TABLE OF CONTENTS

LIST OF TABLES 5
LIST OF FIGURES 5
略号および用語の定義一覧 7
1. 製品開発の根拠 10
1.1. 作用機序および科学的根拠 10
1.2. 乳癌 11
1.2.1. 乳癌に対する治療 11
1.2.1.1. 進行乳癌に対する一次治療 11
1.2.1.2. 進行乳癌に対する二次治療以降の治療 12
1.2.1.3. 閉経前進行乳癌患者に対する治療 12
1.2.2. 乳癌患者に対する治療の課題 13
1.3. 臨床開発 13
1.3.1. 外国における開発状況 14
1.3.2. 国内における開発状況 16
1.3.2.1. 本邦での承認申請における効能・効果（案）および用法・用量（案） 17
1.3.3. 臨床データパッケージ 17
1.3.4. 医師主導試験 22
1.4. 科学的ガイドラインおよび規制当局の助言 23
1.4.1. 外国でのガイダンスと助言 23
1.4.2. 日本でのガイダンスと助言 25
1.4.3. 外国での承認・審査状況 26
2. 生物薬剤学に関する概括評価 27
2.1. 製剤開発 27
2.2. 製剤間の生物学的同等性 28
2.3. 生物薬剤学に関する概括 29
3. 臨床薬理に関する概括評価 31
3.1. 臨床薬物動態試験 31
3.1.1. 単回投与の薬物動態試験 31
3.1.2. 反復投与の薬物動態試験 32
3.1.3. 吸収，分布，代謝および排泄 33

3.1.4. 臨床薬理データに基づいた推奨用法・用量 33
3.1.4.1. 投与量の選択 33
3.1.4.2. 推奨用法・用量における食後投与の設定根拠 34
3.1.4.3. 内因性要因を考慮した用法・用量の変更 34
3.1.4.4. 外因性要因を考慮した用法・用量の変更 37
3.1.5. 薬物動態/薬力学の関係 38
4. 有効性の概括評価 40
4.1. 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 40
4.1.1. 試験デザインおよび患者集団 40
4.1.2. 統計学的手法 43
4.1.3. 人口統計学的特性およびベースライン特性 44
4.1.4. 有効性の結果 45
4.1.4.1. 主要評価項目　無増悪生存期間 48
4.1.4.2. 副次評価項目 53
4.1.4.3. 有効性（まとめ） 54
4.1.4.4. その他の有効性評価項目 55
4.2. 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 57
4.2.1. 試験デザインおよび患者集団 57
4.2.2. 統計学的手法 58
4.2.3. 人口統計学的特性およびベースライン特性 59
4.2.4. 有効性の結果 60
4.2.4.1. 主要評価項目　無増悪生存期間 62
4.2.4.2. 副次評価項目 66
4.2.4.3. 有効性（まとめ） 66
4.2.4.4. その他の有効性評価項目 69
4.3. 考察およびまとめ 70
4.3.1. パルボシクリブとレトロゾールの併用 70
4.3.2. パルボシクリブとフルベストラントの併用 71
4.3.3. 日本人における有効性の考察（初回内分泌療法および既治療） 73
5. 安全性の概括評価 75
5.1. 医薬品への曝露 76

5.1.1. パルボシクリブとレトロゾールの併用 76
5.1.1.1. A5481008 試験 76
5.1.1.2. A5481010 試験（第 2 相） 76
5.1.2. パルボシクリブとフルベストラントの併用 77
5.1.2.1. A5481023 試験 77
5.2. 有害事象 77
5.2.1. パルボシクリブとレトロゾールの併用 77
5.2.1.1. 比較的よくみられる有害事象 77
5.2.1.2. 死亡 85
5.2.1.3. 重篤な有害事象 85
5.2.1.4. 投与中止，休薬または減量に至った有害事象 86
5.2.2. パルボシクリブとフルベストラントの併用 88
5.2.2.1. 比較的よくみられる有害事象 88
5.2.2.2. 死亡 95
5.2.2.3. 重篤な有害事象 95
5.2.2.4. 投与中止，休薬または減量に至った有害事象 96
5.3. 特に注目すべき有害事象 97
5.3.1. 好中球減少症 97
5.3.1.1. A5481008 試験 97
5.3.1.2. A5481010 試験（第 2 相） 99
5.3.1.3. A5481023 試験 99
5.3.2. 血小板減少症 100
5.3.2.1. A5481008 試験 100
5.3.2.2. A5481010 試験（第 2 相） 101
5.3.2.3. A5481023 試験 101
5.3.3. QT 間隔の延長 101
5.3.3.1. A5481008 試験 101
5.3.3.2. A5481010 試験（第 2 相） 102
5.3.3.3. A5481023 試験 103
5.3.4. 水晶体障害：高血糖との関連 103
5.3.4.1. A5481008 試験 103
5.3.4.2. A5481010 試験（第 2 相） 104

5.3.4.3. A5481023 試験 104
5.3.5. 間質性肺疾患および肺臓炎を中心とした呼吸器障害 104
5.3.5.1. A5481008 試験 104
5.3.5.2. A5481010 試験（第 2 相） 105
5.3.5.3. A5481023 試験 105
5.3.6. 静脈血栓塞栓症 106
5.4. 臨床検査値異常およびその他の安全性に関する所見 106
5.4.1. A5481008 試験 106
5.4.2. A5481010 試験（第 2 相） 106
5.4.3. A5481023 試験 107
5.5. 特別な患者集団および状況下における安全性 107
5.5.1. 高齢者 107
5.5.2. 小児 107
5.5.3. 人種 108
5.5.4. 肝機能障害を有する患者 108
5.5.5. 腎機能障害を有する患者 108
5.5.6. 妊娠および授乳時の使用 108
5.5.7. 自動車運転および機械操作に対する影響 109
5.5.8. 過量投与 109
5.6. 市販後データ 109
6. ベネフィットとリスクに関する結論 110
6.1. ベネフィット 110
6.2. リスク 111
6.2.1. 有害事象 111
6.2.2. 重要な特定されたリスクおよび重要な潜在的リスク 113
6.2.2.1. 重要な特定されたリスク 114
6.2.2.2. 重要な潜在的リスク 114
6.2.3. リスク最小化のための行動計画 115
6.3. 結論 115
7. 参考文献 117

LIST OF TABLES

Table 1. 承認申請に用いた臨床試験一覧（ファイザー社が実施した臨床試験） 19
Table 2. 非アジア人，アジア人（日本人を除く）および日本人患者における定常状態時のパルボシクリブの C_{trough}[a] の要約（A5481008 試験，A5481023 試験および A5481010 試験） 36
Table 3. 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）］ 46
Table 4. 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） 61
Table 5. 因果関係を問わない有害事象の発現状況：全投与集団［A5481008 試験，A5481010 試験（第 2 相）］ 78
Table 6. いずれかの投与群（全体集団，全グレード）で発現頻度 10%以上の因果関係を問わない有害事象：全投与集団［A5481008 試験および A5481010 試験（第 2 相）］ 80
Table 7. いずれかの投与群（全体集団，全グレード）で発現頻度 10%以上の治験薬と関連のある有害事象：全投与集団［A5481008 試験および A5481010 試験（第 2 相）］ 84
Table 8. 因果関係を問わない有害事象の発現状況：全投与集団（A5481023 試験） 89
Table 9. いずれかの投与群（全体集団，全グレード）で発現頻度 10%以上の因果関係を問わない有害事象：A5481023 試験 91
Table 10. いずれかの投与群（全体集団，全グレード）で発現頻度 10%以上の治験薬と関連のある有害事象：A5481023 試験 94
Table 11. 日本人患者におけるリスク検討に用いた臨床試験 114

LIST OF FIGURES

Figure 1. パルボシクリブ（遊離塩基）の化学構造 10
Figure 2. 本邦での承認申請における主な臨床データパッケージ 19
Figure 3. 国内外臨床試験で用いたパルボシクリブの各製剤間のバイオアベイラビリティおよび生物学的同等性の関係 28
Figure 4. 治験責任医師判定に基づく PFS の Kaplan-Meier 曲線:ITT 集団, 全体（A5481008 試験） 48
Figure 5. 治験責任医師判定に基づく PFS の Kaplan-Meier 曲線：ITT 集団，日本人（A5481008 試験） 49
Figure 6. 治験責任医師判定に基づく PFS のベースライン時の患者背景別フォレストプロット：ITT 集団（A5481008 試験） 51

Figure 7. 治験責任医師判定に基づく PFS の Kaplan-Meier 曲線［最終解析］：ITT 集団，全体（A5481023 試験） 62

Figure 8. 治験責任医師判定に基づく PFS のベースライン時の患者背景別フォレストプロット：ITT 集団（A5481023 試験） 64

Figure 9. 治験責任医師判定に基づく PFS の Kaplan-Meier 曲線の比較［最終解析および追加解析 2］：ITT 集団，全体および日本人（A5481023 試験） 68

略号および用語の定義一覧

略号	定義
ABC2	2nd International Consensus Guidelines for Advanced Breast Cancer
ALT	alanine aminotransferase：アラニンアミノトランスフェラーゼ
ANSM	Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des Produits de Santé：フランス医薬品・保健製品安全庁
AST	aspartate aminotransferase：アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ
ASCO	American Society of Clinical Oncology：米国臨床腫瘍学会
AT	as-treated
AUC	area under the plasma concentration-time curve：血漿中濃度－時間曲線下面積
AUC_{10}	area under the plasma concentration-time curve from time 0 to 10 hours after dosing：投与後 0 時間から 10 時間までの血漿中濃度－時間曲線下面積
AUC_{24}	area under the plasma concentration-time curve from time 0 to 24 hours after dosing：投与後 0 時間から 24 時間までの血漿中濃度－時間曲線下面積
AUC_{inf}	area under the plasma concentration-time curve from time 0 to infinity：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_{tau}	area under the plasma concentration-time curve over dosing interval : 投与間隔の血漿中濃度－時間曲線下面積
BA	bioavailability：バイオアベイラビリティ
BCRP	breast cancer resistance protein：乳癌耐性蛋白質
BCS	breast cancer subscale：乳癌サブスケール
BE	bioequivalence：生物学的同等性
BICR	Blinded Independent Central Review：盲検下独立中央評価
CBR	clinical benefit response：臨床的有用性
CCND1	cyclin D1（protein-coding gene）：サイクリン D1
CDK	cyclin-dependent kinase：サイクリン依存性キナーゼ
CDKN2A	cyclin-dependent kinase inhibitor 2A（別名：$p16^{INK4A}$）：サイクリン依存性キナーゼ阻害 2A
CHMP	Committee for Medicinal Products for Human Use：医薬品委員会
CL	systemic plasma clearance：全身クリアランス
CL/F	apparent oral clearance：経口クリアランス
C_{max}	maximum observed plasma concentration：最高血漿中濃度
CR	complete response：完全奏効
CTCAE	Common Terminology Criteria for Adverse Events：有害事象共通用語規準
C_{trough}	predose plasma concentration during multiple dosing：反復投与時の血漿中薬物のトラフ濃度（投与前値）
CYP	cytochrome P450：シトクロム P450
DD	differential discordance：不一致差
DDI	drug-drug interaction：薬物相互作用
DOR	duration of response：奏効期間
ECG	electrocardiogram：心電図
ECOG	Eastern Cooperative Oncology Group
E-DMC	external data monitoring committee：外部のデータモニタリング委員会
EDR	early discrepancy rate：早期不一致率
EMA	Eurpean Medicines Agency：欧州医薬品庁
EORTC-QLQ-C30	European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire：欧州がん研究治療機関 QOL 調査票-C30
EQ-VAS	Euro quality of Life - visual analog scale：EQ-ビジュアルアナログスケール
EQ-5D	Euro quality of Life -5 dimentions：EQ-5D 調査票
ER	estrogen receptor：エストロゲン受容体
ESO-ESMO	the European School of Oncology-European Society for Medical Oncology
ESR1	estrogen receptor 1 gene：エストロゲン受容体 1 遺伝子
EU	European Union：欧州連合
FACT-B	functional assessment of cancer therapy-breast

略号	定義
FACT-G	functional assessment of cancer therapy-general
FAS	full analysis set：最大の解析対象集団
FDA	Food and Drug Administration：米国食品医薬品局
GCP	Good Clinical Practice：医薬品の臨床試験の実施の基準
HER2	human epidermal growth factor receptor 2：ヒト上皮増殖因子受容体 2
HR	hormone receptor：ホルモン受容体
ICH	International Conference on Harmonisation of Technical Requirements for Registration of Pharmaceuticals for Human Use：医薬品規制調和国際会議
ID	identification：識別符号
IHC	immunohistochemistry：免疫組織化学染色
ITT	intent-to-treat
IV	intravenous：静注用，静脈内
LDR	late discrepancy rate：後期不一致率
LET	letrozole：レトロゾール
LHRH	luteinizing hormone-releasing hormone：黄体形成ホルモン放出ホルモン
M	module：モジュール
MAA	Marketing Authorization Application
mBPI-sf	modified Brief Pain Inventory short form：簡易疼痛調査票
MDCK	Madin-Darby canine kidney：Madin-Darby イヌ腎臓
MedDRA	Medical Dictionary for Regulatory Activities：ICH 国際医薬用語集
MID	minimal important difference：臨床的に意義のある最小変化量
mITT	modified intent-to-treat
MPA	Medical Products Agency：スウェーデン医薬品庁
MTD	maximum tolerated dose：最大耐量
NCCN	The National Comprehensive Cancer Network
NCI	National Cancer Institute：米国国立癌研究所
OR	objective response：奏効
ORR	objective response rate：奏効率
OS	overall survival：全生存期間
PD	pharmacodynamic(s)：薬力学
PD-0332991	パルボシクリブ
PFS	progression-free survival：無増悪生存期間
P-gp	P-glycoprotein：P–糖蛋白質
PgR	progesterone receptor：プロゲステロン受容体
PhRMA	Pharmaceutical Research and Manufacturers of America
Ph2P1	Phase 2 Part 1：第 2 相パート 1
PK	pharmacokinetic(s)：薬物動態
PMAR	Population Modeling Analysis Report：ポピュレーションモデリング解析報告書
PMR	Post Marketing Requirement：市販後の必要条件
PPI	proton pump inhibitor：プロトンポンプ阻害薬
PR	partial response：部分奏効
PRO	patient-reported outcomes：患者報告アウトカム
p16	サイクリン依存性キナーゼ阻害 2A（CDKN2A）の別名
QD	quaque die (once daily)：1 日 1 回
QoL	quality of life：クオリティ・オブ・ライフ
QT	time from beginning of the QRS complex to the end of the T wave as shown on the electrocardiogram：心電図上の QRS 群の開始から T 波終了までの時間
QTc	QT interval corrected for heart rate：心拍数で補正した心電図 QT 間隔
QTcB	QT interval corrected for heart rate using Bazett’s correction factor：Bazett 法により心拍数で補正した QT 間隔
QTcF	QT interval corrected for heart rate using Fridericia’s correction factor : Fridericia 法により心拍数で補正した QT 間隔

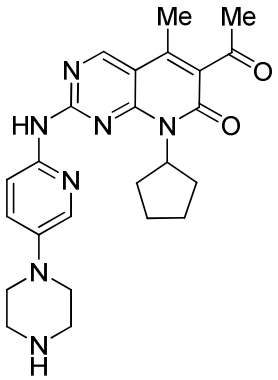
略号	定義
QTcS	QT interval corrected for heart rate rate using a study-specific correction factor：試験特異的な補正法により心拍数で補正した QT 間隔
Rb	retinoblastoma protein：網膜芽細胞腫蛋白
RE	response evaluable：抗腫瘍効果評価対象
RECIST	Response Evaluation Criteria in Solid Tumors: 固形がんの治療効果判定のための新ガイドライン
SD	stable disease：安定
T_{max}	time to first occurrence of C_{max}：最高血漿中濃度到達時間
TOI	trial outcome index
TTD	time to deterioration：悪化までの期間
TTP	time to progression：無増悪期間
t½	terminal plasma half-life：終末相における消失半減期
vs	versus
V_{ss}	steady-state volume of distribution：定常状態時の分布容積

1. 製品開発の根拠

1.1. 作用機序および科学的根拠

パルボシクリブ（開発番号：PD-0332991）は，ピリドピリミジン骨格を有し，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経口投与可能な可逆的阻害薬である。パルボシクリブ（遊離塩基）の化学名は 6-acetyl-8-cyclopentyl-5-methyl-2-{[5-(piperazin-1-yl)pyridin-2-yl]amino}pyrido[2,3-*d*]pyrimidin-7(8*H*)-one である。本薬の化学構造を Figure 1 に示す。

Figure 1.　パルボシクリブ（遊離塩基）の化学構造



引用： M3.2.S.1.2 項 Figure 3.2.S.1-1

細胞増殖において，CDK は細胞増殖の調節を行うサイクリンと特異的に複合体を形成することにより活性化され，G1 期から S 期への細胞周期の移行を制御する。CDK 4 および CDK 6 は，G1 初期にサイクリン D と結合することにより活性化される[1,2,3,4]。CDK 4 および CDK 6 の機能にかかわる唯一の生体内基質は網膜芽細胞腫蛋白（Rb）であり，Rb が転写因子のヘテロ二量体転写因子（E2F-DP）ファミリーと結合することにより G1 期停止をもたらす。サイクリン/CDK 複合体が形成され，Rb やその類縁蛋白質（p107 および p130）がリン酸化されると E2F および DP 転写因子が遊離し，S 期への移行に必要な遺伝子の転写が促進される[4]。

パルボシクリブは，CDK 4/サイクリン D1（CCND1）キナーゼおよび CDK 6/ CCND1 キナーゼに対して高い選択性を有する阻害薬である。この二重の阻害により細胞内 DNA 合成を抑制し，細胞分裂を阻害する。また，非臨床データから，パルボシクリブは，細胞増殖を停止させることにより腫瘍縮小効果を示す可能性が示唆されている。

マントル細胞リンパ腫患者を対象としたパルボシクリブの初期の臨床試験（A5481002 試験）において，パルボシクリブの投与により，腫瘍におけるリン酸化 Rb 陽性細胞の割合が投与前よりも減少することが示された[5]。また，種々の非臨床モデルを用いてパルボシクリブの作用を継続して検討する中で，腫瘍の細胞株を用いた試験において，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[6,7,8,9]。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[9]。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の併用について検討した結果，相乗効果が認められ[9]，パルボシクリブとレトロゾールの併用でも相乗効果が認められた（M2.6.2.2.6.1.1 項）。これらの結

果に基づき，ホルモン受容体（HR）陽性ヒト上皮増殖因子受容体 2（HER2）陰性の乳癌患者を対象として，パルボシクリブと内分泌療法の併用投与の開発を行った。

1.2. 乳癌

乳癌は女性において罹患率が最も高い癌種であり，2012 年には全世界で新たに 170 万人近くが乳癌と診断され，新規に診断されたすべての癌患者の 12%（女性ではすべての癌患者の 25%）を占める[10]。乳癌は依然として女性の癌による主な死亡原因の 1 つであり，2012 年の死亡数は発展途上地域で 324,000 人（全死亡の 14.3%），先進地域で 198,000 人（全死亡の 15.4%）であった[11]。日本における乳癌の年間罹患数（2012 年）は約 7.4 万人で増加傾向にあり，乳癌の年間死亡者数（2014 年）は 1 万人を超える[12]。年齢別にみた日本人女性の乳癌罹患率は 30 歳代から増加をはじめ，40 歳代後半でピークを迎え，その後はほぼ一定に推移し，60 歳代後半から次第に減少する[13]。

初診断時に転移がみられる場合（乳癌患者の 6%）は予後が著しく悪く，5 年生存率は 26.3%まで低下する[14]。また，初診断時に転移がみられない場合であっても，原発巣に対する根治的治療後に 20～30%の患者で転移・再発がみられると推定され[15]，転移・再発乳癌は，切除可能な局所再発を除いて治癒が困難である [13]。また，転移・再発乳癌では，化学療法を行った後の 10 年生存率は 5%程度である [13]。

1.2.1. 乳癌に対する治療

乳癌は，内分泌療法および化学療法に対して様々な反応を示す不均一な疾患（heterogenous disease）であり，複数のサブタイプに分けられる。乳癌の種類は，ホルモン受容体の状態により分類され，約 2/3 が ER 陽性である[16]。ER 陽性乳癌はエストロゲンに大きく依存しており，閉経後女性では，エストロゲンは，主としてアロマターゼ酵素によってアンドロゲンからエストロゲンへ変換することにより供給され，閉経前女性では，主に卵巣からエストロゲンが供給される。そのため，エストロゲンの活性または合成を調整することは，特に進行が遅く腫瘍関連症状が少ない HR 陽性の進行乳癌患者に対して最適な治療であると考えられる[17]。

1.2.1.1. 進行乳癌に対する一次治療

米国臨床腫瘍学会（ASCO）の診療ガイドライン，the European School of Oncology-European Society for Medical Oncology（ESO-ESMO）の 2nd International Consensus Guidelines for Advanced Breast Cancer（ABC2）および The National Comprehensive Cancer Network（NCCN）の診療ガイドラインでは，HR 陽性 HER2 陰性進行乳癌（ホルモン感受性があり，差し迫った生命の危険がない場合）に対して内分泌療法から開始することが推奨されている[18,19,20]。本邦の乳癌診療ガイドラインにおいても同様に内分泌療法から開始することが推奨されている [13]。

現在，HR 陽性 HER2 陰性の閉経後進行乳癌患者における一次治療は，主に内分泌療法（レトロゾール，アナストロゾール，エキセメスタン，フルベストラント，タモキシフェンなど）である[21,22]。HR 陽性 HER2 陰性進行乳癌患者の一次内分泌療法の選択は，多くの場合，過去に実施した術後補助内分泌療法，副作用発現の可能性，前治療薬の無増悪期間（TTP）および患者の閉経状態が考慮され決定される。

レトロゾール（フェマーラ®）は HR 陽性閉経後進行乳癌患者の一次治療として世界中で承認されている経口非ステロイド性アロマターゼ阻害薬である[23,24]。レトロゾールは，2.5 mg 1 日 1 回（QD）連続経口投与を行い，複数の臨床試験で良好な忍容性が示されている[25]。多施設共同第 3 相試験では，HR 陽性または HR 不明の進行乳癌患者 916 例［有効性（腫瘍評価）対象集団 907 例］をレトロゾール群またはタモキシフェン（ノルバデックス®）群に無作為に割り付け，疾患進行が認められるまで投与を行った[23,24]。ほとんどの患者（約 91%）で進行癌に対する治療歴はなかった。レトロゾールは TTP（中央値：9.4 ヵ月 vs 6.0 ヵ月，ハザード比 0.72，p <0.0001），治療成功期間（中央値：9.0 ヵ月 vs 5.7 ヵ月，ハザード比 0.73，p <0.0001），奏効率（32% vs 21%，オッズ比 1.78，p = 0.0002）および臨床的有用率（50% vs 38%，オッズ比 1.62，p = 0.0004）において，タモキシフェンに対する優越性を示した[24]。全生存期間（OS）の中央値はレトロゾール群でやや延長した程度であったが（34 ヵ月 vs 30 ヵ月），タモキシフェン群の約 50%の患者において疾患進行時にレトロゾールへのクロスオーバーが行われた。

1.2.1.2. 進行乳癌に対する二次治療以降の治療

一部の乳癌では，一次耐性または de novo 耐性（術後補助内分泌療法開始から 2 年以内に再発，または転移乳癌に対する一次内分泌療法開始から 6 ヵ月以内に疾患進行）により一次内分泌療法に奏効を示さない場合がある。あるいは，治療初期は奏効するものの最終的には耐性［術後補助内分泌療法開始から 2 年以降（治療中）に再発，術後補助内分泌療法終了から 12 ヵ月以内の再発，または転移乳癌に対する一次内分泌療法開始から 6 ヵ月以上経過した後の疾患進行）］を示す[19]。

現在，HR 陽性進行乳癌患者集団における二次治療およびそれ以降の治療は主に内分泌療法（タモキシフェン，フルベストラント，ステロイド性または非ステロイド性アロマターゼ阻害薬，プロゲスチン，アンドロゲン）である[20]。ホルモン感受性およびホルモン抵抗性乳癌に対して異なるアロマターゼ阻害薬（レトロゾール，アナストロゾール，エキセメスタン）を継続して投与することは，種々の第 3 相試験の結果および ABC2，NCCN の診療ガイドラインにより支持されている[19,20,22,24,26,27,28,29,30,31,32]。

フルベストラントは ER に結合し，分解する強力な抗エストロゲン薬である。フルベストラントは，現在，抗エストロゲン薬により疾患進行した HR 陽性閉経後進行乳癌患者の治療として広く用いられている。フルベストラント 500 mg 月 1 回の投与は，抗エストロゲン薬およびアロマターゼ阻害薬により疾患進行した HR 陽性 HER2 陰性進行乳癌患者に対して，有意な抗腫瘍効果を示した[33]。

1.2.1.3. 閉経前進行乳癌患者に対する治療

臨床試験の結果から，卵巣切除はタモキシフェン単剤投与と同程度の有効性を示すことが確認されている。ゴセレリンなどの黄体形成ホルモン放出ホルモン（LH-RH）作動薬による卵巣機能の抑制は，死亡率が低いことや作用が可逆性であることなどから，卵巣切除に代わり，広く用いられている[34]。卵巣切除/抑制を行った閉経前乳癌患者に対する治療方針は，閉経後乳癌患者と同じである[20]。

フルベストラントは，現在，抗エストロゲン薬により疾患進行した HR 陽性閉経後進行乳癌患者の治療に対して適応を有しており，閉経前または閉経周辺期の女性患者については広範に検討さ

れていないが，フルベストラントの作用機序およびこれまでの臨床データから，卵巣抑制／切除を行った場合には，閉経前または閉経周辺期の女性患者の治療においても有用性が得られると考えられており，閉経前進行乳癌患者にはゴセレリンとフルベストラントの併用が支持されている[34,35]。

1.2.2. 乳癌患者に対する治療の課題

薬物療法においては Hortobagyi が提唱した転移･再発乳癌治療のアルゴリズムや NCCN ガイドラインが一般的に用いられており，ホルモン感受性があり，差し迫った生命の危険がない場合，内分泌療法から開始し，一次内分泌療法が奏効した場合，無効になるまで治療を継続し，その後も同様に二次，三次内分泌療法を行うとし，化学療法を用いる前に可能な限り，内分泌療法による治療を継続することが推奨されている[13]。病態の悪化までの時間を遅らせること，すなわち，無増悪生存期間（PFS）の延長は，進行癌のような完治不能な疾患においては重要な治療ゴールの一つであり，HR 陽性 HER2 陰性の進行乳癌において，内分泌療法により病態の進行を遅らせ，化学療法の開始を遅らせることはクオリティ・オブ・ライフ（QoL）向上の観点からも臨床的に大きな意義がある。

1990 年以降，乳癌の年齢調整死亡率は低下したが，転移を有する患者の 5 年生存率は 24%にとどまる[36,37]。抗エストロゲン薬やアロマターゼ阻害薬の内分泌療法により，HR 陽性進行再発・転移乳癌の PFS は改善しているものの[24]，ER 陽性進行乳癌患者における PFS の中央値は概して約 15 ヵ月間であり[26,27,38,39,40,41]，前治療に治療抵抗性を示した患者に治療を行った場合の PFS/TTP の中央値は約 8 ヵ月に満たない[42,43,44]。

レトロゾールまたはアナストロゾールによる治療を受け，疾患進行を認めた HR 陽性 HER2 陰性の閉経後乳癌患者に対しては，エベロリムス（アフィニトール®）とエキセメスタンを併用投与する選択肢がある。ER 陽性 HER2 陰性乳癌患者を対象とした BOLERO-2 試験では PFS（治験責任医師による評価）の中央値がエベロリムス＋エキセメスタン群で 6.9 ヵ月，プラセボ＋エキセメスタン群で 2.8 ヵ月とエベロリムス＋エキセメスタン群で有意な延長が示されたが，忍容性の観点から患者は高い割合でエベロリムスの投与を中止している[45]。内分泌療法の再投与に対する感受性が低いと考えられる患者集団，すなわち高リスク患者集団では，閉経前，閉経周辺期または閉経後乳癌患者のいずれにおいても依然として有用な治療法はない。

このように HR 陽性 HER2 陰性進行乳癌における医療上のニーズは未だ満たされておらず，新たな治療選択肢が求められている。パルボシクリブと内分泌療法の併用投与は，HR 陽性 HER2 陰性進行乳癌患者にとって，閉経状態または内分泌治療抵抗にかかわらず，有用な治療選択肢の 1 つになると考える。

1.3. 臨床開発

申請時点で，乳癌患者，乳癌以外の悪性疾患を有する患者，健康被験者または肝機能障害を有する被験者（乳癌患者ではない被験者）を対象とした試験（ファイザー社が実施した試験）を 27 試験実施しており，そのうち 23 試験が試験完了し，4 試験が継続中である。なお，「試験完了」とは，主要評価項目の解析が完了し，総括報告書が作成された試験のことであり，その中には，各試験の治験実施計画書に従って一部の患者で投与を継続し，OS，次治療の治療期間，治療成績（該当する場合）および安全性の追跡調査を行っている試験も含まれている。

いずれの試験もヘルシンキ宣言の倫理的原則に基づき，医薬品規制調和国際会議（ICH）の医薬品の臨床試験の実施の基準（GCP）の実施ガイドラインに従って実施した。また，試験実施にあたっては，各治験実施施設の治験審査委員会または倫理委員会の承認を得た。試験組み入れ前にすべての被験者から文書による同意を取得した。さらに，各国の規制要件に準拠して試験を実施した。

1.3.1. 外国における開発状況

申請時点で，患者を対象としてファイザー社が実施した臨床試験は 9 試験であり，進行がん患者を対象とした外国第 1 相試験（単剤，A5481001 試験），マントル細胞リンパ腫患者を対象とした外国第 1 相試験（単剤，A5481002 試験），難治性多発性骨髄腫患者を対象とした外国第 1/2 相試験（ボルテゾミブおよびデキサメタゾン併用，A5481004 試験），ER 陽性 HER2 陰性閉経後進行乳癌患者を対象とした外国第 1/2 相試験（レトロゾール併用, A5481003 試験）, ER 陽性 HER2 陰性閉経後進行乳癌患者を対象とした国際共同第 3 相試験（レトロゾール併用，A5481008 試験）および HR 陽性（ER 陽性および/またはプロゲステロン受容体陽性）HER2 陰性進行乳癌患者を対象とした国際共同第 3 相試験（フルベストラント併用，A5481023 試験）の 6 試験が終了している。また，HR 陽性 HER2 陰性閉経後進行乳癌患者を対象とした Expanded Access Study（レトロゾール併用，A5481034 試験），アジア人 ER 陽性 HER2 陰性閉経後進行乳癌患者を対象とした第 3 相試験（レトロゾール併用，A5481027 試験），中国人 ER 陽性 HER2 陰性閉経後進行乳癌患者を対象とした第 1 相試験（A5481019 試験）の 3 試験が進行中である。

ER 陽性 HER2 陰性の閉経後進行乳癌患者を対象とした外国第 2 相試験（A5481003 試験）の最終主要解析において，パルボシクリブ＋レトロゾール投与群はレトロゾール単剤投与群と比較して統計学的に有意な PFS の延長を示した［治験責任医師判定によるパルボシクリブ＋レトロゾール投与群の PFS 中央値 20.2 ヵ月（95%信頼区間: 13.8～27.5），レトロゾール単剤投与群の PFS 中央値 10.2 ヵ月（95%信頼区間: 5.7～12.6），層別ハザード比 0.488（95%信頼区間: 0.319～0.748, 片側層別ログランク検定 p = 0.000411）］。A5481003 試験の結果に基づき，パルボシクリブは米国食品医薬品局（FDA）より 2013 年 4 月に Breakthrough Therapy の指定を受け，さらに，優先審査の指定を受けた。その後パルボシクリブは，承認後に検証試験である A5481008 試験の結果を提出することを条件として，「ER 陽性 HER2 陰性の閉経後進行乳癌に対する内分泌療法をベースとした初回治療（レトロゾールとの併用）」の適応症で 2015 年 2 月に迅速承認（Accelerated Approval）された[46]。

また，進行乳癌に対して内分泌療法を受け，疾患進行を認めた（以下，既治療）HR 陽性 HER2 陰性の閉経前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）の中間解析において，パルボシクリブ＋フルベストラント投与群はプラセボ＋フルベストラント投与群と比較して統計学的に有意に PFS を延長することが確認されたため，本試験は早期有効中止となった［パルボシクリブ＋フルベストラント投与群の PFS 中央値 9.2 ヵ月（95%信頼区間：7.5～推定不能），プラセボ＋フルベストラント投与群の PFS 中央値 3.8 ヵ月（95%信頼区間：3.5～5.5）, 層別ハザード比 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）］。このパルボシクリブ＋フルベストラント併用投与による PFS のベネフィットは，人口統計学的特性およびベースライン特性に依存せず頑健であり，感度分析，独立第三者判定による PFS の結果は主要評価項目である PFS の結果（治験責任医師による評価）を支持するものであった。本試験において重要な点は，パルボシクリブとフルベストラント併用のベネフィットが閉経状態（閉経

前／閉経周辺期，閉経後），過去に実施したホルモン療法への感受性（あり，なし），ベースライン時の転移病変（内臓転移あり，骨転移のみ）にかかわらず示されたことである。本中間解析の結果に基づき，米国では，2015 年 10 月に「既治療の HR 陽性 HER2 陰性進行乳癌患者」に対する追加適応症の承認申請を行い，2016 年 2 月に承認を取得した。欧州連合（EU）では，2015 年 8 月に A5481003 試験および A5481023 試験を主要試験として承認申請を行い，2016 年 9 月に欧州医薬品庁（EMA）の医薬品委員会（CHMP）より「HR 陽性 HER2 陰性進行乳癌に対する内分泌療法との併用（アロマターゼ阻害薬との併用，または既治療の乳癌患者においてはフルベストラントとの併用）」の適応について承認を推奨する見解が出された。CHMP の見解を受けて，欧州では 2016 年 11 月に承認された。

なお，A5481023 試験については，2015 年 3 月 16 日および 2015 年 10 月 23 日をデータカットオフ日として 2 回の追加解析を実施した。これらの 2 つの追加解析の結果は，PFS の最終解析結果と一貫していた。2 回目の追加解析（2015 年 10 月 23 日データカットオフ）におけるパルボシクリブ＋フルベストラント投与群およびプラセボ＋フルベストラント投与群の PFS の中央値（治験責任医師判定）はそれぞれ 11.2 ヵ月および 4.6 ヵ月であり［層別ハザード比 0.497（95% 信頼区間：0.398～0.620），片側層別ログランク検定 p <0.000001）］，パルボシクリブ＋フルベストラント投与群において有意な PFS 延長を示した。データの蓄積，イベント数の増加および追跡調査期間の延長により，最終解析時点と比べ PFS の中央値が長くなり，高い有効性（ハザード比）が維持された。追加解析の結果においても，本患者集団においてパルボシクリブとフルベストラントの併用投与は明らかな臨床的ベネフィットを示した。

A5481023 試験の OS については，PFS の最終解析時点および 2 回目の追加解析を実施した際にそれぞれ 521 例中 28 件および 112 件（目標イベント数 198 件の 14%および 57%）の死亡に基づき，中間解析を実施した。いずれも治験実施計画書に規定した基準を満たさなかったため，引き続き OS イベントの集積を行うこととなった。本試験の OS の最終解析は 20[redacted] 年後期に予定している。

その後，2016 年 4 月に ER 陽性 HER2 陰性の閉経後進行乳癌患者を対象とした国際共同第 3 相試験（A5481008 試験）の最終解析が行われ，主要評価項目である PFS において，パルボシクリブ＋レトロゾール投与群は有意な延長を示した［パルボシクリブ＋レトロゾール投与群の PFS 中央値 24.8 ヵ月（95%信頼区間: 22.1～推定不能），プラセボ＋レトロゾール投与群の PFS 中央値 14.5 ヵ月（95%信頼区間: 12.9～17.1），層別ハザード比 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）］。このパルボシクリブ＋レトロゾール併用投与による PFS のベネフィットは，人口統計学的特性およびベースライン特性に依存せず頑健であり，感度分析，独立第三者判定による PFS の結果は主要評価項目である PFS の結果（治験責任医師による評価）を支持するものであった。なお，OS については，PFS の最終解析時点で 666 例中 133 件（目標イベント数 390 件の 34%）の死亡に基づき，中間解析を実施した。中間解析時点では十分な OS イベント数は集積されていなかった。中間解析において治験実施計画書に規定した有意水準を満たさなかったため，引き続き OS イベントの集積を行うこととなった。20[redacted] 年に OS の最終解析を含む総括報告書を作成する予定である。

A5481008 試験の最終解析の結果は，レトロゾールとの併用の全面的承認（Full Approval）を目的として 2016 年 10 月に FDA に提出し，2017 年 3 月にアロマターゼ阻害薬との併用にて承認を取得した。EU においては，EMA および Rapporteur との相談の結果，A5481008 試験の Top-Line

Summary を審査期間中に Day 120 の回答と併せて提出し，2016 年 11 月にアロマターゼ阻害薬との併用にて承認された。

欧米におけるパルボシクリブの承認用法・用量は，125 mg QD［スケジュール 3/1（28 日を 1 サイクルとし，21 日間連続投与後，7 日間休薬する）］食後投与である。当該用法・用量は，進行がんを対象とした外国第 1 相試験（A5481001 試験）において本剤の推奨用量は 125 mg QD（スケジュール 3/1）と決定し，A5481003 試験において本用法・用量にて本剤の有効性および安全性・忍容性が確認されたこと，さらに外国人健康成人を対象に市販用製剤を用いて実施した食事の影響試験（A5481021 試験）の結果より食後投与が推奨されたことから設定した（M2.7.1.2.3.1 項）。欧米では 75 mg, 100 mg および 125 mg カプセル剤が承認されている。

2016 年 5 月発行の NCCN ガイドライン Breast Cancer（Version 2.2016）[47]では，再発またはステージ IV の閉経後乳癌に対する内分泌療法として，パルボシクリブとレトロゾールの併用投与およびパルボシクリブとフルベストラントの併用投与が推奨されており，これらの併用投与は，外国において，再発またはステージ IV の乳癌に対する治療選択肢の 1 つとなっている。

1.3.2. 国内における開発状況

国内では，進行固形癌患者を対象とした国内第 1 相試験（A5481010 試験，パート 1）の結果，パルボシクリブ単剤投与時の日本人における推奨用量は外国人と同じ 125 mg QD（スケジュール 3/1）であった。また，国内第 1 相試験（A5481010 試験，パート 2）の結果から，日本人 ER 陽性 HER2 陰性進行乳癌患者（初回内分泌療法）におけるレトロゾールとの併用の忍容性は良好であることが示された。

国内第 1 相試験の結果から，2 つの国際共同第 3 相試験，すなわち，ER 陽性 HER2 陰性の閉経後進行乳癌患者（初回内分泌療法）を対象とした国際共同第 3 相試験（レトロゾール併用，A5481008 試験）および 既治療の HR 陽性 HER2 陰性閉経前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（フルベストラント併用，A5481023 試験）に日本も参加し，それぞれ日本人 46 例，35 例が組み入れられた。また，日本人 ER 陽性 HER2 陰性の閉経後進行乳癌患者（初回内分泌療法）の有効性および安全性をさらに検討する目的で，国内第 1 相試験（A5481010 試験）を第 1/2 相試験に拡大し，第 2 相試験部分（以下，「第 2 相」）では 42 例の日本人乳癌患者がパルボシクリブとレトロゾールの併用投与を受けた。

A5481008 試験では，パルボシクリブ＋レトロゾール投与群およびプラセボ＋レトロゾール投与群にそれぞれ日本人 32 例および 14 例が割り付けられ，日本人集団におけるパルボシクリブ＋レトロゾール投与群の PFS 中央値は 22.2 ヵ月（95%信頼区間：13.6～推定不能），プラセボ＋レトロゾール投与群の PFS 中央値は 13.8 ヵ月（95%信頼区間 : 5.6～22.2），非層別ハザード比は 0.594（95%信頼区間：0.263～1.342，片側非層別ログランク検定 p = 0.102706）であった。日本人集団における PFS のハザード比は 1 を下回り，全体集団との一貫性が示された。

A5481023 試験では，本試験の最終解析時点（中間解析に基づく有効中止時点）において，日本人集団では PFS イベントが認められた 6 例（パルボシクリブ＋フルベストラント投与群）以外の症例は追跡調査中であり，両群とも PFS は中央値に到達せず，日本人における PFS のハザード比は 1 を下回らなかった。最終解析後も盲検性を維持した状態で引き続きイベントを集積して実施した追加解析（2015 年 10 月 23 日データカットオフ）では，日本人におけるパルボシクリブ＋フ

ルベストラント投与群の PFS 中央値は 13.6 ヵ月（95%信頼区間：7.5～推定不能），プラセボ＋フルベストラント投与群の PFS 中央値は 11.2 ヵ月（95%信頼区間：5.6～推定不能），非層別ハザード比は 0.815（95%信頼区間：0.315～2.107，片側非層別ログランク検定 p = 0.339391）であり，全体集団との一貫性が示された。

A5481010 試験（第 2 相）では，最終解析の結果，主要評価項目である 1 年無増悪生存率は 75.0%（90%信頼区間:61.3～84.4%）であり, A5481008 試験の全体集団における 1 年無増悪生存率 72.6%と類似した結果であった。

1.3.2.1. 本邦での承認申請における効能・効果（案）および用法・用量（案）

本剤の投与対象は，HR 陽性 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）にて承認申請を行う。なお，用法・用量（案）は，125 mg QD（スケジュール 3/1）の食後投与（欧米で承認されている用法・用量と同一）であり，本邦では 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。

1.3.3. 臨床データパッケージ

本邦での承認申請における主な臨床データパッケージ（案）を Figure 2 に，本邦の承認申請に用いた臨床試験一覧（ファイザー社が実施した臨床試験）を Table 1 に示す。

ファイザー社が実施した 27 試験のうち，進行乳癌患者を対象とした試験は 7 試験（A5481008 試験，A5481010 試験[a]，A5481003 試験，A5481023 試験，A5481034 試験，A5481027 試験，A5481019 試験）あり，そのほかの 20 試験は，悪性疾患を有する患者（進行がん，マントル細胞リンパ腫または難治性多発性骨髄腫）を対象とした試験が 3 試験，健康被験者を対象とした試験が 16 試験，肝機能障害を有する被験者（癌患者ではない被験者）を対象とした試験が 1 試験である。

27 試験において治験薬を投与した被験者数は計 2463 例であり，治験薬別の内訳は，パルボシクリブを単剤投与[b]した被験者が 528 例，パルボシクリブを他剤と併用投与した被験者が 1378 例，レトロゾールを単剤投与した被験者が 77 例，プラセボとフルベストラントを併用投与した被験者が 172 例，プラセボとレトロゾールを併用投与した被験者が 308 例であった。進行乳癌患者を対象とした 7 試験では計 1884 例[c]に治験薬を投与した。このうち，内分泌療法（レトロゾールま

a 進行乳癌患者を対象とした試験には A5481010 試験を含めた。A5481010 試験の第 1 相パート 1 では固形癌患者を対象としているが，第 1 相パート 2 および第 2 相では乳癌患者を対象としている。

b 薬物相互作用試験を含む。

c A5481008 試験 666 例, A5481010 試験第 1 相パート 2 および第 2 相部分 48 例, A5481003 試験 172 例, A5481034 試験 291 例, A5481027 試験 172 例，A5481019 試験 18 例，A5481023 試験 517 例

たはフルベストラント）との併用で，パルボシクリブを 125 mg QD，スケジュール 3/1（3 週間連続投与後 1 週間休薬）で投与した患者は 1327 例[a]で，1327 例中 982 例[a]（74.0%）はレトロゾールを，345 例（26.0%）はフルベストラントをそれぞれ併用した。残りの 557 例[a]は，レトロゾール単剤投与，プラセボとレトロゾールの併用投与またはプラセボとフルベストラントの併用投与を受けた症例であった。

ファイザー社が実施した 27 試験のうち，日本が参加した試験は 4 試験[b]であり，治験薬を投与した日本人被験者数は計 155 例であった。治験薬別の内訳は，パルボシクリブを単回投与した健康被験者が 14 例，パルボシクリブを単剤投与した進行固形癌患者が 12 例，パルボシクリブを内分泌療法と併用投与した進行乳癌患者が 107 例（レトロゾールとの併用 : 80 例，フルベストラントとの併用 : 27 例），プラセボとフルベストラントを併用した進行乳癌患者が 8 例，プラセボとレトロゾールを併用した進行乳癌患者が 14 例であった。

また，医師主導試験を 34 試験実施しており，20[redacted]年[redacted]月[redacted]日時点で，計 1669 例の患者が登録されている。これらの試験では，乳癌患者またはその他の悪性疾患を有する患者を対象として，パルボシクリブが単剤または他剤との併用で投与されている。1669 例中 1119 例が乳癌患者でパルボシクリブと内分泌療法との併用投与を行っている（M2.7.4.1 項 Table 2）。

