pregnant or think you are pregnant, tell your healthcare provider right away.
- are breastfeeding or plan to breastfeed. It is not known if IBRANCE passes into your breast milk. You and your healthcare provider should decide if you will take IBRANCE or breastfeed. You should not do both.

Tell your healthcare provider about all of the medicines you take, including prescription and over-the-counter medicines, vitamins, and herbal supplements. IBRANCE and other medicines may affect each other causing side effects.

Know the medicines you take. Keep a list of them to show your healthcare provider or pharmacist when you get a new medicine.

How should I take IBRANCE?

- Take IBRANCE exactly as your healthcare provider tells you.
- Take IBRANCE with food.
- Swallow IBRANCE capsules whole. Do not chew, crush or open IBRANCE capsules before swallowing them.
- Do not take any IBRANCE capsules that are broken, cracked, or that look damaged.
- Avoid grapefruit and grapefruit products during treatment with IBRANCE. Grapefruit may increase the amount of IBRANCE in your blood.
- Do not change your dose or stop taking IBRANCE unless your healthcare provider tells you.
- If you miss a dose of IBRANCE or vomit after taking a dose of IBRANCE, do not take another dose on that day. Take your next dose at your regular time.
- If you take too much IBRANCE, call your healthcare provider right away or go to the nearest hospital emergency room.

What are the possible side effects of IBRANCE?

IBRANCE may cause serious side effects. See “What is the most important information I should know about IBRANCE?”

Common side effects of IBRANCE when used with either letrozole or fulvestrant include:

- Low red blood cell counts and low platelet counts are common with IBRANCE. Call your healthcare provider right away if you develop any of these symptoms during treatment:
 - dizziness
 - shortness of breath
 - weakness
 - bleeding or bruising more easily
 - nosebleeds
- infections (see “What is the most important information I should know about IBRANCE?”)
- tiredness
- nausea
- sore mouth
- abnormalities in liver blood tests
- diarrhea
- hair thinning or hair loss
- vomiting
- rash
- loss of appetite

IBRANCE may cause fertility problems in males. This may affect your ability to father a child. Talk to your healthcare provider if this is a concern for you.

Tell your healthcare provider if you have any side effect that bothers you or that does not go away.

These are not all of the possible side effects of IBRANCE. For more information, ask your healthcare provider or pharmacist.

Call your doctor for medical advice about side effects. You may report side effects to FDA at 1-800-FDA-1088.

How should I store IBRANCE?

- Store IBRANCE at 68 °F to 77 °F (20 °C to 25 °C).

Keep IBRANCE and all medicines out of the reach of children.

General information about the safe and effective use of IBRANCE

Medicines are sometimes prescribed for purposes other than those listed in a Patient Information leaflet. Do not use IBRANCE for a condition for which it was not prescribed. Do not give IBRANCE to other people, even if they have the same symptoms you have. It may harm them.

If you would like more information, talk with your healthcare provider. You can ask your pharmacist or healthcare provider for more information about IBRANCE that is written for health professionals.

For more information, go to www.IBRANCE.com or call 1-800-438-1985.

What are the ingredients in IBRANCE?

Active ingredient: palbociclib

Inactive ingredients: Microcrystalline cellulose, lactose monohydrate, sodium starch glycolate, colloidal silicon dioxide, magnesium stearate, and hard gelatin capsule shells.

Light orange, light orange/caramel and caramel opaque capsule shells contain: gelatin, red iron oxide, yellow iron oxide, and titanium dioxide.

Printing ink contains: shellac, titanium dioxide, ammonium hydroxide, propylene glycol, and simethicone.



LAB-0724-2.1

This Patient Information has been approved by the U.S. Food and Drug Administration.

Revised: March 2017

以下に米国添付文書原文 2～21 ページ (FULL PRESCRIBING INFORMATION) の和訳を示す。

添付文書完全版

1. 効能・効果

ホルモン受容体 (HR) 陽性, ヒト上皮増殖因子受容体 2 型 (HER2) 陰性の進行または転移乳癌を適応として, 本剤を以下の薬剤と併用投与する。

- 閉経後女性では, 初回内分泌療法としてアロマターゼ阻害薬
- 内分泌療法により疾患進行がみられた女性の場合はフルベストラント

2. 用法・用量

2.1. 推奨用量およびスケジュール

本剤の推奨用量は 1 日 1 回 125 mg カプセル 1 カプセルとし, 21 日間連日経口投与後に 7 日間休薬するスケジュールで, 28 日間を 1 サイクルとする。本剤は食後に服用すること [臨床薬理 (12.3 項) 参照]。

本剤と併用する場合, 推奨用量のアロマターゼ阻害薬を投与する。投与するアロマターゼ阻害薬の添付文書完全版を参照すること。

本剤と併用するフルベストラントの推奨用量は 500 mg とし, 第 1, 15, 29 日およびその後は 1 ヶ月ごとに投与する。フルベストラントの添付文書完全版を参照すること。

患者に対しては各投与日のおおよそ同時刻に本剤を服薬するよう推奨すること。

患者が服薬後に嘔吐したり服薬を忘れていたりした場合でも, 同日に追加して投与せず, 翌日の通常の時刻に処方用量を服薬させること。本剤をカプセルのまま飲み込むこと (飲み込む前に噛み砕く, 押しつぶすまたはカプセルを開くことはしない)。カプセルが割れている, ひびが入っているまたは何らかの損傷があるものは服用しないこと。

本剤とフルベストラントを併用投与する閉経前/閉経周辺期の女性では, 現在の標準治療に従って黄体形成ホルモン放出ホルモン (LHRH) 作動薬を投与すること。

2.2. 用量調節

副作用発現時に推奨される用量調節を Table 1, Table 2 および Table 3 に示す。

Table 1. 副作用発現時に推奨されるイブランスの用量調節

用量レベル	用量
推奨開始用量	125 mg/日
1 回目の減量	100 mg/日
2 回目の減量	75 mg/日*

*75 mg/日からさらに減量が必要な場合, 投与を中止する。

Table 2. イブランスの用量調節および管理 - 血液学的毒性^a

CTCAE グレード	用量調節
グレード1または2	用量調節不要
グレード3	各サイクルの第1日： 休薬し、1週間以内に再度全血球数のモニタリングを行う。グレード2以下に回復した場合、同一用量で次のサイクルの投与を開始する。 最初の2サイクルの第15日： 第15日にグレード3の場合、当該サイクル内では、同一用量で本剤の投与を継続し、第22日に再度全血球数のモニタリングを行う。 第22日にグレード4の場合、下記のグレード4の用量調節ガイドラインを参照のこと。 グレード3の好中球減少症の回復に時間を要する場合（1週間超）またはその後のサイクルで第1日にグレード3の好中球減少症が再発する場合は、減量を考慮すること。
グレード3の好中球減少症 ^b に付随して38.5°C以上の発熱または感染症がある場合	時期を問わず： グレード2以下に回復するまで休薬する。 1段階低い用量レベルで投与を再開する。
グレード4	時期を問わず： グレード2以下に回復するまで休薬する。 1段階低い用量レベルで投与を再開する。

CTCAE v4.0に従ってグレードを判定する。
CTCAE：有害事象共通語規準，LLN：基準値下限
a. リンパ球減少症を除くすべての血液学的副作用に本表を適用する（ただし、日和見感染症などの臨床的事象を伴う場合は例外としない）。
b. グレード1：好中球絶対数が1500/mm³～LLN未満，グレード2：1000～1500/mm³未満，グレード3：500～1000/mm³未満，グレード4：500/mm³未満

Table 3. イブランスの用量調節および管理 - 非血液学的毒性

CTCAE グレード	用量調節
グレード1または2	用量調節不要
グレード3以上の非血液学的毒性（治療しても持続する場合）	症状が以下のグレードに回復するまで休薬する： <ul style="list-style-type: none"> グレード1以下 グレード2以下（患者にとって安全上のリスクとは考えられない場合） 1段階低い用量レベルで投与を再開する。

CTCAE v4.0に従ってグレードを判定する。
CTCAE：有害事象共通語規準

毒性およびその他の関連する安全性情報または禁忌が認められる場合、併用する内分泌療法の用量調節のガイドラインについては、当該添付文書完全版を参照のこと。

シトクロム P450 (CYP) 3A の強い阻害薬との併用投与時の用量調節

本剤の投与中に CYP3A の強い阻害薬を併用することは避け、CYP3A 阻害作用が全くないまたはほとんどない別の併用薬を検討すること。CYP3A の強い阻害薬との併用が避けられない場合は、本剤を 75 mg 1 日 1 回に減量する。CYP3A の強い阻害薬の投与を中止した場合は、その阻害薬の半減期の 3~5 倍の期間が経過した後に、本剤をその阻害薬との併用開始前の用量に増量する [薬物相互作用 (7.1 項) および臨床薬理 (12.3 項) 参照]。

3. 剤形および含量

125 mg カプセル：赤褐色のボディ（白字で「PBC 125」と印刷）および赤褐色のキャップ（白字で「Pfizer」と印刷）からなる、不透明の硬カプセル剤。サイズは 0 号。

100 mg カプセル：淡橙色のボディ（白字で「PBC 100」と印刷）および赤褐色のキャップ（白字で「Pfizer」と印刷）からなる、不透明の硬カプセル剤。サイズは 1 号。

75 mg カプセル：淡橙色のボディ（白字で「PBC 75」と印刷）および淡橙色のキャップ（白字で「Pfizer」と印刷）からなる、不透明の硬カプセル剤。サイズは 2 号。

4. 禁忌

なし

5. 警告および使用上の注意

5.1. 好中球減少症

好中球減少症は、試験 1 (PALOMA-2) で 80%、および試験 2 (PALOMA-3) で 83%に発現した主な副作用であった。グレード 3 以上の好中球数減少は、試験 1 で本剤+レトロゾールを投与された患者の 66%、試験 2 で本剤+フルベストラントを投与された患者の 66%で報告された。試験 1 および試験 2 で、グレードを問わない好中球減少症の初回発現までの期間の中央値は 15 日であり、グレード 3 以上の好中球減少症の持続期間の中央値は 7 日であった [副作用 (6.1 項) 参照]。

本剤の投与開始前、各サイクルの開始時、最初の 2 サイクルの第 15 日および临床上必要とされる場合は、全血球数のモニタリングを行うこと。グレード 3 またはグレード 4 の好中球減少症が発現した場合、休薬、減量または投与サイクルの開始を延期することが推奨される [用法・用量 (2.2 項) 参照]。

試験 1 および試験 2 全体で、発熱性好中球減少症が本剤を投与された患者の 1.8%に発現している。試験 2 では、好中球減少性敗血症による死亡が 1 例認められた。医師は発熱の症状が生じた場合は直ちに報告するよう患者に指示すること [患者への情報提供 (17 章) 参照]。

5.2. 胚・胎児毒性

非臨床試験の所見および作用機序に基づき、妊娠中に本剤を使用すると胎児に影響を及ぼすおそれがある。生殖発生毒性試験において、器官形成期の妊娠ラットおよびウサギにヒト臨床曝露量

の4倍以上の曝露量〔濃度 - 時間曲線下面積 (AUC)〕で本剤を投与すると胚・胎児毒性が認められた。妊婦には胎児への潜在的リスクについて説明すること。妊娠可能な女性には、本剤の投与中および投与終了後3週間以上にわたって、有効な避妊法を使用するよう指示すること〔特別な集団への投与 (8.1 項および8.3 項) および臨床薬理 (12.1 項) 参照〕。

6. 副作用

以下の副作用は以下および添付文書のその他の箇所に記載されている。

- 好中球減少症 [警告および使用上の注意 (5.1 項) 参照]

6.1. 臨床試験データ

臨床試験は様々な条件下で実施されることから、認められた副作用の発現頻度を他の試験の発現頻度と直接比較することはできず、臨床現場で認められる発現頻度を反映するとは限らない。

試験 1: イブランス+レトロゾール

エストロゲン受容体 (ER) 陽性, HER2 陰性の進行または転移乳癌患者に対する初回内分泌療法

試験 1 (PALOMA-2) において、本剤 (125 mg/日) +レトロゾール (2.5 mg/日) の安全性をプラセボ+レトロゾールと比較して評価した。以下に示すデータは、試験 1 で本剤+レトロゾール投与を1回以上受けた ER 陽性, HER2 陰性の進行乳癌患者 666 例中 444 例における本剤の投与を反映している。本剤+レトロゾール群の投与期間中央値は 19.8 ヶ月であったのに対し、プラセボ+レトロゾール群のレトロゾールの投与期間中央値は 13.8 ヶ月であった。

グレードを問わない副作用による減量は、本剤+レトロゾール群の 36%で行われた。試験 1 では、レトロゾールの減量は許容されていなかった。

副作用による投与中止は、本剤+レトロゾール群では 444 例中 43 例 (9.7%)、プラセボ+レトロゾール群では 222 例中 13 例 (5.9%) であった。本剤+レトロゾール群で発現した投与中止に至った副作用は、好中球減少症 (1.1%)、アラニンアミノトランスフェラーゼ増加 (0.7%) などであった。

本剤+レトロゾール群で発現したグレードを問わない主な副作用 (≥10%) は、発現頻度の高い順に好中球減少症、感染症、白血球減少症、疲労、悪心、脱毛症、口内炎、下痢、貧血、発疹、無力症、血小板減少症、嘔吐、食欲減退、皮膚乾燥、発熱および味覚異常であった。

本剤+レトロゾール群で発現した主なグレード 3 以上の副作用 (≥5%) は、発現頻度の高い順に好中球減少症、白血球減少症、感染症および貧血であった。

試験 1 において本剤+レトロゾール群またはプラセボ+レトロゾール群で発現した副作用 (≥10%) を Table 4 に示す。

Table 4. 試験1で発現した副作用* (≥10%)

副作用	イブランス+レトロゾール (N = 444)			プラセボ+レトロゾール (N = 222)		
	全グレード	グレード3	グレード4	全グレード	グレード3	グレード4
	%	%	%	%	%	%
感染症および寄生虫症						
感染症 ^a	60 ^b	6	1	42	3	0
血液およびリンパ系障害						
好中球減少症	80	56	10	6	1	1
白血球減少症	39	24	1	2	0	0
貧血	24	5	<1	9	2	0
血小板減少症	16	1	<1	1	0	0
代謝および栄養障害						
食欲減退	15	1	0	9	0	0
神経系障害						
味覚異常	10	0	0	5	0	0
胃腸障害						
口内炎 ^c	30	1	0	14	0	0
悪心	35	<1	0	26	2	0
下痢	26	1	0	19	1	0
嘔吐	16	1	0	17	1	0
皮膚および皮下組織障害						
脱毛症	33 ^d	N/A	N/A	16 ^e	N/A	N/A
発疹 ^f	18	1	0	12	1	0
皮膚乾燥	12	0	0	6	0	0
一般・全身障害および投与部位の状態						
疲労	37	2	0	28	1	0
無力症	17	2	0	12	0	0
発熱	12	0	0	9	0	0

* CTCAE v4.0に従ってグレードを判定する。

N：患者数，N/A：該当なし，CTCAE：有害事象共通用語規準

a. 「感染症」は器官別大分類「感染症および寄生虫症」に該当する報告されたすべての基本語を含む。

b. 発現した主な「感染症」(≥1%)は鼻咽頭炎，上気道感染，尿路感染，口腔ヘルペス，副鼻腔炎，鼻炎，気管支炎，インフルエンザ，肺炎，胃腸炎，結膜炎，帯状疱疹，咽頭炎，蜂巣炎，膀胱炎，下気道感染，歯感染，歯肉炎，皮膚感染，ウイルス性胃腸炎，気道感染，ウイルス性気道感染および毛包炎を含む。

c. 「口内炎」はアフタ性口内炎，口唇炎，舌炎，舌痛，口腔内潰瘍形成，粘膜の炎症，口腔内痛，口腔内不快感，口腔咽頭痛および口内炎を含む。

d. グレード1の事象：30%，グレード2の事象：3%

e. グレード1の事象：15%，グレード2の事象：1%

f. 「発疹」は以下の基本語を含む：発疹，斑状丘疹状皮疹，そう痒性皮疹，紅斑性皮疹，丘疹性皮疹，皮膚炎，ざ瘡様皮膚炎および中毒性皮疹

試験1の本剤+レトロゾール群の患者で発現頻度が<10.0%であったその他の副作用は，アラニンアミノトランスフェラーゼ増加(9.9%)，アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加(9.7%)，鼻出血(9.2%)，流涙増加(5.6%)，眼乾燥(4.1%)，霧視(3.6%)，発熱性好中球減少症(2.5%)などであった。

Table 5. 試験1で認められた臨床検査値異常

臨床検査値異常	イブランス+レトロゾール (N = 444)			プラセボ+レトロゾール (N = 222)		
	全グレード	グレード3	グレード4	全グレード	グレード3	グレード4
	%	%	%	%	%	%
白血球減少	97	35	1	25	1	0
好中球減少	95	56	12	20	1	1
貧血	78	6	0	42	2	0
血小板減少	63	1	1	14	0	0
アスパラギン酸ア ミノトランスフェ ラーゼ増加	52	3	0	34	1	0
アラニンアミノト ランスフェラーゼ 増加	43	2	<1	30	0	0

N : 患者数

試験2：イブランス+フルベストラント

術後補助療法または転移癌に対する内分泌療法による治療中または治療終了後に疾患進行したHR陽性、HER2陰性の進行または転移乳癌患者

試験2 (PALOMA-3) において、本剤 (125 mg/日) +フルベストラント (500 mg/日) の安全性をプラセボ+フルベストラントと比較して評価した。以下に示すデータは、試験2で本剤+フルベストラント投与を1回以上受けたHR陽性、HER2陰性の進行または転移乳癌患者 517 例中 345 例における本剤の投与を反映している。本剤+フルベストラント群の投与期間の中央値は 10.8 ヶ月であったのに対し、プラセボ+フルベストラント群では 4.8 ヶ月であった。

グレードを問わない副作用による減量は、本剤+フルベストラント群の 36%で行った。試験2では、フルベストラントの減量は許容されていなかった。

副作用による投与中止は、本剤+フルベストラント群では 345 例中 19 例 (6%)、プラセボ+フルベストラント群では 172 例中 6 例 (3%) であった。本剤+フルベストラント群で発現した投与中止に至った副作用は、疲労 (0.6%)、感染症 (0.6%)、血小板減少症 (0.6%) などであった。

本剤+フルベストラント群で発現したグレードを問わない主な副作用 (≥10%) は、発現頻度の高い順に好中球減少症、白血球減少症、感染症、疲労、悪心、貧血、口内炎、下痢、血小板減少症、嘔吐、脱毛症、発疹、食欲減退および発熱であった。

本剤+フルベストラント群で発現した主なグレード3以上の副作用 (≥5%) は、発現頻度の高い順に好中球減少症および白血球減少症であった。

試験2において本剤+フルベストラント群またはプラセボ+フルベストラント群で発現した副作用 (≥10%) を [Table 6](#) に示す。

Table 6. 試験2で発現した副作用 (≥10%)

副作用	イブランス+フルベストラント (N = 345)			プラセボ+フルベストラント (N = 172)		
	全グレード	グレード3	グレード4	全グレード	グレード3	グレード4
	%	%	%	%	%	%
感染症および寄生虫症						
感染症 ^a	47 ^b	3	1	31	3	0
血液およびリンパ系障害						
好中球減少症	83	55	11	4	1	0
白血球減少症	53	30	1	5	1	1
貧血	30	4	0	13	2	0
血小板減少症	23	2	1	0	0	0
代謝および栄養障害						
食欲減退	16	1	0	8	1	0
胃腸障害						
悪心	34	0	0	28	1	0
口内炎 ^c	28	1	0	13	0	0
下痢	24	0	0	19	1	0
嘔吐	19	1	0	15	1	0
皮膚および皮下組織障害						
脱毛症	18 ^d	N/A	N/A	6 ^e	N/A	N/A
発疹 ^f	17	1	0	6	0	0
一般・全身障害および投与部位の状態						
疲労	41	2	0	29	1	0
発熱	13	<1	0	5	0	0

CTCAE v4.0に従ってグレードを判定する。

N：患者数，N/A：該当なし，CTCAE：有害事象共通用語規準

- 「感染症」は器官別大分類「感染症および寄生虫症」に該当する報告されたすべての基本語を含む。
- 発現した主な「感染症」 (>1%) は鼻咽頭炎，上気道感染，尿路感染，気管支炎，鼻炎，インフルエンザ，結膜炎，副鼻腔炎，肺炎，膀胱炎，口腔ヘルペス，呼吸器感染，胃腸炎，歯感染，咽頭炎，眼感染，単純ヘルペスおよび爪囲炎を含む。
- 「口内炎」はアフタ性口内炎，口唇炎，舌炎，舌痛，口腔内潰瘍形成，粘膜の炎症，口腔内痛，口腔咽頭不快感，口腔咽頭痛および口内炎を含む。
- グレード1の事象：17%，グレード2の事象：1%
- グレード1の事象：6%
- 「発疹」は発疹，斑状丘疹状皮疹，そう痒性皮疹，紅斑性皮疹，丘疹性皮疹，皮膚炎，ざ瘡様皮膚炎および中毒性皮疹を含む。

試験2の本剤+フルベストラント群の患者で発現頻度が<10.0%であったその他の副作用は，無力症 (7.5%)，アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加 (7.5%)，味覚異常 (6.7%)，鼻出血 (6.7%)，流涙増加 (6.4%)，皮膚乾燥 (6.1%)，アラニンアミノトランスフェラーゼ増加 (5.8%)，霧視 (5.8%)，眼乾燥 (3.8%)，発熱性好中球減少症 (0.9%) などであった。

Table 7. 試験 2 で認められた臨床検査値異常

臨床検査値異常	イブランス+フルベストラント (N = 345)			プラセボ+フルベストラント (N = 172)		
	全グレード	グレード 3	グレード 4	全グレード	グレード 3	グレード 4
	%	%	%	%	%	%
白血球減少	99	45	1	26	0	1
好中球減少	96	56	11	14	0	1
貧血	78	3	0	40	2	0
血小板減少	62	2	1	10	0	0
アスパラギン酸 アミノトランス フェラーゼ増加	43	4	0	48	4	0
アラニンアミノ トランスフェ ラーゼ増加	36	2	0	34	0	0

N : 患者数

7. 薬物相互作用

パルボシクリブは主に CYP3A および硫酸転移酵素 (SULT) の SULT2A1 によって代謝される。In vivo ではパルボシクリブは時間依存的な CYP3A 阻害薬である。

7.1. パルボシクリブの血漿中濃度を上昇させる可能性のある薬剤

CYP3A 阻害薬の影響

健康被験者に CYP3A の強い阻害薬 (イトラコナゾール) と併用投与したとき、パルボシクリブの血漿中曝露量は 87% 増加した。CYP3A の強い阻害薬 (クラリスロマイシン, インジナビル, イトラコナゾール, ケトコナゾール, ロピナビル・リトナビル, nefazodone, ネルフィナビル, posaconazole, リトナビル, サキナビル, テラプレビル, テリスロマイシン, ポリコナゾールなど) と本剤の併用は避けること。本剤投与中はグレープフルーツまたはグレープフルーツジュースの摂取は避けること。CYP3A の強い阻害薬と本剤の併用が避けられない場合、本剤を減量すること [用法・用量 (2.2 項) および臨床薬理 (12.3 項) 参照]。

7.2. パルボシクリブの血漿中濃度を低下させる可能性のある薬剤

CYP3A 誘導薬の影響

健康被験者に CYP3A の強い誘導薬 (リファンピシン) と併用投与したとき、パルボシクリブの血漿中曝露量は 85% 減少した。CYP3A の強い誘導薬 (フェニトイン, リファンピシン, カルバマゼピン, エンザルタミド, セント・ジョーンズ・ワートなど) と本剤の併用は避けること [臨床薬理 (12.3 項) 参照]。

7.3. パルボシクリブにより血漿中濃度が変化する可能性のある薬剤

健康被験者にミダゾラムを本剤の反復投与と併用投与したとき、単独投与時と比べ、ミダゾラムの血漿中曝露量が 61% 増加した。感受性が高く、治療指数が小さい CYP3A の基質 (アルフェン

タニル、シクロスポリン、ジヒドロエルゴタミン、エルゴタミン、エベロリムス、フェンタニル、ピモジド、キニジン、シロリムス、タクロリムスなど）を本剤と併用投与する場合、本剤はこれらの薬剤の曝露量を増加させる可能性があるため、これらの薬剤を減量しなければならない場合がある〔臨床薬理（12.3 項）参照〕。

8. 特別な集団への投与

8.1. 妊婦

リスクの要約

非臨床試験の所見および作用機序に基づき、妊娠中に本剤を使用すると胎児に影響を及ぼすおそれがある〔臨床薬理（12.1 項）参照〕。本剤の投与に伴うリスクに関して、妊婦におけるデータは得られていない。生殖発生毒性試験において、器官形成期の妊娠ラットおよびウサギにはヒト臨床曝露量の4倍以上の曝露量（AUC）で本剤を投与すると胚・胎児毒性が認められた〔データ参照〕。妊婦には胎児への潜在的リスクについて説明すること。

対象とする患者集団において推定される主要な先天異常および流産の背景リスクについては不明である。米国の一般集団では、臨床的に確認された妊娠における主要な先天異常および流産の背景リスクはそれぞれ2%~4%および15%~20%と推定される。

データ

非臨床試験データ

雌ラットを用いた受胎能および初期胚発生試験において、交配前から妊娠7日目までパルボシクリブを15日間経口投与したところ、300 mg/kg/日までの用量で胚毒性は認められず、母体全身曝露量は推奨用量でのヒト曝露量（AUC）の約4倍であった。

ラットおよびウサギを用いた胚・胎児発生に関する試験において、妊娠動物に対して器官形成期にパルボシクリブ300 mg/kg/日および20 mg/kg/日をそれぞれ経口投与した。ラットに母体毒性量の300 mg/kg/日でパルボシクリブを投与すると胎児毒性が認められ、胎児重量が減少した。ラットに100 mg/kg/日以上でパルボシクリブを投与すると骨格変異の頻度が上昇した（第7頸椎に肋骨が存在する頻度が上昇した）。ウサギに母体毒性量の20 mg/kg/日でパルボシクリブを投与すると前肢の指骨の小型化を含む骨格変異の頻度が上昇した。ラットに300 mg/kg/日およびウサギに20 mg/kg/日を投与すると、母体全身曝露量は推奨用量でのヒト曝露量（AUC）のそれぞれ約4倍および9倍であった。

CDK4/6 ダブルノックアウトマウスは、胎児発達の後期（妊娠14.5日より出生まで）に重度の貧血により死亡することが報告されている。しかし、標的阻害の程度がノックアウトマウスとヒトでは異なることから、ノックアウトマウスのデータはヒトでの作用を反映しない可能性がある。

8.2. 授乳婦

リスクの要約

ヒト乳汁中のパルボシクリブの有無、乳汁産生にパルボシクリブが及ぼす影響または母乳で育った小児にパルボシクリブが及ぼす影響に関する情報は得られていない。本剤は母乳で育った小児

に重篤な副作用を引き起こすおそれがあることから、本剤の投与中および投与終了後3週間は授乳しないよう患者に指示すること。

8.3. 生殖能のある女性および男性

妊娠検査

非臨床試験に基づき、妊娠中に本剤を使用すると胎児に影響を及ぼすおそれがある〔特別な集団への投与 (8.1 項) 参照〕。妊娠可能な女性には、本剤の投与開始前に、妊娠検査を実施すること。

避妊

女性

妊娠中に本剤を使用すると胎児に影響を及ぼすおそれがある〔特別な集団への投与 (8.1 項) 参照〕。妊娠可能な女性には、本剤の投与中および投与終了後3週間以上にわたって、有効な避妊法を使用するよう指示すること。

男性

遺伝毒性のおそれがあることから、パートナーが妊娠可能な女性である男性患者に対して、本剤の投与中および投与終了後3ヵ月間以上にわたって、有効な避妊法を使用するよう指示すること〔非臨床毒性 (13.1 項) 参照〕。

不妊症

男性

非臨床試験に基づき、本剤は生殖能のある男性の授胎能を損なうおそれがある〔非臨床毒性 (13.1 項) 参照〕。

8.4. 小児

小児患者における本剤の安全性および有効性は検討されていない。

幼若ラットを用いた27週間反復投与毒性試験において、膵臓（膵島細胞空胞化）、眼（白内障および水晶体変性）、腎臓（尿細管空胞化および慢性進行性腎症）および脂肪組織（萎縮）と関連して、糖代謝異常（尿糖、高血糖およびインスリン減少）が認められ、30 mg/kg/日以上〔推奨用量でのヒト臨床曝露量（AUC）の約11倍〕を投与した雄で最も多くみられた。上記の所見の一部（尿糖／高血糖、膵島細胞空胞化および尿細管空胞化）は幼若ラットを用いた15週間反復投与毒性試験でも認められたが、発現頻度および重症度は低かった。糖代謝異常または膵臓、眼、腎臓および脂肪組織の関連する変化は、成熟ラットを用いた27週間反復投与毒性試験およびイヌを用いた39週間までの反復投与毒性試験では認められなかった。

ラットでは、糖代謝異常とは無関係に歯の毒性が認められた。100 mg/kg〔推奨用量でのヒト臨床曝露量（AUC）の約15倍〕を27週間投与したところ、成長中の切歯の異常（変色、エナメル芽

細胞における変性／壊死および単核球細胞浸潤)が認められた。幼若動物では、小児患者で懸念されるその他の毒性は検討していない。

8.5. 高齢者

試験1で本剤を投与した444例中181例(41%)が65歳以上、48例(11%)が75歳以上であった。試験2で本剤を投与した347例中86例(25%)が65歳以上、27例(8%)が75歳以上であった。全体として、高齢患者と若齢患者の間で本剤の安全性または有効性に差は認められなかった。

8.6. 肝機能障害

軽度の肝機能障害を有する患者〔総ビリルビンが基準値上限(ULN)以下かつアスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ(AST)がULNを上回るか、AST値を問わず総ビリルビンがULNの1.0倍超～1.5倍〕40例を含む患者183例を対象とした母集団薬物動態解析の結果に基づき、軽度の肝機能障害はパルボシクリブの曝露量に影響を及ぼさなかった。中等度または重度の肝機能障害を有する患者(AST値を問わず総ビリルビンがULNの1.5倍を上回る)では、パルボシクリブの薬物動態は検討されていない〔臨床薬理(12.3項)参照〕。

アロマトラーゼ阻害薬またはフルベストラントの肝機能障害に関連する用量調節については、当該添付文書完全版を参照のこと。

8.7. 腎機能障害

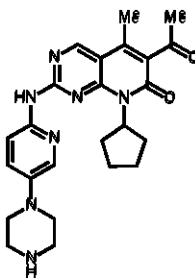
軽度の腎機能障害を有する患者〔クレアチニンクリアランス(CrCl)が60 mL/min以上90 mL/min未満〕73例および中等度の腎機能障害を有する患者(CrClが30 mL/min以上60 mL/min未満)29例を含む患者183例を対象とした母集団薬物動態解析の結果に基づき、軽度および中等度の腎機能障害はパルボシクリブの曝露量に影響を及ぼさなかった。重度の腎機能障害を有する患者では、パルボシクリブの薬物動態は検討されていない〔臨床薬理(12.3項)参照〕。

10. 過量投与

本剤に対する既知の解毒剤はないため、本剤の過量投与に対しては一般的な支持療法を行うこと。

11. 組成・性状

経口製剤である本剤は、キナーゼ阻害薬であるパルボシクリブを125 mg、100 mgまたは75 mg含有する。パルボシクリブの分子式はC₂₄H₂₉N₇O₂である。分子量は447.54である。化学名は6-acetyl-8-cyclopentyl-5-methyl-2-[[5-(piperazin-1-yl)pyridin-2-yl]amino]pyrido[2,3-d]pyrimidin-7(8H)-oneであり、その構造式を以下に示す。



パルボシクリブは黄色～橙色の粉末であり、 pK_a は 7.4 (ピペラジン基の二級アミン) および 3.9 (ピリジン基の窒素) である。 pH 4 以下で、パルボシクリブは高い溶解性を示す。 pH 4 を超えると、パルボシクリブの溶解性は顕著に低下する。

添加物：結晶セルロース、乳糖水和物、デンプングリコール酸ナトリウム、軽質無水ケイ酸、ステアリン酸マグネシウムおよび硬ゼラチンカプセル殻。淡橙色、淡橙色／赤褐色および赤褐色の不透明のカプセル殻はゼラチン、三二酸化鉄、黄色三二酸化鉄および酸化チタンを含む。印刷インクはセラック、酸化チタン、水酸化アンモニウム、プロピレングリコールおよびシメチコンを含む。

12. 臨床薬理

12.1. 作用機序

パルボシクリブはサイクリン依存性キナーゼ (CDK) 4 および 6 の阻害薬である。サイクリン D1 および CDK4/6 は細胞増殖に至る複数のシグナル伝達経路の下流に位置する蛋白質である。

In vitro では、パルボシクリブが細胞周期の G1 期から S 期への移行を妨げることにより、エストロゲン受容体 (ER) 陽性乳癌細胞株の細胞増殖を抑制した。乳癌細胞株をパルボシクリブと抗エストロゲン薬で併用処理すると、単剤処理時と比較して、網膜芽細胞腫 (Rb) 蛋白質リン酸化が阻害されることにより、E2F の発現およびシグナル伝達が抑制され、細胞増殖が阻害される。

In vitro で ER 陽性乳癌細胞株をパルボシクリブと抗エストロゲン薬で併用処理すると、各薬剤の単剤処理時と比較して細胞老化が亢進し、薬剤の除去後も最長 6 日間細胞老化が持続し、抗エストロゲン薬の処理を継続するとより亢進した。患者由来の ER 陽性乳癌異種移植モデルを用いた *in vivo* 試験の結果から、パルボシクリブとレトロゾールの併用投与により、各薬剤の単剤投与時と比較して、Rb リン酸化、下流シグナル伝達および腫瘍増殖の阻害が増強された。

In vitro でヒト骨髄単核球細胞をパルボシクリブと抗エストロゲン薬の併用下または非併用下で処理したところ、細胞老化はみられず、薬剤の除去後に増殖が再開された。

12.2. 薬力学

心臓電気生理学的作用

乳癌患者 77 例を対象に、ベースラインからの変化と対応する薬物動態データを評価するためにベースライン時測定と合わせた時間に測定した心電図を用いて、心拍数で補正した QT 間隔 (QTc) に及ぼすパルボシクリブの影響を評価した。パルボシクリブ 1 日 1 回 125 mg (スケジュール 3/1) を投与後、QTc に大きな変動 (>20 ms) は認められなかった。

12.3. 薬物動態

進行乳癌を含む固形がん患者および健康被験者におけるパルボシクリブの薬物動態学的特性を評価した。

吸収

パルボシクリブの経口投与後の最高血漿中濃度 (C_{max}) 到達時間 (T_{max}) の平均値は、概して 6～12 時間であった。本剤 125 mg を経口投与したときの絶対的バイオアベイラビリティの平均値は 46% である。25～225 mg の用量範囲では、パルボシクリブの AUC および C_{max} はおおむね用量比

例的に増加する。1日1回反復投与した場合、8日以内に定常状態に達する。1日1回反復投与したときのパルボシクリブの累積係数の中央値は2.4（範囲：1.5～4.2）であった。

食事の影響：パルボシクリブを空腹時投与した場合、約13%の被験者ではパルボシクリブの吸収および曝露量が著しく低下した。食後投与により著しく低い曝露量を示す被験者においてパルボシクリブの曝露量の増加が認められたが、他の被験者では臨床的に重要な曝露量の変化は認められなかった。したがって、食事の摂取によってパルボシクリブの曝露量の個体間変動が低下したことにより、本剤の食後投与が裏付けられた。一晚絶食後に投与したときと比較して、高脂肪高カロリー食（約800～1000カロリー：蛋白質が150カロリー、炭水化物が250カロリーおよび脂肪が500～600カロリー）後に投与したときのパルボシクリブの0時間から無限大時間までの血漿中濃度 - 時間曲線下面積（AUC_{inf}）およびC_{max}はそれぞれ21%および38%増加し、低脂肪低カロリー食（約400～500カロリー：蛋白質が120カロリー、炭水化物が250カロリーおよび脂肪が28～35カロリー）後ではそれぞれ12%および27%増加し、本剤投与前1時間または投与後2時間に標準的なカロリーで中程度の脂肪食（約500～700カロリー：蛋白質が75～105カロリー、炭水化物が250～350カロリーおよび脂肪が175～245カロリー）を摂取した場合ではそれぞれ13%および24%増加した。

分布

In vitro におけるパルボシクリブのヒト血漿蛋白結合率は約85%であり、500～5000 ng/mL の濃度範囲で濃度依存性はみられなかった。見かけの分布容積の幾何平均値（V_z/F）は2583 L、変動係数（CV）は26%であった。

代謝

In vitro および in vivo 試験の結果から、パルボシクリブはヒトで肝代謝を受けることが示された。ヒトに¹⁴Cパルボシクリブ 125 mg を単回経口投与したときのパルボシクリブの主要な代謝経路には酸化および硫酸抱合が関与しており、アシル化およびグルクロン酸抱合は副次的な代謝経路に関与している。循環血中の主なパルボシクリブ由来物質は未変化体であった（23%）。主な循環血中代謝物はパルボシクリブのグルクロン酸抱合体であるが、排泄物に占める割合は投与量の1.5%にすぎない。パルボシクリブは広範に代謝され、糞中および尿中に占める未変化体の割合は放射能のそれぞれ2.3%および6.9%であった。糞中では、硫酸抱合体が主なパルボシクリブ関連物質であり、投与量の26%を占めた。ヒト肝細胞、肝サイトゾル、S9分画および組換えSULTを用いた in vitro 試験の結果から、パルボシクリブの代謝には主にCYP3A およびSULT2A1 が関与することが示された。

排泄

進行乳癌患者におけるパルボシクリブの経口クリアランス（CL/F）の幾何平均値は63.1 L/h（29% CV）であり、血漿中消失半減期の平均値（±標準偏差）は29（±5）時間であった。男性健康被験者6例に¹⁴Cパルボシクリブを単回経口投与したところ、投与した総放射能の91.6%（中央値）が15日以内に回収され、主な排泄経路は糞中排泄（投与量の74.1%）であり、尿中には投与量の17.5%が回収された。パルボシクリブの大部分は代謝物として排泄された。

年齢、性別および体重

癌患者 183 例（男性 50 例および女性 133 例，年齢 22～89 歳，体重 37.9～123 kg）を対象とした母集団薬物動態解析の結果に基づき，性別はパルボシクリブの曝露量に影響を及ぼさず，年齢および体重はパルボシクリブの曝露量に臨床的に重要な影響を及ぼさなかった。

小児集団

パルボシクリブの薬物動態は 18 歳未満の患者では評価されていない。

薬物相互作用

In vitro において，パルボシクリブの代謝には主に CYP3A および SULT2A1 が関与していることが示されている。本剤 125 mg を 1 日 1 回反復投与したとき，定常状態時のパルボシクリブは時間依存的な弱い CYP3A 阻害薬として作用する。In vitro において，臨床濃度ではパルボシクリブは CYP1A2，CYP2A6，CYP2B6，CYP2C8，CYP2C9，CYP2C19 および CYP2D6 の阻害薬ではなく，また CYP1A2，CYP2B6，CYP2C8 および CYP3A4 の誘導薬ではない。

CYP3A の阻害薬：健康被験者 12 例を対象とした薬物相互作用試験のデータから，本剤 125 mg の単回投与をイトラコナゾール（200 mg 反復投与）と併用投与したとき，単独投与時と比べ，パルボシクリブの AUC_{inf} および C_{max} はそれぞれ約 87% および 34% 増加したことが示されている [薬物相互作用 (7.1 項) 参照]。

CYP3A 誘導薬：健康被験者 15 例を対象とした薬物相互作用試験のデータから，本剤 125 mg の単回投与を CYP3A の強い誘導薬であるリファンピシン（600 mg 反復投与）と併用投与したとき，単独投与時と比べ，パルボシクリブの AUC_{inf} および C_{max} はそれぞれ 85% および 70% 減少したことが示されている。健康被験者 14 例を対象とした薬物相互作用試験のデータから，本剤 125 mg の単回投与を CYP3A の中程度の誘導薬であるモダフィニル（400 mg を 1 日 1 回反復投与）と併用投与したとき，単独投与時と比べ，パルボシクリブの AUC_{inf} および C_{max} はそれぞれ 32% および 11% 減少したことが示されている [薬物相互作用 (7.2 項) 参照]。

CYP3A の基質：本剤 125 mg を 1 日 1 回反復投与したとき，定常状態時のパルボシクリブは時間依存的な弱い CYP3A 阻害薬として作用する。健康被験者 26 例を対象とした薬物相互作用試験において，ミダゾラムを本剤の反復投与と併用投与したとき，単独投与時と比べ，ミダゾラムの AUC_{inf} および C_{max} がそれぞれ 61% および 37% 増加した [薬物相互作用 (7.3 項) 参照]。

胃の pH を上昇させる薬剤：健康被験者を対象とした薬物相互作用試験において，食後投与の条件下では，本剤 125 mg の単回投与をプロトンポンプ阻害薬（PPI）であるラベプラゾール（反復投与）と併用投与したとき，単独投与時と比べ，パルボシクリブの C_{max} は 41% 低下したが， AUC_{inf} への影響は小さかった（13% 減少）。H2 受容体拮抗薬および局所性制酸薬が胃の pH に及ぼす影響は PPI よりも小さいため，本剤を食後に服用した場合には，H2 受容体拮抗薬または局所性制酸薬がパルボシクリブの曝露量に及ぼす影響はごくわずかと予測される。本剤を食後に服用した場合には，PPI，H2 受容体拮抗薬または局所性制酸薬はパルボシクリブの曝露量に臨床的に重要な影響を及ぼさない。健康被験者を対象とした別の試験において，空腹時投与の条件下では，本

剤の単回投与を PPI であるラベプラゾール (反復投与) と併用投与したとき、単独投与時と比べ、パルボシクリブの AUC_{inf} および C_{max} はそれぞれ 62% および 80% 減少した。

レトロゾール：乳癌患者を対象とした臨床試験のデータから、本剤とレトロゾールを併用投与した場合、両剤間に薬物相互作用は認められないことが示された。

フルベストラント：乳癌患者を対象とした臨床試験のデータから、本剤とフルベストラントを併用投与した場合、両剤間に臨床的に重要な薬物相互作用は認められないことが示された。

ゴセレリン：乳癌患者を対象とした臨床試験のデータから、本剤とゴセレリンを併用投与した場合、両剤間に臨床的に重要な薬物相互作用は認められないことが示された。

アナストロゾールまたはエキセメスタン：本剤とアナストロゾールまたはエキセメスタンの薬物相互作用を評価するための臨床試験データは得られていない。本剤、アナストロゾールおよびエキセメスタンが代謝経路もしくは輸送システムに及ぼす影響または代謝経路もしくは輸送システムによって受ける影響に関する解析に基づき、本剤とアナストロゾールまたはエキセメスタンの臨床的に重要な薬物相互作用が生じるとは考えにくい。

トランスポーターに及ぼすパルボシクリブの影響：In vitro 評価において、パルボシクリブが薬物トランスポーターである P-gp, BCRP, OAT1, OAT3, OCT2, OATP1B1 および OATP1B3 の活性を臨床濃度で阻害する可能性は低いことが示された。

パルボシクリブに及ぼすトランスポーターの影響：In vitro データに基づき、P-gp および BCRP を介した輸送が臨床用量で経口投与後のパルボシクリブの吸収に影響を及ぼす可能性は低いと考えられる。

13. 非臨床毒性

13.1. がん原性、変異原性および受胎能障害

パルボシクリブのがん原性に関する試験は実施していない。

パルボシクリブは、チャイニーズハムスター卵巣細胞を用いた in vitro 試験および 100 mg/kg/日以上でパルボシクリブを 3 週間投与した雄ラットの骨髄において、異数性誘発機構により小核を誘発した。細菌を用いる in vitro 復帰突然変異試験 (Ames 試験) においてパルボシクリブは変異原性を示さず、ヒトリンパ球を用いた in vitro 染色体異常試験においてパルボシクリブは染色体の構造異常を誘発しなかった。

雌ラットを用いた受胎能試験において、パルボシクリブを 300 mg/kg/日 (AUC でヒト臨床曝露量の約 4 倍) までの用量で投与しても、パルボシクリブは交尾行動および受胎能に影響を及ぼさなかった。また、反復投与毒性試験において、ラットおよびイヌにそれぞれ 300 mg/kg/日および 3 mg/kg/日 [推奨用量でのヒト臨床曝露量 (AUC) のそれぞれ約 6 倍および同程度] までの用量でパルボシクリブを投与しても、雌性生殖組織に影響は認められなかった。

ラットおよびイヌを用いた反復投与毒性試験および雄ラットを用いた授胎能試験において、雄性の生殖機能および授胎能への影響が認められた。ラットに 30 mg/kg/日以上、イヌに 0.2 mg/kg/日以上を投与した反復投与毒性試験において、精巣、精巣上体、前立腺および精囊の所見として、

器官重量の減少、萎縮もしくは変性、精液減少、管腔内の壊死細胞片ならびに分泌物減少が認められた。ラットおよびイヌでそれぞれ4週間および12週間の休薬後には、雄性生殖器に対する影響は部分的に回復した。ラットおよびイヌに投与したこれらの用量は、推奨用量でのヒト臨床曝露量（AUC）のそれぞれ約10倍以上および0.1倍に相当した。雄ラットを用いた授胎能および初期胚発生試験において、100 mg/kg/日 [推奨用量でのヒト臨床曝露量（AUC）の20倍と推定される曝露量] 投与時に雄ラットの交尾行動には影響は認められなかったが、精子の運動性および密度の低下に関連して授胎能には若干の低下がみられた。

14. 臨床試験

試験1：イブランス+レトロゾール

ER 陽性、HER2 陰性の進行または転移乳癌患者に対する初回内分泌療法

試験1（PALOMA-2）は、進行乳癌に対する全身療法歴のないER陽性、HER2陰性の閉経後進行乳癌女性患者を対象として、本剤+レトロゾール併用投与とプラセボ+レトロゾール併用投与を比較した、国際共同、無作為化、二重盲検、並行群間比較、多施設共同試験であった。試験1では計666例の患者を2：1の割付比で本剤+レトロゾール投与またはプラセボ+レトロゾール投与に無作為に割り付けた。割り付け時の層別因子は、病変部位（内臓転移あり vs. 内臓転移なし）、無再発期間（de novo 転移 vs. 術後補助療法終了後再発まで12ヵ月以内 vs. 術後補助療法終了後再発まで12ヵ月超）および術前/術後補助療法の種類（ホルモン療法実施 vs. ホルモン療法未実施）を用いた。本剤125 mgを1日1回21日間連日経口投与後に7日間休薬した。疾患進行、症状悪化、許容されない毒性の発現、死亡または同意撤回のいずれかに該当するまで、治験薬の投与を継続した。本試験の有効性の主要評価項目は、固形がんの治療効果判定のための新ガイドライン（RECIST）v1.1に基づく、治験責任医師判定による無増悪生存期間（PFS）であった。

本試験に組み入れられた患者の年齢の中央値は62歳（範囲：28～89歳）であった。患者の大部分は白人（78%）であり、ほとんど（98%）の患者のEastern Cooperative Oncology Group（ECOG）パフォーマンスステータス（PS）は0または1であった。進行乳癌と診断される前に術前または術後補助療法として48%の患者が化学療法を、56%の患者がホルモン療法を受けていた。37%の患者は術前または術後補助療法の全身療法は受けていなかった。患者の大部分（97%）は転移病変を有しており、23%は骨転移のみ、49%は内臓転移を有していた。

試験1の主な有効性の結果をTable 8およびFigure 1に要約する。無再発期間、病変部位および治療歴の部分集団で一貫した結果が認められた。PFSに及ぼす併用投与の治療効果は、独立中央評価判定によっても裏付けられた。PFSの最終解析時点で、全生存期間（OS）のデータは十分ではなく（患者の20%が死亡した）、最終解析のため患者を引き続き追跡する予定である。

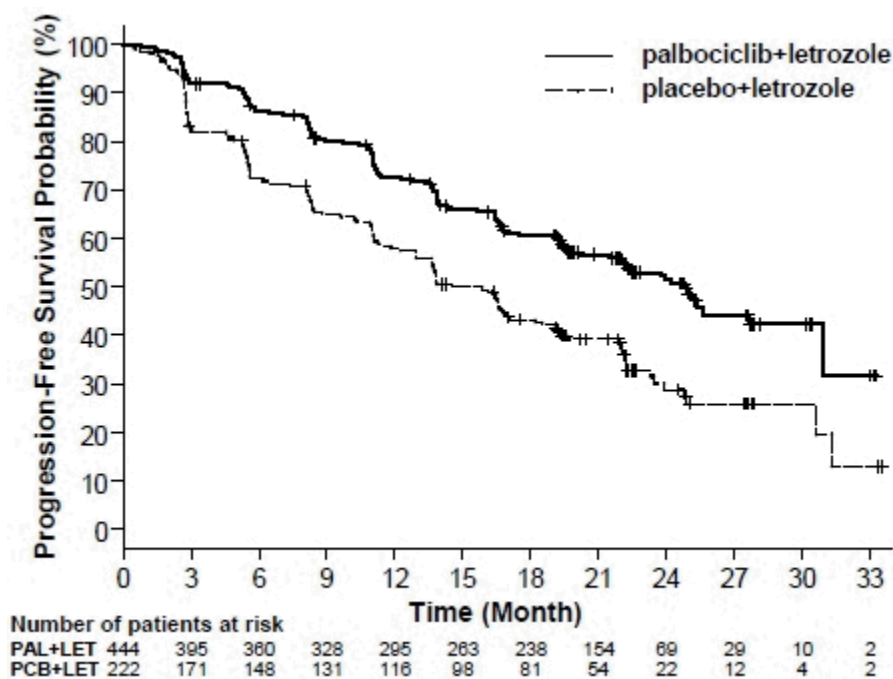
Table 8. 有効性の結果：試験1（治験責任医師判定, Intent-to-Treat集団）

	イブランス+レトロゾール	プラセボ+レトロゾール
ITT集団における無増悪生存期間 (PFS)	N = 444	N = 222
PFSイベント数 (%)	194 (43.7)	137 (61.7)
PFS中央値 [ヵ月] (95% CI)	24.8 (22.1, NE)	14.5 (12.9, 17.1)
ハザード比 (95% CI) およびp値	0.576 (0.463, 0.718), p<0.0001	
測定可能病変を有する患者における奏効率	N = 338	N = 171
奏効率* (% , 95% CI)	55.3 (49.9, 60.7)	44.4 (36.9, 52.2)

*確定した奏効に基づく結果

CI : 信頼区間, ITT : Intent-to-Treat, N : 患者数, NE : 評価不能

Figure 1. 無増悪生存期間の Kaplan-Meier プロット:試験1(治験責任医師判定, Intent-to-Treat 集団)



LET : レトロゾール, PAL : パルボシクリブ, PCB : プラセボ

試験 2：イブランス+フルベストラント

術後補助療法または転移癌に対する内分泌療法による治療中または治療終了後に疾患進行した HR 陽性、HER2 陰性の進行または転移乳癌患者

試験 2 (PALOMA-3) は、閉経状態を問わず、内分泌療法による治療中または治療終了後に疾患進行した HR 陽性、HER2 陰性の進行乳癌女性患者を対象として、本剤+フルベストラント併用投与とプラセボ+フルベストラント併用投与を比較した、国際共同、無作為化、二重盲検、並行群間比較、多施設共同試験であった。合計 521 例の閉経前または閉経後の女性患者を、2:1 の割り付けで本剤+フルベストラント併用群またはプラセボ+フルベストラント併用群に無作為に割り付けた。割り付け時の層別因子は、過去に実施したホルモン療法に対する感受性の有無、治験登録時の閉経状態 (閉経前/閉経周辺期 vs.閉経後) および内臓転移の有無を用いた。本剤 125 mg を 1 日 1 回 21 日間連日経口投与後に 7 日間休薬した。閉経前/閉経周辺期の女性に対しては、試験 2 の開始前に 4 週間以上および試験 2 の実施期間中 LHRH 作動薬であるゴセレリンも投与した。疾患進行、症状悪化、許容されない毒性の発現、死亡または同意撤回のいずれかに該当するまで、割り付けた治験薬の投与を継続した。本試験の有効性の主要評価項目は、RECIST v1.1 に基づく、治験責任医師判定による PFS であった。

本試験に組み入れられた患者の年齢の中央値は 57 歳 (範囲: 29~88 歳) であった。患者の大部分は白人 (74%) であり、すべての患者の ECOG PS は 0 または 1 であり、80%が閉経後であった。すべての患者が過去に全身療法を受けており、75%の患者は過去に化学療法を受けていた。25%の患者は過去に転移病変に対する治療は受けていなかった。60%は内臓転移を有しており、23%は骨転移のみを有していた。

試験 2 の治験責任医師判定による PFS の結果を Table 9 および Figure 2 に要約する。病変部位、過去に実施したホルモン療法に対する感受性の有無および閉経状態の部分集団で一貫した結果が認められた。PFS の最終解析時点で OS のデータは十分ではなく (患者の 11%が死亡した)、最終解析のため患者を引き続き追跡する予定である。

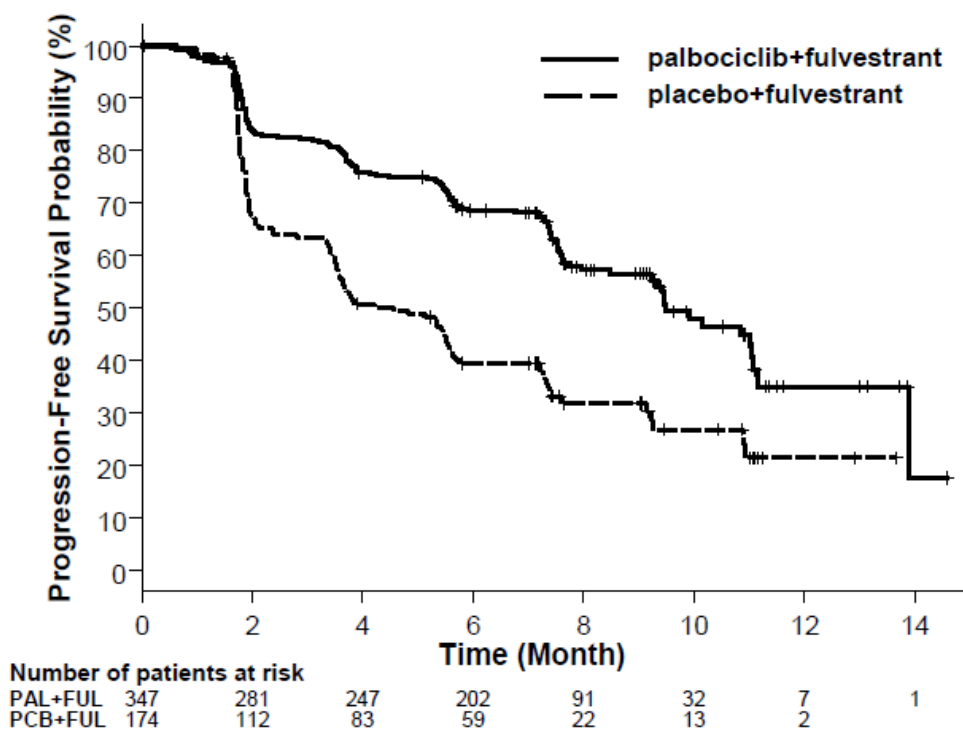
Table 9. 有効性の結果：試験2 (治験責任医師判定, Intent-to-Treat集団)

	イブランス+ フルベストラント	プラセボ+ フルベストラント
ITT集団における無増悪生存期間 (PFS)	N = 347	N = 174
PFSイベント数 (%)	145 (41.8%)	114 (65.5%)
PFS中央値 [ヵ月] (95% CI)	9.5 (9.2, 11.0)	4.6 (3.5, 5.6)
ハザード比 (95% CI) およびp値	0.461 (0.360, 0.591), p<0.0001	
測定可能病変を有する患者における奏効率	N = 267	N = 138
奏効率* (%、95% CI)	24.6 (19.6, 30.2)	10.9 (6.2, 17.3)

*確定した奏効に基づく結果

CI：信頼区間, ITT：Intent-to-Treat, N：患者数

Figure 2. 無増悪生存期間の Kaplan-Meier プロット (治験責任医師判定, Intent-to-Treat 集団) : 試験 2



FUL : フルベストラント, PAL : パルボシクリブ, PCB : プラセボ

16. 包装・保存および取り扱い上の注意

本剤は以下の含量および包装形態で供給される。

イブランスカプセル			
包装形態	カプセル含量 (mg)	NDC	カプセルの性状
21カプセル入りのボトル	125	NDC 0069-0189-21	赤褐色のボディ (白字で「PBC 125」と印刷) および赤褐色のキャップ (白字で「Pfizer」と印刷) からなる, 不透明の硬カプセル剤。サイズは0号。
21カプセル入りのボトル	100	NDC 0069-0188-21	淡橙色のボディ (白字で「PBC 100」と印刷) および赤褐色のキャップ (白字で「Pfizer」と印刷) からなる, 不透明の硬カプセル剤。サイズは1号。
21カプセル入りのボトル	75	NDC 0069-0187-21	淡橙色のボディ (白字で「PBC 75」と印刷) および淡橙色のキャップ (白字で「Pfizer」と印刷) からなる, 不透明の硬カプセル剤。サイズは2号。

20～25°C (68～77°F) で保存すること。許容範囲は 15～30°C (59～86°F) とする [米国薬局方 管理された室温 (USP Controlled Room Temperature) 参照]。

17. 患者への情報提供

米国食品医薬品局 (FDA) に承認された患者向け説明文書 (Patient Information) を読むよう患者に指示すること。

骨髄抑制／感染症

- 発熱、悪寒、浮動性めまい、息切れ、脱力あるいは出血および（または）挫傷傾向増加等の骨髄抑制または感染症を示す徴候または症状が生じた場合は直ちに報告するよう患者に指示すること [警告および使用上の注意 (5.1 項) 参照]。

薬物相互作用

- グレープフルーツは本剤と相互作用するおそれがあるため、本剤投与中はグレープフルーツ製品を摂取しないこと。
- CYP3A の強い阻害薬および誘導薬を使用しないよう患者に指示すること。
- 処方箋薬、市販薬、ビタミンおよびハーブ製品を含むすべての併用薬を医療従事者に報告するよう患者に指示すること [薬物相互作用 (7 章) 参照]。

用法・用量

- 本剤は食後に服用するよう患者に指示すること。
- 患者が服薬後に嘔吐したり服薬を忘れていたりした場合でも、追加して投与せず、翌日の通常の時刻に処方用量を服薬させること。本剤をカプセルのまま飲み込むこと（飲み込む前に噛み砕く、押しつぶすまたはカプセルを開くことはしない）。カプセルが割れている、ひびが入っているまたは何らかの損傷があるものは服用しないこと。

妊娠、授乳および受胎能

- 胚・胎児毒性
 - 妊娠可能な女性に対して胎児への潜在的なリスクを説明し、本剤の投与中および投与終了後 3 週間以上にわたって有効な避妊法を使用するよう指示すること。妊娠が判明したまたは疑われる場合、担当の医療従事者に報告するよう患者に指示すること [警告および使用上の注意 (5.2 項) および特別な集団への投与 (8.1 項および 8.3 項) 参照]。
 - パートナーが妊娠可能な女性である男性患者に対して、本剤の投与中および投与終了後 3 ヶ月間にわたって有効な避妊法を使用するよう指示すること [特別な集団への投与 (8.3 項) 参照]。
- 授乳：本剤の投与中および投与終了後 3 週間にわたって授乳しないよう患者に指示すること [特別な集団への投与 (8.2 項) 参照]。

パルボシクリブ

1.6 外国における使用状況等に関する資料

本製品添付文書は改訂される可能性がある。添付文書完全版については、www.IBRANCE.com にアクセスすること。



LAB-0723-2.1

ANNEX I
SUMMARY OF PRODUCT CHARACTERISTICS

▼ This medicinal product is subject to additional monitoring. This will allow quick identification of new safety information. Healthcare professionals are asked to report any suspected adverse reactions. See section 4.8 for how to report adverse reactions.

