

**TABLE OF CONTENTS**

LIST OF TABLES..... 3

LIST OF FIGURES ..... 5

APPENDICES ..... 6

略号および用語の定義一覧..... 7

1. 生物薬剤学試験および関連する分析法の概要..... 9

    1.1. 背景および概観 ..... 11

        1.1.1. 製剤開発..... 16

            1.1.1.1. パルボシクリブ製剤 ..... 18

        1.1.2. 分析法の概要..... 29

            1.1.2.1. パルボシクリブの薬物動態評価に用いるヒト血漿検体および尿検  
                    体の採取..... 29

            1.1.2.2. 薬物動態学的生体試料中薬物濃度分析法 ..... 29

            1.1.2.3. 薬物動態パラメータおよび統計手法 ..... 32

    2. 個々の試験結果の要約..... 33

        2.1. 著しく低い曝露量を示す被験者（low-liers） ..... 33

        2.2. 絶対的バイオアベイラビリティ試験..... 39

            2.2.1. パルボシクリブの経口投与と静脈内投与を比較するための、健康被験者対  
                    象、第1相、単回投与、固定投与順序、2期クロスオーバー、絶対的経口  
                    バイオアベイラビリティ試験（A5481015試験） ..... 39

                2.2.1.1. パルボシクリブの薬物動態の結果 ..... 39

                2.2.1.2. 安全性の結果..... 42

                2.2.1.3. 結論..... 43

        2.3. 食事の影響試験 ..... 43

            2.3.1. パルボシクリブのバイオアベイラビリティに対する食事の影響を推定する  
                    ための、健康被験者対象、第1相、非盲検、4投与順、4期クロスオーバー  
                    試験（A5481021試験） ..... 43

                2.3.1.1. パルボシクリブの薬物動態の結果 —最大の解析対象集団 ..... 44

                2.3.1.2. パルボシクリブの薬物動態の結果 — low-liers を除外した追加解  
                            析結果..... 48

                2.3.1.3. 安全性の結果..... 53

                2.3.1.4. 結論..... 53

        2.4. パルボシクリブの薬物動態に対する制酸薬（プロトンポンプ阻害薬、H<sub>2</sub>受容体拮  
                    抗薬または局所性制酸薬）の影響..... 54

2.4.1. 絶食下单回経口投与時のパルボシクリブの薬物動態に対する制酸薬投与の影響を検討するための、健康被験者対象、第1相、非盲検、固定投与順序、2期クロスオーバー試験 (A5481018 試験)	54
2.4.2. 食後投与したパルボシクリブのバイオアベイラビリティに対する制酸薬、プロトンポンプ阻害薬およびH <sub>2</sub> 受容体拮抗薬の影響を検討するための、健康被験者対象、第1相、非盲検、3期固定投与順序試験 (A5481038 試験)	55
2.5. 相対的バイオアベイラビリティ試験および生物学的同等性試験	55
2.5.1. パルボシクリブの遊離塩基カプセル剤2種類および液剤1種類とイセチオン酸塩カプセル剤のバイオアベイラビリティを比較するための、健康被験者対象、単回投与、非盲検、相対的バイオアベイラビリティ試験 (A5481009 試験)	55
2.5.1.1. パルボシクリブの薬物動態の結果	56
2.5.1.2. PF-05089326 の薬物動態の結果	60
2.5.1.3. 安全性の結果	62
2.5.1.4. 結論	62
2.5.2. 絶食下投与したイセチオン酸塩カプセル剤および第3相試験用初期遊離塩基カプセル剤と第3相試験用最終遊離塩基カプセル剤との生物学的同等性を検討するための、健康被験者対象、第1相、非盲検、6投与順、3期クロスオーバー試験 (A5481020 試験)	63
2.5.2.1. パルボシクリブの薬物動態の結果	64
2.5.2.2. 安全性の結果	67
2.5.2.3. 結論	67
2.5.3. 絶食下で単回投与したパルボシクリブ 125 mg のバイオアベイラビリティに対する原薬の粒子径および [REDACTED] の影響を推定するための、健康被験者対象、第1相、非盲検、4投与順、4期クロスオーバー試験 (A5481022 試験)	67
2.5.3.1. パルボシクリブの薬物動態の結果	68
2.5.3.2. 安全性の結果	72
2.5.3.3. 結論	72
2.5.4. 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推定するための、健康被験者対象、第1相、非盲検、6投与順、3期クロスオーバー試験 (A5481036 試験)	72
2.5.4.1. パルボシクリブの薬物動態の結果	73
2.5.4.2. 安全性の結果	77
2.5.4.3. 結論	78

2.5.5. パルボシクリブ製剤3剤の相対的バイオアベイラビリティを推定するための、健康被験者対象、第1相、非盲検、6投与順、3期クロスオーバー試験 (A5481040 試験) .....	78
2.5.5.1. パルボシクリブの薬物動態の結果 .....	79
2.5.5.2. 安全性の結果 .....	83
2.5.5.3. 結論 .....	83
3. 全試験を通しての結果の比較と解析 .....	83
3.1. パルボシクリブの溶解性 .....	83
3.2. パルボシクリブ製剤の in vitro 溶出プロファイル .....	84
3.3. バイオアベイラビリティ試験/生物学的同等性試験 .....	84
3.3.1. 製剤間の生物学的同等性 .....	84
3.3.2. 絶対的バイオアベイラビリティ試験 .....	86
3.4. 食事の影響 .....	86
3.4.1. イセチオン酸塩カプセル剤 .....	87
3.4.2. 遊離塩基カプセル剤 .....	87
3.4.3. 相対的バイオアベイラビリティ試験/生物学的同等性試験 .....	90
3.5. 被験者間変動および被験者内変動 .....	93
4. 結論 .....	96
5. Appendix .....	98

**LIST OF TABLES**

Table 1.	パルボシクリブの生物薬剤学試験および制酸薬との薬物相互作用試験の概要 .....	12
Table 2.	パルボシクリブの臨床開発用製剤および市販用製剤の比較 .....	17
Table 3.	臨床薬理試験 (A5481009 試験) で用いたパルボシクリブの経口液剤の処方 .....	18
Table 4.	臨床薬理試験 (A5481011 試験) で用いたパルボシクリブの放射性標識体を含む経口懸濁液の処方 .....	18
Table 5.	臨床薬理試験 (A5481015 試験) で用いたパルボシクリブの静注用液剤の処方 .....	19
Table 6	完了および進行中の臨床試験で使用したパルボシクリブ製剤 .....	21
Table 7.	臨床試験で使用したパルボシクリブのイセチオン酸塩カプセルの処方 .....	26
Table 8.	臨床試験で使用したパルボシクリブ遊離塩基カプセルと市販用製剤の処方の比較 .....	27
Table 9.	臨床試験試料の生物学的分析法の性能の要約 .....	30

Table 10.	パルボシクリブの健康被験者対象臨床薬理試験で low-liers に分類された PK データの割合.....	34
Table 11.	投与期および投与群 (A5481015 試験) .....	39
Table 12.	パルボシクリブを 125 mg にて単回経口投与または 50 mg にて静脈内投与したときのパルボシクリブの PK パラメータの要約 (A5481015 試験) .....	42
Table 13.	パルボシクリブを 125 mg にて単回経口投与または 50 mg にて静脈内投与したときのパルボシクリブの PK パラメータの比較 (A5481015 試験) .....	42
Table 14.	投与期および投与群 (A5481021 試験) .....	43
Table 15.	パルボシクリブ 125 mg を異なる食事条件で単回経口投与したときの投与群ごとのパルボシクリブの PK パラメータの要約 (最大の解析対象集団) (A5481021 試験).....	47
Table 16.	パルボシクリブ 125 mg を異なる食事条件で単回経口投与したときのパルボシクリブの PK パラメータの比較 (最大の解析対象集団) (A5481021 試験) .....	48
Table 17.	パルボシクリブ 125 mg を単回経口投与したときの投与群ごとのパルボシクリブの PK パラメータの要約 (low-liers を除く) (A5481021 試験) .....	52
Table 18.	パルボシクリブ 125 mg を異なる食事条件で単回経口投与したときのパルボシクリブの PK パラメータの比較 (low-liers を除く) (A5481021 試験) .....	53
Table 19.	投与期および投与群 (A5481009 試験) .....	56
Table 20.	パルボシクリブ 125 mg を単回経口投与したときの投与群ごとのパルボシクリブの PK パラメータの要約 (A5481009 試験) .....	59
Table 21.	パルボシクリブ 125 mg を単回経口投与したときの各製剤間のパルボシクリブの PK パラメータの比較 (A5481009 試験) .....	60
Table 22.	パルボシクリブ 125 mg を単回経口投与したときの PF-05089326 の PK パラメータの要約 (A5481009 試験) .....	62
Table 23.	投与期および投与群 (A5481020 試験) .....	64
Table 24.	パルボシクリブ 125 mg を異なる製剤で単回経口投与したときのパルボシクリブの PK パラメータの要約 (A5481020 試験) .....	66
Table 25.	パルボシクリブ 125 mg を単回経口投与したときの各製剤間のパルボシクリブの PK パラメータの比較 (A5481020 試験) .....	66
Table 26.	投与期および投与群 (A5481022 試験) .....	68
Table 27.	パルボシクリブ 125 mg を異なる第 3 相試験用最終遊離塩基カプセル剤で単回経口投与したときのパルボシクリブの PK パラメータの要約 (A5481022 試験).....	71
Table 28.	パルボシクリブ 125 mg を異なる製剤で単回経口投与したときの各製剤間のパルボシクリブの PK パラメータの比較 (A5481022 試験) .....	71
Table 29.	投与期および投与群 (A5481036 試験) .....	73

Table 30.	パルボシクリブ 125 mg を単回経口投与したときのパルボシクリブの PK パラメータの要約 (A5481036 試験).....	76
Table 31.	パルボシクリブ 125 mg を単回経口投与したときの各製剤間のパルボシクリブの PK パラメータの比較 (A5481036 試験) .....	77
Table 32.	投与期および投与群 (A5481040 試験) .....	79
Table 33.	パルボシクリブ 125 mg を単回経口投与したときの投与群ごとのパルボシクリブの PK パラメータの要約 (A5481040 試験) .....	82
Table 34.	パルボシクリブ 125 mg を単回経口投与したときの各製剤間のパルボシクリブの PK パラメータの比較 (A5481040 試験) .....	82
Table 35.	食事の影響の評価：パルボシクリブの PK パラメータの投与間比較の要約 (A5481001, A5481021 および A5481036 試験) .....	89
Table 36.	パルボシクリブの各カプセル剤における相対的バイオアベイラビリティの比較 (A5481009, A5481020, A5481022, A5481036 および A5481040 試験) .....	92
Table 37.	パルボシクリブの各製剤を投与したときの PK パラメータの被験者間変動 (A5481009, A5481015, A5481018, A5481020, A5481021, A5481022, A5481036, A5481038 および A5481040 試験) .....	94

**LIST OF FIGURES**

Figure 1.	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.....	10
Figure 2.	健康被験者を対象に実施した試験で報告された投与群別 $C_{max}$ 値 (A5481009, A5481015, A5481017, A5481018, A5481020, A5481021, A5481022 および A5481026 試験) .....	36
Figure 3.	健康被験者を対象に実施した試験で報告された投与群別 $AUC_{inf}$ 値 (A5481009, A5481015, A5481017, A5481018, A5481020, A5481021, A5481022 および A5481026 試験) .....	37
Figure 4.	A5481020 および A5481036 試験で用いたパルボシクリブのイセチオン酸塩および遊離塩基カプセル剤の [REDACTED] の比較 ([REDACTED], [REDACTED]) .....	38
Figure 5.	パルボシクリブ 125 mg を単回経口投与または 50 mg を静脈内投与したときの血漿中パルボシクリブ濃度-時間推移 (中央値) (A5481015 試験) .....	41
Figure 6.	パルボシクリブ 125 mg を絶食下, 食後または食間に単回経口投与したときの血漿中パルボシクリブ濃度-時間推移 (中央値, 最大の解析対象集団) (A5481021 試験) .....	45
Figure 7.	異なる食事条件下でのパルボシクリブの $AUC_{inf}$ (左図) および $C_{max}$ (右図) の箱ひげ図 (幾何平均値, 最大の解析対象集団) (A5481021 試験) .....	46

Figure 8.	パルボシクリブ 125 mg を絶食下, 食後または食間に単回経口投与したときの血漿中パルボシクリブ濃度-時間推移 (中央値, low-liers を除く) (A5481021 試験) .....	50
Figure 9.	異なる食事条件下でのパルボシクリブの AUC <sub>inf</sub> (左図) および C <sub>max</sub> (右図) の箱ひげ図 (幾何平均値, low-liers を除く) (A5481021 試験) .....	51
Figure 10.	パルボシクリブを単回経口投与したときの血漿中パルボシクリブ濃度-時間推移 (中央値) (A5481009 試験) .....	58
Figure 11.	パルボシクリブを単回経口投与したときの血漿中 PF-05089326 濃度-時間推移 (中央値) (A5481009 試験) .....	61
Figure 12.	パルボシクリブ 125 mg を異なる製剤で単回経口投与したときの血漿中パルボシクリブ濃度-時間推移 (中央値) (A5481020 試験) .....	65
Figure 13.	パルボシクリブ 125 mg を異なる製剤で単回経口投与したときの血漿中パルボシクリブ濃度-時間推移 (中央値) (A5481022 試験) .....	70
Figure 14.	パルボシクリブ 125 mg を単回経口投与したときの血漿中パルボシクリブ濃度-時間推移 (中央値) (A5481036 試験) .....	75
Figure 15.	パルボシクリブ 125 mg を異なる製剤で単回経口投与したときの血漿中パルボシクリブ濃度-時間推移 (中央値) (A5481040 試験) .....	81
Figure 16.	パルボシクリブ原薬の溶解性.....	84
Figure 17.	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.....	85

**APPENDICES**

Appendix 1.	パルボシクリブのバイオアベイラビリティ試験および生物学的同等性試験の概要表.....	99
-------------	--	----

略号および用語の定義一覧

略号・用語	省略していない表現または用語の定義
ADME	absorption, distribution, metabolism, and excretion : 吸収, 分布, 代謝および排泄
ALT	alanine aminotransferase : アラニンアミノトランスフェラーゼ
API	active pharmaceutical ingredient (also referred to as drug substance) : 原薬
AUC	area under the plasma concentration-time curve : 血漿中濃度-時間曲線下面積
AUC <sub>10</sub>	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 <sub>inf</sub>	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 <sub>last</sub>	area under the plasma concentration-time curve from time 0 to time of last measurable concentration : 0 時間から最終定量可能時間までの血漿中濃度 - 時間曲線下面積
BA	bioavailability : バイオアベイラビリティ
BE	bioequivalence : 生物学的同等性
CDK	cyclin-dependent kinase : サイクリン依存性キナーゼ
CI	confidence interval : 信頼区間
CL	systemic plasma clearance : 全身クリアランス
CL/F	apparent oral clearance : 見かけの経口クリアランス
C <sub>max</sub>	maximum observed plasma concentration : 最高血漿中濃度
CPMP	Committee for Proprietary Medicinal Products : 欧州医薬品委員会
%CV	percent of coefficient of variation : 変動係数 (%)
DDI	drug-drug interaction : 薬物相互作用
DIL	Dear investigator letter : 治験責任医師へのレター
dn	dose normalized : 用量補正した
DN125	dose normalized to 125 mg : 用量を 125 mg に補正した
ECG	electrocardiogram : 心電図
ER	estrogen receptor : エストロゲン受容体
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に関する基準
HER2	human epidermal growth factor receptor 2 : ヒト上皮増殖因子受容体 2 型
HR	hormone receptor : ホルモン受容体
ID	identification : 識別番号
■	■ : ■
IS	internal standard : 内標準物質
IV	intravenous : 静注用, 静脈内
K <sub>2</sub> EDTA	dipotassium ethylenediaminetetraacetic acid : エチレンジアミン四酢酸二カリウム
K <sub>3</sub> EDTA	tripotassium ethylenediaminetetraacetic acid : エチレンジアミン四酢酸三カリウム
LC-MS/MS	liquid chromatography with tandem mass spectrometry : 液体クロマトグラフィー・タンデム質量分析法
LLOQ	lower limit of quantitation : 定量下限値
MCL	mantle cell lymphoma : マントル細胞リンパ腫
MRAUC <sub>inf</sub>	metabolite to parent drug ratio for AUC <sub>inf</sub> , corrected for molecular weight : 分子量で補正した AUC <sub>inf</sub> の代謝物-未変化体比
MRAUC <sub>last</sub>	metabolite to parent drug ratio for AUC <sub>last</sub> , corrected for molecular weight : 分子量で補正した AUC <sub>last</sub> の代謝物-未変化体比
MRC <sub>max</sub>	metabolite to parent drug ratio for C <sub>max</sub> corrected for molecular weight : 分子量で補正した C <sub>max</sub> の代謝物-未変化体比
NA	not applicable : 該当せず、実施せず
PD-0332991	Palbociclib : パルボシクリブ
PK	pharmacokinetic(s) : 薬物動態

略号・用語	省略していない表現または用語の定義
PPI	proton-pump inhibitor : プロトンポンプ阻害薬
QC	quality control : 品質管理
QD	once daily : 1 日 1 回
QT	time between the start of the Q wave and the end of the T wave in the heart's electrical cycle : 心電図における Q 波の開始から T 波の終了までの活動電位持続時間
%RE	percent relative error : 相対誤差 (%)
SAE	serious adverse event : 重篤な有害事象
SD	standard deviation : 標準偏差
$t_{1/2}$	terminal plasma half-life : 終末相における消失半減期
TEAE	treatment-emergent adverse event : 因果関係を問わない有害事象
$T_{last}$	time to last quantifiable sample : 最終定量可能時間
$T_{max}$	time to first occurrence of $C_{max}$ : 最高血漿中濃度到達時間
ULN	upper limit of normal : 基準値上限
$V_{ss}$	steady-state volume of distribution : 定常状態時の分布容積
$V_z/F$	apparent volume of distribution : 見かけの分布容積



## 1. 生物薬剤学試験および関連する分析法の概要

この生物薬剤学試験および関連する分析法の概要において、「完了した」試験は、主要評価項目の最終解析が完了し、治験総括報告書が完成している試験を示す。ただし、一部の患者では、当該治験実施計画書で規定した治験薬の投与ならびに全生存期間、次治療の治療期間および治療成績（該当する場合）および安全性の追跡調査を継続している場合がある。「現在進行中」の試験は、主要評価項目の最終解析が完了していない、あるいは主要評価項目の最終解析が完了しているが治験総括報告書が完成していない試験を示す。

本申請資料では、収集した安全性データを要約する場合には、因果関係を問わない有害事象を TEAE と記載した。

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と初期市販用遊離塩基カプセル剤は、初期市販用遊離塩基カプセル剤に白色の印字がある点を除いて同一の製剤であるため、本申請資料ではこれら遊離塩基カプセル剤を区別せず「第3相試験用最終遊離塩基カプセル剤」と記載する。

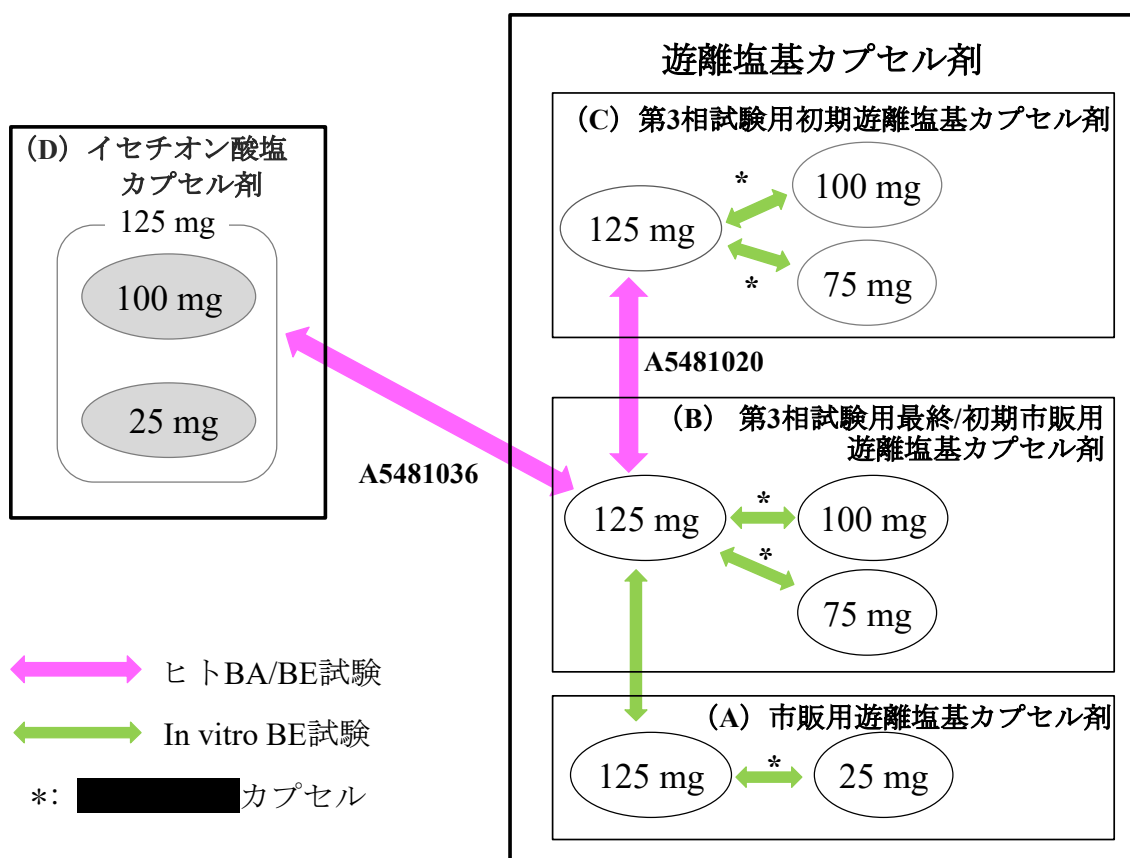
本 2.7.1 項に記載するデータより、以下の結論が支持された。

- 経口投与時のパルボシクリブの絶対的バイオアベイラビリティ（BA）は 45.7% [90%信頼区間（CI）：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、パルボシクリブの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 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、一晚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%CI は、いずれも生物学的同等性（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。

以上を踏まえ, 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 1 に示す (詳細は 3.3.1 項を参照)。

**Figure 1.** 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

### 1.1. 背景および概観

パルボシクリブは、サイクリン依存性キナーゼ（CDK）4 および 6 に対して高い選択性を有する可逆的阻害薬である。

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 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（A5481018 試験および A5481038 試験）2 試験を実施した（Table 1）。

全試験とも医薬品の臨床試験の実施に関する基準（GCP）に従って実施しており、BE 試験、BA 試験および食事の影響試験に関する米国、欧州および日本の規制当局が発行した以下のガイドラインに従って実施した。

「Guidance for Industry: Statistical Approaches to Establishing Bioequivalence（生物学的同等性を確認するための統計的手法）」 [米国食品医薬品局（FDA）、2001 年 1 月発行]

「Guidance for Industry: Bioavailability and Bioequivalence Studies for Orally Administered Drug Products - General Considerations（経口投与医薬品のバイオアベイラビリティ試験および生物学的同等性試験 — 概論）」（FDA、2003 年 3 月発行）

「Note for Guidance on the Investigation of Bioavailability and Bioequivalence（バイオアベイラビリティおよび生物学的同等性の検討に関するガイダンス）」 [欧州医薬品委員会（CPMP）、2001 年 7 月発行]

「Guidance for Industry: Food Effect Bioavailability and Fed Bioequivalence Studies（食事の影響によるバイオアベイラビリティ試験および食後投与時の生物学的同等性試験）」（FDA、2002 年 12 月発行）

「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」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」、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」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」（平成 24 年 2 月 29 日付薬食審査発 0229 第 10 号）

パルボシクリブの生物薬剤学試験および制酸薬との薬物相互作用試験の概要を Table 1 に示し、各試験の要約を 2 項に記載した。また、パルボシクリブのカプセル剤を用いた *in vitro* 溶出試験を要約した（3.2 項）。

**Table 1. パルボシクリブの生物薬剤学試験および制酸薬との薬物相互作用試験の概要**

試験番号 試験開始日 試験終了日	試験のデザ イン および目的	用量	投与方法／製剤	例数	人口統計学的データ
A5481009 2012/5/24 2012/11/2	非盲検単回投 与4期4投与 順クロスオー バー相対的 BA試験	投与A：125 mg 投与B：125 mg 投与C：125 mg 投与D：50 mg	A：イセチオン酸塩カプセル剤 B：██████第3相試験用初期遊 離塩基カプセル剤, 原薬粒子径 █████ μm C：██████第3相試験用初期遊 離塩基カプセル剤, 原薬粒子径 ████ μm D：経口服液剤 (すべて一晩絶食下)	健康被験者 24例	男性24例／女性0例 平均年齢(標準偏差)：38.7(9.5)歳 範囲：24-55歳 人種：白人10例／黒人13例／その他1 例
A5481015 2013/5/14 2013/6/24	非盲検単回投 与2期固定投 与順序クロス オーバー絶対 的BA試験	投与A：125 mg 投与B：50 mg	A：第3相試験用初期遊離塩基カプ セル剤(一晩絶食下) B：IV液剤	健康被験者 14例	男性14例／女性0例 平均年齢(標準偏差)：38.1(10.2)歳 範囲：18-53歳 人種：白人11例／黒人2例／その他1 例
A5481018 2013/9/4 2013/12/6	非盲検2期固 定投与順序ク ロスオーバー PPI DDI試験	パルボシクリブ： 125 mg ラベプラゾール： 40 mg QD 7日間	第3相試験用最終遊離塩基カプセル 剤(一晩絶食下)	健康被験者 26例	男性15例／女性11例 平均年齢(標準偏差)：45.4(8.1)歳 範囲：24-55歳 人種：白人25例／黒人1例
A5481020 2013/9/3 2014/1/3	非盲検単回投 与3期6投与 順クロスオー バーBE試験	パルボシクリブ： 125 mg	A(対照1)：イセチオン酸塩カプ セル剤 B(対照2)：第3相試験用初期遊離 塩基カプセル剤 C(試験)：第3相試験用最終遊離 塩基カプセル剤 (すべて一晩絶食下)	健康被験者 73例	男性71例／女性2例 平均年齢(標準偏差)：34.5(10.0)歳 範囲：19-54歳 人種：白人28例／黒人42例／アジア 人1例／その他2例

**Table 1. パルボシクリブの生物薬剤学試験および制酸薬との薬物相互作用試験の概要 (続き)**

試験番号 試験開始日 試験終了日	試験のデザイン および目的	用量	投与方法/製剤	例数	人口統計学的データ
A5481021 2013/7/22 2013/10/20	非盲検単回投与 4期4投与順クロ スオーバー食事 の影響試験	パルボシクリ ブ：125 mg	第3相試験用最終遊離塩基 カプセル剤 A：一晚絶食下 B：高脂肪，高カロリー食後 C：低脂肪，低カロリー食後 D：2回の中程度の脂肪食の食間	健康被験者 28例	男性28例/女性0例 平均年齢（標準偏差）：37.8（9.4）歳 範囲：22-54歳 人種：白人7例/黒人16例 /アジア人1例/その他4例
A5481022 2013/6/3 2013/8/22	非盲検単回投与 4期4投与順クロ スオーバー相対 的BA試験	パルボシクリ ブ：125 mg	第3相試験用最終遊離塩基 カプセル剤 A：粒子径（D <sub>50</sub> ）=■ μm） および溶出水準 <sup>1a</sup> ； B：粒子径（D <sub>50</sub> ）=■ μm） および溶出水準 <sup>1a</sup> ； C：粒子径（D <sub>50</sub> ）=■ μm） および溶出水準 <sup>2a</sup> ； D：粒子径（D <sub>50</sub> ）=■ μm） および溶出水準 <sup>3a</sup> （すべて一晚絶食下）	健康被験者 24例	男性24例/女性0例 平均年齢（標準偏差）：39.6（10.1）歳 範囲：21-55歳 人種：白人9例/黒人11例 /その他4例
A5481036 2014/1/15 2014/3/11	非盲検単回投与 3期6投与順クロ スオーバー相対 的BA（および食 事の影響）試験	パルボシクリ ブ：125 mg	A：イセチオン酸塩カプセル剤， 一晚絶食下 B：イセチオン酸塩カプセル剤， 投与前1時間かつ投与後2時間に 再度中程度の脂肪食摂取 C：第3相試験用最終遊離塩基 カプセル剤，中程度の脂肪食後	健康被験者 36例	男性36例/女性0例 平均年齢（標準偏差）：37.5（9.7）歳 範囲：21-55歳 人種：白人10例/黒人20例 /アジア人1例/その他5例

**Table 1. パルボシクリブの生物薬剤学試験および制酸薬との薬物相互作用試験の概要 (続き)**

試験番号 試験開始日 試験終了日	試験のデザイン および目的	用量	投与方法/製剤	例数	人口統計学的データ
A5481038 2014/4/3 2014/6/4	非盲検 2 コホー ト 3 期固定投与 順序 PPI H <sub>2</sub> 受容 体拮抗薬および 局所性制酸薬の DDI 試験	パルボシクリ ブ : 125 mg  ファモチジン : 20 mg  ラベプラゾー ル : 40 mg QD 7 日間  Mi-Acid Maximum Strength Liquid : 30 mL	第 3 相試験用最終遊離塩基 カプセル剤 A : パルボシクリブ 125 mg 単回 投与 B : パルボシクリブ 125 mg 単回 投与+,ファモチジン 20 mg 単回 投与の併用投与 (ファモチジン は, パルボシクリブ投与の 10 時 間前および投与 2 時間後に投与) C : パルボシクリブ 125 mg 単回 投与+ラベプラゾール (PPI) 40 mg 単回投与の併用投与 (ラベ プラゾールは, 第-5 日~投与前 日までおよびパルボシクリブ投 与の 4 時間前に投与) D : パルボシクリブ 125 mg + Mi-Acid Maximum Strength Liquid 30 mL の併用投与 (Mi-Acid Maximum Strength Liquid は, パル ボシクリブ投与の 2 時間前に投 与) E : パルボシクリブ 125 mg + Mi-Acid Maximum Strength Liquid 30 mL の併用投与 (Mi-Acid Maximum Strength Liquid は, パル ボシクリブ投与 2 時間後に投与) (中程度の脂肪食後)	健康被験者 27 例	男性 27 例/女性 0 例 平均年齢 (標準偏差) : 34.9 (7.4) 歳 範囲 24-54 歳 人種 : 白人 3 例/黒人 15 例 /その他 9 例

**Table 1. パルボシクリブの生物薬剤学試験および制酸薬との薬物相互作用試験の概要 (続き)**

試験番号 試験開始日 試験終了日	試験のデザイン および目的	用量	投与方法/製剤	例数	人口統計学的データ
A5481040 2014/3/18 2014/5/8	非盲検単回投与 3期6投与順クロ スオーバー相対 的BA試験	パルボシクリ ブ：125 mg	第3相試験用最終遊離塩基カプ セル剤 A：粒子径 (D <sub>50</sub> ) = ■ μm および溶出水準 1 <sup>a</sup> ； B：粒子径 (D <sub>50</sub> ) = ■ μm および溶出水準 1 <sup>a</sup> ； C：粒子径 (D <sub>50</sub> ) = ■ μm および溶出水準 2 <sup>a</sup> (中程度の脂肪食後)	健康被験者 30例	男性 30例 / 女性 0例 平均年齢 (標準偏差) : 38.5 (9.1) 歳 範囲 : 23-55 歳 人種 : 白人 5例 / 黒人 18例 / アジア人 1例 / その他 6例

引用：A5481009 試験 治験総括報告書, A5481015 試験 治験総括報告書, A5481018 試験 治験総括報告書, A5481020 試験 治験総括報告書, A5481021 試験 治験総括報告書, A5481022 試験 治験総括報告書, A5481036 試験 治験総括報告書, A5481038 試験 治験総括報告書, および A5481040 試験 治験総括報告書

BA：バイオアベイラビリティ, BE：生物学的同等性, DDI：薬物相互作用, IV：静注用, PPI：プロトンポンプ阻害薬, QD：1日1回

a. A5481022 試験および A5481040 試験で用いた溶出水準が異なる製剤については 1.1.1.1.7 項を参照。

### 1.1.1. 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、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には使用していない。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 ■%)、25 mg (原薬含有率 ■%) および 100 mg (原薬含有率 ■%) を含有する ■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、

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 ■が異なる。また、各製剤の各含量規格製剤は、 ■カプセル剤である。

海外での市販用および ■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 (以降、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 ■用製剤として製造した。いずれの製剤も ■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、 ■を用いて製造される (以降、市販用遊離塩基カプセル剤)。両製剤は ■カプセル剤であり、製剤処方初期市販用遊離塩基カプセル剤と同一である。

パルボシクリブ製剤の主な相違点と関連する臨床試験の治験実施計画書番号の要約を Table 2 に示す。(製剤設計の詳細および製剤製造工程の概要については、M2.3.P.2.2 項、「製剤開発の経緯」を参照)。



**Table 2. パルボシクリブの臨床開発用製剤および市販用製剤の比較**

製剤	イセチオン酸塩カプセル剤	第3相試験用初期遊離塩基カプセル剤		第3相試験用最終遊離塩基カプセル剤		市販用遊離塩基カプセル剤
製剤の分類	イセチオン酸塩カプセル剤	第3相試験用初期遊離塩基カプセル剤 <sup>a</sup>	第3相試験用初期遊離塩基カプセル剤	第3相試験用最終遊離塩基カプセル剤 <sup>a,b</sup>	初期市販用遊離塩基カプセル剤 <sup>c</sup>	市販用遊離塩基カプセル剤
原薬	イセチオン酸塩	遊離塩基				
製剤処方 <sup>d</sup> の差異		%		%		
製造方法						
含量	5, 25, 100 mg	125 mg	75, 100, 125 mg		25, 75, 100, 125 mg	25, 125 mg
外観	淡灰色/灰色カプセル (5, 25, 100 mg 製剤それぞれ3, 1, 0号)	淡青色カプセル (125 mg 製剤, 0号)	75 mg 製剤: 淡橙色カプセル (2号) 100 mg 製剤: 淡橙色/赤褐色カプセル (1号) 125 mg 製剤: 赤褐色カプセル (0号)		25 mg 製剤: 灰色/赤褐色カプセル (4号) 75, 100, 125 mg 製剤: 左記に同じ (ただし印字あり)	左記に同じ
臨床試験番号	A5481001, A5481002, A5481003, A5481004, A5481010 (第1相), A5481009, A5481020, A5481036	A5481009	A5481008, A5481012, A5481015, A5481020, A5481026	A5481008, A5481010, A5481013, A5481014, A5481019, A5481022, A5481023, A5481027, A5481032, A5481034, A5481040	A5481016, A5481017, A5481018, A5481020, A5481021, A5481036, A5481038, A5481039	NA

引用: M2.3.P.2.2 項 Table P.2-4, Table P.2-8, Table P.2-9, Table P.2-10

NA: 該当なし

a. A5481009, A5481022 および A5481040 試験については, 原薬の粒子径が相対的バイオアベイラビリティへの影響を評価するために粒子径が異なる原薬を用いた。

b. 溶出試験法の開発のため, A5481022 および A5481040 試験では, 溶出水準が異なるカプセル剤を用いた。

c. に用いた製剤である。

d. 製剤処方の詳細については Table 8 を参照のこと。

### 1.1.1.1. パルボシクリブ製剤

#### 1.1.1.1.1. 経口液剤

相対的 BA を検討する A5481009 試験に使用するために、経口液剤を開発した。経口液剤の処方を Table 3 に示す。本剤は、パルボシクリブの遊離塩基 50 mg, [REDACTED], [REDACTED] ([REDACTED]) および [REDACTED] から成る。A5481009 試験では、経口液剤 10 mL を計量して、水 230 mL とともに経口投与した。

**Table 3. 臨床薬理試験 (A5481009 試験) で用いたパルボシクリブの経口液剤の処方**

製剤名	A5481009 試験用の用時調製 パルボシクリブ遊離塩基経口液剤
剤形	経口液剤
パルボシクリブ (遊離塩基)	50 mg
[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]

引用：M2.3.P.2.2 項 Table P.2-5

#### 1.1.1.1.2. [<sup>14</sup>C]パルボシクリブ経口懸濁液

ヒトでの吸収、分布、代謝および排泄 (ADME) を検討する A5481011 試験に使用するために、[<sup>14</sup>C]パルボシクリブを約 100 μCi 含有するパルボシクリブ経口懸濁液を開発した。経口懸濁液の処方を Table 4 に示す。この製剤は、パルボシクリブ遊離塩基 125 mg と [REDACTED] ([REDACTED] および [REDACTED]) % (w/v) から成る。A5481011 試験では、経口懸濁液 100 mL を計量して、水 140 mL とともに経口投与した。

**Table 4. 臨床薬理試験 (A5481011 試験) で用いたパルボシクリブの放射性標識体を含む経口懸濁液の処方**

製剤名	A5481011 試験用の用時調製経口懸濁液
剤形	[ <sup>14</sup> C]パルボシクリブ経口懸濁液
[ <sup>14</sup> C]パルボシクリブ (遊離塩基)	125 mg (~100 μCi)
[REDACTED] ([REDACTED])	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]

引用：M2.3.P.2.2 項 Table P.2-6

#### 1.1.1.1.3. 静注用液剤

第3相試験用初期遊離塩基カプセル剤の絶対的 BA を測定する A5481015 試験に使用するために、静注用液剤を開発した。本剤の処方を Table 5 に示す。本剤は、パルボシクリブ遊離塩基 0.05 mg/mL, [REDACTED], [REDACTED], [REDACTED] および [REDACTED] から成る。静脈内投与用のパルボシクリブ無菌溶液は濾過して、無菌輸液バッグに包装した。

**Table 5. 臨床薬理試験（A5481015 試験）で用いたパルボシクリブの静注用液剤の処方**

処方 ID	██████████
剤形	静注用液剤
パルボシクリブ（遊離塩基）	0.050 mg/mL
██████████	██████████
██████████	██████████
██████████	██████████
██████████	██████████

引用：M2.3.P.2.2 項 Table P.2-7

ID：識別番号

#### 1.1.1.1.4. イセチオン酸塩カプセル剤

イセチオン酸塩カプセル剤の処方を Table 7 に示す。パルボシクリブのイセチオン酸塩を用いた ██████████ 本製剤を、初期の臨床試験に用いた。本剤は、パルボシクリブのイセチオン酸塩、██████████、██████████、██████████ および ██████████ から成る。本剤には、遊離塩基として 5、25 または 100 mg のパルボシクリブを含有する 3 つの含量違い製剤があり（パルボシクリブのイセチオン酸塩の含有率はそれぞれ ██████%、█████% および █████%）、██████████ 混合末を淡灰色・灰色の硬カプセル（それぞれサイズ 3、1 および 0 号）に ██████████ 充填することにより製造した。外国人固形癌およびリンパ腫患者を対象とした外国第 1 相試験（A5481001 試験）、外国人マントル細胞リンパ腫（MCL）患者を対象とした外国第 1 相試験（A5481002 試験）、外国人進行乳癌患者を対象とした外国第 1/2 相試験（A5481003 試験）ならびに日本人固形癌患者および進行乳癌患者を対象とした国内第 1 相試験（A5481010 試験）では 25 および 100 mg 製剤を用い、5 mg 製剤は外国第 1 相試験（A5481001 試験）にのみ用いた。

#### 1.1.1.1.5. 第 3 相試験用初期遊離塩基カプセル剤

第 3 相試験用初期遊離塩基カプセル剤の処方を Table 8 に示す。第 3 相試験用初期遊離塩基カプセル剤は、パルボシクリブの遊離塩基（含有率 ██████%）、結晶セルロース、乳糖水和物、デンプン、グリコール酸ナトリウム、軽質無水ケイ酸およびステアリン酸マグネシウムから成り、██████████ 工程で得た顆粒を ██████████ カプセル充填することにより製造した。██████████ 含量違い製剤として、██████████ 75 mg（サイズ 2 号、淡橙色）、100 mg（サイズ 1 号、淡橙色/赤褐色）および 125 mg（サイズ 0 号、赤褐色）製剤があり、各製剤のカプセルの色は初期市販用遊離塩基カプセル剤と同一である。第 3 相試験用初期遊離塩基カプセル剤は、進行中の第 3 相試験（A5481008 試験）の初期製剤として使用し、また相対的 BA 試験や種々の臨床薬理試験にも使用した。

██████████ カプセル充填顆粒を製造し、この顆粒を 125 mg の含量となるよう淡青色の硬ゼラチンカプセルに ██████████ 充填した製剤を、相対的 BA 試験（A5481009 試験）に用いた。A5481009 試験は、イセチオン酸塩から遊離塩基原薬への変更に先立ち、臨床的な橋渡しの位置づけとして実施した試験であり、本試験には、この ██████████

■第3相試験用初期遊離塩基カプセル剤およびイセチオン酸塩カプセル剤を用いた。■  
第3相試験用初期遊離塩基カプセル剤の組成を Table 8 に示す。

#### 1.1.1.1.6. 第3相試験用最終遊離塩基カプセル剤、■遊離塩基カプセル剤および初期市販用遊離塩基カプセル剤

第3相試験用最終遊離塩基カプセル剤の処方を Table 8 に示す。第3相試験用最終遊離塩基カプセル剤は、■原薬、■剤（デンプングリコール酸ナトリウム）および■剤（ステアリン酸マグネシウム）から成り、■硬ゼラチンカプセルを使用している。一方、第3相試験用初期遊離塩基カプセル剤と同等の製造性を維持した上で、■、製剤中の■剤（軽質無水ケイ酸）の濃度を■%から■%まで■とともに、原薬と■剤の■工程を第3相試験用最終遊離塩基カプセル剤の工程から削除した。また、■剤の■に伴い、■剤（結晶セルロースおよび乳糖水和物）の量を■した。本剤は、第3相試験（A5481008 試験および A5481023 試験）実施時に第3相試験用初期遊離塩基カプセル剤から切り替えて使用した。さらに、相対的 BA 試験およびいくつかの臨床薬理試験にも使用した。

初期市販用遊離塩基カプセル 75, 100 および 125 mg 製剤は、■カプセル剤であり、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の製剤である。本製剤は、BE 試験（A5481020 試験）および相対的 BA 試験（A5481036 試験）ならびに種々の臨床薬理試験で使用した。また、■, ■ 25 mg 製剤についても製造した。

#### 1.1.1.1.7. 異なる溶出水準の遊離塩基カプセル剤

相対的 BA を検討した A5481022 試験および A5481040 試験において、第3相試験用最終遊離塩基カプセル剤と同じ組成で、■  
■溶出プロファイルを示すカプセル剤を使用することにより、製剤の溶出試験法および溶出規格の妥当性を検討した。製剤の規格溶出試験法は、■  
■であり、溶出規格は「■分後の■%」である。出荷試験で用いる規格および試験方法であるため、本試験法により異常な製剤を識別できることが求められる。

A5481022 試験では、■  
溶出水準を 1, 2 および 3 とした 125 mg 遊離塩基カプセル剤ロットを絶食下で投与した（それぞれ A, C および D 群）。A5481040 試験では、■  
■, 溶出水準を 1 および 2 とした 125 mg 遊離塩基カプセル剤ロットを食後に投与した（それぞれ A 群および C 群）。異なる溶出水準の遊離塩基カプセル剤の処方を Table 8 に示す。■は、次の3通りの溶出水準を達成できるよう選択した。

溶出水準 1: ■工程において ■によって、  
■分後の溶出率 ■%超を達成している。

溶出水準 2: ■工程において ■によって、■分後の溶出率 ■%を達成している。本製剤も、溶出試験による出荷基準を満たしている。

溶出水準 3 : ██████████ 工程において ██████████ によって, ██████████ 分後の溶出率 ██████████ %を達成している。

**1.1.1.1.8. 市販用遊離塩基カプセル剤**

本邦においては、遊離塩基として 25 または 125 mg のパルボシクリブを含有する ██████████ 製剤を市販する予定である。この市販用遊離塩基カプセルは、初期市販用遊離塩基カプセル剤と同一処方であり ██████████ 異なる。市販用遊離塩基カプセル剤は、██████████ ██████████ 製造する。

各臨床試験に使用した製剤の要約を Table 6 に示す。

**Table 6 完了および進行中の臨床試験で使用したパルボシクリブ製剤**

試験番号	試験の種類	食事摂取条件	製剤
<b>健康被験者対象試験</b>			
A5481009 (完了)	相対的 BA 試験	一晚絶食下	イセチオン酸塩カプセル剤 ██████████ 第 3 相試験用初期遊離塩基カプセル剤 (粒子径 ██████████ μm) <sup>a</sup> ██████████ 第 3 相試験用初期遊離塩基カプセル剤 (粒子径 ██████████ μm) <sup>a</sup> 経口液剤
A5481011 (完了)	マスバランス試験	一晚絶食下	[ <sup>14</sup> C]パルボシクリブ 経口懸濁液
A5481012 (完了)	ミダゾラムとの DDI 試験	一晚絶食下	第 3 相試験用初期遊離塩基カプセル剤
A5481015 (完了)	絶対的 BA 試験	一晚絶食下	第 3 相試験用初期遊離塩基カプセル剤 静注用液剤
A5481016 (完了)	イトラコナゾールとの DDI 試験	高脂肪, 高カロリー食 摂取後	第 3 相試験用最終遊離塩基カプセル剤
A5481017 (完了)	リファンピシンとの DDI 試験	一晚絶食下	第 3 相試験用最終遊離塩基カプセル剤
A5481018 (完了)	PPI との DDI 試験	一晚絶食下	第 3 相試験用最終遊離塩基カプセル剤
A5481020 (完了)	BE 試験	一晚絶食下 一晚絶食下 一晚絶食下	イセチオン酸塩カプセル剤 第 3 相試験用初期遊離塩基カプセル剤 第 3 相試験用最終遊離塩基カプセル剤

**Table 6. 完了および進行中の臨床試験で使用したパルボシクリブ製剤 (続き)**

試験番号	試験の種類	食事摂取条件	製剤
A5481021 (完了)	食事の影響試験	一晩絶食下	第3相試験用最終遊離塩基カプセル剤
		高脂肪, 高カロリー食 摂取後	
		低脂肪, 低カロリー食 摂取後	
		最小限の絶食下 (2回 の中程度の脂肪・標準 カロリー食摂取の1 時間後~2時間前に 投与)	
A5481022 (完了)	相対的 BA 試験	一晩絶食下	第3相試験用最終遊離塩基カプセル剤 (粒子径 $\blacksquare \mu\text{m}^a$ , 溶出水準 1)
		一晩絶食下	第3相試験用最終遊離塩基カプセル剤 (粒子径 $\blacksquare \mu\text{m}^a$ , 溶出水準 1)
		一晩絶食下	第3相試験用最終遊離塩基カプセル剤 (粒子径 $\blacksquare \mu\text{m}^a$ , 溶出水準 2)
		一晩絶食下	第3相試験用最終遊離塩基カプセル剤 (粒子径 $\blacksquare \mu\text{m}^a$ , 溶出水準 3)
A5481026 (完了)	タモキシフェン との DDI 試験	一晩絶食下	第3相試験用初期遊離塩基カプセル剤
A5481032 (完了)	用量比例性および 日本人の民族性の 影響試験	中程度の脂肪食後	第3相試験用最終遊離塩基カプセル剤
A5481036 (完了)	相対的 BA 試験	一晩絶食下	A) イセチオン酸塩カプセル剤
		最小限の絶食下(投与 前1時間かつ投与後2 時間に再度中程度の 脂肪食摂取)	B) イセチオン酸塩カプセル剤
		中程度の脂肪食後	C) 第3相試験用最終遊離塩基カプセル剤
A5481038 (完了)	制酸薬との DDI 試験	中程度の脂肪食後	第3相試験用最終遊離塩基カプセル剤
A5481039 (完了)	モダフィニルおよ びピオグリタゾン との DDI 試験 <sup>b</sup>	中程度の脂肪食後	第3相試験用最終遊離塩基カプセル剤

**Table 6. 完了および進行中の臨床試験で使用したパルボシクリブ製剤（続き）**

試験番号	試験の種類	食事摂取条件	製剤
A5481040 (完了)	相対的 BA 試験	中程度の脂肪食後	第 3 相試験用最終遊離塩基カプセル剤 (粒子径 $\mu\text{m}^a$ , 溶出水準 1)
		中程度の脂肪食後	第 3 相試験用最終遊離塩基カプセル剤 (粒子径 $\mu\text{m}^a$ , 溶出水準 1)
		中程度の脂肪食後	第 3 相試験用最終遊離塩基カプセル剤 (粒子径 $\mu\text{m}^a$ , 溶出水準 2)
<b>肝機能障害を有する被験者対象試験</b>			
A5481013 (完了)	肝機能障害がパルボシクリブの PK に及ぼす影響を検討する試験	中程度の脂肪食後	第 3 相試験用最終遊離塩基カプセル剤
<b>腎機能障害を有する被験者対象試験</b>			
A5481014 (完了)	腎機能障害がパルボシクリブの PK に及ぼす影響を検討する試験	中程度の脂肪食後	第 3 相試験用最終遊離塩基カプセル剤
<b>癌患者対象試験</b>			
A5481001 (完了)	進行固形癌患者を対象としてパルボシクリブ単剤を投与するヒト初回投与試験	投与前後 2 時間は絶食下	イセチオン酸塩カプセル剤
A5481002 (完了)	難治性 MCL 患者を対象としてパルボシクリブ単剤を投与する第 1 相試験	投与前後 2 時間は絶食下	イセチオン酸塩カプセル剤
A5481003 (完了) <sup>c</sup>	ER 陽性 HER2 陰性進行乳癌患者を対象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安全性および有効性を検討する 第 1/2 相試験	第 1 相 第 1 サイクル: 投与前 1 時間～投与後 2 時間は絶食下, ただし第 14 日目は一晩絶食下 (経時的 PK 試料採血日) 第 2 サイクル: 投与前 1 時間～投与後 2 時間は絶食下, ただし第 14 および 28 日目は一晩絶食下 (経時的 PK 試料採血日)  第 2 相 投与前 1 時間～投与後 2 時間は絶食下	イセチオン酸塩カプセル剤

**Table 6. 完了および進行中の臨床試験で使用したパルボシクリブ製剤（続き）**

試験番号	試験の種類	食事摂取条件	製剤
A5481004 (完了)	難治性多発性骨髄腫患者を対象としてパルボシクリブとボルテゾミブ/デキサメタゾンを併用投与したときの安全性および有効性を検討する 第 1/2 相試験	第 1 相 第 1 サイクル 投与前後 2 時間は絶食下 第 2 サイクル以降 投与前 1 時間～投与後 2 時間は絶食下 第 2 相 投与前 1 時間～投与後 2 時間は絶食下	イセチオン酸塩カプセル剤
A5481008 (完了) °	ER 陽性 HER2 陰性 進行乳癌女性患者（初回内分泌療法）を対象としてパルボシクリブ+レトロゾール併用投与とレトロゾール+プラセボ併用投与を比較検討する 第 3 相試験	投与前 1 時間～投与後 2 時間は絶食下（治験実施計画書初版） 食後投与へ変更（DIL および改訂第 2 版に基づく）	第 3 相試験用初期遊離塩基カプセル剤 第 3 相試験用最終遊離塩基カプセル剤
A5481010 (完了) °	日本人進行固形癌患者を対象としてパルボシクリブ単剤を投与したとき、および日本人進行乳癌患者を対象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安全性および有効性を検討する 第 1/2 相試験	第 1 相 投与前後 2 時間は絶食下 第 2 相 食後投与	第 1 相 イセチオン酸塩カプセル剤 第 2 相 第 3 相試験用最終遊離塩基カプセル剤
A5481019 (現在進行中)	中国人進行乳癌患者を対象としてパルボシクリブを単回および反復投与したときの PK 試験	中程度の脂肪食後	第 3 相試験用最終遊離塩基カプセル剤



**Table 6. 完了および進行中の臨床試験で使用したパルボシクリブ製剤（続き）**

試験番号	試験の種類	食事摂取条件	製剤
A5481023 (完了)°	既治療 HR 陽性 HER2 陰性進行乳 癌患者を対象とし てパルボシクリブ +フルベストラン ト併用投与とプラ セボ+フルベスト ラント併用投与の 有効性および安全 性を比較検討する 第3相試験	投与前1時間～投与 後2時間は絶食下 (治験実施計画書 初版)  食後投与へ変更 (DILおよび改訂第 1版に基づく)	第3相試験用最終遊離塩基 カプセル剤
A5481027 (現在進行 中)	未治療のアジア人 ER 陽性 HER2 陰性 閉経後進行乳癌患 者を対象としてパ ルボシクリブ+レ トロゾール併用投 与とプラセボ+レ トロゾール併用投 与の有効性および 安全性を比較検討 する第3相試験	食後投与	第3相試験用最終遊離塩基 カプセル剤
A5481034 (現在進行 中)	レトロゾールによ る治療が適応とな る HR 陽性 HER2 陰性閉経後進行乳 癌患者を対象とし てパルボシクリブ とレトロゾールを 併用投与する Expanded Access Study	食後投与	第3相試験用最終遊離塩基 カプセル剤

引用：各試験の治験実施計画書

BA：バイオアベイラビリティ，BE：生物学的同等性，DDI：薬物相互作用，DIL：治験責任医師へのレター，ER：エストロゲン受容体，HER2：ヒト上皮増殖因子受容体2型，HR：ホルモン受容体，MCL：マントル細胞リンパ腫，PK：薬物動態，PPI：プロトンポンプ阻害薬

- 本表および本項における粒子径は [ ] 径 (D<sub>[ ]</sub>) を示す。
- モダフィニルの DDI 効果を検査したコホートの結果を検討後，治験依頼者はピオグリタゾンの DDI コホートを実施しないことを選択した（詳細は A5481039 試験 治験総括報告書 9.8 項を参照）。
- 「完了した」試験は，主要評価項目の最終解析が完了し，治験総括報告書の作成が完了している試験を示す。ただし，一部の患者では，当該治験実施計画書で規定した治験薬の投与ならびに全生存期間，次治療の治療期間および治療成績（該当する場合）および安全性の追跡調査を継続している場合がある。

**Table 7. 臨床試験で使用したパルボシクリブのイセチオン酸塩カプセルの処方**

用量	5 mg	25 mg	100 mg
原薬	イセチオン酸塩		
製剤名	イセチオン酸塩カプセル		
処方 ID	██████████	██████████	██████████
外観	淡灰色／灰色 カプセル	淡灰色／灰色 カプセル	淡灰色／灰色 カプセル
パルボシクリブ含有率 (wt%)	██████████	██████████	██████████
パルボシクリブ <sup>a</sup> (mg)	6.410	32.048	128.200
██████████ (mg)	██████████	██████████	██████████
██████████ (mg)	██████████	██████████	██████████
██████████ (mg)	██████████	██████████	██████████
██████████ (mg)	██████████	██████████	██████████
カプセルサイズ (号数)	3 号	1 号	0 号
カプセル色	淡灰色／灰色		
充填物総量 (mg/カプセル)	██████████	██████████	██████████

引用：M2.3.P.2.2 項 Table P.2-8

ID：識別番号

a. パルボシクリブの量については、イセチオン酸塩として記載した。

**Table 8. 臨床試験で使用したパルボシクリブ遊離塩基カプセルと市販用製剤の処方比較**

用量	25 mg			75 mg			100 mg			125 mg				
原薬	遊離塩基													
製剤名	初期臨床試験用カプセル剤	最終臨床試験用カプセル剤	初期市販用遊離塩基カプセル剤, 市販用遊離塩基カプセル剤	第3相試験用初期遊離塩基カプセル剤	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	第3相試験用初期遊離塩基カプセル剤	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	第3相試験用初期遊離塩基カプセル剤 <sup>a</sup> (A5481009試験)	第3相試験用初期遊離塩基カプセル剤	第3相試験用最終遊離塩基カプセル剤 <sup>a</sup>	異なる溶出水準の <sup>b</sup> 遊離塩基カプセル剤 (A5481022およびA5481040試験)	初期市販用遊離塩基カプセル剤, 市販用遊離塩基カプセル剤
処方ID	████	████	████	████	████	████	████	████	████	████	████	████	████	████
外観	濃灰色/赤褐色カプセル	灰色/赤褐色カプセル		淡橙色カプセル			淡橙色/赤褐色カプセル			淡青色カプセル	赤褐色カプセル			
パルボシクリブ含有率 (wt%)	████													
パルボシクリブ <sup>c</sup> (mg)	25.000			75.000			100.000			125.000				
結晶セルロース (mg)	████	████	████	████	████	████	████	████	████	████	████	████	████	████
乳糖水和物 (mg)	████	████	████	████	████	████	████	████	████	████	████	████	████	████
デンプングリコール酸ナトリウム (mg)	████	████	████	████	████	████	████	████	████	████	████	████	████	████
軽質無水ケイ酸 (mg)	████	████	████	████	████	████	████	████	████	████	████	████	████	████
ステアリン酸マグネシウム (mg)	████	████	████	████	████	████	████	████	████	████	████	████	████	████



### 1.1.2. 分析法の概要

#### 1.1.2.1. パルボシクリブの薬物動態評価に用いるヒト血漿検体および尿検体の採取

治験実施計画書で規定した各時点で、適切にラベルを貼付したエチレンジアミン四酢酸二カリウムまたはエチレンジアミン四酢酸三カリウム ( $K_2EDTA$  または  $K_3EDTA$ ) 入り採血管に、薬物動態 (PK) 解析用の血液検体 (3 mL または 4 mL) を採取した。パルボシクリブの血漿中蛋白結合率測定用には、 $K_2EDTA$  入り採血管に、血液検体 (10 mL) を採取した。遠心分離にかけるまで、検体を氷上で保存した。検体を約 1700 g で 10 分間、4°C で遠心分離し、血液採取から 1 時間以内に血漿を分取して、適切にラベルを貼付したスクリューキャップ付きポリプロピレンチューブに移し、約-20°C で保存した。凍結した血漿試料は測定実施施設である [REDACTED] ( [REDACTED] ) へ輸送した。

治験実施計画書で規定した時間間隔に従って、適切にラベルを貼付した容器に投与前および投与後の尿検体を採取した。指定された採尿間隔中、被験者は、医療機関が用意した清潔なプラスチック容器に全尿を直接排泄した。空重量を計量しておいた容器に 1 間隔内の全尿を蓄積して、各間隔の最終採尿終了後に重量を再度計量し、重量を容器のラベルに記入した。A5481011 試験では、各排尿時に採取し蓄積された尿をギ酸で酸性化して、採尿間隔中 4°C で保存した。凍結した尿試料は測定実施施設である [REDACTED] へ輸送した。

#### 1.1.2.2. 薬物動態学的生体試料中薬物濃度分析法

本項で述べる分析法バリデーションは、「医薬品開発における生体試料中薬物濃度分析法のバリデーションに関するガイドライン (平成 25 年 7 月 11 日 薬食審査発 0711 第 1 号別添)」に従い実施した。

##### ヒト血漿試料中パルボシクリブ分析法 (分析法バリデーション報告書 A5489003) (5.3.1.4.1)

$K_3EDTA$  入りの採血管から得た血漿試料に内標準物質 (IS) である PF-00954847 を加えて希釈し、パルボシクリブと IS を抽出した。抽出後の試料の一部を液体クロマトグラフィー・タンデム質量分析法 (LC-MS/MS) によって分析した。0.025 mL の試料では、パルボシクリブの定量下限値 (LLOQ) は 2.50 ng/mL、検量線の範囲は 2.50~2,500 ng/mL であった。分析法の詳細およびバリデーションの結果は、バリデーション報告書 A5489003、同報告書の補遺 1、補遺 2 および補遺 2 改訂版 1 に記載している (5.3.1.4.1)。さらに、採血管の抗凝固剤に  $K_2EDTA$  を使用して得た血漿試料中のパルボシクリブを測定するためのパーシャルバリデーションは 同報告書の補遺 3 に、 $K_2EDTA$  および  $K_3EDTA$  含有血漿試料中での安定性試験の結果を補遺 4 に記載している (5.3.1.4.1)。この分析法は A5481001 試験、A5481002 試験、A5481003 試験および A5481004 試験で使用した。

##### ヒト血漿試料中パルボシクリブおよび PF-05089326 分析法 (分析法バリデーション報告書 A5489006) (5.3.1.4.2)

ヒト血漿試料中のパルボシクリブおよびそのラクタム代謝物 PF-05089326 を同時測定するために、新たな分析法を開発し、分析法バリデーションを実施した。タンパク質沈殿法によって、 $K_2EDTA$  入りヒト血漿試料からパルボシクリブ、PF-05089326 および IS (PF-00954847) を抽出し、抽出物を蒸発乾固、再溶解した後に、LC-MS/MS によって分析した。パルボシクリブおよび PF-05089326 の LLOQ をそれぞれ、1.00 ng/mL および 0.100 ng/mL とした。また、0.050 mL の試料では、パル

ボシクリブおよび PF-05089326 の検量線の範囲をそれぞれ、1.00～250 ng/mL および 0.100～25.0 ng/mL とした。分析法の詳細およびバリデーシヨンの結果は、バリデーシヨン報告書 A5489006 ならびに同報告書の補遺 1 に記載している (5.3.1.4.2)。この分析法は、A5481008 試験、A5481009 試験、A5481010 試験、A5481011 試験、A5481012 試験、A5481013 試験、A5481014 試験、A5481015 試験、A5481016 試験、A5481017 試験、A5481018 試験、A5481020 試験、A5481021 試験、A5481022 試験、A5481023 試験、A5481026 試験、A5481032 試験、A5481036 試験、A5481038 試験、A5481039 試験および A5481040 試験で使用した。

ヒト尿試料中パルボシクリブ分析法 (分析法バリデーシヨン報告書 A5489004 および分析法バリデーシヨン報告書 A5489011) (5.3.1.4.3 および 5.3.1.4.4)

ヒト尿試料に IS (PF-00954847) を加えさらに希釈し、試料中のパルボシクリブおよび IS を LC-MS/MS によって分析した。0.025 mL の試料では、パルボシクリブの LLOQ を 0.100 µg/mL、検量線の範囲を 0.100～100 µg/mL とした。分析法の詳細およびバリデーシヨンの結果は、バリデーシヨン報告書 A5489004 および同報告書の補遺 1 に記載している (5.3.1.4.3)。この A5489004 でバリデーシヨンした分析法は、A5481001 試験で使用した。この方法は当初、A5481011 試験でも使用したが、非特異的結合が認められたため、分析法バリデーシヨン番号 A5489011 のもとで新たな方法を開発して、分析法バリデーシヨンを実施した。新たな方法では、分析対象物が容器表面に吸着しないように、抽出前の試験試料に [REDACTED] を添加している。[REDACTED] 処理したヒト尿をさらに希釈し、パルボシクリブおよびその IS (PF-00954847) を LC-MS/MS によって分析した。[REDACTED] 処理した 0.050 mL の尿試料では、パルボシクリブの LLOQ を 0.100 µg/mL、検量線の範囲を 0.100～10.0 µg/mL とした。分析法の詳細およびバリデーシヨン結果は、バリデーシヨン報告書 A5489011 (5.3.1.4.4) に記載している。この A5489011 でバリデーシヨンした分析法は、A5481011 試験での尿試料のパルボシクリブ測定に使用した。

ヒト血漿中のパルボシクリブ蛋白結合率測定のための透析液またはヒト血漿試料中パルボシクリブ分析法 (分析法バリデーシヨン報告書 A5489009 および A5489010) (5.3.1.4.5 および 5.3.1.4.6)

パルボシクリブのヒト血漿中蛋白結合率を測定するために急速平衡透析後の透析液中またはヒト血漿中のパルボシクリブを分析した。透析液 80 µL またはヒト血漿試料 20 µL にブランク血漿 20 µL またはブランク透析液 80 µL を加えたのち、IS (PF-00954847) を加え、さらにアセトニトリルを加え、蛋白質沈殿法により抽出し、透析液またはヒト血漿試料中のパルボシクリブおよび IS を LC-MS/MS によって分析した。検量線の範囲は透析液または血漿においてそれぞれ 0.100～25.0 ng/mL で、LLOQ はいずれも 0.100 ng/mL であった。分析法の詳細およびバリデーシヨンの結果は、バリデーシヨン報告書 A5489009 (透析液または血漿) および A5489010 (急速平衡透析法) に記載している (5.3.1.4.5 および 5.3.1.4.6)。この A5489009 および A5489010 でバリデーシヨンした分析法により、A5481013 および A5481014 試験での急速平衡透析後の透析液中またはヒト血漿中のパルボシクリブを測定し、ヒト血漿中のパルボシクリブ蛋白結合率を求めた。

以上の分析法を Table 9 にまとめた。これら分析法バリデーシヨン報告書を M5.3.1.4 項に記載した。さらに、併用投与薬の分析法バリデーシヨン報告書も M5.3.1.4 項に記載した。

**Table 9. 臨床試験試料の生物学的分析法の性能の要約**

分析法 : A5489003

**Table 9. 臨床試験試料の生物学的分析法の性能の要約**

プラットフォーム：LC-MS/MS マトリックス：K <sub>3</sub> EDTA および K <sub>2</sub> EDTA 入りヒト血漿 分析対象物：パルボシクリブ パルボシクリブ分析範囲：2.50 ~ 2500 ng/mL				
臨床試験	パルボシクリブ分析性能			
	%RE <sup>a</sup>		%CV <sup>a</sup>	
A5481001	-1.23 ~ -0.201		≤ 8.23	
A5481002	2.08 ~ 5.80		≤ 4.62	
A5481003	0.206 ~ 3.03		≤ 10.4	
A5481004	-3.37 ~ -1.15		≤ 10.5	
分析法：A5489006 プラットフォーム：LC-MS/MS マトリックス：K <sub>2</sub> EDTA 入りヒト血漿 分析対象物：パルボシクリブ パルボシクリブ分析範囲：1.00 ~ 250 ng/mL PF-05089326 分析範囲：0.100 ~ 25.0 ng/mL				
臨床試験	パルボシクリブ分析性能		PF-05089326 分析性能	
	%RE <sup>a</sup>		%CV <sup>a</sup>	
A5481008 <sup>d</sup>	-4.51% ~ 3.56		NA	
A5481009	-6.47 ~ 2.85		-10.0 ~ 2.89	
臨床試験	パルボシクリブ分析性能		PF-05089326 分析性能	
	%RE <sup>a</sup>		%CV <sup>a</sup>	
A5481010 <sup>d</sup>	-0.658 ~ 9.75 <sup>b</sup>		-3.97 ~ 12.4 <sup>b</sup>	
	-0.658 ~ 4.24 <sup>c</sup>		-8.05 ~ -1.37 <sup>c</sup>	
A5481011	0.505 ~ 7.08		-6.74 ~ 4.19	
A5481012 <sup>d</sup>	1.09 ~ 10.1		NA	
A5481013 <sup>d</sup>	-2.09 ~ 1.39		NA	
A5481014 <sup>d</sup>	-1.62 ~ 0.541		NA	
A5481015 <sup>d</sup>	0.498 ~ 3.61		NA	
A5481016 <sup>d</sup>	-0.183 ~ 6.47		NA	
A5481017 <sup>d</sup>	-7.18 ~ 1.25		NA	
A5481018 <sup>d</sup>	-4.02 ~ 1.88		NA	
A5481020 <sup>d</sup>	-4.30 ~ 0.731		NA	
A5481021 <sup>d</sup>	-3.87 ~ -0.170		NA	
A5481022 <sup>d</sup>	-3.10 ~ 0.594		NA	
A5481023 <sup>d</sup>	-7.80 ~ 5.10		NA	
A5481026 <sup>d</sup>	-6.33 ~ 0.892		NA	
A5481032 <sup>d</sup>	-0.703 ~ 5.37		NA	
A5481036 <sup>d</sup>	2.82 ~ 3.85		NA	
A5481038 <sup>d</sup>	0.505 ~ 4.10		NA	
A5481039 <sup>d</sup>	-5.50 ~ 0.529		NA	
A5481040 <sup>d</sup>	-0.936 ~ 3.72		NA	
分析法：A5489004 プラットフォーム：LC-MS/MS マトリックス：ヒト尿 分析対象物：パルボシクリブ パルボシクリブ分析範囲：0.100 ~ 100 µg/mL				
臨床試験	パルボシクリブ分析性能			

**Table 9. 臨床試験試料の生物学的分析法の性能の要約**

	%RE <sup>a</sup>	%CV <sup>a</sup>
A5481001	-5.42 ~ 1.31	≤ 7.61
分析法：A5489011 プラットフォーム：LC-MS/MS マトリックス：██████ 処理したヒト尿（50：50 v/v） 分析対象物：パルボシクリブ パルボシクリブ分析範囲：0.100 ~ 10.0 µg/mL		
臨床試験	パルボシクリブ分析性能	
	%RE <sup>a</sup>	%CV <sup>a</sup>
A5481011	-3.31 ~ 0.543	≤ 4.75
分析法：A5489009/A5489010 プラットフォーム：LC-MS/MS マトリックス：急速平衡透析後の透析液あるいはヒト血漿：プールブランク血漿（20：80 v/v） 分析対象物：パルボシクリブ パルボシクリブ分析範囲：0.100 ~ 25.0 ng/mL		
臨床試験	パルボシクリブ分析性能	
	%RE <sup>a</sup>	%CV <sup>a</sup>
A5481013	-0.602 ~ 3.86	≤ 2.83
A5481014	-3.24 ~ 1.46	≤ 3.94

%CV：変動係数（%），%RE：相対誤差（%），NA：実施せず，████████████████████

a. 判定基準を満たす全分析ロットの低濃度，中低濃度，中高濃度，高濃度および希釈用（該当する場合）の品質管理（QC）試料の平均値に基づく統計値（%RE および%CV）

b. 統計的外れ値を含む。

c. 統計的外れ値を含めない。

d. 本試験では，PF-05089326 の定量分析は不要であった。

### 1.1.2.3. 薬物動態パラメータおよび統計手法

すべての臨床薬理試験において，パルボシクリブの PK パラメータを算出した。パルボシクリブの開発時に実施した各試験で算出した PK パラメータの定義を M2.7.2 項，Table 3 に示す。PK パラメータの算出法および統計学的比較の方法，ならびに各試験のデータ一覧表，要約統計量および PK データの図表等については，個々の治験総括報告書を参照とする。

本項では概略を説明する。必要に応じて，投与順序，期間および投与方法を固定効果，投与順序内での被験者を変量効果とする混合効果モデルを用いて，対数変換した AUC<sub>inf</sub>，0 時間から最終定量可能時間までの血漿中濃度－時間曲線下面積（AUC<sub>last</sub>）および C<sub>max</sub> を解析した。混合効果モデルから，対数変換後の調整済み平均値の差（試験投与 - 対照投与）の推定値およびその 90%CI を求めた。対数変換後の調整済み平均値の差および差の 90%CI を逆対数変換し，調整済み幾何平均値の比（試験投与／対照投与）の推定値および比の 90%CI を求めた。

パルボシクリブの AUC<sub>inf</sub> と C<sub>max</sub> の幾何平均値の比の 90%CI が，BE の判定基準範囲内（80%～125%）である場合に，パルボシクリブの製剤間の生物学的同等性が確認されたと判断した。

異なるパルボシクリブ製剤 125 mg を単回投与したときの AUC<sub>inf</sub> の調整済み幾何平均値の比として相対的 BA を推定した。パルボシクリブの経口製剤投与時の AUC<sub>inf</sub> とパルボシクリブの静注用液剤投与時の AUC<sub>inf</sub> との用量補正した（dn）調整済み幾何平均値の比として絶対的 BA を推定した。



### 1.1.2.3.1. Low-liers を除外したデータセットの追加解析

A5481018 試験および A5481021 試験の 2 試験については、low-liers (low-liers の説明については 2.1 項を参照) を除外した集団で追加解析を実施した。A5481018 試験では、パルボシクリブ単独投与群の low-liers を含めた全データセットで解析した場合に、標準的な曝露量を有する被験者の曝露量に及ぼす PPI の影響が過小評価される可能性があったため、主要評価項目である相互作用の有無の評価から交絡因子となる製剤の影響を軽減または排除するために、low-liers を除外した集団で追加解析を実施した。ラベプラゾール 1 日 1 回 (QD) 投与と併用投与したときのパルボシクリブの曝露量の減少は、ラベプラゾールによる胃内 pH 上昇の影響によると考えられるため、low-liers の除外はパルボシクリブ単独投与群のみで実施した。この追加解析の結果は、パルボシクリブの曝露量に対するラベプラゾールの影響をより保守的に推定していると考えられることから、追加解析の結果より A5481018 試験の結果を結論づけた。A5481021 試験では、low-liers に該当しない被験者に対する食事の影響を評価するために、一晚絶食下でパルボシクリブを投与した投与群から low-liers を除外した集団の追加解析を実施し、結果の解釈に使用した。

## 2. 個々の試験結果の要約

パルボシクリブの臨床開発計画で BE および BA (食事および制酸薬の影響を含む) を評価するために実施した第 1 相試験 7 試験の試験デザインおよび結果を以下にそれぞれ要約する。

### 2.1. 著しく低い曝露量を示す被験者 (low-liers)

Table 6 に示したように、臨床薬理試験および生物薬剤学試験の多くの試験では、遊離塩基カプセル剤を使用した。その臨床薬理試験および生物薬剤学試験の PK データから、パルボシクリブの遊離塩基カプセル剤を一晚絶食下で投与すると、全 PK データのうち約 13% の被験者のデータで、曝露量が著しく低下することが示された (Table 10)。以降、このような PK を示す被験者を low-liers と呼ぶ。本項で詳しく考察するように、low-liers とは  $C_{max}$  が 21.4 ng/mL 以下、または  $C_{max}$  の限界スチューデント化残差が -2 未満を示す被験者と定義する。

Table 10 にまとめたように、A5481016 試験、A5481032 試験、A5481036 試験、A5481038 試験、A5481039 試験および A5481040 試験を開始する前に、健康被験者を対象にパルボシクリブの遊離塩基カプセル剤を絶食下で投与した全試験で low-liers が認められた。イセチオン酸塩カプセル剤または経口服液剤を用いて実施した試験では low-liers は確認されておらず、また、食事の影響試験 (A5481021 試験) で食後または食間 (パルボシクリブの投与前 1 時間かつ投与後 2 時間に中程度の脂肪食を摂取) に投与したパルボシクリブの遊離塩基カプセル剤でも low-liers は認められなかった。この結果も、Figure 2 および Figure 3 にグラフで示す。

Table 10. パルボシクリブの健康被験者対象臨床薬理試験で low-liers に分類された PK データの割合

試験番号	グループ	投与方法	全被験者			絶食下で遊離塩基カプセルを投与した被験者		
			N	low-liers <sup>a</sup>	low-liers の割合 (%)	N	low-liers	low-liers の割合 (%)
A5481009	A	一晚絶食下, イセチオン酸塩カプセル剤投与	24	0	0	NA	NA	NA
	B	一晚絶食下, ██████████ 第3相試験用初期遊離塩基カプセル剤投与 (粒子径 █████ μm)	24	1	4.2	24	1	4.2
	C	一晚絶食下, ██████████ 第3相試験用初期遊離塩基カプセル剤投与 (粒子径 █████ μm)	24	1	4.2	24	1	4.2
	D	経口液剤投与 (遊離塩基カプセル剤およびイセチオン酸塩カプセル剤間の区別なし)	24	0	0	NA	NA	NA
A5481015	A	一晚絶食下, 第3相試験用初期遊離塩基カプセル剤投与	14	3	21.4	14	3	21.4
	B	パルボシクリブの静注用液剤	14	NA <sup>b</sup>	NA <sup>b</sup>	NA	NA	NA
A5481017	A	一晚絶食下, 第3相試験用最終遊離塩基カプセル剤投与	15	1	6.7	15	1	6.7
	B	一晚絶食下, 第3相試験用最終遊離塩基カプセル剤 + リファンピシン投与	14	NA <sup>c</sup>	NA <sup>c</sup>	NA	NA <sup>c</sup>	NA <sup>c</sup>
A5481018	A	一晚絶食下, 第3相試験用最終遊離塩基カプセル剤投与	26	4	15.4	26	4	15.4
	B	一晚絶食下, 第3相試験用最終遊離塩基カプセル剤 + ラベプラゾール投与	25	NA <sup>c</sup>	NA <sup>c</sup>	NA	NA <sup>c</sup>	NA <sup>c</sup>
A5481020	A	一晚絶食下, イセチオン酸塩カプセル剤投与	71	0	0	NA	NA	NA
	B	一晚絶食下, 第3相試験用初期遊離塩基カプセル剤投与	71	6	8.5	71	6	8.5
	C	一晚絶食下, 第3相試験用最終遊離塩基カプセル剤投与	71	9	12.7	71	9	12.7
A5481021	A	一晚絶食下, 第3相試験用最終遊離塩基カプセル剤投与	28	3	10.7	28	3	10.7
	B	高脂肪食摂取後 30 分に第3相試験用最終遊離塩基カプセル剤投与	28	0	0	NA	NA	NA
	C	低脂肪食摂取後に第3相試験用最終遊離塩基カプセル剤投与	27	0	0	NA	NA	NA
	D	2回の中程度脂肪食の間に第3相試験用最終遊離塩基カプセル剤投与	28	0	0	NA	NA	NA