申請時点で継続中の 4 試験（進行乳癌患者を対象とした 3 つの試験，すなわち A5481034 試験，A5481027 試験，A5481019 試験および肝機能障害を有する被験者を対象とした A5481013 試験[c]）および医師主導試験については，安全性に関するデータとして，死亡および重篤な有害事象のデータのみを申請資料に含めた。

なお，本邦での承認申請後に，肝機能障害を有する被験者または腎機能障害を有する被験者を対象とした臨床薬理試験（A5481013 試験および A5481014 試験）の結果が得られたことから，これらの試験については，総括報告書を提出するとともに承認申請の評価資料として追加した。Table 1「承認申請に用いた臨床試験一覧（ファイザー社が実施した臨床試験）」にこれらの試験を含め，情報を更新した。

[a] 継続中の二重盲検試験である A5481027 試験の投与例数については，パルボシクリブ＋レトロゾール投与群とプラセボ＋レトロゾール投与群への割付比 1:1 から推定した。

[b] 米国で実施した日本人を含む健康被験者を対象とした A5481032 試験を含む。

[c] A5481013 試験においてパルボシクリブ単回投与を受けた肝機能障害を有する被験者 18 例中，重篤な有害事象（肺炎）1 件が報告されており，本有害事象を申請資料に含めた。

Figure 2.　本邦での承認申請における主な臨床データパッケージ

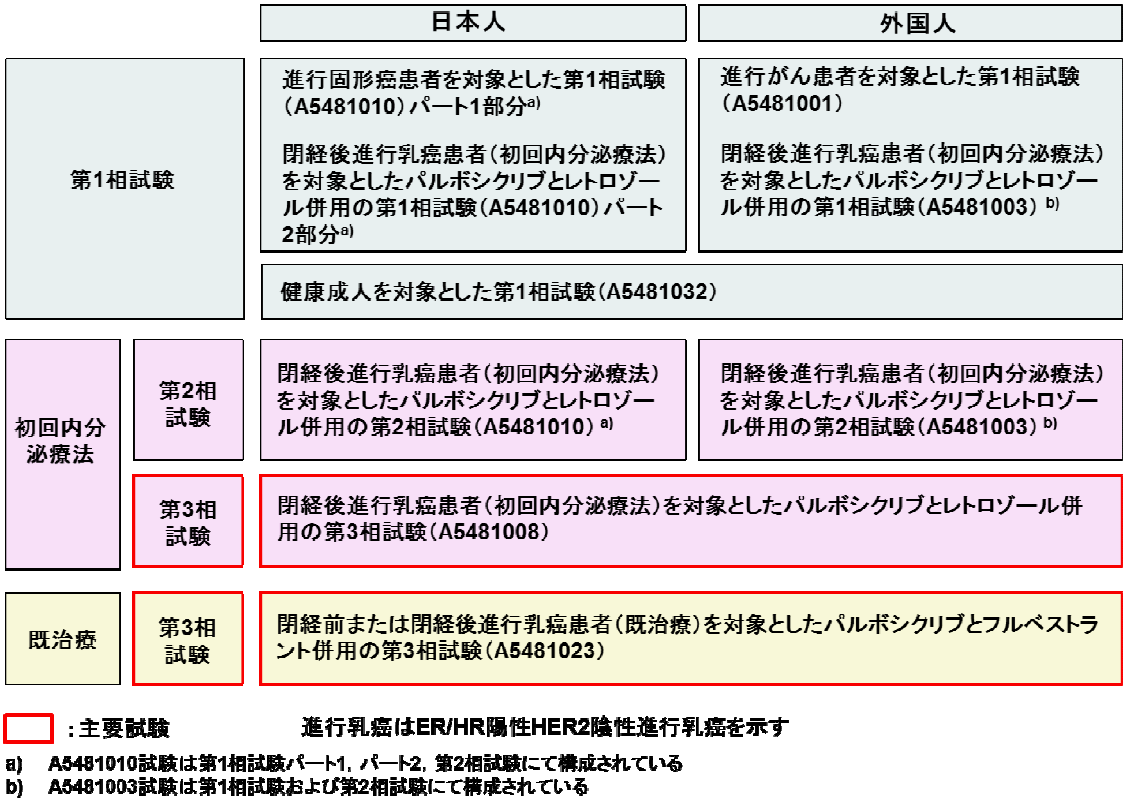


Table 1.　承認申請に用いた臨床試験一覧（ファイザー社が実施した臨床試験）

試験番号（実施国） 試験の進捗	開発相	試験名	組み入れ例数	承認申請に用いた評価項目	評価／参考資料
進行乳癌患者を対象としてパルボシクリブまたはプラセボをレトロゾールと併用投与する，あるいはレトロゾール単剤を投与する試験					
A5481008（17ヵ国[a]）完了	第3相	進行癌に対する全身抗癌療法歴のないER陽性HER2陰性の閉経後進行乳癌女性患者を対象とし，パルボシクリブ（経口CDK4/6阻害薬）＋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する，無作為化，多施設共同，二重盲検，第3相試験	666例（うち日本人46例）[b]	有効性 安全性 PK	評価
A5481003（12ヵ国[c]）完了	第1/2相	ER陽性HER2陰性の閉経後進行乳癌女性患者を対象とし，1次治療におけるパルボシクリブ（CDK4/6阻害薬）とレトロゾールとの併用投与およびレトロゾール単剤投与の安全性，有効性ならびに薬物動態（PK）を評価する，無作為化，非盲検，第1/2相試験	第1相：12例 第2相：165例[d]	有効性 安全性 PK	評価
A5481034（カナダ，米国）継続中	Expanded Access	HR陽性HER2陰性の閉経後進行乳癌女性で，レトロゾールによる治療が適応となる患者を対象としたパルボシクリブ＋レトロゾール併用のExpanded Access Study	294例[e]	安全性[f]	—[g]

Table 1.　承認申請に用いた臨床試験一覧（ファイザー社が実施した臨床試験）

試験番号（実施国） 試験の進捗	開発相	試験名	組み入れ例数	承認申請に用いた評価項目	評価／参考資料
A5481027 （5 ヵ国 [h]） 継続中	第 3 相	ER 陽性 HER2 陰性の閉経後進行乳癌のアジア人女性患者を対象とし，1 次治療としてパルボシクリブ（経口 CDK4/6 阻害薬）＋レトロゾール併用とプラセボ＋レトロゾール併用を比較する，多施設共同，無作為化，二重盲検，第 3 相試験	173 例 [e,i]	安全性 [f]	— [g]
A5481019 （中国） 継続中	第 1 相	ER 陽性 HER2 陰性の閉経後進行乳癌の中国人女性患者を対象とし，パルボシクリブ（CDK4/6 阻害薬）の薬物動態を検討する非盲検，第 1 相試験	18 例 [e]	安全性 [f]	— [g]
進行乳癌患者を対象としてパルボシクリブまたはプラセボをフルベストラント（±ゴセレリン）と併用投与する試験					
A5481023 （17 ヵ国 [j]） 完了	第 3 相	内分泌療法に抵抗性を示した HR 陽性 HER2 陰性の進行乳癌女性患者を対象とし，パルボシクリブ＋フルベストラント併用（±ゴセレリン）とフルベストラント単剤（±ゴセレリン）を比較する，多施設共同，無作為化，二重盲検，プラセボ対照，第 3 相試験	521 例 （うち日本人 35 例）[k]	有効性 安全性 PK	評価
日本人の進行固形癌患者（進行乳癌患者を含む）を対象としてパルボシクリブを単剤投与またはレトロゾールと併用投与する試験					
A5481010 （日本） 完了	第 1/2 相	日本人進行固形癌患者を対象に単剤投与した際，および日本人 ER 陽性 HER2 陰性の閉経後進行乳癌患者を対象に 1 次治療としてレトロゾールと併用投与した際の，有効性，安全性および薬物動態を検討するパルボシクリブ（CDK4/6 阻害薬）の第 1/2 相臨床試験	第 1 相パート 1：日本人 12 例 第 1 相パート 2：日本人 6 例 第 2 相：日本人 43 例 [l]	有効性 安全性 PK	評価
悪性疾患を有する患者を対象としてパルボシクリブを単剤投与または他剤と併用投与する試験					
A5481001 （米国） 完了	第 1 相	進行がん患者を対象にサイクリン依存性キナーゼ阻害剤である経口パルボシクリブを 2 通りのスケジュールで投与したときの薬物動態および薬力学を検討する第 1 相臨床試験	74 例	安全性 PK	評価
A5481002 （米国） 完了	第 1 相	治療歴のあるマントル細胞リンパ腫患者におけるパルボシクリブのパイロット試験	17 例	安全性 PK	参考
A5481004 （米国，ドイツ，チェコ） 完了	第 1/2 相	難治性多発性骨髄腫患者において，ボルテゾミブおよびデキサメタゾンを併用投与したときのパルボシクリブの安全性および有効性を検討する第 1/2 相，非盲検試験	第 1 相：21 例 第 2 相：32 例	安全性	参考
肝機能障害を有する被験者を対象とした試験					
A5481013 （米国） 完了 [m]	第 1 相	肝機能障害を有する被験者を対象として，パルボシクリブの薬物動態を検討する並行群間，単回投与，非盲検，第 1 相試験	28 例	安全性 PK	評価
腎機能障害を有する被験者を対象とした試験					
A5481014 （米国） 完了 [n]	第 1 相	腎機能障害を有する被験者を対象として，パルボシクリブの薬物動態を検討する並行群間，単回投与，非盲検，第 1 相試験	31 例	安全性 PK	評価

Table 1.　承認申請に用いた臨床試験一覧（ファイザー社が実施した臨床試験）

試験番号（実施国）試験の進捗	開発相	試験名	組み入れ例数	承認申請に用いた評価項目	評価／参考資料
健康被験者を対象とした試験					
A5481009（米国）完了	第 1 相	健康被験者において，パルボシクリブのイセチオン酸塩のカプセル剤とパルボシクリブ遊離塩基の 2 種類のカプセル剤および液剤を比較する単回投与，非盲検，相対的バイオアベイラビリティ試験	24 例	安全性 PK	参考
A5481011（米国）完了	第 1 相	健康男性被験者において，[^{14}C]パルボシクリブの吸収，代謝および排泄を検討する第 1 相，非盲検，単回放射標識投与試験	6 例	安全性 PK	評価
A5481012（米国）完了	第 1 相	妊娠の可能性のない健康女性被験者において，ミダゾラムの薬物動態に対するパルボシクリブ反復投与の影響を検討する第 1 相，無作為化，非盲検，2 期，2 投与順クロスオーバー試験	26 例	安全性 PK	評価
A5481015（英国）完了	第 1 相	健康被験者において，パルボシクリブの静脈内投与に対する経口投与時の絶対的バイオアベイラビリティを比較検討する第 1 相，単回投与，固定投与順序，2 期クロスオーバー試験	14 例	安全性 PK	評価
A5481016（米国）完了	第 1 相	健康被験者において，パルボシクリブ単回投与時の薬物動態に対するイトラコナゾールの反復投与の影響を検討する第 1 相，非盲検，2 期，固定投与順序試験	12 例	安全性 PK	評価
A5481017（米国）完了	第 1 相	健康被験者において，パルボシクリブの薬物動態に対するリファンピン反復投与の影響を検討する第 1 相，非盲検，2 期，固定投与順序試験	15 例	安全性 PK	評価
A5481018（米国）完了	第 1 相	健康被験者において，絶食下でのパルボシクリブ単回経口投与時の薬物動態に対して制酸剤投与が及ぼす影響を検討する第 1 相，非盲検，2 期，固定投与順序，クロスオーバー試験	26 例	安全性 PK	評価
A5481020（米国）完了	第 1 相	健康被験者において絶食下で，第 1/2 相および第 3 相試験に用いた製剤に対する初期市販用遊離塩基製剤の生物学的同等性を検証するパルボシクリブの第 1 相，非盲検，3 期，6 投与順クロスオーバー試験	73 例	安全性 PK	評価
A5481021（米国）完了	第 1 相	健康被験者において，パルボシクリブのバイオアベイラビリティに及ぼす食事の影響を評価する第 1 相, 非盲検, 4 期, 4 投与順クロスオーバー試験	28 例	安全性 PK	評価
A5481022（米国）完了	第 1 相	健康被験者において，パルボシクリブ 125 mg を絶食下で単回投与したときのバイオアベイラビリティに及ぼす原薬の粒子径および製剤の溶出性の影響を推定する第 1 相，非盲検，4 投与順，4 期クロスオーバー試験	24 例	安全性 PK	参考
A5481026（米国）完了	第 1 相	健康男性被験者において，パルボシクリブの薬物動態に対するタモキシフェン反復投与の影響を検討する第 1 相，非盲検，2 期，固定投与順序，クロスオーバー試験	25 例	安全性 PK	評価
A5481032（米国）完了	第 1 相	日本人健康被験者において，パルボシクリブの薬物動態における用量および人種の影響を検討する第 1 相，非盲検試験	27 例（うち日本人 14 例）	安全性 PK	評価

Table 1.　承認申請に用いた臨床試験一覧（ファイザー社が実施した臨床試験）

試験番号（実施国）試験の進捗	開発相	試験名	組み入れ例数	承認申請に用いた評価項目	評価／参考資料
A5481036（米国）完了	第 1 相	健康被験者において，パルボシクリブの相対的バイオアベイラビリティを検討する第 1 相，非盲検，6 投与順，3 期，クロスオーバー試験	36 例	安全性 PK	評価
A5481038（米国）完了	第 1 相	健康被験者において，パルボシクリブ食後投与時のバイオアベイラビリティに対して制酸剤，プロトンポンプ阻害薬および H_2 受容体拮抗薬が及ぼす影響を評価する第 1 相，非盲検，3 期試験	27 例	安全性 PK	評価
A5481039（米国）完了	第 1 相	健康被験者において，パルボシクリブ単回投与時の薬物動態に対するモダフィニルまたはピオグリタゾンの反復投与の影響を検討する第 1 相，非盲検，2 コホート，2 期，固定投与順序試験	14 例	安全性 PK	評価
A5481040（米国）完了	第 1 相	健康被験者において，3 種類のパルボシクリブ製剤の相対的バイオアベイラビリティを検討する第 1 相, 非盲検, 3 期, 6 投与順クロスオーバー試験	30 例	安全性 PK	参考

CDK：サイクリン依存性キナーゼ，ER：エストロゲン受容体，HER2：ヒト上皮増殖因子受容体 2，HR：ホルモン受容体，PK：薬物動態
a オーストラリア，ベルギー，カナダ，フランス，ドイツ，ハンガリー，アイルランド，イタリア，日本，韓国，ポーランド，ロシア，スペイン，台湾，ウクライナ，英国，米国
b パルボシクリブ＋レトロゾール群またはプラセボ＋レトロゾール群に 2:1 で無作為割付け
c 第 1 相：米国，第 2 相：カナダ，フランス，ドイツ，ハンガリー，アイルランド，イタリア，ロシア，南アフリカ，韓国，スペイン，ウクライナ，米国
d パルボシクリブ＋レトロゾール群またはレトロゾール群に 1:1 で無作為割付け
e 20[redacted]年[redacted]月[redacted]日データカットオフ時点の組み入れ例数
f 申請時点で継続中の試験であり，死亡を含む重篤な有害事象に関する安全性データを含めた
g 申請時点で継続中の試験であり，評価・参考の区別なし
h 中国，香港，シンガポール，台湾，タイ
i パルボシクリブ＋レトロゾール群またはプラセボ＋レトロゾール群に 1:1 で無作為割付け
j オーストラリア，ベルギー，カナダ，ドイツ，アイルランド，イタリア，日本，オランダ，ポルトガル，ルーマニア，ロシア，韓国，台湾，トルコ，ウクライナ，英国，米国
k パルボシクリブ＋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に 2:1 で無作為割付け
l 43 例中 42 例が治験薬投与例数
m 申請時点で継続中であったが，申請後，総括報告書が完成したため，完了に変更し，評価資料に含めた。
n 申請後，総括報告書が完成したため，評価資料に含めた。

1.3.4. 医師主導試験

医師主導試験（34 試験）（M2.7.4.1 項 Table 2）のうち，乳癌を対象とした国際共同第 3 相試験は以下のとおり 3 試験であり，いずれも進行中である。

- 術前補助化学療法後に再発リスクの高い HR 陽性 HER2 陰性早期乳癌患者を対象としてパルボシクリブと標準的な術後補助内分泌療法を併用したときの有効性および安全性を評価する無作為化第 3 相試験（PENELOPE-B; GBG78/GBG 078//BIG 1-13/NSABP B 54 I）［ドイツ

乳癌グループ（German Breast Group）との共同実施］。本試験には日本から Japan Breast Cancer Research Group が参加している。

- 非ステロイド性アロマターゼ阻害薬による治療を受け，疾患進行を認めた HR 陽性 HER2 陰性閉経後再発／難治性乳癌患者を対象としてパルボシクリブと内分泌療法（エキセメスタンまたはフルベストラント）の併用投与と化学療法（カペシタビン）の有効性および安全性を比較検討する無作為化第 3 相試験［PEARL（GEICAM/2013-02）試験］［スペイン乳癌研究グループ（GEICAM，Spanish Breast Cancer Research Group）との共同実施］。この試験は，エストロゲン受容体 1（ESR1）の遺伝子変異を有する患者に対してパルボシクリブと内分泌療法併用の臨床的ベネフィットを評価できるようにデザインされている。

- HR 陽性 HER2 陰性早期乳癌患者を対象としてパルボシクリブと標準的な術後補助内分泌療法の併用と標準的な術後補助内分泌療法単独を比較検討する第 3 相無作為化試験（PALLAS 試験）［Alliance Foundation Trials およびオーストリア乳癌・結腸直腸癌研究グループ（Austrian Breast & Colorectal Cancer Study Group）との共同実施］。

1.4. 科学的ガイドラインおよび規制当局の助言

HR 陽性 HER2 陰性進行乳癌患者におけるパルボシクリブと内分泌療法の併用の承認申請に用いた臨床試験は，以下の抗がん剤特有のガイダンスを含む関連するガイダンスに従って計画，実施および解析を行った。

- 米国食品医薬品局（FDA）：「Clinical Trial Endpoints for the Approval of Cancer Drugs and Biological Products」（2007 年 5 月）[48]，「Cancer Drugs and Biological Products – Clinical Data in Marketing Applications」（2001 年 10 月）[49]

- 欧州医薬品庁（EMA）：「Guideline on Evaluation of Anticancer Medicinal Products in Man v 4.0」（2012 年 12 月）[50],「Appendix 1 to the Guideline on the Evaluation of Anticancer Medicinal Products in Man」（2012 年 12 月）[51]

- 厚生労働省：「抗悪性腫瘍薬の臨床評価方法に関するガイドライン」（2005 年）[52]および「国際共同治験に関する基本的考え方について」（2007 年）[53]

1.4.1. 外国でのガイダンスと助言

パルボシクリブの進行乳癌における臨床開発については，米国，EU，カナダの規制当局から助言を得た。

以下に米国および EU の規制当局とのこれまでの協議結果の概略を記載する。

<u>米国</u>

2015 年 2 月 3 日，A5481003 試験で示された良好なリスク・ベネフィット・プロファイルに基づき，パルボシクリブはレトロゾールとの併用において ER 陽性 HER2 陰性の閉経後進行乳癌女性患者の治療薬として（内分泌療法をベースとした初回治療），米国 FDA により迅速承認（Accelerated Approval）された。迅速承認にあたっては，今後，全面的承認（Full Approval）に切り替えるために，パルボシクリブとレトロゾール併用の臨床的ベネフィットを検証する

A5481008 試験を実施することが条件とされた［市販後の必要条件（PMR）2860-1］。2016 年 10 月 26 日に A5481008 試験の結果とともに全面的承認の申請を行い，2017 年 3 月 31 日に承認を取得した。なお，A5481008 試験の OS の最終解析結果については，結果が得られた時点で提出することとなった。

その他の PMR は以下のとおりである。

- [redacted]を提出する。
- [redacted]を提出する（20[redacted]年[redacted]月[redacted]日に提出済み）。
- [redacted]を行う。
- [redacted]を提出する。

2016 年 2 月 19 日，米国 FDA は A5481023 試験で認められた良好なリスク・ベネフィット・プロファイルに基づき，内分泌療法に疾患進行を示した HR 陽性 HER2 陰性進行乳癌患者を対象としたフルベストラントとの併用についてパルボシクリブの全面的承認（Full Approval）を行った。

EU

HR 陽性 HER2 陰性進行乳癌患者におけるパルボシクリブと内分泌療法の併用（閉経後乳癌患者における内分泌療法をベースとした初回治療としてレトロゾールとの併用，および既治療の乳癌患者におけるフルベストラントとの併用）について，EU にて承認申請を行う際に用いる臨床データおよび臨床試験を協議することを目的として，20[redacted]年[redacted]月[redacted]日に EU の Rapporteur［[redacted]］，20[redacted]年[redacted]月[redacted]日に EU の Co-Rapporteur［[redacted]］と会議を行った。Rapporteur および Co-Rapporteur は，[redacted]に基づき承認申請することについて合意した。また，20[redacted]年[redacted]月[redacted]日に行われた[redacted]会議で，[redacted]に提出することについても Rapporteur および EMA と合意した。[redacted]（20[redacted]年[redacted]月[redacted]日）に提出した。

20[redacted] 年 [redacted] 月に [redacted], Rapporteur, Co-Rapporteur および EMA との会議を 20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日に行った。[redacted] 20[redacted] 年 [redacted] 月に提出した。2016 年 9 月に CHMP より承認を推奨する見解が出され，これを受けて 2016 年 11 月に承認された。

1.4.2. 日本でのガイダンスと助言

本邦での[redacted]に先立ち，20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日に[redacted]の[redacted]に関して，独立行政法人医薬品医療機器総合機構と医薬品[redacted]相談を実施した。当該医薬品[redacted]相談は，[redacted]とした[redacted]における[redacted]および[redacted]での[redacted]等に基づき実施された。相談の結果，以下の助言を得た（要約）。

[redacted]の[redacted]について

- [redacted]については，[redacted]，[redacted]，機構は，[redacted]をもって，本薬の承認申請を行うことは可能と考える。なお，承認申請に際しては，[redacted]における[redacted]の[redacted]の[redacted]を提示すべきと考える。

当該医薬品[redacted]相談での助言を受けて，相談時に提示した[redacted]により，本邦における承認申請を行う。また，[redacted]に含まれる[redacted]に基づき，[redacted]，[redacted]，[redacted]を設定した。

なお，[redacted]の[redacted]の[redacted]は，[redacted]に実施したが，承認申請時の資料中に[redacted]の[redacted]の[redacted]は含めていない。以下にその背景，経緯について説明する。

[redacted]の[redacted]の[redacted]については，[redacted]の[redacted]し，[redacted]の[redacted]は，[redacted]しており，[redacted]の[redacted]に実施した。[redacted]，[redacted]ことから，[redacted]データについては[redacted]。[redacted]の[redacted]は[redacted]，[redacted]，[redacted]，[redacted]。

[redacted]では[redacted]は[redacted]，[redacted]，[redacted]を[redacted]。このように[redacted]，あるいは[redacted]は，[redacted]，[redacted]。[redacted]，[redacted]

[redacted]について，[redacted]。

- [redacted]
- [redacted]を，[redacted]，[redacted]，[redacted]
- [redacted]，[redacted]は，[redacted]，[redacted]および[redacted]は[redacted]

[redacted]，[redacted]の[redacted]の[redacted]の[redacted]は，[redacted]に[redacted]であり，[redacted]の[redacted]し，[redacted]および[redacted]，[redacted]に[redacted]の[redacted]の[redacted]。しかしながら，[redacted]，[redacted]と[redacted]のために[redacted]（M2.7.4.2.1.2.1.1 項，M2.7.4.7 項）。なお，[redacted]に，[redacted]の[redacted]の[redacted]を提出した。

本邦では，上記相談以外に，医薬品[redacted]相談（[redacted]）（平成[redacted]年[redacted]月[redacted]日），医薬品[redacted]相談（平成[redacted]年[redacted]月[redacted]日），および医薬品[redacted]相談（[redacted]）（平成[redacted]年[redacted]月[redacted]日）を実施した。

1.4.3. 外国での承認・審査状況

2017 年 4 月末現在，パルボシクリブは米国，カナダ，欧州および韓国を含む世界中の 30 ヵ国以上で承認されている。現在，[redacted]および[redacted]を含む他の国々で審査中である。

2. 生物薬剤学に関する概括評価

2.1. 製剤開発

パルボシクリブは即放性の経口カプセル剤として開発した。その他，バイオアベイラビリティ（BA）試験および臨床薬理試験を実施するために，静注用（IV）液剤，経口懸濁液，経口液剤および溶出水準が異なるカプセル剤を開発しているが，これらは有効性を評価する臨床試験では使用していない。初期の臨床試験である外国第 1 相試験（A5481001 試験）では，パルボシクリブのイセチオン酸塩を用い，パルボシクリブとして 5 mg（原薬含有率 [redacted]%），25 mg（原薬含有率 [redacted]%）および 100 mg（原薬含有率 [redacted]%）を含有する[redacted]カプセル剤（以降，イセチオン酸塩カプセル剤）を使用した。国内外第 1/2 相試験（A5481010 試験および A5481003 試験）ならびに外国第 1 相試験（A5481002 試験）では，パルボシクリブとして 25 および 100 mg を含有するイセチオン酸塩カプセル剤を用いた。このイセチオン酸塩カプセル剤は，[redacted]。

イセチオン酸塩に代わる市販用製剤開発に適切な塩を探索するため，広範囲にわたって塩のスクリーニングを実施し，以降の開発には原薬としてパルボシクリブの遊離塩基の無水物を用いた。物理的性質および安定性の検討に加え，イセチオン酸塩と遊離塩基カプセル剤を橋渡しするための相対的 BA 試験（A5481009 試験）を実施し，それらの結果から，第 3 相試験用製剤および市販用製剤の開発に遊離塩基を選択した。

第 3 相試験用に，原薬としてパルボシクリブの遊離塩基を 75，100 または 125 mg 含有するカプセル剤を開発した。第 3 相試験では，第 3 相試験初期に用いた製剤（以降，第 3 相試験用初期遊離塩基カプセル剤）および最適化された処方および方法で製造された製剤（以降，第 3 相試験用最終遊離塩基カプセル剤）の 2 種類を用いた。これらの製剤は[redacted]が異なる。また，各製剤の各含量規格製剤は，[redacted]のカプセル剤である。

海外での市販用および[redacted]用の製剤として，パルボシクリブの遊離塩基を 75，100 または 125 mg 含有するカプセル剤（以下，初期市販用遊離塩基カプセル剤）を製造した。また，パルボシクリブの遊離塩基を 25 mg 含有する製剤についても，本邦での[redacted]用製剤として製造した。いずれの製剤も[redacted]カプセル剤である。なお，初期市販用遊離塩基カプセル剤（75，100 および 125 mg 製剤）はカプセルに印字があることを除き，第 3 相試験用最終遊離塩基カプセル剤と同一である。

本邦においては，パルボシクリブの遊離塩基を 25 または 125 mg 含有するカプセル剤を市販する予定であり，[redacted]を用いて製造される（以下，市販用遊離塩基カプセル剤）。両製剤は[redacted]のカプセル剤であり，製剤処方は初期市販用遊離塩基カプセル剤と同一である。

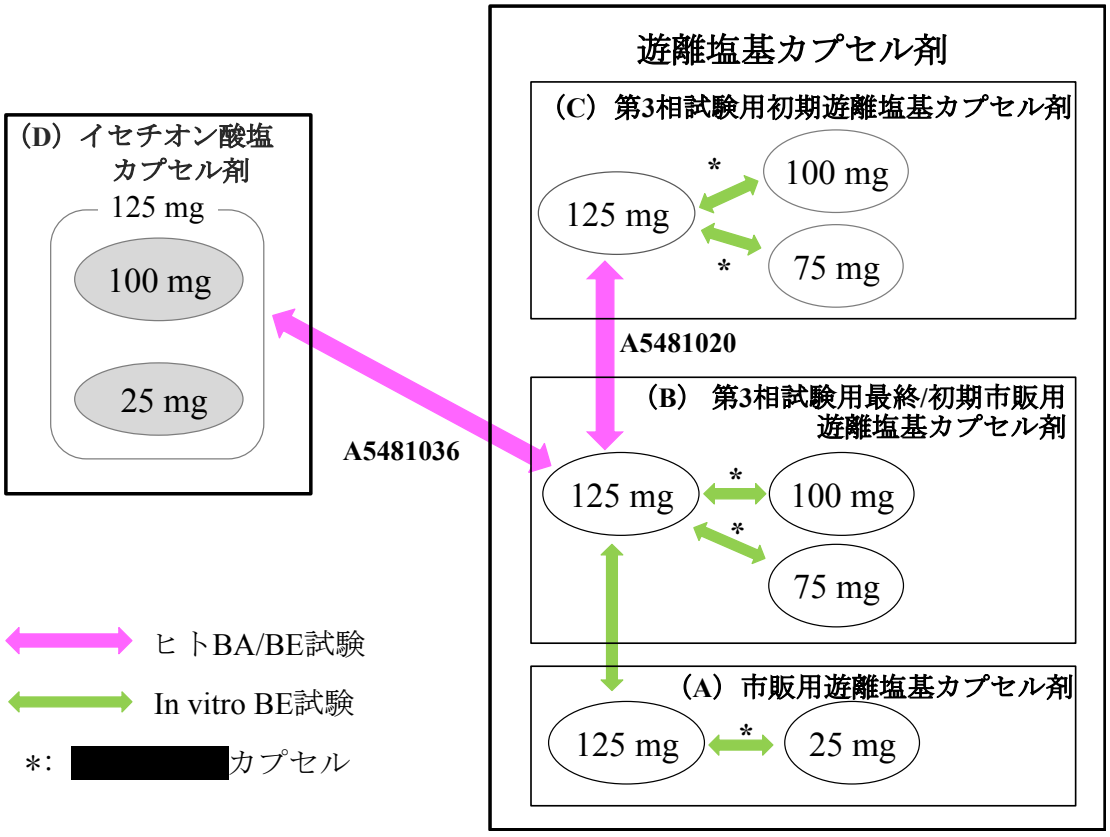
上記製剤を用い，パルボシクリブの健康被験者を対象とする生物薬剤学試験 7 試験を実施し，絶対的 BA（A5481015 試験），相対的 BA および生物学的同等性（BE）（A5481009 試験，A5481020 試験，A5481022 試験，A5481036 試験および A5481040 試験）および食事の影響（A5481021 試験）

を評価した。また，制酸薬の影響を評価するために，臨床薬理試験 2 試験（A5481018 試験および A5481038 試験）を実施した。

2.2. 製剤間の生物学的同等性

国内外臨床試験で用いたパルボシクリブの各製剤間の BA および BE の関係を Figure 3 に示す。BE 試験は，「後発医薬品の生物学的同等性試験ガイドライン等の一部改正について」（平成 24 年 2 月 29 日付薬食審査発 0229 第 10 号）の別紙 1（別添）「後発医薬品の生物学的同等性試験ガイドライン」（以降，後発 BE ガイドライン），別紙 2（別添）「含量が異なる経口固形製剤の生物学的同等性試験ガイドライン」（以降，含量違い BE ガイドライン）および別紙 3（別添）「経口固形製剤の処方変更の生物学的同等性ガイドライン」（以降，処方変更 BE ガイドライン）に基づき実施した。

Figure 3.　国内外臨床試験で用いたパルボシクリブの各製剤間のバイオアベイラビリティおよび生物学的同等性の関係



引用：M2.3.P.2.2 項 Figure P.2-4.
BA：バイオアベイラビリティ，BE：生物学的同等性

国内第 2 相試験（A5481010 試験）および国際共同第 3 相試験（A5481008 試験および A5481023 試験）で使用した第 3 相試験用最終遊離塩基カプセル剤（Figure 3 の B）と A5481008 試験実施初期に使用した第 3 相試験用初期遊離塩基カプセル剤（Figure 3 の C）との間の BE については，BE 試験（A5481020 試験）により検討した。その結果，第 3 相試験用最終遊離塩基カプセル剤 125 mg

投与時に対する第 3 相試験用初期遊離塩基カプセル剤 125 mg を投与したときの 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}）および最高血漿中濃度（C_{max}）の調整済み幾何平均値の比の 90%信頼区間は，BE の判定基準範囲内（80%～125%）であり，両製剤の BE が示された（M2.7.1.2.5.2 項）。

含量違い製剤として，第 3 相試験用初期遊離塩基カプセル剤の 75，100 および 125 mg 製剤，ならびに第 3 相試験用最終遊離塩基カプセル剤の 25，75，100 および 125 mg 製剤を製造し，臨床試験に使用した（Figure 3 の C および B，B の 25 mg は臨床試験に使用されず，本申請時の市販用製剤にも該当しないため図中には含めず）。なお，初期市販用遊離塩基カプセル剤は，カプセルに印字があることを除いて第 3 相試験用最終遊離塩基カプセル製剤と同一である。また，申請する市販用遊離塩基カプセル製剤（Figure 3 の A）の 25 および 125 mg 製剤は，[redacted]のみ異なる。初期市販用遊離塩基カプセル剤の 125 mg 製剤と市販用遊離塩基カプセル製剤の 125 mg 製剤間は，溶出試験の結果から溶出挙動の同等性が示され，生物学的に同等であることが確認された（Figure 3 の A）。また，含量違い製剤はいずれも[redacted]，各含量違い製剤間の溶出挙動の同等性を確認するため，[redacted]条件（[redacted]）における溶出試験を実施し，含量違い BE ガイドラインに従い溶出挙動の同等性を判定した。その結果，含量違い製剤間の溶出挙動はいずれの製剤においても含量違い BE ガイドラインの同等性の判定基準を満たし，生物学的に同等であることが確認された（M2.3.P.2.2 項）。

なお，第 3 相試験用最終遊離塩基カプセル剤（Figure 3 の B）と外国第 1/2 相試験（A5481003 試験）および国内第 1 相試験（A5481010 試験）に使用したイセチオン酸塩カプセル剤（Figure 3 の D）については，A5481036 試験によりそれぞれを投与したときの BA を比較検討した。A5481036 試験では，健康被験者を対象に 2 種の絶食条件下にてイセチオン酸塩カプセル剤として 125 mg（25 mg および 100 mg カプセル剤）のパルボシクリブを単回経口投与したときの BA と，標準カロリーの中程度脂肪食を摂取した後に第 3 相試験用最終遊離塩基カプセル剤として 125 mg のパルボシクリブを単回経口投与したときの BA を比較検討した。2 種の絶食条件として，パルボシクリブの投与前 1 時間から投与後 2 時間まで絶食（A5481003 試験における投与条件）と一晩絶食下を設定した。その結果，一晩絶食条件下または A5481003 試験における投与条件下にてイセチオン酸塩カプセル剤 125 mg を投与した場合と比較し，中程度の脂肪食摂取後に第 3 相試験用最終遊離塩基カプセル剤 125 mg を投与したときの AUC_{inf} および C_{max} の調整済み幾何平均値の比の 90%信頼区間はいずれも BE の判定基準範囲内（80%～125%）であった（M2.7.1.2.5.4 項）。

2.3. 生物薬剤学に関する概括

パルボシクリブの，健康被験者を対象とする生物薬剤学試験 7 試験および臨床薬理試験 2 試験から得られた結果を以下にまとめる。

- 経口投与時のパルボシクリブの絶対的 BA は 45.7%［90%信頼区間：39.3%, 53.2%］であった。
- パルボシクリブの第 3 相試験用初期遊離塩基カプセル剤を絶食下で投与した結果，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，被験者間および被験者内変動が大きいことが示された。Low-liers は，パルボシクリブのイセチオン酸塩カプセル剤または経口液剤を使用した試験では認められなかった。

- パルボシクリブの第 3 相試験用最終遊離塩基カプセル剤を食後投与した結果，low-liers は認められず，絶食下でパルボシクリブの遊離塩基カプセル剤を投与したときの曝露量（low-liers の被験者を除いた被験者でのパルボシクリブの曝露量）と同様であった。この結果から，パルボシクリブ遊離塩基カプセル剤は食後投与とした。

- 中程度の脂肪食摂取後に投与したパルボシクリブの第 3 相試験用最終遊離塩基カプセル剤の AUC_{inf} および C_{max} の調整済み幾何平均値の，一晩絶食下および外国第 1/2 相試験（A5481003 試験）におけるパルボシクリブ投与条件（投与前 1 時間から投与後 2 時間は絶食）下で投与したパルボシクリブのイセチオン酸塩カプセル剤の AUC_{inf} および C_{max} の調整済み幾何平均値に対する比の 90%信頼区間は，いずれも BE の判定基準範囲内（80%～125%）にあった。この結果から，パルボシクリブのイセチオン酸塩カプセル剤と，中程度の脂肪食摂取後に投与したパルボシクリブの第 3 相試験用最終遊離塩基カプセル剤は生物学的に同等であると判断した。

- パルボシクリブの第 3 相試験用最終遊離塩基カプセル剤を食後投与した場合，パルボシクリブの吸収量および吸収速度に対し，検討した規格内での原薬粒子径および溶出水準の変化による影響は認められなかった。

- 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）とパルボシクリブの第 3 相試験用最終遊離塩基カプセル剤（食後投与）を併用投与したとき，パルボシクリブ単独投与と比較して，C_{max} が 41%低下したが，AUC_{inf} に対する影響は小さかった（13%減少）。パルボシクリブの第 3 相試験用最終遊離塩基カプセル剤（食後投与）とファモチジンおよび局所性制酸薬である Mi-Acid Maximum Strength Liquid を交互に併用投与しても，パルボシクリブの曝露量にほとんど影響は認められなかった。

- 第 3 相試験用最終遊離塩基カプセル剤（初期市販用遊離塩基カプセル剤）の 125 mg 製剤と市販用遊離塩基カプセル製剤の 125 mg 製剤は, 溶出試験の結果から溶出挙動の同等性が示され, 生物学的に同等であることが確認された。

3. 臨床薬理に関する概括評価

パルボシクリブの薬物動態（PK）および薬力学（PD）の検討，ならびに最大耐量（MTD）を決定するため，進行悪性腫瘍患者を対象とした臨床試験を実施した。このほか，パルボシクリブのPK を評価するために健康被験者を対象とした臨床試験を実施した。

本申請時に用いた臨床試験のうち，PK を評価したパルボシクリブの臨床試験 22 試験を M2.7.2.1.2 項の Table 2 にまとめた。このうち 6 試験（A5481001 試験，A5481002 試験，A5481003 試験，A5481008 試験，A5481010 試験および A5481023 試験）は進行悪性腫瘍患者を対象に実施した臨床試験である。また，16 試験は，健康被験者を対象に実施したパルボシクリブの第 1 相臨床薬理試験および生物薬剤学試験（A5481009 試験，A5481011 試験，A5481012 試験，A5481015 試験，A5481016 試験，A5481017 試験，A5481018 試験，A5481020 試験，A5481021 試験，A5481022 試験，A5481026 試験，A5481032 試験，A5481036 試験，A5481038 試験，A5481039 試験および A5481040 試験）である。上記の臨床試験 16 試験のうち 9 試験は，パルボシクリブの吸収，分布，代謝，および排泄を検討した試験（A5481011 試験），用量比例性および日本人の民族性がパルボシクリブの PK に及ぼす影響を検討した試験（A5481032 試験），パルボシクリブとの薬物相互作用（DDI）の可能性を評価するために実施した臨床薬理試験（A5481012 試験，A5481016 試験，A5481017 試験，A5481018 試験，A5481026 試験，A5481038 試験および A5481039 試験）であり，この 9 試験の詳細は M2.7.2.2.3.1 項に記載した。残りの 7 試験は，パルボシクリブ製剤のバイオアベイラビリティ（BA），生物学的同等性（BE），粒子径/溶出水準の影響を評価するために実施された生物薬剤学試験（A5481009 試験，A5481015 試験，A5481020 試験，A5481022 試験，A5481036 試験および A5481040 試験），および食事の影響を評価した生物薬剤学試験（A5481021 試験）であり，この 7 試験の詳細は M2.7.2.2.3.2 項に記載した。

なお，承認申請後に，肝機能障害を有する被験者または腎機能障害を有する被験者を対象とした臨床薬理試験（A5481013 試験および A5481014 試験）の結果が得られたことから，これらの試験についても M2.7.2.1.2 項の Table 2 に追加し，試験の詳細は M2.7.2.2.3.1 項に記載した。

3.1. 臨床薬物動態試験

3.1.1. 単回投与の薬物動態試験

本申請時，パルボシクリブの単回投与時の PK は計 17 の臨床試験で評価され，そのうち 2 試験は進行悪性腫瘍患者を対象に実施し（A5481001 試験および A5481010 試験），15 試験は健康被験者を対象に実施した（A5481009 試験，A5481011 試験，A5481015 試験，A5481016 試験，A5481017 試験，A5481018 試験，A5481020 試験，A5481021 試験，A5481022 試験，A5481026 試験，A5481032 試験，A5481036 試験，A5481038 試験，A5481039 試験および A5481040 試験）。さらに，健康被験者を対象とした 2 試験（A5481009 および A5481011 試験）では，パルボシクリブ単回投与後のパルボシクリブの活性ラクタム代謝物である PF-05089326 の PK も評価した。

また，承認申請後に，肝機能障害を有する被験者または腎機能障害を有する被験者を対象とした臨床薬理試験 2 試験（A5481013 試験および A5481014 試験）の結果が得られた。

パルボシクリブ 125 mg を単回投与したときのパルボシクリブの血漿中濃度推移および PK パラメータは，いずれの試験の健康被験者においても概して同様な結果であった（M2.7.2.3.1.1.2 項および M2.7.2.3.1.1 項の Table 68）。パルボシクリブ 125 mg の単回経口投与後，C_{max} 到達時間（T_{max}）

は経口投与後 6～8 時間（中央値）であり，C_{max} 到達後，血漿中パルボシクリブ濃度は指数関数的に低下して，終末相における消失半減期（$t_{½}$）は 20.9～25.9 時間（平均値）であった。パルボシクリブの C_{max} は約 28.0～72.1 ng/mL（幾何平均値）であり，AUC_{inf} は 1087～2136 ng•h/mL（幾何平均値）であった。

癌患者を対象にパルボシクリブ 125 mg を単回経口投与した A5481001 試験では，T_{max}（中央値）は 7 時間であった（M2.7.2.3.1.1.1 項）。A5481001 試験では，PK 評価用最終血液試料を投与 10 時間後に採取したため，単回投与後のパルボシクリブの AUC_{inf} および $t_{½}$ を適切に推定することができなかった。また，患者にパルボシクリブを絶食下単回投与したときの C_{max} の幾何平均値は 42.7 ng/mL であった。A5481010 試験（第 1 相試験パート 1）において，日本人癌患者にパルボシクリブ 125 mg を単回投与したときの T_{max} の中央値は 4 時間であり，C_{max} および AUC_{inf} の幾何平均値は 104 ng/mL および 2483 ng•h/mL，$t_{½}$ の中央値は 23.9 時間であった。

癌患者を対象とした用量漸増試験（A5481001 試験）では，投与後 0 時間から 10 時間までの AUC（AUC_{10}）および C_{max} の幾何平均値を用い用量比例性を評価した。投与第 1 日にパルボシクリブを単回投与したときの AUC_{10} および C_{max} は，用量 25～225 mg の用量範囲内でほぼ用量比例的に増加し（M2.7.2.3.1.3 項を参照），パルボシクリブの PK は線形性を示した。さらに，日本人健康被験者を対象とした A5481032 試験の用量 75～150 mg の範囲でもパルボシクリブの PK の用量比例性が認められた（M2.7.2.3.1.3 項を参照）。

また，肝機能障害または腎機能障害を有する被験者を対象にパルボシクリブの PK を検討した A5481013 試験および A5481014 試験から，正常な肝機能または腎機能群のパルボシクリブの PK プロファイルと PK パラメータは，健康被験者を対象にパルボシクリブ 125 mg を単回投与した 17 試験の PK プロファイルと PK パラメータと概して一致していた（M2.7.2.3.1.1.3 項）。A5481013 試験の肝機能障害群および A5481014 試験の腎機能障害群の T_{max}（中央値）は投与後 6～8 時間であった。A5481013 試験の正常肝機能の被験者および A5481014 試験の正常腎機能の被験者の $t_{½}$ の平均値はそれぞれ 25.8 時間および 26.4 時間であった。125 mg に用量補正した C_{max} および AUC_{inf} の幾何平均値は，A5481013 試験の正常肝機能の被験者ではそれぞれ 47.7 ng/mL および 1719 ng•hr/mL，また，A5481014 試験の正常腎機能の被験者では 50.7 ng/mL および 1744 ng•hr/mL であった。これらの値はその他の試験から得られた値の範囲内であった（M2.7.2.3.1.1.3 項）。