1. NAME OF THE MEDICINAL PRODUCT

IBRANCE 75 mg hard capsules
IBRANCE 100 mg hard capsules
IBRANCE 125 mg hard capsules

2. QUALITATIVE AND QUANTITATIVE COMPOSITION

IBRANCE 75 mg hard capsules
Each hard capsule contains 75 mg of palbociclib.

Excipients with known effect
Each hard capsule contains 56 mg of lactose (as monohydrate).

IBRANCE 100 mg hard capsules
Each hard capsule contains 100 mg of palbociclib.

Excipients with known effect
Each hard capsule contains 74 mg of lactose (as monohydrate).

IBRANCE 125 mg hard capsules
Each hard capsule contains 125 mg of palbociclib.

Excipients with known effect
Each hard capsule contains 93 mg of lactose (as monohydrate).

For the full list of excipients, see section 6.1.

3. PHARMACEUTICAL FORM

Hard capsule.

IBRANCE 75 mg hard capsules
Opaque, hard capsule, with a light orange body (printed “PBC 75” in white) and a light orange cap (printed “Pfizer” in white). The capsule length is 18.0 ± 0.3 mm.

IBRANCE 100 mg hard capsules
Opaque, hard capsule, with a light orange body (printed “PBC 100” in white) and a caramel cap (printed “Pfizer” in white). The capsule length is 19.4 ± 0.3 mm.

IBRANCE 125 mg hard capsules
Opaque, hard capsule, with a caramel body (printed “PBC 125” in white) and a caramel cap (printed “Pfizer” in white). The capsule length is 21.7 ± 0.3 mm.

4. CLINICAL PARTICULARS

4.1 Therapeutic indications

IBRANCE is indicated for the treatment of hormone receptor (HR)-positive, human epidermal growth factor receptor 2 (HER2)-negative locally advanced or metastatic breast cancer:

- in combination with an aromatase inhibitor;
- in combination with fulvestrant in women who have received prior endocrine therapy (see section 5.1).

In pre- or perimenopausal women, the endocrine therapy should be combined with a luteinizing hormone-releasing hormone (LHRH) agonist.

4.2 Posology and method of administration

Treatment with IBRANCE should be initiated and supervised by a physician experienced in the use of anticancer medicinal products.

Posology

The recommended dose is 125 mg of palbociclib once daily for 21 consecutive days followed by 7 days off treatment (Schedule 3/1) to comprise a complete cycle of 28 days. The treatment with IBRANCE should be continued as long as the patient is deriving clinical benefit from therapy or until unacceptable toxicity occurs.

When coadministered with palbociclib, the recommended dose of letrozole is 2.5 mg taken orally once daily continuously throughout the 28-day cycle. Please refer to the Summary of Product Characteristics of letrozole. Treatment of pre/perimenopausal women with the combination of palbociclib plus letrozole should always be combined with an LHRH agonist (see section 4.4).

When coadministered with palbociclib, the recommended dose of fulvestrant is 500 mg administered intramuscularly on Days 1, 15, 29, and once monthly thereafter. Please refer to the Summary of Product Characteristics of fulvestrant. Prior to the start of treatment with the combination of palbociclib plus fulvestrant, and throughout its duration, pre/perimenopausal women should be treated with LHRH agonists according to local clinical practice.

Patients should be encouraged to take their dose at approximately the same time each day. If the patient vomits or misses a dose, an additional dose should not be taken that day. The next prescribed dose should be taken at the usual time.

Dose adjustments

Dose modification of IBRANCE is recommended based on individual safety and tolerability.

Management of some adverse reactions may require temporary dose interruptions/delays, and/or dose reductions, or permanent discontinuation as per dose reduction schedules provided in Tables 1, 2, and 3 (see sections 4.4 and 4.8).

Table 1. IBRANCE recommended dose modifications for adverse reactions

Dose level	Dose
Recommended dose	125 mg/day
First dose reduction	100 mg/day
Second dose reduction	75 mg/day*

*If further dose reduction below 75 mg/day is required, discontinue the treatment.

Complete blood count should be monitored prior to the start of IBRANCE therapy and at the beginning of each cycle, as well as on Day 14 of the first 2 cycles, and as clinically indicated.

Absolute neutrophil counts (ANC) of $\geq 1000/\text{mm}^3$ and platelet counts of $\geq 50,000/\text{mm}^3$ are recommended to receive IBRANCE.

Table 2. IBRANCE dose modification and management – Haematological toxicities

CTCAE Grade	Dose modifications
Grade 1 or 2	No dose adjustment is required.
Grade 3 ^a	<p><u>Day 1 of cycle:</u> Withhold IBRANCE, repeat complete blood count monitoring within 1 week. When recovered to Grade ≤ 2, start the next cycle at the <i>same dose</i>.</p> <p><u>Day 14 of first 2 cycles:</u> Continue IBRANCE at current dose to complete cycle. Repeat complete blood count on Day 21.</p> <p>Consider dose reduction in cases of prolonged (>1 week) recovery from Grade 3 neutropenia or recurrent Grade 3 neutropenia in subsequent cycles.</p>
Grade 3 ANC ^b (<1000 to $500/\text{mm}^3$) + Fever ≥ 38.5 °C and/or infection	Withhold IBRANCE until recovery to Grade ≤ 2 Resume at next lower dose.
Grade 4 ^a	Withhold IBRANCE until recovery to Grade ≤ 2 . Resume at next lower dose.

Grading according to CTCAE 4.0.

ANC=absolute neutrophil counts; CTCAE=Common Terminology Criteria for Adverse Events;

LLN=lower limit of normal.

^a Table applies to all haematological adverse reactions except lymphopenia (unless associated with clinical events, e.g., opportunistic infections).

^b ANC: Grade 1: ANC $< \text{LLN} - 1500/\text{mm}^3$; Grade 2: ANC $1000 - <1500/\text{mm}^3$;
Grade 3: ANC $500 - <1000/\text{mm}^3$; Grade 4: ANC $<500/\text{mm}^3$.

Table 3. IBRANCE dose modification and management – Non-haematological toxicities

CTCAE Grade	Dose modifications
Grade 1 or 2	No dose adjustment is required.
Grade ≥ 3 non-haematological toxicity (if persisting despite medical treatment)	<p>Withhold until symptoms resolve to:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Grade ≤ 1; • Grade ≤ 2 (if not considered a safety risk for the patient) <p>Resume at the next lower dose.</p>

Grading according to CTCAE 4.0.

CTCAE=Common Terminology Criteria for Adverse Events.

Special populations

Elderly

No dose adjustment of IBRANCE is necessary in patients ≥ 65 years of age (see section 5.2).

Hepatic impairment

No dose adjustments of IBRANCE are required for patients with mild hepatic impairment (total bilirubin $\leq 1 \times$ upper limit of normal [ULN] and aspartate aminotransferase [AST] $>1 \times$ ULN, or total bilirubin >1.0 to $1.5 \times$ ULN and any AST). Insufficient data are available in patients with moderate or severe hepatic impairment (total bilirubin $>1.5 \times$ ULN and any AST) to provide any dose adjustment recommendation. Administer IBRANCE to patients with moderate and severe hepatic impairment only after careful consideration of the potential benefits and risks and with close monitoring of signs of toxicity (see section 5.2).

Renal impairment

No dose adjustments of IBRANCE are required for patients with mild to moderate renal impairment (creatinine clearance [CrCl] ≥ 30 mL/min). Insufficient data are available in patients with severe renal impairment (CrCl < 30 mL/min) or requiring haemodialysis to provide any dose adjustment recommendation. Administer IBRANCE to patients with severe renal impairment only after careful consideration of the potential benefits and risks and with close monitoring of signs of toxicity (see section 5.2).

Paediatric population

The safety and efficacy of IBRANCE in children and adolescents ≤ 18 years of age have not been established. No data are available.

Method of administration

IBRANCE is for oral use. It should be taken with food, preferably a meal to ensure consistent palbociclib exposure (see section 5.2). Palbociclib should not be taken with grapefruit or grapefruit juice (see section 4.5).

IBRANCE capsules should be swallowed whole (should not be chewed, crushed, or opened prior to swallowing). No capsule should be ingested if it is broken, cracked, or otherwise not intact.

4.3 Contraindications

Hypersensitivity to the active substance or to any of the excipients listed in section 6.1.

Use of preparations containing St. John's Wort (see section 4.5).

4.4 Special warnings and precautions for use

Pre/perimenopausal women

Ovarian ablation or suppression with an LHRH agonist is mandatory when pre/perimenopausal women are administered IBRANCE in combination with an aromatase inhibitor, due to the mechanism of action of aromatase inhibitors. Palbociclib in combination with fulvestrant in pre/perimenopausal women has only been studied in combination with an LHRH agonist.

Critical visceral disease

The efficacy and safety of palbociclib have not been studied in patients with critical visceral disease (see section 5.1).

Haematological disorders

Dose interruption, dose reduction, or delay in starting treatment cycles is recommended for patients who develop Grade 3 or 4 neutropenia. Appropriate monitoring should be performed (see sections 4.2 and 4.8).

Infections

Since IBRANCE has myelosuppressive properties, it may predispose patients to infections.

Infections have been reported at a higher rate in patients treated with IBRANCE in randomised clinical studies compared to patients treated in the respective comparator arm. Grade 3 and Grade 4 infections occurred respectively in 4.5% and 0.7% of patients treated with IBRANCE in any combination (see section 4.8).

Patients should be monitored for signs and symptoms of infection and treated as medically appropriate (see section 4.2).

Physicians should inform patients to promptly report any episodes of fever.

Hepatic impairment

In the absence of data, IBRANCE should be administered with caution in patients with moderate and severe hepatic impairment (see sections 4.2 and 5.2).

Renal impairment

In the absence of data, IBRANCE should be administered with caution in patients with severe renal impairment (see sections 4.2 and 5.2).

Concomitant treatment with inhibitors or inducers of CYP3A4

Strong inhibitors of CYP3A4 may lead to increased toxicity (see section 4.5). Concomitant use of strong CYP3A inhibitors during treatment with palbociclib should be avoided. Coadministration should only be considered after careful evaluation of the potential benefits and risks. If coadministration with a strong CYP3A inhibitor is unavoidable, reduce the IBRANCE dose to 75 mg once daily. When the strong inhibitor is discontinued, increase the IBRANCE dose (after 3–5 half-lives of the inhibitor) to the dose used prior to the initiation of the strong CYP3A inhibitor (see section 4.5).

Coadministration of CYP3A inducers may lead to decreased palbociclib exposure and consequently a risk for lack of efficacy. Therefore, concomitant use of palbociclib with strong CYP3A4 inducers should be avoided. No dose adjustments are required for coadministration of palbociclib with moderate CYP3A inducers (see section 4.5).

Women of childbearing potential or their partners

Women of childbearing potential or their male partners must use a highly effective method of contraception while taking IBRANCE (see section 4.6).

Lactose

This medicinal product contains lactose. Patients with rare hereditary problems of galactose intolerance, the Lapp lactase deficiency, or glucose-galactose malabsorption should not take this medicine.

4.5 Interaction with other medicinal products and other forms of interaction

Palbociclib is primarily metabolised by CYP3A and sulphotransferase (SULT) enzyme SULT2A1. *In vivo*, palbociclib is a weak, time-dependent inhibitor of CYP3A.

Effects of other medicinal products on the pharmacokinetics of palbociclib

Effect of CYP3A inhibitors

Coadministration of multiple 200 mg doses of itraconazole with a single 125 mg palbociclib dose increased palbociclib total exposure (AUC_{inf}) and the peak concentration (C_{max}) by approximately 87% and 34%, respectively, relative to a single 125 mg palbociclib dose given alone.

The concomitant use of strong CYP3A inhibitors including, but not limited to: clarithromycin, indinavir, itraconazole, ketoconazole, lopinavir/ritonavir, nefazodone, nelfinavir, posaconazole, saquinavir, telaprevir, telithromycin, voriconazole, and grapefruit or grapefruit juice, should be avoided (see sections 4.2 and 4.4).

No dose adjustments are needed for mild and moderate CYP3A inhibitors.

Effect of CYP3A inducers

Coadministration of multiple 600 mg doses of rifampin with a single 125 mg palbociclib dose decreased palbociclib AUC_{inf} and C_{max} by 85% and 70%, respectively, relative to a single 125 mg palbociclib dose given alone.

The concomitant use of strong CYP3A inducers including, but not limited to: carbamazepine, enzalutamide, phenytoin, rifampin, and St. John's Wort should be avoided (see sections 4.3 and 4.4).

Coadministration of multiple 400 mg daily doses of modafinil, a moderate CYP3A inducer, with a single 125 mg IBRANCE dose decreased palbociclib AUC_{inf} and C_{max} by 32% and 11%, respectively, relative to a single 125 mg IBRANCE dose given alone. No dose adjustments are required for moderate CYP3A inducers (see section 4.4).

Effect of acid reducing agents

Under fed conditions (intake of a moderate-fat meal), coadministration of multiple doses of the proton pump inhibitor (PPI) rabeprazole with a single dose of 125 mg IBRANCE decreased palbociclib C_{max} by 41%, but had limited impact on AUC_{inf} (13% decrease) compared with a single dose of 125 mg IBRANCE administered alone.

Under fasting conditions, the coadministration of multiple doses of the proton pump inhibitor (PPI) rabeprazole with a single dose of 125 mg IBRANCE decreased palbociclib AUC_{inf} and C_{max} by 62% and 80%, respectively. Therefore, IBRANCE should be taken with food, preferably a meal (see sections 4.2 and 5.2).

Given the reduced effect on gastric pH of H₂-receptor antagonists and local antacids compared to PPIs, no clinically relevant effect of H₂-receptor antagonists or local antacids on palbociclib exposure is expected when palbociclib is taken with food.

Effects of palbociclib on the pharmacokinetics of other medicinal products

Palbociclib is a weak, time-dependent inhibitor of CYP3A following daily 125 mg dosing at steady state. Coadministration of multiple doses of palbociclib with midazolam increased the midazolam AUC_{inf} and C_{max} values by 61% and 37%, respectively, as compared with administration of midazolam alone.

The dose of sensitive CYP3A substrates with a narrow therapeutic index (e.g., alfentanil, cyclosporine, dihydroergotamine, ergotamine, everolimus, fentanyl, pimeozide, quinidine, sirolimus, and tacrolimus) may need to be reduced when coadministered with IBRANCE as IBRANCE may increase their exposure.

Drug-drug interaction between palbociclib and letrozole

Data from the drug-drug interaction (DDI) evaluation portion of a clinical study in patients with breast cancer showed that there was no drug interaction between palbociclib and letrozole when the 2 medicinal products were coadministered.

Effect of tamoxifen on palbociclib exposure

Data from a DDI study in healthy male subjects indicated that palbociclib exposures were comparable when a single dose of palbociclib was coadministered with multiple doses of tamoxifen and when palbociclib was given alone.

Drug-drug interaction between palbociclib and fulvestrant

Data from a clinical study in patients with breast cancer showed that there was no clinically relevant drug interaction between palbociclib and fulvestrant when the two medicinal products were coadministered.

Drug-drug interaction between palbociclib and oral contraceptives

DDI studies of palbociclib with oral contraceptives have not been conducted (see section 4.6).

In vitro studies with transporters

Based on *in vitro* data, palbociclib is predicted to inhibit intestinal P-glycoprotein (P-gp) and breast cancer resistance protein (BCRP) mediated transport. Therefore, administration of palbociclib with medicinal products that are substrates of P-gp (e.g., digoxin, dabigatran, colchicine, pravastatin) or BCRP (e.g., rosuvastatin, sulfasalazine) may increase their therapeutic effect and adverse reactions.

Based on *in vitro* data, palbociclib may inhibit the uptake transporter organic cationic transporter OCT1 and then may increase the exposure of medical product substrates of this transporter (e.g., metformin).

4.6 Fertility, pregnancy and lactation

Women of childbearing potential/Contraception

Females of childbearing potential who are receiving this medicinal product, or their male partners should use adequate contraceptive methods (e.g., double-barrier contraception) during therapy and for at least 3 weeks or 14 weeks after completing therapy for females and males, respectively (see section 4.5).

Pregnancy

There are no or limited amount of data from the use of palbociclib in pregnant women. Studies in animals have shown reproductive toxicity (see section 5.3). IBRANCE is not recommended during pregnancy and in women of childbearing potential not using contraception.

Breast-feeding

No studies have been conducted in humans or animals to assess the effect of palbociclib on milk production, its presence in breast milk, or its effects on the breast-fed child. It is unknown whether palbociclib is excreted in human milk. Patients receiving palbociclib should not breast feed.

Fertility

There were no effects on oestrous cycle (female rats) or mating and fertility in rats (male or female) in nonclinical reproductive studies. However, no clinical data have been obtained on fertility in humans. Based on male reproductive organ findings (seminiferous tubule degeneration in testis, epididymal hypospermia, lower sperm motility and density, and decreased prostate secretion) in nonclinical safety studies, male fertility may be compromised by treatment with palbociclib (see section 5.3). Thus, men may consider sperm preservation prior to beginning therapy with IBRANCE.

4.7 Effects on ability to drive and use machines

IBRANCE has minor influence on the ability to drive and use machines. However, IBRANCE may cause fatigue and patients should exercise caution when driving or using machines.

4.8 Undesirable effects

Summary of the safety profile

The overall safety profile of IBRANCE is based on pooled data from 872 patients who received palbociclib in combination with endocrine therapy (N=527 in combination with letrozole and N=345 in combination with fulvestrant) in randomised clinical studies in HR-positive, HER2-negative advanced or metastatic breast cancer.

The most common ($\geq 20\%$) adverse reactions of any grade reported in patients receiving palbociclib in randomised clinical studies were neutropenia, infections, leukopenia, fatigue, nausea, stomatitis, anaemia, alopecia, and diarrhoea. The most common ($\geq 2\%$) Grade ≥ 3 adverse reactions of palbociclib were neutropenia, leukopenia, anaemia, fatigue, and infections.

Dose reductions or dose modifications due to any adverse reaction occurred in 34.4% of patients receiving IBRANCE in randomised clinical studies regardless of the combination.

Permanent discontinuation due to an adverse reaction occurred in 4.1% of patients receiving IBRANCE in randomised clinical studies regardless of the combination.

Tabulated list of adverse reactions

Table 4 reports the adverse reactions from the pooled dataset of 3 randomised studies. The median duration of palbociclib treatment across the pooled dataset was 12.7 months.

The adverse reactions are listed by system organ class and frequency category. Frequency categories are defined as: very common ($\geq 1/10$), common ($\geq 1/100$ to $< 1/10$), and uncommon ($\geq 1/1,000$ to $< 1/100$).

Table 4. Adverse reactions based on pooled dataset from 3 randomised studies (N=872)

System Organ Class Frequency Preferred Term	All Grades n (%)	Grade 3 n (%)	Grade 4 n (%)
Infections and infestations <i>Very common</i> Infections ^b	477 (54.7)	39 (4.5)	6 (0.7)
Blood and lymphatic system disorders <i>Very common</i> Neutropenia ^c Leukopenia ^d Anaemia ^e Thrombocytopenia ^f <i>Common</i> Febrile neutropenia	703 (80.6) 394 (45.2) 241 (27.6) 166 (19.0) 14 (1.6)	482 (55.3) 228 (26.1) 38 (4.4) 14 (1.6) 10 (1.1)	88 (10.1) 5 (0.6) 2 (0.2) 3 (0.3) 1 (0.1)
Metabolism and nutrition disorders <i>Very common</i> Decreased appetite	138 (15.8)	7 (0.8)	0 (0.0)
Nervous system disorders <i>Common</i> Dysgeusia	74 (8.5)	0 (0.0)	0 (0.0)
Eye disorders <i>Common</i> Vision blurred Lacrimation increased Dry eye	38 (4.4) 50 (5.7) 31 (3.6)	1 (0.1) 0 (0.0) 0 (0.0)	0 (0.0) 0 (0.0) 0 (0.0)
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders <i>Common</i> Epistaxis	73 (8.4)	0 (0.0)	0 (0.0)

Table 4. Adverse reactions based on pooled dataset from 3 randomised studies (N=872)

System Organ Class Frequency Preferred Term	All Grades n (%)	Grade 3 n (%)	Grade 4 n (%)
Gastrointestinal disorders			
<i>Very common</i>			
Stomatitis ^g	252 (28.9)	6 (0.7)	0 (0.0)
Nausea	298 (34.2)	3 (0.3)	0 (0.0)
Diarrhoea	214 (24.5)	9 (1.0)	0 (0.0)
Vomiting	149 (17.1)	4 (0.5)	0 (0.0)
Skin and subcutaneous tissue disorders			
<i>Very common</i>			
Rash ^h	144 (16.5)	6 (0.7)	0 (0.0)
Alopecia	226 (25.9)	N/A	N/A
<i>Common</i>			
Dry skin	82 (9.4)	0 (0.0)	0 (0.0)
General disorders and administration site conditions			
<i>Very common</i>			
Fatigue	342 (39.2)	20 (2.3)	2 (0.2)
<i>Common</i>			
Asthenia	112 (12.8)	12 (1.4)	0 (0.0)
Pyrexia	108(12.4)	1 (0.1)	0 (0.0)
Investigations			
<i>Common</i>			
ALT increased	70 (8.0)	15 (1.7)	1 (0.1)
AST Increased	75 (8.6)	22 (2.5)	0 (0.0)

ALT=alanine aminotransferase; AST=aspartate aminotransferase; N/n=number of patients; N/A=not applicable.

^a Preferred Terms (PTs) are listed according to MedDRA 17.1.

^b Infections includes all PTs that are part of the System Organ Class Infections and infestations.

^c Neutropenia includes the following PTs: Neutropenia, Neutrophil count decreased.

^d Leukopenia includes the following PTs: Leukopenia, White blood cell count decreased.

^e Anaemia includes the following PTs: Anaemia, Haemoglobin decreased, Haematocrit decreased.

^f Thrombocytopenia includes the following PTs: Thrombocytopenia, Platelet count decreased.

^g Stomatitis includes the following PTs: Aphthous stomatitis, Cheilitis, Glossitis, Glossodynia, Mouth ulceration, Mucosal inflammation, Oral pain, Oropharyngeal discomfort, Oropharyngeal pain, Stomatitis.

^h Rash includes the following PTs: Rash, Rash maculo-papular, Rash pruritic, Rash erythematous, Rash papular, Dermatitis, Dermatitis acneiform, Toxic skin eruption.

Description of selected adverse reactions

Overall, neutropenia of any grade was reported in 703 (80.6%) patients receiving IBRANCE regardless of the combination, with Grade 3 neutropenia being reported in 482 (55.3%) patients, and Grade 4 neutropenia being reported in 88 (10.1 %) patients (see Table 4).

The median time to first episode of any grade neutropenia was 15 days (13-317) and the median duration of Grade ≥ 3 neutropenia was 7 days across 3 randomised clinical studies.

Febrile neutropenia has been reported in 0.9% patients receiving IBRANCE in combination with fulvestrant and in 2.1% of patients receiving palbociclib in combination with letrozole.

Febrile neutropenia has been reported in about 2% of patients exposed to IBRANCE across the overall clinical programme.

Reporting of suspected adverse reactions

Reporting suspected adverse reactions after authorisation of the medicinal product is important. It allows continued monitoring of the benefit/risk balance of the medicinal product. Healthcare

professionals are asked to report any suspected adverse reactions via the national reporting system listed in Appendix V.

4.9 Overdose

In the event of a palbociclib overdose, both gastrointestinal (e.g., nausea, vomiting) and haematological (e.g., neutropenia) toxicity may occur and general supportive care should be provided.

5. PHARMACOLOGICAL PROPERTIES

5.1 Pharmacodynamic properties

Pharmacotherapeutic group: Antineoplastic agents, protein kinase inhibitors, ATC code: L01XE33.

Mechanism of action

Palbociclib is a highly selective, reversible inhibitor of cyclin-dependent kinases (CDK) 4 and 6. Cyclin D1 and CDK4/6 are downstream of multiple signalling pathways which lead to cellular proliferation.

Pharmacodynamic effects

Through inhibition of CDK4/6, palbociclib reduced cellular proliferation by blocking progression of the cell from G1 into S phase of the cell cycle. Testing of palbociclib in a panel of molecularly profiled breast cancer cell lines revealed high activity against luminal breast cancers, particularly ER-positive breast cancers. In the cell lines tested, the loss of retinoblastoma (Rb) was associated with loss of palbociclib activity. Available clinical data are reported in the clinical efficacy and safety section (see section 5.1). Mechanistic analyses revealed that the combination of palbociclib with antioestrogen agents enhanced the reactivation of Rb through inhibition of Rb phosphorylation resulting in reduced E2F signalling and growth arrest. *In vivo* studies using a patient-derived ER-positive breast cancer xenograft model (HBCx-34) demonstrated that the combination of palbociclib and letrozole further enhanced inhibition of Rb phosphorylation, downstream signalling and dose-dependent tumour growth. Studies are ongoing investigating the importance of Rb expression for the activity of palbociclib in fresh tumour samples.

Cardiac electrophysiology

The effect of palbociclib on the QT interval corrected for heart rate (QTc) interval was evaluated using time matched electrocardiogram (ECG) change from baseline and pharmacokinetic data in 77 patients with breast cancer. The upper bound of the one-sided 95% CI for the increase from baseline in QTc at all time points at steady state concentrations at the recommended dose of 125 mg (Schedule 3/1) was less than 8 msec. Therefore, at the recommended dose, no palbociclib relevant effects on QT have been observed.

Clinical efficacy and safety

Randomised Phase 3 Study PALOMA-2: IBRANCE in combination with letrozole

The efficacy of palbociclib in combination with letrozole versus letrozole plus placebo was evaluated in an international, randomised, double-blind, placebo-controlled, parallel-group, multicentre study conducted in women with ER-positive, HER2-negative locally advanced breast cancer not amenable to resection or radiation therapy with curative intent or metastatic breast cancer who had not received prior systemic treatment for their advanced disease.

A total of 666 postmenopausal women were randomised 2:1 to the palbociclib plus letrozole arm or placebo plus letrozole arm and were stratified by site of disease (visceral versus nonvisceral),

disease-free interval from the end of (neo)adjuvant treatment to disease recurrence (*de novo* metastatic versus ≤ 12 months versus > 12 months), and by the type of prior (neo)adjuvant anticancer therapies (prior hormonal therapy versus no prior hormonal therapy). Patients with advanced symptomatic, visceral spread, that were at risk of life-threatening complications in the short term (including patients with massive uncontrolled effusions [pleural, pericardial, peritoneal], pulmonary lymphangitis, and over 50% liver involvement), were not eligible for enrolment into the study.

Patients continued to receive assigned treatment until objective disease progression, symptomatic deterioration, unacceptable toxicity, death, or withdrawal of consent, whichever occurred first. Crossover between treatment arms was not allowed.

Patients were well matched for baseline demographics and prognostic characteristics between the palbociclib plus letrozole arm and the placebo plus letrozole arm. The median age of patients enrolled in this study was 62 years (range 28-89), 48.3% of patients had received chemotherapy and 56.3% had received antihormonal therapy in the (neo)adjuvant setting prior to their diagnosis of advanced breast cancer while 37.2% of patients had received no prior systemic therapy in the (neo)adjuvant setting. The majority of patients (97.4%) had metastatic disease at baseline, 23.6% of patients had bone-only disease, and 49.2% of patients had visceral disease.

The primary endpoint of the study was progression-free survival (PFS) evaluated according to Response Evaluation Criteria in Solid Tumors (RECIST) v1.1, as assessed by investigator. Secondary efficacy endpoints included objective response (OR), clinical benefit response (CBR), safety, and change in quality of life (QoL).

The study met its primary objective of improving PFS. The observed hazard ratio (HR) was 0.576 (95% confidence interval [CI]: 0.46, 0.72) in favour of palbociclib plus letrozole, with a stratified log-rank test 1-sided p-value of < 0.000001 . The median PFS for patients in the palbociclib plus letrozole arm was 24.8 months (95% CI: 22.1, NE) and 14.5 months (95% CI: 12.9, 17.1) for patients in the placebo plus letrozole arm.

Efficacy data from PALOMA-2 study are summarised in Table 5 and the Kaplan-Meier curve for PFS is shown in Figure 1.

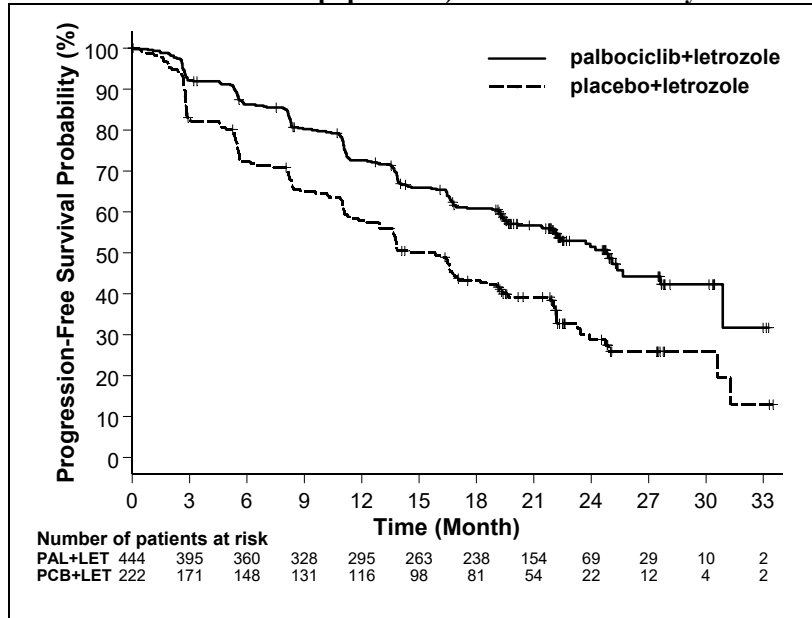
Table 5. Efficacy results from PALOMA 2 study (intent-to-treat population)

	26 February 2016 Cutoff	
	IBRANCE plus letrozole (N=444)	Placebo plus letrozole (N=222)
Progression-free survival		
Investigator assessment, Number of events (%)	194 (43.7%)	137 (61.7%)
Median [months (95% CI)]	24.8 (22.1, NE)	14.5 (12.9, 17.1)
Hazard ratio (95% CI) and 1-sided p-value	0.576 (0.46, 0.72), p<0.000001	
Independent radiographic review, Number of events (%)	152 (34.2%)	96 (43.2%)
Median [months (95% CI)]	30.5 (27.4, NE)	19.3 (16.4, 30.6)
Hazard ratio (95% CI) and 1-sided p-value	0.653 (0.505, 0.84), p=0.000532	
Secondary efficacy endpoints* (Investigator assessment)		
OR [% (95% CI)]	42.1 (37.5, 46.9)	34.7 (28.4, 41.3)
OR (measurable disease) [% (95% CI)]	55.3 (49.9, 60.7)	44.4 (36.9, 52.2)
DOR (measurable disease) [months (95% CI)]	22.5 (19.8, 28.0)	16.8 (15.4, 28.5)
CBR [% (95% CI)]	84.9 (81.2, 88.1)	70.3 (63.8, 76.2)

*Response endpoints based on confirmed responses.

N=number of patients; CI=confidence interval; NE=not estimable; OR=objective response; CBR=clinical benefit response; DOR=duration of response.

Figure 1. Kaplan-Meier plot of progression-free survival (Investigator assessment, intent-to-treat population) – PALOMA-2 study



PAL=palbociclib; LET=letrozole; PCB=placebo.

A series of prespecified subgroup PFS analyses was performed based on prognostic factors and baseline characteristics to investigate the internal consistency of treatment effect. A reduction in the risk of disease progression or death in favor of the palbociclib plus letrozole arm was observed in all individual patient subgroups defined by stratification factors and baseline characteristics. This was evident for patients with visceral metastases (HR of 0.67 [95% CI: 0.50, 0.89], median progression-free survival [mPFS] 19.2 months versus 12.9 months) or without visceral metastases (HR of 0.48 [95% CI: 0.34, 0.67], mPFS Not Reached [NR] versus 16.8 months) and patients with bone only disease (HR of 0.36 [95% CI: 0.22, 0.59], mPFS NR vs. 11.2 months) or without bone-only disease (HR of 0.65 [95% CI: 0.51, 0.84], mPFS 22.2 months versus 14.5 months). Similarly, a reduction in

the risk of disease progression or death in the palbociclib plus letrozole arm was observed in 512 patients whose tumor tested positive for Rb protein expression by immunohistochemistry (IHC) (HR of 0.531 [95% CI: 0.42, 0.68], mPFS 24.2 months versus 13.7 months). The reduction in risk of disease progression or death in favor of the palbociclib plus letrozole arm was not statistically significant in the 51 patients whose tumors tested negative for Rb protein expression by IHC (HR of 0.675 [95% CI: 0.31, 1.48], mPFS NR versus 18.5 months).

Additional efficacy measures (OR and TTR) assessed in the sub-groups of patients with or without visceral disease are displayed in Table 6.

Table 6. Efficacy results in visceral and non-visceral disease from PALOMA-2 study (intent-to-treat population)

	Visceral Disease		Non-visceral Disease	
	IBRANCE plus letrozole (N=214)	Placebo plus letrozole (N=110)	IBRANCE plus letrozole (N=230)	Placebo plus letrozole (N=112)
OR* [% (95% CI)]	55.1 (48.2, 61.9)	40.0 (30.8, 49.8)	30.0 (24.2, 36.4)	29.5 (21.2, 38.8)
TTR*, Median [months (range)]	4.3 (2.0, 19.5)	5.3 (2.6, 16.6)	2.9 (2.1, 19.4)	5.4 (2.6, 22.2)

*Response results based on confirmed responses.

N=number of patients; CI=confidence interval; OR=objective response; TTR=time to first tumor response.

Randomised Phase 3 Study PALOMA-3: IBRANCE in combination with fulvestrant

The efficacy of palbociclib in combination with fulvestrant versus fulvestrant plus placebo was evaluated in an international, randomised, double-blind, parallel-group, multicentre study conducted in women with HR-positive, HER2-negative locally advanced breast cancer not amenable to resection or radiation therapy with curative intent or metastatic breast cancer, regardless of their menopausal status, whose disease progressed after prior endocrine therapy in the (neo)adjuvant or metastatic setting.

A total of 521 pre/peri- and postmenopausal women who had progressed on or within 12 months from completion of adjuvant endocrine therapy or on or within 1 month from prior endocrine therapy for advanced disease, were randomised 2:1 to palbociclib plus fulvestrant or placebo plus fulvestrant and stratified by documented sensitivity to prior hormonal therapy, menopausal status at study entry (pre/peri- versus postmenopausal), and presence of visceral metastases. Pre/perimenopausal women received the LHRH agonist goserelin. Patients with advanced/metastatic, symptomatic, visceral spread, that were at risk of life-threatening complications in the short term (including patients with massive uncontrolled effusions [pleural, pericardial, peritoneal], pulmonary lymphangitis, and over 50% liver involvement), were not eligible for enrolment into the study.

Patients continued to receive assigned treatment until objective disease progression, symptomatic deterioration, unacceptable toxicity, death, or withdrawal of consent, whichever occurred first. Crossover between treatment arms was not allowed.

Patients were well matched for baseline demographics and prognostic characteristics between the palbociclib plus fulvestrant arm and the placebo plus fulvestrant arm. The median age of patients enrolled in this study was 57 years (range 29, 88). In each treatment arm the majority of patients were White, had documented sensitivity to prior hormonal therapy, and were postmenopausal. Approximately 20% of patients were pre/perimenopausal. All patients had received prior systemic therapy and most patients in each treatment arm had received a previous chemotherapy regimen for their primary diagnosis. More than half (62%) had an ECOG PS of 0, 60% had visceral metastases, and 60% had received more than 1 prior hormonal regimen for their primary diagnosis.

The primary endpoint of the study was investigator-assessed PFS evaluated according to RECIST 1.1. Supportive PFS analyses were based on an Independent Central Radiology Review. Secondary endpoints included OR, CBR, OS, safety, and time-to-deterioration (TTD) in pain endpoint.

The study met its primary endpoint of prolonging investigator-assessed PFS at the interim analysis conducted on 82% of the planned PFS events; the results crossed the prespecified Haybittle-Peto efficacy boundary ($\alpha=0.00135$), demonstrating a statistically significant prolongation in PFS and a clinically meaningful treatment effect.

A more mature update of efficacy data is reported in Table 7.

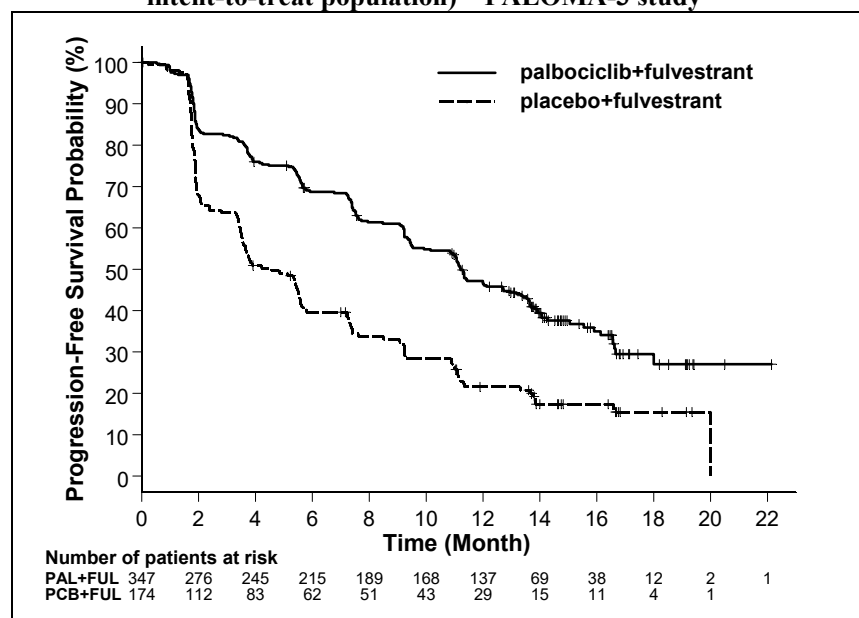
Table 7. Efficacy results – PALOMA-3 study (Investigator assessment, intent-to-treat population)

	Updated analysis (23 October 2015 cutoff)	
	IBRANCE plus fulvestrant (N=347)	Placebo plus fulvestrant (N=174)
Progression-free survival (PFS)		
Number of events (%)	200 (57.6)	133 (76.4)
Median [months (95% CI)]	11.2 (9.5, 12.9)	4.6 (3.5, 5.6)
Hazard ratio (95% CI) and p-value	0.497 (0.398, 0.620), $p<0.000001$	
Secondary efficacy endpoints*		
OR [% (95% CI)]	21.0 (16.9, 25.7)	8.6 (4.9, 13.8)
OR (measurable disease) [% (95% CI)]	27.3 (22.1, 33.1)	10.9 (6.2, 17.3)
DOR (measurable disease) [months (95% CI)]	10.4 (8.3, NE)	9.0 (5.6, NE)
CBR [% (95% CI)]	66.3 (61.0, 71.2)	39.7 (32.3, 47.3)

*Response endpoints based on confirmed responses.

N=number of patients; CI=confidence interval; NE=not estimable; OR=objective response; CBR=clinical benefit response; DOR=duration of response; PFS=progression-free-survival;

Figure 2. Kaplan-Meier plot of progression-free survival (investigator assessment, intent-to-treat population) – PALOMA-3 study



FUL=fulvestrant; PAL=palbociclib; PCB=placebo.

A reduction in the risk of disease progression or death in the palbociclib plus fulvestrant arm was observed in all individual patient subgroups defined by stratification factors and baseline

characteristics. This was evident for pre/perimenopausal women (HR of 0.46 [95% CI: 0.28, 0.75]) and postmenopausal women (HR of 0.52 [95% CI: 0.40, 0.66]) and patients with visceral site of metastatic disease (HR of 0.50 [95% CI: 0.38, 0.65]) and non-visceral site of metastatic disease (HR of 0.48 [95% CI: 0.33, 0.71]). Benefit was also observed regardless of lines of prior therapy in the metastatic setting, whether 0 (HR of 0.59 [95% CI: 0.37, 0.93]), 1 (HR of 0.46 [95% CI: 0.32, 0.64]), 2 (HR of 0.48 [95% CI: 0.30, 0.76]), or ≥ 3 lines (HR of 0.59 [95% CI: 0.28, 1.22]). Additional efficacy measures (OR and TTR) assessed in the sub-groups of patients with or without visceral disease are displayed in Table 8.

Table 8. Efficacy results in visceral and non-visceral disease from PALOMA-3 study (Intent-to-Treat population)

	Visceral Disease		Non-visceral Disease	
	IBRANCE plus fulvestrant (N=206)	Placebo plus fulvestrant (N=105)	IBRANCE plus fulvestrant (N=141)	Placebo plus fulvestrant (N=69)
OR* [%, (95% CI)]	28.0 (21.7, 34.3)	6.7 (2.7, 13.3)	11.3 (6.6, 17.8)	11.6 (5.1, 21.6)
TTR*, Median [months (range)]	3.8 (3.5, 14.0)	3.6 (3.5, 7.4)	3.7 (1.9, 5.7)	3.6 (3.4, 3.7)

*Response results based on confirmed responses.

N=number of patients; CI=confidence interval; OR= objective response; TTR=time to first tumor response.

Patient-reported symptoms were assessed using the European Organization for Research and Treatment of Cancer (EORTC) quality of life questionnaire (QLQ)-C30 and its Breast Cancer Module (EORTC QLQ-BR23). A total of 335 patients in the palbociclib plus fulvestrant arm and 166 patients in the fulvestrant only arm completed the questionnaire at baseline and at least 1 postbaseline visit.

Time-to-Deterioration was prespecified as time between baseline and first occurrence of ≥ 10 points increase from baseline in pain symptom scores. Addition of palbociclib to fulvestrant resulted in a symptom benefit by significantly delaying time-to-deterioration in pain symptom compared with placebo plus fulvestrant (median 8.0 months versus 2.8 months; HR of 0.64 [95% CI: 0.49, 0.85]; $p < 0.001$).

The European Medicines Agency has waived the obligation to submit the results of studies with IBRANCE in all subsets of the paediatric population in the treatment of breast carcinoma (see section 4.2 for information on paediatric use).

5.2 Pharmacokinetic properties

The pharmacokinetics of palbociclib were characterised in patients with solid tumours including advanced breast cancer and in healthy volunteers.

Absorption

The mean C_{max} of palbociclib is generally observed between 6 to 12 hours following oral administration. The mean absolute bioavailability of palbociclib after an oral 125 mg dose is 46%. In the dosing range of 25 mg to 225 mg, the area under the curve (AUC) and C_{max} increase proportionally with dose in general. Steady state was achieved within 8 days following repeated once daily dosing. With repeated once daily administration, palbociclib accumulates with a median accumulation ratio of 2.4 (range 1.5-4.2).

Food effect

Palbociclib absorption and exposure were very low in approximately 13% of the population under the fasted condition. Food intake increased the palbociclib exposure in this small subset of the population, but did not alter palbociclib exposure in the rest of the population to a clinically relevant extent.

Compared to palbociclib given under overnight fasted conditions, the AUC_{inf} and C_{max} of palbociclib increased by 21% and 38% when given with high-fat food, by 12% and 27% when given with low-fat food, and by 13% and 24% when moderate-fat food was given 1 hour before and 2 hours after palbociclib dosing. In addition, food intake significantly reduced the intersubject and intrasubject variability of palbociclib exposure. Based on these results, palbociclib should be taken with food (see section 4.2).

Distribution

Binding of palbociclib to human plasma proteins *in vitro* was ~85%, with no concentration dependence. *In vitro*, the uptake of palbociclib into human hepatocytes occurred mainly via passive diffusion. Palbociclib is not a substrate of OATP1B1 or OATP1B3.

Biotransformation

In vitro and *in vivo* studies indicate that palbociclib undergoes extensive hepatic metabolism in humans. Following oral administration of a single 125 mg dose of [^{14}C]palbociclib to humans, the major primary metabolic pathways for palbociclib involved oxidation and sulphonation, with acylation and glucuronidation contributing as minor pathways. Palbociclib was the major circulating drug-derived entity in plasma.

The majority of the material was excreted as metabolites. In faeces, the sulfamic acid conjugate of palbociclib was the major drug-related component, accounting for 25.8% of the administered dose. *In vitro* studies with human hepatocytes, liver cytosolic and S9 fractions, and recombinant sulphotransferase (SULT) enzymes indicated that CYP3A and SULT2A1 are mainly involved in the metabolism of palbociclib.

Elimination

The geometric mean apparent oral clearance (CL/F) of palbociclib was 63 L/h, and the mean plasma elimination half-life was 28.8 hours in patients with advanced breast cancer. In 6 healthy male subjects given a single oral dose of [^{14}C]palbociclib, a median of 92% of the total administered radioactive dose was recovered in 15 days; faeces (74% of dose) was the major route of excretion, with 17% of the dose recovered in urine. Excretion of unchanged palbociclib in faeces and urine was 2% and 7% of the administered dose, respectively.

In vitro, palbociclib is not an inhibitor of CYP1A2, 2A6, 2B6, 2C8, 2C9, 2C19, and 2D6, and is not an inducer of CYP1A2, 2B6, 2C8, and 3A4 at clinically relevant concentrations.

In vitro evaluations indicate that palbociclib has low potential to inhibit the activities of organic anion transporter (OAT)1, OAT3, organic cation transporter (OCT)2, organic anion transporting polypeptide (OATP)1B1, OATP1B3, and bile salt export pump (BSEP) at clinically relevant concentrations.

Special populations

Age, gender, and body weight

Based on a population pharmacokinetic analysis in 183 patients with cancer (50 male and 133 female patients, age ranging from 22 to 89 years, and body weight ranging from 38 to 123 kg), gender had no effect on the exposure of palbociclib, and age and body weight had no clinically important effect on the exposure of palbociclib.

Paediatric population

Pharmacokinetics of palbociclib has not been evaluated in patients ≤ 18 years of age.

Hepatic impairment

Based on a population pharmacokinetic analysis that included 183 patients with cancer, where 40 patients had mild hepatic impairment (total bilirubin \leq ULN and AST $>$ ULN, or total bilirubin >1.0 - $1.5 \times$ ULN and any AST), mild hepatic impairment had no effect on the exposure of palbociclib. The pharmacokinetics of palbociclib have not been studied in patients with moderate or severe hepatic impairment (total bilirubin $>1.5 \times$ ULN and any AST).

Renal impairment

Based on a population pharmacokinetic analysis that included 183 patients with cancer, where 73 patients had mild renal impairment ($60 \text{ mL/min} \leq \text{CrCl} < 90 \text{ mL/min}$) and 29 patients had moderate renal impairment ($30 \text{ mL/min} \leq \text{CrCl} < 60 \text{ mL/min}$), mild and moderate renal impairment had no effect on the exposure of palbociclib. The pharmacokinetics of palbociclib has not been studied in patients with severe renal impairment.

Ethnicity

While palbociclib geometric mean AUC_{inf} and C_{max} values were 30% and 35% higher in Japanese healthy subjects compared with those in non-Asian healthy subjects, palbociclib geometric mean steady-state C_{trough} values were similar in Japanese, Asian (excluding Japanese), and non-Asian advanced breast cancer patients in PALOMA-3. In addition, the safety profile of palbociclib in Japanese patients was similar to that in non-Japanese patients following administration of palbociclib 125 mg once daily according to Schedule 3/1. No dose adjustment based on Japanese ethnicity is necessary.

5.3 Preclinical safety data

The primary target organ findings of potential relevance to humans included haematolymphopoietic and male reproductive organ effects in rats and dogs in studies up to 39 weeks duration. Effects on glucose metabolism were associated with findings in the pancreas and secondary effects on eye, teeth, kidney, and adipose tissue in studies ≥ 15 weeks duration in rats only and bone changes were observed in rats only following 27 weeks of dosing. These systemic toxicities were generally observed at clinically relevant exposures based on AUC. In addition, cardiovascular effects (QTc prolongation, decreased heart rate, and increased RR interval and systolic blood pressure) were identified in telemetered dogs at ≥ 4 times human clinical exposure based on C_{max} . The reversibility of the effects on glucose homeostasis, pancreas, eye, kidney, and bone was not established following a 12-week nondosing period, whereas partial to full reversal of effects on the haematolymphopoietic and male reproductive systems, teeth, and adipose tissue was observed.

Carcinogenicity

Carcinogenicity studies have not been conducted with palbociclib.

Genotoxicity

Palbociclib was not mutagenic in a bacterial reverse mutation (Ames) assay and did not induce structural chromosomal aberrations in the *in vitro* human lymphocyte chromosome aberration assay.

Palbociclib induced micronuclei via an aneugenic mechanism in Chinese Hamster Ovary cells *in vitro* and in the bone marrow of male rats at doses $\geq 100 \text{ mg/kg/day}$. The exposure of animals at the no observed effect level for aneugenecity was approximately 7 times human clinical exposure based on AUC.

Impairment of fertility

Palbociclib did not affect mating or fertility in female rats at any dose tested up to 300 mg/kg/day (approximately 3 times human clinical exposure based on AUC), and no adverse effects were observed in female reproductive tissues in repeat-dose toxicity studies up to 300 mg/kg/day in the rat

and 3 mg/kg/day in the dog (approximately 5 and 3 times human clinical exposure based on AUC, respectively).

Palbociclib is considered to have the potential to impair reproductive function and fertility in male humans based on nonclinical findings in rats and dogs. Palbociclib-related findings in the testis, epididymis, prostate, and seminal vesicle included decreased organ weight, atrophy or degeneration, hypospermia, intratubular cellular debris, lower sperm motility and density, and decreased secretion. These findings were observed in rats and/or dogs at exposures ≥ 7 times or subtherapeutic compared to human clinical exposure based on AUC, respectively. Partial reversibility of male reproductive organ effects was observed in the rat and dog following a 4- and 12-week nondosing period, respectively. Despite these male reproductive organ findings, there were no effects on mating or fertility in male rats at projected exposure levels 13 times human clinical exposure based on AUC.

Developmental toxicity

Palbociclib is a reversible inhibitor of cyclin-dependent kinases 4 and 6, which are both involved in regulating the cell cycle. It may therefore have risk of foetal harm if used during pregnancy. Palbociclib was foetotoxic in pregnant animals. An increased incidence of a skeletal variation (increased incidence of a rib present at the seventh cervical vertebra) at ≥ 100 mg/kg/day was observed in rats. Reduced foetal body weights were observed at a maternally toxic dose of 300 mg/kg/day in rats (3 times human clinical exposure based on AUC), and an increased incidence of skeletal variations, including small phalanges in the forelimb was observed at a maternally toxic dose of 20 mg/kg/day in rabbits (4 times human clinical exposure based on AUC). Actual foetal exposure and cross-placenta transfer have not been examined.

6. PHARMACEUTICAL PARTICULARS

6.1 List of excipients

Capsule content

Microcrystalline cellulose
Lactose monohydrate
Sodium starch glycolate type A
Colloidal anhydrous silica
Magnesium stearate

Capsule shell

Gelatin
Red iron oxide (E172)
Yellow iron oxide (E172)
Titanium dioxide (E171)

Printing ink

Shellac
Titanium dioxide (E171)
Ammonium hydroxide (28% solution)
Propylene glycol
Simeticone

6.2 Incompatibilities

Not applicable.

6.3 Shelf life

2 years.

6.4 Special precautions for storage

This medicinal product does not require any special storage conditions.

6.5 Nature and contents of container

PVC/PCTFE/PVC/Al blister strip containing 7 hard capsules (one capsule per cell). Each carton contains 21 hard capsules (3 blister strips per pack).

HDPE bottle with a PP closure containing 21 hard capsules.

Not all pack sizes may be marketed.

6.6 Special precautions for disposal

Any unused medicinal product or waste material should be disposed of in accordance with local requirements.

7. MARKETING AUTHORISATION HOLDER

Pfizer Limited
Ramsgate Road
Sandwich
Kent CT13 9NJ
United Kingdom

8. MARKETING AUTHORISATION NUMBER(S)

IBRANCE 75 mg hard capsules

EU/1/16/1147/001

EU/1/16/1147/002

IBRANCE 100 mg hard capsules

EU/1/16/1147/003

EU/1/16/1147/004

IBRANCE 125 mg hard capsules

EU/1/16/1147/005

EU/1/16/1147/006

9. DATE OF FIRST AUTHORISATION/RENEWAL OF THE AUTHORISATION

Date of first authorisation: 09 November 2016

10. DATE OF REVISION OF THE TEXT

Detailed information on this medicinal product is available on the website of the European Medicines Agency <http://www.ema.europa.eu>.

ANNEX II

- A. MANUFACTURER RESPONSIBLE FOR BATCH RELEASE**
- B. CONDITIONS OR RESTRICTIONS REGARDING SUPPLY AND USE**
- C. OTHER CONDITIONS AND REQUIREMENTS OF THE MARKETING AUTHORISATION**
- D. CONDITIONS OR RESTRICTIONS WITH REGARD TO THE SAFE AND EFFECTIVE USE OF THE MEDICINAL PRODUCT**

A. MANUFACTURER RESPONSIBLE FOR BATCH RELEASE

Name and address of the manufacturer responsible for batch release

Pfizer Manufacturing Deutschland GmbH
Betriebsstätte Freiburg
Mooswaldallee 1
79090 Freiburg
GERMANY

B. CONDITIONS OR RESTRICTIONS REGARDING SUPPLY AND USE

Medicinal product subject to restricted medical prescription (see Annex I: Summary of Product Characteristics, section 4.2).