Table 10. パルボシクリブの健康被験者対象臨床薬理試験で low-liers に分類された PK データの割合 (続き)

試験番号	グループ	投与方法	全被験者			絶食下で遊離塩基カプセルを投与した被験者		
			N	low-liers <sup>a</sup>	low-liers の割合 (%)	N	low-liers	low-liers の割合 (%)
A5481022	A	一晚絶食下, 第3相試験用最終遊離塩基カプセル剤 (■ μm 粒子径, 溶出水準1) 投与	23	6	26.1	23	6	26.1
	B	一晚絶食下, 第3相試験用最終遊離塩基カプセル剤 (■ μm 粒子径, 溶出水準1) 投与	23	2	8.7	23	2	8.7
	C	一晚絶食下, 第3相試験用最終遊離塩基カプセル剤 (■ μm 粒子径, 溶出水準2) 投与	23	4	17.4	23	4	17.4
	D	一晚絶食下, 第3相試験用最終遊離塩基カプセル剤 (■ μm 粒子径, 溶出水準3) 投与	24	6	25.0	24	6	25.0
A5481026	A	一晚絶食下, 第3相試験用初期遊離塩基カプセル剤投与	25	5	20.0	25	5	20.0
	B	一晚絶食下, 第3相試験用初期遊離塩基カプセル剤 + タモキシフェン投与	24	2	8.3	24	2	8.3
<b>合計</b>			<b>617<sup>d</sup></b>	<b>53</b>	<b>NA</b>	<b>415</b>	<b>53</b>	<b>12.8</b>

引用: M2.7.2.1.3.2.1.1 項 Table 4

C<sub>max</sub>: 最高血漿中濃度, DDI: 薬物相互作用, N: PK データの総数, NA: 該当せず, PK: 薬物動態

a. low-liers とは, C<sub>max</sub> 値が 21.4 ng/mL 以下または C<sub>max</sub> 値の限界スチューデント化残差が -2 未満と定義する。

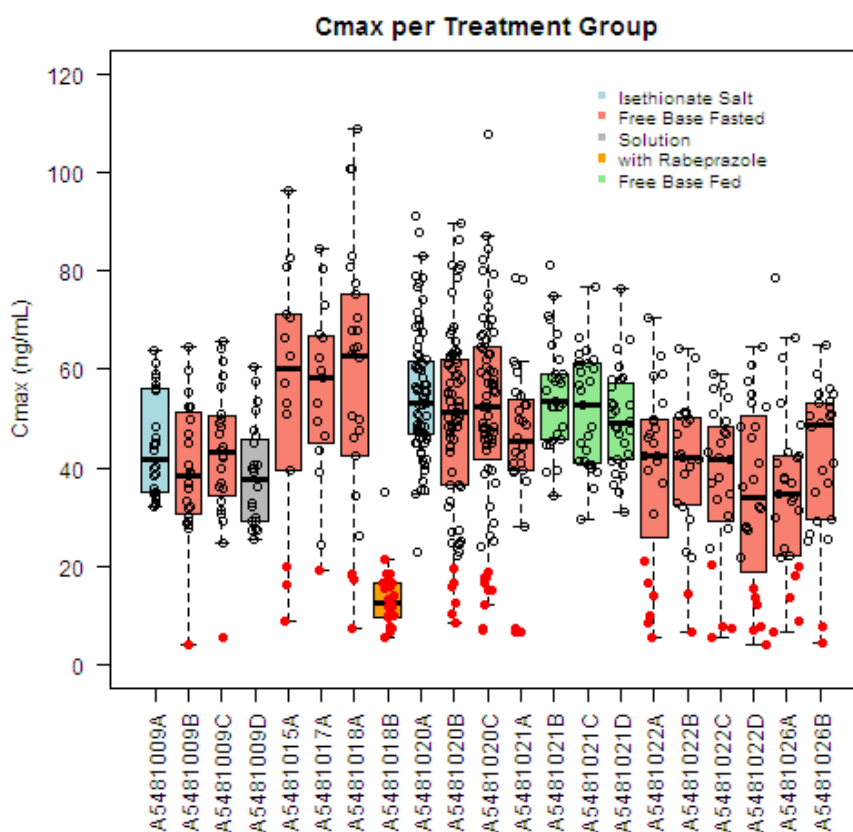
b. 静脈内投与であることから吸収相はないため NA とした。

c. DDI の影響の程度が大きかったため low-liers を区別することが出来なかった。

d. A5481015 試験でパルボシクリブを静脈内投与をした被験者, A5481017 試験でパルボシクリブ + リファンピシンを投与した被験者, および A5481018 試験でパルボシクリブ+ラベプラゾールを投与した被験者の PK データは総数に含まれない。

A5481016 試験, A5481032 試験, A5481036 試験, A5481038 試験, A5481039 試験および A5481040 試験の開始に先立ち, 健康被験者を対象に実施し, パルボシクリブの PK 試料を経時的に連続して収集したすべての試験のパルボシクリブの  $C_{max}$  および  $AUC_{inf}$  の分布をそれぞれ Figure 2 および Figure 3 に示す。Figure 2 および Figure 3 には, A5481026 試験からパルボシクリブの単独投与時の PK パラメータに加え, タモキシフェンはパルボシクリブの PK に影響を及ぼさなかったため, タモキシフェンとの併用投与時の PK パラメータも含めた。また, パルボシクリブの曝露量に対する PPI の影響の結果を示すために, A5481018 試験からのパルボシクリブ+ラベプラゾール併用投与群の PK パラメータも含めた。Figure 2 および Figure 3 に示すように, 遊離塩基カプセル剤を絶食下投与で検討した試験または投与群には, 赤色の点で示した low-liers が認められることが示された。

**Figure 2. 健康被験者を対象に実施した試験で報告された投与群別  $C_{max}$  値 (A5481009, A5481015, A5481017, A5481018, A5481020, A5481021, A5481022 および A5481026 試験)**



引用: M2.7.2 項, Appendix 1.6

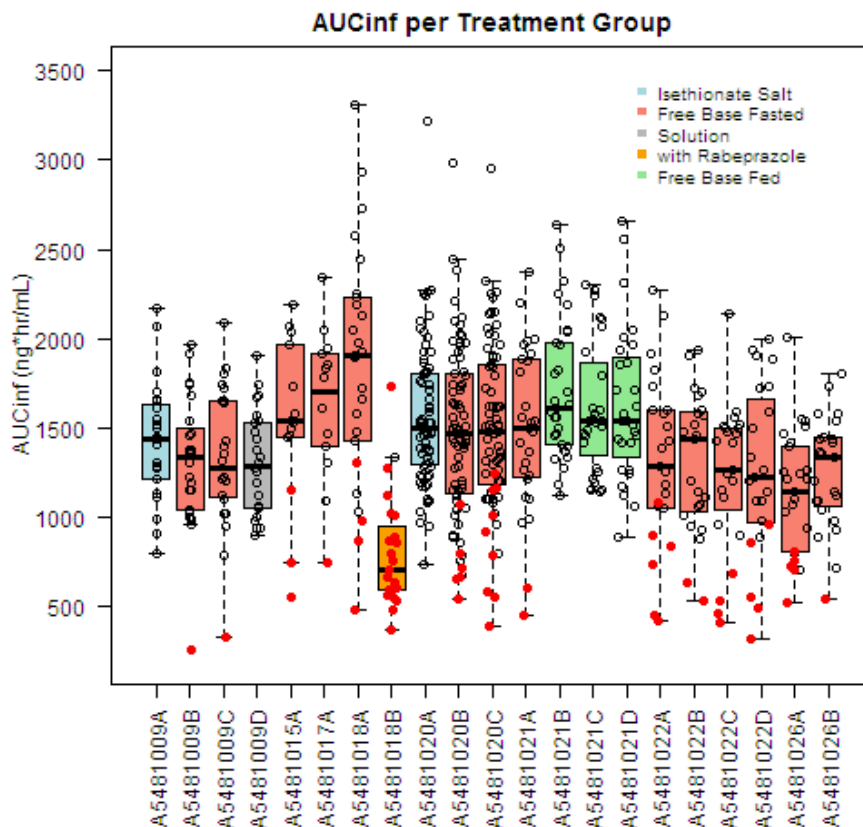
$C_{max}$ : 最高血漿中濃度

試験番号の後のアルファベットは各試験の投与群を示す。各投与群の内容については Table 10 を参照のこと。

A5481015 試験でパルボシクリブ静脈内投与をした被験者, または A5481017 試験で一晩絶食下に第 3 相試験用最終遊離塩基カプセル剤 + リファンピシンを投与した被験者の  $C_{max}$  は含めていない。

$C_{max}$  値が 21.4 ng/mL 以下または  $C_{max}$  値の限界スチューデント化残差が -2 未満のいずれかに定義される low-liers の  $C_{max}$  値を赤色の点 (●) で示す。

**Figure 3.** 健康被験者を対象に実施した試験で報告された投与群別  $AUC_{inf}$  値 (A5481009, A5481015, A5481017, A5481018, A5481020, A5481021, A5481022 および A5481026 試験)



引用 : M2.7.2 項, Appendix 1.7

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

試験番号の後のアルファベットは各試験の投与群を示す。各投与群の内容については Table 10 を参照のこと。

A5481015 試験でパルボシクリブ静脈内投与をした被験者, または A5481017 試験で一晩絶食下第 3 相試験用最終遊離塩基カプセル剤 + リファンピシンを投与した被験者の  $AUC_{inf}$  は含めていない。

$C_{max}$  値が 21.4 ng/mL 以下または  $C_{max}$  値の限界スチューデント化残差が -2 未満のいずれかに定義される low-liers の  $AUC_{inf}$  値を赤色の点 (●) で示す。

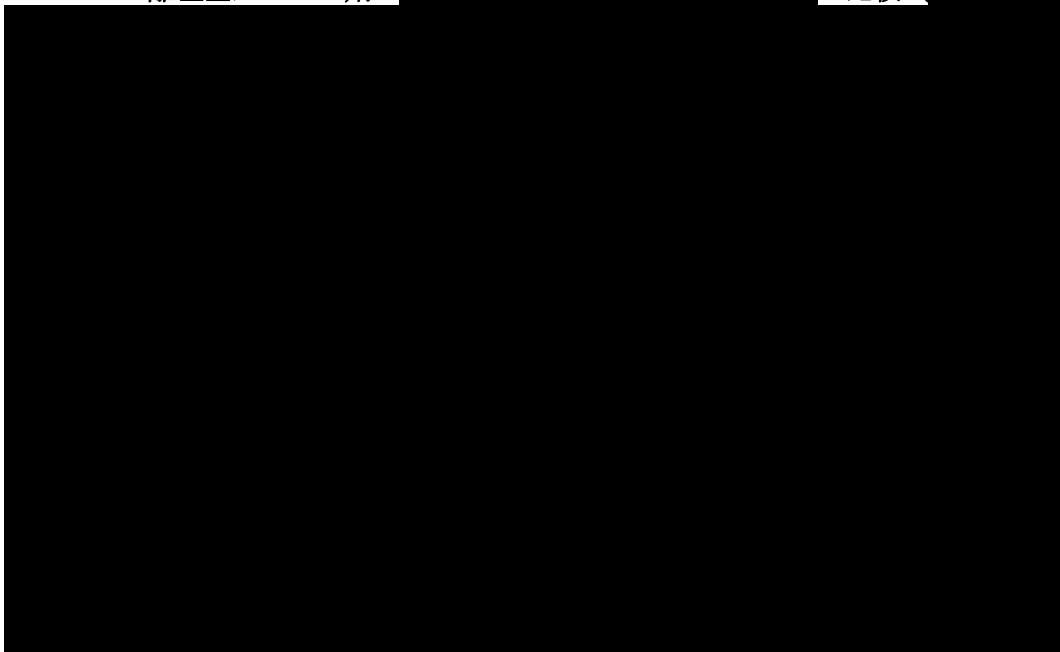
Low-liers が認められた理由は

に關連していると考えられる。Figure 4 に示すように,

この結果から, 絶食下でパルボシクリブの遊離塩基カプセル剤を投与された被験者において, パルボシクリブの曝露量が低くなり, そのため PK のばらつきがより大きくなったと考えられる。なお,

イセチオン酸塩カプセル剤で low-liers が認められないことを裏づけている。

**Figure 4. A5481020 および A5481036 試験で用いたパルボシクリブのイセチオン酸塩および遊離塩基カプセル剤の比較 ( )**



引用：M2.3.P.2.2 項 Figure P.2-10

A：イセチオン酸塩カプセル剤：25 mg (CM-15212) および 100 mg (CM-15312)

B：第3相試験用初期遊離塩基カプセル剤：125 mg (CM-13812)

C：第3相試験用最終遊離塩基カプセル剤：125 mg (G34566)

Low-liers の  $C_{max}$  値および血漿中濃度-時間曲線下面積 (AUC) 値は、A5481018 試験でパルボシクリブをラベプラゾールと併用投与したときの値とほぼ同じであった (詳細については M2.7.2.2.3.1.5 項を参照)。この結果は、胃内 pH の上昇または投与された薬剤が pH の高い環境にある腸へ速やかに移行することによりパルボシクリブの曝露量が低値を示したという仮説と一致する。A5481018 試験では、ラベプラゾールと併用投与したときのパルボシクリブの  $C_{max}$  および  $AUC_{inf}$  は、パルボシクリブの単独投与時と比較して、それぞれ 19.7% および 37.7% であった。 $C_{max}$  は AUC よりも pH 変化により反応するパラメータであると考えられるため、A5481018 試験において、胃内で極度に酸が抑制された状態を示すパルボシクリブ+ラベプラゾール併用投与群で確認された  $C_{max}$  の上側 95 パーセンタイル値の 21.4 ng/mL を low-liers と特定する基準に選択した。このように、low-liers を  $C_{max}$  が 21.4 ng/mL 以下、または  $C_{max}$  の限界スチューデント化残差が -2 未満を示す被験者と定義した。

クロスオーバーデザインで投与された被験者において、個々の被験者内でも low-liers の発現が必ずしも認められるとは限らず、投与により一貫していない被験者が認められた。薬物相互作用 (DDI) 試験 (A5481017 試験, A5481018 試験および A5481026 試験) では、low-liers を含む全データセットを用いて解析した場合、low-liers の存在と主要な目的が交絡する可能性があるため、主要評価項目 (DDI の影響) の評価から交絡因子である製剤の影響を排除または軽減するために、low-liers を除外したデータを用いた追加解析を併せて実施した。この根拠の詳細は、各試験の治験総括報告書で考察している。また、low-liers に該当しない被験者に対する食事の影響を評価するために、食事の影響試験 (A5481021 試験) でも追加解析を実施した。

## 2.2. 絶対的バイオアベイラビリティ試験

### 2.2.1. パルボシクリブの経口投与と静脈内投与を比較するための、健康被験者対象、第1相、単回投与、固定投与順序、2期クロスオーバー、絶対的経口バイオアベイラビリティ試験 (A5481015 試験)

A5481015 試験は、健康成人被験者を対象に、第3相試験用初期遊離塩基カプセル剤を絶食下に経口投与したときとパルボシクリブを絶食下に静脈内投与したときとを比較し、パルボシクリブの絶対的BAを推定するために実施した非盲検、単回投与、固定投与順序、2期2投与クロスオーバー試験である。

A5481015 試験の治験総括報告書では、この試験に使用したパルボシクリブの経口製剤を即放性遊離塩基硬カプセル剤と記載している。本申請資料では、A5481015 試験に使用した製剤を第3相試験用初期遊離塩基カプセル剤と記載した (Table 2)。

各投与期でのPK解析用検体採取を完了した評価可能例を12例以上確保するために、14例の被験者を試験に組み入れることとした。各投与間に10日間以上の休薬期間において、各被験者に2通りの投与 (A および B) を実施した。評価可能例数が12例を下回らないかぎり、試験中止例の補充はしないこととした。

A5481015 試験の投与期および投与群を Table 11 に示す。

Table 11. 投与期および投与群 (A5481015 試験)

投与順 (被験者数)	投与期 1	休薬期間	投与期 2
1 (14 例)	試験投与 (投与 A)	前回の投与から 10 日以上	対照投与 (投与 B)

引用：A5481015 試験 治験総括報告書 Table 1

投与 A：パルボシクリブ 125 mg を絶食下に第3相試験用初期遊離塩基カプセル剤を単回経口投与する。

投与 B：パルボシクリブ 50 mg を 1000 mL の静注用液剤 (0.05 mg/mL) として一定速度で約4時間かけて単回静脈内投与する。

#### 2.2.1.1. パルボシクリブの薬物動態の結果

パルボシクリブの経口製剤および静注用液剤を投与したときの血漿中パルボシクリブ濃度-時間推移 (中央値) を Figure 5 に示す。第3相試験用初期遊離塩基カプセル剤および静注用液剤のパルボシクリブのPKパラメータならびにその統計学的比較 (投与群間の調整済み幾何平均値の比の90%CIで表示) をそれぞれ Table 12 および Table 13 に示す。

経口投与後のパルボシクリブの見かけの経口クリアランス (CL/F) および見かけの分布容積 ( $V_z/F$ ) の幾何平均値は、それぞれ 86.32 L/h および 3017 L であった。静脈内投与後のパルボシクリブの全身クリアランス (CL) および定常状態時の分布容積 ( $V_{ss}$ ) の幾何平均値は、それぞれ 39.46 L/h および 1008 L であった (Table 12)。

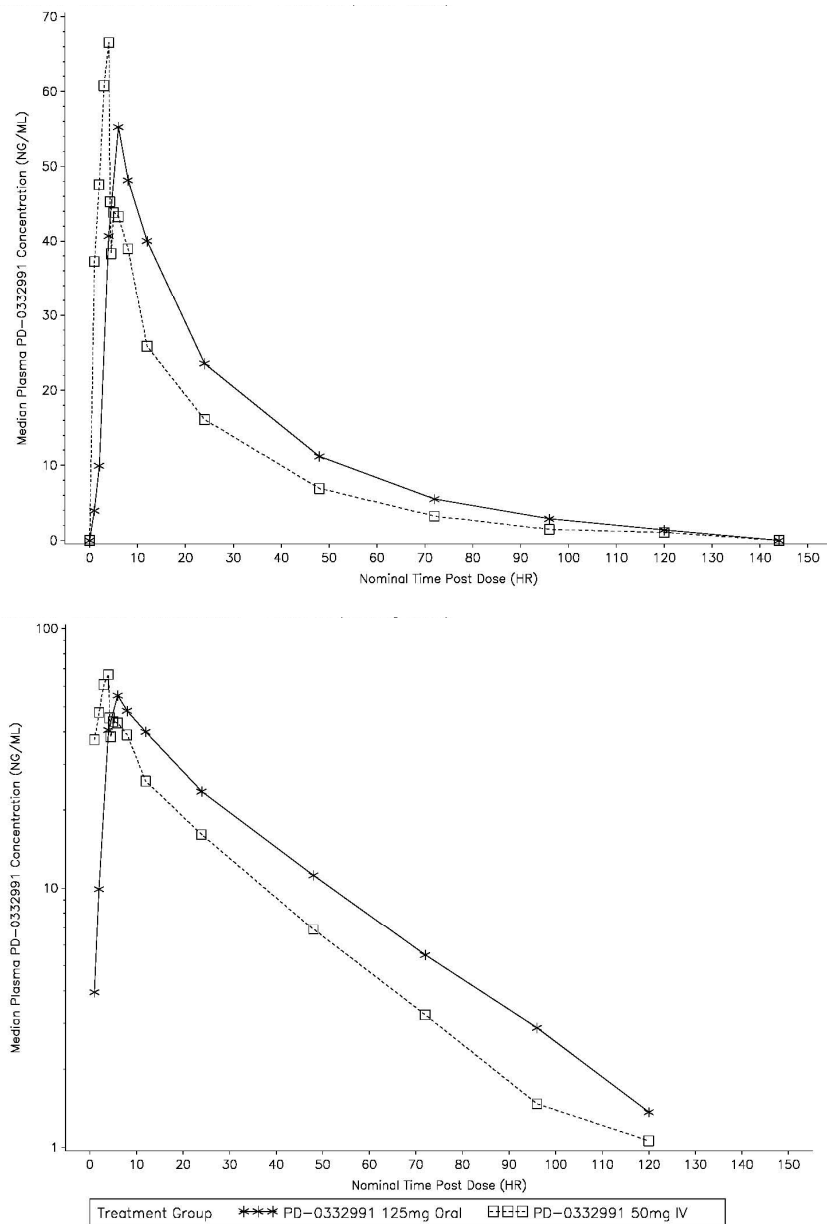
パルボシクリブの経口投与後および静脈内投与後の終末相における消失半減期 ( $t_{1/2}$ ) の算術平均値は、それぞれ 24.5 時間および 22.1 時間であった (Table 12)。

パルボシクリブの単回静脈内投与時の  $AUC_{inf}$  を 125 mg 投与に用量補正した  $AUC_{inf}$  [ $AUC_{inf}(dn)$ ] の幾何平均値に対する、125 mg の単回経口投与時のパルボシクリブの  $AUC_{inf}$  の比は 45.69% であった。この結果から、パルボシクリブの経口投与時の絶対的 BA は 45.69% [90%CI : 39.25%, 53.19%] と推定される (Table 13)。

経口投与時では静脈内投与時と比較してパルボシクリブの  $AUC_{inf}$  および  $C_{max}$  の被験者間変動 (幾何%CV) が大きく、経口投与時で 41%~80%であったのに対し、静脈内投与時は 25%~39%であった (Table 12)。



**Figure 5.** パルボシクリブ 125 mg を単回経口投与または 50 mg を静脈内投与したときの血漿中パルボシクリブ濃度—時間推移（中央値）（A5481015 試験）



引用：A5481015 試験 治験総括報告書 Figure 14.4.2.2.1 および Figure 14.4.2.2.2

LLOQ：定量下限値，PD-0332991：パルボシクリブ

上図：線形グラフ，下図：片対数グラフ

LLOQ は 1.00 ng/mL であった。要約統計量の算出時には，LLOQ 未満の濃度を 0 として計算した。

**Table 12.** パルボシクリブを 125 mg にて単回経口投与または 50 mg にて静脈内投与したときのパルボシクリブの PK パラメータの要約 (A5481015 試験)

パラメータ (単位)	投与別パラメータの要約 <sup>a</sup>	
	投与 A (試験投与) : 経口, 125 mg, 第 3 相試験用 初期遊離塩基カプセル剤	投与 B (対照投与) : 静脈内, 50 mg, 静注用液剤
N, n	14, 14	14, 14
AUC <sub>inf</sub> (ng•h/mL)	1447 (41)	1268 (25)
AUC <sub>last</sub> (ng•h/mL)	1396 (43)	1227 (26)
C <sub>max</sub> (ng/mL)	46.80 (80)	88.73 (39)
T <sub>max</sub> (h)	8.00 (4.00-12.0)	3.00 (1.00-6.00)
t <sub>1/2</sub> (h)	24.54 (±4.23)	22.14 (±3.82)
CL/F (L/h)	86.32 (41)	NA
V <sub>z</sub> /F (L)	3017 (44)	NA
CL (L/h)	NA	39.46 (25)
V <sub>ss</sub> (L)	NA	1008 (29)
AUC <sub>inf</sub> (dn) (ng•h/mL/mg)	11.58 (41)	25.35 (25)
AUC <sub>last</sub> (dn) (ng•h/mL/mg)	11.18 (43)	24.57 (26)
C <sub>max</sub> (dn) (ng/mL/mg)	0.3745 (80)	1.776 (39)

引用 : A5481015 試験 治験総括報告書 Table 14.4.3.1

AUC<sub>inf</sub> : 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<sub>last</sub> : 0 時間から最終定量可能時間までの血漿中濃度-時間曲線下面積, CL : 全身クリアランス, CL/F : 見かけの経口クリアランス, C<sub>max</sub> : 最高血漿中濃度, %CV : 変動係数 (%), dn : 用量補正した, N : 投与群の被験者数, NA : 該当せず, n : AUC<sub>inf</sub>, CL/F, V<sub>z</sub>/F, および t<sub>1/2</sub> の報告が可能な被験者数, PK : 薬物動態, SD : 標準偏差, t<sub>1/2</sub> : 終末相における消失半減期, T<sub>max</sub> : 最高血漿中濃度到達時間, V<sub>ss</sub> : 定常状態時の分布容積, V<sub>z</sub>/F : 見かけの分布容積

a. T<sub>max</sub> は中央値 (範囲), t<sub>1/2</sub> は算術平均値 (±SD), それ以外の PK パラメータは幾何平均値 (幾何%CV) で示した。

**Table 13.** パルボシクリブを 125 mg にて単回経口投与または 50 mg にて静脈内投与したときのパルボシクリブの PK パラメータの比較 (A5481015 試験)

パラメータ (単位)	調整済み幾何平均値		調整済み幾何平均値の比 (試験投与/対照投与) <sup>a</sup>	調整済み幾何平均値の比の 90%CI <sup>a</sup>
	投与 A (試験投与) : パルボシクリブ 125 mg, 経口	投与 B (対照投与) : パルボシクリブ 50 mg, 静脈内		
AUC <sub>inf</sub> (dn) (ng•h/mL/mg)	11.58	25.35	45.69	[39.25, 53.19]
AUC <sub>last</sub> (dn) (ng•h/mL/mg)	11.18	24.57	45.49	[38.82, 53.29]

引用 : A5481015 試験 Table 14.4.3.3

AUC<sub>inf</sub> : 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<sub>last</sub> : 0 時間から最終定量可能時間までの血漿中濃度-時間曲線下面積, CI : 信頼区間, dn : 用量補正した, PK : 薬物動態

a. 調整済み幾何平均値の比およびその 90%CI をパーセンテージ (%) で表した。

### 2.2.1.2. 安全性の結果

本試験では, 死亡, 重篤な有害事象 (SAE), 重度の有害事象, 有害事象による中止および減量は報告されなかった。投与期間中, パルボシクリブを投与した 14 例中 5 例に TEAE が 5 件発現

した。5件中4件が軽度（パルボシクリブ経口投与群），1件（季節性アレルギー）が中等度（パルボシクリブ静脈内投与群）であった。治験責任医師により治験薬と関連ありと判断された事象は認められず，また，試験期間中の臨床検査値，バイタルサインおよび心電図（ECG）に，臨床的に重要な異常は認められなかった。

### 2.2.1.3. 結論

- 第3相試験用初期遊離塩基カプセル剤としてパルボシクリブ 125 mg を絶食下单回経口投与したときの静脈内投与時に対する絶対的 BA は 45.69% [90%CI : 39.25%, 53.19%] であった。
- 健康被験者にパルボシクリブを単回経口投与および静脈内投与したときの安全性および忍容性は良好であった。

## 2.3. 食事の影響試験

### 2.3.1. パルボシクリブのバイオアベイラビリティに対する食事の影響を推定するための，健康被験者対象，第1相，非盲検，4投与順，4期クロスオーバー試験（A5481021試験）

A5481021試験は，健康被験者を対象に，パルボシクリブのPKに対する食事の影響を推定する無作為化，非盲検，単回投与，4投与順，4期クロスオーバー試験である。パルボシクリブ第3相試験用最終遊離塩基カプセル剤 125 mg を4通りの条件 [一晚絶食下（投与 A），高脂肪・高カロリー食摂取後（投与 B），低脂肪・低カロリー食摂取後（投与 C），投与前1時間かつ投与後2時間に中程度の脂肪食を摂取（投与 D）] で28例にそれぞれ単回投与する計画とした。

A5481021試験の治験総括報告書では，この試験で使用したパルボシクリブ製剤をICH製剤または市販用製剤と記載している。本申請資料では，A5481021試験に使用した製剤を第3相試験用最終遊離塩基カプセル剤と記載した（Table 2）。

A5481021試験の投与期および投与群をTable 14に示す。

Table 14. 投与期および投与群（A5481021試験）

投与順 (被験者数)	投与期 1	休薬期間	投与期 2	休薬期間	投与期 3	休薬期間	投与期 4
1 (7例)	投与 A	前回の投与から 10日以上	投与 D	前回の投与から 10日以上	投与 B	前回の投与から 10日以上	投与 C
2 (7例)	投与 B		投与 A		投与 C		投与 D
3 (7例)	投与 C		投与 B		投与 D		投与 A
4 (7例)	投与 D		投与 C		投与 A		投与 B

引用：A5481021試験 治験総括報告書 Table 1

投与 A：一晚絶食下でパルボシクリブ 125 mg を第3相試験用最終遊離塩基カプセル剤として投与

投与 B：高脂肪，高カロリーの朝食後にパルボシクリブ 125 mg を第3相試験用最終遊離塩基カプセル剤として投与

投与 C：低脂肪，低カロリーの朝食後にパルボシクリブ 125 mg を第3相試験用最終遊離塩基カプセル剤として投与

投与 D：中程度の脂肪食（朝食）摂取1時間後にパルボシクリブ 125 mg を第3相試験用最終遊離塩基カプセル剤として投与し，投与後2時間に再度中程度の脂肪食を摂取

本試験の PK 解析には、PK 評価可能な全例 [最大の解析対象集団 (FAS)] を含めた PK パラメータ解析対象集団における解析のほか、low-liers に該当しない被験者に対する食事の影響を評価するために、パルボシクリブを一晩絶食下で投与した投与群から low-liers を除外した追加解析 (補完解析) を実施した (low-liers の詳細については 2.1 項を参照)。

### 2.3.1.1. パルボシクリブの薬物動態の結果 —最大の解析対象集団

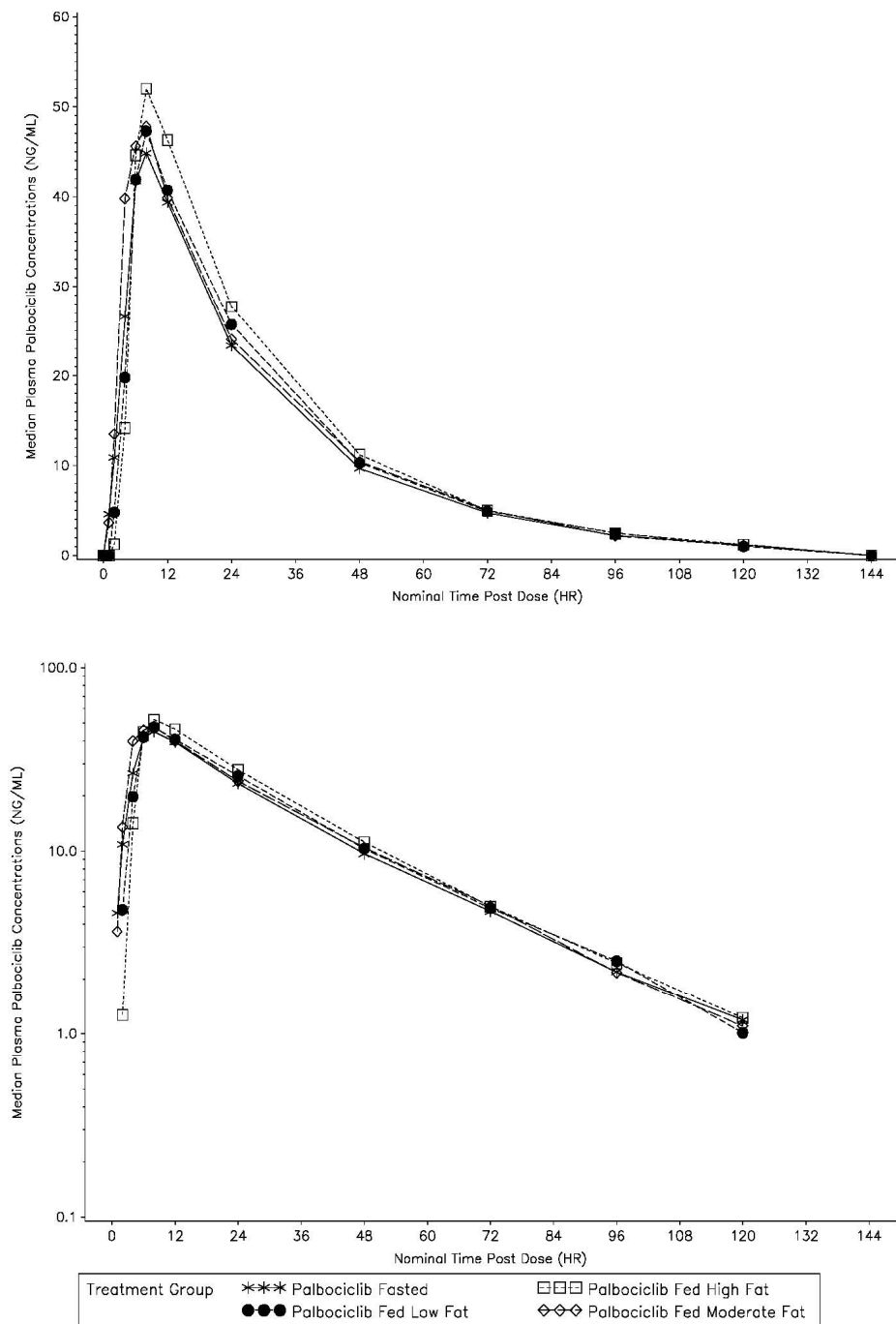
FAS について、本試験で評価した異なる食事条件における血漿中パルボシクリブ濃度—時間推移 (中央値) を Figure 6 に示す。異なる食事条件下で投与したパルボシクリブの  $AUC_{inf}$  および  $C_{max}$  の個々の値および幾何平均値の箱ひげ図を Figure 7 に示す。異なる食事条件で投与したときのパルボシクリブの PK パラメータおよびその統計学的比較 (投与群間の調整済み幾何学平均値の比の 90%CI で表示) をそれぞれ Table 15 および Table 16 に示す。

$AUC_{inf}$  については、一晩絶食下投与時に対する、高脂肪食後投与時、低脂肪食後投与時および 2 回の中程度の脂肪食の食間に投与時の  $AUC_{inf}$  の幾何平均値の比は、それぞれ 120.59% [90%CI : 112.61%, 129.14%], 111.81% [90%CI : 104.29%, 119.87%] および 113.13% [90%CI : 105.60%, 121.19%] であった (Table 16)。

$C_{max}$  については、一晩絶食下投与時に対する、高脂肪食後投与時、低脂肪食後投与時および 2 回の中程度の脂肪食の食間に投与時の  $C_{max}$  の幾何平均値の比は、それぞれ 137.78% [90%CI : 120.55%, 157.47%], 127.08% [90%CI : 110.92%, 145.60%] および 124.04% [90%CI : 108.43%, 141.88%] であった (Table 16)。

食後投与したときのパルボシクリブの曝露量の被験者間変動 (幾何%CV) は、食事の脂肪含有量およびカロリー含有量に関係なく類似しており ( $AUC_{inf}$  では 23%~27%,  $C_{max}$  では 21%~24%), 一晩絶食下で投与したときの幾何%CV ( $AUC_{inf}$  では 39%,  $C_{max}$  では 73%) より低値であった (Table 15)。このように%CV が低値を示し、被験者間変動が小さくなったことから、一晩絶食下投与で認められた low-liers が食後投与により認められなくなることを示していると考えられる。

**Figure 6.** パルボシクリブ 125 mg を絶食下、食後または食間に単回経口投与したときの血漿中パルボシクリブ濃度—時間推移 (中央値, 最大の解析対象集団) (A5481021 試験)



引用：A5481021 試験 治験総括報告書 Figure 14.4.2.2.1 および Figure 14.4.2.2.2

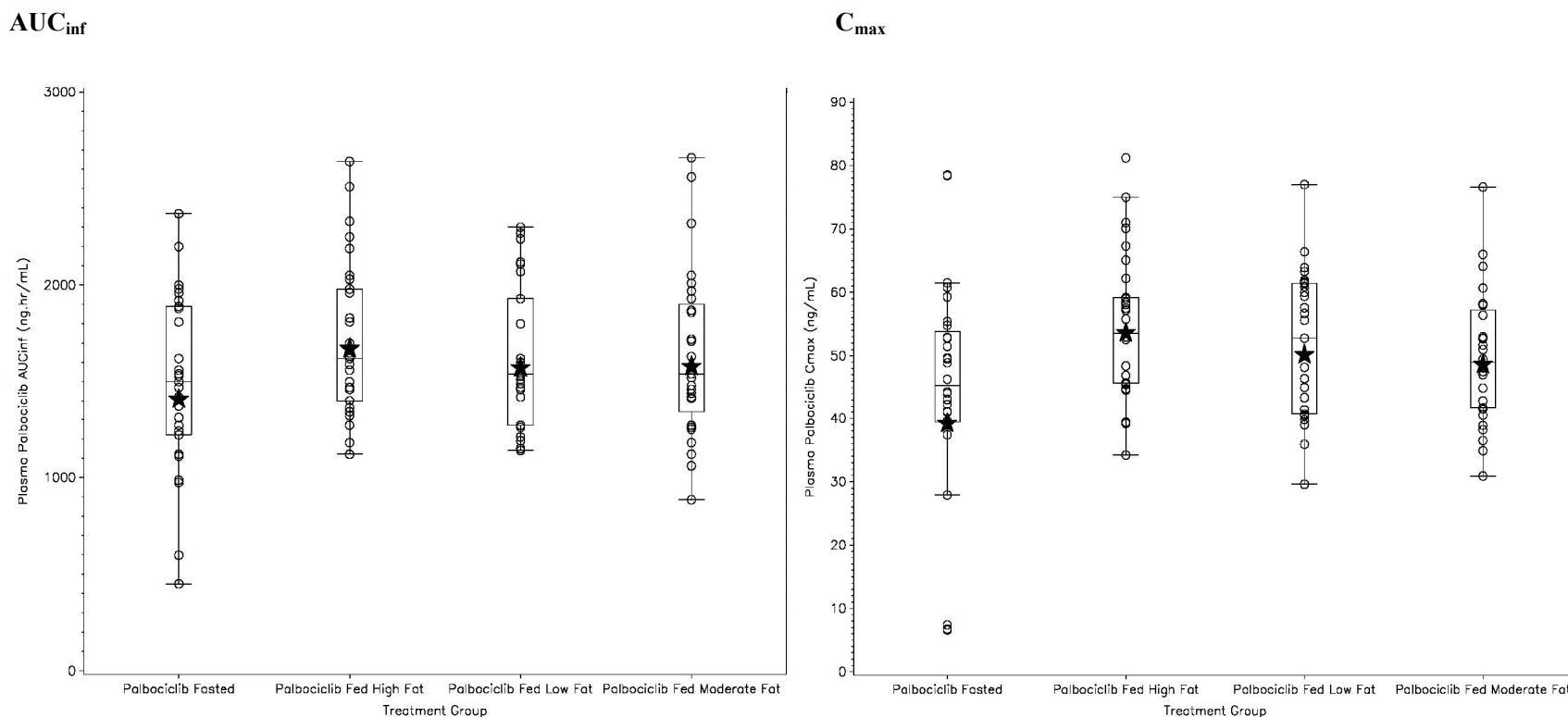
LLOQ：定量下限値, palbociclib：パルボシクリブ

上図：線形グラフ, 下図：片対数グラフ

LLOQ は 1.00 ng/mL であった。

要約統計量の算出には、LLOQ 未満の濃度を 0 として計算した。

Figure 7. 異なる食事条件下でのパルボシクリブの  $AUC_{inf}$  (左図) および  $C_{max}$  (右図) の箱ひげ図 (幾何平均値, 最大の解析対象集団) (A5481021 試験)



引用：A5481021 試験 治験総括報告書 Figure 14.4.3.2.1 および Figure 14.4.3.2.3

$AUC_{inf}$ ：0 時間から無限大時間までの血漿中濃度-時間曲線下面積， $C_{max}$ ：最高血漿中濃度，palbociclib：パルボシクリブ

★印は幾何平均値を示し，○は個々の被験者の値を示す。

箱ひげ図は中央値および第 1 四分位数/第 3 四分位数を示し，箱から伸びる線の先端は「第 1 四分位数-1.5×四分位範囲」から「第 3 四分位数+1.5×四分位範囲」の範囲内のそれぞれ最小値および最大値を示す。

**Table 15.** パルボシクリブ 125 mg を異なる食事条件で単回経口投与したときの投与群ごとのパルボシクリブの PK パラメータの要約（最大の解析対象集団）（A5481021 試験）

パラメータ (単位)	投与群ごとの PK パラメータの要約 <sup>a</sup>			
	投与 A: 一晚絶食下	投与 B: 食後 (高脂肪食)	投与 C: 食後 (低脂肪食)	投与 D: 食後 (食間) (中程度の脂肪食)
N, n	28, 27	28, 28	27, 27	28, 28
AUC <sub>inf</sub> (ng•h/mL)	1408 (39)	1672 (23)	1573 (23)	1580 (27)
AUC <sub>last</sub> (ng•h/mL)	1284 (50)	1627 (23)	1524 (23)	1533 (26)
T <sub>last</sub> (h)	119 (72.0-144)	119 (94.5-145)	118 (72.0-145)	119 (94.0-145)
C <sub>max</sub> (ng/mL)	39.22 (73)	53.67 (21)	50.20 (24)	48.64 (21)
T <sub>max</sub> (h)	8.00 (6.00-48.0)	8.00 (6.00-12.1)	8.00 (6.00-12.0)	8.00 (4.00-12.0)
t <sub>1/2</sub> (h)	23.90 (±5.28)	22.14 (±4.39)	22.03 (±4.57)	22.91 (±4.49)
CL/F (L/h)	88.77 (39)	74.74 (23)	79.45 (22)	79.10 (26)
V <sub>z</sub> /F (L)	2993 (39)	2342 (17)	2475 (20)	2573 (18)

引用: A5481021 試験 治験総括報告書 Table 14.4.3.1.1

AUC<sub>inf</sub>: 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<sub>last</sub>: 0 時間から最終定量可能時間までの血漿中濃度-時間曲線下面積, CL/F: 見かけの経口クリアランス; C<sub>max</sub>: 最高血漿中濃度, %CV: 変動係数 (%), N: 投与群の被験者数, n: AUC<sub>inf</sub>, CL/F, V<sub>z</sub>/F, および t<sub>1/2</sub>の報告が可能な被験者数, PK: 薬物動態, SD: 標準偏差, t<sub>1/2</sub>: 終末相における消失半減期, T<sub>last</sub>: 最終定量可能時間, T<sub>max</sub>: 最高血漿中濃度到達時間, V<sub>z</sub>/F: 見かけの分布容積

投与 A: 一晚絶食下でパルボシクリブ 125 mg を第 3 相試験用最終遊離塩基カプセル剤として投与

投与 B: 高脂肪, 高カロリーの朝食後にパルボシクリブ 125 mg を第 3 相試験用最終遊離塩基カプセル剤として投与

投与 C: 低脂肪, 低カロリーの朝食後にパルボシクリブ 125 mg を第 3 相試験用最終遊離塩基カプセル剤として投与

投与 D: 中程度の脂肪食 (朝食) 摂取 1 時間後にパルボシクリブ 125 mg を第 3 相試験用最終遊離塩基カプセル剤として投与し, 投与後 2 時間に再度中程度の脂肪食を摂取

a. T<sub>max</sub> および T<sub>last</sub> は中央値 (範囲), t<sub>1/2</sub> は算術平均値 (±SD), それ以外の PK パラメータは幾何平均値 (幾何%CV) で示した。

**Table 16.** パルボシクリブ 125 mg を異なる食事条件で単回経口投与したときのパルボシクリブの PK パラメータの比較（最大の解析対象集団）（A5481021 試験）

パラメータ（単位）	調整済み幾何平均値		調整済み幾何平均値の比 (試験投与/対照投与) <sup>a</sup>	調整済み幾何平均 値の比の 90%CI <sup>a</sup>
	試験投与	対照投与		
<b>高脂肪食後投与（試験投与） vs 絶食下投与（対照投与）</b>				
AUC <sub>inf</sub> (ng•h/mL)	1627	1349	120.59	[112.61, 129.14]
AUC <sub>last</sub> (ng•h/mL)	1587	1242	127.74	[117.15, 139.29]
C <sub>max</sub> (ng/mL)	52.99	38.46	137.78	[120.55, 157.47]
<b>低脂肪食後投与（試験投与） vs 絶食下投与（対照投与）</b>				
AUC <sub>inf</sub> (ng•h/mL)	1509	1349	111.81	[104.29, 119.87]
AUC <sub>last</sub> (ng•h/mL)	1462	1242	117.66	[107.74, 128.50]
C <sub>max</sub> (ng/mL)	48.87	38.46	127.08	[110.92, 145.60]
<b>中程度の脂肪食後投与（試験投与） vs 絶食下投与（対照投与）</b>				
AUC <sub>inf</sub> (ng•h/mL)	1527	1349	113.13	[105.60, 121.19]
AUC <sub>last</sub> (ng•h/mL)	1483	1242	119.36	[109.40, 130.22]
C <sub>max</sub> (ng/mL)	47.70	38.46	124.04	[108.43, 141.88]

引用：A5481021 試験 治験総括報告書 Table 14.4.3.3.1

AUC<sub>inf</sub>：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<sub>last</sub>：0 時間から最終定量可能時間までの血漿中濃度－時間曲線下面積，CI：信頼区間，C<sub>max</sub>：最高血漿中濃度，PK：薬物動態

投与 A：一晩絶食下でパルボシクリブ 125 mg を第 3 相試験用最終遊離塩基カプセル剤として投与

投与 B：高脂肪，高カロリーの朝食後にパルボシクリブ 125 mg を第 3 相試験用最終遊離塩基カプセル剤として投与

投与 C：低脂肪，低カロリーの朝食後にパルボシクリブ 125 mg を第 3 相試験用最終遊離塩基カプセル剤として投与

投与 D：中程度の脂肪食（朝食）摂取 1 時間後にパルボシクリブ 125 mg を第 3 相試験用最終遊離塩基カプセル剤として投与し，投与後 2 時間に再度中程度の脂肪食を摂取

a. 調整済み幾何平均値の比およびその 90%CI をパーセンテージ（%）で表した。

### 2.3.1.2. パルボシクリブの薬物動態の結果 — low-liers を除外した追加解析結果

Low-liers に該当しない被験者において，パルボシクリブの曝露量に対する食事の影響を評価するために，追加解析を実施した。Low-liers を除外したデータサブセットにおける異なる食事条件における血漿中パルボシクリブ濃度－時間推移（中央値）を Figure 8 に示す。Low-liers を除外したパルボシクリブの AUC<sub>inf</sub> および C<sub>max</sub> の個々の値および幾何平均値の箱ひげ図を Figure 9 に示す。Low-liers を除外したデータサブセットにおける異なる食事条件で投与したときのパルボシクリブの PK パラメータおよびその統計学的比較（投与群間の調整済み幾何平均値の比の 90%CI で表示）をそれぞれ Table 17 および Table 18 に示す。

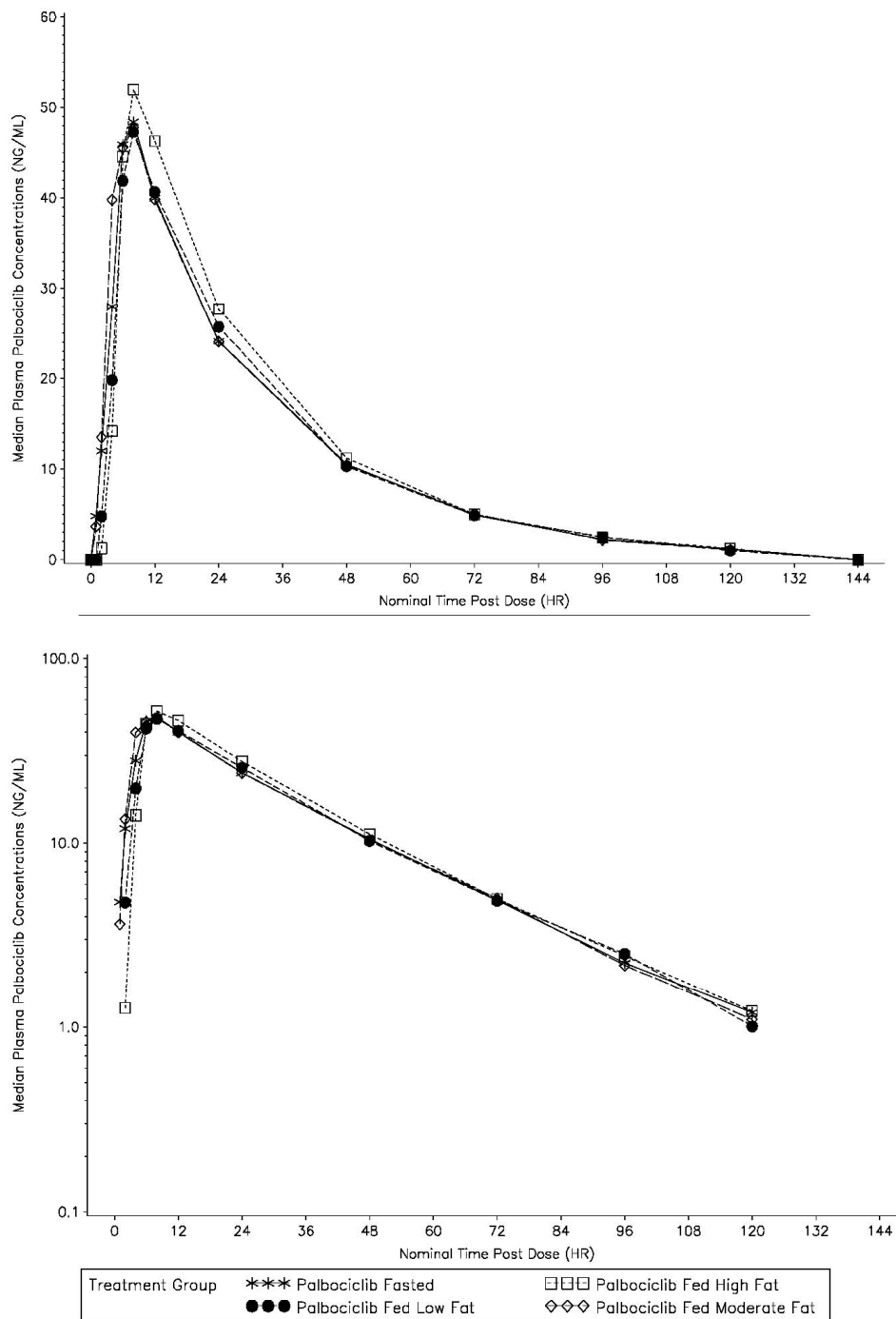
AUC<sub>inf</sub> については，一晩絶食下投与時の AUC<sub>inf</sub> の幾何平均値に対する，高脂肪食後投与時，低脂肪食後投与時および 2 回の中程度の脂肪食の食間に投与時の AUC<sub>inf</sub> の幾何平均値を，low-liers を除外して比較したときの比は，それぞれ 112.48% [90%CI: 107.78%, 117.38%]，104.30% [90%CI: 99.88%, 108.92%] および 105.52% [90%CI: 101.10%, 110.14%] であった (Table 18)。

C<sub>max</sub> については，一晩絶食下投与時の C<sub>max</sub> の幾何平均値に対する，高脂肪食後投与時，低脂肪食後投与時および 2 回の中程度の脂肪食の食間に投与時の C<sub>max</sub> の幾何平均値を，low-liers を除外して比較したときの比は，それぞれ 113.69% [90%CI: 107.37%, 120.37%]，105.18% [90%CI: 99.24%, 111.46%] および 102.49% [90%CI: 96.77%, 108.55%] であった (Table 18)。



Low-liers を除外したデータサブセットの  $AUC_{inf}$  および  $C_{max}$  の試験投与／対照投与の調整済み幾何平均値の比の 90%CI は、投与 B, C および D（それぞれ高脂肪食後、低脂肪食後および中程度の脂肪食の食間に投与）と投与 A（一晚絶食下投与）とのいずれの比較でも、BE の判定基準範囲内（80%～125%）にあった。この結果は、low-liers に該当しない被験者ではパルボシクリブの曝露量が食事摂取によって変化しないことを示唆した。

**Figure 8.** パルボシクリブ 125 mg を絶食下, 食後または食間に単回経口投与したときの血漿中パルボシクリブ濃度—時間推移 (中央値, low-liers を除く) (A5481021 試験)



引用 : A5481021 試験 治験総括報告書 Figure 14.4.2.2.5 および Figure 14.4.2.2.6

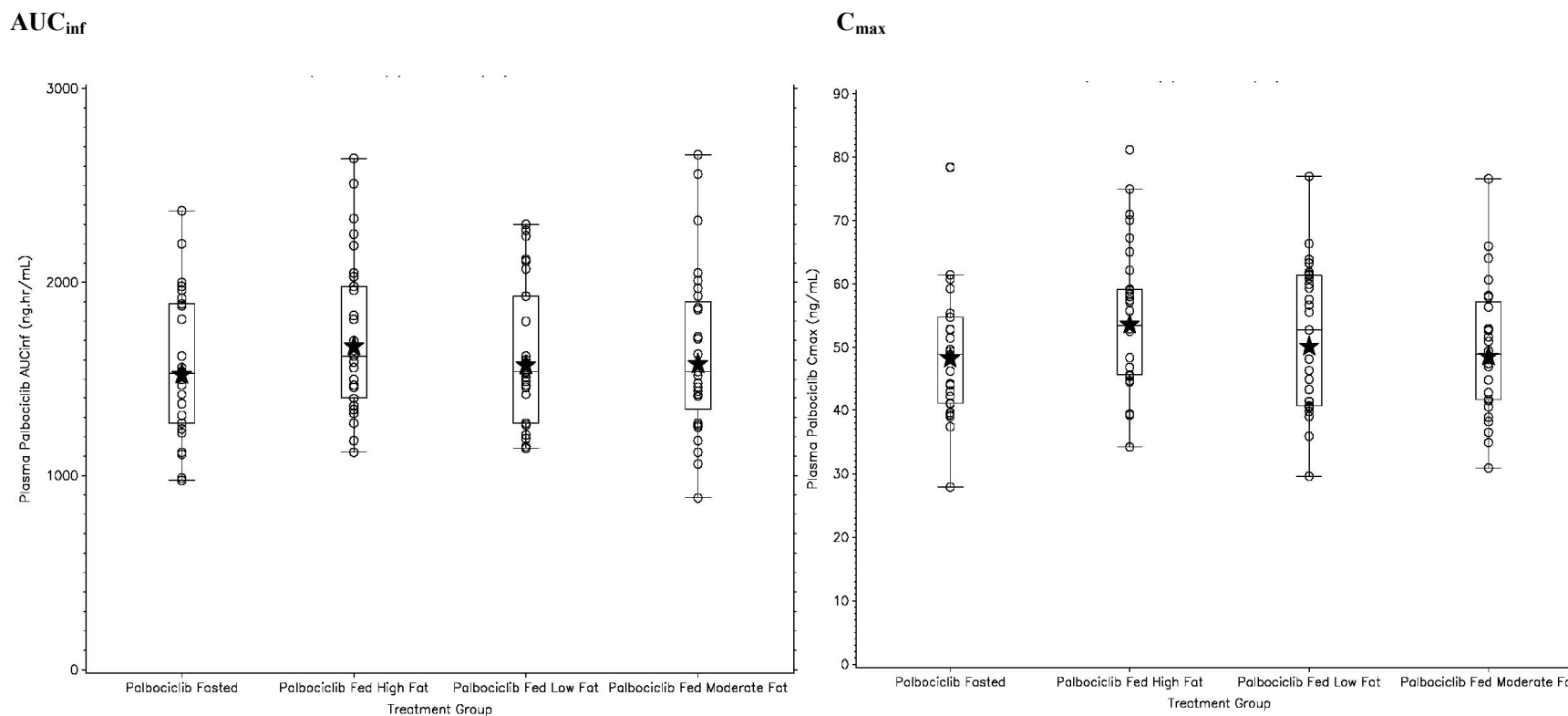
LLOQ : 定量下限値, palbociclib : パルボシクリブ

上図 : 線形グラフ, 下図 : 片対数グラフ

LLOQ は 1.00 ng/mL であった。

要約統計量は LLOQ 未満の濃度を 0 として計算した。

Figure 9. 異なる食事条件下でのパルボシクリブの  $AUC_{inf}$  (左図) および  $C_{max}$  (右図) の箱ひげ図 (幾何平均値, low-liers を除く) (A5481021 試験)



引用：A5481021 試験 治験総括報告書 Figure 14.4.3.2.4 および Figure 14.4.3.2.6

$AUC_{inf}$ ：0 時間から無限大時間までの血漿中濃度-時間曲線下面積， $C_{max}$ ：最高血漿中濃度，palbociclib: パルボシクリブ

★印は幾何平均値を示し，○は個々の被験者の値を示す。

箱ひげ図は中央値および第 1 四分位数/第 3 四分位数を示し，箱から伸びる線の先端は「第 1 四分位数-1.5×四分位範囲」から「第 3 四分位数+1.5×四分位範囲」の範囲内のそれぞれ最小値および最大値を示す。

**Table 17. パルボシクリブ 125 mg を単回経口投与したときの投与群ごとのパルボシクリブの PK パラメータの要約 (low-liers を除く) (A5481021 試験)**

パラメータ (単位)	各投与群の PK パラメータの要約 <sup>a</sup>			
	投与 A: 一晚絶食下	投与 B: 食後 (高脂肪食)	投与 C: 食後 (低脂肪食)	投与 D: 食後 (食間) (中程度の脂肪食)
N, n	25, 25	28, 28	27, 27	28, 28
AUC <sub>inf</sub> (ng•h/mL)	1525 (25)	1672 (23)	1573 (23)	1580 (27)
AUC <sub>last</sub> (ng•h/mL)	1472 (26)	1627 (23)	1524 (23)	1533 (26)
T <sub>last</sub> (h)	119 (72.1-144)	119 (94.5-145)	118 (72.0-145)	119 (94.0-145)
C <sub>max</sub> (ng/mL)	48.31 (23)	53.67 (21)	50.20 (24)	48.64 (21)
T <sub>max</sub> (h)	8.00 (6.00-8.03)	8.00 (6.00-12.1)	8.00 (6.00-12.0)	8.00 (4.00-12.0)
t <sub>1/2</sub> (h)	23.70 (±5.23)	22.14 (±4.39)	22.03 (±4.57)	22.91 (±4.49)
CL/F (L/h)	81.96 (25)	74.74 (23)	79.45 (22)	79.10 (26)
V <sub>z</sub> /F (L)	2741 (21)	2342 (17)	2475 (20)	2573 (18)

引用: A5481021 試験 治験総括報告書 Table 14.4.3.1.2

AUC<sub>inf</sub>: 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<sub>last</sub>: 0 時間から最終定量可能時間までの血漿中濃度-時間曲線下面積, CL/F: 見かけの経口クリアランス, C<sub>max</sub>: 最高血漿中濃度, N: 投与群の被験者数, n: AUC<sub>inf</sub>, CL/F, V<sub>z</sub>/F, および t<sub>1/2</sub>の報告が可能な被験者数, PK: 薬物動態, SD: 標準偏差, t<sub>1/2</sub>: 終末相における消失半減期, T<sub>last</sub>: 最終定量可能時間, T<sub>max</sub>: 最高血漿中濃度到達時間, V<sub>z</sub>/F: 見かけの分布容積

投与 A: 一晚絶食下でパルボシクリブ 125 mg を第 3 相試験用最終遊離塩基カプセル剤として投与

投与 B: 高脂肪, 高カロリーの朝食後にパルボシクリブ 125 mg を第 3 相試験用最終遊離塩基カプセル剤として投与

投与 C: 低脂肪, 低カロリーの朝食後にパルボシクリブ 125 mg を第 3 相試験用最終遊離塩基カプセル剤として投与

投与 D: 中程度の脂肪食 (朝食) 摂取 1 時間後にパルボシクリブ 125 mg を第 3 相試験用最終遊離塩基カプセル剤として投与し, 投与後 2 時間に再度中程度の脂肪食を摂取

a. T<sub>max</sub> および T<sub>last</sub> は中央値 (範囲), t<sub>1/2</sub> は算術平均値 (±SD), それ以外の PK パラメータは幾何平均値 (幾何%CV) で示した。

**Table 18.** パルボシクリブ 125 mg を異なる食事条件で単回経口投与したときのパルボシクリブの PK パラメータの比較 (low-liers を除く) (A5481021 試験)

パラメータ (単位)	調整済み幾何平均値		調整済み幾何平均値の比 (試験投与/対照投与) <sup>a</sup>	調整済み幾何平均 値の比の 90%CI <sup>a</sup>
	試験投与	対照投与		
<b>高脂肪食後投与 (試験投与) vs 絶食下投与 (対照投与)</b>				
AUC <sub>inf</sub> (ng•h/mL)	1623	1443	112.48	[107.78, 117.38]
AUC <sub>last</sub> (ng•h/mL)	1578	1392	113.38	[108.55, 118.42]
C <sub>max</sub> (ng/mL)	52.51	46.19	113.69	[107.37, 120.37]
<b>低脂肪食後投与 (試験投与) vs 絶食下投与 (対照投与)</b>				
AUC <sub>inf</sub> (ng•h/mL)	1505	1443	104.30	[99.88, 108.92]
AUC <sub>last</sub> (ng•h/mL)	1456	1392	104.62	[100.10, 109.35]
C <sub>max</sub> (ng/mL)	48.58	46.19	105.18	[99.24, 111.46]
<b>中程度の脂肪食後投与 (試験投与) vs 絶食下投与 (対照投与)</b>				
AUC <sub>inf</sub> (ng•h/mL)	1523	1443	105.52	[101.10, 110.14]
AUC <sub>last</sub> (ng•h/mL)	1476	1392	106.03	[101.49, 110.77]
C <sub>max</sub> (ng/mL)	47.34	46.19	102.49	[96.77, 108.55]

引用：A5481021 試験 治験総括報告書 Table 14.4.3.3.4

AUC<sub>inf</sub>：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<sub>last</sub>：0 時間から最終定量可能時間までの血漿中濃度-時間曲線下面積，CI：信頼区間，C<sub>max</sub>：最高血漿中濃度，PK：薬物動態

投与 A：一晩絶食下でパルボシクリブ 125 mg を第 3 相試験用最終遊離塩基カプセル剤として投与

投与 B：高脂肪，高カロリーの朝食後にパルボシクリブ 125 mg を第 3 相試験用最終遊離塩基カプセル剤として投与

投与 C：低脂肪，低カロリーの朝食後にパルボシクリブ 125 mg を第 3 相試験用最終遊離塩基カプセル剤として投与

投与 D：中程度の脂肪食（朝食）摂取 1 時間後にパルボシクリブ 125 mg を第 3 相試験用最終遊離塩基カプセル剤として投与し，投与後 2 時間に再度中程度の脂肪食を摂取

a. 調整済み幾何平均値の比およびその 90%CI をパーセンテージ (%) で表した。

### 2.3.1.3. 安全性の結果

本試験では，死亡，SAE，重度の有害事象，有害事象による中止および減量は報告されなかった。全投与群（4 群）の 28 例中 10 例に 12 件の TEAE が報告された。TEAE の発現件数は，一晩絶食下投与群（投与 A）では 6 例に 8 件，高脂肪食後投与群（投与 B）では 1 例に 1 件，中程度の脂肪食間投与群（投与 D）では 3 例に 3 件であった。治験責任医師により治験薬と関連ありと判断された事象は，一晩絶食下投与群（投与 A）に発現した腹部不快感 1 件のみであった。クレアチニンホスホキナーゼ上昇およびトランスアミナーゼ上昇を発現した 1 例（軽度，治験責任医師により激しい運動に起因するものと判断された）を除き，治験責任医師により臨床的に重要または有害事象として報告された臨床検査値，バイタルサインおよび ECG の異常は認められなかった。

### 2.3.1.4. 結論

- 一晩絶食下でパルボシクリブを投与したとき（投与 A）に対する，高脂肪食後にパルボシクリブを投与したとき（投与 B），低脂肪食後にパルボシクリブを投与したとき（投与 C）およびパルボシクリブの投与前 1 時間かつ投与後 2 時間に再度中程度の脂肪食を摂取したとき（投与 D）の相対的 BA を，パルボシクリブ 125 mg 投与時の AUC<sub>inf</sub> の調整済み幾何平均値の比で評価した結果，それぞれ 120.59%，111.81% および 113.13% であった。このときの AUC<sub>inf</sub> の調整済み幾何平均値の比の 90%CI は，高脂肪食後（投与 B）にパルボシクリブ 125 mg を投与したときを除き（BE の判定基準範囲の上限を超えた），いずれも BE の判定基準範囲内（80%～125%）であった。

- 一晚絶食下でパルボシクリブ 125 mg の投与（投与 A）に対する、高脂肪食後にパルボシクリブ 125 mg を投与（投与 B）、低脂肪食後にパルボシクリブ 125 mg を投与（投与 C）およびパルボシクリブ 125 mg の投与前 1 時間かつ投与後 2 時間に再度中程度の脂肪食を摂取（投与 D）したときのパルボシクリブの  $C_{max}$  の調整済み幾何平均値の比は、それぞれ 137.78%、127.08% および 124.04% であった。
- 食後投与時の  $AUC_{inf}$  および  $C_{max}$  が一晚絶食下投与（投与 A）と比較して高値を示した主な理由として、一晚絶食下投与群に low-liers が存在したことが考えられる。パルボシクリブを食後（投与 B および C）または食間（投与 D）に投与したところ、本試験の一晚絶食下投与で認められた low-liers は認められなかった。パルボシクリブの食後投与または食間投与では、食事の脂肪含有量およびカロリー含有量に関係なく、一晚絶食下投与に比べて、 $AUC_{inf}$  および  $C_{max}$  の被験者間変動（幾何%CV）が低値を示した（一晚絶食下投与では  $AUC_{inf}$  が 39%、 $C_{max}$  が 73%、食後投与では  $AUC_{inf}$  が 23%~27%、 $C_{max}$  が 21%~24%）。
- 一晚絶食下投与群から low-liers を除外したデータサブセットの追加解析では、パルボシクリブを食後（または食間）投与したときと、一晚絶食下で投与したときとの間に BE が認められ、low-liers に該当しない被験者のパルボシクリブの曝露量は食事条件により変化しないことを示唆した。
- 健康被験者にパルボシクリブ 125 mg を第 3 相試験用最終遊離塩基カプセル剤として投与したときの安全性および忍容性は良好であった。

## 2.4. パルボシクリブの薬物動態に対する制酸薬（プロトンポンプ阻害薬、 $H_2$ 受容体拮抗薬または局所性制酸薬）の影響

### 2.4.1. 絶食下单回経口投与時のパルボシクリブの薬物動態に対する制酸薬投与の影響を検討するための、健康被験者対象、第 1 相、非盲検、固定投与順序、2 期クロスオーバー試験（A5481018 試験）

A5481018 試験は、健康成人被験者を対象に、一晚絶食下でパルボシクリブ 125 mg を単回経口投与したときの PK に対する PPI（ラベプラゾール 40 mg QD）反復投与の影響を検討する非盲検、固定投与順序、2 期クロスオーバー試験である。パルボシクリブの溶解性は pH に依存し、pH が高くなると溶解度は低下する。PPI（ラベプラゾール）は胃酸生成を抑制して胃内 pH を上昇させる。本試験では、健康被験者を対象に、ラベプラゾール反復投与を先行して実施した場合と実施しなかった場合を比較し、絶食下でパルボシクリブを単回投与したときの PK に及ぼす PPI（ラベプラゾール）の影響を検討した。本試験の詳細な結果は M2.7.2.2.3.1.5 項に示した。重複を避けるために、本項には概要のみ記載した。

本試験の結果から、パルボシクリブ単独投与と比較して、ラベプラゾールとの併用投与時のパルボシクリブの  $AUC_{inf}$  および  $C_{max}$  の幾何平均値はそれぞれ約 62% [幾何平均値の比 (90%CI) : 37.74% (33.53%, 42.47%)] および約 80% [幾何平均値の比 (90%CI) : 19.71% (16.76%, 23.17%)] 低下した。この結果から、PPI（ラベプラゾール）の併用投与によりパルボシクリブの吸収速度および吸収量は明らかに影響を受けることが示唆された。

#### 2.4.2. 食後投与したパルボシクリブのバイオアベイラビリティに対する制酸薬、プロトンポンプ阻害薬および H<sub>2</sub> 受容体拮抗薬の影響を検討するための、健康被験者対象、第 1 相、非盲検、3 期固定投与順序試験 (A5481038 試験)

A5481038 試験は、健康被験者を対象とした、並行 2 群、非盲検、3 期固定投与順序試験である。パルボシクリブの溶解性は pH に依存し、pH が上昇すると溶解度は低下する。本試験では、健康被験者を対象に、食後にパルボシクリブを単回投与したときの PK に対する H<sub>2</sub> 受容体拮抗薬 (ファモチジン)、PPI (ラベプラゾール) および局所性制酸薬 (Mi-Acid Maximum Strength Liquid) の影響を検討した。本試験の詳細な結果は M2.7.2.2.3.1.8 項に示した。重複を避けるために、本項には概要のみ記載した。

本試験の結果から、食後投与で併用したときの PPI によるパルボシクリブの曝露量への影響は、絶食下投与時 (A5481018 試験) よりも小さくなることが明らかになった。パルボシクリブ投与の前 6 日間およびパルボシクリブ投与の 4 時間前にラベプラゾールナトリウムを投与したとき、C<sub>max</sub> は 41% 低下したが、AUC<sub>inf</sub> に対する影響は小さかった (13% 減少)。ラベプラゾールとパルボシクリブの併用投与 (試験投与) とパルボシクリブ単独投与 (対照投与) とを比較した結果、パルボシクリブの AUC<sub>inf</sub> および C<sub>max</sub> の調整済み幾何平均値の比 (試験投与/対照投与) [90%CI] は、それぞれ 86.85% [79.50%, 94.87%] および 59.18% [49.36%, 70.95%] であった。

本試験で、ファモチジン (H<sub>2</sub> 受容体拮抗薬) をパルボシクリブ投与の 10 時間前および 2 時間後に投与、ならびに Mi-Acid Maximum Strength Liquid (局所性制酸薬) をパルボシクリブ投与の 2 時間前または 2 時間後に投与した結果、パルボシクリブ単独投与と比較して、パルボシクリブの曝露量に対する影響は認められなかった。パルボシクリブ単独投与に対するパルボシクリブの AUC<sub>inf</sub> および C<sub>max</sub> の調整済み幾何平均値の比 (試験投与/対照投与) [90%CI] は、ファモチジンをパルボシクリブ投与の 10 時間前および 2 時間後に投与した場合、それぞれ 96.02% [87.90%, 104.89%] および 95.00% [79.23%, 113.90%]、局所性制酸薬をパルボシクリブ投与の 2 時間前に投与した場合、それぞれ 105.86% [100.53%, 111.47%] および 96.07% [89.93%, 102.62%]、局所性制酸薬をパルボシクリブ投与の 2 時間後に投与した場合、それぞれ 105.15% [99.86%, 110.72%] および 95.79% [89.67%, 102.32%] であった。

### 2.5. 相対的バイオアベイラビリティ試験および生物学的同等性試験

#### 2.5.1. パルボシクリブの遊離塩基カプセル剤 2 種類および液剤 1 種類とイセチオン酸塩カプセル剤のバイオアベイラビリティを比較するための、健康被験者対象、単回投与、非盲検、相対的バイオアベイラビリティ試験 (A5481009 試験)

A5481009 試験は、健康成人被験者を対象に、絶食下で投与したパルボシクリブの遊離塩基カプセル剤または経口液剤の BA をイセチオン酸塩カプセル剤と比較して評価する単回投与、非盲検、無作為化、4 期 4 治験薬 4 投与順クロスオーバー試験である。

A5481009 試験の治験総括報告書では、本試験に使用したパルボシクリブの遊離塩基カプセル剤を遊離塩基小粒子製剤および遊離塩基大粒子製剤と記載しているが、本申請資料では、これらの製剤をそれぞれ [REDACTED] 第 3 相試験用初期遊離塩基カプセル剤 (粒子径 [REDACTED] μm) および [REDACTED] 第 3 相試験用初期遊離塩基カプセル剤 (粒子径 [REDACTED] μm) と記載した (Table 2)。

本試験では、試験を完了した評価可能例を 20 例以上確保するために 24 例を試験に組み入れることとした。各治験薬の投与間に 10 日間以上の休薬期間において、各被験者に治験薬 4 種類（A, B, C および D）を投与した。試験完了例数が 20 例を下回らないかぎり、試験中止例の補充はしなかった。

A5481009 試験の投与期および投与群を Table 19 に示す。

**Table 19. 投与期および投与群（A5481009 試験）**

投与順 (被験者数)	投与期 1	休薬期間	投与期 2	休薬期間	投与期 3	休薬期間	投与期 4
1 (6 例)	投与 A	前回の投与から 10 日以上	投与 B	前回の投与から 10 日以上	投与 C	前回の投与から 10 日以上	投与 D
2 (6 例)	投与 B		投与 D		投与 A		投与 C
3 (6 例)	投与 C		投与 A		投与 D		投与 B
4 (6 例)	投与 D		投与 C		投与 B		投与 A

引用：A5481009 試験 治験総括報告書 Table 1

投与 A：パルボシクリブ 125 mg をイセチオン酸塩カプセル剤として投与

投与 B：パルボシクリブ 125 mg を ██████████ 第 3 相試験用初期遊離塩基カプセル剤（粒子径 █████ μm）として投与

投与 C：パルボシクリブ 125 mg を ██████████ 第 3 相試験用初期遊離塩基カプセル剤（粒子径 █████ μm）として投与

投与 D：パルボシクリブ 50 mg を経口液剤として投与

### 2.5.1.1. パルボシクリブの薬物動態の結果

A5481009 試験で評価した各製剤の血漿中パルボシクリブ濃度－時間推移（中央値）を Figure 10 に示す。パルボシクリブの PK パラメータおよびその統計学的比較（投与群間の調整済み幾何平均値の比の 90%CI で表示）をそれぞれ Table 20 および Table 21 に示す。

AUC<sub>inf</sub>については、██████████ 第 3 相試験用初期遊離塩基カプセル剤（粒子径 █████ μm）、██████████ 第 3 相試験用初期遊離塩基カプセル剤（粒子径 █████ μm）および経口液剤と対照であるイセチオン酸塩カプセル剤を比較した用量補正した幾何平均値の比 [90%CI] は、それぞれ 93.75% [86.55%, 101.55%]、91.29% [84.37%, 98.77%] および 92.78% [85.65%, 100.50%] であった (Table 21)。

C<sub>max</sub>については、██████████ 第 3 相試験用初期遊離塩基カプセル剤（粒子径 █████ μm）、██████████ 第 3 相試験用初期遊離塩基カプセル剤（粒子径 █████ μm）および経口液剤と対照であるイセチオン酸塩カプセル剤を比較した用量補正した幾何平均値の比 [90%CI] は、それぞれ 83.97% [73.91%, 95.39%]、91.11% [80.20%, 103.51%] および 85.68% [75.42%, 97.34%] であった (Table 21)。

AUC<sub>inf</sub>については、いずれの製剤間比較においても、試験製剤／対照製剤の調整済み幾何平均値の比の 90%CI が BE の判定基準範囲内（80%～125%）であった。C<sub>max</sub>については、██████████ 第 3 相試験用初期遊離塩基カプセル剤（粒子径 █████ μm）の試験製剤／対照製剤の調整済み幾何平均値の比の 90%CI は BE の判定基準範囲内であったが、██████████ 第 3 相試験用初期遊離塩基カ

