TABLE OF CONTENTS

1. 薬理学的分類 2
2. 作用機序および科学的根拠 2
3. 本邦にて承認申請する効能・効果（案）および用法・用量（案） 2
4. 参考文献 2

1. 薬理学的分類

パルボシクリブ（開発番号：PD-0332991）は，サイクリン依存性キナーゼ（CDK）4 および 6 に高い選択性を有する可逆的阻害薬である。パルボシクリブ（遊離塩基）は，分子式 $C_{24}H_{29}N_7O_2$，分子量 447.53，化学名 6-acetyl-8-cyclopentyl-5-methyl-2-{[5-(piperazin-1-yl)pyridin-2-yl]amino} pyrido[2,3-*d*]pyrimidin-7(8*H*)-one である。

2. 作用機序および科学的根拠

CDK4/6 はサイクリン D1（CCND1）に結合することによって活性化され，G1 期から S 期への細胞周期の移行を調節する（Sherr 1999, van den Heuvel 1993, Weinberg 1995）。CDK4/6-CCND1 複合体が形成され，網膜芽細胞腫蛋白（Rb）がリン酸化されると転写因子である E2F および DP が遊離し，S 期への移行に必要な遺伝子の転写が促進される（Weinberg 1995）。

パルボシクリブは，CDK 4/6 に対して高い選択性を有する阻害薬であり，G1 期から S 期への細胞周期の移行を阻害することにより細胞の DNA 合成を抑制する。分子的特徴が明らかなヒト乳癌細胞株を用いたパルボシクリブの in vitro 試験の結果から，CCND1 の発現量が高く，CDK 阻害 2A［CDKN2A（$p16^{INK4A}$ として知られる）］の発現量が低く，Rb が発現している細胞株でパルボシクリブの感受性がより高いことが示された。このパネルの感受性細胞株のほとんどがエストロゲン受容体（ER）陽性のルミナルサブタイプであった（Finn 2009）。CDK4/6-CCND1 の過剰な活性化を引き起こす遺伝子異常は特に ER 陽性乳癌によく認められ，ER 陽性乳癌においては CDK4/6-CCND1 が重要な役割を担う（Finn 2009）。これらのことから，ホルモン受容体（HR）陽性乳癌の治療において CDK4/6 阻害薬は有望な薬剤と考えられる。

3. 本邦にて承認申請する効能・効果（案）および用法・用量（案）

本剤の投与対象は，HR 陽性ヒト上皮増殖因子受容体 2（HER2）陰性進行乳癌に対する初回内分泌療法との併用および既治療の HR 陽性 HER2 陰性進行乳癌患者に対する内分泌療法との併用であり，本邦においては，以下の効能・効果（案）および用法・用量（案）にて，25 mg および 125 mg カプセル剤について承認申請を行う。

【効能・効果（案）】手術不能又は再発乳癌

【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 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。

4. 参考文献

Finn RS, Dering J, Conklin D, et al. 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. Breast Cancer Res 2009;11(5):R77.

Sherr CJ, Roberts JM. CDK inhibitors: positive and negative regulators of G1-phase progression. Genes Dev 1999;13:1501-12.

Van den Heuvel S, Harlow E. Distinct roles for cyclin-dependent kinases in cell cycle control. Science 1993;262:2050-4.

Weinberg RA. The retinoblastoma protein and cell cycle control. Cell 1995;81:323-30.