C. OTHER CONDITIONS AND REQUIREMENTS OF THE MARKETING AUTHORISATION

- **Periodic safety update reports**

The requirements for submission of periodic safety update reports for this medicinal product are set out in the list of Union reference dates (EURD list) provided for under Article 107c(7) of Directive 2001/83/EC and any subsequent updates published on the European medicines web-portal.

The marketing authorisation holder shall submit the first periodic safety update report for this product within 6 months following authorisation.

D. CONDITIONS OR RESTRICTIONS WITH REGARD TO THE SAFE AND EFFECTIVE USE OF THE MEDICINAL PRODUCT

- **Risk Management Plan (RMP)**

The MAH shall perform the required pharmacovigilance activities and interventions detailed in the agreed RMP presented in Module 1.8.2 of the marketing authorisation and any agreed subsequent updates of the RMP.

An updated RMP should be submitted:

- At the request of the European Medicines Agency;
- Whenever the risk management system is modified, especially as the result of new information being received that may lead to a significant change to the benefit/risk profile or as the result of an important (pharmacovigilance or risk minimisation) milestone being reached.

ANNEX III
LABELLING AND PACKAGE LEAFLET

A. LABELLING

PARTICULARS TO APPEAR ON THE OUTER PACKAGING

OUTER CARTON – 75 MG CAPSULES

1. NAME OF THE MEDICINAL PRODUCT

IBRANCE 75 mg hard capsules
palbociclib

2. STATEMENT OF ACTIVE SUBSTANCE(S)

Each capsule contains 75 mg palbociclib.

3. LIST OF EXCIPIENTS

Contains lactose. See leaflet for further information.

4. PHARMACEUTICAL FORM AND CONTENTS

21 hard capsules

5. METHOD AND ROUTE(S) OF ADMINISTRATION

Oral use.
Read the package leaflet before use.

6. SPECIAL WARNING THAT THE MEDICINAL PRODUCT MUST BE STORED OUT OF THE SIGHT AND REACH OF CHILDREN

Keep out of the sight and reach of children.

7. OTHER SPECIAL WARNING(S), IF NECESSARY

8. EXPIRY DATE

EXP

9. SPECIAL STORAGE CONDITIONS

10. SPECIAL PRECAUTIONS FOR DISPOSAL OF UNUSED MEDICINAL PRODUCTS OR WASTE MATERIALS DERIVED FROM SUCH MEDICINAL PRODUCTS, IF APPROPRIATE

Any unused medicinal product or waste material should be disposed of in accordance with local requirements.

11. NAME AND ADDRESS OF THE MARKETING AUTHORISATION HOLDER

Pfizer Limited
Ramsgate Road
Sandwich
Kent CT13 9NJ
United Kingdom

12. MARKETING AUTHORISATION NUMBER(S)

EU/1/16/1147/001

13. BATCH NUMBER

Lot

14. GENERAL CLASSIFICATION FOR SUPPLY

15. INSTRUCTIONS ON USE

16. INFORMATION IN BRAILLE

IBRANCE 75 mg

17. UNIQUE IDENTIFIER – 2D BARCODE

2D barcode carrying the unique identifier included.

18. UNIQUE IDENTIFIER - HUMAN READABLE DATA

PC:
SN:
NN:

MINIMUM PARTICULARS TO APPEAR ON BLISTERS OR STRIPS

75 MG CAPSULES

1. NAME OF THE MEDICINAL PRODUCT

IBRANCE 75 mg hard capsules
palbociclib

2. NAME OF THE MARKETING AUTHORISATION HOLDER

Pfizer Limited

3. EXPIRY DATE

EXP

4. BATCH NUMBER

Lot

5. OTHER

PARTICULARS TO APPEAR ON THE IMMEDIATE PACKAGING

BOTTLE LABEL – 75 MG CAPSULES

1. NAME OF THE MEDICINAL PRODUCT

IBRANCE 75 mg hard capsules
palbociclib

2. STATEMENT OF ACTIVE SUBSTANCE(S)

Each capsule contains 75 mg palbociclib.

3. LIST OF EXCIPIENTS

Contains lactose. See leaflet for further information.

4. PHARMACEUTICAL FORM AND CONTENTS

21 hard capsules

5. METHOD AND ROUTE(S) OF ADMINISTRATION

Oral use.
Read the package leaflet before use.

6. SPECIAL WARNING THAT THE MEDICINAL PRODUCT MUST BE STORED OUT OF THE SIGHT AND REACH OF CHILDREN

Keep out of the sight and reach of children.

7. OTHER SPECIAL WARNING(S), IF NECESSARY

8. EXPIRY DATE

EXP

9. SPECIAL STORAGE CONDITIONS

10. SPECIAL PRECAUTIONS FOR DISPOSAL OF UNUSED MEDICINAL PRODUCTS OR WASTE MATERIALS DERIVED FROM SUCH MEDICINAL PRODUCTS, IF APPROPRIATE

Any unused medicinal product or waste material should be disposed of in accordance with local requirements.

11. NAME AND ADDRESS OF THE MARKETING AUTHORISATION HOLDER

Pfizer Limited
Ramsgate Road
Sandwich
Kent CT13 9NJ
United Kingdom

12. MARKETING AUTHORISATION NUMBER(S)

EU/1/16/1147/002

13. BATCH NUMBER

Lot

14. GENERAL CLASSIFICATION FOR SUPPLY

15. INSTRUCTIONS ON USE

16. INFORMATION IN BRAILLE

IBRANCE 75 mg

17. UNIQUE IDENTIFIER – 2D BARCODE

2D barcode carrying the unique identifier included.

18. UNIQUE IDENTIFIER - HUMAN READABLE DATA

PC:
SN:
NN:

PARTICULARS TO APPEAR ON THE OUTER PACKAGING

OUTER CARTON – 100 MG CAPSULES

1. NAME OF THE MEDICINAL PRODUCT

IBRANCE 100 mg hard capsules
palbociclib

2. STATEMENT OF ACTIVE SUBSTANCE(S)

Each capsule contains 100 mg palbociclib.

3. LIST OF EXCIPIENTS

Contains lactose. See leaflet for further information.

4. PHARMACEUTICAL FORM AND CONTENTS

21 hard capsules

5. METHOD AND ROUTE(S) OF ADMINISTRATION

Oral use.
Read the package leaflet before use.

6. SPECIAL WARNING THAT THE MEDICINAL PRODUCT MUST BE STORED OUT OF THE SIGHT AND REACH OF CHILDREN

Keep out of the sight and reach of children.

7. OTHER SPECIAL WARNING(S), IF NECESSARY

8. EXPIRY DATE

EXP

9. SPECIAL STORAGE CONDITIONS

10. SPECIAL PRECAUTIONS FOR DISPOSAL OF UNUSED MEDICINAL PRODUCTS OR WASTE MATERIALS DERIVED FROM SUCH MEDICINAL PRODUCTS, IF APPROPRIATE

Any unused medicinal product or waste material should be disposed of in accordance with local requirements.

11. NAME AND ADDRESS OF THE MARKETING AUTHORISATION HOLDER

Pfizer Limited
Ramsgate Road
Sandwich
Kent CT13 9NJ
United Kingdom

12. MARKETING AUTHORISATION NUMBER(S)

EU/1/16/1147/003

13. BATCH NUMBER

Lot

14. GENERAL CLASSIFICATION FOR SUPPLY

15. INSTRUCTIONS ON USE

16. INFORMATION IN BRAILLE

IBRANCE 100 mg

17. UNIQUE IDENTIFIER – 2D BARCODE

2D barcode carrying the unique identifier included.

18. UNIQUE IDENTIFIER - HUMAN READABLE DATA

PC:
SN:
NN:

MINIMUM PARTICULARS TO APPEAR ON BLISTERS OR STRIPS

100 MG CAPSULES

1. NAME OF THE MEDICINAL PRODUCT

IBRANCE 100 mg hard capsules
palbociclib

2. NAME OF THE MARKETING AUTHORISATION HOLDER

Pfizer Limited

3. EXPIRY DATE

EXP

4. BATCH NUMBER

Lot

5. OTHER

PARTICULARS TO APPEAR ON THE IMMEDIATE PACKAGING

BOTTLE LABEL – 100 MG CAPSULES

1. NAME OF THE MEDICINAL PRODUCT

IBRANCE 100 mg hard capsules
palbociclib

2. STATEMENT OF ACTIVE SUBSTANCE(S)

Each capsule contains 100 mg palbociclib.

3. LIST OF EXCIPIENTS

Contains lactose. See leaflet for further information.

4. PHARMACEUTICAL FORM AND CONTENTS

21 hard capsules

5. METHOD AND ROUTE(S) OF ADMINISTRATION

Oral use.
Read the package leaflet before use.

6. SPECIAL WARNING THAT THE MEDICINAL PRODUCT MUST BE STORED OUT OF THE SIGHT AND REACH OF CHILDREN

Keep out of the sight and reach of children.

7. OTHER SPECIAL WARNING(S), IF NECESSARY

8. EXPIRY DATE

EXP

9. SPECIAL STORAGE CONDITIONS

10. SPECIAL PRECAUTIONS FOR DISPOSAL OF UNUSED MEDICINAL PRODUCTS OR WASTE MATERIALS DERIVED FROM SUCH MEDICINAL PRODUCTS, IF APPROPRIATE

Any unused medicinal product or waste material should be disposed of in accordance with local requirements.

11. NAME AND ADDRESS OF THE MARKETING AUTHORISATION HOLDER

Pfizer Limited
Ramsgate Road
Sandwich
Kent CT13 9NJ
United Kingdom

12. MARKETING AUTHORISATION NUMBER(S)

EU/1/16/1147/004

13. BATCH NUMBER

Lot

14. GENERAL CLASSIFICATION FOR SUPPLY

15. INSTRUCTIONS ON USE

16. INFORMATION IN BRAILLE

IBRANCE 100 mg

17. UNIQUE IDENTIFIER – 2D BARCODE

2D barcode carrying the unique identifier included.

18. UNIQUE IDENTIFIER - HUMAN READABLE DATA

PC:
SN:
NN:

PARTICULARS TO APPEAR ON THE OUTER PACKAGING

OUTER CARTON – 125 MG CAPSULES

1. NAME OF THE MEDICINAL PRODUCT

IBRANCE 125 mg hard capsules
palbociclib

2. STATEMENT OF ACTIVE SUBSTANCE(S)

Each capsule contains 125 mg palbociclib.

3. LIST OF EXCIPIENTS

Contains lactose. See leaflet for further information.

4. PHARMACEUTICAL FORM AND CONTENTS

21 hard capsules

5. METHOD AND ROUTE(S) OF ADMINISTRATION

Oral use.
Read the package leaflet before use.

6. SPECIAL WARNING THAT THE MEDICINAL PRODUCT MUST BE STORED OUT OF THE SIGHT AND REACH OF CHILDREN

Keep out of the sight and reach of children.

7. OTHER SPECIAL WARNING(S), IF NECESSARY

8. EXPIRY DATE

EXP

9. SPECIAL STORAGE CONDITIONS

10. SPECIAL PRECAUTIONS FOR DISPOSAL OF UNUSED MEDICINAL PRODUCTS OR WASTE MATERIALS DERIVED FROM SUCH MEDICINAL PRODUCTS, IF APPROPRIATE

Any unused medicinal product or waste material should be disposed of in accordance with local requirements.

11. NAME AND ADDRESS OF THE MARKETING AUTHORISATION HOLDER

Pfizer Limited
Ramsgate Road
Sandwich
Kent CT13 9NJ
United Kingdom

12. MARKETING AUTHORISATION NUMBER(S)

EU/1/16/1147/005

13. BATCH NUMBER

Lot

14. GENERAL CLASSIFICATION FOR SUPPLY

15. INSTRUCTIONS ON USE

16. INFORMATION IN BRAILLE

IBRANCE 125 mg

17. UNIQUE IDENTIFIER – 2D BARCODE

2D barcode carrying the unique identifier included.

18. UNIQUE IDENTIFIER - HUMAN READABLE DATA

PC:
SN:
NN:

MINIMUM PARTICULARS TO APPEAR ON BLISTERS OR STRIPS

125 MG CAPSULES

1. NAME OF THE MEDICINAL PRODUCT

IBRANCE 125 mg hard capsules
palbociclib

2. NAME OF THE MARKETING AUTHORISATION HOLDER

Pfizer Limited

3. EXPIRY DATE

EXP

4. BATCH NUMBER

Lot

5. OTHER

PARTICULARS TO APPEAR ON THE IMMEDIATE PACKAGING

BOTTLE LABEL – 125 MG CAPSULES

1. NAME OF THE MEDICINAL PRODUCT

IBRANCE 125 mg hard capsules
palbociclib

2. STATEMENT OF ACTIVE SUBSTANCE(S)

Each capsule contains 125 mg palbociclib.

3. LIST OF EXCIPIENTS

Contains lactose. See leaflet for further information.

4. PHARMACEUTICAL FORM AND CONTENTS

21 hard capsules

5. METHOD AND ROUTE(S) OF ADMINISTRATION

Oral use.
Read the package leaflet before use.

6. SPECIAL WARNING THAT THE MEDICINAL PRODUCT MUST BE STORED OUT OF THE SIGHT AND REACH OF CHILDREN

Keep out of the sight and reach of children.

7. OTHER SPECIAL WARNING(S), IF NECESSARY

8. EXPIRY DATE

EXP

9. SPECIAL STORAGE CONDITIONS

10. SPECIAL PRECAUTIONS FOR DISPOSAL OF UNUSED MEDICINAL PRODUCTS OR WASTE MATERIALS DERIVED FROM SUCH MEDICINAL PRODUCTS, IF APPROPRIATE

Any unused medicinal product or waste material should be disposed of in accordance with local requirements.

11. NAME AND ADDRESS OF THE MARKETING AUTHORISATION HOLDER

Pfizer Limited
Ramsgate Road
Sandwich
Kent CT13 9NJ
United Kingdom

12. MARKETING AUTHORISATION NUMBER(S)

EU/1/16/1147/006

13. BATCH NUMBER

Lot

14. GENERAL CLASSIFICATION FOR SUPPLY

15. INSTRUCTIONS ON USE

16. INFORMATION IN BRAILLE

IBRANCE 125 mg

17. UNIQUE IDENTIFIER – 2D BARCODE

2D barcode carrying the unique identifier included.

18. UNIQUE IDENTIFIER - HUMAN READABLE DATA

PC:
SN:
NN:

B. PACKAGE LEAFLET

Package leaflet: Information for the patient

IBRANCE 75 mg hard capsules
IBRANCE 100 mg hard capsules
IBRANCE 125 mg hard capsules
palbociclib

▼ This medicine is subject to additional monitoring. This will allow quick identification of new safety information. You can help by reporting any side effects you may get. See the end of section 4 for how to report side effects.

Read all of this leaflet carefully before you start taking this medicine because it contains important information for you.

- Keep this leaflet. You may need to read it again.
- If you have any further questions, ask your doctor, pharmacist or nurse.
- This medicine has been prescribed for you only. Do not pass it on to others. It may harm them, even if their signs of illness are the same as yours.
- If you get any side effects, talk to your doctor, pharmacist or nurse. This includes any possible side effects not listed in this leaflet. See section 4.

What is in this leaflet

1. What IBRANCE is and what it is used for
2. What you need to know before you take IBRANCE
3. How to take IBRANCE
4. Possible side effects
5. How to store IBRANCE
6. Contents of the pack and other information

1. What IBRANCE is and what it is used for

IBRANCE is an anticancer medicine containing the active substance palbociclib.

Palbociclib works by blocking proteins called cyclin-dependent kinase 4 and 6, which regulate cell growth and division. Blocking these proteins can slow down growth of cancer cells and delay the progression of your cancer.

IBRANCE is used to treat patients with certain types of breast cancer (hormone receptor-positive, human epidermal growth factor receptor 2-negative) which have spread beyond the original tumour and/or to other organs. It is given together with aromatase inhibitors or fulvestrant, which are used as hormonal anticancer therapies.

2. What you need to know before you take IBRANCE

Do not take IBRANCE:

- if you are allergic to palbociclib or any of the other ingredients of this medicine (listed in section 6).
- use of preparations containing St. John's Wort should be avoided while you are taking IBRANCE.

Warnings and precautions

Talk to your doctor, pharmacist or nurse before taking IBRANCE.

IBRANCE may reduce the number of your white blood cells and weaken your immune system. Therefore, you may be at greater risk of getting an infection while you are taking IBRANCE.

Tell your doctor, pharmacist or nurse if you experience signs or symptoms of an infection, such as chills or fever.

You will have regular blood tests during treatment to check whether IBRANCE affects your blood cells (white blood cells, red blood cells, and platelets).

Children and adolescents

IBRANCE is not to be used in children or adolescents (aged 18 years or under).

Other medicines and IBRANCE

Tell your doctor or pharmacist if you are taking, have recently taken, or might take any other medicines. IBRANCE may affect the way some other medicines work.

In particular, the following may increase the risk of side effects with IBRANCE:

- Lopinavir, indinavir, nelfinavir, ritonavir, telaprevir, and saquinavir used to treat HIV infection/AIDS.
- Clarithromycin and telithromycin antibiotics used to treat bacterial infections.
- Voriconazole, itraconazole, ketoconazole, and posaconazole used to treat fungal infections.
- Nefazodone used to treat depression.

The following medicines may have increased risk of side effects when given with IBRANCE:

- Quinidine generally used to treat heart rhythm problems.
- Colchicine used to treat gout.
- Pravastatin and rosuvastatin used to treat high cholesterol levels.
- Sulfasalazine used to treat rheumatoid arthritis.
- Alfentanil used for anaesthesia in surgery; fentanyl used in pre-procedures as a pain reliever as well as an anaesthetic.
- Ciclosporin, everolimus, tacrolimus, and sirolimus used in organ transplantation to prevent rejection.
- Dihydroergotamine and ergotamine used to treat migraine.
- Pimozide used to treat schizophrenia and chronic psychosis.

The following medicines may reduce the effectiveness of IBRANCE:

- Carbamazepine and phenytoin, used to stop seizures or fits.
- Enzalutamide to treat prostate cancer.
- Rifampin used to treat tuberculosis (TB).
- St. John's Wort, a herbal product used to treat mild depression and anxiety.

IBRANCE with food and drink

Avoid grapefruit and grapefruit juice while you are taking IBRANCE as it may increase the side effects of IBRANCE.

Pregnancy and breast-feeding and fertility

You should not use IBRANCE if you are pregnant.

You should avoid becoming pregnant while taking IBRANCE.

Discuss contraception with your doctor if there is any possibility that you or your partner may become pregnant.

If you are pregnant or breast-feeding, think you may be pregnant, or are planning to have a baby, ask your doctor or pharmacist for advice before taking this medicine.

Women of childbearing potential who are receiving this medicinal product, or their male partners should use adequate contraceptive methods (e.g., double-barrier contraception such as condom and diaphragm). These methods should be used during therapy and for at least 3 weeks after completing therapy for females and for at least 14 weeks for males.

Breast-feeding

You should not breast-feed while taking IBRANCE. It is not known if IBRANCE is excreted in breast milk.

Fertility

Palbociclib may decrease fertility in men.

Therefore, men may consider sperm preservation before taking IBRANCE.

Driving and using machines

Tiredness is a very common side effect. If you feel unusually tired, take special care when driving or using machines.

IBRANCE contains lactose

This medicine contains lactose (found in milk or dairy products). If you have been told by your doctor that you have an intolerance to some sugars, contact your doctor before taking this medicine.

3. How to take IBRANCE

Always take this medicine exactly as your doctor or pharmacist has told you. Check with your doctor or pharmacist if you are not sure.

The recommended dose is 125 mg of IBRANCE taken once a day for 3 weeks followed by 1 week without taking IBRANCE. Your doctor will tell you how many capsules of IBRANCE to take.

If you experience certain side effects while you are taking IBRANCE (see section 4 “Possible side effects”), your doctor may lower your dose or stop treatment, either temporarily or permanently. The dose may be lowered to one of the other available strengths 100 mg or 75 mg.

Take IBRANCE once a day at about the same time every day with food, preferably a meal.

Swallow the capsule whole with a glass of water. Do not chew or crush the capsules. Do not open the capsules.

If you take more IBRANCE than you should

If you have taken too much IBRANCE, see a doctor or go to a hospital immediately. Urgent treatment may be necessary.

Take the carton and this leaflet, so that the doctor knows what you have been taking.

If you forget to take IBRANCE

If you miss a dose or vomit, take your next dose as scheduled. Do not take a double dose to make up for the forgotten capsules.

If you stop taking IBRANCE

Do not stop taking IBRANCE unless your doctor tells you to.

If you have any further questions on the use of this medicine, ask your doctor or pharmacist.

4. Possible side effects

Like all medicines, this medicine can cause side effects, although not everybody gets them:

Contact your doctor immediately if you have any of these symptoms: fever, chills, weakness, shortness of breath, bleeding, or easy bruising which could be a sign of a serious blood disorder.

Other side effects with IBRANCE may include:

Very common side effects (may affect more than 1 in 10 people):

- Infections
- Reduction in white blood cells, red blood cells, and blood platelets
- Feeling of tiredness
- Decreased appetite
- Inflammation of the mouth and lips (stomatitis), nausea, vomiting, diarrhoea
- Rash
- Hair loss

Common side effects (may affect up to 1 in 10 people):

- Fever with a drop in the white blood cell count (febrile neutropenia)
- Blurred vision, increased tearing, dry eye
- Abnormalities in liver blood tests
- Alteration in taste (dysgeusia)
- Nosebleed
- Dry skin
- Weakness
- Fever

Reporting of side effects

If you get any side effects, talk to your doctor, pharmacist, or nurse. This includes any possible side effects not listed in this leaflet. You can also report side effects directly via [the national reporting system listed in Appendix V](#). By reporting side effects you can help provide more information on the safety of this medicine.

5. How to store IBRANCE

Keep this medicine out of the sight and reach of children.

Do not use this medicine after the expiry date which is stated on the bottle or blister and carton after "EXP". The expiry date refers to the last day of that month.

This medicine does not require any special storage conditions.

Do not use this medicine if you notice that the pack is damaged or shows signs of tampering.

Do not throw away any medicines via wastewater or household waste. Ask your pharmacist how to throw away medicines you no longer use. These measures will help protect the environment.

6. Contents of the pack and other information

What IBRANCE contains

- The active substance is palbociclib. IBRANCE hard capsules come in different strengths.
- IBRANCE 75 mg hard capsule: each capsule contains 75 mg palbociclib.
- IBRANCE 100 mg hard capsule: each capsule contains 100 mg palbociclib.
- IBRANCE 125 mg hard capsule: each capsule contains 125 mg palbociclib.
- The other ingredients are:
Capsule content: microcrystalline cellulose, lactose monohydrate, sodium starch glycolate type A, colloidal anhydrous silica, magnesium stearate. Capsule shell: gelatin, red iron oxide (E172), yellow iron oxide (E172), titanium dioxide (E171). Printing ink: shellac, titanium dioxide (E171), ammonium hydroxide (28% solution), propylene glycol, simeticone (see section 2 “IBRANCE contains lactose”).

What IBRANCE looks like and contents of the pack

- IBRANCE 75 mg is supplied as opaque, hard capsules, with a light orange body (printed “PBC 75” in white) and a light orange cap (printed “Pfizer” in white).
- IBRANCE 100 mg is supplied as opaque, hard capsules, with a light orange body (printed “PBC 100” in white) and a caramel cap (printed “Pfizer” in white).
- IBRANCE 125 mg is supplied as opaque, hard capsules, with a caramel body (printed “PBC 125” in white) and a caramel cap (printed “Pfizer” in white).

It is available in blister packs of 21 hard capsules and in plastic bottles of 21 hard capsules.

Not all pack sizes may be marketed.

Marketing Authorisation Holder

Pfizer Limited
Ramsgate Road
Sandwich
Kent CT13 9NJ
United Kingdom

Manufacturer

Pfizer Manufacturing Deutschland GmbH
Betriebsstätte Freiburg
Mooswaldallee 1
79090 Freiburg
Germany

For any information about this medicine, please contact the local representative of the Marketing Authorisation Holder:

Belgique / België /Belgien

Pfizer S.A. / N.V.
Tél/Tel: +32 (0)2 554 62 11

Lietuva

Pfizer Luxembourg SARL filialas Lietuvoje
Tel. + 370 52 51 4000

България

Пфайзер Люксембург САРЛ, Клон България
Тел.: +359 2 970 4333

Luxembourg/Luxemburg

Pfizer S.A.
Tél/Tel: +32 (0)2 554 62 11

Česká republika

Pfizer PFE, spol. s r.o.
Tel.: +420-283-004-111

Magyarország

Pfizer Kft.
Tel.: +36-1-488-37-00

Danmark

Pfizer ApS
Tlf: +45 44 20 11 00

Deutschland

Pfizer Pharma GmbH
Tel: +49 (0)30 550055 51000

Eesti

Pfizer Luxembourg SARL Eesti filiaal
Tel: +372 666 7500

Ελλάδα

Pfizer Ελλάς A.E.
Τηλ: +30 210 6785 800

España

Pfizer, S.L.
Tél: +34 91 490 99 00

France

Pfizer
Tél: +33 (0)1 58 07 34 40

Hrvatska

Pfizer Croatia d.o.o.
Tel: + 385 1 3908 777

Ireland

Pfizer Healthcare Ireland
Tel: 1800 633 363 (toll free)
+44 (0)1304 616161

Ísland

Icepharma hf.
Sími: +354 540 8000

Italia

Pfizer S.r.l.
Tel: +39 06 33 18 21

Κύπρος

Pfizer Ελλάς A.E. (Cyprus Branch)
Τηλ+357 22 817690

Latvija

Pfizer Luxembourg SARL filiāle Latvijā
Tel.: + 371 670 35 775

Malta

V.J. Salomone Pharma Ltd.
Tel. +356 21220174

Nederland

Pfizer BV
Tel: +31 (0)10 406 43 01

Norge

Pfizer Norge AS
Tlf: +47 67 52 61 00

Österreich

Pfizer Corporation Austria Ges.m.b.H.
Tel: +43 (0)1 521 15-0

Polska

Pfizer Polska Sp.z.o.o
Tel.:+48 22 335 61 00

Portugal

Pfizer Biofarmacêutica, Sociedade Unipessoal Lda
Tel: +351 21 423 5500

România

Pfizer Romania S.R.L.
Tel: +40 (0) 21 207 28 00

Slovenija

Pfizer Luxembourg SARL
Pfizer, podružnica za svetovanje s področja
farmacevtske dejavnosti, Ljubljana
Tel.: + 386 (0)1 52 11 400

Slovenská republika

Pfizer Luxembourg SARL, organizačná zložka
Tel.: + 421 2 3355 5500

Suomi/Finland

Pfizer Oy
Puh./Tel: +358 (0)9 43 00 40

Sverige

Pfizer Innovations AB
Tel: +46 (0)8 550 520 00

United Kingdom

Pfizer Limited
Tel: +44 (0) 1304 616161

This leaflet was last revised in

Detailed information on this medicine is available on the European Medicines Agency web site:
<http://www.ema.europa.eu>.

▼本剤はモニタリング強化の対象である。モニタリング強化により、新たな安全性情報を迅速に把握できる。医療従事者は副作用が疑われる事象を報告することが求められる。副作用の報告方法については 4.8 項を参照すること。

1. 販売名

イブランスカプセル 75 mg

イブランスカプセル 100 mg

イブランスカプセル 125 mg

2. 成分および組成

イブランスカプセル 75 mg

1 カプセル中にパルボシクリブ 75 mg を含有する。

作用が既知の添加剤

1 カプセル中に乳糖水和物 56 mg を含有する。

イブランスカプセル 100 mg

1 カプセル中にパルボシクリブ 100 mg を含有する。

作用が既知の添加剤

1 カプセル中に乳糖水和物 74 mg を含有する。

イブランスカプセル 125 mg

1 カプセル中にパルボシクリブ 125 mg を含有する。

作用が既知の添加剤

1 カプセル中に乳糖水和物 93 mg を含有する。

詳細な添加剤の一覧については 6.1 項を参照すること。

3. 剤形

硬カプセル剤

イブランスカプセル 75 mg

淡橙色のボディ（白字で「PBC 75」と印刷）および淡橙色のキャップ（白字で「Pfizer」と印刷）からなる、不透明の硬カプセル。カプセルの長さは 18.0 ± 0.3 mm。

イブランスカプセル 100 mg

淡橙色のボディ（白字で「PBC 100」と印刷）および赤褐色のキャップ（白字で「Pfizer」と印刷）からなる、不透明の硬カプセル。カプセルの長さは 19.4 ± 0.3 mm。

イブランスカプセル 125 mg

赤褐色のボディ（白字で「PBC 125」と印刷）および赤褐色のキャップ（白字で「Pfizer」と印刷）からなる、不透明の硬カプセル。カプセルの長さは 21.7 ± 0.3 mm。

4. 臨床に関する詳細

4.1. 効能・効果

ホルモン受容体（HR）陽性，ヒト上皮増殖因子受容体2型（HER2）陰性の局所進行または転移乳癌を適応として，イブランスを下記の薬剤と併用投与する。

- アロマターゼ阻害薬
- 内分泌療法による治療歴を有する女性の場合はフルベストラント（5.1項参照）

閉経前および閉経周辺期の女性では，黄体ホルモン放出ホルモン（LHRH）作動薬を併用して内分泌療法を行うこと。

4.2. 用法・用量

抗がん剤の使用経験が豊富な医師がイブランス投与を開始および監督すること。

用量

本剤の推奨用量は1日1回125 mgとし，21日間連日投与後に7日間休薬するスケジュール（スケジュール3/1）で，28日間を1サイクルとする。治療の臨床的ベネフィットが患者に認められる期間または許容できない毒性が生じるまで，本剤の投与を継続すること。

本剤と併用するレトロゾールの推奨用量は1日1回2.5 mgとし，28日間を1サイクルとして連日経口投与する。レトロゾールの欧州製品特性概要を参照すること。閉経前／閉経周辺期の女性に本剤をレトロゾールと併用投与する場合は，必ずLHRH作動薬を投与すること（4.4項参照）。

本剤と併用するフルベストラントの推奨用量は500 mgとし，第1，15，29日およびその後は1ヵ月ごとに筋肉内投与する。フルベストラントの欧州製品特性概要を参照すること。

閉経前および閉経周辺期の女性では，本剤とフルベストラントの併用投与開始前および併用投与期間中に，各地域の診療方針に従ってLHRH作動薬を投与すること。

患者に対しては各投与日のおおよそ同時刻に服薬するよう推奨すること。患者が服薬後に嘔吐したり服薬を忘れた場合でも，同日に追加して投与せず，翌日の通常の時刻に処方用量を服薬させること。

用量調節

各患者での安全性および忍容性に基づいて本剤の用量を調節することを推奨する。

一部の副作用の管理のために，Table 1，Table 2 および Table 3 に従って一時的な投与の中断／延期，減量または投与中止が必要となる場合がある（4.4項および4.8項参照）。

Table 1. 副作用発現時に推奨されるイブランスの用量調節

用量レベル	用量
推奨用量	125 mg/日
1 回目の減量	100 mg/日
2 回目の減量	75 mg/日*

*75 mg/日からさらに減量が必要な場合、投与を中止する。

本剤の投与開始前、各サイクルの開始時、最初の2サイクルの第14日および臨床上必要とされる場合は、全血球数のモニタリングを行うこと。

本剤の投与を受ける患者では、好中球絶対数（ANC）が1000/mm³以上、血小板数が50,000/mm³以上であることが推奨される。

Table 2. イブランスの用量調節および管理 - 血液学的毒性

CTCAE グレード	用量調節
グレード1または2	用量調節不要
グレード3 ^a	各サイクルの第1日： 休薬し、1週間以内に再度全血球数のモニタリングを行う。グレード2以下に回復した場合、同一用量で次のサイクルの投与を開始する。 最初の2サイクルの第14日： 当該サイクル内では、同一用量で本剤の投与を継続し、第21日に再度全血球数のモニタリングを行う。 グレード3の好中球減少症の回復に時間を要する場合（1週間超）または次のサイクルでグレード3の好中球減少症が再発する場合は、減量を考慮すること。
グレード3のANC ^b （500～1000/mm ³ 未満） に付随して38.5°C以上の発熱または感染症がある場合	グレード2以下に回復するまで休薬する。 1段階低い用量レベルで投与を再開する。
グレード4 ^a	グレード2以下に回復するまで休薬する。 1段階低い用量レベルで投与を再開する。

CTCAE v4.0 に従ってグレードを判定する。

CTCAE：有害事象共通用語規準，ANC：好中球絶対数，LLN：基準値下限

a. リンパ球減少症を除く（ただし、日和見感染症などの臨床的事象を伴う場合は例外としない），すべての血液学的副作用に本表を適用する。

b. グレード1：1500/mm³～LLN 未満，グレード2：1000～1500/mm³ 未満，グレード3：500～1000/mm³ 未満，グレード4：500/mm³ 未満

Table 3. イブランスの用量調節および管理 - 非血液学的毒性

CTCAE グレード	用量調節
グレード1または2	用量調節不要
グレード3以上の非血液学的毒性(治療しても持続する場合)	症状が下記のグレードに回復するまで休薬する： <ul style="list-style-type: none"> • グレード1以下 • グレード2以下(患者にとって安全上のリスクとは考えられない場合) 1段階低い用量レベルで投与を再開する。

CTCAE v4.0 に従ってグレードを判定する。

CTCAE：有害事象共通用語規準

特別な集団

高齢者

65歳以上の患者での本剤の用量調節は不要である(5.2項参照)。

肝機能障害

軽度の肝機能障害を有する患者[総ビリルビンが基準値上限(ULN)以下かつアスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ(AST)がULNを上回る,あるいはAST値を問わず総ビリルビンがULNの1.0倍超~1.5倍]では,本剤の用量調節は不要である。中等度または重度の肝機能障害を有する患者(AST値を問わず総ビリルビンがULNの1.5倍を上回る)では,用量調節の要否について推奨できるほどの十分なデータは得られていない。中等度および重度の肝機能障害を有する患者に対しては,潜在的なベネフィットおよびリスクを必ず慎重に考慮してから,毒性の徴候について緊密にモニタリングしつつ本剤を投与すること(5.2項参照)。

腎機能障害

軽度から中等度の腎機能障害を有する患者[クレアチニンクリアランス(CrCl)が30 mL/min以上]では本剤の用量調節は不要である。重度の腎機能障害を有する患者(CrClが30 mL/min未満)または血液透析を要する患者では,用量調節の要否について推奨できるほどの十分なデータは得られていない。重度の腎機能障害を有する患者に対しては,潜在的なベネフィットおよびリスクを必ず慎重に考慮してから,毒性の徴候について緊密にモニタリングしつつ本剤を投与すること(5.2項参照)。

小児

小児および18歳以下の青少年に対する本剤の安全性および有効性は確立していない。データは得られていない。

用法

本剤は経口製剤である。食後(できれば毎回一定した曝露量が得られるように食事の摂取後)に本剤を服用すること(5.2項参照)。グレープフルーツまたはグレープフルーツジュースとともに本剤を服用しないこと(4.5項参照)。

本剤をカプセルのまま飲み込むこと（飲み込む前に噛み砕く、押しつぶすまたはカプセルを開くことはしない）。カプセルが割れている、ひびが入っているまたは何らかの損傷があるものは服用しないこと。

4.3. 禁忌

本剤の有効成分または 6.1 項に示す添加剤に対して過敏症を有する患者

セント・ジョーンズ・ワートを含有する製剤の使用（4.5 項参照）

4.4. 警告および使用上の注意

閉経前／閉経周辺期の女性

閉経前／閉経周辺期の女性に本剤をアロマターゼ阻害薬と併用投与する場合は、アロマターゼ阻害薬の作用機序のため、卵巣切除または LHRH 作動薬による卵巣機能抑制が必要である。閉経前／閉経周辺期の女性に対する本剤とフルベストラントの併用投与については、LHRH 作動薬の併用下でのみ検討を行った。

重大な内臓疾患

重大な内臓疾患を有する患者を対象とした本剤の有効性および安全性の評価は実施していない（5.1 項参照）。

血液学的障害

グレード 3 または 4 の好中球減少症が生じた患者では、休薬、減量または次のサイクルの開始延期を推奨する。適切なモニタリングを実施すること（4.2 項および 4.8 項参照）。

感染症

本剤には骨髄抑制作用があるため、本剤の投与を受けている患者は感染しやすくなる可能性がある。

無作為化試験では、本剤の投与を受けた実薬群の患者での感染症の発現頻度は対照群の患者よりも高かった。併用薬の種類を問わず、本剤の投与を受けた実薬群の患者でのグレード 3 および 4 の感染症の発現頻度は、それぞれ 4.5% および 0.7% であった（4.8 項参照）。

感染症の徴候および症状についてモニタリングし、必要に応じて治療すること（4.2 項参照）。

医師は、発熱の症状が生じた場合は直ちに報告するよう患者に伝えること。

肝機能障害

中等度および重度の肝機能障害を有する患者では、データがないため慎重に本剤を投与すること（4.2 項および 5.2 項参照）。

腎機能障害

重度の腎機能障害を有する患者では、データがないため慎重に本剤を投与すること（4.2 項および 5.2 項参照）。

シトクロム P450 (CYP) 3A の阻害薬または誘導薬との併用投与

本剤を CYP3A の強い阻害薬と併用投与すると、本剤の毒性が上昇する可能性がある（4.5 項参照）。本剤の投与中に CYP3A の強い阻害薬を併用することは避けること。潜在的なベネフィットおよびリスクを必ず慎重に評価してから併用を検討すること。CYP3A の強い阻害薬との併用が避けられない場合は、本剤を 75 mg 1 日 1 回に減量する。CYP3A の強い阻害薬の投与を中止した場合は、その阻害薬の半減期の 3～5 倍の期間が経過した後に、本剤をその阻害薬との併用開始前の用量に増量する（4.5 項参照）。

本剤を CYP3A 誘導薬と併用投与すると本剤の曝露量が減少する可能性があり、その結果本剤の有効性が失われるリスクがある。そのため、本剤を CYP3A の強い誘導薬と併用することは避けること。本剤を CYP3A の中程度の誘導薬と併用する場合は、用量調節は不要である（4.5 項参照）。

妊娠可能な女性またはそのパートナー

妊娠可能な女性またはその男性のパートナーは、本剤の服用期間中に効果の高い避妊法を使用しなければならない（4.6 項参照）。

乳糖

本剤は乳糖を含有する。まれな遺伝的疾患であるガラクトース不耐症、Lapp ラクターゼ欠乏症またはグルコース・ガラクトース吸収不良症を有する患者は本剤を服用しないこと。

4.5. 薬物相互作用

本剤は主に CYP3A および硫酸転移酵素 (SULT) の SULT2A1 によって代謝される。In vivo では本剤は時間依存的な弱い CYP3A 阻害薬である。

他の薬剤が本剤の薬物動態に及ぼす影響

CYP3A 阻害薬の影響

本剤 125 mg の単回投与をイトラコナゾール（200 mg 反復投与）と併用投与したとき、単独投与时と比べ、本剤の曝露量（0 時間から無限大時間までの血漿中濃度 - 時間曲線下面積、AUC_{inf}）および最高血漿中濃度（C_{max}）はそれぞれ約 87%および 34%増加した。

クラリスロマイシン、インジナビル、イトラコナゾール、ケトコナゾール、ロピナビル/リトナビル、nefazodone、ネルフィナビル、posaconazole、サキナビル、テラプレビル、テリスロマイシン、ポリコナゾール、グレープフルーツおよびグレープフルーツジュースなどの CYP3A の強い阻害薬と本剤の併用は避けること（4.2 項および 4.4 項参照）。

CYP3A の弱い阻害薬または中程度の阻害薬と併用する場合は、本剤の用量調節は不要である。

CYP3A 誘導薬の影響

本剤 125 mg の単回投与をリファンピシン（600 mg 反復投与）と併用投与したとき、単独投与時と比べ、本剤の AUC_{inf} および C_{max} はそれぞれ 85% および 70% 減少した。

カルバマゼピン、エンザルタミド、フェニトイン、リファンピシン、セント・ジョーンズ・ワートなどの CYP3A の強い誘導薬と本剤の併用は避けること（4.3 項および 4.4 項参照）。

本剤 125 mg の単回投与を CYP3A の中程度の誘導薬であるモダフィニル（400 mg を 1 日 1 回反復投与）と併用投与したとき、単独投与時と比べ、本剤の AUC_{inf} および C_{max} はそれぞれ 32% および 11% 減少した。CYP3A の中程度の誘導薬と併用する場合は、本剤の用量調節は不要である（4.4 項参照）。

制酸薬の影響

食後投与（中脂肪食の摂取後）の条件下では、本剤 125 mg の単回投与をプロトンポンプ阻害薬（PPI）であるラベプラゾール（反復投与）と併用投与したとき、単独投与時と比べ、本剤の C_{max} は 41% 低下したが、 AUC_{inf} への影響は小さかった（13% 減少）。

空腹時投与の条件下では、本剤 125 mg の単回投与を PPI であるラベプラゾール（反復投与）と併用投与したとき、本剤の AUC_{inf} および C_{max} はそれぞれ 62% および 80% 減少した。そのため、本剤は食後に服用すること（4.2 項および 5.2 項参照）。

H₂ 受容体拮抗薬および局所性制酸薬が胃の pH に及ぼす影響は PPI よりも小さいため、本剤を食後に服用した場合では、H₂ 受容体拮抗薬または局所性制酸薬は本剤の曝露量に臨床上に重要な影響を及ぼさないと予測される。

本剤が他の薬剤の薬物動態に及ぼす影響

本剤 125 mg を 1 日 1 回反復投与したとき、定常状態時の本剤は時間依存的な弱い CYP3A 阻害薬として作用する。ミダゾラムを本剤の反復投与と併用投与したとき、単独投与時と比べ、ミダゾラムの AUC_{inf} および C_{max} がそれぞれ 61% および 37% 増加した。

感受性が高く、治療指数が小さい CYP3A の基質（アルフェンタニル、シクロスポリン、ジヒドロエルゴタミン、エルゴタミン、エベロリムス、フェンタニル、ピモジド、キニジン、シロリムス、タクロリムスなど）を本剤と併用投与する場合、本剤はこれらの薬剤の曝露量を増加させる可能性があるため、これらの薬剤を減量しなければならない場合がある。

本剤とレトロゾールの薬物相互作用

乳癌患者を対象とした臨床試験における薬物相互作用（DDI）の評価結果から、本剤とレトロゾールを併用投与した場合、両剤間に薬物相互作用は認められないことが示された。

タモキシフェンが本剤の曝露量に及ぼす影響

健康男性被験者を対象とした DDI 試験の結果から、タモキシフェンの反復投与と併用したとき、本剤の単回投与時の曝露量は、単独投与時と同程度であることが示された。

本剤とフルベストラントの薬物相互作用

乳癌患者を対象とした臨床試験のデータから、本剤とフルベストラントを併用投与した場合、両剤間に臨床的に重要な薬物相互作用は認められないことが示された。

本剤と経口避妊薬の薬物相互作用

本剤と経口避妊薬の DDI 試験は実施されていない（4.6 項参照）。

薬物トランスポーターの in vitro 試験

In vitro 試験のデータに基づき、本剤は腸管の P-gp および BCRP を介した薬物輸送を阻害することが予測される。そのため、本剤を P-gp の基質（ジゴキシシン、ダビガトラン、コルヒチン、プラバスタチンなど）または BCRP の基質（ロスバスタチン、スルファサラジンなど）と併用投与すると、これらの薬剤の治療効果および副作用が増強する可能性がある。

In vitro 試験のデータに基づき、本剤は取り込みトランスポーターである有機カチオントランスポーター OCT1 を阻害する可能性があり、したがって本剤を OCT1 の基質（メトホルミンなど）と併用投与すると、それらの薬剤の曝露量が増加する可能性がある。

4.6. 受胎能、妊婦、授乳婦等への影響

妊娠可能な女性／避妊

本剤の投与を受けている妊娠可能な女性またはその男性のパートナーは、本剤の投与中および投与終了後に女性では 3 週間以上、男性では 14 週間以上にわたって、適切な避妊法（二重バリア法による避妊など）を使用すること（4.5 項参照）。

妊婦

妊婦に対する本剤の使用についてはほとんどデータがない。動物を用いた試験では生殖発生毒性が認められた（5.3 項参照）。妊婦および避妊法を使用しない妊娠可能な女性に対しては、本剤の使用を推奨しない。

授乳婦

乳汁産生に本剤が及ぼす影響、乳汁中の本剤の有無または母乳で育った小児に本剤が及ぼす影響については、これらを評価するためのヒトまたは動物を対象とした試験は実施されていない。本剤がヒトの乳汁中に分泌されるか否かは不明である。本剤の投与を受けている患者は授乳すべきではない。

受胎能

ラットを用いた生殖発生毒性試験では、発情周期（雌ラット）または交尾と受胎能（雄または雌ラット）には影響は認められなかった。しかし、ヒトの受胎能についての臨床データは得られていない。非臨床安全性試験での雄性生殖器所見（精巣の精細管変性、精巣上体の精液減少、精子の運動性および密度の低下ならびに前立腺の分泌物減少）に基づき、本剤の投与によって雄の授

胎能が損なわれる可能性がある（5.3 項参照）。そのため、男性は本剤の投与開始前に精子の保存を検討してもよい。

4.7. 自動車の運転，機械の操作

本剤が自動車の運転および機械の操作に及ぼす影響は小さい。しかし、本剤は疲労を引き起こす可能性があるため、本剤の投与を受ける患者が自動車の運転または機械の操作を行う場合は注意を払うこと。

4.8. 副作用

安全性プロファイルの要約

本剤の全体的な安全性プロファイルは、HR 陽性、HER2 陰性の進行または転移乳癌患者を対象とした無作為化試験において、本剤と内分泌療法の併用投与（レトロゾールとの併用：N = 527、フルベストラントとの併用：N = 345）を受けた 872 例の併合データに基づいている。

無作為化試験で本剤の投与を受けた患者に発現したグレードを問わない主な副作用（発現頻度 20%以上）は、好中球減少症、感染症、白血球減少症、疲労、悪心、口内炎、貧血、脱毛症および下痢であった。グレード 3 以上の主な副作用（発現頻度 2%以上）は、好中球減少症、白血球減少症、貧血、疲労および感染症であった。

無作為化試験では併用薬の種類を問わず、本剤の投与を受けている患者の 34.4%で副作用による減量または用量調節が行われた。

無作為化試験では併用薬の種類を問わず、本剤の投与を受けている患者の 4.1%で副作用による治験薬の投与中止に至った。

副作用の一覧表

無作為化試験 3 試験の併合データに基づく副作用を Table 4 に示す。併合データ全体での本剤の投与期間の中央値は 12.7 ヶ月であった。

器官別大分類および発現頻度カテゴリー別に副作用を示す。発現頻度カテゴリーは、very common（10%以上）、common（1%以上 10%未満）および uncommon（0.1%以上 1%未満）と定義する。

Table 4. 無作為化試験 3 試験の併合データに基づく副作用（N = 872）

器官別大分類 発現頻度 基本語 ^a	全グレード n (%)	グレード 3 n (%)	グレード 4 n (%)
感染症および寄生虫症 <i>Very common</i>			
感染症 ^b	477 (54.7)	39 (4.5)	6 (0.7)
血液およびリンパ系障害 <i>Very common</i>			
好中球減少症 ^c	703 (80.6)	482 (55.3)	88 (10.1)
白血球減少症 ^d	394 (45.2)	228 (26.1)	5 (0.6)
貧血 ^e	241 (27.6)	38 (4.4)	2 (0.2)

Table 4. 無作為化試験3試験の併合データに基づく副作用 (N = 872)

器官別大分類 発現頻度 基本語 ^a	全グレード n (%)	グレード3 n (%)	グレード4 n (%)
血小板減少症 ^f <i>Common</i>	166 (19.0)	14 (1.6)	3 (0.3)
発熱性好中球減少症 代謝および栄養障害 <i>Very common</i>	14 (1.6)	10 (1.1)	1 (0.1)
食欲減退 神経系障害 <i>Common</i>	138 (15.8)	7 (0.8)	0 (0.0)
味覚異常 眼障害 <i>Common</i>	74 (8.5)	0 (0.0)	0 (0.0)
霧視	38 (4.4)	1 (0.1)	0 (0.0)
流涙増加	50 (5.7)	0 (0.0)	0 (0.0)
眼乾燥	31 (3.6)	0 (0.0)	0 (0.0)
呼吸器、胸郭および縦隔障害 <i>Common</i>			
鼻出血	73 (8.4)	0 (0.0)	0 (0.0)
胃腸障害 <i>Very common</i>			
口内炎 ^g	252 (28.9)	6 (0.7)	0 (0.0)
悪心	298 (34.2)	3 (0.3)	0 (0.0)
下痢	214 (24.5)	9 (1.0)	0 (0.0)
嘔吐	149 (17.1)	4 (0.5)	0 (0.0)
皮膚および皮下組織障害 <i>Very common</i>			
発疹 ^h	144 (16.5)	6 (0.7)	0 (0.0)
脱毛症 <i>Common</i>	226 (25.9)	N/A	N/A
皮膚乾燥	82 (9.4)	0 (0.0)	0 (0.0)
一般・全身障害および投与部位の状態 <i>Very common</i>			
疲労	342 (39.2)	20 (2.3)	2 (0.2)
<i>Common</i>			
無力症	112 (12.8)	12 (1.4)	0 (0.0)
発熱	108 (12.4)	1 (0.1)	0 (0.0)
臨床検査 <i>Common</i>			
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	70 (8.0)	15 (1.7)	1 (0.1)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	75 (8.6)	22 (2.5)	0 (0.0)

Table 4. 無作為化試験3試験の併合データに基づく副作用 (N = 872)

器官別大分類 発現頻度 基本語 ^a	全グレード n (%)	グレード3 n (%)	グレード4 n (%)
------------------------------------	----------------	----------------	----------------

N/n : 被験者数, N/A : 該当なし

a. MedDRA v17.1 に従って基本語を表示する。

b. 「感染症」は器官別大分類の感染症および寄生虫症を構成するすべての基本語を含む。

c. 「好中球減少症」は基本語である好中球減少症および好中球数減少を含む。

d. 「白血球減少症」は基本語である白血球減少症および白血球数減少を含む。

e. 「貧血」は基本語である貧血、ヘモグロビン減少およびヘマトクリット減少を含む。

f. 「血小板減少症」は基本語である血小板減少症および血小板数減少を含む。

g. 「口内炎」は基本語であるアフタ性口内炎、口唇炎、舌炎、舌痛、口腔内潰瘍形成、粘膜の炎症、口腔内痛、口腔咽頭不快感、口腔咽頭痛および口内炎を含む。

h. 「発疹」は基本語である発疹、斑状丘疹状発疹、そう痒性皮疹、紅斑性皮疹、丘疹性皮疹、皮膚炎、ざ瘡様皮膚炎および中毒性皮疹を含む。

特定の副作用の説明

全体として、併用薬の種類を問わず本剤を投与された患者のうち、グレードを問わない好中球減少症は703例(80.6%)、グレード3の好中球減少症は482例(55.3%)、グレード4の好中球減少症は88例(10.1%)に発現した(Table 4 参照)。

無作為化試験3試験全体で、グレードを問わない好中球減少症の初回発現までの期間の中央値は15日(範囲:13~317日)、グレード3以上の好中球減少症の持続期間の中央値は7日であった。

本剤とフルベストラントを併用投与された患者の0.9%および本剤とレトロゾールを併用投与された患者の2.1%に、発熱性好中球減少症が発現した。

臨床試験全体では、本剤を投与された患者の約2%に発熱性好中球減少症が発現した。

副作用が疑われる事象の報告

医薬品の承認後に副作用が疑われる事象を報告することは重要である。それにより、医薬品のベネフィットとリスクのバランスの継続的なモニタリングが可能となる。医療従事者は、Appendix Vに記載する各国の報告システムにより、副作用が疑われる事象を報告することが求められる。

4.9. 過量投与

本剤を過量投与すると胃腸毒性(悪心、嘔吐など)および血液学的毒性(好中球減少症など)が生じる可能性があり、その場合は一般的な支持療法を行うこと。

5. 薬理学的特性

5.1. 薬力学的特性

薬効分類群: 抗腫瘍薬, プロテインキナーゼ阻害薬, ATCコード: L01XE33

作用機序

本剤は選択性の高いサイクリン依存性キナーゼ（CDK）4 および 6 の可逆的阻害薬である。サイクリン D1 および CDK4/6 は細胞増殖に至る複数のシグナル伝達経路の下流に位置する蛋白質である。

薬力学的効果

本剤が CDK4/6 を阻害することにより細胞周期の G1 期から S 期への移行が妨げられ、その結果細胞増殖が抑制される。分子的特徴が明らかな一連の乳癌細胞株を用いて本剤について評価したところ、ルミナル型の乳癌、特に ER 陽性乳癌に対する本剤の高い活性が示された。細胞を用いた試験では、網膜芽細胞腫蛋白質（Rb）が欠損すると本剤の活性が失われることが示された。これまでに得られている臨床データは臨床的有効性及び安全性の項に示す（5.1 項参照）。作用機序を検討した結果、本剤を抗エストロゲン薬と併用すると、Rb リン酸化が阻害されることにより Rb が再活性化され、その結果 E2F シグナル伝達が抑制され細胞増殖が阻害される。患者由来の ER 陽性乳癌異種移植モデル（HBCx-34）を用いた *in vivo* 試験の結果から、本剤とレトロゾールの併用投与により Rb リン酸化、下流のシグナル伝達および腫瘍増殖の阻害がさらに増強され、また腫瘍増殖の阻害は用量依存的事実であることが示された。新鮮腫瘍検体における本剤の活性に対する Rb 発現の重要性について検討する試験を実施中である。

心臓電気生理学的作用

乳癌患者 77 例を対象に、同じ時刻（time-matched）に測定した心電図データのベースラインからの変化量および薬物動態データを使用し、心拍数で補正した QT 間隔（QTc）に本剤が及ぼす影響を評価した。本剤の推奨用量である 125 mg をスケジュール 3/1 で投与したときの定常状態における濃度下で、ベースラインからの QTc 延長の変化量の片側 95%信頼区間（CI）の上限は、すべての測定時点で 8 msec 未満であった。したがって、本剤の推奨用量においては、本剤の QT 間隔への影響は認められなかった。

臨床的有効性及び安全性

PALOMA-2 無作為化第 3 相試験：イブランスとレトロゾールの併用投与

進行乳癌に対する全身療法歴のない、かつ根治的な切除または放射線療法が適用とならない ER 陽性、HER2 陰性の局所進行または転移乳癌女性患者を対象とした国際共同、無作為化、二重盲検、プラセボ対照、並行群間比較、多施設共同試験において、本剤＋レトロゾール併用投与とプラセボ＋レトロゾール併用投与の有効性を比較した。

合計 666 例の閉経後女性患者を、2:1 の割付比で本剤＋レトロゾール併用群またはプラセボ＋レトロゾール併用群に無作為に割り付けた。割り付け時の層別因子は、病変部位（内臓転移あり vs. 内臓転移なし）、過去に実施した術前または術後補助療法終了後の無再発期間（初診時に転移あり vs. 12 ヶ月以内 vs. 12 ヶ月超）および過去に実施した術前または術後補助療法の種類（ホルモン療法実施 vs. ホルモン療法未実施）を用いた。短期的に生命を脅かす合併症を発症するリスクがある、進行性、症候性の内臓転移を有する患者〔コントロール不良の大量の滲出液（胸水、

心嚢液、腹水)を有する患者、肺リンパ管症の患者、病変の割合が肝臓の50%を超える患者を含む]は、本試験に不適格とした。

客観的な疾患進行、症状悪化、許容されない毒性の発現、死亡または同意撤回のいずれかに該当するまで、割り付けた治験薬の投与を継続した。投与群間のクロスオーバーは許可しなかった。

本剤+レトロゾール併用群およびプラセボ+レトロゾール併用群の投与群間で、ベースラインの人口統計学的特性および予後特性は同様であった。本試験に組み入れられた患者の年齢の中央値は62歳(範囲:28~89歳)であり、進行乳癌と診断される前に術前または術後補助療法として48.3%の患者が化学療法を、56.3%の患者がホルモン療法を受けていたが、37.2%の患者は術前または術後補助療法の全身療法は受けていなかった。患者の大部分(97.4%)はベースライン時に転移病変を有しており、23.6%は骨転移のみ、49.2%は内臓転移を有していた。