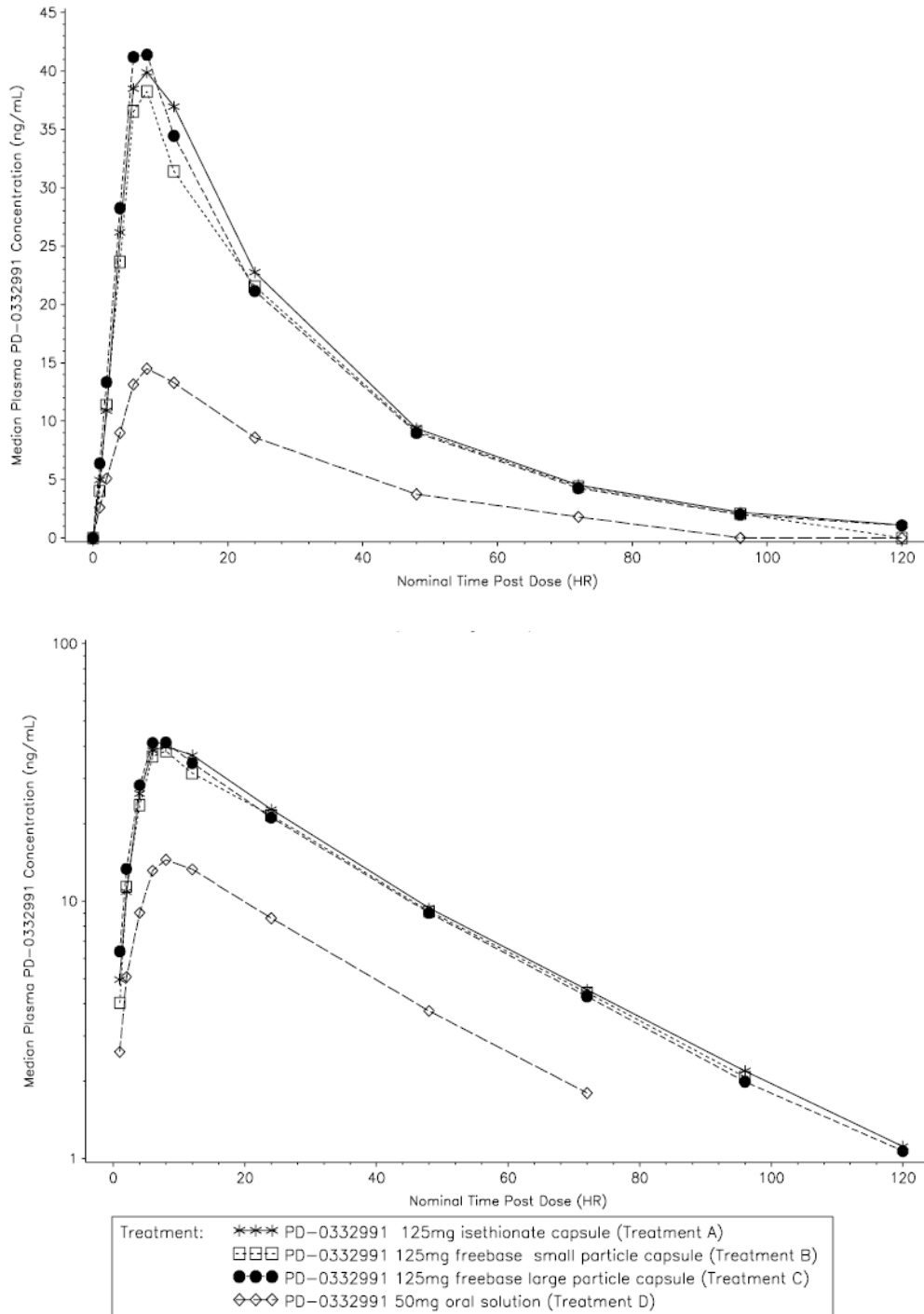


プセル剤(粒子径  $\blacksquare \mu\text{m}$ )および経口液剤では、90%CI の下限が BE の判定基準範囲の下限を下回っていた。

最高血漿中濃度到達時間 ( $T_{\text{max}}$ ) 中央値は、 $\blacksquare$  第 3 相試験用初期遊離塩基カプセル剤 (粒子径  $\blacksquare \mu\text{m}$ )、 $\blacksquare$  第 3 相試験用初期遊離塩基カプセル剤 (粒子径  $\blacksquare \mu\text{m}$ ) および経口液剤が 8 時間であったのに対し、イセチオン酸塩カプセル剤は 6 時間であった。各治験薬とも  $t_{1/2}$  の算術平均値はほぼ同様であった (22.4~22.7 時間) (Table 20)。

イセチオン酸塩カプセル剤および経口液剤のパルボシクリブの  $\text{AUC}_{\text{inf}}$  および  $\text{C}_{\text{max}}$  の被験者間変動 (幾何%CV) は、それぞれ 22%~24% および 24%~27% であった。 $\blacksquare$  第 3 相試験用初期遊離塩基カプセル剤の粒子径  $\blacksquare \mu\text{m}$  の製剤および粒子径  $\blacksquare \mu\text{m}$  の製剤 (それぞれ投与 B および C) のパルボシクリブの  $\text{AUC}_{\text{inf}}$  および  $\text{C}_{\text{max}}$  の変動はイセチオン酸塩カプセル剤および経口液剤 (それぞれ投与 A および D) と比較してやや大きく、製剤 4 剤の幾何%CV 値は、 $\text{AUC}_{\text{inf}}$  が 22%~38%、 $\text{C}_{\text{max}}$  が 24%~58% であった (Table 20)。

**Figure 10.** パルボシクリブを単回経口投与したときの血漿中パルボシクリブ濃度—時間推移 (中央値) (A5481009 試験)



引用：A5481009 試験 治験総括報告書 Figure 14.4.2.2.1.1 および Figure 14.4.2.2.2.1

LLOQ：定量下限値，PD-0332991：パルボシクリブ

上図：線形グラフ，下図：片対数グラフ

LLOQ は 1.00 ng/mL であった。

要約統計量は LLOQ 未満の濃度を 0 として計算した。

**Table 20.** パルボシクリブ 125 mg を単回経口投与したときの投与群ごとのパルボシクリブの PK パラメータの要約 (A5481009 試験)

パラメータ (単位)	投与群ごとの PK パラメータの要約 <sup>a</sup>			
	投与 A : イセチオン酸塩 カプセル剤 125 mg	投与 B : 第 3 相試験用初期遊 離塩基カプセル 剤 (粒子径 $\mu\text{m}$ ) 125 mg	投与 C : 第 3 相 試験用初期遊離塩 基カプセル剤 (粒 子径 $\mu\text{m}$ ) 125 mg	投与 D : 経口服液剤 50 mg
N, n	24, 24	24, 23	24, 24	24, 23
AUC <sub>inf</sub> DN125 (ng•h/mL)	1388 (24)	1322 (22)	1267 (38)	1302 (22)
AUC <sub>last</sub> DN125 (ng•h/mL)	1337 (25)	1168 (48)	1213 (41)	1156 (26)
AUC <sub>inf</sub> (ng•h/mL)	1388 (24)	1322 (22)	1267 (38)	520.8 (22)
AUC <sub>last</sub> (ng•h/mL)	1337 (25)	1168 (48)	1213 (41)	462.0 (26)
C <sub>max</sub> DN125 (ng/mL)	43.29 (24)	36.35 (58)	39.44 (52)	37.09 (27)
C <sub>max</sub> (ng/mL)	43.29 (24)	36.35 (58)	39.44 (52)	14.82 (27)
T <sub>max</sub> (h)	6.01 (5.98-12.0)	8.00 (5.98-12.0)	8.00 (4.00-12.0)	8.00 (6.00-12.0)
CL/F (L/h)	90.07 (24)	94.56 (22)	98.76 (38)	96.00 (21)
V <sub>z</sub> /F (L)	2880 (19)	3049 (25)	3175 (46)	3123 (23)
t <sub>1/2</sub> (h)	22.40 (±3.33)	22.60 (±3.46)	22.57 (±3.69)	22.72 (±2.81)

引用：A5481009 試験 治験総括報告書 Table 14.4.3.1.1

AUC<sub>inf</sub>：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<sub>last</sub>：0 時間から最終定量可能時間までの血漿中濃度-時間曲線下面積，CL/F：見かけの経口クリアランス，C<sub>max</sub>：最高血漿中濃度，%CV：変動係数（%），DN125：用量を 125 mg に補正した，N：投与群の被験者数，n：AUC<sub>inf</sub>，CL/F，V<sub>z</sub>/F，および t<sub>1/2</sub> の報告が可能な被験者数，PK：薬物動態，SD：標準偏差，t<sub>1/2</sub>：終末相における消失半減期，T<sub>max</sub>：最高血漿中濃度到達時間，V<sub>z</sub>/F：見かけの分布容積

a. T<sub>max</sub> は中央値（範囲），t<sub>1/2</sub> は算術平均値（±SD），それ以外の PK パラメータは幾何平均値（幾何%CV）で示した。

**Table 21.** パルボシクリブ 125 mg を単回経口投与したときの各製剤間のパルボシクリブの PK パラメータの比較 (A5481009 試験)

パラメータ (単位)	調整済み幾何平均値		調整済み幾何平均値の比 (試験製剤/対照製剤) <sup>a</sup>	調整済み幾何平均 値の比の 90%CI <sup>a</sup>
	試験製剤	対照製剤		
<b>投与 B (試験製剤) vs 投与 A (対照製剤)</b>				
AUC <sub>inf</sub> DN125 (ng•h/mL)	1301	1388	93.75	[86.55, 101.55]
AUC <sub>last</sub> DN125 (ng•h/mL)	1168	1337	87.32	[78.21, 97.48]
C <sub>max</sub> DN125 (ng/mL)	36.35	43.29	83.97	[73.91, 95.39]
<b>投与 C (試験製剤) vs 投与 A (対照製剤)</b>				
AUC <sub>inf</sub> DN125 (ng•h/mL)	1267	1388	91.29	[84.37, 98.77]
AUC <sub>last</sub> DN125 (ng•h/mL)	1213	1337	90.69	[81.23, 101.25]
C <sub>max</sub> DN125 (ng/mL)	39.44	43.29	91.11	[80.20, 103.51]
<b>投与 D (試験製剤) vs 投与 A (対照製剤)</b>				
AUC <sub>inf</sub> DN125 (ng•h/mL)	1288	1388	92.78	[85.65, 100.50]
AUC <sub>last</sub> DN125 (ng•h/mL)	1156	1337	86.42	[77.40, 96.48]
C <sub>max</sub> DN125 (ng/mL)	37.09	43.29	85.68	[75.42, 97.34]

引用：A5481009 試験 治験総括報告書 Table 14.4.3.3.1

AUC<sub>inf</sub>：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<sub>last</sub>：0 時間から最終定量可能時間までの血漿中濃度－時間曲線下面積，CI：信頼区間，C<sub>max</sub>：最高血漿中濃度，DN125：用量を 125 mg に補正した，

PK：薬物動態

投与 A：パルボシクリブ 125 mg をイセチオン酸塩カプセル剤として投与

投与 B：パルボシクリブ 125 mg を ██████████ 第 3 相試験用初期遊離塩基カプセル剤（粒子径 █████ μm）として投与

投与 C：パルボシクリブ 125 mg を ██████████ 第 3 相試験用初期遊離塩基カプセル剤（粒子径 █████ μm）として投与

投与 D：パルボシクリブ 50 mg を経口服液剤として投与

投与 D の PK パラメータは 125 mg に用量補正して算出した。

a. 調整済み幾何平均値の比およびその 90%CI をパーセンテージ (%) で表した。

### 2.5.1.2. PF-05089326 の薬物動態の結果

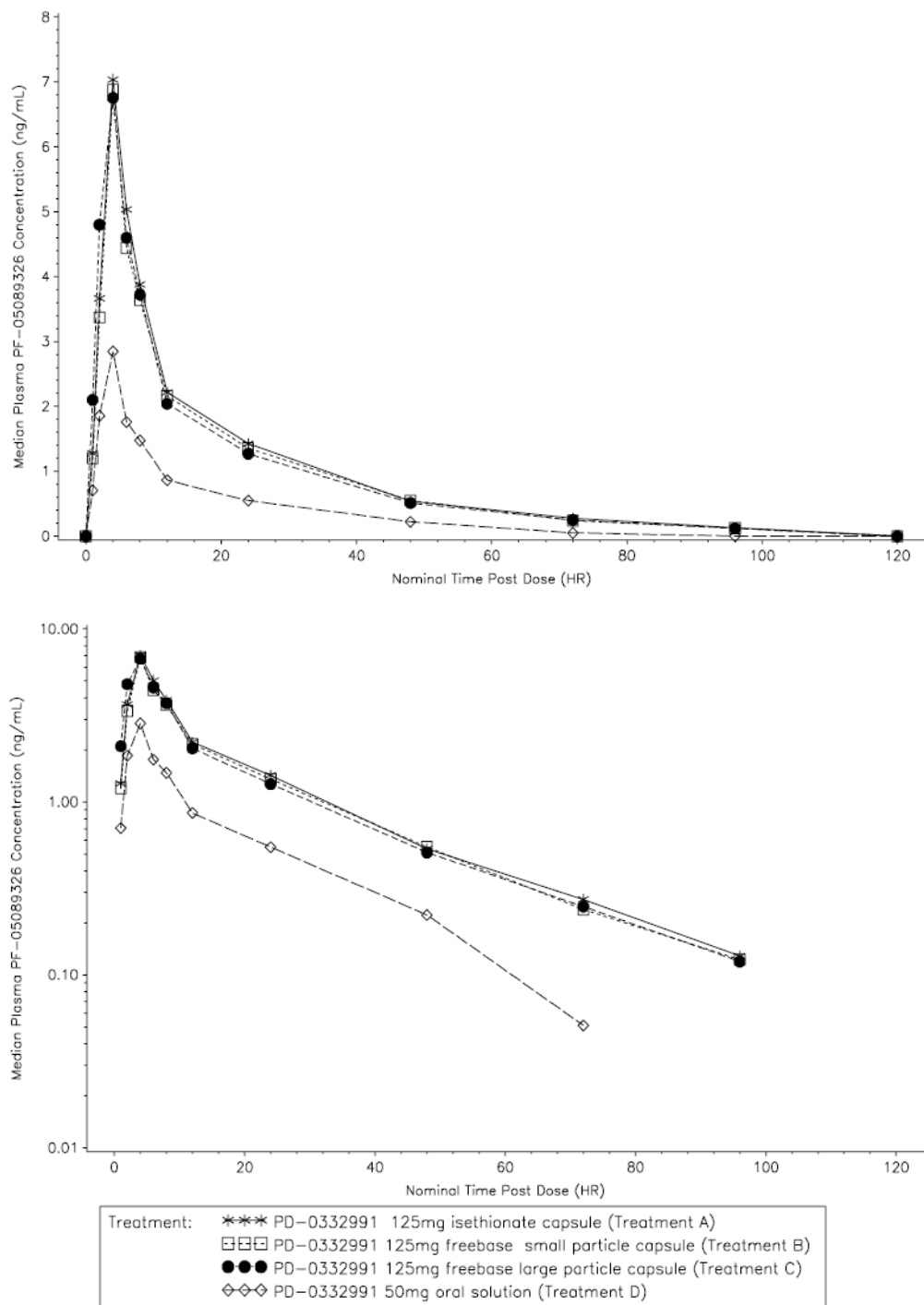
PF-05089326 はパルボシクリブの活性ラクタム代謝物であり，in vitro でパルボシクリブと同等の CDK4 および CDK6 阻害作用を示したため (M2.6.2.2.1.2 項を参照)，本試験ではパルボシクリブの血漿中濃度とともに PF-05089326 の血漿中濃度を定量した。

すべての投与の血漿中 PF-05089326 濃度－時間推移 (中央値) を Figure 11 に，また，PK パラメータの要約統計量を Table 22 に示す。PF-05089326 の T<sub>max</sub> 中央値はどの製剤においても 4.00 時間であり，代謝物が生成されていることを示していた。各投与群の t<sub>1/2</sub> の算術平均値は同様な値を示し，19.7～21.2 時間の範囲であった (Table 22)。

分子量で補正した AUC<sub>inf</sub> の代謝物－未変化体比 (MRAUC<sub>inf</sub>) は，いずれの製剤投与時にも約 0.08 であった (Table 22)。

PF-05089326 の AUC<sub>inf</sub> および C<sub>max</sub> の被験者間変動 (幾何%CV) は，投与 A で 26% および 35%，投与 B で 28% および 62%，投与 C で 26% および 64%，投与 D で 28% および 33% であった (Table 22)。

**Figure 11.** パルボシクリブを単回経口投与したときの血漿中 PF-05089326 濃度—時間推移（中央値）（A5481009 試験）



引用：A5481009 試験 治験総括報告書 Figure 14.4.2.2.1.2 および Figure 14.4.2.2.2

LLOQ：定量下限値，PD-0332991：パルボシクリブ

上図：線形グラフ，下図：片対数グラフ

LLOQ は 0.100 ng/mL であった。

要約統計量は LLOQ 未満の濃度を 0 として計算した。

**Table 22. パルボシクリブ 125 mg を単回経口投与したときの PF-05089326 の PK パラメータの要約 (A5481009 試験)**

パラメータ (単位)	投与群ごとの PK パラメータの要約 <sup>a</sup>			
	投与 A : イセチオン酸塩 カプセル剤 125 mg	投与 B : 第 3 相 試験用初期遊離塩 基カプセル剤 (粒子径 ■ μm) 125 mg	投与 C : 第 3 相 試験用初期遊離塩 基カプセル剤 (粒子径 ■ μm) 125 mg	投与 D : 経口服液 50 mg
N, n	24, 24	24, 23	24, 23	24, 22
AUC <sub>inf</sub> (ng•h/mL)	110.2 (26)	106.4 (28)	110.8 (26)	42.10 (28)
AUC <sub>last</sub> (ng•h/mL)	106.1 (27)	94.49 (51)	98.38 (48)	37.71 (28)
C <sub>max</sub> (ng/mL)	7.251 (35)	6.434 (62)	7.028 (64)	2.768 (33)
T <sub>max</sub> (h)	4.00 (4.00-6.00)	4.00 (3.98-4.13)	4.00 (4.00-6.05)	4.00 (2.00-4.03)
MRAUC <sub>inf</sub>	0.07701 (20)	0.07818 (21)	0.08013 (22)	0.07791 (21)
MRAUC <sub>last</sub>	0.07694 (21)	0.07851 (21)	0.07867 (23)	0.07917 (24)
MRC <sub>max</sub>	0.1625 (29)	0.1717 (33)	0.1729 (31)	0.1812 (30)
t <sub>1/2</sub> (h)	20.77 (±4.01)	21.22 (±3.26)	20.39 (±3.31)	19.71 (±3.50)

引用 : A5481009 試験 治験総括報告書 Table 14.4.3.1.2

AUC<sub>inf</sub> : 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<sub>last</sub> : 0 時間から最終定量可能時間までの血漿中濃度-時間曲線下面積, C<sub>max</sub> : 最高血漿中濃度, %CV : 変動係数 (%), MRAUC<sub>inf</sub> : 分子量で補正した AUC<sub>inf</sub> の代謝物-未変化体比, MRAUC<sub>last</sub> : 分子量で補正した AUC<sub>last</sub> の代謝物-未変化体比, MRC<sub>max</sub> : 分子量で補正した C<sub>max</sub> の代謝物-未変化体比, N : 投与群の被験者数, n : AUC<sub>inf</sub> および t<sub>1/2</sub> の報告が可能な被験者数, PK : 薬物動態, SD : 標準偏差, t<sub>1/2</sub> : 終末相における消失半減期, T<sub>max</sub> : 最高血漿中濃度到達時間

a. T<sub>max</sub> は中央値 (範囲), t<sub>1/2</sub> は算術平均値 (±SD), それ以外の PK パラメータは幾何平均値 (幾何%CV) で示した。

### 2.5.1.3. 安全性の結果

本試験では, 死亡, SAE, 重度の有害事象, 有害事象による減量および投与中止は認められなかった。1 例が TEAE (治験薬と関連なし) によって治験薬投与を中断した。24 例に 50 件の TEAE が報告され, このうち 38 件が治験薬と関連ありと判断された。最も発現頻度の高かった TEAE は頭痛および傾眠であり, いずれも治験薬と関連ありと判断された。TEAE はすべて軽度または中等度であった。試験期間中の臨床検査値, バイタルサインおよび ECG に関して, 臨床的に重要な異常は報告されなかった。

### 2.5.1.4. 結論

- AUC<sub>inf</sub> および C<sub>max</sub> の調整済み幾何平均値の比 (試験製剤/対照製剤) の 90%CI がすべて BE の判定基準範囲内 (80%~125%) であったことから, ■ 第 3 相試験用初期遊離塩基カプセル剤 (粒子径 ■ μm) (試験製剤, 投与 C) とイセチオン酸塩カプセル剤 (対照製剤, 投与 A) は生物学的に同等であった。
- ■ 第 3 相試験用初期遊離塩基カプセル剤 (粒子径 ■ μm) (試験製剤, 投与 B) および経口服液 (試験製剤, 投与 D) とイセチオン酸塩カプセル剤 (対照製剤, 投与 A) との比較については, AUC<sub>inf</sub> の調整済み幾何平均値の比 (試験製剤/対照製剤) の 90%CI は BE の

判定基準範囲内 (80%~125%) にあったが、 $C_{max}$  の調整済み幾何平均値の比 (試験製剤/対照製剤) の 90%CI の下限は BE の判定基準範囲の下限を下回っていた。

- パルボシクリブのラクタム代謝物 PF-05089326 で認められた  $MRAUC_{inf}$  値に基づいた代謝物/未変化体比は、いずれの製剤投与時にも約 0.08 であった。
- 健康被験者に、イセチオン酸塩カプセル剤、XXXXXXXXXX 第 3 相試験用初期遊離塩基カプセル剤 (粒子径 XXXX  $\mu\text{m}$ ) および XXXXXXXXXX 第 3 相試験用初期遊離塩基カプセル剤 (粒子径 XXXX  $\mu\text{m}$ ) としてパルボシクリブを 125 mg ならびに経口液剤としてパルボシクリブを 50 mg 単回経口投与したときの安全性および忍容性は概して良好であった。

**2.5.2. 絶食下投与したイセチオン酸塩カプセル剤および第 3 相試験用初期遊離塩基カプセル剤と第 3 相試験用最終遊離塩基カプセル剤との生物学的同等性を検討するための、健康被験者対象、第 1 相、非盲検、6 投与順、3 期クロスオーバー試験 (A5481020 試験)**

A5481020 試験は、健康被験者を対象に、絶食下で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と、イセチオン酸塩カプセル剤および第 3 相試験用初期遊離塩基カプセル剤との BE を確認するために実施した非盲検、6 投与順、3 期クロスオーバー試験である。

A5481020 試験の治験総括報告書では、本試験に使用した 2 種類のパルボシクリブの遊離塩基カプセル剤を遊離塩基原薬 (API) および ICH 製剤と記載している。本申請資料では、これらの製剤をそれぞれ第 3 相試験用初期遊離塩基カプセル剤および第 3 相試験用最終遊離塩基カプセル剤と記載した (Table 2)。

本試験には当初、約 60 例を試験に組み入れる予定であったが、A5481015 試験、A5481022 試験および A5481026 試験の PK 結果における被験者内変動の推定値が本試験の PK データの検討および解析が実施前に得られたことに基づき、BE を確認する検出力を上げるためにさらに 13 例を追加し、各投与期の PK 解析用検体採取を完了するために、73 例を試験に組み入れることとした。各投与間に 10 日間以上の休薬期間をおいて、各被験者に 3 種類の投与 (A, B および C) を実施し、投与後 144 時間にわたって PK 解析用検体を採取した。一晚 (10 時間以上) 絶食下の被験者に、イセチオン酸塩カプセル剤 (投与 A, 対照製剤 1)、第 3 相試験用初期遊離塩基カプセル剤 (投与 B, 対照製剤 2) および第 3 相試験用最終遊離塩基カプセル剤 (投与 C, 試験製剤) の 3 種類の製剤を用い、パルボシクリブ 125 mg を投与した。

A5481020 試験の投与期および投与群を Table 23 に示す。

**Table 23. 投与期および投与群 (A5481020 試験)**

投与順 (被験者数)	投与期 1	休業期間	投与期 2	休業期間	投与期 3
1 (10 例)	投与 C	前回の投与から 10 日以上	投与 B	前回の投与から 10 日以上	投与 A
2 (10 例)	投与 A		投与 C		投与 B
3 (10 例)	投与 B		投与 A		投与 C
4 (10 例)	投与 A		投与 B		投与 C
5 (10 例)	投与 B		投与 C		投与 A
6 (10 例)	投与 C		投与 A		投与 B

引用：A5481020 試験 治験総括報告書 Table 1

投与 A (対照製剤 1)：イセチオン酸塩カプセル剤

投与 B (対照製剤 2)：第 3 相試験用初期遊離塩基カプセル剤

投与 C (試験製剤)：第 3 相試験用最終遊離塩基カプセル剤

### 2.5.2.1. パルボシクリブの薬物動態の結果

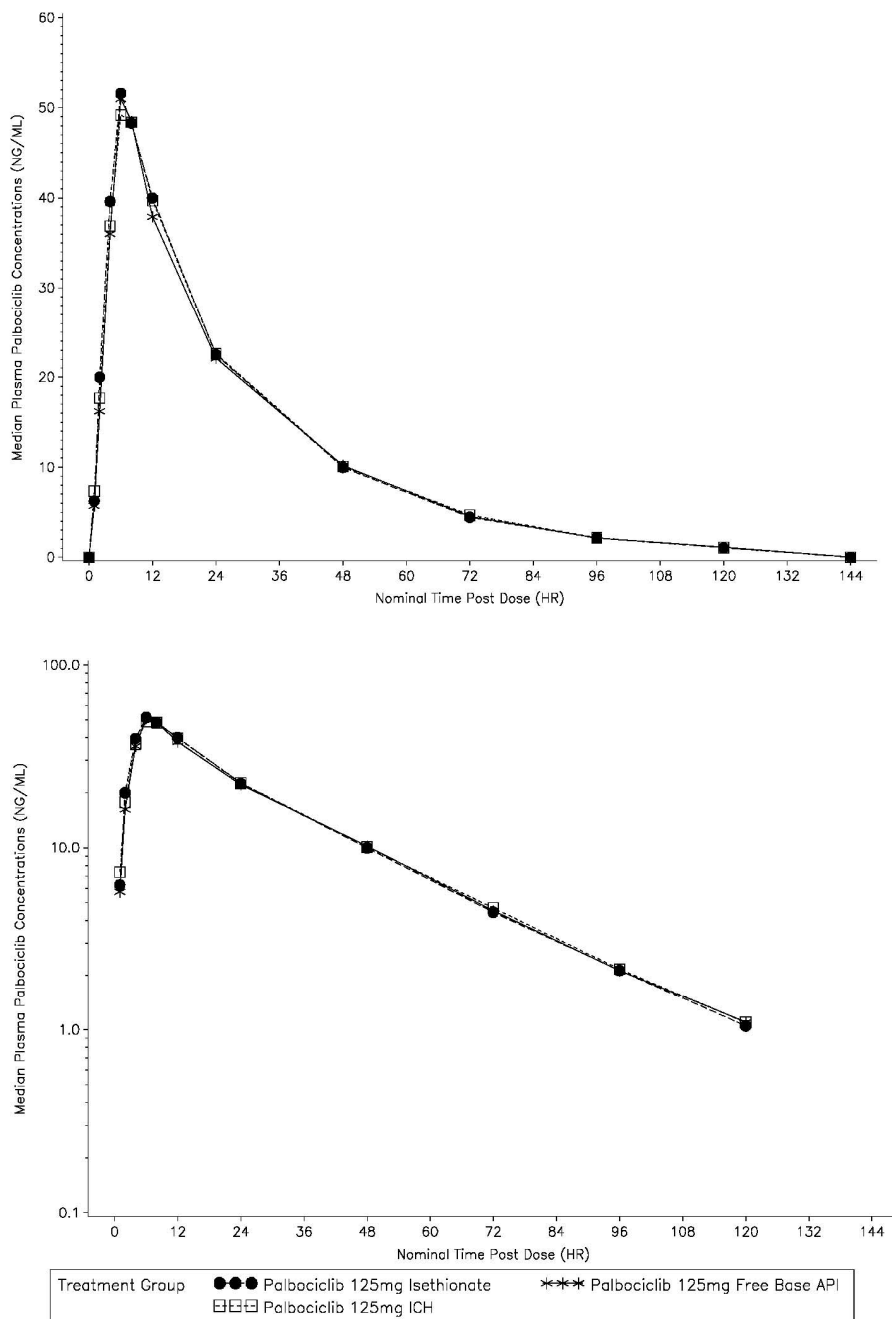
A5481020 試験で評価した各製剤の血漿中パルボシクリブ濃度－時間推移（中央値）を Figure 12 に示す。パルボシクリブの PK パラメータおよびその統計学的比較（投与群間の調整済み幾何平均値の比の 90%CI で表示）をそれぞれ Table 24 および Table 25 に示す。

パルボシクリブ 125 mg の第 3 相試験用初期遊離塩基カプセル剤としての投与（対照製剤 2，投与 B）に対する，第 3 相試験用最終遊離塩基カプセル剤としての投与（試験製剤，投与 C）時のパルボシクリブの  $AUC_{inf}$  および  $C_{max}$  の調整済み幾何平均値の比（試験製剤／対照製剤）は，それぞれ 103.44% [90%CI：98.14%, 109.03%] および 101.24% [90%CI：91.19%, 112.39%] であった。 $AUC_{inf}$  および  $C_{max}$  の試験製剤／対照製剤の調整済み幾何平均値の比の 90%CI は，BE の判定基準範囲内（80%～125%）であった（Table 25）。

パルボシクリブ 125 mg のイセチオン酸塩カプセル剤としての投与（対照製剤 1，投与 A）に対する，第 3 相試験用最終遊離塩基カプセル剤としての投与（試験製剤，投与 C）時のパルボシクリブの  $AUC_{inf}$  および  $C_{max}$  の調整済み幾何平均値の比（試験製剤／対照製剤）は，それぞれ 94.80% [90%CI：89.97%, 99.90%] および 84.78% [90%CI：76.36%, 94.12%] であった。 $AUC_{inf}$  については，試験製剤／対照製剤の比の 90%CI は BE の判定基準範囲内（80%～125%）にあったが， $C_{max}$  については，90%CI の下限が BE の判定基準範囲の下限を下回っていた（Table 25）。本試験では，第 3 相試験用最終遊離塩基カプセル剤を投与した被験者の一部にイセチオン酸塩カプセル剤投与時よりも著しく低い曝露量を示す被験者（low-liers）が認められたため，第 3 相試験用最終遊離塩基カプセル剤の  $C_{max}$  の幾何%CV（61%）は，イセチオン酸塩カプセル剤（25%）よりも高値を示した（Table 24）。また，この low-liers の存在が，90%CI の下限が BE の判定基準範囲を下回った一因と考えられる。



**Figure 12.** パルボシクリブ 125 mg を異なる製剤で単回経口投与したときの血漿中パルボシクリブ濃度—時間推移 (中央値) (A5481020 試験)



引用：A5481020 試験 治験総括報告書 Figure 14.4.2.2.1 および Figure 14.4.2.2.2

Free Base API：第3相試験用初期遊離塩基カプセル剤，ICH：第3相試験用最終遊離塩基カプセル剤，LLOQ：定量下限値，palbociclib：パルボシクリブ

上図：線形グラフ，下図：片対数グラフ

LLOQは1.00 ng/mLであった。

要約統計量はLLOQ未満の濃度を0として計算した。

**Table 24.** パルボシクリブ 125 mg を異なる製剤で単回経口投与したときのパルボシクリブの PK パラメータの要約 (A5481020 試験)

パラメータ (単位)	投与群ごとの PK パラメータの要約 <sup>a</sup>		
	投与 A イセチオン酸塩 カプセル剤	投与 B 第 3 相試験用初期 遊離塩基カプセル剤	投与 C 第 3 相試験用最終 遊離塩基カプセル剤
N, n	71, 71	71, 70	71, 70
AUC <sub>inf</sub> (ng•h/mL)	1521 (25)	1398 (36)	1427 (36)
AUC <sub>last</sub> (ng•h/mL)	1472 (26)	1330 (39)	1355 (40)
T <sub>last</sub> (h)	119 (71.5-145)	119 (71.6-145)	119 (48.0-145)
C <sub>max</sub> (ng/mL)	53.63 (25)	44.82 (54)	45.24 (61)
T <sub>max</sub> (h)	6.00 (4.00-8.02)	6.00 (4.00-48.0)	6.00 (4.00-48.0)
t <sub>1/2</sub> (h)	22.36 (±4.76)	22.66 (±4.84)	22.23 (±4.67)
CL/F (L/h)	82.17 (25)	89.41 (36)	87.58 (36)
V <sub>z</sub> /F (L)	2596 (23)	2866 (37)	2751 (38)

引用：A5481020 試験 治験総括報告書 Table 14.4.3.1

AUC<sub>inf</sub>：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<sub>last</sub>：0 時間から最終定量可能時間までの血漿中濃度－時間曲線下面積，CL/F：見かけの経口クリアランス，C<sub>max</sub>：最高血漿中濃度，%CV：変動係数（%），N：投与群の被験者数，n：AUC<sub>inf</sub>，CL/F，V<sub>z</sub>/F，および t<sub>1/2</sub>の報告が可能な被験者数，PK：薬物動態，SD：標準偏差，t<sub>1/2</sub>：終末相における消失半減期，T<sub>last</sub>：最終定量可能時間，T<sub>max</sub>：最高血漿中濃度到達時間，V<sub>z</sub>/F：見かけの分布容積

a. T<sub>max</sub> および T<sub>last</sub> は中央値（範囲），t<sub>1/2</sub> は算術平均値（±SD），それ以外の PK パラメータは幾何平均値（幾何%CV）で示した。

**Table 25.** パルボシクリブ 125 mg を単回経口投与したときの各製剤間のパルボシクリブの PK パラメータの比較 (A5481020 試験)

パラメータ (単位)	調整済み幾何平均値		調整済み幾何平均値の比 (試験製剤/対照製剤) <sup>a</sup>	調整済み幾何平均 値の比の 90%CI <sup>a</sup>
	試験製剤	対照製剤		
<b>投与 C (試験製剤) vs 投与 B (対照製剤 2)</b>				
AUC <sub>inf</sub> (ng•h/mL)	1437	1389	103.44	[98.14, 109.03]
AUC <sub>last</sub> (ng•h/mL)	1363	1329	102.54	[96.57, 108.87]
C <sub>max</sub> (ng/mL)	45.39	44.83	101.24	[91.19, 112.39]
<b>投与 C (試験製剤) vs 投与 A (対照製剤 1)</b>				
AUC <sub>inf</sub> (ng•h/mL)	1437	1516	94.80	[89.97, 99.90]
AUC <sub>last</sub> (ng•h/mL)	1363	1466	92.94	[87.53, 98.69]
C <sub>max</sub> (ng/mL)	45.39	53.54	84.78	[76.36, 94.12]

引用：A5481020 試験 治験総括報告書 Table 14.4.3.3

AUC<sub>inf</sub>：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<sub>last</sub>：0 時間から最終定量可能時間までの血漿中濃度－時間曲線下面積，CI：信頼区間，C<sub>max</sub>：最高血漿中濃度，PK：薬物動態

投与 A (対照製剤 1)：イセチオン酸塩カプセル剤

投与 B (対照製剤 2)：第 3 相試験用初期遊離塩基カプセル剤

投与 C (試験製剤)：第 3 相試験用最終遊離塩基カプセル剤

a. 調整済み幾何平均値の比およびその 90%CI をパーセンテージ（%）で示した。

### 2.5.2.2. 安全性の結果

本試験では、死亡、SAE、重度の有害事象、有害事象による中止および減量は報告されなかった。イセチオン酸塩カプセル剤としてパルボシクリブ 125 mg を投与した結果、8 例に 9 件の TEAE が報告された。このうち 6 件が治験責任医師により治験薬と関連ありと判断された。第 3 相試験用初期遊離塩基カプセル剤としてパルボシクリブ 125 mg を投与した結果、7 例に 7 件の TEAE が報告された。このうち 4 件が治験責任医師により治験薬と関連ありと判断された。第 3 相試験用最終遊離塩基カプセル剤としてパルボシクリブ 125 mg を投与した結果、9 例に 13 件の TEAE が報告された。このうち 6 件が治験責任医師により治験薬と関連ありと判断された。最も発現頻度の高い TEAE は頭痛であり、上記 3 種類のパルボシクリブ製剤の投与によってそれぞれ 4 例 (5.6%)、3 例 (4.2%) および 5 例 (7.0%) に発現した。いずれの TEAE も軽度または中等度であった。第 3 相試験用初期遊離塩基カプセル剤としてパルボシクリブ 125 mg を投与した 1 例で血清クレアチニン増加が認められ、治験責任医師により TEAE として報告されたが、臨床的に問題となる基準は満たさなかった。本事象は中等度で一過性のものであり、治験責任医師により治験薬との関連はないと判断された。この 1 例を除き、治験責任医師により臨床的に重要または有害事象として報告された臨床検査値異常は認められなかった。また、治験責任医師により臨床的に重要な、または有害事象として報告されたバイタルサインまたは ECG 異常はなかった。

### 2.5.2.3. 結論

- 一晚絶食下で第 3 相試験用最終遊離塩基カプセル剤とイセチオン酸塩カプセル剤の生物学的同等性を検討した結果、 $C_{max}$  の調整済み幾何平均値の比の 90%CI の下限が、BE の判定基準範囲 (80%~125%) の下限を下回っていたため、製剤間の生物学的同等性は示せなかった。パルボシクリブの  $AUC_{inf}$  および  $C_{max}$  の調整済み幾何平均値の比 (第 3 相試験用最終遊離塩基カプセル剤/イセチオン酸塩カプセル剤) は、それぞれ 94.80% [90%CI : 89.97%, 99.90%] および 84.78% [90%CI : 76.36%, 94.12%] であった。
- 第 3 相試験用最終遊離塩基カプセル剤と第 3 相試験用初期遊離塩基カプセル剤とは生物学的に同等であり、 $AUC_{inf}$  および  $C_{max}$  の調整済み幾何平均値の比の 90%CI は、BE の判定基準範囲内 (80%~125%) であった。
- 健康被験者に、イセチオン酸塩カプセル剤、第 3 相試験用初期遊離塩基カプセル剤および第 3 相試験用最終遊離塩基カプセル剤としてそれぞれパルボシクリブ 125 mg を単回経口投与したときの安全性および忍容性は概して良好であった。

### 2.5.3. 絶食下で単回投与したパルボシクリブ 125 mg のバイオアベイラビリティに対する原薬の粒子径および [REDACTED] の影響を推定するための、健康被験者対象、第 1 相、非盲検、4 投与順、4 期クロスオーバー試験 (A5481022 試験)

A5481022 試験は、健康被験者を対象に、絶食下でパルボシクリブ 125 mg を投与したときの BA に対する硬カプセル剤の原薬粒子径 ( [REDACTED]  $\mu\text{m}$  および [REDACTED]  $\mu\text{m}$  ) および溶出水準 (水準 1~3) の影響を検討する非盲検、無作為化、単回投与、4 投与順、4 期クロスオーバー試験である。

[REDACTED] 溶出水準 (溶出速度および溶出量) を達成した。製剤の溶出が [REDACTED] 理由は、 [REDACTED] と考えられる。

本試験で評価したパルボシクリブ製剤は、1) パルボシクリブの粒子径、2) (溶出水準) という点で異なっていた。

A5481022 試験の治験総括報告書では、試験に使用したパルボシクリブの遊離塩基カプセル剤を原薬粒子径  $\mu\text{m}$ ・水準 1, 原薬粒子径  $\mu\text{m}$ ・水準 1, 原薬粒子径  $\mu\text{m}$ ・水準 2 および原薬粒子径  $\mu\text{m}$ ・水準 3 と記載している。本申請資料では、上記製剤をそれぞれ第 3 相試験用最終遊離塩基カプセル剤 (原薬粒子径  $\mu\text{m}$ , 溶出水準 1), 第 3 相試験用最終遊離塩基カプセル剤 (原薬粒子径  $\mu\text{m}$ , 溶出水準 1), 第 3 相試験用最終遊離塩基カプセル剤 (原薬粒子径  $\mu\text{m}$ , 溶出水準 2) および第 3 相試験用最終遊離塩基カプセル剤 (原薬粒子径  $\mu\text{m}$ , 溶出水準 3) と記載した。

各投与で約 20 例の評価可能な被験者を確保するために、健康男性被験者 24 例を試験に組み入れることとした。

一晚 (10 時間以上) 絶食下の被験者に、パルボシクリブ 125 mg を単回経口投与した。PK 解析用検体採取日の条件を標準化するために、いずれの被験者も、投与後 4 時間は横にならずに (血圧、脈拍数および ECG 測定で必要な場合は除く)、飲水以外の飲食を控えることとした。

A5481022 試験の投与期および投与群を Table 26 に示す。

**Table 26. 投与期および投与群 (A5481022 試験)**

投与順 (被験者数)	投与期 1	休業期間	投与期 2	休業期間	投与期 3	休業期間	投与期 4
1 (6 例)	投与 A	前回の 投与から 10 日以上	投与 D	前回の 投与から 10 日以上	投与 B	前回の 投与から 10 日以上	投与 C
2 (6 例)	投与 B		投与 A		投与 C		投与 D
3 (6 例)	投与 C		投与 B		投与 D		投与 A
4 (6 例)	投与 D		投与 C		投与 A		投与 B

引用：A5481022 試験 治験総括報告書 Table 2

投与 A (対照製剤)：パルボシクリブ 125 mg を第 3 相試験用最終遊離塩基カプセル剤 (原薬粒子径  $\mu\text{m}$ , 溶出水準 1) として投与

投与 B (試験製剤)：パルボシクリブ 125 mg を第 3 相試験用最終遊離塩基カプセル剤 (原薬粒子径  $\mu\text{m}$ , 溶出水準 1) として投与

投与 C (試験製剤)：パルボシクリブ 125 mg を第 3 相試験用最終遊離塩基カプセル剤 (原薬粒子径  $\mu\text{m}$ , 溶出水準 2) として投与

投与 D (試験製剤)：パルボシクリブ 125 mg を第 3 相試験用最終遊離塩基カプセル剤 (原薬粒子径  $\mu\text{m}$ , 溶出水準 3) として投与

### 2.5.3.1. パルボシクリブの薬物動態の結果

血漿中パルボシクリブ濃度-時間推移 (中央値) を投与別に Figure 13 に示す。パルボシクリブの PK パラメータの要約統計量を Table 27 に、投与間比較の統計解析結果を Table 28 に示す。

パルボシクリブの  $C_{max}$  が低値を示した第3相試験用最終遊離塩基カプセル剤（粒子径  $\blacksquare$   $\mu\text{m}$ , 溶出水準3）を除いては、同用量（125 mg）のパルボシクリブを含有する試験製剤および対照製剤を単回経口投与後の血漿中濃度-時間推移（中央値）は、同様な推移を示した（Figure 13）。概して、吸収速度の明らかな差は認められず、粒子径および溶出水準を問わず、 $T_{max}$  中央値はほぼ同じであった。原薬粒子径  $\blacksquare$   $\mu\text{m}$ ・溶出水準1, 原薬粒子径  $\blacksquare$   $\mu\text{m}$ ・溶出水準1, 2および3の  $T_{max}$  中央値は、それぞれ 6.00, 6.02, 8.00 および 8.00 時間であった。 $C_{max}$  到達後、血漿中パルボシクリブ濃度（中央値）がいずれの製剤も低下し、 $t_{1/2}$ の算術平均値は約 26 時間であった（Table 27）。

第3相試験用最終遊離塩基カプセル剤（原薬粒子径  $\blacksquare$   $\mu\text{m}$ , 溶出水準1）と比較したときのパルボシクリブの  $AUC_{inf}$ の調整済み幾何平均値の比 [90%CI] は、第3相試験用最終遊離塩基カプセル剤（原薬粒子径  $\blacksquare$   $\mu\text{m}$ , 溶出水準1）が 101.66% [91.90%, 112.46%], 第3相試験用最終遊離塩基カプセル剤（原薬粒子径  $\blacksquare$   $\mu\text{m}$ , 溶出水準2）が 92.73% [83.82%, 102.58%], 第3相試験用最終遊離塩基カプセル剤（原薬粒子径  $\blacksquare$   $\mu\text{m}$ , 溶出水準3）が 92.72% [83.70%, 102.71%] であった。 $AUC_{inf}$ の調整済み幾何平均値の比の 90%CI は BE の判定基準範囲内（80%~125%）であった（Table 28）。

第3相試験用最終遊離塩基カプセル剤（原薬粒子径  $\blacksquare$   $\mu\text{m}$ , 溶出水準1）と比較したときのパルボシクリブの  $C_{max}$ の調整済み幾何平均値の比 [90%CI] は、第3相試験用最終遊離塩基カプセル剤（原薬粒子径  $\blacksquare$   $\mu\text{m}$ , 溶出水準1）が 111.29% [91.48%, 135.41%], 第3相試験用最終遊離塩基カプセル剤（原薬粒子径  $\blacksquare$   $\mu\text{m}$ , 溶出水準2）が 96.51% [79.32%, 117.42%], 第3相試験用最終遊離塩基カプセル剤（原薬粒子径  $\blacksquare$   $\mu\text{m}$ , 溶出水準3）が 83.77% [68.90%, 101.86%] であった。 $C_{max}$ を比較したときの調整済み幾何平均値の 90%CI はすべて BE の判定基準範囲外であった（Table 28）。

パルボシクリブの曝露量の被験者間変動（幾何%CV）はいずれの製剤でも同様な値を示し、 $AUC_{inf}$ では 35%~49%,  $C_{max}$ では 55%~88%であった（Table 27）。



**Table 27.** パルボシクリブ 125 mg を異なる第 3 相試験用最終遊離塩基カプセル剤で単回経口投与したときのパルボシクリブの PK パラメータの要約 (A5481022 試験)

パラメータ (単位)	投与群ごとの PK パラメータの要約 <sup>a</sup>			
	原薬粒子径 10 μm 溶出水準 1	原薬粒子径 15 μm 溶出水準 1	原薬粒子径 20 μm 溶出水準 2	原薬粒子径 30 μm 溶出水準 3
N, n	23, 23	23, 23	23, 23	24, 23
AUC <sub>inf</sub> (ng•h/mL)	1220 (46)	1245 (35)	1138 (44)	1156 (49)
AUC <sub>last</sub> (ng•h/mL)	1165 (48)	1191 (37)	1078 (48)	1065 (55)
T <sub>last</sub> (h)	120 (96.0-144)	120 (72.0-144)	120 (72.0-144)	120 (72.0-144)
C <sub>max</sub> (ng/mL)	32.67 (81)	36.66 (55)	31.89 (76)	28.03 (88)
T <sub>max</sub> (h)	6.02 (6.00-48.0)	6.00 (6.00-24.0)	8.00 (6.00-48.0)	8.00 (6.00-48.0)
t <sub>1/2</sub> (h)	25.85 (±4.95)	25.28 (±4.81)	25.58 (±4.42)	25.85 (±3.76)
CL/F (L/h)	102.4 (46)	100.4 (35)	109.8 (44)	108.1 (49)
V <sub>Z</sub> /F (L)	3752 (51)	3597 (37)	3986 (52)	3992 (51)

引用：A5481022 試験 治験総括報告書 Table 14.4.3.1

AUC<sub>inf</sub>：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<sub>last</sub>：0 時間から最終定量可能時間までの血漿中濃度－時間曲線下面積，CL/F：見かけの経口クリアランス，C<sub>max</sub>：最高血漿中濃度，%CV：変動係数（%），N：投与群の被験者数，n：AUC<sub>inf</sub>、CL/F、V<sub>Z</sub>/F、および t<sub>1/2</sub>が報告可能な被験者数，PK：薬物動態，SD：標準偏差，t<sub>1/2</sub>：終末相における消失半減期，T<sub>last</sub>：最終定量可能時間，T<sub>max</sub>：最高血漿中濃度到達時間，V<sub>Z</sub>/F：見かけの分布容積

a. T<sub>max</sub> および T<sub>last</sub> は中央値（範囲），t<sub>1/2</sub> は算術平均値（±SD），それ以外の PK パラメータは幾何平均値（幾何%CV）で示した。

**Table 28.** パルボシクリブ 125 mg を異なる製剤で単回経口投与したときの各製剤間のパルボシクリブの PK パラメータの比較 (A5481022 試験)

パラメータ (単位)	調整済み幾何平均値		調整済み幾何平均値の (試験製剤/対照製剤) <sup>a</sup>	調整済み幾何平均値 の比の 90%CI <sup>a</sup>
	試験製剤	対照製剤		
第 3 相試験用最終遊離塩基カプセル剤 原薬粒子径 10 μm, 溶出水準 1 (試験製剤) vs 第 3 相試験用最終遊離塩基カプセル剤 原薬粒子径 10 μm, 溶出水準 1 (対照製剤)				
AUC <sub>inf</sub> (ng•h/mL)	1263	1242	101.66	[91.90, 112.46]
AUC <sub>last</sub> (ng•h/mL)	1207	1187	101.66	[90.86, 113.75]
C <sub>max</sub> (ng/mL)	37.23	33.46	111.29	[91.48, 135.41]
第 3 相試験用最終遊離塩基カプセル剤 原薬粒子径 20 μm, 溶出水準 2 (試験製剤) vs 第 3 相試験用最終遊離塩基カプセル剤 原薬粒子径 10 μm, 溶出水準 1 (対照製剤)				
AUC <sub>inf</sub> (ng•h/mL)	1152	1242	92.73	[83.82, 102.58]
AUC <sub>last</sub> (ng•h/mL)	1092	1187	91.98	[82.20, 102.92]
C <sub>max</sub> (ng/mL)	32.29	33.46	96.51	[79.32, 117.42]
第 3 相試験用最終遊離塩基カプセル剤 原薬粒子径 30 μm, 溶出水準 3 (試験製剤) vs 第 3 相試験用最終遊離塩基カプセル剤 原薬粒子径 10 μm, 溶出水準 1 (対照製剤)				
AUC <sub>inf</sub> (ng•h/mL)	1152	1242	92.72	[83.70, 102.71]
AUC <sub>last</sub> (ng•h/mL)	1065	1187	89.66	[80.15, 100.30]
C <sub>max</sub> (ng/mL)	28.03	33.46	83.77	[68.90, 101.86]

引用：A5481022 試験 治験総括報告書 Table 14.4.3.3

AUC<sub>inf</sub>：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<sub>last</sub>：0 時間から最終定量可能時間までの血漿中濃度－時間曲線下面積，CI：信頼区間，C<sub>max</sub>：最高血漿中濃度，PK：薬物動態

a. 調整済み幾何平均値の比およびその 90%CI をパーセンテージ（%）で表した。

### 2.5.3.2. 安全性の結果

本試験では、死亡、SAE、重度の有害事象、有害事象による治験中止、ならびに有害事象による減量または治験薬の中断は報告されなかった。心電図における Q 波の開始から T 波の終了までの活動電位持続時間 (QT) 間隔の延長が認められた 1 件 (中等度、治験薬と関連なし) を除き、いずれの TEAE も軽度であった。中等度の QT 延長を発現した被験者は、試験第 1 日にパルボシクリブ 125 mg を単回投与され、第 15 日に QTcF が 484 msec になり (投与前値は 440 msec)、第 18 日に QT 間隔が 420 msec に戻った。QTcF の延長は、被験者自身の QT 間隔の生理的変動によるものと考えられた。臨床的に重要なバイタルサインおよび臨床検査値の異常は報告されなかった。

### 2.5.3.3. 結論

- 健康被験者を対象に、パルボシクリブ 125 mg を含有する原薬粒子径  $\blacksquare$   $\mu\text{m}$ ・溶出水準 1 の製剤 (対照製剤) 投与に対する、パルボシクリブ 125 mg を含有する原薬粒子径  $\blacksquare$   $\mu\text{m}$ ・溶出水準 1、原薬粒子径  $\blacksquare$   $\mu\text{m}$ ・溶出水準 2 および原薬粒子径  $\blacksquare$   $\mu\text{m}$ ・溶出水準 3 の試験製剤を投与したときの  $\text{AUC}_{\text{inf}}$  の調整済み幾何平均値の比を用いて相対的 BA を評価した結果、それぞれ 101.66%、92.73% および 92.72% であった。これら  $\text{AUC}_{\text{inf}}$  の調整済み幾何平均値の比の 90% CI は、BE の判定基準範囲内 (80%~125%) であった。
- 健康被験者を対象に、パルボシクリブ 125 mg を含有する原薬粒子径  $\blacksquare$   $\mu\text{m}$ ・溶出水準 1 の製剤 (対照製剤) 投与に対する、パルボシクリブ 125 mg を含有する原薬粒子径  $\blacksquare$   $\mu\text{m}$ ・溶出水準 1、原薬粒子径  $\blacksquare$   $\mu\text{m}$ ・溶出水準 2 および原薬粒子径  $\blacksquare$   $\mu\text{m}$ ・溶出水準 3 の試験製剤を投与したときの  $\text{C}_{\text{max}}$  の調整済み幾何平均値の比を用いて相対的 BA を評価した結果、それぞれ 111.29%、96.51% および 83.77% であった。これらの製剤のうち、 $\text{C}_{\text{max}}$  の調整済み幾何平均値の比の 90% CI が BE の判定基準範囲内 (80%~125%) であった製剤はなかった。
- 以上より、原薬粒子径の変化はパルボシクリブの吸収量および吸収速度にわずかであるが影響を及ぼすと考えられる。
- 健康被験者に、さまざまな原薬粒子径および溶出水準の製剤としてパルボシクリブ 125 mg を単回経口投与したときの安全性および忍容性は概して良好であった。

### 2.5.4. 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推定するための、健康被験者対象、第 1 相、非盲検、6 投与順、3 期クロスオーバー試験 (A5481036 試験)

A5481036 試験は、健康被験者を対象に、中程度の脂肪・標準カロリー食摂取後 25 分に経口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と、一晚絶食下または 2 回の中程度の脂肪・標準カロリー食摂取の 1 時間後~2 時間前 (以降、最小限の絶食下) に経口投与したパルボシクリブのイセチオン酸塩カプセル剤との比較による相対的 BA を評価するための、無作為化、単回投与、6 投与順、3 期クロスオーバー試験である。イセチオン酸塩カプセル剤は、進行乳癌女性患者を対象に有効性を評価した外国第 1/2 相試験 (A5481003 試験) に使用した製剤であり、米国ではこの試験結果に基づき承認申請を行い、迅速承認を取得している。このイセチオン酸塩カプセル剤について、一晚絶食下および最小限の絶食下の 2 通りの絶食下で検討した。この絶食条件は、A5481003 試験での食事摂取に関する規定であり、実際にパルボシクリブの投与



前1時間から投与2時後まで絶食するよう患者に指示した。食後投与は、第3相試験で使用されている第3相試験用最終遊離塩基カプセル剤および申請する市販用製剤で推奨される投与方法である。

A5481036 試験の治験総括報告書では、本試験に使用したパルボシクリブの遊離塩基カプセル剤を市販用遊離塩基硬カプセル剤と記載している。本申請資料では、この製剤を第3相試験用最終遊離塩基カプセル剤と記載した (Table 2)。

登録した36例に、パルボシクリブ 125 mg を投与 A (一晩絶食下でイセチオン酸塩カプセル剤を投与, 対照投与), 投与 B (最小限の絶食下でイセチオン酸塩カプセル剤を投与, 対照投与) または投与 C (中程度の脂肪の朝食後に第3相試験用最終遊離塩基カプセル剤を投与, 試験投与) のいずれかで投与し、各投与の間に10日間以上の休薬期間を設けた。

A5481036 試験の投与期および投与群を Table 29 に示す。

**Table 29. 投与期および投与群 (A5481036 試験)**

投与順 (予定例数)	投与期 1	休薬期間	投与期 2	休薬期間	投与期 3
1 (6例)	投与 C	前回の投与 から 10日以上	投与 B	前回の投与 から 10日以上	投与 A
2 (6例)	投与 A		投与 C		投与 B
3 (6例)	投与 B		投与 A		投与 C
4 (6例)	投与 A		投与 B		投与 C
5 (6例)	投与 B		投与 C		投与 A
6 (6例)	投与 C		投与 A		投与 B

引用: A5481036 試験 治験総括報告書 Table 1

投与 A: 一晩絶食下でイセチオン酸塩カプセル剤として、パルボシクリブ 125 mg (25 mg および 100 mg カプセル) を単回経口投与

投与 B: 中程度の脂肪食(朝食)摂取後1時間にイセチオン酸塩カプセル剤として、パルボシクリブ 125 mg (25 mg および 100 mg カプセル) を単回経口投与し、投与後2時間に再度中程度の脂肪食を摂取(最小限の絶食下)

投与 C: 中程度の脂肪食(朝食)後に第3相試験用最終遊離塩基カプセル剤として、パルボシクリブ 125 mg (125 mg カプセル) を単回経口投与

#### 2.5.4.1. パルボシクリブの薬物動態の結果

各製剤および各食事条件で得られた血漿中パルボシクリブ濃度-時間推移(中央値)を Figure 14 に示す。パルボシクリブの PK パラメータおよびその統計学的比較(投与群間の調整済み幾何平均値の比の 90%CI で表示)をそれぞれ Table 30 および Table 31 に示す。

試験投与条件および対照投与条件下で同用量(125 mg)のパルボシクリブを単回経口投与した結果、試験投与と対照投与の血漿中濃度-時間推移(中央値)は、ほぼ同じであった(Figure 14)。

概して、吸収速度の明らかな差は認められず、すべての投与群の  $T_{max}$  中央値は 6.01～8.00 時間の範囲であった (Table 30)。  $C_{max}$  到達後、血漿中パルボシクリブ濃度の中央値が全投与群で同時に低下して、全投与群の  $t_{1/2}$  の算術平均値は約 22～23 時間であった (Table 30)。

パルボシクリブ 125 mg を食後に第 3 相試験用最終遊離塩基カプセル剤として投与した場合 (試験投与, 投与 C) と、一晩絶食下でイセチオン酸塩カプセル剤として投与した場合 (対照投与, 投与 A) を比較した結果、パルボシクリブの  $AUC_{inf}$  および  $C_{max}$  の調整済み幾何平均値の比 (試験投与/対照投与) は、それぞれ 110.93% [90%CI: 106.65%, 115.38%] および 105.20% [90%CI: 100.54%, 110.07%] であった。このときの  $AUC_{inf}$  および  $C_{max}$  の調整済み幾何平均値の比の 90%CI は、BE の判定基準範囲内 (80%～125%) であった (Table 31)。

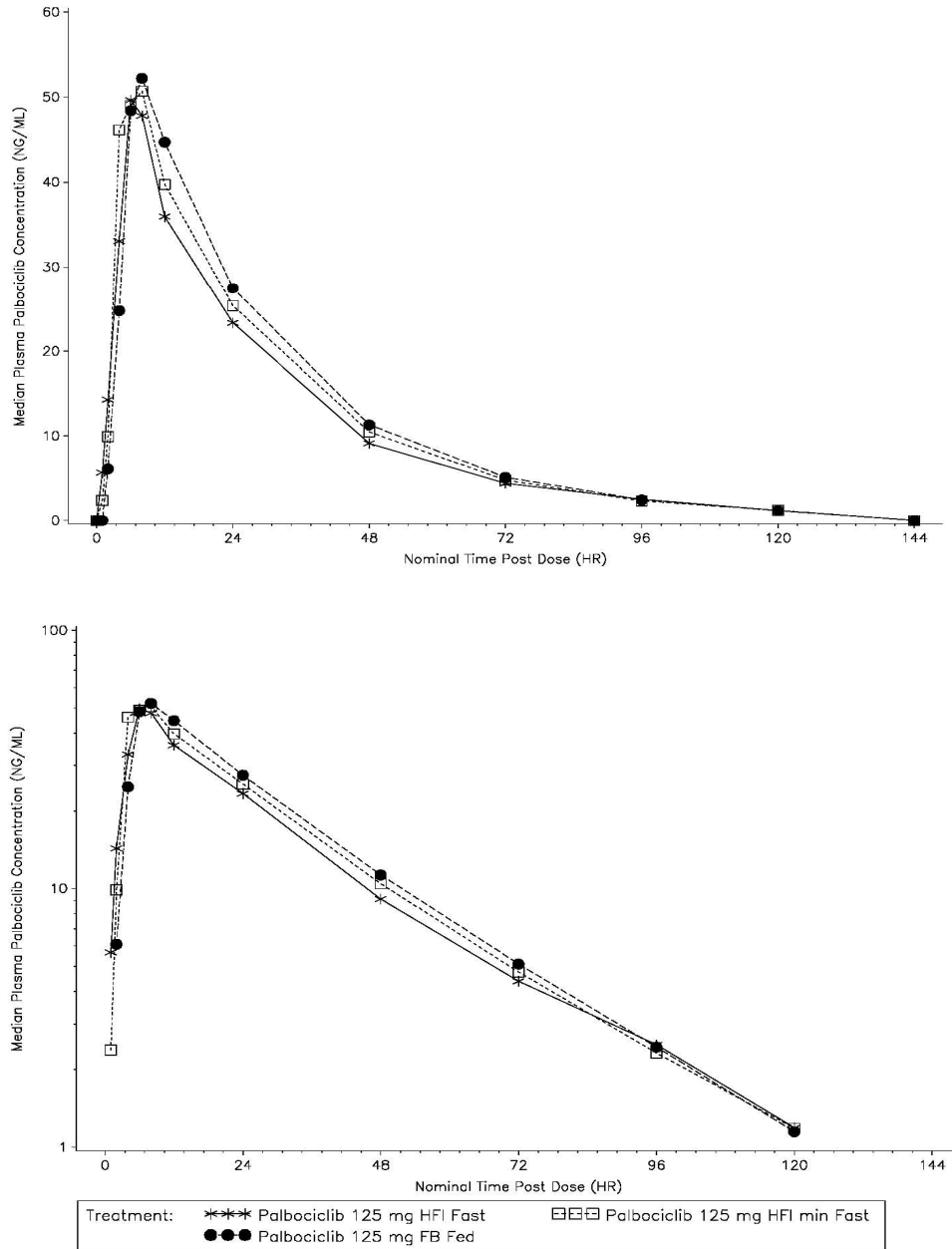
パルボシクリブ 125 mg を食後に第 3 相試験用最終遊離塩基カプセル剤として投与した場合 (試験投与, 投与 C) と、最小限の絶食下 (2 回の中程度の脂肪食摂取の 1 時間後かつ 2 時間前に投与) でイセチオン酸塩カプセル剤として投与した場合 (対照投与, 投与 B) とを比較した結果、パルボシクリブの  $AUC_{inf}$  および  $C_{max}$  の調整済み幾何平均値の比 (試験投与/対照投与) は、それぞれ 102.06% [90%CI: 98.12%, 106.16%] および 97.78% [90%CI: 93.46%, 102.31%] であった。このときの  $AUC_{inf}$  および  $C_{max}$  の調整済み幾何平均値の比の 90%CI は、BE の判定基準範囲内 (80%～125%) であった (Table 31)。

パルボシクリブ 125 mg を最小限の絶食下 (2 回の中程度の脂肪食摂取の 1 時間後かつ 2 時間前に投与) でイセチオン酸塩カプセル剤として投与した場合 (試験投与, 投与 B) と、一晩絶食下でイセチオン酸塩カプセル剤として投与した場合 (対照投与, 投与 A) とを比較した結果、パルボシクリブの  $AUC_{inf}$  および  $C_{max}$  の調整済み幾何平均値の比 (試験投与/対照投与) は、それぞれ 108.69% [90%CI: 104.54%, 113.00%] , 107.58% [90%CI: 102.87%, 112.51%] であった。このときの  $AUC_{inf}$  および  $C_{max}$  の調整済み幾何平均値の比の 90%CI は、BE の判定基準範囲内 (80%～125%) であった (Table 31)。

パルボシクリブの  $AUC_{inf}$  および  $C_{max}$  の被験者間変動 (幾何%CV) は、投与群を通して 23%～33% の範囲であった (Table 30)。

以上より、A5481036 試験において、中程度の脂肪食後に投与した第 3 相試験用最終遊離塩基カプセル剤は、一晩絶食下または最小限の絶食下で投与したイセチオン酸塩カプセル剤と生物学的に同等であることが示された。

**Figure 14.** パルボシクリブ 125 mg を単回経口投与したときの血漿中パルボシクリブ濃度-時間推移 (中央値) (A5481036 試験)



引用 : A5481036 試験 治験総括報告書 Figure 14.4.2.2.1 および Figure 14.4.2.2.2

FB Fed : 中程度の脂肪食後に第3相試験用最終遊離塩基カプセル剤を投与

HFI Fast : 一晚絶食下でイセチオン酸塩カプセル剤を投与

HFI min Fast : 2回の中程度の脂肪食摂取の1時間後かつ2時間前にイセチオン酸塩カプセル剤を投与

LLOQ : 定量下限値, palbociclib : パルボシクリブ

上図 : 線形グラフ, 下図 : 片対数グラフ

LLOQ は, 1.00 ng/mL であった。

要約統計量は LLOQ 未満の濃度を 0 として計算した。

**Table 30.** パルボシクリブ 125 mg を単回経口投与したときのパルボシクリブの PK パラメータの要約 (A5481036 試験)

パラメータ (単位)	投与群ごとの PK パラメータの要約 <sup>a</sup>		
	投与 A : 一晩絶食下で イセチオン酸塩 カプセル剤投与	投与 B : 最小限の絶食下で イセチオン酸塩 カプセル剤投与	投与 C : 食後に第 3 相試験用 最終遊離塩基 カプセル剤投与
N, n	36, 36	36, 36	35, 35
AUC <sub>inf</sub> (ng•h/mL)	1468 (28)	1596 (23)	1624 (26)
AUC <sub>last</sub> (ng•h/mL)	1425 (28)	1553 (23)	1580 (27)
T <sub>last</sub> (h)	120 (72.0-144)	120 (96.0-144)	120 (96.0-144)
C <sub>max</sub> (ng/mL)	50.51 (33)	54.34 (25)	52.98 (32)
T <sub>max</sub> (h)	6.01 (4.02-12.0)	6.02 (4.00-8.02)	8.00 (6.00-12.0)
t <sub>1/2</sub> (h)	22.71 (±4.09)	22.59 (±4.45)	22.38 (±3.64)
CL/F (L/h)	85.15 (28)	78.27 (23)	76.93 (26)
V <sub>Z</sub> /F (L)	2748 (28)	2510 (22)	2453 (26)

引用 : A5481036 試験 治験総括報告書 Table 14.4.3.1

AUC<sub>inf</sub> : 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<sub>last</sub> : 0 時間から最終定量可能時間までの血漿中濃度-時間曲線下面積, CL/F : 見かけの経口クリアランス, C<sub>max</sub> : 最高血漿中濃度, %CV : 変動係数 (%), N : 投与群の被験者数, n : AUC<sub>inf</sub>, CL/F, V<sub>Z</sub>/F, および t<sub>1/2</sub> が報告可能な被験者数, PK : 薬物動態, SD : 標準偏差, t<sub>1/2</sub> : 終末相における消失半減期, T<sub>last</sub> : 最終定量可能時間, T<sub>max</sub> : 最高血漿中濃度到達時間, V<sub>Z</sub>/F : 見かけの分布容積

a. T<sub>max</sub> および T<sub>last</sub> は中央値 (範囲), t<sub>1/2</sub> は算術平均値 (±SD), それ以外の PK パラメータは幾何平均値 (幾何%CV) で示した。

**Table 31. パルボシクリブ 125 mg を単回経口投与したときの各製剤間のパルボシクリブの PK パラメータの比較 (A5481036 試験)**

パラメータ (単位)	調整済み幾何平均値		調整済み幾何平均値の比 (試験製剤/対照製剤) <sup>a</sup>	調整済み幾何平均値 の比の 90%CI <sup>a</sup>
	試験投与	対照投与		
<b>投与 C (試験投与) vs 投与 B (対照投与)</b>				
AUC <sub>inf</sub> (ng•h/mL)	1629	1596	102.06	[98.12, 106.16]
AUC <sub>last</sub> (ng•h/mL)	1584	1553	101.98	[97.92, 106.21]
C <sub>max</sub> (ng/mL)	53.13	54.34	97.78	[93.46, 102.31]
<b>投与 C (試験投与) vs 投与 A (対照投与)</b>				
AUC <sub>inf</sub> (ng•h/mL)	1629	1468	110.93	[106.65, 115.38]
AUC <sub>last</sub> (ng•h/mL)	1584	1425	111.15	[106.72, 115.76]
C <sub>max</sub> (ng/mL)	53.13	50.51	105.20	[100.54, 110.07]
<b>投与 B (試験投与) vs 投与 A (対照投与)</b>				
AUC <sub>inf</sub> (ng•h/mL)	1596	1468	108.69	[104.54, 113.00]
AUC <sub>last</sub> (ng•h/mL)	1553	1425	108.99	[104.69, 113.46]
C <sub>max</sub> (ng/mL)	54.34	50.51	107.58	[102.87, 112.51]

引用：A5481036 試験 治験総括報告書 Table 14.4.3.3

AUC<sub>inf</sub>：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<sub>last</sub>：0 時間から最終定量可能時間までの血漿中濃度-時間曲線下面積，CI：信頼区間，C<sub>max</sub>：最高血漿中濃度，PK：薬物動態

投与 A：一晩絶食下でイセチオン酸塩カプセル剤として，パルボシクリブ 125 mg を単回経口投与

投与 B：中程度の脂肪食（朝食）摂取後 1 時間にイセチオン酸塩カプセル剤として，パルボシクリブ 125 mg を単回経口投与し，投与後 2 時間に再度中程度の脂肪食を摂取

投与 C：中程度の脂肪食（朝食）後に第 3 相試験用最終遊離塩基カプセル剤として，パルボシクリブ 125 mg を単回経口投与

a. 調整済み幾何平均値の比およびその 90%CI をパーセンテージ (%) で表した。

#### 2.5.4.2. 安全性の結果

本試験では，死亡，SAE，重度の有害事象，有害事象による中断および減量は報告されなかった。イセチオン酸塩カプセル剤を一晩絶食下で投与した 1 例が，治験薬と関連のある TEAE（アラニンアミノトランスフェラーゼ（ALT）が基準値上限（ULN）の 2 倍に増加）により試験を中止した。この TEAE は中等度と報告され，その後回復した。本事象以外の TEAE はすべて軽度であった。

イセチオン酸塩カプセル剤としてパルボシクリブ 125 mg を一晩絶食下で投与した（投与 A）11 例に 23 件の TEAE が発現した。このうち，8 例に発現した 11 件の TEAE が治験責任医師により治験薬と関連ありと判断された。イセチオン酸塩カプセル剤としてパルボシクリブ 125 mg を最小限の絶食下で投与した（投与 B）9 例に 21 件の TEAE が発現した。このうち，5 例に発現した 10 件の TEAE が治験薬と関連ありと判断された。第 3 相試験用最終遊離塩基カプセル剤としてパルボシクリブ 125 mg を食後に投与した（投与 C）10 例に 15 件の TEAE が発現した。このうち，4 例に発現した 6 件の TEAE が治験薬と関連ありと判断された。中等度の ALT 増加（ULN の 2 倍）を発現し回復した 1 例を除き，治験責任医師により臨床的に重要または有害事象として報告された臨床検査値異常はなかった。臨床的に重要と判断または有害事象として報告されたバイタルサインまたは ECG の異常は認められなかった。

### 2.5.4.3. 結論

- 健康被験者において、パルボシクリブの  $AUC_{inf}$  および  $C_{max}$  の調整済み幾何平均値の比（投与 C/投与 A）の 90%CI が BE の判定基準範囲内（80%～125%）であったことから、中程度の脂肪食摂取後 25 分に投与した第 3 相試験用最終遊離塩基カプセル剤（投与 C）は、一晚絶食下で投与したイセチオン酸塩カプセル剤（投与 A）と生物学的に同等であることが示された。
- 健康被験者において、パルボシクリブの  $AUC_{inf}$  および  $C_{max}$  の調整済み幾何平均値の比（投与 C/投与 B）の 90%CI が BE の判定基準範囲内（80%～125%）であったことから、中程度の脂肪食摂取後 25 分に投与した第 3 相試験用最終遊離塩基カプセル剤（投与 C）は、最小限の絶食下で投与したイセチオン酸塩カプセル剤（投与 B）と生物学的に同等であることが示された。
- 調整済み幾何平均値の比（投与 B/投与 A）の 90%CI が BE の判定基準範囲内（80%～125%）であったことから、最小限の絶食下で投与したイセチオン酸塩カプセル剤（投与 B）は、一晚絶食下で投与したイセチオン酸塩カプセル剤（投与 A）と生物学的に同等であることが示された。
- 健康被験者に、イセチオン酸塩カプセル剤としてパルボシクリブ 125 mg を絶食下および最小限の絶食下で単回経口投与、ならびに第 3 相試験用最終遊離塩基カプセル剤としてパルボシクリブ 125 mg を食後に単回経口投与したときの安全性および忍容性は概して良好であった。

### 2.5.5. パルボシクリブ製剤 3 剤の相対的バイオアベイラビリティを推定するための、健康被験者対象、第 1 相、非盲検、6 投与順、3 期クロスオーバー試験（A5481040 試験）

A5481022 試験（2.5.3 項を参照）では、健康被験者を対象に、硬カプセル剤として絶食下に投与したパルボシクリブ 125 mg の相対的 BA に対する原薬粒子径（ $\blacksquare \mu\text{m}$  および  $\blacksquare \mu\text{m}$ ）および溶出水準（水準 1～3）の影響を検討した。しかし、全身曝露量の大きな変動を及ぼす一因となる低曝露量の被験者（low-liers）が被験者の一部に認められたことによって、A5481022 試験の結論は交絡していた可能性が考えられた。また、現在進行中の第 3 相試験および申請する市販用製剤に推奨される投与方法は食後投与であることから、A5481040 試験では食後投与時のパルボシクリブの相対的 BA に対する原薬粒子径および溶出水準の影響を検討した。

A5481040 試験は、健康被験者を対象に、硬カプセル剤として食後に投与したパルボシクリブ 125 mg の BA に対する原薬粒子径（ $\blacksquare \mu\text{m}$  および  $\blacksquare \mu\text{m}$ ）および溶出水準（水準 1 および 2）の影響を検討する非盲検、無作為化、単回投与、6 投与順、3 期クロスオーバー試験である。

A5481040 試験の治験総括報告書では、試験に使用したパルボシクリブの遊離塩基カプセル剤を硬ゼラチンカプセル剤 API  $\blacksquare \mu\text{m}$ ・溶出水準 1（対照製剤）、API  $\blacksquare \mu\text{m}$ ・溶出水準 1（試験製剤）および API  $\blacksquare \mu\text{m}$ ・溶出水準 2（試験製剤）と記載している。本申請資料では、上記製剤をそれぞれ第 3 相試験用最終遊離塩基カプセル剤（原薬粒子径  $\blacksquare \mu\text{m}$ ，溶出水準 1）、第 3 相試験用最終遊離塩基カプセル剤（原薬粒子径  $\blacksquare \mu\text{m}$ ，溶出水準 1）および第 3 相試験用最終遊離塩基カプセル剤（原薬粒子径  $\blacksquare \mu\text{m}$ ，溶出水準 2）と記載した（Table 2）。

各投与期の PK 解析用検体採取を完了した評価可能例を約 24 例確保するために、約 30 例を試験に組み入れることとした。

一晚（10 時間以上）絶食下の被験者にパルボシクリブを投与する約 30 分前に、中程度の脂肪・標準カロリー食（タンパク質約 15%，炭水化物約 50%，脂肪約 35%の 500～700 カロリーの食事）の摂取を開始することとした。この食事を 20 分かけて摂取し、完食から約 10 分後に治験薬を投与することとした。投与 1 時間後から飲水は許可されたが、食事摂取は投与後 4 時間以上経過するまでは禁止した。

A5481040 試験の投与期および投与群を Table 32 に示す。

**Table 32. 投与期および投与群（A5481040 試験）**

投与順 (予定例数)	投与期 1	休薬期間	投与期 2	休薬期間	投与期 3
1 (5 例)	投与 C	前回の投与 から 10 日以上	投与 B	前回の投与 から 10 日以上	投与 A
2 (5 例)	投与 A		投与 C		投与 B
3 (5 例)	投与 B		投与 A		投与 C
4 (5 例)	投与 A		投与 B		投与 C
5 (5 例)	投与 B		投与 C		投与 A
6 (5 例)	投与 C		投与 A		投与 B

引用：A5481040 試験 治験総括報告書 Table 1

投与 A（対照製剤）：第 3 相試験用最終遊離塩基カプセル剤（原薬粒子径  $\blacksquare$   $\mu\text{m}$ ，溶出水準 1）としてパルボシクリブ 125 mg を投与

投与 B（試験製剤）：第 3 相試験用最終遊離塩基カプセル剤（原薬粒子径  $\blacksquare$   $\mu\text{m}$ ，溶出水準 1）としてパルボシクリブ 125 mg を投与

投与 C（試験製剤）：第 3 相試験用最終遊離塩基カプセル剤（原薬粒子径  $\blacksquare$   $\mu\text{m}$ ，溶出水準 2）としてパルボシクリブ 125 mg を投与

### 2.5.5.1. パルボシクリブの薬物動態の結果

血漿中パルボシクリブ濃度－時間推移（中央値）を製剤別に Figure 15 に示す。各投与製剤のパルボシクリブの PK パラメータの要約統計量を Table 33 に、製剤間比較の統計解析結果を Table 34 に示す。

パルボシクリブ 125 mg を食後に単回経口投与したところ、試験製剤投与時の血漿中濃度－時間推移（中央値）と対照製剤投与時の推移が重なっていた（Figure 15）。 $T_{\text{max}}$  の中央値はいずれの製剤においても同値（8.00 時間）を示し、 $t_{1/2}$  の算術平均値も約 22 時間と同様な値であった（Table 33）。