3.1.2. 反復投与の薬物動態試験

進行固形悪性癌患者を対象とした計 5 試験（A5481001 試験，A5481003 試験，A5481008 試験，A5481010 試験の第 1 相試験および第 2 相試験）で，パルボシクリブを反復投与（125 mg QD）したときの PK を評価した（M2.7.2.3.1.2 項を参照）。A5481001 試験，A5481003 試験および A5481010 試験では，定常状態まで 125 mg QD で反復投与した後，パルボシクリブは約 4～8 時間（中央値）の T_{max} で吸収された。パルボシクリブは緩徐に排泄され，$t_{½}$ の平均値は 23.2～28.8 時間であった。パルボシクリブ投与開始後 8 日以内に定常状態に到達した。パルボシクリブは反復投与によって累積し，AUC に基づいて算出した累積係数の中央値は 1.9～2.4 で，これは $t_{½}$ から推定される値と一致した。パルボシクリブの血漿中 C_{max} の幾何平均値は 94.9～186.0 ng/mL で，投与後 0 時間から 24 時間までの血漿中濃度-時間曲線下面積（AUC_{24}）の幾何平均値は 1633～2838 ng•h/mL であった。

癌患者を対象とした用量漸増試験（A5481001 試験）からのデータによると，血漿中 AUC_{10} および C_{max} の幾何平均値により評価したパルボシクリブの曝露量は，第 8 日目にパルボシクリブを反復投与後，用量 25～225 mg の範囲内で概して用量比例的に増加し（M2.7.2.3.1.3 項を参照），パルボシクリブの PK は線形性を示した。

3.1.3. 吸収，分布，代謝および排泄

パルボシクリブ 125 mg を単回経口投与したときの絶対的 BA（平均値）は 45.7%であった（M2.7.1.3.3.2 項を参照）。

パルボシクリブを静脈内投与したときのパルボシクリブの全身クリアランス（CL）の幾何平均値は 39.5 L/h であった。また，健康被験者にパルボシクリブを静脈内投与したときのパルボシクリブの定常状態時の分布容積（V_{ss}）の幾何平均値は 1008 L であり，これは総体液量（42 L）を大きく上回る値であり，パルボシクリブが末梢組織まで広範に分布していたことを示した。平衡透析法を用いて in vitro で測定した結果，濃度 500～5000 ng/mL の範囲のパルボシクリブとヒト血漿蛋白質との平均結合率は 85.3%であった（M2.7.2.3.2.2 項）。

ヒトにおけるパルボシクリブの主要代謝経路は酸化および硫酸抱合であり，副次代謝経路はグルクロン酸抱合およびアシル化である（M2.7.2.3.2.3 項を参照）。血漿中には主に未変化体として存在していた。In vitro 試験では，パルボシクリブは主に CYP3A および SULT2A1 により代謝されることが示されている。

進行乳癌患者の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 で，$t_{½}$の平均値は 28.8 時間であった（M2.7.2.3.1.2 項）。健康男性被験者に[^{14}C]パルボシクリブを含有するパルボシクリブ 125 mg を単回経口投与したときの投与された放射能に対する尿糞中放射能の回収率（%）の中央値は糞中が 74.1%および尿中が 17.5%であった（M2.7.2.2.3.1.1.2 項）。糞中および尿中の未変化体はそれぞれ投与量の 2.3%および 6.9%であり，パルボシクリブの主要消失経路は肝代謝であるが，尿糞中排泄は副次的な排泄経路であることが示された。

3.1.4. 臨床薬理データに基づいた推奨用法・用量

3.1.4.1. 投与量の選択

A5481001 試験では，進行癌患者を対象に 2 種類のパルボシクリブの投与スケジュールを検討した。2 種類の投与スケジュールは，4 週間を 1 サイクルとして 3 週間連続投与後に 1 週間休薬するスケジュール 3/1，および 3 週間を 1 サイクルとして 2 週間連続投与後に 1 週間休薬するスケジュール 2/1 を設定した。これらの投与スケジュールは（1）予想される毒性，および（2）パルボシクリブを単剤として投与する場合と細胞傷害性の化学療法と併用投与する場合の両方について検討するために選択した。スケジュール 3/1 は最大の投与期間を許容することを目的として設定し，より短いサイクルで投与するスケジュール 2/1 ほど 1 日当たりの投与量を高くできないと考えた。スケジュール 2/1 は，臨床開発の後期にパルボシクリブと他の化学療法剤との併用を行う際に用いる可能性があると考えた。ラットおよびイヌを対象とした非臨床試験で認められた可逆的な骨髄抑制の毒性を考慮し，血液学的パラメータの回復を可能にするために，各サイクルに 1 週間の休薬期間を組み込むこととした。

第 2 相試験の推奨用量および MTD は，スケジュール 3/1 では 125 mg QD，スケジュール 2/1 では 200 mg と決定した（M2.7.2.3.9.1 項）。

安全性の結果から，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いことが示された（97.0% vs 80.5%）。また，スケジュール 3/1 でより長期に及ぶ臨床的有効性が認められたことから，進行乳癌を対象とした試験における投与スケジュールとして，スケジュール 3/1 を選択した（M2.7.3.4.1.1.1.1 項）。

3.1.4.2. 推奨用法・用量における食後投与の設定根拠

健康被験者を対象にパルボシクリブの第 3 相試験用最終遊離塩基カプセル製剤を用いて食事の影響を検討した試験（A5481021 試験）において，高脂肪食または低脂肪食後にパルボシクリブを投与したとき，ならびにパルボシクリブ投与前 1 時間と投与後 2 時間に中程度の脂肪食を摂取したときの AUC_{inf} および C_{max} を，一晩絶食下でパルボシクリブを投与したときと比較した結果，それぞれの食事条件でのパルボシクリブの AUC_{inf} および C_{max} は 21%および 38%, 12%および 27%, 13%および 24%増加した。また，パルボシクリブの遊離塩基製剤を絶食下投与した際にはパルボシクリブの曝露量が著しく低値を示したサブグループ（low-liers）が認められたが，食後投与により low-liers は認められなかった。食後投与によりパルボシクリブの AUC_{inf} および C_{max} の被験者間および被験者内変動が減少した（M2.7.2.3.2.1.2 項）。A5481036 試験において，中程度の脂肪食摂取後に初期市販用遊離塩基カプセル製剤を投与した場合の AUC_{inf} および C_{max} を，一晩絶食後または最小限の絶食下でパルボシクリブのイセチオン酸塩カプセル製剤を投与した場合と比較した結果，AUC_{inf} および C_{max} の調整済み幾何平均値の比の 90%信頼区間は，ともに BE の判定基準範囲内（80%～125%）であった（M2.7.2.3.2.1.2 項）。これらの結果に基づき，第 3 相試験用最終遊離塩基カプセル製剤は食後投与とした。

3.1.4.3. 内因性要因を考慮した用法・用量の変更

内因性要因に関する用法・用量の変更の詳細な概要については，M2.7.2.3.9.2.2 項を参照とする。

成人において，年齢，性別，体重または日本人の民族を考慮した用量の調節は不要であると考える。

3.1.4.3.1. 民族の影響

A5481010 試験において，日本人患者におけるパルボシクリブ PK を検討した（M2.7.2.2.2.5 項）。A5481010 試験の第 1 相試験パート 1 では，日本人進行固形癌患者 12 例（各用量群 6 例）にパルボシクリブを 100 mg QD または 125 mg QD にて反復投与したときの PK を評価した。その結果，パルボシクリブ 125 mg の単回投与時および反復投与時の AUC および C_{max} の幾何平均値は，100 mg の単回投与時および反復投与時の AUC および C_{max} のそれぞれ 2 倍を上回っていたが，$t_{½}$ と T_{max} は類似していた。125 mg 投与時の曝露量が 100 mg 投与時と比較して 2 倍を上回ったという結果は，125 mg を投与された 6 例中数例の患者で AUC と C_{max} が比較的高値を示したことが原因と考えられたが，その要因（併用薬を含む）を特定することはできなかった（M2.7.2.2.2.5.2.1 項）。

A5481010 試験の第 2 相試験では，ER 陽性 HER2 陰性の日本人閉経後進行乳癌患者において，パルボシクリブ 125 mg QD をレトロゾールと併用投与したときのパルボシクリブの定常状態時の

PK を評価することを副次的な目的として，初期に参加した 6 例の患者を対象に，サイクル 1 第 15 日に経時的な PK 採血を実施した。A5481010 試験の第 2 相試験から得られた日本人患者のパルボシクリブ定常状態時の PK パラメータは，先に報告された A5481003 試験の第 1 相試験部分および A5481008 試験において同じくパルボシクリブ 125 mg QD をレトロゾールと併用投与した外国人進行乳癌患者の PK パラメータと類似していた（M2.7.2.3.4.3.1 項）。

A5481032 試験では，クロスオーバー法により同一の日本人健康被験者に 75 ～150 mg の 4 用量のパルボシクリブを食後単回経口投与した。その結果，パルボシクリブの AUC_{inf} と C_{max} は検討した用量範囲において用量に比例して増加することが示された。特に 100 mg から 125 mg の用量範囲においても日本人のパルボシクリブの曝露量は用量比例的であり，100 mg と 125 mg の曝露量に用量比例性が示されなかった A5481010 試験の第 1 相試験パート 1 とは異なる PK 結果であった。この結果および A5481010 試験の第 2 相試験の結果を踏まえると，A5481010 試験の第 1 相パート 1 の 6 例の 125 mg QD の PK 結果は，日本人集団の典型的なパルボシクリブ曝露量を表していないと考えられた。また，A5481032 試験では，日本人健康被験者と人口統計学的因子でマッチングした非アジア人健康被験者にパルボシクリブ 125 mg を食後単回経口投与し，日本人被験者と非アジア人被験者の PK を比較した。その結果，日本人被験者におけるパルボシクリブの AUC_{inf} および C_{max} は非アジア人被験者よりもそれぞれ 30%および 35%高値を示した（M2.7.2.2.3.1.7 項）。

また，A5481023 試験の PK 評価の結果から，非アジア人，アジア人（日本人を除く）および日本人患者におけるパルボシクリブの定常状態時のトラフ濃度（C_{trough}）の被験者内平均値の幾何平均値は，それぞれ 74.8 ng/mL，86.3 ng/mL および 84.4 ng/mL であり，同様であることが示された（M2.7.2.2.2.6 項）。

A5481008 試験において，日本人患者とアジア人患者（日本人を除く）の定常状態時の C_{trough} の被験者内平均値の分布はおおよそ非アジア人患者の定常状態時の C_{trough} の被験者内平均値の分布の範囲内であった。しかしながら，非アジア人，アジア人（日本人を除く）および日本人におけるパルボシクリブの定常状態時の C_{trough} の被験者内平均値の幾何平均値はそれぞれ 61.7 ng/mL，90.1 ng/mL および 95.4 ng/mL であり，日本人，アジア人（日本人を除く）の定常状態時の C_{trough} の被験者内平均値は非アジア人よりも高値を示した（M2.7.2.2.2.4.2.3 項）。

A5481008 試験，A5481023 試験および A5481010 試験から得られた定常状態時の C_{trough}（被験者内平均値）の幾何平均値を Table 2 にまとめて示す。

Table 2.　非アジア人，アジア人（日本人を除く）および日本人患者における定常状態時のパルボシクリブの C_{trough}[a] の要約（A5481008 試験，A5481023 試験および A5481010 試験）

	パルボシクリブの定常状態時 C_{trough}[a]（ng/mL）の要約統計量		
	非アジア人	アジア人（日本人を除く）	日本人
A5481008 [b, c, f]	61.7 (59)	90.1 (36)	95.4 (31)
A5481023 [d, e]	74.8 (57)	86.3 (43)	84.4 (28)
A5481010 第 1 相試験 [f]	NA	NA	79.5 (47)
A5481010 第 2 相試験 [f]	NA	NA	90.1 (42)

C_{trough}：反復投与時の血漿中パルボシクリブのトラフ濃度（投与前値），NA：該当なし
a 幾何平均値（幾何変動係数%）。各試験の被験者数は以下の通り。
A5481008 試験；非アジア人 142 例，アジア人（日本人を除く）11 例，日本人 27 例
A5481023 試験；非アジア人 179 例，アジア人（日本人を除く）26 例，日本人 13 例
A5481010 試験 第 1 相；日本人 11 例（パート 1 の 125 mg 投与：6 例，パート 2：5 例）
A5481010 試験 第 2 相；日本人 38 例
b グループ C（食後投与，制酸薬の併用を問わない）に該当し，定常状態時 C_{trough} の値が得られた患者
c サイクル 1 および 2 の第 14 日から得られた定常状態時の C_{trough} の被験者内平均値
d パルボシクリブとフルベストラントの併用投与
e サイクル 1 および 2 の第 15 日から得られた定常状態時の C_{trough} の被験者内平均値
f パルボシクリブとレトロゾールの併用投与

以上の結果から，日本人健康被験者におけるパルボシクリブの AUC_{inf} および C_{max} の幾何平均値は，人口統計学的因子でマッチさせた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，国内試験に組み入れられた日本人進行乳癌患者は，外国人進行乳癌患者と同様の PK パラメータを示した。2 つの国際共同第 3 相試験の PK データを用いて，日本人，アジア人（日本人を除く）および非アジア人進行乳癌患者におけるパルボシクリブの定常状態時の AUC_{tau}，C_{max}，C_{trough} 値を比較した結果，A5481023 試験では非アジア人と同様な値を示したが，A5481008 試験では非アジア人より高値を示した。また，臨床試験で使用した日本人におけるパルボシクリブ単剤投与時およびレトロゾール併用投与時の用量は外国人における用量と同じであり，スケジュール 3/1 にてパルボシクリブ 125 mg QD 投与時の日本人患者における安全性プロファイルは外国人患者とほぼ同じであった。よって，A5481008 試験を含め一部の試験では，日本人患者は外国人（非アジア人）患者と比較して高い曝露量を示したが，日本人の C_{trough} の分布は外国人の C_{trough} の分布の範囲内であり，さらに安全性および有効性の結果も踏まえると，日本人患者においても 125 mg QD（スケジュール 3/1）の用法・用量を変更する必要はないと考える。

3.1.4.3.2. 肝機能障害または腎機能障害の影響

軽度および中等度の肝機能障害（Child-Pugh 分類 A および B）を有する患者への用量調節は不要と考える。また，重度の肝機能障害（Child-Pugh 分類 C）を有する患者については 75 mg QD（スケジュール 3/1）が推奨用量と考える。

軽度，中等度および重度の腎機能障害（クレアチニンクリアランス≥15 mL/min）を有する患者における用量調節は不要と考える。血液透析が必要な患者に対する推奨用量を決めるためのデータは得られていない。

3.1.4.4. 外因性要因を考慮した用法・用量の変更

薬物相互作用試験の詳細な概要については，M2.7.2.3.9.2.3 項に示す。

3.1.4.4.1. CYP3A 阻害薬との併用投与

パルボシクリブと強い CYP3A 阻害薬であるイトラコナゾールとの併用投与によりパルボシクリブの曝露量が増加した。この結果から，CYP3A 阻害作用のないまたは弱い薬剤への代替を考慮し，強力な CYP3A 阻害薬との併用投与は可能な限り避けることが望ましい。

3.1.4.4.2. CYP3A 誘導薬との併用投与

健康被験者を対象にパルボシクリブと強い CYP3A 誘導薬であるリファンピシンを併用投与した結果，パルボシクリブの曝露量が著しく低下した。この結果から，CYP3A 誘導作用のないまたは弱い薬剤への代替を考慮し，強力な CYP3A 誘導薬との併用投与は可能な限り避けることが望ましい。

パルボシクリブと中程度の CYP3A 誘導薬であるモダフィニルを併用投与した結果，パルボシクリブの曝露量がやや低下した。中程度の CYP3A 誘導薬については，投与が避けられない場合，パルボシクリブと併用投与することが可能である。

3.1.4.4.3. CYP 基質薬物との併用投与

ミダゾラムとの薬物相互作用試験の結果，パルボシクリブは時間依存的な弱い CYP3A4/5 阻害薬であることが示された（M2.7.2.2.3.1.2 項）。In vitro において，パルボシクリブおよびその血中ラクタム代謝物 PF-05089326 はヒト肝ミクロソーム中の CYP3A 酵素に対して時間依存的阻害作用を示した。臨床推奨用量での曝露量との比較から，パルボシクリブは，CYP1A2，CYP2A6，CYP2B6，CYP2C8，CYP2C9，CYP2C19，および CYP2D6 の基質と PK 的薬物相互作用を起こす可能性は低いと考えられる。また，ヒト肝ミクロソームを用いた in vitro 試験において，パルボシクリブが CYP2A6 を阻害する可能性が低いことが示された。さらに，臨床推奨用量でパルボシクリブを投与したときの定常状態における非結合型パルボシクリブの C_{max} の 50 倍の濃度においても，パルボシクリブはヒト肝細胞で CYP1A2，CYP2B6，CYP2C8 および CYP3A4 を誘導しなかった（M2.7.2.2.1 項）。これらの結果から，臨床推奨用量でのパルボシクリブ濃度で，パルボシクリブが併用投与した CYP1A2，CYP2B6，CYP2C8 または CYP3A4 の基質薬物の血漿中濃度を低下させる可能性は低いと考えられる。

3.1.4.4.4. トランスポーター基質薬物との併用投与

遺伝子導入した MDCK 細胞を用いた in vitro 試験では，パルボシクリブが排出トランスポーターである P–糖蛋白質（P-gp）および乳癌耐性蛋白質（BCRP）の低度から中等度の基質であることが示された。パルボシクリブの排出は濃度依存的かつ飽和性であった。この排出機序が，臨床推奨用量で経口投与したときのパルボシクリブの吸収量に影響を及ぼすことは考えにくい。In vitro 試験では，パルボシクリブは，OATP1B1 または OATP1B3 の基質ではなかった。さらに，臨床推奨用量で経口投与したときのパルボシクリブが消化管以外においてトランスポーター（P-gp，BCRP，OATP1B1，OATP1B3，BSEP，OAT1，OAT3 および OCT2）の活性を阻害する可能性は低いと考えられた。しかしながら，パルボシクリブは，腸管排出トランスポーターである P-gp や

BCRP，また，肝取り込みトランスポーターである OCT1 を阻害する可能性がある（M2.7.2.3.2.1.4 項）。

3.1.4.4.5. 制酸薬との併用投与

パルボシクリブを H_2 受容体拮抗薬，局所性制酸薬またはプロトンポンプ阻害薬と食後に併用投与した結果，いずれの制酸薬との併用投与においても臨床的に重要な影響は認められなかった（M2.7.2.2.3.1.8 項および M2.7.2.3.2.1.3 項）。

3.1.4.4.6. 内分泌療法製剤との併用投与

A5481003 試験の第 1 相試験では，12 例の進行乳癌患者を対象に定常状態時のパルボシクリブとレトロゾールを併用投与したときの DDI を評価した。その結果，パルボシクリブとレトロゾール間に重要な DDI は認められなかった（M2.7.2.2.2.3 項）。また，A5481010 試験の第 1 相試験パート 2 においても同様な結果が認められた（M2.7.2.2.2.5.2 項）。

A5481023 試験の PK の結果から，パルボシクリブとゴセレリンを併用投与した場合，またはパルボシクリブとフルベストラントを併用投与した場合のいずれにおいても，臨床的に重大な DDI は認められなかった（M2.7.2.2.2.6 項）。

3.1.5. 薬物動態/薬力学の関係

パルボシクリブの曝露量と心電図（ECG）との曝露－反応関係について，進行癌患者を対象とした 3 つの臨床試験（A5481001 試験，A5481002 試験および A5481003 試験）のデータを用いて検討した（M2.7.2.3.6 項を参照）。これらのデータの解析において，パルボシクリブの濃度と試験特異的な補正法により心拍数で補正した心電図上の QRS 群の開始から T 波終了までの時間（QT）間隔（QTcS）にやや正の直線関係が認められたが，パルボシクリブの臨床推奨用量（125 mg QD）を投与した癌患者では，定常状態時のパルボシクリブの C_{max} の平均値または中央値での QTcS 延長の片側 95%信頼区間の上限は閾値の 10 msec を超えず，パルボシクリブを臨床推奨用量で投与した際に QT 延長が安全性の懸念にならないことが示唆された。Fridericia 法により心拍数で補正した QT 間隔（QTcF）および Bazett 法により心拍数で補正した QT 間隔（QTcB）を使用した場合も同様の結果が得られた。また，パルボシクリブは心拍数に影響を及ぼさなかった。これらの解析の詳細は 5.3.4.2 項（PMAR-EQDD-A548b-DP4-287）に示す。

パルボシクリブの曝露量と有効性（PFS）との曝露－反応関係および 2 つの安全性評価項目（好中球減少症および血小板減少症）との関係について評価した。これらのポピュレーション PK-PD 解析の結果，パルボシクリブの曝露量の増加にともない，好中球数および血小板数は減少することが示唆された。また，PFS に対するパルボシクリブの曝露量の影響の推定値は，得られたデータが少なかったため正確な定量化はできなかったが，検討した曝露－反応解析ではパルボシクリブの曝露量の増加にともない PFS が改善することが示唆された（これらの結果の詳細は，M2.7.2.3.7 項および M2.7.2.3.8 項を参照）。A5481003 試験（PMAR-EQDD-A548b-DP4-387）または A5481023 試験（PMAR-EQDD-A548b-DP4-508）の PFS と曝露量の PK-PD 解析，ならびに，好中球減少症と曝露量（PMAR-EQDD-A548b-DP4-271），血小板減少症と曝露量（PMAR-EQDD A548b-DP4-286）の PK-PD 解析の結果は 5.3.4.2 項に示す。

A5481008 試験では，パルボシクリブ投与の QT 延長に及ぼす影響を評価するために，PK サンプリングの時間に合わせて連続して 3 回 ECG を測定し，パルボシクリブ（125 mg QD，スケジュール 3/1）をレトロゾールと併用投与し，パルボシクリブが定常状態に達した後，5 時点で ECG を測定した（投与前，投与後 2 時間，4 時間，6 時間，8 時間）。本試験で収集された ECG データの変量効果解析では，すべての QTc 評価時点において，QTcF，QTcS および QTcB のベースラインからの変化量の平均値の片側 95%信頼区間の上限値はすべて 8 msec 未満であり，推奨用法・用量でのパルボシクリブとレトロゾールとの併用投与においても，QT 延長が安全性の懸念にならないことが示唆された（M2.7.2.2.2.4.3 項）。

4. 有効性の概括評価

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。本有効性の概括評価では，この 2 つの国際共同第 3 相試験（A5481008 試験および A5481023 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。

4.1. 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

4.1.1. 試験デザインおよび患者集団

国際共同第 3 相試験（A5481008 試験）

本治験は，進行癌に対する全身抗癌療法歴のない ER 陽性 HER2 陰性の閉経後進行乳癌女性患者を対象に，パルボシクリブとレトロゾール併用投与とプラセボとレトロゾール併用投与の有効性および安全性を比較する国際，多施設共同，無作為化，二重盲検，プラセボ対照，並行群間比較，第 3 相試験として実施した。

主要目的は，進行乳癌に対する全身抗癌療法歴のない ER 陽性 HER2 陰性の閉経後進行乳癌女性患者を対象に，パルボシクリブとレトロゾール併用投与がプラセボとレトロゾール併用投与と比較して有意に PFS を延長することを検証することとした。

有効性に関連する副次目的を以下に示す。

- 抗腫瘍活性に関する指標および全生存期間（OS）を投与群間で比較する。
- 健康関連クオリティ・オブ・ライフ（QoL）を投与群間で比較する。
- 腫瘍組織における細胞周期（CCND1 増幅，CDKN2A 欠失など），薬剤標的（CDK4/6 など）ならびに腫瘍の感受性または抵抗性（Ki67，Rb など）に関連する遺伝子の変異，蛋白質および RNA の発現の変化を明らかにする。

主な選択基準は，18 歳以上，乳腺癌であることが確認されており，再発（局所再発または転移）が認められ，根治目的の切除および放射線治療に適しておらず，化学療法が臨床的に適応とならない閉経後女性患者，治験実施施設の検査で組織学的または細胞学的に ER 陽性乳癌と診断された患者，局所再発または転移乳癌に対し全身抗癌治療による治療経験がない患者，「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」で定義された測定可能病変を有する，または病変が骨病変のみである患者，Eastern Cooperative Oncology Group（ECOG）パフォーマンス・ステータスが 0～2 であり，適切な骨髄機能および臓器機能を有する患者とした。さらに，腫瘍組織を治験依頼者に提供可能であることとした。なお，症候性の内臓転移または短期的に生命を脅かす内臓転移を有する患者は除外することとした。

組み入れ基準を満たした患者は 2：1 の割付比で無作為にパルボシクリブ＋レトロゾール投与またはプラセボ＋レトロゾール投与に割り付けられた。割り付け時の層別因子は「病変部位（内臓転移あり／内臓転移なし）」「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／ホルモン療法未実施）」，「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［初診時に転移巣あり（de novo 転移）／12 ヵ月以内／12 ヵ月超］」とした。なお「内臓」とは，肺（胸膜を含む）および肝臓とした。

1 サイクルを 28 日として，パルボシクリブ 125 mg またはプラセボを 1 日 1 回（QD）21 日間経口投与し，その後 7 日間休薬した（スケジュール 3/1）。レトロゾールは 2.5 mg QD を連続経口投与した。疾患進行，病状悪化，許容できない毒性の発現，死亡または同意撤回のいずれかに該当するまで，割り付けられた治験薬を継続投与した。ただし，RECIST v1.1 で定義する疾患進行と判定された後でも，治験責任医師が患者にとって利益の最大化につながると考えた場合は，新たな抗癌治療を開始しない限り，治験責任医師の判断で，無作為化時に割り付けた治験薬を継続投与することを可能とした。投与群間のクロスオーバーは許可しなかった。パルボシクリブ（またはプラセボ）に関連する毒性によりパルボシクリブ（またはプラセボ）を中止した場合でも，レトロゾール単剤の投与を継続することを可能とした。

腫瘍評価は無作為化から 12 週間（± 7 日）ごとに［該当する場合，骨スキャンは 24 週間（± 7 日）ごとに］，RECIST v1.1 で定義する疾患進行が確認されるまで，または新たな抗癌療法開始，死亡，同意撤回または追跡不能の理由による試験中止まで実施した。

本治験の主要評価項目は PFS（治験責任医師判定）であり，治験責任医師判定に基づく PFS の妥当性および潜在的なバイアスを評価することを目的として，独立第三者中央画像評価機関による盲検下独立中央評価（BICR）を実施した。BICR 判定は補助的な位置付けとして実施した。有効性の副次評価項目は OS，奏効［OR：完全奏効（CR）または部分奏効（PR）］，奏効期間（DOR）および臨床的有用性［CBR：CR，PR または 24 週間以上持続する安定（SD）］とした。

その他の有効性として，患者報告アウトカム（PRO）および腫瘍組織バイオマーカーを評価した。PRO では functional assessment of cancer therapy-general（FACT-G）総合スコア，FACT-G サブスケール，乳癌サブスケール（BCS），functional assessment of cancer therapy-breast（FACT-B）総合スコア，trial outcome index（TOI），EQ-5D 調査票（EQ-5D）インデックススコアおよび EQ-ビジュアルアナログスケール（EQ-VAS）を用いて健康関連 QoL および全般的健康状態を評価した。

OR（CR または PR）が認められた場合，最初に確認されてから 4 週間以上経過した時点で再評価を実施し，再評価により判定を確定した OR を OR（確定）と定義した。

国内第 1/2 相試験（A5481010 試験：第 2 相）

本治験は，非無作為化，非盲検，第 1/2 相試験として実施した。本治験は第 1 相部分および第 2 相部分で構成されている。第 2 相試験は，日本人 ER 陽性 HER2 陰性の閉経後進行乳癌患者を対象に，一次治療としてパルボシクリブとレトロゾールを併用投与したときの有効性および安全性を単群で検討した。

主要目的は，日本人 ER 陽性 HER2 陰性の閉経後進行乳癌患者に一次治療としてパルボシクリブとレトロゾールを併用投与した際の有効性を 1 年無増悪生存率により評価することとした。

有効性に関連する副次目的を以下に示す。

- パルボシクリブとレトロゾールを併用投与した際の有効性を OR，CBR，DOR，PFS，OS（1 年生存率含む）により評価する。
- パルボシクリブとレトロゾールを併用投与した際の健康関連 QoL を評価する。
- 腫瘍組織における細胞周期関連遺伝子，細胞周期関連蛋白および RNA の変異（CCND1 増幅および CDKN2A 欠損等），薬剤標的（CDK4/6 等）ならびに腫瘍感受性または腫瘍抵抗性（Ki67，Rb 等）を検討する。

主な選択基準は，20 歳以上である他は A5481008 試験と同様であった。

パルボシクリブは第 1 相部分で決定した MTD である 125 mg QD をスケジュール 3/1 で経口投与し，レトロゾールは 2.5 mg QD を連続経口投与した。

腫瘍評価は RECIST v1.1 に従い A5481008 試験と同様に実施した。

主要評価項目は治験薬開始日から 12 ヵ月後の無増悪生存率（1 年無増悪生存率：RECIST v1.1 に基づく治験責任医師判定）とし，副次評価項目は PFS，OS（1 年生存率を含む），OR，DOR および CBR を評価した。その他の有効性として PRO（FACT-B，FACT-G，TOI スコア）およびバイオマーカーを評価した。

外国第 1/2 相試験（A5481003 試験：第 2 相）

本治験は，無作為化，非盲検，第 1/2 相試験として実施した。本治験は第 1 相部分および第 2 相部分で構成されている。第 2 相部分では ER 陽性 HER2 陰性の閉経後進行乳癌女性患者に対する一次治療として，パルボシクリブとレトロゾール併用投与またはレトロゾール単剤投与に無作為割り付けし，有効性および安全性を比較評価した。

第 2 相の無作為割り付けおよび層別解析における層別因子として，病変部位［内臓病変（肺または肝臓，その他の部位），骨病変のみ，その他（非内臓病変と骨病変，または非内臓病変のみ）］および無再発期間（術後補助療法の終了から再発まで 12 ヵ月超，術後補助療法の終了から再発まで 12 ヵ月以内または de novo 進行乳癌）を用いた。

主要目的は，ER 陽性 HER2 陰性の閉経後進行乳癌女性患者に対する一次治療として，パルボシクリブとレトロゾールを併用投与したとき，およびレトロゾールを単剤投与したときの治験責任医師判定に基づく PFS（RECIST v1.0）を比較評価することとした。

有効性の副次目的を以下に示す。

- パルボシクリブとレトロゾールを併用投与したときおよびレトロゾールを単剤投与したときの有効性に関する副次評価項目［OR，CBR，DOR，無増悪期間（TTP），および OS］を比較評価する。
- パルボシクリブとレトロゾールを併用投与したときおよびレトロゾールを単剤投与したときの疼痛の重症度および疼痛による日常生活動作の障害の PRO を比較評価する。

- ベースラインにおける特定の遺伝子のコピー数および蛋白の発現（Rb，CDKN2A，CCND1，CDK4，CDK6 および Ki67 を含む）と腫瘍縮小効果との関連性を探索する。

- 生殖細胞における CYP19A1 および CCND1 の遺伝子多型と腫瘍縮小効果との関連性を探索する。

主な選択基準は，A5481008 試験と大きく変わらないが，ECOG パフォーマンス・ステータスが 0 または 1 であることとした。

パルボシクリブ 125 mg QD をスケジュール 3/1 で経口投与し，レトロゾール 2.5 mg QD を連続投与した。

腫瘍評価は RECIST v1.0 に従い，8 週間ごとに（疾患進行が疑われる場合には随時），疾患進行または新たな抗癌療法開始まで実施した。

主要評価項目は，治験責任医師判定による PFS（RECIST v1.0）とした。さらに，BICR 判定に基づく PFS を副次的かつ補助的な位置付けとして実施した。副次評価項目は OS，OR，DOR，CBR および TTP を評価した。さらに PRO［簡易疼痛調査票（mBPI-sf）を用いて，疼痛の重症度や疼痛による日常生活動作の障害を評価］およびバイオマーカーを評価した。

4.1.2. 統計学的手法

国際共同第 3 相試験（A5481008 試験）

統計学的手法の詳細は M2.7.3（初回内分泌療法）.1.2.1.6 項に記載した。Intent-to-treat（ITT）集団は治験薬を無作為に割り付けられた全患者と定義し，実際に投与された治験薬にかかわらず，割り付けられた治験薬の投与群として扱うこととした。患者特性および有効性の解析は ITT 集団を主要な評価対象とした。ITT 集団の患者のうち，治験依頼者が指定した中央検査機関において ER 陽性が確認された全患者を modified intent-to-treat-1（mITT1）集団とし，さらにパルボシクリブの食後投与への変更およびプロトンポンプ阻害薬の併用禁止に関するガイダンスを治験実施施設に通知した日（20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日）以降に無作為に割り付けられた全患者を modified intent-to-treat-2（mITT2）集団として有効性の副次解析を実施した。

本治験の症例数は，初回内分泌療法としてプラセボ＋レトロゾール投与群の PFS の中央値が 9 ヵ月であり，パルボシクリブ＋レトロゾール投与群においてリスクが 31%低下し（ハザード比 0.69），PFS の中央値が 44%改善して 13 ヵ月となることが臨床的に意義のある結果であるという仮説に基づいて設定した。真のハザード比を 0.69 と仮定した場合，パルボシクリブ＋レトロゾール投与群の優越性を非層別片側ログランク検定，有意水準 0.025，検出力 90%で検証するためには，2 : 1 に割り付けた両群で合計 347 件の疾患進行または死亡（PFS イベント）が必要であり，脱落率を 15%，患者の登録期間を 15 ヵ月間とし，最終患者の登録後の追跡期間を約 10 ヵ月間と仮定し，総症例数を約 650 例（パルボシクリブ＋レトロゾール投与群：約 433 例，プラセボ＋レトロゾール投与群：約 217 例）と設定した。

最終解析は，総イベント数が 347 件（治験責任医師判定 PFS）に達した時点で，中間解析は最終解析に必要な総イベント数の 65%に達した時点で 1 回実施することとした。PFS に関して，無作為化時の層別因子による層別片側ログランク検定の p 値が，中間解析時点の有意水準 0.000013

あるいは最終解析時点の有意水準 0.025 を下回った場合，パルボシクリブ＋レトロゾール投与群の PFS 延長は統計学的に有意であり，治験の主要目的を達成したと判断することとした。

副次評価項目である OS の中間解析は PFS の最終解析時に実施し，OS の最終解析は 390 例以上の死亡がみられた時点で実施することとした。

国内第 1/2 相試験（A5481010 試験：第 2 相）

統計学的手法の詳細は M2.7.3（初回内分泌療法）.1.2.2.6 項に記載した。Full analysis set（FAS）集団は本治験への組み入れ後に，治験薬（パルボシクリブ）の投与を少なくとも 1 回受けた全患者と定義し，抗腫瘍効果評価対象（RE）集団は FAS のうち，少なくとも 1 つの測定可能病変を有し，ベースラインの腫瘍評価が適切に実施されている全患者と定義して有効性の解析集団とした。

外国第 1/2 相試験（A5481003 試験：第 2 相）

統計学的手法の詳細は M2.7.3（初回内分泌療法）.1.2.3.6 項に記載した。ITT 集団は無作為に割り付けられた全患者と定義し，本解析対象集団を有効性の全評価項目の主解析対象集団とした。

4.1.3. 人口統計学的特性およびベースライン特性

国際共同第 3 相試験（A5481008 試験）

666 例の患者が本治験に組み入れられた。パルボシクリブ＋レトロゾール投与群またはプラセボ＋レトロゾール投与群にそれぞれ 444 例および 222 例が無作為に割り付けられ，全例が治験薬の投与を受けた。パルボシクリブ＋レトロゾール投与群およびプラセボ＋レトロゾール投与群の全例を ITT 集団とした。最終解析時点（データカットオフ：2016 年 2 月 26 日）で，パルボシクリブ＋レトロゾール投与群およびプラセボ＋レトロゾール投与群のそれぞれ 205 例（46.2%）および 61 例（27.5%）が投与を継続中であった。日本人患者は 46 例が本治験に組み入れられ，パルボシクリブ＋レトロゾール投与群およびプラセボ＋レトロゾール投与群にそれぞれ 32 例および 14 例が無作為に割り付けられ，最終解析時点で 14 例（43.8%）および 3 例（21.4%）が投与を継続中であった。

本治験に登録された全体集団の患者の背景（人口統計学的特性，疾患特性，治療歴および層別因子）は投与群間で均衡がとれていた［M2.7.3（初回内分泌療法）.3.1.1.2～3.1.1.5 項］。年齢の中央値（範囲）は 62.0 歳（28～89 歳）であった。また，大多数（77.5%）が白人であった。ECOG パフォーマンス・ステータスは，過半数の患者（53.9%）で 0 であった。

日本人では 65 歳以上の患者の割合がパルボシクリブ＋レトロゾール投与群でプラセボ＋レトロゾール投与群よりも高かった（62.5% vs 21.4%）ことを除いて投与群間で大きな違いは認められなかった。

国内第 1/2 相試験（A5481010 試験：第 2 相）

43 例の日本人患者が本治験に組み入れられ，そのうち 42 例（97.7%）が治験薬の投与を受けた。最終解析時点（データカットオフ：2016 年 3 月 4 日）までに 15 例が治験薬の投与を中止し，27 例（62.8%）が投与を継続中であった。

本治験に登録された患者の背景（人口統計学的特性，疾患特性および治療歴）を M2.7.3（初回内分泌療法）.3.1.2.2～3.1.2.4 項に示した。年齢の中央値（範囲）は 62.5 歳（43～84 歳）であった。ECOG パフォーマンス・ステータスは，大部分（92.9%）の患者で 0 であった。初診断時の病期は 28.6%の患者で Stage IV であり，内臓転移が約半数（47.6%）の患者で認められた。

外国第 1/2 相試験（A5481003 試験：第 2 相）

165 例の進行乳癌女性患者が第 2 相部分に組み入れられた。パルボシクリブ＋レトロゾール投与群およびレトロゾール単剤投与群に無作為に割り付けられた 84 例および 81 例を ITT 集団とした。

最終解析時点（データカットオフ：2013 年 11 月 29 日）で，パルボシクリブ＋レトロゾール投与群の 19 例 (22.6%) およびレトロゾール単剤投与群の 8 例 (9.9%) が治験薬の投与を継続中であった。

本治験に登録された患者の背景（人口統計学的特性，疾患特性，治療歴および層別因子）に投与群間で大きな不均衡はなかった［M2.7.3（初回内分泌療法）.3.1.3.2～3.1.3.5 項］。白人が約 90%を占め，年齢の中央値（範囲）はパルボシクリブ＋レトロゾール投与群で 62.5 歳（41～89 歳），レトロゾール単剤投与群で 64.0 歳（38～84 歳）であった。両投与群のベースライン時の疾患特性は概して同様であり，いずれの投与群でも過半数の患者で ECOG パフォーマンス・ステータスは 0 であった（54.8% vs 55.6%）。

4.1.4. 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 3 に要約する。

Table 3.　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 臨床的有効性解析（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：臨床的有用性，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 3.　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）

4.1.4.1. 主要評価項目　無増悪生存期間

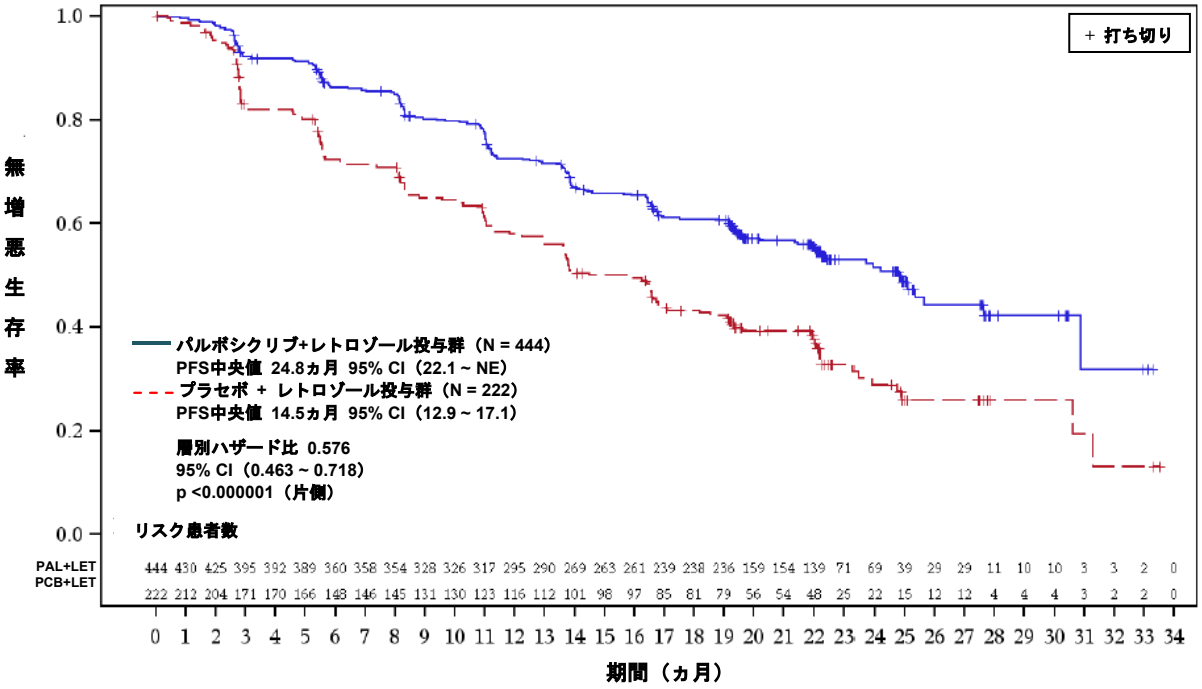
4.1.4.1.1. 国際共同第 3 相試験（A5481008 試験）

治験責任医師判定（全体集団）

最終解析時点で，パルボシクリブ＋レトロゾール投与群 444 例中 194 例（43.7%）およびプラセボ＋レトロゾール投与群 222 例中 137 例（61.7%）の計 331 例に PFS イベントが認められた。

PFS 中央値は，パルボシクリブ＋レトロゾール投与群では 24.8 ヵ月（95%信頼区間：22.1 ヵ月～推定不能），プラセボ＋レトロゾール投与群では 14.5 ヵ月（95%信頼区間：12.9～17.1 ヵ月）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 PFS の延長が認められた。投与群間の差は統計学的に有意かつ臨床的に意義のある結果であり，主要目的（治験責任医師判定に基づく PFS の延長）は達成された。治験責任医師判定に基づく PFS の Kaplan-Meier 曲線を Figure 4 に示す。

Figure 4.　治験責任医師判定に基づく PFS の Kaplan-Meier 曲線：ITT 集団，全体（A5481008 試験）



引用：A5481008 治験総括報告書（5.3.5.1.2）　Figure 14.2.7.1, Table 14.2.1.1.1
CI：信頼区間，ITT：intent-to-treat，LET：レトロゾール，PAL：パルボシクリブ，PCB：プラセボ，PFS：無増悪生存期間，NE：推定不能

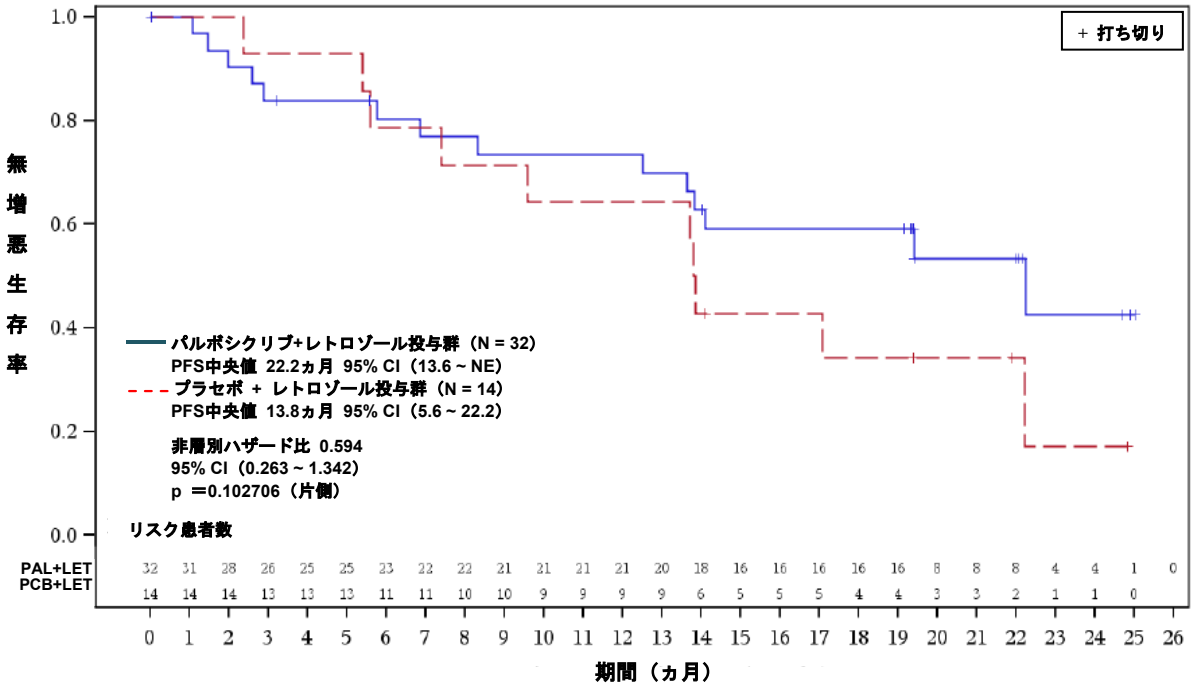
mITT2 集団における PFS 中央値は，パルボシクリブ＋レトロゾール投与群（294 例）では 23.7 ヵ月（95%信頼区間：22.2 ヵ月～推定不能），プラセボ＋レトロゾール投与群（143 例）では 13.9 ヵ月（95%信頼区間：11.8～19.1 ヵ月）であった。層別ハザード比は 0.521［95%信頼区間：0.393～0.693，p = 0.000002（片側）］であり，mITT2 集団においてもパルボシクリブ＋レトロゾール投与群で統計学的に有意な PFS の延長が認められた。