本試験の主要評価項目は、固形がんの治療効果判定のための新ガイドライン(RECIST)v1.1に基づく、治験責任医師判定による無増悪生存期間(PFS)であった。有効性の副次評価項目は、奏効率(OR)、臨床的有用率(CBR)、安全性、生活の質(QoL)の変化などであった。

本試験においてPFSの延長が認められ、主要目的が達成された。ハザード比(HR)0.576[95%信頼区間(CI):0.46,0.72,層別ログランク検定(片側) $p < 0.000001$]で本剤+レトロゾール併用群で優位な結果が得られた。本剤+レトロゾール併用群のPFS中央値は24.8ヵ月[95%CI:22.1,推定不能(NE)]であったのに対し、プラセボ+レトロゾール併用群のPFS中央値は14.5ヵ月(95%CI:12.9,17.1)であった。

PALOMA-2試験の有効性データをTable 5に要約し、PFSのKaplan-Meier曲線をFigure 1に示す。

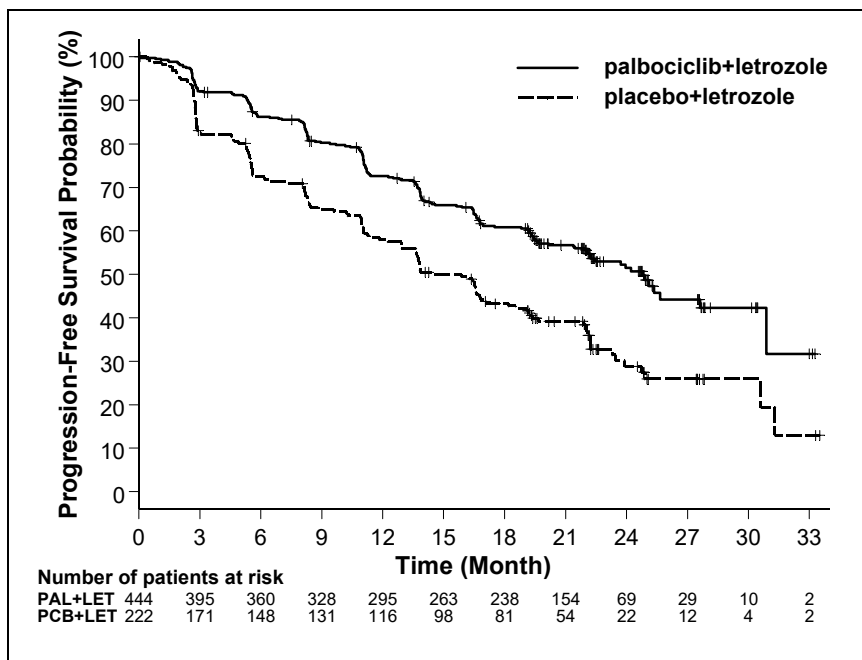
Table 5. 有効性の結果: PALOMA-2 試験 (intent-to-treat 集団)

	カットオフ日: 2016年2月26日	
	イブランス+ レトロゾール (N = 444)	プラセボ+ レトロゾール (N = 222)
無増悪生存期間 (PFS)		
治験責任医師判定, PFS イベント数 (%)	194 (43.7%)	137 (61.7%)
中央値 [ヵ月 (95% CI)]	24.8 (22.1, NE)	14.5 (12.9, 17.1)
ハザード比 (95% CI) および片側 p 値	0.576 (0.46, 0.72), $p < 0.000001$	
独立中央評価判定, PFS イベント数 (%)	152 (34.2%)	96 (43.2%)
中央値 [ヵ月 (95% CI)]	30.5 (27.4, NE)	19.3 (16.4, 30.6)
ハザード比 (95% CI) および片側 p 値	0.653 (0.505, 0.84), $p = 0.000532$	
有効性の副次評価項目* (治験責任医師判定)		
OR [% (95% CI)]	42.1 (37.5, 46.9)	34.7 (28.4, 41.3)
OR (測定可能病変を有する患者) [% (95% CI)]	55.3 (49.9, 60.7)	44.4 (36.9, 52.2)
DOR (測定可能病変を有する患者) [ヵ月 (95% CI)]	22.5 (19.8, 28.0)	16.8 (15.4, 28.5)
CBR* [% (95% CI)]	84.9 (81.2, 88.1)	70.3 (63.8, 76.2)

*確定した治療効果に基づく。

N: 患者数, CI: 信頼区間, NE: 推定不能, OR: 奏効率, DOR: 奏効期間, CBR: 臨床的有用率

Figure 1. 無増悪生存期間の Kaplan-Meier プロット : PALOMA-2 試験 (治験責任医師判定, intent-to-treat 集団)



PAL : パルボシクリブ, LET : レトロゾール, PCB : プラセボ

治療効果の一貫性を評価するため、PFS について事前に規定した部分集団解析を予後因子およびベースライン特性に基づき実施した。層別因子およびベースライン特性に基づくすべての部分集団において、本剤+レトロゾール併用群で疾患進行または死亡のリスクが低かった。この結果は以下の部分集団でもみられた；内臓転移がある患者 [HR : 0.67 (95% CI : 0.50, 0.89) , PFS 中央値 : 19.2 カ月 vs. 12.9 カ月] または内臓転移がない患者 [HR : 0.48 (95% CI : 0.34, 0.67) , PFS 中央値 : 未達 (NR) vs. 16.8 カ月] , 骨転移のみの患者 [HR : 0.36 (95% CI : 0.22, 0.59) , PFS 中央値 : NR vs. 11.2 カ月] または骨転移のみではない患者 [HR : 0.65 (95% CI : 0.51, 0.84) , PFS 中央値 : 22.2 カ月 vs. 14.5 カ月] 。同様に、免疫組織化学的検査 (IHC) で腫瘍の Rb 発現が陽性であった患者 (512 例) でも、本剤+レトロゾール併用群において疾患進行または死亡のリスク低下が認められた [HR : 0.531 (95% CI : 0.42, 0.68) , PFS 中央値 : 24.2 カ月 vs. 13.7 カ月] 。IHC で腫瘍の Rb 発現が陰性であった患者 (51 例) では、本剤+レトロゾール併用群での疾患進行または死亡のリスク低下がみられたが、統計的に有意ではなかった [HR : 0.675 (95% CI : 0.31, 1.48) , PFS 中央値 : NR vs. 18.5 カ月] 。

内臓転移がある患者および内臓転移がない患者の部分集団で評価したその他の有効性評価項目 [OR および奏効までの期間 (TTR)] を Table 6 に示す。

Table 6. 内臓転移の有無による有効性の結果：PALOMA-2 試験 (intent-to-treat 集団)

	内臓転移あり		内臓転移なし	
	イブランス+ レトロゾール (N = 214)	プラセボ+ レトロゾール (N = 110)	イブランス+ レトロゾール (N = 230)	プラセボ+ レトロゾール (N = 112)
OR* [% (95% CI)]	55.1 (48.2, 61.9)	40.0 (30.8, 49.8)	30.0 (24.2, 36.4)	29.5 (21.2, 38.8)
TTR*, 中央値 [ヵ月 (範囲)]	4.3 (2.0, 19.5)	5.3 (2.6, 16.6)	2.9 (2.1, 19.4)	5.4 (2.6, 22.2)

*確定した治療効果に基づく。

N：患者数，OR：奏効率，CI：信頼区間，TTR：奏効までの期間

PALOMA-3 無作為化第3相試験：イブランスとフルベストラントの併用投与

閉経状態を問わず、内分泌療法（術前または術後補助療法あるいは転移乳癌に対する治療）後に疾患進行した、根治的な切除または放射線療法が適用とならないHR陽性、HER2陰性の局所進行または転移乳癌女性患者を対象とした国際共同、無作為化、二重盲検、並行群間比較、多施設共同試験において、本剤+フルベストラント併用投与とプラセボ+フルベストラント併用投与の有効性を比較した。

術後補助療法による治療中または終了後12ヵ月以内、あるいは進行乳癌に対する内分泌療法による治療中または終了後1ヵ月以内に疾患進行した、合計521例の閉経前/閉経周辺期または閉経後の女性患者を、2:1の割付比で本剤+フルベストラント併用群またはプラセボ+フルベストラント併用群に無作為に割り付けた。割り付け時の層別因子は、過去に実施したホルモン療法に対する感受性の有無、治験登録時の閉経状態（閉経前/閉経周辺期 vs.閉経後）および内臓転移の有無を用いた。閉経前/閉経周辺期の女性に対しては、LHRH作動薬であるゴセレリンも投与した。短期的に生命を脅かす合併症を発症するリスクがある、進行性、症候性の内臓転移を有する患者〔コントロール不良の大量の滲出液（胸水、心嚢液、腹水）を有する患者、肺リンパ管症の患者、病変の割合が肝臓の50%を超える患者を含む〕は、本試験に不適格とした。

客観的な疾患進行、症状悪化、許容されない毒性の発現、死亡または同意撤回のいずれかに該当するまで、割り付けた治験薬の投与を継続した。投与群間のクロスオーバーは許可しなかった。

本剤+フルベストラント併用群およびプラセボ+フルベストラント併用群の投与群間で、ベースラインの人口統計学的特性および予後特性は同様であった。本試験に組み入れられた患者の年齢の中央値は57歳（範囲：29～88歳）であった。各投与群の患者の大部分は白人であり、過去に実施したホルモン療法に対する感受性があり、閉経後であった。患者の約20%は閉経前/閉経周辺期であった。すべての患者が過去に全身療法を受けており、各投与群の大部分の患者は乳癌に対する化学療法を受けていた。患者の半数以上（62%）のECOGパフォーマンスステータスは0であった。患者の60%は内臓転移を有しており、また患者の60%は乳癌に対して2レジメン以上のホルモン療法を受けていた。

本試験の主要評価項目は、RECIST v1.1に基づく、治験責任医師判定によるPFSであった。補助的なPFS解析として、独立中央評価判定によるPFS解析が行われた。副次評価項目は、OR、CBR、

全生存期間（OS），安全性，疼痛の症状悪化までの時間（time to deterioration：TTD）などであった。

本試験では、事前に計画した PFS イベントの 82%が集積された時点で実施した中間解析において、主要評価項目である治験責任医師判定による PFS の延長が認められた。事前に規定した Haybittle-Peto 法による有効性の棄却限界値（ $\alpha = 0.00135$ ）を下回ったことより、PFS の延長は統計的に有意であり、臨床的に意味のある治療効果が得られたことが示された。

有効性の最新データを Table 7 に示す。

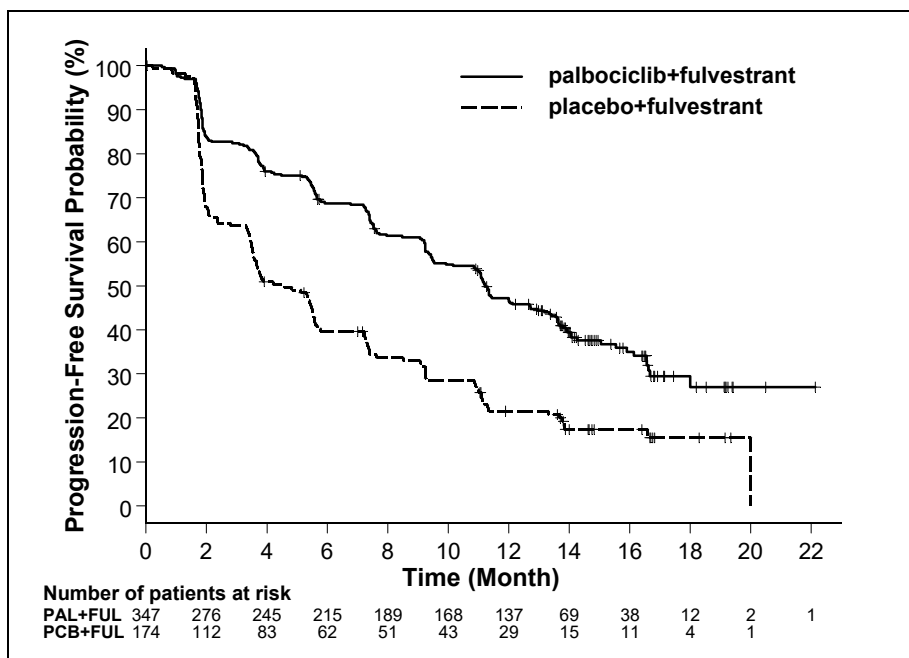
Table 7. 有効性の結果：PALOMA-3 試験（治験責任医師判定，intent-to-treat 集団）

	追加解析 (カットオフ日：2015年10月23日)	
	イブランス+ フルベストラント (N = 347)	プラセボ+ フルベストラント (N = 174)
無増悪生存期間 (PFS)		
PFS イベント数 (%)	200 (57.6)	133 (76.4)
中央値 [ヵ月 (95% CI)]	11.2 (9.5, 12.9)	4.6 (3.5, 5.6)
ハザード比 (95% CI) および p 値	0.497 (0.398, 0.620), p <0.000001	
有効性の副次評価項目*		
OR [% (95% CI)]	21.0 (16.9, 25.7)	8.6 (4.9, 13.8)
OR (測定可能病変を有する患者) [% (95% CI)]	27.3 (22.1, 33.1)	10.9 (6.2, 17.3)
DOR(測定可能病変を有する患者)[ヵ月(95% CI)]	10.4 (8.3, NE)	9.0 (5.6, NE)
CBR [% (95% CI)]	66.3 (61.0, 71.2)	39.7 (32.3, 47.3)

*確定した治療効果に基づく。

N：患者数，CI：信頼区間，OR：奏効率，DOR：奏効期間，NE：推定不能，CBR：臨床的有用率

Figure 2. 無増悪生存期間の Kaplan-Meier プロット : PALOMA-3 試験 (治験責任医師判定, intent-to-treat 集団)



PAL : パルボシクリブ, FUL : フルベストラント, PCB : プラセボ

層別因子およびベースライン特性に基づくすべての部分集団において、本剤+フルベストラント併用群で疾患進行または死亡のリスクが低かった。この結果は以下の部分集団でもみられた；閉経前／閉経周辺期の女性 [HR : 0.46 (95% CI : 0.28, 0.75)] および閉経後の女性 [HR : 0.52 (95% CI : 0.40, 0.66)]，内臓転移がある患者 [HR : 0.50 (95% CI : 0.38, 0.65)] および内臓転移がない患者 [HR : 0.48 (95% CI : 0.33, 0.71)]。また、過去に実施した転移乳癌に対する治療レジメン数を問わず、ベネフィットが認められた；レジメン数が0の患者 [HR : 0.59 (95% CI : 0.37, 0.93)]，レジメン数が1の患者 [HR : 0.46 (95% CI : 0.32, 0.64)]，レジメン数が2の患者 [HR : 0.48 (95% CI : 0.30, 0.76)]，レジメン数が3以上の患者 [HR : 0.59 (95% CI : 0.28, 1.22)]。内臓転移がある患者および内臓転移がない患者の部分集団で評価したその他の有効性評価項目 (OR および TTR) を Table 8 に示す。

Table 8. 内臓転移の有無による有効性の結果：PALOMA-3 試験（intent-to-treat 集団）

	内臓転移あり		内臓転移なし	
	イブランス+フルベストラント (N = 206)	プラセボ+フルベストラント (N = 105)	イブランス+フルベストラント (N = 141)	プラセボ+フルベストラント (N = 69)
OR* [% (95% CI)]	28.0 (21.7, 34.3)	6.7 (2.7, 13.3)	11.3 (6.6, 17.8)	11.6 (5.1, 21.6)
TTR*, 中央値 [ヵ月 (範囲)]	3.8 (3.5, 14.0)	3.6 (3.5, 7.4)	3.7 (1.9, 5.7)	3.6 (3.4, 3.7)

*確定した治療効果に基づく。

N：患者数，OR：奏効率，CI：信頼区間，TTR：奏効までの期間

欧州がん研究治療機関 QOL 調査票-C30 (EORTC QLQ-C30) およびその乳癌モジュール (EORTC QLQ-BR23) を使用して、患者報告アウトカムを評価した。本剤+フルベストラント併用群の 335 例およびプラセボ+フルベストラント併用群の 166 例が、ベースライン時およびベースライン後の 1 回以上の来院時に調査票を記入した。

「疼痛」スコアがベースライン時から 10 点以上増加するまでの期間を、TTD と事前に規定した。フルベストラントと本剤を併用することにより、プラセボとフルベストラントを併用した場合よりも疼痛の TTD が有意に延長した [中央値 8.0 ヲ月 vs. 2.8 ヲ月, HR: 0.64 (95% CI: 0.49, 0.85), p < 0.001] 。

欧州医薬品庁は、乳癌の治療について、小児のすべての部分集団を対象とした本剤の試験結果の提出義務を免除した (小児への投与については 4.2 項参照) 。

5.2. 薬物動態学的特性

進行乳癌を含む固形がん患者および健康被験者における本剤の薬物動態学的特性を評価した。

吸収

本剤の経口投与後の C_{max} 到達時間 (T_{max}) の平均値は、概して 6~12 時間であった。本剤 125 mg を経口投与したときの絶対的バイオアベイラビリティの平均値は 46% である。25~225 mg の用量範囲では、本剤の濃度 - 時間曲線下面積 (AUC) および C_{max} はおおむね用量比例的に増加する。1 日 1 回反復投与した場合、8 日以内に定常状態に達する。1 日 1 回反復投与したときの本剤の累積係数の中央値は 2.4 (範囲: 1.5~4.2) であった。

食事の影響

本剤を空腹時投与した場合、約 13% の被験者では本剤の吸収および曝露量が極めて低値を示した。食後投与により曝露量が極めて低値を示した被験者における本剤の曝露量は増加したが、残りの被験者では臨床的に重要な曝露量の変化は認められなかった。一晩絶食後に投与したときと比較して、高脂肪食後に投与したときの本剤の AUC_{inf} および C_{max} はそれぞれ 21% および 38% 増加し、低脂肪食後ではそれぞれ 12% および 27% 増加し、本剤投与前 1 時間または投与後 2 時間に中程度の脂肪食を摂取した場合ではそれぞれ 13% および 24% 増加した。さらに、食事の摂取によって本

剤の曝露量の個体間変動および個体内変動が有意に低下した。これらの結果に基づいて、本剤は食後に投与すること（4.2 項参照）。

分布

In vitro における本剤のヒト血漿蛋白結合率は約 85%であり、濃度依存性はみられなかった。In vitro では、本剤のヒト肝細胞への取り込みは主に受動拡散によるものであった。本剤は OATP1B1 および OATP1B3 の基質ではない。

代謝

In vitro および in vivo 試験の結果から、本剤はヒトで広範な肝代謝を受けることが示された。ヒトに¹⁴C]パルボシクリブ 125 mg を単回経口投与したときの本剤の主要な代謝経路には酸化および硫酸抱合が関与しており、アシル化およびグルクロン酸抱合は副次的な代謝経路に関与している。循環血中の主な本剤由来物質は未変化体であった。

本剤の大部分は代謝物として排泄される。糞中の主な本剤関連物質は硫酸抱合体であり、投与量の 25.8%を占めた。ヒト肝細胞、肝サイトゾル、S9 分画および組換え硫酸転移酵素（SULT）を用いた in vitro 試験の結果から、本剤の代謝には主に CYP3A および SULT2A1 が関与することが示された。

排泄

進行乳癌患者における本剤の経口クリアランス（CL/F）の幾何平均値は 63 L/h であり、血漿中パルボシクリブの消失半減期の平均値は 28.8 時間であった。男性健康被験者 6 例に¹⁴C]パルボシクリブを単回経口投与したところ、投与した総放射能の 92%（中央値）が 15 日以内に回収され、主な排泄経路は糞中排泄（投与量の 74%）であり、尿中には投与量の 17%が回収された。糞中および尿中に排泄された本剤の未変化体は、投与量のそれぞれ 2%および 7%であった。

In vitro において、臨床濃度では本剤は CYP1A2, CYP2A6, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19 および CYP2D6 の阻害薬ではなく、CYP1A2, CYP2B6, CYP2C8 および CYP3A4 の誘導薬ではない。

In vitro における評価結果から、臨床的に想定される濃度で本剤が OAT1, OAT3, OCT2, OATP1B1, OATP1B3 および BSEP の活性を阻害する可能性は低いことが示されている。

特別な集団

年齢、性別および体重

癌患者 183 例（男性 50 例および女性 133 例、年齢 22～89 歳、体重 38～123 kg）を対象とした母集団薬物動態解析の結果に基づき、性別は本剤の曝露量に影響を及ぼさず、年齢および体重は本剤の曝露量に臨床的に重要な影響を及ぼさなかった。

小児集団

本剤の薬物動態は 18 歳以下の患者では評価されていない。

肝機能障害

軽度の肝機能障害を有する患者（総ビリルビンが ULN 以下かつ AST が ULN を上回るか、AST 値を問わず総ビリルビンが ULN の 1.0 倍超～1.5 倍）40 例を含む癌患者 183 例を対象とした母集団薬物動態解析の結果に基づき、軽度の肝機能障害は本剤の曝露量に影響を及ぼさなかった。中等度または重度の肝機能障害を有する患者（AST 値を問わず総ビリルビンが ULN の 1.5 倍を上回る）では、本剤の薬物動態は検討されていない。

腎機能障害

軽度の腎機能障害を有する患者（CrCl が 60 mL/min 以上 90 mL/min 未満）73 例および中等度の腎機能障害を有する患者（CrCl が 30 mL/min 以上 60 mL/min 未満）29 例を含む癌患者 183 例を対象とした母集団薬物動態解析の結果に基づき、軽度および中等度の腎機能障害は本剤の曝露量に影響を及ぼさなかった。重度の腎機能障害を有する患者では、本剤の薬物動態は検討されていない。

民族性

日本人健康被験者における本剤の AUC_{inf} および C_{max} の幾何平均値は、非アジア人健康被験者よりもそれぞれ 30% および 35% 高値を示したが、本剤の定常状態における C_{trough} の幾何平均値は PALOMA-3 試験に参加した日本人、アジア人（日本人を除く）および非アジア人の進行乳癌患者では同様な値を示した。さらに、スケジュール 3/1 に従って本剤 125 mg を 1 日 1 回投与したときの本剤の安全性プロファイルは、日本人患者と外国人患者の間で同様であった。日本人において用量調節は不要である。

5.3. 非臨床安全性データ

ヒトで生じる可能性がある主な標的器官の所見として、39 週間までの試験のラットおよびイヌにおいて、リンパ造血系および雄性生殖器に対する影響が認められた。グルコース代謝に及ぼす影響と関連して、15 週間以上の試験のラットでのみ脾臓の所見ならびに眼、歯、腎臓および脂肪組織に対する二次的影響が認められ、27 週間投与後のラットでのみ骨の変化が観察された。概してこれらの全身毒性は、臨床的に想定される曝露量（AUC）で観察された。さらに、ヒト臨床曝露量の 4 倍以上の曝露量（ C_{max} ）のテレメトリー装着イヌにおいて、心血管系への影響（QTc 延長、心拍数減少、RR 間隔延長および収縮期血圧の上昇）が認められた。12 週間の休薬後にグルコース恒常性、脾臓、眼、腎臓および骨に対する影響の可逆性を確認することはできなかったが、リンパ造血系、雄性生殖器、歯および脂肪組織に対する影響の部分的または完全な可逆性が観察された。

がん原性

本剤のがん原性試験は実施されていない。

遺伝毒性

細菌を用いる復帰突然変異試験（Ames 試験）において本剤は変異原性を示さず、ヒトリンパ球を用いた *in vitro* 染色体異常試験において本剤は染色体の構造異常を誘発しなかった。

本剤は、チャイニーズハムスター卵巣細胞を用いた *in vitro* 試験および 100 mg/kg/日以上の本剤を投与した雄ラットの骨髄において、異数性誘発機構により小核を誘発した。異数性誘発能に対する最大無作用量を動物に投与したときの曝露量は、ヒト臨床曝露量の約 7 倍 (AUC) であった。

受胎能障害

雌ラットに本剤を 300 mg/kg/日 (AUC でヒト臨床曝露量の約 3 倍) までの用量で投与しても、本剤は交尾および受胎能に影響を及ぼさなかった。また、反復投与毒性試験において、ラットおよびイヌにそれぞれ 300 mg/kg/日および 3 mg/kg/日 (それぞれ AUC でのヒト臨床曝露量の約 5 倍および 3 倍) までの用量で本剤を投与しても、雌性生殖組織に影響は認められなかった。

ラットおよびイヌを用いた非臨床試験の結果から、本剤は男性の生殖機能および授胎能を損なう可能性があると考えられる。精巣、精巣上体、前立腺および精囊における本剤と関連した所見として、器官重量の減少、萎縮もしくは変性、精液減少、管腔内の壊死細胞片、精子の運動性および密度の低下ならびに分泌物減少が認められた。これらの所見は、ラットまたはイヌでヒト臨床曝露量のそれぞれ 7 倍以上または治療量以下の曝露量 (AUC) で観察された。ラットおよびイヌでそれぞれ 4 週間および 12 週間の休薬後には、雄性生殖器に対する影響は部分的に回復した。これらの雄性生殖器の所見がみられたにもかかわらず、ヒト臨床曝露量の 13 倍と推定される曝露量 (AUC) で雄ラットの交尾および授胎能に影響は認められなかった。

発生毒性

本剤はサイクリン依存性キナーゼ 4 および 6 の可逆的な阻害薬であり、これらの分子はいずれも細胞周期の調節に関与している。そのため、妊娠中に本剤を使用すると胎児に悪影響が生じるリスクがある。妊娠動物では本剤は胎児毒性を示した。ラットに 100 mg/kg/日以上用量で本剤を投与すると、骨格変異の頻度が上昇した (第 7 頸椎に肋骨が存在する頻度が上昇した)。ラットに母体毒性量の 300 mg/kg/日 [曝露量 (AUC) はヒト臨床曝露量の 3 倍] で本剤を投与すると胎児重量の減少が認められ、ウサギに母体毒性量の 20 mg/kg/日 [曝露量 (AUC) はヒト臨床曝露量の 4 倍] で本剤を投与すると前肢の指骨の小型化を含む骨格変異の頻度が上昇した。胎児の実際の曝露量および胎盤通過性については評価されていない。

6. 薬剤に関する詳細

6.1. 添加剤リスト

カプセル内容物

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 (タイプ A)
 軽質無水ケイ酸
 ステアリン酸マグネシウム

カプセル殻

ゼラチン
 三二酸化鉄 (E172)

黄色三二酸化鉄 (E172)

酸化チタン (E171)

印刷インク

セラック

酸化チタン (E171)

水酸化アンモニウム (28%溶液)

プロピレングリコール

シメチコン

6.2. 配合禁忌

該当なし

6.3. 有効期限

2年

6.4. 貯蔵時の特別な注意

本剤の貯蔵に特別な条件は必要ない。

6.5. 容器の性状と内容物

硬カプセル7個入りの PVC/PCTFE/PVC/Al 製ブリスターストリップ (各枠に1カプセル)。1箱に硬カプセル21個入り (1箱にブリスターストリップ3枚入り)

硬カプセル21個入りの PP 製栓付き HDPE 製瓶

すべての包装単位が市販されるわけではない。

6.6. 廃棄時の特別な注意

未使用の薬剤や廃棄物は地域の要件に従って処分すること。

7. 医薬品市販承認取得者

Pfizer Limited

Ramsgate Road

Sandwich, Kent CT13 9NJ

United Kingdom

8. 医薬品市販承認番号

イブランスカプセル 75 mg

EU/1/16/1147/001

EU/1/16/1147/002

パルボシクリブ

1.6 外国における使用状況等に関する資料

イブランスカプセル 100 mg

EU/1/16/1147/003

EU/1/16/1147/004

イブランスカプセル 125 mg

EU/1/16/1147/005

EU/1/16/1147/006

9. 初回承認・更新年月日

初回承認日：2016年11月9日

10. 本文改訂年月日

本製品に関する詳細情報は、欧州医薬品庁のウェブサイト <http://www.ema.europa.eu> で入手することができます。

PREPARED BY PFIZER INC

CDS EFFECTIVE DATE: [REDACTED]

Date of Superseded CDS: [REDACTED]

PALBOCICLIB

CORE DATA SHEET

VERSION [REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

[REDACTED]

<p>[REDACTED]</p>	<p>[REDACTED]</p>
<p>[REDACTED]</p>	<p>[REDACTED]</p>
<p>[REDACTED]</p>	<p>[REDACTED]</p>
<p>[REDACTED]</p>	<p>[REDACTED]</p>
<p>[REDACTED]</p>	<p>[REDACTED]</p>
<p>[REDACTED]</p>	<p>[REDACTED]</p>
<p>[REDACTED]</p>	<p>[REDACTED]</p>
<p>[REDACTED]</p>	<p>[REDACTED]</p>
<p>[REDACTED]</p>	<p>[REDACTED]</p>

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]



1. 同種同効品一覧表

本剤および本剤の同種同効品として、フェマーラ、フェソロデックス、アリミデックスおよびアフィニトールの情報を [Table 1](#) および [Table 2](#) に示す。

Table 1. 同種同効品一覧表 (イブランス, フェマーラおよびフェソロデックス)

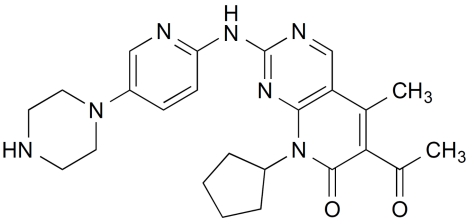
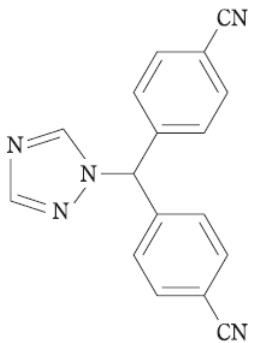
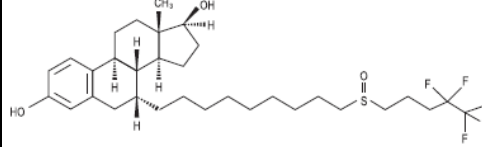
一 般 的 名 称	パルボシクリブ	レトロゾール	フルベストラント
販 売 名	イブランス®カプセル25mg イブランス®カプセル125mg	フェマーラ®錠2.5mg	フェソロデックス®筋注250mg
会 社 名	ファイザー株式会社	ノバルティス ファーマ株式会社	アストラゼネカ株式会社
承 認 年 月 日	—	2006年1月23日	2011年9月26日
再 審 査 年 月 日	—	再審査期間	再審査期間
再 評 価 年 月 日	—	2006年1月23日～2014年1月22日	8年間：2011年9月26日～2019年9月25日
規 制 区 分	劇薬, 処方箋医薬品 ^{注)} 注：注意－医師等の処方箋により使用すること	劇薬, 処方箋医薬品 (注意－医師等の処方箋により使用すること)	劇薬, 処方箋医薬品： 注意－医師等の処方箋により使用すること
化 学 構 造 式			
剤 形 ・ 含 量	1カプセル中： イブランスカプセル25mg： パルボシクリブ25mg イブランスカプセル125mg： パルボシクリブ125mg	錠剤 1錠中レトロゾールとして2.5mg	注射剤 (1mL中) フルベストラント50mg
効 能 ・ 効 果	手術不能又は再発乳癌	閉経後乳癌	閉経後乳癌
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。	—	1. 本剤の使用開始にあたっては,原則としてホルモン受容体の発現の有無を確認し,ホ

Table 1. 同種同効品一覧表（イブランス、フェマーラおよびフェソロデックス）

一般的名称	パルボシクリブ	レトロゾール	フルベストラント		
	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。		ルモン受容体が陰性と判断された場合には本剤を使用しないこと。 2. 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。		
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。	通常、成人にはレトロゾールとして1日1回2.5mgを経口投与する。	通常、成人には本剤2筒（フルベストラントとして500mg含有）を、初回、2週後、4週後、その後4週ごとに1回、左右の臀部に1筒ずつ筋肉内投与する。		
用法・用量に関連する使用上の注意	<p>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。</p> <p>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。[「慎重投与」及び「薬物動態」の項参照]</p> <p>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。</p> <p>(1) 減量して投与を継続する場合の投与量</p> <table border="1" data-bbox="472 1372 913 1404"> <tr> <td>減量レベル</td> <td>投与量</td> </tr> </table>	減量レベル	投与量	—	1回の投与で本剤2筒を一側の臀部に投与しないこと。また、硬結に至ることがあるので、注射部位を毎回変更するなど十分注意して投与すること。（「副作用」の項参照）
減量レベル	投与量				

Table 1. 同種同効品一覧表 (イブランス, フェマーラおよびフェソロデックス)

一 般 的 名 称	パルボシクリブ	レトロゾール	フルベストラント														
	<table border="1" data-bbox="472 354 905 472"> <tr> <td>通常投与量</td> <td>125 mg/日</td> </tr> <tr> <td>一次減量</td> <td>100 mg/日</td> </tr> <tr> <td>二次減量</td> <td>75 mg/日</td> </tr> </table> <p data-bbox="472 553 894 610">(2) 好中球減少症及び血小板減少症に対する用量調節</p> <table border="1" data-bbox="472 613 905 1404"> <thead> <tr> <th data-bbox="472 613 621 654">副作用</th> <th data-bbox="621 613 905 654">処置</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td data-bbox="472 654 621 695">Grade 1又は2</td> <td data-bbox="621 654 905 695">同一投与量を継続する。</td> </tr> <tr> <td data-bbox="472 695 621 1133">Grade 3</td> <td data-bbox="621 695 905 1133"> 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。 </td> </tr> <tr> <td data-bbox="472 1133 621 1404">Grade 3 好中球減少に付随して38.5°C以上の発熱又は感染症がある場合</td> <td data-bbox="621 1133 905 1404">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。</td> </tr> </tbody> </table>	通常投与量	125 mg/日	一次減量	100 mg/日	二次減量	75 mg/日	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°C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。		
通常投与量	125 mg/日																
一次減量	100 mg/日																
二次減量	75 mg/日																
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°C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。																

Table 1. 同種同効品一覧表（イブランス、フェマーラおよびフェソロデックス）

一 般 的 名 称	パルボシクリブ	レトゾール	フルベストラント								
	<table border="1"> <tr> <td>Grade 4</td> <td>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。</td> </tr> </table> <p>GradeはCTCAE ver. 4.0に準ずる。</p> <p>(3) 非血液系の副作用に対する用量調節</p> <table border="1"> <tr> <th>副作用</th> <th>処置</th> </tr> <tr> <td>Grade 1又は2</td> <td>同一投与量を継続する。</td> </tr> <tr> <td>Grade 3以上 治療しても 症状が継続 する場合</td> <td>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。</td> </tr> </table> <p>GradeはCTCAE ver. 4.0に準ずる。</p>	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。	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 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。										
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。										
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	<p>【禁忌（次の患者には投与しないこと）】</p> <ol style="list-style-type: none"> 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 [「妊婦、産婦、授乳婦等への投与」の項参照] 	<p>【禁忌（次の患者には投与しないこと）】</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. 妊婦又は妊娠している可能性のある婦人 [動物実験（ラット）において胎児死亡及び催奇形性（胎児のドーム状頭部及び椎体癒合）が観察されている。]（「6. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与」の項参照） 	<p>【禁忌】（次の患者には投与しないこと）</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. 妊婦又は妊娠している可能性のある婦人 [動物実験（ラット及びウサギ）で生殖毒性が認められている。]（「妊婦、産婦、授乳婦等への投与」の項参照） 2. 授乳婦 [動物実験（ラット）において乳汁 								

Table 1. 同種同効品一覧表（イブランス、フェマーラおよびフェソロデックス）

一 般 的 名 称	パルボシクリブ	レトロゾール	フルベストラント
		2. 授乳婦〔動物実験（ラット）において乳汁移行が認められている。また、授乳期に本剤を母動物に投与した場合、雄の出生児の生殖能の低下が認められている。〕（「6. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与」の項参照） 3. 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者	移行が認められている。また、動物実験（ラット）で授乳期に本剤を投与した場合、出生児において生存率の低値等が認められている。〕（「妊婦、産婦、授乳婦等への投与」の項参照） 3. 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者
使 用 上 の 注 意	1. 慎重投与（次の患者には慎重に投与すること） 重度の肝機能障害のある患者〔本剤の血中濃度が上昇し、副作用が強くあらわれるおそれがある。「用法・用量に関連する使用上の注意」及び「薬物動態」の項参照〕	1. 慎重投与（次の患者には慎重に投与すること） (1) 重度の肝機能障害を有する患者〔本剤の重度の肝機能障害患者における安全性は確立していない。〕（【薬物動態】の「6. 肝機能障害者における体内動態」の項参照） (2) 重度の腎障害を有する患者〔本剤の重度の腎障害患者における安全性は確立していない。〕	1. 慎重投与（次の患者には慎重に投与すること） (1) 肝機能障害のある患者〔血中濃度が上昇するおそれがある。なお、Child-Pugh分類クラスC患者における使用経験はない。〕（「薬物動態」の項参照） (2) 重度の腎機能障害のある患者〔本剤の重度の腎機能障害患者における安全性は確立していない。〕
	2. 重要な基本的注意 骨髄抑制があらわれることがあるので、本剤の投与開始前及び投与中は定期的に血液検査を行い、患者の状態を十分に観察すること。 [「重大な副作用」の項参照]	2. 重要な基本的注意 (1) 本剤は内分泌療法剤であり、がんに対する薬物療法について十分な知識・経験を持つ医師の下で、本剤による治療が適切と判断される患者についてのみ使用すること。 (2) 本剤はアロマターゼを阻害することにより治療効果を発揮するものであり、活発な卵巣機能を有する閉経前の患者ではアロマターゼを阻害する効果は不十分であると予想されること、並びに閉経前の患者では使用経験がないことを考慮して、閉経前	2. 重要な基本的注意 (1) 本剤の特性ならびに使用経験がないことを考慮して閉経前患者への使用は避けること。 (2) 本剤は内分泌療法剤であり、がんに対する薬物療法について十分な知識・経験を持つ医師のもとで、本剤による治療が適切と判断される患者についてのみ使用すること。

Table 1. 同種同効品一覧表（イブランス、フェマーラおよびフェソロデックス）

一 般 的 名 称	パルボシクリブ	レトゾール	フルベストラント												
		<p>患者に対し使用しないこと。</p> <p>(3) 疲労、めまい、まれに傾眠が起こることがあるので、本剤投与中の患者には、自動車の運転等危険を伴う機械を操作する際には注意させること。</p> <p>(4) 本剤の投与によって、骨粗鬆症、骨折が起こりやすくなるので、骨密度等の骨状態を定期的に観察することが望ましい。</p>													
	<p>3. 相互作用</p> <p>本剤は、<i>in vitro</i>試験より、主にCYP3A及び硫酸転移酵素（SULT）2A1によって代謝され、CYP3Aに対して時間依存的な阻害作用を示す。また、<i>in vivo</i>試験より、本剤はCYP3Aに対して弱い阻害作用を示す。[「薬物動態」の項参照]。</p> <p>併用注意（併用に注意すること）</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th>薬剤名等</th> <th>臨床症状・措置方法</th> <th>機序・危険因子</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>CYP3A阻害剤 コピシスタット、エルビテグラビル、インジナビル、イトラコナゾール、リトナビル、テ</td> <td>本剤の血中濃度が上昇し、副作用の発現頻度及び重症度が増加するおそれがあるので、CYP3A阻害作用のな</td> <td>これらの薬剤等がCYP3Aの代謝活性を阻害するため、本剤の血中濃度が上昇する可能性がある。</td> </tr> </tbody> </table>	薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子	CYP3A阻害剤 コピシスタット、エルビテグラビル、インジナビル、イトラコナゾール、リトナビル、テ	本剤の血中濃度が上昇し、副作用の発現頻度及び重症度が増加するおそれがあるので、CYP3A阻害作用のな	これらの薬剤等がCYP3Aの代謝活性を阻害するため、本剤の血中濃度が上昇する可能性がある。	<p>3. 相互作用</p> <p>本剤は、肝代謝酵素CYP3A4及びCYP2A6で代謝されるので、本酵素の活性に影響を及ぼす薬剤と併用する場合には注意して投与すること。CYP3A4及びCYP2A6活性を阻害する薬剤、又はCYP3A4及びCYP2A6によって代謝される薬剤との併用により、本剤の代謝が阻害され血中濃度が上昇する可能性がある。また、CYP3A4を誘導する薬剤との併用により、本剤の代謝が促進され血中濃度が低下する可能性がある。一方、本剤は、CYP2A6の阻害作用を有することから、本酵素で代謝される他の薬剤の血中濃度を上昇させる可能性がある。</p> <p>併用注意（併用に注意すること）</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th>薬剤名等</th> <th>臨床症状・措置方法</th> <th>機序・危険因子</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>CYP2A6を阻害する薬剤 メトキサ</td> <td>本剤の血中濃度が上昇する可能性がある</td> <td>メトキサレン等の薬剤はCYP2A6活性</td> </tr> </tbody> </table>	薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子	CYP2A6を阻害する薬剤 メトキサ	本剤の血中濃度が上昇する可能性がある	メトキサレン等の薬剤はCYP2A6活性	—
薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子													
CYP3A阻害剤 コピシスタット、エルビテグラビル、インジナビル、イトラコナゾール、リトナビル、テ	本剤の血中濃度が上昇し、副作用の発現頻度及び重症度が増加するおそれがあるので、CYP3A阻害作用のな	これらの薬剤等がCYP3Aの代謝活性を阻害するため、本剤の血中濃度が上昇する可能性がある。													
薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子													
CYP2A6を阻害する薬剤 メトキサ	本剤の血中濃度が上昇する可能性がある	メトキサレン等の薬剤はCYP2A6活性													

Table 1. 同種同効品一覧表 (イブランス, フェマーラおよびフェソロデックス)

一 般 的 名 称	パルボシクリブ			レトゾール			フルベストラント
	ラプレビル, ポリコナゾール, クラリスロマイシン, グレープフルーツジュース, ネルフィナビル, サキナビル等	い薬剤への代替を考慮すること。		レン等	る。	を阻害することより, 本剤の代謝を阻害し, 血中濃度を上昇させる可能性がある。	
	強いCYP3A誘導剤 フェニトイン, カルバマゼピン, リファンピシン, リファブチン, フェノバルビタール, セイヨウオトギリソウ含有食品等	本剤の血中濃度が低下し, 本剤の有効性が減弱するおそれがあるの で, CYP3A誘導作用のない 又は弱い薬剤への代替を考慮すること。	これらの薬剤等がCYP3Aの代謝活性を誘導するため, 本剤の血中濃度が低下する可能性がある。	CYP3A4を阻害する薬剤 アゾール系抗真菌剤等	本剤の血中濃度が上昇する可能性がある。	アゾール系抗真菌剤等の薬剤はCYP3A4活性を阻害することより, 本剤の代謝を阻害し, 血中濃度を上昇させる可能性がある。	
	CYP3Aの基質となる薬剤 ミダゾラム, フェンタニル等	CYP3Aにより代謝される薬剤と併用する場合は, これらの薬剤の血中濃度が上昇	本剤のCYP3A阻害作用により, これらの薬剤の代謝が阻害される。	CYP3A4を誘導する薬剤 タモキシフェン リファンピシン等	本剤の血中濃度が低下する可能性がある。 本剤とタモキシフェンの反復併用投与により, 本剤のAUCが約40%低下したとの報告があ	これらの薬剤はCYP3A4を誘導することにより, 本剤の代謝を促進し, 血中濃度を低下させる可能性がある。	

Table 1. 同種同効品一覧表 (イブランス, フェマーラおよびフェソロデックス)

一 般 的 名 称	パルボシクリブ	レトロゾール	フルベストラント
	<p>する可能性がある。</p>	<p>る。¹⁾ただし、相互作用に起因する効果の減弱及び副作用の報告はない。</p>	
	<p>4. 副作用 HR陽性かつHER2陰性であり、進行乳癌に対して内分泌療法歴のない手術不能又は再発閉経後乳癌患者を対象とした国際共同第III相試験において、本剤が投与された444例（日本人32例を含む）中428例（96.4%）に副作用が認められた。主な副作用は、好中球減少症348例（78.4%）、白血球減少症171例（38.5%）、脱毛症140例（31.5%）、疲労134例（30.2%）、口内炎103例（23.2%）、悪心96例（21.6%）、関節痛87例（19.6%）、貧血85例（19.1%）、感染症85例（19.1%）、ほてり79例（17.8%）、下痢66例（14.9%）、血小板減少症65例（14.6%）、無力症55例（12.4%）、発疹48例（10.8%）等であった。（承認時までの集計）</p> <p>HR陽性かつHER2陰性であり、内分泌療法に抵抗性の手術不能又は再発乳癌患者を対象とした国際共同第III相試験において、本剤が投与された345例（日本人27例を含む）中325例（94.2%）に副作用が認められた。主な副作用</p>	<p>4. 副作用²⁻⁷⁾ 国内臨床試験における安全性評価対象症例290例中119例（41.0%）に副作用（臨床検査値の異常を含む）が認められた。そのうち臨床症状が25.9%（75例）、臨床検査値異常が25.2%（73例）であった。主な臨床症状は、ほてり6.6%（19件）、頭痛3.1%（9件）、関節痛2.8%（8件）、悪心2.4%（7件）、発疹2.1%（6件）、そう痒症2.1%（6件）、浮動性めまい1.7%（5件）等であった。また、臨床検査値異常の主なものは、血中コレステロール増加8.7%（23件/265例中）、ALT（GPT）増加7.9%（22件/278例中）、ALP増加7.3%（20件/275例中）、γ-GTP増加6.6%（17件/258例中）、AST（GOT）増加6.4%（18件/280例中）等であった。（承認時までの集計）</p> <p>(1) 重大な副作用（頻度不明）</p> <p>1) 血栓症、塞栓症：肺塞栓症、脳梗塞、動脈血栓症、血栓性静脈炎、心筋梗塞があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合に</p>	<p>3. 副作用 内分泌療法既治療の閉経後乳癌患者を対象として実施された国内第I/II相試験（500 mg投与群）において、56例中38例（67.9%）に副作用が認められた。主な副作用は、注射部位疼痛16例（28.6%）、注射部位硬結13例（23.2%）、ほてり8例（14.3%）、注射部位そう痒感6例（10.7%）等であった。（承認時）</p> <p>内分泌療法未治療の閉経後乳癌患者を対象として実施された国際共同第III相試験で本剤を投与された228例（日本人12例を含む）中91例（39.9%）に副作用が認められた。主な副作用は、ほてり26例（11.4%）、関節痛20例（8.8%）、悪心12例（5.3%）、疲労12例（5.3%）等であった。（効能・効果に関連する使用上の注意改訂時）</p> <p>(1) 重大な副作用</p> <p>1) 肝機能障害（4.2%）：AST（GOT）、ALT（GPT）、ALP、ビリルビンの上昇等を伴う肝機能障害があらわれることがあるので、観察を十分に行い、</p>

Table 1. 同種同効品一覧表（イブランス、フェマーラおよびフェソロデックス）

一般的名称	パルボシクリブ	レトロゾール	フルベストラント																																										
	<p>は、好中球減少症285例（82.6%）、白血球減少症198例（57.4%）、疲労114例（33.0%）、貧血96例（27.8%）、悪心87例（25.2%）、血小板減少症80例（23.2%）、口内炎70例（20.3%）、脱毛症57例（16.5%）、感染症50例（14.5%）、下痢45例（13.0%）、ほてり45例（13.0%）、発疹40例（11.6%）等であった。（承認時までの集計）</p> <p>(1) 重大な副作用 骨髄抑制 好中球減少（80.2%）、白血球減少（46.8%）、貧血（22.9%）、血小板減少（18.4%）、発熱性好中球減少症（1.5%）等があらわれることがあるので患者の状態を十分に観察し、異常が認められた場合には休薬、減量等の適切な処置を行うこと。[「重要な基本的注意」の項参照]</p> <p>(2) その他の副作用 以下のような症状があらわれた場合には、必要に応じて適切な処置を行うこと。</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th></th> <th>20%以上</th> <th>20%未満 10%以上</th> <th>10%未満</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>皮膚</td> <td>脱毛症</td> <td>発疹</td> <td>皮膚乾燥</td> </tr> <tr> <td>眼</td> <td></td> <td></td> <td>流涙増加、霧視、眼乾燥</td> </tr> <tr> <td>代謝</td> <td></td> <td></td> <td>食欲減退</td> </tr> </tbody> </table>		20%以上	20%未満 10%以上	10%未満	皮膚	脱毛症	発疹	皮膚乾燥	眼			流涙増加、霧視、眼乾燥	代謝			食欲減退	<p>は投与を中止するなど適切な処置を行うこと。</p> <p>2) 心不全、狭心症：心不全、狭心症があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止するなど適切な処置を行うこと。</p> <p>3) 肝機能障害、黄疸：AST（GOT）、ALT（GPT）の著しい上昇等を伴う肝機能障害、黄疸があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止するなど適切な処置を行うこと。</p> <p>4) 中毒性表皮壊死症（Toxic Epidermal Necrolysis：TEN）、多形紅斑：中毒性表皮壊死症（Toxic Epidermal Necrolysis：TEN）、多形紅斑があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止するなど適切な処置を行うこと。</p> <p>(2) その他の副作用</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th></th> <th>頻度不明</th> <th>5%以上</th> <th>1%～5%未満</th> <th>1%未満</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>血液系障害</td> <td>—</td> <td>—</td> <td>白血球数減少</td> <td>血小板増加、白血球分画異常、単</td> </tr> </tbody> </table>		頻度不明	5%以上	1%～5%未満	1%未満	血液系障害	—	—	白血球数減少	血小板増加、白血球分画異常、単	<p>異常が認められた場合には投与を中止するなど適切な処置を行うこと。</p> <p>2) 血栓塞栓症：肺塞栓症（0.4%）、深部静脈血栓症（0.4%）、血栓性静脈炎（頻度不明）等があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止するなど適切な処置を行うこと。</p> <p>(2) その他の副作用</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th></th> <th>10%以上</th> <th>10%未満</th> <th>頻度不明^(注)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>注射部位</td> <td>注射部位反応（硬結、疼痛、出血、血腫、膿瘍等）</td> <td></td> <td>坐骨神経痛</td> </tr> <tr> <td>消化器</td> <td></td> <td>悪心、おくび、便秘、下痢、消化不良、嘔吐</td> <td>鼓腸放屁、腹部膨満、嚥下障害、流涎過多、腹痛</td> </tr> <tr> <td>精神神経系</td> <td></td> <td>頭痛、めまい、感覚異常、</td> <td></td> </tr> </tbody> </table>		10%以上	10%未満	頻度不明 ^(注)	注射部位	注射部位反応（硬結、疼痛、出血、血腫、膿瘍等）		坐骨神経痛	消化器		悪心、おくび、便秘、下痢、消化不良、嘔吐	鼓腸放屁、腹部膨満、嚥下障害、流涎過多、腹痛	精神神経系		頭痛、めまい、感覚異常、	
	20%以上	20%未満 10%以上	10%未満																																										
皮膚	脱毛症	発疹	皮膚乾燥																																										
眼			流涙増加、霧視、眼乾燥																																										
代謝			食欲減退																																										
	頻度不明	5%以上	1%～5%未満	1%未満																																									
血液系障害	—	—	白血球数減少	血小板増加、白血球分画異常、単																																									
	10%以上	10%未満	頻度不明 ^(注)																																										
注射部位	注射部位反応（硬結、疼痛、出血、血腫、膿瘍等）		坐骨神経痛																																										
消化器		悪心、おくび、便秘、下痢、消化不良、嘔吐	鼓腸放屁、腹部膨満、嚥下障害、流涎過多、腹痛																																										
精神神経系		頭痛、めまい、感覚異常、																																											

Table 1. 同種同効品一覧表 (イブランス, フェマーラおよびフェソロデックス)

一般的名称	パルボシクリブ				レトロゾール					フルベストラント							
	神経系			味覚異常					球数減少, 好塩基球数増加, リンパ球数減少			不眠症, 適応障害, 気分変調					
	呼吸器			鼻出血													
	消化器	悪心, 口内炎	下痢	嘔吐													
	その他	疲労	感染症(尿路感染, 上気道感染, 口腔ヘルペス, 歯肉炎等)	無力症, 発熱, AST (GOT) 増加, ALT (GPT) 増加	代謝及び栄養障害	食欲亢進, 体重減少	血中コレステロール増加	高カルシウム血症, 食欲不振, 体重増加	血中クロール増加, 血中コレステロール減少, 血中カリウム減少, 低蛋白血症, アルブミン・グロブリン比減少	血管障害	ほてり		血腫				
	発現頻度は、2つの国際共同第III相試験に基づく。									循環器		高血圧	狭心症				
													筋骨格系		背部痛, 筋肉痛, 筋骨格硬直, 筋力低下, 関節痛, 筋骨格痛, 骨粗鬆症, 骨痛	骨折, 重感	
														皮膚		発疹, そう痒症, 多汗症, 脱毛症	爪痛
														過敏症		過敏反応(蕁麻疹等)	
														全身		無力症, 発熱, 浮腫	
					精神障害	うつ病, 不安, 不眠症	—	—	易興奮性								
					神経系障害	記憶障害, 異常感覚	—	頭痛, 浮動性めまい	注意力障害, 傾眠, しびれ感, 味覚障害, 回転性めまい								
					眼障害	白内	—	—	—								

Table 1. 同種同効品一覧表 (イブランス, フェマーラおよびフェソロデックス)

一般的名称	パルボシクリブ	レトロゾール					フルベストラント				
			障, 眼刺激, 霧視					呼吸器		呼吸困難	咳嗽, 鼻出血, 間質性肺疾患
		耳及び迷路障害	—	—	—	耳鳴		代謝異常及び栄養障害	高トリグリセリド血症, 高コレステロール血症, 食欲不振	高血糖	
		心臓障害	頻脈	—	—	動悸					
		血管障害	—	ほてり	高血圧	低血圧, 潮紅					
		呼吸器系障害	呼吸困難	—	—	喉頭痛					
		胃腸障害	下痢	—	悪心, 嘔吐	消化不良, 腹痛, 便秘, 腹部膨満, 上腹部痛, 軟便, 歯痛, 口内炎					
		肝・胆道系障害	—	AST (GOT) 増加, ALT (GPT) 増加, ALP 増加, γ -GTP 増加	LDH 増加	血中ビリルビン増加		生殖器		卵巣腫大, 乳房不快感, 膣出血	乳房痛, 外陰腫そう痒症
		皮膚障害	皮膚乾燥, 蕁麻疹	—	そう痒症, 発疹, 多汗	冷汗, 局所性表皮剥脱, 湿疹, 脱		血液		貧血, 血小板数減少	
								その他		白内障, 耳不快感	尿路感染, 浮腫, インフルエンザ様疾患, インフルエンザ, 腋窩痛, 非心臓性胸痛, 眼乾燥, 膣

Table 1. 同種同効品一覧表 (イブランス, フェマーラおよびフェソロデックス)

一 般 的 名 称	パルボシクリブ	レトロゾール					フルベストラント			
				—	関節痛, 筋痛	毛症				感染, 胆石症
		筋骨格系障害	骨痛, 骨折, 骨粗鬆症	—	関節痛, 筋痛	関節硬直, 背部痛, 関節炎	注) 頻度は国内第I/II相試験及び国際共同第III相試験の集計結果による。国内市販後あるいは海外のみ(臨床試験を含む)で報告された副作用については頻度不明とした。			
		腎及び尿路障害	頻尿, 尿路感染	—	尿蛋白陽性	BUN増加				
		生殖系及び乳房障害	陰乾燥	—	—	乳房痛, 膣出血, 膣分泌物				
		全身障害	発熱, 粘膜乾燥, 腫瘍疼痛	—	疲労, けん怠感, 口渇	熱感, 脱力, 上肢浮腫, 全身浮腫, 胸痛				
	5. 高齢者への投与 一般に高齢者では生理機能が低下していることが多いので, 注意して投与すること。	5. 高齢者への投与 一般に高齢者では生理機能が低下しており, 副作用があらわれやすいので慎重に投与すること。	4. 高齢者への投与 一般に高齢者では生理機能が低下しているので, 患者の状態を観察しながら慎重に投与すること。							
6. 妊婦, 産婦, 授乳婦等への投与 (1) 妊婦又は妊娠している可能性のある女性には投与しないこと。また, 妊娠可能な女性及びパートナーが妊娠する可能性のある男性患者に対しては, 本剤の投与期間中及び治療終了から一定期間は適切な避妊を行うよう指導すること。〔動物実験(ウサギ)において催奇形性(短指)等が認められている。また, 動物実験		6. 妊婦, 産婦, 授乳婦等への投与 本剤は, 閉経後患者を対象とするものであることから, 妊婦, 授乳婦に対する投与は想定していないが, 妊婦, 授乳婦への投与の安全性については次の知見がある。 (1) 妊婦又は妊娠している可能性のある婦人には投与しないこと。〔適応外ではあるが, 海外において, 妊娠前及び妊娠中に本剤を投与された患者で奇形を有する児を出産	5. 妊婦, 産婦, 授乳婦等への投与 本剤は, 閉経後患者を対象とするものであることから, 妊婦, 授乳婦に対する投与は想定していないが, 妊婦, 授乳婦への投与の安全性については次の知見がある。 (1) 妊婦又は妊娠している可能性のある婦人には投与しないこと。〔動物実験(ラット及びウサギ)において, 胎児における着床後死亡率の高値, 胎児体重の低値及び骨格							