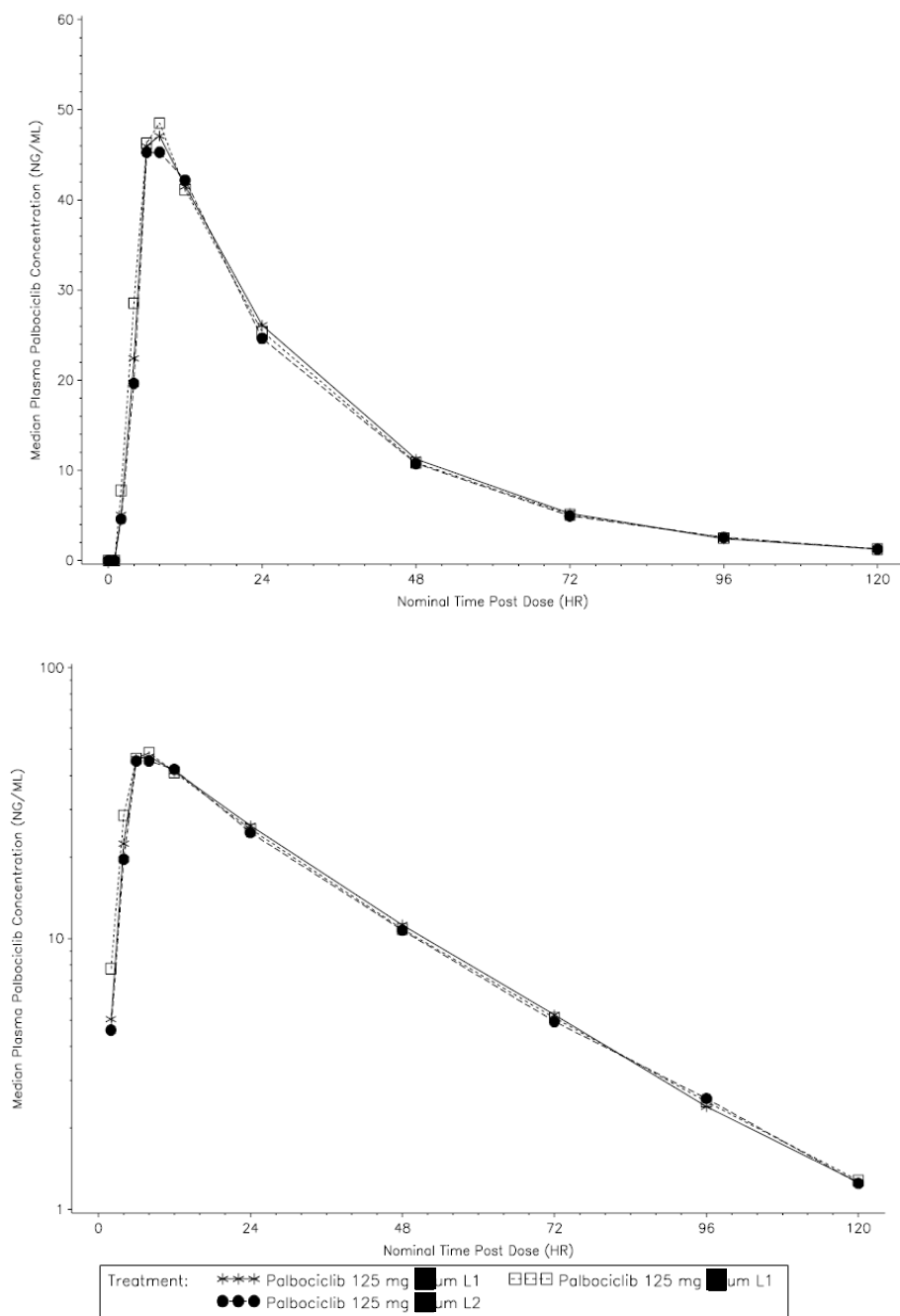
第 3 相試験用最終遊離塩基カプセル剤（原薬粒子径  $\blacksquare$   $\mu\text{m}$ ，溶出水準 1）と比較したときのパルボシクリブの  $\text{AUC}_{\text{inf}}$  の調整済み幾何平均値の比 [90%CI] は、第 3 相試験用最終遊離塩基カプセル剤（原薬粒子径  $\blacksquare$   $\mu\text{m}$ ，溶出水準 1）が 100.00% [96.87%, 103.23%]，第 3 相試験用最終遊離塩基カプセル剤（原薬粒子径  $\blacksquare$   $\mu\text{m}$ ，溶出水準 2）が 99.31% [96.20%, 102.52%] であった（Table 34）。これら  $\text{AUC}_{\text{inf}}$  の調整済み幾何平均値の比の 90%CI は、BE の判定基準範囲内（80%～125%）であった。

第3相試験用最終遊離塩基カプセル剤（原薬粒子径 ■■■ μm, 溶出水準1）と比較したときのパルボシクリブの  $C_{max}$  の調整済み幾何平均値の比 [90%CI] は、第3相試験用最終遊離塩基カプセル剤（原薬粒子径 ■■■ μm, 溶出水準1）が 100.38% [95.97%, 104.99%] , 第3相試験用最終遊離塩基カプセル剤（原薬粒子径 ■■■ μm, 溶出水準2）が 98.68% [94.35%, 103.22%] であった (Table 34)。これら  $C_{max}$  の調整済み幾何平均値の比の 90%CI は、BE の判定基準範囲内 (80%~125%) であった。

パルボシクリブの曝露量の被験者間変動（幾何%CV）はいずれの製剤でも同様に小さく、 $AUC_{inf}$  では 20%~23%、 $C_{max}$  では 21%~27% であった (Table 33)。



**Figure 15.** パルボシクリブ 125 mg を異なる製剤で単回経口投与したときの血漿中パルボシクリブ濃度—時間推移 (中央値) (A5481040 試験)



引用：A5481040 試験 治験総括報告書 Figure 14.4.2.2.1 および Figure 14.4.2.2.2

LLOQ：定量下限値, palbociclib：パルボシクリブ, L：溶出水準

上図：線形グラフ, 下図：片対数グラフ

LLOQ は, 1.00 ng/mL であった。

要約統計量は, LLOQ 未満の濃度を 0 として計算した。

**Table 33. パルボシクリブ 125 mg を単回経口投与したときの投与群ごとのパルボシクリブの PK パラメータの要約 (A5481040 試験)**

パラメータ (単位)	投与群ごとの PK パラメータの要約 <sup>a</sup>		
	第 3 相試験用最終遊離塩基カプセル剤 (原薬粒子径 ■ μm, 溶出水準 1)	第 3 相試験用最終遊離塩基カプセル剤 (原薬粒子径 ■ μm, 溶出水準 1)	第 3 相試験用最終遊離塩基カプセル剤 (原薬粒子径 ■ μm, 溶出水準 2)
N, n	30, 30	30, 30	30, 30
AUC <sub>inf</sub> (ng•h/mL)	1569 (20)	1569 (23)	1558 (21)
AUC <sub>last</sub> (ng•h/mL)	1515 (20)	1511 (23)	1507 (21)
T <sub>last</sub> (h)	120 (96.0-120)	120 (72.0-120)	120 (96.0-120)
C <sub>max</sub> (ng/mL)	50.42 (21)	50.61 (22)	49.76 (27)
T <sub>max</sub> (h)	8.00 (6.00-12.0)	8.00 (6.00-12.0)	8.00 (6.00-12.2)
t <sub>1/2</sub> (h)	22.35 (±3.77)	22.53 (±3.60)	22.40 (±3.50)
CL/F (L/h)	79.68 (20)	79.66 (23)	80.26 (21)
V <sub>Z</sub> /F (L)	2533 (17)	2559 (18)	2564 (22)

引用：A5481040 試験 治験総括報告書 Table 14.4.3.1

AUC<sub>inf</sub>：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<sub>last</sub>：0 時間から最終定量可能時間までの血漿中濃度－時間曲線下面積，CL/F：見かけの経口クリアランス，C<sub>max</sub>：最高血漿中濃度，%CV：変動係数（%），N：投与群の被験者数，n：AUC<sub>inf</sub>，CL/F，V<sub>Z</sub>/F，および t<sub>1/2</sub>が報告可能な被験者数，PK：薬物動態，SD：標準偏差，t<sub>1/2</sub>：終末相における消失半減期，T<sub>last</sub>：最終定量可能時間，T<sub>max</sub>：最高血漿中濃度到達時間，V<sub>Z</sub>/F：見かけの分布容積

a. T<sub>max</sub> および T<sub>last</sub> は中央値（範囲），t<sub>1/2</sub> は算術平均値（±SD），それ以外の PK パラメータは幾何平均値（幾何%CV）で示した。

**Table 34. パルボシクリブ 125 mg を単回経口投与したときの各製剤間のパルボシクリブの PK パラメータの比較 (A5481040 試験)**

パラメータ (単位)	調整済み幾何平均値		調整済み幾何平均値の比 (試験製剤/対照製剤) <sup>a</sup>	調整済み幾何平均値の比の 90%CI <sup>a</sup>
	試験製剤	対照製剤		
第 3 相試験用最終遊離塩基カプセル剤 原薬粒子径 ■ μm 溶出水準 1 (試験製剤) vs 第 3 相試験用最終遊離塩基カプセル剤 原薬粒子径 ■ μm, 溶出水準 1 (対照製剤)				
AUC <sub>inf</sub> (ng•h/mL)	1569	1569	100.00	[96.87, 103.23]
AUC <sub>last</sub> (ng•h/mL)	1511	1515	99.77	[96.44, 103.22]
C <sub>max</sub> (ng/mL)	50.61	50.42	100.38	[95.97, 104.99]
第 3 相試験用最終遊離塩基カプセル剤 原薬粒子径 ■ μm, 溶出水準 2 (試験製剤) vs 第 3 相試験用最終遊離塩基カプセル剤 原薬粒子径 ■ μm, 溶出水準 1 (対照製剤)				
AUC <sub>inf</sub> (ng•h/mL)	1558	1569	99.31	[96.20, 102.52]
AUC <sub>last</sub> (ng•h/mL)	1507	1515	99.47	[96.15, 102.91]
C <sub>max</sub> (ng/mL)	49.76	50.42	98.68	[94.35, 103.22]

引用：A5481040 試験 治験総括報告書 Table 14.4.3.3

AUC<sub>inf</sub>：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<sub>last</sub>：0 時間から最終定量可能時間までの血漿中濃度－時間曲線下面積，CI：信頼区間，C<sub>max</sub>：最高血漿中濃度，PK：薬物動態

a. 調整済み幾何平均値の比およびその 90%CI をパーセンテージ（%）で表した。

### 2.5.5.2. 安全性の結果

本試験では、死亡、SAE、重度の有害事象、有害事象による中止および減量は報告されなかった。全体として、TEAEの約半数が治験薬と関連ありと報告されたが、いずれのTEAEも軽度と判断された。臨床的に問題となるカテゴリの基準を満たす、または治験責任医師により有害事象として報告された臨床検査値、バイタルサインおよびECGの異常は認められなかった。

### 2.5.5.3. 結論

- 健康被験者を対象に、パルボシクリブ 125 mg を第3相試験用最終遊離塩基カプセル剤として食後に単回経口投与（原薬粒子径  $\blacksquare$   $\mu\text{m}$ 、溶出水準1）した場合に対する、第3相試験用最終遊離塩基カプセル剤（原薬粒子径  $\blacksquare$   $\mu\text{m}$ 、溶出水準1）として食後に単回経口投与したときの  $\text{AUC}_{\text{inf}}$  および  $\text{C}_{\text{max}}$  の調整済み幾何平均値の比 [90%CI] を用いて相対的BAを評価した結果、それぞれ 100.00% [96.87%, 103.23%] および 100.38% [95.97%, 104.99%] であった。このときの  $\text{AUC}_{\text{inf}}$  および  $\text{C}_{\text{max}}$  の調整済み幾何平均値の比の90%CIは、BEの判定基準範囲内（80%~125%）であった。
- 健康被験者を対象に、パルボシクリブ 125 mg を第3相試験用最終遊離塩基カプセル剤（原薬粒子径  $\blacksquare$   $\mu\text{m}$ 、溶出水準1）として食後に単回経口投与した場合に対する、第3相試験用最終遊離塩基カプセル剤（原薬粒子径  $\blacksquare$   $\mu\text{m}$ 、溶出水準2）として食後に単回経口投与したときの  $\text{AUC}_{\text{inf}}$  および  $\text{C}_{\text{max}}$  の調整済み幾何平均値の比 [90%CI] を用いて相対的BAを評価した結果、それぞれ 99.31% [96.20%, 102.52%] および 98.68% [94.35%, 103.22%] であった。このときの  $\text{AUC}_{\text{inf}}$  および  $\text{C}_{\text{max}}$  の調整済み幾何平均値の比の90%CIは、BEの判定基準範囲内（80%~125%）であった。
- 健康被験者に、パルボシクリブ 125 mg を第3相試験用最終遊離塩基カプセル剤（原薬粒子径  $\blacksquare$   $\mu\text{m}$ 、溶出水準1）、第3相試験用最終遊離塩基カプセル剤（原薬粒子径  $\blacksquare$   $\mu\text{m}$ 、溶出水準1）および第3相試験用最終遊離塩基カプセル剤（原薬粒子径  $\blacksquare$   $\mu\text{m}$ 、溶出水準2）として食後に単回経口投与したときの安全性および忍容性は概して良好であった。

## 3. 全試験を通しての結果の比較と解析

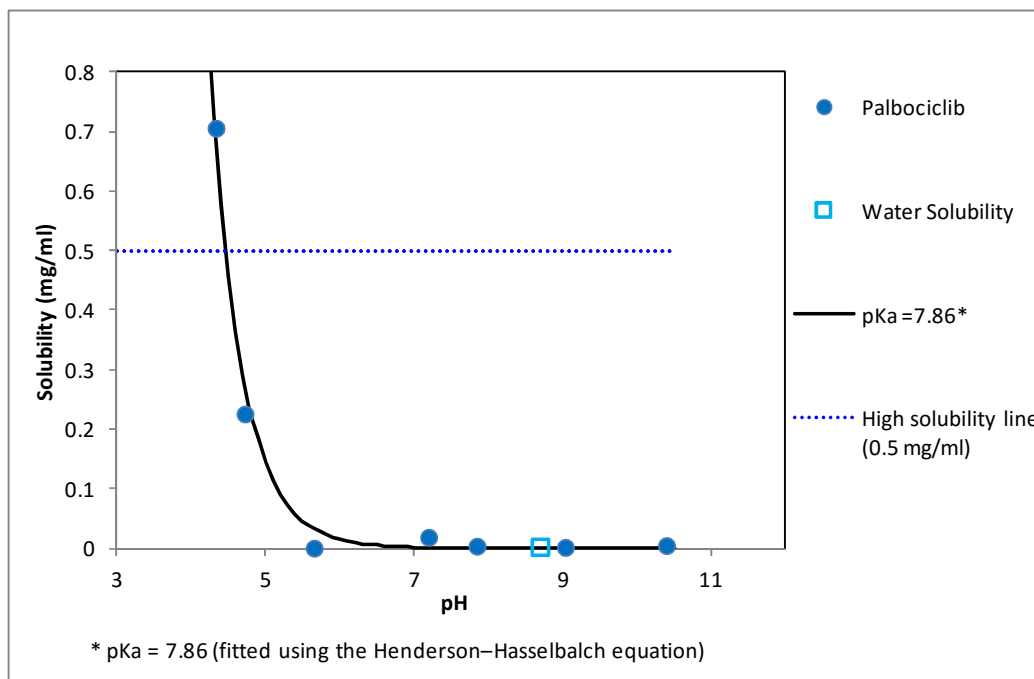
本項で考察した7つの第1相試験（BA試験およびBE試験）の試験デザインおよび算出したPKパラメータの概要を [Appendix 1](#) に示す。

### 3.1. パルボシクリブの溶解性

パルボシクリブの溶解性はpHに依存する。pHが4.3未満の場合は、試験液250 mLに最高用量（125 mg）を平衡状態で完全に溶解させることができ、原薬の溶解性は0.5 mg/mL（250 mL中に125 mg）を上回る。Figure 16に示すように、pHが4.3より高くなると、250 mLの試験液に最高用量を完全には溶解できない。

パルボシクリブは溶解度が低く、膜透過性が高い薬剤と考える。よって、生物薬剤学分類システム（Biopharmaceutics Classification System）によると、パルボシクリブはクラスIIの原薬に分類される（詳細についてはM2.3.P.2.2.1.5項を参照）。

Figure 16. パルボシクリブ原薬の溶解性



引用：M2.3.P.2.2 項 Figure P.2-3

palbociclib：パルボシクリブ

\* Henderson-Hasselbalch 式：
$$pH = pK_a + \log_{10} \left( \frac{[A^-]}{[HA]} \right)$$

### 3.2. パルボシクリブ製剤の in vitro 溶出プロファイル

パルボシクリブ製剤の in vitro 溶出プロファイルは、M2.3.P.2.2.1.6 項、「生物学的同等性 (BE)」で詳細に考察している。A5481020 試験および A5481036 試験に使用したイセチオン酸塩カプセル剤、第 3 相試験用初期遊離塩基カプセル剤ならびに第 3 相試験用最終遊離塩基カプセル剤の溶出プロファイルを、臨床推奨用量 (125 mg) を用いて比較した (Figure 4)。3 製剤とも、試験液に (pH ) を用いた場合、 分間で % の原薬が溶出し、パルボシクリブの BA が胃内での初期の溶出は律速とならないことを示した。しかし、パルボシクリブ製剤の溶出は、, 3 製剤とも する。イセチオン酸塩カプセル剤および遊離塩基カプセル剤は、 に溶出した。

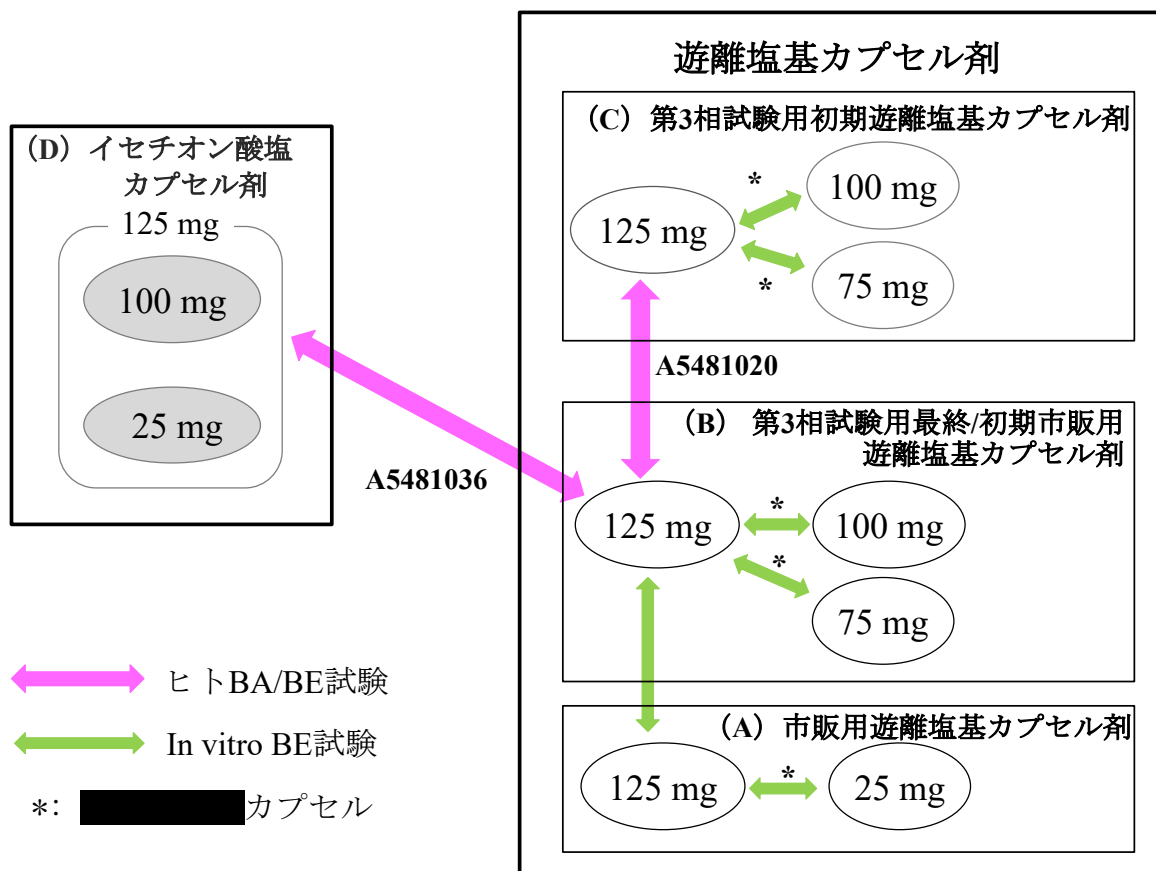
### 3.3. バイオアベイラビリティ試験／生物学的同等性試験

#### 3.3.1. 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 17 として再掲する。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 17. 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

本図は Figure 1 の再掲。

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 17 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 17 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  $AUC_{inf}$  および  $C_{max}$  の調整済み幾何平均値の比の 90%CI は, BE の判定基準範囲内 (80%~125%) であり, 両製剤の生物学的同等性が示された (2.5.2 参照)。

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 17 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剤と同一である。また、申請する市販用遊離塩基カプセル剤 (Figure 17 のA) の25および125 mg 製剤は、初期市販用遊離塩基カプセル剤と [REDACTED] 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 17 のA)。また、含量違い製剤は [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 17 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 17 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2時間後まで絶食 (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<sub>inf</sub>およびC<sub>max</sub>の調整済み幾何平均値の比の90%CIはいずれもBEの判定基準範囲内 (80%~125%) であった (2.5.4 項参照)。

### 3.3.2. 絶対的バイオアベイラビリティ試験

A5481015 試験では、一晩絶食した健康成人被験者を対象に、パルボシクリブの静脈内投与時に対する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単回経口投与したときの絶対的BAを推定した。

パルボシクリブの静脈内投与時のAUC<sub>inf</sub>に対する第3相試験用初期遊離塩基カプセル剤としてパルボシクリブ125 mg 投与後のAUC<sub>inf</sub>から得られたパルボシクリブの絶対的BAは45.7% [90%CI: 39.3%, 53.2%] であった (Table 13)。この結果より、パルボシクリブを経口投与したとき、パルボシクリブの投与量の約46%が体循環に到達すると考えられる。

### 3.4. 食事の影響

パルボシクリブのPKに対する食事の影響について、それぞれ投与製剤が異なる3つの臨床試験 (A5481001 試験, A5481021 試験およびA5481036 試験) の結果から評価した。

### 3.4.1. イセチオン酸塩カプセル剤

食事の影響を評価する探索的試験を A5481001 試験に組み込み、イセチオン酸塩カプセル剤としてパルボシクリブ 125 mg または 200 mg（それぞれ、スケジュール 3/1 および 2/1 の最大耐量）を投与した進行癌患者 12 例を対象に実施した。最終的に PK 解析用データが収集できた患者は 11 例であった。この解析では、200 mg を投与した患者のデータは 125 mg 投与に補正し評価した。食後投与と絶食下投与との間には、概して吸収速度の差は認められなかった（両条件とも、 $T_{max}$  の中央値は 7 時間）。食後投与後のパルボシクリブの 0 時間から 10 時間までの血漿中濃度-時間曲線下面積 ( $AUC_{10}$ ) および  $C_{max}$  の幾何平均値は、絶食下投与と比較して、それぞれ 28% および 40% 高値を示した [食後投与後および絶食下投与後の  $AUC_{10}$  の幾何平均値はそれぞれ 371 ng•h/mL および 291 ng•h/mL、 $C_{max}$  の幾何平均値はそれぞれ 59.7 ng/mL および 42.8 ng/mL であった]。以上より、高脂肪食摂取後にイセチオン酸塩カプセル剤を投与すると、パルボシクリブの曝露量が増加するとの結論を得たため、イセチオン酸塩カプセル剤を使用するその後の全試験では、（治験実施計画書に特に明記のないかぎり）パルボシクリブ投与前 1 時間から投与後 2 時間まで絶食するよう患者に指示した。ただし、食事の影響の程度は、部分的  $AUC$  ( $AUC_{10}$ ) に基づいて求めたものであるため、本試験からの結果は慎重に解釈する必要があり、食事の影響についてさらに検討する必要があった（その他の詳細については、M2.7.2.2.1.2 項を参照）。

イセチオン酸塩カプセル剤を使用した A5481001 試験、A5481002 試験および A5481003 試験から得られたデータを用いてポピュレーション PK 解析を実施した。その結果、食後投与（高脂肪食後にイセチオン酸塩カプセル剤を投与）では一晩絶食下投与に比して、相対的 BA が 16.0% 高く、吸収ラグタイムが 28.8% 長いことが明らかになった（その他の詳細については、M2.7.2.3.3 項を参照）。

さらに、A5481036 試験では、健康被験者を対象に、イセチオン酸塩カプセル剤としてパルボシクリブ 125 mg を最小限の絶食下で単回投与したときの BA を、一晩絶食下での投与と比較して評価した。Table 35 に示すように、一晩絶食下と最小限の絶食下では、パルボシクリブの  $AUC_{inf}$  および  $C_{max}$  に差は認められなかった。 $AUC_{inf}$  および  $C_{max}$  の 90%CI は、BE の判定基準範囲内 (80% ~ 125%) であった。

### 3.4.2. 遊離塩基カプセル剤

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剤を経口投与したときの BA に対する食事の影響を評価する第 1 相試験 (A5481021 試験) を実施した。本試験の結果から、絶食下でパルボシクリブ 125 mg を投与したときの  $AUC_{inf}$  に対する、高脂肪食後、低脂肪食後および食間（2 回の中程度の脂肪食摂取の 1 時間後 ~ 2 時間前に投与）にパルボシクリブ 125 mg を投与したときの  $AUC_{inf}$  の調整済み幾何平均値の比を用いて相対的 BA を評価した結果、それぞれ 120.59%、111.81% および 113.13% であった。また、それぞれの  $AUC_{inf}$  の調整済み幾何平均値の比の 90%CI は、高脂肪食後にパルボシクリブ 125 mg を投与した群で BE の判定基準範囲の上限をわずかに超えたことを除き、いずれも判定基準範囲内 (80% ~ 125%) であった

(Table 35)。絶食下でパルボシクリブ 125 mg を投与したときの  $C_{max}$  に対する、高脂肪食後、低脂肪食後および食間にパルボシクリブ 125 mg を投与したときの  $C_{max}$  の調整済み幾何平均値の比はそれぞれ、137.78%、127.08% および 124.04% であった (Table 35)。

食後投与時の  $AUC_{inf}$  および  $C_{max}$  が絶食下投与と比較して高値を示した原因は、主に一晚絶食下投与群に low-liers が存在していたことによると考えられる。パルボシクリブを食後または食間に投与した結果、本試験で一晚絶食下投与群に認められた low-liers は認められなかった。パルボシクリブの食後投与または食間投与では、食事の脂肪含有量およびカロリー含有量に関係なく、 $AUC_{inf}$  および  $C_{max}$  の被験者間変動（幾何%CV）が一晚絶食下投与と比較して顕著に低く、一晚絶食下投与では  $AUC_{inf}$  の被験者間変動（幾何%CV）が 39%、 $C_{max}$  が 73%であったが、食後投与では  $AUC_{inf}$  が 23%～27%、 $C_{max}$  が 21%～24%であった（Table 15）。

一晚絶食下投与群から low-liers のデータを除外した追加解析から、パルボシクリブの食後投与時および一晚絶食下投与時のパルボシクリブの曝露量は同等であり（Table 35）、low-liers に該当しない被験者では、パルボシクリブの曝露量が食事摂取によって変化しないことが示された。

パルボシクリブの遊離塩基カプセル剤を健康被験者に一晚絶食下で投与した複数の臨床試験（A5481020 試験、A5481022 試験および A5481026 試験）において、クロスオーバーデザインで投与された個々の被験者内でも low-lier の発現が必ずしも認められるとは限らず、投与により一貫していない被験者が存在した（2.1 項を参照）。したがって、パルボシクリブの遊離塩基カプセル剤を食後または食間に投与し low-liers の発生を抑えることにより、パルボシクリブの  $AUC_{inf}$  および  $C_{max}$  の被験者内変動も顕著に小さくなると予想される。

以上の結果を踏まえて、パルボシクリブの遊離塩基カプセル剤は食後投与とすることとした。また、本試験結果が得られた段階で、本カプセル剤を用いた臨床試験を実施しているすべての治験責任医師に対し、進行中の臨床試験および今後実施する臨床試験ではパルボシクリブを食後投与するよう治験依頼者から通知した。



**Table 35. 食事の影響の評価：パルボシクリブの PK パラメータの投与間比較の要約  
(A5481001, A5481021 および A5481036 試験)**

パラメータ (単位)	調整済み幾何平均値		調整済み幾何平均値の比 (試験/対照) <sup>a</sup>	調整済み幾何平均 値の比の 90%CI <sup>a</sup>
	試験投与	対照投与		
<b>A5481001 試験</b>				
イセチオン酸塩カプセル剤の食後投与 (高脂肪食, 試験投与) vs イセチオン酸塩カプセル剤の絶食下投与 (対照投与)				
AUC <sub>10</sub> (ng•h/mL)	370.5	290.5	127.5	[103.7, 156.9]
C <sub>max</sub> (ng/mL)	59.7	42.8	139.5	[116.7, 166.7]
<b>A5481021 試験 (全被験者)</b>				
第 3 相試験用最終遊離塩基カプセル剤, 投与 B (高脂肪食後投与, 試験投与) vs 第 3 相試験用最終遊離塩基カプセル剤, 投与 A (絶食下投与, 対照投与)				
C <sub>max</sub> (ng/mL)	52.99	38.46	137.78	[120.55, 157.47]
AUC <sub>last</sub> (ng•h/mL)	1587	1242	127.74	[117.15, 139.29]
AUC <sub>inf</sub> (ng•h/mL)	1627	1349	120.59	[112.61, 129.14]
第 3 相試験用最終遊離塩基カプセル剤, 投与 C (低脂肪食後投与, 試験投与) vs 第 3 相試験用最終遊離塩基カプセル剤, 投与 A (絶食下投与, 対照投与)				
C <sub>max</sub> (ng/mL)	48.87	38.46	127.08	[110.92, 145.60]
AUC <sub>last</sub> (ng•h/mL)	1462	1242	117.66	[107.74, 128.50]
AUC <sub>inf</sub> (ng•h/mL)	1509	1349	111.81	[104.29, 119.87]
第 3 相試験用最終遊離塩基カプセル剤, 投与 D (中程度の脂肪食後投与, 試験投与) vs 第 3 相試験用最終遊離塩基カプセル剤, 投与 A (絶食下投与, 対照投与)				
C <sub>max</sub> (ng/mL)	47.70	38.46	124.04	[108.43, 141.88]
AUC <sub>last</sub> (ng•h/mL)	1483	1242	119.36	[109.40, 130.22]
AUC <sub>inf</sub> (ng•h/mL)	1527	1349	113.13	[105.60, 121.19]
<b>A5481021 試験 (low-liers を除外)</b>				
第 3 相試験用最終遊離塩基カプセル剤, 投与 B (高脂肪食後投与, 試験投与) vs 第 3 相試験用最終遊離塩基カプセル剤, 投与 A (絶食下投与, 対照投与)				
C <sub>max</sub> (ng/mL)	52.51	46.19	113.69	[107.37, 120.37]
AUC <sub>last</sub> (ng•h/mL)	1578	1392	113.38	[108.55, 118.42]
AUC <sub>inf</sub> (ng•h/mL)	1623	1443	112.48	[107.78, 117.38]
第 3 相試験用最終遊離塩基カプセル剤, 投与 C (低脂肪食後投与, 試験投与) vs 第 3 相試験用最終遊離塩基カプセル剤, 投与 A (絶食下投与, 対照投与)				
C <sub>max</sub> (ng/mL)	48.58	46.19	105.18	[99.24, 111.46]
AUC <sub>last</sub> (ng•h/mL)	1456	1392	104.62	[100.10, 109.35]
AUC <sub>inf</sub> (ng•h/mL)	1505	1443	104.30	[99.88, 108.92]
第 3 相試験用最終遊離塩基カプセル剤, 投与 D (中程度の脂肪食後投与, 試験投与) vs 第 3 相試験用最終遊離塩基カプセル剤, 投与 A (絶食下投与, 対照投与)				
C <sub>max</sub> (ng/mL)	47.34	46.19	102.49	[96.77, 108.55]
AUC <sub>last</sub> (ng•h/mL)	1476	1392	106.03	[101.49, 110.77]
AUC <sub>inf</sub> (ng•h/mL)	1523	1443	105.52	[101.10, 110.14]
<b>A5481036 試験</b>				
イセチオン酸塩カプセル剤, 投与 B (最小限の絶食下投与, 試験投与) vs イセチオン酸塩カプセル剤, 投与 A (絶食下投与, 対照投与)				
C <sub>max</sub> (ng/mL)	54.34	50.51	107.58	[102.87, 112.51]
AUC <sub>last</sub> (ng•h/mL)	1553	1425	108.99	[104.69, 113.46]
AUC <sub>inf</sub> (ng•h/mL)	1596	1468	108.69	[104.54, 113.00]

**Table 35. 食事の影響の評価：パルボシクリブの PK パラメータの投与間比較の要約 (A5481001, A5481021 および A5481036 試験) (続き)**

引用：A5481001 試験 治験総括報告書 Table 16.3.1, A5481021 試験 治験総括報告書 Table 14.4.3.3.1 および Table 14.4.3.3.4, A5481036 試験 治験総括報告書 Table 14.4.3.3

AUC<sub>10</sub>：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<sub>inf</sub>：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<sub>last</sub>：0 時間から最終定量可能時間までの血漿中濃度－時間曲線下面積, CI：信頼区間, C<sub>max</sub>：最高血漿中濃度, PK：薬物動態

A5481001 試験：

対照：一晩絶食下でイセチオン酸塩カプセル剤としてパルボシクリブ 125 mg または 200 mg を投与  
試験：高脂肪食後にイセチオン酸塩カプセル剤としてパルボシクリブ 125 mg または 200 mg を投与  
対照, 試験ともに 125 mg に用量補正した PK パラメータを用いて評価

A5481021 試験：

投与 A：一晩絶食下で第 3 相試験用最終遊離塩基カプセル剤としてパルボシクリブ 125 mg を投与  
投与 B：高脂肪, 高カロリー朝食後に第 3 相試験用最終遊離塩基カプセル剤としてパルボシクリブ 125 mg を投与  
投与 C：低脂肪, 低カロリー朝食後に第 3 相試験用最終遊離塩基カプセル剤としてパルボシクリブ 125 mg を投与  
投与 D：中程度の脂肪食（朝食）摂取 1 時間後に第 3 相試験用最終遊離塩基カプセル剤としてパルボシクリブ 125 mg を投与し, 投与後 2 時間に再度中程度の脂肪食を摂取（最小限の絶食下）

A5481036 試験：

投与 A：一晩絶食下でイセチオン酸塩カプセル剤としてパルボシクリブ 125 mg を投与  
投与 B：中程度の脂肪食摂取 1 時間後にイセチオン酸塩カプセル剤としてパルボシクリブ 125 mg を投与し, 投与後 2 時間に再度中程度の脂肪食を摂取（最小限の絶食下）

a. 調整済み幾何平均値の比およびその 90%CI をパーセンテージ (%) で表した。

### 3.4.3. 相対的バイオアベイラビリティ試験／生物学的同等性試験

パルボシクリブ製剤の相対的 BA/BE を A5481009 試験, A5481020 試験, A5481022 試験, A5481036 試験および A5481040 試験で評価した。以下に各試験の要約を示す。

A5481009 試験では, [REDACTED] パルボシクリブ第 3 相試験用初期遊離塩基カプセル剤 2 剤 [原薬粒子径 [REDACTED] μm (小) および [REDACTED] μm (大)] およびパルボシクリブ経口液剤の相対的 BA をイセチオン酸塩カプセル剤と比較した。AUC<sub>inf</sub> および C<sub>max</sub> を比較した結果, 調整済み幾何平均値の比の 90%CI は BE の範囲内 (80%~125%) であり, 原薬粒子径 [REDACTED] μm のカプセル剤は, イセチオン酸塩カプセル剤と生物学的に同等であった (Table 36)。このため, 原薬粒子径 [REDACTED] μm のカプセル剤を第 3 相試験用初期遊離塩基カプセル剤として開発することにした。原薬粒子径 [REDACTED] μm のカプセル剤および経口液剤とイセチオン酸塩カプセル剤との比較では, AUC<sub>inf</sub> については調整済み幾何平均値の比の 90%CI が BE の判定基準範囲内であったが, C<sub>max</sub> については 90%CI の下限が BE の判定基準範囲の下限を下回っていた (Table 36)。

A5481020 試験では, 第 3 相試験用最終遊離塩基カプセル剤と, イセチオン酸塩カプセル剤および第 3 相試験用初期遊離塩基カプセル剤との BE について, それぞれの製剤を一晩絶食下投与し評価した。AUC<sub>inf</sub> の調整済み幾何平均値の比 (第 3 相試験用最終遊離塩基カプセル剤/イセチオン酸塩カプセル剤) の 90%CI は BE の判定基準範囲内であったが, C<sub>max</sub> では 90%CI の下限が BE の判定基準範囲外にあった (Table 36)。本試験では, イセチオン酸塩カプセル剤における曝露量よりも著しく低い曝露量を示す low-liers が第 3 相試験用最終遊離塩基カプセル剤投与時には認められたため, 第 3 相試験用最終遊離塩基カプセル剤の C<sub>max</sub> の幾何%CV 値 (61%) は, イセチ

オン酸塩カプセル剤 (25%) よりも大きな値を示した (Table 24)。この low-liers の存在が、 $C_{max}$  で 90%CI の下限が BE の判定基準範囲を下回る一因であると考えられた。

また、第 3 相試験用最終遊離塩基カプセル剤投与時に対する、第 3 相試験用初期遊離塩基カプセル剤投与時の  $AUC_{inf}$  および  $C_{max}$  の調整済み幾何平均値の比の 90%CI は BE の判定基準範囲内 (80%~125%) であったことから、両製剤は生物学的に同等であることが示された (Table 36)。

A5481036 試験では、第 3 相試験用最終遊離塩基カプセル剤を中程度の脂肪・標準カロリー食後に経口投与したときと、イセチオン酸塩カプセル剤を一晩絶食下または最小限の絶食下 (2 回の中程度の脂肪食摂取の 1 時間後~2 時間前に投与) で投与したときの BA を比較して評価した。この最小限の絶食条件は、A5481003 試験における食事摂取に関する規定と同等であり、パルボシクリブの投与前 1 時間から投与 2 時間後まで絶食するよう患者に指示した。A5481036 試験の結果から、中程度の脂肪食後に投与したパルボシクリブ第 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と、一晩絶食下および最小限の絶食下で投与した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の比はいずれも BE の判定基準範囲内 (80%~125%) であることが示された (Table 36)。

A5481022 試験では、第 3 相試験用最終遊離塩基カプセル剤を絶食下で投与したときのパルボシクリブの BA に対する原薬粒子径および溶出水準の影響を評価した。パルボシクリブ 125 mg を含有する対照製剤 (原薬粒子径  $\blacksquare$   $\mu\text{m}$ ・溶出水準 1) に対する、パルボシクリブ 125 mg を含有する試験製剤 (原薬粒子径  $\blacksquare$   $\mu\text{m}$ ・溶出水準 1, 原薬粒子径  $\blacksquare$   $\mu\text{m}$ ・溶出水準 2 および溶出水準 3) の  $AUC_{inf}$  の調整済み幾何平均値の比は、いずれの製剤間比較においても BE の判定基準範囲内であった。一方、 $C_{max}$  の調整済み幾何平均値の比の 90%CI は、BE の判定基準範囲 (80%~125%) を外れていた (Table 36)。本試験から得られた原薬粒子径および溶出水準の影響の結果には、各投与で認められた low-liers の存在による影響が交絡している可能性があると考えられた。

A5481040 試験では、第 3 相試験用最終遊離塩基カプセル剤を食後投与したときのパルボシクリブの BA に対する原薬粒子径および溶出水準の影響を評価した。パルボシクリブ 125 mg を含有する対照製剤 (原薬粒子径  $\blacksquare$   $\mu\text{m}$ ・溶出水準 1) に対する、パルボシクリブ 125 mg を含有する試験製剤 (原薬粒子径  $\blacksquare$   $\mu\text{m}$ ・溶出水準 1 および原薬粒子径  $\blacksquare$   $\mu\text{m}$ ・溶出水準 2) の  $AUC_{inf}$  および  $C_{max}$  の調整済み幾何平均値の比とその 90%CI は、BE の判定基準範囲内 (80%~125%) であることが示された (Table 36)。

**Table 36. パルボシクリブの各カプセル剤における相対的バイオアベイラビリティの比較 (A5481009, A5481020, A5481022, A5481036 および A5481040 試験)**

パラメータ (単位)	調整済み幾何平均値		調整済み幾何平均値の比 (試験製剤/対照製剤) <sup>a</sup>	調整済み幾何平均 値の比の 90%CI <sup>a</sup>
	試験製剤	対照製剤		
<b>A5481009 試験</b>				
手充填した第3相試験用初期遊離塩基カプセル剤 (原薬粒子径 $\blacksquare$ $\mu\text{m}$ ) (絶食, 試験製剤) vs イセチオン酸塩カプセル剤 (対照製剤)				
AUC <sub>inf</sub> DN125 (ng•h/mL)	1301	1388	93.75	[86.55, 101.55]
AUC <sub>last</sub> DN125 (ng•h/mL)	1168	1337	87.32	[78.21, 97.48]
C <sub>max</sub> DN125 (ng/mL)	36.35	43.29	83.97	[73.91, 95.39]
手充填した第3相試験用初期遊離塩基カプセル剤 (原薬粒子径 $\blacksquare$ $\mu\text{m}$ ) (絶食, 試験製剤) vs イセチオン酸塩カプセル剤 (対照製剤)				
AUC <sub>inf</sub> DN125 (ng•h/mL)	1267	1388	91.29	[84.37, 98.77]
AUC <sub>last</sub> DN125 (ng•h/mL)	1213	1337	90.69	[81.23, 101.25]
C <sub>max</sub> DN125 (ng/mL)	39.44	43.29	91.11	[80.20, 103.51]
経口液剤 (試験製剤) vs イセチオン酸塩カプセル剤 (絶食, 対照製剤)				
AUC <sub>inf</sub> DN125 (ng•h/mL)	1288	1388	92.78	[85.65, 100.50]
AUC <sub>last</sub> DN125 (ng•h/mL)	1156	1337	86.42	[77.40, 96.48]
C <sub>max</sub> DN125 (ng/mL)	37.09	43.29	85.68	[75.42, 97.34]
<b>A5481020 試験</b>				
第3相試験用最終遊離塩基カプセル剤 (絶食, 試験製剤) vs 第3相試験用初期遊離塩基カプセル剤 (対照製剤)				
AUC <sub>inf</sub> (ng•h/mL)	1437	1389	103.44	[98.14, 109.03]
AUC <sub>last</sub> (ng•h/mL)	1363	1329	102.54	[96.57, 108.87]
C <sub>max</sub> (ng/mL)	45.39	44.83	101.24	[91.19, 112.39]
第3相試験用最終遊離塩基カプセル剤 (絶食, 試験製剤) vs イセチオン酸塩カプセル剤 (対照製剤)				
AUC <sub>inf</sub> (ng•h/mL)	1437	1516	94.80	[89.97, 99.90]
AUC <sub>last</sub> (ng•h/mL)	1363	1466	92.94	[87.53, 98.69]
C <sub>max</sub> (ng/mL)	45.39	53.54	84.78	[76.36, 94.12]
<b>A5481022 試験</b>				
第3相試験用最終遊離塩基カプセル剤 (原薬粒子径 $\blacksquare$ $\mu\text{m}$ , 溶出水準 1) (B, 試験製剤) vs 第3相試験用最終遊離塩基カプセル剤 (原薬粒子径 $\blacksquare$ $\mu\text{m}$ , 溶出水準 1) (A, 対照製剤)				
AUC <sub>inf</sub> (ng•h/mL)	1263	1242	101.66	[91.90, 112.46]
AUC <sub>last</sub> (ng•h/mL)	1207	1187	101.66	[90.86, 113.75]
C <sub>max</sub> (ng/mL)	37.23	33.46	111.29	[91.48, 135.41]
第3相試験用最終遊離塩基カプセル剤 (原薬粒子径 $\blacksquare$ $\mu\text{m}$ , 溶出水準 2) (C, 試験製剤) vs 第3相試験用最終遊離塩基カプセル剤 (原薬粒子径 $\blacksquare$ $\mu\text{m}$ , 溶出水準 1) (A, 対照製剤)				
AUC <sub>inf</sub> (ng•h/mL)	1152	1242	92.73	[83.82, 102.58]
AUC <sub>last</sub> (ng•h/mL)	1092	1187	91.98	[82.20, 102.92]
C <sub>max</sub> (ng/mL)	32.29	33.46	96.51	[79.32, 117.42]
第3相試験用最終遊離塩基カプセル剤 (原薬粒子径 $\blacksquare$ $\mu\text{m}$ , 溶出水準 3) (D, 試験製剤) vs 第3相試験用最終遊離塩基カプセル剤 (原薬粒子径 $\blacksquare$ $\mu\text{m}$ , 溶出水準 1) (A, 対照製剤)				
AUC <sub>inf</sub> (ng•h/mL)	1152	1242	92.72	[83.70, 102.71]
AUC <sub>last</sub> (ng•h/mL)	1065	1187	89.66	[80.15, 100.30]
C <sub>max</sub> (ng/mL)	28.03	33.46	83.77	[68.90, 101.86]

**Table 36.** パルボシクリブの各カプセル剤における相対的バイオアベイラビリティの比較 (A5481009, A5481020, A5481022, A5481036 および A5481040 試験) (続き)

パラメータ (単位)	調整済み幾何平均値		調整済み幾何平均値の比 (試験製剤/対照製剤) <sup>a</sup>	調整済み幾何平均 値の比の 90%CI <sup>a</sup>
	試験製剤	対照製剤		
<b>A5481036 試験</b>				
<b>第 3 相試験用最終遊離塩基カプセル剤, 投与 C (食後, 試験製剤) vs イセチオン酸塩カプセル剤, 投与 B (最小限の絶食<sup>b</sup>, 対照製剤)</b>				
AUC <sub>inf</sub> (ng•h/mL)	1629	1596	102.06	[98.12, 106.16]
AUC <sub>last</sub> (ng•h/mL)	1584	1553	101.98	[97.92, 106.21]
C <sub>max</sub> (ng/mL)	53.13	54.34	97.78	[93.46, 102.31]
<b>第 3 相試験用最終遊離塩基カプセル剤, 投与 C (食後, 試験製剤) vs イセチオン酸塩カプセル剤, 投与 A (絶食, 対照製剤)</b>				
AUC <sub>inf</sub> (ng•h/mL)	1629	1468	110.93	[106.65, 115.38]
AUC <sub>last</sub> (ng•h/mL)	1584	1425	111.15	[106.72, 115.76]
C <sub>max</sub> (ng/mL)	53.13	50.51	105.20	[100.54, 110.07]
<b>イセチオン酸塩カプセル剤, 投与 B (最小限の絶食<sup>b</sup> 試験製剤) vs イセチオン酸塩カプセル剤, 投与 A (絶食, 対照製剤)</b>				
AUC <sub>inf</sub> (ng•h/mL)	1596	1468	108.69	[104.54, 113.00]
AUC <sub>last</sub> (ng•h/mL)	1553	1425	108.99	[104.69, 113.46]
C <sub>max</sub> (ng/mL)	54.34	50.51	107.58	[102.87, 112.51]
<b>A5481040 試験</b>				
<b>第 3 相試験用最終遊離塩基カプセル剤 (原薬粒子径 100 μm, 溶出水準 1) (B, 試験製剤) vs 第 3 相試験用最終遊離塩基カプセル剤 (原薬粒子径 100 μm, 溶出水準 1) (A, 対照製剤)</b>				
AUC <sub>inf</sub> (ng•h/mL)	1569	1569	100.00	[96.87, 103.23]
AUC <sub>last</sub> (ng•h/mL)	1511	1515	99.77	[96.44, 103.22]
C <sub>max</sub> (ng/mL)	50.61	50.42	100.38	[95.97, 104.99]
<b>第 3 相試験用最終遊離塩基カプセル剤 (原薬粒子径 100 μm, 溶出水準 2) (C, 試験製剤) vs 第 3 相試験用最終遊離塩基カプセル剤 (原薬粒子径 100 μm, 溶出水準 1) (A, 対照製剤)</b>				
AUC <sub>inf</sub> (ng•h/mL)	1558	1569	99.31	[96.20, 102.52]
AUC <sub>last</sub> (ng•h/mL)	1507	1515	99.47	[96.15, 102.91]
C <sub>max</sub> (ng/mL)	49.76	50.42	98.68	[94.35, 103.22]

引用: A5481009 試験 治験総括報告書 Table 14.4.3.3.1, A5481020 試験 治験総括報告書 Table 14.4.3.3, A5481022 試験 治験総括報告書 Table 14.4.3.3, A5481036 試験 治験総括報告書 Table 14.4.3.3, A5481040 試験 治験総括報告書 Table 14.4.3.3

AUC<sub>inf</sub>: 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<sub>last</sub>: 0 時間から最終定量可能時間までの血漿中濃度-時間曲線下面積, C<sub>max</sub>: 最高血漿中濃度, CI: 信頼区間, DN125: 用量を 125 mg に補正した

a. 調整済み幾何平均値の比およびその 90%CI をパーセンテージ (%) で表した。

b. 最小限の絶食: 中程度の脂肪食摂取 1 時間後~2 回目の中程度の脂肪食摂取 2 時間前に投与

### 3.5. 被験者間変動および被験者内変動

パルボシクリブ投与後の PK パラメータである C<sub>max</sub> および AUC<sub>inf</sub> の被験者間変動 (幾何%CV) を試験別に Table 37 に示す。

**Table 37. パルボシクリブの各製剤を投与したときの PK パラメータの被験者間変動 (A5481009, A5481015, A5481018, A5481020, A5481021, A5481022, A5481036, A5481038 および A5481040 試験)**

試験	製剤	絶食下/食後	被験者間変動 (幾何%CV)	
			C <sub>max</sub>	AUC <sub>inf</sub>
A5481009	イセチオン酸塩カプセル剤	一晩絶食下	24	24
	第3相試験用初期遊離塩基カプセル剤 (原薬粒子径 $\blacksquare$ $\mu\text{m}$ )		58	22
	第3相試験用初期遊離塩基カプセル剤 (原薬粒子径 $\blacksquare$ $\mu\text{m}$ )		52	38
	経口液剤		27	22
A5481015	第3相試験用初期遊離塩基カプセル剤	一晩絶食下	80	41
	静脈内投与		39	25
A5481018	第3相試験用最終遊離塩基カプセル剤	一晩絶食下	72	45
	第3相試験用最終遊離塩基カプセル剤 (ラベプラゾールと併用)		44	38
A5481020	イセチオン酸塩カプセル剤	一晩絶食下	25	25
	第3相試験用初期遊離塩基カプセル剤		54	36
	第3相試験用最終遊離塩基カプセル剤		61	36
A5481021	第3相試験用最終遊離塩基カプセル剤	一晩絶食下	73	39
	第3相試験用最終遊離塩基カプセル剤	高脂肪食後	21	23
	第3相試験用最終遊離塩基カプセル剤	低脂肪食後	24	23
	第3相試験用最終遊離塩基カプセル剤	投与前1時間および投与後2時間に中程度の脂肪食を再度摂取	21	27
A5481022	第3相試験用最終遊離塩基カプセル剤 (原薬粒子径 $\blacksquare$ $\mu\text{m}$ , 溶出水準1)	一晩絶食下	81	46
	第3相試験用最終遊離塩基カプセル剤 (原薬粒子径 $\blacksquare$ $\mu\text{m}$ , 溶出水準1)		55	35
	第3相試験用最終遊離塩基カプセル剤 (原薬粒子径 $\blacksquare$ $\mu\text{m}$ , 溶出水準2)		76	44
	第3相試験用最終遊離塩基カプセル剤 (原薬粒子径 $\blacksquare$ $\mu\text{m}$ , 溶出水準3)		88	49

**Table 37. パルボシクリブの各製剤を投与したときの PK パラメータの被験者間変動 (A5481009, A5481015, A5481018, A5481020, A5481021, A5481022, A5481036, A5481038 および A5481040 試験) (続き)**

試験	製剤	絶食下/食後	被験者間変動 (幾何%CV)	
			C <sub>max</sub>	AUC <sub>inf</sub>
A5481036	イセチオン酸塩カプセル剤	一晩絶食下	33	28
	イセチオン酸塩カプセル剤	投与前 1 時間および 投与後 2 時間に中程 度の脂肪食を再度 摂取	25	23
	第 3 相試験用最終遊離塩基カプセル剤	中程度の脂肪食後	32	26
A5481038 コホート 1	第 3 相試験用最終遊離塩基カプセル剤	中程度の脂肪食後	15	20
	第 3 相試験用最終遊離塩基カプセル剤 (ファモチジンと併用)		38	28
	第 3 相試験用最終遊離塩基カプセル剤 (ラベプラゾールと併用)		44	29
コホート 2	第 3 相試験用最終遊離塩基カプセル剤		21	21
	第 3 相試験用最終遊離塩基カプセル剤 (パルボシクリブ投与の 2 時間前に局所 性制酸薬 [Mi-Acid Maximum Strength Liquid] を投与)		16	16
	第 3 相試験用最終遊離塩基カプセル剤 (パルボシクリブ投与後 2 時間に局所性 制酸薬 [Mi-Acid Maximum Strength Liquid] を投与)		26	21
A5481040	第 3 相試験用最終遊離塩基カプセル剤 (原薬粒子径 $\blacksquare$ $\mu\text{m}$ , 溶出水準 1)	中程度の脂肪食後	21	20
	第 3 相試験用最終遊離塩基カプセル剤 (原薬粒子径 $\blacksquare$ $\mu\text{m}$ , 溶出水準 1)		22	23
	第 3 相試験用最終遊離塩基カプセル剤 (原薬粒子径 $\blacksquare$ $\mu\text{m}$ , 溶出水準 2)		27	21

引用: A5481009 試験 治験総括報告書 Table 14.4.3.1.1, A5481015 試験 治験総括報告書 Table 14.4.3.1, A5481018 試験 治験総括報告書 Table 14.4.3.1.1, A5481020 試験 治験総括報告書 Table 14.4.3.1, A5481021 試験 治験総括報告書 Table 14.4.3.1.1, A5481022 試験 治験総括報告書 Table 14.4.3.1, A5481036 試験 治験総括報告書 Table 14.4.3.1, A5481038 試験 治験総括報告書 Table 14.4.3.1, A5481040 試験 治験総括報告書 Table 14.4.3.1

AUC<sub>inf</sub>: 0 時間から無限大時間までの血漿中濃度-時間曲線下面積, C<sub>max</sub>: 最高血漿中濃度, %CV: 変動係数 (%), PK: 薬物動態

イセチオン酸塩カプセル剤では、上記試験を通しての被験者間変動（幾何%CV）は、 $AUC_{inf}$  では 23%～28%、 $C_{max}$  では 24%～33%であった（Table 37）。

遊離塩基カプセル剤では、上記試験を通しての被験者間変動は、 $AUC_{inf}$  では 16%～49%、 $C_{max}$  では 15%～88%であった。遊離塩基カプセル剤を一晩絶食下で投与した場合には、概して被験者間変動が大きくなる傾向が認められた（Table 37）。食後投与した場合には、遊離塩基カプセル剤の被験者変動は、イセチオン酸塩カプセル剤とほぼ同様な値を示した。遊離塩基カプセル剤の  $C_{max}$  の被験者間変動は、食後投与時が 15%～44%であったのに対し、一晩絶食下投与時は 52%～88%であった。また、 $AUC_{inf}$  の被験者間変動は、食後投与時が 16%～29%であったのに対し、一晩絶食下投与時は 22%～49%であった。

#### 4. 結論

以上を総合すると、本 2.7.1 項に記載したデータより、以下の結論が支持された。

- 経口投与時のパルボシクリブの絶対的 BA は 45.7% [90% CI : 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たことが示された。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服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、パルボシクリブの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%CI 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。
- 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、パルボシクリブの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。

## 5. Appendix

**Appendix 1. パルボシクリブのバイオアベイラビリティ試験および生物学的同等性試験の概要表**

試験番号 (試験開始日, 試験終了日)	試験目的 試験デザイン 人口統計学的データ	投与：用量 製剤 投与経路	PK パラメータ <sup>a</sup> [単位]				
			AUC <sub>inf</sub> [ng•h/mL]	AUC <sub>last</sub> [ng•h/mL]	C <sub>max</sub> [ng/mL]	T <sub>max</sub> [h]	t <sub>1/2</sub> [h]
A5481009 (2012年5月24日, 2012年11月2日)	イセチオン酸塩カプセル剤に対する遊離塩基カプセル剤および経口液剤の相対的BAの推定	A : 125 mg イセチオン酸塩カプセル剤 経口	1388 (24)	1337 (25)	43.29 (24)	6.01 (5.98-12.0)	22.40 (±3.33)
		B : 125 mg 第3相試験用 初期遊離塩基カプセル剤 (粒子径 $\mu\text{m}$ ) 経口	1322 (22)	1168 (48)	36.35 (58)	8.00 (5.98-12.0)	22.60 (±3.46)
		C : 125 mg 第3相試験用 初期遊離塩基カプセル剤 (粒子径 $\mu\text{m}$ ) 経口	1267 (38)	1213 (41)	39.44 (52)	8.00 (4.00-12.0)	22.57 (±3.69)
		D : 50 mg 経口液剤 経口	520.8 (22)	462.0 (26)	14.82 (27)	8.00 (6.00-12.0)	22.72 (±2.81)
男性 24 例 / 女性 0 例 平均年齢 (標準偏差) : 38.7 (9.5) 歳 範囲 : 24-55 歳 評価例数 : PK : 24 例 安全性 : 24 例			比 (試験 / 対照) [90%CI] <sup>a, b</sup>				
B/A			93.75 [86.55, 101.55]	87.32 [78.21, 97.48]	83.97 [73.91, 95.39]	NA	NA
C/A			91.29 [84.37, 98.77]	90.69 [81.23, 101.25]	91.11 [80.20, 103.51]	NA	NA
D/A <sup>c</sup>			92.78 [85.65, 100.50]	86.42 [77.40, 96.48]	85.68 [75.42, 97.34]	NA	NA

Appendix 1. パルボシクリブのバイオアベイラビリティ試験および生物学的同等性試験の概要表（続き）

試験番号 (試験開始日, 試験終了日)	試験目的 試験デザイン 人口統計学的データ	投与：用量 製剤 投与経路	PK パラメータ <sup>a</sup> [単位]				
			AUC <sub>inf</sub> [ng•h/mL]	AUC <sub>last</sub> [ng•h/mL]	C <sub>max</sub> [ng/mL]	T <sub>max</sub> [h]	t <sub>1/2</sub> [h]
A5481015 (2013年5月14日, 2013年6月24日)	遊離塩基カプセル剤か らのパルボシクリブの 絶対的 BA の測定	A：125 mg 第3相試験用初期遊離塩基 カプセル剤 経口	1447 (41)	1396 (43)	46.80 (80)	8.00 (4.00-12.0)	24.54 (±4.23)
		健康被験者を対象とし た非盲検固定投与順序 2期2投与群クロスオー バー単回投与絶対的 経口 BA 試験 男性14例/女性0例 平均年齢(標準偏差)： 38.1(10.2)歳 範囲：18-53歳 評価例数： PK：14例 安全性：14例	B：50 mg IV 投与 (0.05 mg/mL の静注用液剤 1000 mL を約4時間かけて 投与) 静脈内	1268 (25)	1227 (26)	88.73 (39)	3.00 (1.00-6.00)
			比(試験/対照) [90%CI] <sup>a, b</sup>				
A/B <sup>c</sup>			45.69 [39.25, 53.19]	45.49 [38.82, 53.29]	NA	NA	NA
A5481020 (2013年9月3日, 2014年1月3日)	絶食下で投与したパル ボシクリブの3種類の カプセル剤の BE の確 立	A：125 mg イセチオン酸塩カプセル剤 経口	1521 (25)	1472 (26)	53.63 (25)	6.00 (4.00-8.02)	22.36 (±4.76)
		健康被験者を対象とし た非盲検無作為化6投 与順3期クロスオー バー単回投与試験	B：125 mg 第3相試験用初期遊離塩基 カプセル剤 経口	1398 (36)	1330 (39)	44.82 (54)	6.00 (4.00-48.0)

**Appendix 1. パルボシクリブのバイオアベイラビリティ試験および生物学的同等性試験の概要表 (続き)**

試験番号 (試験開始日, 試験終了日)	試験目的 試験デザイン 人口統計学的データ	投与：用量 製剤 投与経路	PK パラメータ <sup>a</sup> [単位]				
			AUC <sub>inf</sub> [ng•h/mL]	AUC <sub>last</sub> [ng•h/mL]	C <sub>max</sub> [ng/mL]	T <sub>max</sub> [h]	t <sub>1/2</sub> [h]
A5481020 (続き)	男性 71 例 / 女性 2 例 平均年齢 (標準偏差) : 34.5 (10.0) 歳 範囲 : 19-54 歳 評価例数 : PK : 73 例 安全性 : 73 例	C : 125 mg 第 3 相試験用最終遊離塩基 カプセル剤 経口	1427 (36)	1355 (40)	45.24 (61)	6.00 (4.00-48.0)	22.23 (±4.67)
			<b>比 (試験 / 対照) [90%CI]<sup>a, b</sup></b>				
C/A			94.80 [89.97, 99.90]	92.94 [87.53, 98.69]	84.78 [76.36, 94.12]	NA	NA
C/B			103.44 [98.14, 109.03]	102.54 [96.57, 108.87]	101.24 [91.19, 112.39]	NA	NA
A5481021	様々な食後および絶食 (2013年7月22日, 下で投与したときの相 2013年10月20日) 対的 BA の推定	<b>全被験者</b> A (絶食下) : 125 mg 第 3 相試験用最終遊離塩基 カプセル剤 経口	1408 (39)	1284 (50)	39.22 (73)	8.00 (6.00-48.0)	23.90 (±5.28)
	健康被験者を対象とし た非盲検無作為化 4 投 与順 4 期クロスオー バー単回投与試験	B (高脂肪食後) : 125 mg 第 3 相試験用最終遊離塩基 カプセル剤 経口	1672 (23)	162 (23)	53.67 (21)	8.00 (6.00-12.1)	22.14 (±4.39)
	男性 28 例 / 女性 0 例 平均年齢 (標準偏差) : 37.8 (9.4) 歳 範囲 : 22-54 歳 評価例数 : PK : 28 例 安全性 : 28 例	C (低脂肪食後) : 125 mg 第 3 相試験用最終遊離塩基 カプセル剤 経口	1573 (23)	1524 (23)	50.20 (24)	8.00 (6.00-12.0)	22.03 (±4.57)
		D (中程度の脂肪食後, 最 小限の絶食下 <sup>d</sup> ) : 125 mg 第 3 相試験用最終遊離塩基 カプセル剤 経口	1580 (27)	1533 (26)	48.64 (21)	8.00 (4.00-12.0)	22.91 (±4.49)

Appendix 1. パルボシクリブのバイオアベイラビリティ試験および生物学的同等性試験の概要表 (続き)

試験番号 (試験開始日, 試験 終了日)	試験目的 試験デザイン 人口統計学的データ	投与: 用量 製剤 投与経路	PK パラメータ <sup>a</sup> [単位]				
			AUC <sub>inf</sub> [ng•h/mL]	AUC <sub>last</sub> [ng•h/mL]	C <sub>max</sub> [ng/mL]	T <sub>max</sub> [h]	t <sub>1/2</sub> [h]
A5481021 (続き)			比 (試験/対照) [90%CI] <sup>a, b</sup>				
		B/A	120.59 [112.61, 129.14]	127.74 [117.15, 139.29]	137.78 [120.55, 157.47]	NA	NA
		C/A	111.81 [104.29, 119.87]	117.66 [107.74, 128.50]	127.08 [110.92, 145.60]	NA	NA
		D/A	113.13 [105.60, 121.19]	119.36 [109.40, 130.22]	124.04 [108.43, 141.88]	NA	NA
		<b>low-liers を除外</b>					
		A (絶食下) : 125 mg 第3相試験用最終遊離塩基 カプセル剤 経口	1525 (25)	1472 (26)	48.31 (23)	8.00 (6.00-8.03)	23.70 (±5.23)
		B (高脂肪食後) : 125 mg 第3相試験用最終遊離塩基 カプセル剤 経口	1672 (23)	1627 (23)	53.67 (21)	8.00 (6.00-12.1)	22.14 (±4.39)
		C (低脂肪食後) : 125 mg 第3相試験用最終遊離塩基 カプセル剤 経口	1573 (23)	1524 (23)	50.20 (24)	8.00 (6.00-12.0)	22.03 (±4.57)
		D (中程度の脂肪食後, 最小 限の絶食下 <sup>d</sup> ) : 125 mg 第3相試験用最終遊離塩基 カプセル剤 経口	1580 (27)	1533 (26)	48.64 (21)	8.0 (4.00-12.0)	22.91 (±4.49)

Appendix 1. パルボシクリブのバイオアベイラビリティ試験および生物学的同等性試験の概要表 (続き)

試験番号 (試験開始日, 試験 終了日)	試験目的 試験デザイン 人口統計学的データ	投与: 用量 製剤 投与経路	PK パラメータ <sup>a</sup> [単位]				
			AUC <sub>inf</sub> [ng•h/mL]	AUC <sub>last</sub> [ng•h/mL]	C <sub>max</sub> [ng/mL]	T <sub>max</sub> [h]	t <sub>1/2</sub> [h]
A5481021 (続き)			比 (試験/対照) [90%CI] <sup>a, b</sup> : low-liers を除外				
		B/A	112.48 [107.78, 117.38]	113.38 [108.55, 118.42]	113.69 [107.37, 120.37]	NA	NA
		C/A	104.30 [99.88, 108.92]	104.62 [100.10, 109.35]	105.18 [99.24, 111.46]	NA	NA
		D/A	105.52 [101.10, 110.14]	106.03 [101.49, 110.77]	102.49 [96.77, 108.55]	NA	NA
A5481022 (2013年6月3日, 薬の粒子径および溶出 2013年8月22日)	相対的 BA に対する原 水準の影響の推定	A: 125 mg 第3相試験用最終遊離塩基 カプセル剤 (粒子径 ■ μm, 溶出水準 1 <sup>c</sup> ) 経口	1220 (46)	1165 (48)	32.67 (81)	6.02 (6.00-48.0)	25.85 (±4.95)
	健康被験者を対象とし た非盲検無作為化4投 与順4期クロスオー バー単回投与相対的 BA 試験	B: 125 mg 第3相試験用最終遊離塩基 カプセル剤 (粒子径 ■ μm, 溶出水準 1 <sup>c</sup> ) 経口	1245 (35)	1191 (37)	36.66 (55)	6.0 (6.00-24.0)	25.28 (±4.81)

Appendix 1. パルボシクリブのバイオアベイラビリティ試験および生物学的同等性試験の概要表（続き）

試験番号 (試験開始日, 試験デザイン 試験終了日)	試験目的 人口統計学的データ	投与：用量 製剤 投与経路	PK パラメータ <sup>a</sup> [単位]				
			AUC <sub>inf</sub> [ng•h/mL]	AUC <sub>last</sub> [ng•h/mL]	C <sub>max</sub> [ng/mL]	T <sub>max</sub> [h]	t <sub>1/2</sub> [h]
A5481022 (続き)	男性 24 例 / 女性 0 例 平均年齢 (標準偏差) : 39.6 (10.1) 歳 範囲 : 21-55 歳 評価例数 : PK : 24 例 安全性 : 24 例	C: 125 mg 第 3 相試験用最終遊離塩基 カプセル剤 (粒子径 ■ μm, 溶出水準 2 <sup>c</sup> ) 経口	1138 (44)	1078 (48)	31.89 (76)	8.00 (6.00-48.0)	25.58 (±4.42)
		D: 125 mg 第 3 相試験用最終遊離塩基 カプセル剤 (粒子径 ■ μm, 溶出水準 3 <sup>c</sup> ) 経口	1156 (49)	1065 (55)	28.03 (88)	8.00 (6.00-48.0)	25.85 (±3.76)
			比 (試験 / 対照) [90%CI] <sup>a, b</sup>				
B/A			101.66 [91.90, 112.46]	101.66 [90.86, 113.75]	111.29 [91.48, 135.41]	NA	NA
C/A			92.73 [83.82, 102.58]	91.98 [82.20, 102.92]	96.51 [79.32, 117.42]	NA	NA
D/A			92.72 [83.70, 102.71]	89.66 [80.15, 100.30]	83.77 [68.90, 101.86]	NA	NA



Appendix 1. パルボシクリブのバイオアベイラビリティ試験および生物学的同等性試験の概要表（続き）

試験番号 (試験開始日, 試験デザイン 試験終了日)	試験目的 人口統計学的データ	投与：用量 製剤 投与経路	PK パラメータ <sup>a</sup> [単位]				
			AUC <sub>inf</sub> [ng•h/mL]	AUC <sub>last</sub> [ng•h/mL]	C <sub>max</sub> [ng/mL]	T <sub>max</sub> [h]	t <sub>1/2</sub> [h]
A5481036 (2014年1月15日, 2014年3月11日)	一晩絶食下または最小限の絶食下でのイセチオン酸塩カプセル剤投与と比較した最小限の絶食下での第3相試験用最終遊離塩基カプセル剤投与の相対的BAの推定	A（一晩絶食）： 125 mg イセチオン酸塩カプセル剤 (100 mg + 25 mg) 経口	1468 (28)	1425 (28)	50.51 (33)	6.01 (4.02-12.0)	22.7 (± 4.09)
		B（最小限の絶食 <sup>d</sup> , 1回目の中程度の脂肪食後1時間～2回目の中程度の脂肪食前2時間前に投与）： 125 mg イセチオン酸塩カプセル剤 (100 mg + 25 mg) 経口	1596 (23)	1553 (23)	54.34 (25)	6.02 (4.00-8.02)	22.6 (± 4.45)
		C（中程度の脂肪食摂取の25分後）： 125 mg 第3相試験用最終遊離塩基カプセル剤 経口	1624 (26)	1580 (27)	52.98 (32)	8.00 (6.00-12.0)	22.4 (± 3.64)
健康被験者を対象とした非盲検単回投与6投与順3期クロスオーバー試験 男性36例/女性0例 平均年齢（標準偏差） 37.5 (9.7) 歳 範囲：21-55 歳 評価例数： PK:36 例 安全性：36 例		比（試験/対照） [90%CI] <sup>a, b</sup>					
		C/B	102.06 [98.12, 106.16]	101.98 [97.92, 106.21]	97.78 [93.46, 102.31]	NA	NA
		C/A	110.93 [106.65, 115.38]	111.15 [106.72, 115.76]	105.20 [100.54, 110.07]	NA	NA
		B/A	108.69 [104.54, 113.00]	108.99 [104.69, 113.46]	107.58 [102.87, 112.51]	NA	NA

Appendix 1. パルボシクリブのバイオアベイラビリティ試験および生物学的同等性試験の概要表（続き）

試験番号 (試験開始 日, 試験終了 日)	試験目的 試験デザイン 人口統計学的データ	投与：用量 製剤 投与経路	PK パラメータ <sup>a</sup> [単位]					
			AUC <sub>inf</sub> [ng•h/mL]	AUC <sub>last</sub> [ng•h/mL]	C <sub>max</sub> [ng/mL]	T <sub>max</sub> [h]	t <sub>1/2</sub> [h]	
A5481040 (2014年3月 18, 2014年5 月8日)	食後投与の相対的BA に対する原薬の粒子径 および溶出水準の影響 の推定	A：125 mg 第3相試験用最終遊離塩基 カプセル剤 (粒子径 ■ μm, 溶出水準 1 <sup>e</sup> ) 経口	1569 (20)	1515 (20)	50.42 (21)	8.00 (6.00-12.0)	22.35 (± 3.77)	
		健康被験者を対象とし た非盲検単回投与6投 与順3期クロスオー バー試験	B：125 mg 第3相試験用最終遊離塩基 カプセル剤 (粒子径 ■ μm, 溶出水準 1 <sup>e</sup> ) 経口	1569 (23)	1511 (23)	50.61 (22)	8.00 (6.00-12.0)	22.53 (± 3.60)
		男性30例/女性0例 平均年齢(標準偏差)： 38.5(9.1)歳 範囲：23-55歳 評価例数： PK：30例 安全性：30例	C：125 mg 第3相試験用最終遊離塩基 カプセル剤 (粒子径 ■ μm, 溶出水準 2 <sup>e</sup> ) 経口	1558 (21)	1507 (21)	49.76 (27)	8.00 (6.00-12.2)	22.40 (± 3.50)
			比(試験/対照) [90%CI] <sup>a, b</sup>					
B/A			100.00 [96.87, 103.23]	99.77 [96.44, 103.22]	100.38 [95.97, 104.99]	NA	NA	
C/A			99.31 [96.20, 102.52]	99.47 [96.15, 102.91]	98.68 [94.35, 103.22]	NA	NA	

**Appendix 1. パルボシクリブのバイオアベイラビリティ試験および生物学的同等性試験の概要表（続き）**

引用：A5481009 試験 治験総括報告書 Table 14.1.2, Table 14.4.3.1.1 および Table 14.4.3.3.1, A5481015 試験 治験総括報告書 Table 14.1.2, Table 14.4.3.1 および Table 14.4.3.3, A5481020 試験 治験総括報告書 Table 14.1.2, Table 14.4.3.1 および Table 14.4.3.3, A5481021 試験 治験総括報告書 Table 14.1.2, Table 14.4.3.1.1, Table 14.4.3.3.1, Table 14.4.3.1.2 および Table 14.4.3.3.4, A5481022 試験 治験総括報告書 Table 14.1.2, Table 14.4.3.1 および Table 14.4.3.3, A5481036 試験 治験総括報告書 Table 14.1.2, Table 14.4.3.1 および Table 14.4.3.3, A5481040 試験 治験総括報告書 Table 14.1.2, Table 14.4.3.1 および Table 14.4.3.3

AUC<sub>inf</sub>：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<sub>last</sub>：0 時間から最終定量可能時間までの血漿中濃度－時間曲線下面積，BA：バイオアベイラビリティ，BE：生物学的同等性，CI：信頼区間，C<sub>max</sub>：最高血漿中濃度，%CV：変動係数（%），IV：静脈内，NA：該当せず，PK：薬物動態，T<sub>max</sub>：最高血漿中濃度到達時間，t<sub>1/2</sub>：終末相における消失半減期

a. AUC<sub>last</sub>，AUC<sub>inf</sub>，C<sub>max</sub> および t<sub>1/2</sub> は幾何平均値（%CV），T<sub>max</sub> は算術平均値（範囲），t<sub>1/2</sub> は算術平均値（SD）で示した。

b. 調整済み幾何平均値の比およびその 90%CI をパーセンテージ（%）で表した。

c. 用量補正したデータの比較

d. 上記の試験における最小限の絶食下とは、パルボシクリブ投与前 1 時間に中程度の脂肪食、標準カロリー食を摂取し、投与後 2 時間に再度中程度の脂肪食、標準カロリー食を摂取することとする。

e. A5481022 試験で用いた異なる溶出水準の製剤については 1.1.1.1.7 項を参照。

## TABLE OF CONTENTS

LIST OF TABLES .....	6
LIST OF FIGURES .....	11
APPENDICES .....	14
略号および用語の定義一覧.....	16
1. 背景および概略.....	20
1.1. 生体材料を用いたパルボシクリブの <i>in vitro</i> 試験の概略.....	25
1.2. パルボシクリブ臨床試験の概略.....	27
1.2.1. 進行悪性腫瘍患者を対象とするパルボシクリブ臨床試験の概略.....	36
1.2.2. 健康被験者を対象とするパルボシクリブ臨床試験の概要.....	37
1.3. 方法と分析の概観.....	39
1.3.1. 生物学的分析法.....	39
1.3.2. 薬物動態解析法.....	39
1.3.2.1. ノンコンパートメント解析法.....	39
1.3.2.2. ポピュレーション薬物動態解析法.....	47
1.3.3. 個々の試験の統計解析法.....	55
2. 個々の試験の結果の要約.....	55
2.1. 生体材料を用いた <i>in vitro</i> 試験.....	60
2.2. 進行悪性腫瘍患者を対象とした臨床試験.....	61
2.2.1. 進行癌患者を対象に、パルボシクリブを2つの投与スケジュールで経口投与したときの薬物動態および薬力学を検討する第1相試験（A5481001試験）.....	61
2.2.1.1. 試験デザイン.....	61
2.2.1.2. 薬物動態の結果.....	62
2.2.1.3. 結論.....	67
2.2.2. 治療歴のあるマンテル細胞リンパ腫患者を対象としたパルボシクリブのパイロット試験（A5481002試験）.....	67
2.2.3. ER陽性HER2陰性の閉経後進行乳癌女性患者を対象に、初回内分泌療法としてレトロゾール+パルボシクリブおよびレトロゾール単剤を投与したときの安全性、有効性、および薬物動態を検討する非盲検、無作為化、第1/2相試験（A5481003試験、PALOMA-1）.....	68
2.2.3.1. 試験デザイン.....	68
2.2.3.2. 薬物動態の結果.....	68