事前に計画した PFS の感度分析すべてにおいて，パルボシクリブ＋レトロゾール投与群でプラセボ＋レトロゾール投与群に比べて，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た。感度分析の結果は，PFS の最終解析結果の頑健性を支持するものであった。

治験責任医師判定（日本人集団）

最終解析時点で，パルボシクリブ＋レトロゾール投与群 32 例中 14 例（43.8%）およびプラセボ＋レトロゾール投与群 14 例中 10 例（71.4%）の計 24 例に PFS イベントが認められた。PFS 中央値は，パルボシクリブ＋レトロゾール投与群では 22.2 ヵ月（95%信頼区間：13.6 ヵ月～推定不能），プラセボ＋レトロゾール投与群では 13.8 ヵ月（95%信頼区間：5.6～22.2 ヵ月）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示された。治験責任医師判定に基づく PFS の Kaplan-Meier 曲線を Figure 5 に示す。

Figure 5.　治験責任医師判定に基づく PFS の Kaplan-Meier 曲線：ITT 集団，日本人（A5481008 試験）



引用： A5481008 臨床的有効性解析（5.3.5.3.1）Figure 14.2.7.1.j, Table 14.2.1.1.1.j
CI：信頼区間，ITT：intent-to-treat，LET：レトロゾール，PAL：パルボシクリブ，PCB：プラセボ，PFS：無増悪生存期間，NE：推定不能

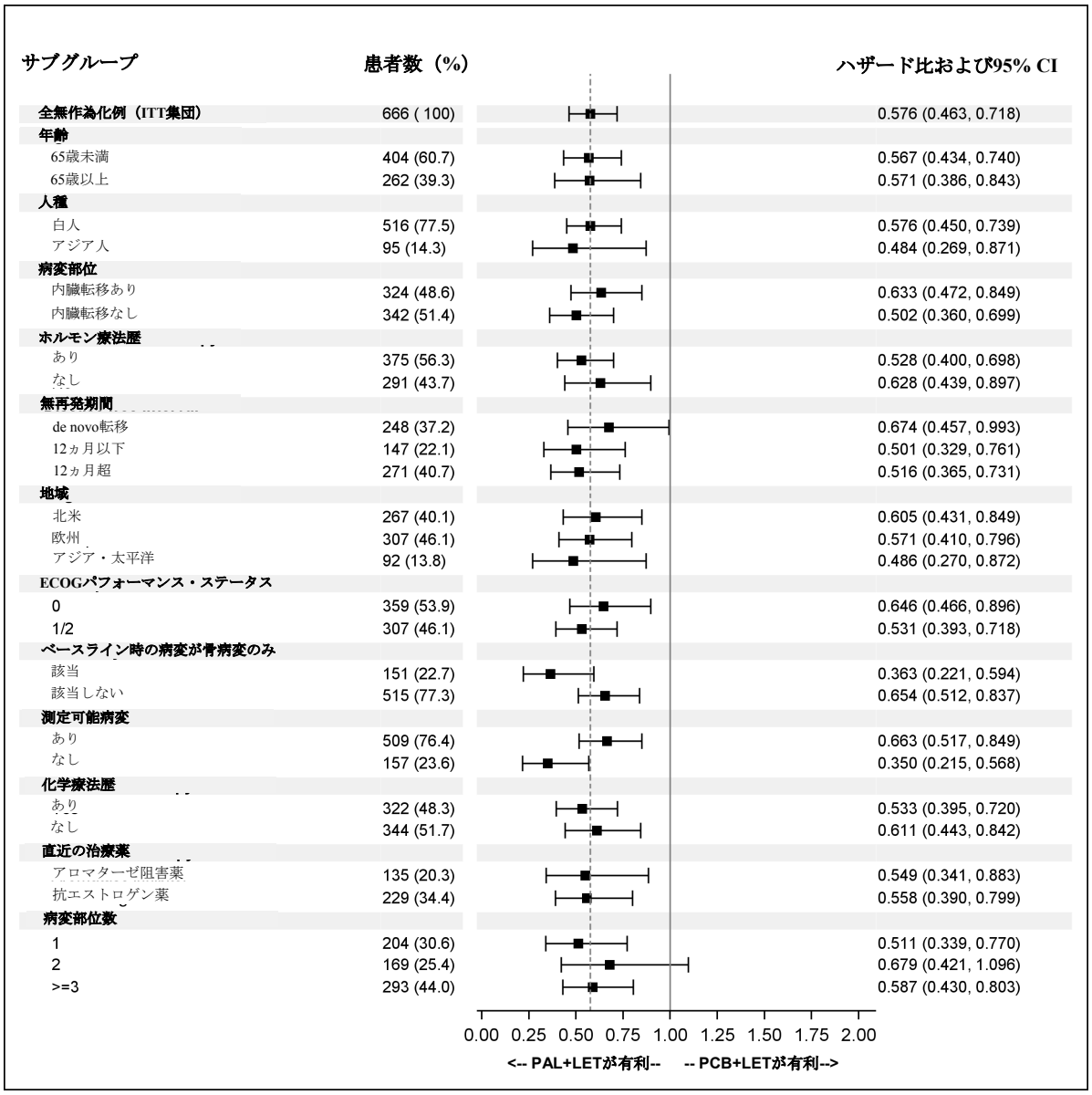
部分集団解析

主要評価項目である PFS について，事前に規定した層別因子およびベースライン時の患者背景別に部分集団解析を実施した。部分集団解析のフォレストプロットを Figure 6 に示す。年齢，人種，前治療，無再発期間，内臓転移の有無，ECOG パフォーマンス・ステータスに関わらず，パルボシクリブ＋レトロゾール投与群でプラセボ＋レトロゾール投与群と比較して疾患進行または死亡のリスクが低下した。ベースライン時の患者背景により定義したすべての部分集団において，

パルボシクリブ＋レトロゾール投与群でプラセボ＋レトロゾール投与群と比較して PFS 延長が認められた。この結果は PFS の主解析結果と一貫しており，進行乳癌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を併用投与する臨床的ベネフィットを支持する結果であった。症例報告書に記録された層別因子に基づく部分集団においても，パルボシクリブ＋レトロゾール投与群はプラセボ＋レトロゾール投与群に比べて優れており，一貫した結果が認められた。

- 「内臓転移あり」の患者［ハザード比 = 0.633（95%信頼区間：0.472～0.849）］と「内臓転移なし」の患者［ハザード比 = 0.502（95%信頼区間：0.360～0.699）］
- 過去に術前または術後補助療法として「ホルモン療法実施」の患者［ハザード比 = 0.528（95%信頼区間：0.400～0.698）］と「ホルモン療法未実施」の患者［ハザード比 = 0.628（95%信頼区間：0.439～0.897）］
- 「de novo 転移」を認めた患者［ハザード比 = 0.674（95%信頼区間：0.457～0.993）］，過去に実施した術前または術後補助療法後の無再発期間が「12 ヵ月以下」の患者［ハザード比 = 0.501（95%信頼区間：0.329～0.761）］および無再発期間が「12 ヵ月超」の患者［ハザード比 = 0.516（95%信頼区間：0.365～0.731）］

Figure 6.　治験責任医師判定に基づく PFS のベースライン時の患者背景別フォレストプロット：ITT 集団（A5481008 試験）



引用：A5481008 治験総括報告書（5.3.5.1.2）Figure 2
CI：信頼区間，ECOG：Eastern Cooperative Oncology Group，ITT：intent-to-treat，LET：レトロゾール，PAL：パルボシクリブ，PCB：プラセボ，PFS：無増悪生存期間
ハザード比は Cox 比例ハザードモデルに基づく。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。
「化学療法歴」および「直近の治療薬」は術前または術後補助療法としての治療歴を示す。

BICR 判定（全体集団）

最終解析時点で，パルボシクリブ＋レトロゾール投与群 444 例中 152 例（34.2%）およびプラセボ＋レトロゾール投与群 222 例中 96 例（43.2%）の計 248 例に BICR 判定に基づく PFS イベントが認められた。BICR 判定に基づく PFS の中央値は，パルボシクリブ＋レトロゾール投与群では 30.5 ヵ月（95%信頼区間：27.4 ヵ月～推定不能），プラセボ＋レトロゾール投与群では 19.3 ヵ月（95%信頼区間：16.4～30.6 ヵ月）であった。層別ハザード比は 0.653［95%信頼区間：0.505～0.844，p = 0.000532（片側）］であり，パルボシクリブ＋レトロゾール投与群で統計学的に有意な PFS の延長が認められ，BICR 判定に基づく解析結果は主解析結果（治験責任医師判定に基づく PFS）の頑健性を支持するものであった。BICR 判定に基づく PFS の Kaplan-Meier 曲線は M2.7.3（初回内分泌療法）.3.2.1.1.3.1 項 Figure 5 に示した。

治験責任医師判定と BICR 判定の早期不一致率（EDR）[a]はパルボシクリブ＋レトロゾール投与群 36.1%およびプラセボ＋レトロゾール投与群で 40.1%であった。後期不一致率（LDR）[b]はパルボシクリブ＋レトロゾール投与群 50.4%およびプラセボ＋レトロゾール投与群で 45.0%であった。不一致率の投与群間差は少なく（EDR：-4.1%，LDR：5.4%）パルボシクリブ＋レトロゾール投与群が有利となるような治験責任医師によるバイアスは示唆されなかった［M2.7.3（初回内分泌療法）.3.2.1.1.3.3 項 Table 20］。

治験責任医師判定および BICR 判定に基づく PFS のハザード比の結果から，進行乳癌患者におけるパルボシクリブ＋レトロゾール併用投与の臨床的ベネフィットが示された。

4.1.4.1.2. 国内第 1/2 相試験（A5481010 試験：第 2 相）

最終解析時点で 42 例中 12 例（28.6%）に PFS イベントが認められた。PFS は中央値に達しなかった（95%信頼区間：16.7 ヵ月～推定不能）。本治験の主要評価項目である 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時に定めた期待される 1 年無増悪生存率である 40%を上回った。

感度分析（全身状態の悪化を PFS イベントとみなした）の結果は主解析結果と同様であり，1 年無増悪生存率は 71.8%（90%信頼区間：57.7%～81.9%）であった。PFS について，部分集団解析を実施し，その結果を M2.7.3（初回内分泌療法）.3.3.2 項 Table 32 に示した。「内臓転移あり」の患者集団は「内臓転移なし」の患者集団と比較して 1 年無増悪生存率が低く（51.8% vs 95.2%），「無再発期間≤12 ヵ月」の患者集団は「無再発期間>12 ヵ月」の患者集団および「de novo 転移」の患者集団と比較して 1 年無増悪生存率は低かった（60.0% vs 79.3% vs 78.6%）。

---

[a] 治験責任医師判定により疾患進行と判定された患者のうち，BICR よりも治験責任医師判定で早く疾患進行と判定された患者，または治験責任医師判定で疾患進行と判定されたが，BICR では疾患進行と判定されなかった患者の割合

[b] 治験責任医師判定と BICR 間で疾患進行判定に不一致が認められた患者のうち，BICR よりも治験責任医師判定で遅く疾患進行と判定された患者，または BICR で疾患進行と判定されたが，治験責任医師判定では疾患進行と判定されなかった患者の割合

4.1.4.1.3. 外国第 1/2 相試験（A5481003 試験：第 2 相）

治験責任医師判定

最終解析時点で，パルボシクリブ＋レトロゾール投与群 84 例中 41 例（48.8%），レトロゾール単剤投与群 81 例中 59 例（72.8%）の計 100 例に PFS イベントが認められた。

治験責任医師判定に基づく PFS 中央値は，パルボシクリブ＋レトロゾール投与群で 20.2 ヵ月（95%信頼区間：13.8～27.5 ヵ月），レトロゾール単剤投与群で 10.2 ヵ月（95%信頼区間：5.7～12.6 ヵ月）であった。層別ハザード比は 0.488［95%信頼区間：0.319～0.748，p = 0.000411（片側）］であり，パルボシクリブ＋レトロゾール投与群で PFS の延長が認められた。p 値が棄却限界値 0.0938（有意水準）を下回ったことより，投与群間の差は統計学的に有意であり，主要目的（治験責任医師判定に基づく PFS の延長）が達成された。なお，中間解析を 2 回実施したため，試験全体の有意水準 0.10 から補正した 0.0938 を最終解析の棄却限界値として用いた。

すべての感度分析で，パルボシクリブ＋レトロゾール投与群でレトロゾール単剤投与群と比べて PFS が統計学的に有意に延長していた。ハザード比は 0.411～0.459 の範囲であった（p ≤0.0001）（A5481003 治験総括報告書 11.6.1.2.1.4 項）。

部分集団解析として，ベースライン時の患者背景別に PFS を解析し，フォレストプロットを M2.7.3（初回内分泌療法）.3.3.3 項 Figure 12 に示した。ITT 集団と同様に，すべての部分集団においてパルボシクリブ＋レトロゾール投与群で疾患進行または死亡のリスクが低下し，PFS に対する一貫したベネフィットおよび頑健性が支持された。

BICR 判定

BICR 判定に基づく PFS イベントは，パルボシクリブ＋レトロゾール投与群で 31 例，レトロゾール単剤投与群で 33 例に認められた。PFS 中央値はパルボシクリブ＋レトロゾール投与群で 25.7 ヵ月（95%信頼区間：17.7 ヵ月～推定不能），レトロゾール単剤投与群は 14.8 ヵ月（95%信頼区間：9.3～20.4 ヵ月）であった。層別ハザード比は 0.621［95%信頼区間：0.378～1.019，p = 0.0286（片側）］でパルボシクリブ＋レトロゾール投与群で疾患進行または死亡のリスクが低く，レトロスペクティブに実施された BICR 判定に基づく PFS の結果は，治験責任医師判定に基づく PFS の結果を支持するものであった。

4.1.4.2. 副次評価項目

4.1.4.2.1. 国際共同第 3 相試験（A5481008 試験）

副次評価項目の結果の詳細を M2.7.3（初回内分泌療法）.3.2.2.1 項に示し，OR および CBR は Table 3 に要約した。OR，CBR および DOR は主要評価項目である PFS の結果と一貫し，パルボシクリブとレトロゾールの併用による臨床的ベネフィットを支持するものであった。

PFS の最終解析時点において，133 例の死亡（OS の最終解析に必要な 390 イベントの 34%）が認められ，OS の中間解析を実施した。中間解析の結果は事前に規定した有意性の基準に達しなかったため，盲検性を維持した状態で OS の追跡調査を継続して 390 例の死亡が確認された時点で OS の最終解析を実施する予定である。なお，OS の中間解析時点において追跡期間の中央値はパル

ボシクリブ＋レトロゾール投与群およびプラセボ＋レトロゾール投与群でそれぞれ 23.0 ヵ月および 22.3 ヵ月であった。

4.1.4.2.2. 国内第 1/2 相試験（A5481010 試験：第 2 相）

副次評価項目の結果の詳細を M2.7.3（初回内分泌療法）.3.2.2.2 項に示し，OR および CBR は Table 3 に要約した。42 例中 3 例に死亡が認められた。大部分の患者（90.5%）が OS の追跡調査中であり，12 ヵ月時点の生存率は 92.9%（95%信頼区間：79.5%～97.6%）であった。

4.1.4.2.3. 外国第 1/2 相試験（A5481003 試験：第 2 相）

副次評価項目の結果の詳細を M2.7.3（初回内分泌療法）.3.2.2.3 項に示し，OR および CBR は Table 3 に要約した。レトロゾール単剤投与群に比較して，パルボシクリブ＋レトロゾール投与群の OS 中央値および生存率は数値的に良好であった。

4.1.4.3. 有効性（まとめ）

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の有効性評価に用いた 3 試験（A5481008 試験，A5481010 試験および A5481003 試験）の治験責任医師判定に基づく主な有効性の結果を Table 3 に示した。

4.1.4.3.1. 主要評価項目（治験責任医師判定に基づく PFS）

A5481008 試験における PFS 中央値は，パルボシクリブ＋レトロゾール投与群（24.8 ヵ月）でプラセボ＋レトロゾール投与群（14.5 ヵ月）に比較して統計学的に有意に延長した。これは A5481003 試験（第 2 相部分）で示された有効性（パルボシクリブ＋レトロゾール投与群：20.2 ヵ月，レトロゾール単剤投与群：10.2 ヵ月）を支持する結果であった。A5481008 試験の日本人集団の結果は全体集団の結果と一貫していた。また，A5481010 試験（第 2 相部分）の治験責任医師判定に基づく 1 年無増悪生存率は 75.0%であり，A5481008 試験および A5481003 試験（第 2 相部分）におけるパルボシクリブとレトロゾール併用投与の 1 年無増悪生存率（それぞれ，72.6%および 71.8%）と同様の結果が示された。これらの結果から，日本人においてもレトロゾールにパルボシクリブを併用することで臨床的ベネフィットが得られると考えられる。

4.1.4.3.2. 副次評価項目

上記 3 試験で認められたパルボシクリブ＋レトロゾール投与の ITT 集団[a]における奏効率（ORR）（確定）は 40.5%～42.9%，ベースライン時に測定可能病変を有する患者集団における ORR（確定）は 47.2%～55.4%であり試験間で同様であった。A5481008 試験および A5481003 試験（第 2 相部分）の ORR（確定）は，パルボシクリブ＋レトロゾール投与群でプラセボ＋レトロゾール投与群またはレトロゾール単剤投与群と比較して数値的に高かった。A5481008 試験の日本人集団でも同様の結果であった。パルボシクリブ＋レトロゾール投与の ITT 集団[a]における CBR 率（確定）は 81.0%～85.7%であり，試験間で同様であった。A5481008 試験および A5481003 試験（第 2 相部分）の CBR 率（確定）は，パルボシクリブ＋レトロゾール投与群でプラセボ＋レトロゾー

[a] A5481010 試験では FAS 集団

ル投与群またはレトロゾール単剤投与群よりも統計学的に有意に高かった。A5481008 試験の日本人集団では，パルボシクリブ＋レトロゾール投与群の CBR 率は全体集団の結果と同様であったが，プラセボ＋レトロゾール投与群では全体集団より数値的に高い結果であった。

4.1.4.4. その他の有効性評価項目

4.1.4.4.1. 患者報告アウトカム（PRO）

国際共同第 3 相試験（A5481008 試験）

日本人の結果を含め，PRO の結果の詳細は M2.7.3（初回内分泌療法）.3.2.4.1 項に示した。

FACT-B 調査票による評価に基づく乳癌に特化した健康関連 QoL のベースラインスコアは両投与群で同様であった。FACT-B 総合スコアのベースラインからの変化量について，投与群間に統計学的な有意差は認められず，レトロゾールにパルボシクリブを併用しても健康関連 QoL が維持されていた。また，FACT-B 総合スコア，FACT-G 総合スコア，BCS および TOI の悪化までの期間（TTD）の解析，ならびに FACT-G の 4 つのサブスケールのベースラインからの変化量についても，投与群間に統計学的な有意差はなかった。EQ-5D 評価に基づく全般的健康状態および EQ-VAS のベースラインスコアからの変化量についても投与群間に統計学的な有意差は認められなかった。PRO の結果からも，パルボシクリブとレトロゾールの併用投与による良好な有効性プロファイルが支持された。

国内第 1/2 相試験（A5481010 試験：第 2 相）

FACT-B 総合スコア，FACT-G 総合スコアおよび TOI の平均スコアのベースラインからの変化量について，臨床的に意義のある最小変化量（MID）に該当する変化はなかった。

外国第 1/2 相試験（A5481003 試験：第 2 相）

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，パルボシクリブ＋レトロゾール投与群でレトロゾール単剤投与群と比較して，ベースラインからの著しい悪化は認められなかった。

4.1.4.4.2. バイオマーカー

国際共同第 3 相試験（A5481008 試験）

無作為に割り付けられた 666 例中 568 例（85.3%）の腫瘍組織検体がバイオマーカー検査に適し，バイオマーカー解析の対象となった。その内訳はパルボシクリブ＋レトロゾール投与群の 379 検体およびプラセボ＋レトロゾール投与群の 189 検体であった。

ER：パルボシクリブ＋レトロゾール投与群 338 例（89.4%）およびプラセボ＋レトロゾール投与群 166 例（88.3%）の腫瘍検体が ER 陽性であり，パルボシクリブ＋レトロゾール投与群 40 例（10.6%）およびプラセボ＋レトロゾール投与群 22 例（11.7%）の腫瘍検体が ER 陰性であった。非層別ハザード比はそれぞれ 0.571［95%信頼区間 0.443～0.737，p <0.0001（両側）］および 0.405［95%信頼区間：0.218～0.751，p = 0.0030（両側）］であった。ER ステータスに関わらずパルボシクリブ＋レトロゾール投与群で PFS が延長していた。

Rb：パルボシクリブ＋レトロゾール投与群 345 例（92.2%）およびプラセボ＋レトロゾール投与群 167 例（88.4%）の腫瘍検体が Rb 陽性であり，パルボシクリブ＋レトロゾール投与群で PFS が延長していた。Rb 陽性の患者集団の非層別ハザード比は 0.531［95%信頼区間：0.416～0.680，p <0.0001（両側）］であった。

CCND1：パルボシクリブ＋レトロゾール投与群 370 例（98.7%）およびプラセボ＋レトロゾール投与群 179 例（94.7%）の腫瘍検体が CCND1 陽性であり，CCND1 陽性の非層別ハザード比は 0.555［95%信頼区間：0.437～0.705，p <0.0001（両側）］であった。CCND1 陽性の患者集団ではパルボシクリブ＋レトロゾール投与群の PFS が延長していたものの，CCND1 陰性の腫瘍検体が少なかったため，十分な比較評価ができなかった。

p16：パルボシクリブ＋レトロゾール投与群 305 例（83.8%）およびプラセボ＋レトロゾール投与群 161 例（86.6%）の腫瘍検体が p16 陽性，パルボシクリブ＋レトロゾール投与群 59 例（16.2%）およびプラセボ＋レトロゾール投与群 25 例（13.4%）の腫瘍検体が p16 陰性であった。p16 陽性の患者集団および p16 陰性の患者集団における非層別ハザード比はそれぞれ 0.518［95%信頼区間：0.400～0.670，p <0.0001（両側）］および 0.731［95%信頼区間：0.392～1.634，p = 0.3221（両側）］であった。p16 陽性の患者集団ではパルボシクリブ＋レトロゾール投与群の PFS が延長していた。パルボシクリブ＋レトロゾール投与群 23 例およびプラセボ＋レトロゾール投与群 9 例の計 32 例の腫瘍検体が p16 高発現（H-スコア 175 以上）であり，この患者集団でパルボシクリブ＋レトロゾール投与群の PFS が延長していた。非層別ハザード比は 0.255［95%信頼区間：0.100～0.650，p = 0.0022（両側）］であった。

Ki67：パルボシクリブ＋レトロゾール投与群 216 例（58.7%）およびプラセボ＋レトロゾール投与群 102 例（55.1%）の腫瘍検体が Ki67 ≤20%，パルボシクリブ＋レトロゾール投与群 152 例（41.3%）およびプラセボ＋レトロゾール投与群 83 例（44.9%）の腫瘍検体が Ki67>20%であり，いずれもパルボシクリブ＋レトロゾール投与群で PFS が延長していた。非層別ハザード比はそれぞれ 0.530［95%信頼区間：0.379～0.742，p = 0.0002（両側）］および 0.569［95%信頼区間：0.409～0.791，p = 0.0007（両側）］であった。

バイオマーカーのステータス別の PFS（治験責任医師判定）の結果を M2.7.3（初回内分泌療法）.3.2.5.1.1 項 Table 31 に示した。

国内第 1/2 相試験（A5481010 試験：第 2 相）

全患者（42 例）の腫瘍組織検体がバイオマーカー検査に適しており，バイオマーカー解析の対象となった。CCND1 陽性であった患者は 42 例（100%），ER，Rb および p16 が陽性であった患者はいずれも 41 例（97.6%），Ki67 陽性（>20%）であった患者は 23 例（54.8%）であった。Ki67 陽性（>20%）患者の PFS の中央値は，16.7 ヵ月（95%信頼区間 9.3～推定不能），Ki67 陰性（≤20%）の患者の PFS は中央値に達しなかった（95%信頼区間：推定不能）。CCND1，ER，Rb および p16 については陽性であった患者が全例または多くを占めていたため，これらのバイオマーカーステータスと有効性との関係は評価できなかった。

外国第 1/2 相試験（A5481003 試験：第 2 相）

第 2 相パート 1（Ph2P1）において，無作為割り付けされた 66 例中 46 例の腫瘍検体を入手した。そのうち 21 例の腫瘍検体でバイオマーカー陽性（CCND1 増幅または CDKN2A 欠損）であった。

探索的解析として Ph2P1 でバイオマーカーのステータス別の PFS を評価した（A5481003 治験総括報告書 11.6.1.2.4.1.3 項）。バイオマーカー陽性（CCND1 増幅または CDKN2A 欠損）の患者集団における PFS の中央値は，パルボシクリブ＋レトロゾール投与群で 26.1 ヵ月，レトロゾール単剤投与群で 7.5 ヵ月であり，パルボシクリブ＋レトロゾール投与群で PFS の延長が認められた［ハザード比 0.2，95%信頼区間：0.07～0.71］。バイオマーカー陰性の患者集団における PFS の中央値は，パルボシクリブ＋レトロゾール投与群で 35.3 ヵ月，レトロゾール単剤投与群で 5.7 ヵ月であり，パルボシクリブ＋レトロゾール投与群で PFS の延長が認められた［ハザード比 0.2，95%信頼区間：0.07～0.71］。これらのことから，バイオマーカー（CCND1 増幅または CDKN2A 欠損）のステータスに関係なく，パルボシクリブ＋レトロゾール投与群で治験責任医師判定に基づく PFS が延長することが示された。

4.2. 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。

4.2.1. 試験デザインおよび患者集団

本治験は，閉経状態にかかわらず，内分泌療法を受け，疾患進行を認めた HR 陽性 HER2 陰性の進行乳癌女性患者を対象に，パルボシクリブとフルベストラント併用投与とプラセボとフルベストラント併用投与の有効性および安全性を比較する，国際共同，多施設，無作為化，二重盲検，プラセボ対照，第 3 相試験として実施した。

主要目的は，内分泌療法を受け，疾患進行を認めた HR 陽性 HER2 陰性転移乳癌女性患者を対象に，パルボシクリブ＋フルベストラント（ゴセレリン併用または非併用，以下「±ゴセレリン」と表記）投与がプラセボ＋フルベストラント（±ゴセレリン）投与と比較して，有意に PFS（治験責任医師判定）を延長することを検証することとした。

有効性に関連する副次目的を以下に示す。

- 抗腫瘍活性に関する指標（OS，OR，DOR，CBR など）を投与群間で比較する。
- PRO を投与群間で比較する。
- 主要評価項目および副次評価項目について層別因子別の部分集団解析を実施する。

主な選択基準は，18 歳以上，閉経後または閉経前・閉経周辺期［黄体形成ホルモン放出ホルモン（LHRH）アゴニストであるゴセレリンによる治療が適している場合］，組織学的または細胞学的診断により乳癌であることが確認されており，再発（局所再発または転移）が認められる，ER 陽性またはプロゲステロン受容体（PgR）陽性 HER2 陰性腫瘍であることが確認されている患者，術後補助療法（閉経後患者ではアロマターゼ阻害薬，閉経前・閉経周辺期患者ではタモキシフェン）の投与期間中または投与終了後 12 ヵ月以内に疾患進行を認めた，あるいは，再発・転移乳

癌に対する治療（閉経後患者ではアロマターゼ阻害薬，閉経前・閉経周辺期患者では内分泌療法）の投与期間中または投与終了後 1 ヵ月以内に疾患進行を認めた患者。ただし，再発・転移乳癌に対する 1 レジメンの化学療法は許容される。RECIST v1.1 に定義されている測定可能病変を有するか，病変が骨病変のみである患者，ECOG パフォーマンス・ステータスが 0 または 1 であり，適切な骨髄機能および臓器機能を有する患者とし，さらに，試験参加には，再発または転移病変の腫瘍組織を治験依頼者に提出することを必要とした。

組み入れ基準を満たした患者を 2：1 の割付比で無作為にパルボシクリブ＋フルベストラント投与またはプラセボ＋フルベストラント投与に割り付けた。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（あり，なし）」，「治験登録時の閉経状態（閉経前・閉経周辺期，閉経後）」および「内臓転移（あり，なし）」とした。「内臓転移」とは，肺，肝臓，脳，胸膜および腹膜の病変とした。「過去に実施したホルモン療法に対する感受性：あり」は，進行乳癌に対して実施した少なくとも 1 レジメンのホルモン療法で CBR（CR，PR または 24 週間以上持続する SD）が認められた，または再発前に術後ホルモン療法が 24 ヵ月以上実施されたこととした。閉経前および閉経周辺期女性については，無作為割り付けの 4 週間以上前の LHRH アゴニストの投与開始を必須とした。治験登録前にゴセレリン以外の LHRH アゴニストを投与されていた場合，本治験期間中は LHRH アゴニストをゴセレリンに変更することとした。

パルボシクリブ 125 mg またはプラセボ QD をスケジュール 3/1 で経口投与した。フルベストラント 500 mg はサイクル 1 の第 1 日および第 15 日，その後はサイクル 1 の第 1 日から起算して 28 日（± 7 日）ごとに筋肉内投与した。閉経前・閉経周辺期女性については，ゴセレリンを併用投与した。疾患進行，病状悪化，許容できない毒性，死亡または同意撤回のいずれかが最初に発現するまで，割り付けられた治験薬を継続投与した。

腫瘍評価は RECIST v1.1 に定義される疾患進行が確認されるまで，無作為割り付け時から起算して 1 年目は 8 週間（± 7 日）ごと，2 年目以降は 12 週間（± 7 日）ごとに実施した。

本治験の主要評価項目は PFS（治験責任医師判定）とした。治験責任医師判定に基づく PFS の妥当性および潜在的なバイアスを評価することを目的として，独立第三者中央画像評価機関が無作為抽出した集団において BICR を実施した。BICR 判定は補助的な位置づけとして実施した。有効性の副次評価項目は OS，OR，DOR および CBR とした。また，その他の有効性として PRO およびバイオマーカーを評価した。PRO の全般的 QoL，機能および乳癌の症状は欧州がん研究治療機関 QOL 調査票-C30（EORTC-QLQ-C30）および欧州がん研究治療機関 QOL 調査票-B23（EORTC-QLQ-BR23）を用い，全般的健康状態は EQ-5D を用いて評価した。EORTC-QLQ-BR23 には，乳癌特有の症状の他，全身療法（手術，化学療法，放射線療法およびホルモン療法）による副作用の評価スケールも含まれる。

4.2.2. 統計学的手法

統計学的手法の詳細は M2.7.3（既治療）.1.2.1.6 項に記載した。ITT 集団は治験薬が無作為に割り付けられた全患者と定義し，実際に投与された治験薬にかかわらず，割り付けられた治験薬の投与群として扱うこととした。患者特性および有効性の解析は ITT 集団を主要な評価対象とした。

本治験の症例数は「アロマターゼ阻害剤による治療歴のある HR 陽性の閉経後転移乳癌患者を対象に，フルベストラントとダサチニブの併用投与およびフルベストラントの単剤投与を評価した

無作為化，第 2 相試験[54]」の結果に基づき設定した。PFS 中央値はフルベストラント単剤投与群 5.3 ヵ月，併用投与群 6.0 ヵ月であった。これらの結果に基づき本治験におけるプラセボ＋フルベストラント投与群の PFS 中央値を 6.0 ヵ月と仮定した。このとき，パルボシクリブ＋フルベストラント投与群の PFS 中央値が 56%改善して 9.38 ヵ月となれば臨床的に意義のある結果であると考えた。片側有意水準α = 0.025 の検定により検出力 90%でハザード比 0.64 を検出するために必要な PFS イベント数は，両投与群で合計 238 件であった。238 件の PFS イベントを達成するために必要な症例数を，試験全体で 417 例（パルボシクリブ＋フルベストラント投与群 278 例，プラセボ＋フルベストラント投与群 139 例）とした。

主要評価項目の中間解析は，最終解析時に必要な総イベント数の約 60%である約 143 件の PFS イベントが確認されてから実施することとし，有効性に基づく試験の早期中止の可能性，および主要評価項目の PFS に基づく症例数再算定の必要性を判断することを目的に 1 回計画された。事前に規定した Haybittle-Peto の有効性に関する棄却限界値（α = 0.00135）を中間解析時に使用した。

主要評価項目である PFS が中間解析または最終解析で統計学的に有意であれば，OS の有意性を階層的に検証することとした。

4.2.3. 人口統計学的特性およびベースライン特性

521 例の患者が本治験に組み入れられ，2：1 の割付比で無作為にパルボシクリブ＋フルベストラント投与（347 例）またはプラセボ＋フルベストラント投与（174 例）に割り付けられた。パルボシクリブ＋フルベストラント投与群およびプラセボ＋フルベストラント投与群の各 2 例は，割り付けられたが治験薬の投与を受けなかった。データカットオフ（2014 年 12 月 5 日）時点で，パルボシクリブ＋フルベストラント投与群およびプラセボ＋フルベストラント投与群で，それぞれ 107 例（30.8%）および 97 例（55.7%）が治験薬の投与を中止し，238 例（68.6%）および 75 例（43.1%）が投与を継続中であった。

アジア人患者 105 例が本治験に組み入れられ，パルボシクリブ＋フルベストラント投与群またはプラセボ＋フルベストラント投与群に，それぞれ 74 例および 31 例が割り付けられた。

日本人患者 35 例が本治験に組み入れられ，パルボシクリブ＋フルベストラント投与群またはプラセボ＋フルベストラント投与群に，それぞれ 27 例および 8 例が割り付けられた。日本では無作為割付けの割付比に偏りがみられ，プラセボ＋フルベストラント投与群に割り付けられた患者が少なかった。全体と比較して日本人では投与継続中の患者が多かった（60.1% vs 82.9%）。

本治験に登録された患者の背景（人口統計学的特性，疾患特性，治療歴および層別因子）を M2.7.3（既治療）.3.1.2～3.1.5 項に示した。全体集団の年齢の中央値（範囲）は 57.0 歳（29～88 歳）であった。白人が最も多く（73.9%），次いでアジア人（20.2%）が多かった。また，乳管癌が最も多く（65.1%），初診断時に転移が認められた患者（Stage IV）は 23.4%であった。遠隔再発は 67.2%に認められた。ECOG パフォーマンス・ステータスは，両投与群ともに 0 の患者が 1 の患者に比べて多かった（61.8% vs. 38.2%）。全体集団，アジア人および日本人のそれぞれの投与群間で大きな違いは認められなかった。

4.2.4. 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。

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 ヵ月，追加解析 1 では両投与群 8.9 ヵ月，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 ヵ月およびプラセボ＋フルベストラント投与群で 15.3 ヵ月であった。

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 4 に示す。

Table 4.　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＋FUL N=347	プラセボ＋FUL N=174	パルボシクリブ＋FUL N=27	プラセボ＋FUL N=8	パルボシクリブ＋FUL N=347	プラセボ＋FUL N=174	パルボシクリブ＋FUL N=27	プラセボ＋FUL N=8	パルボシクリブ＋FUL N=347	プラセボ＋FUL N=174	パルボシクリブ＋FUL N=27	プラセボ＋FUL N=8
PFS（ヵ月）												
イベント発現例数(%)	102 (29.4)	93 (53.4)	6 (22.2)	0	145 (41.8)	114 (65.5)	9 (33.3)	2 (25.0)	200 (57.6)	133 (76.4)	15 (55.6)	6 (75.0)
中央値 [95% CI]	9.2 [7.5, NE]	3.8 [3.5, 5.5]	NR [7.5, NE]	NR [NE, NE]	9.5 [9.2, 11.0]	4.6 [3.5, 5.6]	NR [7.5, NE]	NR [5.6, NE]	11.2 [9.5, 12.9]	4.6 [3.5, 5.6]	13.6 [7.5, NE]	11.2 [5.6, NE]
ハザード比 [95% CI]	0.422 [0.318, 0.560]		1.43×10^7 [0.000, NE]		0.461 [0.360, 0.591]		1.667 [0.359, 7.738]		0.497 [0.398, 0.620]		0.815 [0.315, 2.107]	
p 値	<0.000001		0.920279		<0.000001		0.746844		<0.000001		0.339391	
ORR（%） [95% CI][a]	10.4 [7.4, 14.1]	6.3 [3.2, 11.0]	14.8 [4.2, 33.7]	12.5 [0.3, 52.7]	19.0 [15.0, 23.6]	8.6 [4.9, 13.8]	18.5 [6.3, 38.1]	25.0 [3.2, 65.1]	21.0 [16.9, 25.7]	8.6 [4.9, 13.8]	18.5 [6.3, 38.1]	25.0 [3.2, 65.1]
オッズ比 [95% CI]	1.725 [0.835, 3.896]		1.217 [0.096, 68.407]		2.474 [1.362, 4.911]		0.682 [0.082, 8.961]		2.783 [1.563, 5.603]		0.682 [0.082, 8.961]	
p 値	0.0791		0.6812		0.0010		0.8204		0.0001		0.8204	
CBR 率（%） [95% CI][a]	34.0 [29.0, 39.3]	19.0 [13.4, 25.6]	44.4 [25.5, 64.7]	75.0 [34.9, 96.8]	66.6 [61.3, 71.5]	39.7 [32.3, 47.3]	74.1 [53.7, 88.9]	87.5 [47.3, 99.7]	66.3 [61.0, 71.2]	39.7 [32.3, 47.3]	74.1 [53.7, 88.9]	87.5 [47.3, 99.7]
オッズ比 [95% CI]	2.189 [1.391, 3.523]		0.267 [0.023, 1.920]		3.047 [2.067, 4.605]		0.408 [0.008, 4.344]		3.016 [2.046, 4.565]		0.408 [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。

4.2.4.1. 主要評価項目　無増悪生存期間

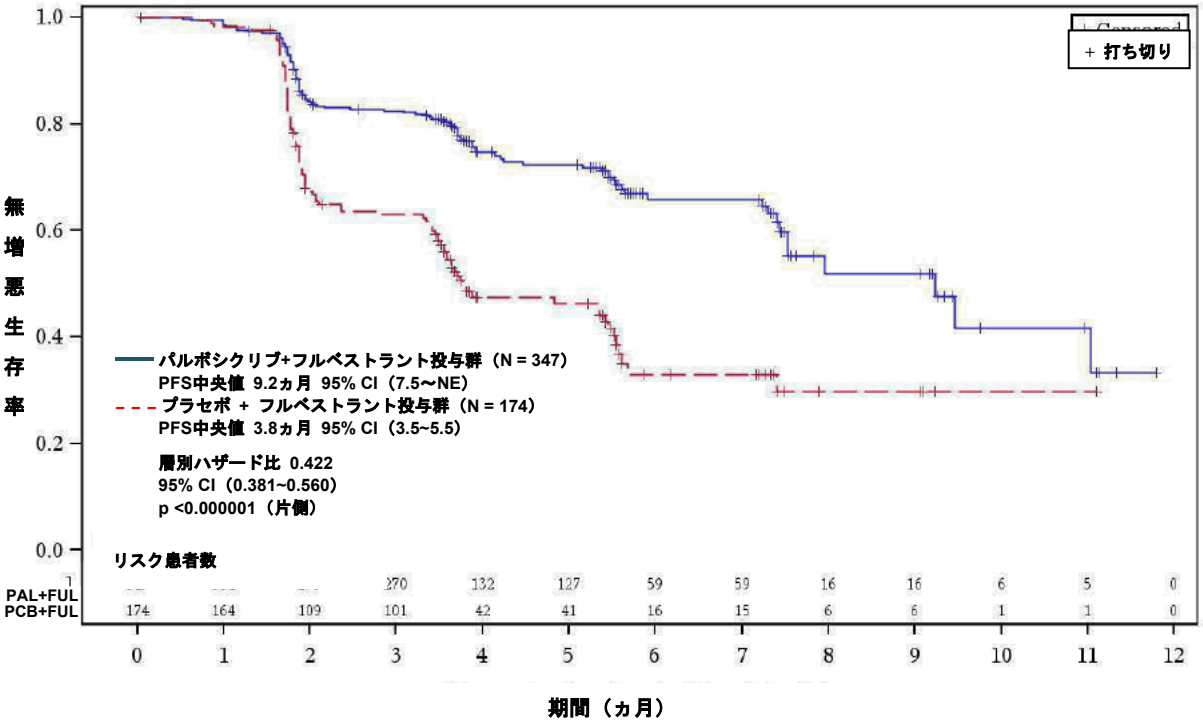
4.2.4.1.1. 最終解析

治験責任医師判定（全体集団）

最終解析時点で，パルボシクリブ＋フルベストラント投与群の 102 例（29.4%）およびプラセボ＋フルベストラント投与群の 93 例（53.4%）の計 195 例に PFS イベントが認められた（当初計画した最終解析に必要な総イベント数の約 82%）。

PFS 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 ヵ月（95%信頼区間：7.5 ヵ月～推定不能），プラセボ＋フルベストラント投与群で 3.8 ヵ月（95%信頼区間：3.5～5.5 ヵ月）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 PFS の延長が認められた。Haybittle-Peto 法により規定した p 値の棄却限界値 0.00135（有意水準）を下回ったことより，投与群間の差は統計学的に有意であり，主要目的（治験責任医師判定に基づく PFS の延長）が達成された。全体集団の治験責任医師判定に基づく PFS の Kaplan-Meier 曲線を Figure 7 に示す。

Figure 7.　治験責任医師判定に基づく PFS の Kaplan-Meier 曲線［最終解析］：ITT 集団，全体（A5481023 試験）



引用：A5481023 治験総括報告書（5.3.5.1.3）Figure 14.2.7.1，Table 14.2.1.1.1
CI：信頼区間，FUL：フルベストラント，ITT：intent-to-treat，NE：推定不能，PAL：パルボシクリブ，PCB：プラセボ，PFS：無増悪生存期間

事前に計画した PFS の感度分析すべてにおいて，パルボシクリブ＋フルベストラント投与群ではプラセボ＋フルベストラント投与群に比べて，統計学的に有意な PFS の延長が認められた（ハ

ザード比 ＝0.378～0.438）。感度分析の結果は，PFS の最終解析結果の頑健性を支持するものであった。詳細な結果は A5481023 治験総括報告書 11.4.1.1.2 項に記載した。

治験責任医師判定（アジア人集団）

パルボシクリブ＋フルベストラント投与群の 74 例中 20 例（27.0%）およびプラセボ＋フルベストラント投与群の 31 例中 12 例（38.7%）に PFS イベントが認められた。パルボシクリブ＋フルベストラント投与群の PFS 中央値は，7.5 ヵ月（95%信頼区間：7.4 ヵ月～推定不能）であり，プラセボ ＋ フルベストラント投与群の PFS は中央値に達しなかった（95%信頼区間：3.5 ヵ月～推定不能）。非層別ハザード比は 0.640［95%信頼区間：0.312～1.310，p＝0.108624（片側）］であり全体の結果との一貫性が認められた。

治験責任医師判定（日本人集団）

パルボシクリブ＋フルベストラント投与群の 27 例中 6 例（22.2%）に PFS イベントが認められ，プラセボ＋フルベストラント投与群の 8 例では PFS イベントは発現しなかった。全体と比較して日本人では両投与群ともに PFS イベント数が少なく（パルボシクリブ＋フルベストラント投与群：29.4% vs 22.2%，プラセボ＋フルベストラント投与群：53.4% vs 0%），全体と一貫した結果は得られなかった。また，日本人の PFS は中央値に達しなかった。