Table 1. 同種同効品一覧表 (イブランス, フェマーラおよびフェソロデックス)

一 般 的 名 称	パルボシクリブ	レトゾール	フルベストラント
	<p>(ラット及びビヌ)において精巣毒性、遺伝毒性試験において染色体異常誘発性が認められている。] [「その他の注意」の項参照]</p> <p>(2) 授乳中の女性には、授乳を中止させること。[ヒト乳汁中への移行は不明である。]</p>	<p>したとの報告がある。動物実験 (ラット) においては、胎児死亡及び催奇形性 (ドーム状頭部及び椎体癒合) 並びに分娩障害が観察されている。また、動物実験 (ラット) で胎児への移行が認められている。]</p> <p>(2) 授乳中の婦人へは投与しないこと。やむを得ず投与する場合は授乳を避けさせること。[動物実験 (ラット) で乳汁移行が認められている。また、動物実験 (ラット) で授乳期に本剤を母動物に投与した場合、雄の出生児の生殖能の低下が観察されている。]</p>	<p>異常, 母動物において妊娠維持及び分娩への障害等の生殖毒性が認められている。]</p> <p>(2) 授乳婦には投与しないこと。授乳中の婦人には授乳を中止させること。[動物実験 (ラット) において乳汁移行が認められている (母体の乳汁中薬物濃度が血漿中濃度よりも高く検出されている)。また、動物実験 (ラット) で授乳期に本剤を投与した場合, 出生児において生存率の低値等が認められている。]</p>
	<p>7. 小児等への投与 低出生体重児, 新生児, 乳児, 幼児又は小児に対する安全性は確立していない (使用経験がない)。</p>	—	—
—	—	<p>7. 過量投与 海外において最高62.5mgを単回服用した症例の報告があるが、本症例では重篤な有害事象の発現はみられていない。 処置：患者に意識がある場合はまず嘔吐させることが適切であるが、通常は支持療法を行い、頻繁にバイタルサインをモニターすること。</p>	—
—	—	—	<p>6. 臨床検査結果に及ぼす影響 本剤は構造的にエストラジオールと類似しており、抗体を用いたエストラジオールの測定</p>

Table 1. 同種同効品一覧表（イブランス、フェマーラおよびフェソロデックス）

一 般 的 名 称	パルボシクリブ	レトロゾール	フルベストラント
			に干渉するおそれがあり，見かけ上，エストラジオールの測定値が高値を示すことがあるので注意すること。
	<p>8. 適用上の注意</p> <p>薬剤交付時：PTP包装の薬剤はPTPシートから取り出して服用するよう指導すること。[PTPシートの誤飲により，硬い鋭角部が食道粘膜へ刺入し，更には穿孔を起こして縦隔洞炎等の重篤な合併症を併発することが報告されている。]</p>	<p>8. 適用上の注意</p> <p>薬剤交付時：PTP包装の薬剤はPTPシートから取り出して服用するよう指導すること。（PTPシートの誤飲により，硬い鋭角部が食道粘膜へ刺入し，更には穿孔を起こして縦隔洞炎等の重篤な合併症を併発することが報告されている）</p>	<p>7. 適用上の注意</p> <p>(1) 投与経路： 筋肉内注射にのみ使用すること。</p> <p>(2) 投与时： 1) 1回の投与でシリンジ内の全量を投与すること。 2) 注射は，1-2分かけて緩徐に行うことが望ましい。 3) 坐骨神経等の重要な神経に近接する臀部背側にやむを得ず投与する場合は，神経の損傷に注意すること。</p>
	<p>9. その他の注意</p> <p>(1) ラット及びイヌを用いた反復投与毒性試験において，精子形成上皮における変性精子細胞数又は変性精母細胞数の増加，精子細胞数及び精母細胞数の減少もしくはセルトリ細胞の空胞化を特徴とする，精細管上皮の変性が認められた。ラット及びイヌにおけるこれらの変化は休薬により部分的に回復した。</p> <p>(2) 遺伝毒性試験成績から，本剤は異数性誘発作用が認められるものの，変異原性又は染色体構造異常誘発性は示さなかった。</p>	—	<p>8. その他の注意</p> <p>ラットの2年間筋肉内投与がん原性試験で，卵巣の良性顆粒膜細胞腫の発生増加が10mg/body/回（15日ごと）群において認められた。マウスの2年間経口投与がん原性試験では，卵巣の性索間質腫瘍（良性及び悪性）の発生増加が150及び500mg/kg/日投与群において認められた。</p>

Table 1. 同種同効品一覧表 (イブランス, フェマーラおよびフェソロデックス)

一般的名称	パルボシクリブ	レトロゾール	フルベストラント
作成・改訂年月	2017年7月作成	2017年7月改訂 (第6版)	2017年6月改訂 (第5版)
備考	—	—	—

Table 2. 同種同効品一覧表 (アリミデックスおよびアフィニトール)

一般的名称	アナストロゾール	エベロリムス
販売名	アリミデックス [®] 錠1mg	アフィニトール [®] 錠2.5mg アフィニトール [®] 錠5mg
会社名	アストラゼネカ株式会社	ノバルティスファーマ株式会社
承認年月日	2005年11月16日	2.5mg 2012年8月24日 5mg 2010年1月20日
再審査年月日 再評価年月日	2000年12月22日～2006年12月21日（満了）	根治切除不能又は転移性の腎細胞癌： 2010年1月20日～2018年1月19日 膵神経内分泌腫瘍： 2011年12月22日～2018年1月19日 結節性硬化症に伴う腎血管筋脂肪腫，結節性硬化症に伴う上衣下巨細胞性星細胞腫： 2012年11月21日～2022年11月20日（希少疾病医薬品） 手術不能又は再発乳癌： 2014年3月17日～2018年1月19日 神経内分泌腫瘍： 2016年8月26日～2018年1月19日
規制区分	劇薬，処方箋医薬品： 注意－医師等の処方箋により使用すること	劇薬，処方箋医薬品 （注意－医師等の処方箋により使用すること）

Table 2. 同種同効品一覧表 (アリミデックスおよびアフィニトール)

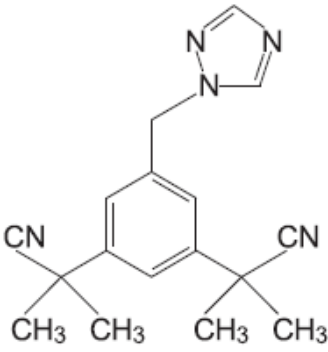
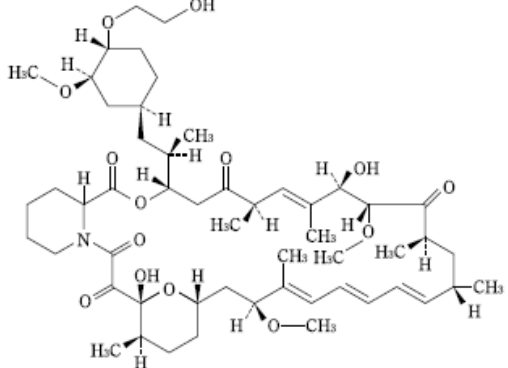
一 般 的 名 称	アナストロゾール	エベロリムス
化 学 構 造 式		
剤 形 ・ 含 量	白色のフィルムコーティング錠 アナストロゾール1mg	1錠中： アフィニトール錠2.5mg： エベロリムス2.5mg アフィニトール錠5mg： エベロリムス5mg
効 能 ・ 効 果	閉経後乳癌	<ol style="list-style-type: none"> 1. 根治切除不能又は転移性の腎細胞癌 2. 神経内分泌腫瘍 3. 手術不能又は再発乳癌 4. 結節性硬化症に伴う腎血管筋脂肪腫 5. 結節性硬化症に伴う上衣下巨細胞性星細胞腫
効能・効果に関連する使用上の注意	—	<ol style="list-style-type: none"> (1) 根治切除不能又は転移性の腎細胞癌の場合 <ol style="list-style-type: none"> 1) スニチニブ又はソラフェニブによる治療歴のない患者に対する本剤の有効性及び安全性は確立していない。 2) 本剤の術後補助化学療法としての有効性及び安全性は確立していない。 (2) 神経内分泌腫瘍の場合 臨床試験に組み入れられた患者の原発部位、病理組織型、症候の有

Table 2. 同種同効品一覧表（アリミデックスおよびアフィニトール）

一 般 的 名 称	アナストロゾール	エベロリムス
		<p>無等について、【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。</p> <p>(3) 手術不能又は再発乳癌の場合</p> <p>1) 非ステロイド性アロマターゼ阻害剤による治療歴のない患者に対する本剤の有効性及び安全性は確立していない。</p> <p>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。</p> <p>3) 本剤の手術の補助化学療法としての有効性及び安全性は確立していない。</p> <p>(4) 結節性硬化症に伴う腎血管筋脂肪腫及び結節性硬化症に伴う上衣下巨細胞性星細胞腫の場合</p> <p>臨床試験に組み入れられた患者の腫瘍径等について、【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、本剤以外の治療の実施についても慎重に検討し、適応患者の選択を行うこと。</p>
用 法 ・ 用 量	通常、成人にはアナストロゾールとして1mgを1日1回、経口投与する。	<p>腎細胞癌，神経内分泌腫瘍，結節性硬化症に伴う腎血管筋脂肪腫の場合 通常，成人にはエベロリムスとして1日1回10mgを経口投与する。なお，患者の状態により適宜減量する。</p> <p>手術不能又は再発乳癌の場合 内分泌療法剤との併用において，通常，成人にはエベロリムスとして1日1回10mgを経口投与する。なお，患者の状態により適宜減量する。</p> <p>結節性硬化症に伴う上衣下巨細胞性星細胞腫の場合 通常，エベロリムスとして3.0mg/m²を1日1回経口投与する。なお，患者の状態やトラフ濃度により適宜増減する。</p>
用法・用量に関連す	—	(1) 食後に本剤を投与した場合，C _{max} 及びAUCが低下するとの報告があ

Table 2. 同種同効品一覧表（アリミデックスおよびアフィニトール）

一 般 的 名 称	アナストロゾール	エベロリムス										
る 使 用 上 の 注 意		<p>る。本剤の投与時期は、臨床試験における設定内容に準じて選択し、食後又は空腹時のいずれか一定の条件で投与すること。（【薬物動態】、【臨床成績】の項参照）</p> <p>(2) 間質性肺疾患が発現した場合は、症状、重症度等に応じて、以下の基準を考慮して、減量、休薬又は中止すること。</p> <p style="text-align: center;">間質性肺疾患に対する減量、休薬及び中止基準</p> <table border="1" data-bbox="1140 581 1896 1019"> <thead> <tr> <th data-bbox="1140 581 1392 613">グレード^{注1)} (症状)</th> <th data-bbox="1392 581 1896 613">投与の可否等</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td data-bbox="1140 613 1392 695">グレード1 (無症候性の画像所見)</td> <td data-bbox="1392 613 1896 695">投与継続</td> </tr> <tr> <td data-bbox="1140 695 1392 776">グレード2 (症候性：日常生活に支障なし)</td> <td data-bbox="1392 695 1896 776">症状が改善するまで休薬すること。投与を再開する場合は、半量の投与とする。</td> </tr> <tr> <td data-bbox="1140 776 1392 938">グレード3 (症候性：日常生活に支障あり、酸素療法を要する)</td> <td data-bbox="1392 776 1896 938">本剤の投与を中止し、原則として再開しないこと。ただし、症状が改善し、かつ治療上の有益性が危険性を上回ると判断された場合のみ、半量の投与で再開可能とする。</td> </tr> <tr> <td data-bbox="1140 938 1392 1019">グレード4 (生命を脅かす：人工呼吸を要する)</td> <td data-bbox="1392 938 1896 1019">投与中止</td> </tr> </tbody> </table> <p>注1) NCI-CTCAE v.3.0</p> <p>(3) 肝機能障害患者では、本剤の血中濃度が上昇するとの報告があるため、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。また、結節性硬化症に伴う上衣下巨細胞性星細胞腫患者では、本剤のトラフ濃度に基づいて投与量を調節すること。（「1. 慎重投与」、【薬物動態】の項参照）</p> <p>(4) 根治切除不能又は転移性の腎細胞癌及び神経内分泌腫瘍の場合 サイトカイン製剤を含む他の抗悪性腫瘍剤との併用について、有効性及び安全性は確立していない。</p> <p>(5) 手術不能又は再発乳癌の場合</p>	グレード ^{注1)} (症状)	投与の可否等	グレード1 (無症候性の画像所見)	投与継続	グレード2 (症候性：日常生活に支障なし)	症状が改善するまで休薬すること。投与を再開する場合は、半量の投与とする。	グレード3 (症候性：日常生活に支障あり、酸素療法を要する)	本剤の投与を中止し、原則として再開しないこと。ただし、症状が改善し、かつ治療上の有益性が危険性を上回ると判断された場合のみ、半量の投与で再開可能とする。	グレード4 (生命を脅かす：人工呼吸を要する)	投与中止
グレード ^{注1)} (症状)	投与の可否等											
グレード1 (無症候性の画像所見)	投与継続											
グレード2 (症候性：日常生活に支障なし)	症状が改善するまで休薬すること。投与を再開する場合は、半量の投与とする。											
グレード3 (症候性：日常生活に支障あり、酸素療法を要する)	本剤の投与を中止し、原則として再開しないこと。ただし、症状が改善し、かつ治療上の有益性が危険性を上回ると判断された場合のみ、半量の投与で再開可能とする。											
グレード4 (生命を脅かす：人工呼吸を要する)	投与中止											

Table 2. 同種同効品一覧表（アリミデックスおよびアフィニトール）

一 般 的 名 称	アナストロゾール	エベロリムス
		<p>エキセメスタン以外の内分泌療法剤との併用について、有効性及び安全性は確立していない。（【臨床成績】の項参照）</p> <p>(6) 結節性硬化症に伴う上衣下巨細胞性星細胞腫の場合</p> <p>1) 本剤とアフィニトール分散錠の生物学的同等性は示されていない。本剤とアフィニトール分散錠の切り換えに際しては、切り換えから2週間後を目安にトラフ濃度を測定すること。（【薬物動態】の項参照）</p> <p>2) 本剤の全血中濃度を測定し、トラフ濃度が5～15ng/mLとなるように投与量を調節すること。トラフ濃度は、本剤の投与開始又は用量変更から2週間後を目安に測定するとともに、本剤の血中濃度に影響を及ぼす患者の状態に応じて適宜測定を行うこと。（「1. 慎重投与」、 「3. 相互作用」、 【薬物動態】の項参照）</p>
警 告	—	<p>1. 本剤の投与は、緊急時に十分対応できる医療施設において、がん化学療法又は結節性硬化症治療に十分な知識・経験を持つ医師のもとで、本療法が適切と判断される症例に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（特に、間質性肺疾患の初期症状、服用中の注意事項、死亡に至った例があること等に関する情報）を十分に説明し、同意を得てから投与を開始すること。</p> <p>2. 本剤の投与により、間質性肺疾患が認められており、死亡に至った例が報告されている。投与に際しては咳嗽、呼吸困難、発熱等の臨床症状に注意するとともに、投与前及び投与中は定期的に胸部CT検査を実施すること。また、異常が認められた場合には適切な処置を行うとともに、投与継続の可否について慎重に検討すること。（〈用法及び用量に関連する使用上の注意〉、「1. 慎重投与」、 「2. 重要な基本的注意」、 「4. 副作用(1)重大な副作用」の項参照）</p> <p>3. 肝炎ウイルスキャリアの患者で、本剤の治療期間中に肝炎ウイルスの再活性化により肝不全に至り、死亡した例が報告されている。本剤投与</p>

Table 2. 同種同効品一覧表（アリミデックスおよびアフィニトール）

一 般 的 名 称	アナストロゾール	エベロリムス
		<p>期間中又は治療終了後は、劇症肝炎又は肝炎の増悪、肝不全が発現するおそれがあるので、定期的に肝機能検査を行うなど、肝炎ウイルスの再活性化の徴候や症状の発現に注意すること。（「2. 重要な基本的注意」，「4. 副作用(1)重大な副作用」の項参照）</p> <p>4. 本剤とアフィニトール分散錠の生物学的同等性は示されていないので、切り換えに際しては、血中濃度を測定すること。（〈用法及び用量に関連する使用上の注意〉，【薬物動態】の項参照）</p>
禁 忌	<p>【禁忌】（次の患者には投与しないこと）</p> <ol style="list-style-type: none"> 妊婦又は妊娠している可能性のある婦人〔動物実験（ラット）で胎児の発育遅延が認められている。また、動物実験（ラット及びウサギ）で胎児への移行が認められている。〕（「妊婦，産婦，授乳婦等への投与」の項参照） 授乳婦〔本剤の授乳中婦人における使用経験はない。〕（「妊婦，産婦，授乳婦等への投与」の項参照） 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者 	<p>【禁忌（次の患者には投与しないこと）】</p> <ol style="list-style-type: none"> 本剤の成分又はシロリムス誘導体に対し過敏症の既往歴のある患者 妊婦又は妊娠している可能性のある婦人（「6. 妊婦，産婦，授乳婦等への投与」の項参照）
使 用 上 の 注 意	<ol style="list-style-type: none"> 慎重投与（次の患者には慎重に投与すること） 重度の肝・腎障害のある患者（本剤の重度の肝・腎障害患者における安全性は確立していない。） 	<ol style="list-style-type: none"> 慎重投与（次の患者には慎重に投与すること） (1) 肺に間質性陰影を認める患者〔間質性肺疾患が発症、重症化するおそれがある。〕 (2) 感染症を合併している患者〔免疫抑制により感染症が悪化するおそれがある。〕 (3) 肝機能障害のある患者〔血中濃度が上昇するおそれがある。小児の肝機能障害のある患者への使用経験はない。〕（〈用法及び用量に関連する使用上の注意〉，【薬物動態】の項参照） (4) 高齢者（「5. 高齢者への投与」の項参照） (5) 肝炎ウイルス，結核等の感染又は既往を有する患者〔再活性化するおそれがある。〕（「2. 重要な基本的注意」の項参照）
	2. 重要な基本的注意	2. 重要な基本的注意

Table 2. 同種同効品一覧表（アリミデックスおよびアフィニトール）

一 般 的 名 称	アナストロゾール	エベロリムス
	<p>(1) 本剤の特性ならびに使用経験がないことを考慮して閉経前患者への使用は避けること。</p> <p>(2) 本剤は内分泌療法剤であり、がんに対する薬物療法について十分な知識・経験を持つ医師のもとで、本剤による治療が適切と判断される患者についてのみ使用すること。</p> <p>(3) 本剤の投与によって、骨粗鬆症、骨折が起りやすくなるので、骨密度等の骨状態を定期的に観察することが望ましい。</p>	<p>(1) 間質性肺疾患があらわれることがあるので、投与開始前及び投与開始後は以下の点に注意すること。また、患者に対し、咳嗽、呼吸困難等の呼吸器症状があらわれた場合には、直ちに連絡するよう指導すること。（〈用法及び用量に関連する使用上の注意〉、「1. 慎重投与」、「4. 副作用(1)重大な副作用」の項参照）</p> <p>1) 投与開始前 胸部CT検査を実施し、咳嗽、呼吸困難、発熱等の臨床症状の有無と併せて、投与開始の可否を慎重に判断すること。</p> <p>2) 投与開始後 定期的に胸部CT検査を実施し、肺の異常所見の有無を慎重に観察すること。咳嗽、呼吸困難、発熱等の臨床症状がみられた患者で、感染、腫瘍及びその他の医学的な原因が適切な検査で除外された場合には、間質性肺疾患の診断を考慮し、必要に応じて肺機能検査（肺拡散能力 [DLCO] , 酸素飽和度等）及び追加の画像検査を実施すること。本剤による間質性肺疾患が疑われた場合には、適切な処置を行うこと。</p> <p>なお、小児に対する胸部CT検査の実施に際しては、診断上の有益性と被曝による不利益を考慮すること。</p> <p>(2) 本剤の免疫抑制作用により、細菌、真菌、ウイルスあるいは原虫による感染症や日和見感染が発現又は悪化することがあり、B型肝炎ウイルスキャリアの患者又はHBs抗原陰性の患者においてB型肝炎ウイルスの再活性化による肝炎があらわれることがある。本剤投与により、肝炎ウイルス、結核等が再活性化することがあるので、本剤投与に先立って肝炎ウイルス、結核等の感染の有無を確認し、本剤投与前に適切な処置をしておくこと。本剤投与中は感染症の発現又は増悪に十分注意すること。</p> <p>(3) 重篤な腎障害があらわれることがあるので、本剤の投与開始前及び</p>

Table 2. 同種同効品一覧表 (アリミデックスおよびアフィニトール)

一 般 的 名 称	アナストロゾール	エベロリムス												
		<p>投与開始後は定期的に血清クレアチニン、血中尿素窒素 (BUN) 等の腎機能検査及び尿蛋白等の尿検査を行うこと。</p> <p>(4) 高血糖があらわれることがあるので、投与開始前及び投与開始後は定期的に空腹時血糖値の測定を行うこと。また、本剤の投与を開始する前に血糖値を適切にコントロールしておくこと。</p> <p>(5) ヘモグロビン減少、リンパ球減少、好中球減少及び血小板減少があらわれることがあるので、本剤の投与開始前及び投与開始後は定期的に血液検査 (血球数算定等) を行うこと。</p>												
—	—	<p>3. 相互作用</p> <p>本剤は主として肝代謝酵素CYP3A4によって代謝され、腸管に存在するCYP3A4によっても代謝される。また、本剤はP糖蛋白 (Pgp) の基質でもあるため、本剤経口投与後の吸収と消失は、CYP3A4又はPgpに影響を及ぼす薬剤により影響を受けると考えられる。</p> <p>CYP3A4又はPgp阻害あるいは誘導作用を有する薬剤については、他の類薬に変更する又は当該薬剤を休薬する等を考慮し、CYP3A4又はPgpに影響を及ぼす薬剤との併用は可能な限り避けること。また、結節性硬化症に伴う上衣下巨細胞性星細胞腫患者では、当該薬剤を併用したり中止する場合は、必ず本剤のトラフ濃度を測定し、投与量を調節すること。</p> <p>(1) 併用禁忌 (併用しないこと)</p> <table border="1" data-bbox="1140 1101 1902 1333"> <thead> <tr> <th>薬剤名等</th> <th>臨床症状・措置方法</th> <th>機序・危険因子</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>生ワクチン (乾燥弱毒生麻疹ワクチン, 乾燥弱毒生風しんワクチン, 経口生ポリオワクチン, 乾燥BCG等)</td> <td>免疫抑制下で生ワクチンを接種すると発症するおそれがあるので併用しないこと。</td> <td>免疫抑制下で生ワクチンを接種すると増殖し, 病原性をあらわす可能性がある。</td> </tr> </tbody> </table> <p>(2) 併用注意 (併用に注意すること)</p> <table border="1" data-bbox="1140 1373 1902 1399"> <thead> <tr> <th>薬剤名等</th> <th>臨床症状・措置方法</th> <th>機序・危険因子</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td></td> <td></td> <td></td> </tr> </tbody> </table>	薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子	生ワクチン (乾燥弱毒生麻疹ワクチン, 乾燥弱毒生風しんワクチン, 経口生ポリオワクチン, 乾燥BCG等)	免疫抑制下で生ワクチンを接種すると発症するおそれがあるので併用しないこと。	免疫抑制下で生ワクチンを接種すると増殖し, 病原性をあらわす可能性がある。	薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子			
薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子												
生ワクチン (乾燥弱毒生麻疹ワクチン, 乾燥弱毒生風しんワクチン, 経口生ポリオワクチン, 乾燥BCG等)	免疫抑制下で生ワクチンを接種すると発症するおそれがあるので併用しないこと。	免疫抑制下で生ワクチンを接種すると増殖し, 病原性をあらわす可能性がある。												
薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子												

Table 2. 同種同効品一覧表 (アリミデックスおよびアフィニトール)

一 般 的 名 称	アナストロゾール	エベロリムス		
		リファンピシン リファブチン	本剤の血中濃度が低下 することがあるので、併 用する場合には治療上 の有益性が危険性を上 回る場合にのみ使用す ること。やむを得ず併用 する場合には、本剤の有 効性が減弱する可能性 があることを考慮する こと。	これらの薬剤の代謝酵 素 (CYP3A4等) 誘導作 用により本剤の代謝が 促進されると考えられ る。
		抗てんかん剤 フェノバルビタール フェニトイン カルバマゼピン等 抗HIV剤 エファビレンツ ネビラピン等 副腎皮質ホルモン剤 デキサメタゾン プレドニゾロン等	本剤の血中濃度が低下 するおそれがある。併用 する場合には、本剤の有 効性が減弱する可能性 があることを考慮する こと。	
		アゾール系抗真菌剤 イトラコナゾール ボリコナゾール フルコナゾール等	本剤の血中濃度が上昇 することがあるので、併 用する場合には治療上 の有益性が危険性を上 回る場合にのみ使用す ること。やむを得ず併用 する場合には、本剤を減	

Table 2. 同種同効品一覧表 (アリミデックスおよびアフィニトール)

一 般 的 名 称	アナストロゾール	エベロリムス		
			量することを考慮するとともに、患者の状態を慎重に観察し、副作用発現に十分注意すること。	
		マクロライド系抗生物質 エリスロマイシン クラリスロマイシン テリスロマイシン等 カルシウム拮抗剤 ベラパミル ニカルジピン ジルチアゼム等 HIVプロテアーゼ阻害剤 ネルフィナビル インジナビル ホスアンブレナビル リトナビル等	本剤の血中濃度が上昇するおそれがある。併用する場合には、本剤を減量することを考慮するとともに、患者の状態を慎重に観察し、副作用発現に十分注意すること。	
		不活化ワクチン 不活化インフルエンザワクチン等	ワクチンの効果が得られないおそれがある。	免疫抑制作用によってワクチンに対する免疫が得られないおそれがある。
		セイヨウオトギリソウ (St.John's Wort, セント・ジョーンズ・ワート) 含有食品	本剤の血中濃度が低下するおそれがあるので、本剤投与時はセイヨウオトギリソウ含有食品	セイヨウオトギリソウの代謝酵素誘導作用により本剤の代謝が促進されると考えられる。

Table 2. 同種同効品一覧表 (アリミデックスおよびアフィニトール)

一 般 的 名 称	アナストロゾール	エベロリムス		
			を摂取しないよう注意すること。	
		グレープフルーツジュース	本剤の血中濃度が上昇するおそれがあるので、本剤服用時は飲食を避けること。	グレープフルーツジュースが腸管の代謝酵素を阻害することによると考えられる。
		シクロスポリン	本剤のバイオアベイラビリティが有意に増加したとの報告がある。併用する場合には、本剤を減量することを考慮するとともに、患者の状態を慎重に観察し、副作用発現に十分注意すること。	代謝酵素 (CYP3A4等) の競合により、本剤の代謝が阻害されると考えられる。
		ミダゾラム (経口剤：国内未販売) 等	ミダゾラム (経口剤：国内未販売) との併用により、ミダゾラムのCmaxが25%、AUCが30%上昇したとの報告がある。	本剤がCYP3A4の基質となる薬剤の代謝を阻害し、血中濃度を上昇させる可能性がある。
	<p>3. 副作用</p> <p>承認時までの国内臨床試験及び使用成績調査における総症例3,536例中、360例 (10.2%) に副作用 (臨床検査値の異常を含む) が490件報告された。主な副作用は、関節痛1.1% (38件)、肝機能異常1.0% (35件)、ほてり0.9% (31件)、発疹0.5% (16件) であった。</p> <p>(再審査終了時)</p> <p>(1) 重大な副作用</p>	<p>4. 副作用</p> <p>転移性腎細胞癌患者を対象とした第Ⅲ相国際共同臨床試験において、本剤投与274例 (日本人15例を含む) 中、副作用は248例 (90.5%) にみられた。主な副作用は、口内炎 (口腔内潰瘍等を含む) 120例 (43.8%)、発疹81例 (29.6%)、貧血77例 (28.1%)、疲労68例 (24.8%)、下痢65例 (23.7%)、無力症63例 (23.0%)、食欲減退57例 (20.8%)、高コレステロール血症54例 (19.7%)、悪心53例 (19.3%)、粘膜の炎症48例 (17.5%)、</p>		

Table 2. 同種同効品一覧表 (アリミデックスおよびアフィニトール)

一 般 的 名 称	アナストロゾール	エベロリムス								
	<p>1) 皮膚粘膜眼症候群 (Stevens-Johnson症候群) (0.1%未満) : 皮膚粘膜眼症候群 (Stevens-Johnson症候群) があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。</p> <p>2) アナフィラキシー、血管浮腫、蕁麻疹 (0.1%未満) : アナフィラキシー、血管浮腫、蕁麻疹等の過敏症状があらわれることがあるので、このような症状があらわれた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。</p> <p>3) 肝機能障害、黄疸 (0.1%未満) : AST (GOT), ALT (GPT), Al-P, γ-GTPの上昇等を伴う肝機能障害、黄疸があらわれることがあるので、定期的な肝機能検査を行うなど、観察を十分に行い、異常が認められた場合には、投与を中止するなど適切な処置を行うこと。</p> <p>4) 間質性肺炎 (0.1%未満) : 間質性肺炎があらわれることがあるので、咳嗽、呼吸困難、発熱等の臨床症状を十分に観察し、異常が認められた場合には、胸部X線、胸部CT等の検査を実施すること。間質性肺炎が疑われた場合には投与を中止し、副腎皮質ホルモン剤の投与等の適切な処置を行うこと。</p> <p>5) 血栓塞栓症 (0.1%未満) : 深部静脈血栓症、肺塞栓症等があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止するなど適切な処置を行うこと。</p> <p>(2) その他の副作用</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th></th> <th>1%以上</th> <th>0.1~1%未満</th> <th>0.1%未満</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>全身</td> <td></td> <td>ほてり、頭痛、倦怠感</td> <td>無力症、疲労</td> </tr> </tbody> </table>		1%以上	0.1~1%未満	0.1%未満	全身		ほてり、頭痛、倦怠感	無力症、疲労	<p>嘔吐48例 (17.5%), 末梢性浮腫46例 (16.8%), 高トリグリセリド血症44例 (16.1%), 咳嗽41例 (15.0%), そう痒症39例 (14.2%), 感染症39例 (14.2%), 皮膚乾燥36例 (13.1%), 鼻出血34例 (12.4%), 呼吸困難28例 (10.2%), 味覚異常28例 (10.2%) 等であった。</p> <p>(試験終了時の集計)</p> <p>膵神経内分泌腫瘍患者を対象とした第III相国際共同臨床試験において、本剤投与204例 (日本人23例を含む) 中、副作用は195例 (95.6%) にみられた。主な副作用は、口内炎 (口腔内潰瘍等を含む) 131例 (64.2%), 発疹99例 (48.5%), 下痢70例 (34.3%), 疲労66例 (32.4%), 感染症49例 (24.0%), 末梢性浮腫45例 (22.1%), 悪心41例 (20.1%), 食欲減退41例 (20.1%), 頭痛40例 (19.6%), 鼻出血36例 (17.6%), 貧血35例 (17.2%), 味覚異常35例 (17.2%), 体重減少34例 (16.7%), 嘔吐31例 (15.2%), そう痒症30例 (14.7%), 高血糖28例 (13.7%), 血小板減少症27例 (13.2%), 無力症26例 (12.7%), 爪の障害26例 (12.7%), 肺臓炎25例 (12.3%), 発熱24例 (11.8%), 咳嗽23例 (11.3%), 高コレステロール血症21例 (10.3%), 皮膚乾燥21例 (10.3%) 等であった。</p> <p>(効能又は効果の一変承認時までの集計)</p> <p>消化管又は膵神経内分泌腫瘍患者を対象とした第III相国際共同臨床試験において、本剤投与202例 (日本人7例を含む) 中、副作用は193例 (95.5%) にみられた。主な副作用は、口内炎 (口腔内潰瘍等を含む) 127例 (62.9%), 下痢, 63例 (31.2%), 疲労62例 (30.7%), 感染症59例 (29.2%), 発疹55例 (27.2%), 末梢性浮腫52例 (25.7%), 悪心35例 (17.3%), 無力症33例 (16.3%), 貧血33例 (16.3%), 食欲減退32例 (15.8%), 味覚異常30例 (14.9%), 肺臓炎27例 (13.4%), 咳嗽26例 (12.9%), そう痒症26例 (12.9%), 発熱22例 (10.9%), 高血糖21例 (10.4%), 呼吸困難21例 (10.4%) 等であった。</p> <p>(効能又は効果の一変承認時までの集計)</p>
	1%以上	0.1~1%未満	0.1%未満							
全身		ほてり、頭痛、倦怠感	無力症、疲労							

Table 2. 同種同効品一覧表 (アリミデックスおよびアフィニトール)

一 般 的 名 称	アナストロゾール				エベロリムス
	肝臓	肝機能検査値異常 [AST (GOT) 上昇, ALT (GPT) 上昇, Al-P 上昇, γ-GTP 上昇, ビリルビン 上昇]			<p>エストロゲン受容体 (estrogen receptor, ER) 陽性かつHER2陰性でレトロゾール又はアナストロゾールに抵抗性の局所進行性又は転移性の閉経後乳癌患者を対象とした第Ⅲ相国際共同臨床試験において、本剤投与482例 (日本人71例を含む) 中、副作用は465例 (96.5%) にみられた。主な副作用は、口内炎 (口腔内潰瘍等を含む) 309例 (64.1%), 発疹163例 (33.8%), 疲労115例 (23.9%), 食欲減退96例 (19.9%), 下痢94例 (19.5%), 味覚異常92例 (19.1%), 悪心85例 (17.6%), 感染症77例 (16.0%), 肺臓炎72例 (14.9%), 体重減少66例 (13.7%), 貧血55例 (11.4%), 鼻出血54例 (11.2%), 高血糖51例 (10.6%), 血小板減少症50例 (10.4%), そう痒症48例 (10.0%) 等であった。</p> <p>(効能又は効果の一変承認時までの集計)</p> <p>進行性胃癌 (未承認) 患者を対象とした第Ⅱ相国内臨床試験において、本剤投与53例中、副作用は52例 (98.1%) にみられた。主な副作用は、口内炎38例 (71.7%), 食欲不振25例 (47.2%), 発疹23例 (43.4%), 疲労22例 (41.5%), 悪心13例 (24.5%), そう痒症10例 (18.9%), 味覚異常9例 (17.0%), 血小板減少症8例 (15.1%), 下痢8例 (15.1%), 肺臓炎8例 (15.1%), 発熱6例 (11.3%) 等であった。</p> <p>(試験終了時の集計)</p> <p>結節性硬化症又は孤発性リンパ脈管筋腫症に伴う腎血管筋脂肪腫 (孤発性リンパ脈管筋腫症に伴う腎血管筋脂肪腫は未承認) 患者を対象とした第Ⅲ相国際共同臨床試験において、本剤投与79例 (日本人7例を含む) 中、副作用は76例 (96.2%) にみられた。主な副作用は、口内炎 (口腔内潰瘍等を含む) 59例 (74.7%), 感染症33例 (41.8%), 高コレステロール血症18例 (22.8%), ざ瘡12例 (15.2%), 疲労10例 (12.7%), 貧血8例 (10.1%), LDH増加8例 (10.1%), 白血球減少症8例 (10.1%), 悪心8例 (10.1%) 等であった。</p> <p>(効能又は効果の一変承認時までの集計)</p> <p>結節性硬化症に伴う上衣下巨細胞性星細胞腫患者を対象とした第Ⅲ相海</p>
	消化器		嘔気, 食欲不振, 嘔吐	下痢	
	精神神経系		感覚異常 (錯感覚, 味覚異常を含む)	傾眠, 手根管症候群	
	皮膚		脱毛, 発疹	皮膚血管炎, ヘノッホシェーンライン紫斑病	
	筋・骨格系	関節痛	硬直, 骨折, 関節炎	骨粗鬆症, 骨痛, 弾発指, 筋肉痛	
	生殖器		性器出血 ^{注1)}	陰乾燥	
	血液		白血球減少, 好中球減少		
	その他		高コレステロール血症	高カルシウム血症	
<p>発現頻度は承認時までの国内臨床試験及び使用成績調査の合計より算出した。なお、承認時までの国内臨床試験及び使用成績調査で認められなかった副作用については0.1%未満に記載した。</p> <p>注1) 性器出血が認められた場合には直ちに検査を行うなど適切な処置を行うこと。</p>					

Table 2. 同種同効品一覧表（アリミデックスおよびアフィニトール）

一 般 的 名 称	アナストロゾール	エベロリムス
		<p>外臨床試験において、本剤投与78例中、副作用は67例（85.9%）にみられた。主な副作用は、口内炎（口腔内潰瘍等を含む）47例（60.3%）、感染症23例（29.5%）等であった。（効能又は効果の一変承認時までの集計）副作用の頻度については、承認効能・効果に係る日本人を含む臨床試験に基づき記載した。また、これらの臨床試験であらわれていない副作用については頻度不明とした。</p> <p>(1) 重大な副作用</p> <p>1) 間質性肺疾患（15.1%）：間質性肺疾患（肺臓炎、間質性肺炎、肺浸潤、胞隔炎、肺胞出血、肺毒性等を含む）があらわれることがあり、未回復のまま死亡に至った例が報告されている。投与開始後は観察を十分に行い、異常が認められた場合には、症状に応じて休薬又は減量するなど適切な処置を行うこと。（【警告】、〈用法及び用量に関連する使用上の注意〉、「1．慎重投与」、 「2．重要な基本的注意」の項参照）</p> <p>2) 感染症（21.8%）：細菌、真菌、ウイルスあるいは原虫による重篤な感染症（ニューモシスチス肺炎を含む肺炎、アスペルギルス症、カンジダ症、敗血症等）や日和見感染が発現又は悪化することがあり、死亡に至った症例が報告されている。また、B型肝炎ウイルスの再活性化により、肝不全に至り、死亡した症例が報告されている。これらの感染症の診断がされた場合、直ちに本剤を休薬又は中止し、適切な処置を行うこと。侵襲性の全身性真菌感染の診断がされた場合、直ちに本剤の投与を中止し、適切な抗真菌剤を投与すること。この場合は、本剤の投与は再開しないこと。（【警告】、「2．重要な基本的注意」の項参照）</p> <p>3) 腎不全（1.0%）：重篤な腎障害があらわれることがあり、腎不全が急速に悪化した例も報告されているので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には休薬又は投与を中止し、適切な処置を</p>

Table 2. 同種同効品一覧表 (アリミデックスおよびアフィニトール)

一 般 的 名 称	アナストロゾール	エベロリムス
		<p>行うこと。（「2．重要な基本的注意」の項参照）</p> <p>4) 高血糖（10.1%），糖尿病の発症又は増悪（2.7%）：高血糖の発現，糖尿病が発症又は増悪することがあるので，定期的に空腹時血糖値の測定を行うなど観察を十分に行い，異常が認められた場合には休薬又は減量するなど適切な処置を行うこと。（「2．重要な基本的注意」の項参照）</p> <p>5) 貧血（16.8%），ヘモグロビン減少（2.3%），白血球減少（5.5%），リンパ球減少（4.6%），好中球減少（5.5%），血小板減少（10.6%）：貧血，ヘモグロビン減少，白血球減少，リンパ球減少，好中球減少，血小板減少があらわれることがあるので定期的に血液検査（血球数算定等）を実施するなど観察を十分に行い，異常が認められた場合には休薬又は減量するなど適切な処置を行うこと。なお，血小板減少が生じた結果，消化管出血等の出血に至った症例も報告されている。（「2．重要な基本的注意」の項参照）</p> <p>6) 口内炎（61.0%）：口内炎，口腔粘膜炎及び口腔内潰瘍等があらわれることがあるので，観察を十分に行い，異常が認められた場合には休薬又は減量するなど適切な処置を行うこと。</p> <p>7) アナフィラキシー（頻度不明）：アナフィラキシー（呼吸困難，顔面紅潮，胸痛，血管浮腫等）があらわれることがあるので，観察を十分に行い，異常が認められた場合には投与を中止し，適切な処置を行うこと。</p> <p>8) 急性呼吸窮迫症候群（0.2%）：急性呼吸窮迫症候群があらわれることがあるので，観察を十分に行い，急速に進行する呼吸困難，低酸素症，両側性びまん性肺浸潤影等の胸部X線異常等が認められた場合には投与を中止し，適切な処置を行うこと。</p> <p>9) 肺塞栓症（0.6%），深部静脈血栓症（0.2%）：肺塞栓症，深部静脈血栓症があらわれることがあるので，観察を十分に行い，異</p>

Table 2. 同種同効品一覧表 (アリミデックスおよびアフィニトール)

一 般 的 名 称	アナストロゾール	エベロリムス
		<p>常認められた場合には、休薬又は投与を中止するなど適切な処置を行うこと。</p> <p>10) 悪性腫瘍（二次発癌）（0.1%）：悪性リンパ腫，リンパ増殖性疾患，悪性腫瘍（特に皮膚）があらわれることがあるので，観察を十分に行い，異常が認められた場合には投与を中止し，適切な処置を行うこと。</p> <p>11) 進行性多巣性白質脳症（PML）（頻度不明）：進行性多巣性白質脳症（PML）があらわれることがあるので，本剤の治療期間中及び治療終了後は患者の状態を十分に観察し，意識障害，認知障害，麻痺症状（片麻痺，四肢麻痺），言語障害等の症状があらわれた場合は，MRIによる画像診断及び脳脊髄液検査を行うとともに，投与を中止し，適切な処置を行うこと。</p> <p>12) BKウイルス腎症（頻度不明）：BKウイルス腎症があらわれることがあるので，このような場合には減量又は投与を中止し，適切な処置を行うこと。</p> <p>13) 血栓性微小血管障害（頻度不明）：溶血性尿毒症症候群（HUS：血小板減少，溶血性貧血，腎不全を主徴とする），血栓性血小板減少性紫斑病（TTP）様症状（血小板減少，微小血管性溶血性貧血，腎機能障害，精神症状を主徴とする）等の血栓性微小血管障害があらわれることがあるので，このような場合には減量又は投与を中止し，適切な処置を行うこと。</p> <p>14) 肺胞蛋白症（頻度不明）：肺胞蛋白症があらわれることがあるので，観察を十分に行い，異常が認められた場合には投与を中止するなど適切な処置を行うこと。</p> <p>15) 心嚢液貯留（0.2%）：心嚢液貯留があらわれることがあるので，使用に際しては心電図，心エコー，胸部X線検査を行うなど，患者の状態を十分に観察し，異常が認められた場合には投与を中止</p>

Table 2. 同種同効品一覧表 (アリミデックスおよびアフィニトール)

一 般 的 名 称	アナストロゾール	エベロリムス				
		<p>するなど適切な処置を行うこと。</p> <p>(2) その他の副作用</p>				
			頻度不明	10%以上	1%~10%未 満	1%未満
		血液・ リンパ	—	—	リンパ球減少 症	—
		代謝・ 栄養	血中カリウム 増加	食欲減退, 高 コレステロー ル血症	低リン酸血 症, 脱水, 低 カリウム血 症, 高トリグ リセリド血 症, 高脂血症	鉄欠乏, 低血 糖症, 低比重 リポ蛋白 (LDL) 増加
		精神・ 神経系	—	味覚異常, 頭 痛	不眠症	激越, 味覚消 失, 攻撃性, 痙攣
		眼	—	—	—	結膜炎
		心血管 系	—	—	高血圧	うっ血性心不 全
		呼吸器	—	咳嗽, 鼻出血	呼吸困難	咯血, 咽頭の 炎症
		消化器	胃腸潰瘍	下痢, 悪心, 嘔吐	口内乾燥, 腹 痛, 消化不良, 嚥下障害, 鼓 腸, 便秘, 歯 肉炎	胃炎
		肝臓	—	—	AST (GOT) , ALT (GPT) ,	血中ビリル ビン増加

Table 2. 同種同効品一覧表 (アリミデックスおよびアフィニトール)

一 般 的 名 称	アナストロゾール	エベロリムス				
					γ-GTP, ALP の増加	
		皮膚	白血球破砕性 血管炎	発疹（紅斑, 丘疹, 斑状丘 疹状皮疹, 全 身性皮疹, 斑 状皮疹), そ う痒症	皮膚乾燥, 手 足症候群, ざ 瘡, 爪の障害, ざ瘡様皮膚炎	血管浮腫
		筋骨格 系	—	—	関節痛	—
		腎臓・ 泌尿器	—	—	血中クレアチ ニン増加, 蛋 白尿	昼間頻尿
		生殖器	無精子症	—	—	不規則月経, 無月経, 膣出 血, 月経過多, 月経遅延, 男 性性腺機能低 下 (テストス テロン減少, 黄体形成ホル モン増加, 卵 胞刺激ホル モン増加), 卵巣嚢胞
		全身症 状	—	疲労, 無力症, 浮腫, 体重減	発熱, 粘膜の 炎症	胸痛, 創傷治 癒不良, 易刺

Table 2. 同種同効品一覧表（アリミデックスおよびアフィニトール）

一 般 的 名 称	アナストロゾール	エベロリムス			
			少		激性, 歩行障害
		その他	血中フィブリノーゲン減少, 血中IgG減少, 高クレアチン血症	—	LDH増加 出血（網膜出血, メレナ, 血尿等） ^{注2)} , APTT延長, 血中アルブミン減少
	注2) 出血の各事象の発現頻度は1%未満であった。				
	<p>4. 高齢者への投与</p> <p>本剤の臨床試験成績から、高齢者と非高齢者において血漿中濃度及び副作用の発現率並びにその程度に差は見られていない。しかし、一般に高齢者では生理機能が低下しており、副作用があらわれやすいので慎重に投与すること。</p>	<p>5. 高齢者への投与</p> <p>一般に高齢者では生理機能が低下していることが多いので、患者の状態を観察しながら慎重に投与すること。</p>			
	<p>5. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与</p> <p>本剤は、閉経後患者を対象とするものであることから、妊婦、授乳婦に対する投与は想定していないが、妊婦、授乳婦への投与の安全性については次の知見がある。</p> <p>(1) 妊娠中の投与に関する安全性は確立していない。〔動物実験（ラット）で胎児の発育遅延が認められている。また、動物実験（ラット及びウサギ）で胎児への移行が認められている。〕</p> <p>(2) 授乳婦への投与に関する安全性は確立していない。（本剤の授乳中婦人における使用経験はない。）</p>	<p>6. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与</p> <p>(1) 妊婦又は妊娠している可能性のある婦人には投与しないこと。妊娠可能な婦人には、本剤投与期間中及び治療終了から最低8週間は適切な避妊法を用いるよう指導すること。〔動物実験（ラット及びウサギ）で胚・胎児毒性を含む生殖発生毒性が認められたとの報告がある。〕</p> <p>(2) 本剤投与中は授乳を避けさせること。〔動物実験（ラット）において乳汁中に移行することが報告されている。〕</p>			
—		<p>7. 小児等への投与</p> <p>腎細胞癌、神経内分泌腫瘍、乳癌、結節性硬化症に伴う腎血管筋脂肪腫患者において、低出生体重児、新生児、乳児、幼児又は小児に対する安全性は確立していない（使用経験がない）。</p>			

Table 2. 同種同効品一覧表 (アリミデックスおよびアフィニトール)

一 般 的 名 称	アナストロゾール	エベロリムス
		結節性硬化症に伴う上衣下巨細胞性星細胞腫患者において、低出生体重児、新生児又は乳児に対する安全性は確立していない(使用経験がない)。
	<p>6. 過量投与</p> <p>本薬60mgを単回投与した臨床試験においても、忍容性は良好であった。過量投与には以下の処置を考慮すること。</p> <p>処置：本薬の過量投与に特異的な解毒薬はないため、対症療法を行うこと。過量投与時の処置においては、複数の薬剤を服用していた可能性を考慮すること。患者の意識がある場合は、嘔吐を誘発してもよい。本薬の蛋白結合率は高くないので、透析も有用と考えられる。バイタルサインの頻繁なモニタリングや患者を注意深く観察すること。</p>	<p>8. 過量投与</p> <p>進行性固形癌患者に最大70mgが単回投与されているが、過量によると考えられる症状は特に認められなかった。</p> <p>過量投与が発生した場合は、一般的な処置と対症療法を行う。</p>
	<p>7. 適用上の注意</p> <p>薬剤交付時： PTP包装の薬剤はPTPシートから取り出して服用するよう指導すること。(PTPシートの誤飲により、硬い鋭角部が食道粘膜へ刺入し、更には穿孔を起こして縦隔洞炎等の重篤な合併症を併発することが報告されている。)</p>	<p>9. 適用上の注意</p> <p>薬剤交付時：PTP包装の薬剤はPTPシートから取り出して服用するよう指導すること。(PTPシートの誤飲により、硬い鋭角部が食道粘膜へ刺入し、更には穿孔を起こして縦隔洞炎等の重篤な合併症を併発することが報告されている)</p>
	<p>8. その他の注意</p> <p>(1) 本剤との関連性は明確ではないが、臨床試験において無力症や傾眠等が報告されているので、自動車の運転や機械の操作には注意すること。</p> <p>(2) ラット2年間がん原性試験において高用量(25mg/kg/日)のみで雌の肝臓腫瘍及び雄の甲状腺腫瘍増加が認められた。この変化はヒトへの治療用量投与時の暴露の雄で約80倍以上、雌で約90倍以上の時にも増加することから、患者への本剤投与時の臨床的な安全性との関連性は低いと考えられる。マウス2年間がん原性試験では良性卵巣腫瘍の増加が認められた。</p>	<p>10. その他の注意</p> <p>ラットを用いた雄性授胎能試験では、0.5mg/kg以上の用量で精巢の形態に影響が認められたほか、5mg/kg用量(治療量の範囲内)で精子運動能、精子数及び血漿中テストステロン濃度が減少し、これに伴って雄の授胎能が低下した。これらの所見は休薬による回復傾向がみられた。</p>

Table 2. 同種同効品一覧表 (アリミデックスおよびアフィニトール)

一 般 的 名 称	アナストロゾール	エベロリムス
	<p>この変化はアロマターゼ阻害によるマウスに特異的な変化であると考えられ患者への本剤投与時の臨床的な安全性との関連性は低いと考えられる。</p> <p>(3) ラット及びウサギを用いた生殖発生毒性試験において、本薬の薬理作用に起因すると考えられる着床数、妊娠率及び出生児数の低下、胎盤の肥大等が認められている。</p>	
作 成 ・ 改 訂 年 月	2015年1月改訂 (第16版)	2016年8月改訂 (第11版)
備 考	—	—

抗悪性腫瘍剤 (CDK 4/6 阻害剤)
劇薬、処方箋医薬品[※]
イブランス®カプセル 25mg
イブランス®カプセル 125mg
IBRANCE®Capsules
パルボシクリブカプセル

日本標準商品分類番号
87429

貯法：室温保存
 使用期限：最終年月を外箱等に記載

注)注意—医師等の処方箋により使用すること

	25mg	125mg
承認番号		
薬価収載	薬価基準未収載版	
販売開始		
国際誕生		

【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 (次の患者には投与しないこと)】

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 [「妊婦、産婦、授乳婦等への投与」の項参照]

【組成・性状】

1. 組成

1 カプセル中:

販売名 成分	イブランスカプセル 25 mg	イブランスカプセル 125 mg
有効成分	パルボシクリブ 25 mg	パルボシクリブ 125 mg
添加物	結晶セルロース、乳糖水和物、デンプングリコール酸ナトリウム、軽質無水ケイ酸、ステアリン酸マグネシウム (カプセル本体) ゼラチン、酸化チタン、黒酸化鉄、三酸化鉄、黄色三酸化鉄	結晶セルロース、乳糖水和物、デンプングリコール酸ナトリウム、軽質無水ケイ酸、ステアリン酸マグネシウム (カプセル本体) ゼラチン、酸化チタン、三酸化鉄、黄色三酸化鉄

2. 性状

販売名	外形 (mm)	識別コード	色調等
イブランスカプセル 25 mg	5.3 4号硬カプセル	Pfizer PBC 25	キャップ：赤褐色 ボディ：灰色
イブランスカプセル 125 mg	7.6 0号硬カプセル	Pfizer PBC 125	キャップ：赤褐色 ボディ：赤褐色

【効能・効果】

手術不能又は再発乳癌

【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】

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

お、患者の状態により適宜減量する。

【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。[「慎重投与」及び「薬物動態」の項参照]
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75mg/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。

【使用上の注意】

1. 慎重投与（次の患者には慎重に投与すること）

重度の肝機能障害のある患者〔本剤の血中濃度が上昇し、副作用が強くあらわれるおそれがある。〕「用法・用量に関連する使用上の注意」及び「薬物動態」の項参照

2. 重要な基本的注意

骨髄抑制があらわれることがあるので、本剤の投与開始前及び投与中は定期的に血液検査を行い、患者の状態を十分に観察すること。〔「重大な副作用」の項参照〕

3. 相互作用

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

併用注意（併用に注意すること）

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

4. 副作用

HR 陽性かつ HER2 陰性であり、進行乳癌に対して内分泌療法歴のない手術不能又は再発閉経後乳癌患者を対象とした国際共同第 III 相試験において、本剤が投与された 444 例（日本人 32 例を含む）中 428 例（96.4%）に副作用が認められた。主な副作用は、好中球減少症 348 例（78.4%）、白血球減少症 171 例（38.5%）、脱毛症 140 例（31.5%）、疲労 134 例（30.2%）、口内炎 103 例（23.2%）、悪心 96 例（21.6%）、関節痛 87 例（19.6%）、貧血 85 例（19.1%）、感染症 85 例（19.1%）、ほてり 79 例（17.8%）、下痢 66 例（14.9%）、血小板減少症 65 例（14.6%）、無力症 55 例（12.4%）、発疹 48 例（10.8%）等であった。（承認時までの集計）

HR 陽性かつ HER2 陰性であり、内分泌療法に抵抗性の手術不能又は再発乳癌患者を対象とした国際共同第 III 相試験において、本剤が投与された 345 例（日本人 27 例を含む）中 325 例（94.2%）に副作用が認められた。主な副作用は、好中球減少症 285 例（82.6%）、白血球減少症 198 例（57.4%）、疲労 114 例（33.0%）、貧血 96 例（27.8%）、悪心 87 例（25.2%）、血小板減少症 80 例（23.2%）、口内炎 70 例（20.3%）、脱毛症 57 例（16.5%）、感染症 50 例（14.5%）、下痢 45 例（13.0%）、ほてり 45 例（13.0%）、発疹 40 例（11.6%）等であった。（承認時までの集計）

(1) 重大な副作用 骨髄抑制

好中球減少（80.2%）、白血球減少（46.8%）、貧血（22.9%）、血小板減少（18.4%）、発熱性好中球減少症（1.5%）等があらわれることがあるので、患者の状態を十分に観察し、異常が認められた場合には休薬、減量等の適切な処置を行うこと。〔「重要な基本的注意」の項参照〕

(2) その他の副作用

以下のような症状があらわれた場合には、必要に応じて適切な処置を行うこと。

	20%以上	20%未満 10%以上	10%未満
皮膚	脱毛症	発疹	皮膚乾燥
眼			流涙増加、霧視、眼乾燥
代謝			食欲減退
神経系			味覚異常
呼吸器			鼻出血
消化器	悪心、口内炎	下痢	嘔吐
その他	疲労	感染症（尿路感染、上気道感染、口腔ヘルペス、歯肉炎等）	無力症、発熱、AST (GOT) 増加、ALT (GPT) 増加

発現頻度は、2つの国際共同第 III 相試験に基づく。

5. 高齢者への投与

一般に高齢者では生理機能が低下していることが多いので、注意して投与すること。

6. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与

- 妊婦又は妊娠している可能性のある女性には投与しないこと。また、妊娠可能な女性及びパートナーが妊娠する可能性のある男性患者に対しては、本剤の投与期間中及び治療終了から一定期間は適切な避妊を行うよう指導すること。〔動物実験（ウサギ）において催奇形性（短指）等が認められている。また、動物実験（ラット及びイヌ）において精巣毒性、遺伝毒性試験において染色体異常誘発性が認められている。〕〔「その他の注意」の項参照〕
- 授乳中の女性には、授乳を中止させること。〔ヒト乳汁中への移行は不明である。〕