2.2.3.3. 結論	72
2.2.4. 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（経口CDK4/6阻害薬）とレトロゾールの併用投与またはプラセボとレトロゾールの併用投与を検討した無作為化、多施設共同、二重盲検第3相試験（A5481008試験、PALOMA-2）	72
2.2.4.1. 試験デザイン	72
2.2.4.2. 薬物動態の結果	74
2.2.4.3. ECGサブグループ解析（グループ1）	80
2.2.4.4. 結論	88
2.2.5. 日本人進行固形癌患者を対象に、パルボシクリブ（サイクリン依存性キナーゼ4/6阻害薬）を単剤投与したとき、および日本人ER陽性HER2陰性の閉経後進行乳癌女性患者を対象に1次治療としてレトロゾールと併用投与したときの、有効性、安全性および薬物動態を検討する第1/2相試験（A5481010試験）	89
2.2.5.1. 試験デザイン	89
2.2.5.2. 薬物動態の結果—第1相試験部分	90
2.2.5.3. 結論	99
2.2.6. 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+フルベストラント（フェソロデックス®）併用（±ゴセレリン）とフルベストラント単剤（±ゴセレリン）を比較した、多施設共同、無作為化、二重盲検、プラセボ対照、第3相試験（A5481023試験、PALOMA-3）	99
2.2.6.1. 試験デザイン	99
2.2.6.2. 薬物動態解析	100
2.2.6.3. 薬物動態および薬力学の結果	101
2.2.6.4. DDI評価の解釈	110
2.2.6.5. 日本人、アジア人（日本人を除く）および非アジア人患者のパルボシクリブの薬物動態比較	110
2.2.6.6. 結論	112
2.3. 健康被験者を対象とする臨床試験	113
2.3.1. 臨床薬理試験	113
2.3.1.1. 健康男性被験者を対象に、 <sup>14</sup> Cパルボシクリブを投与したときの吸収、代謝、および排泄を検討する第1相、非盲検、単回投与試験（A5481011試験）	114

2.3.1.2. 妊娠の可能性のない健康女性被験者を対象に、ミダゾラムの薬物動態に及ぼす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投与順2期クロスオーバー試験 (A5481012 試験) .....	121
2.3.1.3. 健康被験者を対象に、パルボシクリブの単回投与時の薬物動態に及ぼすイトラコナゾール反復投与の影響を検討する第1相、非盲検、固定投与順序、2期クロスオーバー試験 (A5481016 試験) .....	125
2.3.1.4. 健康被験者を対象に、パルボシクリブに及ぼすリファンピシン反復投与の影響を検討する第1相、非盲検、固定投与順序、2期クロスオーバー試験 (A5481017 試験) .....	130
2.3.1.5. 健康被験者を対象に、パルボシクリブの絶食下单回経口投与時の薬物動態に及ぼす制酸薬投与の潜在的影響を検討する第1相、非盲検、固定投与順序、2期クロスオーバー試験 (A5481018 試験) .....	135
2.3.1.6. 健康男性被験者を対象に、パルボシクリブの薬物動態に及ぼす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、固定投与順序、2期クロスオーバー試験 (A5481026 試験) .....	141
2.3.1.7. 日本人健康被験者を対象に、パルボシクリブの薬物動態に及ぼす用量および民族性の影響を検討する非盲検第1相試験 (A5481032 試験) .....	149
2.3.1.8. 健康被験者を対象に、食後投与したパルボシクリブのバイオアベイラビリティに及ぼす制酸薬、プロトンポンプ阻害薬およびH <sub>2</sub> 受容体拮抗薬の影響を検討する第1相、非盲検、3期クロスオーバー試験 (A5481038 試験) .....	160
2.3.1.9. 健康被験者を対象に、パルボシクリブ (PD-0332991) を単回投与したときの薬物動態に及ぼすモダフィニルおよびピオグリタゾン反復投与の影響を検討する第1相、非盲検、固定投与順序、2コホート、2期クロスオーバー試験 (A5481039 試験) .....	168
2.3.1.10. 肝機能障害を有する被験者を対象に、パルボシクリブの薬物動態を評価する第1相、非盲検、単回投与、並行群間比較試験 (A5481013 試験) .....	174
2.3.1.11. 腎機能障害を有する被験者を対象に、パルボシクリブの薬物動態を評価する非盲検、単回投与、並行群間比較第1相試験 (A5481014 試験) .....	183
2.3.2. 臨床生物薬剤学試験 .....	190
2.3.2.1. 健康被験者を対象に、パルボシクリブのカプセル剤2種類および液剤1種類をイセチオン酸塩カプセル剤と比較する単回投与、非盲検、相対的バイオアベイラビリティ試験 (A5481009 試験) .....	190

2.3.2.2. 健康被験者を対象に、パルボシクリブの経口投与と静脈内投与を比較するための、第1相、単回投与、固定投与順序、2期クロスオーバー、絶対的経口バイオアベイラビリティ試験 (A5481015 試験) .....	190
2.3.2.3. 健康被験者を対象に、絶食下投与したときのパルボシクリブ ICH 製剤に対する第1/2相試験用製剤および第3相試験用製剤の生物学的同等性を検討するための、第1相、非盲検、6投与順、3期クロスオーバー試験 (A5481020 試験) .....	191
2.3.2.4. 健康被験者を対象に、パルボシクリブのバイオアベイラビリティに対する食事の影響を推定するための、第1相、非盲検、4投与順、4期クロスオーバー試験 (A5481021 試験) .....	191
2.3.2.5. 健康被験者を対象に、絶食下で単回投与したパルボシクリブ 125 mg のバイオアベイラビリティに対する原薬粒子径および [REDACTED] の影響を推定するための、第1相、非盲検、4投与順、4期クロスオーバー試験 (A5481022 試験) .....	192
2.3.2.6. 健康被験者を対象に、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推定するための、第1相、非盲検、6投与順、3期クロスオーバー試験 (A5481036 試験) .....	193
2.3.2.7. 健康被験者を対象に、パルボシクリブ製剤3剤の相対的バイオアベイラビリティを推定するための、第1相、非盲検、6投与順、3期クロスオーバー試験 (A5481040 試験) .....	193
3. 全試験を通しての結果の比較と解析 .....	194
3.1. パルボシクリブの単回投与薬物動態試験および反復投与薬物動態試験 .....	194
3.1.1. 単回投与薬物動態試験 .....	194
3.1.1.1. 進行悪性腫瘍患者 .....	199
3.1.1.2. 健康被験者 .....	199
3.1.1.3. 肝機能障害または腎機能障害を有する被験者 .....	199
3.1.2. 反復投与薬物動態試験 .....	199
3.1.3. 用量比例性 .....	201
3.1.4. 累積 .....	204
3.1.5. 進行悪性腫瘍患者と健康被験者でのパルボシクリブの薬物動態の比較 .....	204
3.2. 吸収、分布、代謝および排泄 .....	204
3.2.1. 吸収 .....	204
3.2.1.1. 絶対的経口バイオアベイラビリティ .....	204
3.2.1.2. 食事の影響 .....	205
3.2.1.3. 制酸薬の影響 .....	206

3.2.1.4. トランスポーター試験 .....	207
3.2.2. 分布 .....	207
3.2.3. 代謝 .....	208
3.2.4. 排泄 .....	212
3.3. ポピュレーション PK .....	212
3.4. 内因性要因の影響 .....	213
3.4.1. 年齢の影響 .....	213
3.4.2. 性別の影響 .....	214
3.4.3. 人種の影響 .....	214
3.4.3.1. 民族の影響 .....	214
3.4.4. 体重の影響 .....	217
3.4.5. 肝機能障害および腎機能障害の影響 .....	217
3.5. 外因性要因の影響 .....	218
3.5.1. 薬物相互作用 .....	218
3.5.2. CYP3A のパルボシクリブ阻害：ミダゾラムとの DDI .....	218
3.5.3. パルボシクリブと CYP3A 阻害薬との併用投与：イトラコナゾールとの DDI .....	219
3.5.4. パルボシクリブと CYP3A 誘導薬との併用投与：リファンピシンおよびモダ フィニルとの DDI .....	219
3.5.5. パルボシクリブとタモキシフェンとの併用投与 .....	219
3.5.6. パルボシクリブとレトロゾールとの併用投与 .....	220
3.5.7. パルボシクリブとフルベストラントとの併用投与 .....	220
3.5.8. パルボシクリブとゴセレリンとの併用投与 .....	220
3.5.9. パルボシクリブと制酸薬との併用投与 .....	221
3.6. パルボシクリブ濃度と QTc との相関関係 .....	221
3.7. パルボシクリブの薬物動態と安全性評価項目との関係 .....	222
3.7.1. パルボシクリブの薬物動態と好中球減少症との関係 .....	222
3.7.2. パルボシクリブの薬物動態と血小板減少症との関係 .....	224
3.8. パルボシクリブの薬物動態と臨床的有効性の評価項目との関係 .....	225
3.8.1. 5481003 試験にて ER 陽性 HER2 陰性進行乳癌女性を対象とし、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した際のパルボシ クリブの薬物動態と無増悪生存期間との関連性 .....	225



3.8.2. A5481023 試験にて、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を併用投与した際のパルボシクリブの薬物動態と PFS との関係.....	227
3.9. 臨床推奨用量の根拠 .....	229
3.9.1. 第 2 相試験の推奨用量.....	229
3.9.2. 臨床薬理データに基づいた推奨用法・用量.....	230
3.9.2.1. 推奨用法・用量における食事規定 .....	230
3.9.2.2. 内因性要因を考慮した用法・用量の変更 .....	230
3.9.2.3. 外因性要因を考慮した用法・用量の変更 .....	230
4. 特別な試験.....	232
5. 添付文書案に関連する追加情報：内分泌療法との併用による DDI の評価.....	232
5.1. 非ステロイド性アロマターゼ阻害薬 アナストロゾールの併用.....	232
5.2. ステロイド性アロマターゼ阻害剤 エキセメスタンの併用.....	233
5.3. 選択的エストロゲン受容体モジュレーター タモキシフェンの併用.....	233
6. 結論.....	234
7. 参考文献.....	239
8. Appendix.....	241

#### LIST OF TABLES

Table 1. 生体材料を用いたパルボシクリブの in vitro 試験 .....	26
Table 2. 本 2.7.2 項に記載した PK および PD データに関するパルボシクリブ臨床試験 .....	28
Table 3. PK パラメータの定義およびパラメータ算出法.....	40
Table 4. 健康被験者対象のパルボシクリブの臨床薬理試験で low-liers に分類された PK データの割合.....	42
Table 5. パルボシクリブの PK パラメータに及ぼす影響の評価対象となった共変量.....	48
Table 6. パルボシクリブの臨床試験に参加した進行癌患者および健康被験者の人口統計学的特性の要約.....	56
Table 7. パルボシクリブ単回および1日1回反復経口投与したときのパルボシクリブ血漿中 PK パラメータの要約 (A5481001 試験) .....	63
Table 8. 癌患者にパルボシクリブを反復経口投与したときの第 14 日 (200 mg QD) および第 21 日 (125 mg QD) における定常状態時のパルボシクリブの PK パラメータの要約 (A5481001 試験) .....	64
Table 9. 食後および絶食下でパルボシクリブを投与したときのパルボシクリブの PK パラメータの比較 (A5481001 試験) .....	67

Table 10.	進行乳癌患者にパルボシクリブ (125 mg QD) およびレトロゾール (2.5 mg QD) をそれぞれ単剤投与したときと併用投与したときの定常状態時のパルボシクリブまたはレトロゾールの PK パラメータの要約 (A5481003 試験, 第 1 相試験部分) .....	71
Table 11.	パルボシクリブとレトロゾール併用時の PK の薬物相互作用を評価する投与比較の要約 (A5481003 試験, 第 1 相試験部分) .....	71
Table 12.	パルボシクリブ (125 mg QD) をレトロゾール (2.5 mg QD) と併用投与したときの定常状態時のパルボシクリブの PK パラメータの要約 (QTc 解析サブ試験に参加したグループ 1, サイクル 1 第 14 日) (A5481008 試験) .....	76
Table 13.	パルボシクリブ (125 mg QD) とレトロゾール (2.5 mg QD) を併用投与したときの定常状態時のパルボシクリブの血漿中トラフ濃度の被験者内平均値の要約 (A5481008 試験) .....	78
Table 14.	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 <sub>trough</sub> の要約 (A5481008 試験) .....	79
Table 15.	サイクル 1 第 14 日に測定した各時間における ECG パラメータのベースラインからの変化-QTc 解析対象集団 - (A5481008 試験) .....	84
Table 16.	ベースライン後の各 ECG パラメータの最大値とベースラインからの最大変化量の要約-QTc 解析対象集団 - (A5481008 試験) .....	85
Table 17.	日本人進行固形癌患者にパルボシクリブを 100 mg または 125 mg にて単回投与したときのサイクル 1 第-7 日における投与量別のパルボシクリブの PK パラメータの要約 (A5481010 試験, 第 1 相試験パート 1) .....	93
Table 18.	日本人進行固形癌患者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サイクル 1 第 8 日における投与量別のパルボシクリブの PK パラメータの要約 (A5481010 試験, 第 1 相試験パート 1) .....	94
Table 19.	パルボシクリブ (125 mg QD) 単剤反復経口投与時およびレトロゾール (2.5 mg QD, 反復経口投与) と併用投与時のパルボシクリブの血漿中濃度の要約 (A5481010 試験, 第 1 相試験パート 2) .....	95
Table 20.	レトロゾール (2.5 mg QD) の単剤反復経口投与時またはパルボシクリブ (125 mg QD, 反復経口投与) と併用投与時のレトロゾールの血漿中トラフ濃度の要約 (A5481010 試験, 第 1 相試験パート 2) .....	96
Table 21.	パルボシクリブ (125 mg QD) をレトロゾール (2.5 mg QD) と併用経口投与したときの定常状態時のパルボシクリブの PK パラメータの要約 (サイクル 1 第 15 日) (A5481010 試験, 第 2 相試験部分) .....	98
Table 22.	パルボシクリブ (125 mg QD) をレトロゾールと併用経口投与したときのサイクル 1 およびサイクル 2 の第 15 日におけるパルボシクリブの血漿中トラフ濃度 (A5481010 試験, 第 2 相試験部分) .....	98
Table 23.	パルボシクリブ 125 mg QD にて反復経口投与したときの定常状態時のパルボシクリブの併用薬の組み合わせ別 PK パラメータの要約 (A5481023 試験) .....	102

Table 24.	パルボシクリブ, フルベストラントおよびゴセレリンの C <sub>trough</sub> における DDI の可能性の評価の投与比較の要約 (A5481023 試験) .....	103
Table 25.	定常状態時のフルベストラントの PK パラメータの要約 (A5481023 試験) .....	106
Table 26.	パルボシクリブ, フルベストラントおよびゴセレリンの C <sub>trough</sub> における DDI の可能性の評価の投与比較の要約 (A5481023 試験) .....	107
Table 27.	定常状態時のゴセレリンの PK パラメータの要約 (A5481023 試験) .....	109
Table 28.	パルボシクリブおよびゴセレリンの C <sub>trough</sub> における DDI の可能性の評価の投与比較の要約 (A5481023 試験) .....	109
Table 29.	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 <sub>trough</sub> の被験者内平均値の要約 (A5481023 試験) .....	111
Table 30.	健康被験者に [ <sup>14</sup> C]パルボシクリブを含有するパルボシクリブ 125 mg を投与したときの血漿中総放射能, パルボシクリブおよび PF-05089326 の PK パラメータの要約 (A5481011 試験) .....	116
Table 31.	健康被験者に [ <sup>14</sup> C]パルボシクリブを含有するパルボシクリブ 125 mg を投与したときの尿中パルボシクリブの PK パラメータの要約 (A5481011 試験) .....	117
Table 32.	試験デザイン (A5481012 試験) .....	122
Table 33.	試験日別の血漿中パルボシクリブトラフ濃度の要約 (A5481012 試験) .....	124
Table 34.	健康被験者にミダゾラム単回経口投与 (2 mg) またはパルボシクリブ反復経口投与 (125 mg QD) と併用したときのミダゾラムの PK パラメータの要約 (A5481012 試験) .....	124
Table 35.	ミダゾラムをパルボシクリブと併用投与 (試験投与) および単剤投与 (対照投与) したときのミダゾラムの PK パラメータの比較 (A5481012 試験) .....	125
Table 36.	試験デザイン (A5481016 試験) .....	126
Table 37.	パルボシクリブ単回経口投与 (125 mg) およびイトラコナゾール反復経口投与 (200 mg QD) を併用したときのパルボシクリブの PK パラメータの要約 (A5481016 試験) .....	128
Table 38.	パルボシクリブの PK パラメータの投与比較の要約 (A5481016 試験) .....	129
Table 39.	試験デザイン (A5481017 試験) .....	130
Table 40.	健康被験者にパルボシクリブ単回経口投与 (125 mg) またはリファンピシン反復経口投与 (600 mg QD) を併用したときのパルボシクリブの PK パラメータの要約 (全データセットおよび 1 件の low-lier を除外したデータサブセット) (A5481017 試験) .....	133
Table 41.	パルボシクリブをリファンピシンと併用 (試験投与) および単剤 (対照投与) 投与したときのパルボシクリブ PK パラメータの比較 (A5481017 試験) .....	134
Table 42.	試験デザイン (A5481018 試験) .....	135

Table 43.	健康被験者にパルボシクリブ単回経口投与 (125 mg) またはラベプラゾール反復経口投与 (40 mg QD) と併用したときのパルボシクリブの PK パラメータの要約 (全データセットおよび low-liers を除外したデータサブセット) (A5481018 試験) .....	139
Table 44.	パルボシクリブをラベプラゾールと併用 (試験投与) および単独 (対照投与) 投与したときのパルボシクリブ の PK パラメータの比較 (A5481018 試験) .....	140
Table 45.	試験デザイン (A5481026 試験) .....	142
Table 46.	健康成人男性にパルボシクリブ単回経口投与 (125 mg) または定常状態のタモキシフェン反復経口投与と併用したときのパルボシクリブの PK パラメータの要約 (全データセットおよび low-liers を除外したデータサブセット) (A5481026 試験) .....	146
Table 47.	パルボシクリブをタモキシフェンと併用 (試験投与) および単独 (対照投与) 投与したときのパルボシクリブの PK パラメータの統計学的比較 (A5481026 試験) .....	147
Table 48.	試験デザインー日本人被験者群：固定投与順序, 4 期クロスオーバー試験 (A5481032 試験) .....	150
Table 49.	試験デザインー非アジア人被験者群：単回投与期試験 (A5481032 試験) .....	150
Table 50.	パルボシクリブ単回経口投与したときのパルボシクリブの PK パラメータの要約 (A5481032 試験) .....	155
Table 51.	日本人および非アジア人被験者にパルボシクリブ 125 mg を食後単回経口投与したときのパルボシクリブの血漿中 PK パラメータの要約 (A5481032 試験, low-liers を除外したデータサブセット) .....	159
Table 52.	人口統計学的因子でマッチさせた日本人および非アジア人被験者にパルボシクリブ 125 mg を単回経口投与したときの日本人および非アジア人の比較の要約 (A5481032 試験, low-liers を除外したデータサブセット) .....	159
Table 53.	試験デザイン (A5481038 試験) .....	161
Table 54.	パルボシクリブ単回経口投与したときのパルボシクリブの PK パラメータの要約 (A5481038 試験, コホート 1) .....	164
Table 55.	パルボシクリブの投与比較の要約 (A5481038 試験, コホート 1) .....	164
Table 56.	パルボシクリブ単回経口投与したときのパルボシクリブの PK パラメータの要約 (A5481038 試験, コホート 2) .....	167
Table 57.	パルボシクリブの投与比較の要約 (A5481038 試験, コホート 2) .....	167
Table 58.	コホート 1 の投与順序と投与 (A5481039 試験) .....	169
Table 59.	パルボシクリブ (125 mg) を単回経口投与したとき, および定常状態時のモダフィニル (400 mg QD) と併用投与したときのパルボシクリブの PK パラメータの要約 (A5481039 試験) .....	172
Table 60.	パルボシクリブの PK パラメータの投与比較の要約 (A5481039 試験) .....	173

Table 61.	Child-Pugh スコアに基づく肝機能分類.....	175
Table 62.	正常肝機能の被験者ならびに軽度, 中等度および重度の肝機能障害を有する被験者にパルボシクリブ 75 mg を単回投与したときの血漿中パルボシクリブの PK パラメータの要約 (A5481013 試験) .....	176
Table 63.	肝機能群間比較の要約 :パルボシクリブ 75 mg を単回経口投与したときの血漿中総濃度から求めた PK パラメータ (A5481013 試験) .....	179
Table 64.	肝機能群間比較の要約 :パルボシクリブ 75 mg を単回経口投与したときの血漿中非結合型濃度から求めた PK パラメータ (A5481013 試験) .....	182
Table 65.	クレアチニンクリアランスの推定値による腎機能分類 (A5481014 試験) .....	183
Table 66.	正常腎機能の被験者ならびに軽度, 中等度および重度の腎機能障害を有する被験者にパルボシクリブ 125 mg を単回投与したときの血漿中パルボシクリブの PK パラメータの要約 (A5481014 試験) .....	186
Table 67.	腎機能グループ間比較の要約 (A5481014 試験) :パルボシクリブ 125 mg を単回経口投与したときの血漿中総濃度から求めた PK パラメータ .....	188
Table 68.	進行癌患者 (A5481001 および A5481010 試験) および健康被験者 (A5481009, A5481011, A5481015, A5481016, A5481017, A5481018, A5481020, A5481021, A5481022, A5481026, A5481032, A5481036, A5481038, A5481039 および A5481040 試験) におけるパルボシクリブ (125 mg) 単回経口投与後の試験別および投与群別 PK パラメータの要約.....	195
Table 69.	進行癌患者にパルボシクリブを反復経口投与 (125 mg QD) した後の定常状態時のパルボシクリブの PK パラメータの要約 (A5481001, A5481003, A5481008 および A5481010 試験) .....	200
Table 70.	進行癌患者にパルボシクリブを反復経口投与 (125 mg QD) したときの定常状態時のパルボシクリブの血漿中トラフ濃度の要約 (A5481001, A5481002, A5481003, A5481008, A5481010 および A5481023 試験) .....	201
Table 71.	健康被験者にパルボシクリブ 125 mg を単回経口投与したときの PF-05089326 の PK パラメータの要約 (A5481009 および A5481011 試験) .....	211
Table 72.	パルボシクリブ 125 mg QD を経口投与したときのパルボシクリブの PK パラメータの要約.....	215
Table 73.	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) .....	216
Table 74.	パルボシクリブの用量漸増および最大耐量の決定に使用された安全性結果の要約 (A5481001 試験) .....	229

LIST OF FIGURES

Figure 1.	健康被験者を対象に実施した試験で報告された投与別 $C_{max}$ 値 (A5481009, A5481015, A5481017, A5481018, A5481020, A5481021, A5481022 および A5481026 試験) .....	44
Figure 2.	健康被験者を対象に実施した試験で報告された投与別 $AUC_{inf}$ 値 (A5481009, A5481015, A5481017, A5481018, A5481020, A5481021, A5481022 および A5481026 試験) .....	45
Figure 3.	A5481020 試験および A5481036 試験で用いたパルボシクリブのイセチオン酸塩および遊離塩基カプセル剤の [REDACTED] の比較 ([REDACTED], [REDACTED]) .....	46
Figure 4.	癌患者にパルボシクリブを1日1回反復経口投与したときの血漿中濃度-時間推移 (N=13, 中央値) (A5481001 試験) .....	65
Figure 5.	癌患者における血漿中パルボシクリブ濃度に及ぼす食事 (高脂肪食) の影響 (N=11, 中央値) (A5481001 試験) .....	66
Figure 6.	進行乳癌患者にパルボシクリブを単剤投与したとき (サイクル1 第14日) とレトロゾールと併用投与したとき (サイクル2 第14日) の定常状態時の血漿中パルボシクリブ濃度-時間推移 (中央値) (A5481003 試験, 第1相試験部分) .....	69
Figure 7.	進行乳癌患者にレトロゾールを単剤投与したとき (サイクル2 第28日) とパルボシクリブと併用投与したとき (サイクル2 第14日) の定常状態時の血漿中レトロゾール濃度-時間推移 (中央値) (A5481003 試験, 第1相試験部分) .....	70
Figure 8.	パルボシクリブ (125 mg QD) をレトロゾール (2.5 mg QD) と併用投与したときの定常状態時の血漿中パルボシクリブ濃度-時間推移 (中央値, QTc 解析サブ試験に参加したグループ1, サイクル1 第14日) (A5481008 試験) .....	75
Figure 9.	定常状態時のパルボシクリブの血漿中トラフ濃度の比較 (A5481008 試験) .....	77
Figure 10.	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 $C_{trough}$ の比較 (A5481008 試験) .....	80
Figure 11.	併用投与グループの投与前データを用いた QTc と RR 間隔の関連性 [QTc 解析対象集団, QTcS (上図), QTcF (中図), QTcB (下図) (中央測定値)] (A5481008 試験) .....	82
Figure 12.	サイクル1 第14日の QTcS のベースラインからの変化 (中央測定値, QTc 解析対象集団) (A5481008 試験) .....	86
Figure 13.	サイクル1 第14日の QTcF のベースラインからの変化 (中央測定値, QTc 解析対象集団) (A5481008 試験) .....	87
Figure 14.	日本人進行固形癌患者にパルボシクリブを100 mg または125 mg にて単回投与したときのサイクル1 の第7日における投与量別の血漿中パルボシクリブ濃度-時間推移 (中央値) (A5481010 試験, 第1相試験パート1) .....	91

Figure 15.	日本人進行固形癌患者にパルボシクリブを反復投与(100 mg QD および 125 mg QD) したときのサイクル1 の第8 日における投与量別の血漿中パルボシクリブ濃度－時間推移 (中央値) (A5481010 試験, 第1 相試験パート1) .....	92
Figure 16.	パルボシクリブ (125 mg QD) をレトロゾール (2.5 mg QD) と併用経口投与したときの定常状態時の血漿中パルボシクリブ濃度－時間推移 (中央値, サイクル1 第15 日) (A5481010 試験, 第2 相試験部分) .....	97
Figure 17.	過去の試験を併合したデータ (上図) および過去の試験を試験別に示したデータ (下図) と比較した定常状態時のパルボシクリブの併用薬の組み合わせ別血漿中トラフ濃度 (A5481023 試験) .....	104
Figure 18.	定常状態時のフルベストラントの併用薬の組み合わせ別個々の血漿中トラフ濃度および被験者内平均値の幾何平均値 (A5481023 試験) .....	108
Figure 19.	定常状態時のゴセレリンの併用薬の組み合わせ別個々の血漿中トラフ濃度および被験者内平均値の幾何平均値 (A5481023 試験) .....	110
Figure 20.	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パルボシクリブの $C_{trough}$ (A5481023 試験) .....	112
Figure 21.	健康被験者に $^{14}C$ パルボシクリブを含有するパルボシクリブ 125 mg を単回経口投与したときの血漿中のパルボシクリブおよび PF-05089326, ならびに総放射能濃度, 全血中, 赤血球中の総放射能濃度－時間推移 (中央値) (A5481011 試験) .....	115
Figure 22.	健康被験者に $^{14}C$ パルボシクリブを含有するパルボシクリブ 125 mg を単回経口投与したときの尿糞中放射能の累積回収率 (A5481011 試験) .....	117
Figure 23.	健康被験者に $^{14}C$ パルボシクリブを含有するパルボシクリブ 125 mg を単回経口投与したときのパルボシクリブの糞中主要代謝物を示した推定代謝経路 (A5481011 試験) .....	118
Figure 24.	健康被験者に $^{14}C$ パルボシクリブを含有するパルボシクリブ 125 mg を単回経口投与したときのパルボシクリブの尿中主要代謝物を示した推定代謝経路 (A5481011 試験) .....	119
Figure 25.	健康被験者に $^{14}C$ パルボシクリブを含有するパルボシクリブ 125 mg を単回経口投与したときのパルボシクリブの血漿中主要代謝物を示した推定代謝経路 (A5481011 試験) .....	120
Figure 26.	健康被験者にミダゾラム単回経口投与 (2 mg) またはパルボシクリブ反復経口投与 (125 mg QD) と併用したときの血漿中ミダゾラム濃度－時間推移 (中央値) (A5481012 試験) .....	123
Figure 27.	健康被験者にパルボシクリブ単回経口投与 (125 mg) またはイトラコナゾール反復経口投与 (200 mg QD) を併用したときの血漿中パルボシクリブ濃度－時間推移 (中央値) (A5481016 試験) .....	127

Figure 28.	健康被験者にパルボシクリブ単回経口投与 (125 mg) またはリファンピシン反復経口投与 (600 mg QD) を併用したときの血漿中パルボシクリブ濃度－時間推移 (中央値, 全データセット) (A5481017 試験)	131
Figure 29.	健康被験者にパルボシクリブ単回経口投与 (125 mg) またはリファンピシン反復経口投与 (600 mg QD) を併用したときの血漿中パルボシクリブ濃度－時間推移 (中央値, 1 件の low-lier を除外したデータサブセット) (A5481017 試験)	132
Figure 30.	健康被験者にパルボシクリブ単回経口投与 (125 mg) またはラベプラゾール反復経口投与 (40 mg QD) と併用したときの血漿中パルボシクリブ濃度－時間推移 (中央値, 全データセット) (A5481018 試験)	137
Figure 31.	健康被験者にパルボシクリブ単回経口投与 (125 mg) またはラベプラゾール反復経口投与 (40 mg QD) を併用したときの血漿中パルボシクリブ濃度－時間推移 (中央値, low-liers を除外したデータサブセット) (A5481018 試験)	138
Figure 32.	健康成人男性にパルボシクリブ単回経口投与 (125 mg) または定常状態に達成するためにタモキシフェン反復経口投与と併用したときの血漿中パルボシクリブ濃度－時間推移 (中央値, 全データセット) (A5481026 試験)	143
Figure 33.	健康成人男性にパルボシクリブ単回経口投与 (125 mg) または定常状態に達成するためにタモキシフェン反復経口投与と併用したときの血漿中パルボシクリブ濃度－時間推移 (中央値, low-liers を除外したデータサブセット) (A5481026 試験)	144
Figure 34.	健康成人男性におけるタモキシフェンならびにその代謝物 4-OH-タモキシフェン, N-デスメチルタモキシフェン, およびエンドキシフェンの血漿中トラフ濃度－時間推移 (中央値) (A5481026 試験)	145
Figure 35.	日本人健康被験者にパルボシクリブを単回経口投与したときの血漿中パルボシクリブ濃度－時間推移 (中央値) (A5481032 試験)	152
Figure 36.	日本人健康被験者にパルボシクリブを単回経口投与したときの全用量群を 125 mg 投与に用量補正した血漿中パルボシクリブ濃度－時間推移 (中央値) (A5481032 試験)	153
Figure 37.	投与別の個々の血漿中パルボシクリブの PK パラメータ ( $AUC_{inf}$ および $C_{max}$ の用量補正值) (A5481032 試験)	154
Figure 38.	パルボシクリブ 125 mg を単回経口投与したときの血漿中パルボシクリブ濃度－時間推移 (中央値, low-liers を除外したデータサブセット) (A5481032 試験)	157
Figure 39.	日本人および非アジア人の被験者に 125 mg を単回経口投与した際の $C_{max}$ および $AUC_{inf}$ の個々の値および幾何平均値の箱ひげ図 (low-liers を除外したデータサブセット) (A5481032 試験)	158
Figure 40.	パルボシクリブを単回経口投与したときの血漿中パルボシクリブ濃度－時間推移 (中央値) (A5481038 試験, コホート 1)	163



Figure 41.	パルボシクリブを単回経口投与したときの血漿中パルボシクリブ濃度－時間推移（中央値）（A5481038 試験，コホート 2） .....	166
Figure 42.	パルボシクリブ（125 mg）の単回経口投与および定常状態時のモダフィニル（400 mg QD）を併用投与したときの血漿中パルボシクリブ濃度－時間推移（中央値）（A5481039 試験） .....	171
Figure 43.	モダフィニルおよびその代謝物（モダフィニルのスルホン体）の血漿中トラフ濃度（投与前）の中央値および対応する $MRC_{trough}$ （A5481039 試験） .....	172
Figure 44.	正常肝機能の被験者ならびに軽度，中等度および重度の肝機能障害を有する被験者にパルボシクリブ 75 mg を単回経口投与したときの血漿中パルボシクリブ濃度－時間推移（中央値）（A5481013 試験） .....	177
Figure 45.	正常肝機能の被験者ならびに軽度，中等度および重度の肝機能障害を有する被験者にパルボシクリブ 75 mg を単回投与したときの血漿中パルボシクリブの $AUC_{inf}$ および $C_{max}$ （A5481013 試験） .....	178
Figure 46.	正常肝機能の被験者ならびに軽度，中等度および重度の肝機能障害を有する被験者におけるパルボシクリブの血漿中非結合型分率の個々の値および幾何平均値（A5481013 試験） .....	180
Figure 47.	正常肝機能の被験者ならびに軽度，中等度および重度の肝機能障害を有する被験者にパルボシクリブ 75 mg を単回投与したときの血漿中パルボシクリブの $AUC_{inf,u}$ および $C_{max,u}$ の個々の値および幾何平均値（A5481013 試験） .....	181
Figure 48.	正常腎機能の被験者ならびに軽度，中等度および重度の腎機能障害を有する被験者にパルボシクリブ 125 mg を単回経口投与したときの血漿中パルボシクリブ濃度－時間推移（中央値）（A5481014 試験） .....	185
Figure 49.	正常腎機能の被験者ならびに軽度，中等度および重度の腎機能障害を有する被験者の $AUC_{inf}$ と $C_{max}$ の個々の値および幾何平均値（A5481014 試験） .....	187
Figure 50.	正常腎機能の被験者ならびに軽度，中等度および重度の腎機能障害を有する被験者のパルボシクリブの血漿中非結合型分率の個々の値および幾何平均値（A5481014 試験） .....	189
Figure 51.	進行癌患者にパルボシクリブを単回経口投与したときのサイクル 1 第 1 日のパルボシクリブの $C_{max}$ 値および $AUC_{10}$ 値と用量との関係（A5481001 試験） .....	202
Figure 52.	進行癌患者にパルボシクリブを反復経口投与したときのサイクル 1 第 8 日のパルボシクリブの $C_{max}$ 値および $AUC_{10}$ 値と用量との関係（A5481001 試験） .....	203
Figure 53.	健康被験者にパルボシクリブ 125 mg を単回経口投与したときのパルボシクリブおよび PF-05089326 の血漿中濃度－時間推移（中央値）（A5481009 試験） .....	209

## APPENDICES

Appendix 1. 追加図表 .....	241
------------------------	-----

Appendix 1.1. 健康被験者対象のパルボシクリブの臨床薬理試験で low-liers に分類された PK データの割合 .....	242
Appendix 1.2. 進行癌患者にパルボシクリブを反復経口投与 (125 mg QD) したときの定常状態時のパルボシクリブの血漿中トラフ濃度の要約 (A5481001, A5481002, A5481003, A5481010 および A5481023 試験) .....	244
Appendix 1.3. 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 $C_{trough}$ の被験者内平均値の要約 (A5481023 試験) .....	244
Appendix 1.4. 経時的に PK サンプリングしたサブ集団の人口統計学的特性 (A5481010 試験 第 2 相試験部分) .....	245
Appendix 1.5. 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 $C_{trough}$ の被験者内平均値の要約 (A5481008 試験) .....	245
Appendix 1.6. 健康被験者を対象に実施した試験で報告された投与群別 $C_{max}$ 値 (A5481009, A5481015, A5481017, A5481018, A5481020, A5481021, A5481022 および A5481026 試験) .....	246
Appendix 1.7. 健康被験者を対象に実施した試験で報告された投与群別 $AUC_{inf}$ 値 (A5481009, A5481015, A5481017, A5481018, A5481020, A5481021, A5481022 および A5481026 試験) .....	247
Appendix 1.8. 進行癌患者にパルボシクリブを単回経口投与したときのサイクル 1 第 1 日のパルボシクリブの $C_{max}$ と用量との関係 (A5481001 試験) .....	248
Appendix 1.9. 進行癌患者にパルボシクリブを単回経口投与したときのサイクル 1 第 1 日のパルボシクリブの $AUC_{10}$ と用量との関係 (A5481001 試験) .....	249
Appendix 1.10. 進行癌患者にパルボシクリブを反復経口投与したときのサイクル 1 第 8 日のパルボシクリブの $C_{max}$ と用量との関係 (A5481001 試験) .....	250
Appendix 1.11. 進行癌患者にパルボシクリブを反復経口投与したときのサイクル 1 第 8 日のパルボシクリブの $AUC_{10}$ と用量との関係 (A5481001 試験) .....	251
Appendix 1.12. 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 $C_{trough}$ (A5481023 試験) .....	252
Appendix 1.13. 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 $C_{trough}$ の比較 (A5481008 試験) .....	253

略号および用語の定義一覧

略号・用語	省略していない表現または用語の定義
ADME	absorption, distribution, metabolism, and excretion : 吸収, 分布, 代謝および排泄
Ae	cumulative total amount of drug recovered unchanged in the urine from time 0 to infinity : 投与後 0 時間から無限大時間までの未変化体の尿中蓄積排泄量
Ae%	cumulative total amount of drug recovered unchanged in the urine from time 0 to infinity expressed as fraction of administered dose : 投与後 0 時間から無限大時間までの未変化体の尿中蓄積排泄量の投与量に対する割合として表したもの
AIC	Akaike information criteria : 赤池情報量基準
ALT	alanine aminotransferase : アラニンアミノトランスフェラーゼ
ANOVA	1-way analysis of variance : 一元配置分散分析
ANCOVA	analysis of covariance : 共分散分析
ANC	absolute neutrophil count : 好中球絶対数
AST	aspartate aminotransferase : アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ
ATAC	all types of antacids : すべての種類の制酸薬
ATC	absolute thrombocyte count : 血小板絶対数
AUC	area under the plasma concentration-time curve : 血漿中濃度-時間曲線下面積
AUC <sub>10</sub>	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 <sub>24</sub>	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 <sub>72</sub>	area under the plasma concentration-time curve from time 0 to 72 hours after dosing : 投与後 0 時間から 72 時間までの血漿中濃度-時間曲線下面積
AUC <sub>inf</sub>	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 <sub>inf,u</sub>	unbound AUC <sub>inf</sub> : 非結合型 AUC <sub>inf</sub>
AUC <sub>last</sub>	area under the plasma concentration-time curve from time 0 to time of last measurable concentration : 0 時間から最終定量可能時間までの血漿中濃度-時間曲線下面積
AUC <sub>tau</sub>	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
BALB	baseline albumin : ベースラインアルブミン
BALK	baseline alkaline phosphatase : ベースラインアルカリホスファターゼ
BALT	baseline alanine aminotransferase : ベースラインアラニンアミノトランスフェラーゼ
BAST	baseline aspartate aminotransferase : ベースラインアスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ
BBIL	baseline total bilirubin : ベースライン総ビリルビン
BCL <sub>cr</sub>	baseline creatinine clearance : ベースラインクレアチニンクリアランス
BCRP	breast cancer resistance protein : 乳癌耐性蛋白質
BE	bioequivalence : 生物学的同等性
BLYM	baseline lymphocytes : ベースラインリンパ球
BNEU	baseline neutrophils : ベースライン好中球
BSCR	baseline serum creatinine : ベースライン血清クレアチニン
BWT	baseline body weight : ベースライン体重
C <sub>4</sub>	plasma concentration at 4 hours after multiple dosing : 反復投与後 4 時間での血漿中濃度
C <sub>ss,av</sub>	average concentration at steady state : 定常状態時の平均濃度
CL <sub>cr</sub>	creatinine clearance : クレアチニンクリアランス
CDK	cyclin-dependent kinase : サイクリン依存性キナーゼ
CI	confidence interval : 信頼区間
CL	systemic plasma clearance : 全身クリアランス
CL <sub>r</sub>	renal clearance : 腎クリアランス
CL/F	apparent oral clearance : 見かけの経口クリアランス
CL <sub>u</sub> /F	unbound CL/F : 非結合型 CL/F

パルボシクリブ  
2.7.2 臨床薬理試験

略号・用語	省略していない表現または用語の定義
$C_{max}$	maximum observed plasma concentration : 最高血漿中濃度
$C_{max,u}$	unbound $C_{max}$ : 非結合型 $C_{max}$
CRC	clinical research collaboration : 医師主導臨床試験
CSR	Clinical Study Report : 治験総括報告書
$C_{trough}$	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
%CV	percent coefficient of variation : 変動係数 (%)
D3A4	CYP3A4 inducer : CYP3A4 誘導薬
DDI	drug-drug interaction : 薬物相互作用
DLT	dose limiting toxicity : 用量制限毒性
ECG	electrocardiogram : 心電図
ECOG	Eastern Cooperative Oncology Group : 米国東部腫瘍学共同研究グループ
E-DMC	external data monitoring committee : 外部データモニタリング委員会
eq	equivalent : 相当
ER	estrogen receptor : エストロゲン受容体
$F_{rel}$	relative bioavailability : 相対的バイオアベイラビリティ
$f_u$	fraction of unbound drug in plasma : 血漿中非結合型分率
$H_2RA$	$H_2$ receptor antagonist : $H_2$ 受容体拮抗薬
HR	hormone receptor : ホルモン受容体
HER2	human epidermal growth factor receptor 2 : ヒト上皮増殖因子受容体 2 型
$IC_{50}$	concentration that gives 50% inhibition of its maximum activity : 50%阻害濃度
ICH	International Conference on Harmonisation of Technical Requirements for Registration of Pharmaceuticals for Human Use : 日米 EU 医薬品規制調和国際会議
ID	identification : 識別情報
IIR	investigator-initiated research : 医師主導臨床試験
IIV	inter-individual variability : 被験者間変動
IV	intravenous : 静脈内
$k_a$	first-order absorption rate constant : 吸収速度定数
log	logarithm : 対数
LTZ	letrozole : レトロゾール
MAD	maximum administered dose : 最大投与量
MCL	mantle cell lymphoma : マントル細胞型リンパ腫
MDCK	Madin-Darby canine kidney
MedDRA	Medical Dictionary for Regulatory Activities : ICH 国際医薬用語集
MH3A4	moderate CYP3A4 inhibitor : 中程度の CYP3A4 阻害薬
$MRAUC_{inf}$	metabolite to parent drug ratio for $AUC_{inf}$ , corrected for molecular weight : 分子量で補正した $AUC_{inf}$ の代謝物-未変化体比
$MRAUC_{last}$	metabolite to parent drug ratio for $AUC_{last}$ , corrected for molecular weight : 分子量で補正した $AUC_{last}$ の代謝物-未変化体比
$MRC_{max}$	metabolite to parent drug ratio for $C_{max}$ , corrected for molecular weight 分子量で補正した $C_{max}$ の代謝物-未変化体比
MTD	maximum tolerated dose : 最大耐量
MW	molecular weight : 分子量
n	number of patients : 患者数
N	total number (eg, patients/subjects in the treatment arm, patients providing trough concentration values, PK profiles) : 総数 (投与群の患者/被験者, トラフ濃度の数値が得られた患者, 薬物動態プロファイルなど)
NA	not applicable : 該当せず
NC	not calculated : 算出せず
NCA	noncompartmental analysis : ノンコンパートメント解析
NCI	National Cancer Institute : 米国国立がん研究所

パルボシクリブ  
2.7.2 臨床薬理試験

略号・用語	省略していない表現または用語の定義
No.	number : 数
NONMEM	Nonlinear Mixed Effects Modeling : 非線形混合効果モデル
NS	no sample : 試料なし
PD	pharmacodynamic(s) : 薬力学
PET	positron emission tomography : ポジトロン断層撮影
PFS	progression-free survival : 無増悪生存期間
P-gp	P-glycoprotein : P-糖蛋白質
PK	pharmacokinetic(s) : 薬物動態
PLB	palbociclib : パルボシクリブ
PMAP	Population Modeling Analysis Plan : ポピュレーションモデリング解析計画書
PMAR	Population Modeling Analysis Report : ポピュレーションモデリング解析報告書
PopPK	population PK : ポピュレーション PK
PPC	posterior predictive check
PPI	Proton-pump inhibitor : プロトンポンプ阻害薬
PsN	Perl speaks NONMEM
PT	Preferred Term : 基本語
QD	quaque die (once daily) : 1 日 1 回
Q/F	apparent intercompartmental clearance : 見かけのコンパートメント間クリアランス
QT	time between the start of the Q wave and the end of the T wave in the heart's electrical cycle : 心電図における Q 波の開始から T 波の終了までの活動電位持続時間
QTc	QT interval corrected for heart rate : 心拍数で補正した QT 間隔
QTcB	QT interval corrected for heart rate according to Bazett : Bazett 法により心拍数で補正した QT 間隔
QTcF	QT interval corrected for heart rate according to Fridericia : Fridericia 法により心拍数で補正した QT 間隔
QTcS	QT interval corrected for heart rate according to 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
R <sub>ac</sub>	accumulation ratio : 累積係数
RBC	red blood cell : 赤血球
RP2D	recommended Phase 2 dose : 第 2 相試験の推奨用量
RR	time from the peak of 1 QRS complex to the peak of the next : 1 つの QRS 波のピークから次の QRS 波のピークまでの時間
R <sub>ss</sub>	predicted accumulation ratio to estimate linearity : 線形性を推定する予測累積係数
SCM	stepwise covariate modeling : ステップワイズ共変量モデリング
SD	standard deviation : 標準偏差
SULT	sulfotransferase : 硫酸転移酵素
SVPC	standardized visual predictive check
t <sub>1/2</sub>	terminal plasma half-life : 終末相における消失半減期
TEAE	treatment-emergent adverse event : 因果関係を問わない有害事象
T <sub>lag</sub>	lag time : ラグタイム
T <sub>max</sub>	time to first occurrence of C <sub>max</sub> : 最高血漿中濃度到達時間
UGT	uridine diphosphate glucuronosyltransferase : ウリジン二リン酸グルクロン酸転移酵素
ULN	upper limit of normal range : 基準値上限
US	United States : 米国
V <sub>2/F</sub>	apparent volume of distribution in central compartment : 見かけの中央コンパートメント分布容積
V <sub>3/F</sub>	apparent volume of distribution in peripheral compartment : 見かけの末梢コンパートメント分布容積
VPC	Visual Predictive Check
V <sub>ss</sub>	steady-state volume of distribution : 定常状態時の分布容積
V <sub>d/F</sub>	apparent volume of distribution : 見かけの分布容積

パルボシクリブ  
2.7.2 臨床薬理試験

---

略号・用語	省略していない表現または用語の定義
$V_{z,u}/F$	unbound $V_z/F$ : 非結合型 $V_z/F$

## 1. 背景および概略

パルボシクリブ (PD-0332991) はファースト・イン・クラスとして期待されているサイクリン依存性キナーゼ (CDK) 4/6 阻害薬であり、内分泌療法との併用により、ホルモン受容体 (HR) 陽性ヒト上皮増殖因子受容体 2 型 (HER2) 陰性の閉経後進行乳癌女性患者に対する新たな治療薬として開発中の薬剤である。

本臨床薬理試験の概要 (M2.7.2 項) では、HR 陽性 HER2 陰性の進行乳癌女性患者における内分泌療法とパルボシクリブとの併用に関する臨床薬理および生物薬剤学的データを示す。

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) およびエストロゲン受容体拮抗薬のフルベストラントは、米国, カナダ, EU, 日本をはじめ世界的に承認されている HR 陽性 HER2 陰性の閉経後進行乳癌女性患者に対する標準治療薬である。これらの抗ホルモン薬を使用したいくつかの臨床試験の結果、いずれの治療も無増悪生存期間 (PFS) 中央値は 1 年未満であり、全生存期間の中央値は約 3 年であることが示されている<sup>1-4</sup>。これら抗ホルモン薬は、それぞれ特徴を有するがいずれの薬剤も管理可能な安全性プロファイルを示す。

レトロゾール (フェマラ®) は、HR 陽性の閉経後進行乳癌女性患者の初回内分泌療法として全世界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。レトロゾールは 2.5 mg 1 日 1 回 (QD) の用量で連続経口投与する。HR 陽性または未確認の進行乳癌の患者を対象とした多施設共同第 3 相臨床試験では、レトロゾールは PFS, 治療奏効期間, 客観的奏効率および臨床的有用性に関してタモキシフェンを上回った<sup>1</sup>。複数の臨床試験により、レトロゾールの忍容性は良好であることが示された<sup>5</sup>。

エストロゲン受容体 (ER) と結合して ER の分解を促進する抗エストロゲン薬であるフルベストラント (フェソロデックス®) は、抗エストロゲン療法を受け疾患進行を認めた HR 陽性の閉経後進行乳癌女性患者の治療薬として現在承認されている<sup>6</sup>。内分泌治療を受け疾患進行を認めた HR 陽性の閉経後進行乳癌女性を対象に、フルベストラント 500 mg とフルベストラント 250 mg を比較した第 3 相二重盲検比較試験 (CONFIRM) において、フルベストラント 500 mg 投与により疾患進行および死亡の相対リスクが 20%低下したことが示された (PFS 中央値は、フルベストラント 500 mg で 6.5 ヶ月に対してフルベストラント 250 mg で 5.5 ヶ月 ; p=0.006)<sup>4</sup>。

近年、乳癌の分子サブタイプに対する理解が進化したことにより、腫瘍細胞の増殖を促進する発癌性の分子変化を標的とする新薬開発の道が開かれてきた。非臨床試験の結果に基づき、乳癌、マンデル細胞リンパ腫 (MCL), 多発性骨髄腫, 脂肪肉腫, および神経膠芽腫など、複数の癌種の癌患者を対象にパルボシクリブの抗腫瘍効果を評価する臨床プログラムが開始された。

Luminal ER 陽性乳癌細胞および HER2 増幅乳癌細胞は、CDK 4/6 阻害による増殖抑制および細胞周期停止に最も感受性が高いことが示された<sup>7</sup>。これまでに報告されているエストロゲンと細胞周期関連蛋白間の相互作用、ならびにパルボシクリブが HR 陽性細胞株で高い活性を示した非臨床試験結果は、進行乳癌患者を対象にパルボシクリブ+内分泌療法を探索的に検討することを支持するものである。以上のことから、初回内分泌療法および既治療の HR 陽性 HER2 陰性の閉経前、閉経周辺期および閉経後進行乳癌女性患者の治療として、内分泌療法との併用にてパルボシクリブを開発中である。2016 年 8 月末時点で、パルボシクリブは米国, カナダおよび韓国を含む 20 ヶ国で承認されている。現在、EU, オーストラリア, スイスを含めた 70 ヶ国を超える国で審査中である。

本文書中の「完了した」試験とは、主要評価項目の最終解析が完了し、治験総括報告書が作成されていることを意味しているが、患者がまだ投与を継続している場合があり、その場合は治験実施計画書に従って、全生存期間、次治療の治療期間および治療成績（該当する場合）、および安全性について追跡調査中である。「現在進行中」の試験は、主要評価項目の最終解析が未完了で治験総括報告書がまだ作成されていないことを意味している。

また、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と初期市販用遊離塩基カプセル剤は、初期市販用遊離塩基カプセル剤に白色印字があることを除き、同一製剤である。そのため、本2.7.2項では、これらの遊離塩基カプセル剤を「第3相試験用最終遊離塩基カプセル剤」と呼ぶ。

本2.7.2項における主要な結果と結論を以下にまとめて示す。

- パルボシクリブの経口投与時の臨床推奨用法・用量は、3週間投与/1週間休薬の投与スケジュール（スケジュール3/1）による125 mg QDである。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および市販用遊離塩基カプセル剤は食後投与とする。
- パルボシクリブのイセチオン酸塩カプセル剤は治験で使用する場合、絶食下（投与1時間前～投与後2時間まで絶食下）投与とする。この製剤は開発用製剤であり、市販用製剤としては使用されない。
- 進行乳癌患者にパルボシクリブを125 mg QDにて反復投与したとき、投与から約8時間（中央値）でパルボシクリブは最高血漿中濃度（ $C_{max}$ ）に達した。経口投与後の見かけの分布容積（ $V_z/F$ ）の幾何平均値は2583 Lであった。パルボシクリブは緩やかに消失し、見かけの経口クリアランス（ $CL/F$ ）の幾何平均値は63.1 L/h、終末相における消失半減期（ $t_{1/2}$ ）の平均値は28.8時間であった。また、パルボシクリブは投与開始から8日以内に定常状態に達した。
- 進行乳癌患者にパルボシクリブを125 mg QDにて投与したときの定常状態時の0時間から24時間までの血漿中濃度-時間曲線下面積（ $AUC_{24}$ ）および $C_{max}$ の幾何平均値はそれぞれ1982 ng•h/mLおよび116 ng/mLであった。
- パルボシクリブの血漿中曝露量は25~225 mg QDの用量範囲内では用量比例的に増加し、線形の薬物動態（PK）を示した。
- パルボシクリブはQDでの反復投与により蓄積し、累積係数（ $R_{ac}$ ）の中央値の範囲は1.9~2.4（ $AUC$ に基づく）であった。この結果はパルボシクリブの $t_{1/2}$ から予測される $R_{ac}$ と一致していた。
- 健康被験者におけるパルボシクリブの絶対的経口バイオアベイラビリティ（BA）は45.7% [90%信頼区間（CI）：39.3%~53.2%]であった。
- パルボシクリブはヒト血漿蛋白質に結合し、*in vitro* 蛋白結合率は85.3%であった。パルボシクリブのヒト全血中濃度-血漿中濃度比は1.63であり、血漿よりも血球にやや多く分布することが示唆された。



- パルボシクリブは広範囲に代謝され、主要代謝経路は酸化および硫酸抱合であり、副次経路はグルクロン酸抱合およびアシル化である。In vitro の検討では、パルボシクリブは主にシトクロム P450 (CYP) 3A および硫酸転移酵素 (SULT) 2A1 により代謝されることが示されている。
- In vitro の検討において、パルボシクリブの活性ラクタム代謝物 PF-05089326 はパルボシクリブに相当する CDK4/6 阻害作用を示した。しかしながら、ヒト血漿中に存在する PF-05089326 は、未変化体に対する代謝物の 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 ( $AUC_{inf}$ ) の幾何平均値の比がわずかに 0.08 であり、その非結合型分率 (0.05) はパルボシクリブの非結合型分率 (0.15) よりも低いことから、この活性ラクタム代謝物が臨床的に意味のある薬理活性を示す可能性は低いと考えられた。
- 投与されたパルボシクリブの約 6.9% が未変化体として尿中排泄されたことから、パルボシクリブの消失において尿中排泄は副次的な消失経路であると考えられる。また、糞中に排泄されたパルボシクリブは、未変化体として投与量のわずかに約 2.3% であった。
- パルボシクリブとレトロゾールとの併用投与では、PK 的薬物相互作用 (DDI) が無いことが示された。
- パルボシクリブとフルベストラントとの併用投与では、PK 上臨床的に重要な DDI が無いことが示された。
- パルボシクリブとゴセレリンとの併用投与では、PK 上臨床的に重要な DDI が無いことが示された。
- 健康被験者を対象に、パルボシクリブ 125 mg の単回投与とタモキシフェンの反復投与を併用したとき、パルボシクリブの曝露量はパルボシクリブの単剤投与時と同様な値を示した。
- 健康被験者を対象に、パルボシクリブ 125 mg QD の反復投与をミダゾラム単回投与と併用したとき、ミダゾラムの  $AUC_{inf}$  および  $C_{max}$  がミダゾラム単剤投与時と比較してそれぞれ 61% および 37% 増加した。これらの結果から、パルボシクリブは弱い時間依存性 CYP3A 阻害薬であると考えられる。
- 健康被験者を対象に、強い CYP3A 阻害薬であるイトラコナゾール 200 mg QD の反復投与とパルボシクリブ 125 mg 単回投与とを併用したとき、パルボシクリブの  $AUC_{inf}$  および  $C_{max}$  がパルボシクリブ単剤投与時と比較してそれぞれ 87% および 34% 増加した。
- 健康被験者を対象に、強い CYP3A 誘導薬であるリファンピシン 600 mg QD の反復投与とパルボシクリブ 125 mg 単回投与とを併用したとき、パルボシクリブの  $AUC_{inf}$  および  $C_{max}$  がパルボシクリブ単剤投与時と比較してそれぞれ 85% および 70% 減少した。
- 健康被験者を対象に、中程度の CYP3A 誘導薬であるモダフィニル 400 mg QD の反復投与とパルボシクリブ 125 mg の単回投与とを併用したとき、パルボシクリブ単剤投与時と比較して、パルボシクリブの  $AUC_{inf}$  および  $C_{max}$  がそれぞれ 32% および 11% 減少した。

- プロトンポンプ阻害薬（PPI）であるラベプラゾール 40 mg QD の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を食後に併用投与した結果、パルボシクリブ単剤投与時と比較してパルボシクリブの  $C_{max}$  が 41%減少したが、 $AUC_{inf}$ に及ぼす影響はわずかであった（13%減少）。また、パルボシクリブをファモチジンおよび局所性制酸薬とそれぞれ併用投与した結果、これら薬剤との併用によるパルボシクリブの曝露量への影響は認められなかった。
- ポピュレーション PK 解析（183 例）の結果から、PPI や  $H_2$  受容体拮抗薬（ $H_2RA$ ）およびその他の制酸薬を含む制酸薬をパルボシクリブのイセチオン酸塩カプセル剤と併用投与した結果、これら薬剤との併用によるパルボシクリブの曝露量への有意な影響はないことが示唆された。
- ポピュレーション PK 解析の結果から、性別の違いによるパルボシクリブの曝露量への影響は認められず、また年齢および体重がパルボシクリブの曝露量に臨床的に重要な影響を及ぼさないことが示唆された。本解析では患者の大部分が白人であったため、パルボシクリブの曝露量に及ぼす人種の影響は明らかにすることができなかった。
- 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、進行癌患者を対象とした試験の PK データからは同様の結果は得られなかった。パルボシクリブの定常状態における  $AUC_{tau}$ 、 $C_{max}$ 、 $C_{trough}$  値について、一部の試験対象集団では日本人およびアジア人（日本人を除く）の進行乳癌患者と非アジア人の進行乳癌患者で同様の値を示したが、その他の試験対象集団では日本人およびアジア人（日本人を除く）の進行乳癌患者で高い値を示した。しかしながら、パルボシクリブ 125 mg QD をスケジュール 3/1 にて投与したときの日本人進行乳癌患者における安全性プロファイルは、外国人進行乳癌患者と同様であった。PK、安全性、有効性の累積したデータの解析から、日本人の民族性に対する用量の変更は必要ないことが示された。
- A5481013 試験では、Child-Pugh 分類に基づいて定義された肝機能障害がパルボシクリブ 75 mg を単回経口投与したときのパルボシクリブの PK に及ぼす影響について検討した。肝機能の悪化に伴い、血漿中パルボシクリブの  $f_u$  の平均値が上昇した。パルボシクリブ 75 mg を単回経口投与したときのパルボシクリブの非結合型濃度から求めた  $AUC_{inf,u}$  の調整済み幾何平均値は、正常肝機能の被験者と比較して、軽度の肝機能障害を有する被験者では 17% 減少し、中等度および重度の肝機能障害を有する被験者ではそれぞれ 34% および 77% 増加した。パルボシクリブの非結合型濃度から求めた  $C_{max,u}$  の調整済み幾何平均値は、正常肝機能の被験者と比較して、軽度、中等度および重度の肝機能障害を有する被験者ではそれぞれ 7%、38% および 72% 増加した。軽度および中等度の肝機能障害を有する被験者におけるパルボシクリブ曝露量の変化の程度は臨床的に重要な影響ではないと考えられることから、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。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。
- A5481014 試験では、腎機能障害がパルボシクリブ 125 mg を単回経口投与したときのパルボシクリブの PK に及ぼす影響について検討した。パルボシクリブの  $f_u$  の平均値と腎機能の悪

化の間に明らかな関係は認められなかった。血漿中パルボシクリブの  $AUC_{inf}$  の調整済み幾何平均値は、正常腎機能の被験者と比較して、軽度、中等度および重度の腎機能障害を有する被験者でそれぞれ 39%、42%および 31%増加した。パルボシクリブの  $C_{max}$  の調整済み幾何平均値は、正常腎機能の被験者と比較して、軽度、中等度および重度の腎機能障害を有する被験者でそれぞれ 17%、12%および 15%増加した。腎機能障害を有する被験者のパルボシクリブ曝露量の増加と腎機能障害の程度との関連性は認められず、その増加の程度は臨床的に重要な影響ではないと考えられることから、軽度、中等度および重度の腎機能障害を有する患者 [クレアチニンクリアランス ( $CL_{cr}$ )  $\geq 15$  mL/min に該当する患者] における用量調節は不要と考える。

- ポピュレーション PK-薬力学 (PD) 解析の結果から、パルボシクリブの曝露量の増加に伴い好中球数は減少することが示された。
- ポピュレーション PK-PD 解析の結果から、パルボシクリブの曝露量の増加に伴い血小板数は減少することが示された。血小板増殖能に及ぼすパルボシクリブの影響は小さいことも示唆された。
- A5481003 試験の曝露-反応解析では、ER 陽性 HER2 陰性の進行乳癌患者を対象に、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した場合、パルボシクリブの曝露量の増加に伴い PFS が改善されることが示された。しかしながら、本解析に用いたデータが少なかったため、PFS に対するパルボシクリブの曝露量の影響の推定値を正確に定量化することはできなかった。
- A5481023 試験の曝露-反応解析では、内分泌療法を受け疾患進行を認めた HR 陽性 HER2 陰性の進行乳癌患者を対象に、パルボシクリブとフルベストラントを併用投与した場合、パルボシクリブの血漿中曝露量と PFS に有意な関係性は認められなかった。
- A5481008 試験において、パルボシクリブ投与の心電図における Q 波の開始から T 波の終了までの活動電位持続時間 (QT) 延長に及ぼす影響を評価するため、PK サンプリングの時間に合わせて、心電図 (2 分間隔で 3 回連続) を記録した。ベースライン時、ならびにパルボシクリブ 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、投与前、投与後 2 時間、4 時間、6 時間、8 時間の 5 時点で心電図を測定した。ECG データの変量効果解析では、QTc 評価を行った 5 つの時点のすべてで、Fridericia 法により心拍数で補正した QT 間隔 (QTcF)、試験特異的な補正法により心拍数で補正した QT 間隔 (QTcS)、Bazett 法により心拍数で補正した QT 間隔 (QTcB) のベースラインからの変化 (平均値) の片側 95%CI 上限値が 8 msec 未満であった。
- QTcS とパルボシクリブ濃度の間には正の相関が認められた。しかしながら、パルボシクリブを 125 mg QD にてスケジュール 3/1 で投与したときの定常状態時のパルボシクリブの  $C_{max}$  値 (平均値) の時、QTcS (平均値) が 5.6 msec 延長し、片側 95% CI の上限が 10 msec を下回ったことから、推奨される投与スケジュールでのパルボシクリブ投与では QT 延長が安全上の懸念とならないことが示唆された。また、パルボシクリブ投与による心拍数への影響は認められなかった。

- 中程度の脂肪食を摂取後に投与され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、一晚絶食下および最小限の絶食（パルボシクリブ投与1時間前から投与後2時間までの絶食）下で投与されたパルボシクリブのイセチオン酸塩カプセル剤と生物学的に同等と判断し得る結果であった。この2通りの絶食投与条件は、外国人患者対象の第1/2相試験（A5481003試験）での食事摂取に関する規定と同じ条件であった。第3相試験用最終遊離塩基カプセル剤は、本申請における主要試験であるA5481008試験（進行癌もしくは転移性癌に対する全身抗癌治療歴のないER陽性HER2陰性の閉経後進行乳癌女性患者を対象）およびA5481023試験（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）で使用した。

### 1.1. 生体材料を用いたパルボシクリブの *in vitro* 試験の概略

パルボシクリブの吸収、分布、代謝およびPK的DDIの各特性を明らかにするほか、関連臨床試験（DDI試験）のデザインをサポートするため、ヒトおよび動物の生体材料を用いた *in vitro* 試験を実施した。Table 1 に示した個々の試験の詳細は2.6.4項に記載した。これらの試験で得られた結果の簡潔な要約を2.1項に記載した。

**Table 1. 生体材料を用いたパルボシクリブの in vitro 試験**

試験の種類	試験報告書番号	報告書の標題
吸収	PD-332991/ [REDACTED] /142925	Permeability and Transport Evaluation of PD-0332991
	PF-00080665 (PD-0332991) [REDACTED] 111932	PF-00080665 In Vitro Assessment of Uptake and Biliary Excretion Assay in Sandwich Culture Human Hepatocytes (SCHH)
分布	RR764-04174	In Vitro Protein Binding of PD-0332991 to Plasma Proteins of Mouse, Rat, Dog, and Human
	PD332991 [REDACTED] 042704	In Vitro Transporter OATP1B1 and OATP1B3 Uptake of PD-0332991
	PF-05089326 [REDACTED] 104347	Protein Binding of PF-05089326 in Mouse, Rat, Dog, and Human Plasma
	RR764-04302	Definitive Red Blood Cell (RBC) Distribution of PD-0332991-0054 in Whole Blood of Mouse, Rat, Dog, Monkey, and Human
代謝	PD-0332991 [REDACTED] 095443	Reaction Phenotyping of PD-0332991 Using Human Hepatocytes Relay Method
	PD-0332991 [REDACTED] 150813	Metabolism of PD-0332991 in Mouse Hepatocytes
	PD-0332991 [REDACTED] 170350	In Vitro Recombinant Sulfotransferase (SULT) Reaction Phenotyping of PD-0332991 Sulfonation and Enzyme Kinetic Parameters in Human Liver S9, Cytosol, and SULT2A1
	PD-332991 [REDACTED] 193503	Metabolism of PD-0332991 in Rat, Dog, and Human Hepatocytes
薬物動態学的薬物相互作用	PD-0332991 [REDACTED] 181141	Effect of PD-0332991 on Human Drug Metabolizing Enzymes In Vitro
	PD332991 [REDACTED] 043304	In Vitro Evaluation of PD-0332991 as an Inhibitor of OCT1 Transporter
	PD-332991/[REDACTED]/130322	Effect of PF-05089326, a Metabolite of PD-332991, on Human Drug Metabolizing Enzymes In Vitro
	PF-00080665 [REDACTED] 165849	In Vitro Evaluation of PF-00080665 as an Inhibitor of UDP Glucuronosyltransferase (UGT) Enzyme Activities in Human Liver Microsomes
	XT [REDACTED] 3065	In Vitro Investigation of the Potential for PF-00080665 to Induce Cytochrome P450 (CYP1A2, CYP2B6, CYP2C8, and CYP3A4) in Cultured Cryopreserved Human Hepatocytes
	XT [REDACTED] 8428 or [REDACTED] 03731	In Vitro Studies of Selected Test Articles With the Human BSEP (ABCB11/sPgp) Transporter in the Vesicular Transport Inhibition Assay
	PD-0332991 [REDACTED] 161616	In Vitro Evaluation of PD-0332991 as an Inhibitor of OAT1, OAT3, and OCT2 Transporters
	XT [REDACTED] 8430 or [REDACTED] 03729	In Vitro Interaction Studies of PF-00080665 (PD-0332991) With the Human OATP1B1 and OATP1B3 Uptake Transporters
	XT [REDACTED] 8431 or [REDACTED] 03730	The In Vitro Study of BCRP (ABCG2) Inhibition by PF-00080665-73-0006 (PD-0332991) in MDCKII-BCRP Cells
	PF-00080665 [REDACTED] 163603	The In Vitro Study of MDR1 (ABCB1) Inhibition by PF-00080665 (PD-0332991) in MDCKII-MDR1 Cells

## 1.2. パルボシクリブ臨床試験の概略

パルボシクリブの PK, PD, および最大耐量 (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。さらに、各臨床試験でパルボシクリブの安全性および忍容性に関するデータを収集し、解析した。いずれの試験もヘルシンキ宣言に由来する倫理原則に従うとともに、日米 EU 医薬品規制調和国際会議 (ICH) の医薬品臨床試験実施基準ガイドラインを遵守して実施した。また各試験は、ヒトを対象とする試験の実施に関する各国ガイドラインに矛盾しない試験として実施した。

本 2.7.2 項に要約した PK 解析を含むパルボシクリブ臨床試験 22 件を [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。A5481001 試験, A5481002 試験, A5481003 試験, A5481008 試験, A5481010 試験および A5481023 試験の詳細はそれぞれ [2.2.1 項](#), [2.2.2 項](#), [2.2.3 項](#), [2.2.4 項](#), [2.2.5 項](#) および [2.2.6 項](#) に記載した。

健康被験者を対象に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 16 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) を実施した。上記の臨床試験 16 試験中 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), また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) や, パルボシクリブとの 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, これらの試験の詳細は [2.3.1 項](#) に記載した。健康被験者を対象とした 16 試験の臨床試験のうち残りの 7 試験は, パルボシクリブ製剤の BA, 生物学的同等性 (BE), 原薬粒子径および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 試験から得られた結果の詳細を [M2.7.1 項](#) に記載し, 概要を [2.3.2 項](#) に記載した。

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 (A5481013 試験および A5481014 試験) の結果が得られた。その詳細は [2.3.1 項](#) に記載した。

**Table 2. 本 2.7.2 項に記載した PK および PD データに関するパルボシクリブ臨床試験**

試験番号	試験の種類	投与方法	パルボシクリブ製剤 (絶食下/食後)	N (太字： 総数)	経時的 頻回 採血	少数 時点 採血	NCA	PopPK/ PK-PD <sup>a</sup>
<b>癌患者：パルボシクリブ単剤または他剤と併用投与</b>								
A5481001	第 1 相用量漸増試験	スケジュール 3/1： 25 mg QD 50 mg QD 75 mg QD 100 mg QD 125 mg QD 150 mg QD スケジュール 2/1： 100 mg QD 150 mg QD 200 mg QD 225 mg QD	イセチオン酸塩カプセル剤（投与 2 時間前および投与後 2 時間まで絶食）	<b>74</b> 41 3 3 7 3 22 3 33 3 4 20 6	X	X	X	X
	食事の影響試験（サブ試験）	パルボシクリブ 125 mg QD（スケジュール 3/1）および 200 mg QD（スケジュール 2/1）	イセチオン酸塩カプセル剤（一晚絶食下または高脂肪食摂取後のいずれか）	<b>12</b>	X	X	X	X
A5481002	第 1 相 PD および安全性試験	パルボシクリブ 125 mg QD（スケジュール 3/1）	イセチオン酸塩カプセル剤（投与 2 時間前および投与後 2 時間まで絶食）	<b>17</b>		X		X
A5481003	第 1/2 相有効性および安全性試験（パルボシクリブとレトロゾールの併用投与）	第 1 相試験 パルボシクリブ 125 mg QD（スケジュール 3/1） <sup>b</sup> ； レトロゾール 2.5 mg QD  第 2 相試験 パルボシクリブ 125 mg QD（スケジュール 3/1）； レトロゾール 2.5 mg QD	第 1 相試験 イセチオン酸塩カプセル剤（一晚絶食下）  第 2 相試験 イセチオン酸塩カプセル剤（投与 1 時間前～投与後 2 時間まで絶食）	<b>96</b> 12  84	X	X	X	X

**Table 2. 本 2.7.2 項に記載した PK および PD データに関するパルボシクリブ臨床試験 (続き)**

試験番号	試験の種類	投与方法	パルボシクリブ製剤 (絶食下/食後)	N (太字: 総数)	経時的 頻回 採血	少数 時点 採血	NCA	PopPK/ PK-PD <sup>a</sup>
A5481008	第 3 相有効性 および安全性 試験 (パルボ シクリブとレ トロゾールの 併用投与)	パルボシクリブ 125 mg QD (ス ケジュール 3/1) ; レトロゾール 2.5 mg QD	遊離塩基カプセル剤 <sup>c</sup> (食後) <sup>d</sup>	<b>423</b>		X		X <sup>e</sup>
	QTc 解析用サ ブ試験		遊離塩基カプセル剤 <sup>c</sup> (投与前 1 時間およ び投与後 2 時間まで絶食)	<b>77</b>	X	X		X <sup>f</sup>
A5481010	第 1/2 相有効 性および安全 性試験 (パル ボシクリブ単 剤の用量漸増 およびパルボ シクリブとレ トロゾールの 併用投与)	第 1 相試験, パート 1 スケジュール 3/1 のパルボシク リブ 100 および 125 mg QD	イセチオン酸塩カプセル剤 (投与 2 時間前 および投与後 2 時間まで絶食)	<b>12</b>	X		X	
		第 1 相試験, パート 2 スケジュール 3/1 のパルボシク リブ 125 mg QD ; レトロゾール 2.5 mg QD	イセチオン酸塩カプセル剤 (投与 2 時間前 および投与後 2 時間まで絶食)	<b>6</b>		X		
		第 2 相試験 スケジュール 3/1 のパルボシク リブ 125 mg QD ; レトロゾール 2.5 mg QD	遊離塩基カプセル剤 <sup>c</sup> (食後)	<b>42</b>	X <sup>g</sup>	X	X <sup>g</sup>	



**Table 2. 本 2.7.2 項に記載した PK および PD データに関するパルボシクリブ臨床試験 (続き)**

試験番号	試験の種類	投与方法	パルボシクリブ製剤 (絶食下/食後)	N (太字: 総数)	経時的 頻回 採血	少数 時点 採血	NC A	PopPK/ PK-PD <sup>a</sup>
A5481023	有効性および安全性を評価する第3相試験 (パルボシクリブとフルベストラント ±ゴセレリンの併用投与)	スケジュール 3/1 のパルボシクリブ 125 mg QD ; サイクル 1 の第 1 日および第 15 日, その後サイクル 1 の第 1 日から 28 日ごとにフルベストラント 500 mg ; 閉経前および閉経周辺期の患者は各地域の標準治療に基づきゴセレリン投与 (治験薬投与開始の 4 週以上前から開始し, その後 28 日ごとに皮下投与)	遊離塩基カプセル剤 <sup>c</sup> (食後)	<b>347</b>		X		X
<b>健康被験者: 臨床薬理試験</b>								
A5481011	第 1 相 ADME	[14C]パルボシクリブ 125 mg	経口懸濁液 (一晚絶食下)	<b>6</b>	X			X
A5481012	第 1 相 DDI 試験 (ミダゾラム)	パルボシクリブ 125 mg QD ; ミダゾラム 2 mg	遊離塩基カプセル剤 <sup>h</sup> (一晚絶食下)	<b>26</b>	X <sup>1</sup>	X <sup>1</sup>		X
A5481016	第 1 相 DDI 試験 (イトラコナゾール)	パルボシクリブ 125 mg ; イトラコナゾール 200 mg QD	遊離塩基カプセル剤 <sup>c</sup> (高脂肪, 高カロリー食摂取後)	<b>12</b>	X			X
A5481017	第 1 相 DDI 試験 (リファンピシン)	パルボシクリブ 125 mg ; リファンピシン 600 mg QD	遊離塩基カプセル剤 <sup>c</sup> (一晚絶食下)	<b>15</b>	X			X
A5481018	第 1 相 DDI 試験 (ラベプラゾール)	パルボシクリブ 125 mg ; ラベプラゾール 40 mg QD	遊離塩基カプセル剤 <sup>c</sup> (一晚絶食下)	<b>26</b>	X			X
A5481026	第 1 相 DDI 試験 (タモキシフェン)	パルボシクリブ 125 mg ; タモキシフェン 60 mg QD (負荷用量), その後 20 mg QD	遊離塩基カプセル剤 <sup>h</sup> (一晚絶食下)	<b>25</b>	X <sup>1</sup>	X <sup>1</sup>		X

**Table 2. 本 2.7.2 項に記載した PK および PD データに関するパルボシクリブ臨床試験 (続き)**

試験番号	試験の種類	投与方法	パルボシクリブ製剤 (絶食下/食後)	N (太字： 総数)	経時的 頻回 採血	少数 時点 採血	NC A	PopPK/ PK-PD <sup>a</sup>
A5481032	第1相用量比 例性および日 本人の民族性 の影響試験	日本人被験者	遊離塩基カプセル剤 <sup>c</sup> (中程度の脂肪食後)	<b>27</b> 14	X		X	
		A: パルボシクリブ 75 mg B: パルボシクリブ 125 mg C: パルボシクリブ 100 mg D: パルボシクリブ 150 mg 非アジア人被験者 パルボシクリブ 125 mg		13	X		X	
A5481038	第1相 DDI 試 験 (ファモチジ ン, ラベプラ ゾール, および 局所性制酸薬)	コホート1 パルボシクリブ 125 mg ; パルボシクリブ投与の10時間 前および投与後2時間にファモ チジン 20 mg 投与 ; ラベプラゾール 40 mg QD ;	遊離塩基カプセル剤 <sup>c</sup> (中程度の脂肪食後)	<b>27</b> 14	X		X	
		コホート2 パルボシクリブ 125 mg ; パルボシクリブ投与の2時間前 に局所性制酸薬 (Mi-Acid Maximum Strength Liquid) 30 mL 投与 ; パルボシクリブ投与後2時間に 局所性制酸薬 (Mi-Acid Maximum Strength Liquid) 30 mL 投与		13	X		X	

Table 2. 本 2.7.2 項に記載した PK および PD データに関するパルボシクリブ臨床試験 (続き)