部分集団解析

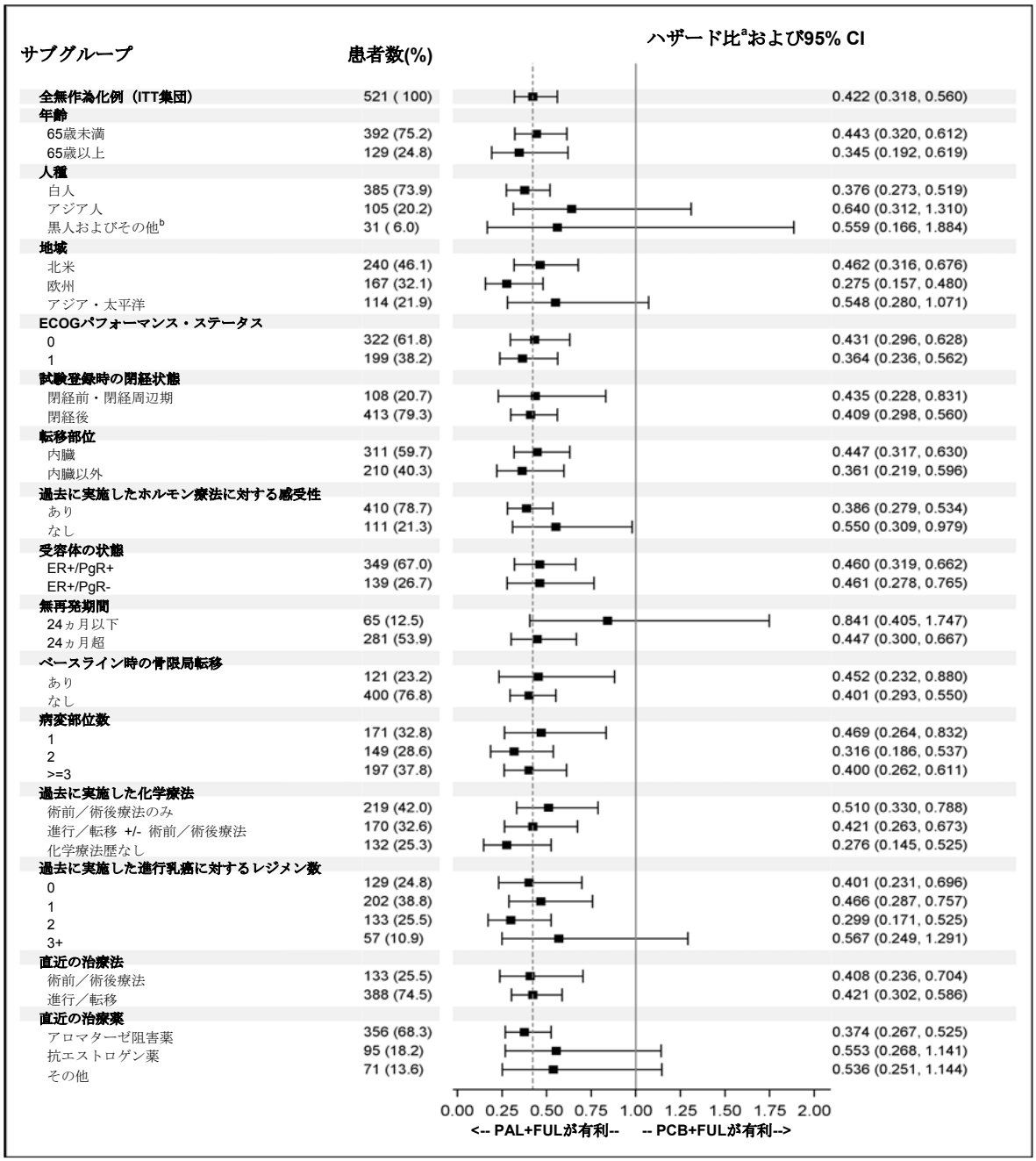
主要評価項目である治験責任医師判定に基づく PFS について，事前に規定した予後因子およびベースライン時の患者背景別に部分集団解析を実施した。部分集団解析のフォレストプロットを Figure 8 に示す。ベースライン時の患者背景別のすべての部分集団において，パルボシクリブ＋フルベストラント投与群はプラセボ＋フルベストラント投与群と比較して PFS イベントの発現リスクが低かった。この結果は PFS の主解析結果と一致していた。

割り付け時の層別因子（閉経状態，過去に実施したホルモン療法に対する感受性，内臓転移）に基づく部分集団においても，パルボシクリブ＋フルベストラント投与群はプラセボ＋フルベストラント投与群に比べて優れており，下記の通り一貫した結果が認められた。

- 「閉経前・閉経周辺期」の患者［ハザード比＝0.435（95%信頼区間：0.228～0.831）］と，「閉経後」の患者［ハザード比＝0.409（95%信頼区間：0.298～0.560）］
- 過去に実施したホルモン療法に対して，感受性「あり」の患者［ハザード比＝0.386（95%信頼区間：0.279～0.534）］と，感受性「なし」の患者［ハザード比＝0.550（95%信頼区間：0.309～0.979）］
- 内臓転移「あり」の患者［ハザード比＝0.447（95%信頼区間：0.317～0.630）］と，内臓転移「なし」の患者［ハザード比＝0.361（95%信頼区間：0.219～0.596）］

さらに，転移部位が骨病変のみ［ハザード比＝0.452（95%信頼区間：0.232～0.880）］，内臓病変のみ［ハザード比＝0.431（95%信頼区間：0.305～0.609）］，その他の部位［ハザード比＝0.306（95%信頼区間：0.142～0.656）］においてもパルボシクリブとフルベストラント併用による臨床的ベネフィットがみられた。

Figure 8.　治験責任医師判定に基づく PFS のベースライン時の患者背景別フォレストプロット：ITT 集団（A5481023 試験）



引用：A5481023 治験総括報告書（5.3.5.1.3）Table 16.2.1.7，Table 16.2.4.1，Table 16.2.4.4，Table 16.2.5.2.2.1，Table 16.2.6.1，Table 16.2.6.2.3，Table 16.2.6.4.1，Table 14.2.1.8.1.M4
CI : 信頼区間，CR : 完全奏効，ECOG : Eastern Cooperative Oncology Group，ER+ : エストロゲン受容体陽性，FUL : フルベストラント，ITT : intent-to-treat，PAL : パルボシクリブ，PCB : プラセボ，PFS : 無増悪生存期間，PgR+/- : プロゲステロン受容体陽性／陰性，PR : 部分奏効，SD : 安定
a. ハザード比（95% CI）は，層別解析に基づく。
b. 人種「黒人およびその他」には，黒人，その他および不明を含む。

過去に実施したホルモン療法に対する感受性の定義：（1）進行乳癌に対して実施した少なくとも 1 レジメンのホルモン療法で臨床的有用性（CR，PR，24 週間以上持続する SD）が認められた，または（2）再発前に術後ホルモン療法を 24 ヵ月以上実施された。「内臓転移」とは，肺，肝臓，脳，胸膜および腹膜の病変を指す。
無再発期間：術後補助療法を受けた患者での原発乳癌の診断から最初の再発までの期間
アロマターゼ阻害薬：アナストロゾール，レトロゾールまたはエキセメスタン
抗エストロゲン薬：タモキシフェン，タモキシフェンクエン酸塩，トレミフェンまたはトレミフェンクエン酸塩
直近の治療薬その他：アロマターゼ阻害薬および抗エストロゲン薬以外とした。

BICR 判定（全体集団）

無作為に割り付けた患者全体の約 40%（521 例中 211 例：パルボシクリブ＋フルベストラント投与群 147 例，プラセボ＋フルベストラント投与群 64 例）において BICR 判定が実施された。パルボシクリブ＋フルベストラント投与群の 26 例（17.7%）およびプラセボ＋フルベストラント投与群の 32 例（50.0%）の計 58 例に PFS イベントが認められた。

パルボシクリブ＋フルベストラント投与群の PFS は中央値に達せず，プラセボ＋フルベストラント投与群の PFS 中央値は 3.7 ヵ月（95%信頼区間：3.4～7.2 ヵ月）であった。BICR 判定に基づく PFS の層別ハザード比は 0.268［95%信頼区間：0.158～0.455，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学的に有意な PFS の延長が認められた。BICR 判定に基づく PFS の解析結果は，主解析である治験責任医師判定に基づく PFS 結果を支持するものであった。

BICR 判定の対象となった 211 例について治験責任医師判定を用いた PFS の解析を行った結果，層別ハザード比は 0.487［95%信頼区間：0.299～0.795，p = 0.001633（片側）］であり，パルボシクリブ＋フルベストラント投与群で PFS が有意に延長した。BICR データは抽出標本に基づく BICR データの解析手法である米国国立癌研究所（NCI）法および Pharmaceutical Research and Manufacturers of America（PhRMA 法）の考え方を用いて解析した。NCI 法では，完全な BICR データのハザード比の補助変数推定値（auxiliary-variable estimator）は 0.240，95%信頼区間（片側）の上限値は 0.354 であり，治験責任医師判定で認められたベネフィットを支持するものであった。PhRMA 法では，EDR は正の不一致差（DD = 21.43%）であり，LDR は負の不一致差（DD = -39.71%）であったことから，パルボシクリブ＋フルベストラント投与群においてプラセボ＋フルベストラント投与群に比べて有利となるような治験責任医師によるバイアスはないことが示唆された［M2.7.3（既治療）.3.2.1.1.3.3 項 Table 8］。

4.2.4.1.2. 追加解析 1

治験責任医師判定（全体集団）

パルボシクリブ＋フルベストラント投与群の 347 例中 145 例（41.8%）およびプラセボ＋フルベストラント投与群の 174 例中 114 例（65.5%）に PFS イベントが認められた。PFS 中央値はパルボシクリブ ＋フルベストラント投与群で 9.5 ヵ月（95%信頼区間：9.2～11.0 ヵ月），プラセボ＋フルベストラント投与群で 4.6 ヵ月（95%信頼区間：3.5～5.6 ヵ月）であった。層別ハザード比は 0.461［95%信頼区間：0.360～0.591，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 PFS の延長が認められた。この結果は最終解析結果を支持するものであった。

治験責任医師判定（日本人集団）

パルボシクリブ＋フルベストラント投与群の 27 例中 9 例（33.3%）およびプラセボ＋フルベストラント投与群の 8 例中 2 例（25.0%）に PFS イベントが認められたが，追加解析 1 の時点においても PFS は両投与群とも中央値に達しなかった。非層別ハザード比は 1.667［95%信頼区間 : 0.359～7.738，p = 0.746844（片側）］であった。

4.2.4.1.3. 追加解析 2

治験責任医師判定（全体集団）

パルボシクリブ＋フルベストラント投与群の 347 例中 200 例（57.6%）およびプラセボ＋フルベストラント投与群の 174 例中 133 例（76.4%）に PFS イベントが認められた。PFS 中央値は，パルボシクリブ ＋フルベストラント投与群で 11.2 ヵ月（95%信頼区間：9.5～12.9 ヵ月），プラセボ＋フルベストラント投与群で 4.6 ヵ月（95%信頼区間 : 3.5～5.6 ヵ月）であった。層別ハザード比は 0.497［95%信頼区間：0.398～0.620，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 PFS の延長が認められた。この結果は最終解析結果を支持するものであった。

治験責任医師判定（日本人集団）

パルボシクリブ＋フルベストラント投与群の 27 例中 15 例（55.6%）およびプラセボ＋フルベストラント投与群の 8 例中 6 例（75.0%）に PFS イベントが認められた。PFS 中央値は，パルボシクリブ ＋フルベストラント投与群で 13.6 ヵ月（95%信頼区間：7.5 ヵ月～推定不能），プラセボ＋フルベストラント投与群で 11.2 ヵ月（95%信頼区間：5.6 ヵ月～推定不能），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）］であった。ハザード比が 1 を下回ったことより全体集団との一貫性が示された。

4.2.4.2. 副次評価項目

最終解析時の副次評価項目の結果の詳細は M2.7.3（既治療）.3.2.2 項に示し，ORR および CBR について，追加解析（追加解析 1 および 2）の結果も合わせて Table 4 に要約した。OR，CBR および DOR は主要評価項目である PFS における臨床的ベネフィットを支持するものであった。PFS の最終解析時に OS の中間解析を実施した。OS の追跡期間の中央値は両投与群ともに 5.6 ヵ月であった。パルボシクリブ＋フルベストラント投与群で[redacted]例（[redacted]%）およびプラセボ＋フルベストラント投与群で[redacted]例（[redacted]%）の計[redacted]例の死亡が報告された。両投与群ともに 1 年生存率は[redacted]%であり，[redacted]OS は[redacted]た。OS を適切に評価するため，治験薬投与群のクロスオーバーは許容せず，約 198 例の死亡が確認された時点で OS の最終解析を実施する予定である。

4.2.4.3. 有効性（まとめ）

最終解析，追加解析 1 および 2 で認められた主な有効性の結果は Table 4 に示した。

4.2.4.3.1. 主要評価項目（治験責任医師判定に基づく PFS）

全体集団の 195 例の PFS イベントで実施された最終解析の 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 ヵ月およびプラセボ＋フルベストラント投与群では 3.8 ヵ月であり，

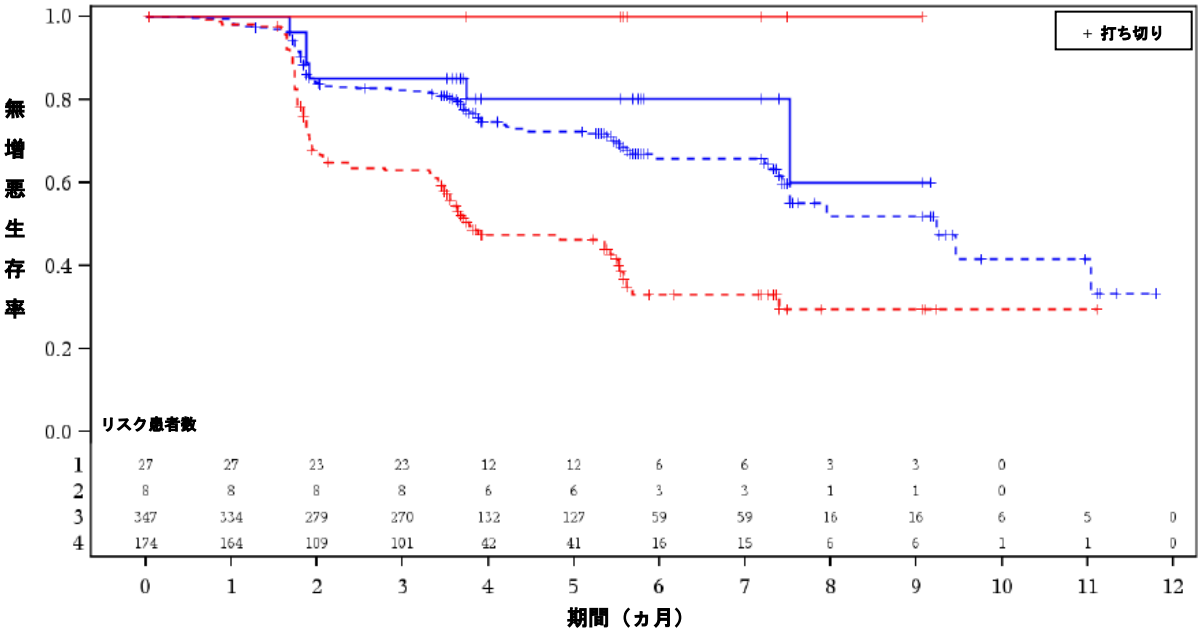
パルボシクリブ＋フルベストラント投与群で PFS の延長が認められた［層別ハザード比= 0.422，95%信頼区間：0.318～0.560，p <0.000001（片側）］。追加解析 1 および追加解析 2 においても最終解析と一貫した結果が得られた。333 例（521 例の 64%）の PFS イベントで実施された追加解析 2 では，両投与群ともに PFS が延長し，PFS 中央値は，パルボシクリブ＋フルベストラント投与群では 11.2 ヵ月，プラセボ＋フルベストラント投与群では 4.6 ヵ月であった［層別ハザード比 ＝0.497，95%信頼区間：0.398～0.620，p <0.000001（片側）］。

日本人集団の最終解析では，全体集団と比較して両投与群ともに PFS イベント数が少なく（パルボシクリブ＋フルベストラント投与群：29.4% vs 22.2%，プラセボ＋フルベストラント投与群：53.4% vs 0%），日本人の PFS は中央値に達しなかった。また，プラセボ＋フルベストラント投与群に PFS のイベントが認められず，日本人において全体集団と一貫した結果は得られなかった。追加解析 1 では，PFS イベントがパルボシクリブ＋フルベストラント投与群の 27 例中 9 例，プラセボ＋フルベストラント投与群の 8 例中 2 例に認められたものの，この時点においても全体集団と比較して日本人の PFS イベント数は少なく（パルボシクリブ＋フルベストラント投与群：41.8% vs 33.3%，プラセボ＋フルベストラント投与群：65.5% vs 25.0%），日本人の PFS は中央値に達しなかった［非層別ハザード比 = 1.667，95%信頼区間 : 0.359～7.738，p = 0.746844（片側）］。追加解析 2 では，PFS イベントがパルボシクリブ＋フルベストラント投与群の 27 例中 15 例，プラセボ＋フルベストラント投与群の 8 例中 6 例に認められ，全体集団と日本人で PFS イベント発現率は同程度であった（パルボシクリブ＋フルベストラント投与群：57.6% vs 55.6%，プラセボ＋フルベストラント投与群：76.4% vs 75.0%）。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 13.6 ヵ月，プラセボ＋フルベストラント投与群では 11.2 ヵ月であった［非層別ハザード比 = 0.815，95%信頼区間：0.315～2.107，p =0.339391（片側）］。ハザード比は 1 を下回り，全体集団との一貫性が示された。

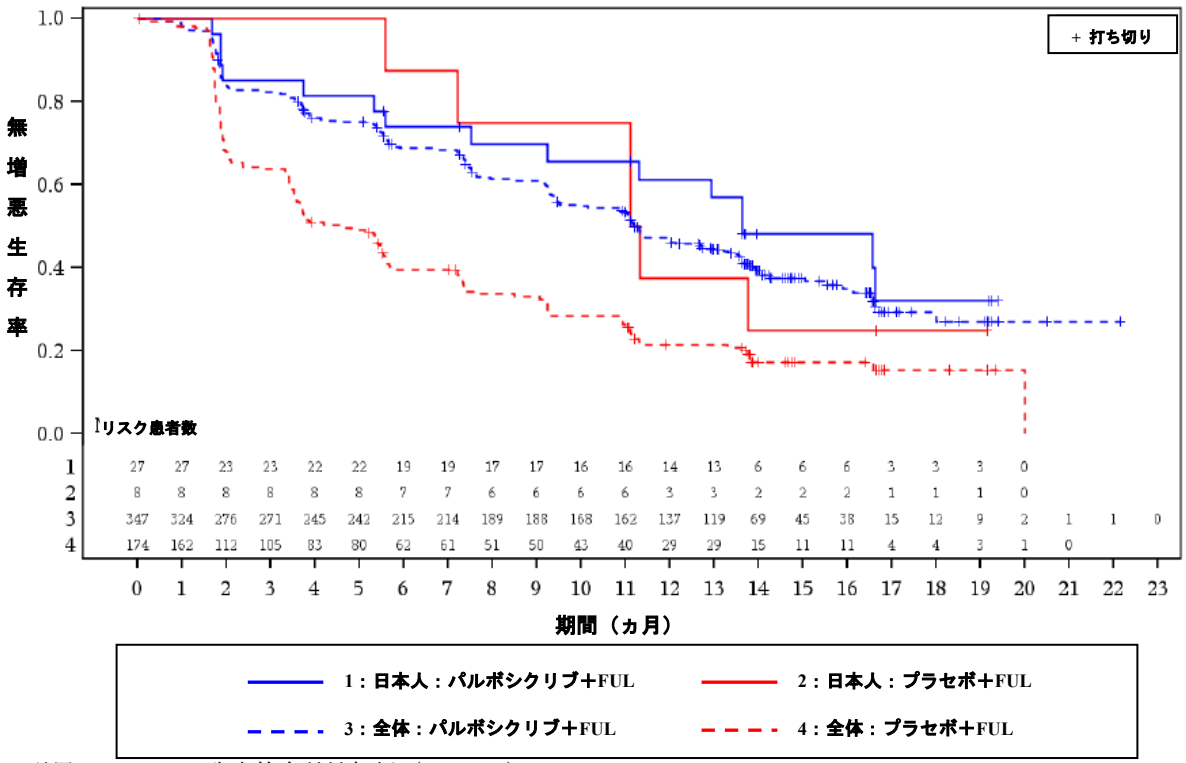
全体集団および日本人の PFS の Kaplan-Meier 曲線の比較を Figure 9 に示した。最終解析において，日本人の PFS イベント数が少ないため厳密な比較は困難であるが，治験期間を通じて日本人のパルボシクリブ＋フルベストラント投与群の無増悪生存率は，全体の無増悪生存率と同様もしくはやや上回る傾向がみられた。一方，プラセボ＋フルベストラント投与群では，日本人で PFS イベントが認められなかったため，全体集団と日本人の Kaplan-Meier 曲線は大きく乖離していた。追加解析 2 において，最終解析時点と同様に，パルボシクリブ＋フルベストラント投与群では，日本人の無増悪生存率は全体集団の無増悪生存率と同様もしくはやや上回る傾向がみられた。一方，プラセボ＋フルベストラント投与群の日本人と全体集団における Kaplan-Meier 曲線の乖離は縮小していた。

Figure 9.　治験責任医師判定に基づく PFS の Kaplan-Meier 曲線の比較［最終解析および追加解析 2］：ITT 集団，全体および日本人（A5481023 試験）

［最終解析］



［追加解析 2］



引用：A5481023 臨床的有効性解析（5.3.5.3.1）Figure 14.2.7.1.ov，Figure 1023.560.12.ov

FUL：フルベストラント，ITT：intent-to-treat，PFS：無増悪生存期間

4.2.4.3.2. 副次評価項目

全体集団の ORR および CBR 率は, 最終解析, 追加解析 1 および追加解析 2 で一貫した結果であった（Table 4）。最終解析時点で SD であった患者の約半数は，追跡期間が 24 週未満であり，かつ治験を継続中であったため，最終解析時点の CBR 率は真の CBR 率より低く推定されている可能性があると考えられた。そのため，より長い追跡期間を経て実施した追加解析では，両投与群で CBR 率が最終解析時点に比べて上昇し, パルボシクリブ＋フルベストラント投与群とプラセボ＋フルベストラント投与群の CBR 率の差はより大きくなった［最終解析：34.0% vs 19.0%（オッズ比：2.189），追加解析 1：66.6% vs 39.7%（オッズ比：3.047），追加解析 2：66.3% vs 39.7%（オッズ比：3.016）］

日本人集団の最終解析時点の ORR は，パルボシクリブ＋フルベストラント投与群 14.8%およびプラセボ＋フルベストラント投与群 12.5%であった。追加解析 1 と追加解析 2 は同一の結果であり，パルボシクリブ＋フルベストラント投与群 18.5%およびプラセボ＋フルベストラント投与群 25.0%であった。最終解析時点の CBR 率は，パルボシクリブ＋フルベストラント投与群 44.4%およびプラセボ＋フルベストラント投与群で 75.0%であった。追加解析 1 と追加解析 2 は同一の結果であり，パルボシクリブ＋フルベストラント投与群 74.1%およびプラセボ＋フルベストラント投与群 87.5%であった。最終解析および追加解析のいずれにおいても，日本人におけるパルボシクリブ＋フルベストラント投与群の CBR 率は全体と同様もしくはやや上回る傾向がみられた。一方，プラセボ＋フルベストラント投与群の CBR 率は全体集団より高かった。

4.2.4.4. その他の有効性評価項目

4.2.4.4.1. 患者報告アウトカム（PRO）

日本人の結果を含め，PRO の結果は M2.7.3（既治療）.3.2.4 項に示した。

EORTC-QLQ-C30 の全般的 QoL について，パルボシクリブ＋フルベストラント投与群で全般的 QoL が維持され, 投与群間に統計学的有意差が認められた［ベースラインからの変化量 : -0.9（95%信頼区間：-2.5～0.7）vs -4.0（95%信頼区間：-6.3～-1.7），p = 0.0313］。「情緒機能」では，パルボシクリブ＋フルベストラント投与群でプラセボ＋フルベストラント投与群と比較して，改善が示され，投与群間で統計学的有意差が認められた［ベースラインからの変化量：2.7（95%信頼区間：1.1～4.3）vs -1.9（95%信頼区間：-4.2～0.5），p = 0.0016］。「身体機能」，「役割機能」，「認知機能」および「社会機能」のベースラインからの変化量については，投与群間に統計学的有意差は認められなかった。

EORTC-QLQ-C30 の症状スケールについて，「疼痛」スコアは，パルボシクリブ＋フルベストラント投与群でプラセボ＋フルベストラント投与群に比べて，統計学的に有意な改善が認められた［ベースラインからの変化量 : -3.3（95%信頼区間 : -5.1～-1.5）vs 2.0（95%信頼区間 : -0.6～4.6），p = 0.0011］。また，「疼痛」スコアの悪化（ベースラインから 10 点以上増加）までの期間の中央値は, パルボシクリブ＋フルベストラント投与群で統計学的に有意な延長を示した［8.0 ヵ月 vs 2.8 ヵ月，非層別ハザード比=0.642，p = 0.000993（片側）］。「悪心・嘔吐」スコアは，パルボシクリブ＋フルベストラント投与群ではプラセボ＋フルベストラント投与群に比べて悪化が少なく，統計学的有意差が認められた［ベースラインからの変化量：1.7（95%信頼区間：0.4～3.0）vs 4.2（95%信頼区間：2.3～6.1），p = 0.0369］。その他の EORTC-QLQ-C30 の症状スケールについては，ベースラインからの変化量に，投与群間の統計学的有意差は認められなかった。

EORTC-QLQ-BR23 の機能スケール（「容姿」「性生活」「性生活の満足度」「健康の見通しについての心配」）のベースラインからの変化量について投与群間に統計学的有意差は認められなかった。EORTC-QLQ-BR23 の症状スケールは，「脱毛による気持ちの落ち込み」のベースラインからの変化量について，投与群間で統計学的有意差が認められ［2.9（95%信頼区間：-1.7～7.4）vs -6.0（95%信頼区間：-12.3～0.3），p = 0.0255］，プラセボ＋フルベストラント投与群で良好な結果であった。その他の症状スケール（「治療副作用」「乳房の症状」「腕の症状」）については，投与群間に統計学的有意差は認められなかった。

EQ-5D インデックススコアはパルボシクリブ＋フルベストラント投与群でプラセボ＋フルベストラント投与群よりも良好であり，統計学的有意差が認められた［ベースラインからの変化量：0.006（95%信頼区間：-0.01～0.03）vs -0.031（95%信頼区間：-0.06～0.00），p = 0.0308］。全身の健康状態を評価する EQ-5D VAS スコアでは，投与群間に統計学的有意差は認められなかった。

4.2.4.4.2. バイオマーカー

A5481023 試験では組み入れ時の適格性評価および有効性評価を目的として各治験実施施設で実施した HR および HER2 ステータス，ならびに中央検査機関でレトロスペクティブに実施した ER，PgR および HER2 の定性分析を評価した。PFS 延長に関してパルボシクリブ＋フルベストラント投与またはプラセボ＋フルベストラント投与の感度分析を実施した。詳細は M2.7.3（既治療）3.2.5.1 項に示した。パルボシクリブ＋フルベストラント投与群およびプラセボ＋フルベストラント投与群それぞれ 224 例（64.6%）および 115 例（66.1%）が ER 陽性と判定され，それぞれ 154 例（44.4%）および 90 例（51.7%）が PgR 陽性と判定された。

免疫組織化学染色（IHC）法による ER および PgR の評価は，分析のバリデーション，試料処理，ならびに測定および解釈の主観性などにより必ずしも結果が一致しないという課題に直面していることはよく知られている[55,56,57,58]。多国籍共同グループの報告から，患者を登録した主要施設と中央検査機関で実施した ER 検査および PgR 検査の結果の一致率は約 81.7%～87.9%であることが示された。本治験では，中央検査機関で検査した試料 250 個中 224 個が ER 陽性であり，治験実施施設の臨床検査室の結果との一致率は 89.6%であった。この結果は，報告された一致率と一貫している。

中央検査機関で ER 陽性または PgR 陽性と判定された患者における有効性の結果は，ITT 集団と同様であった。

4.3. 考察およびまとめ

4.3.1. パルボシクリブとレトロゾールの併用

第 3 相試験（A5481008 試験）は，先に実施された A5481003 試験の第 2 相部分で確認された結果を検証するために実施した。レトロゾールは，ER 陽性 HER2 陰性の閉経後進行乳癌女性患者に対する初回内分泌療法として，多くの国で承認され標準的な治療薬となっていることより，A5481003 試験の実薬対照として選択された。A5481008 試験実施時に A5481003 試験の結果が既に得られていたため，より多くの患者がパルボシクリブの投与を受ける機会を増やし，かつパルボシクリブとレトロゾール併用投与の安全性データをより多く収集するため，パルボシクリブ+レトロゾール投与群またはプラセボ＋レトロゾール投与群の割付比を 2:1 とし，さらに予後因子である「病変部位」，「過去に実施した術前または術後補助療法の種類」，「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」を層別因子として無作為割り付けを実施した。人口統計学的特性およびベースライン特性は投与群間で同様であり，概してパルボシクリブの投与を受けると予測される患者集団を反映していた。

A5481008 試験のパルボシクリブの用量および投与スケジュール（125 mg QD，スケジュール 3/1）は，進行固形癌（小細胞肺癌および網膜芽細胞腫を除く）または非ホジキンリンパ腫の患者を対象にパルボシクリブを単剤投与した外国第 1 相試験である A5481001 試験で示された安全性プロファイルおよび抗腫瘍効果に基づいて選択した。その後，A5481003 試験の第 1 相でレトロゾールとの併用の忍容性が確認されたことから，レトロゾールとの併用投与における推奨用量に決定した。A5481003 試験の第 2 相では，本用量および投与スケジュールで有効性が認められ，安全性プロファイルは概して忍容であり管理可能であることが示された。

A5481008 試験の有効性の主要評価項目である PFS は，米国[48,49,59]および EU[50,51]で現在使用されている「抗悪性腫瘍薬の承認のための臨床試験における臨床評価項目に関するガイダンス」に従って設定した。

PFS の最終解析結果の頑健性および一貫性を確認するために感度分析および部分集団解析を実施した。さらに，治験責任医師によるバイアスの可能性および治験責任医師判定の妥当性を確認するため，収集された放射線画像をもとにレトロスペクティブに BICR を実施した。治験医師判定と BICR 判定に不一致が認められたが，不一致率の投与群間差は少なく（EDR : -4.1%, LDR : 5.4%）パルボシクリブ＋レトロゾール投与群が有利となるような治験責任医師によるバイアスは示唆されず，BICR 判定により治験責任医師判定でみられた臨床的ベネフィットが支持された。また，副次評価項目である OR，DOR および CBR においても一貫してパルボシクリブとレトロゾールの併用による有効性がみられたことは，パルボシクリブとレトロゾールの併用による臨床的ベネフィットをさらに支持するものであった。PFS の最終解析時点で実施された OS の中間解析（OS の最終解析に必要なイベント数の 34%で実施）では，事前に規定した有意性の基準に達しなかったため，OS の追跡調査を継続して 390 例の死亡が確認された時点で OS の最終解析を実施する予定である。

A5481008 試験では，さらに CCND1，CDK4/6，p16 および Rb 経路の遺伝的変異とパルボシクリブの有効性の評価ならび PRO を評価した。腫瘍組織バイオマーカー（ただし CCND1 陰性については患者数が少なかったため結論は得られていない）のステータスにかかわらず，パルボシクリブとレトロゾールの併用によるベネフィットが示され，PRO は投与群間に統計学的有意差は認められず，パルボシクリブとレトロゾールの併用投与による良好な有効性プロファイルが支持された。

4.3.2. パルボシクリブとフルベストラントの併用

フルベストラントは ER に結合して ER そのものを分解する抗エストロゲン薬である。米国では抗エストロゲン薬による治療後に疾患進行を認めた HR 陽性閉経後転移乳癌女性患者に対する治療薬として[33]，EU では抗エストロゲン薬による術後補助療法中もしくは術後補助療法後に再発した，または抗エストロゲン薬による治療中に疾患進行した ER 陽性局所進行もしくは転移乳癌を有する閉経後女性患者の治療薬として[42]現在承認されている。国内でも閉経後乳癌を効能・効果として HR 陽性の内分泌療法既治療患者の治療に用いられている[60]。

フルベストラント 250 mg とアナストロゾールを比較した 2 つの第 3 相試験（851 例）の結果から，フルベストラントは乳癌患者の PFS，ORR および OS においてアナストロゾールと同程度以上の有効性を示した。フルベストラントの 2 用量（250 mg および 500 mg）を比較した第 3 相試験（CONFIRM 試験，736 例）で報告された PFS 中央値はフルベストラント 500 mg で 6.5 ヵ月，フルベストラント 250 mg で 5.5 ヵ月であり，高用量で統計学的に有意な PFS 延長が認められ（ハザード比 ＝0.80，95%信頼区間：0.68～0.94，p=0.006）[61]，OS の最終解析時点の OS 中央値は約 2 年（フルベストラント 250 mg で 22.3 ヵ月，フルベストラント 500 mg で 26.4 ヵ月）であった[62]。これらの結果より A5481023 試験ではパルボシクリブまたはプラセボと併用投与するフルベストラントの用量として 500 mg を選択した。

A5481023 試験は 4.2.4 項に既述の通り，治験責任医師判定に基づく PFS の中間解析の結果，パルボシクリブとフルベストラントの併用投与が臨床的に意義のある治療効果を示すことが明らかになったため，有効中止となり「中間解析」は「最終解析」の位置付けとなった。本治験の最終解析時の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 ヵ月（95%信頼区間：7.5 ヵ月～推定不能），プラセボ＋フルベストラント投与群では 3.8 ヵ月（95%信頼区間：3.5～5.5 ヵ月）であり，パルボシクリブ＋フルベストラント投与群の PFS 中央値はプラセボ＋フルベストラント投与群の 2 倍を超え，疾患進行または死亡のリスクが約 58%低下した［層別ハザード比 = 0.422，95%信頼区間：0.318～0.560，p <0.000001（片側）］。

治験責任医師判定に基づくパルボシクリブとフルベストラント併用投与による PFS 延長の効果は，BICR 判定（ITT 集団の約 40%の患者を無作為抽出して実施）により支持された。パルボシクリブ＋フルベストラント投与群の PFS 延長は，事前に規定した部分集団および副次評価項目の解析により，主な有効性の結果の一貫性が支持された。さらに最終解析の後に実施した追加解析は，最終解析時の主要および副次評価項目の結果を支持するものであった。

A5481008 試験と同様に，A5481023 試験においても有効性の主要評価項目として PFS を設定し，さらに OS を適切に評価するために治験薬投与群のクロスオーバーは許容しなかった。

アロマターゼ阻害薬による治療歴を有する HR 陽性閉経後進行乳癌患者を対象として，フルベストラントとダサチニブの併用またはフルベストラント単剤を評価した無作為化第 2 相試験では，フルベストラント単剤群の PFS 中央値が 5.3 ヵ月であったことから [54], A5481023 試験ではプラセボ＋フルベストラント投与群の PFS 中央値を約 6 ヵ月と仮定した。前述の CONFIRM 試験（第 3 相試験）では，フルベストラント 500 mg およびフルベストラント 250 mg の PFS 中央値も同様で，それぞれ 6.5 ヵ月および 5.5 ヵ月であった。A5481023 試験におけるプラセボ＋フルベストラント投与群の PFS 中央値 6 ヵ月の仮定は，適切な症例数および検出力を確保し，かつ過去に行われた他のフルベストラントの試験で確認された PFS 中央値の上限となるように保守的に設定した。A5481023 試験の最終解析時点で，プラセボ＋フルベストラント投与群の PFS 中央値は 3.8 ヵ月であった（95%信頼区間：3.5～5.5 ヵ月）。CONFIRM 試験と A5481023 試験でプラセボ+フルベストラント投与群の PFS 中央値に差が認められたものの，これは A5481023 試験の対象集団の方が前治療のレジメン数が多い患者集団であったことによる可能性が考えられた。CONFIRM 試験では，進行乳癌に対する前治療歴が 1 レジメンであった患者の割合は 80%を超えていたのに対して，A5481023 試験では無作為割付けした患者（521 例）のうち進行乳癌に対する前治療歴が 1 レジメンの患者は 38.8%であった［前治療歴 2 レジメン：25.5%，前治療歴 3 レジメン以上 10.9%（Figure 8）］。A5481023 試験のプラセボ＋フルベストラント投与群において，進行癌に対する

前治療を受けていない，または進行癌に対する前治療歴が 1 レジメンであった患者の PFS 中央値は，それぞれ 4.8 ヵ月（95%信頼区間：2.1～5.6 ヵ月）および 5.5 ヵ月（95%信頼区間：3.5 ヵ月～推定不能）と推定された（A5481023 治験総括報告書 Table 14.2.1.8.1.M4）。また，CONFIRM 試験では閉経前・閉経周辺期の患者を登録しなかったが，A5481023 試験では閉経前・閉経周辺期の患者が試験対象患者集団の約 20%を占めた［M2.7.3（既治療）.3.1.5 項 Table 6］。これらのことから，A5481023 試験のプラセボ＋フルベストラント投与群における PFS 中央値が 3.8 ヵ月（95%信頼区間：3.5～5.5 ヵ月）であったことは想定外ではなく，過去のフルベストラントの試験よりもリスクが高く，年齢が若くさらに前治療のレジメン数が多い患者が本治験に登録されたことによると考えられた。

A5481023 試験において，人口統計学的特性およびベースライン特性はパルボシクリブ＋フルベストラント投与群とプラセボ＋フルベストラント投与群で同様であり，概して既治療のパルボシクリブとフルベストラントの併用投与を受けると予測される患者集団を反映していた。パルボシクリブとフルベストラントの併用投与を受けた患者の PFS イベント発現リスクの低下は，事前に規定したすべての部分集団解析で認められ，これは本治験の PFS のベネフィットの一貫性を支持した。閉経前・閉経周辺期および閉経後の患者，過去に実施したホルモン療法に対する感受性「あり」および「なし」の患者，ならびにベースライン時に内臓転移「あり」および「なし」の患者においても併用のベネフィットが示されたことは重要な点である。さらに ITT 集団の約 40%を無作為に抽出した BICR 判定の結果により，治験責任医師判定に基づく PFS（主解析）が支持され，パルボシクリブ＋フルベストラント投与群に有利になるような治験責任医師によるバイアスは認められなかった。

PFS の最終解析時点で計 [redacted] 例の死亡が報告されており，約 198 例の死亡が確認された時点で OS の最終解析を実施する予定である。

パルボシクリブ＋フルベストラント投与群では，プラセボ＋フルベストラント投与群と比較して CBR が高く，患者の全般的 QoL が維持され，投与群間に統計学的有意差が認められた。

以上のことから，本治験で得られた結果は，既治療の HR 陽性 HER2 陰性の進行乳癌患者に対する治療として，パルボシクリブとフルベストラント併用投与の良好な臨床的ベネフィットを支持するものであった。最終解析の後に実施した 2 度の追加解析においても，最終解析の結果が支持された。

4.3.3. 日本人における有効性の考察（初回内分泌療法および既治療）

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 の非層別ハザード比は 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 陰性の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，A5481023 試験の最終解析において，日本人のプラセボ＋フルベストラント投与群で PFS イベントが観察されず，全体集団と一貫した結果が示されなかった。また，日本人集団の患者背景は両群で大きな不均衡はなく，このような結果となった明確な理由は患者背景からはみいだせなかった。

本治験と同様の患者集団を対象に実施したフルベストラントの国内第 2 相試験（フルベストラント新薬承認時の評価資料）において，フルベストラント単剤投与（500 mg を初回，2 週後，4 週後，その後 4 週毎に 1 回筋肉内投与）の無増悪期間（TTP）の中央値は 6.0 ヵ月と報告されている[63]。フルベストラントの国内第 2 相試験に組み入れられた患者と A5481023 試験に組み入れられた日本人患者の患者背景は大きく異ならず，A5481023 試験のパルボシクリブ＋フルベストラント投与群における日本人集団の PFS 中央値（中央値は未達）の 95%信頼区間下限は 7.5 ヵ月であり，報告されたフルベストラント単剤の TTP の中央値（6 ヵ月）を上回っていた。

最終解析においてパルボシクリブ＋フルベストラント投与群の PFS の推移は全体集団と日本人で類似していたこと，アジア人では全体集団との一貫性が示されていること，日本人と外国人の間で PK に関して臨床上重要な違いは認められていないこと（M2.7.2.3.4.3 項），パルボシクリブは内因性および外因性民族的要因の影響を受けにくいと考えられることから（M2.7.2.3.4 項および M2.7.2.3.5 項参照），パルボシクリブとフルベストラントの併用投与が日本人においてのみベネフィットが得られないとは考えにくい。全体集団および日本人の Kaplan-Meier 曲線の比較（Figure 9）より，最終解析においてパルボシクリブ＋フルベストラント投与群の日本人の無増悪生存率は，治験期間を通じて全体の無増悪生存率と同様もしくはやや上回る傾向がみられた。一方，プラセボ＋フルベストラント投与群では，全体集団および日本人における Kaplan-Meier 曲線は大きく乖離し，A5481023 試験で認められたプラセボ＋フルベストラント投与群の結果は，フルベストラントの国内第 2 相試験[63]で報告されたフルベストラント単剤の TTP の中央値（6 ヵ月）とも大きく異なる結果であった。

さらに，最終解析後も盲検性を維持した状態で引き続きイベントを集積して実施した追加解析 2 において，最終解析と同様にパルボシクリブ＋フルベストラント投与群では，日本人の無増悪生存率は全体集団の無増悪生存率と同様もしくはやや上回る傾向がみられた。一方，プラセボ＋フルベストラント投与群では，日本人と全体集団における Kaplan-Meier 曲線の乖離は最終解析と比べ縮小していた。追加解析 2 時点の日本人における PFS の非層別ハザード比は 0.815 となり，1 を下回る結果となった。これらのことから，最終解析時に全体集団と一貫性が示せなかったのは，日本人で観察された PFS イベント発現率が全体集団と比較して低く（17.1% vs 37.4%），日本人で有効性を評価するには追跡期間が不十分であったことが影響している可能性がある。より多くのデータの蓄積かつ長い追跡期間をもって得られた追加解析 2 の結果を踏まえると，日本人の既治療 HR 陽性 HER2 陰性進行乳癌患者においても，パルボシクリブをフルベストラントと併用投与することにより臨床的ベネフィットが示されたと考える。

以上のことから，パルボシクリブと内分泌療法の併用は，初回内分泌療法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る。

5. 安全性の概括評価

パルボシクリブの安全性を評価するためにファイザー社が実施した臨床試験の一覧は M2.7.4 Table 1 に提示した。

進行乳癌患者に対するパルボシクリブの安全性はファイザー社が実施した 7 試験（A5481008 試験，A5481010 試験[a]，A5481003 試験，A5481034 試験，A5481027 試験，A5481019 試験，A5481023 試験）の結果から評価した。これら 7 試験では，進行乳癌患者 1884 例に治験薬を投与し，このうち，パルボシクリブを本承認申請の推奨用法・用量で投与した患者，すなわち，内分泌療法（レトロゾールまたはフルベストラント）との併用で，パルボシクリブ 125 mg QD（スケジュール 3/1）を投与した患者は 1327 例（レトロゾール併用 982 例，フルベストラント併用 345 例）であった。これら以外の 557 例には，治験薬として，レトロゾール単剤，プラセボとレトロゾールの併用またはプラセボとフルベストラントの併用投与を行った。

また，パルボシクリブを用いた医師主導臨床試験 34 試験には，20[redacted]年[redacted]月[redacted]日時点で，乳癌患者またはその他の悪性疾患患者 1669 例が登録されており，パルボシクリブが単剤または他剤との併用で投与されている（M2.7.4 Table 2）。

安全性の主な評価項目は有害事象，バイタルサイン，12 誘導心電図記録および臨床検査値とした。すべての有害事象は ICH 国際医薬用語集（MedDRA）の基本語にコード化し，治験薬との因果関係別（因果関係を問わない有害事象，治験薬と関連のある有害事象）および有害事象共通用語規準（CTCAE）のグレード別に要約した。また，単一の MedDRA 基本語のみを評価すると医学的事象の発現頻度が過小評価される可能性があるため，有害事象の集計では，一部で集積用語（cluster term）を用いた。集積用語は複数の MedDRA 基本語をグループ化した用語（M2.7.4 Table 6）であり，その集計結果はグループ化された MedDRA 基本語の有害事象を発現した被験者の総数である。なお，集積用語は「（集）」を付して表記した。

ファイザー社が実施した臨床試験の安全性データについては併合せず，個々の試験の結果を提示した。提示する安全性データのカットオフ日は，原則として，各試験それぞれの治験総括報告書と同じ日としたが，当該データカットオフ日時点で試験継続中の患者がいた試験では，死亡および重篤な有害事象については，2016 年 2 月 26 日をデータカットオフ日とした。A5481010 試験第 1 相パート 2 の死亡および重篤な有害事象については，A5481010 試験第 2 相と同じ 2016 年 3 月 4 日をデータカットオフ日とした（M2.7.4 Table 3）。

ファイザー社が実施したすべての臨床試験を通じて，HR 陽性 HER2 陰性の進行乳癌患者に対して，パルボシクリブとレトロゾールを併用したときの安全性データと，パルボシクリブとフルベストラントを併用したときの安全性データは総じて類似しており，パルボシクリブを単剤投与した臨床試験から得られた安全性データとも類似していた。