7. 小児等への投与

低出生体重児、新生児、乳児、幼児又は小児に対する安全性は確立していない（使用経験がない）。

8. 適用上の注意

薬剤交付時: PTP 包装の薬剤は PTP シートから取り出して服用するよう指導すること。〔PTP シートの誤飲により、硬い鋭角部が食道粘膜へ刺入し、更には穿孔を起こして縦隔洞炎等の重篤な合併症を併発することが報告されている。〕

9 その他の注意

- ラット及びイヌを用いた反復投与毒性試験において、精子形成上皮における変性精子細胞数又は変性精母細胞数の増加、精子細胞数及び精母細胞数の減少もしくはセルトリ細胞の空胞化を特徴とする、精細管上皮の変性が認められた。ラット及びイヌにおけるこれらの変化は休薬により部分的に回復した。
- 遺伝毒性試験成績から、本剤は異数性誘発作用が認められるものの、変異原性又は染色体構造異常誘発性は示さなかった。

【薬物動態】

1. 血中濃度

- 単回投与（日本人データ）^{reD}
健康成人 14 例に本剤 75、100、125 及び 150 mg^{3B} を食後に単回投与したとき、投与後 6 時間で C_{max} に達した。本剤の消失半減期は約 23 時間であり、C_{max} 及び AUC_{inf} は用量に比例して増加した。

単回投与時の薬物動態パラメータ

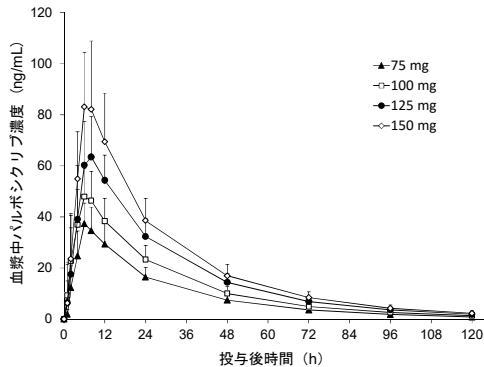
投与量 (mg)	N	C _{max} (ng/mL)	AUC _{inf} (ng・h/mL)	T _{max} (h)	t _{1/2} (h)
75	11	37.34 (20)	1071 (24)	6.00	23.4

				(6.00-8.02)	(16.1)
100	11	51.79 (18)	1487 (21)	6.00 (2.00-8.10)	23.5 (14.0)
125	11	65.16 (23)	2021 (20)	8.00 (4.02-12.0)	23.3 (13.2)
150	11	86.64 (26)	2497 (22)	6.05 (6.00-12.0)	23.4 (14.2)

N: 4用量すべて投与完了した例数、C_{max}: 最高血漿中濃度、AUC_{inf}: 0時間から無限大時間までの血漿中濃度-時間曲線下面積、T_{max}: 最高血漿中濃度到達時間、t_{1/2}: 消失半減期

T_{max}は中央値(最小値、最大値)、それ以外は幾何平均値(幾何変動係数%)

図1 単回投与時の血漿中濃度推移(平均値±標準偏差)



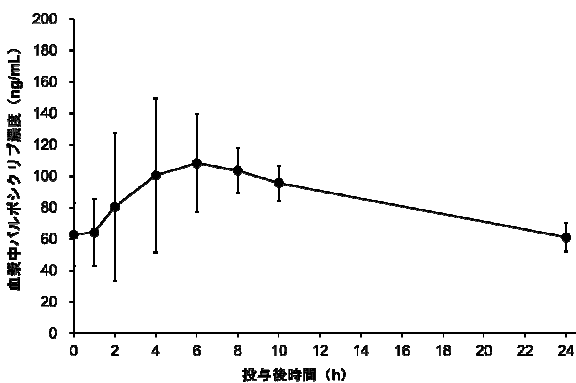
- (2) 反復投与(日本人データ)^{ref)}
進行乳癌患者6例に本剤125 mgを食後に反復投与したときのサイクル1第15日(定常状態時)の薬物動態パラメータを以下に示す。

反復投与時の薬物動態パラメータ

投与量 (mg)	N	C _{max} (ng/mL)	AUC _{24h} (ng·h/mL)	T _{max} (h)	C _{trough} (ng/mL)
125	6	124.7 (26)	1979 (16)	4.90 (2.00-8.20)	59.75 (38)

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

図2 反復投与時の血漿中濃度推移(平均値±標準偏差)



進行固形癌患者6例に本剤125 mgを空腹時反復投与したときの累積係数は1.9であり、本剤のt_{1/2}から予測される値と一致した。

- (3) バイオアベイラビリティ(外国人データ)^{ref)}
健康成人14例に本剤125 mgを空腹時単回経口投与及び本剤50 mgを単回静脈内投与したときの絶対的バイオアベイラビリティは46%であった。
- (4) 食事の影響(外国人データ)^{ref)}
本剤を健康成人に空腹時投与した場合、約13%の健康被験者の曝露量が著しく低下した。食後投与により著しく低い曝露量を示す被験者において曝露量の増加が認められたが、他の被験者では臨床的に意味のある増加は認められなかった。
健康成人28例に本剤125 mgを高脂肪食後に単回経口投与したときのAUC_{inf}及びC_{max}は、空腹時と比較して、それぞれ21%及び38%増加した。
2. 分布(外国人データ)^{ref)}

健康成人14例に本剤50 mg^{注)}を空腹時単回静脈内投与^{注)}したとき、分布容積の平均値(変動係数)は1008 L(29%)であった。癌患者に本剤125 mgを空腹時反復経口投与したときの定常状態時の見かけの分布容積(変動係数)は2583 L(26%)であった。

*in vitro*試験より、本剤のヒト血漿蛋白結合率は約85%であり、蛋白結合率は500~5000 ng/mLの範囲では薬物濃度に依存しなかった。

3. 代謝(外国人データ)^{ref)}

*in vitro*及び*in vivo*試験より、本剤はヒトにおいて主に肝代謝を受け、本剤が主にCYP3A及びSULT2A1により代謝されることが示された。*in vivo*試験より、ヒトにおける主な代謝経路は酸化及び硫酸抱合であり、マイナーな経路としてアシル化及びグルクロン酸抱合が認められた。

また、健康成人6例に¹⁴Cで標識した本剤125 mgを空腹時単回経口投与したとき、ヒト血漿中では主に未変化体として存在し(血漿中総放射能の23.3%)、主要な代謝物はグルクロン酸抱合体(血漿中総放射能の14.8%)であった。

4. 排泄(外国人データ)^{ref)}

健康成人6例に¹⁴Cで標識した本剤125 mgを空腹時単回経口投与したとき、投与後15日までに投与放射能の91.6%が回収され、投与放射能の74.1%が糞中に、17.5%が尿中に排泄された。未変化体の糞中及び尿中への排泄率は投与量のそれぞれ2.3%及び6.9%であり、本剤は主に代謝物として排泄された。

5. 薬物相互作用

(1) イトラコナゾール(外国人データ)^{ref)}

健康成人12例に本剤125 mgを食後にイトラコナゾール(200 mg 1日1回反復投与)と併用投与したとき、単独投与時と比べ、本剤のAUC_{inf}及びC_{max}はそれぞれ87%及び34%増加した。

(2) リファンピシン(外国人データ)^{ref)}

健康成人15例に本剤125 mgを空腹時にリファンピシン(600 mg 1日1回反復投与)と併用投与したとき、単独投与時と比べ、本剤のAUC_{inf}及びC_{max}はそれぞれ85%及び70%減少した。

(3) モダフィニル(外国人データ)^{ref)}

健康成人14例に本剤125 mgを食後にモダフィニル(400 mg反復投与)と併用投与したとき、単独投与時と比べ、本剤のAUC_{inf}及びC_{max}はそれぞれ32%及び11%減少した。

(4) 制酸薬(外国人データ)^{ref)}

① 健康成人26例に本剤125 mgを空腹時にラベプラゾール(40 mg反復投与)と併用投与したとき、単独投与時と比べ、本剤のAUC_{inf}及びC_{max}はそれぞれ56%及び75%減少した。

② 健康成人14例に本剤125 mgを食後にラベプラゾール(40 mg反復投与)と併用投与したとき、単独投与時と比べ、本剤のAUC_{inf}及びC_{max}はそれぞれ13%及び41%減少した。

(5) ミダゾラム(外国人データ)^{ref)}

健康成人26例にミダゾラム2 mgを空腹時に本剤(125 mg反復投与)と併用投与したとき、単独投与時と比べ、ミダゾラムのAUC_{inf}及びC_{max}はそれぞれ61%及び37%増加した。

(6) タモキシフェン(外国人データ)^{ref)}

健康成人25例に本剤125 mgを空腹時にタモキシフェン(20 mg 1日1回反復投与)と併用投与したとき、単独投与時と比べ、本剤のAUC_{inf}及びC_{max}はそれぞれ13%及び20%増加した。

(7) *In vitro*試験

本剤は*in vitro*試験において、消化管のP-gp及びBCRP、並びにOCT1に対し阻害作用を示した。

6. 特殊集団における薬物動態

(1) 肝機能障害を有する被験者における薬物動態(外国人データ)

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

と比較して、軽度、中等度及び重度の肝機能障害を有する被験者では、それぞれ7%、38%及び72%増加した。

(2) 腎機能障害を有する被験者における薬物動態 (外国人データ)

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

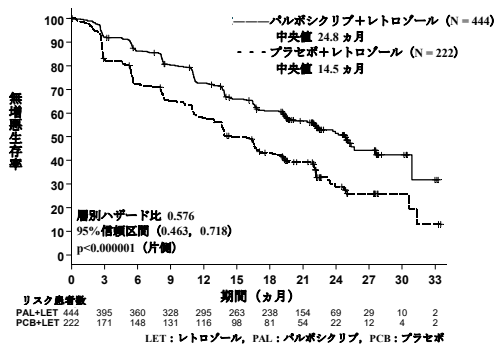
注)本剤の承認用法・用量は1日1回125mgを食後に経口投与する。(「用法・用量」の項参照)

【臨床成績】

1. HR陽性かつHER2陰性であり、進行乳癌に対して内分泌療法歴のない手術不能又は再発閉経後乳癌患者を対象とした国際共同第III相試験

HR陽性かつHER2陰性であり、進行乳癌に対して内分泌療法歴のない手術不能又は再発閉経後乳癌患者666例(日本人46例を含む)を対象に、本剤+レトロゾール併用投与とプラセボ+レトロゾール併用投与の有効性を検討することを目的とした、無作為化、二重盲検、並行群間、国際共同第III相試験を実施した。本剤は、開始用量として125mgを1日1回3週間連続経口投与後1週間休業し、レトロゾールは2.5mgを1日1回連続投与した。主要評価項目である無増悪生存期間の中央値は、本剤+レトロゾール群で24.8ヵ月、プラセボ+レトロゾール群で14.5ヵ月であり、ハザード比0.576(95%信頼区間:0.463, 0.718;片側層別ログランク検定p<0.000001)で本剤+レトロゾール群で統計学的に有意な無増悪生存期間の延長が認められた。

図2 治験責任医師判定に基づく無増悪生存期間のKaplan-Meier曲線(全解析対象集団)

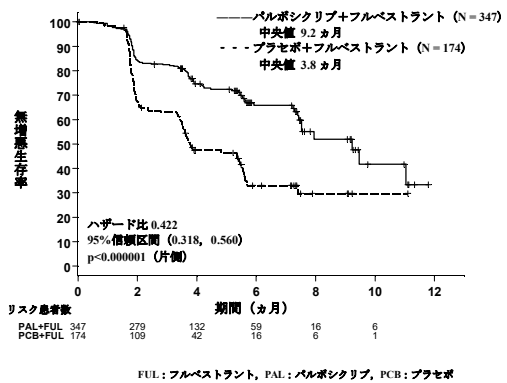


2. HR陽性かつHER2陰性であり、内分泌療法に抵抗性の手術不能又は再発乳癌患者を対象とした国際共同第III相試験

HR陽性かつHER2陰性であり、内分泌療法に抵抗性の手術不能又は再発乳癌患者(閉経状態を問わない)521例(日本人35例を含む)を対象に、本剤+フルベストラント併用投与とプラセボ+フルベストラント併用投与の有効性を検討することを目的とした、無作為化、二重盲検、並行群間、国際共同第III相試験を実施した。本剤は、開始用量として125mgを1日1回3週間連続経口投与後1週間休業し、フルベストラントは500mgを初回、2週後、4週後、その後4週ごとに投与した。閉経前・閉経周辺期患者にはゴセレリンを併用投与した。中間解析時点(2014年12月5日カットオフ)において主要評価項目である無増悪生存期間の顕著な延長が認められ、事前に規定した中止基準を満たし、本試験は有効中止となった。無増悪生存期間の中央値は、本剤+フルベストラント群で9.2ヵ月、プラセボ+フルベストラント群で3.8ヵ月であり、ハザード比0.422(95%

信頼区間:0.318, 0.560;片側層別ログランク検定p<0.000001)で本剤+フルベストラント群で統計学的に有意な無増悪生存期間の延長が認められた。

図3 治験責任医師判定に基づく無増悪生存期間のKaplan-Meier曲線(全解析対象集団)



【薬効薬理】

1. 抗腫瘍効果

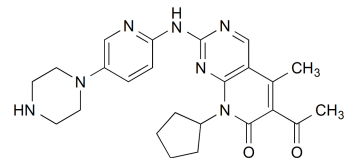
パルボシクリブは、ヒト乳癌由来T47D及びMCF7細胞株の増殖を抑制した。また、ヒト乳癌由来ZR-75-1細胞株を皮下移植した重症複合型免疫不全マウスにおいて、腫瘍の増殖を抑制した。

2. 作用機序

パルボシクリブはサイクリン依存性キナーゼ(CDK)4及び6に対して阻害活性を有する低分子化合物である。パルボシクリブは、CDK4/6とサイクリンDの複合体の活性を阻害し、網膜芽細胞種(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、腫瘍の増殖を抑制すると考えられている。

【有効成分に関する理化学的知見】

一般名: パルボシクリブ (Palbociclib)
 化学名: 6-Acetyl-8-cyclopentyl-5-methyl-2-{{[5-(piperazin-1-yl)pyridin-2-yl]amino}pyrido[2,3-d]pyrimidin-7(8H)-one
 分子式: C₂₄H₂₉N₇O₂
 分子量: 447.53
 構造式:



性状: パルボシクリブは黄色～橙色の粉末である。N,N-ジメチルアセトアミドに溶けにくく、エタノール(99.5)及びメタノールに極めて溶けにくく、水にほとんど溶けない。
 分配係数(log D): 0.99 (pH7.4, 1-オクタノール/水)

【包装】

イブランス®カプセル 25mg: 50カプセル(10カプセル×5PTP)
 イブランス®カプセル 125mg: 21カプセル(7カプセル×3PTP)

【主要文献】

- 社内資料:
- 社内資料:
- 社内資料:
- 社内資料:
- 社内資料:
- 社内資料:
- 社内資料:
- 社内資料:
- 社内資料:
- 社内資料:

【文献請求先】

「主要文献」に記載の社内資料につきまして下記にご請求ください。
 フェイザー株式会社 製品情報センター
 〒151-8589 東京都渋谷区代々木 3-22-7
 学術情報ダイヤル 0120-664-467
 FAX 03-3379-3053

【製造販売（輸入）】
ファイザー株式会社
東京都渋谷区代々木 3-22-7

TABLE OF CONTENTS

1. 効能・効果（案）の設定根拠.....	2
1.1. 進行乳癌患者の初回内分泌療法におけるパルボシクリブとレトロゾールの併用投与.....	2
1.1.1. 有効性の結果.....	2
1.2. 既治療の進行乳癌患者におけるパルボシクリブとフルベストラントの併用投与.....	5
1.2.1. 有効性の結果.....	5
1.3. 日本人（初回内分泌療法および既治療）における有効性.....	8
2. 用法・用量（案）の設定根拠.....	9
2.1. 推奨用量.....	9
2.1.1. 最大耐用量および推奨用量の決定.....	9
2.1.1.1. 外国人患者における最大耐用量および推奨用量の決定.....	9
2.1.1.2. 日本人患者における推奨用量の決定.....	10
2.2. 食事の影響.....	10
2.3. 用量調節（減量）の妥当性.....	10
2.3.1. 臨床試験における用量調節（減量）.....	10
2.4. 進行乳癌患者を対象とした臨床試験における有効性.....	11
2.4.1. その他の内分泌療法剤との併用について.....	12
2.5. 用法・用量に関連する使用上の注意の設定根拠.....	13
2.5.1. 減量して投与を継続する場合の投与量の設定根拠.....	14
2.5.2. 好中球減少症及び血小板減少症に対する用量調節の設定根拠.....	14
2.5.3. 非血液系の副作用に対する用量調節の設定根拠.....	15
2.5.4. 肝機能障害を有する患者における用量調節の設定根拠.....	16

1. 効能・効果（案）の設定根拠

ER 陽性 HER2 陰性の閉経後進行乳癌患者（初回内分泌療法）に対するパルボシクリブとレトロゾール併用投与および既治療の HR 陽性 HER2 陰性の閉経前または閉経後進行乳癌患者に対するパルボシクリブとフルベストラント併用投与の臨床的有効性は、2つの国際共同第3相試験（A5481008 試験および A5481023 試験）で示された。これらの試験およびこれまでに実施した国内外の臨床試験の結果に基づき、添付文書（案）の「効能・効果」を次のように決定した。

効能・効果（案）

手術不能又は再発乳癌

1.1. 進行乳癌患者の初回内分泌療法におけるパルボシクリブとレトロゾールの併用投与

国際共同第3相試験（A5481008 試験）の結果を主に提示し、初回内分泌療法におけるパルボシクリブとレトロゾール併用を検討した国内第1/2相試験（A5481010 試験）および外国第1/2相試験（A5481003 試験）については、それぞれ有効性を主要評価とした第2相部分について提示する。

1.1.1. 有効性の結果

ER 陽性 HER2 陰性の閉経後進行乳癌患者に対する初回内分泌療法としてパルボシクリブとレトロゾール併用投与を評価した国際共同第3相試験（A5481008 試験）、国内第1/2相試験（A5481010 試験：第2相）および外国第1/2相試験（A5481003 試験：第2相）の結果を [Table 1](#) に要約する。

Table 1. 治験責任医師判定に基づく有効性結果のまとめ [A5481008 試験, A5481010 試験（第2相），A5481003 試験（第2相）]

	A5481008				A5481010	A5481003	
	全体		日本人		日本人	外国人	
	パルボシクリブ +LET N=444	プラセボ +LET N=222	パルボシクリブ +LET N=32	プラセボ +LET N=14	パルボシクリブ +LET N=42	パルボシクリブ +LET N=84	LET 単剤 N=81
PFS（治験責任医師判定）							
イベント発現例数(%)	194 (43.7)	137 (61.7)	14 (43.8)	10 (71.4)	12 (28.6)	41 (48.8)	59 (72.8)
中央値（ヵ月） ^a	24.8	14.5	22.2	13.8	NR	20.2	10.2
95% CI	[22.1, NE]	[12.9, 17.1]	[13.6, NE]	[5.6, 22.2]	[16.7, NE]	[13.8, 27.5]	[5.7, 12.6]
ハザード比 ^b	0.576		0.594		NA	0.488	
95% CI	[0.463, 0.718]		[0.263, 1.342]			[0.319, 0.748]	
p 値 ^c	<0.000001		0.102706			0.000411	
1年無増悪生存率 ^d	72.6	57.9	73.4	64.3	75.0	71.8	41.7
95% CI ^e	[68.0, 76.6]	[50.9, 64.4]	[53.7, 85.7]	[34.3, 83.3]	[61.3, 84.4]	[59.7, 80.9]	[30.2, 52.9]
OR（確定）ITT/FAS 集団							
OR (ORR)	187 (42.1)	77 (34.7)	13 (40.6)	5 (35.7)	17 (40.5)	36 (42.9)	27 (33.3)
ORR の 95% CI ^f	[37.5, 46.9]	[28.4, 41.3]	[23.7, 59.4]	[12.8, 64.9]	[25.6, 56.7]	[32.1, 54.1]	[23.2, 44.7]
オッズ比 ^g	1.400		1.232		NA	1.502	
95% CI	[0.984, 2.008]		[0.285, 5.791]			[0.762, 2.971]	
p 値 ^h	0.0310		0.5095			0.1347	
OR（確定）RE 集団	N=338	N=171	N=28	N=13	N=36	N=65	N=66
OR (ORR)	187 (55.3)	76 (44.4)	13 (46.4)	5 (38.5)	17 (47.2)	36 (55.4)	26 (39.4)
ORR の 95% CI ^f	[49.9, 60.7]	[36.9, 52.2]	[27.5, 66.1]	[13.9, 68.4]	[30.4, 64.5]	[42.5, 67.7]	[27.6, 52.2]
オッズ比 ^g	1.546		1.387		NA	1.927	
95% CI	[1.050, 2.276]		[0.303, 6.789]			[0.906, 4.079]	
p 値 ^h	0.0132		0.4465			0.0471	
CBR（確定）							
CBR 率	377 (84.9)	156 (70.3)	25 (78.1)	12 (85.7)	36 (85.7)	68 (81.0)	47 (58.0)
CBR 率の 95% CI ^f	[81.2, 88.1]	[63.8, 76.2]	[60.0, 90.7]	[57.2, 98.2]	[71.5, 94.6]	[70.9, 88.7]	[46.5, 68.9]
オッズ比 ^g	2.385		0.595		NA	3.181	
95% CI	[1.584, 3.589]		[0.053, 3.858]			[1.483, 6.978]	
p 値 ^h	<0.0001		0.8409			0.0009	

引用：A5481008 治験総括報告書（5.3.5.1.2）Table 14.2.1.1.1, Table 14.2.3.1.1, Table 14.2.3.2.1, Table 14.2.5.1.1, A5481008 臨床の有効性解析（5.3.5.3.1）Table 14.2.1.1.1.j, Table 14.2.3.1.1.j, Table 14.2.3.2.1.j, Table 14.2.5.1.1.j, A5481010 第2相治験総括報告書（5.3.5.2.1）Table 14.2.1.1.1.b, Table 14.2.1.1.2.b, Table 14.2.2.1.b, Table 14.2.3.1.b, A5481003 治験総括報告書（5.3.5.1.1）Table 14.2.1.1.b, Table 14.2.3.1.b, Table 14.2.3.2.b, Table 14.2.5.1.b.

CBR：臨床の有用性，CI：信頼区間，ITT：intent-to-treat，LET：レトロゾール，NA：該当なし，NE：推定不能，NR：未達，OR：奏効，ORR：奏効率，PFS：

Table 1. 治験責任医師判定に基づく有効性結果のまとめ [A5481008 試験, A5481010 試験（第2相）, A5481003 試験（第2相）]

無増悪生存期間, RE：抗腫瘍効果評価対象（ベースライン時に測定可能病変を有する患者）

- a. Brookmeyer-Crowley 法に基づく。
- b. （A5481010 試験を除く）比例ハザード性を仮定し，ハザード比 <1 であればパルボシクリブ+レトロゾール投与群のハザードの方が低いことを示す。A5481008 試験の全体集団では無作為割り付け時の内臓転移の有無を層別因子とした。A5481003 試験では無作為割り付け時の層別因子および組み入れられたコホートで層別した。
- c. ログランク検定の p 値（片側）
- d. Kaplan-Meier 法により推定した。
- e. A5481010 試験では 90%CI を提示した。
- f. 正確法を用いて算出した。
- g. （A5481010 試験を除く）オッズ比 >1 であれば，パルボシクリブ+レトロゾール投与群の有効性の方が高いことを示す。A5481008 試験の全体集団では無作為割り付け時の内臓転移の有無を層別因子とした。A5481003 試験では無作為割り付け時の層別因子および組み入れられたコホートで層別した。
- h. 正確検定の p 値（片側）

A5481008 試験において、ER 陽性 HER2 陰性の閉経後進行乳癌女性患者の初回内分泌療法としてパルボシクリブをレトロゾールに併用した結果、プラセボとレトロゾールの併用と比較して治験責任医師判定に基づく PFS の中央値が約 10 ヶ月延長した [PFS 中央値：24.8 ヶ月 vs 14.5 ヶ月，層別ハザード比：0.576，95%信頼区間：0.463～0.718， $p < 0.000001$ （片側）]。この PFS の延長は 42% のリスク低下を意味し，統計的に有意かつ臨床的に意義のある結果であった。PFS に関する部分集団解析は PFS の主要解析結果と一貫し，さらに PFS 解析の頑健性は感度分析により支持された。パルボシクリブとレトロゾール併用によるベネフィットは，副次評価項目である OR，CBR および DOR の結果からも支持された。

A5481010 試験（第 2 相部分）において，日本人の ER 陽性 HER2 陰性の閉経後進行乳癌女性患者の初回内分泌療法としてパルボシクリブをレトロゾールに併用した結果，1 年無増悪生存率は 75.0% [90%信頼区間：61.3%～84.4%] であり，90%信頼区間の下限が症例数設定に用いた閾値である 40%を上回った。

A5481003 試験（第 2 相部分）において，ER 陽性 HER2 陰性の閉経後進行乳癌女性患者の初回内分泌療法としてパルボシクリブをレトロゾールに併用した結果，レトロゾール単剤投与と比較して統計的に有意かつ臨床的に意義のある PFS の延長が認められた [PFS 中央値：20.2 ヶ月 vs 10.2 ヶ月，ハザード比 0.488，95%信頼区間：0.319～0.748， $p = 0.000411$ （片側）]。パルボシクリブ＋レトロゾール投与群でみられた PFS の延長は，感度分析およびすべての部分集団解析で一貫して認められ，レトロスペクティブに実施された BICR 判定の結果からも支持された。また，有効性の副次評価項目（ORR，CBR，OS 等）においてもパルボシクリブ＋レトロゾール投与群で良好な結果が得られた。また，レトロゾールにパルボシクリブを併用しても，疼痛の重症度および疼痛による日常生活動作の障害において負の影響を及ぼすことなく，臨床的ベネフィットを示した。

パルボシクリブは CDK4/6 阻害作用を有する画期的な新薬であり，レトロゾールとの併用投与により，ER 陽性 HER2 陰性の閉経後進行乳癌女性患者の治療における新たな治療選択肢となりうることを示された。

1.2. 既治療の進行乳癌患者におけるパルボシクリブとフルベストラントの併用投与

内分泌療法を受け疾患進行を認めた HR 陽性 HER2 陰性の閉経前・閉経周辺期または閉経後進行乳癌患者を対象とした国際共同第 3 相試験（A5481023 試験）について示す。

1.2.1. 有効性の結果

データカットオフ（2014 年 12 月 5 日）時点のデータを用いて，事前に計画していた中間解析を実施した。中間解析の結果，治験責任医師判定に基づく PFS に統計学的に有意な延長が認められ，パルボシクリブとフルベストラントの併用投与が臨床的に意義のある治療効果を示すことが明らかとなった。このため，E-DMC はファイザー社に A5481023 試験を中止するよう勧告し，ファイザー社もそれを受け入れた。中間解析結果により有効中止となったため，「中間解析」は「最終解析」の位置付けとなった。以降，最終解析と表記する。

パルボシクリブ

1.8 添付文書（案）の設定根拠

1.8.2 効能・効果（案），用法・用量（案）およびその設定根拠

その後、EUの **Rapporteur** の要請により、パルボシクリブの有効性を確認するため、PFS イベントが 259 例に達した後に追加解析（データカットオフ：2015 年 3 月 16 日，追加解析 1）を実施した。さらに、PFS イベントが 333 例に達した後に 2 回目の追加解析（データカットオフ：2015 年 10 月 23 日，追加解析 2）を実施した。

全体集団における追跡期間の中央値は、最終解析では両投与群 5.6 ヶ月，追加解析 1 では両投与群 8.9 ヶ月，追加解析 2 ではパルボシクリブ+フルベストラント投与群で 15.8 ヶ月およびプラセボ+フルベストラント投与群で 15.3 ヶ月であった。

最終解析および追加解析（追加解析 1 および 2）で得られた PFS, ORR および CBR 率について、日本人の結果を全体集団の結果と併せて [Table 2](#) に示す。

Table 2. 治験責任医師判定に基づく有効性結果のまとめ [最終解析および追加解析] : ITT 集団 (A5481023 試験)

	最終解析				追加解析 1				追加解析 2			
	全体		日本人		全体		日本人		全体		日本人	
	パルボシ クリブ	プラセボ +FUL	パルボシ クリブ +FUL	プラセボ +FUL	パルボシ クリブ +FUL	プラセボ +FUL	パルボシ クリブ +FUL	プラセボ +FUL	パルボシ クリブ +FUL	プラセボ +FUL	パルボシ クリブ +FUL	プラセボ +FUL
	N=347	N=174	N=27	N=8	N=347	N=174	N=27	N=8	N=347	N=174	N=27	N=8
PFS (ヵ月)												
イベント	102	93	6	0	145	114	9	2	200	133	15	6
発現例数(%)	(29.4)	(53.4)	(22.2)		(41.8)	(65.5)	(33.3)	(25.0)	(57.6)	(76.4)	(55.6)	(75.0)
中央値	9.2	3.8	NR	NR	9.5	4.6	NR	NR	11.2	4.6	13.6	11.2
[95% CI]	[7.5, NE]	[3.5, 5.5]	[7.5, NE]	[NE, NE]	[9.2, 11.0]	[3.5, 5.6]	[7.5, NE]	[5.6, NE]	[9.5, 12.9]	[3.5, 5.6]	[7.5, NE]	[5.6, NE]
ハザード比	0.422		1.43 × 10 ⁷		0.461		1.667		0.497		0.815	
[95% CI]	[0.318, 0.560]		[0.000, NE]		[0.360, 0.591]		[0.359, 7.738]		[0.398, 0.620]		[0.315, 2.107]	
p 値	<0.000001		0.920279		<0.000001		0.746844		<0.000001		0.339391	
ORR (%)	10.4	6.3	14.8	12.5	19.0	8.6	18.5	25.0	21.0	8.6	18.5	25.0
[95% CI] ^a	[7.4, 14.1]	[3.2, 11.0]	[4.2, 33.7]	[0.3, 52.7]	[15.0, 23.6]	[4.9, 13.8]	[6.3, 38.1]	[3.2, 65.1]	[16.9, 25.7]	[4.9, 13.8]	[6.3, 38.1]	[3.2, 65.1]
オッズ比	1.725		1.217		2.474		0.682		2.783		0.682	
[95% CI]	[0.835, 3.896]		[0.096, 68.407]		[1.362, 4.911]		[0.082, 8.961]		[1.563, 5.603]		[0.082, 8.961]	
p 値	0.0791		0.6812		0.0010		0.8204		0.0001		0.8204	
CBR 率 (%)	34.0	19.0	44.4	75.0	66.6	39.7	74.1	87.5	66.3	39.7	74.1	87.5
[95% CI] ^a	[29.0, 39.3]	[13.4, 25.6]	[25.5, 64.7]	[34.9, 96.8]	[61.3, 71.5]	[32.3, 47.3]	[53.7, 88.9]	[47.3, 99.7]	[61.0, 71.2]	[32.3, 47.3]	[53.7, 88.9]	[47.3, 99.7]
オッズ比	2.189		0.267		3.047		0.408		3.016		0.408	
[95% CI]	[1.391, 3.523]		[0.023, 1.920]		[2.067, 4.605]		[0.008, 4.344]		[2.046, 4.565]		[0.008, 4.344]	
p 値	0.0002		0.9752		<0.0001		0.9057		<0.0001		0.9057	

引用: A5481023 治験総括報告書 (5.3.5.1.3) Table 14.2.1.1.1, Table 14.2.3.1, Table 14.2.5.1, A5481023 Progression Free Survival Update report (5.3.5.1.3) Table 1023.407.9, Table 1023.407.12, Table 1023.407.15, Table 1023.560.1, Table 1023.560.4, Table 1023.560.7, A5481023 臨床的有効性解析 (5.3.5.3.1) Table 14.2.1.1.1.j, Table 14.2.3.1.j, Table 14.2.5.1.j, Table 1023.407.9.j, Table 1023.407.12.j, Table 1023.407.15.j, Table 1023.560.2, Table 1023.560.6, Table 1023.560.7.j

CI : 信頼区間, CBR : 臨床的有用性, FUL : フルベストラント, ITT : intent-to-treat, NE : 推定不能, NR : 未達, ORR : 奏効率, PFS : 無増悪生存期間
ハザード比およびオッズ比については, 全体集団では層別解析, 日本人集団では非層別解析の結果を提示した。

a. 正確法 (Clopper-Pearson 法) を用いて算出した。

A5481023 試験において、内分泌療法を受け、疾患進行した HR 陽性 HER2 陰性進行乳癌患者に、パルボシクリブをフルベストラントに併用した結果、プラセボとフルベストラントの併用と比較して統計的に有意かつ臨床的に意義のある PFS の延長が認められた。

最終解析：治験責任医師判定に基づく PFS 中央値は、パルボシクリブ+フルベストラント投与群では 9.2 ヶ月 (95%信頼区間:7.5 ヶ月～推定不能)、プラセボ+フルベストラント投与群では 3.8 ヶ月 (95%信頼区間:3.5～5.5 ヶ月) であった [層別ハザード比 = 0.422, 95%信頼区間:0.318～0.560, $p < 0.000001$ (片側)]。これはフルベストラントにパルボシクリブを併用すると、疾患進行または死亡のリスクが 58%低下することを示し、当初から計画していた中間解析として実施した本解析で本試験は有効中止となった。

PFS イベントの発現リスクの低下は、パルボシクリブ+フルベストラント投与群のすべての部分集団で一貫して認められ、PFS におけるベネフィットの頑健性および試験内での一貫性を支持するものであった。

副次評価項目である OR, CBR および DOR の結果からもパルボシクリブとフルベストラント併用投与の臨床的ベネフィットが示された。OS の最終解析は約 198 例の死亡が確認された時点で実施する予定である。

追加解析：追加解析は治験責任医師と同様に治験依頼者においても盲検下で実施された。追加解析 1 の治験責任医師判定に基づく PFS の中央値は、パルボシクリブ+フルベストラント投与群では 9.5 ヶ月、プラセボ+フルベストラント投与群では 4.6 ヶ月であり、層別ハザード比は 0.461, 95%信頼区間:0.360～0.591, $p < 0.000001$ (片側) と主解析結果と一貫した結果が得られ、進行乳癌においてパルボシクリブとフルベストラント併用の臨床的意義を支持するものであった。追加解析 2 の治験責任医師判定に基づく PFS の中央値は、パルボシクリブ+フルベストラント投与群では 11.2 ヶ月、プラセボ+フルベストラント投与群では 4.6 ヶ月であり [層別ハザード比は 0.497, 95%信頼区間:0.398～0.620, $p < 0.000001$ (片側)]、最終解析および追加解析 1 と一貫した結果であった。イベント率 64%でより多くのデータの蓄積をもって得られた本結果でも持続的な効果が認められ、過去に実施した内分泌療法にて疾患進行した HR 陽性 HER2 陰性の閉経前・閉経周辺期および閉経後女性進行乳癌患者の治療においてパルボシクリブのフルベストラントとの併用のベネフィットがさらに頑健であることが示された。副次評価項目の結果においても、最終解析と一貫した結果であった。

1.3. 日本人（初回内分泌療法および既治療）における有効性

ER 陽性 HER2 陰性進行乳癌患者（初回内分泌療法）におけるパルボシクリブ+レトロゾール併用および既治療 HR 陽性 HER2 陰性進行乳癌患者におけるパルボシクリブ+フルベストラント併用の有効性は、A5481008 試験および A5481023 試験によりそれぞれ示された。

ER 陽性 HER2 陰性進行乳癌患者（初回内分泌療法）における日本人の有効性評価に関し、A5481008 試験の最終解析では、日本人における PFS のハザード比は 1 を下回り（ハザード比 0.594）、全体集団との一貫性が示された。また、A5481010 試験（第 2 相部分）の最終解析にお

いても日本人 ER 陽性 HER2 陰性閉経後進行乳癌患者（初回内分泌療法）で有効性を示す結果が得られている。

既治療 HR 陽性 HER2 陰性進行乳癌患者における日本人の有効性評価に関し、本試験に参加した日本人患者について、最終解析時点では全体と一貫した結果が示せなかったものの、追加解析（2015年10月23日データカットオフ）時点における PFS の中央値はパルボシクリブ+フルベストラント投与群で 13.6 ヶ月、プラセボ+フルベストラント投与群で 11.2 ヶ月であった。非層別ハザード比は 0.815 [95%信頼区間：0.315~2.107, $p=0.339391$ （片側）] であり、全体集団と一貫した結果が得られた。

以上より、パルボシクリブと内分泌療法の併用は、未治療および既治療を問わず、また日本人も含め HR 陽性 HER2 陰性進行乳癌患者に対して有効であると考えられる。

2. 用法・用量（案）の設定根拠

主要試験である 2 つの国際共同第 3 相試験（A5481008 試験および A5481023 試験）の結果より、パルボシクリブ 1 日 1 回 125 mg（スケジュール 3/1）と内分泌療法を併用投与する用法・用量は、進行乳癌患者の PFS を延長し、有効であることが示された。これらの試験およびこれまでに実施した国内外の臨床試験の結果に基づき、添付文書（案）の「用法・用量」を次のように決定した。

用法・用量（案）

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

2.1. 推奨用量

2.1.1. 最大耐用量および推奨用量の決定

2.1.1.1. 外国人患者における最大耐用量および推奨用量の決定

外国人進行がん患者を対象としてヒトへの投与を初めて行った第 1 相試験（A5481001 試験）の結果から、パルボシクリブ単剤の最大耐用量は、スケジュール 3/1（3 週間連続投与後、1 週間休薬）では 125 mg QD、スケジュール 2/1（2 週間連続投与後、1 週間休薬）では 200 mg QD と決定した。スケジュール 2/1 と比較して、スケジュール 3/1 では治験薬と関連のある有害事象の発現率が低く（97.0% vs 80.5%）、スケジュール 3/1 でより長期に及ぶ臨床的有効性が認められたことから、125 mg（スケジュール 3/1）を推奨用量とし、以降の臨床試験は本用量にて実施した（M2.7.4.2.1.4.1.1 項、M2.7.6.9 項）。

外国人 ER 陽性 HER2 陰性の閉経後進行乳癌女性患者を対象とした第 1/2 相試験（A5481003 試験）の第 1 相部分では、4 週間で 1 サイクルとして、パルボシクリブ 125 mg QD（スケジュール 3/1）とレトロゾール 2.5 mg QD を併用投与した。パルボシクリブとレトロゾールの併用投与は忍容であった（M2.7.6.19 項）。

2.1.1.2. 日本人患者における推奨用量の決定

国内第 1/2 相試験（A5481010 試験）の第 1 相パート 1 では、日本人進行固形癌患者を対象にパルボシクリブの単剤投与を行った。第 1 相パート 1 では、2 つの用量（100 mg および 125 mg）が検討され、それぞれの用量群において 1 例ずつ用量制限毒性が認められた（100 mg 投与群：好中球数減少により服用した用量が規定投与量の 75%未満，125 mg 投与群：グレード 4 の血小板減少症）。本結果より、日本人におけるパルボシクリブの推奨用量は外国人と同じ 125 mg QD（スケジュール 3/1）と決定した。本試験の第 1 相パート 2 では、日本人 ER 陽性 HER2 陰性の閉経後進行乳癌女性患者を対象に、4 週間を 1 サイクルとして、パルボシクリブ 125 mg QD（スケジュール 3/1）とレトロゾール 2.5 mg QD を併用投与した。その結果、日本人においてもパルボシクリブとレトロゾールの併用投与は忍容であった（M2.7.4.2.1.4.1.2 項，M2.7.4.2.1.1.1.2 項）。

以上のことから、パルボシクリブの用量を 125 mg QD（スケジュール 3/1）と設定した。

2.2. 食事の影響

パルボシクリブを空腹時に投与した場合、著しく低いパルボシクリブ曝露量を示すサブグループ（low-liers）が認められ、被験者間変動および被験者内変動が大きいことが示された（M2.7.1.2.1 項）。その後、パルボシクリブの食後投与について検討した結果、パルボシクリブを食後投与した場合は low-liers は認められず、空腹時投与と比較して被験者間変動および被験者内変動が抑えられることが示された（M2.7.1.3.4.2 項）。

国際共同第 3 相試験（A5481008 試験）の開始当初は、パルボシクリブを最小限の絶食下（投与 1 時間前から投与後 2 時間は絶食）にて投与した。その後、食事の影響に関する上記の結果が得られ、パルボシクリブの食事条件を食後投与に変更した。この食事条件の変更について、2014 年 1 月 21 日に各治験実施施設に通知し、それ以降に無作為割付けされた患者集団（modified intent-to-treat-2 集団）を対象とした解析を実施した。その結果、主要評価項目である PFS の中央値はパルボシクリブ+レトロゾール投与群では 23.7 ヶ月、プラセボ+レトロゾール投与群では 13.9 ヶ月、層別ハザード比は 0.521 [95%信頼区間：0.393~0.693, p=0.000002（片側）] であり、ITT 集団と同様、パルボシクリブを食後投与した患者集団においてもパルボシクリブとレトロゾールの併用投与により統計的に有意な PFS の延長が認められた [M2.7.3（初回内分泌療法）3.2.1.1.1.1 項]。

もう 1 つの国際共同第 3 相試験（A5481023 試験）および国内第 1/2 相試験（A5481010 試験）第 2 相部分では、パルボシクリブを食後投与した。

以上の結果より、パルボシクリブを食後投与と設定した。

2.3. 用量調節（減量）の妥当性

2.3.1. 臨床試験における用量調節（減量）

2 つの国際共同第 3 相試験（A5481008 試験および A5481023 試験）では、治験期間中にパルボシクリブの投与量の調節（減量）が行われた。

A5481008 試験では，治験薬と関連のある重大な有害事象が認められた場合に，パルボシクリブまたはプラセボの休薬または減量を行うこととした（M2.7.6.20 項）。レトロゾールに関連する有害事象が発現した場合，レトロゾールの減量は許容されなかったが，休薬は許容された。プラセボ+レトロゾール投与群と比較して，パルボシクリブ+レトロゾール投与群で，パルボシクリブまたはプラセボを減量した患者が多かった（パルボシクリブ vs プラセボ：36.0% vs 1.4%）。日本人患者でも同様に，パルボシクリブ+レトロゾール投与群で，パルボシクリブまたはプラセボを減量した患者が多かった（パルボシクリブ vs プラセボ：62.5% vs 7.1%）（M2.7.4.2.1.4.3.1.1 項）。

A5481023 試験においても，治験薬と関連のある重大な有害事象が認められた場合に，パルボシクリブまたはプラセボの休薬または減量を行うこととした（M2.7.6.21 項）。フルベストラントに関連する有害事象が発現した場合，フルベストラントの減量は許容されなかったが，投与延期は許容された。プラセボ+フルベストラント投与群と比較して，パルボシクリブ+フルベストラント投与群で，パルボシクリブまたはプラセボを減量した患者が多かった（パルボシクリブ vs プラセボ：31.0% vs 1.7%）。日本人患者でも同様に，パルボシクリブ+フルベストラント投与群で，パルボシクリブまたはプラセボを減量した患者が多かった（パルボシクリブ vs プラセボ：51.9% vs 0%）（M2.7.4.2.1.4.3.2.1 項）。詳細は，2.5.1 項に示す。

上記の結果に基づき，個々の患者の忍容性に基づき適宜減量することが可能となるよう用法・用量に「患者の状態により適宜減量する」を設定した。

2.4. 進行乳癌患者を対象とした臨床試験における有効性

初回内分泌療法

国際共同第 3 相試験（A5481008 試験）の最終解析において，主要評価項目である PFS の中央値はパルボシクリブ+レトロゾール投与群で 24.8 ヶ月，プラセボ+レトロゾール投与群で 14.5 ヶ月であった。層別ハザード比は 0.576 [95%信頼区間：0.463～0.718， $p < 0.000001$ （片側）] であり，パルボシクリブ+レトロゾール投与群で統計的に有意な PFS の延長が認められた[M2.7.3（初回内分泌療法）.3.2.1.1.1.1 項]。本試験に参加した日本人患者における PFS の中央値はパルボシクリブ+レトロゾール投与群で 22.2 ヶ月，プラセボ+レトロゾール投与群で 13.8 ヶ月であった。非層別ハザード比は 0.594 [95%信頼区間：0.263～1.342， $p = 0.102706$ （片側）] であり，全体集団と一貫した結果が得られた[M2.7.3（初回内分泌療法）.3.2.1.1.1.2 項]。

また，国内第 1/2 相試験（A5481010 試験）の第 2 相部分において，主要評価項目である 1 年無増悪生存率は 75.0%であり，A5481003 試験および A5481008 試験のパルボシクリブ+レトロゾール投与群における 1 年無増悪生存率(それぞれ 71.8%および 72.6%)と同様の結果が得られた[M2.7.3（初回内分泌療法）.3.2.3 項]。

既治療

国際共同第 3 相試験（A5481023 試験）の最終解析において，主要評価項目である PFS の中央値はパルボシクリブ+フルベストラント投与群で 9.2 ヶ月，プラセボ+フルベストラント投与群で 3.8 ヶ月であった。層別ハザード比は 0.422 [95%信頼区間：0.318～0.560， $p < 0.000001$ （片側）]

であり、パルボシクリブ+フルベストラント投与群で統計的に有意な PFS の延長が認められた（M2.7.3.3.2.1.1.1 項）。本試験に参加した日本人患者について、最終解析時点では全体と一貫した結果が示せなかったものの、追加解析（2015 年 10 月 23 日データカットオフ）時点における PFS の中央値はパルボシクリブ+フルベストラント投与群で 13.6 ヶ月、プラセボ+フルベストラント投与群で 11.2 ヶ月であった。非層別ハザード比は 0.815 [95%信頼区間：0.315～2.107, $p=0.339391$ （片側）] であり、全体集団と一貫した結果が得られた（M2.7.3.3.2.1.3.1.2 項）。

以上の結果より、第 3 相試験で有効性が確認されたパルボシクリブ 125 mg QD（スケジュール 3/1）と内分泌療法剤の併用投与を用法・用量として設定することは妥当であると考えた。

2.4.1. その他の内分泌療法剤との併用について

進行乳癌において、レトロゾールおよびフルベストラント以外の主な内分泌療法剤として、アロマターゼ阻害薬（アナストロゾール，エキセメスタン）および抗エストロゲン薬（タモキシフェン）が挙げられる（乳癌診療ガイドライン 2015）。以下に、これまでに得られているデータに基づき、これらの内分泌療法剤との併用に関する根拠を記載する。

アナストロゾールおよびエキセメスタンの *in vitro* 試験、ならびにパルボシクリブとタモキシフェンを併用投与した臨床薬理試験（A5481026 試験）の結果から、これらの内分泌療法剤との併用投与がパルボシクリブの PK に臨床的に意義のある影響を与える可能性は低いことが示された（M2.7.2.5.1 項，M2.7.2.5.2 項，M2.7.2.3.5.5 項）。

ER 陽性ヒト乳癌細胞株を用いた *in vitro* 試験において、パルボシクリブとタモキシフェンを併用投与したところ、相加効果（M2.6.2.2.6.1.1 項）および相乗効果（Finn 2009）が認められた。

早期乳癌患者を対象に術前補助療法としてパルボシクリブをアナストロゾールと併用投与する医師主導試験（NCT01723774，第 2 相試験）が実施され、ORR（67%），CR 率（24%）および Ki67 阻害作用の結果から、パルボシクリブとアナストロゾール併用投与による極めて高い抗腫瘍増殖作用が示され、主要評価項目が達成された。また、パルボシクリブとアナストロゾール併用投与はアナストロゾール単剤投与よりも細胞増殖を制御すること、PIK3CA 変異のステータスに関係なくパルボシクリブとアナストロゾール併用投与が有効であることが示された。これらのことから、ER 陽性 HER2 陰性の早期乳癌に対する補助療法として、パルボシクリブとアナストロゾール併用投与の臨床的ベネフィットが支持された。また、パルボシクリブとアナストロゾール併用投与における忍容性は良好であった。

3 つのアロマターゼ阻害薬（アナストロゾール，レトロゾール，エキセメスタン）とタモキシフェンを比較する複数の臨床試験が実施され、いずれの試験においてもアロマターゼ阻害薬のタモキシフェンに対する優位性が示されたが（NCCN guideline 2016），アロマターゼ阻害薬間で治療効果に大きな違いはみられなかった。また、アロマターゼ阻害薬同士の比較試験においても有効性に差は認められていない（乳癌診療ガイドライン 2015）。

以上のことから、レトロゾールおよびフルベストラントに限らず、内分泌療法剤とパルボシクリブの併用投与により臨床的ベネフィットが得られることが期待されるため、パルボシクリブと併用する薬剤を内分泌療法剤と設定した。

2.5. 用法・用量に関連する使用上の注意の設定根拠

これまでに実施した国内外の臨床試験の結果に基づき、添付文書（案）の「用法・用量に関連する使用上の注意」を次のように設定した。以下に設定根拠を記載する。

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。
- 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。[「慎重投与」及び「薬物動態」の項参照]
- 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。

2.5.1. 減量して投与を継続する場合の投与量の設定根拠

2.3.1 項に記載した通り，国際共同第3相試験（A5481008 試験および A5481023 試験）では，治験薬と関連のある重大な有害事象が認められた場合に，パルボシクリブを休薬または減量することとした。パルボシクリブは 125 mg を開始用量として投与開始し，発現した有害事象の種類および重症度に応じて，減量が必要な場合はパルボシクリブをまず 100 mg に減量し，さらに減量が必要な場合は 75 mg まで減量した。A5481008 試験および A5481023 試験で用いた用量に基づき，添付文書（案）における「減量して投与を継続する場合の投与量」を 125 mg/日（通常投与量），100 mg/日（一次減量），75 mg/日（二次減量）と設定した。A5481008 試験および A5481023 試験における用量調節基準は，それぞれ A5481008 治験総括報告書 9.4.6.1 項および A5481023 治験総括報告書 9.4.6.1 項に示す。

2.5.2. 好中球減少症及び血小板減少症に対する用量調節の設定根拠

国際共同第3相試験（A5481008 試験および A5481023 試験）において，治験薬投与開始前，各サイクル開始時，最初の2サイクルの14日目または15日目，治験終了時，また必要に応じ血液検査を行った。グレード1またはグレード2の副作用がみられた場合，用量調節は推奨されず投与を継続した。グレード3の好中球減少がみられた場合は，本薬を休薬し，グレード2以下に回復後，同一投与量で投与を再開した。グレード3の好中球減少に付随して38.5度以上の発熱または感染症がある場合，あるいはグレード4の好中球減少または血小板減少（A5481023 試験ではグレード3の血小板減少を含む）がみられた場合には，本薬を休薬し，グレード2以下に回復後，1レベル減量し投与を再開した。また，グレード3の好中球減少の回復に日数を要する場合（1週間超）や次サイクルでグレード3の好中球減少が再発する場合は減量を考慮した。A5481008 試験および A5481023 試験における用量調節基準は，それぞれ A5481008 治験総括報告書 9.4.6.1 項および A5481023 治験総括報告書 9.4.6.1 項に示す。

血液系の副作用による休薬または減量

国際共同第3相試験（A5481008 試験および A5481023 試験）において，休薬または減量に至った主な有害事象は好中球減少（好中球減少症および好中球数減少を含む）および白血球減少（白血球減少症および白血球数減少を含む）であった。

A5481008 試験において、好中球減少および白血球減少によりパルボシクリブを休薬した患者は、それぞれ 286 例（64.4%）および 45 例（10.1%）であった。また、好中球減少および白血球減少により減量した患者は、それぞれ 130 例（29.3%）および 9 例（2.0%）であった（M2.7.4.2.1.4.3.1.1.1 項）。一方、好中球減少および白血球減少により投与中止した患者はほとんど認められず〔それぞれ 7 例（1.6%）および 0 例〕，減量または休薬により有害事象は十分管理可能であった（M2.7.4.2.1.4.2.1.1.1 項）。

A5481023 試験において、好中球減少症および好中球数減少により休薬した患者は、それぞれ 156 例（45.2%）および 50 例（14.5%）であり、白血球減少症および白血球数減少により休薬した患者は、それぞれ 21 例（6.1%）および 28 例（8.1%）であった。また、好中球減少症および好中球数減少により減量した患者は、それぞれ 73 例（21.2%）および 20 例（5.8%）であり、白血球減少症および白血球数減少により減量した患者は、それぞれ 3 例（0.9%）および 9 例（2.6%）であった（M2.7.4.2.1.4.3.2.1.1 項）。一方、好中球減少症および白血球減少症により投与中止した患者はほとんど認められず〔それぞれ 2 例（0.6%）および 0 例〕，減量または休薬により有害事象は十分管理可能であった（M2.7.4.2.1.4.2.2.1.1 項）。

これらの結果に基づき、臨床試験で用いた用量調節基準に準じて、添付文書（案）における血液系の副作用に対する用量調節基準を設定した。

2.5.3. 非血液系の副作用に対する用量調節の設定根拠

国際共同第 3 相試験（A5481008 試験および A5481023 試験）において、グレード 1 またはグレード 2 の副作用がみられた場合は、用量調節は推奨されず投与を継続した。グレード 3 以上の非血液毒性（最適な内科的治療を行っても持続する場合に限り）がみられた場合は、本薬を休薬し、グレード 1 以下またはベースライン値に回復後、1 レベル減量し投与を再開した。A5481008 試験および A5481023 試験における用量調節基準は、それぞれ A5481008 治験総括報告書 9.4.6.1 項および A5481023 治験総括報告書 9.4.6.1 項に示す。

非血液系の副作用による休薬または減量

国際共同第 3 相試験（A5481008 試験および A5481023 試験）において、休薬または減量に至った非血液系の有害事象は少なかった。

A5481008 試験において、2%以上に発現したパルボシクリブの減量に至った因果関係を問わない非血液毒性はなく、5%以上に発現したパルボシクリブの休薬に至った因果関係を問わない非血液毒性は、感染症（集）^a（11.7%）のみであった（M2.7.4.2.1.4.3.1.1 項）。感染症（集）により投与中止した患者は 2 例（0.5%）のみであり、減量または休薬により有害事象は十分管理可能であった（M2.7.4.2.1.4.2.1.1.1 項）。

^a 感染症（集）：MedDRA 器官別大分類「感染症および寄生虫症」に分類されるすべての基本語

A5481023 試験において、2%以上に発現したパルボシクリブの減量に至った因果関係を問わない非血液毒性，および5%以上に発現したパルボシクリブの休薬に至った因果関係を問わない非血液毒性はなかった（M2.7.4.2.1.4.3.2.1.1 項）。

このように臨床試験においては休薬または減量に至った非血液系の有害事象は少なかったが，臨床試験で用いた用量調節基準に準じて，添付文書（案）における非血液系の副作用に対する用量調節基準を設定した。

2.5.4. 肝機能障害を有する患者における用量調節の設定根拠

臨床試験 3 試験（A5481001 試験，A5481002 試験および A5481003 試験）の進行癌患者 183 例の PK データを用いたポピュレーション PK 解析において，軽度の肝機能障害（NCI 尺度に基づく定義）はパルボシクリブの PK に影響を及ぼさないことが示唆された（M2.7.2.3.3 項）。

また，肝機能障害を有する被験者を対象とした臨床薬理試験（A5481013 試験）において，肝機能障害（Child-Pugh 分類に基づく定義）がパルボシクリブの PK に及ぼす影響を検討した。その結果，肝機能の悪化に伴い，パルボシクリブの血漿中非結合型分率（ f_u ）の平均値が増加した。パルボシクリブ 75 mg を単回経口投与したときのパルボシクリブの非結合型濃度から求めた 0 時間から無限大時間までの血漿中非結合型濃度－時間曲線下面積（ $AUC_{inf,u}$ ）の調整済み幾何平均値は，正常肝機能の被験者と比較して，軽度の肝機能障害を有する被験者では 17%減少し，中等度および重度の肝機能障害を有する被験者ではそれぞれ 34%および 77%増加した。パルボシクリブの非結合型濃度から求めた最高血漿中非結合型濃度（ $C_{max,u}$ ）の調整済み幾何平均値は，正常肝機能の被験者と比較して，軽度，中等度および重度の肝機能障害を有する被験者ではそれぞれ 7%，38%および 72%増加した。軽度および中等度の肝機能障害を有する被験者におけるパルボシクリブ曝露量の変化の程度は臨床的に重要ではないと考えられることから，軽度および中等度の（Child-Pugh 分類 A および B）の肝機能障害を有する患者への用量調節は不要と考えた。一方，重度の肝機能障害（Child-Pugh 分類 C）を有する患者については，正常肝機能被験者と比較して非結合型濃度から求めた $AUC_{inf,u}$ 及び $C_{max,u}$ がそれぞれ 77%及び 72%増加したことから，用量調節が必要と考え，減量を考慮することとし，用法・用量に関連する使用上の注意に設定した。