試験番号	試験の種類	投与方法	パルボシクリブ製剤 (絶食下/食後)	N (太字: 総数)	経時的 頻回 採血	少数 時点 採血	NCA	PopPK/ PK-PD <sup>a</sup>
A5481039	第 1 相 DDI 試験 (モダフィニルおよびピオグリタゾン <sup>k</sup> )	コホート 1 投与期 1: 第 1 日にパルボシクリブ 125 mg 投与期 2: 第 1 日～第 7 日にモダフィニル 200 mg QD; 第 8 日～第 32 日 に 400 mg QD 第 28 日にパルボシクリブ 125 mg	遊離塩基カプセル剤 <sup>c</sup> (中程度の脂肪食後)	14	X	X <sup>l</sup>	X	
		コホート 2 <sup>k</sup> 投与期 1: 第 1 日にパルボシクリブ 125 mg 投与期 2: 第 1 日～第 19 日にピオグリタ ゾン 45 mg QD 第 15 日にパルボシクリブ 125 mg		NA <sup>k</sup>	NA			
<b>肝機能障害を有する被験者: 臨床薬理試験</b>								
A5481013	第 1 相, 単回投 与 PK	パルボシクリブ 75 mg	遊離塩基カプセル剤 <sup>c</sup> (中程度の脂肪食 後)	28	X		X	
<b>腎機能障害を有する被験者: 臨床薬理試験</b>								
A5481014	第 1 相, 単回投 与 PK	パルボシクリブ 125 mg	遊離塩基カプセル剤 <sup>c</sup> (中程度の脂肪食 後)	31	X		X	

Table 2. 本 2.7.2 項に記載した PK および PD データに関するパルボシクリブ臨床試験 (続き)

試験番号	試験の種類	投与方法	パルボシクリブ製剤 (絶食下/食後)	N (太字： 総数)	経時的 頻回 採血	少数 時点 採血	NCA	PopPK/ PK-PD <sup>a</sup>
<b>健康被験者：生物薬剤学試験</b>								
A5481009	第1相相対的 BA 試験 (4 製剤 4 期 クロスオー バー)	パルボシクリブ 50 mg (経口液 剤) および 125 mg (カプセル)	いずれかの製剤 (一晚絶食下) A: イセチオン酸塩カプセル剤; B: 遊離塩基カプセル剤 <sup>m</sup> (原薬粒子径 D <sub>50</sub> = $\mu\text{m}$ ) ; C: 遊離塩基カプセル剤 <sup>m</sup> (原薬粒子径 D <sub>50</sub> = $\mu\text{m}$ ) ; D: 経口液剤	<b>24</b>	X		X	
A5481015	第1相絶対的 経口 BA 試験 (2 製剤 2 期 クロスオー バー)	パルボシクリブ 50 mg (IV 液 剤) および 125 mg (カプセル)	いずれかの製剤 A: 遊離塩基カプセル剤 <sup>h</sup> (一晚絶食下) ; B: IV 液剤 (一晚絶食下)	<b>14</b>	X		X	
A5481020	第1相 BE 試験 (6 投与順 3 期 クロスオー バー)	パルボシクリブ 125 mg	いずれかの製剤 (一晚絶食下) A: イセチオン酸塩カプセル剤; B: 遊離塩基カプセル剤 <sup>h</sup> C: 遊離塩基カプセル剤 <sup>c</sup>	<b>73</b>	X		X	
A5481021	第1相食事の 影響試験 (4 投与順 4 期 クロスオー バー)	パルボシクリブ 125 mg	遊離塩基カプセル剤 <sup>c</sup> A: 一晚絶食下 ; B: 高脂肪食摂取後 ; C: 低脂肪食摂取後 ; D: 2 回の中程度の脂肪食の食間	<b>28</b>	X		X	
A5481022	第1相相対的 BA 試験 (4 投与順 4 期 クロスオー バー)	パルボシクリブ 125 mg	遊離塩基カプセル剤 <sup>c</sup> (一晚絶食下) A: 原薬粒子径 (D <sub>50</sub> = $\mu\text{m}$ ) および溶 出水準 1 ; B: 原薬粒子径 (D <sub>50</sub> = $\mu\text{m}$ ) および溶 出水準 1 ; C: 原薬粒子径 (D <sub>50</sub> = $\mu\text{m}$ ) および溶 出水準 2 ; D: 原薬粒子径 (D <sub>50</sub> = $\mu\text{m}$ ) および溶 出水準 3 ;	<b>24</b>	X		X	

Table 2. 本 2.7.2 項に記載した PK および PD データに関するパルボシクリブ臨床試験 (続き)

試験番号	試験の種類	投与方法	パルボシクリブ製剤 (絶食下/食後)	N (太字: 総数)	経時的 頻回 採血	少数 時点 採血	NCA	PopPK/ PK-PD <sup>a</sup>
A5481036	第 1 相相対的 BA 試験 (6 投与順 3 期 クロスオー バー)	パルボシクリブ 125 mg	いずれかの製剤 A: イセチオン酸塩カプセル剤 (一晚絶食 下) B: イセチオン酸塩カプセル剤 (1 回目の 食事摂取の 1 時間後～2 回目の食事摂取 の 2 時間前) ; C: 遊離塩基カプセル剤 <sup>c</sup> (中程度の脂肪 食後)	<b>36</b>	X		X	
A5481040	第 1 相相対的 BA 試験 (6 投与順 3 期 クロスオー バー)	パルボシクリブ 125 mg	遊離塩基カプセル剤 <sup>c</sup> (中程度の脂肪食 後) A: 原薬粒子径 (D <sub>50</sub> )= [ ] μm) および溶 出水準 1 ; B: 原薬粒子径 (D <sub>50</sub> )= [ ] μm) および溶 出水準 1 ; C: 原薬粒子径 (D <sub>50</sub> )= [ ] μm) および溶 出水準 2 ;	<b>30</b>	X		X	

引用 : A5481001, A5481002, A5481003, A5481008, A5481009, A5481010 第 1 相試験, A5481010 第 2 相試験, A5481011, A5481012, A5481015, A5481016, A5481017, A5481018, A5481020, A5481021, A5481022, A5481023, A5481026, A5481032, A5481036, A5481038, A5481039 および A5481040 試験の治験総括報告書, A5481008 試験の治験総括報告書 Ad hoc Table 1008.4026.1 および Table 1008.4026.2, A5481013 試験および A5481014 試験の治験総括報告書

ADME : 吸収, 分布, 代謝および排泄, BA : バイオアベイラビリティ, BE : 生物学的同等性, DDI : 薬物相互作用, ECG : 心電図, IV : 静脈内, N : 投与群の患者/被験者の総数, NCA : ノンコンパートメント解析, PD : 薬力学, PK : 薬物動態, PopPK : ポピュレーション PK, QD : 1 日 1 回

スケジュール 3/1 : 3 週間投与/1 週間休薬の投与スケジュール, スケジュール 2/1 : 2 週間投与/1 週間休薬の投与スケジュール

a. A5481001, A5481002, および A5481003 試験のデータを用いてポピュレーション PK 解析を実施した。A5481001, A5481002, および A5481003 試験のデータを用いて, パルボシクリブの曝露量と安全性の評価項目 (血小板減少症および好中球減少症) との関係および ECG データとの関係の評価を目的でポピュレーション PK-PD 解析を実施した。また, A5481003 試験データを用いてパルボシクリブの曝露量と進行乳癌の初回内分泌療法における有効性評価項目との関係の評価を目的でポピュレーション PK-PD 解析を実施した。同様に, A5481023 試験データを用いて既治療の進行乳癌においても同様の解析を実施した。

b. サイクル 1 では, スケジュール 2/1 にてパルボシクリブ 125 mg QD を投与した。

c. 第 3 相試験用最終遊離塩基カプセル剤。このカプセル剤と第 3 相試験用初期遊離塩基カプセル剤は [ ] 異なる。第 3 相試験用最終遊離塩基カプセル剤と初期市販用遊離塩基カプセル剤は, 初期市販用遊離塩基カプセル剤に白色印字があることを除き, 同一製剤である (M.2.7.1.1.1.1 項)。

d. A5481008 試験の当初の治験実施計画書では, 患者は投与前 1 時間～投与後 2 時間は絶食することとしていた。その後, 治験実施計画書の改訂 (治験実施計画書改訂第 2 版) に基づき, QTc サブ試験コホートのサイクル 1 を除き, パルボシクリブの投与方法を食後投与に変更した。

e. A5481008 試験のポピュレーション PK-PD 解析において, パルボシクリブの曝露量と有効性評価項目または安全性評価項目 (好中球減少症) の関係性を評価しており, 評価中のため本 2.7.2 項には含めていない。

- f. A5481008 試験で QTc を測定した (PK サンプルング時間に合わせて、連続して 3 回心電図を記録した) 患者のデータを用いたポピュレーション PK-PD 解析において、パルボシクリブの曝露量と心電図のデータの関係性を評価しており、評価中のため本 2.7.2 項には含めていない。
- g. A5481010 試験、第 2 相試験の NCA 解析において PK 評価用に経時頻回採血を実施した被験者は 6 例である。
- h. 第 3 相試験用初期遊離塩基カプセル剤 (M.2.7.1.1.1.1 項)
- i. ミダゾラムの PK 評価では経時頻回採血を行い、パルボシクリブの PK 評価では少数時点採血を行った。
- j. パルボシクリブの PK 評価では経時頻回採血を行い、タモキシフェンとその代謝物の PK 評価では少数時点採血を行った。
- k. モダフィニルとの併用による DDI を評価したコホートの結果に基づき、ピオグリタゾンとの併用による DDI を評価するコホートを開始しなかった (A5481039 試験 治験総括報告書 9.8 項参照)。
- l. モダフィニルおよびモダフィニルスルホンの PK 評価では少数時点採血を行った。
- m. ██████████ 第 3 相試験用初期遊離塩基カプセル剤 (M.2.7.1.1.1.1 項)

### 1.2.1. 進行悪性腫瘍患者を対象とするパルボシクリブ臨床試験の概略

本 2.7.2 項に含まれている進行悪性腫瘍患者を対象とした 4 つの臨床試験 [A5481001 試験, A5481002 試験, A5481003 試験および A5481010 試験 (第 1 相試験)] ではパルボシクリブのイセチオン酸塩カプセル剤を使用した (Table 2)。A5481008 試験, A5481010 試験 (第 2 相試験) および A5481023 試験ではパルボシクリブの遊離塩基カプセル剤を使用した。

A5481001 試験は、進行固形癌患者を対象とする第 1 相用量漸増試験である。本試験の目的は、スケジュール 3/1 (パルボシクリブを 1 日 1 回 3 週間経口投与したのち 1 週間休薬) およびスケジュール 2/1 (パルボシクリブを 1 日 1 回 2 週間経口投与したのち 1 週間休薬) という 2 通りの投与スケジュールに関して、用量制限毒性 (DLT), PK, 最大投与量 (MAD), MTD, および第 2 相試験の推奨用量 (RP2D) を特定することにより、パルボシクリブの安全性プロファイルを評価することであった。

A5481002 試験は、腫瘍生検組織における CDK 4/6 阻害のバイオマーカーとポジトロン断層撮影 (PET) での変化を比較評価し、MCL 患者を対象にパルボシクリブの抗腫瘍活性および安全性を評価するとともに、パルボシクリブ濃度-効果関係を検討するために実施した第 1 相試験である。本試験から得られたデータをパルボシクリブの機序実証 (proof-of-mechanism) の裏づけに用いた。

A5481003 試験 (PALOMA-1) 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を併用投与したときの安全性、有効性、および PK を評価する第 1/2 相試験である。本試験は、パルボシクリブ+レトロゾール併用の安全性および忍容性を確認し、パルボシクリブとレトロゾールの間に DDI がないことを確認する第 1 相試験部分と、初回内分泌療法としてパルボシクリブ+レトロゾール併用投与またはレトロゾール単剤投与の PFS に対する効果を比較検討する無作為化第 2 相試験部分から構成された。

A5481008 試験 (PALOMA-2) 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を併用投与したときの安全性、有効性および PK を評価する第 3 相試験である。本試験に組み入れられた一部の患者において、QTc に対するパルボシクリブの影響を評価するため、PK サンプルングの時間に合わせて、心電図 (2 分間隔で 3 回連続) を測定した。有効性および安全性の評価項目に対する曝露-反応関係を評価するために、パルボシクリブのトラフ PK サンプルングを実施した。

A5481010 試験は、日本人進行固形癌患者を対象にパルボシクリブを単剤投与 (用量漸増) したときの有効性、安全性および PK を検討し (第 1 相試験パート 1), さらに日本人 ER 陽性 HER2 陰性の閉経後進行乳癌女性患者を対象に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、安全性および PK を評価する (第 1 相試験パート 2 および第 2 相試験) 第 1/2 相試験である。

A5481023 試験 (PALOMA-3) は、内分泌療法を受け疾患進行を認めた HR 陽性 HER2 陰性の閉経前、閉経周辺期、および閉経後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 (±ゴセレリン) を併用投与したときの安全性、有効性および PK を評価する第 3 相試験である。本試験では投与前 PK 採血を実施し、パルボシクリブとフルベストラントまたはゴセレリン

間に臨床的に重要な DDI がないことを確認した。また、PFS 等の有効性評価項目について曝露量と効果との関係性を評価した。

### 1.2.2. 健康被験者を対象とするパルボシクリブ臨床試験の概要

健康被験者を対象とするパルボシクリブ臨床試験の詳細を M2.7.1 項の Table 2 に示し、それら臨床試験で使用したパルボシクリブ製剤の情報を Table 2 に示した。2 種類の遊離塩基カプセル剤である第 3 相試験用初期遊離塩基カプセル剤と第 3 相試験用最終遊離塩基カプセル剤は [REDACTED] 異なる (詳細については M2.7.1.1.1 項を参照)。なお、第 3 相試験用最終遊離塩基カプセル剤と初期市販用遊離塩基カプセル剤は、初期市販用遊離塩基カプセル剤に白色印字があることを除き、同一である。

#### 臨床薬理試験

A5481011 試験は、一晩絶食下の健康被験者に<sup>14</sup>C]パルボシクリブ 125 mg を単回経口投与した後に<sup>14</sup>C]パルボシクリブの吸収、分布、代謝および排泄を検討し、血漿中、全血中、糞中および尿中の放射能の特徴を明らかにし、さらに、血中代謝物または排泄された代謝物を特定するために実施された第 1 相試験である。

A5481012 試験は、一晩絶食下の健康被験者を対象にミダゾラム単回投与での PK に及ぼすパルボシクリブ反復投与の影響を検討するために実施された第 1 相 DDI 試験である。

A5481016 試験は、高脂肪・高カロリー食の摂取後の健康被験者を対象にパルボシクリブ (第 3 相試験用最終遊離塩基カプセル剤) 単回投与 PK に及ぼすイトラコナゾール反復投与の影響を検討するために実施された第 1 相 DDI 試験である。

A5481017 試験は、一晩絶食下の健康被験者を対象にパルボシクリブ単回投与 PK に及ぼすリファンピシン反復投与の影響を検討するために実施された第 1 相 DDI 試験である。

A5481018 試験は、一晩絶食下の健康被験者を対象にパルボシクリブ (第 3 相試験用最終遊離塩基カプセル剤) 単回投与 PK に及ぼすラベプラゾール (PPI) 反復投与の影響を検討するために実施された第 1 相 DDI 試験である。

A5481026 試験は、一晩絶食下の健康被験者を対象にパルボシクリブ単回投与での PK に及ぼすタモキシフェン反復投与の影響を検討するために実施された第 1 相 DDI 試験である。

A5481032 試験は、日本人および非アジア人の健康被験者を対象にパルボシクリブ (第 3 相試験用最終遊離塩基カプセル剤) 食後単回投与での PK に及ぼす用量および日本人の民族性の影響を検討するために実施された第 1 相試験である。

A5481038 試験は、健康被験者を対象にパルボシクリブ (第 3 相試験用最終遊離塩基カプセル剤) 食後単回投与での PK に及ぼすラベプラゾール (PPI) 、ファモチジン (H<sub>2</sub> 拮抗薬) および制酸薬の影響を検討するために実施された第 1 相 DDI 試験である。

A5481039 試験は、健康被験者を対象にパルボシクリブ (第 3 相試験用最終遊離塩基カプセル剤) 食後単回経口投与での PK に及ぼす中程度の CYP3A 誘導薬 (モダフィニル) および弱い誘導薬 (ピオグリタゾン) の反復投与の影響を検討するために実施された第 1 相 DDI 試験である。本試



験は、中程度の誘導薬のコホート（モダフィニル）の結果により、弱い誘導薬のコホート（ピオグリタゾン）を実施するかどうかを判断できるように、連続するコホートにおいて DDI を評価できるようにデザインされた。モダフィニルの DDI のコホートの結果に基づき、治験依頼者はピオグリタゾンの DDI のコホートを開始しないことを選択した（詳細については A5481039 試験、治験総括報告書 9.8 項を参照）。

A5481013 試験は、軽度、中等度および重度の肝機能障害を有する被験者および人口統計学的データを合わせた正常肝機能の被験者を対象にパルボシクリブ 75 mg を食後に単回経口投与し、肝機能障害がパルボシクリブの PK（総濃度および非結合型濃度）に及ぼす影響を検討した試験である。

A5481014 試験は、軽度、中等度および重度の腎機能障害を有する被験者および人口統計学的データを合わせた正常腎機能の被験者を対象にパルボシクリブ 125 mg を食後に単回経口投与し、腎機能障害がパルボシクリブの PK（総濃度および非結合型濃度）に及ぼす影響を検討した試験である。

#### 生物薬剤学試験

A5481009 試験は、一晩絶食下の健康被験者を対象に、原薬の粒子径 ( $D_{[ ]} = [ ] \mu\text{m}$  および  $D_{[ ]} = [ ] \mu\text{m}$ ) が異なる 2 種類のパルボシクリブの [ ] 第 3 相試験用初期遊離塩基カプセル剤および経口液剤の相対的経口 BA をイセチオン酸塩カプセル剤と比較検討するために実施された第 1 相試験である。

A5481015 試験は、一晩絶食下の健康被験者を対象に、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経口投与後と静脈内 (IV) 投与後の曝露量を比較することにより、パルボシクリブの絶対的経口 BA を検討するために実施された第 1 相試験である。

A5481020 試験は、一晩絶食下の健康被験者を対象に、パルボシクリブのイセチオン酸塩カプセル剤および第 3 相試験用初期遊離塩基カプセル剤に対する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 BE を確認するために実施された第 1 相試験である。

A5481021 試験は、健康被験者を対象に、第 3 相試験用最終遊離塩基カプセル剤として投与されたパルボシクリブの PK に及ぼす食事の影響を検討するために実施された第 1 相試験である。次の 4 通りの食事関連条件でパルボシクリブの PK を評価した。

- 1) 一晩絶食（投与 10 時間前から投与後 4 時間まで絶食）
- 2) 投与前に高脂肪・高カロリー食摂取
- 3) 投与前に低脂肪・低カロリー食摂取
- 4) 投与 1 時間前に中程度脂肪・標準カロリー食を摂取し、投与後 2 時間に再度、中程度脂肪標準カロリー食を摂取

A5481022 試験は、一晩絶食下の健康被験者を対象に、パルボシクリブの PK に及ぼす原薬（遊離塩基）の粒子径および溶出水準（溶出の速度または程度）の影響を検討するために実施された第

1 相試験である。第 3 相試験用最終遊離塩基カプセル剤の [REDACTED] [REDACTED]，溶出水準 1，2 および 3 とした（詳細については [M2.3.P.2.2](#) 項を参照）。検討した原薬粒子径および溶出水準は以下のとおりであった。

原薬粒子径  $D[REDACTED] = [REDACTED] \mu\text{m}$  および溶出水準 1

原薬粒子径  $D[REDACTED] = [REDACTED] \mu\text{m}$  および溶出水準 1

原薬粒子径  $D[REDACTED] = [REDACTED] \mu\text{m}$  および溶出水準 2

原薬粒子径  $D[REDACTED] = [REDACTED] \mu\text{m}$  および溶出水準 3

A5481036 試験は、健康被験者を対象に、食後投与における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 BA を、空腹時投与におけるパルボシクリブのイセチオン酸塩カプセル剤と比較するために実施された第 1 相試験である。第 3 相試験用最終遊離塩基カプセル剤は中程度の脂肪・標準カロリー食の摂取から約 30 分後に投与し、イセチオン酸塩カプセル剤は空腹時に投与した（一晩絶食下、または 2 回の中程度の脂肪・標準カロリー食のそれぞれ 1 時間後および 2 時間前）。食後投与の第 3 相試験用最終遊離塩基カプセル剤と空腹時投与のイセチオン酸塩カプセル剤の BE が実証されることにより、食後投与の第 3 相試験用最終遊離塩基カプセル剤を市販製剤として用いることは可能と考えられた。

A5481040 試験は、健康被験者を対象に、食後投与のパルボシクリブの PK に及ぼす原薬（遊離塩基）の粒子径および溶出水準（溶出の速度または程度）の影響を検討するために実施された第 1 相試験である。検討した原薬粒子径および溶出水準は以下のとおりである（詳細については [M2.3.P.2.2](#) 項を参照）。

原薬粒子径  $D[REDACTED] = [REDACTED] \mu\text{m}$  および溶出水準 1

原薬粒子径  $D[REDACTED] = [REDACTED] \mu\text{m}$  および溶出水準 1

原薬粒子径  $D[REDACTED] = [REDACTED] \mu\text{m}$  および溶出水準 2

### 1.3. 方法と分析の概観

#### 1.3.1. 生物学的分析法

本 2.7.2 項に記載されている試験 ([Table 2](#)) を裏付ける生物学的分析法はバリデートされたものであり、血漿中のパルボシクリブおよびその活性ラクタム代謝物 (PF-05089326) のほか、PK 試料の尿中パルボシクリブの濃度を測定するのに用いた。分析法バリデーションのほか、臨床試験試料分析時の分析法の能力に関する情報を [M2.7.1.1.1.2](#) 項に記載した。併用投与した薬物のバリデーション報告 [すなわち、薬物相互作用 (DDI) 試験] は、[M5.3.3.4](#) 項に記載した。

#### 1.3.2. 薬物動態解析法

##### 1.3.2.1. ノンコンパートメント解析法

各被験者のパルボシクリブおよびその他の解析対象物質の PK パラメータは、eNCA version 2.2.4 ソフトウェアを使用して計算した (A5481001 試験では WinNonLin version 4.1 を使用した)。PK パラメータの定義とその測定法の簡単な説明と併せて [Table 3](#) にまとめた。各 PK パラメータに用

いる記号は試験によって異なる場合もあるが、本概要では、PK に関する記号は Table 3 に示した表記を使用する。

PK パラメータの計算に実際の PK 採血時間を用いることができる場合は実際の採血時間を用いた。実際の PK 採血時間がわからない場合は計画時の PK 試料採取時間を用いた。

**Table 3. PK パラメータの定義およびパラメータ算出法**

PK パラメータ	定義	算出法
Ae	未変化体の尿中蓄積排泄量	尿中濃度・尿量
Ae%	未変化体の尿中蓄積排泄量の投与量に対する割合として表したもの	(Ae/投与量)・100%
AUC <sub>10</sub>	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	対数線形台形法
AUC <sub>24</sub>	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	対数線形台形法
AUC <sub>72</sub>	投与後 0 時間から 72 時間までの血漿中濃度－時間曲線下面積	対数線形台形法
AUC <sub>inf</sub>	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 <sub>last</sub> + (C <sub>last</sub> /k <sub>el</sub> ) C <sub>last</sub> は、最終定量可能時間の予測濃度とする。また、k <sub>el</sub> は、自然対数に変換した濃度－時間推移の消失相の線形回帰の傾きの絶対値として算出した消失相速度定数とする。
AUC <sub>inf,u</sub>	非結合型 AUC <sub>inf</sub>	AUC <sub>inf</sub> ・f <sub>u</sub>
AUC <sub>last</sub>	0 時間から最終定量可能時間までの血漿中濃度－時間曲線下面積	対数線形台形法
AUC <sub>tau</sub>	投与間隔の血漿中濃度－時間曲線下面積	対数線形台形法
CL	全身クリアランス	IV 投与後の投与量/AUC <sub>inf</sub>
CL/F	見かけの経口クリアランス	単回経口投与：投与量/AUC <sub>inf</sub> 反復経口投与：投与量/AUC <sub>tau</sub>
CL <sub>u</sub> /F	非結合型 CL/F	単回経口投与：投与量/AUC <sub>inf,u</sub>
CL <sub>r</sub>	腎クリアランス	単回経口投与：Ae/AUC <sub>inf</sub> 反復経口投与：Ae <sub>tau</sub> /AUC <sub>tau</sub>
C <sub>4</sub>	反復投与後 4 時間での血漿中濃度	データから直接測定
C <sub>max</sub>	最高血漿中濃度	データから直接測定
C <sub>max,u</sub>	非結合型 C <sub>max</sub>	C <sub>max</sub> ・f <sub>u</sub>
C <sub>trough</sub>	反復投与時の血漿中薬物のトラフ濃度（投与前値）	データから直接測定
f <sub>u</sub>	血漿中非結合型分率	データから直接測定
MRC <sub>max</sub>	分子量で補正した C <sub>max</sub> の代謝物－未変化体比	(C <sub>max</sub> [代謝物]/C <sub>max</sub> [未変化体])・(MW [未変化体]/MW [代謝物])
MRAUC <sub>inf</sub>	分子量で補正した AUC <sub>inf</sub> の代謝物－未変化体比	(AUC <sub>inf</sub> [代謝物]/AUC <sub>inf</sub> [未変化体])・(MW [未変化体]/MW [代謝物])
MRAUC <sub>last</sub>	分子量で補正した AUC <sub>last</sub> の代謝物－未変化体比	(AUC <sub>last</sub> [代謝物]/AUC <sub>last</sub> [未変化体])・(MW [未変化体]/MW [代謝物])
R <sub>ac</sub>	累積係数	反復投与後の AUC <sub>tau</sub> /単回投与後の AUC <sub>tau</sub>
R <sub>ss</sub>	線形性を推定する予測累積係数	反復投与後の AUC <sub>tau</sub> /単回投与後の AUC <sub>inf</sub>
t <sub>1/2</sub>	終末相における消失半減期	ln2/k <sub>el</sub> ln2 は 0.693 とする。また、k <sub>el</sub> は、自然対数に変換した濃度－時間推移の消失相の線形回帰の傾きの絶対値として算出した消失相速度定数とする。

**Table 3. PK パラメータの定義およびパラメータ算出法**

$T_{max}$	最高血漿中濃度到達時間	データから直接測定
$V_{ss}$	定常状態時の分布容積	$CL \cdot MRT_{iv}$ $MRT_{iv}$ は、IV 投与後の平均滞留時間とする。
$V_z/F$	見かけの分布容積	単回経口投与：投与量/ $(AUC_{inf} \cdot k_{el})$ 反復経口投与：投与量/ $(AUC_{tau} \cdot k_{el})$ $k_{el}$ は、自然対数に変換した濃度-時間推移の消失相の線形回帰の傾きの絶対値として算出した消失相速度定数とする。
$V_{z,u}/F$	非結合型 $V_z/F$	投与量/ $(AUC_{inf,u} \cdot k_{el})$

ln：自然対数，MW：分子量，PK：薬物動態

### 1.3.2.1.1. 健康被験者を対象とした臨床薬理試験および生物薬剤学試験で low-liers に分類された PK プロファイルを除いたデータサブセットの追加解析

Table 2 に示したように、臨床薬理試験および生物薬剤学試験の多くの試験では遊離塩基カプセル剤を使用した。終了した臨床薬理試験および生物薬剤学試験の PK データから、一晩絶食下の健康被験者にパルボシクリブの遊離塩基カプセル剤（単回）を投与したのちに認められた PK プロファイルについて、その他の被験者の PK プロファイルと比較してパルボシクリブの曝露量が著しく低かった被験者の割合は約 13%であったことが示された（Table 4）。本文書では以後、そのような PK プロファイルを low-liers と呼ぶ。本項でさらに詳しく考察するように、low-liers とは、 $C_{max}$  値が 21.4 ng/mL 以下、または、 $C_{max}$  値の限界スチューデント化残差が-2 未満の PK プロファイルと定義する。

Table 4 にまとめているほか、Figure 1 および Figure 2 にも示すように、空腹時に遊離塩基カプセル剤を投与したパルボシクリブ試験では常に low-liers が認められた（データは A5481016, A5481032, A5481036, A5481038, A5481039 および A5481040 の各試験の開始前に収集し、解析したものである）。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服液剤を用いて実施した試験では確認されず、パルボシクリブの遊離塩基カプセル剤を食後または食間に投与した場合（投与の 1 時間前と投与後 2 時間に中程度の脂肪食を摂取）でも認められなかった（A5481021 試験）。

Table 4. 健康被験者対象のパルボシクリブの臨床薬理試験で low-liers に分類された PK データの割合

試験番号	グループ	投与方法	全被験者			絶食下で遊離塩基カプセル剤を投与した被験者		
			N	low-liers <sup>a</sup>	low-liers の割合 (%)	N	low-liers	low-liers の割合 (%)
A5481009	A	一晚絶食下イセチオン酸塩カプセル剤投与	24	0	0	NA	NA	NA
	B	一晚絶食下 ████████ 第3相試験用初期遊離塩基カプセル剤投与 (原薬粒子径 █████ μm)	24	1	4.2	24	1	4.2
	C	一晚絶食下 ████████ 第3相試験用初期遊離塩基カプセル剤投与 (原薬粒子径 █████ μm)	24	1	4.2	24	1	4.2
	D	経口液剤投与 (遊離塩基カプセル剤およびイセチオン酸塩カプセル剤間の区別なし)	24	0	0	NA	NA	NA
A5481015	A	一晚絶食下第3相試験用初期遊離塩基カプセル剤投与	14	3	21.4	14	3	21.4
	B	パルボシクリブ静注用液剤投与	14	NA <sup>b</sup>	NA <sup>b</sup>	NA	NA	NA
A5481017	A	一晚絶食下第3相試験用最終遊離塩基カプセル剤投与	15	1	6.7	15	1	6.7
	B	一晚絶食下第3相試験用最終遊離塩基カプセル剤 + リファンピシン投与	14	NA <sup>c</sup>	NA <sup>c</sup>	NA	NA <sup>c</sup>	NA <sup>c</sup>
A5481018	A	一晚絶食下第3相試験用最終遊離塩基カプセル剤投与	26	4	15.4	26	4	15.4
	B	一晚絶食下第3相試験用最終遊離塩基カプセル剤 + ラベプラゾール投与	25	NA <sup>c</sup>	NA <sup>c</sup>	NA	NA <sup>c</sup>	NA <sup>c</sup>
A5481020	A	一晚絶食下イセチオン酸塩カプセル剤投与	71	0	0	NA	NA	NA
	B	一晚絶食下第3相試験用初期遊離塩基カプセル剤投与	71	6	8.5	71	6	8.5
	C	一晚絶食下第3相試験用最終遊離塩基カプセル剤投与	71	9	12.7	71	9	12.7
A5481021	A	一晚絶食下第3相試験用最終遊離塩基カプセル剤投与	28	3	10.7	28	3	10.7
	B	高脂肪食摂取30分後に第3相試験用最終遊離塩基カプセル剤投与	28	0	0	NA	NA	NA
	C	低脂肪食摂取後に第3相試験用最終遊離塩基カプセル剤投与	27	0	0	NA	NA	NA
	D	2回の中程度脂肪食の間に第3相試験用最終遊離塩基カプセル剤投与	28	0	0	NA	NA	NA

Table 4. 健康被験者対象のパルボシクリブの臨床薬理試験で low-liers に分類された PK データの割合 (続き)

試験番号	グループ	投与方法	全被験者			絶食下で遊離塩基カプセル剤を投与した被験者		
			N	low-liers <sup>a</sup>	low-liers の割合 (%)	N	low-liers	low-liers の割合 (%)
A5481022	A	一晚絶食下第3相試験用最終遊離塩基カプセル剤 (原薬粒子径 $\blacksquare$ $\mu\text{m}$ , 溶出水準1) 投与	23	6	26.1	23	6	26.1
	B	一晚絶食下第3相試験用最終遊離塩基カプセル剤 (原薬粒子径 $\blacksquare$ $\mu\text{m}$ , 溶出水準1) 投与	23	2	8.7	23	2	8.7
	C	一晚絶食下第3相試験用最終遊離塩基カプセル剤 (原薬粒子径 $\blacksquare$ $\mu\text{m}$ , 溶出水準2) 投与	23	4	17.4	23	4	17.4
	D	一晚絶食下第3相試験用最終遊離塩基カプセル剤 (原薬粒子径 $\blacksquare$ $\mu\text{m}$ , 溶出水準3) 投与	24	6	25.0	24	6	25.0
A5481026	A	一晚絶食下第3相試験用初期遊離塩基カプセル剤投与	25	5	20.0	25	5	20.0
	B	一晚絶食下第3相試験用初期遊離塩基カプセル剤 + タモキシフェン投与	24	2	8.3	24	2	8.3
<b>合計</b>			<b>617<sup>d</sup></b>	<b>53</b>	<b>NA</b>	<b>415</b>	<b>53</b>	<b>12.8</b>

引用: Appendix 1.1

$C_{\text{max}}$ : 最高血漿中濃度, N: PK データの総数, NA: 該当せず

a. low-liers の定義は,  $C_{\text{max}}$  値が 21.4 ng/mL 以下または  $C_{\text{max}}$  値の限界スチューデント化残差が-2 未満とする。

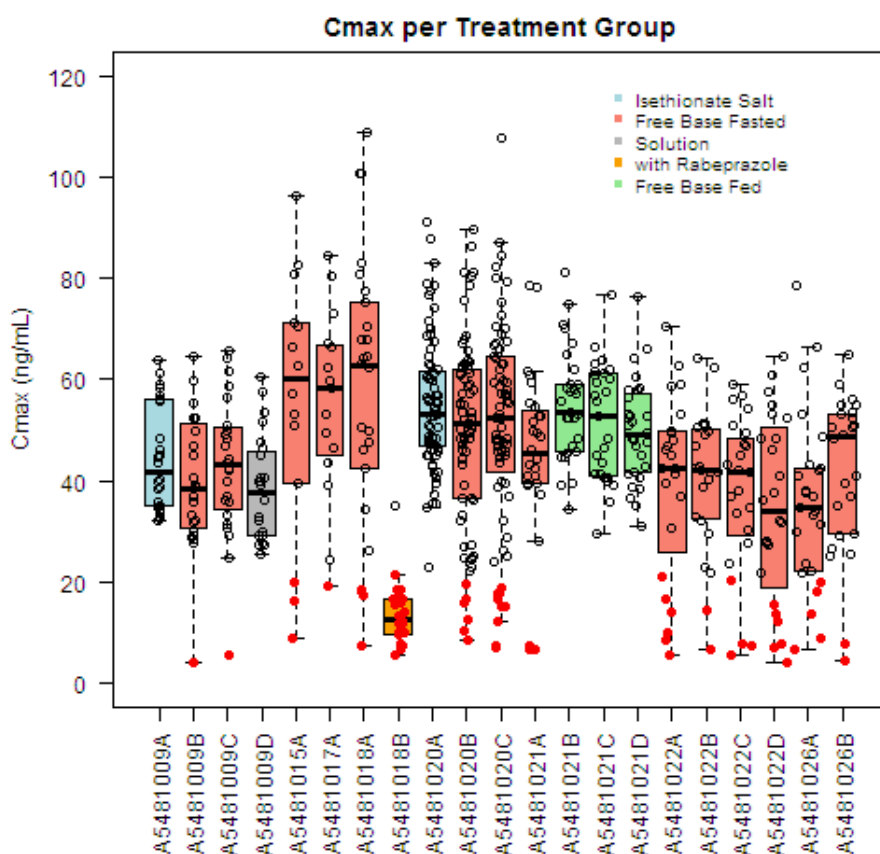
b. 静脈内投与であることから吸収相はないため NA とした。

c. DDI の影響の程度が大きかったため low-liers を区別することが出来なかった。

d. A5481015 試験でパルボシクリブを静脈内投与をした被験者, A5481017 試験でパルボシクリブ + リファンピシンを投与した被験者, および A5481018 試験でパルボシクリブ+ラベプラゾールを投与した被験者の PK データは総数に含まれない。

Figure 1 および Figure 2 は、健康被験者を対象に実施し、経時的にパルボシクリブの PK 試料を収集したすべての試験のパルボシクリブの PK パラメータの  $C_{max}$  および  $AUC_{inf}$  の分布をそれぞれ示したものである。いずれの図もパルボシクリブを単独で投与したときのすべての投与を含めた。そのほか、タモキシフェンはパルボシクリブの PK に影響を及ぼさなかったことから (A5481026 試験)、パルボシクリブ+タモキシフェン投与群を含めた。さらに、一晚絶食下のパルボシクリブの曝露量に及ぼす PPI の影響を説明するため、パルボシクリブ+ラベプラゾール投与群の結果 (A5481018 試験) を含めた。これらの図に示すように、絶食下でパルボシクリブの遊離塩基カプセル剤を用いた試験または投与群のすべてに low-liers (赤丸で示す) が認められた。

Figure 1. 健康被験者を対象に実施した試験で報告された投与別  $C_{max}$  値 (A5481009, A5481015, A5481017, A5481018, A5481020, A5481021, A5481022 および A5481026 試験)



引用：Appendix 1.6

$C_{max}$ ：最高血漿中濃度

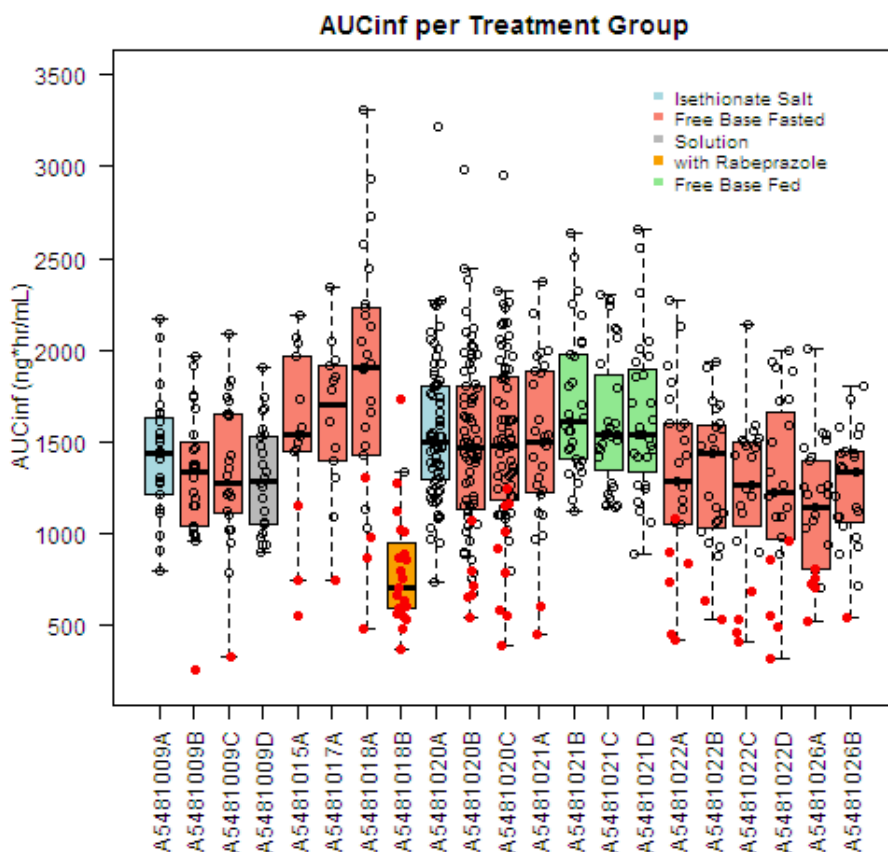
試験番号の後のアルファベットは各試験の投与群を示す。

○：個々の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)

A5481015 試験のパルボシクリブを静脈内投与した被験者、A5481017 試験の一晚絶食下で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とリファンピシンを併用投与した被験者の  $C_{max}$  は示していない。

$C_{max}$  値が 21.4 ng/mL 以下または  $C_{max}$  値の限界スチューデント化残差が -2 未満のいずれかに定義される low-liers の  $C_{max}$  値を赤色の点 (●) で示す。

Figure 2. 健康被験者を対象に実施した試験で報告された投与別 AUC<sub>inf</sub> 値 (A5481009, A5481015, A5481017, A5481018, A5481020, A5481021, A5481022 および A5481026 試験)



引用 : Appendix 1.7

AUC<sub>inf</sub> : 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

試験番号の後のアルファベットは各試験の投与群を示す。

○ : 個々の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)

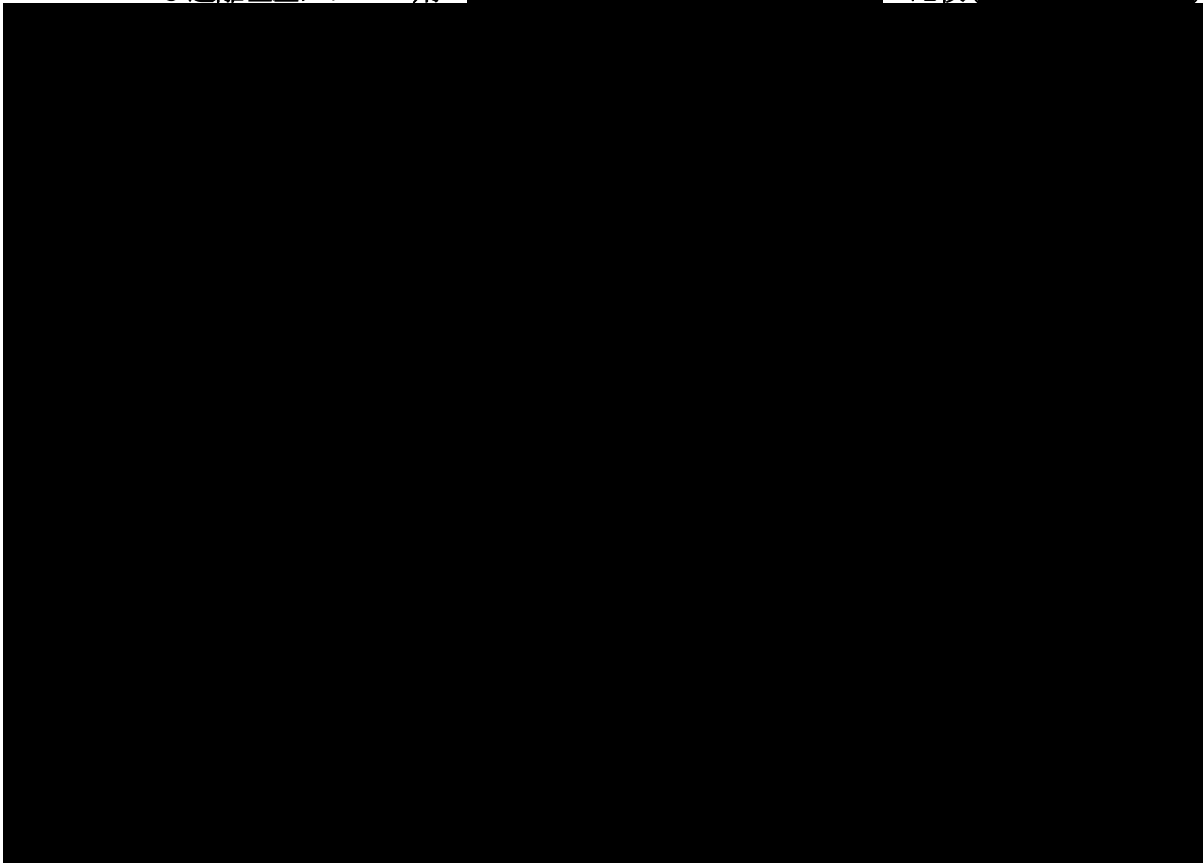
A5481015 試験のパルボシクリブを静脈内投与した被験者, A5481017 試験の一晚絶食下でパルボシクリブの第 3 相試験用最終遊離塩基カプセル剤とリファンピシンを併用投与した被験者の AUC<sub>inf</sub> は示していない。

C<sub>max</sub> 値が 21.4 ng/mL 以下または C<sub>max</sub> 値の限界スチューデント化残差が-2 未満のいずれかに定義される low-liers の AUC<sub>inf</sub> 値を赤色の点 (●) で示す。

Low-liers が認められた理由は、パルボシクリブの [REDACTED] の溶出プロファイルが [REDACTED] と比較して [REDACTED]。Figure 3 に示すように、パルボシクリブの遊離塩基カプセル剤の [REDACTED] する。このことは、絶食下で遊離塩基カプセル剤を投与された被験者サブグループではパルボシクリブの曝露量が少ないため、PK の変動が比較的大きくなると説明することもできる。[REDACTED]、このことが、イセチオン酸塩カプセル剤投与後に low-liers が認められない理由である。



Figure 3. A5481020 試験および A5481036 試験で用いたパルボシクリブのイセチオン酸塩および遊離塩基カプセル剤の比較 ( )



引用：M2.3.P.2.2 項 Figure P.2-10

A：イセチオン酸塩カプセル剤：25 mg (CM-15212) および 100 mg (CM-15312)

B：第 3 相試験用初期遊離塩基カプセル剤：125 mg (CM-13812)

C：第 3 相試験用最終遊離塩基カプセル剤：125 mg (G34566)

Low-liers となる  $C_{max}$  および AUC の数値は、A5481018 試験において絶食下でパルボシクリブ遊離塩基カプセル剤をラベプラゾールと併用した場合とほぼ同じであった（詳細については 2.3.1.5 項を参照）。このことは、ベースラインの胃内 pH の上昇により、またはパルボシクリブが胃から pH が高い環境にある腸へ急速に移行したことによりパルボシクリブの曝露量が低値を示したという仮説に一致する。A5481018 試験では、ラベプラゾールと併用したパルボシクリブの  $C_{max}$  および  $AUC_{inf}$  はパルボシクリブを単独で投与した場合と比較してそれぞれ 19.7% および 37.7% であった。 $C_{max}$  は pH 変化に敏感なパラメータであるため（AUC よりも敏感）、A5481018 試験でパルボシクリブ+ラベプラゾール投与群で確認された  $C_{max}$  の上側 95 パーセンタイル値である 21.4 ng/mL（胃内で極度に酸が抑制された状態を示す）を、low-liers を特定するカットオフポイントの基準として選択した。このように、low-liers を、 $C_{max}$  値が 21.4 ng/mL 以下、または、 $C_{max}$  値の限界スチューデント化残差が -2 未満の PK プロファイルと定義した。

健康被験者を対象とするパルボシクリブの臨床試験では、個々の被験者内で low-liers の発現が一貫していない可能性が認められた。DDI 試験（A5481017 試験、A5481018 試験および A5481026

試験)については、low-liersを含む全データセットを用いて解析した場合、low-liersの存在が主要な目的を交絡させた可能性がある。そこで、主要評価項目(DDIの影響)の評価から交絡因子(製剤の影響)を排除/軽減するため、low-liersを除外したデータサブセットを用いた追加解析を併せて実施した。これら追加解析の詳細は各試験の治験総括報告書で考察している。PKプロファイルがlow-liersではない被験者についてパルボシクリブの曝露量に及ぼす食事の影響を評価するため、食事の影響を検討する試験(A5481021試験)でも、low-liersを除外したデータサブセットの追加解析を実施した。

### 1.3.2.2. ポピュレーション薬物動態解析法

A5481001試験、A5481002試験およびA5481003試験の併合データに基づき、パルボシクリブのPKを説明し、進行悪性腫瘍患者でのパルボシクリブのPKに影響を及ぼす有意な共変量を特定するため、ポピュレーションPK解析を実施した。この3試験では、パルボシクリブのイセチオン酸塩カプセル剤を使用した。

各試験の個別の非線形混合効果モデル(NONMEM)ポピュレーションPKデータセットには、患者識別情報(ID)、投与情報、試料採取時間、血漿中パルボシクリブ濃度、人口統計学的データ、および生理学的データを含めた。個々の試験データセットを併合し、1つの解析データセットにした。

解析はポピュレーションモデリング解析計画書(PMAP)に記載したとおり、基本モデル構築、変数効果モデル構築、共変量の導入、最終モデル構築、モデル妥当性(適合度)の評価、および最終モデルのバリデーションを実施した。

すべてのモデル推定にNONMEM 7.1.2を使用した。ステップワイズ共変量モデリング(SCM)およびvisual predictive check(VPC)にはPerl speaks NONMEM(PsN) 3.5.4を使用した。解析後の処理およびグラフ作成にはR 2.15.2およびSAS 9.2を使用した。

CL/F、見かけの中央コンパートメント分布容積( $V_2/F$ )、見かけの末梢コンパートメント分布容積( $V_3/F$ )、見かけのコンパートメント間クリアランス(Q/F)、一次吸収速度定数( $K_a$ )、および吸収ラグタイム( $T_{lag}$ )というパラメータで定義される一次吸収を含む2コンパートメントモデルを用いてパルボシクリブのPKを説明した。食事の影響を相対的バイオアベイラビリティ( $F_{rel}$ )、 $K_a$ 、および $T_{lag}$ に対する構造的な共変量として検定し、有意であれば最終基本モデルに導入することとした。対数誤差モデルを用いてPKパラメータの被験者間変動(IIV)をモデル化し、対数変換した実測値に基づいて残差変動には絶対誤差モデルを用いた。

探索的なグラフによる視覚的な確認および、変数増加ステップについては統計的基準を $p=0.05$ 、変数減少ステップについては統計的基準を $p=0.001$ とするSCMによる段階的な方法により、パルボシクリブのPK特性に基づきPMAPであらかじめ設定した共変量を評価した。解析で評価する可能性のある共変量には、人口統計学的因子および臨床検査の変数があった。解析で評価した共変量をTable 5に示す。評価した共変量間の相関を確認し、強い相関が存在する場合は、臨床的に重要な共変量、または、統計的に有意性が大きい共変量を最初にSCMプロセスで検定に選択した。しかしながら、交絡の可能性を踏まえ、結果の解釈には細心の注意を払うようにした。第一の共変量に加え、相関する共変量の選択の可否を後で検定できるようにした。統計学的な有意性を理由にこの第二の共変量を含める場合は、変数効果(IIVおよび残差変動)の減少の他、

予測値、残差、および経験的ベイズ推定量に基づく診断により、この共変量を含めるかどうかをさらに検討することとした。また、他の有意な共変量をモデルに組み込んだのちに、併用薬をカテゴリ共変量として検討した (Table 5)。

最も効率的で安定した最終モデルを得るため、SCM の変数減少法から得られた共変量モデル候補について、モデルがパラメータ過多 (over-parameterization) およびパラメータの推定が不十分になる徴候の有無を検討した。さらに、統計学的な有意性を理由にいずれの共変量も最終モデルに含める場合は、共変量効果の臨床的重要性を評価するため、最終モデルに基づく共変量の極値での PK パラメータの推定値を計算した。VPC を実施し、最終モデルの予測性を評価した。

この解析の結果は M5.3.3.5 項のポピュレーションモデリング解析報告書 (PMAR-EQDD-A548b-DP4-269) に要約しているほか、3.3 項でも考察している。

**Table 5. パルボシクリブの PK パラメータに及ぼす影響の評価対象となった共変量**

PK パラメータ	共変量
CL/F	BWT, SEX, AGE, BCL <sub>cr</sub> , BSCR, BALK, BALT, BAST, BBIL, BALB, BNEU, BLYM, MH3A4, D3A4
V <sub>2</sub> /F	BWT, SEX, AGE, BCL <sub>cr</sub>
K <sub>a</sub>	FOOD, PPI, H <sub>2</sub> RA, ATAC
T <sub>lag</sub>	FOOD, PPI, H <sub>2</sub> RA, ATAC
F <sub>rel</sub>	FOOD, PPI, H <sub>2</sub> RA, ATAC

引用：PMAR- EQDD-A548b-DP4-269

ATAC：すべての種類の制酸薬，BALB：ベースラインアルブミン，BALK：ベースラインアルカリホスファターゼ，BALT：ベースラインアラニンアミノトランスフェラーゼ，BAST：ベースラインアスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ，BBIL：ベースライン総ビリルビン，BCL<sub>cr</sub>：ベースラインクレアチニンクリアランス，BLYM：ベースラインリンパ球，BNEU：ベースライン好中球，BSCR：ベースライン血清クレアチニン，BWT：ベースライン体重，CL/F：見かけの経口クリアランス，CYP：シトクロム P450，D3A4：CYP3A4 誘導薬，F<sub>rel</sub>：相対的バイオアベイラビリティ，H<sub>2</sub>RA：H<sub>2</sub>受容体拮抗薬，MH3A4：中程度の CYP3A4 阻害薬，K<sub>a</sub>：一次吸収速度定数，PPI：プロトンポンプ阻害薬，T<sub>lag</sub>：ラグタイム，V<sub>2</sub>/F：見かけの中央コンパートメント分布容積  
SEX, FOOD, PPI, H<sub>2</sub>RA, ATAC, MH3A4, および D3A4 はカテゴリ共変量である。また，BWT, AGE, BSCR, BALK, BALT, BAST, BBIL, BALB, BNEU, BLYM, および BCL<sub>cr</sub> はすべて連続共変量である。

### 1.3.2.2.1. パルボシクリブの曝露量と心電図データの関係を評価するためのポピュレーション PK および PD 解析法

パルボシクリブの曝露量が心拍数および QTc に及ぼす影響を定量化するため、ポピュレーション解析アプローチを用いて、QTc と血漿中濃度との関係をモデル化した。A5481001 試験、A5481002 試験および A5481003 試験でパルボシクリブを投与された進行癌患者の心電図評価項目、1 つの QRS 波のピークから次の QRS 波のピークまでの時間 (RR) 間隔、QTc に関する曝露-反応関係を評価するためにポピュレーション解析を実施した。解析結果の詳細を M5.3.4.2 項の PMAR-EQDD-A548b-DP4-287 に、その要約を 3.6 項に記載した。

#### 1.3.2.2.1.1. A5481001 試験、A5481002 試験および A5481003 試験のデータを用いたパルボシクリブの曝露量と心電図データの関係を評価するためのポピュレーション PK および PD 解析法

パルボシクリブの曝露量が心拍数および QTc に及ぼす影響を定量化するため、ポピュレーション解析アプローチを用いて、RR 間隔および QT 間隔と血漿中濃度との関係をモデル化した。解析

データセットには被験者 ID、試料採取時間、血漿中パルボシクリブ濃度、3 回の心電図 (ECG) 測定値 (平均値と個別の数値の両方)、および人口統計学的データを含めた。

解析の主要なステップは以下のとおりである。なお、得られたデータが少ないため、曝露-反応関係における潜在的な非線形性は評価しなかった。

- 1) RR-濃度関係をモデル化する
- 2) QTcS の補正係数を推定する
- 3) QT の一次補正法を評価し、選択する
- 4) QTc-濃度関係をモデル化する
- 5) 最終モデルを評価する (VPC など)
- 6) 治療曝露量での薬物効果を要約する。

2 段階解析を用いて QTc に及ぼす薬物効果を評価した。第一段階では、QT 間隔と RR 間隔の固有の相関を最もよく排除する (相関を減じる) QT 補正法を特定した。心拍数で QT を補正する 3 通りの方法、QTcF、QTcB および QTcS を評価した。第 2 段階では線形混合効果モデルを用いて、RR または QTc と血漿中濃度の関係を評価した。QTc とパルボシクリブ濃度との関係について切片と傾きの IIV 項を推定した。QTc とパルボシクリブの関係の切片で構造的な共変量として性別を含めた。すべてのモデルについて、3 回測定 (triplicate) の ECG 測定値と 1 回測定 (singlet) の ECG 測定値に対して別の残差変動項を定義し評価した。

モデル構築プロセスでは、モデル評価プロセスの一環として適合度診断プロットおよび VPC を用いた。分散分析を用いて、性別や残差分散など、特定の共変量の有意性を明らかにした。分析は統計パッケージ R [Version 2.15.2, R Foundation for Statistical Computing (オーストリア, ウィーン)] を用いて実施した。

この解析の対象としたパルボシクリブ試験の詳細と解析結果は M5.3.4.2 項の PMAR-EQDD-A548b-DP4-287 に記載しているほか、3.6 項でも要約している。

#### 1.3.2.2.2. パルボシクリブの曝露量と安全性評価項目 (好中球減少症および血小板減少症) の関係を評価するためのポピュレーション PK-PD 解析法

細胞周期阻害薬としてパルボシクリブに確認されている抗増殖作用機序とその標的となる血液毒性を考えて、A5481001 試験、A5481002 試験および A5481003 試験でパルボシクリブを投与された進行癌患者を対象に、安全性評価項目の好中球減少症および血小板減少症に関して曝露-反応関係を評価するため、ポピュレーション PK-PD 解析を実施した。この解析の詳細は M5.3.4.2 項の PMAR-EQDD-A548b-DP4-271 (好中球減少症) および PMAR-EQDD-A548b-DP4-286 (血小板減少症) に記載している。

### 1.3.2.2.2.1. 好中球減少症および血小板減少症についてのポピュレーション PK-PD 解析法

パルボシクリブの安全性評価項目となる好中球減少症および血小板減少症の曝露-反応関係を評価することを目的として、好中球絶対数 (ANC) および血小板絶対数 (ATC) の経時的に得られた実測値を説明し、進行癌患者の ANC 値および ATC 値に影響を及ぼす有意な共変量を特定するために、2つのセミメカニスティックポピュレーション PK-PD 解析を実施した。

各試験の個別の NONMEM ポピュレーション PK-PD 解析用データセットには、患者 ID、投与情報、試料採取時間、血漿中パルボシクリブ濃度、ANC または ATC の測定値、人口統計学的データ、および生理学的データを含めた。個々の試験データセットを併合したのちに各患者の個々の PK パラメータを結合し、1つの解析データセットにした。ポピュレーション PK モデル

(PMAR-EQDD-A548b-DP4-269) により経験的ベイズ推定値として個々の PK パラメータを求め、PK-PD 解析により ANC または ATC の経時変化を定量化する間接反応モデルに用いた。すべてのモデル推定に NONMEM 7.1.2 を使用した。SCM および VPC には PsN 3.5.4 を使用した。求めたデータの要約、その後のプロセスおよびグラフ作成には R 2.15.2 および SAS 9.2 を使用した。

セミメカニスティック生理学的モデルは、PK コンパートメント 4 つ、PD コンパートメント 5 つの合計 9 つのコンパートメントで構築した。また、このモデルの PD 部分は、骨髄の幹細胞と増殖性前駆細胞を表す幹細胞コンパートメント 1 つを含むセミメカニスティック骨髄抑制モデルとして構築した。細胞は幹細胞コンパートメントから、骨髄での成熟を模した遷移コンパートメント 3 つを経由して体循環コンパートメントに移行する。その細胞は、組織に入っていく細胞のランダムな動きを表す速度定数 ( $K_{circ}$ ) により、体循環コンパートメントから消失した。このモデルの PD 部分のパラメータには、循環する細胞のベースライン値 ( $CIRC_0$ )、平均通過時間 (MTT)、薬物刺激パラメータおよびフィードバックパラメータ ( $\gamma$ ) を含めた。MTT は単分化能幹細胞が体循環に放出される前に骨髄の成熟コンパートメントを通過する時間を表す。コンパートメント間遷移速度定数 ( $K_{tr}$ ) はすべての遷移について同じであるとみなして  $K_{tr} = (n+1)/MTT$  で算出した。ここで  $n$  は成熟コンパートメントの数に等しい。フィードバック機構 ( $\gamma$ ) はべき関数 (power function) ( $CIRC_0/CIRC_t$ ) <sup>$\gamma$</sup>  として組み入れた。ここで  $CIRC_t$  は所与の時間  $t$  に血流を循環する細胞を表し (従属変数の値)、幹細胞コンパートメントでの増殖速度は全身を循環する細胞の量の減少に応じて増大するという想定下で細胞の回復を説明している。薬物効果は幹細胞コンパートメントで発揮されるとみなし、線形関数または最大効果モデル ( $E_{max}$ ) としてモデル化し、中央コンパートメントの薬物濃度を幹細胞コンパートメントに関連させた。モデルの適合性に基づいて、薬物効果の特徴づけるモデルを選択した。PD パラメータの患者間変動には対数誤差モデルを用いた。対数変換した実測データに基づく残差変動には絶対誤差モデルを用いた。

このメカニズムの理論的根拠および患者間変量効果 (ETA,  $\eta$ ) -共変量のプロットを視覚的に確認し共変量を選択し、目的関数値の変化に応じて変数増加法 (forward inclusion step) については統計的基準を  $p = 0.05$ 、変数減少法 (backward elimination step) については統計的基準を  $p = 0.001$  とする SCM を用いた段階的な方法により、その有意性を検定した。解析で評価した共変量は人口統計学的因子 (年齢、体重および性別) および臨床検査変数である。後者はベースラインクレアチンクリアランス ( $BCL_{cr}$ )、ベースライン血清クレアチニン (BSCR)、ベースラインアルカリホスファターゼ (BALK)、ベースラインアラニンアミノトランスフェラーゼ (BALT)、ベースラインアスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ (BAST)、ベースライン総ビリルビン (BBIL)、ベースラインアルブミン (BALB)、ベースライン好中球 (BNEU) およびベースラインリンパ

球 (BLYM) から成る。変数の値が広範囲にわたる場合や、少数の極端な値により変数間の関係が概ね決まってしまうような場合は、変数を対数変換して使用することとした。また、このような共変量のすべてを検定したのち、試験の効果を共変量としてモデルに導入し、標準化 visual predictive check (SVPC) を用いることによって、試験の効果を評価した。線形モデルを用いてカテゴリ変数の共変量を組み込んだ。線形モデルまたはパワーモデルを用いて連続変数の共変量を組み込んだ。

最も効果的で安定した最終モデルを得るため、SCM の変数減少ステップから得られた共変量モデル候補について、モデルがパラメータ過多 (over-parameterization) になる、またはパラメータの推定が不十分になる徴候の有無を検討した。目的関数 (OFV) の変化のほか、患者間および残差変動の減少、パラメータ推定値の精度、さらに、ETA-shrinkage と  $\epsilon$ -shrinkage を用いて、最終モデルへの共変量の組み込みを評価した。

さまざまな診断プロット、予測値で補正する VPC および SVPC での視覚的確認によって最終モデルの妥当性および予測性を評価した。このほか、シミュレートした ANC/ATC 値と実測の ANC/ATC 値を CTCAE グレードに従ってカテゴリ変数に変換することにより、好中球減少症/血小板減少症の各グレードの発症率に基づいて、モデルバリデーションを実施した。

#### 1.3.2.2.3. パルボシクリブの曝露量と有効性評価項目の関係を評価するためのポピュレーション PK および PD 解析法

A5481003 試験および A5481008 試験では、ER 陽性 HER2 陰性の閉経後の進行乳癌女性患者（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）を対象に、A5481023 試験では、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（パルボシクリブとフルベストラントを併用投与）を対象に、主要評価項目である治験責任医師評価による PFS に関して、曝露-反応解析を実施した。これら 3 試験における解析の詳細は、M5.3.4.2 項の PMAR-EQDD-A548b-DP4-387 (A5481003 試験)、PMAR-EQDD-A548b-sNDA-575 (A5481008 試験)、ならびに PMAR-EQDD-A548b-DP4-508 (A5481023 試験) に記載した。

##### 1.3.2.2.3.1. A5481003 試験

主要な A5481003 試験から得られたデータを用いて、PFS に及ぼすパルボシクリブの曝露量の曝露-反応解析を実施した。解析の目的は PFS とパルボシクリブの曝露量の量的関係を検討するほか、PFS に影響を及ぼす可能性のある予後因子（共変量）を特定することにある。解析の結果は M5.3.4.2 項に記載した。

この曝露-反応解析では、治験責任医師によって評価された PFS を主要有効性評価項目として用いた。各患者の投与期間全体のパルボシクリブの定常状態時の平均濃度 ( $C_{ss,av}$ ) を以下の式で計算し、主要解析に用いた。この解析では各イベント時間で、投与期間全体の個別  $C_{ss,av}$  と PFS との関連を明らかにした。

$$C_{ss,av} = \text{平均 1 日投与量 (AD}_{I_{\text{day}}}) / (CL/F) / 24$$

AD<sub>I<sub>day</sub></sub> は投与期間中の累積パルボシクリブ投与量と投与期間 (日) の比とする。

本試験では、本薬に対する各患者の忍容性に応じて、各患者に投与する用量を経時的に減量したり、休薬期間を延長することを可能とした。そのため、投与期間中にパルボシクリブの  $C_{ss,av}$  が変化する可能性があった。投与期間中の  $C_{ss,av}$  変化を考慮するため、副次解析では時間依存性  $C_{ss,av}$  を用いた。この解析では、各イベント時間で、腫瘍進行のリスクがある患者についてそのイベント時間までの個々の  $C_{ss,av}$  を用いて PFS との関連を明らかにした。

主要解析ではレトロゾール単剤群とパルボシクリブ+レトロゾール併用群の併合データを用いた。また、解析の頑健性を検討するため、パルボシクリブ+レトロゾール併用群のデータのみ用いて同じ解析を実施した。

さらに、Kaplan Meier 解析、Cox 比例ハザードモデルおよびイベント発生までの時間に関するパラメトリックモデルを用いて曝露-反応解析を実施した。

Kaplan Meier 解析を用いてレトロゾール単剤群とパルボシクリブ+レトロゾール併用群の PFS をグラフで検討し、レトロゾール単剤群、パルボシクリブの低曝露群、およびパルボシクリブの高曝露群の 3 群間で PFS を比較した。低曝露群にはパルボシクリブの  $C_{ss,av}$  がパルボシクリブ+レトロゾール併用群の患者の  $C_{ss,av}$  中央値以下の患者を含めた。高曝露群には  $C_{ss,av}$  がパルボシクリブ+レトロゾール併用群の患者のパルボシクリブの曝露量中央値を上回る患者を含めた。

病変部位 [内臓 (肺および肝)、骨のみ、その他 (骨とその他の内臓以外の病変部位またはその他の病変部位のみ)] によって層別化した Cox 比例ハザードモデルを用いて、PFS に及ぼすパルボシクリブの曝露量およびその他の予後因子の影響を定量化した。単変量解析を実施して、多変量解析に組み入れるべき有意な共変量を選択したのち、多変量解析を実施して最終モデルを選択した。検討した共変量は、連続変数 ( $C_{ss,av}$ ) またはカテゴリー変数 (低曝露群と高曝露群) としてのパルボシクリブの曝露量、年齢、ベースライン体重 (BWT)、ベースライン腫瘍サイズ、ECOG (米国東部腫瘍学共同研究グループ) パフォーマンス・ステータス、無病期間、BALB、尿素窒素、アルカリホスファターゼ、ALT、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ (AST)、ビリルビン、乳酸脱水素酵素、リンパ球数、好中球数、サイクリン D1 (CCND1) 増幅、p16 欠失、CYP19A1 多型および CCND1 多型である。

尤度比検定を用いて共変量の統計学的有意性を検討した (有意水準  $p=0.05$ )。

シミュレーションの目的でイベント発生までの時間に関するパラメトリックモデルを構築した。このモデルは、投与計画の変更、PK 的 DDI の可能性等が原因でパルボシクリブの曝露量に変化する場合のシナリオのもとで PFS を評価するのに用いることができる。モデルに共変量を含めない状況で、赤池情報量基準 (AIC) に基づいて PFS 期間の分布を選択した。検討した分布はガウス、ワイブル、指数、対数正規、およびロジスティックの各分布であった。データを最もよく説明する分布を選択したのち、Cox モデルから特定した共変量をこのモデルに導入し、共変量効果を推定した。Posterior predictive check (PPC) によって適合度を検討した。

#### 1.3.2.2.3.2. A5481023 試験

本試験では、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として、PFS とパルボシクリブの曝露量との関連性を検討するために曝露-反応解析を実施した。A5481023 試験から得られたデータ (カットオフ日: 2015 年 3 月 16 日) を用いて本解析を行った。

曝露量を算出するために、最初に各患者の PK パラメータ推定値として CL/F を得るためにポピュレーション PK 解析を行った（ポピュレーション PK 解析、曝露－反応解析の結果は、M5.3.4.2 項を参照）。

本試験から得られた PK データ（トラフ値のみ）がまばらなため、ベイズ解析を実施した。固定効果パラメータ ( $\theta$ )、変量効果パラメータ ( $\omega^2$ ) および  $\theta$  の不確実性 (uncertainty) を含む以前に構築した PK モデル (M5.3.3.5 PMAR-EQDD-A548b-DP4-269 参照) から得られた最終パラメータ推定値を PK モデルの事前情報とした。しかしながら、過去に実施した試験のデータと比較して A5481023 試験の被験者の CL/F 分布が異なる可能性があることが示唆され、A5481023 試験で異なる平均トラフ濃度が認められたことから、本モデルでは、CL/F には事前情報を用いなかった。マルコフ連鎖モンテカルロ目的関数値、様々な診断プロットでの視覚的な確認、パラメータ推定値の精度を用いて A5481023 試験の最終 PK モデルの適合性を評価した。モデルの予測性を評価するために VPC、予測値および変動で補正した VPC、SVPC を用いてモデルバリデーションを実施した。A5481023 試験から得られた PK データがトラフ値のみであったことから共変量解析は、本ポピュレーション PK 解析では行っていない。

主要および追加解析で、治験責任医師によって評価された PFS を有効性の主要評価項目として用いた。主要解析は、A5481023 試験の試験群（パルボシクリブ+フルベストラント）のみからのデータを含め、2つの層別化因子〔ホルモン治療に対する感受性 (PR\_HOR) と内臓転移 (VISCERAL)〕を伴う Cox 比例ハザードモデルを用いて曝露－反応関係を検討し定量化するために実施した。追加解析は、A5481023 試験の試験群と対照群（プラセボ+フルベストラント）からのデータを用いて実施し、試験対象集団における PFS に影響を及ぼす他の有意な予後因子を特定することを目的とした。

2つの平均曝露量変数として  $C_{avg}$  と  $C_{avgt}$  を用いて、曝露－反応解析を実施した。 $C_{avg}$  は時間非依存性平均血漿中パルボシクリブ濃度 ( $C_{avg}$ ) であり、投与初日から最終日まで、または、2015年3月16日のデータカットオフ日 ( $ADI_{day}$ ) までの平均投与量を用いて算出した。

$$C_{avg} (ng/mL) = \frac{\text{平均1日投与量 } (ADI_{day}) / (CL/F)}{24\text{時間}}$$

各試験デザインにおいて、投与中断/投与延期または用量減量は許容していたが、漸増は許容していなかったことから、各患者の投与量は試験を通じて同じか、または徐々に減量された。したがって、イベントが発現しなかったまたはイベントが発現するまで比較的長い時間を要した患者は、 $C_{avg}$  が低い傾向がみられると考えられる。一方、早期にイベントが発現した患者では  $C_{avg}$  が高い傾向がみられると考えられる。投与量の経時変化を考慮して時間依存性平均濃度である  $C_{avgt}$  を算出し、主要解析で曝露量の指標とした。有効性のデータセットにおいて、各患者がイベントを発生するまで、または試験を中止するまで、本試験の間に発生した全患者のイベントを患者ごとに時系列で示すとともに、投与初日からすべての事象発生時間 (ADIT) までの間の平均1日投与量も算出した。次に、各被験者の ADIT に関連する値と CL/F の事後推定値を用いて下記の数式を使って患者ごとに複数の  $C_{avgt}$  を算出した。

$$C_{avg,0-t} (ng/mL) = \frac{\text{平均1日投与量 } (ADIT_{0-t}) / (CL/F)}{24\text{時間}}$$



まず他の共変量を含めず、曝露量変数 ( $C_{avg}$  または  $C_{avgt}$ ) だけで検討した。モデルの曝露量として、無変換または自然対数変換した  $C_{avg}$  または  $C_{avgt}$  を別々に検討し、PFS との有意性や曝露量の変数と対数ハザードとの関連性を検定する線形性の仮定の検定 (linear assumption test) の結果を基に次に実施する共変量解析に用いる変数を選択した。CL/F, 年齢, BWT, 人種, 地域, 試験開始時の閉経状況, ベースライン ECOG パフォーマンス・ステータス, 測定可能病変 (疾患), ベースライン腫瘍サイズ, 疾患部位の数, ベースラインでの骨のみの疾患, 化学治療歴, 転移性の癌のための治療歴, 投薬歴の数, プログステロン受容体のステータス, ベースラインの検査値など, 他の可能性のある共変量は, 単変量解析でそれぞれ検討した。単変量解析では, スコア-カイ二乗検定を用いて各共変量の有意性を検定した。また, p 値が 0.05 以下の共変量を多変量解析のフルモデルに含めた。曝露量は, 単変量解析で有意性が認められたかどうかにかかわらずモデルに含めた。追加の共変量を多変量解析に含める必要性がないことを確かめるために, 変数増加法を  $p < 0.05$  を統計的基準として実施した。フルモデルからワルド検定で  $p < 0.01$  で有意となる共変量のみが残るまで変数減少法を適用し, 最終モデル候補を得た。

上記のすべての共変量の検定が完了後, 治療後の好中球反応が PFS に対する共変量となる可能性があるかについて有意水準 0.05 で検定した。好中球絶対数 (ANC) の PK-PD モデル構築には A5481023 試験から得られたデータを用いた。最終モデルに基づいて, スケジュール 3/1 の 125 mg 1 日 1 回投与では投与の変更がないと仮定し, A5481023 試験の血液評価のスケジュールと同様に, 第 1 日と第 15 日の最初の 2 サイクルの ANC 値をシミュレートした。ANC の実測値およびモデルでシミュレートした値は, 治療後の最小 ANC 値, ANC 値の治療最初の 2 サイクルにおけるベースラインからの最大変化 (絶対値および変化率) を算出するために使用した。これらの最小 ANC 値および ANC 値の最大変化は, 治療後の好中球の反応を表し, 多変量解析に用いた。さらに, データセットの投与記録を基に各患者のすべての PFS イベント時点における経時的な ANC を予測するためにシミュレーションを実施し, ベースラインの ANC から各イベント時間までの ANC の積算値とベースライン値からの減少の積算値を Cox モデルにおける時間依存性共変量とした。

最終モデル候補の確認のために, 共変量の関数形式の比例ハザード性の仮定と線形性の仮定を検定した。仮定から逸脱しない場合, これを最終 Cox モデルとすることとした。曝露量が最終モデルに含まれていない場合, 統計学的に有意でなくとも曝露-反応関係を定量化するために最終モデルに入れることとした。

PFS への予後因子の影響を定量化するために, 試験群および対照群の両方からのデータに対して Cox モデルを用いて追加の解析を実施した。上記の可能性のあるすべての共変量に加えて, 治療, PR\_HOR および VISCERAL (2 つの層別化因子) を共変量の検定のモデルに含めた。主要解析と同様に最初に単変量解析を実施し, p 値が 0.05 以下の共変量を用いて多変量解析を実施した。単変量解析では有意ではないが他の共変量を加えると有意になる共変量を特定するために変数増加法を  $p < 0.05$  を統計学的基準として実施した。また, それらの共変量を用いて多変量解析も実施した。続いて, 有意な予後因子をすべて特定するために  $p < 0.01$  で変数減少法を実施した。最後に, 治療とそれぞれの有意な予後因子の交互作用を検定し,  $p < 0.01$  の場合にモデルに組み込んだ。

### 1.3.3. 個々の試験の統計解析法

各試験について、血漿中パルボシクリブ濃度およびPKパラメータの数値は、観測回数、算術平均値、標準偏差 (SD)、幾何平均値、変動係数 (%) (%CV)、幾何%CV、中央値、最小値および最大値を含む記述統計量として要約した。

$F_{rel}$ 、BE、食事の影響、およびDDIを評価するためにクロスオーバーデザインを用いて実施した個々の試験については、適切な混合効果モデルを利用した。このモデルから、主要パラメータ (AUC および  $C_{max}$ ) の対数変換値の調整済み算術平均値の差 (試験投与/対照投与) と、それに対応する 90%CI の推定値を得た。対数変換値の調整済み算術平均値の差とその 90%CI を逆対数変換して、調整済み幾何平均値の比 (試験投与/対照投与) とその比の 90%CI の推定値を求めた。

## 2. 個々の試験の結果の要約

本 2.7.2 項に記載している全パルボシクリブ臨床試験を [Table 2](#) にまとめた。パルボシクリブの臨床薬理試験に参加した進行悪性腫瘍患者 (A5481001, A5481002, A5481003, A5481008, A5481010 および A5481023 の各試験) および健康被験者 (A5481011, A5481012, A5481016, A5481017, A5481018, A5481026, A5481032, A5481038 および A5481039 の各試験) の人口統計学的特性を [Table 6](#) に示す。生物薬剤学試験 (A5481009, A5481015, A5481020, A5481021, A5481022, A5481036 および A5481040 の各試験) については、参加した被験者の人口統計学的特性に関する情報を [M2.7.1](#) 項、[Table 1](#) に記載しているため、この表には掲載していない。