---

[a] A5481010 試験の第 1 相パート 1 では固形癌患者を対象としているが，第 1 相パート 2 および第 2 相では乳癌患者を対象としている。

M2.7.4 項では主に乳癌患者を対象とした 7 試験のデータを提示しているが，M2.5.5 項（安全性の概括評価）では，国際共同第 3 相試験である A5481008 試験（パルボシクリブとレトロゾールの併用），A5481023 試験（パルボシクリブとフルベストラントの併用）および国内第 1/2 相試験である A5481010 試験の第 2 相部分（パルボシクリブとレトロゾールの併用）の結果を提示する。これらの試験では，HR 陽性 HER2 陰性の進行乳癌患者において，パルボシクリブのレトロゾール併用投与時およびフルベストラント併用投与時の忍容性は概ね良好で，許容可能な安全性プロファイルが認められた。

5.1. 医薬品への曝露

5.1.1. パルボシクリブとレトロゾールの併用

5.1.1.1. A5481008 試験

5.1.1.1.1. 全体集団

進行乳癌患者 666 例を対象として，444 例にパルボシクリブとレトロゾールを併用投与し，222 例にプラセボとレトロゾールを併用投与した。投与期間の中央値はプラセボ（413.0 日）と比較してパルボシクリブ（603.0 日）で長かった。相対用量強度の中央値は，パルボシクリブが 93.0%，プラセボが 99.6%であった。治験薬（パルボシクリブまたはプラセボ）を減量した患者，休薬した患者および投与サイクルの開始を遅延した患者の割合は，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高かった（減量：パルボシクリブ＋レトロゾール投与群 36.0%，プラセボ＋レトロゾール投与群 1.4%，以下同順，休薬：66.9%，41.4%，投与サイクルの開始遅延：68.2%，27.0%）。レトロゾールの投与期間の中央値は，プラセボ＋レトロゾール投与群（420.0 日）と比較してパルボシクリブ＋レトロゾール投与群（617.5 日）で長かった。レトロゾールを休薬した患者の割合は，プラセボ＋レトロゾール投与群（43.7%）と比較してパルボシクリブ＋レトロゾール投与群（52.5%）で高かった（M2.7.4.1.2.1.1.1.1 項）。

5.1.1.1.2. 日本人集団

本治験には日本人進行乳癌患者 46 例が参加した。46 例中 32 例にパルボシクリブとレトロゾールを併用投与し，14 例にプラセボとレトロゾールを併用投与した。投与期間の中央値は，パルボシクリブ（406.0 日）とプラセボ（414.0 日）で同程度であった。相対用量強度の中央値は，プラセボ（99.2%）と比較しパルボシクリブ（74.3%）で低かった。治験薬（パルボシクリブまたはプラセボ）を減量した患者，休薬した患者および投与サイクルの開始を遅延した患者の割合は，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高かった（減量：パルボシクリブ＋レトロゾール投与群 62.5%，プラセボ＋レトロゾール投与群 7.1%，以下同順，休薬：68.8%，42.9%，投与サイクルの開始遅延：84.4%，28.6%）。レトロゾールの投与期間の中央値は，プラセボ＋レトロゾール投与群（421.0 日）と比較してパルボシクリブ＋レトロゾール投与群（514.0 日）で長かった。レトロゾールを休薬した患者の割合は，パルボシクリブ＋レトロゾール投与群（62.5%）とプラセボ＋レトロゾール投与群（64.3%）で同程度であった（M2.7.4.1.2.1.1.1.2 項）。

5.1.1.2. A5481010 試験（第 2 相）

進行乳癌患者 42 例にパルボシクリブとレトロゾールを併用投与した。過半数の患者（69.0%）はパルボシクリブ＋レトロゾールを 1 年以上投与され，投与期間の中央値は 438.0 日であった。相

対用量強度の中央値は，レトロゾール（99.7%）と比較してパルボシクリブ（74.2%）で低かった。パルボシクリブを減量した患者，休薬した患者および投与サイクルの開始を遅延した患者の割合は，それぞれ 59.5%，83.3%および 92.9%であった（M2.7.4.1.2.1.1.2.3 項）。

5.1.2. パルボシクリブとフルベストラントの併用

5.1.2.1. A5481023 試験

5.1.2.1.1. 全体集団

進行乳癌患者 517 例を対象として，345 例にパルボシクリブとフルベストラントを併用投与し，172 例にプラセボとフルベストラントを併用投与した。投与期間の中央値は，パルボシクリブ（144.0 日）とプラセボ（120.0 日）で同程度であった，相対用量強度の中央値は，パルボシクリブが 91.7%，プラセボが 100%であった。治験薬（パルボシクリブまたはプラセボ）を減量した患者，休薬した患者および投与サイクルの開始を遅延した患者の割合は，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高かった（減量：パルボシクリブ＋フルベストラント投与群 31.6%，プラセボ＋フルベストラント投与群 1.7%，以下同順，休薬：87.2%，64.0%，投与サイクルの開始遅延：40.6%，8.7%）。フルベストラントの投与状況は，休薬した患者の割合を除き，両投与群でおおむね同程度であった。フルベストラントを休薬した患者の割合は，プラセボ＋フルベストラント投与群（1.2%）と比較してパルボシクリブ＋フルベストラント投与群（2.9%）で高かった（M2.7.4.1.2.1.2.1.1 項）。

5.1.2.1.2. 日本人集団

本治験には日本人進行乳癌患者 35 例が参加した。35 例中 27 例にパルボシクリブとフルベストラントを併用投与し，8 例にプラセボとフルベストラントを併用投与した。投与期間の中央値は，パルボシクリブ（142.0 日）と比較してプラセボ（201.0 日）で長かった。相対用量強度の中央値は，パルボシクリブが 79.5%，プラセボが 98.3%であった。治験薬（パルボシクリブまたはプラセボ）を減量した患者の割合は，プラセボ（0%）と比較してパルボシクリブ（51.9%）で高かった。フルベストラントの投与期間の中央値は，パルボシクリブ＋フルベストラント投与群（148.0 日）と比較してプラセボ＋フルベストラント投与群（204.5 日）で長かった。相対用量強度の中央値は，パルボシクリブ＋フルベストラント投与群で 98.3%，プラセボ＋フルベストラント投与群で 100.0%であった。フルベストラントを休薬した患者は，パルボシクリブ＋フルベストラント投与群の 1 例（3.7%）のみであった（M2.7.4.1.2.1.2.1.2 項）。

5.2. 有害事象

5.2.1. パルボシクリブとレトロゾールの併用

5.2.1.1. 比較的よくみられる有害事象

5.2.1.1.1. 因果関係を問わない有害事象

A5481008 試験および A5481010 試験（第 2 相）における治験薬との因果関係を問わない有害事象の発現状況を Table 5 に要約した。また，A5481008 試験および A5481010 試験（第 2 相）におけるいずれかの投与群で発現頻度 10%以上（全体集団，全グレード）の因果関係を問わない有害事象を Table 6 に要約した。

Table 5. 因果関係を問わない有害事象の発現状況：全投与集団［A5481008試験，A5481010試験（第2相）］

試験	A5481008				A5481010（第2相）
投与群	パルボシクリブ＋レトロゾール投与		プラセボ＋レトロゾール投与		パルボシクリブ＋レトロゾール投与
集団	全体集団	日本人集団	全体集団	日本人集団	全体集団（日本人）
評価例数	444	32	222	14	42
有害事象	439 (98.9)	32 (100)	212 (95.5)	13 (92.9)	42 (100)
重篤な有害事象	87 (19.6)	4 (12.5)	28 (12.6)	2 (14.3)	3 (7.1)
グレード3または4の有害事象	344 (77.5)	30 (93.8)	56 (25.2)	4 (28.6)	39 (92.9)
グレード5の有害事象	10 (2.3)	0	4 (1.8)	0	1 (2.4)
投与中止に至った有害事象	43 (9.7)	5 (15.6)	13 (5.9)	0	7 (16.7)
休薬に至った有害事象	335 (75.5)	30 (93.8)	38 (17.1)	2 (14.3)	40 (95.2)
減量に至った有害事象[a]	160 (36.0)	20 (62.5)	3 (1.4)	1 (7.1)	25 (59.5)

引用：A5481008治験総括報告書（5.3.5.1.2）Table 14.3.1.1.1，Table 14.3.1.5.1，Table 14.3.1.5.3.3，Table 14.3.1.5.2.1，A5481008臨床的安全性解析（5.3.5.3.2）Table 14.3.1.1.1.j，Table 14.3.1.5.1.j，Table 14.3.1.5.3.3.j，Table 14.3.1.5.2.1.j，A5481010（Phase 2）治験総括報告書（5.3.5.2.1）Table 14.3.1.2.1.b，Table 14.3.2.1.4.b，Table 14.3.2.1.6.b，Table 14.3.2.1.8.b
例数（%）
データカットオフ日：2016年2月26日（A5481008試験），2016年3月4日（A5481010試験）
a パルボシクリブまたはプラセボ

5.2.1.1.1.1. A5481008 試験

5.2.1.1.1.1.1. 全体集団

因果関係を問わない有害事象の発現頻度は，パルボシクリブ＋レトロゾール投与群（98.9%）とプラセボ＋レトロゾール投与群（95.5%）で同程度であった。

パルボシクリブ＋レトロゾール投与群の主な因果関係を問わない有害事象（発現頻度 20%以上）は，好中球減少症（集），感染症（集），白血球減少症（集），疲労，悪心，関節痛，脱毛症，口内炎（集），下痢，咳嗽，貧血（集），背部痛，頭痛およびほてりであった。プラセボ＋レトロゾール投与群の主な因果関係を問わない有害事象（発現頻度 20%以上）は，感染症（集），関節痛，ほてり，疲労，頭痛，悪心および背部痛であった。パルボシクリブ＋レトロゾール投与群で発現した好中球減少症（集）および白血球減少症（集）を除き，両投与群で発現した因果関係を問わない有害事象の多くはグレード 1 またはグレード 2 であった。

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発現頻度の差が 10%を超えて高かった因果関係を問わない有害事象は，好中球減少症（集），感染症（集），白血球減少症（集），脱毛症，口内炎（集），貧血（集）および血小板減少症（集）であった。パルボシクリブ＋レトロゾール投与群と比較して，プラセボ＋レトロゾール投与群で発現頻度の差が 10%を超えて高かった因果関係を問わない有害事象はなかった。

パルボシクリブ＋レトロゾール投与群の主なグレード 3 以上の因果関係を問わない有害事象（発現頻度 10%以上）は，好中球減少症（集）および白血球減少症（集）であった。プラセボ＋レトロゾール投与群では，発現頻度 10%以上のグレード 3 以上の因果関係を問わない有害事象は認められなかった。非血液学的有害事象は，感染症（集）および高血圧を除き，グレード 3 以上の有害事象の発現頻度は 3%以下であり低かった。

5.2.1.1.1.1.2. 日本人集団

日本人患者での因果関係を問わない有害事象の発現頻度は，パルボシクリブ＋レトロゾール投与群（100%）とプラセボ＋レトロゾール投与群（92.9%）で同程度であった。

パルボシクリブ＋レトロゾール投与群の主な因果関係を問わない有害事象（発現頻度 20%以上）は，好中球減少症（集），感染症（集），白血球減少症（集），口内炎（集），血小板減少症（集），貧血（集），悪心，脱毛症およびアラニンアミノトランスフェラーゼ（ALT）増加であった。プラセボ＋レトロゾール投与群の主な因果関係を問わない有害事象（発現頻度 20%以上）は，感染症（集），口内炎（集），ほてり，貧血（集）および関節痛であった。パルボシクリブ＋レトロゾール投与群で発現した好中球減少症（集）および白血球減少症（集）を除き，両投与群で発現した因果関係を問わない有害事象の多くはグレード 1 またはグレード 2 であった。

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発現頻度の差が 20%を超えて高かった因果関係を問わない有害事象は，好中球減少症（集），感染症（集），白血球減少症（集），口内炎（集），血小板減少症（集），悪心および脱毛症であった。パルボシクリブ＋レトロゾール投与群と比較して，プラセボ＋レトロゾール投与群で発現頻度の差が 20%を超えて高かった因果関係を問わない有害事象は，ほてりのみであった。

パルボシクリブ＋レトロゾール投与群の日本人患者と日本人以外の患者を比較して，日本人患者で発現頻度の差が 20%を超えて高かった因果関係を問わない有害事象は，白血球減少症（集），口内炎（集）および血小板減少症（集）であり，日本人以外の患者で発現頻度の差が 20%を超えて高かった因果関係を問わない有害事象は，疲労，咳嗽および下痢であった（M2.7.4.2.1.1.1.1.2 項）。

パルボシクリブ＋レトロゾール投与群の日本人患者において主なグレード 3 以上の因果関係を問わない有害事象（発現頻度 10%以上）は，好中球減少症（集）および白血球減少症（集）であった。プラセボ＋レトロゾール投与群の日本人患者では，発現頻度 10%以上のグレード 3 以上の因果関係を問わない有害事象は認められなかった。

5.2.1.1.1.2. A5481010 試験（第 2 相）

因果関係を問わない有害事象は 42 例全例に発現した。主な因果関係を問わない有害事象（発現頻度 20%以上）は，好中球減少症（集），口内炎（集），感染症（集），白血球減少症（集），発疹（集），血小板減少症（集），ALT 増加，便秘，貧血（集）および倦怠感であった。発現した有害事象の多くは，好中球減少症（集）および白血球減少症（集）を除き，グレード 1 またはグレード 2 であった。

主なグレード 3 以上の因果関係を問わない有害事象（発現頻度 10%以上）は，好中球減少症（集）および白血球減少症（集）であった。

Table 6.　いずれかの投与群（全体集団，全グレード）で発現頻度10%以上の因果関係を問わない有害事象：全投与集団［A5481008試験およびA5481010試験（第2相）］

試験	A5481008								A5481010（第2相）	
投与群	パルボシクリブ＋レトロゾール投与				プラセボ＋レトロゾール投与				パルボシクリブ＋レトロゾール投与	
集団	全体集団 (N=444)		日本人集団 (N=32)		全体集団 (N=222)		日本人集団 (N=14)		全体集団（日本人） (N=42)	
CTCAEグレード MedDRA/J v18.1	全グレード	グレード3以上	全グレード	グレード3以上	全グレード	グレード3以上	全グレード	グレード3以上	全グレード	グレード3以上
全有害事象	439 (98.9)	346 (77.9)	32 (100)	30 (93.8)	212 (95.5)	58 (26.1)	13 (92.9)	4 (28.6)	42 (100)	39 (92.9)
好中球減少症（集）	353 (79.5)	295 (66.4)	30 (93.8)	28 (87.5)	14 (6.3)	3 (1.4)	2 (14.3)	0	42 (100)	38 (90.5)
感染症（集）	265 (59.7)	29 (6.5)	24 (75.0)	2 (6.3)	94 (42.3)	7 (3.2)	5 (35.7)	0	30 (71.4)	0
白血球減少症（集）	173 (39.0)	110 (24.8)	20 (62.5)	14 (43.8)	5 (2.3)	0	1 (7.1)	0	30 (71.4)	21 (50.0)
疲労	166 (37.4)	8 (1.8)	5 (15.6)	0	61 (27.5)	1 (0.5)	1 (7.1)	0	2 (4.8)	0
悪心	156 (35.1)	1 (0.2)	9 (28.1)	0	58 (26.1)	4 (1.8)	1 (7.1)	1 (7.1)	5 (11.9)	0
関節痛	148 (33.3)	3 (0.7)	5 (15.6)	0	75 (33.8)	1 (0.5)	3 (21.4)	0	2 (4.8)	0
脱毛症	146 (32.9)	0	8 (25.0)	0	35 (15.8)	0	0	0	7 (16.7)	0
口内炎（集）	135 (30.4)	4 (0.9)	17 (53.1)	0	30 (13.5)	0	4 (28.6)	0	33 (78.6)	0
下痢	116 (26.1)	6 (1.4)	1 (3.1)	0	43 (19.4)	3 (1.4)	1 (7.1)	0	2 (4.8)	0
咳嗽	111 (25.0)	0	2 (6.3)	0	42 (18.9)	0	0	0	1 (2.4)	0
貧血（集）	107 (24.1)	24 (5.4)	9 (28.1)	3 (9.4)	20 (9.0)	4 (1.8)	3 (21.4)	1 (7.1)	9 (21.4)	3 (7.1)
背部痛	96 (21.6)	6 (1.4)	4 (12.5)	1 (3.1)	48 (21.6)	0	2 (14.3)	0	2 (4.8)	0
頭痛	95 (21.4)	1 (0.2)	3 (9.4)	0	58 (26.1)	4 (1.8)	1 (7.1)	0	7 (16.7)	0
ほてり	93 (20.9)	0	2 (6.3)	0	68 (30.6)	0	4 (28.6)	0	3 (7.1)	0
便秘	86 (19.4)	2 (0.5)	2 (6.3)	0	34 (15.3)	1 (0.5)	2 (14.3)	0	10 (23.8)	0
発疹（集）	79 (17.8)	4 (0.9)	6 (18.8)	0	26 (11.7)	1 (0.5)	2 (14.3)	0	12 (28.6)	0
無力症	75 (16.9)	10 (2.3)	0	0	26 (11.7)	0	0	0	0	0
血小板減少症（集）	69 (15.5)	7 (1.6)	12 (37.5)	2 (6.3)	3 (1.4)	0	0	0	11 (26.2)	1 (2.4)
嘔吐	69 (15.5)	2 (0.5)	2 (6.3)	0	37 (16.7)	3 (1.4)	2 (14.3)	1 (7.1)	5 (11.9)	0
四肢痛	68 (15.3)	1 (0.2)	1 (3.1)	0	39 (17.6)	3 (1.4)	1 (7.1)	0	2 (4.8)	0
食欲減退	66 (14.9)	3 (0.7)	6 (18.8)	1 (3.1)	20 (9.0)	0	0	0	5 (11.9)	1 (2.4)
呼吸困難	66 (14.9)	5 (1.1)	1 (3.1)	1 (3.1)	30 (13.5)	3 (1.4)	0	0	0	0
不眠症	66 (14.9)	0	1 (3.1)	0	26 (11.7)	0	2 (14.3)	0	0	0
浮動性めまい	63 (14.2)	2 (0.5)	1 (3.1)	0	33 (14.9)	0	1 (7.1)	0	3 (7.1)	0
皮膚乾燥	55 (12.4)	0	5 (15.6)	0	13 (5.9)	0	0	0	4 (9.5)	0
発熱	55 (12.4)	0	4 (12.5)	0	19 (8.6)	0	0	0	1 (2.4)	0

Table 6.　いずれかの投与群（全体集団，全グレード）で発現頻度10%以上の因果関係を問わない有害事象：全投与集団［A5481008試験およびA5481010試験（第2相）］

試験	A5481008								A5481010（第2相）	
投与群	パルボシクリブ＋レトロゾール投与				プラセボ＋レトロゾール投与				パルボシクリブ＋レトロゾール投与	
集団	全体集団 (N=444)		日本人集団 (N=32)		全体集団 (N=222)		日本人集団 (N=14)		全体集団（日本人） (N=42)	
CTCAEグレード MedDRA/J v18.1	全グレード	グレード3以上	全グレード	グレード3以上	全グレード	グレード3以上	全グレード	グレード3以上	全グレード	グレード3以上
筋肉痛	53 (11.9)	0	1 (3.1)	0	20 (9.0)	0	0	0	4 (9.5)	0
腹痛	50 (11.3)	4 (0.9)	0	0	12 (5.4)	0	0	0	0	0
末梢性浮腫	50 (11.3)	0	1 (3.1)	0	14 (6.3)	0	1 (7.1)	0	0	0
味覚異常	45 (10.1)	0	3 (9.4)	0	11 (5.0)	0	0	0	4 (9.5)	0
ALT 増加	44 (9.9)	10 (2.3)	7 (21.9)	2 (6.3)	9 (4.1)	0	1 (7.1)	0	10 (23.8)	4 (9.5)
AST 増加	43 (9.7)	11 (2.5)	6 (18.8)	1 (3.1)	11 (5.0)	2 (0.9)	1 (7.1)	0	8 (19.0)	1 (2.4)
消化不良	41 (9.2)	0	1 (3.1)	0	27 (12.2)	1 (0.5)	0	0	0	0
鼻出血	41 (9.2)	0	2 (6.3)	0	14 (6.3)	0	0	0	6 (14.3)	0
不安	36 (8.1)	0	0	0	25 (11.3)	0	0	0	0	0
転倒	35 (7.9)	2 (0.5)	0	0	11 (5.0)	0	0	0	6 (14.3)	0
倦怠感	11 (2.5)	0	2 (6.3)	0	3 (1.4)	0	1 (7.1)	0	9 (21.4)	0

引用：A5481008治験総括報告書（5.3.5.1.2）Table 14.3.1.1.3.1，A5481008臨床的安全性解析（5.3.5.3.2）Table 14.3.1.1.3.1.j　例数（%）
A5481010（Phase 2）治験総括報告書（5.3.5.2.1）Table 14.3.1.2.3.b，Table 14.3.1.4.1.b
データカットオフ日：2016年2月26日（A5481008試験），2016年3月4日（A5481010試験）
MedDRA：ICH国際医薬用語集，CTCAE：有害事象共通用語規準，ALT：アラニンアミノトランスフェラーゼ，AST：アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ，集：集積用語（M2.7.4 Table 6）

5.2.1.1.2. 治験薬と関連のある有害事象

A5481008 試験および A5481010 試験（第 2 相）におけるいずれかの投与群で発現頻度 10%以上（全体集団，全グレード）の治験薬と関連のある有害事象を Table 7 に要約した。

5.2.1.1.2.1. A5481008 試験

5.2.1.1.2.1.1. 全体集団

治験薬と関連のある有害事象の発現頻度は，プラセボ＋レトロゾール投与群（80.6%）と比較しパルボシクリブ＋レトロゾール投与群（96.4%）で高かった。

パルボシクリブ＋レトロゾール投与群の主な治験薬と関連のある有害事象（発現頻度 20%以上）は，好中球減少症（集），白血球減少症（集），脱毛症，疲労，口内炎（集）および悪心であった。プラセボ＋レトロゾール投与群の主な治験薬と関連のある有害事象（発現頻度 20%以上）は，ほてりおよび関節痛であった。パルボシクリブ＋レトロゾール投与群で発現した好中球減少症（集）および白血球減少症（集）を除き，両投与群で発現した治験薬と関連のある有害事象の多くはグレード 1 またはグレード 2 であった。

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発現頻度の差が 10%を超えて高かった治験薬と関連のある有害事象は，好中球減少症（集），感染症（集），白血球減少症（集），脱毛症，疲労，口内炎（集），貧血（集）および血小板減少症（集）であった。パルボシクリブ＋レトロゾール投与群と比較して，プラセボ＋レトロゾール投与群で発現頻度の差が 10%を超えて高かった治験薬と関連のある有害事象は，ほてりであった。

パルボシクリブ＋レトロゾール投与群の主なグレード 3 以上の治験薬と関連のある有害事象（発現頻度 10%以上）は，好中球減少症（集）および白血球減少症（集）であった。プラセボ＋レトロゾール投与群ではグレード 3 以上の治験薬と関連のある有害事象で発現頻度が 10%以上の事象は認められなかった。

5.2.1.1.2.1.2. 日本人集団

日本人患者での治験薬と関連のある有害事象の発現頻度は，パルボシクリブ＋レトロゾール投与群で 100%，プラセボ＋レトロゾール投与群で 85.7%であった。

パルボシクリブ＋レトロゾール投与群の主な治験薬と関連のある有害事象（発現頻度 20%以上）は，好中球減少症（集），白血球減少症（集），口内炎（集），血小板減少症（集），感染症（集）および脱毛症であった。プラセボ＋レトロゾール投与群の主な治験薬と関連のある有害事象（発現頻度 20%以上）は，ほてり，口内炎（集）および関節痛であった。パルボシクリブ＋レトロゾール投与群で発現した好中球減少症（集）および白血球減少症（集）を除き，両投与群で発現した治験薬と関連のある有害事象の多くはグレード 1 またはグレード 2 であった。

パルボシクリブ＋レトロゾール投与群の日本人患者と日本人以外の患者を比較して，日本人患者で発現頻度の差が 20%を超えて高かった治験薬と関連のある有害事象は，白血球減少症（集），口内炎（集）および血小板減少症（集）であり，日本人以外の患者で発現頻度の差が 20%を超えて高かった治験薬と関連のある有害事象はなかった（M2.7.4.2.1.1.1.1.2 項）。

パルボシクリブ＋レトロゾール投与群の日本人患者において主なグレード3以上の治験薬と関連のある有害事象（発現頻度10%以上）は，好中球減少症（集）および白血球減少症（集）であった。プラセボ＋レトロゾール投与群の日本人患者では，発現頻度10%以上のグレード3以上の治験薬と関連のある有害事象は認められなかった。

5.2.1.1.2.2. A5481010 試験（第 2 相）

治験薬と関連のある有害事象は42例全例に発現した。主な治験薬と関連のある有害事象（発現頻度20%以上）は，好中球減少症（集），口内炎（集），白血球減少症（集），血小板減少症（集），感染症（集）および便秘であった。発現した有害事象の多くは，好中球減少症（集）および白血球減少症（集）を除き，グレード1またはグレード2であった。

主なグレード3以上の治験薬と関連のある有害事象（発現頻度10%以上）は，好中球減少症（集）および白血球減少症（集）であった。

Table 7.　いずれかの投与群（全体集団，全グレード）で発現頻度10%以上の治験薬と関連のある有害事象：全投与集団［A5481008試験およびA5481010試験（第2相）］

試験	A5481008								A5481010（第2相）	
投与群	パルボシクリブ＋レトロゾール投与				プラセボ＋レトロゾール投与				パルボシクリブ＋レトロゾール投与	
集団	全体集団 (N=444)		日本人集団 (N=32)		全体集団 (N=222)		日本人集団 (N=14)		全体集団（日本人） (N=42)	
CTCAEグレード MedDRA/J v18.1	全グレード	グレード3以上	全グレード	グレード3以上	全グレード	グレード3以上	全グレード	グレード3以上	全グレード	グレード3以上
全有害事象	428 (96.4)	319 (71.8)	32 (100)	29 (90.6)	179 (80.6)	14 (6.3)	12 (85.7)	1 (7.1)	42 (100)	39 (92.9)
好中球減少症（集）	348 (78.4)	295 (66.4)	30 (93.8)	28 (87.5)	12 (5.4)	3 (1.4)	2 (14.3)	0	42 (100)	38 (90.5)
白血球減少症（集）	171 (38.5)	109 (24.5)	20 (62.5)	14 (43.8)	3 (1.4)	0	1 (7.1)	0	30 (71.4)	21 (50.0)
脱毛症	140 (31.5)	0	8 (25.0)	0	34 (15.3)	0	0	0	7 (16.7)	0
疲労	134 (30.2)	6 (1.4)	5 (15.6)	0	44 (19.8)	0	1 (7.1)	0	2 (4.8)	0
口内炎（集）	103 (23.2)	4 (0.9)	15 (46.9)	0	19 (8.6)	0	3 (21.4)	0	31 (73.8)	0
悪心	96 (21.6)	1 (0.2)	6 (18.8)	0	37 (16.7)	1 (0.5)	0	0	2 (4.8)	0
関節痛	87 (19.6)	1 (0.2)	3 (9.4)	0	48 (21.6)	0	3 (21.4)	0	2 (4.8)	0
貧血（集）	85 (19.1)	15 (3.4)	5 (15.6)	0	14 (6.3)	1 (0.5)	2 (14.3)	1 (7.1)	8 (19.0)	2 (4.8)
感染症（集）	85 (19.1)	8 (1.8)	10 (31.3)	1 (3.1)	18 (8.1)	2 (0.9)	0	0	10 (23.8)	0
ほてり	79 (17.8)	0	2 (6.3)	0	62 (27.9)	0	4 (28.6)	0	3 (7.1)	0
下痢	66 (14.9)	1 (0.2)	0	0	26 (11.7)	2 (0.9)	0	0	2 (4.8)	0
血小板減少症（集）	65 (14.6)	6 (1.4)	11 (34.4)	1 (3.1)	3 (1.4)	0	0	0	11 (26.2)	1 (2.4)
無力症	55 (12.4)	9 (2.0)	0	0	19 (8.6)	0	0	0	0	0
発疹（集）	48 (10.8)	3 (0.7)	6 (18.8)	0	12 (5.4)	0	1 (7.1)	0	8 (19.0)	0
頭痛	37 (8.3)	0	2 (6.3)	0	23 (10.4)	0	0	0	6 (14.3)	0
便秘	35 (7.9)	1 (0.2)	1 (3.1)	0	14 (6.3)	0	2 (14.3)	0	9 (21.4)	0
ALT増加	30 (6.8)	8 (1.8)	6 (18.8)	2 (6.3)	4 (1.8)	0	1 (7.1)	0	8 (19.0)	4 (9.5)
AST増加	30 (6.8)	7 (1.6)	5 (15.6)	1 (3.1)	6 (2.7)	0	1 (7.1)	0	7 (16.7)	1 (2.4)
倦怠感	5 (1.1)	0	2 (6.3)	0	2 (0.9)	0	1 (7.1)	0	7 (16.7)	0

引用：A5481008治験総括報告書（5.3.5.1.2）Table 14.3.1.2.4.1，A5481008臨床的安全性解析（5.3.5.3.2）Table 14.3.1.2.4.1.j　例数（%）
A5481010（Phase 2）治験総括報告書（5.3.5.2.1）Table 14.3.1.3.3.1.b，Table 14.3.1.4.2.1.b
データカットオフ日：2016年2月26日（A5481008試験），2016年3月4日（A5481010試験）
MedDRA：ICH国際医薬用語集，CTCAE：有害事象共通用語規準，ALT：アラニンアミノトランスフェラーゼ，AST：アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ，集：集積用語（M2.7.4 Table 6）

5.2.1.2. 死亡

5.2.1.2.1. A5481008 試験

5.2.1.2.1.1. 全体集団

試験期間中（治験薬投与開始から治験薬最終投与後 28 日まで）の死亡例はパルボシクリブ＋レトロゾール投与群で 10 例（2.3%），プラセボ＋レトロゾール投与群で 4 例（1.8%）報告された。

パルボシクリブ＋レトロゾール投与群で発現した死亡に至った有害事象は，疾患進行（3 例），肺塞栓症，急性心筋梗塞，心原性ショック，心肺不全，心血管不全，死亡および呼吸不全（各 1 例）であった。プラセボ＋レトロゾール投与群で発現した死亡に至った有害事象は，肺炎，下気道感染，細菌性腹膜炎，心停止および肺塞栓症（各 1 例）であった。パルボシクリブ＋レトロゾール投与群では，死亡に至った有害事象はすべて治験薬と関連なしと判断されたが，プラセボ＋レトロゾール投与群では 1 例 2 件（下気道感染，肺塞栓症）が治験薬（プラセボ）と関連があると判断された。なお，パルボシクリブ＋レトロゾール投与群の呼吸不全による死亡例（患者 ID 11421010）において，データカットオフ時点で，治験薬と関連のある有害事象として報告されていたグレード 3 の肺炎がその後，グレード 5 に更新された（M2.7.4.2.1.2.1.1.1 項）。

5.2.1.2.1.2. 日本人集団

いずれの投与群でも日本人患者に試験期間中の死亡例は認められなかった（M2.7.4.2.1.2.1.1.2 項）。

5.2.1.2.2. A5481010 試験（第 2 相）

試験期間中（治験薬投与開始から治験薬最終投与後 28 日まで）の死亡例が 1 例（2.4%）認められた。死亡に至った有害事象はくも膜下出血で，パルボシクリブと関連があると判断された。この死亡例は病歴として高血圧，高脂血症および慢性 C 型肝炎を有していた 73 歳の進行乳癌患者で，くも膜下出血を発現した翌日に死亡した。パルボシクリブの最終投与は死亡 12 日前，レトロゾールの最終投与は死亡 5 日前であった（M2.7.4.2.1.2.1.2.2 項）。

5.2.1.3. 重篤な有害事象

5.2.1.3.1. A5481008 試験

5.2.1.3.1.1. 全体集団

因果関係を問わない重篤な有害事象の発現頻度は，プラセボ＋レトロゾール投与群（12.6%）と比較し，パルボシクリブ＋レトロゾール投与群（19.6%）で高かった。いずれの投与群でも因果関係を問わない重篤な有害事象の大部分は 1 例のみに発現した（M2.7.4.2.1.3.1.1.1 項）。

パルボシクリブ＋レトロゾール投与群で発現頻度 1%超の因果関係を問わない重篤な有害事象は，感染症（集）（4.3%）および発熱性好中球減少症（1.6%）であった。この感染症（集）に含まれる重篤な有害事象で 2 例以上に発現した事象（MedDRA 基本語）は肺炎（4 例），尿路感染（3 例），蜂巣炎および敗血症（各 2 例）であった。プラセボ＋レトロゾール投与群で発現頻度 1%超の因果関係を問わない重篤な有害事象は，感染症（集）（3.6%）および肺塞栓症（集）（1.4%）であった。この感染症（集）に含まれる重篤な有害事象で 2 例以上に発現した事象（MedDRA 基本語）は憩室炎および肺炎（各 2 例）であった（M2.7.4.2.1.3.1.1.1 項）。

治験薬と関連のある重篤な有害事象はパルボシクリブ＋レトロゾール投与群で 24 例（5.4%），プラセボ＋レトロゾール投与群で 2 例（0.9%）に認められた。パルボシクリブ＋レトロゾール投与群で 2 例以上に発現した治験薬と関連のある重篤な有害事象は，感染症（集）（7 例），発熱性好中球減少症（5 例），急性腎不全，貧血（集），深部静脈血栓症および発疹（集）（各 2 例）であった。プラセボ＋レトロゾール投与群で発現した治験薬と関連のある重篤な有害事象は，感染症（集），肺塞栓症（集）および疼痛（各 1 例）であった（M2.7.4.2.1.3.1.1.1 項）。

5.2.1.3.1.2. 日本人集団

因果関係を問わない重篤な有害事象の発現頻度はパルボシクリブ＋レトロゾール投与群（12.5%）とプラセボ＋レトロゾール投与群（14.3%）で同程度であった（M2.7.4.2.1.3.1.1.2 項）。

パルボシクリブ＋レトロゾール投与群で発現した因果関係を問わない重篤な有害事象は，感染症（集）3 例，脳出血，食欲減退および深部静脈血栓症（各 1 例）であった。この感染症（集）に含まれる重篤な有害事象（MedDRA 基本語）は虫垂炎，膀胱炎および尿路感染であった。プラセボ＋レトロゾール投与群で発現した因果関係を問わない重篤な有害事象は，医療機器位置異常，悪心および嘔吐（各 1 例）であった（M2.7.4.2.1.3.1.1.2 項）。

治験薬と関連のある重篤な有害事象はパルボシクリブ＋レトロゾール投与群で 2 例（6.3%）に認められ，プラセボ＋レトロゾール投与群では認められなかった。パルボシクリブ＋レトロゾール投与群で発現した治験薬と関連のある重篤な有害事象は，感染症（集）（MedDRA 基本語：尿路感染），食欲減退および深部静脈血栓症（各 1 例）であった（M2.7.4.2.1.3.1.1.2 項）。

5.2.1.3.2. A5481010 試験（第 2 相）

因果関係を問わない重篤な有害事象は 42 例中 3 例（7.1%）に認められた。認められた事象は脳出血，浮動性めまい，発熱性好中球減少症，倦怠感，くも膜下出血および嘔吐各 1 例（2.4%）であり，このうち，治験薬と関連のある重篤な有害事象は発熱性好中球減少症およびくも膜下出血であった（M2.7.4.2.1.3.1.2.3 項）。

5.2.1.4. 投与中止，休薬または減量に至った有害事象

5.2.1.4.1. A5481008 試験

5.2.1.4.1.1. 全体集団

投与中止に至った有害事象：
有害事象により治験薬の投与を中止した患者の割合は，パルボシクリブ＋レトロゾール投与群で 9.7%（43 例），プラセボ＋レトロゾール投与群で 5.9%（13 例）であった。主な投与中止に至った有害事象（発現頻度 1%以上）は，パルボシクリブ＋レトロゾール投与群で好中球減少症（集）（1.6%），プラセボ＋レトロゾール投与群で感染症（集）（1.4%）であった（M2.7.4.2.1.4.2.1.1.1 項）。

減量に至った有害事象：
有害事象により治験薬を減量した患者の割合は，パルボシクリブ＋レトロゾール投与群で 36.0%（160 例），プラセボ＋レトロゾール投与群で 1.4%（3 例）であり，パルボシクリブ＋レトロゾール投与群で高かった。パルボシクリブ＋レトロゾール投与群で減量に至った 160 例中 63 例は，2 用量レベルの減量（125 mg から 100 mg への減量後，さらに 75 mg へ減量）を実施した。なお，

本治験では，レトロゾールは治験責任医師の判断による休薬は認められていたが，減量は認められていなかった。パルボシクリブ＋レトロゾール投与群の主な減量に至った有害事象（発現頻度2%以上）は好中球減少症（集）（29.3%）および白血球減少症（集）（2.0%）であった。パルボシクリブ＋レトロゾール投与群では，減量した160例中13例（8.1%）が減量後に治験薬と関連のある有害事象によりパルボシクリブの投与を中止した（M2.7.4.2.1.4.3.1.1.1項）。

休薬に至った有害事象：
有害事象により治験薬を休薬した患者の割合は，パルボシクリブ＋レトロゾール投与群で75.5%（335例），プラセボ＋レトロゾール投与群で17.1%（38例）であり，パルボシクリブ＋レトロゾール投与群で高かった。パルボシクリブ＋レトロゾール投与群の主な休薬に至った有害事象（発現頻度2%以上）は，好中球減少症（集）（64.4%），感染症（集）（11.7%），白血球減少症（集）（10.1%），疲労（3.6%），ALT増加および発疹（集）（各2.5%），口内炎（集）（2.3%），貧血（集），アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ（AST）増加および発熱性好中球減少症（各2.0%）であった。プラセボ＋レトロゾール投与群の主な休薬に至った有害事象（発現頻度2%以上）は，感染症（集）7例（3.2%）であった。休薬後に治験薬と関連のある有害事象により治験薬の投与を中止した患者は，パルボシクリブ＋レトロゾール投与群で335例中23例（6.9%）であり，プラセボ＋レトロゾール投与群にはいなかった（M2.7.4.2.1.4.3.1.1.1項）。

5.2.1.4.1.2. 日本人集団

投与中止に至った有害事象：
パルボシクリブ＋レトロゾール投与群では5例（15.6%）が有害事象により治験薬の投与を中止したが，プラセボ＋レトロゾール投与群には有害事象により治験薬の投与を中止した患者はいなかった。投与中止に至った有害事象は好中球数減少（2例），好中球減少症，脳出血および肺線維症（各1例）であった（M2.7.4.2.1.4.2.1.1.2項）。

減量に至った有害事象：
有害事象により治験薬を減量した患者の割合は，パルボシクリブ＋レトロゾール投与群で62.5%（20例），プラセボ＋レトロゾール投与群で7.1%（1例）であり，パルボシクリブ＋レトロゾール投与群で高かった。パルボシクリブ＋レトロゾール投与群で減量に至った20例中9例は，2用量レベルの減量（125 mgから100 mgへの減量後，さらに75 mgへ減量）を実施した。パルボシクリブ＋レトロゾール投与群の主な減量に至った有害事象（発現頻度5%以上）は，好中球減少症10例（31.3%）および好中球数減少9例（28.1%）であった。パルボシクリブ＋レトロゾール投与群では，減量した20例中1例が減量後に治験薬と関連のある有害事象によりパルボシクリブの投与を中止した（M2.7.4.2.1.4.3.1.1.2項）。

休薬に至った有害事象：
有害事象により治験薬を休薬した患者の割合は，パルボシクリブ＋レトロゾール投与群で93.8%（30例），プラセボ＋レトロゾール投与群で14.3%（2例）であり，パルボシクリブ＋レトロゾール投与群で高かった。パルボシクリブ＋レトロゾール投与群の主な休薬に至った有害事象（発現頻度5%以上）は，好中球減少症（集）（84.4%），感染症（集）（21.9%），白血球減少症（集）（9.4%），ALT増加，AST増加および心電図QT延長（各6.3%）であり，プラセボ＋レトロゾール投与群の休薬に至った有害事象は心電図QT延長および医療機器位置異常（各1例）であった。休薬後に治験薬と関連のある有害事象により治験薬の投与を中止した患者は，パルボシクリブ＋

レトロゾール投与群で 30 例中 4 例であり，プラセボ＋レトロゾール投与群にはいなかった（M2.7.4.2.1.4.3.1.1.2 項）。

5.2.1.4.2. A5481010 試験（第 2 相）

投与中止に至った有害事象：
有害事象により治験薬の投与を中止した患者の割合は 16.7%（7 例）であった。投与中止に至った有害事象は好中球数減少（2 例），好中球減少症，ALT 増加，AST 増加，脳出血，倦怠感および くも膜下出血（各 1 例）であった（M2.7.4.2.1.4.2.1.2.3 項）。

減量に至った有害事象：
有害事象により治験薬を減量した患者の割合は 59.5%（25 例）であった。減量に至った 25 例中 8 例は 2 用量レベルの減量（125 mg から 100 mg への減量後，さらに 75 mg へ減量）を実施した。主な減量に至った有害事象（発現頻度 5%以上）は，好中球数減少（42.9%）および ALT 増加（7.1%）であった。減量した 25 例中 3 例（12.0%）は，減量後に治験薬と関連のある有害事象により治験薬の投与を中止した（M2.7.4.2.1.4.3.1.2.3 項）。

休薬に至った有害事象：
有害事象により治験薬を休薬した患者の割合は 95.2%（40 例）であった。主な休薬に至った有害事象（発現頻度 5%以上）は，好中球数減少（73.8%），好中球減少症（16.7%），ALT 増加および白血球数減少（各 7.1%）であった。休薬後に治験薬と関連のある有害事象により治験薬の投与を中止した患者は 40 例中 3 例（7.5%）であった（M2.7.4.2.1.4.3.1.2.3 項）。

5.2.2. パルボシクリブとフルベストラントの併用

5.2.2.1. 比較的よくみられる有害事象

5.2.2.1.1. 因果関係を問わない有害事象

A5481023 試験における因果関係を問わない有害事象の発現状況を Table 8 に要約した。また，A5481023 試験におけるいずれかの投与群で発現頻度 10%以上（全体集団，全グレード）の因果関係を問わない有害事象を Table 9 に要約した。

Table 8.　因果関係を問わない有害事象の発現状況：全投与集団（A5481023試験）

試験	A5481023			
投与群	パルボシクリブ＋フルベストラント投与		プラセボ＋フルベストラント投与	
集団	全体集団	日本人集団	全体集団	日本人集団
評価例数	345	27	172	8
有害事象	337 (97.7)	27 (100)	153 (89.0)	8 (100)
重篤な有害事象	33 (9.6)	0	24 (14.0)	2 (25.0)
グレード3または4の有害事象	242 (70.1)	25 (92.6)	31 (18.0)	1 (12.5)
グレード5の有害事象	3 (0.9)	0	2 (1.2)	0
投与中止に至った有害事象	13 (3.8)	0	8 (4.7)	0
休薬に至った有害事象	224 (64.9)	25 (92.6)	14 (8.1)	1 (12.5)
減量に至った有害事象[a]	107 (31.0)	14 (51.9)	3 (1.7)	0

引用：A5481023治験総括報告書（5.3.5.1.3）Table 14.3.1.1.1，Table 14.3.1.5.1，Table 14.3.1.5.3.2，Table 14.3.1.5.2.1，A5481023臨床的安全性解析（5.3.5.3.2）Table 14.3.1.1.1.j，Table 14.3.1.5.1.j，Table 14.3.1.5.3.2.j，Table 14.3.1.5.2.1.j　例数（%）
データカットオフ日：2014年12月5日
a パルボシクリブまたはプラセボ

5.2.2.1.1.1. A5481023 試験

5.2.2.1.1.1.1. 全体集団

因果関係を問わない有害事象の発現頻度は，プラセボ＋フルベストラント投与群（89.0%）と比較し，パルボシクリブ＋フルベストラント投与群（97.7%）で高かった。

パルボシクリブ＋フルベストラント投与群の主な因果関係を問わない有害事象（発現頻度 20%以上）は，好中球減少症（集），白血球減少症（集），疲労，感染症（集），悪心，貧血（集），口内炎（集）および頭痛であった。プラセボ＋フルベストラント投与群の主な因果関係を問わない有害事象（発現頻度 20%以上）は，疲労，悪心および感染症（集）であった。パルボシクリブ＋フルベストラント投与群で発現した好中球減少症（集），白血球減少症（集）を除き，両投与群で発現した因果関係を問わない有害事象の多くはグレード 1 またはグレード 2 であった。

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発現頻度の差が 10%を超えて高かった因果関係を問わない有害事象は，好中球減少症（集），白血球減少症（集），疲労，貧血（集），口内炎（集）および血小板減少症（集）であった。パルボシクリブ＋フルベストラント投与群と比較して，プラセボ＋フルベストラント投与群で発現頻度の差が 10%を超えて高かった因果関係を問わない有害事象はなかった。

パルボシクリブ＋フルベストラント投与群の主なグレード 3 以上の因果関係を問わない有害事象（発現頻度 10%以上）は，好中球減少症（集）および白血球減少症（集）であった。プラセボ＋フルベストラント投与群では，発現頻度 10%以上のグレード 3 以上の因果関係を問わない有害事象は認められなかった。