使用上の注意（案） 設定根拠

使用上の注意（案）は、平成9年4月25日付薬発第606号厚生省薬務局長通知「医療用医薬品添付文書の記載要領について」、同日付薬発第607号厚生省薬務局長通知「医療用医薬品の使用上の注意記載要領について」に準拠し、本剤の国内外臨床試験成績およびファイザー社の企業中核データシート（CCDS：Company Core Data Sheet）を参考に設定した。

使用上の注意（案）	設定根拠
<p>【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。</p>	<p>同種同効品の添付文書に基づき設定した。</p>
<p>【禁忌（次の患者には投与しないこと）】 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〔「妊婦、産婦、授乳婦等への投与」の項参照〕</p>	<p>1. 本剤成分に過敏症の既往歴がある場合、本剤投与により過敏症が発現する可能性が高いため設定した。 2. 動物実験（ウサギ）において胎児への影響が認められているため設定した。</p>
<p>【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。</p>	<p>1. 現時点において手術の補助療法における本剤の臨床試験成績は得られていないことから設定した。 2. 本剤の有効性及び安全性を確認した国際共同第3相試験（A5481008試験、A5481023試験）の対象患者を記載した「臨床成績」の項を参照し、本剤使用の適応患者の選択が適切になるよう設定した。</p>
<p>【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。〔「慎重投与」及び「薬物動態」の項参照〕</p>	<p>1. 現時点で、レトロゾールおよびフルベストラント以外は併用の臨床的有用性を示した臨床成績が得られていないことより設定した。 2. 肝機能障害を有する被験者における薬物動態を検討した臨床試験（A5481013試験）</p>

使用上の注意（案）	設定根拠																								
<p>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。</p> <p style="text-align: center;">(1) 減量して投与を継続する場合の投与量</p> <table border="1" data-bbox="311 478 914 625"> <thead> <tr> <th>減量レベル</th> <th>投与量</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>通常投与量</td> <td>125 mg/日</td> </tr> <tr> <td>一次減量</td> <td>100 mg/日</td> </tr> <tr> <td>二次減量</td> <td>75 mg/日</td> </tr> </tbody> </table> <p style="text-align: center;">(2) 好中球減少症及び血小板減少症に対する用量調節</p> <table border="1" data-bbox="237 688 1019 1272"> <thead> <tr> <th>副作用</th> <th>処置</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Grade 1又は2</td> <td>同一投与量を継続する。</td> </tr> <tr> <td>Grade 3</td> <td>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。</td> </tr> <tr> <td>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</td> <td>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。</td> </tr> <tr> <td>Grade 4</td> <td>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。</td> </tr> </tbody> </table> <p>GradeはCTCAE ver.4.0に準ずる。</p> <p style="text-align: center;">(3) 非血液系の副作用に対する用量調節</p> <table border="1" data-bbox="237 1371 1019 1619"> <thead> <tr> <th>副作用</th> <th>用量調節</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Grade 1又は2</td> <td>同一投与量を継続する。</td> </tr> <tr> <td>Grade 3以上 治療しても症状が継続する場合</td> <td>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。</td> </tr> </tbody> </table> <p>GradeはCTCAE ver.4.0に準ずる。</p>	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	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。	副作用	用量調節	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。	<p>において、重度の肝機能障害のある被験者では、正常肝機能被験者と比較して非結合型濃度から求めた $AUC_{inf,u}$ 及び $C_{max,u}$ がそれぞれ 77%及び 72%増加したことから、用量調節が必要と考え、設定した。</p> <p>3. 本剤の有効性および安全性を確認した国際共同第3相試験（A5481008試験，A5481023試験）の結果に基づき、臨床試験で用いた用量調節基準に準じて、血液系および非血液系の副作用に対する用量調節基準を設定した。</p>
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																								
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。																								
副作用	用量調節																								
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。																								
<p>1. 慎重投与（次の患者には慎重に投与すること） 重度の肝機能障害のある患者 [本剤の血中濃度が上昇し、副作用が強くあらわれるおそれがある。「用法・用量に関連する使用上の注意」及び「薬物動態」の項参照]</p>	<p>肝機能障害を有する被験者における薬物動態を検討した臨床試験（A5481013試験）において、重度の肝機能障害を有する被験者では、正常肝機能被験者と比較して非結合型濃度から求めた</p>																								

使用上の注意（案）		設定根拠												
		AUC _{inf,u} 及びC _{max,u} がそれぞれ77%及び72%増加したことから、重度の肝機能障害のある患者への投与は慎重に投与する必要があると判断し設定した。												
<p>2. 重要な基本的注意 骨髄抑制があらわれることがあるので、本剤の投与開始前及び投与中は定期的に血液検査を行い、患者の状態を十分に観察すること。〔「重大な副作用」の項参照〕</p>		外国臨床試験，国内第2相試験，国際共同第3相試験（A5481008試験，A5481023試験）成績およびCCDSを参考に設定した。												
<p>3. 相互作用 本剤は、<i>in vitro</i>試験より、主にCYP3A及び硫酸転移酵素(SULT)2A1によって代謝され、CYP3Aに対して時間依存的な阻害作用を示す。また、<i>in vivo</i>試験より、本剤はCYP3Aに対して弱い阻害作用を示す。〔「薬物動態」の項参照〕</p> <p>併用注意（併用に注意すること）</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th>薬剤名等</th> <th>臨床症状・措置方法</th> <th>機序・危険因子</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>CYP3A阻害剤 コピシタット、エルビテグラビル、インジナビル、イトラコナゾール、リトナビル、テラプレビル、ポリコナゾール、クラリスロマイシン、グレープフルーツジュース、ネルフィナビル、サキナビル等</td> <td>本剤の血中濃度が上昇し、副作用の発現頻度及び重症度が増加するおそれがあるので、CYP3A阻害作用のない薬剤への代替を考慮すること。</td> <td>これらの薬剤等がCYP3Aの代謝活性を阻害するため、本剤の血中濃度が上昇する可能性がある。</td> </tr> <tr> <td>強いCYP3A誘導剤 フェニトイン、カルバマゼピン、リファンピシン、リファブチン、フェノバルビタール、セイヨウオトギリソウ含有食品等</td> <td>本剤の血中濃度が低下し、本剤の有効性が減弱するおそれがあるので、CYP3A誘導作用のない又は弱い薬剤への代替を考慮すること。</td> <td>これらの薬剤等がCYP3Aの代謝活性を誘導するため、本剤の血中濃度が低下する可能性がある。</td> </tr> <tr> <td>CYP3Aの基質となる薬剤 ミダゾラム、フェンタニル等</td> <td>CYP3Aにより代謝される薬剤と併用する場合は、これらの薬剤の血中濃度が上昇する可能性がある。</td> <td>本剤のCYP3A阻害作用により、これらの薬剤の代謝が阻害される。</td> </tr> </tbody> </table>		薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子	CYP3A阻害剤 コピシタット、エルビテグラビル、インジナビル、イトラコナゾール、リトナビル、テラプレビル、ポリコナゾール、クラリスロマイシン、グレープフルーツジュース、ネルフィナビル、サキナビル等	本剤の血中濃度が上昇し、副作用の発現頻度及び重症度が増加するおそれがあるので、CYP3A阻害作用のない薬剤への代替を考慮すること。	これらの薬剤等がCYP3Aの代謝活性を阻害するため、本剤の血中濃度が上昇する可能性がある。	強いCYP3A誘導剤 フェニトイン、カルバマゼピン、リファンピシン、リファブチン、フェノバルビタール、セイヨウオトギリソウ含有食品等	本剤の血中濃度が低下し、本剤の有効性が減弱するおそれがあるので、CYP3A誘導作用のない又は弱い薬剤への代替を考慮すること。	これらの薬剤等がCYP3Aの代謝活性を誘導するため、本剤の血中濃度が低下する可能性がある。	CYP3Aの基質となる薬剤 ミダゾラム、フェンタニル等	CYP3Aにより代謝される薬剤と併用する場合は、これらの薬剤の血中濃度が上昇する可能性がある。	本剤のCYP3A阻害作用により、これらの薬剤の代謝が阻害される。	海外における薬物相互作用試験成績および本剤のCCDSを参考に設定した。
薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子												
CYP3A阻害剤 コピシタット、エルビテグラビル、インジナビル、イトラコナゾール、リトナビル、テラプレビル、ポリコナゾール、クラリスロマイシン、グレープフルーツジュース、ネルフィナビル、サキナビル等	本剤の血中濃度が上昇し、副作用の発現頻度及び重症度が増加するおそれがあるので、CYP3A阻害作用のない薬剤への代替を考慮すること。	これらの薬剤等がCYP3Aの代謝活性を阻害するため、本剤の血中濃度が上昇する可能性がある。												
強いCYP3A誘導剤 フェニトイン、カルバマゼピン、リファンピシン、リファブチン、フェノバルビタール、セイヨウオトギリソウ含有食品等	本剤の血中濃度が低下し、本剤の有効性が減弱するおそれがあるので、CYP3A誘導作用のない又は弱い薬剤への代替を考慮すること。	これらの薬剤等がCYP3Aの代謝活性を誘導するため、本剤の血中濃度が低下する可能性がある。												
CYP3Aの基質となる薬剤 ミダゾラム、フェンタニル等	CYP3Aにより代謝される薬剤と併用する場合は、これらの薬剤の血中濃度が上昇する可能性がある。	本剤のCYP3A阻害作用により、これらの薬剤の代謝が阻害される。												
<p>4. 副作用 HR陽性かつHER2陰性であり、進行乳癌に対して内分泌療法歴のない手術不能又は再発閉経後乳癌患者を対象とした国際共</p>		国際共同第3相試験（A5481008試験）成績に基づき記載した。												

使用上の注意（案）				設定根拠
<p>同第 III 相試験において、本剤が投与された 444 例（日本人 32 例を含む）中 428 例（96.4%）に副作用が認められた。主な副作用は、好中球減少症 348 例（78.4%）、白血球減少症 171 例（38.5%）、脱毛症 140 例（31.5%）、疲労 134 例（30.2%）、口内炎 103 例（23.2%）、悪心 96 例（21.6%）、関節痛 87 例（19.6%）、貧血 85 例（19.1%）、感染症 85 例（19.1%）、ほてり 79 例（17.8%）、下痢 66 例（14.9%）、血小板減少症 65 例（14.6%）、無力症 55 例（12.4%）、発疹 48 例（10.8%）等であった。（承認時までの集計）</p> <p>HR 陽性かつ HER2 陰性であり、内分泌療法に抵抗性の手術不能又は再発乳癌患者を対象とした国際共同第 III 相試験において、本剤が投与された 345 例（日本人 27 例を含む）中 325 例（94.2%）に副作用が認められた。主な副作用は、好中球減少症 285 例（82.6%）、白血球減少症 198 例（57.4%）、疲労 114 例（33.0%）、貧血 96 例（27.8%）、悪心 87 例（25.2%）、血小板減少症 80 例（23.2%）、口内炎 70 例（20.3%）、脱毛症 57 例（16.5%）、感染症 50 例（14.5%）、下痢 45 例（13.0%）、ほてり 45 例（13.0%）、発疹 40 例（11.6%）等であった。（承認時までの集計）</p> <p>(1) 重大な副作用 骨髄抑制 好中球減少（80.2%）、白血球減少（46.8%）、貧血（22.9%）、血小板減少（18.4%）、発熱性好中球減少症（1.5%）等があらわれることがあるので、患者の状態を十分に観察し、異常が認められた場合には、休薬、減量等の適切な処置を行うこと。〔「重要な基本的注意」の項参照〕</p> <p>(2) その他の副作用 以下のような症状があらわれた場合には、必要に応じて適切な処置を行うこと。</p>				<p>国際共同第 3 相試験（A5481023 試験）成績に基づき記載した。</p> <p>(1) 重大な副作用 国際共同第 3 相試験（A5481008 試験，A5481023 試験）を併合解析した成績および CCDS を参考に設定した。</p> <p>(2) その他の副作用 国際共同第 3 相試験（A5481008 試験，A5481023 試験）を併合解析した成績および CCDS を参考に設定した。</p>
	20%以上	20%未満 10%以上	10%未満	
皮膚	脱毛症	発疹	皮膚乾燥	
眼			流涙増加、霧視、眼乾燥	
代謝			食欲減退	
神経系			味覚異常	
呼吸器			鼻出血	
消化器	悪心、口内炎	下痢	嘔吐	
その他	疲労	感染症（尿路感染、上気道感染、口腔ヘルペス、歯肉	無力症、発熱、AST(GOT)増加、ALT(GPT)増加	

使用上の注意（案）		設定根拠
	炎等	
発現頻度は、2つの国際共同第 III 相試験に基づく。		
5. 高齢者への投与 一般に高齢者では生理機能が低下していることが多いので、注意して投与すること。		高齢者では一般的に生理機能が低下していることが多く，一般的な注意として，平成9年4月25日付薬発第607号薬務局通知に基づき設定した。
6. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与 (1) 妊婦又は妊娠している可能性のある女性には投与しないこと。また、妊娠可能な女性及びパートナーが妊娠する可能性のある男性患者に対しては、本剤の投与期間中及び治療終了から一定期間は適切な避妊を行うよう指導すること。 [動物実験（ウサギ）において催奇形性（短指）等が認められている。また、動物実験（ラット及びイヌ）において精巣毒性、遺伝毒性試験において染色体異常誘発性が認められている。] [「その他の注意」の項参照] (2) 授乳中の女性には、授乳を中止させること。[ヒト乳汁中への移行は不明である。]		非臨床試験成績，CCDS，SmPC および USPI を参考に設定した。
7. 小児等への投与 低出生体重児、新生児、乳児、幼児又は小児に対する安全性は確立していない（使用経験がない）。		平成9年4月25日付薬発第607号薬務局通知に基づき設定した。国内では、小児等を対象とした臨床試験は実施していない。
8. 適用上の注意 薬剤交付時： PTP 包装の薬剤は PTP シートから取り出して服用するよう指導すること。[PTP シートの誤飲により、硬い鋭角部が食道粘膜へ刺入し、更には穿孔を起こして縦隔洞炎等の重篤な合併症を併発することが報告されている。]		日本製薬団体連合の自主申し合わせ事項として、業界内の統一した対応に基づき設定した。(平成8年3月27日付日薬連発第240号)
9. その他の注意 (1) ラット及びイヌを用いた反復投与毒性試験において、精子形成上皮における変性精子細胞数又は変性精母細胞数の増加、精子細胞数及び精母細胞数の減少もしくはセルトリ細胞の空胞化を特徴とする、精細管上皮の変性が認められた。ラット及びイヌにおけるこれらの変化は休薬により部分的に回復した。 (2) 遺伝毒性試験成績から、本剤は異数性誘発作用が認められるものの、変異原性又は染色体構造異常誘発性は示さなかった。		(1) ラットおよびイヌを用いた反復投与毒性試験成績に基づき設定した。 (2) 遺伝毒性試験成績に基づき設定した。

1. JAN

パルボシクリブは平成27年8月6日付け薬食審査発0806第1号により以下のように通知された。

一般的名称：

(日本名) パルボシクリブ

(英名) Palbociclib

2. INN

パルボシクリブは r-INN として WHO Drug Information, Vol. 28, No.1, 2014 (List 71), P.99 に収載されている。

一般的名称： palbociclib

化学名： 6-acetyl-8-cyclopentyl-5-methyl-2-{{5-(piperazin-1-yl)pyridin-2-yl}amino}pyrido[2,3-d]pyrimidin-7(8H)-one

薬食審査発 0806 第 1 号
平成 27 年 8 月 6 日

各都道府県衛生主管部（局）長 殿

厚生労働省医薬食品局審査管理課長
（ 公 印 省 略 ）

医薬品の一般的名称について

標記については、「医薬品の一般的名称の取扱いについて（平成 18 年 3 月 31 日薬食発第 0331001 号厚生労働省医薬食品局長通知）」等により取り扱っているところであるが、今般、我が国における医薬品一般的名称（以下「JAN」という。）について、新たに別添のとおり定めたので、御了知の上、貴管下関係業者に周知方よろしく御配慮願いたい。

（参照）

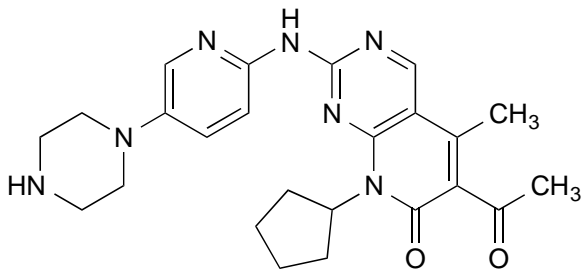
日本医薬品一般名称データベース：URL <http://jpdb.nihs.go.jp/jan/Default.aspx>

（別添の情報のうち、JAN 以外の最新の情報は、当該データベースの情報で対応することとしています。）

登録番号 26-1-B9

JAN (日本名) : パルボシクリブ

JAN (英名) : Palbociclib



$C_{24}H_{29}N_7O_2$

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

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

International Nonproprietary Names for Pharmaceutical Substances (INN)

RECOMMENDED International Nonproprietary Names: List 71

Notice is hereby given that, in accordance with paragraph 7 of the Procedure for the Selection of Recommended International Nonproprietary Names for Pharmaceutical Substances [*Off. Rec. Wld Health Org.*, 1955, **60**, 3 (Resolution EB15.R7); 1969, **173**, 10 (Resolution EB43.R9); Resolution EB115.R4 (EB115/2005/REC/1)], the following names are selected as Recommended International Nonproprietary Names. The inclusion of a name in the lists of Recommended International Nonproprietary Names does not imply any recommendation of the use of the substance in medicine or pharmacy.

Lists of Proposed (1–109) and Recommended (1–70) International Nonproprietary Names can be found in *Cumulative List No. 15, 2013* (available in CD-ROM only).

Dénominations communes internationales des Substances pharmaceutiques (DCI)

Dénominations communes internationales RECOMMANDÉES: Liste 71

Il est notifié que, conformément aux dispositions du paragraphe 7 de la Procédure à suivre en vue du choix de Dénominations communes internationales recommandées pour les Substances pharmaceutiques [*Actes off. Org. mond. Santé*, 1955, **60**, 3 (résolution EB15.R7); 1969, **173**, 10 (résolution EB43.R9); résolution EB115.R4 (EB115/2005/REC/1)] les dénominations ci-dessous sont choisies par l'Organisation mondiale de la Santé en tant que dénominations communes internationales recommandées. L'inclusion d'une dénomination dans les listes de DCI recommandées n'implique aucune recommandation en vue de l'utilisation de la substance correspondante en médecine ou en pharmacie.

On trouvera d'autres listes de Dénominations communes internationales proposées (1–109) et recommandées (1–70) dans la *Liste récapitulative No. 15, 2013* (disponible sur CD-ROM seulement).

Denominaciones Comunes Internacionales para las Sustancias Farmacéuticas (DCI)

Denominaciones Comunes Internacionales RECOMENDADAS: Lista 71

De conformidad con lo que dispone el párrafo 7 del Procedimiento de Selección de Denominaciones Comunes Internacionales Recomendadas para las Sustancias Farmacéuticas [*Act. Of. Mund. Salud*, 1955, **60**, 3 (Resolución EB15.R7); 1969, **173**, 10 (Resolución EB43.R9); Resolución EB115.R4 (EB115/2005/REC/1) EB115.R4 (EB115/2005/REC/1)], se comunica por el presente anuncio que las denominaciones que a continuación se expresan han sido seleccionadas como Denominaciones Comunes Internacionales Recomendadas. La inclusión de una denominación en las listas de las Denominaciones Comunes Recomendadas no supone recomendación alguna en favor del empleo de la sustancia respectiva en medicina o en farmacia.

Las listas de Denominaciones Comunes Internacionales Propuestas (1–109) y Recomendadas (1–70) se encuentran reunidas en *Cumulative List No. 15, 2013* (disponible sólo en CD-ROM).

paclitaxel trevatida

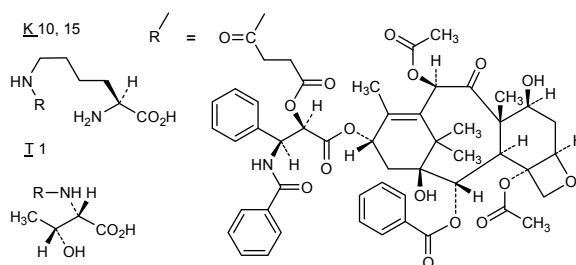
fragmento corto y modificado de la proteína beta A4 amiloide humana unido covalentemente a tres moléculas de paclitaxel mediante succinilos :

$N^{2,1}, N^{6,10}, N^{6,15}$ -tris[4-[(1*S*,2*R*)-1-benzamido-3-[[[(2*S*,5*R*,7*S*,10*R*,13*S*)-10,12-bis(acetiloxi)-2-benzoil-1,7-dihidroxi-9-oxo-5,20-epoxitax-11-en-13-il]oxi]-3-oxo-1-fenilpropan-2-il)oxi]-4-oxobutanoil] ([318-L-treonina($P>I^1$),324-L-serina($C>S^7$),325-L-arginina($G>R^8$),327-L-lisina($N>K^{10}$),332-L-lisina($N>K^{15}$)] precursor de la proteína amiloide beta A4 humana-(318-336)-péptido

$C_{257}H_{308}N_{32}O_{79}$

Peptide / Peptide / Péptide
 $\underline{TFFYGGSRGK} \underline{RNNFKTEEY}$ 19

Modified residues / Résidus modifiés / Restos modificados

**palbociclibum**

palbociclib

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

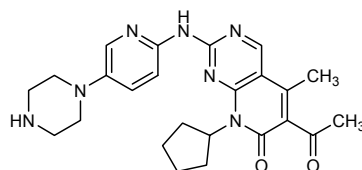
palbociclib

6-acétyl-8-cyclopentyl-5-méthyl-2-[[5-(pipérazin-1-yl)pyridin-2-yl]amino]pyrido[2,3-*d*]pyrimidin-7(8*H*)-one

palbociclib

6-acetil-8-ciclopentil-5-metil-2-[[5-(piperazin-1-il)piridin-2-il]amino]pirido[2,3-*d*]pirimidin-7(8*H*)-ona

$C_{24}H_{29}N_7O_2$

**panulisibum**

panulisib

2-(5-((2*EZ*)-8-[6-amino-5-(trifluoromethyl)pyridin-3-yl]-2-(cianoimino)-3-metil-2,3-dihidro-1*H*-imidazo[4,5-*c*]quinolin-1-yl]pyridin-2-yl)-2-metilpropanenitrile

panulisib

2-(5-((2*EZ*)-8-[6-amino-5-(trifluorométhyl)pyridin-3-yl]-2-(cianoimino)-3-méthyl-2,3-dihydro-1*H*-imidazo[4,5-*c*]quinoléin-1-yl]pyridin-2-yl)-2-méthylpropanenitrile

panulisib

2-(5-((2*EZ*)-8-[6-amino-5-(trifluorometil)pyridin-3-il]-2-(cianoimino)-3-metil-2,3-dihidro-1*H*-imidazo[4,5-*c*]quinolin-1-il]piridin-2-il)-2-metilpropanonitrilo

毒薬・劇薬等の指定審査資料のまとめ

化学名・別名	6-Acetyl-8-cyclopentyl-5-methyl-2-{{5-(piperazin-1-yl)pyridin-2-yl}amino}pyrido[2,3-d]pyrimidin-7(8 <i>H</i>)-one (別名：パルボシクリブ)																														
構造式																															
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125mgを3週間連続して食後に経口投与し、その後1週間休薬する。これを1サイクルとして投与を繰り返す。なお、患者の状態により適宜減量する。																														
劇薬等の指定	—																														
市販名及び有効成分・分量	原体：パルボシクリブ 製剤：イブランス®カプセル 25mg (1カプセル中パルボシクリブ 25mg含有) イブランス®カプセル 125mg (1カプセル中パルボシクリブ 125mg含有)																														
毒性	急性毒性 <table border="1" style="margin-left: 20px;"> <tr> <th colspan="2">概略の致死量</th> <th>経口</th> </tr> <tr> <td rowspan="2">ラット</td> <td>♂</td> <td>1000 mg/kg</td> </tr> <tr> <td>♀</td> <td>>2000 mg/kg</td> </tr> <tr> <td>イヌ</td> <td>♂♀</td> <td>>100 mg/kg</td> </tr> </table> 反復投与毒性 <table border="1" style="margin-left: 20px;"> <thead> <tr> <th>動物種</th> <th>投与期間</th> <th>投与経路</th> <th>投与量 (mg/kg/日)</th> <th>無毒性量 (mg/kg/日)</th> <th>主な所見</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td rowspan="2">ラット</td> <td rowspan="2">3週間</td> <td rowspan="2">経口</td> <td>♂ 0, 50, 100, 200</td> <td>♂ <50</td> <td>50 mg/kg/日以上: ラッセル音, 流涎, 皮膚の赤色化, 着色尿, 糞便異常, 体重増加抑制, 摂餌量減少, 貧血, 白血球数・リンパ球数・血小板数の減少, 骨髄細胞の減少, リンパ組織のリンパ球減少, 精巣精上皮の変性, 気管粘膜の萎縮, 肺胞の泡沫状マクロファージ浸潤 100 mg/kg/日以上: 精巣変性, 肝臓の単細胞壊死 200 mg/kg/日: 死亡発生, 呼吸困難, 自発運動量低下, 皮膚弾力の低下, 被毛粗剛, 削瘦, 胃粘膜・小腸のびらん</td> </tr> <tr> <td>♀ 0, 100, 200, 400</td> <td>♀ 200</td> <td>100 mg/kg/日以上: 糞便異常, ラッセル音, 流涎, 皮膚の赤色化, 着色尿, 気管粘膜の萎縮, 肺胞の泡沫状マクロファージ浸潤 200 mg/kg/日以上: 呼吸困難, 削瘦, 摂餌量減少, 骨髄細胞の減少, リンパ組織のリンパ球減少 400 mg/kg/日: 死亡発生, 自発運動量低下</td> </tr> </tbody> </table>					概略の致死量		経口	ラット	♂	1000 mg/kg	♀	>2000 mg/kg	イヌ	♂♀	>100 mg/kg	動物種	投与期間	投与経路	投与量 (mg/kg/日)	無毒性量 (mg/kg/日)	主な所見	ラット	3週間	経口	♂ 0, 50, 100, 200	♂ <50	50 mg/kg/日以上: ラッセル音, 流涎, 皮膚の赤色化, 着色尿, 糞便異常, 体重増加抑制, 摂餌量減少, 貧血, 白血球数・リンパ球数・血小板数の減少, 骨髄細胞の減少, リンパ組織のリンパ球減少, 精巣精上皮の変性, 気管粘膜の萎縮, 肺胞の泡沫状マクロファージ浸潤 100 mg/kg/日以上: 精巣変性, 肝臓の単細胞壊死 200 mg/kg/日: 死亡発生, 呼吸困難, 自発運動量低下, 皮膚弾力の低下, 被毛粗剛, 削瘦, 胃粘膜・小腸のびらん	♀ 0, 100, 200, 400	♀ 200	100 mg/kg/日以上: 糞便異常, ラッセル音, 流涎, 皮膚の赤色化, 着色尿, 気管粘膜の萎縮, 肺胞の泡沫状マクロファージ浸潤 200 mg/kg/日以上: 呼吸困難, 削瘦, 摂餌量減少, 骨髄細胞の減少, リンパ組織のリンパ球減少 400 mg/kg/日: 死亡発生, 自発運動量低下
概略の致死量		経口																													
ラット	♂	1000 mg/kg																													
	♀	>2000 mg/kg																													
イヌ	♂♀	>100 mg/kg																													
動物種	投与期間	投与経路	投与量 (mg/kg/日)	無毒性量 (mg/kg/日)	主な所見																										
ラット	3週間	経口	♂ 0, 50, 100, 200	♂ <50	50 mg/kg/日以上: ラッセル音, 流涎, 皮膚の赤色化, 着色尿, 糞便異常, 体重増加抑制, 摂餌量減少, 貧血, 白血球数・リンパ球数・血小板数の減少, 骨髄細胞の減少, リンパ組織のリンパ球減少, 精巣精上皮の変性, 気管粘膜の萎縮, 肺胞の泡沫状マクロファージ浸潤 100 mg/kg/日以上: 精巣変性, 肝臓の単細胞壊死 200 mg/kg/日: 死亡発生, 呼吸困難, 自発運動量低下, 皮膚弾力の低下, 被毛粗剛, 削瘦, 胃粘膜・小腸のびらん																										
			♀ 0, 100, 200, 400	♀ 200	100 mg/kg/日以上: 糞便異常, ラッセル音, 流涎, 皮膚の赤色化, 着色尿, 気管粘膜の萎縮, 肺胞の泡沫状マクロファージ浸潤 200 mg/kg/日以上: 呼吸困難, 削瘦, 摂餌量減少, 骨髄細胞の減少, リンパ組織のリンパ球減少 400 mg/kg/日: 死亡発生, 自発運動量低下																										

		15週間	経口	♂ 0, 10, 30, 100;	♂ 10	<p>10 mg/kg/日以上: 赤血球数減少, 骨髓細胞の減少</p> <p>30 mg/kg/日以上: 体重増加抑制, 白血球数・リンパ球数・単球数・好酸球数の減少, 血小板数増加, リンパ組織のリンパ球減少, 精巣精細管上皮の変性, 精巣上尿管の萎縮, 腎尿細管の変性, 腸間膜リンパ節の空胞化マクロファージ出現</p> <p>100 mg/kg/日: 死亡発生, 味覚嫌悪によると考えられるもがき反応, 腫脹, 四肢の黄色化, 削瘦, 被毛粗剛, 好中球数の減少, AST・ALT・ALP・γ-GTの上昇, アルブミン低下, 膵島細胞の空胞化, 副腎皮質の肥大, 骨髓・腎尿細管の空胞化, 肺胞マクロファージの空胞化</p>	
				♀ 0, 50, 100, 200	♀ 200	<p>100 mg/kg/日以上: 赤血球数減少</p> <p>200 mg/kg/日: 味覚嫌悪によると考えられるもがき反応, 血小板数増加</p>	
		27週間	経口	♂ 0, 10, 30, 100	♂ <10	<p>10 mg/kg/日以上: 体重増加抑制, 白内障, 赤血球数減少, 白血球数・好酸球数・好塩基球数の減少, 血小板数増加, 胸腺のリンパ球減少, 副腎皮質の肥大, 肝細胞の肥大・空胞化, 大腿骨骨梁の減少</p> <p>30 mg/kg/日以上: リンパ球数・単球数の減少, 尿糖, 骨髓の細胞減少・精巣精細管の変性, 精巣上体の管腔内壊死細胞片, 膵島細胞の空胞化, 腎尿細管の空胞化, 脂肪織萎縮, 腺胃粘液腺の減少</p> <p>100 mg/kg/日: 死亡発生, 腫脹, 側横臥位, 無形便, 口腔内分泌物, 蒼白, 皮膚の冷感, 皮膚・被毛の変色, 摂餌量減少, 巨核球増加, 血糖・ALT・AST・ALPの上昇, Cl減少, 尿pH低下, 尿円柱, リンパ節のリンパ球減少, 腎尿細管の拡張, 切歯エナメル芽細胞の変性・壊死, 肺の肺胞マクロファージ浸潤</p>	
				♀ 0, 50, 100, 300	♀ <50	<p>50 mg/kg/日以上: 体重増加抑制, 白内障, 赤血球数減少, 膵島細胞の空胞化</p> <p>100 mg/kg/日以上: 好酸球数・好塩基球数の減少, 血小板数増加</p> <p>300 mg/kg/日: 摂餌量減少, 貧血</p>	
				イヌ	3週間	経口	♂♀ 0, 0.2, 0.6, 2

1.10 毒薬・劇薬等の指定審査資料のまとめ

						2 mg/kg/日: 貧血, 血小板数減少			
					♀ 2	0.2 mg/kg/日以上: 白血球数・好中球数・単球数・リンパ球数の減少 0.6 mg/kg/日以上: 骨髄細胞の減少, リンパ組織のリンパ球減少, 腸管上皮の異常 2 mg/kg/日: 血小板数減少, 骨髄G/E比低下			
					15週間	経口	♂♀ 0, 0.2, 0.6, 2	♂ 0.2	0.2 mg/kg/日以上: 白血球数・好中球数の減少 0.6 mg/kg/日以上: 単球数減少, 精巣精細管の変性, 精巣上体の精液減少・管腔内壊死細胞片 2 mg/kg/日: 軟便, 貧血, 好酸球数減少, 骨髄細胞の減少, 胸腺のリンパ球減少
								♀ 2	0.2 mg/kg/日以上: 白血球数・リンパ数の減少 0.6 mg/kg/日以上: 好中球数・好酸球数の減少 2 mg/kg/日: 軟便, 耳介の発赤・腫脹, 単球数減少, 血小板数減少, 骨髄細胞の減少, リンパ組織のリンパ球減少
					39週間	経口	♂♀ 0, 0.2, 0.6, 3	♂ <0.2	0.2 mg/kg/日以上: 白血球数減少, 好中球数減少, 精巣精細管の変性, 精巣上体の精液減少・管腔内壊死細胞片 3 mg/kg/日: 赤血球数減少, リンパ数・単球数・好酸球数の減少, 血小板数減少, リンパ組織のリンパ球減少
								♀ 3	0.6 mg/kg/日以上: 白血球数・好中球数・好酸球数の減少, リンパ組織のリンパ球減少 3 mg/kg/日: リンパ数・単球数の減少, 骨髄細胞の減少
副作用	副作用の発現率								
	・ A5481008 試験 : 428/444 = 96.4%								
	・ A5481023 試験 : 325/345 = 94.2%								
	副作用の種類	A5481008 試験		A5481023 試験					
		件数	%	件数	%				
	好中球減少	348/444	78.4	285/345	82.6				
	白血球減少	171/444	38.5	198/345	57.4				
	脱毛症	140/444	31.5	57/345	16.5				
疲労	134/444	30.2	114/345	33.0					
悪心	96/444	21.6	87/345	25.2					
貧血	85/444	19.1	96/345	27.8					

	臨床検査値異常の発現率 (ベースライン値に関係なく投与期間中に CTCAEv4.0 に基づきグレード1以上の臨床検査値が認められた件数、その発現率を記載)				
	臨床検査値異常の種類	A5481008 試験		A5481023 試験	
		件数	%	件数	%
	白血球	429/444	96.6	334/342	97.7
	クレアチニン	425/444	95.7	322/343	93.9
	好中球 (絶対数)	423/444	95.3	324/340	95.3
	貧血	346/444	77.9	260/342	76.0
	血小板	280/444	63.1	195/341	57.2
会社	ファイザー株式会社 製剤：輸入，製造				

	A	B	C	D	E	F	G	H	I	J
1	添付資料番号	報告書番号	タイトル	著者	試験実施期間	試験実施場所	報告書の種類 (国内/外国)	掲載誌	評価/参考 の別	電子デー タの提出
2	第3部 品質に関する文書									
3	3.2.S 原薬									
4	3.2.S	—	バルボシクリブ 原薬	Susan M. Decoteau	2002年2月～継続中	Pfizer, USA/UK/Ireland/Holland	外国	社内資料	評価	無
5	3.2.P 製剤									
6	3.2.P	—	バルボシクリブ 製剤	Susan M. Decoteau	2004年2月～継続中	Pfizer, USA/Germany	外国	社内資料	評価	無
7	3.2.A その他									
8	3.2.A	—	バルボシクリブ その他	Susan M. Decoteau	—	Pfizer, USA	外国	社内資料	評価	無
9	3.2.R 各種の要求資料									
10	3.2.R	—	該当資料なし	—	—	—	—	—	—	—
11	3.3 参考文献									
12	3.3.1	—	The Application of Science- and Risk-Based Concepts to Drug Substance Stability Strategies.	Colgan ST, Watson TJ, Whipple RD, et al	—	—	外国	J Pharm Innov 2012; 7(3-4) (Dec):205-13.	参考	無
13	3.3.2	—	Use of a quality-by-design approach to justify removal of the HPLC weight % assay from routine API stability testing protocols.	Skrlda PJ, Wang T, Antonucci V, et al.	—	—	外国	J Pharm Biomed Anal 2009; 50(5)(Dec):794-6.	参考	無
14	3.3.3	—	Examining the impact of excipient material property variation on drug product quality attributes: a quality-by-design study for a roller compacted, immediate release tablet.	Kushner J, Langdon BA, Hiller JJ, et al.	—	—	外国	J Pharm Sci 2011; 100(6)(Jun):2222-39.	参考	無
15	3.3.4	—	A quality-by-design study for an immediate-release tablet platform: examining the relative impact of active pharmaceutical ingredient properties, processing methods, and excipient variability on drug product	Kushner J, Langdon BA, Hicks I, et al.	—	—	外国	J Pharm Sci 2014; 103(2)(Feb):527-38.	参考	無
16	3.3.5	—	Indications for a threshold of chemically-induced aneuploidy in vitro in human lymphocytes.	Elhajouji A, Van Hummelen P, Kirsch-Volders M.	—	—	外国	Environ Mol Mutagen 1995; 26(4):292-304.	参考	無
17	3.3.6	—	Thresholds for aneuploidy-inducing chemicals.	Parry JM, Fielder RJ, McDonald A.	—	—	外国	Mutagenesis 1994;9(6):503-4.	参考	無
18	3.3.7	—	Evaluation of thresholds for benomyl- and carbendazim-induced aneuploidy in cultured human lymphocytes using fluorescence in situ hybridization.	Bentley KS, Kirkland D, Murphy M, et al.	—	—	外国	Mutat Res 2000; 464(1)(Jan):41-51.	参考	無
19	第4部 非臨床試験報告書									
20	4.2.1 薬理試験									
21	4.2.1.1 効力を裏付ける試験									
22	4.2.1.1.1	RR-REG 700-00180	Summary of the Preclinical Pharmacology for PD 0332991	Paul Keller	20●●年●●月～20●●年●●月	Pfizer, 米国	外国	社内資料	評価	無
23	4.2.1.1.2	PD-0332991-133 827	PALBOCICLIB (PD-0332991) BIOCHEMICAL POTENCY EVALUATION TOWARD CDK4/6 AND EXPANDED HUMAN KINOME SELECTIVITY ANALYSIS	Brion W. Murray	20●●年●●月～20●●年●●月	Pfizer, 米国	外国	社内資料	評価	無
24	4.2.1.1.3	PD-332991-11001 9	SUMMARY OF PALBOCICLIB (PD-0332991) COMBINATION WITH ANTI-ESTROGEN THERAPEUTICS IN ER+ BREAST CANCER	Nathan V. Lee	20●●年●●月～20●●年●●月	Pfizer, 米国	外国	社内資料	評価	無
25	4.2.1.1.4	764-04338	PK/PD Modeling of Tumor Growth and Biomarker Response to PD 0332991 in a Human Tumor Xenograft Mouse Model	James Williams	20●●年●●月～20●●年●●月	Pfizer, 米国	外国	社内資料	評価	無
26	4.2.1.2 副次的薬理試験									
27	4.2.1.2.1	7570744	<i>In Vitro</i> Pharmacology: Study of PF-00080665-73	●●●●	20●●年●●月, 20●●年●●月	●●●● フランス	外国	社内資料	評価	無
28	4.2.1.2.2	75760087	<i>In Vitro</i> Pharmacology: Pfizer 2●● Profile Study of PF-05089326-00	●●●●	20●●年●●月～20●●年●●月	●●●● フランス	外国	社内資料	評価	無
29	4.2.1.3 安全性薬理試験									
30	4.2.1.3.1	●●GR243	Effect of PD-0332991-0054 on Cloned hERG Potassium Channels Expressed in Human Embryonic Kidney Cells	●●●●	20●●年●●月～20●●年●●月	●●●● 米国	外国	社内資料	評価	無

	A	B	C	D	E	F	G	H	I	J
1	添付資料番号	報告書番号	タイトル	著者	試験実施期間	試験実施場所	報告書の種類 (国内/外国)	掲載誌	評価/参考 の別	電子デー タの提出
31	4.2.1.3.2	PD0332991/IC/001/02	EFFECTS OF PD-332, 991 ON ACTION POTENTIALS RECORDED FROM DOG ISOLATED PURKINIE FIBRES <i>IN VITRO</i>	A.Davis	20██年██月～20██年██月	Pfizer, 英国	外国	社内資料	評価	無
32	4.2.1.3.3	745-03696	Safety Pharmacology - Blood Pressure, Heart Rate, and Cardiac Rhythm Effects of PD 332991-2B in Beagle Dogs	Bailie MB	20██年██月～20██年██月	Pfizer, 米国	外国	社内資料	評価	無
33	4.2.1.3.4	██GR248	Safety Pharmacology - Cardiovascular Assessment of Oral PD-0332991 in Telemetry Instrumented Male Beagle Dogs	Laura W. Ringer	20██年██月～20██年██月	Pfizer, 米国	外国	社内資料	評価	無
34	4.2.1.3.5	745-03890	Safety Pharmacology - Neurofunctional Evaluation of PD 332991-54 in Sprague-Dawley Rats	Tiffini K. Brabham	20██年██月～20██年██月	Pfizer, 米国	外国	社内資料	評価	無
35	4.2.1.3.6	745-03892	Safety Pharmacology - Effect of PD 332991-54 on Pulmonary Function in Beagle Dogs	Eric J. Olsen	20██年██月～20██年██月	Pfizer, 米国	外国	社内資料	評価	無
36	4.2.1.4 薬力学的薬物相互作用試験									
37	該当資料なし									
38	4.2.2 薬物動態試験									
39	4.2.2.1 分析法									
40	4.2.2.1.1	764-04143	Method Validation Report: LC/MS/MS Analysis of PD 0332991 in EDTA Monkey, Mouse, Rabbit, and Rat Plasma	C Quang	20██年██月～20██年██月	Pfizer, 米国	外国	社内資料	評価	無
41	4.2.2.1.2	764-04144	Method Validation Report: LC/MS/MS Analysis of PD 0332991 in EDTA Dog Plasma Calibration Curve Range of 10.0 to 10,000 ng/mL and 1.00 to 900 ng/mL	C Quang	20██年██月～20██年██月	Pfizer, 米国	外国	社内資料	評価	無
42	4.2.2.1.3	143180	Validation of a Method for the Determination of PD-00332991 and Metabolite PF-05089326 in Rat Plasma (K2-EDTA) by Liquid Chromatography-Tandem Mass Spectrometry (LC-MS/MS)	██████████	20██年██月～20██年██月	██████████ カナダ	外国	社内資料	評価	無
43	4.2.2.1.4	143181	Partial Validation of a Method for the Determination of PD-00332991 and Metabolite PF-05089326 in Dog Plasma (K2-EDTA) by Liquid Chromatography-Tandem Mass Spectrometry (LC-MS/MS)	██████████	20██年██月～20██年██月	██████████ カナダ	外国	社内資料	評価	無
44	4.2.2.1.5	1400238	Partial Validation of a Method for the Determination of PD-0332991 in Rabbit Plasma (K2-EDTA) by Liquid Chromatography-Tandem Mass Spectrometry (LC-MS/MS)	██████████	20██年██月～20██年██月	██████████ カナダ	外国	社内資料	評価	無
45	4.2.2.1.6	1400243	Partial Validation of a Method for the Determination of PD-0332991 in Rat Plasma (K2-EDTA) by Liquid Chromatography-Tandem Mass Spectrometry (LC-MS/MS)	██████████	20██年██月～20██年██月	██████████ カナダ	外国	社内資料	評価	無
46	4.2.2.1.7	1400244	Partial Validation of a Method for the Determination of PD-0332991 in Dog Plasma (K2-EDTA) by Liquid Chromatography-Tandem Mass Spectrometry (LC-MS/MS)	██████████	20██年██月～20██年██月	██████████ カナダ	外国	社内資料	評価	無
47	4.2.2.2 吸収									
48	4.2.2.2.1	764-04175	Single Dose Pharmacokinetics, Dose Proportionality, and Oral (PO) Bioavailability of PD 0332991 in Rats Following Intravenous Administration of PD 0332991-0002C and PO Administration of PD 0332991-0054	██████████	20██年██月～20██年██月	██████████ 米国	外国	社内資料	評価	無
49	4.2.2.2.2	764-04166	Single Dose Pharmacokinetics and Oral Bioavailability of PD 0332991 in Male Beagle Dogs Following Intravenous Administration of PD 0332991-0002C and Oral Administration of PD 0332991-0054	██████████	20██年██月～20██年██月	██████████ 米国	外国	社内資料	評価	無
50	4.2.2.2.3	764-04200	Single Dose Pharmacokinetics and Oral Bioavailability of PD 0332991 in Male Cynomolgous Monkeys Following Intravenous Administration of PD 0332991-0002C and Oral Administration of PD 0332991-0054	██████████	20██年██月～20██年██月	██████████ 米国	外国	社内資料	評価	無
51	4.2.2.2.4	PD-332991/███142925	PERMEABILITY AND TRANSPORT EVALUATION OF PD 0332991	Eric L. Reyner	20██年██月～20██年██月	Pfizer, 米国	外国	社内資料	評価	無
52	4.2.2.3 分布									

	A	B	C	D	E	F	G	H	I	J	
1	添付資料番号	報告書番号	タイトル	著者	試験実施期間	試験実施場所	報告書の種類 (国内/外国)	掲載誌	評価/参考 の別	電子デー タの提出	
53	4.2.2.3.1	PF-00080665 (PD-0332991) 111 932	PF-00080665 (PD-0332991) IN VITRO ASSESSMENT OF UPTAKE AND BILIARY EXCRETION ASSAY IN SANDWICH CULTURE HUMAN HEPATOCYTES (SCHH)	Yi-an Bi	20██年██月	Pfizer, 米国	外国	社内資料	評価	無	
54	4.2.2.3.2	PD-332991 04270 4	IN VITRO TRANSPORTER OATP1B1 AND OATP1B3 UPTAKE OF PD-0332991	Renato J. Scialis	20██年██月～20██年██月	Pfizer, 米国	外国	社内資料	評価	無	
55	4.2.2.3.3	DM20██-0332991-001	Tissue Distribution of [¹⁴ C]PD 0332991 in Long-Evans Male Rats DM Study Number: DM20██-0332991-001	Michael J. Potchoiba	20██年██月	Pfizer, 米国	外国	社内資料	評価	無	
56	4.2.2.3.4	764-04174	In Vitro Protein Binding of PD 0332991 to Plasma Proteins of Mouse, Rat, Dog, and Human	Siersma C	20██年██月～20██年██月, 20██年██月, 20██年██月	Pfizer, 米国	外国	社内資料	評価	無	
57	4.2.2.3.5	PD-0332991 1415 26	PROTEIN BINDING OF PD-0332991 IN RABBIT PLASMA	Jennifer Winton	20██年██月	Pfizer, 米国	外国	社内資料	評価	無	
58	4.2.2.3.6	PF-05089326 10 4347	PROTEIN BINDING OF PF-05089326 IN MOUSE, RAT, DOG AND HUMAN PLASMA	Jennifer A Winton	20██年██月～20██年██月	Pfizer, 米国	外国	社内資料	評価	無	
59	4.2.2.3.7	764-04302	Definitive Red Blood Cell (RBC) Distribution of PD 0332991-0054 in Whole Blood of Mouse, Rat, Dog, Monkey, and Human	Hubbel A, Williams JA, Zhu T	20██年██月～20██年██月	Pfizer, 米国	外国	社内資料	評価	無	
60	4.2.2.4 代謝										
61	4.2.2.4.1	PD-0332991 135 758	Metabolism and Excretion of PD-0332991 in Sprague Dawley Rats Following a Single Oral Dose of 50 mg/kg [¹⁴ C] PD-0332991 and Identification of Circulating and Excretory Metabolites	Alfin D.N. Vaz, Deepak Dalvie	20██年██月～20██年██月	Pfizer, 米国	外国	社内資料	評価	無	
62	4.2.2.4.2	PD-0332991 204619	METABOLISM OF PD-0332991 FOLLOWING A SINGLE ORAL DOSE OF 1.97 MG/KG [¹⁴ C]PD-0332991 IN BEAGLE DOG	Alfin D.N. Vaz, Deepak Dalvie	20██年██月～20██年██月	Pfizer, 米国	外国	社内資料	評価	無	
63	4.2.2.4.3	PD-0332991 1131 46	IDENTIFICATION OF EXCRETORY AND CIRCULATING METABOLITES IN SIX HEALTHY HUMAN VOLUNTEERS FOLLOWING A SINGLE 125 MG [¹⁴ C]PD-0332991 ORAL DOSE	Alfin D.N. Vaz, Deepak Dalvie	20██年██月～20██年██月	Pfizer, 米国	外国	社内資料	評価	無	
64	4.2.2.4.4	PD-0332991 1508 13	METABOLISM OF PD-0332991 IN MOUSE HEPATOCYTES	Alfin Vaz	20██年██月～20██年██月	Pfizer, 米国	外国	社内資料	評価	無	
65	4.2.2.4.5	PD-332991 193503	METABOLISM OF PD-0332991 IN RAT, DOG AND HUMAN HEPATOCYTES	Alfin D.N. Vaz, Deepak Dalvie	20██年██月～20██年██月	Pfizer, 米国	外国	社内資料	評価	無	
66	4.2.2.4.6	PD-0332991 095 443	REACTION PHENOTYPING OF PD-0332991 USING HUMAN HEPATOCYTE RELAY METHOD	Angela Wolford, Li Di	20██年██月～20██年██月	Pfizer, 米国	外国	社内資料	評価	無	
67	4.2.2.4.7	PD-0332991 1703 50	IN VITRO RECOMBINANT SULFOTRANSFERASE (SULT) REACTION PHENOTYPING OF PD-0332991 (PF-00080665) SULFONATION AND ENZYME KINETIC PARAMETERS IN HUMAN LIVER S9, CYTOSOL AND SULT2A1	Elaine Tseng	20██年██月～20██年██月	Pfizer, 米国	外国	社内資料	評価	無	
68	4.2.2.5 排泄										

	A	B	C	D	E	F	G	H	I	J
1	添付資料番号	報告書番号	タイトル	著者	試験実施期間	試験実施場所	報告書の種類 (国内/外国)	掲載誌	評価/参考 の別	電子デー タの提出
69	4.2.2.5.1	8273768	Absorption and Excretion of [¹⁴ C]PD-0332991 Following Oral Administration to Rats		20 年 月 ~ 20 年 月	米国	外国	社内資料	評価	無
70	4.2.2.5.2	8276000	Absorption and Excretion of [¹⁴ C]PD-0332991 Following Oral Administration to Dogs		20 年 月 ~ 20 年 月	米国	外国	社内資料	評価	無
71	4.2.2.5.3	4200021	Radioactivity Analysis of Urine, and Fecal Samples from Healthy Human Male Subjects Following a Single Oral Dose of [¹⁴ C]-PD-0332991 in Support of Clinical Protocol Number A5481011		20 年 月 ~ 20 年 月	カナダ	外国	社内資料	評価	無
72	4.2.2.6 薬物動態学的薬物相互作用 (非臨床)									
73	4.2.2.6.1	PD-0332991-181141	EFFECT OF PD-0332991 ON HUMAN DRUG METABOLIZING ENZYMES IN VITRO	Robert Walsky	20 年 月 ~ 20 年 月	Pfizer, 米国	外国	社内資料	評価	無
74	4.2.2.6.2	PD-332991-130322	EFFECT OF PF-05089326, A METABOLITE OF PD-332991, ON HUMAN DRUG METABOLIZING ENZYMES IN VITRO	Robert Walsky	20 年 月	Pfizer, 米国	外国	社内資料	評価	無
75	4.2.2.6.3	XT123065-02492	IN VITRO INVESTIGATION OF THE POTENTIAL FOR PF-00080665 TO INDUCE CYTOCHROME P450 (CYP1A2, CYP2B6, CYP2C8 AND CYP3A4) IN CULTURED CRYOPRESERVED HUMAN HEPATOCYTES		20 年 月	米国	外国	社内資料	評価	無
76	4.2.2.6.4	PF-00080665-165849	IN VITRO EVALUATION OF PF-00080665 (PD-0332991) AS AN INHIBITOR OF UDP-GLUCURONOSYLTRANSFERASE (UGT) ENZYME ACTIVITIES IN HUMAN LIVER MICROSOMES	Kimberly Lapham	20 年 月 ~ 20 年 月	Pfizer, 米国	外国	社内資料	評価	無
77	4.2.2.6.5	PF-00080665-163603	The In Vitro Study of MDR1 (ABCB1) Inhibition by PF-00080665 (PD-0332991) in MDCKII-MDR1 Cells	Mark West	20 年 月	Pfizer, 米国	外国	社内資料	評価	無
78	4.2.2.6.6	XT128431-03730	THE IN VITRO STUDY OF BCRP (ABCG2) INHIBITION BY PF-00080665-73-0006 (PD-0332991) IN MDCK II -BCRP CELLS		20 年 月		外国	社内資料	評価	無
79	4.2.2.6.7	XT128428-03731	In vitro Studies of Selected Test Articles with the Human BSEP (ABCB11/sPgp) Transporter in the Vesicular Transport Inhibition Assay		20 年 月 ~ 20 年 月		外国	社内資料	評価	無
80	4.2.2.6.8	XT128430-03729	<i>In vitro</i> Interaction Studies of PF-00080665 (PD-0332991) with the Human OATP1B1 and OATP1B3 Uptake Transporters		20 年 月 ~ 20 年 月		外国	社内資料	評価	無
81	4.2.2.6.9	PD-332991-043304	IN VITRO EVALUATION OF PD-332991 AS AN INHIBITOR OF OCT1 TRANSPORTER	Sumathy Mathialagan	20 年 月 ~ 20 年 月	Pfizer, 米国	外国	社内資料	評価	無
82	4.2.2.6.10	PD-0332991-1616	IN VITRO EVALUATION OF PD-0332991 AS AN INHIBITOR OF OAT1, OAT3 AND OCT2 TRANSPORTERS	Sumathy Mathialagan	20 年 月 ~ 20 年 月	Pfizer, 米国	外国	社内資料	評価	無
83	4.2.2.7 その他の薬物動態試験									
84			該当資料なし							
85	4.2.3 毒性試験									
86	4.2.3.1 単回投与毒性試験									
87	4.2.3.1.1	745-03742	Acute Oral Toxicity Study of PD 332991-54 in Rats	William G.R. Angus	20 年 月 ~ 20 年 月	Pfizer, 米国	外国	社内資料	評価	無