Table 6. パルボシクリブの臨床試験に参加した進行癌患者および健康被験者の人口統計学的特性の要約

試験番号 <sup>a</sup>	N	平均 (範囲) 年齢 (歳)	平均 (範囲) 体重 (kg)	患者数または被験者数 (%)					
				性別		人種			
				男性	女性	白人	黒人	アジア人	その他
<b>癌患者：パルボシクリブを単剤または他の薬剤と併用投与</b>									
A5481001 (用量漸増)									
全用量 (QD)	74	56.5 (22-78)	75.1 (37.9-116)	36 (48.6)	38 (51.4)	69 (93.2)	3 (4.1)	1 (1.4)	1 (1.4)
スケジュール 3/1 :	41	53.8 (22-77)	73.6 (37.9-116)	20 (48.8)	21 (51.2)	39 (95.1)	1 (2.4)	0 (0)	1 (2.4)
25 mg	3	58.7 (41-74)	74.2 (67.1-78.0)	3	0	3	0	0	0
50 mg	3	41.7 (31-49)	65.8 (52.2-84.4)	0	3	3	0	0	0
75 mg	7	53.0 (27-71)	75.2 (56.2-107)	3	4	7	0	0	0
100 mg	3	60.3 (54-69)	90.9 (75.0-116)	1	2	3	0	0	0
125 mg	22	54.2 (26-77)	72.5 (37.9-101)	11	11	21	0	0	1
150 mg	3	52.7 (22-72)	67.6 (60.9-74.4)	2	1	2	1	0	0
スケジュール 2/1 :	33	59.9 (35-78)	77.0 (46.4-111)	16 (48.5)	17 (51.5)	30 (90.9)	2 (6.1)	1 (3.0)	0 (0)
100 mg	3	57.7 (43-69)	77.1 (63.0-91.0)	2	1	3	0	0	0
150 mg	4	66.8 (56-78)	65.0 (54.8-77.3)	1	3	3	1	0	0
200 mg	20	62.0 (38-78)	78.3 (46.4-111)	10	10	18	1	1	0
225 mg	6	49.7 (35-66)	78.5 (56.0-99.5)	3	3	6	0	0	0
A5481002	17	66.1 (40-79)	85.7 (58.5-102)	14 (82.4)	3 (17.6)	15 (88.2)	0 (0)	1 (5.9)	1 (5.9)
A5481003 (第1相試験)	12	61.7 (43-74)	69.8 (55.3-107)	0 (0)	12 (100)	11 (91.7)	0 (0)	0 (0)	1 (8.3)
パルボシクリブ 125 mg QD + レトロゾール 2.5 mg QD	84	62.7 (41-89)	71.0 (42.2-123.0)	0 (0)	84 (100)	76 (90.5)	1 (1.2)	6 (7.1)	1 (1.2)
A5481003 (第2相試験)									
パルボシクリブ 125 mg QD + レトロゾール 2.5 mg QD									

Table 6. パルボシクリブの臨床試験に参加した進行癌患者および健康被験者の人口統計学的特性の要約（続き）

試験番号 <sup>a</sup>	N	平均（範囲） 年齢（歳）	平均（範囲） 体重（kg）	患者数または被験者数（%）					
				性別		人種			
				男性	女性	白人	黒人	アジア人	その他
A5481008 PK 解析サブセット パルボシクリブ 125 mg QD + レトロゾール 2.5 mg QD	423	61.7 (30-89)	70.7 (33.0-156.8)	0 (0)	423 (100)	325 (76.8)	8 (1.9)	64 (15.1)	26 (6.1)
QTc 分析サブセット パルボシクリブ 125 mg QD + レトロゾール 2.5 mg QD	77	61.2 (36-86)	75.0 (49.0-156.8)	0 (0)	77 (100)	63 (81.8)	2 (2.6)	7 (9.1)	5 (6.5)
プラセボ QD + レトロゾール 2.5 mg QD	48	61.2 (42-77)	68.4 (35.0-111.5)	0 (0)	48 (100)	39 (81.3)	0 (0)	6 (12.5)	3 (6.3)
A5481010 第 1 相試験 <sup>b</sup>									
パルボシクリブ 100 mg QD	6	56.8 (44-65)	66.4 (46.5-93.9)	1	5	0	0	6 <sup>b</sup>	0
パルボシクリブ 125 mg QD	6	45.3 (24-69)	55.9 (35.6-80.9)	4	2	0	0	6 <sup>b</sup>	0
パルボシクリブ 125 mg QD + レトロゾール 2.5 mg QD	6	66.0 (59-76)	54.6 (42.0-62.3)	0	6	0	0	6 <sup>b</sup>	0
第 2 相試験									
パルボシクリブ 125 mg QD	42	60.9 (43-84)	51.3 (38.6-74.5)	0	42 (100)	0	0	42 (100)	0
+ レトロゾール 2.5 mg QD	6 <sup>c</sup>	60.7 (45-70)	47.5 (38.8-57.0)	0	6 (100)	0	0	6 (100)	0

**Table 6** パルボシクリブの臨床試験に参加した進行癌患者および健康被験者の人口統計学的特性の要約（続き）

試験番号 a	N	平均（範囲） 年齢（歳）	平均（範囲） 体重（kg）	患者数または被験者数（%）						
				性別		人種				
				男性	女性	白人	黒人	アジア人	その他	
A5481023										
PK 解析サブセット										
パルボシクリブ + フルベストラント + ゴセレリン	71	45.6 (30-57)	66.5 (40.5-116.4)	0	71	38 (53.5)	1 (1.4)	31 (43.7)	1 (1.4)	
パルボシクリブ + フルベストラント - ゴセレリン	250	60.2 (34-88)	71.0 (35.6-142.0)	0	250	191 (76.4)	11 (4.4)	42 (16.8)	6 (2.4)	
プラセボ + フルベストラント + ゴセレリン	9	45.0 (35-51)	77.9 (46.9-107.5)	0	9	8 (88.9)	0	1 (11.1)	0	
プラセボ + フルベストラント - ゴセレリン	25	60.0 (29-79)	77.3 (47.2 - 126.8)	0	25	19 (76.0)	3 (12.0)	2 (8.0)	1 (4.0)	
<b>健康被験者：臨床薬理試験</b>										
A5481011	6	33.5 (22-48)	82.2 (72.4-91.9)	6 (100)	0 (0)	5 (83.3)	1 (16.7)	0 (0)	0 (0)	
A5481012	26	54.5 (42-63)	67.5 (50.4-89.5)	0 (0)	26 (100)	24 (92.3)	2 (7.7)	0 (0)	0 (0)	
A5481016	12	38.0 (22-54)	80.3 (68.0-100.2)	12 (100)	0 (0)	1 (8.3)	8 (66.7)	0 (0)	3 (25.0)	
A5481017	15	39.9 (22-55)	81.9 (64.9-102)	14 (93.3)	1 (6.7)	2 (13.3)	10 (66.7)	0 (0)	3 (20.0)	
A5481018	26	45.4 (24-55)	76.2 (56.3-96.1)	15 (57.7)	11 (42.3)	25 (96.2)	1 (3.8)	0 (0)	0 (0)	
A5481026	25	35.6 (21-54)	82.3 (63.5-100)	25 (100)	0 (0)	8 (32.0)	13 (52.0)	0 (0)	4 (16.0)	
A5481032										
全被験者	27	42.6 (26-53)	70.5 (50.1-86.8)	26 (96.3)	1 (3.7)	5 (18.5)	7 (25.9)	14 (51.9)	1 (3.7)	
日本人被験者	14	42.7 (26-53)	68.6 (50.1-86.8)	13 (92.9)	1 (7.1)	0 (0)	0 (0)	14 (100)	0 (0)	
非アジア人被験者	13	42.4 (38-48)	72.5 (61.7-78.0)	13 (100)	0 (0)	5 (38.5)	7 (53.8)	0 (0)	1 (7.7)	
A5481038										
全被験者	27	34.9 (24-54)	82.7 (63.3-99.7)	27 (100)	0 (0)	3 (11.1)	15 (55.6)	0 (0)	9 (33.3)	
コホート 1	14	34.6 (24-54)	83.7 (73.4-99.7)	14 (100)	0 (0)	1 (7.1)	8 (57.1)	0 (0)	5 (35.7)	
コホート 2	13	35.2 (25-45)	81.6 (63.3-99.7)	13 (100)	0 (0)	2 (15.4)	7 (53.8)	0 (0)	4 (30.8)	
A5481039										
コホート 1	14	36.3 (23-51)	81.2 (58.9-98.6)	14 (100)	0 (0)	3 (21.4)	9 (64.3)	0 (0)	2 (14.3)	
コホート 2 <sup>d</sup>	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	

**Table 6. パルボシクリブの臨床試験に参加した進行癌患者および健康被験者の人口統計学的特性の要約（続き）**

引用: A5481001 試験 治験総括報告書 Table 10, A5481002 試験 治験総括報告書 Appendix Table 13.2.1.1, A5481003 試験 治験総括報告書 Appendix Table 14.1.2.1.a および Table 14.1.2.1.b, A5481008 治験総括報告書 Ad hoc Table 1008.4026.1 および Ad hoc Table 1008.4026.2, A5481010 試験 第1相試験 治験総括報告書 Appendix Table 14.1.2.3.a, A5481010 試験 第2相試験 治験総括報告書 Appendix Table 14.1.2.3.b, Appendix 1.4, A5481011 試験 治験総括報告書 Table 10, A5481012 試験 治験総括報告書 Table 14, A5481016 試験 治験総括報告書 Appendix Table 14.1.2, A5481017 試験 治験総括報告書 Appendix Table 14.1.2, A5481018 試験 治験総括報告書 Appendix Table 14.1.2, A5481023 試験 治験総括報告書 Appendix Table 14.4.3.2, A5481026 試験 治験総括報告書 Table 11, A5481032 試験 治験総括報告書 Appendix Table 14.1.2, A5481038 試験 治験総括報告書 Appendix Table 14.1.2, A5481039 試験 治験総括報告書 Appendix Table 14.1.2

N: 投与群の患者/被験者の総数, NA: 該当なし, QD: 1日1回

- a. 生物薬剤学試験の A5481009 試験, A5481015 試験, A5481020 試験, A5481021 試験, A5481022 試験, A5481036 試験および A5481040 試験は, 2.7.1.2 項に詳細を記載しているため本項には含めない。
- b. 日本人患者
- c. A5481010 試験 (第2相試験) において PK 試料を経時的に頻回採血した 6 例の患者のサブグループ
- d. A5481039 試験 (コホート 1) のモダフィニルの DDI の影響を評価した結果, ピオグリタゾンの DDI コホート (コホート 2) は開始しなかった (詳細については A5481039 試験治験総括報告書 9.8 項を参照)。

### 2.1. 生体材料を用いた in vitro 試験

パルボシクリブの吸収、分布、代謝および薬物動態的 DDI の各特性を明らかにし、関連する臨床 DDI 試験のデザインの一助とするため、ヒトおよび動物の生体材料を用いた in vitro 試験を実施した。個々の試験の詳細は M2.6.4 項に記載する。本項では、これらの試験で得られた結果の要約を記載する。

#### 吸収

遺伝子導入した MDCK 細胞を用いた in vitro 試験から、パルボシクリブが排出トランスポーター、P-糖蛋白質 (P-gp, ABCB1 遺伝子によってコード化) および乳癌耐性蛋白質 (BCRP, ABCG2 遺伝子によってコード化) の低度～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であり飽和性を示した。このことから、臨床推奨用量でパルボシクリブを経口投与したときの吸収における排出の影響はほとんどないと考えられた。ヒト肝細胞へのパルボシクリブ取り込みは主に受動拡散によるものである。

#### 分布

パルボシクリブはヒト血漿蛋白質に中等度に結合する。平衡透析を用いた in vitro 試験から、ヒト血漿中におけるパルボシクリブの蛋白結合率の平均値は、500～5000 ng/mL の濃度範囲で 85.3% (血漿中の平均非結合型分率：0.147) であった。ヒト血清アルブミンおよび $\alpha$ 1-酸性糖蛋白質へのパルボシクリブ (500～5000 ng/mL) の蛋白結合率は低く、それぞれ平均値で 37.8% および 35.4% (非結合型分率：0.622 および 0.646) であった。PF-05089326 (パルボシクリブの血中活性ラクタム代謝物) のヒト血漿中における蛋白結合率の平均値は、23.1～462 ng/mL の濃度範囲で 95.1% (非結合型分率：0.0490) であった。ヒトの全血を用いて、パルボシクリブ 2.5  $\mu$ g/mL での血液-血漿分配を検討した。得られたパルボシクリブのヒト血中-血漿中濃度比は 1.63 であり、血漿分画よりも血球にやや多く分布することが示唆された。ヒト肝細胞でのパルボシクリブの吸収は、主に受動拡散であった。In vitro 試験では、パルボシクリブは、OATP1B1 または OATP1B3 の基質ではないことが示された。

#### 代謝

ヒト肝細胞でのパルボシクリブの主要代謝経路は、酸化、硫酸抱合、グルクロン酸抱合および還元であった。ヒト肝細胞、肝細胞質分画、肝 S9 分画および組換え SULT 酵素を用いた in vitro 試験では、パルボシクリブは主に CYP3A および SULT2A1 酵素により代謝されることが示された。

#### 薬物動態学的薬物相互作用

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。臨床における曝露量との比較から、パルボシクリブは、CYP1A2, 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。

さらに、パルボシクリブは臨床上有効な濃度において、ウリジン二リン酸グルクロン酸転移酵素 (UGT) (UGT1A1, UGT1A4, UGT1A6, UGT1A9 および UGT2B7) およびトランスポーター (P-gp [消化管以外], BCRP [消化管以外], 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。

## 2.2. 進行悪性腫瘍患者を対象とした臨床試験

進行悪性腫瘍患者を対象として、パルボシクリブの単剤投与 (A5481001 試験, A5481002 試験および A5481010 試験 [第 1 相試験パート 1]), レトロゾールとの併用投与 (A5481003 試験, A5481008 試験および A5481010 試験 [第 1 相試験パート 2, 第 2 相試験]), またはフルベストラントとの併用投与 (A5481023 試験) を検討した臨床試験 6 試験が終了し、PK データが得られている。

以上の試験の治験総括報告書は、規制当局に提出される本申請資料の M5.3.3.2 項 (A5481001 試験), M5.3.4.2 項 (A5481002 試験), M5.3.5.1 項 (A5481003 試験), M5.3.5.1 項 (A5481008 試験), M5.3.3.2 項 (A5481010 試験, 第 1 相試験), M5.3.5.2 項 (A5481010 試験, 第 2 相試験) および M5.3.5.1 項 (A5481023 試験) に示されている。

以上の試験の安全性の結果の要約は M2.7.4 項に記載している。

### 2.2.1. 進行癌患者を対象に、パルボシクリブを 2 つの投与スケジュールで経口投与したときの薬物動態および薬力学を検討する第 1 相試験 (A5481001 試験)

本試験の主要目的は、パルボシクリブを 2 つの投与スケジュールで投与したときの安全性プロファイルを検討し、DLT, MAD, MTD, および RP2D を決定することであった。

#### 2.2.1.1. 試験デザイン

本試験は進行癌患者および非ホジキンリンパ腫患者を対象に実施した、非盲検、非比較、用量設定試験である。患者は、疾患進行または許容できない毒性が認められるまで、または治験責任医師または患者が治験中止を決定するまで、スケジュール 3/1 またはスケジュール 2/1 にてパルボシクリブ (██████ イセチオン酸塩カプセル剤) の反復投与を受けた。

スケジュール 3/1 でパルボシクリブを投与する患者については、最初は 100% ずつ増量する用量漸増を実施することとした。ただし、サイクル 1 でグレード 2 の因果関係を否定できない毒性 (脱毛症を除く) が 2 件、または DLT が 1 件認められた場合、用量漸増を 40% ずつ増量に変更することとした。それ以降は、40% ずつの増量で用量漸増を続けることとした。各用量漸増コホートでは最初に 3 例の評価可能患者を組み入れることとし、サイクル 1 で 1 件の DLT が認められた場合にはコホートの評価可能患者を 6 例に拡大した。あるコホートのサイクル 1 で 2 件の DLT が認められた場合には、当該スケジュールでの用量漸増を中止し、用量探索は次に低い用量または中間の用量で継続した。用量探索は MTD が確認されるまで継続することとした。各患者には最初に割り当てた用量で少なくとも 2 サイクル投与を継続することとし、その後、安全性が確認された場合は 1 段階上の用量を投与してもよいこととした。

MTD および RP2D は各投与スケジュールについて別々に決定することとした。MTD は、サイクル 1 で認められた DLT の発現率が 33% 未満であった最大用量と定義した。MTD が決定された場



合、合計 12 例について安全性および 網膜芽細胞腫蛋白リン酸化（腫瘍生検が可能な場合）を評価した時点でその用量を RP2D と定義することとした。RP2D の拡大コホートのそれぞれにおける最小例数は 12 例とした。本試験における食事の影響試験は、RP2D の拡大コホートのそれぞれで 12 例中 6 例以上の患者の参加を要することとした。

食事の影響試験に参加していた患者を除き、サイクル 1 の第 1 日および第 8 日の投与前(0 時間)、投与後 1, 2, 4, 7 および 10 時間に PK 解析用に血液試料を採取した。食事の影響試験に参加していた患者は、サイクル 1 およびサイクル 2 の第 1 日ならびにサイクル 1 の第 21 日（スケジュール 2/1 については第 14 日）に（上記時間および投与後 24 時間に）血液試料を採取した。さらに、サイクル 1 では、拡大コホートの患者（食事の影響試験への参加、不参加は問わない）は、各スケジュールで投与前血液試料を追加で 3 回（例えば、スケジュール 3/1 の患者で第 22 日、第 23 日および第 24 日、スケジュール 2/1 の患者について第 15 日、第 16 日および第 17 日）採取し、 $t_{1/2}$  を評価した。尿試料は、RP2D コホートでサイクル 1 の第 1 日に 0～10 時間にわたり採取した。

第 1 日および第 8 日（定常状態）は患者の大部分の PK 試料採取が 10 時間と限定的であったことから、第 1 日および第 8 日のデータは、最終消失相の特性を示すことができないため、意味のある副次的 PK パラメータの推定には不十分とみなした。そのため、第 1 日および第 8 日については  $C_{max}$ 、最高血漿中濃度（ $C_{max}$ ）到達時間（ $T_{max}$ ）および投与後 0 時間から 10 時間までの AUC（ $AUC_{10}$ ）のみ推定した。

### 2.2.1.2. 薬物動態の結果

#### 2.2.1.2.1. 用量漸増試験

Table 7 にパルボシクリブの血漿中 PK パラメータの要約を示した。第 1 日には、経口投与後の最初の測定時点（1 時間）で全例から血漿中パルボシクリブ濃度を検出することができた。 $AUC_{10}$  および  $C_{max}$  によって評価される曝露量は、パルボシクリブの単回投与（第 1 日）および反復投与（第 8 日）後、用量 25 mg～225 mg の範囲でおおむね用量比例的に増加した。

全体的に、パルボシクリブの単回投与または反復投与後、 $C_{max}$  および  $AUC_{10}$  の値が低度～中等度の患者間変動を示した。全用量でみた  $AUC_{10}$  の %CV は第 1 日が 5%～55%、第 8 日が 15%～64% の範囲であった。 $C_{max}$  の %CV は第 1 日が 3%～63%、第 8 日が 16%～64% の範囲であった。

**Table 7.** パルボシクリブ単回および1日1回反復経口投与したときのパルボシクリブ血漿中PKパラメータの要約 (A5481001試験)

用量 (mg)	試験日	用量ごとのパルボシクリブPKパラメータの要約 <sup>a</sup>		
		C <sub>max</sub> (ng/mL)	T <sub>max</sub> (h)	AUC <sub>10</sub> <sup>b</sup> (ng•h/mL)
25	1 (n=3)	8.3 (63)	4.0 (4.0-4.0)	53 (51)
	8 (n=3)	15.4 (32)	4.0 (2.0-7.0)	115 (32)
50	1 (n=3)	20.7 (3)	4.0 (4.0-4.3)	134 (5)
	8 (n=3)	35.4 (16)	4.1 (2.0-7.0)	272 (15)
75	1 (n=7)	28.0 (24)	4.0 (4.0-10.0)	196 (20)
	8 (n=6)	57.2 (24)	4.0 (4.0-9.0)	478 (27)
100	1 (n=6)	42.0 (45)	4.0 (2.0-10.0)	315 (34)
	8 (n=6)	67.3 (31)	5.5 (4.0-10.0)	468 (45)
125	1 (n=22)	47.2 (43)	7.0 (2.0-24.4)	266 (44)
	8 (n=13)	81.7 (34)	4.0 (1.0-10.0)	678 (38)
150	1 (n=7)	82.6 (17)	4.0 (4.0-9.8)	631 (9)
	8 (n=6)	147 (44)	7.0 (7.0-10.0)	1222 (42)
200	1 (n=20)	75.7 (35)	5.7 (1.0-10.2)	491 (36)
	8 (n=8)	171 (17)	4.0 (2.0-7.0)	1363 (23)
225	1 (n=6)	89.3 (58)	4.0 (4.0-7.0)	618 (55)
	8 (n=6)	151 (64)	4.5 (1.0-7.0)	1196 (64)

引用：A5481001試験 治験総括報告書 Appendix Table 16.2.1

AUC<sub>10</sub>: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, C<sub>max</sub>:最高血漿中濃度, n:患者数, %CV:変動係数(%), PK:薬物動態, T<sub>max</sub>:最高血漿中濃度到達時間

a. C<sub>max</sub>およびAUC<sub>10</sub>は幾何平均値 [算術%CV (幾何%CVは推定せず)], T<sub>max</sub>は中央値 (範囲)で示す。

b. AUC<sub>10</sub>については, 第1日の患者数が100 mg, 125 mg, 150 mg および200 mg 投与群でそれぞれ, 5, 21, 5 および19例であり, 第8日では75 mg, 100 mg, および125 mg 投与群でそれぞれ, 5, 4, および12例であった。

第14日の200 mg QD 投与群および第21日の125 mg QD 投与群について定常状態パルボシクリブ血漿中PKパラメータを計算したのち, 200 mg QD 投与群のPKパラメータを125 mg QDの用量に補正した定常状態時の血漿中PKパラメータの要約を示す (Table 8)。

**Table 8. 癌患者にパルボシクリブを反復経口投与したときの第 14 日 (200 mg QD) および第 21 日 (125 mg QD) における定常状態時のパルボシクリブの PK パラメータの要約 (A5481001 試験)**

用量	パルボシクリブ PK パラメータの要約 <sup>a</sup>							
	C <sub>max</sub> (ng/mL)	T <sub>max</sub> (h)	AUC <sub>24</sub> (ng•h/mL)	AUC <sub>72</sub> (ng•h/mL)	t <sub>1/2</sub> (h)	CL/F (L/h)	V <sub>z</sub> /F (L)	R <sub>ac</sub>
125 mg QD に用 量補正 (N=13)	94.9 (48)	4.2 (2.0-9.8)	1633 (59)	2944 (71)	26.5 (±7.0)	76.5 (50)	2825 (40)	2.4 (1.5-4.2) <sup>b</sup>

引用：A5481001 試験 治験総括報告書 Appendix Table 16.2.1

AUC<sub>24</sub>：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<sub>72</sub>：投与後 0 時間から 72 時間までの血漿中濃度－時間曲線下面積，AUC<sub>tau</sub>：投与間隔の血漿中濃度－時間曲線下面積，CL/F：見かけの経口クリアランス，C<sub>max</sub>：最高血漿中濃度，%CV：変動係数（%），N：投与群の患者総数，PK：薬物動態，QD：1 日 1 回，R<sub>ac</sub>：累積係数（反復投与後の AUC<sub>tau</sub>）／単回投与後の AUC<sub>tau</sub>，SD：標準偏差，t<sub>1/2</sub>：終末相における消失半減期，T<sub>max</sub>：最高血漿中濃度到達時間，V<sub>z</sub>/F：見かけの分布容積

第 14 日 (200 mg) および第 21 日 (125 mg) の統合 PK パラメータデータを 125 mg の用量に補正した。

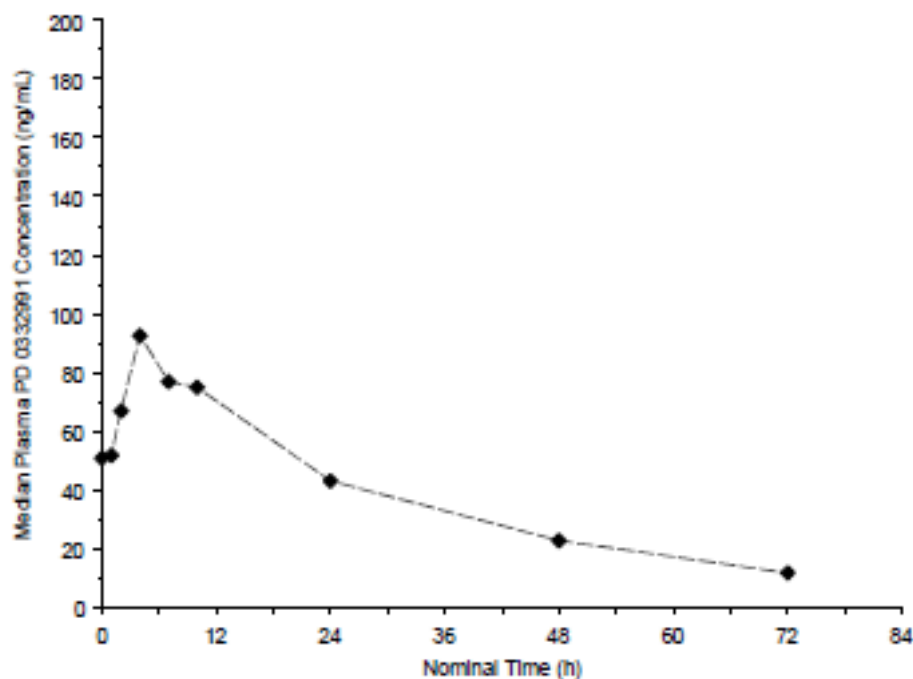
a. T<sub>max</sub> および R<sub>ac</sub> は中央値（範囲），t<sub>1/2</sub> は算術平均値（±SD）で示し，それ以外の PK パラメータは幾何平均値 [算術%CV（幾何%CV は推定せず）] で示した。

b. N=12（200 mg 投与群のサイクル 1 の第 1 日に 1 例の AUC<sub>24</sub> を推定できなかった。）

定常状態まで反復 QD 投与後，パルボシクリブは吸収され，T<sub>max</sub> は 4.2 時間（中央値）であった。パルボシクリブの V<sub>z</sub>/F の幾何平均値は 2825 L であった。パルボシクリブは反復投与ののち緩徐に消失し（CL/F の幾何平均値=76.5 L/h，t<sub>1/2</sub> の平均値=26.5 時間），累積した（R<sub>ac</sub> 中央値=2.4）。これはパルボシクリブの t<sub>1/2</sub> からの予測された R<sub>ac</sub> と一致する。

125 mg QD の用量に補正したパルボシクリブ経口投与の血漿中濃度－時間推移を Figure 4 に示す。パルボシクリブの t<sub>1/2</sub> に基づいて予測される定常状態に達したため，第 14 日 (200 mg QD) と第 21 日 (125 mg QD) のデータを併合した。

Figure 4. 癌患者にパルボシクリブを1日1回反復経口投与したときの血漿中濃度-時間推移 (N=13, 中央値) (A5481001 試験)



引用：A5481001 試験 治験総括報告書 Figure 1

N：患者総数，PD 0332991：パルボシクリブ，QD：1日1回， $t_{1/2}$ ：終末相における消失半減期  
パルボシクリブの  $t_{1/2}$  に基づいた予測により定常状態に達したと判断されたため，第14日（200 mg QD）のデータを125 mg 投与に用量補正したデータと第21日（125 mg QD）のデータを併合した。

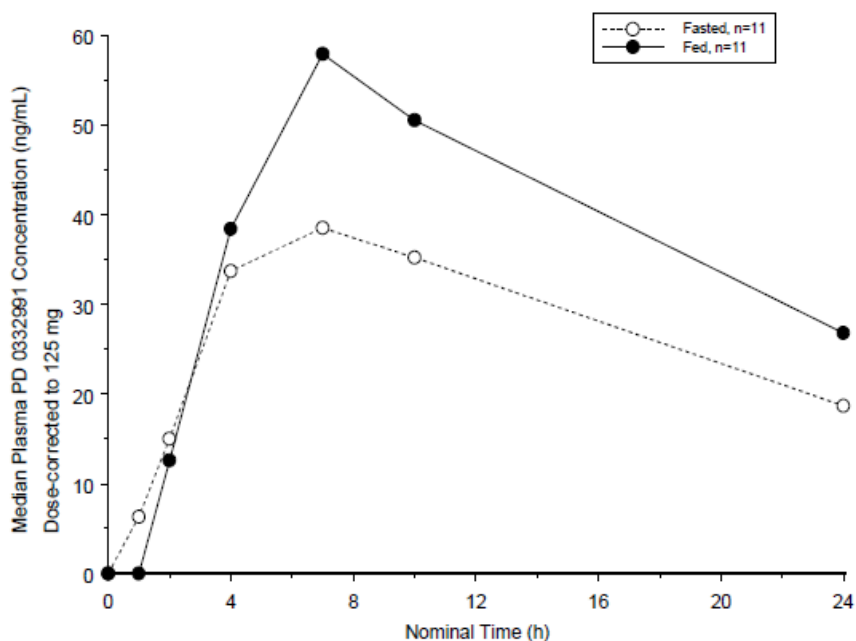
パルボシクリブ未変化体の腎排泄は副次的な排泄経路で，併合した125 mg QD 投与群と200 mg QD 投与群での10時間にわたる採尿で本剤の約1.7%が未変化体として尿中に排泄された（A5481001 試験 治験総括報告書 Appendix Table 16.4.1）。腎クリアランス ( $CL_r$ ) の平均値は約6.6 L/h (%CV=76%) と推定された。

#### 2.2.1.2.2. パルボシクリブの薬物動態に及ぼす食事の影響の予備的評価

食事の影響の探索的評価が治験実施計画書に組み込まれ，125 mg または200 mg（それぞれスケジュール3/1 およびスケジュール2/1 のMTD）を投与後の進行癌患者12例を対象に実施した。サイクル2の第1日に1例の  $AUC_{10}$  を推定できなかった。そのため，11例のデータを用いて食事の影響を解析した。この解析のために，200 mg を投与した患者のデータを125 mg の用量に補正した。食後投与では，患者は高脂肪食（脂肪が50%以上，800～1000カロリーの食事）の摂取を完了しており，絶食下投与では，患者は一晚（10時間）絶食していた。

概して，食後投与と絶食下投与の間に吸収速度の変化は認められなかった [いずれも  $T_{max}$  の中央値は7時間 (Figure 5) ]。

Figure 5. 癌患者における血漿中パルボシクリブ濃度に及ぼす食事（高脂肪食）の影響（N=11, 中央値）（A5481001 試験）



引用：A5481001 試験 治験総括報告書 Figure 2  
N：患者総数，PD 0332991：パルボシクリブ  
200 mg 投与時のデータは 125 mg 投与に用量補正して併合した。

Figure 5 および Table 9 に示すように、食後では  $AUC_{10}$  および  $C_{max}$  で評価されたパルボシクリブの血漿中濃度および曝露量が絶食下よりも高かった。食後および絶食下の  $AUC_{10}$  の調整済み幾何平均値はそれぞれ 371 ng•h/mL および 291 ng•h/mL となり、また  $C_{max}$  の幾何平均値はそれぞれ 59.7 ng/mL および 42.8 ng/mL であった。高脂肪食後にパルボシクリブを投与すると血漿中曝露量が増大する可能性があるため、パルボシクリブのイセチオン酸塩カプセル剤を使用するその後の試験では必ず、患者に（治験実施計画書に別途規定がないかぎり）投与前 1 時間から投与後 2 時間まで絶食することを指示した（食事の影響に関する詳細については 3.2.1.2 項を参照）。

**Table 9. 食後および絶食下でパルボシクリブを投与したときのパルボシクリブの PK パラメータの比較 (A5481001 試験)**

PK パラメータ	調整済み幾何平均値		調整済み幾何平均値の比 (試験投与/対照投与) <sup>a</sup>	調整済み幾何 平均値の比の 90%CI <sup>a</sup>
	食後 (試験投与) N=11	絶食下 (対照投与) N=11		
AUC <sub>10</sub> (ng•h/mL)	371	291	128	[104, 157]
C <sub>max</sub> (ng/mL)	59.7	42.8	140	[117, 167]

引用：A5481001 試験 治験総括報告書 Table 19

AUC<sub>10</sub>：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，CI：信頼区間，C<sub>max</sub>：最高血漿中濃度，N：患者総数，PK：薬物動態

a. 調整済み幾何平均値の比およびその 90%CI はパーセンテージ (%) で表した。

### 2.2.1.3. 結論

- パルボシクリブの RP2D 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 QD と決定された。
- A5481001 試験から得られたパルボシクリブの曝露量 (AUC<sub>10</sub> および C<sub>max</sub>) は、パルボシクリブの単回投与 (第 1 日) および反復投与 (第 8 日) 後のいずれも、用量 25 mg～225 mg の範囲でおおむね用量比例的に増加した。
- 定常状態まで 125 mg QD にて反復投与したとき、パルボシクリブの T<sub>max</sub> は 4.2 時間 (中央値) で C<sub>max</sub> に到達した。V<sub>z</sub>/F の幾何平均値は 2825 L であった。パルボシクリブは反復投与ののち緩徐に排泄され (CL/F の幾何平均値 = 76.5 L/h および t<sub>1/2</sub> の平均値 = 26.5 時間)，累積した (R<sub>ac</sub> 中央値 = 2.4)。R<sub>ac</sub> はパルボシクリブの t<sub>1/2</sub> から予測される値と一致した。
- 本試験の食事の影響を検討する部分からのデータに基づき、イセチオン酸塩カプセル剤を使用するその後の試験では必ず、患者に (治験実施計画書に別途規定がないかぎり) パルボシクリブ投与の 1 時間前から投与後 2 時間まで絶食することを指示した。

### 2.2.2. 治療歴のあるマンツル細胞リンパ腫患者を対象としたパルボシクリブのパイロット試験 (A5481002 試験)

本試験の目的は、腫瘍生検組織における CDK 4/6 阻害のバイオマーカーと PET での変化を比較評価し、MCL 患者を対象にパルボシクリブの抗腫瘍活性および安全性を評価するとともに、パルボシクリブの濃度－効果関係を検討することであった。

MCL に対して少なくとも 1 レジメンの治療歴のある患者を対象とした。スケジュール 3/1 にて、パルボシクリブ 125 mg QD を反復投与した。

反復投与期間のパルボシクリブ投与前血漿中濃度 (C<sub>trough</sub>) の幾何平均値および中央値は定常状態時でそれぞれ 72.6 ng/mL (%CV = 62.0%) および 78.7 ng/mL (範囲：26.2～151 ng/mL) であった (Table 70)。

パルボシクリブの血漿中濃度と Ki-67, サイクリン D1 およびリン酸化網膜芽細胞腫蛋白 (細胞周期に関わるバイオマーカー) のベースラインからの変化量の間に関連は認められなかった。

### 2.2.3. ER 陽性 HER2 陰性の閉経後進行乳癌女性患者を対象に、初回内分泌療法としてレトロゾール+パルボシクリブおよびレトロゾール単剤を投与したときの安全性、有効性、および薬物動態を検討する非盲検、無作為化、第 1/2 相試験 (A5481003 試験, PALOMA-1)

#### 2.2.3.1. 試験デザイン

本試験は、ER 陽性 HER2 陰性の閉経後進行乳癌女性患者を対象とし、初回内分泌療法として、パルボシクリブをレトロゾールと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、安全性ならびに PK を評価する国際、非盲検、多施設共同、無作為化、第 1/2 相試験である。

本試験は第 1 相試験部分と第 2 相試験部分から構成された。第 1 相試験部分では、パルボシクリブをレトロゾールと併用投与したときの安全性および忍容性を評価し、併用投与した際のパルボシクリブおよびレトロゾールの PK を評価した。また、無作為化試験である第 2 相試験部分では、ER 陽性 HER2 陰性の閉経後進行乳癌女性患者の初回内分泌療法として、パルボシクリブをレトロゾールと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および安全性を評価した。

#### 第 1 相試験部分

パルボシクリブの PK 評価のため、サイクル 1 の第 8 日、第 12 日、および第 14 日、サイクル 2 の第 8 日、第 12 日、第 14 日、および投与終了時に血液試料を採取した。レトロゾール PK 評価のため、サイクル 2 の第 8 日、第 12 日、第 14 日、第 28 日、および投与終了時に血液試料を採取した。

パルボシクリブとレトロゾールの DDI の可能性を評価するため、パルボシクリブについてはサイクル 1 の第 14 日 (パルボシクリブのみ) およびサイクル 2 の第 14 日 (パルボシクリブ+レトロゾール)、レトロゾールについてはサイクル 2 の第 14 日 (レトロゾール+パルボシクリブ) およびサイクル 2 の第 28 日 (レトロゾールのみ) の血漿中 PK 曝露パラメータ ( $C_{max}$  および  $AUC_{24}$ ) を比較した。パルボシクリブの RP2D でサイクル 1 およびサイクル 2 を完了した患者から得られた PK データに基づき解析した。

#### 第 2 相試験部分 (A 群のみ)

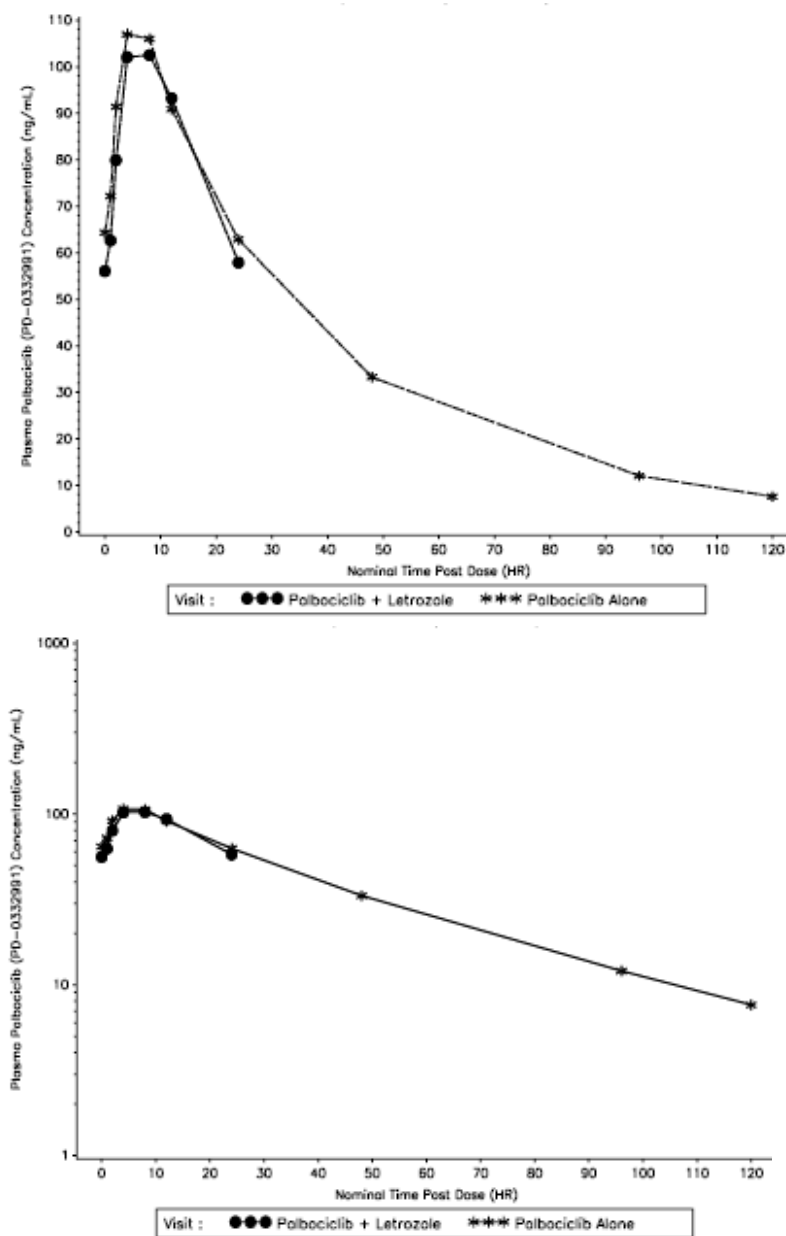
パルボシクリブ血漿試料は、サイクル 1 およびサイクル 2 の第 14 日、サイクル 3、サイクル 4 およびサイクル 5 の第 1 日の投与前 (ECG と同じ時間) と投与後 1~8 時間に採取した。レトロゾール血漿試料は、サイクル 2 の第 14 日、サイクル 3、サイクル 4 およびサイクル 5 の第 1 日の投与前のみ採取した。投与終了時にパルボシクリブとレトロゾールの両試料を採取した。

#### 2.2.3.2. 薬物動態の結果

A5481003 試験の第 1 相試験部分において、パルボシクリブ を単剤投与した場合とレトロゾールと併用投与した場合の定常状態時の血漿中パルボシクリブ濃度-時間推移 (中央値) の線形グラフと片対数グラフを [Figure 6](#) に示す。本試験の第 1 相試験部分でレトロゾールを単剤投与した場

合とパルボシクリブと併用した場合の定常状態時の血漿中レトロゾール濃度－時間推移（中央値）の線形グラフと片対数グラフを Figure 7 に示す。

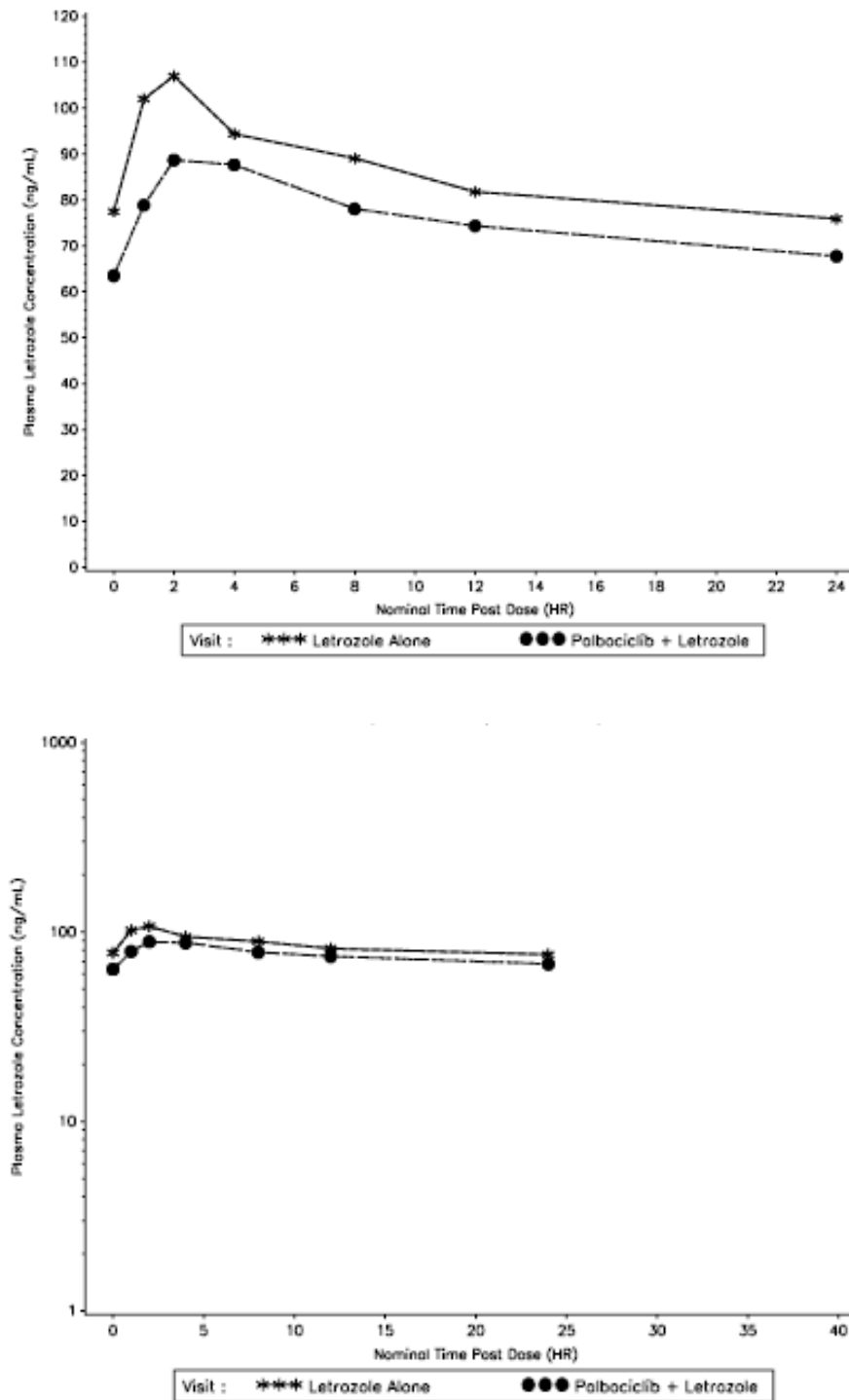
Figure 6. 進行乳癌患者にパルボシクリブを単剤投与したとき（サイクル1 第14日）とレトロゾールと併用投与したとき（サイクル2 第14日）の定常状態時の血漿中パルボシクリブ濃度－時間推移（中央値）（A5481003 試験，第1相試験部分）



引用：A5481003 試験 治験総括報告書 Appendix Figure 14.4.3.12.a および Figure 14.4.3.13.a  
PD-0332991：パルボシクリブ  
上図：線形グラフ，下図：片対数グラフ



Figure 7. 進行乳癌患者にレトロゾールを単剤投与したとき（サイクル2 第28日）とパルボシクリブと併用投与したとき（サイクル2 第14日）の定常状態時の血漿中レトロゾール濃度—時間推移（中央値）（A5481003 試験，第1相試験部分）



引用：A5481003 試験 治験総括報告書 Appendix Figure 14.4.4.12.a および Figure 14.4.4.13.a  
上図：線形グラフ，下図：片対数グラフ

この試験の第1相試験部分で測定されたパルボシクリブとレトロゾールのPKパラメータをTable 10に要約する。

**Table 10. 進行乳癌患者にパルボシクリブ (125 mg QD) およびレトロゾール (2.5 mg QD) をそれぞれ単剤投与したときと併用投与したときの定常状態時のパルボシクリブまたはレトロゾールのPKパラメータの要約 (A5481003 試験, 第1相試験部分)**

投与	C <sub>max</sub> (ng/mL)	AUC <sub>24</sub> (ng•h/mL)	T <sub>max</sub> (h)	t <sub>1/2</sub> (h)	CL/F (L/h)	V <sub>d</sub> /F (L)
<b>パルボシクリブのPKパラメータの要約<sup>a</sup></b>						
PLB 単剤 (N=12)	116 (28)	1982 (29)	7.9 (2.2-8.2)	28.8 (±5.0)	63.1 (29)	2583 (26)
PLB+LTZ (N=12)	108 (29)	1933 (31)	7.9 (2.0-8.1)	-	-	-
<b>レトロゾールのPKパラメータの要約<sup>a</sup></b>						
LTZ 単剤 (N=12)	104 (31)	1936 (35)	1.0 (0-4.4)	-	-	-
LTZ+PLB (N=12)	95.0 (27)	1739 (30)	2.0 (0.8-4.1)	-	-	-

引用: A5481003 試験 治験総括報告書 Appendix Table 14.4.4.1.a および Table 14.4.4.2.a

AUC<sub>24</sub>: 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, CL/F: 見かけの経口クリアランス, C<sub>max</sub>: 最高血漿中濃度, %CV: 変動係数(%), LTZ: レトロゾール, N: 投与群の患者総数, PK: 薬物動態, PLB: パルボシクリブ, QD: 1日1回, SD: 標準偏差, T<sub>max</sub>: 最高血漿中濃度到達時間, t<sub>1/2</sub>: 終末相における消失半減期, V<sub>d</sub>/F: 見かけの分布容積

a. T<sub>max</sub>は中央値(範囲), t<sub>1/2</sub>は算術平均値(±SD), それ以外のPKパラメータは幾何平均値(幾何%CV)で示した。

パルボシクリブとレトロゾール併用時のPKのDDIを評価した結果をTable 11に示す。

**Table 11. パルボシクリブとレトロゾール併用時のPKの薬物相互作用を評価する投与比較の要約 (A5481003 試験, 第1相試験部分)**

パルボシクリブ PKパラメータ	調整済み幾何平均値		調整済み幾何平均値 の比 (試験投与/対照投 与) <sup>a</sup>	調整済み 幾何平均 値の比の 90%CI <sup>a</sup>
	試験 PLB+LTZ (N=12)	対照 PLB 単剤 (N=12)		
AUC <sub>24</sub> (ng•h/mL)	1933	1982	97.5	[90.2, 106]
C <sub>max</sub> (ng/mL)	108	116	93.6	[84.2, 104]
レトロゾール PKパラメータ	調整済み幾何平均値		調整済み幾何平均値 の比 (試験投与/対照投 与) <sup>a</sup>	調整済み 幾何平均 値の比の 90%CI <sup>a</sup>
	試験 LTZ+PLB (N=12)	対照 LTZ 単剤 (N=12)		
AUC <sub>24</sub> (ng•h/mL)	1739	1936	89.8	[84.5, 95.5]
C <sub>max</sub> (ng/mL)	95.0	104	91.3	[85.2, 97.8]

引用: A5481003 試験 治験総括報告書 Appendix Table 14.4.4.3.a および Table 14.4.4.4.a

AUC<sub>24</sub>: 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, CI: 信頼区間, C<sub>max</sub>: 最高血漿中濃度, LTZ: レトロゾール, N: 投与群の患者総数, PK: 薬物動態, PLB: パルボシクリブ

a. 調整済み幾何平均値の比およびその90%CIはパーセンテージ(%)で示した。

パルボシクリブとレトロゾールを併用投与したとき、2つの投与を比較するための  $AUC_{inf}$  および  $C_{max}$  の調整済み幾何平均値の比は生物学的同等性の基準の 80%~125%の範囲内であり、2剤間に DDI が生じないことが示唆された。

### 2.2.3.3. 結論

- 定常状態に達するまでパルボシクリブを 125 mg QD にて反復投与したとき、パルボシクリブの  $T_{max}$  は 7.9 時間（中央値）で  $C_{max}$  に到達した。 $V_z/F$  の幾何平均値は総体液量（42 L）を大きく上回る 2583 L となり、パルボシクリブが末梢組織まで広く分布していることが示された。パルボシクリブは緩徐に排泄された（ $CL/F$  の幾何平均値 = 63.1 L/h, および  $t_{1/2}$  の平均値 = 28.8 時間）。 $AUC_{24}$  および  $C_{max}$  の幾何平均値はそれぞれ 1982 ng•h/mL および 116 ng/mL であった。
- 進行乳癌患者にパルボシクリブとレトロゾールを併用投与した場合、2剤間の DDI はないことが示唆された。

### 2.2.4. 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（経口 CDK4/6 阻害薬）とレトロゾールの併用投与またはプラセボとレトロゾールの併用投与を検討した無作為化、多施設共同、二重盲検第 3 相試験（A5481008 試験、PALOMA-2）

#### 2.2.4.1. 試験デザイン

A5481008 試験は、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とし、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 相試験である。A5481008 試験は、A5481003 試験で認められたパルボシクリブとレトロゾール併用投与による良好なベネフィット・リスクプロファイルを検証するための第 3 相試験として実施した。

本試験に適格な患者を 2:1 の割付比で、パルボシクリブ+レトロゾールまたはプラセボ+レトロゾールに無作為割り付けした。試験群に割り付けられた患者には、パルボシクリブ（125 mg QD）とレトロゾール（2.5 mg QD）をスケジュール 3/1 で投与した。対照群に割り付けられた患者には、プラセボ（QD）とレトロゾール（2.5 mg QD）をスケジュール 3/1 で投与した。

A5481008 試験には、パルボシクリブの QT 延長に与える影響を評価するための QTc 解析サブ試験を含めた。心電図を評価するサブグループ（グループ 1）には、選定した複数の施設において約 60 例の患者が登録され、PK サンプルングに合わせて心電図（2 分間隔で 3 回連続）を記録し、QT 間隔に対するパルボシクリブの影響を評価した。投与開始日の前日（第 0 日）の 0 時間（最初の心電図を測定した時間を ECG1 とする）、ECG1 の 2、4、6 および 8 時間後、ならびにサイクル 1 第 14 日の投与前（0 時間）とパルボシクリブ投与後 2、4、6 および 8 時間に心電図を測定した。サイクル 1 第 14 日の心電図測定は、第 0 日に心電図を測定した時刻と同じ時刻（±35 分以内）に実施することとした。サイクル 1 第 14 日の治験薬投与は、投与前の PK 測定用採血を行った直後に行った。

本項のすべての ECG パラメータは、中央心電図評価機関にて盲検下で手動測定した値（中央測定値）を使用した。ECG 測定値には、PR 間隔、QT 間隔、RR 間隔、QRS 波を含めた。心拍数で

補正された QT 測定値 (QTc) をデータ解析および解釈に用いた。また、通常使用される QTcB および QTcF に加えて、QTcS についても評価した。QTcS を算出するために、QTc 解析対象集団のすべての患者における投与前の QT 測定値 (反復測定) を用いて補正係数を推定した。

A5481008 試験では、PK データの要約統計量の算出および、安全性および有効性の評価項目に対する曝露-反応関係のモデリングのためにトラフ PK サンプルングを実施した。サイクル 1 およびサイクル 2 の第 14 日にパルボシクリブ濃度を測定するため、すべての患者から治験薬投与前に PK 試料を採取した。さらに、QTc 解析サブ試験の対象患者 (グループ 1) から、パルボシクリブ濃度測定のためにサイクル 1 第 14 日のパルボシクリブまたはプラセボの投与前、ならびに投与後 2, 4, 6 および 8 時間に PK 試料を採血した。

#### 2.2.4.1.1. A5481008 試験における PK-PD 解析

A5481008 試験の治験実施計画書 (改訂第 2 版) では、2 つの臨床薬理試験 [食事の影響を検討した A5481021 試験およびプロトンポンプ阻害薬 (PPI) との薬物間相互作用を検討した A5481018 試験] の結果を踏まえて、パルボシクリブの食事条件を変更し、制酸薬を併用禁止薬または推奨されない薬剤として追加した。A5481021 試験では、食後にパルボシクリブの遊離塩基カプセル剤を投与した場合、パルボシクリブ全身曝露量の被験者内変動および被験者間変動が絶食下と比較して有意に減少することが示された (2.3.2.4 項)。A5481018 試験では、絶食下で PPI とパルボシクリブ (遊離塩基カプセル剤) を併用した場合、パルボシクリブの曝露量が著しく減少することが示された (2.3.1.5 項)。これら 2 試験の結果から、A5481008 試験の治験実施計画書のパルボシクリブ投与を絶食下投与 (投与 1 時間前から 2 時間後は絶食) から食後投与へ変更するとともに、PPI の併用を禁止し、局所性制酸薬および H<sub>2</sub> 受容体拮抗薬については併用薬として推奨しないこととした。その後、A5481038 試験の結果から、食後にパルボシクリブ (遊離塩基カプセル剤) と PPI を併用した場合、パルボシクリブの曝露量は PPI により臨床的に重要な影響を受けないことが示された (2.3.1.8 項)。以上を踏まえ、A5481008 試験の PK 結果は、PK 評価用試料採血日に制酸薬を併用したかどうか、また、パルボシクリブ投与時の食事条件 (最小限の絶食下または食後) によって以下の 4 投与グループに分けて評価した。

- ・ 投与グループ A (絶食下投与, 制酸薬の併用あり) : PK 採血日の投与において、絶食下でパルボシクリブを投与し、かつ局所性制酸薬, H<sub>2</sub> 受容体拮抗薬, または PPI (以下、総称して制酸薬と呼ぶ) を併用した患者
- ・ 投与グループ B (絶食下投与, 制酸薬の併用なし) : PK 採血日の投与において、絶食下でパルボシクリブを投与し、かつ制酸薬は併用していない患者
- ・ 投与グループ C (食後投与, 制酸薬の併用を問わない) : PK 採血日の投与において、食後にパルボシクリブを投与した患者
- ・ 投与グループ D : グループ B+グループ C の患者

定常状態であると判断するための服用遵守許容基準として、PK 採血日の前 8 日間に連続投与されていること、および PK 採血日当日の投与前に採血されることという条件を満たした投与前の PK 用試料のパルボシクリブ濃度を定常状態時の C<sub>trough</sub> とした (服用遵守許容基準に関しては、A5481008 試験治験総括報告書 9.7.6.1 項、および M5.3.5.1 項の定義を参照)。C<sub>trough</sub> は試験サイ

クル別に、 $C_{trough}$ の被験者内平均濃度は患者別に、服用遵守データセットでは投与グループ別に要約統計量を示した。

QTc 解析サブ試験に参加したグループ 1 の患者のサイクル 1 第 14 日における濃度データから PK パラメータを算出した。 $AUC_{24}$  値を算出するために、投与前の PK データを 0 および 24 時間値として用いた。PK パラメータの要約統計量は、定常状態時とみなすことができる服用遵守データセットについて投与グループごとに示した。定常状態時の PK パラメータは、服用遵守許容基準を満たした投与前後の PK 用試料からの濃度データを用いて算出した。

#### 2.2.4.2. 薬物動態の結果

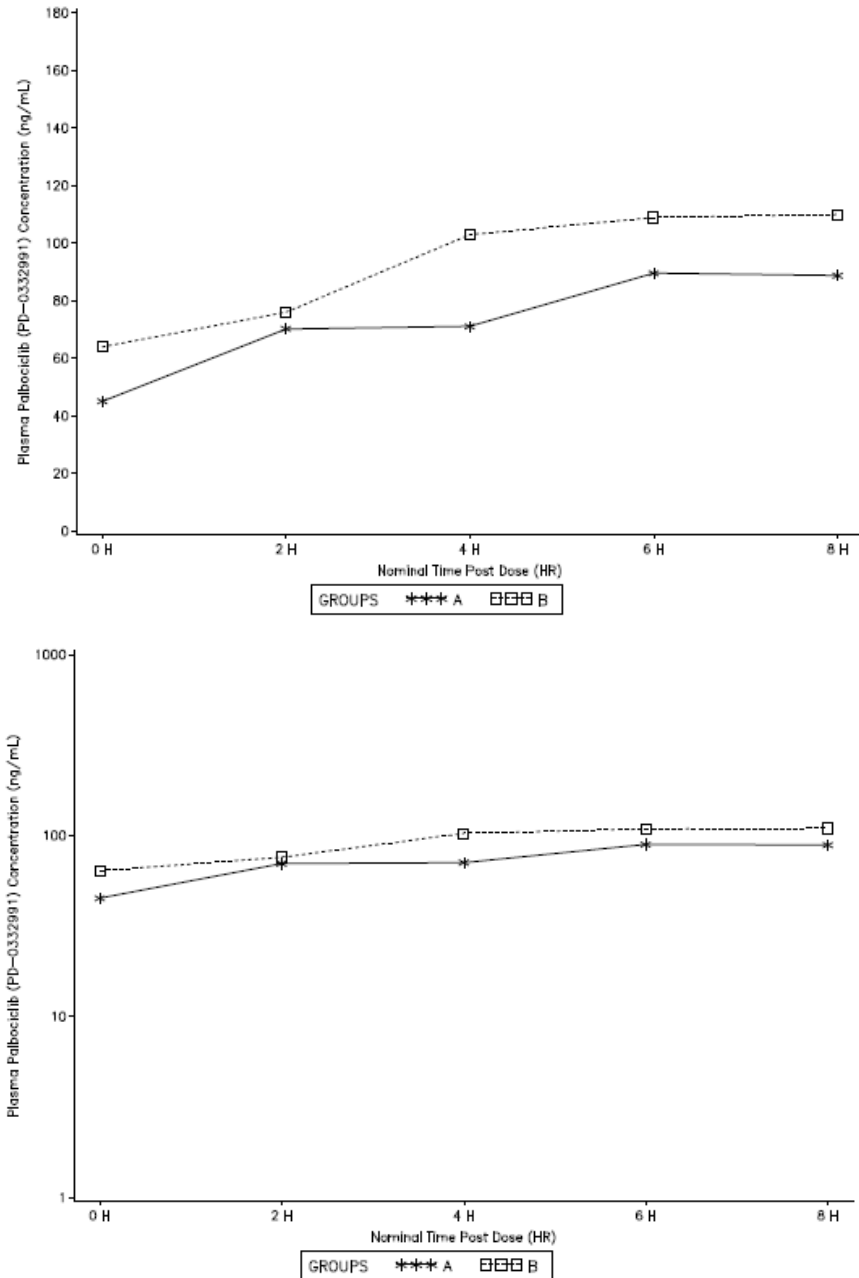
##### 2.2.4.2.1. 血漿中パルボシクリブ薬物動態（グループ 1，サイクル 1 第 14 日）

治験実施計画書の初版およびすべての改訂版において、グループ 1 の患者には、サイクル 1 の間、最小限の絶食下（投与前 1 時間～投与後 2 時間まで絶食）でパルボシクリブを投与することを指示したことから、サイクル 1 第 14 日に得られたすべての PK データは、絶食下投与を反映していると考えられる。服用遵守した PK 解析対象集団における血漿中パルボシクリブの濃度-時間推移（中央値）を投与グループ別に Figure 8 に示し、定常状態時のパルボシクリブ PK パラメータの要約統計量を Table 12 に示した。

グループ 1 の服用遵守した PK 解析対象集団において、パルボシクリブ（125 mg QD）をレトロゾール（2.5 mg QD）と併用投与したとき（サイクル 1 第 14 日）の定常状態時のパルボシクリブの  $AUC_{24}$  および  $C_{max}$  の幾何平均値は、それぞれ 1992 ng•h/mL および 110.4 ng/mL であった（Table 12）。PK 採血時に絶食下でパルボシクリブと制酸薬を併用した患者（投与グループ A）の血漿中パルボシクリブ濃度-時間推移（中央値）は、制酸薬を併用しなかった患者（投与グループ B）と比較して、若干低値を示した。同様に、投与グループ A における定常状態時のパルボシクリブの  $AUC_{24}$  および  $C_{max}$  の幾何平均値（それぞれ 1721 ng•h/mL および 100.7 ng/mL）は、投与グループ B（それぞれ 2076 ng•h/mL および 113.1 ng/mL）と比較して、低かった（Table 12）。

定常状態時のパルボシクリブの  $AUC_{24}$  および  $C_{max}$  の変動（幾何%CV）は、それぞれ 33%～39% の範囲および 34%～40% の範囲であった（Table 12）。

**Figure 8.** パルボシクリブ (125 mg QD) をレトロゾール (2.5 mg QD) と併用投与したときの定常状態時の血漿中パルボシクリブ濃度—時間推移 (中央値, QTc 解析サブ試験に参加したグループ 1, サイクル 1 第 14 日) (A5481008 試験)



引用：A5481008 試験 治験総括報告書 Appendix Figure 14.4.3.13 および Figure 14.4.3.13.1

上図は線形グラフ，下図は片対数グラフ

投与グループ A：PK 採血日の投与において，絶食下でパルボシクリブを投与し，かつ制酸薬を併用した患者

投与グループ B：PK 採血日の投与において，絶食下でパルボシクリブを投与し，かつ制酸薬は併用していない患者

いずれも服用遵守した PK 解析対象集団からの結果を示した。

**Table 12.** パルボシクリブ (125 mg QD) をレトロゾール (2.5 mg QD) と併用投与したときの定常状態時のパルボシクリブの PK パラメータの要約 (QTc 解析サブ試験に参加したグループ 1, サイクル 1 第 14 日) (A5481008 試験)

パラメータ [単位]	投与グループ別のパルボシクリブ PK パラメータの要約 <sup>a</sup>		
	パルボシクリブ+ レトロゾール投与 グループ A <sup>b</sup>	パルボシクリブ+ レトロゾール投与 グループ B <sup>b</sup>	パルボシクリブ+ レトロゾール投与 グループ 1 の全被験者
N, n <sup>c</sup>	9,9	34,32	43,41
AUC <sub>24</sub> [ng·h/mL] <sup>d</sup>	1721 (39)	2076 (33)	1992(35)
C <sub>max</sub> [ng/mL]	100.7 (40)	113.1 (34)	110.4 (35)
T <sub>max</sub> [h]	4.58 (1.87-8.00)	5.90 (1.90-8.18)	5.83 (1.87-8.18)
CL/F [L/h]	72.61 (39)	60.17 (33)	62.71 (35)

引用：A5481008 試験 治験総括報告書 Appendix Table 14.4.4.1.2 および Table 14.4.4.1.4

AUC<sub>24</sub>：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， CL/F：見かけの経ロクリアランス， C<sub>max</sub>：最高血漿中濃度， %CV：変動係数 (%)， PK：薬物動態， T<sub>max</sub>：最高血漿中濃度到達時間

a. T<sub>max</sub> は中央値 (範囲)， それ以外の PK パラメータは幾何平均値 (幾何%CV) を示した。

b. 投与グループ A：PK 採血日の投与において， 絶食下でパルボシクリブを投与し， かつ制酸薬を併用した患者

投与グループ B：PK 採血日の投与において， 絶食下でパルボシクリブを投与し， かつ制酸薬は併用していない患者

c. N：C<sub>max</sub> と T<sub>max</sub> の要約統計量の対象となった被験者数， n：AUC<sub>24</sub> と CL/F の統計要約統計量の対象となった被験者数

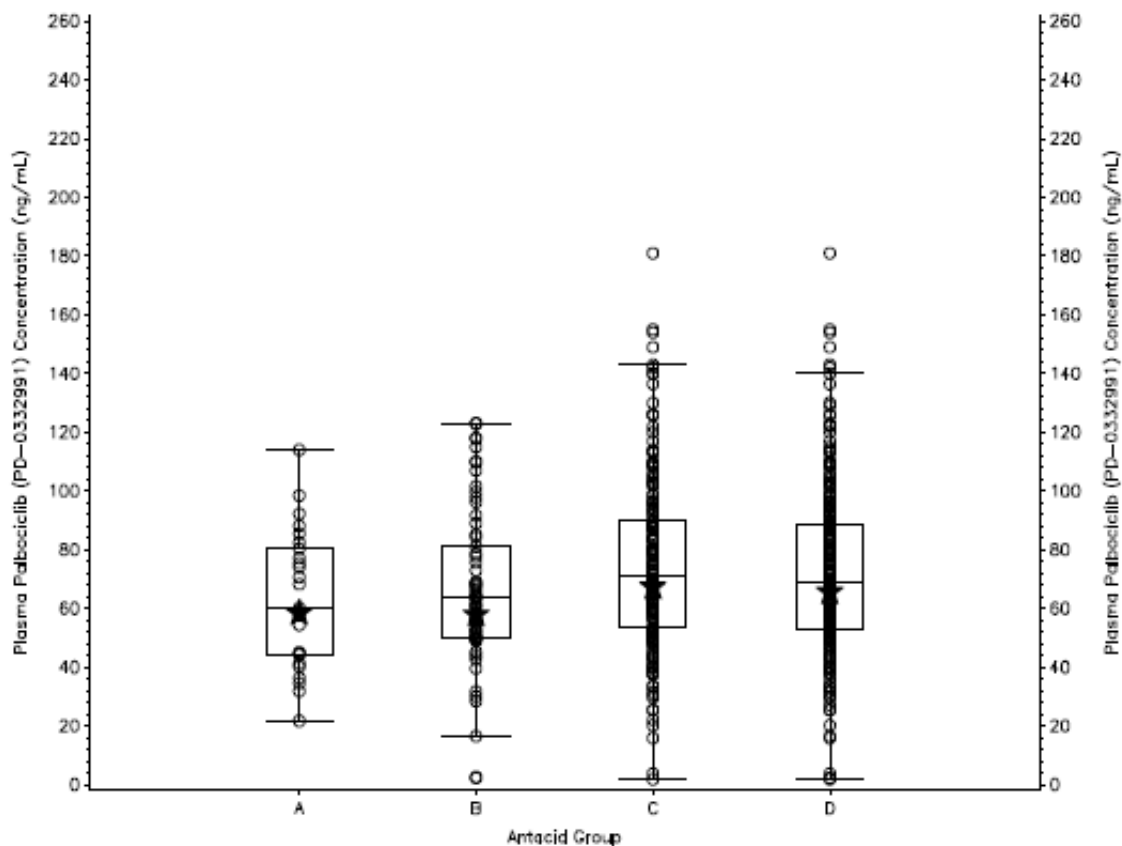
d. 服用遵守許容基準を満たし定常状態であると判断されたことから， AUC<sub>24</sub> は PK 採血日の投与前値を 0 時間値として， 次の投与前 (0 時間) 値を投与後 24 時間値として用い算出した。

#### 2.2.4.2.2. パルボシクリブの薬物動態 (トラフ濃度， PK 解析セット)

服用遵守され PK 解析対象集団の対象となった患者の定常状態時のパルボシクリブの血漿中トラフ濃度の個々の被験者内平均値およびその幾何平均値を投与グループ別に Figure 9 に図示し， 記述統計量を Table 13 に示した。すべての投与グループの患者の定常状態時の血漿中パルボシクリブ C<sub>trough</sub> の被験者内平均値の幾何平均値は 64.9 ng/mL であった。Figure 9 に示したように， パルボシクリブ (125 mg QD) とレトロゾール (2.5 mg QD) を併用投与したときの定常状態時の血漿中パルボシクリブ C<sub>trough</sub> の被験者内平均値は 4 投与グループを通じて類似していた。投与グループ A と投与グループ B の定常状態時のパルボシクリブ C<sub>trough</sub> の被験者内平均値の幾何平均値は同様であり (それぞれ 58.6 ng/mL および 58.1 ng/mL)， PK 採血時に絶食下でパルボシクリブ投与を行った患者に対して制酸薬を併用しても定常状態時のパルボシクリブ C<sub>trough</sub> の被験者内平均値の幾何平均値は変化しなかった。投与グループ C の定常状態時のパルボシクリブ C<sub>trough</sub> の被験者内平均値の幾何平均値は 67.4 ng/mL であり， PK 採血時にパルボシクリブを食後投与した場合でも定常状態時のパルボシクリブ C<sub>trough</sub> に大きな変化は見られなかった (Table 13)。

4 投与グループの定常状態時の血漿中パルボシクリブ C<sub>trough</sub> の被験者内平均値の変動 (幾何%CV) は 43%~76% の範囲であり， 絶食下でパルボシクリブを投与し， 制酸薬を併用していない患者の変動が最も大きかった (投与グループ B) (Table 13)。

Figure 9. 定常状態時のパルボシクリブの血漿中トラフ濃度の比較 (A5481008 試験)



引用：A5481008 試験 治験総括報告書 Appendix Figure 14.4.3.5

PK：薬物動態

星印は幾何平均値を示し、白丸は個々の被験者の値を示す。箱ひげ図の箱の下側の辺は第1四分位数、上側の辺は第3四分位数、箱の中央の線は中央値を示す。箱の下側および上側の辺から伸びる線の先端は、「第1四分位数-1.5×IQR」から「第3四分位数+1.5×IQR」の範囲内のそれぞれ最小値および最大値を示す。

投与グループ A：PK 採血日の投与において、絶食下でパルボシクリブを投与し、かつ制酸薬を併用した患者

投与グループ B：PK 採血日の投与において、絶食下でパルボシクリブを投与し、かつ制酸薬は併用していない患者

投与グループ C：PK 採血日の投与において、食後にパルボシクリブを投与した患者

投与グループ D：投与グループ B+投与グループ C の患者

いずれも服用遵守し、定常状態時のトラフ濃度と判断された PK 解析対象集団からの結果を示した。



**Table 13.** パルボシクリブ (125 mg QD) とレトロゾール (2.5 mg QD) を併用投与したときの定常状態時のパルボシクリブの血漿中トラフ濃度の被験者内平均値の要約 (A5481008 試験)

投与グループ <sup>a</sup>	パラメータ [単位]	来院別のパラメータ要約 <sup>b</sup>		
		サイクル1 第14日	サイクル2 第14日	統合 <sup>c</sup>
全グループ	N	199	151	243
	C <sub>trough</sub> [ng/mL]	67.0 (47)	58.3 (95)	64.9 (59)
投与グループ A	N	18	11	25
	C <sub>trough</sub> [ng/mL]	56.9 (45)	53.5 (50)	58.6 (43)
投与グループ B	N	58	17	65
	C <sub>trough</sub> [ng/mL]	60.4 (58)	52.7 (116)	58.1 (76)
投与グループ C	N	123	123	180
	C <sub>trough</sub> [ng/mL]	72.0 (40)	59.6 (96)	67.4 (58)
投与グループ D	N	181	140	225
	C <sub>trough</sub> [ng/mL]	68.1 (47)	58.7 (98)	65.7 (59)

引用：A5481008 試験 治験総括報告書 Appendix Table 14.4.3.2.2.1 および Table 14.4.3.2.2

C<sub>trough</sub>：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），%CV：変動係数（%），PK：薬物動態

- 投与グループ A：PK 採血日の投与において、絶食下でパルボシクリブを投与し、かつ制酸薬を併用した患者  
投与グループ B：PK 採血日の投与において、絶食下でパルボシクリブを投与し、かつ制酸薬は併用していない患者  
投与グループ C：PK 採血日の投与において、食後にパルボシクリブを投与した患者  
投与グループ D：グループ B+グループ C の患者
- 幾何平均値（幾何%CV）
- サイクル1およびサイクル2の第14日の値の被験者内平均値の算術平均値

#### 2.2.4.2.3. 日本人、アジア人（日本人を除く）および非アジア人患者のパルボシクリブの薬物動態比較

A5481008 試験に組み入れられた日本人患者の PK 検体は、ほとんどがパルボシクリブとレトロゾールを食後に併用投与したグループ C に該当していたことから、日本人、アジア人（日本人を除く）および非アジア人におけるパルボシクリブのトラフ濃度（サイクル1およびサイクル2の第14日の定常状態時 C<sub>trough</sub>）の比較には、投与グループ C に該当する患者の PK データを用いた。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 C<sub>trough</sub> の被験者内平均値の要約統計量を Table 14 に、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 C<sub>trough</sub> の被験者内平均値の比較を Figure 10 に示す。

Figure 10 に示すように、日本人患者とアジア人患者（日本人を除く）の C<sub>trough</sub> の被験者内平均値の分布はおおよそ非アジア人患者の C<sub>trough</sub> 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 C<sub>trough</sub> 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 C<sub>trough</sub> の被験者内平均値は非アジア人よりも高値を示した (Table 14)。

**Table 14.** 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  $C_{trough}$  の要約 (A5481008 試験)

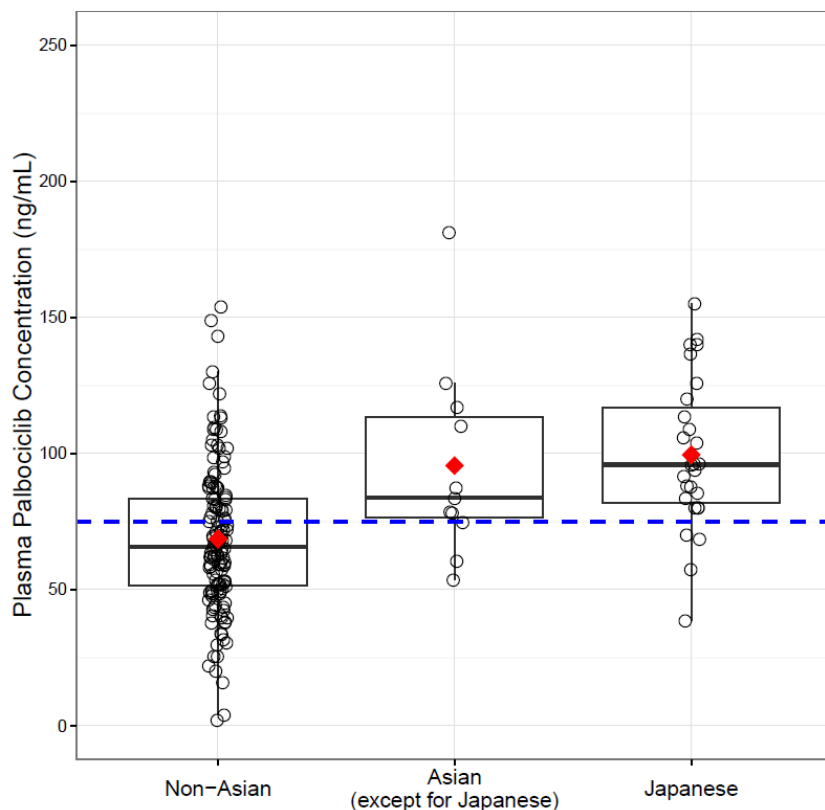
	パルボシクリブの定常状態時 $C_{trough}$ (ng/mL) の要約 <sup>a</sup>		
	非アジア人	アジア人 (日本人を除く)	日本人
N	142	11	27
算術平均値	68.5	95.5	99.5
標準偏差	27.0	36.2	27.9
中央値	65.7	83.7	95.9
最小値	1.91	53.4	38.5
最大値	154	181	155
幾何平均値	61.7	90.1	95.4
幾何%CV	59.1	36.0	31.3