5.2.2.1.1.1.2. 日本人集団

いずれの投与群においても，すべての日本人患者で因果関係を問わない有害事象が認められた。

パルボシクリブ＋フルベストラント投与群の主な因果関係を問わない有害事象（発現頻度 20%以上）は，好中球減少症（集），白血球減少症（集），感染症（集），口内炎（集），血小板減少症（集），貧血（集），発疹（集），悪心および疲労であった。プラセボ＋フルベストラント投与群の主な因果関係を問わない有害事象（発現頻度 20%以上）は，感染症（集），貧血（集），疲労，頭痛，好中球減少症（集），悪心および口内炎（集）であった。パルボシクリブ＋フルベストラント投与群で発現した好中球減少症（集）および白血球減少症（集）を除き，両投与群で発現した因果関係を問わない有害事象の多くはグレード 1 またはグレード 2 であった。

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発現頻度の差が 20%を超えて高かった因果関係を問わない有害事象は，好中球減少症（集），白血球減少症（集），感染症（集），血小板減少症（集）および発疹（集）であった。パルボシクリブ＋フルベストラント投与群と比較して，プラセボ＋フルベストラント投与群で発現頻度の差が 20%を超えて高かった因果関係を問わない有害事象はなかった。

パルボシクリブ＋フルベストラント投与群の日本人患者と日本人以外の患者を比較して，日本人患者で発現頻度の差が 20%を超えて高かった因果関係を問わない有害事象は，白血球減少症（集），感染症（集）および口内炎（集）であり，日本人以外の患者で発現頻度の差が 20%を超えて高かった因果関係を問わない有害事象はなかった（M2.7.4.2.1.1.2.1.2 項）。

パルボシクリブ＋フルベストラント投与群の日本人患者において主なグレード 3 以上の因果関係を問わない有害事象（発現頻度 10%以上）は，好中球減少症（集）および白血球減少症（集）であった。プラセボ＋フルベストラント投与群の日本人患者のグレード 3 以上の因果関係を問わない有害事象（発現頻度 10%以上）は，貧血（集），骨折，高カリウム血症および高マグネシウム血症であった（M2.7.4.2.1.1.2.1.2 項）。

Table 9.　いずれかの投与群（全体集団，全グレード）で発現頻度10%以上の因果関係を問わない有害事象：A5481023試験

試験	A5481023							
投与群	パルボシクリブ＋フルベストラント投与				プラセボ＋フルベストラント投与			
集団	全体集団 (N=345)		日本人集団 (N=27)		全体集団 (N=172)		日本人集団 (N=8)	
CTCAEグレード MedDRA/J v18.1	全グレード	グレード3以上	全グレード	グレード3以上	全グレード	グレード3以上	全グレード	グレード3以上
全有害事象	337 (97.7)	242 (70.1)	27 (100)	25 (92.6)	153 (89.0)	33 (19.2)	8 (100)	1 (12.5)
好中球減少症（集）	272 (78.8)	214 (62.0)	25 (92.6)	25 (92.6)	6 (3.5)	1 (0.6)	2 (25.0)	0
白血球減少症（集）	157 (45.5)	87 (25.2)	20 (74.1)	10 (37.0)	7 (4.1)	1 (0.6)	1 (12.5)	0
疲労	131 (38.0)	7 (2.0)	6 (22.2)	0	46 (26.7)	2 (1.2)	2 (25.0)	0
感染症（集）	118 (34.2)	6 (1.7)	16 (59.3)	0	42 (24.4)	3 (1.7)	3 (37.5)	0
悪心	100 (29.0)	0	7 (25.9)	0	45 (26.2)	1 (0.6)	2 (25.0)	0
貧血（集）	90 (26.1)	9 (2.6)	8 (29.6)	1 (3.7)	17 (9.9)	3 (1.7)	2 (25.0)	1 (12.5)
口内炎（集）	87 (25.2)	2 (0.6)	12 (44.4)	0	19 (11.0)	0	2 (25.0)	0
頭痛	73 (21.2)	1 (0.3)	5 (18.5)	0	30 (17.4)	0	2 (25.0)	0
血小板減少症（集）	67 (19.4)	8 (2.3)	10 (37.0)	0	0	0	0	0
下痢	66 (19.1)	0	4 (14.8)	0	30 (17.4)	1 (0.6)	0	0
便秘	58 (16.8)	0	4 (14.8)	0	24 (14.0)	0	1 (12.5)	0
脱毛症	51 (14.8)	0	3 (11.1)	0	10 (5.8)	0	1 (12.5)	0
ほてり	51 (14.8)	0	3 (11.1)	0	28 (16.3)	0	0	0
嘔吐	50 (14.5)	1 (0.3)	1 (3.7)	0	21 (12.2)	1 (0.6)	1 (12.5)	0
発疹（集）	48 (13.9)	2 (0.6)	8 (29.6)	1 (3.7)	8 (4.7)	0	0	0
関節痛	45 (13.0)	1 (0.3)	1 (3.7)	0	28 (16.3)	0	1 (12.5)	0
咳嗽	45 (13.0)	0	0	0	18 (10.5)	0	0	0
食欲減退	44 (12.8)	3 (0.9)	1 (3.7)	0	13 (7.6)	0	1 (12.5)	0
背部痛	39 (11.3)	3 (0.9)	2 (7.4)	0	26 (15.1)	4 (2.3)	1 (12.5)	0
浮動性めまい	37 (10.7)	1 (0.3)	1 (3.7)	0	16 (9.3)	0	0	0
呼吸困難	37 (10.7)	1 (0.3)	0	0	11 (6.4)	1 (0.6)	0	0
四肢痛	34 (9.9)	0	1 (3.7)	0	19 (11.0)	3 (1.7)	0	0

引用：A5481023治験総括報告書（5.3.5.1.3）Table 14.3.1.1.3.1，A5481023臨床的安全性解析（5.3.5.3.2）Table 14.3.1.1.3.1.j1　例数（%）
データカットオフ日：2014年12月5日
MedDRA：ICH国際医薬用語集，CTCAE：有害事象共通用語規準，集：集積用語（M2.7.4 Table 6）

5.2.2.1.2. 治験薬と関連のある有害事象

A5481023 試験で，いずれかの投与群で発現頻度 10%以上（全体集団，全グレード）の治験薬と関連のある有害事象を Table 10 に要約した。

5.2.2.1.2.1. A5481023 試験

5.2.2.1.2.1.1. 全体集団

治験薬と関連のある有害事象の発現頻度は，プラセボ＋フルベストラント投与群（63.4%）と比較し，パルボシクリブ＋フルベストラント投与群（91.9%）で高かった。

パルボシクリブ＋フルベストラント投与群の主な治験薬と関連のある有害事象（発現頻度 20%以上）は，好中球減少症（集），白血球減少症（集），疲労，貧血（集）および悪心であった。プラセボ＋フルベストラント投与群では発現頻度 20%以上の治験薬と関連のある有害事象は認められなかった。パルボシクリブ＋フルベストラント投与群で発現した好中球減少症（集）および白血球減少症（集）を除き，両投与群で発現した治験薬と関連のある有害事象の多くはグレード 1 またはグレード 2 であった。

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発現頻度の差が 10%を超えて高かった治験薬と関連のある有害事象は，好中球減少症（集），白血球減少症（集），貧血（集），血小板減少症（集）および口内炎（集）であった。パルボシクリブ＋フルベストラント投与群と比較して，プラセボ＋フルベストラント投与群で発現頻度の差が 10%を超えて高かった治験薬と関連のある有害事象はなかった。

パルボシクリブ＋フルベストラント投与群の主なグレード 3 以上の治験薬と関連のある有害事象（発現頻度 10%以上）は，好中球減少症（集）および白血球減少症（集）であった。プラセボ＋フルベストラント投与群ではグレード 3 以上の治験薬と関連のある有害事象で発現頻度が 10%以上の事象は認められなかった。

5.2.2.1.2.1.2. 日本人集団

日本人患者での治験薬と関連のある有害事象の発現頻度は，パルボシクリブ＋フルベストラント投与群が 100%，プラセボ＋フルベストラント投与群が 87.5%であった。

パルボシクリブ＋フルベストラント投与群の主な治験薬と関連のある有害事象（発現頻度 20%以上）は，好中球減少症（集），白血球減少症（集），口内炎（集），血小板減少症（集），貧血（集），感染症（集），悪心，疲労および発疹（集）であった。プラセボ＋フルベストラント投与群の主な治験薬と関連のある有害事象（発現頻度 20%以上）は，貧血（集），疲労および頭痛であった。パルボシクリブ＋フルベストラント投与群で発現した好中球減少症（集）および白血球減少症（集）を除き，両投与群で発現した治験薬と関連のある有害事象の多くはグレード 1 またはグレード 2 であった。

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発現頻度の差が 20%を超えて高かった治験薬と関連のある有害事象は，好中球減少症（集），白血球減少症（集），口内炎（集），血小板減少症（集），悪心および発疹（集）であった。パルボ

シクリブ＋フルベストラント投与群と比較して，プラセボ＋フルベストラント投与群で発現頻度の差が 20%を超えて高かった治験薬と関連のある有害事象はなかった。

パルボシクリブ＋フルベストラント投与群の日本人患者と日本人以外の患者を比較して，日本人患者で発現頻度の差が 20%を超えて高かった治験薬と関連のある有害事象は，白血球減少症（集）および口内炎（集）であり，日本人以外の患者で発現頻度の差が 20%を超えて高かった治験薬と関連のある有害事象はなかった（M2.7.4.2.1.1.2.1.2 項）。

パルボシクリブ＋フルベストラント投与群の日本人患者において主なグレード 3 以上の治験薬と関連のある有害事象（発現頻度 10%以上）は，好中球減少症（集）および白血球減少症（集）であった。プラセボ＋フルベストラント投与群の日本人患者で発現したグレード 3 以上の治験薬と関連のある有害事象は貧血（集）であった（Table 10）。

Table 10.　いずれかの投与群（全体集団，全グレード）で発現頻度10%以上の治験薬と関連のある有害事象：A5481023試験

試験	A5481023							
投与群	パルボシクリブ＋フルベストラント投与				プラセボ＋フルベストラント投与			
集団	全体集団 (N=345)		日本人集団 (N=27)		全体集団 (N=172)		日本人集団 (N=8)	
CTCAEグレード MedDRA/J v18.1	全グレード	グレード3以上	全グレード	グレード3以上	全グレード	グレード3以上	全グレード	グレード3以上
全有害事象	317 (91.9)	226 (65.5)	27 (100)	25 (92.6)	109 (63.4)	10 (5.8)	7 (87.5)	1 (12.5)
好中球減少症（集）	268 (77.7)	208 (60.3)	25 (92.6)	25 (92.6)	4 (2.3)	1 (0.6)	1 (12.5)	0
白血球減少症（集）	157 (45.5)	87 (25.2)	20 (74.1)	10 (37.0)	6 (3.5)	1 (0.6)	0	0
疲労	99 (28.7)	5 (1.4)	6 (22.2)	0	34 (19.8)	2 (1.2)	2 (25.0)	0
貧血（集）	82 (23.8)	8 (2.3)	8 (29.6)	1 (3.7)	12 (7.0)	2 (1.2)	2 (25.0)	1 (12.5)
悪心	77 (22.3)	0	7 (25.9)	0	34 (19.8)	0	0	0
血小板減少症（集）	66 (19.1)	7 (2.0)	10 (37.0)	0	0	0	0	0
口内炎（集）	65 (18.8)	2 (0.6)	12 (44.4)	0	8 (4.7)	0	0	0
脱毛症	45 (13.0)	0	3 (11.1)	0	9 (5.2)	0	1 (12.5)	0
ほてり	39 (11.3)	0	3 (11.1)	0	21 (12.2)	0	0	0
下痢	37 (10.7)	0	3 (11.1)	0	20 (11.6)	1 (0.6)	0	0
発疹（集）	35 (10.1)	2 (0.6)	6 (22.2)	1 (3.7)	4 (2.3)	0	0	0

引用：A5481023治験総括報告書（5.3.5.1.3）Table 14.3.1.2.4.1，A5481023臨床的安全性解析（5.3.5.3.2）Table 14.3.1.2.4.1.j1　例数（%）
データカットオフ日：2014年12月5日
MedDRA：ICH国際医薬用語集，CTCAE：有害事象共通用語規準，集：集積用語（M2.7.4 Table 6）

5.2.2.2. 死亡

5.2.2.2.1. A5481023 試験

5.2.2.2.1.1. 全体集団

試験期間中（治験薬投与開始から治験薬最終投与後 28 日まで）の死亡例はパルボシクリブ＋フルベストラント投与群で 5 例（1.4%），プラセボ＋フルベストラント投与群で 3 例（1.7%）報告されたが，いずれも治験薬と関連なしと判断された。

パルボシクリブ＋フルベストラント投与群で発現した死亡に至った有害事象は，疾患進行（2 例），播種性血管内凝固，肝不全，下垂体機能低下症，多臓器機能不全症候群および好中球減少性敗血症（各 1 例）であった。プラセボ＋フルベストラント投与群で発現した死亡に至った有害事象は，急性呼吸窮迫症候群，乳癌および脳出血（各 1 例）であった（M2.7.4.2.1.2.2.1.1 項）。

5.2.2.2.1.2. 日本人集団

日本人患者の試験期間中の死亡例はパルボシクリブ＋フルベストラント投与群では認められなかったが，プラセボ＋フルベストラント投与群で 1 例報告された。死亡に至った有害事象は乳癌であり，治験薬と関連なしと判断された（M2.7.4.2.1.2.2.1.2 項）。

5.2.2.3. 重篤な有害事象

5.2.2.3.1. A5481023 試験

5.2.2.3.1.1. 全体集団

因果関係を問わない重篤な有害事象の発現頻度は，パルボシクリブ＋フルベストラント投与群（18.0%）と，プラセボ＋フルベストラント投与群（17.4%）で同程度であった。いずれの投与群でも因果関係を問わない重篤な有害事象の大部分は 1 例のみに発現した。

パルボシクリブ＋フルベストラント投与群で発現頻度 1%超の因果関係を問わない重篤な有害事象は，発熱（1.4%）および好中球減少症（1.2%）であった。プラセボ＋フルベストラント投与群で発現頻度 1%超の因果関係を問わない重篤な有害事象は，胸水（1.7%），腹水，病的骨折および肺炎（各 1.2%）であった（M2.7.4.2.1.3.2.1.1 項）。

治験薬と関連のある重篤な有害事象はパルボシクリブ＋フルベストラント投与群で 21 例（6.1%），プラセボ＋フルベストラント投与群で 3 例（1.7%）に認められた。パルボシクリブ＋フルベストラント投与群で 2 例以上に発現した治験薬と関連のある重篤な有害事象は，好中球減少症（4 例），発熱性好中球減少症および咽頭炎（各 2 例）であった。プラセボ＋フルベストラント投与群で発現した治験薬と関連のある重篤な有害事象は，胆嚢炎，非心臓性胸痛および腎盂腎炎（各 1 例）であった（M2.7.4.2.1.3.2.1.1 項）。

5.2.2.3.1.2. 日本人集団

因果関係を問わない重篤な有害事象の発現頻度はパルボシクリブ＋フルベストラント投与群で 7.4%，プラセボ＋レトロゾール投与群で 37.5%であった。両投与群ともに 2 例以上に発現した因果関係を問わない重篤な有害事象はなかった。

パルボシクリブ＋フルベストラント投与群で発現した因果関係を問わない重篤な有害事象は，悪心，倦怠感および熱中症であり，プラセボ＋フルベストラント投与群に発現した因果関係を問わない重篤な有害事象は，鼻咽頭炎，腎盂腎炎，尿路感染，骨折および乳癌であった（M2.7.4.2.1.3.2.1.2 項）。

治験薬と関連のある重篤な有害事象は，両投与群ともに 1 例認められた。パルボシクリブ＋フルベストラント投与群に発現した治験薬と関連のある重篤な有害事象は，悪心および倦怠感であり，プラセボ＋フルベストラント投与群に発現した治験薬と関連のある重篤な有害事象は，腎盂腎炎であった（M2.7.4.2.1.3.2.1.2 項）。

5.2.2.4. 投与中止，休薬または減量に至った有害事象

5.2.2.4.1. A5481023 試験

5.2.2.4.1.1. 全体集団

投与中止に至った有害事象：
有害事象により治験薬の投与を中止した患者の割合は，パルボシクリブ＋フルベストラント投与群（3.8%）とプラセボ＋フルベストラント投与群（4.7%）で同程度であった。投与中止に至った有害事象で 2 例以上に発現した事象は，パルボシクリブ＋フルベストラント投与群で貧血，好中球減少症および血小板減少症（各 2 例）であり，プラセボ＋フルベストラント投与群で腹水および胸水（各 2 例）であった（M2.7.4.2.1.4.2.2.1.1 項）。

減量に至った有害事象：
有害事象によりパルボシクリブの減量（調節）を行った患者の割合は，パルボシクリブ＋フルベストラント投与群で 31.0%（107 例），プラセボ＋フルベストラント投与群で 1.7%（3 例）であり，パルボシクリブ＋フルベストラント投与群で高かった。パルボシクリブ＋フルベストラント投与群の主な減量に至った有害事象（発現頻度 2%以上）は好中球減少症（21.2%），好中球数減少（5.8%）および白血球数減少（2.6%）であった。パルボシクリブ＋フルベストラント投与群では，有害事象により治験薬を減量した 107 例中 4 例（3.7%）が減量後に治験薬と関連のある有害事象により治験薬の投与を中止した（M2.7.4.2.1.4.3.2.1.1 項）。

休薬に至った有害事象：
有害事象により治験薬を休薬した患者の割合は，パルボシクリブ＋フルベストラント投与群で 64.9%（224 例），プラセボ＋フルベストラント投与群で 8.1%（14 例）であり，パルボシクリブ＋フルベストラント投与群で高かった。パルボシクリブ＋フルベストラント投与群の主な休薬に至った有害事象（発現頻度 2%以上）は好中球減少症（45.2%），好中球数減少（14.5%），白血球数減少（8.1%）および白血球減少症（6.1%）であり，プラセボ＋フルベストラント投与群では，肺炎（2.3%）であった。休薬後に治験薬と関連のある有害事象により治験薬の投与を中止した患者は，パルボシクリブ＋フルベストラント投与群で 6 例（1.7%），プラセボ＋フルベストラント投与群で 1 例（0.6%）であった（M2.7.4.2.1.4.3.2.1.1 項）。

5.2.2.4.1.2. 日本人集団

投与中止に至った有害事象：
日本人患者に投与中止に至った有害事象は認められなかった（M2.7.4.2.1.4.2.2.1.2 項）。

減量に至った有害事象：
有害事象により治験薬を減量した患者の割合は，パルボシクリブ＋フルベストラント投与群で51.9%（14 例）であった。プラセボ＋フルベストラント投与群では有害事象により治験薬を減量した患者はいなかった。主な減量に至った有害事象（発現頻度 5%以上）は，好中球減少症 9 例（33.3%）および好中球数減少 4 例（14.8%）であった。パルボシクリブ＋フルベストラント投与群では，有害事象により治験薬を減量した 14 例には，減量後に治験薬と関連のある有害事象のため治験薬の投与を中止した患者はいなかった（M2.7.4.2.1.4.3.2.1.2 項）。

休薬に至った有害事象：
有害事象により治験薬を休薬した患者の割合は，パルボシクリブ＋フルベストラント投与群で92.6%（25 例），プラセボ＋フルベストラント投与群で 12.5%（1 例）であり，パルボシクリブ＋フルベストラント投与群で高かった。パルボシクリブ＋フルベストラント投与群の主な休薬に至った有害事象（発現頻度 5%以上）は，好中球数減少（51.9%）および好中球減少症（40.7%）であり，プラセボ＋フルベストラント投与群で治験薬の休薬に至った有害事象は貧血（1 例）であった。休薬後に治験薬と関連のある有害事象により治験薬の投与を中止した患者は，いずれの投与群にもいなかった（M2.7.4.2.1.4.3.2.1.2 項）。

5.3. 特に注目すべき有害事象

パルボシクリブの臨床的に特に注目すべき有害事象について，M2.7.4.2.1.5 項に情報を集約して提示した。これらの有害事象は，臨床開発プログラムでみられたパルボシクリブの安全性および忍容性，ならびに非臨床試験から特定した潜在的な臨床的リスクを表す事象である。臨床的に特に注目すべき有害事象は，骨髄抑制（好中球減少症および血小板減少症に関連する事象），QT 間隔延長，水晶体障害，呼吸器障害（間質性肺疾患および肺臓炎），静脈血栓塞栓症である。

5.3.1. 好中球減少症

パルボシクリブの薬理活性（細胞周期阻害）に関連し，非臨床試験で特定されたパルボシクリブの主要な標的臓器の一つにリンパ造血系がある。パルボシクリブの臨床試験では，骨髄抑制に関連する事象も認められている。しかし，ヒト骨髄細胞を用いた in vitro 試験でパルボシクリブによる骨髄抑制メカニズムを検討した結果，既存の細胞傷害性抗がん剤はアポトーシスを生じたのに対して，パルボシクリブは回復性のある細胞周期停止を示したことから，パルボシクリブでは，既存の細胞傷害性抗がん剤と比べ，血液学的な安全性プロファイルの改善が期待された（M2.6.6.8.1 項）。

好中球減少症の一次予防として，造血成長因子［顆粒球コロニー刺激因子（G-CSF），顆粒球マクロファージコロニー刺激因子（GM-CSF）など］を使用することは認められていなかったが，治験中に発現した好中球減少症の治療薬としての投与は可能であった。一次予防を目的として G-CSF が投与されていないサイクルで好中球減少症に伴う合併症が認められた場合には，治験薬の減量および投与延期が合理的な処置である場合を除き，治験責任医師の判断で二次予防として G-CSF の投与が可能であった。

5.3.1.1. A5481008 試験

好中球減少症（集）はパルボシクリブ＋レトロゾール投与群で最も発現頻度が高かった有害事象であり，その発現頻度は 79.5%であった。このうち，グレード 3 の好中球減少症（集）の発現頻

度は 56.1%，グレード 4 の好中球減少症（集）の発現頻度は 10.4%であった。一方，プラセボ＋レトロゾール投与群における好中球減少症（集）の発現頻度は 6.3%であり，グレード 3 およびグレード 4 の好中球減少症（集）の発現頻度はそれぞれ 0.9%および 0.5%であった。

パルボシクリブ＋レトロゾール投与群でグレード 3 の好中球減少症（集）が認められた患者のうち，8 例（3.2%）に発熱性好中球減少症が発現した。また，グレード 4 の好中球減少症（集）が認められた患者のうち，2 例（4.3%）に発熱性好中球減少症が発現した。プラセボ＋レトロゾール投与群では，グレード 3 またはグレード 4 の好中球減少症（集）が認められた患者に，発熱性好中球減少症は発現しなかった。パルボシクリブ＋レトロゾール投与群でグレード 3 またはグレード 4 の好中球減少症（集）が認められた患者のうち，好中球減少症（集）により治験薬の投与を中止した患者はそれぞれ 1 例（0.4%）および 6 例（13.0%）であり，グレード 3 またはグレード 4 の好中球減少症（集）の多くは休薬，減量または投与サイクル延期などの処置により管理可能であった。

臨床検査値で，好中球数がベースライン時グレード 2 以下からベースライン後グレード 3 以上に変化した患者の割合は，パルボシクリブ＋レトロゾール投与群で 67.1%，プラセボ＋レトロゾール投与群で 1.4%であった。好中球数がベースライン時グレード 2 以下からベースライン後グレード 3 以上に変化した患者の割合は，グレード 3 以上の好中球減少症（集）の有害事象発現頻度（パルボシクリブ＋レトロゾール投与群 66.4%，プラセボ＋レトロゾール投与群 1.4%）と一致していた。

臨床検査値では，初回投与から好中球減少症（全グレード）の初回発現までの期間の中央値は，パルボシクリブ＋レトロゾール投与群では 15.0 日，プラセボ＋レトロゾール投与群では 71.0 日であった。初回投与から好中球数が最低値となるまでの期間の中央値はパルボシクリブ＋レトロゾール投与群が 85.0 日で，プラセボ＋レトロゾール投与群が 128.0 日であった。好中球減少症（全グレード）の患者あたりの持続期間[a]の中央値は，パルボシクリブ＋レトロゾール投与群で 321.0 日，プラセボ＋レトロゾール投与群で 28.0 日であり，発現イベントあたりの持続期間の中央値はパルボシクリブ＋レトロゾール投与群で 26.0 日，プラセボ＋レトロゾール投与群で 28.0 日であった。パルボシクリブ＋レトロゾール投与群でグレード 3 以上の好中球減少症が発現した患者で，好中球数が最低値から回復（好中球数 1500 超に回復）するまでの期間の中央値は 43.0 日であった。

G-CSF 製剤はパルボシクリブ＋レトロゾール投与群でのみ投与され，最も多く投与された薬剤はフィルグラスチム（8.6%）であり，次いでペグフィルグラスチム（1.6%），レノグラスチム（0.5%）であった。

好中球減少症は，通常，感染のリスクを上昇させるため，有害事象として報告された感染症（集）（MedDRA 器官別大分類「感染症および寄生虫症」に分類される有害事象）について要約した。感染症（集）の発現頻度はプラセボ＋レトロゾール投与群（42.3%）と比較し，パルボシクリブ

[a] 患者あたりの好中球減少症持続期間は，すべての事象を対象に集計した（例えば，1 人の患者が 3 回事象を発現した場合，全事象の持続期間を合算して集計に用いた）。

＋レトロゾール投与群（59.7%）で高かったが，グレード 3 以上の感染症（集）の発現頻度はパルボシクリブ＋レトロゾール投与群（6.5%）とプラセボ＋レトロゾール投与群（4.5%）で同程度であった。パルボシクリブ＋レトロゾール投与群の主な感染症（集）（発現頻度 10%以上）は，鼻咽頭炎（14.0%），上気道感染（13.3%）および尿路感染（11.9%）であり，プラセボ＋レトロゾール投与群では上気道感染（11.3%）であった。

重篤な感染症（集）が発現した患者の割合および感染症（集）により治験薬の投与を中止した患者の割合は，パルボシクリブ＋レトロゾール投与群（それぞれ 4.3%および 0.5%）とプラセボ＋レトロゾール投与群（それぞれ 3.6%および 1.4%）で同程度であった。感染症（集）により死亡した患者はパルボシクリブ＋レトロゾール投与群ではいなかったが，プラセボ＋レトロゾール投与群では 3 例（1.4%）が感染症（集）（下気道感染，細菌性腹膜炎，肺炎）により死亡した。

5.3.1.2. A5481010 試験（第 2 相）

すべての患者に好中球減少症(集)が発現し，大部分がグレード 3 以上(90.5%)であった(Table 6)。

グレード 3 の好中球減少症（集）が認められた患者に発熱性好中球減少症は発現しなかったが，グレード 4 の好中球減少症（集）が認められた患者の 1 例にグレード 3 の発熱性好中球減少症が発現した。

臨床検査値で，好中球数が，ベースライン時グレード 2 以下からベースライン後グレード 3 以上に変化した患者の割合は 90.5%であった。

臨床検査値では，初回投与から好中球減少症（全グレード）の初回発現までの期間の中央値は 15.0 日で，初回投与から好中球数が最低値となるまでの期間の中央値は 119.5 日であった。好中球減少症（全グレード）の患者あたりの持続期間の中央値は 277.0 日であり，発現イベントあたりの持続期間の中央値は 14.0 日であった。グレード 3 以上の好中球減少症が発現した患者で，好中球数が最低値から回復（好中球数 1500 超に回復）するまでの期間の中央値は 138.0 日であった。

G-CSF 製剤としてフィルグラスチムが 4.8%の患者に投与された。

感染症（集）に分類される有害事象は 30 例（71.4%）に認められたが，いずれもグレード 1 またはグレード 2 であった。最もよくみられた感染症（集）は鼻咽頭炎（38.1%）であり，口角口唇炎，咽頭炎，上気道感染がそれぞれ 9.5%であった。

5.3.1.3. A5481023 試験

好中球減少症（集）はパルボシクリブ＋フルベストラント投与群で最も発現頻度が高かった有害事象であり，その発現頻度は 78.8%であった。このうち，グレード 3 の好中球減少症（集）の発現頻度は 53.3%，グレード 4 の好中球減少症（集）の発現頻度は 8.7%であった。一方，プラセボ＋フルベストラント投与群における好中球減少症（集）の発現頻度は 3.5%であり，グレード 3 およびグレード 4 の好中球減少症（集）の発現頻度はそれぞれ 0%および 0.6%であった。

パルボシクリブ＋フルベストラント投与群でグレード 3 の好中球減少症（集）が認められた患者には発熱性好中球減少症は認められなかった。グレード 4 の好中球減少症（集）が認められた患者のうち，2 例（0.6%）に発熱性好中球減少症が発現した。プラセボ＋フルベストラント投与群では，グレード 3 の好中球減少症（集）を発現した患者は認められず，グレード 4 の好中球減少

症（集）が認められた患者のうち 1 例（0.6%）に発熱性好中球減少症が発現した。パルボシクリブ＋フルベストラント投与群でグレード 3 およびグレード 4 の好中球減少症（集）が認められた患者のうち，好中球減少症（集）により治験薬の投与を中止した患者はそれぞれ 0 例および 2 例（0.6%）であり，グレード 3 またはグレード 4 の好中球減少症（集）の多くは休薬，減量または投与サイクル延期などの処置により管理可能であった。

臨床検査値で，好中球数が，ベースライン時グレード 2 以下からベースライン後グレード 3 以上に変化した患者の割合は，パルボシクリブ＋フルベストラント投与群で 62.4%，プラセボ＋フルベストラント投与群で 1.2%であった。好中球数がベースライン時グレード 2 以下からベースライン後グレード 3 以上に変化した患者の割合は，グレード 3 以上の好中球減少症（集）の有害事象発現頻度（パルボシクリブ＋フルベストラント投与群 62.0%，プラセボ＋フルベストラント投与群 0.6%）と一致していた。

臨床検査値では，初回投与から好中球減少症（全グレード）の初回発現までの期間の中央値は，パルボシクリブ＋フルベストラント投与群では 15.0 日，プラセボ＋フルベストラント投与群では 15.0 日であった。初回投与から好中球数が最低値となるまでの期間の中央値はパルボシクリブ＋フルベストラント投与群が 29.0 日で，プラセボ＋フルベストラント投与群が 43.0 日であった。好中球減少症（全グレード）の患者あたりの持続期間の中央値は，パルボシクリブ＋フルベストラント投与群で 85.0 日，プラセボ＋フルベストラント投与群で 14.0 日であり，発現イベントあたりの持続期間の中央値はパルボシクリブ＋フルベストラント投与群で 14.0 日，プラセボ＋フルベストラント投与群で 14.0 日であった。パルボシクリブ＋フルベストラント投与群でグレード 3 以上の好中球減少症が発現した患者で，好中球数が最低値から回復（好中球数 1500 超に回復）するまでの期間の中央値は 22.0 日であった。

G-CSF 製剤が投与された患者の割合はパルボシクリブ＋フルベストラント投与群で 9.0%，プラセボ＋フルベストラント投与群で 1.2%であった。

感染症（集）の発現頻度はプラセボ＋フルベストラント投与群（24.4%）と比較し，パルボシクリブ＋フルベストラント投与群（34.2%）で高かったが，グレード 3 以上の感染症（集）の発現頻度はパルボシクリブ＋フルベストラント投与群（1.7%）とプラセボ＋フルベストラント投与群（1.7%）で同程度であった。パルボシクリブ＋フルベストラント投与群の主な感染症（集）（発現頻度 5%以上）は，鼻咽頭炎（7.2%），上気道感染（6.1%）および尿路感染（5.2%）であり，プラセボ＋フルベストラント投与群では鼻咽頭炎（5.2%）であった。

5.3.2. 血小板減少症

5.3.2.1. A5481008 試験

血小板減少症（集）の発現頻度は，プラセボ＋レトロゾール投与群（1.4%）と比較しパルボシクリブ＋レトロゾール投与群（15.5%）で高かったが，パルボシクリブ＋レトロゾール投与群で認められた血小板減少症（集）は，大部分がグレード 1 またはグレード 2 であった（Table 6）。いずれの投与群にも血小板減少症（集）により治験薬の投与を中止した患者は認められず，グレード 3 およびグレード 4 の血小板減少症（集）に伴う出血も認められなかった。

臨床検査値では，パルボシクリブ＋レトロゾール投与群の 8 例（1.8%）で，血小板数がベースライン時グレード 2 以下からベースライン後グレード 3 以上に変化した。プラセボ＋レトロゾール

投与群で，血小板数がベースライン時グレード 2 以下からベースライン後グレード 3 以上に変化した患者はいなかった。パルボシクリブ＋レトロゾール投与群で血小板数がベースライン時グレード 2 以下からベースライン後グレード 3 以上に変化した患者の割合（1.8%）は，グレード 3 以上の血小板減少症（集）の有害事象発現頻度（1.6%）と一致していた。

5.3.2.2. A5481010 試験（第 2 相）

血小板減少症（集）は 11 例（26.2%）に認められ，11 例中 10 例（90.9%）がグレード 1 またはグレード 2 であった（Table 6）。グレード 3 の血小板減少症（集）が 1 例に認められたが，出血は伴っていなかった。

臨床検査値では，血小板数がベースライン時グレード 2 以下からベースライン後グレード 3 に変化した患者は 1 例（2.4%）で，ベースライン後グレード 4 に変化した患者は認められなかった。

5.3.2.3. A5481023 試験

血小板減少症（集）はパルボシクリブ＋フルベストラント投与群のみに認められ（19.4%），プラセボ＋フルベストラント投与群には認められなかった。パルボシクリブ＋フルベストラント投与群に認められた血小板減少症(集)は，大部分がグレード 1 またはグレード 2 であった(Table 9)。パルボシクリブ＋フルベストラント投与群では 2 例が血小板減少症により治験薬の投与を中止した。グレード 3 およびグレード 4 の血小板減少症（集）に伴う出血は認められなかった。

臨床検査値では，パルボシクリブ＋フルベストラント投与群の 11 例（3.2%）で，血小板数がベースライン時グレード 2 以下からベースライン後グレード 3 以上に変化した。このような血小板数のグレードの変化はプラセボ＋フルベストラント投与群では認められなかった。

5.3.3. QT 間隔の延長

In vitro 試験または in vivo イヌ心血管系評価試験ではパルボシクリブによる QT 間隔延長の可能性および血行動態に対する影響が認められた（M2.6.6.9 項）。臨床試験での心電図 QT 間隔の評価を試験別に提示した。

5.3.3.1. A5481008 試験

本治験では 2 種類の心電図評価を行った。一つは心電図データが得られた治験薬投与集団（AT 集団）を対象とした標準的な QT 延長の評価であり，もう一つはベースラインと同時刻の心電図記録を収集する QTc 解析対象集団を対象とした QT 延長の評価であった。これら 2 つの評価の心電図データは中央心電図評価機関にて盲検下で手動測定した値を用い，治験責任医師が評価した心電図データは有害事象報告に用いた。

QTcS は両方の解析集団において，心拍数の影響を最も正確に補正できる係数と考えられたこと，また，本治験の統計解析計画書では心電図データの主要評価項目の主解析には QTcF を用いることを規定していることから，本治験では AT 集団および QTc 解析対象集団における QTcS および QTcF の結果を QTc の解釈に用いた。

5.3.3.1.1. AT 集団

ベースラインおよびベースライン後の心電図記録を有するパルボシクリブ＋レトロゾール投与群 441 例およびプラセボ＋レトロゾール投与群 220 例を評価対象とした。

パルボシクリブ＋レトロゾール投与群で，ベースライン後に 500 msec 以上の QTc 延長が認められた患者は 2 例（0.5%）であった。1 例は QTcS のみが 500 msec 以上に延長し，もう 1 例は QTcS および QTcF の両方が 500 msec 以上に延長した。プラセボ＋レトロゾール投与群では，ベースライン後に 500 msec 以上の QT 延長が認められた患者はいなかった。

パルボシクリブ＋レトロゾール投与群で，QTc 間隔がベースラインから 60 msec 以上増加した患者は 3 例（0.7%）であった。2 例は QTcS および QTcF ともにベースラインから 60 msec 以上増加し，1 例は QTcS のみでベースラインから 60 msec 以上の増加が認められた。ベースライン後に 500 msec 以上の QTc 延長が認められた 2 例は，いずれもベースラインから 60 msec 以上の QTc の増加が認められた患者であった。プラセボ＋レトロゾール投与群には，QTc 間隔がベースラインから 60 msec 以上増加した患者はいなかった。

いずれの投与群にも, QTc 延長と関連する可能性がある有害事象として, 突然死, トルサード　ドポアント，心室細動，心室粗動および心室性頻脈は認められなかった。

パルボシクリブ＋レトロゾール投与群では，QTc 延長と関連する可能性がある有害事象として，失神 8 例（1.8%），心電図再分極異常 6 例（1.4%），心電図 QT 延長 5 例（1.1%），心電図異常，心電図 QT 間隔，心電図 U 波異常および痙攣発作各 1 例（0.2%）が認められた。パルボシクリブ＋レトロゾール投与群ではグレード 3 の心電図 QT 延長が 1 例に発現し，この患者に 500 msec 以上の QTcB 延長が認められた。そのほか，500 msec 以上の QTc 間隔に関連するグレード 3 以上の有害事象の報告はなかった。

プラセボ＋レトロゾール投与群では，QTc 延長と関連する可能性がある有害事象として，心電図 QT 延長および失神各 3 例（1.4%），心電図異常 1 例（0.5%）が認められた。プラセボ＋レトロゾール投与群で報告されたグレード 3 の心電図 QT 延長は，QTcF は 500 msec 未満であったが，500 msec 以上の QTcB 延長がみられた。

5.3.3.1.2. QTc 解析対象集団

いずれの投与群においても，ベースライン後に 500 msec 以上の QTc 間隔（QTcS または QTcF）が認められた患者および QTc 間隔（QTcS または QTcF）がベースラインから 60 msec 以上増加した患者はいなかった。

QTcS および QTcF の変化量の最小二乗平均の 90%信頼区間の上限は, すべての測定時点で 8 msec 未満であり，パルボシクリブの推奨用量において心電図 QT 延長は安全性上の懸念ではないことが示された。

5.3.3.2. A5481010 試験（第 2 相）

ベースライン後に 480 msec 以上の QTc 間隔（QTcS または QTcF）が認められた患者および QTc 間隔（QTcS または QTcF）がベースラインから 60 msec 以上増加した患者はいなかった。また，

QTc が，ベースライン時グレード 2 以下からベースライン後グレード 3 以上に変化した患者もいなかった。

QTc 延長と関連する可能性がある有害事象として，痙攣発作，失神，突然死，トルサード　ド　ポアント，心室細動，心室粗動および心室性頻脈は認められなかった。

5.3.3.3. A5481023 試験

ベースライン後の QTcF が 500 msec 以上となった患者は，パルボシクリブ＋フルベストラント投与群には認められなかったが，プラセボ＋フルベストラント投与群では 1 例に認められた。QTcF がベースラインから 60 msec を超えて増加した患者の割合は両投与群で同じ（各 1.4%）であったが，QTcB がベースラインから 60 msec を超えて増加した患者の割合はプラセボ＋フルベストラント投与群（1.4%）と比較し，パルボシクリブ＋フルベストラント投与群（2.7%）で高かった。

パルボシクリブ＋フルベストラント投与群では，QTc 延長と関連する可能性がある有害事象として，頻脈 5 例（1.4%），失神寸前状態 3 例（0.9%），動悸 2 例（0.6%），心房細動，心電図 QT 延長，洞性頻脈，心室性期外収縮各 1 例（0.3%）が認められた。失神，心停止，痙攣，突然死，死亡，トルサード　ド　ポアント，心室細動，心室粗動および心室性頻脈は認められなかった。

プラセボ＋フルベストラント投与群では，QTc 延長と関連する可能性がある有害事象として，失神および頻脈各 3 例（1.7%），動悸 2 例（1.2%），洞性頻脈 1 例（0.6%）が認められた。

5.3.4. 水晶体障害：高血糖との関連

若齢ラットを用いた試験では，糖代謝異常に起因すると考えられる白内障・水晶体変性が確認されたが，イヌを用いた試験では白内障・水晶体変性はみられなかった。また，加齢ラットを用いた毒性発現の機序に関する非臨床試験に基づくと，若齢ラットでみられた内分泌・代謝への影響およびそれに関連した眼への影響は，膵臓の高い増殖状態とそれによる若齢ラットの高い感受性に起因すると考えられ，成人でパルボシクリブが白内障・水晶体変性を生じる可能性は低いと考えられた（M2.6.6.9 項）。臨床試験で認められた眼障害を試験別に提示した。

5.3.4.1. A5481008 試験

MedDRA 器官別大分類「眼障害」に分類される因果関係を問わない有害事象の発現頻度は，プラセボ＋レトロゾール投与群 (13.1%) よりパルボシクリブ＋レトロゾール投与群 (21.6%) で高かった。主な有害事象（発現頻度 2%以上）は，パルボシクリブ＋レトロゾール投与群では，流涙増加（5.6%），眼乾燥（4.1%），霧視（3.6%），白内障（3.2%）および硝子体浮遊物（2.0%）であり，プラセボ＋レトロゾール投与群では，眼乾燥（3.2%）および霧視（2.7%）であった。いずれの投与群でも「眼障害」に分類される有害事象により治験薬の投与を中止した患者は認められなかった。

白内障：
パルボシクリブ＋レトロゾール投与群で，白内障が 14 例（3.2%），核性白内障が 1 例（0.2%）に認められた。プラセボ＋レトロゾール投与群では，白内障が 1 例（0.5%）に認められた。これらのうちパルボシクリブ＋レトロゾール投与群の白内障 7 例および核性白内障 1 例は治験薬と関連があると判断された。治験薬と関連のある白内障のうち，1 例は重篤な有害事象であった。白

内障または核性白内障を発現したパルボシクリブ＋レトロゾール投与群の 15 例に高血糖（集）は認められなかったが，2 例は糖尿病患者であった。

高血糖関連事象：
高血糖（集）はパルボシクリブ＋レトロゾール投与群で 9 例（2.0%），プラセボ＋レトロゾール投与群で 15 例（6.8%）に認められた。臨床検査値で，グリコヘモグロビンの異常値（基準値上限の 1.3 倍超）が認められた患者の割合は，パルボシクリブ＋レトロゾール投与群（2.8%）とプラセボ＋レトロゾール投与群（3.5%）で同程度であった。

5.3.4.2. A5481010 試験（第 2 相）

MedDRA 器官別大分類の「眼障害」に分類される有害事象として，アレルギー性結膜炎，眼乾燥および流涙増加が各 1 例（2.4%），計 3 例（7.1%）に認められた。

高血糖関連事象は認められなかった。

5.3.4.3. A5481023 試験

MedDRA 器官別大分類「眼障害」に分類される因果関係を問わない有害事象の発現頻度は，プラセボ＋フルベストラント投与群（9.3%）よりパルボシクリブ＋フルベストラント投与群（17.1%）で高かった。主な有害事象（発現頻度 2%以上）は，パルボシクリブ＋フルベストラント投与群では，霧視（4.9%），流涙増加（4.3%）および眼乾燥（2.9%）であり，プラセボ＋フルベストラント投与群の主な有害事象は霧視（1.7%）であった。いずれの投与群でも「眼障害」に分類される有害事象により治験薬の投与を中止した患者は認められなかった。

白内障：
パルボシクリブ＋フルベストラント投与群の 1 例に核性白内障（グレード 1）が認められたが，治験薬と関連なしと判断された。

高血糖関連事象：
パルボシクリブ＋フルベストラント投与群の 3 例（0.9%）およびプラセボ＋フルベストラント投与群の 2 例（1.2%）に高血糖が認められた。高血糖はグレード 3 の 1 件を除き，グレード 1 であった。グレード 3 の高血糖は，パルボシクリブ＋フルベストラント投与群の 1 例に発現したが，治験薬と関連なしと判断された。

5.3.5. 間質性肺疾患および肺臓炎を中心とした呼吸器障害

非臨床試験成績でパルボシクリブの呼吸器系への影響が示唆されたため（M2.6.6.9 項），呼吸器系の有害事象として，臨床試験で報告された MedDRA 器官別大分類「呼吸器，胸郭および縦隔障害」に分類される有害事象および器官別大分類「感染症および寄生虫症」に分類される肺炎について検討した。

5.3.5.1. A5481008 試験

因果関係を問わない呼吸器系の有害事象の発現頻度は，パルボシクリブ＋レトロゾール投与群で 49.5%，プラセボ＋レトロゾール投与群で 40.1%であった。パルボシクリブ＋レトロゾール投与群の主な呼吸器系の有害事象（発現頻度 10%以上）は咳嗽（25.0%）および呼吸困難（14.9%）であった。これらの事象はプラセボ＋レトロゾール投与群でも発現頻度が高かった（咳嗽 : 18.9%,