	A	B	C	D	E	F	G	H	I	J
1	添付資料番号	報告書番号	タイトル	著者	試験実施期間	試験実施場所	報告書の種類 (国内/外国)	掲載誌	評価/参考 の別	電子デー タの提出
88	4.2.3.1.2	745-03662	Oral Escalating Dose Toxicity Study of PD 332991-2B in Dogs	William G.R. Angus	20■■年■月～20■■年■月	Pfizer, 米国	外国	社内資料	評価	無
89	4.2.3.2 反復投与毒性試験									
90	4.2.3.2.1	745-03781	2-Week Oral Dose Range-Finding Study of PD 332991-54 in Rats	William G.R. Angus	20■■年■月～20■■年■月	Pfizer, 米国	外国	社内資料	参考	無
91	4.2.3.2.2	745-03765	2-Week Oral Dose Range-Finding Study of PD 332991-54 in Dogs	William G.R. Angus	20■■年■月～20■■年■月, 20■■年■月	Pfizer, 米国	外国	社内資料	参考	無
92	4.2.3.2.3	745-03731	3-Week Oral Toxicity Study of PD 332991-54 in Rats	William G.R. Angus	20■■年■月～20■■年■月, 20■■年■月, 20■■年■月	Pfizer, 米国	外国	社内資料	評価	無
93	4.2.3.2.4	20026125 (■■LJ025)	A 15-Week Toxicity Study of PD-0332991 by Oral Gavage Administration in Rats with a 4-Week Recovery Period	■■■■■■■■■■	20■■年■月～20■■年■月, 20■■年■月, 20■■年■月	■■■■■■■■■■ 米国	外国	社内資料	評価	無
94	4.2.3.2.5	8282224 (■■LJ036)	27-Week Oral Gavage Chronic Toxicity and Toxicokinetic Study with PD-0332991 in Rats with a 12-Week Recovery Phase	■■■■■■■■■■	20■■年■月～20■■年■月	■■■■■■■■■■ 米国	外国	社内資料	評価	無
95	4.2.3.2.6	745-03871	3-Week Oral Toxicity Study of PD 332991-54 in Dogs	Alan P. Brown	20■■年■月～20■■年■月	Pfizer, 米国	外国	社内資料	評価	無
96	4.2.3.2.7	20026126 (■■LJ024)	A 15-Week Toxicity Study of PD-0332991 by Oral Gavage Administration in Dogs with a 4-Week Recovery Period	■■■■■■■■■■	20■■年■月～20■■年■月	■■■■■■■■■■ 米国	外国	社内資料	評価	無
97	4.2.3.2.8	8282225 (■■LJ037)	39-Week Oral Gavage Chronic Toxicity and Toxicokinetic Study with PD-0332991 in Dogs with a 12-Week Recovery Phase	■■■■■■■■■■	20■■年■月～20■■年■月	■■■■■■■■■■ 米国	外国	社内資料	評価	無
98	4.2.3.3 遺伝毒性試験									
99	4.2.3.3.1 In Vitro 試験									
100	4.2.3.3.1.1	745-03858	Bacterial Mutagenicity Assay of PD 332991-54	Robert J. Mauthe	20■■年■月～20■■年■月, 20■■年■月	Pfizer, 米国	外国	社内資料	評価	無
101	4.2.3.3.1.2	PD-0332991-0054	Exploratory Kinetochore In Vitro Micronucleus Analysis in CHO-WBL Cells	Elizabeth Rubitski	20■■年■月, 20■■年■月, 20■■年■月, 20■■年■月	Pfizer, 米国	外国	社内資料	参考	無
102	4.2.3.3.1.3	25093-0-449OECD (745-03873)	Chromosomal Aberrations In Cultured Human Peripheral Blood Lymphocytes With PD 332991-0054	■■■■■■■■■■	20■■年■月～20■■年■月, 20■■年■月	■■■■■■■■■■ 米国	外国	社内資料	評価	無
103	4.2.3.3.2 In Vivo 試験									
104	4.2.3.3.2.1 (4.2.3.2.3と同じ)	745-03731	3-Week Oral Toxicity Study of PD 332991-54 in Rats	William G.R. Angus	20■■年■月～20■■年■月, 20■■年■月, 20■■年■月	Pfizer, 米国	外国	社内資料	評価	無
105	4.2.3.4 がん原性試験									
106	4.2.3.4.1 長期がん原性試験									
107			該当資料なし	—	—	—	—	—	—	—
108	4.2.3.4.2 短期又は中期がん原性試験									
109			該当資料なし	—	—	—	—	—	—	—
110	4.2.3.4.3 その他の試験									
111			該当資料なし	—	—	—	—	—	—	—
112	4.2.3.5 生殖発生毒性試験									
113	4.2.3.5.1 受胎能及び着床までの初期胚発生に関する試験									
114	4.2.3.5.1.1	20037853 (■■GR034)	A Fertility and Early Embryonic Development Study of PD-0332991 by Oral (Gavage) Administration in Female Rats	■■■■■■■■■■	20■■年■月～20■■年■月	■■■■■■■■■■ 米国	外国	社内資料	評価	無
115	4.2.3.5.1.2	20057548 (■■GR327)	A Fertility and Early Embryonic Development Study of PD-0332991 by Oral Gavage in Male Rats	■■■■■■■■■■	20■■年■月～20■■年■月	■■■■■■■■■■ 米国	外国	社内資料	評価	無

	A	B	C	D	E	F	G	H	I	J
1	添付資料番号	報告書番号	タイトル	著者	試験実施期間	試験実施場所	報告書の種類 (国内/外国)	掲載誌	評価/参考 の別	電子デー タの提出
116	4.2.3.5.2	胚・胎児発生に関する試験								
117	4.2.3.5.2.1	20036581 (LJ116)	A Dose Range-Finding Embryo-Fetal Development Study of PD-0332991 by Oral (Gavage) in Rats		20██年██月～20██年██月	米国	外国	社内資料	参考	無
118	4.2.3.5.2.2	20036582 (LJ117)	A Dose Range-finding Embryo-fetal Development Study of PD-0332991 by Oral (Gavage) in Rabbits		20██年██月～20██年██月	米国	外国	社内資料	参考	無
119	4.2.3.5.2.3	20039574 (GR062)	An Embryo-Fetal Development Study of PD-0332991 by Oral (Gavage) in Rats		20██年██月～20██年██月	米国	外国	社内資料	評価	無
120	4.2.3.5.2.4	20039575 (GR063)	An Embryo-Fetal Development Study of PD-0332991 by Oral (Gavage) in Rabbits		20██年██月～20██年██月	米国	外国	社内資料	評価	無
121	4.2.3.5.3	出生前及び出生後の発生並びに母体の機能に関する試験								
122	4.2.3.5.3.1	20084675 (GR387)	A Pre- and Postnatal Developmental Toxicity Study of PD-0332991 by Oral Gavage in Rats		20██年██月～20██年██月	米国	外国	社内資料	評価	無
123	4.2.3.5.4	新生児を用いた試験								
124			該当資料なし							
125	4.2.3.6	局所刺激性試験								
126	4.2.3.6.1	LJ094	LOCAL VASCULAR TISSUE IRRITATION STUDY OF PD-0332991 IN NEW ZEALAND WHITE RABBITS	Vince Torti	20██年██月～20██年██月, 20██年██月	Pfizer, 米国	外国	社内資料	参考	無
127	4.2.3.7	その他の毒性試験								
128	4.2.3.7.1	抗原性試験								
129			該当資料なし							
130	4.2.3.7.2	免疫毒性試験								
131			該当資料なし							
132	4.2.3.7.3	毒性発現の機序に関する試験								
133	4.2.3.7.3.1	LJ125	Mechanistic Investigation of Bone Marrow Suppression Associated with Palbociclib	Wenyue Hu	20██年██月～20██年██月, 20██年██月	Pfizer, 米国	外国	社内資料	参考	無
134	4.2.3.7.3.2	LJ122	15-WEEK ORAL DOSE EXPLORATORY TOXICITY STUDY OF PD-0332991 IN RATS	Kimble Palacio	20██年██月～20██年██月	Pfizer, 米国	外国	社内資料	参考	無
135	4.2.3.7.3.3	8313012 (LJ143)	27-Week Investigational Oral Gavage Toxicity and Toxicokinetic Study with PD-0332991 in Aged Rats		20██年██月～20██年██月	米国	外国	社内資料	評価	無
136	4.2.3.7.4	依存性試験								
137			該当資料なし							
138	4.2.3.7.5	代謝物の毒性試験								
139			該当資料なし							
140	4.2.3.7.6	不純物の毒性試験								
141	4.2.3.7.6.1	eTK62013-5	IN VITRO MICRONUCLEUS ASSAY OF PF-00447880	Michael Homiski	20██年██月～20██年██月	Pfizer, 米国	外国	社内資料	参考	無
142	4.2.3.7.6.2	20██eTK6-5 FISH	EXPLORATORY FISH (FLUORESCENT IN SITU HYBRIDIZATION) ANALYSIS IN TK6 CELLS	Maria Engel	20██年██月～20██年██月	Pfizer, 米国	外国	社内資料	参考	無
143	4.2.3.7.6.3	20██-1QA-GN	GENETIC TOXICOLOGY-BACTERIAL MUTAGENICITY ASSAY OF PF-00447880	Joel I. Ackerman	20██年██月～20██年██月	Pfizer, 米国	外国	社内資料	参考	無
144	4.2.3.7.6.4	eAmes20██-15	GENETIC TOXICOLOGY-BACTERIAL MUTAGENICITY ASSAY OF AN IMPURITY PF-00710042-01 OF PARENT COMPOUND PD-0332991	Joel I. Ackerman	20██年██月～20██年██月	Pfizer, 米国	外国	社内資料	参考	無
145	4.2.3.7.6.5	eAMES20██-8	GENETIC TOXICOLOGY-BACTERIAL MUTAGENICITY ASSAY OF PF-06694807 A DRUG PRODUCT DEGRADANT OF PARENT COMPOUND PD-332991	William C. Gunther	20██年██月～20██年██月	Pfizer, 米国	外国	社内資料	参考	無
146	4.2.3.7.7	その他の試験								

	A	B	C	D	E	F	G	H	I	J
1	添付資料番号	報告書番号	タイトル	著者	試験実施期間	試験実施場所	報告書の種類 (国内/外国)	掲載誌	評価/参考 の別	電子デー タの提出
147	4.2.3.7.7.1	■SAN-07_3	Determination of the phototoxic potential of PD-0332991 in the 3T3 Neutral Red Uptake (NRU) assay	Gareth Phillips	20■■年■月～20■■年■月	Pfizer, 英国	外国	社内資料	参考	無
148	4.2.3.7.7.2	■LJ093	PD-0332991: STUDY REPORT FOR THE IN VITRO COMPATIBILITY WITH RABBIT BLOOD	Rolla Yafawi	20■■年■月, 20■■年■月	Pfizer, 米国	外国	社内資料	参考	無
149	4.2.3.7.7.3	■LJ095	PD-0332991: STUDY REPORT FOR THE IN VITRO COMPATIBILITY WITH HUMAN BLOOD	Rolla Yafawi	20■■年■月, 20■■年■月, 20■■年■月	Pfizer, 米国	外国	社内資料	参考	無
150	4.3 参考文献									
151			該当資料なし	—	—	—	—	—	—	—
152	第5部 臨床試験報告書									
153	5.2 全臨床試験一覧表									
154			全臨床試験一覧	ファイザー社	—	—	—	—	—	—
155	5.3.1 生物薬剤学試験報告書									
156	5.3.1.1 バイオアベイラビリティ (BA) 試験報告書									
157	5.3.1.1.1	A5481015	A Phase 1, Single Dose, Fixed Sequence, 2-Period Cross-Over Absolute Oral Bioavailability Study in Healthy Volunteers Comparing Oral to Intravenous Administration of PD-0332991	ファイザー社	2013年5月～2013年6月	■■■■■■, UK	外国	社内資料	評価	無
158	5.3.1.1.2	A5481021	A Phase 1, Open-Label 4 Sequence 4 Period Cross-Over Study of Palbociclib (PD-0332991) in Healthy Volunteers to Estimate the Effect of Food on the Bioavailability of Palbociclib	ファイザー社	2013年7月～2013年10月	Pfizer, USA	外国	社内資料	評価	無
159	5.3.1.2 比較BA試験及び生物学的同源性 (BE) 試験報告書									
160	5.3.1.2.1	A5481009	A Single-Dose Open-Label Relative Bioavailability Study Comparing Two Capsule and a Solution Formulation of PD-0332991 to the PD-0332991 Isethionate Capsule in Healthy Volunteers	ファイザー社	2012年5月～2012年11月	Pfizer, USA	外国	社内資料	参考	無
161	5.3.1.2.2	A5481020	A Phase 1, Open-Label 6-Sequence 3-Period Crossover Study of Palbociclib (PD-0332991) in Healthy Volunteers to Establish the Bioequivalence of the Phase 1/2 and Phase 3 Formulation to Palbociclib ICH Formulation Under Fasted Conditions	ファイザー社	2013年9月～2014年1月	■■■■■■, USA	外国	社内資料	評価	無
162	5.3.1.2.3	A5481022	A Phase 1, Open-Label 4 Sequence 4 Period Crossover Study in Healthy Volunteers to Estimate the Effect of Active Pharmaceutical Ingredient Particle Size and Lubrication on the Bioavailability of a Single 125 mg Dose of Palbociclib (PD-0332991) Administered Under Fasted Conditions	ファイザー社	2013年6月～2013年8月	Pfizer, USA	外国	社内資料	参考	無
163	5.3.1.2.4	A5481036	A Phase 1, Open-Label 6-Sequence 3-Period Crossover Study of Palbociclib (PD-0332991) in Healthy Volunteers to Estimate the Relative Bioavailability of Palbociclib Formulations	ファイザー社	2014年1月～2014年3月	Pfizer, USA	外国	社内資料	評価	無
164	5.3.1.2.5	A5481040	A Phase 1, Open-Label, 6-Sequence, 3-Period, Crossover Study of Palbociclib (PD-0332991) in Healthy Volunteers to Estimate Relative Bioavailability of 3 Palbociclib Formulations	ファイザー社	2014年3月～2014年5月	Pfizer, USA	外国	社内資料	参考	無
165	5.3.1.3 <i>In Vitro - In Vivo</i> の関連を検討した試験報告書									
166			該当資料なし	—	—	—	—	—	—	—
167	5.3.1.4 生物学的及び理化学的分析法検討報告書									
168	5.3.1.4.1	A5489003	Validation Report LCMS 316 - Quantitation of PD 0332991 in Human Plasma via HPLC with MS/MS Detection	■■■■■■	2004年6月	■■■■■■	外国	社内資料	参考	無

	A	B	C	D	E	F	G	H	I	J
1	添付資料番号	報告書番号	タイトル	著者	試験実施期間	試験実施場所	報告書の種類 (国内/外国)	掲載誌	評価/参考 の別	電子デー タの提出
169		A5489003 Addendum	Validation Report Addendum LCMS 316 - Quantitation of PD 0332991 in Human Plasma via HPLC with MS/MS Detection	■■■■	2005年10月	■■■■	外国	社内資料	参考	無
170		A5489003 Addendum 2	Validation Report Addendum 2 LCMS 316 - Quantitation of PD 0332991 in Human Plasma via HPLC with MS/MS Detection	■■■■	2009年2月	■■■■	外国	社内資料	参考	無
171		A5489003 Addendum 2, Amendment1	Validation Report Addendum 2, Amendment LCMS 316 - Quantitation of PD 0332991 in Human Plasma via HPLC with MS/MS Detection	■■■■	2013年9月	■■■■	外国	社内資料	参考	無
172		A5489003 Addendum 3	BIOANALYTICAL METHOD VALIDATION REPORT ADDENDUM 3: The Partial Validation of an HPLC-MS/MS Assay Method for the Determination of PD 0332991 in Human Dipotassium EDTA Plasma	■■■■	2011年12月21日～2013年9月23日	■■■■	外国	社内資料	参考	無
173		A5489003 Addendum 4	BIOANALYTICAL METHOD VALIDATION REPORT ADDENDUM 4: The Validation of an HPLC-MS/MS Assay Method for the Determination of PD-0332991 in Human Dipotassium EDTA Plasma	■■■■	2010年3月9日～2014年3月26日	■■■■	外国	社内資料	参考	無
174	5.3.1.4.2	A5489006	BIOANALYTICAL METHOD VALIDATION REPORT: The Validation of an HPLC-MS/MS Assay Method for the Determination of PD-0332991 and PF-05089326 in Human Dipotassium EDTA Plasma	■■■■	2012年8月4日～2012年9月24日	■■■■	外国	社内資料	参考	無
175		A5489006 Addendum 1	BIOANALYTICAL METHOD VALIDATION REPORT ADDENDUM 1: The Validation of an HPLC-MS/MS Assay Method for the Determination of PD-0332991 and PF-05089326 in Human Dipotassium EDTA Plasma	■■■■	2013年4月9日～2014年2月28日	■■■■	外国	社内資料	参考	無
176	5.3.1.4.3	A5489004	Validation Report LCMS 316.1 Quantitation of PD 0332991 in Human Urine via HPLC with MS/MS Detection	■■■■■■■■	2004年7月	■■■■■■■■	外国	社内資料	参考	無
177		A5489004 Addendum 1	BIOANALYTICAL METHOD VALIDATION REPORT ADDENDUM 1: The Validation of an HPLC-MS/MS Assay Method for the Determination of PD-0332991 in Human Urine	■■■■	2006年4月13日～2014年3月13日	■■■■	外国	社内資料	参考	無
178	5.3.1.4.4	A5489011	BIOANALYTICAL METHOD VALIDATION REPORT: The Validation of an HPLC-MS/MS Method for the Determination of PD-0332991 in Human Urine : ■■■■(50:50, V:V)	■■■■	2013年8月16日～2013年11月11日	■■■■	外国	社内資料	参考	無
179		A5489011 Amendment 1	BIOANALYTICAL METHOD VALIDATION REPORT, Amendment 1: The Validation of an HPLC-MS/MS Method for the Determination of PD-0332991 in Human Urine : ■■■■(50:50, V:V)	■■■■	2013年8月16日～2014年3月20日	■■■■	外国	社内資料	参考	無
180	5.3.1.4.5	A5489009	The Validation of an LC-MS/MS Assay Method for the Determination of PD-0332991 in 80:20 Human Dialysate / Dipotassium EDTA Human Plasma	■■■■	2014年6月9日～2015年12月21日	■■■■	外国	社内資料	参考	無
181	5.3.1.4.6	A5489010	The Validation of a Rapid Equilibration Dialysis (RED) Device for the Determination of the Extent of the Protein Binding of PD-0332991 in Normal Human K2EDTA Plasma and in Human K2EDTA Plasma from Hepatically and Renally Impaired Subjects	■■■■	2014年6月17日～2015年12月21日	■■■■	外国	社内資料	参考	無
182	5.3.1.4.7	A5489005	The Validation of an HPLC-MS/MS Assay Method for the Determination of Letrozole in Human Plasma	■■■■■■■■	2008年8月8日～2014年3月12日	■■■■■■■■	外国	社内資料	参考	無

	A	B	C	D	E	F	G	H	I	J
1	添付資料番号	報告書番号	タイトル	著者	試験実施期間	試験実施場所	報告書の種類 (国内/外国)	掲載誌	評価/参考 の別	電子デー タの提出
183			Validation of an LC-MS/MS Method for the Determination of Letrozole in Human Plasma, stability evaluations	■■■■■	2014年2月17日～2014年2月26日	■■■■■	外国	社内資料	参考	無
184	5.3.1.4.8	A5489008	LC/MS/MS ANALYSIS OF MIDAZOLAM AND 1'-HYDROXYMIDAZOLAM IN HUMAN PLASMA	■■■■■	2001年5月21日	■■■■■	外国	社内資料	参考	無
185			Validation Report Addendum, LCMS 97 Revision 1 Quantitation of Midazolam and 1'-Hydroxymidazolam in Human Plasma via HPLC with MS/MS Detection	■■■	2004年11月	■■■	外国	社内資料	参考	無
186			Validation Report Addendum, LCMS 97 Version 2 Quantitation of Midazolam and 1'-Hydroxymidazolam in Human Plasma via HPLC with MS/MS Detection	■■■	2004年11月	■■■	外国	社内資料	参考	無
187			Validation Report Addendum 2, LCMS 97 Version 2 Quantitation of Midazolam and 1'-Hydroxymidazolam in Human Plasma via HPLC with MS/MS Detection	■■■	2007年9月	■■■	外国	社内資料	参考	無
188			Validation Report Addendum 3, LCMS 97 Version 2 Quantitation of Midazolam and 1'-Hydroxymidazolam in Human Plasma via HPLC with MS/MS Detection	■■■	2008年1月	■■■	外国	社内資料	参考	無
189			Method Validation Report Addendum 4, LCMS 97 Version 2 Project NEI5 Quantitation of Midazolam and 1'-Hydroxymidazolam in Human Plasma via HPLC with MS/MS Detection	■■■	2011年8月	■■■	外国	社内資料	参考	無
190			Method Validation Report LCMS 97 Project XZX2 Quantitation of Midazolam and 1'-Hydroxymidazolam in Human Plasma via HPLC with MS/MS Detection	■■■	2011年12月	■■■	外国	社内資料	参考	無
191			Method Validation Report Addendum 1, LCMS 97 Project XZX3 Quantitation of Midazolam and 1'-Hydroxymidazolam in Human Plasma via HPLC with MS/MS Detection	■■■	2013年5月	■■■	外国	社内資料	参考	無
192	5.3.1.4.9	A5489012	THE LC/MS/MS QUANTITATION OF TAMOXIFEN AND N-DESMETHYLTAMOXIFEN BETWEEN 0.250 AND 100 ng/mL AND 4-HYDROXYTAMOXIFEN AND N-DESMETHYL-4-HYDROXYTAMOXIFEN BETWEEN 0.100 AND 40.0 NG/ML IN HUMAN PLASMA	■■■■■	2013年3月1日	■■■■■	外国	社内資料	参考	無
193			THE LC/MS/MS QUANTITATION OF TAMOXIFEN AND N-DESMETHYLTAMOXIFEN BETWEEN 0.250 AND 100 ng/mL AND 4-HYDROXYTAMOXIFEN AND N-DESMETHYL-4-HYDROXYTAMOXIFEN BETWEEN 0.100 AND 40.0 ng/mL IN HUMAN PLASMA, Amendment 1	■■■■■	2013年6月3日	■■■■■	外国	社内資料	参考	無
194			PARTIAL VALIDATION REPORT THE LC/MS/MS QUANTITATION OF TAMOXIFEN AND N-DESMETHYLTAMOXIFEN BETWEEN 0.250 AND 100 ng/mL AND 4-HYDROXYTAMOXIFEN AND N-DESMETHYL-4-HYDROXYTAMOXIFEN BETWEEN 0.100 AND 40.0 ng/mL IN HUMAN PLASMA	■■■■■	2013年5月7日	■■■■■	外国	社内資料	参考	無
195	5.3.1.4.10	A5489013	The Validation of an HPLC-MS/MS Assay Method for the Determination of Fulvestrant in Human K2EDTA Plasma	■■■■■	2013年8月27日～2014年3月4日	■■■■■	外国	社内資料	参考	無

	A	B	C	D	E	F	G	H	I	J
1	添付資料番号	報告書番号	タイトル	著者	試験実施期間	試験実施場所	報告書の種類 (国内/外国)	掲載誌	評価/参考 の別	電子デー タの提出
196	5.3.1.4.11	A5489014	The Validation of an LC-MS/MS Method for the Determination of Goserelin in K2EDTA Human Plasma	■■■■■	2013年10月21日～2015年8月12日	■■■■■	外国	社内資料	参考	無
197	5.3.1.4.12	A8248001	Method Validation Report LCMSC 355 Version 2 Project RBFS2 Quantitation of Cortisol and 6β-Hydroxycortisol in Human Urine via HPLC with MS/MS Detection	■■■	2014年1月	■■■	外国	社内資料	参考	無
198	5.3.1.4.13	A7458001	The Validation (Three Batch) of an LC-MS/MS Assay Method for the Determination of Cholesterol in Lithium Heparin Human Plasma	■■■■■	2013年7月24日～2014年1月30日	■■■■■	外国	社内資料	参考	無
199	5.3.1.4.14	A7458003	The Three Batch Validation of an LC-MS/MS Assay for the Determination of Total 4β-Hydroxycholesterol in Lithium Heparin Human Plasma	■■■■■	2013年7月11日～2013年11月26日	■■■■■	外国	社内資料	参考	無
200			Amendment 1, The Three Batch Validation of an LC-MS/MS Assay for the Determination of Total 4β-Hydroxycholesterol in Lithium Heparin Human Plasma	■■■■■	2013年7月11日～2014年1月30日	■■■■■	外国	社内資料	参考	無
201	5.3.1.4.15	35084-005, Rev. C	Estrogen Receptor Validation Summary Immunohistochemistry	■■■■■	2007年8月10日	■■■■■	外国	社内資料	参考	無
202		VERSION: B	Validation Summary H-Scores for ER IHC	■■■■■	2014年2月26日	■■■■■	外国	社内資料	参考	無
203	5.3.1.4.16	35084-045, Rev. B	BCL-1, Validation Summary Immunohistochemistry	■■■■■	2011年8月3日	■■■■■	外国	社内資料	参考	無
204		VERSION: B	Validation Summary BCL-1 IHC Evaluated Using H-Score	■■■■■	2014年2月18日	■■■■■	外国	社内資料	参考	無
205	5.3.1.4.17	35084-240, Rev. B	Ki67 Validation Summary Immunohistochemistry	■■■■■	2012年3月28日	■■■■■	外国	社内資料	参考	無
206		VERSION: B	Validation Summary Ki67 IHC with Additional Scoring Parameters	■■■■■	2014年2月26日	■■■■■	外国	社内資料	参考	無
207	5.3.1.4.18	35084-1320, Rev. A	Retinoblastoma Protein Validation Summary Immunohistochemistry	■■■■■	2010年3月29日	■■■■■	外国	社内資料	参考	無
208	5.3.1.4.19	VERSION: B	p16 IHC - Validation Summary	■■■■■	2014年6月5日	■■■■■	外国	社内資料	参考	無
209	5.3.2 ヒト生体試料を用いた薬物動態関連の試験報告書									
210	5.3.2.1 血漿蛋白結合試験報告書									
211			(4.2.2.3.3と同様)							
212	5.3.2.2 肝代謝及び薬物相互作用試験報告書									
213			(4.2.2.4.2と同様)							
214	5.3.2.3 他のヒト生体試料を用いた試験報告書									
215			(4.2.2.2.1と同様)							
216	5.3.3 臨床薬物動態 (PK) 試験報告書									
217	5.3.3.1 健康被験者におけるPK及び初期忍容性試験報告書									
218	5.3.3.1.1	A5481011	A Phase One Open-Label Single-Radiolabeled Dose Study to Investigate the Absorption, Metabolism, and Excretion of [¹⁴ C]-PD-0332991 in Healthy Male Volunteers	ファイザー社	2013年1月～2013年3月	■■■■■ USA	外国	社内資料	評価	無
219	5.3.3.2 患者におけるPK及び初期忍容性試験報告書									

	A	B	C	D	E	F	G	H	I	J	
1	添付資料番号	報告書番号	タイトル	著者	試験実施期間	試験実施場所	報告書の種類 (国内/外国)	掲載誌	評価/参考 の別	電子デー タの提出	
220	5.3.3.2.1	A5481001	Clinical study report: A Phase 1 Clinical, Pharmacokinetic, and Pharmacodynamic Evaluation of 2 Schedules of Oral PD-0332991, a Cyclin-Dependent Kinase Inhibitor, in Patients with Advanced Cancer Supplemental clinical study report: A Phase 1 Clinical, Pharmacokinetic, and Pharmacodynamic Evaluation of 2 Schedules of Oral PD-0332991, a Cyclin-Dependent Kinase Inhibitor, in Patients with Advanced Cancer	ファイザー社	2004年9月～2008年6月(データカット オフ日) 2004年9月～2014年12月(最終患者の 最終観察日)	USA	外国	社内資料	評価	無	
221	5.3.3.2.2	A5481010 (Phase 1)	A Phase 1/2 Study of the Efficacy, Safety, and Pharmacokinetics of Oral PD-0332991 (Palbociclib), a Cyclin-Dependent Kinase 4 and 6 (CDK4/6) Inhibitor, as Single Agent in Japanese Patients with Advanced Solid Tumors or in Combination with Letrozole for the First-Line Treatment of Postmenopausal Japanese Patients with ER(+) HER2(-) Advanced Breast Cancer	ファイザー社	2012年10月～2015年3月(データカット オフ日)	Japan	国内	社内資料	評価	無	
222	5.3.3.3 内因性要因を検討したPK試験報告書										
223	5.3.3.3.1	A5481032	A Phase 1, Open-Label Study to Investigate the Effect of Dose and Ethnicity on Palbociclib (PD-0332991) Pharmacokinetics in Japanese Healthy Volunteers	ファイザー社	2014年3月～2014年6月	Pfizer, USA	外国	社内資料	評価	無	
224	5.3.3.3.2	A5481013	A Phase 1, Open-Label, Single Dose, Parallel-Cohort Study to Evaluate the Pharmacokinetics of Palbociclib (PD-0332991) in Subjects with Impaired Hepatic Function (帳票, CIOMS等)	ファイザー社	2015年3月～2016年10月	USA	外国	社内資料	評価	無	
225	5.3.3.3.3	A5481014	A Phase 1, Open-Label, Single Dose, Parallel-Group Study to Evaluate the Pharmacokinetics of Palbociclib (PD-0332991) in Subjects With Impaired Renal Function	ファイザー社	2014年5月～2016年5月	USA	外国	社内資料	評価	無	
226	5.3.3.4 外因性要因を検討したPK試験報告書										
227	5.3.3.4.1	A5481012	A Phase 1 Randomized, Open-Label, 2-Sequence, 2-Period Crossover Study of the Effect of Multiple Doses of PD-0332991 on Midazolam Pharmacokinetics in Healthy Women of Non-Childbearing Potential	ファイザー社	2013年5月～2013年7月	██████████, USA	外国	社内資料	評価	無	
228	5.3.3.4.2	A5481016	A Phase 1, Open-Label, Fixed-Sequence 2-Period Study to Investigate the Effect of Multiple Doses of Itraconazole on the Single Dose Pharmacokinetics of Palbociclib (PD-0332991) in Healthy Volunteers	ファイザー社	2014年5月～2014年6月	Pfizer, USA	外国	社内資料	評価	無	
229	5.3.3.4.3	A5481017	A Phase 1, Open-Label Fixed-Sequence 2-Period Study to Investigate the Effect of Multiple Doses of Rifampin on Palbociclib (PD-0332991) Pharmacokinetics in Healthy Volunteers	ファイザー社	2013年10月～2014年1月	Pfizer, USA	外国	社内資料	評価	無	
230	5.3.3.4.4	A5481018	A Phase 1, Open-Label Fixed-Sequence 2-Period Crossover Study of Palbociclib in Healthy Subjects to Investigate the Potential Effect of Antacid Treatment on the Pharmacokinetics of a Single Oral Dose Administered Under Fasted Conditions	ファイザー社	2013年9月～2013年12月	██████████, USA	外国	社内資料	評価	無	
231	5.3.3.4.5	A5481026	A Phase 1 Open-Label Fixed-Sequence Two-Period Crossover Study of the Effect of Multiple Doses of Tamoxifen on PD-0332991 Pharmacokinetics in Healthy Male Volunteers	ファイザー社	2013年6月～2013年8月	Pfizer, USA/Belgium	外国	社内資料	評価	無	
232	5.3.3.4.6	A5481038	A Phase 1, Open-Label, 3-Period Study of the Effect of an Antacid, a Proton Pump Inhibitor and an H2-Receptor Antagonist on Palbociclib (PD-332,991) Bioavailability Under Fed Conditions in Healthy Volunteers	ファイザー社	2014年4月～2014年6月	Pfizer, USA	外国	社内資料	評価	無	

	A	B	C	D	E	F	G	H	I	J	
1	添付資料番号	報告書番号	タイトル	著者	試験実施期間	試験実施場所	報告書の種類 (国内/外国)	掲載誌	評価/参考 の別	電子デー タの提出	
233	5.3.3.4.7	A5481039	A Phase 1, Open-Label, Fixed-Sequence, 2-Cohort, 2-Period Study to Investigate the Effect of Modafinil and Pioglitazone Given as Multiple Doses on Single Dose Pharmacokinetics of Palbociclib (PD-0332991) in Healthy Volunteers	ファイザー社	2014年10月～2014年12月	Pfizer, USA	外国	社内資料	評価	無	
234	5.3.3.5 ポピュレーションPK試験報告書										
235	5.3.3.5.1	PMAR-EQDD-A548b-DP4-269	A Population Pharmacokinetic Analysis of Palbociclib (PD-0332991) in Patients with Advanced Solid Tumors	ファイザー社	NA	NA	外国	社内資料	参考	無	
236	5.3.4 臨床薬力学 (PD) 試験報告書										
237	5.3.4.1 健康被験者におけるPD試験及びPK/PD試験報告書										
238	該当なし										
239	5.3.4.2 患者におけるPD試験及びPK/PD試験報告書										
240	5.3.4.2.1	A5481002	Clinical study report: A Pilot Study of PD-0332991 in Patients with Previously Treated Mantle Cell Lymphoma Supplemental clinical study report: A Pilot Study of PD-0332991 in Patients with Previously Treated Mantle Cell Lymphoma	ファイザー社	2007年5月～2010年6月(データカットオフ日) 2007年5月～2012年4月(最終患者の最終観察日)	USA	外国	社内資料	参考	無	
241	5.3.4.2.2	PMAR-EQDD-A548b-DP4-287	Palbociclib QTc-Concentration Analysis in Cancer Patients	ファイザー社	NA	NA	外国	社内資料	参考	無	
242	5.3.4.2.3	PMAR-EQDD-A548b-DP4-271	Population Pharmacokinetic and Semi-mechanistic Pharmacodynamic Modeling and Analysis to Evaluate Palbociclib Exposure-Response Relationship for Neutropenia in Patients With Advanced Cancer	ファイザー社	NA	NA	外国	社内資料	参考	無	
243	5.3.4.2.4	PMAR-EQDD-A548b-DP4-286	Population Pharmacokinetic and Semi-mechanistic Pharmacodynamic Modeling of the Effect of Palbociclib on Thrombocytes in Patients with Advanced Cancer	ファイザー社	NA	NA	外国	社内資料	参考	無	
244	5.3.4.2.5	PMAR-EQDD-A548b-DP4-387	Exposure Response Analysis of Palbociclib Exposure and the Progression-Free Survival (PFS) in Patients with Advanced Breast Cancer	ファイザー社	NA	NA	外国	社内資料	参考	無	
245	5.3.4.2.6	PMAR-EQDD-A548b-DP4-508	Population Pharmacokinetic and Exposure-Response Analyses to Evaluate the Relationship Between Palbociclib Exposure and Progression-Free Survival (PFS) in Women With Metastatic Breast Cancer That Has Progressed After Prior Endocrine Therapy	ファイザー社	NA	NA	外国	社内資料	参考	無	
246	5.3.5 有効性及び安全性試験報告書										
247	5.3.5.1 申請する適応症に関する比較対照試験報告書										
248	5.3.5.1.1	A5481003	Phase 1/2, Open-Label, Randomized Study of the Safety, Efficacy, and Pharmacokinetics of Letrozole Plus PD-0332991 (Oral CDK 4/6 Inhibitor) and Letrozole Single Agent for the First-Line Treatment of ER-Positive, HER2-Negative Advanced Breast Cancer in Postmenopausal Women	ファイザー社	2008年9月～2013年11月(データカットオフ日)	Phase 1: USA Phase 2: Canada, France, Germany, Hungary, Ireland, Italy, Russia, South Africa, Korea, Spain, Ukraine, USA	外国	社内資料	評価	無	
249	5.3.5.1.2	A5481008	A Randomized, Multicenter, Double-Blind Phase 3 Study of PD-0332991 (Oral CDK 4/6 Inhibitor) Plus Letrozole Versus Placebo Plus Letrozole for the Treatment of Postmenopausal Women with ER (+), HER2 (-) Breast Cancer who have not Received any Prior Systemic Anti-Cancer Treatment for Advanced Disease	ファイザー社	2013年2月～2016年2月(データカットオフ日)	Australia, Belgium, Canada, France, Germany, Hungary, Ireland, Italy, Japan, Korea, Poland, Russian, Spain, Taiwan, Ukraine, UK, USA	外国	社内資料	評価	無	

	A	B	C	D	E	F	G	H	I	J	
1	添付資料番号	報告書番号	タイトル	著者	試験実施期間	試験実施場所	報告書の種類 (国内/外国)	掲載誌	評価/参考 の別	電子デー タの提出	
250	5.3.5.1.3	A5481023	Multicenter, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled, Phase 3 trial of Fulvestrant (Faslodex) with or without PD-0332991 (Palbociclib) +/- Goserelin in Women with Hormone Receptor-Positive, HER2-Negative Metastatic Breast Cancer whose Disease Progressed After Prior Endocrine Therapy Progression Free Survival (PFS) Update report (16 March 2015) Progression Free Survival (PFS) Update report (23 October 2015)	ファイザー社	2013年9月～2014年12月(データカットオフ日) 2013年9月～2015年3月(データカットオフ日) 2013年9月～2015年10月(データカットオフ日)	Australia, Belgium, Canada, Germany, Ireland, Italy, Japan, Netherlands, Portugal, Romania, Russian, Korea, Taiwan, Turkey, Ukraine, UK, USA	外国	社内資料	評価	無	
251	5.3.5.2 非対照試験報告書										
252	5.3.5.2.1	A5481010 (Phase 2)	A Phase 1/2 Study of the Efficacy, Safety and Pharmacokinetics of Oral PD-0332991 (Palbociclib), a Cyclin-Dependent Kinase 4 and 6 (CDK 4/6) Inhibitor, as Single Agent in Japanese Patients with Advanced Solid Tumors or in Combination with Letrozole for the First-Line Treatment of Postmenopausal Japanese Patients with ER (+) HER2 (-) Advanced Breast Cancer	ファイザー社	2014年6月～2016年3月(データカットオフ日)	Japan	国内	社内資料	評価	無	
253	5.3.5.3 複数の試験成績を併せて解析した報告書										
254	5.3.5.3.1		臨床的有効性解析図表	ファイザー社	—	—	外国/国内	社内資料	—	無	
255	5.3.5.3.2		臨床的安全性解析図表	ファイザー社	—	—	外国/国内	社内資料	—	無	
256	5.3.5.4 その他の臨床試験報告書										
257	5.3.5.4.1	A5481004	Clinical study report: Phase 1/2 Open-Label Study of the Safety and Efficacy of PD-0332991 in Combination with Bortezomib and Dexamethasone in Patients with Refractory Multiple Myeloma Supplemental clinical study report: Phase 1/2 Open-Label Study of the Safety and Efficacy of PD-0332991 in Combination with Bortezomib and Dexamethasone in Patients with Refractory Multiple Myeloma	ファイザー社	2008年2月～2012年8月(データカットオフ日) 2008年2月～2013年3月(最終患者の最終観察日)	USA, Germany, Czech Republic	外国	社内資料	参考	無	
258	5.3.5.4.2	A5481034	An Expanded Access Study of Palbociclib in Combination with Letrozole as Treatment of Post-menopausal Women with Hormone Receptor Positive, HER2 Negative Advanced Breast Cancer for whom Letrozole Therapy is Deemed Appropriate (帳票, CIOMS等)	ファイザー社	進行中	Canada, USA	外国	社内資料	—	無	
259	5.3.5.4.3	A5481027	A Multicenter, Randomized, Double-blind Phase 3 Study of Palbociclib (Oral CDK 4/6 Inhibitor) plus Letrozole versus Placebo plus Letrozole for the Treatment of Previously Untreated Asian Postmenopausal Women with ER (+), HER2 (-) Advanced Breast Cancer (帳票, CIOMS等)	ファイザー社	進行中	China, Hong Kong, Singapore, Taiwan, Thailand	外国	社内資料	—	無	
260	5.3.5.4.4	A5481019	A Phase 1 Open-Label Pharmacokinetics Study of Palbociclib, a Cyclin-Dependent Kinase 4 and 6 (CDK4/6) Inhibitor, in Postmenopausal Chinese Women with ER (+), HER2 (-) Advanced Breast Cancer	ファイザー社	2015年9月～2016年11月(データカットオフ日)	China	外国	社内資料	—	無	
261	5.3.6 市販後の使用経験に関する報告書										
262	5.3.6.1		Postmarketing Medically-Confirmed Safety Data of Palbociclib	ファイザー社	2015年2月3日～2016年2月26日	米国など	外国	社内資料	参考	無	
263	5.3.7 患者データ一覧表及び症例記録										
264	5.3.7.1		症例一覧表	ファイザー社	—	—	国内及び外国	社内資料	—	無	
265	5.3.7.2		有害事象一覧表	ファイザー社	—	—	国内及び外国	社内資料	—	無	
266	5.3.7.3		重篤な有害事象一覧表	ファイザー社	—	—	国内及び外国	社内資料	—	無	
267	5.3.7.4		臨床検査値異常変動症例一覧表	ファイザー社	—	—	国内及び外国	社内資料	—	無	
268	5.3.7.5		臨床検査値推移表	ファイザー社	—	—	国内及び外国	社内資料	—	無	
269	5.4 参考文献										

	A	B	C	D	E	F	G	H	I	J
1	添付資料番号	報告書番号	タイトル	著者	試験実施期間	試験実施場所	報告書の種類 (国内/外国)	掲載誌	評価/参考 の別	電子デー タの提出
270	5.4.1	—	Cancer cell cycles.	Sherr CJ.	—	—	外国	Science 1996; 274: 1672-7	参考	無
271	5.4.2	—	CDK inhibitors: positive and negative regulators of G1-phase progression.	Sherr CJ, Roberts JM.	—	—	外国	Genes Dev 1999; 13: 1501-12	参考	無
272	5.4.3	—	Distinct roles for cyclin-dependent kinases in cell cycle control.	van den Heuvel S, Harlow E.	—	—	外国	Science 1993; 262: 2050-4	参考	無
273	5.4.4	—	The retinoblastoma protein and cell cycle control.	Weinberg RA.	—	—	外国	Cell 1995; 81: 323-30	参考	無
274	5.4.5	—	Selective CDK4/6 inhibition with tumor responses by PD0332991 in patients with mantle cell lymphoma.	Leonard JP, LaCasce AS, Smith MR, et al.	—	—	外国	Blood 2012; 119: 4597-607	参考	無
275	5.4.6	—	Cyclin D1 and estrogen receptor messenger RNA levels are positively correlated in primary breast cancer.	Hui R, Cornish AL, McClelland RA, et al.	—	—	外国	Clin Cancer Res 1996; 2: 923-8	参考	無
276	5.4.7	—	A clinicopathological study on overexpression of cyclin D1 and of p53 in a series of 248 patients with operable breast cancer.	Michalides R, Hageman P, van Tinteren H, et al.	—	—	外国	Br J Cancer 1996; 73: 728-34	参考	無
277	5.4.8	—	Deregulation of cyclin E and D1 in breast cancer is associated with inactivation of the retinoblastoma protein.	Nielsen NH, Emdin SO, Cajander J, et al.	—	—	外国	Oncogene 1997; 14: 295-304	参考	無
278	5.4.9	—	PD 0332991, a selective cyclin D kinase 4/6 inhibitor, preferentially inhibits proliferation of luminal estrogen receptor-positive human breast cancer cell lines in vitro.	Finn RS, Dering J, Conklin D, et al.	—	—	外国	Breast Cancer Res 2009; 11: R77	参考	無
279	5.4.10	—	Cancer facts and figures; Data on specific cancers; Breast cancer statistics. http://www.wcrf.org/int/cancer-facts-figures/data-specific-cancers/breast-cancer-statistics .	World Cancer Research Fund International.	—	—	外国	—	参考	無
280	5.4.11	—	GLOBOCAN 2012: Estimated Cancer Incidence, Mortality and Prevalence Worldwide in 2012. http://globocan.iarc.fr/Pages/fact_sheets_cancer.aspx .	International Agency for Research on Cancer.	—	—	外国	—	参考	無
281	5.4.12	—	がん情報サービス 最新がん統計; http://ganjoho.jp/reg_stat/statistics/stat/summary.html .	国立研究開発法人国立がん研究センターがん対策情報センター.	—	—	国内	—	参考	無
282	5.4.13	—	乳癌診療ガイドライン 2015年版.	日本乳癌学会.	—	—	国内	—	参考	無
283	5.4.14	—	Surveillance, Epidemiology, and End Results Program. SEER Stat Fact Sheets: Female Breast Cancer. http://seer.cancer.gov/statfacts/html/breast.html .	National cancer institute.	—	—	外国	—	参考	無
284	5.4.15	—	Educating Empowering Advocating, Education, Incidence and Incidence Rates; http://mbcn.org/education/category/incidence-and-incidence-rates .	Metastatic Breast Cancer Network.	—	—	外国	—	参考	無
285	5.4.16	—	Estrogen receptor status by immunohistochemistry is superior to the ligand-binding assay for predicting response to adjuvant endocrine therapy in breast cancer.	Harvey JM, Clark GM, Osborne CK, et al.	—	—	外国	J Clin Oncol 1999; 17: 1474-81	参考	無
286	5.4.17	—	Malignant tumors of the breast. In: De Vita VT Jr, Lawrence TS, Rosenberg SA, editors. Cancer, Principles and Practice of Oncology, 9th Edition, Lippincott Williams and Wilkins; 2011; 1401-46.	Burstein HJ, Harris JR, Morrow M.	—	—	外国	—	参考	無
287	5.4.18	—	Chemotherapy and targeted therapy for women with human epidermal growth factor receptor 2-negative (or unknown) advanced breast cancer: American Society of Clinical Practice Guideline.	Partridge AH, Rumble RB, Carey LA, et al.	—	—	外国	J Clin Oncol 2014; 32: 3307-29	参考	無
288	5.4.19	—	ESO-ESMO 2 nd international consensus guidelines for advanced breast cancer (ABC2).	Cardoso F, Costa A, Norton L, et al.	—	—	外国	Ann Oncol 2014; 25: 1871-88	参考	無
289	5.4.20	—	Breast Cancer. In: NCCN clinical practice guidelines in oncology (NCCN guidelines). Version 3.2015. Fort Washington, PA: National Comprehensive Cancer Network; 2015: 187 pages.	National Comprehensive Cancer Network.	—	—	外国	—	参考	無
290	5.4.21	—	Locally recurrent or metastatic breast cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up.	Cardoso F, Harbeck N, Fallowfield L, et al.	—	—	外国	Ann Oncol 2012; 23: viii11-9	参考	無

	A	B	C	D	E	F	G	H	I	J
1	添付資料番号	報告書番号	タイトル	著者	試験実施期間	試験実施場所	報告書の種類 (国内/外国)	掲載誌	評価/参考 の別	電子デー タの提出
291	5.4.22	—	A review of the treatment of endocrine responsive metastatic breast cancer in postmenopausal women.	Cardoso F, Bischoff J, Brain E, et al.	—	—	外国	Cancer Treatment Reviews 2013; 39: 457-65	参考	無
292	5.4.23	—	Superior efficacy of letrozole versus tamoxifen as first-line therapy for postmenopausal women with advanced breast cancer: results of a phase III study of the International Letrozole Breast Cancer Group.	Mouridsen H, Gershanovich M, Sun Y, et al.	—	—	外国	J Clin Oncol 2001; 19: 2596-606	参考	無
293	5.4.24	—	Phase III study of letrozole versus tamoxifen as first-line therapy of advanced breast cancer in postmenopausal women: analysis of survival and update of efficacy from the International Letrozole Breast Cancer Group.	Mouridsen H, Gershanovich M, Sun Y, et al.	—	—	外国	J Clin Oncol 2003; 21: 2101-9	参考	無
294	5.4.25	—	Letrozole: A review of its use in postmenopausal women with breast cancer.	Simpson D, Curran MP, Perry CM.	—	—	外国	Drugs 2004; 64: 1213-30	参考	無
295	5.4.26	—	FACT: an open-label randomized phase III study of fulvestrant and anastrozole in combination compared with anastrozole alone as first-line therapy for patients with receptor-positive postmenopausal breast cancer.	Bergh J, Jonsson PE, Lidbrink EK, et al.	—	—	外国	J Clin Oncol 2012; 30: 1919-25	参考	無
296	5.4.27	—	Combination anastrozole and fulvestrant in metastatic breast cancer.	Mehta RS, Barlow WE, Albain KS, et al.	—	—	外国	N Engl J Med 2012; 367: 435-44	参考	無
297	5.4.28	—	Anastrozole versus tamoxifen as first-line therapy for advanced breast cancer in 668 postmenopausal women: results of the Tamoxifen or Arimidex Randomized Group Efficacy and Tolerability Study.	Bonnerterre J, Thurlimann B, Robertson JFR, et al.	—	—	外国	J Clin Oncol 2000; 18: 3748-57	参考	無
298	5.4.29	—	Anastrozole is superior to tamoxifen as first-line therapy for advanced breast cancer in postmenopausal women: Results of a North American multicenter randomized trial.	Nabholtz JM, Buzdar A, Pollak M, et al.	—	—	外国	J Clin Oncol 2000; 18: 3758-67	参考	無
299	5.4.30	—	Phase III study comparing exemestane with tamoxifen as first-line hormonal treatment of metastatic breast cancer in postmenopausal women: the European Organisation for Research and Treatment of Cancer Breast Cancer Cooperative Group.	Paridaens RJ, Dirix LY, Beex LV, et al.	—	—	外国	J Clin Oncol 2008; 26: 4883-90	参考	無
300	5.4.31	—	Randomised study of anastrozole versus tamoxifen as first-line therapy for advanced breast cancer in postmenopausal women.	Vergote I, Bonnerterre J, Thurlimann B, et al.	—	—	外国	Eur J Cancer 2000; 36: S84-5	参考	無
301	5.4.32	—	Fulvestrant plus anastrozole or placebo versus exemestane alone after progression on non-steroidal aromatase inhibitors in postmenopausal patients with hormone-receptor-positive locally advanced or metastatic breast cancer (SoFEA): a composite, multicentre, phase 3 randomised trial.	Johnston SRD, Kilburn LS, Ellis P, et al.	—	—	外国	Lancet Oncol 2013; 14: 989-98	参考	無
302	5.4.33	—	Faslodex®. United States Product Insert (USPI), Revised July 2016.	—	—	—	外国	—	参考	無
303	5.4.34	—	What is the role of ovarian ablation in the management of primary and metastatic breast cancer today?	Prowell TM, Davidson NE.	—	—	外国	Oncologist 2004; 9: 507-17	参考	無
304	5.4.35	—	Multicenter randomized clinical trial of goserelin versus surgical ovariectomy in premenopausal patients with receptor-positive metastatic breast cancer: an intergroup study.	Taylor CW, Green S, Dalton WS, et al.	—	—	外国	J Clin Oncol 1998; 16: 994-9	参考	無
305	5.4.36	—	Cancer statistics, 2015.	Siegel RL, Miller KD, Jemal A.	—	—	外国	CA Cancer J Clin 2015; 65: 5-29	参考	無
306	5.4.37	—	Endocrine therapy for hormone receptor-positive metastatic breast cancer: American Society of Clinical Oncology Guideline.	Rugo HS, Rumble RB, Macrae E, et al.	—	—	外国	J Clin Oncol 2016; 34: 3069-103	参考	無
307	5.4.38	—	Lapatinib combined with letrozole versus letrozole and placebo as first-line therapy for postmenopausal hormone receptor-positive metastatic breast cancer.	Johnston S, Pippen J Jr, Pivot X, et al.	—	—	外国	J Clin Oncol 2009; 27: 5538-46	参考	無
308	5.4.39	—	Fulvestrant 500 mg versus anastrozole 1 mg for the first-line treatment of advanced breast cancer: follow-up analysis from the randomized 'FIRST' study.	Robertson JF, Lindemann JP, Lombart-Cussac A, et al.	—	—	外国	Breast Cancer Res Treat 2012; 136: 503-11	参考	無
309	5.4.40	—	Phase III Trial Evaluating Letrozole As First-Line Endocrine Therapy With or Without Bevacizumab for the Treatment of Postmenopausal Women With Hormone Receptor-Positive Advanced-Stage Breast Cancer: CALGB 40503(Alliance).	Dieckler MN, Barry WT, Cirincione CT et al.	—	—	外国	J Clin Oncol 2016; 34: 2602-9	参考	無

	A	B	C	D	E	F	G	H	I	J
1	添付資料番号	報告書番号	タイトル	著者	試験実施期間	試験実施場所	報告書の種類 (国内/外国)	掲載誌	評価/参考 の別	電子デー タの提出
310	5.4.41	—	Phase III trial evaluating the addition of bevacizumab to endocrine therapy as first-line treatment for advanced breast cancer: the letrozole/fulvestrant and avastin (LEA) study.	Martin M, Loibl S, von Minckwitz G, et al.	—	—	外国	J Clin Oncol 2015; 33: 1045-52	参考	無
311	5.4.42	—	Faslodex®, Summary of Product Characteristics, Revised August 2016.	—	—	—	外国	—	参考	無
312	5.4.43	—	Afinitor®, Prescribing Information, Revised June 2016.	—	—	—	外国	—	参考	無
313	5.4.44	—	Arimidex®, Prescribing Information, Revised May 2014.	—	—	—	外国	—	参考	無
314	5.4.45	—	Everolimus in postmenopausal hormone-receptor-positive advanced breast cancer.	Baselga J, Campone M, Piccart M, et al.	—	—	外国	N Engl J Med 2012; 366: 520-9	参考	無
315	5.4.46	—	FDA Homepage; Ibrance; http://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/nda/2015/207103Orig1s000TOC.cfm .	—	—	—	外国	—	参考	無
316	5.4.47	—	Breast Cancer. In: NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines®). Version 2.2016. https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/breast.pdf .	National Comprehensive Cancer Network.	—	—	外国	—	参考	無
317	5.4.48	—	Guidance for industry: Clinical Trial Endpoints for the Approval of Cancer Drugs and Biologics. May 2007. http://www.fda.gov/downloads/Drugs/GuidanceComplianceRegulatoryInformation/Guidances/ucm071590.pdf .	Food and Drug Administration.	—	—	外国	—	参考	無
318	5.4.49	—	Guidance for industry: Cancer Drug and Biological Products – Clinical Data in Marketing Applications. October 2001. http://www.fda.gov/downloads/Drugs/GuidanceComplianceRegulatoryInformation/Guidances/ucm071323.pdf .	Food and Drug Administration.	—	—	外国	—	参考	無
319	5.4.50	—	Guideline on Evaluation of Anticancer Medicinal Products in Man. EMA/CHMP/205/95/Rev.4. http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2013/01/WC500137128.pdf .	European Medicines Agency.	—	—	外国	—	参考	無
320	5.4.51	—	Appendix 1 to the Guideline on the Evaluation of Anticancer Medicinal Products in Man. EMA/CHMP/27994/2008/Rev.1 (13 December 2012). http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2013/01/WC500137126.pdf .	European Medicines Agency.	—	—	外国	—	参考	無
321	5.4.52	—	Guidelines for the Clinical Evaluation of Anticancer Drugs. Evaluation and Licensing Division, Pharmaceutical and Food Safety Bureau, Ministry of Health, Labour and Welfare Notification No. 1101001, dated November 2005.	Japan Ministry of Health, Labor and Welfare.	—	—	国内	—	参考	無
322	5.4.53	—	Basic principles on Global Clinical Trials. Evaluation and Licensing Division, Pharmaceutical and Food Safety Bureau, Ministry of Health, Labour and Welfare Notification No. 0928010. 28 Sep 2007: 11 pages.	Japan Ministry of Health, Labor and Welfare.	—	—	国内	—	参考	無
323	5.4.54	—	PD01-01:Randomized Phase II Trial of Fulvestrant with or without Dasatinib in Postmenopausal Patients with Hormone Receptor-Positive Metastatic	Wright GL, Blum J, Krekow LK, et al.	—	—	外国	Cancer Res 2011; 71	参考	無
324	5.4.55	—	Current issues in ER and HER2 testing by IHC in breast cancer.	Gown AM.	—	—	外国	Mod Pathol 2008; 21 Suppl 2: S8-15	参考	無
325	5.4.56	—	Commentary: hormone receptor testing in breast cancer: a distress signal from Canada.	Allred DC.	—	—	外国	Oncologist 2008; 13: 1134-6	参考	無
326	5.4.57	—	Estrogen receptor expression in breast cancer: we cannot ignore the shades of gray.	Allison KH.	—	—	外国	Am J Clin Pathol 2008; 130: 853-4	参考	無
327	5.4.58	—	American Society of Clinical Oncology/College Of American Pathologists guideline recommendations for immunohistochemical testing of estrogen and progesterone receptors in breast cancer.	Hammond ME, Hayes DF, Dowsett M, et al.	—	—	外国	J Clin Oncol 2010; 28: 2784-95	参考	無

	A	B	C	D	E	F	G	H	I	J
1	添付資料番号	報告書番号	タイトル	著者	試験実施期間	試験実施場所	報告書の種類 (国内/外国)	掲載誌	評価/参考 の別	電子デー タの提出
328	5.4.59	—	Guidance for industry: Clinical Trial Endpoints for the Approval of Non-Small Cell Lung Cancer Drugs and Biologics. April 2015.	Food and Drug Administration, Center for Drug Evaluation and Research (CDER) Center for Biologics Evaluation and Research (CBER).	—	—	外国	—	参考	無
329	5.4.60	—	フェンロデックス®筋注250mg添付文書2015.	—	—	—	国内	—	参考	無
330	5.4.61	—	Results of the CONFIRM phase III trial comparing fulvestrant 250 mg with fulvestrant 500 mg in postmenopausal women with estrogen receptor-positive advanced breast cancer.	Di Leo A, Jerusalem G, Petruzelka L, et al.	—	—	外国	J Clin Oncol 2010; 28: 4594-600	参考	無
331	5.4.62	—	Final overall survival:fulvestrant 500 mg vs 250 mg in the randomized CONFIRM trial.	Di Leo A, Jerusalem G, Petruzelka L, et al.	—	—	外国	J Natl Cancer Inst 2014; 106: djt337	参考	無
332	5.4.63	—	Three dose regimens of fulvestrant in postmenopausal Japanese women with advanced breast cancer: results from a double-blind, phase II comparative study (FINDER1).	Ohno S, Rai Y, Iwata H, et al.	—	—	外国	Ann Oncol 2010; 21: 2342-7	参考	無