呼吸困難：13.5%）。肺炎の発現頻度はパルボシクリブ＋レトロゾール投与群で 2.9%，プラセボ＋レトロゾール投与群で 1.8%であった。

パルボシクリブ＋レトロゾール投与群では死亡に至った呼吸器系の有害事象として，肺塞栓症および呼吸不全が各 1 例認められたが，いずれも治験薬と関連なしと判断された。プラセボ＋レトロゾール投与群でも死亡に至った呼吸器系の有害事象として，肺塞栓症および下気道感染が 1 例，肺炎が 1 例に認められた。このうち肺塞栓症および下気道感染は治験薬と関連があると判断された（5.2.1.2.1.1 項）。

グレード 3 またはグレード 4 の呼吸器系の有害事象は，パルボシクリブ＋レトロゾール投与群ではグレード 3 が 12 例（2.7%），グレード 4 が 2 例（0.5%）に認められ，プラセボ＋レトロゾール投与群では，グレード 3 が 5 例（2.3%），グレード 4 が 2 例（0.9%）に認められた。グレード 3 およびグレード 4 の呼吸器系の有害事象の発現頻度は，両投与群で同程度であった。

間質性肺疾患および肺臓炎：
パルボシクリブ＋レトロゾール投与群でグレード 1 の肺線維症，グレード 2 の間質性肺疾患およびグレード 3 の肺臓炎が各 1 例（計 3 例）に認められ，プラセボ＋レトロゾール投与群でグレード 2 の肺臓炎が 1 例（0.5%）に認められた。このうちパルボシクリブ＋レトロゾール投与群で認められた肺線維症，間質性肺疾患および肺臓炎は治験薬と関連があると判断された。

5.3.5.2. A5481010 試験（第 2 相）

MedDRA 器官別大分類「呼吸器，胸郭および縦隔障害」に分類される有害事象は 11 例（26.2%）に認められた。有害事象は鼻出血 6 例（14.3%），口腔咽頭痛 4 例（9.5%），咳嗽および過換気各 1 例（2.4%）であったが，いずれも重篤な有害事象ではなかった。このうち鼻出血 4 例（9.5%），口腔咽頭痛 3 例（7.1%）および咳嗽 1 例（2.4%）は治験薬と関連があると判断された。

5.3.5.3. A5481023 試験

因果関係を問わない呼吸器系の有害事象の発現頻度は，パルボシクリブ＋フルベストラント投与群で 35.4%，プラセボ＋フルベストラント投与群で 27.3%であった。パルボシクリブ＋フルベストラント投与群の主な呼吸器系の有害事象（発現頻度 10%以上）は，咳嗽（13.0%）および呼吸困難（10.7%）であり，プラセボ＋フルベストラント投与群では咳嗽（10.5%）であった。

死亡に至った呼吸器系の有害事象はパルボシクリブ＋フルベストラント投与群では認められなかったが，プラセボ＋フルベストラント投与群で 1 例に急性呼吸窮迫症候群が報告された。この急性呼吸窮迫症候群は治験薬と関連なしと判断された。

グレード 3 またはグレード 4 の呼吸器系の有害事象は，パルボシクリブ＋フルベストラント投与群で 6 例（1.7%），プラセボ＋フルベストラント投与群で 5 例（2.9%）に発現した。

間質性肺疾患および肺臓炎：
間質性肺疾患および肺臓炎は認められなかった。

5.3.6. 静脈血栓塞栓症

静脈血栓塞栓症（MedDRA 器官別大分類「血管障害」の有害事象および「呼吸器，胸郭および縦隔障害」の肺塞栓症）の発現状況を以下に要約した。

A5481008 試験で，パルボシクリブ＋レトロゾール投与群に発現した静脈血栓塞栓症は，肺塞栓症（1.6%），深部静脈血栓症（0.9%），血栓性静脈炎（0.5%），塞栓症，末梢血管塞栓症，血栓後症候群および表在性血栓性静脈炎（各 0.2%）であり，プラセボ＋レトロゾール投与群で発現した静脈血栓塞栓症は，肺塞栓症（2.3%），深部静脈血栓症，塞栓症および骨盤静脈血栓症（各 0.5%）であった。肺塞栓症は，いずれの投与群でも 1 例が治験薬との関連があると判断された。各投与群 1 例が肺塞栓症により死亡したが，パルボシクリブ＋レトロゾール投与群の 1 例は治験薬と関連なしと判断され，プラセボ＋レトロゾール投与群の 1 例は治験薬と関連があると判断された。

A5481010 試験（第 2 相）では，静脈血栓塞栓症は認められなかった。

A5481023 試験で，パルボシクリブ＋フルベストラント投与群に発現した静脈血栓塞栓症は，肺塞栓症（0.9%），深部静脈血栓症，鎖骨下静脈血栓症および大静脈血栓症（各 0.3%）であった。プラセボ＋フルベストラント投与群では静脈血栓塞栓症は認められなかった。

5.4. 臨床検査値異常およびその他の安全性に関する所見

血液学的検査および血液生化学検査のグレードシフトに関して以下に要約した。

5.4.1. A5481008 試験

血液学的検査：
全般的に，ベースライン時グレード 2 以下からベースライン後グレード 3 以上に変化した患者の割合は，プラセボ＋レトロゾール投与群と比較し，パルボシクリブ＋レトロゾール投与群で高く，そのほとんどが好中球数および白血球数であった（M2.7.4.3.1.1.1 項）。

血液生化学検査：
ALT および AST がベースライン時グレード 2 以下からベースライン後グレード 3 以上に変化した患者は，パルボシクリブ＋レトロゾール投与群でそれぞれ 11 例（2.5%）および 15 例（3.4%）であり，プラセボ＋レトロゾール投与群ではそれぞれ 0 例および 2 例（0.9%）であった。ベースライン時グレード 2 以下からベースライン後グレード 3 以上に変化した患者の割合は，プラセボ＋レトロゾール投与群と比較し，パルボシクリブ＋レトロゾール投与群で高かったが，いずれの投与群でもその割合は低かった（M2.7.4.3.1.1.1 項）。

薬物性肝障害を疑わせるシグナル（Hy’s Law）は認められなかった。パルボシクリブ＋レトロゾール投与群に Hy’s Law が疑われる臨床検査値異常が 3 例に認められたが，いずれの患者も Hy’s Law には該当しなかった（M2.7.4.3.1.1.1 項）。

5.4.2. A5481010 試験（第 2 相）

血液学的検査：
ベースライン時グレード 2 以下からベースライン後グレード 3 以上への変化の多くは，好中球数および白血球数であった（M2.7.4.3.1.2.3 項）。

血液生化学検査：
ベースライン時グレード 2 以下からベースライン後グレード 3 以上に変化した患者は少なかった。ベースライン時グレード 2 以下からベースライン後グレード 3 に変化した患者は，ALT 増加が 4 例（9.5%），AST 増加および高マグネシウム血症が各 1 例（2.4%）であり，ベースライン時グレード 2 以下からベースライン後グレード 4 に変化した患者は認められなかった（M2.7.4.3.1.2.3 項）。

薬物性肝障害を疑わせるシグナル（Hy's Law）は認められなかった（M2.7.4.3.1.2.3 項）。

5.4.3. A5481023 試験

血液学的検査：
全般的に，ベースライン時グレード 2 以下からベースライン後グレード 3 以上に変化した患者の割合は，プラセボ＋フルベストラント投与群と比較し，パルボシクリブ＋フルベストラント投与群で高く，そのほとんどが好中球数および白血球数であった（M2.7.4.3.2.1.1 項）。

血液生化学検査：
ALT および AST がベースライン時グレード 2 以下からベースライン後グレード 3 以上に変化した患者は，パルボシクリブ＋フルベストラント投与群でそれぞれ 6 例（1.7%）および 6 例（1.7%）であり，プラセボ＋フルベストラント投与群ではそれぞれ 0 例および 3 例（1.8%）であった。ベースライン時グレード 2 以下からベースライン後グレード 3 以上に変化した患者の割合はプラセボ＋フルベストラント投与群と比較し，パルボシクリブ＋フルベストラント投与群で高かったが，いずれの投与群でもその割合は低かった（M2.7.4.3.2.1.1 項）。

薬物性肝障害を疑わせるシグナル（Hy's Law）は認められなかった。各投与群 1 例に Hy's Law が疑われる臨床検査値異常が認められたが，2 例とも Hy's Law には該当しなかった（M2.7.4.3.2.1.1 項）。

5.5. 特別な患者集団および状況下における安全性

5.5.1. 高齢者

有害事象の発現状況を年齢群別（65 歳未満，65 歳以上）に解析した。65 歳未満の患者の割合は，A5481008 試験ではパルボシクリブ＋レトロゾール投与群で 59.2%，プラセボ＋レトロゾール投与群で 63.5%，A5481010 試験（第 2 相）では 61.9%，A5481023 試験ではパルボシクリブ＋フルベストラント投与群で 75.1%，プラセボ＋フルベストラント投与群で 75.0%であった。個々の有害事象の発現頻度では，65 歳未満の患者と 65 歳以上の患者で差がみられた試験もあったが，すべての試験を通じて，一貫した明らかな傾向はみられなかった。65 歳未満の患者と 65 歳以上の患者の安全性プロファイルに臨床的に意味のある差は認められず，65 歳以上の患者におけるパルボシクリブの用量調節の必要はないと考えられた（M2.7.4.5.1.1 項）。

5.5.2. 小児

18 歳以下の小児におけるパルボシクリブの安全性および有効性は確立されていない。パルボシクリブの臨床試験では 18 歳未満（A5481010 試験では 20 歳未満）の患者は除外された。

5.5.3. 人種

有害事象の発現状況を人種別（白人，黒人，アジア人，その他）に解析した。A5481008 試験では大部分の患者が白人（各投与群で 77.5%）であり，次いでアジア人（パルボシクリブ＋レトロゾール投与群 14.6%，プラセボ＋レトロゾール投与群 13.5%）であった。A5481023 試験でも大部分の患者が白人（パルボシクリブ＋フルベストラント投与群 72.6%，プラセボ＋フルベストラント投与群 76.4%）であり，次いでアジア人（パルボシクリブ＋フルベストラント投与群 21.3%，プラセボ＋フルベストラント投与群 17.8%）であった。いずれの試験でも黒人および「その他」の人種の患者数は少なく，安全性データの比較は困難であった。白人患者とアジア人患者で有害事象の発現頻度を比較した結果，一部の有害事象で差がみられたが，全般的に，安全性の問題は認められなかった（M2.7.4.5.1.2 項）。

5.5.4. 肝機能障害を有する患者

肝機能障害を有する被験者を対象に実施した A5481013 試験では，パルボシクリブ 75 mg を単回投与した被験者 28 例中 5 例に計 8 件の有害事象が報告された（正常肝機能：2 例 3 件，軽度肝機能障害：報告なし，中等度肝機能障害：2 例 4 件，重度肝機能障害：1 例 1 件）。さらに，本試験のデータベース固定後に，中等度の肝機能障害を有する被験者 1 例に 1 件の有害事象（軽度の下痢）が報告された。

本試験において死亡例および有害事象による中止例は報告されなかった。重篤な有害事象として，中等度の肝機能障害を有する被験者 1 例に肺炎が認められた（投与後 4 日目）。本事象は投与後 23 日目に回復が確認され，治験責任医師によりパルボシクリブと関連があると判断された。しかしながら，治験依頼者は，当該被験者は中等度の肝機能障害を有し，パルボシクリブは 75 mg の単回投与が行われたのみであり，試験期間中に好中球減少もしくは白血球減少は認められなかったことから，治験薬と関連なしと判断した。本試験において認められた，肺炎以外の有害事象はすべて軽度もしくは中等度であり，いずれも試験完了までに回復した。また，治験責任医師により臨床的に重要と判断された，または有害事象として報告された臨床検査値異常，バイタルサイン測定値または心電図所見は認められなかった。

5.5.5. 腎機能障害を有する患者

腎機能障害を有する被験者を対象に実施した A5481014 試験では，パルボシクリブ 125 mg を単回投与した被験者 31 例中 11 例に 15 件の有害事象が報告された（正常腎機能：3 例 3 件，軽度腎機能障害：2 例 3 件，中等度腎機能障害：3 例 4 件，重度腎機能障害：3 例 5 件）。15 件中 10 件は軽度，5 件は中等度の有害事象であり，いずれも試験完了までに回復した。本試験では死亡や重篤な有害事象は報告されなかった。また，1 例が中等度の不安により試験を中止したが，治験責任医師はパルボシクリブと関連なしと判断した。治験責任医師により臨床的に重要と判断された，または有害事象として報告された臨床検査値異常，バイタルサイン測定値および心電図所見は認められなかった。

5.5.6. 妊娠および授乳時の使用

ラットおよびウサギの生殖発生毒性試験で，パルボシクリブに胚・胎児発生毒性が認められた（M2.6.6.6 項）。パルボシクリブの妊婦への投与に関するデータは限られている。

これまでにヒトまたは動物を対象として，パルボシクリブの母乳産生への影響，乳汁中への移行，授乳中の乳児への影響を検討した試験は実施していない。パルボシクリブの母乳への移行は不明である。

5.5.7. 自動車運転および機械操作に対する影響

これまでに自動車運転および機械操作に対するパルボシクリブの影響を検討する試験は実施していない。臨床試験ではパルボシクリブ投与時に浮動性めまいおよび疲労の発現が報告されている。

5.5.8. 過量投与

治験薬の投与量が 1 日量を超えるか，投与回数が 1 サイクルあたり 22 回以上のときを過量投与とみなした。

A5481008 試験では，パルボシクリブ＋レトロゾール投与群で 73 例にパルボシクリブの過量服用がみられた。過量服用がみられた 73 例中 5 例にパルボシクリブの過量服用と関連のある有害事象が発現し，いずれも骨髄抑制に関連する事象であった。パルボシクリブ＋レトロゾール投与群では，有害事象として過量投与が 1 例に報告された。この患者は不注意からレトロゾールを倍量で服用したが，過量服用に関連する症状は認められなかった。

A5481010 試験（第 2 相）では 1 例にレトロゾールの過量服用が報告されたが，これに関連する有害事象は認められなかった。

A5481023 試験では過量服用が 20 例に報告されたが，これらの患者では過量服用による有害事象は認められなかった。

パルボシクリブに対する解毒剤は知られていない。パルボシクリブの過量服用時には症状に対して一般的な対症療法を行うこと。

5.6. 市販後データ

2015 年 2 月から 2016 年 2 月までの期間に，臨床試験またはコンパッショネートユースで投与を受けた患者を除くと，米国では約 25,000 人がパルボシクリブの投与を受けた。当該期間における米国以外での投与例数はわずかであった。

2015 年 2 月 3 日から 2016 年 2 月 26 日までに，ファイザー社の安全性データベースに医学的に確認され登録されたパルボシクリブの安全性報告は 2726 例 6607 件であった。これらほぼすべての報告が自発報告（報告割合 99.9%）であった。また，3 分の 2（報告割合 66.7%）が非重篤な有害事象の報告であった。安全性報告 2726 例 6607 件のうち，報告の多かった有害事象（報告割合が 10%超）は製品使用の問題（27.7%），疲労（14.1%），好中球減少症（13.3%），白血球数減少（11.7%），疾患進行（10.9%）であった。最も報告の多かった「製品使用の問題」とは，パルボシクリブの適応外使用を反映した用語であった。

結論として，医学的に確認された市販後のパルボシクリブ安全性報告は，概して，パルボシクリブの既知の安全性プロファイルと同様であり，新たな安全性に関する懸念は認められなかった。

6. ベネフィットとリスクに関する結論

6.1. ベネフィット

<u>パルボシクリブとレトロゾールの併用</u>

主要試験である国際共同第 3 相試験（A5481008 試験）において，パルボシクリブとレトロゾール併用投与は，プラセボとレトロゾール併用投与と比較して治験責任医師評価による PFS 中央値を約 10 ヵ月延長し［24.8 ヵ月 vs 14.5 ヵ月，層別ハザード比 0.576（95%信頼区間 : 0.463～0.718，片側 p <0.000001）］，統計学的に有意かつ臨床的に意義のある結果を示した（42%のリスク減少）。部分集団解析における PFS の結果は，ITT 集団における PFS の主解析結果と一貫しており，さらに感度分析により PFS の主解析の頑健性が支持された。また，治験責任医師判定による PFS の結果は，BICR 判定による解析結果によってその妥当性が確認された［BICR 判定による PFS : 層別ハザード比 0.653（95%信頼区間：0.505～0.844，片側 p = 0.000532）］。有効性の副次評価項目（OR，CBR，DOR）においても，パルボシクリブとレトロゾール併用投与の有用性を支持する結果が得られた。

重篤かつ生命を脅かす疾患である ER 陽性 HER2 陰性進行乳癌において，疾患進行を遅らせることは重要な治療ゴールの 1 つである。パルボシクリブは選択性の高い新しい作用機序を有する薬剤であり，第 3 相試験において，パルボシクリブとレトロゾールの併用により疾患進行または死亡のリスクが 42%低下し，PFS 中央値が 10 ヵ月延長した。このことから，パルボシクリブは医療上のニーズを満たす可能性があると考える。また，A5481008 試験のパルボシクリブとレトロゾール併用投与で得られた PFS 中央値は 24.8 ヵ月であり，これまでに実施された第 3 相試験でこのように長い PFS 中央値が示されたことはない。

パルボシクリブとレトロゾール併用投与により，乳癌に特化した健康関連 QoL および全般的健康状態は維持され，ベースラインからの変化量について投与群間に統計学的な有意差は認められなかった。また，腫瘍組織バイオマーカー［ER，Rb，p16，Ki67 および CCND1（CCND1 陰性については患者数が少なかったため，結論は得られていない）］のステータスに関わらず，パルボシクリブとレトロゾール併用投与による治療効果が示された。

これらのことから，パルボシクリブとレトロゾール併用投与は，進行乳癌患者の治療薬として意義のある臨床的ベネフィットを一貫して示したと考える。

A5481008 試験に参加した日本人進行乳癌患者においても，パルボシクリブとレトロゾール併用投与により，プラセボとレトロゾール併用投与を比較して良好な PFS の結果が得られ［22.2 ヵ月 vs 13.8 ヵ月，非層別ハザード比 0.594（95%信頼区間：0.263～1.342，片側 p = 0.1027］，全体集団と一貫した結果が示された。

また，国内第 1/2 相試験である A5481010 試験（第 2 相）において，最終解析時点の 1 年無増悪生存率（主要評価項目）は 75.0%（90%信頼区間 : 61.3%～84.4%）であり，A5481008 試験および A5481003 試験におけるパルボシクリブとレトロゾール併用投与の 1 年無増悪生存率（それぞれ 72.6%および 71.8%）と同様の成績であった。

これらのことから，日本人患者においても，パルボシクリブとレトロゾール併用投与による臨床的ベネフィットが得られると考えられる。

パルボシクリブとフルベストラントの併用

主要試験である国際共同第 3 相試験（A5481023 試験）の最終解析（2014 年 12 月 5 日データカットオフ）において，パルボシクリブとフルベストラント併用投与は，プラセボとフルベストラント併用投与と比較して統計学的に有意に PFS を延長した［PFS 中央値：9.2 ヵ月 vs 3.8 ヵ月，層別ハザード比 0.422（95%信頼区間：0.318～0.560，片側 p <0.000001）］（58%のリスク減少）。パルボシクリブとフルベストラント併用投与による PFS 延長は，感度分析および部分集団解析でも同様に認められ，併用投与による臨床的ベネフィットは，有効性の副次評価項目（OR，CBR，DOR など）においても一貫して示された。さらに，無作為割り付けされた患者の約 40%を無作為に抽出して実施した BICR 判定による解析結果は，ITT 集団での治験責任医師判定による PFS の主解析結果を支持するものであった［BICR 判定による PFS：ハザード比 0.268（95%信頼区間：0.158～0.455，片側 p <0.000001）］。また，最終解析後に実施された 2 回の追加解析においても，パルボシクリブとフルベストラント併用投与による PFS の延長が認められ，最終解析結果を支持する結果が得られた。

有効性の結果に加え，QoL に関し，情緒機能，悪心・嘔吐および疼痛について投与群間で有意な差（パルボシクリブ＋フルベストラント投与群で良好な結果）が示され，「疼痛」スコアの悪化（ベースラインから 10 点以上増加）までの期間（中央値）は，パルボシクリブ＋フルベストラント投与群で統計学的に有意な延長を示した（8.0 ヵ月 vs 2.8 ヵ月）。また，全般的 QoL については，パルボシクリブ＋フルベストラント投与群では維持されたのに対し，プラセボ＋フルベストラント投与群では悪化がみられ，投与群間で有意な差が認められた。

これらのことから，パルボシクリブとフルベストラント併用投与は，進行乳癌患者の治療薬として意義のある臨床的ベネフィットを一貫して示したと考える。

A5481023 試験の最終解析時点では，本試験に参加した日本人進行乳癌患者において全体集団と一貫した結果は示されなかった。しかしながら，日本人集団におけるパルボシクリブ＋フルベストラント投与群の Kaplan-Meier 曲線は試験期間を通じて全体集団と同様もしくはやや上回る傾向がみられた［M2.7.3（既治療）3.2.3.1 項］。また，日本人集団におけるパルボシクリブ＋フルベストラント投与群の PFS 中央値の 95%信頼区間下限は 7.5 ヵ月であり，本試験と同様の患者集団を対象としたフルベストラントの国内第 2 相試験（フルベストラント承認時の評価資料）の結果（TTP 中央値：6 ヵ月）[63] を上回った。さらに，2 回目の追加解析では日本人集団における PFS のハザード比は 0.815 であり，1 を下回る結果となった。

以上の点を踏まえ，得られたデータを総合的に解釈すると，日本人患者においても，パルボシクリブとフルベストラント併用投与による臨床的ベネフィットが得られると考える。

6.2. リスク

6.2.1. 有害事象

パルボシクリブとレトロゾールの併用

パルボシクリブとレトロゾール併用投与の忍容性は良好であり，発現した有害事象は休薬，減量または標準的治療により管理可能であった。以下に，パルボシクリブとレトロゾール併用投与について検討した A5481008 試験および A5481010 試験（第 2 相）の安全性の結果を示す。

A5481008 試験におけるパルボシクリブ＋レトロゾール投与群の主な因果関係を問わない有害事象（発現頻度 20%以上）は，好中球減少症（集），感染症（集），白血球減少症（集），疲労，悪心，関節痛，脱毛症，口内炎（集），下痢，咳嗽，貧血（集），背部痛，頭痛およびほてりであった。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発現頻度が高かった（発現頻度の差が 10%超）因果関係を問わない有害事象は，好中球減少症（集），感染症（集），白血球減少症（集），脱毛症，口内炎（集），貧血（集）および血小板減少症（集）であった。血液毒性を除き，ほとんどの有害事象はグレード 1 またはグレード 2 であった。発熱性好中球減少症はパルボシクリブ＋レトロゾール投与群でのみ認められたが（2.5% vs 0%），本事象により投与中止に至った患者はいなかった。試験期間中の死亡例はパルボシクリブ＋レトロゾール投与群で 10 例（2.3%），プラセボ＋レトロゾール投与群で 4 例（1.8%）報告された。1%以上に発現した因果関係を問わない重篤な有害事象は，パルボシクリブ＋レトロゾール投与群では感染症（集）（4.3%）および発熱性好中球減少症（1.6%），プラセボ＋レトロゾール投与群では感染症（集）（3.6%）および肺塞栓症（集）（1.4%）であった。重篤な有害事象の発現頻度は投与群間で同程度であり（19.6% vs 12.6%），有害事象によって投与を中止した患者の割合も投与群間で大きな違いはなかった（9.7% vs 5.9%）。これらのことから，パルボシクリブとレトロゾール併用投与の忍容性は良好であり，発現した有害事象は休薬，減量または標準的治療により管理可能であると考える。

また，A5481008 試験においてパルボシクリブの QT 延長への影響を評価した結果，QTcS および QTcF の変化量の最小二乗平均の 90%信頼区間の上限はすべての測定時点で 8 msec 未満であり，パルボシクリブとレトロゾール併用投与は QT 間隔延長に臨床的に重要な影響を及ぼさないことが示された。

A5481008 試験に参加した日本人進行乳癌患者において，パルボシクリブ＋レトロゾール投与群では全体集団と同様，好中球減少症（集），感染症（集），白血球減少症（集）および口内炎（集）が多くの患者で認められた。日本人以外の患者と比較して，日本人患者で発現頻度が高かった主な有害事象（発現頻度の差が 20%超）は，白血球減少症（集），口内炎（集）および血小板減少症（集）であった。重篤な有害事象の発現頻度は投与群間で同程度であり（12.5% vs 14.3%），有害事象によって投与を中止した患者はパルボシクリブ＋レトロゾール投与群で 32 例中 5 例（15.6%）のみであった。一部の有害事象については発現頻度に差が認められたものの，休薬または減量により十分管理可能であり，安全性プロファイルは日本人患者と日本人以外の患者で大きな違いはないと考える。

A5481010 試験（第 2 相）においても，好中球減少症（集），口内炎（集），感染症（集）および白血球減少症（集）が多くの患者で認められた。重篤な有害事象の発現頻度は 7.1%，有害事象によって投与を中止した患者の割合は 16.7%であり，A5481008 試験に参加した日本人進行乳癌患者における安全性プロファイルと同様であった。

これらのことから，日本人患者においても，パルボシクリブとレトロゾール併用投与の忍容性は良好であり，用量調節または標準的治療により管理可能であると考える。

パルボシクリブとフルベストラントの併用

パルボシクリブとフルベストラント併用投与の忍容性は良好であり，発現した有害事象は休薬，減量または標準的治療により管理可能であった。以下に，パルボシクリブとフルベストラント併用投与について検討した A5481023 試験の安全性の結果を示す。

A5481023 試験におけるパルボシクリブ＋フルベストラント投与群の主な因果関係を問わない有害事象（発現頻度 20%以上）は，好中球減少症（集），白血球減少症（集），疲労，感染症（集），悪心，貧血（集），口内炎（集）および頭痛であった。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発現頻度が高かった（発現頻度の差が 10%超）因果関係を問わない有害事象は，好中球減少症（集），白血球減少症（集），疲労，貧血（集），口内炎（集）および血小板減少症（集）であった。血液毒性を除き，ほとんどの有害事象はグレード 1 またはグレード 2 であった。発熱性好中球減少症は，パルボシクリブ＋フルベストラント投与群で 2 例（0.6%），プラセボ＋フルベストラント投与群で 1 例（0.6%）に発現し，両投与群で発現頻度に違いはなかった。また，1%以上に発現した因果関係を問わない重篤な有害事象は，パルボシクリブ＋フルベストラント投与群では発熱（1.4%）および好中球減少症（1.2%），プラセボ＋フルベストラント投与群では胸水（1.7%），腹水，病的骨折および肺炎（各 1.2%）であった。重篤な有害事象の発現頻度は投与群間で同程度であり（18.0% vs 17.4%），有害事象によって投与を中止した患者の割合も投与群間で同程度であった（3.8% vs 4.7%）。これらのことから，パルボシクリブとフルベストラント併用投与の忍容性は良好であり，発現した有害事象は休薬，減量または標準的治療により管理可能であると考える。

A5481023 試験に参加した日本人進行乳癌患者において，パルボシクリブ＋フルベストラント投与群では全体集団と同様，好中球減少症（集），白血球減少症（集）および感染症（集）が多くの患者で認められた。日本人以外の患者と比較して，日本人患者で発現頻度が高かった主な有害事象（発現頻度の差が 20%超）は，白血球減少症（集），感染症（集）および口内炎（集）であった。重篤な有害事象の発現頻度は，プラセボ＋フルベストラント投与群と比べパルボシクリブ＋フルベストラント投与群で低く（7.4% vs 37.5%），有害事象によって投与を中止した患者は両投与群とも認められなかった。一部の有害事象については発現頻度に差が認められたものの，休薬または減量により十分管理可能であり，安全性プロファイルは日本人患者と日本人以外の患者で大きな違いはないと考える。

これらのことから，日本人患者においても，パルボシクリブとフルベストラント併用投与の忍容性は良好であり，用量調節または標準的治療により管理可能であると考える。

安全性プロファイルのまとめ

HR 陽性 HER2 陰性の進行乳癌患者において，パルボシクリブとレトロゾール併用投与時［A5481008 試験および A5481010 試験（第 2 相）］およびフルベストラント併用投与時（A5481023 試験）の忍容性は概ね良好であり，許容可能な安全性プロファイルが認められた。

6.2.2. 重要な特定されたリスクおよび重要な潜在的リスク

非臨床試験および臨床試験で得られたデータに基づき，パルボシクリブの重要な特定されたリスクとして好中球減少症，重要な潜在的リスクとして QT 延長，間質性肺疾患／肺臓炎，高血糖，

生殖および発達毒性，静脈血栓塞栓症を特定した。本項では，パルボシクリブ投与時の日本人進行乳癌患者におけるそれぞれのリスクについて評価した結果を示す。リスク評価に用いた臨床試験の一覧を Table 11 に示す。また，重要な特定されたリスクである好中球減少症については，リスクを最小化する方策についても記載する。

Table 11.　日本人患者におけるリスク検討に用いた臨床試験

試験番号		対象集団	組み入れ患者数（進行乳癌患者数）	パルボシクリブを投与した進行乳癌患者数
日本人患者集団				
A5481008	Ph3	進行乳癌	46 (46)	32
A5481010	Ph1P1	進行固形癌（進行乳癌を含む）	12 (3)	3
	Ph1P2	進行乳癌	6 (6)	6
	Ph2	進行乳癌	42 (42)	42
A5481023	Ph3	進行乳癌	35 (35)	27
合計			141 (132)	110

Ph1P1：第 1 相パート 1，Ph1P2：第 1 相パート 2，Ph2：第 2 相，Ph3：第 3 相

6.2.2.1. 重要な特定されたリスク

6.2.2.1.1. 好中球減少症

日本人進行乳癌患者における因果関係を問わない好中球減少症の発現頻度は，A5481008 試験で 93.8%（32 例中 30 例），A5481010 試験で 100%（51 例中 51 例），A5481023 試験で 92.6%（27 例中 25 例）であった。ほとんどの事象はグレード 3 またはグレード 4 であった。グレード 3 として報告された事象は A5481008 試験で 59.4%（32 例中 19 例），A5481010 試験で 64.7%（51 例中 33 例），A5481023 試験で 66.7%（27 例中 18 例）であり，グレード 4 として報告された事象は A5481008 試験で 34.4%（32 例中 11 例），A5481010 試験で 25.5%（51 例中 13 例），A5481023 試験で 25.9%（27 例中 7 例）であった。A5481010 試験（第 2 相）で報告された発熱性好中球減少症 1 件（治験薬と関連あり）を除き，重篤な有害事象として報告された事象はなかった。

本事象については，添付文書の「用法・用量に関連する使用上の注意」，「重要な基本的注意」および「重大な副作用」の項に記載するとともに，定期的に血液検査を行い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，減量または次サイクルの投与開始を延期するなど，適切な処置を行うよう注意喚起する。

6.2.2.2. 重要な潜在的リスク

6.2.2.2.1. QT 延長

日本人進行乳癌患者における因果関係を問わない QT 延長の発現頻度は，A5481008 試験で 9.4%（32 例中 3 例），A5481010 試験で 0%（51 例中 0 例），A5481023 試験で 0%（27 例中 0 例）であった。いずれの事象も治験薬と関連ありと判断され，このうちグレード 3 以上の事象は 1 件（グレード 3）のみであった。重篤な有害事象として報告された事象はなかった。

6.2.2.2.2. 間質性肺疾患/肺臓炎

日本人進行乳癌患者における因果関係を問わない間質性肺疾患/肺臓炎の発現頻度は，A5481008 試験で 3.1%（32 例中 1 例），A5481010 試験で 0%（51 例中 0 例），A5481023 試験で 0%（27 例

中 0 例）であった。A5481008 試験で認められた事象は，グレード 1 の肺線維症であり，治験薬と関連ありと判断された。重篤な有害事象として報告された事象はなかった。

6.2.2.2.3. 高血糖

データカットオフ時点で，日本人進行乳癌患者では高血糖に分類される有害事象は報告されなかった。

6.2.2.2.4. 生殖および発達毒性

日本人進行乳癌患者における因果関係を問わない生殖および発達毒性と関連する可能性のある事象［精子形成の低下や妊娠に関連する事象（先天性，家族性および遺伝性障害等を含む）］の発現頻度は，A5481008 試験で 0%（32 例中 0 例），A5481010 試験で 2.0%（51 例中 1 例），A5481023 試験で 0%（27 例中 0 例）であった。A5481010 試験で認められた事象は，グレード 1 の表皮融解であり，治験薬と関連ありと判断された。

6.2.2.2.5. 静脈血栓塞栓症

日本人進行乳癌患者における因果関係を問わない静脈血栓塞栓症の発現頻度は，A5481008 試験で 3.1%（32 例中 1 例），A5481010 試験で 0%（51 例中 0 例），A5481023 試験で 0%（27 例中 0 例）であった。A5481008 試験で認められた事象は，グレード 3 の深部静脈血栓症であり，治験薬と関連のある重篤な有害事象として報告された。

6.2.3. リスク最小化のための行動計画

重要な特定されたリスクについては添付文書（案）にて適切にその情報を記載し，注意喚起を行うこととする。また，重要な潜在的リスクについては，重要な特定されたリスクとともに特定使用成績調査にて情報収集を行う。男性患者における有効性および安全性，肝機能障害または腎機能障害患者における安全性，ならびに長期投与における安全性については十分なデータが得られていない。これらは重要な不足情報とし，肝機能障害または腎機能障害患者での使用については，添付文書（案）にて「慎重投与」として注意喚起を行うとともに，特定使用成績調査にて情報収集を行うこととする。長期投与における安全性についても特定使用成績調査にて情報収集を行う。特定使用成績調査の概要については，特定使用成績調査実施計画書（案）に記載した。

6.3. 結論

パルボシクリブと内分泌療法の併用投与は，初回内分泌療法／既治療あるいは閉経前／閉経後を問わず，HR 陽性 HER2 陰性の進行乳癌患者において統計学的に有意かつ臨床的に意義のあるベネフィットを示した。

パルボシクリブとレトロゾールまたはフルベストラントとの併用投与の臨床的ベネフィットは，A5481008 試験および A5481023 試験で示された。いずれの試験においても，パルボシクリブと内分泌療法（レトロゾールまたはフルベストラント）の併用投与により，患者の QoL を維持した状態で，統計学的に有意かつ臨床的に意義のある PFS の延長を示した［PFS 中央値：パルボシクリブ＋レトロゾール併用（初回内分泌療法）で 24.8 ヵ月，パルボシクリブ＋フルベストラント併用（既治療）で 9.2 ヵ月］。部分集団および感度分析の結果で示されたとおり，この PFS の改善は頑健であり，BICR 判定による解析結果および有効性の副次的評価項目においても，パルボシクリブと内分泌療法の併用投与による有効性は支持された。HR 陽性 HER2 陰性の進行乳癌患者に

おける既存の内分泌療法の PFS（または TTP）中央値は初回内分泌療法で概して約 15 ヵ月[26,27,38,39,40,41]，既治療の患者では 8 ヵ月に満たず[42,43,44]，パルボシクリブと内分泌療法の併用投与は，HR 陽性 HER2 陰性の進行乳癌患者における医療ニーズを満たしうるものであると考える。

パルボシクリブと内分泌療法の併用投与の安全性プロファイルは概して忍容であり，管理可能であった。パルボシクリブを安全に投与するために，これまでに実施した臨床試験において，パルボシクリブの安全性について十分にモニタリングおよび解析を行っており，その結果，重要な特定されたリスクについては添付文書（案）にて適切に注意喚起することにより，そのリスクを最小化することが可能と考える。また，重要な特定されたリスクおよび重要な潜在的リスクについては，特定使用成績調査にて情報収集を行う。

A5481008 試験，A5481010 試験および A5481023 試験における有効性および安全性の結果を踏まえ，パルボシクリブと内分泌療法の併用投与は，HR 陽性 HER2 陰性の進行乳癌患者の治療薬として，良好なベネフィット・リスクプロファイルを示しており，有益な治療選択肢となると考える。

7. 参考文献

1 Sherr CJ. Cancer cell cycles. Science 1996;274:1672-7.

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

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

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

5 Leonard JP, LaCasce AS, Smith MR, et al. Selective CDK4/6 inhibition with tumor responses by PD0332991 in patients with mantle cell lymphoma. Blood 2012; 119(20):4597-4607.

6 Hui R, Cornish AL, McClelland RA, et al. Cyclin D1 and estrogen receptor messenger RNA levels are positively correlated in primary breast cancer. Clin Cancer Res 1996;2:923-8.

7 Michalides R, Hageman P, van Tinteren H, et al. A clinicopathological study on overexpression of cyclin D1 and of p53 in a series of 248 patients with operable breast cancer. Br J Cancer 1996; 73:728-34.

8 Nielsen NH, Emdin SO, Cajander J, et al. Deregulation of cyclin E and D1 in breast cancer is associated with inactivation of the retinoblastoma protein. Oncogene 1997;14:295-304.

9 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.

10 World Cancer Research Fund International. 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.

11 International Agency for Research on Cancer. GLOBOCAN 2012: Estimated Cancer Incidence, Mortality and Prevalence Worldwide in 2012. http://globocan.iarc.fr/Pages/fact_sheets_cancer.aspx.

12 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 がん情報サービス 最新がん統計; http://ganjoho.jp/reg_stat/statistics/stat/summary.html.

13 日本乳癌学会編．乳癌診療ガイドライン 2015 年版

14 National cancer institute. Surveillance, Epidemiology, and End Results Program. SEER Stat Fact Sheets: Female Breast Cancer. http://seer.cancer.gov/statfacts/html/breast.html.

[15] Metastatic Breast Cancer Network. Educating Empowering Advocating, Education, Incidence and Incidence Rates; http://mbcn.org/education/category/incidence-and-incidence-rates.

[16] Harvey JM, Clark GM, Osborne CK, et al. Estrogen receptor status by immunohistochemistry is superior to the ligand-binding assay for predicting response to adjuvant endocrine therapy in breast cancer. J Clin Oncol 1999; 17(5):1474-81.

[17] Burstein HJ, Harris JR, Morrow M. 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.

[18] Partridge AH, Rumble RB, Carey LA, et al. 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. J Clin Oncol 2014; 32(29):3307-29.

[19] Cardoso F, Costa A, Norton L, et al. ESO-ESMO 2nd international consensus guidelines for advanced breast cancer (ABC2). Ann Oncol 2014;25(10):1871-88.

[20] National Comprehensive Cancer Network. Breast Cancer. In: NCCN clinical practice guidelines in oncology (NCCN guidelines). Version 3.2015. Fort Washington, PA: National Comprehensive Cancer Network;2015:187 pages.

[21] Cardoso F, Harbeck N, Fallowfield L, et al. Locally recurrent or metastatic breast cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. Ann Oncol 2012; 23(Suppl 7):vii11-9.

[22] Cardoso F, Bischoff J, Brain E, et al. A review of the treatment of endocrine responsive metastatic breast cancer in postmenopausal women. Cancer Treatment Reviews 2013;39:457-65.

[23] Mouridsen H, Gershanovich M, Sun Y, et al. 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. J Clin Oncol 2001;19(10):2596-606.

[24] Mouridsen H, Gershanovich M, Sun Y, et al. 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. J Clin Oncol 2003;21:2101-9.

[25] Simpson D, Curran MP, Perry CM. Letrozole: A review of its use in postmenopausal women with breast cancer. Drugs 2004;64(11):1213-30.

[26] Bergh J, Jonsson PE, Lidbrink EK, et al. 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. J Clin Oncol 2012; 30(16):1919-25.

[27] Mehta RS, Barlow WE, Albain KS, et al. Combination anastrozole and fulvestrant in metastatic breast cancer. N Engl J Med 2012;367(5):435-44.

[28] Bonneterre J, Thurlimann B, Robertson JFR, et al. 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. J Clin Oncol 2000;18:3748-57.

[29] Nabholtz JM, Buzdar A, Pollak M, et al. Anastrozole is superior to tamoxifen as first-line therapy for advanced breast cancer in postmenopausal women: Results of a North American multicenter randomized trial. J Clin Oncol 2000; 18:3758-67.

[30] Paridaens RJ, Dirix LY, Beex LV, et al. 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. J Clin Oncol 2008;26:4883-90.

[31] Vergote I, Bonneterre J, Thurlimann B, et al. Randomised study of anastrozole versus tamoxifen as first-line therapy for advanced breast cancer in postmenopausal women. Eur J Cancer 2000;36(Suppl 4):S84-5.

[32] Johnston SRD, Kilburn LS, Ellis P, et al. 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, mulitcentre, phase 3 randomised trial. Lancet Oncol 2013;14(10):989-98.

[33] Faslodex® United States Product Insert (USPI), Revised July 2016.

[34] Prowell TM, Davidson NE. What is the role of ovarian ablation in the management of primary and metastatic breast cancer today? Oncologist 2004;9:507-17.

[35] Taylor CW, Green S, Dalton WS, et al. Multicenter randomized clinical trial of goserelin versus surgical ovariectomy in premenopausal patients with receptor-positive metastatic breast cancer: an intergroup study. J Clin Oncol 1998;16:994-9.

[36] Siegel RL, Miller KD, Jemal A. Cancer statistics, 2015. CA Cancer J Clin 2015;65:5-29.

[37] Rugo HS, Rumble RB, Macrae E, et al. Endocrine therapy for hormone receptor-positive metastatic breast cancer: American Society of Clinical Oncology Guideline. J Clin Oncol 2016;34(25):3069-103.

[38] Johnston S, Pippen J Jr, Pivot X, et al. Lapatinib combined with letrozole versus letrozole and placebo as first-line therapy for postmenopausal hormone receptor-positive metastatic breast cancer. J Clin Oncol 2009;27(33):5538-46.

[39] Robertson JF, Lindemann JP, Llombart-Cussac A, et al. Fulvestrant 500 mg versus anastrozole 1 mg for the first-line treatment of advanced breast cancer: follow-up analysis from the randomized 'FIRST' study. Breast Cancer Res Treat 2012;136(2):503-11.

[40] Dickler MN, Barry WT, Cirrincione CT, et al. Phase III Trial Evaluating Letrozole As First-Line Endcrine Therapy With or Without Bevacizumab for the Treatment of Postmenopausal Women With Hormone Receptor-Positive Advanced-Stage Breast Cancer: CALGB 40503(Alliance). J Clin Oncol 2016;34(22):2602-9.

[41] Martin M, Loibl S, von Minckwitz G, et al. 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. J Clin Oncol 2015;33(9):1045-52.

[42] Faslodex® Summary of Product Characteristics, Revised August 2016.

[43] Afinitor® Prescribing Information, Revised June 2016.

[44] Arimidex® Prescribing Information, Revised May 2014.

[45] Baselga J, Campone M, Piccart M, et al. Everolimus in postmenopausal hormone-receptor-positive advanced breast cancer. N Engl J Med 2012;366:520-9.

[46] FDA ホームページ Ibrance (パルボシクリブ)
http://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/nda/2015/207103Orig1s000TOC.cfm.

[47] National Comprehensive Cancer Network. Breast Cancer. In: NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines®). Version 2.2016.
https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/breast.pdf.

[48] Food and Drug Administration. 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.

[49] Food and Drug Administration. 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.

[50] European Medicines Agency. 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.

[51] European Medicines Agency. 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.

[52] Japan Ministry of Health, Labor and Welfare (MHLW): “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.

[53] Japan Ministry of Health, Labour and Welfare (MHLW): “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.

[54] Wright GL, Blum J, Krekow LK, et al. PD01-01:Randomized Phase II Trial of Fulvestrant with or without Dasatinib in Postmenopausal Patients with Hormone Receptor-Positive Metastatic Breast Cancer Previously Treated with an Aromatase Inhibitor. Cancer Res 2011;71.

[55] Gown AM. Current issues in ER and HER2 testing by IHC in breast cancer. Mod Pathol 2008;21 Suppl 2:S8-15.

[56] Allred DC. Commentary: hormone receptor testing in breast cancer: a distress signal from Canada. Oncologist 2008;13(11):1134-6.

[57] Allison KH. Estrogen receptor expression in breast cancer: we cannot ignore the shades of gray. Am J Clin Pathol 2008 Dec;130(6):853-4.

[58] Hammond ME, Hayes DF, Dowsett M, et al. American Society of Clinical Oncology/College Of American Pathologists guideline recommendations for immunohistochemical testing of estrogen and progesterone receptors in breast cancer. J Clin Oncol 2010;28(16):2784-95.

[59] Food and Drug Administration, Center for Drug Evaluation and Research (CDER) Center for Biologics Evaluation and Research (CBER).Guidance for industry: Clinical Trial Endpoints for the Approval of Non-Small Cell Lung Cancer Drugs and Biologics. April 2015.

[60] フェソロデックス®筋注 250mg 添付文書 2015.

[61] Di Leo A, Jerusalem G, Petruzelka L, et al. 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. J Clin Oncol 2010; 28:4594-600.

[62] Di Leo A, Jerusalem G, Petruzelka L, et al. Final overall survival: fulvestrant 500 mg vs 250 mg in the randomized CONFIRM trial. J Natl Cancer Inst 2014; 106(1):djt337.

[63] Ohno S, Rai Y, Iwata H, et al. Three dose regimens of fulvestrant in postmenopausal Japanese women with advanced breast cancer: results from a double-blind, phase II comparative study (FINDER1). Ann Oncol 2010;21(12):2342-7.