引用: [Appendix 1.5](#)

$C_{trough}$ : 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), N: 統計解析対象被験者数, %CV: 変動係数 (%)

a. 定常状態の  $C_{trough}$  の被験者内平均値

Figure 10. 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  $C_{trough}$  の比較 (A5481008 試験)



引用：Appendix 1.13

$C_{trough}$ ：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）

被験者数：非アジア人 142 例，アジア人（日本人を除く）11 例，日本人 27 例。いずれもグループ C（食後投与，制酸薬の併用問わず）に該当する。

◆：各人種の算術平均値，○：個々の  $C_{trough}$ ，青い破線：日本人，アジア人（日本人を除く），非アジア人全データの算術平均値

箱ひげ図の箱の下側の辺は第 1 四分位数，上側の辺は第 3 四分位数，箱の中央の線は中央値を示す。箱の下側および上側の辺から伸びる線の先端は，「第 1 四分位数-1.5×IQR」から「第 3 四分位数+1.5×IQR」の範囲内のそれぞれ最小値および最大値を示す。ここで，IQR（interquartile range）とは四分範囲であり，IQR = 第 3 四分位数-第 1 四分位数を示す。

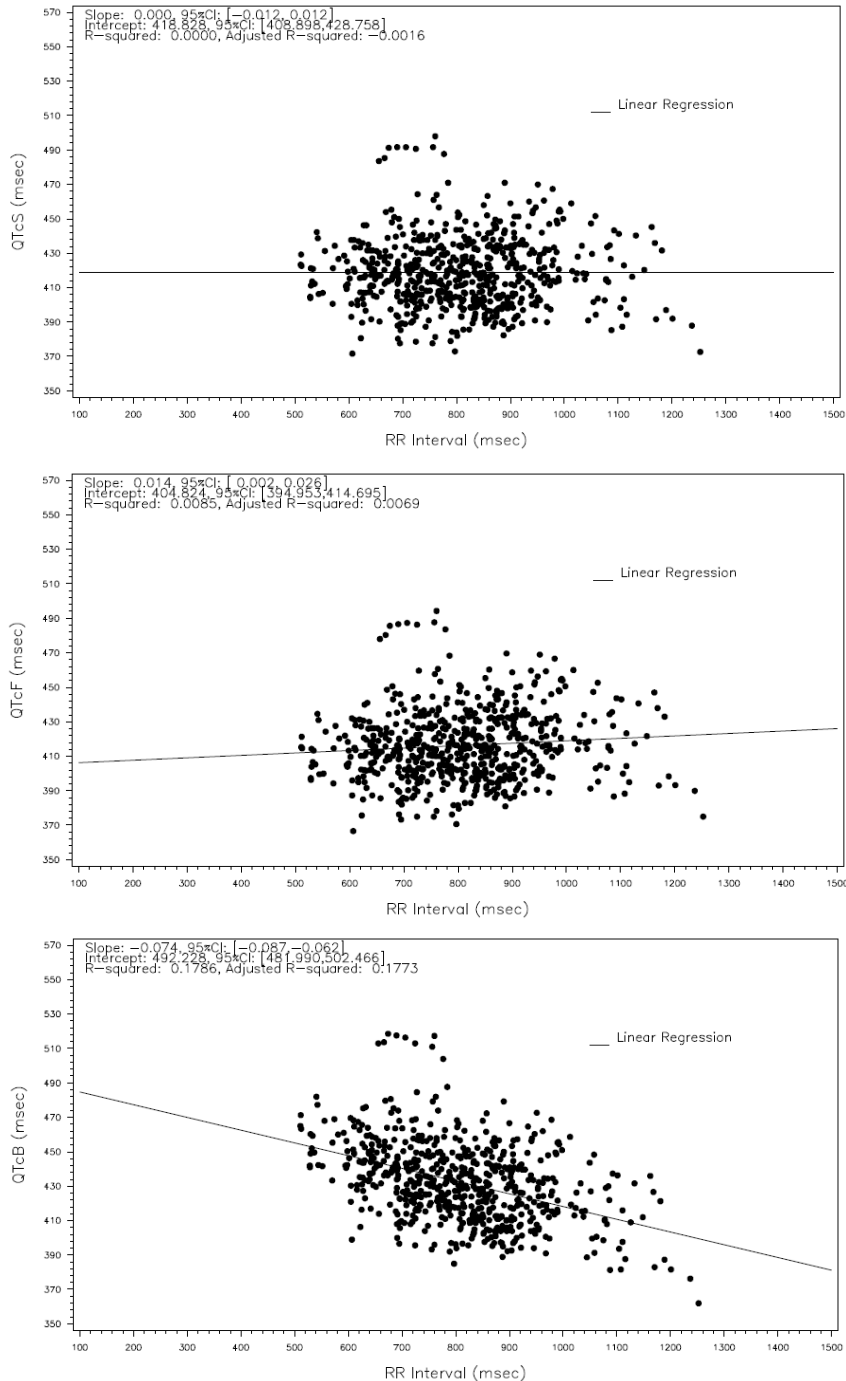
### 2.2.4.3. ECG サブグループ解析（グループ 1）

QTc 解析サブ試験（グループ 1）には，合計 125 例の患者が登録された。125 例中 77 例の患者がパルボシクリブ+レトロゾール投与群（76 例から投与後の ECG データを収集），48 例がプラセボ+レトロゾール投与群に無作為に割り付けられた。グループ 1 に参加した各治験実施施設における患者の組み入れ数の違い，すべての PK 試料採取が完了しなかった患者や第 0 日と第 14 日の心電図測定が同じ時刻に行われなかった患者の補充をするため，当初予定していた 60 例以上の患者を本サブ試験に登録した。QTc 解析対象集団のうち，サイクル 1 第 0 日とサイクル 1 第 14 日の心電図検査実施時刻が一致する患者のデータを用いて，ECG パラメータに対するパルボシクリブの影響を評価した。また，グループ 1 のプラセボ+レトロゾール投与群の患者の ECG パラ

メータも要約した。パルボシクリブ+レトロゾール投与群では、ベースラインとサイクル1第14日の心電図検査実施時刻が揃った ECG データが 70 データ以上あり、プラセボ+レトロゾール投与群では 46 データ以上あった。パルボシクリブ+レトロゾール投与群の全症例 (77 例) は、QTc 評価日までパルボシクリブ 125 mg QD を継続的に投与したが、1 例に関しては、サイクル1第14日に予定していた ECG 評価を完了できなかった。

QTc 解析対象集団の投与前の QT データを用いて、3 つの QT 補正值 (QTcB, QTcF, QTcS) と RR 間隔との関連性を視覚的に評価した (Figure 11)。本試験特異的な QT 補正係数は 0.404 と推定され、Figure 11 の脚注に記載した数式を用いて QTc 解析対象集団における QTcS を算出した。QTcB および QTcF と RR 間隔との関連性では、それぞれ下降傾向および上昇傾向が認められたが、QTcS と RR 間隔との関連性では傾向が認められなかった。3 つの QT 補正值に対する RR 間隔の視覚的検討および 3 つの QT 補正法における傾きの検討の結果、QTc 解析対象集団において QT 間隔に対する心拍数の影響を最も適切に補正する補正值は QTcS であり、次いで QTcF, QTcB の順であった。QTcS および QTcF (事前に規定した QTc の主解析の評価項目) を用いて、QTc データの分析および解釈を行った。QTcB 解析の結果は、完全を期するために含むこととし、A5481008 試験治験総括報告書 12.2.2.3 項に記載した。

Figure 11. 併用投与グループの投与前データを用いた QTc と RR 間隔の関連性 [QTc 解析対象集団, QTcS (上図), QTcF (中図), QTcB (下図) (中央測定値)] (A5481008 試験)



引用 : A5481008 試験 治験総括報告書 Appendix Figure 14.3.4.3.2.1

QTcS = QT/(RR)\*S, S はグループ 1 における投与前に反復測定したすべての ECG データの回帰勾配

ECG : 心電図, QTcB : QT 間隔 (Bazett 法による補正值), QTcF : QT 間隔 (Fridericia 法による補正值), QTcS : QT 間隔 (本試験特異的な補正法による補正值)

規定した時点（来院日や投与グループを含む）を固定効果、また、患者を変量効果とした変量効果モデルを用いて、投与後の各規定時間におけるベースラインからの ECG パラメータの平均値の変化を推定した。解析結果を [Table 15](#) に要約する。

パルボシクリブとレトロゾール併用投与時のサイクル 1 第 14 日において、QTcS および QTcF のベースラインからの変化量の最小二乗平均値は、0.80~4.57 msec の範囲であり、両パラメータともに最大値は投与後 6 時間であった。また、サイクル 1 第 14 日のすべての時点で、QTcS および QTcF のベースラインからの変化量の最小二乗平均値の 95% 片側信頼区間の上限値は 8 msec 未満であった。プラセボおよびレトロゾールの併用投与時のサイクル 1 第 14 日では、QTcS および QTcF のベースラインからの変化量の最小二乗平均値は 0.72~3.14 msec の範囲であり、最大値は QTcS および QTcF でそれぞれ投与後 8 時間および 0 時間であった。また、サイクル 1 第 14 日のすべての時点で、QTcS および QTcF のベースラインからの変化量の最小二乗平均値の 95% 片側信頼区間の上限値は 7 msec 未満であった。

集団からの外れ値を検討するため、ECG パラメータのベースライン後の最大値およびベースラインからの最大変化量をカテゴリー別に要約した結果を [Table 16](#) に示す。QTc 解析対象集団のパルボシクリブ+レトロゾール投与群では、QTcS または QTcF の最大値が 480 msec 以上、あるいは QTcS または QTcF のベースラインからの最大変化量が 60 msec 以上の患者はいなかった。プラセボ+レトロゾール投与群では、QTcS または QTcF の最大値が 500 msec 以上の患者はおらず、QTcS の最大値が 480 msec 以上 500 msec 未満の患者が 2 例（4.2%）、QTcF の最大値が 480 msec 以上 500 msec 未満の患者が 1 例（2.1%）認められた。また、QTcS または QTcF のベースラインからの最大変化量が 60 msec 以上の患者はいなかった。

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における QTcS のベースラインからの変化量の箱ひげ図を [Figure 12](#) に示す。また、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における QTcF のベースラインからの変化量の箱ひげ図を [Figure 13](#) に示す。サイクル 1 第 14 日の ECG 評価期間を通じて、QTcS および QTcF のベースラインからの変化量（平均値および中央値）に傾向は見られなかった。なお、[Figure 12](#) および [Figure 13](#) の y 軸はベースラインからの変化量を示し、データをより適切に示すために、各投与群で異なるスケールで示している。

QTc 解析対象集団のサイクル 1 第 14 日の PR 間隔、QRS 波、心拍数に臨床的に関連性のある変化は認められなかった（[Table 15](#) および [Table 16](#)）。

**Table 15.** サイクル1第14日に測定した各時間におけるECGパラメータのベースラインからの変化- QTc 解析対象集団 - (A5481008 試験)

投与後時間	n	パルボシクリブ+レトロゾール		n	プラセボ+レトロゾール	
		ベースラインから の変化量の 最小二乗平均値 (標準誤差)	ベースラインから の変化量の 最小二乗平均値 の90%CI		ベースラインから の変化量の 最小二乗平均値 (標準誤差)	ベースラインから の変化量の 最小二乗平均値 の90%CI
<b>QTcS</b>						
0 h	76	0.80 (1.495)	[-1.67, 3.26]	46	2.95 (1.906)	[-0.19, 6.10]
2 h	71	3.32 (1.535)	[0.79, 5.85]	47	1.65 (1.897)	[-1.48, 4.78]
4 h	71	2.76 (1.535)	[0.23, 5.30]	47	1.74 (1.897)	[-1.39, 4.87]
6 h	71	4.49 (1.535)	[1.96, 7.02]	47	0.72 (1.897)	[-2.41, 3.85]
8 h	70	0.94 (1.542)	[-1.60, 3.48]	47	3.14 (1.897)	[0.01, 6.27]
<b>QTcF</b>						
0 h	76	1.10 (1.508)	[-1.39, 3.58]	46	3.06 (1.922)	[-0.11, 6.23]
2 h	71	3.68 (1.548)	[1.12, 6.23]	47	1.73 (1.913)	[-1.43, 4.88]
4 h	71	2.86 (1.548)	[0.31, 5.41]	47	1.54 (1.913)	[-1.62, 4.70]
6 h	71	4.57 (1.548)	[2.01, 7.12]	47	0.71 (1.913)	[-2.44, 3.87]
8 h	70	1.21 (1.554)	[-1.36, 3.77]	47	2.84 (1.913)	[-0.31, 6.00]
<b>QTcB</b>						
0 h	76	-0.11 (1.649)	[-2.83, 2.61]	46	2.78 (2.105)	[-0.69, 6.25]
2 h	71	1.46 (1.695)	[-1.34, 4.25]	47	0.83 (2.093)	[-2.63, 4.28]
4 h	71	2.58 (1.695)	[-0.22, 5.38]	47	2.47 (2.093)	[-0.98, 5.92]
6 h	71	4.03 (1.695)	[1.24, 6.83]	47	0.53 (2.093)	[-2.92, 3.99]
8 h	70	-0.17 (1.703)	[-2.98, 2.64]	47	4.14 (2.093)	[0.69, 7.59]
<b>RR 間隔</b>						
0 h	76	11.8 (10.40)	[-5.37, 28.9]	46	4.90 (13.26)	[-17.0, 26.8]
2 h	71	25.2 (10.68)	[7.58, 42.8]	47	6.66 (13.19)	[-15.1, 28.4]
4 h	71	4.11 (10.68)	[-13.5, 21.7]	47	-12.5 (13.19)	[-34.3, 9.22]
6 h	71	4.18 (10.68)	[-13.4, 21.8]	47	-1.75 (13.19)	[-23.5, 20.0]
8 h	70	15.8 (10.73)	[-1.90, 33.5]	47	-14.9 (13.19)	[-36.6, 6.89]
<b>PR 間隔</b>						
0 h	76	-0.44 (1.084)	[-2.23, 1.35]	45	1.50 (1.400)	[-0.81, 3.81]
2 h	71	-1.94 (1.116)	[-3.78, -0.10]	46	1.30 (1.391)	[-0.99, 3.59]
4 h	71	0.26 (1.116)	[-1.58, 2.10]	46	0.66 (1.391)	[-1.63, 2.95]
6 h	71	1.17 (1.116)	[-0.67, 3.01]	46	-1.27 (1.391)	[-3.57, 1.02]
8 h	70	1.50 (1.122)	[-0.35, 3.35]	46	-0.52 (1.391)	[-2.81, 1.77]
<b>QRS 波</b>						
0 h	76	-0.61 (0.741)	[-1.83, 0.61]	46	0.13 (0.946)	[-1.43, 1.69]
2 h	71	-0.92 (0.762)	[-2.17, 0.34]	47	-1.97 (0.941)	[-3.52, -0.42]
4 h	71	-0.39 (0.762)	[-1.65, 0.86]	47	0.43 (0.941)	[-1.13, 1.98]
6 h	71	-0.41 (0.762)	[-1.66, 0.85]	47	-1.63 (0.941)	[-3.18, -0.08]
8 h	70	-0.68 (0.765)	[-1.94, 0.58]	47	-1.28 (0.941)	[-2.83, 0.28]

引用：A5481008 試験 治験総括報告書 Appendix Table 14.3.4.3.8.2

n：患者数，QTcB：QT 間隔（Bazett 法による補正值），QTcF：QT 間隔（Fridericia 法による補正值），QTcS：QT 間隔（本試験特異的な補正法による補正值）

QTcS = QT/(RR)<sup>S</sup>，S はグループ 1 における投与前に反復測定したすべての ECG データの回帰勾配  
第 0 日の各規定時間（投与後 0，2，4，6，8 時間）の測定値（3 回測定）をベースラインと定義した。  
規定した時点（来院日や投与グループを含む）を固定効果として，また，患者を変量効果とした変量効果モデルを用いて，投与後の各規定時間におけるベースラインからの QTcS 変化量の平均値を推定した。

**Table 16. ベースライン後の各 ECG パラメータの最大値とベースラインからの最大変化量の要約- QTc 解析対象集団 - (A5481008 試験)**

パラメータ	基準	パルボシクリブ +レトロゾール		プラセボ+ レトロゾール	
		N	n (%)	N	n (%)
QTcS の最大値 (msec)	<450	76	66 (86.8)	48	40 (83.3)
	450~<480	76	10 (13.2)	48	6 (12.5)
	480~<500	76	0	48	2 (4.2)
	≥500	76	0	48	0
QTcF の最大値 (msec)	<450	76	69 (90.8)	48	41 (85.4)
	450~<480	76	7 (9.2)	48	6 (12.5)
	480~<500	76	0	48	1 (2.1)
	≥500	76	0	48	0
QTcB の最大値 (msec)	<450	76	49 (64.5)	48	30 (62.5)
	450~<480	76	26 (34.2)	48	12 (25.0)
	480~<500	76	1 (1.3)	48	5 (10.4)
	≥500	76	0	48	1 (2.1)
QTcS のベースラインからの 最大変化量 (msec)	変化量<30	76	72 (94.7)	48	46 (95.8)
	30≤変化量<60	76	4 (5.3)	48	2 (4.2)
	変化量≥60	76	0	48	0
QTcF のベースラインからの 最大変化量 (msec)	変化量<30	76	71 (93.4)	48	46 (95.8)
	30≤変化量<60	76	5 (6.6)	48	2 (4.2)
	変化量≥60	76	0	48	0
QTcB のベースラインからの 最大変化量 (msec)	変化量<30	76	71 (93.4)	48	44 (91.7)
	30≤変化量<60	76	5 (6.6)	48	4 (8.3)
	変化量≥60	76	0	48	0
PR 間隔のベースラインからの 最大変化量 (msec)	変化量≥25% かつ ベースライン≥200 msec	76	0	47	0
	変化量≥50% かつ ベースライン<200 msec	76	0	47	0
QRS 波のベースラインからの 最大変化量 (msec)	変化量≥25% かつ ベースライン ≥100 msec	76	0	48	0
	変化量≥50% かつ ベースライン <100 msec	76	0	48	0

引用：A5481008 試験 治験総括報告書 Appendix Table 14.3.4.3.6.4.2 および Table 14.3.4.3.6.8.2.

N：少なくとも投与前1回と投与後1回の同時間に測定された心電図データがあり、QT 間隔に対するパルボシクリブの影響を評価するために QTc を測定した患者数、n：N で規定されたグループをカテゴリー分類した時被験者数、QTcB：QT 間隔 (Bazett 法による補正值)、QTcF：QT 間隔 (Fridericia 法による補正值)、QTcS：QT 間隔 (本試験特異的な補正法による補正值)

第0日の各規定時間 (投与後0, 2, 4, 6, 8時間) の測定値 (3回測定) をベースラインと定義した。

計画されていなかった来院日のデータは、本要約には含んでいない。

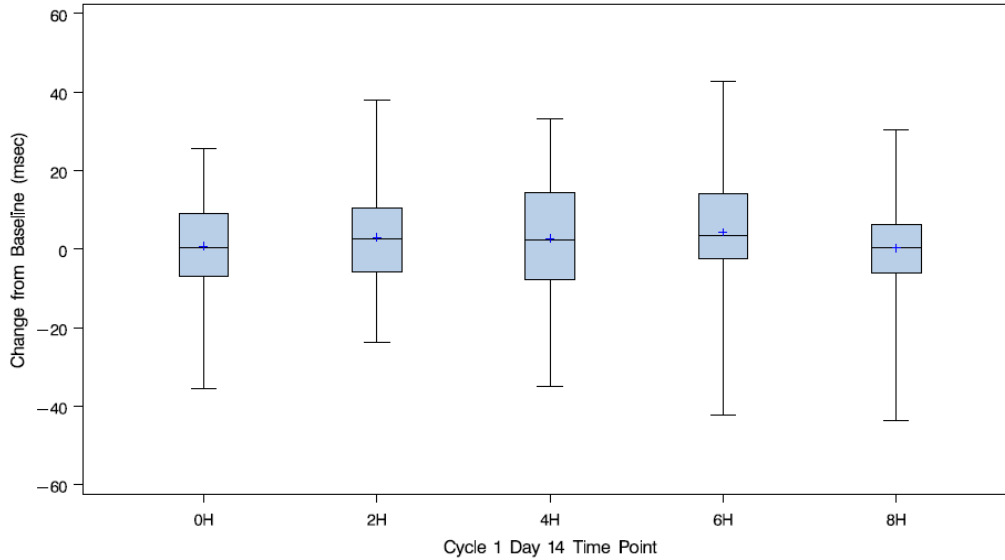
QTcS = QT/(RR)<sup>S</sup>, S はグループ1における投与前に反復測定したすべての ECG データの回帰勾配



Figure 12. サイクル1 第14日のQTcSのベースラインからの変化(中央測定値, QTc解析対象集団) (A5481008試験)

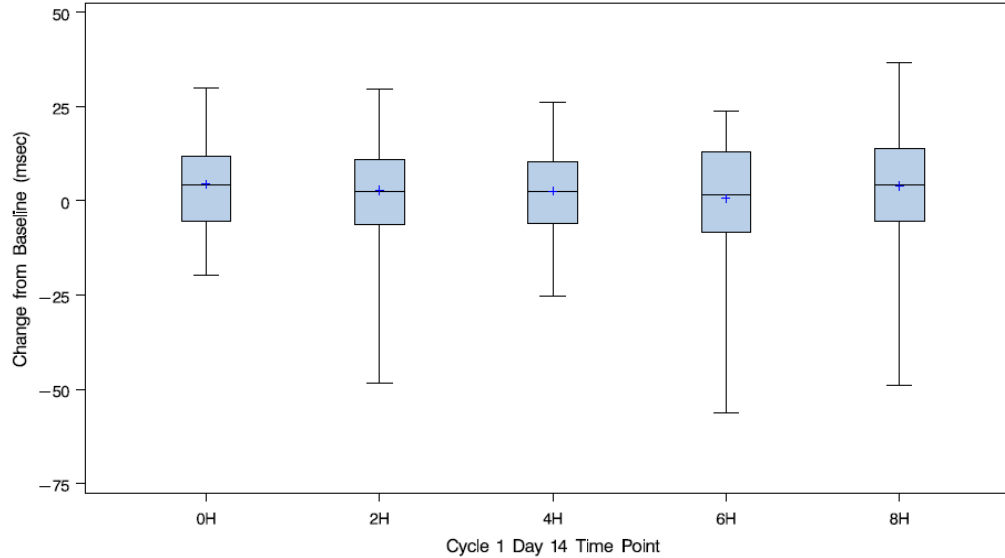
パルボシクリブ+レトロゾール投与群

Treatment Group: Palbociclib (PD-0332991) + Letrozole ECG Test: QTcS INTERVAL (STUDY SPECIFIC CORRECTION) ~



プラセボ+レトロゾール投与群

Treatment Group: Placebo + Letrozole ECG Test: QTcS INTERVAL (STUDY SPECIFIC CORRECTION) ~



引用: A5481008 試験 治験総括報告書 Appendix Figure 14.3.4.4.3

ECG: 心電図, QTcS: QT 間隔 (本試験特異的な補正法による補正值)

上図: パルボシクリブ+レトロゾール投与群, 下図: プラセボ+レトロゾール投与群

QTcS =  $QT/(RR)^S$ , S はグループ 1 における投与前に反復測定したすべての ECG データの回帰勾配

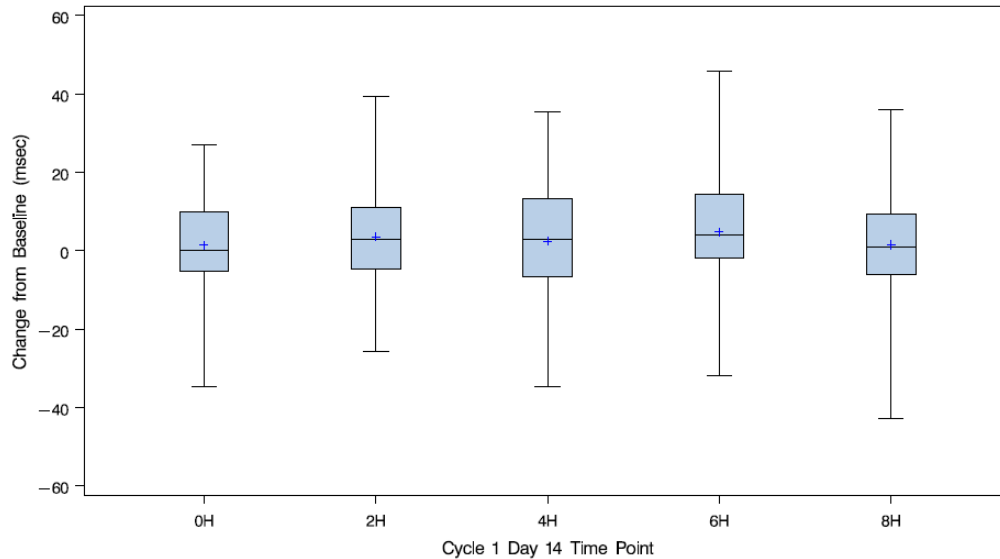
第 0 日の各規定時間 (投与後 0, 2, 4, 6, 8 時間) の測定値 (3 回測定) をベースラインと定義した。

箱ひげ図の箱は, 第 1 四分位数, 第 1 二分位数, 第 3 四分位数を示し, 箱から伸びる線の先端は, 最小観測値, 最大観測値, + は平均値を表す。

Figure 13. サイクル1 第14日のQTcFのベースラインからの変化(中央測定値, QTcF解析対象集団) (A5481008試験)

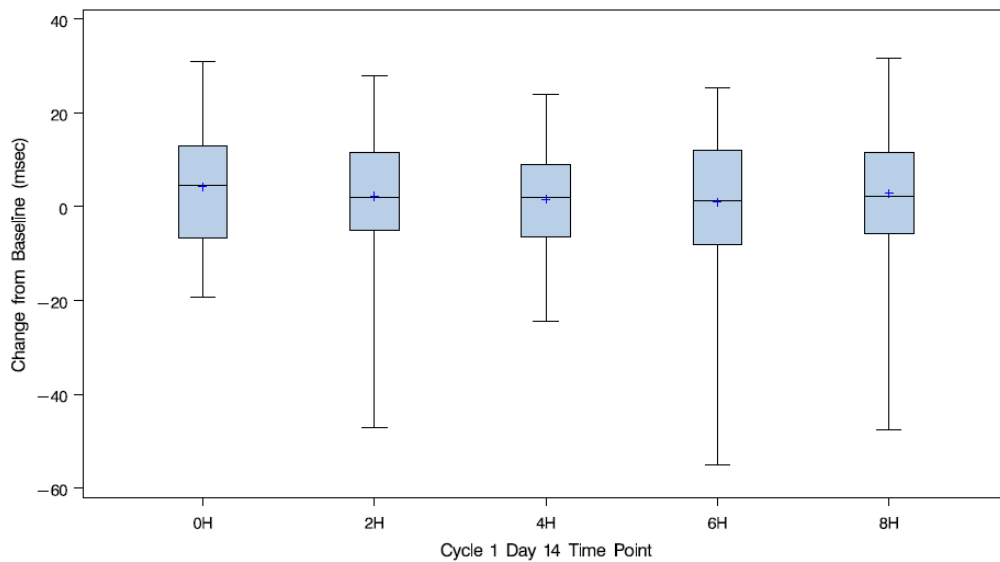
パルボシクリブ+レトロゾール投与群

Treatment Group: Palbociclib (PD-0332991) + Letrozole ECG Test: QTcF INTERVAL (FRIDERICIA'S CORRECTION)



プラセボ+レトロゾール投与群

Treatment Group: Placebo + Letrozole ECG Test: QTcF INTERVAL (FRIDERICIA'S CORRECTION)



引用 : A5481008 試験 治験総括報告書 Appendix Figure 14.3.4.4.3

ECG : 心電図, QTcF : QT 間隔 (Fridericia 法による補正值)

上図 : パルボシクリブ+レトロゾール投与群, 下図 : プラセボ+レトロゾール投与群

第0日 (0, 2, 4, 6, 8時間) の同時刻に3回測定した平均値をベースラインと定義した。

箱ひげ図の箱は, 第1四分位数, 第1二分位数, 第3四分位数を示し, 箱から伸びる線の先端は, 最小観測値, 最大観測値, + は平均値を表す。

#### 2.2.4.4. 結論

##### 2.2.4.4.1. 薬物動態の結論

- パルボシクリブ (125 mg QD) とレトロゾールを併用投与したときのすべての投与グループの患者から算出した定常状態時のパルボシクリブの  $AUC_{24}$  および  $C_{max}$  の幾何平均値は、それぞれ 1992 ng·h/mL および 110.4 ng/mL であった。
- 絶食下で、パルボシクリブ (125 mg QD) とレトロゾールを併用投与し、制酸薬を併用しなかった場合、定常状態時のパルボシクリブの  $AUC_{24}$  および  $C_{max}$  の幾何平均値は、それぞれ 2076 ng·h/mL および 113.1 ng/mL であった。
- 絶食下で、パルボシクリブ (125 mg QD) とレトロゾールを併用投与し、かつ、制酸薬を併用した場合、定常状態時のパルボシクリブの  $AUC_{24}$  および  $C_{max}$  の幾何平均値は、それぞれ 1721 ng·h/mL および 100.7 ng/mL であり、PK 用試料を採血した際に制酸薬を併用していなかった場合と比較して、 $AUC_{24}$  および  $C_{max}$  の幾何平均値は低値を示した。
- すべての投与グループの患者から得られた定常状態時のパルボシクリブ  $C_{trough}$  の被験者内平均値の幾何平均値は、64.9 ng/mL であった。
- 定常状態時のパルボシクリブ  $C_{trough}$  の被験者内平均値を比較すると、中央値および範囲は、投与グループ間ではほぼ同様な傾向を示し、パルボシクリブの  $C_{trough}$  の被験者内平均値の幾何平均値は絶食下で制酸薬と併用したグループで 58.6 ng/mL、絶食下で制酸薬を併用しなかったグループで 58.1 ng/mL、制酸薬併用の有無を問わず食後投与したグループで 67.4 ng/mL であった。
- A5481008 試験の投与グループ間でみられたパルボシクリブの PK パラメータの違いは、それらの投与条件を評価した臨床薬理試験から得られた影響と一致していたが、違いはそれほど顕著ではなかった。これは、各試験における投与方法の管理の程度および投与条件の違いによるものと考えられる（例えば、本試験では最低限の絶食下での投与であったのに対し、臨床薬理試験では一晚絶食下での投与であった。また、本試験では実臨床と同様に様々な強度の制酸薬を選択可能としており、最小限の絶食下でパルボシクリブを投与していた際は、特に制酸薬の投与時間に制限を設けていなかった）。
- 日本人およびアジア人（日本人を除く）における定常状態時のパルボシクリブ  $C_{trough}$  の被験者内平均値の幾何平均値は、非アジア人よりも高かったものの（それぞれ 95.4 ng/mL, 90.1 ng/mL, 61.7 ng/mL）、日本人およびアジア人（日本人を除く）の定常状態時のパルボシクリブ  $C_{trough}$  値の被験者内平均値の分布は、概ね非アジア人の分布の範囲内であった。

##### 2.2.4.4.2. 心電図の結論

- QTc 解析対象集団において、QT 間隔に対する心拍数の影響を最も適切に補正する補正值は QTcS であり、次いで QTcF、QTcB の順であった。QTcS および QTcF（事前に規定した QTc の主解析の評価項目）を用いて、QTc データの分析および解釈を行った。

- QTc 解析対象集団において、QTc 評価期間に QTcF または QTcS のベースライン後の最大値が 500 msec 以上を示した患者、ならびに QTcF または QTcS のベースラインからの最大変化量が 60 msec 以上を示した患者は認められなかった。
- QTc 解析対象集団を対象とした QTc 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。

### 2.2.5. 日本人進行固形癌患者を対象に、パルボシクリブ（サイクリン依存性キナーゼ 4/6 阻害薬）を単剤投与したとき、および日本人 ER 陽性 HER2 陰性の閉経後進行乳癌女性患者を対象に 1 次治療としてレトロゾールと併用投与したときの、有効性、安全性および薬物動態を検討する第 1/2 相試験（A5481010 試験）

A5481010 試験の治験実施計画書は当初、日本人進行固形癌患者に用量漸増にてパルボシクリブ単剤を投与した際の安全性、予備的な有効性および PK を検討するためにデザインされた。その後、本治験実施計画書を拡大し、日本人 ER 陽性 HER2 陰性の閉経後進行乳癌女性患者にパルボシクリブをレトロゾールと併用投与した際の有効性、安全性および PK を検討することとした。

A5481010 試験は第 1 相試験部分と第 2 相試験部分の 2 つの部分から構成される。本試験から得られた PK データは A5481010 試験第 1 相試験治験総括報告書（M5.3.3.2 項）および A5481010 試験第 2 相試験治験総括報告書（M5.3.5.2 項）に記載されており、以下、この項にそれぞれ記載する。

#### 2.2.5.1. 試験デザイン

##### 第 1 相試験部分

本試験の第 1 相試験部分は、パルボシクリブの安全性、忍容性、有効性（予備評価）、および PK プロファイルを評価した、1 カ国で実施した非無作為化、非盲検試験であり、日本人進行固形癌患者を対象に MTD を推定するためにパルボシクリブ単剤を用量漸増投与するパート 1、ならびに日本人 ER 陽性 HER2 陰性の閉経後進行乳癌女性患者を対象に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したパート 2 から構成された。

##### パート 1

パルボシクリブの 2 つの用量（用量レベル 1：100 mg QD、用量レベル 2：125 mg QD）を逐次的に検討した。サイクル 1 において、100 mg QD 群で DLT が認められた患者が 3 例中 1 例未満または 6 例中 2 例未満（33%未満）であった場合、用量漸増を実施した。MTD は、サイクル 1 で認められた DLT の発現率が 33%未満であった最大用量と定義した。本試験は、スケジュール 3/1 にてパルボシクリブを投与した際の日本人での MTD が決定するまで継続した。ただし、海外第 1 相試験（A5481001 試験）で決定された MTD/RP2D（125 mg QD、スケジュール 3/1）を超える用量は、本試験では検討しなかった。

パルボシクリブの PK 評価のため、単回投与 PK lead-in フェーズのサイクル 1 第 7 日および反復投与後のサイクル 1 第 8 日に血液試料を採取した。サイクル 1 第 7 日のパルボシクリブ投与前 (0

時間) と投与後 1, 2, 4, 6, 8, 12, 24, 48, 72, 96 および 120 時間, ならびにサイクル 1 第 8 日のパルボシクリブ投与前と投与後 1, 2, 4, 6, 8, 12 および 24 時間に血液試料を採取した。

## パート 2

パート 1 でパルボシクリブ単剤投与時の MTD が決定した後にパート 2 を開始し, ER 陽性 HER2 陰性の進行乳癌患者 6 例を登録した。サイクル 1~3 の期間, パルボシクリブとレトロゾールの PK 評価のため, 少数時点での血液試料を採取した。パルボシクリブ+レトロゾール併用投与については, サイクル 1 およびサイクル 2 の第 15 日の投与前と投与後 4 時間に血液試料を採取した。レトロゾール単剤投与については, サイクル 2 およびサイクル 3 の第 1 日の投与前に血液試料を採取した。

パルボシクリブに及ぼすレトロゾールの影響を評価するため, サイクル 1 およびサイクル 2 の第 15 日のパルボシクリブの  $C_{trough}$  および各投与後 4 時間の血漿中濃度 ( $C_4$ ) のそれぞれの幾何平均値を, パルボシクリブを単剤投与した患者の第 1 相試験パート 1 のサイクル 1 の第 8 日に測定されたものと比較した。レトロゾールに及ぼすパルボシクリブの影響を評価するため, サイクル 2 およびサイクル 3 の第 1 日のレトロゾールの  $C_{trough}$  の平均値 (レトロゾール単剤) を, サイクル 1 およびサイクル 2 の第 15 日に測定されたもの (レトロゾール+パルボシクリブ併用) と比較した。これらの比較には統計的基準を使用しなかった。

## 第 2 相試験部分

本試験の第 2 相試験部分は, 日本人 ER 陽性 HER2 陰性の閉経後進行乳癌患者を対象に, 初回内分泌療法としてパルボシクリブをレトロゾールと併用投与したときの有効性と安全性を評価する, 非無作為化, 非盲検, 単群, 多施設共同, 第 2 相試験として実施した。

第 2 相試験部分では, パルボシクリブの PK 評価のために, サイクル 1 およびサイクル 2 の第 15 日のパルボシクリブ投与前に血液試料をすべての患者から採取することとした。また, 選定した治験実施施設で最初に登録された 6 例の患者から, サイクル 1 第 15 日の投与前 (0 時間) および投与後 1, 2, 4, 6, 8, 10, 24 時間に採血した。

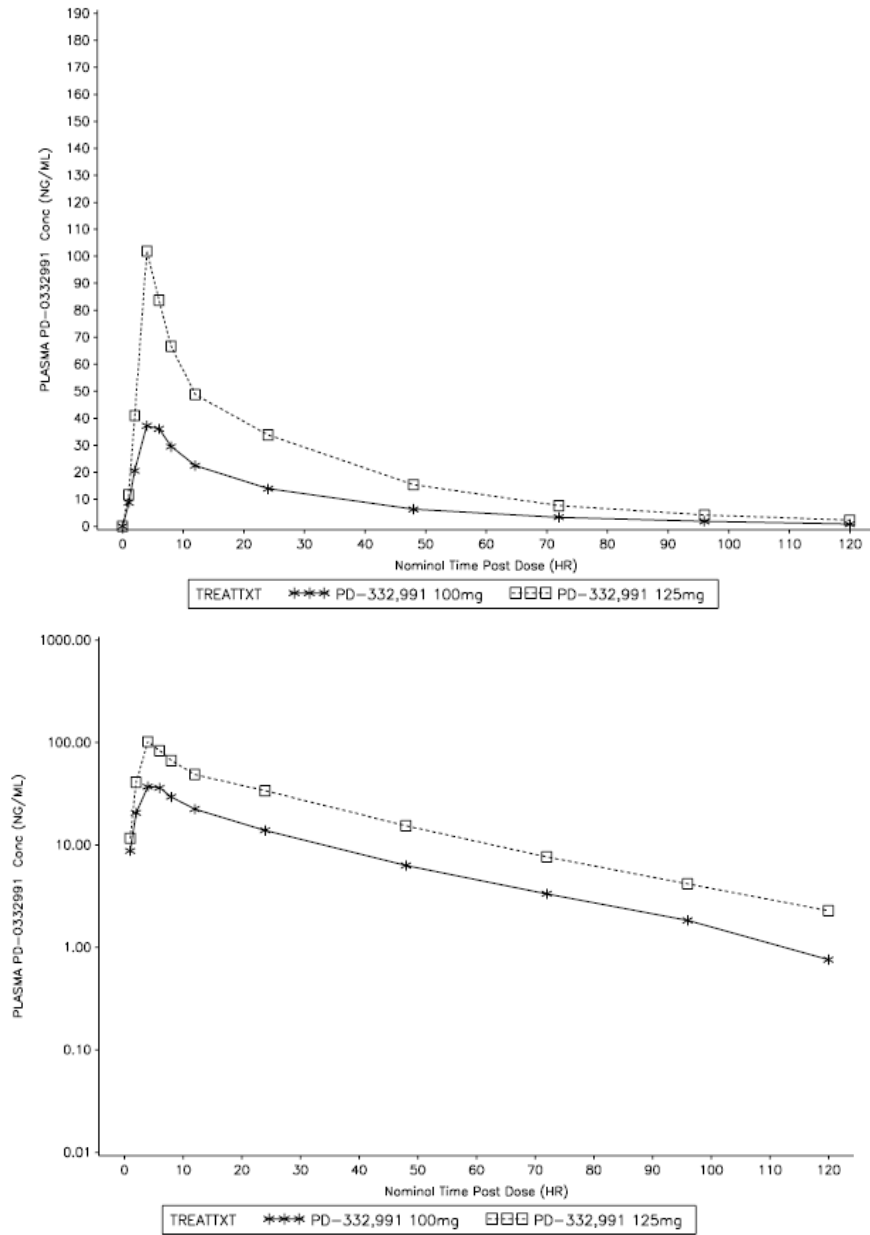
### **2.2.5.2. 薬物動態の結果—第 1 相試験部分**

本試験の第 1 相試験 (パート 1, パート 2) および第 2 相試験に参加した日本人進行固形癌患者のパルボシクリブの PK の結果をそれぞれ以下に要約する。

#### **2.2.5.2.1. 第 1 相試験パート 1 の薬物動態の結果**

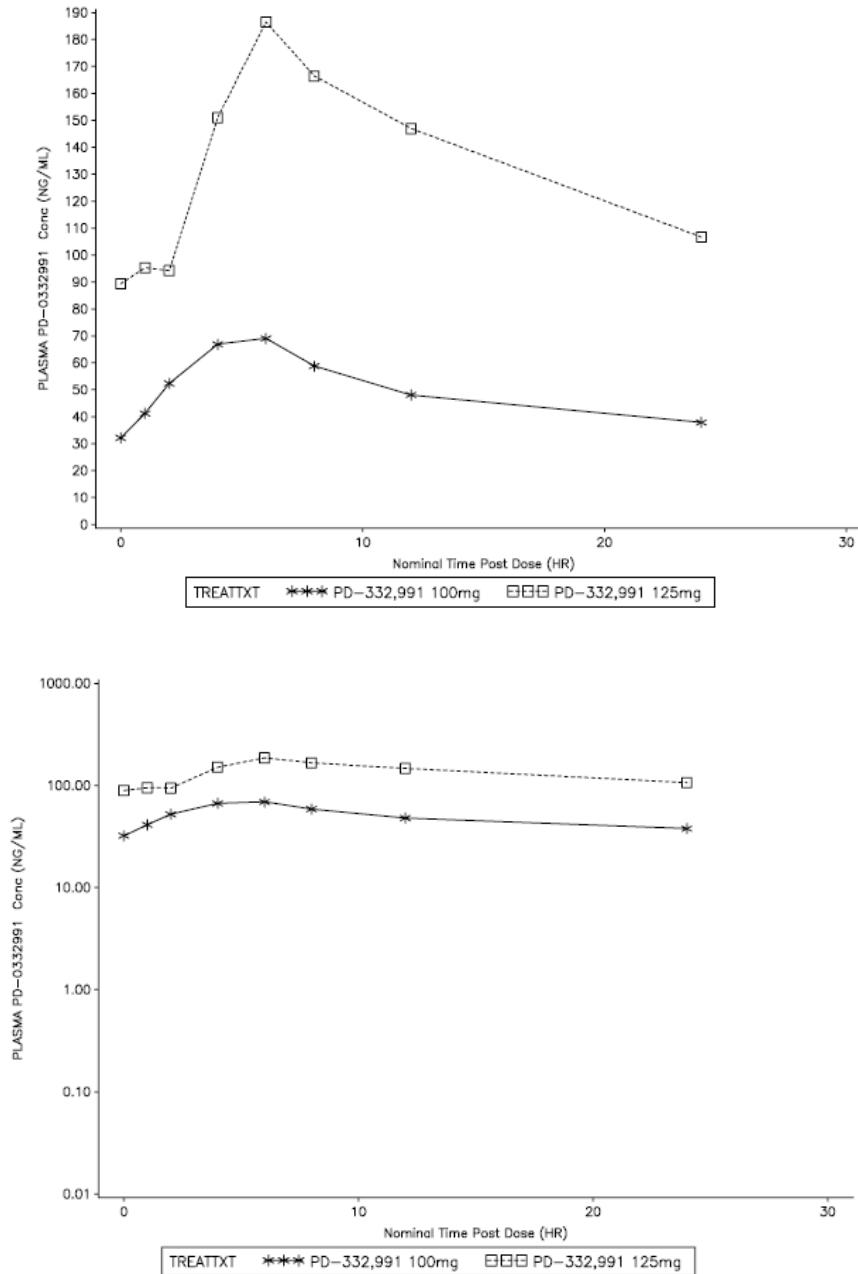
パルボシクリブを 100 mg または 125 mg にて単回経口投与したときのサイクル 1 の第 7 日, パルボシクリブを 100 mg QD および 125 mg QD にて反復経口投与したときのサイクル 1 の第 8 日における血漿中パルボシクリブ濃度—時間推移 (中央値) を線形グラフと片対数グラフでそれぞれ [Figure 14](#) および [Figure 15](#) に示す。

Figure 14. 日本人進行固形癌患者にパルボシクリブを 100 mg または 125 mg にて単回投与したときのサイクル 1 の第-7 日における投与量別の血漿中パルボシクリブ濃度-時間推移 (中央値) (A5481010 試験, 第 1 相試験パート 1)



引用：A5481010 試験 治験総括報告書 Appendix Figure 14.4.4.1.1.a および Figure 14.4.4.2.1.a  
 PD-332,991：パルボシクリブ  
 上図：線形グラフ，下図：片対数グラフ

Figure 15. 日本人進行固形癌患者にパルボシクリブを反復投与(100 mg QD および 125 mg QD) したときのサイクル1の第8日における投与量別の血漿中パルボシクリブ濃度-時間推移(中央値)(A5481010 試験, 第1相試験パート1)



引用：A5481010 試験 治験総括報告書 Appendix Figure 14.4.4.1.2.a および Figure 14.4.4.2.2.a  
 PD-332,991：パルボシクリブ，QD：1日1回  
 上図：線形グラフ，下図：片対数グラフ

本試験の第1相試験パート1において、パルボシクリブを100 mg または 125 mg にて単回投与したときのサイクル1第7日における日本人進行固形癌患者の血漿中パルボシクリブのPKパラメータの要約を Table 17 に示す。

**Table 17.** 日本人進行固形癌患者にパルボシクリブを100 mg または 125 mg にて単回投与したときのサイクル1第7日における投与量別のパルボシクリブのPKパラメータの要約 (A5481010 試験, 第1相試験パート1)

パルボシクリブのPKパラメータの要約 <sup>a</sup>								
用量	C <sub>max</sub> (ng/mL)	T <sub>max</sub> (h)	AUC <sub>24</sub> (ng•h/mL)	AUC <sub>last</sub> (ng•h/mL)	AUC <sub>inf</sub> (ng•h/mL)	t <sub>1/2</sub> (h)	CL/F (L/h)	V <sub>z</sub> /F (L)
100 mg (N=6)	41.4 (15)	5.0 (4.0-8.0)	548 (19)	972 (31)	1039 (32)	25.7 (±5.3)	96.4 (32)	3514 (25)
125 mg に 補正した	51.7	NA	685	1215	1296	NA	NA	NA
100 mg (N=6)	(15)		(19)	(31)	(32)			
125 mg (N=6)	104 (39)	4.0 (3.9-8.0)	1322 (42)	2396 (48)	2483 (49)	23.9 (±2.7)	50.3 (49)	1730 (41)

引用：A5481010 試験 治験総括報告書 Appendix Table 14.4.3.3.1.a

AUC<sub>24</sub>：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<sub>inf</sub>：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<sub>last</sub>：0時間から最終定量可能時間までの血漿中濃度-時間曲線下面積，CL/F：見かけの経口クリアランス，C<sub>max</sub>：最高血漿中濃度，%CV：変動係数（%），N：投与群の患者総数，NA：該当せず，PK：薬物動態，SD：標準偏差，t<sub>1/2</sub>：終末相における消失半減期，T<sub>max</sub>：最高血漿中濃度到達時間，V<sub>z</sub>/F：見かけの分布容積

a. T<sub>max</sub>は中央値（範囲），t<sub>1/2</sub>は算術平均値（±SD），それ以外のPKパラメータは幾何平均値（幾何%CV）を示した。

両用量群とも投与後4～5時間（T<sub>max</sub>の中央値）までにパルボシクリブのC<sub>max</sub>に達した。C<sub>max</sub>到達後，血漿中パルボシクリブ濃度が経時的に低下し，t<sub>1/2</sub>の平均値は100 mg群で25.7時間および125 mg群で23.9時間であった。100 mg群および125 mg群では，CL/Fの幾何平均値がそれぞれ96.4 L/hおよび50.3 L/hであり，V<sub>z</sub>/Fの幾何平均値はそれぞれ3514 Lおよび1730 Lであった。

また，本試験の第1相試験パート1において，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サイクル1第8日における血漿中パルボシクリブPKパラメータの要約を Table 18 に示す。



**Table 18.** 日本人進行固形癌患者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サイクル 1 第 8 日における投与量別のパルボシクリブの PK パラメータの要約 (A5481010 試験, 第 1 相試験パート 1)

用量 QD	パルボシクリブの PK パラメータの要約 <sup>a</sup>							
	C <sub>max</sub> (ng/mL)	T <sub>max</sub> (h)	AUC <sub>tau</sub> (ng•h/mL)	C <sub>trough</sub> (ng/mL)	R <sub>ac</sub>	R <sub>ss</sub>	t <sub>1/2</sub> (h)	CL/F (L/h)
100 mg (N=6)	77.4 (33)	4.0 (4.0-6.0)	1276 (45)	35.5 (59)	2.1 (1.8-3.5)	1.1 (1.0-1.7)	23.8 (±6.8)	78.4 (45)
125 mg に 補正した 100 mg (N=6)	96.7 (33)	NA	1595 (45)	NA	NA	NA	NA	NA
125 mg (N=6)	186 (27)	4.0 (4.0-6.0)	2838 (43)	72.8 (48)	1.9 (1.7-3.1)	1.1 (0.9-1.5)	23.2 (±7.7)	44.0 (43)

引用: A5481010 試験 治験総括報告書 Appendix Table 14.4.3.3.2.a

AUC<sub>inf</sub>: 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<sub>tau</sub>: 投与間隔の血漿中濃度-時間曲線下面積, CL/F: 見かけの経口クリアランス, C<sub>max</sub>: 最高血漿中濃度, C<sub>trough</sub>: 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), %CV: 変動係数 (%), N: 投与群の患者総数, NA: 該当せず, PK: 薬物動態, QD: 1 日 1 回, R<sub>ac</sub>: 累積係数 (反復投与後の AUC<sub>tau</sub>/単回投与後の AUC<sub>tau</sub>), R<sub>ss</sub>: 線形性を推定する予測累積係数 (反復投与後の AUC<sub>tau</sub>/単回投与後の AUC<sub>inf</sub>), SD: 標準偏差, t<sub>1/2</sub>: 終末相における消失半減期, T<sub>max</sub>: 最高血漿中濃度到達時間

a. T<sub>max</sub>, R<sub>ac</sub>, および R<sub>ss</sub> は中央値 (範囲), t<sub>1/2</sub> は算術平均値 (±SD), それ以外の PK パラメータは幾何平均値 (幾何%CV) で示した。

投与量 (100 mg QD または 125 mg QD) に関係なく, 反復投与後 4 時間 (中央値) までにパルボシクリブの C<sub>max</sub> に到達した。C<sub>max</sub> 到達後, 血漿中パルボシクリブ濃度が経時的に低下し, t<sub>1/2</sub> の平均値は 100 mg QD 群で 23.8 時間, 125 mg QD 群で 23.2 時間であった。100 mg 投与群および 125 mg 投与群では, CL/F の幾何平均値はそれぞれ 78.4 L/h および 44.0 L/h であった。100 mg 群および 125 mg 群の R<sub>ac</sub> 中央値はそれぞれ 2.1 および 1.9 で, パルボシクリブの t<sub>1/2</sub> から予測される値と一致した。線形性を推定する予測累積係数 (R<sub>ss</sub>) 中央値は両用量群とも 1.1 となり, いずれの用量でもクリアランスが経時的に変化していないことが示された。

パルボシクリブの単回投与および反復投与後の 125 mg 投与群の AUC および C<sub>max</sub> の幾何平均値は 100 mg 投与群のそれぞれ 2.2~2.5 倍であったのに対し, T<sub>max</sub> および t<sub>1/2</sub> の値は両群ほぼ同じであった。AUC または C<sub>max</sub> の値が比較的高値を示した少数の患者について, 125 mg 投与後のパルボシクリブの曝露量が 100 mg QD 投与後から予測される値よりも高値となった要因 (併用薬等を含む) を検討したが理由は特定できなかった (A5481010 試験 治験総括報告書 Appendix Table 16.2.5.4.1.a および Table 16.2.5.4.2.a を参照)。これらの結果により, 日本人健康被験者を対象に用量比例性を評価する試験を実施することとし (A5481032 試験), A5481010 試験の第 2 相試験部分の 6 例の日本人乳癌患者でパルボシクリブ 125 mg 投与時の PK の再評価を実施した。その一方, 日本人患者におけるパルボシクリブの安全性プロファイルは外国人患者と同様であり, 第 1 相試験パート 1 に参加した日本人集団において特有な有害事象は認められなかった (A5481010 試験第 1 相治験総括報告書 Appendix Table 14.3.1.3.3.1.a および M2.7.4.2.1.1.1.2 項を参照)。

日本人健康被験者を対象にパルボシクリブを 75~150 mg の用量範囲で単回投与したときの用量比比例性を検討した A5481032 試験の結果から、パルボシクリブの曝露量は用量比例的に増加することが確認された (2.3.1.7 を参照)。

#### 2.2.5.2.2. 第 1 相試験パート 2 の薬物動態の結果

本試験で日本人進行乳癌患者にパルボシクリブ (125 mg QD, 反復経口投与) とレトロゾール (2.5 mg QD, 反復経口投与) を併用等与後、第 1 相試験パート 2 のサイクル 1 およびサイクル 2 の第 15 日に測定したパルボシクリブの  $C_{trough}$  および  $C_4$  を Table 19 に示す。

**Table 19. パルボシクリブ (125 mg QD) 単剤反復経口投与時およびレトロゾール (2.5 mg QD, 反復経口投与) と併用投与時のパルボシクリブの血漿中濃度の要約 (A5481010 試験, 第 1 相試験パート 2)**

	パルボシクリブの $C_{trough}$ (ng/mL) <sup>a</sup>	パルボシクリブの $C_4$ (ng/mL) <sup>a</sup>
第 1 相試験パート 2 パルボシクリブ+ レトロゾール <sup>b</sup> (n=5)	88.5 (49)	155 (32)
第 1 相試験パート 1 パルボシクリブ単剤 <sup>c</sup> (n=6)	72.8 (48)	172 (29)
幾何平均値の比 (パート 2/パート 1) <sup>d</sup>	1.2	0.9

引用: A5481010 試験 治験総括報告書 Appendix Table 14.4.3.1.a および Table 14.4.3.4.1.a

$C_4$ : 反復投与後 4 時間の血漿中濃度,  $C_{trough}$ : 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), %CV: 変動係数 (%), n: 患者数, QD: 1 日 1 回

a. 幾何平均値 (幾何%CV)

b. 第 1 相試験パート 2 のサイクル 1 第 15 日とサイクル 2 第 15 日の患者内平均値

c. 第 1 相試験パート 1 のサイクル 1 第 8 日の  $C_{trough}$  の幾何平均値 (125 mg QD コホート)

d. 第 1 相試験パート 1 の  $C_{trough}$  の幾何平均値および  $C_4$  (パルボシクリブ単剤投与) に対するパート 2 の  $C_{trough}$  の幾何平均値および  $C_4$  (パルボシクリブ+レトロゾール) の比

Table 19 に示すとおり、第 1 相試験パート 2 では  $C_{trough}$  および  $C_4$  の幾何平均値はそれぞれ 88.5 ng/mL および 155 ng/mL であった。第 1 相試験パート 1 では、サイクル 1 第 8 日に測定した  $C_{trough}$  および  $C_4$  の幾何平均値はそれぞれ 72.8 ng/mL および 172 ng/mL であった (Table 19)。パート 2 (パルボシクリブ+レトロゾール併用投与) とパート 1 (パルボシクリブ単剤投与) 間の  $C_{trough}$  および  $C_4$  の比はそれぞれ 1.2 および 0.9 となり、日本人患者ではレトロゾール投与がパルボシクリブの曝露量に影響を及ぼさないことが示された。

レトロゾールの単剤投与後のサイクル 2 およびサイクル 3 の第 1 日と、レトロゾールとパルボシクリブの併用投与後のサイクル 1 およびサイクル 2 の第 15 日に測定したレトロゾールの  $C_{trough}$  の平均値を Table 20 に示す。

**Table 20.** レトロゾール (2.5 mg QD) の単剤反復経口投与時またはパルボシクリブ (125 mg QD, 反復経口投与) と併用投与時のレトロゾールの血漿中トラフ濃度の要約 (A5481010 試験, 第1相試験パート2)

	レトロゾールの $C_{trough}$ (ng/mL) <sup>a</sup>
レトロゾールとパルボシクリブの併用投与 <sup>b</sup> (n=4)	131 (53)
レトロゾール単剤投与 <sup>c</sup> (n=4)	146 (59)
幾何平均値の比 (併用投与/単剤投与) <sup>d</sup>	0.9

引用: A5481010 試験 治験総括報告書 Appendix Table 14.4.3.4.2.a

$C_{trough}$ : 反復投与時の血漿中薬物のトラフ濃度 (投与前値), %CV: 変動係数 (%), n: 患者数, QD: 1日1回

a. 幾何平均値 (幾何%CV)

b. 第1相試験パート2のサイクル1第15日およびサイクル2第15日におけるレトロゾールの  $C_{trough}$  患者内平均値

c. 第1相試験パート2のサイクル2第1日およびサイクル3第1日におけるレトロゾールの  $C_{trough}$  患者内平均値

d. レトロゾール単剤投与時に対するレトロゾールとパルボシクリブの併用投与時のレトロゾールの  $C_{trough}$  患者内平均値の幾何平均値の比

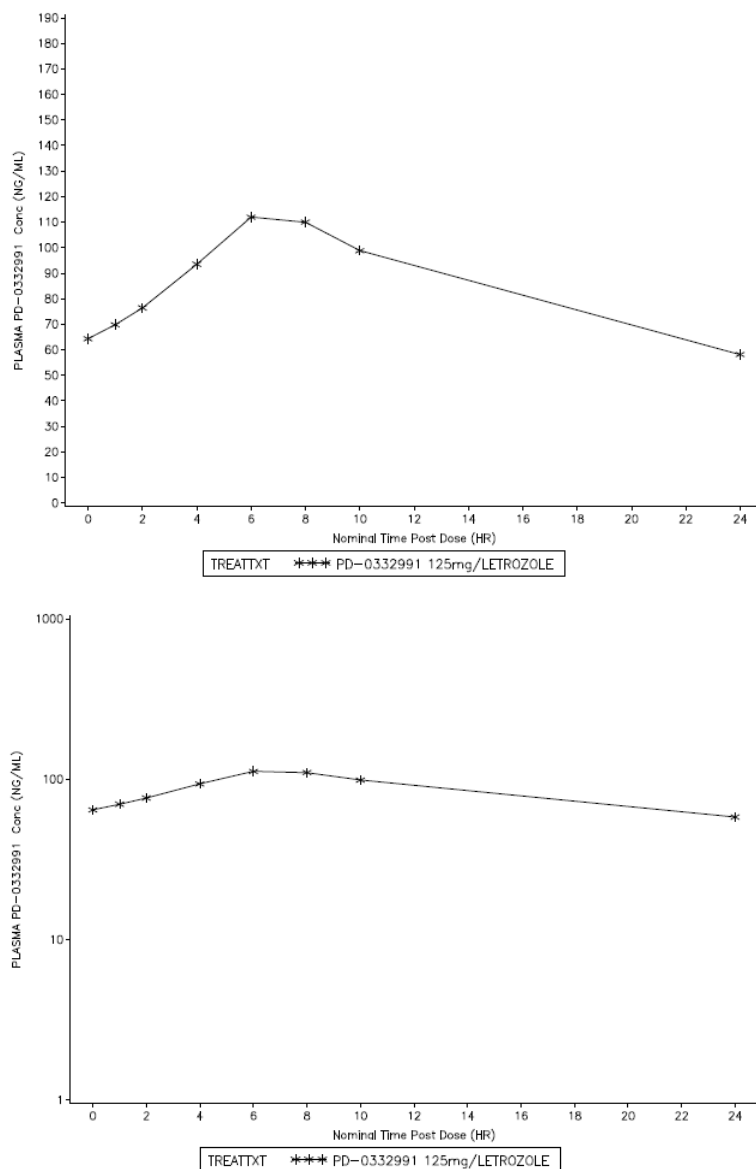
Table 20 に示すとおり, サイクル2およびサイクル3の第1日 (レトロゾール単剤投与) とサイクル1およびサイクル2の第15日 (レトロゾール+パルボシクリブ併用投与) に測定したレトロゾールの  $C_{trough}$  の幾何平均値はそれぞれ 146 ng/mL および 131 ng/mL であった。レトロゾール+パルボシクリブ併用投与とレトロゾール単剤投与間の  $C_{trough}$  の比は0.9となり, 日本人患者において, パルボシクリブ投与がレトロゾール曝露量に影響を及ぼさなかったことが示された。

第1相試験パート1で認められた安全性と同様に, 日本人患者におけるパルボシクリブ+レトロゾール併用投与の安全性プロファイルは外国人患者と同様であり, 第1相試験パート2に参加した日本人集団において特有な有害事象は認められなかった (A5481010 試験第1相治験総括報告書 Appendix Table 14.3.1.3.3.1.a および M2.7.4.2.1.1.1.2 項を参照)。日本人患者における推奨用量を 125 mg QD (スケジュール 3/1) と決定した。

#### 2.2.5.2.3. 第2相試験部分の薬物動態の結果

経時的に一連の PK サンプリングを実施した患者 (6例) において, パルボシクリブ 125 mg QD とレトロゾール 2.5 mg QD で反復投与したとき (サイクル1第15日) のパルボシクリブ血漿中濃度-時間推移 (中央値) を Figure 16 に示す。

Figure 16. パルボシクリブ (125 mg QD) をレトロゾール (2.5 mg QD) と併用経口投与したときの定常状態時の血漿中パルボシクリブ濃度-時間推移 (中央値, サイクル1 第15日) (A5481010 試験, 第2相試験部分)



引用 : A5481010 試験 治験総括報告書 Appendix Figure 14.4.1.b および Figure 14.4.2.b

PD-332991 : パルボシクリブ

上図 : 線形グラフ, 下図 : 片対数グラフ (被験者数 : 6 例)

定常状態時のパルボシクリブの PK パラメータの要約統計量を Table 21 に示す。パルボシクリブ 125 mg QD とレトロゾールを 2.5 mg QD で併用したとき (サイクル1 第15日) のパルボシクリブの定常状態時の  $AUC_{tau}$  および  $C_{max}$  の幾何平均値は, それぞれ 1979 ng•h/mL および 124.7 ng/mL であった。パルボシクリブの CL/F の幾何平均値は 63.2 L/h であり,  $T_{max}$  の中央値は 4.9 時間で

あった。パルボシクリブの定常状態時の  $AUC_{tau}$  および  $C_{max}$  の被験者間変動（幾何%CV）はそれぞれ 16% および 26% であった。

**Table 21.** パルボシクリブ（125 mg QD）をレトロゾール（2.5 mg QD）と併用経口投与したときの定常状態時のパルボシクリブの PK パラメータの要約（サイクル 1 第 15 日）（A5481010 試験，第 2 相試験部分）

投与量	PK パラメータの要約統計量 <sup>a</sup>				
	$C_{max}$ (ng/mL)	$T_{max}$ (h)	$C_{trough}$ (ng/mL)	$AUC_{tau}$ (ng•h/mL)	CL/F (L/h)
125 mg (N=6)	124.7 (26)	4.90 (2.00-8.20)	59.75 (38)	1979 (16)	63.21 (16)

引用：A5481010 Phase 2 治験総括報告書 Appendix Table 14.4.3.3.b

$AUC_{tau}$ ：投与後 0 時間から 24 時間内に定量可能までまたは投与間隔の血漿中濃度-時間曲線下面積，CL/F：見かけの経口クリアランス， $C_{max}$ ：最高血漿中濃度， $C_{trough}$ ：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），%CV：変動係数（%），N：被験者数，PK：薬物動態， $T_{max}$ ：最高血漿中濃度到達時間

a.  $T_{max}$  は中央値（範囲）それ以外の PK パラメータは幾何平均値（幾何%CV）で示した。

全患者のサイクル 1 およびサイクル 2 の第 15 日におけるパルボシクリブの血漿中トラフ濃度（投与前）の要約統計量を Table 22 に示す。サイクル 1 第 15 日およびサイクル 2 第 15 日のパルボシクリブのトラフ値は同様な値であった。Table 22 に示したように，サイクル 1 およびサイクル 2 の第 15 日の  $C_{trough}$  の被験者内平均値の幾何平均値は，90.1 ng/mL であった。

**Table 22.** パルボシクリブ（125 mg QD）をレトロゾールと併用経口投与したときのサイクル 1 およびサイクル 2 の第 15 日におけるパルボシクリブの血漿中トラフ濃度（A5481010 試験，第 2 相試験部分）

パラメータ [単位]	パラメータの要約統計量 <sup>a</sup>		
	サイクル 1 第 15 日の投 与前の濃度 (ng/mL)	サイクル 2 第 15 日の投 与前の濃度 (ng/mL)	サイクル 1 およびサイ クル 2 の第 15 日の投与 前の濃度 (ng/mL) <sup>b</sup>
N	32	30	38
$C_{trough}$ [ng/mL]	89.4 (44)	86.8 (40)	90.1 (42)

引用：A5481010 試験 治験総括報告書 Appendix Table 14.4.3.2.b

$C_{trough}$ ：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），N：投与群の患者数，%CV：変動係数（%）

算出については，定常状態のトラフ濃度の評価可能基準として以下に示す 2 つの条件を用いた

- パルボシクリブ 125 mg を 1 日 1 回中断することなく 7 日間以上連続投与したときの  $C_{trough}$
- 第 14 日の最後の投与後，24 時間の規定時間から 10% 以下の逸脱の範囲時間に実際の試料採取が行われた

$C_{trough}$

a. 幾何平均値（幾何%CV）

b. 第 2 相試験のサイクル 1 第 15 日およびサイクル 2 第 15 日におけるパルボシクリブの  $C_{trough}$  の患者内平均値の幾何平均値

### 2.2.5.3. 結論

#### 第1相試験

- 日本人進行固形癌患者にパルボシクリブを100 mgまたは125 mgにて単回経口投与したとき、投与後4～5時間（中央値）に $C_{max}$ に到達した。 $C_{max}$ 到達後、血漿中パルボシクリブ濃度は経時的に低下し、 $t_{1/2}$ の平均値は25.7時間（100 mg）および23.9時間（125 mg）であった。パルボシクリブのCL/Fの幾何平均値は100 mg投与群で96.4 L/hおよび125 mg投与群で50.3 L/h、 $V_z/F$ の幾何平均値は100 mgおよび125 mg投与群でそれぞれ3514 Lおよび1730 Lであった。
- 日本人進行固形癌患者にパルボシクリブを100 mg QDまたは125 mg QDにて反復経口投与したとき、投与後4時間（中央値）に $C_{max}$ に到達し、パルボシクリブ単回投与後に認められた結果と一致した。 $C_{max}$ 到達後、血漿中パルボシクリブ濃度が経時的に低下し、 $t_{1/2}$ の平均値は約23.8時間（100 mg QD）および23.2時間（125 mg QD）であった。 $R_{ac}$ の中央値はそれぞれ2.1（100 mg QD）および1.9（125 mg QD）で、パルボシクリブの $t_{1/2}$ から予測される $R_{ac}$ と一致した。いずれの用量でも $R_{ss}$ は1.1で、パルボシクリブのCL/Fは経時的に変化しないことが示された。
- パルボシクリブを単回および反復投与したとき、125 mg投与群のAUCおよび $C_{max}$ の幾何平均値は100 mg投与群のそれぞれ2.2～2.5倍であったのに対し、 $T_{max}$ および $t_{1/2}$ の値は両群でほぼ同じであった。
- ER陽性HER2陰性日本人進行乳癌患者にパルボシクリブとレトロゾールを併用投与したとき、DDIは認められなかった。

#### 第2相試験

- 日本人のER陽性HER2陰性進行乳癌患者にパルボシクリブとレトロゾールを併用投与した場合、パルボシクリブの定常状態時のAUC<sub>tau</sub>および $C_{max}$ の平均値はそれぞれ1979 ng·h/mLおよび124.7 ng/mLであった。
- サイクル1およびサイクル2の第15日の投与前のパルボシクリブのトラフ濃度は同様であり、サイクル1およびサイクル2の第15日の定常状態時における $C_{trough}$ の被験者内平均値の幾何平均値は90.1 ng/mLであった。

**2.2.6. 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+フルベストラント（フェソロデックス®）併用（±ゴセレリン）とフルベストラント単剤（±ゴセレリン）を比較した、多施設共同、無作為化、二重盲検、プラセボ対照、第3相試験（A5481023試験、PALOMA-3）**

#### 2.2.6.1. 試験デザイン

A5481023試験は、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+フルベストラント（フェソロデックス®）併用投与およびフルベストラント+プラセボ併用投与の有効性、安全性およびPKを検討するために実施した国際、多施設共同、無作為化（2：1の割付比）、二重盲検、プラセボ対照、並行群

間比較第3相試験である。閉経前および閉経周辺期の女性にはLHRH作動薬であるゴセレリン(ゾラデックス®またはジェネリック)を併用投与することとした。

対象患者を2:1の割付比で試験群(パルボシクリブ+フルベストラント併用群)または対照群(プラセボ+フルベストラント併用群)のいずれかに無作為に割付けた。パルボシクリブまたはプラセボは1日1回21日間(第1日~第21日)食後に経口投与することとした。サイクル1では、フルベストラントは第1日と第15日、およびその後はサイクル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。閉経前および閉経周辺期の女性は、ゴセレリンを28日ごとに皮下投与し、卵巣機能を継続して抑制した。

本試験では各被験者で少数時点のPK採血を実施し、パルボシクリブとフルベストラント間またはパルボシクリブとゴセレリン間に臨床的に重要なDDIがないことを確認するとともに、PFS等の有効性評価項目について曝露量と反応の関係について評価を実施した。

早期安全性レビュー対象となった患者約40例は、DDI評価のために、サイクル1およびサイクル2の第1日および第15日、ならびにサイクル3の第1日の治験薬投与前にPK用試料の採血を行った。パルボシクリブとフルベストラントを併用投与した患者から得られたPK用試料については、血漿中パルボシクリブおよびフルベストラント濃度を測定した。フルベストラントとプラセボを投与された患者から得られたPK用試料については、血漿中フルベストラント濃度を測定した。ゴセレリンも投与された閉経前および閉経周辺期の女性患者から得られたPK用試料については、血漿中パルボシクリブ、フルベストラントおよびゴセレリン濃度を測定した。フルベストラント、ゴセレリンとプラセボを投与された患者から得られたPK用試料については、血漿中フルベストラントおよびゴセレリン濃度を解析した。フルベストラントおよびゴセレリン濃度については、パルボシクリブとプラセボのサブグループ間で比較し、パルボシクリブ濃度については、過去に実施した臨床試験から得られたパルボシクリブ濃度データと比較した。

その他のすべての患者(すなわち、早期安全性レビュー対象外の患者)では、パルボシクリブ濃度の測定のため、サイクル1およびサイクル2の第15日の投与前にPK用試料の採血が行われた。

## 2.2.6.2. 薬物動態解析

### 2.2.6.2.1. DDI評価における統計解析法

治験実施計画書で規定した併用薬とパルボシクリブ間のDDIについて、それぞれの薬剤の代謝経路および関連する代謝酵素の活性に及ぼす影響を考慮すると、DDIの可能性が低いことから(A5481023試験 治験総括報告書 7.2.2.3項)、本試験では少数のPK用試料(トラフ濃度のみ)を収集し、各薬剤間で臨床的に重要なDDIの可能性がないことを確認することを目的とした。

パルボシクリブ、フルベストラントおよびゴセレリンのDDIの可能性については、自然対数変換した $C_{trough}$ に対して、併用薬の組み合わせを単一因子とした一元配置分散分析(ANOVA)により評価することとした。さらに、パルボシクリブのPKへのDDIの可能性については、自然対数変換した $C_{trough}$ に対して、先行するパルボシクリブのポピュレーションPKモデル(M5.3.3.5項 PMAR-EQDD-A548b-DP4-269)で統計学的に有意であった共変量である年齢およびベースライン時の体重のみをフルモデルでの共変量とするとともに併用薬の組み合わせを主要効果とした共分散分析(ANCOVA)モデルにより評価することとした。回帰分析は併用薬の組み合わせに対する自然対数変換した $C_{trough}$ について行うこととし、有意水準を10%としたフルモデルから変数減

少法により特定された共変量は ANCOVA 最終モデルに含めたままとした。各統計モデルに対して、パルボシクリブ、フルベストラントおよびゴセレリンの血漿中濃度の 2 つの定常状態時の  $C_{trough}$  の被験者内の平均値を解析対象としたが、2 つの評価物のうち 1 つしか収集されていない、または定常状態基準を満たしていない場合は（詳細については A5481023 試験 治験総括報告書 9.8.2 項を参照）、1 つの報告できる方の濃度をその患者に対する解析対象とした。パルボシクリブについて、A5481023 試験の  $C_{trough}$  のデータは試験群とし、過去に実施した臨床試験（A5481001 試験、A5481002 試験および A5481003 試験）から得られたパルボシクリブの  $C_{trough}$  のデータを対照群とした。フルベストラントおよびゴセレリンについて、パルボシクリブを含む併用投与を試験群とし、もう一方のプラセボを含む併用投与を対照群とした。

### 2.2.6.3. 薬物動態および薬力学の結果

#### 2.2.6.3.1. 血漿中パルボシクリブの薬物動態

パルボシクリブの定常状態時の PK パラメータについて、Table 23 に併用薬の組み合わせおよび来院日別に記述的にまとめた。この結果から、サイクル 1 および 2 の定常状態時の結果に大きなばらつきは認められなかったことから、パルボシクリブの PK 評価はサイクル 1 および 2 の定常状態時  $C_{trough}$  の個々の被験者内平均値を用いた。また、パルボシクリブの定常状態時  $C_{trough}$  の各投与群の個々の被験者内平均値の幾何平均値について、併用薬の組み合わせ別に統計学的に有意な共変量を考慮しなかった解析（ANOVA）と考慮した解析（ANCOVA）別に、血漿中パルボシクリブの PK に影響を及ぼすゴセレリンとフルベストラントの DDI の可能性をそれぞれ比較した統計解析結果を Table 24 に示す。さらに、パルボシクリブの定常状態時の  $C_{trough}$  の個々の被験者内平均値およびその幾何平均値を併用薬の組み合わせ別に過去の試験データと比較してグラフ化したものを Figure 17 に示す。

##### 2.2.6.3.1.1. ゴセレリンがパルボシクリブの PK に及ぼす影響の評価

A5481023 試験（治験総括報告書 11.5.1.1 項）において、ゴセレリンとの併用投与は、パルボシクリブの血漿中 PK に重要な影響を及ぼさなかった（Table 24, ①）。ゴセレリンとの併用投与によりパルボシクリブの血漿中 PK に及ぼす DDI の可能性を検討したすべての ANOVA および ANCOVA モデル解析では、調整済み幾何平均値の比が 88.3%~93.1%の範囲であり、臨床的に重要な DDI が生じなかったことが確認された（Table 24, ①）。

##### 2.2.6.3.1.2. フルベストラントがパルボシクリブの PK に及ぼす影響の評価

A5481023 試験（治験総括報告書 11.5.1.1 項）において、フルベストラントとの併用投与は、パルボシクリブの血漿中 PK に重要な影響を及ぼさなかった（Table 24, ②）。2.2.6.3.1.1 に記載した通り、パルボシクリブ、フルベストラントおよびゴセレリン 3 剤の併用投与時にゴセレリンはパルボシクリブの PK に影響を及ぼさないことが確認された。そのため、対照群として過去の試験データ（A5481001 試験、A5481002 試験および A5481003 試験）を用いた統計モデルでは、フルベストラントとの併用によるパルボシクリブの血漿中 PK に及ぼす DDI の可能性を検討するためには、試験群をゴセレリン併用の有無を問わず、「パルボシクリブ (P) +フルベストラント (F) およびゴセレリン (G) 併用または非併用の合計 (P+F 合計)」の併用投与群とすることが最も適切な選択とされた。フルベストラントとの併用によるパルボシクリブの血漿中 PK に及ぼす DDI の可能性を検討した ANOVA および ANCOVA 最終モデル解析ではともに、調整済み幾何平



パルボシクリブ  
2.7.2 臨床薬理試験

均値の比がそれぞれ 129%および 128%であり、臨床的に重要な DDI が生じなかったことが確認された (Table 24, ②)。

**Table 23. パルボシクリブ 125 mg QD にて反復経口投与したときの定常状態時のパルボシクリブの併用薬の組み合わせ別 PK パラメータの要約 (A5481023 試験)**

併用薬の組み合わせ	パラメータ (単位)	投与ごとのパラメータの要約 <sup>a</sup>		
		サイクル 1 第 15 日	サイクル 2 第 15 日	併合 <sup>b</sup>
P + F + G	N <sup>c</sup>	35	33	43
	C <sub>trough</sub> (ng/mL)	62.0 (51)	69.4 (50)	72.0 (48)
P + F - G	N <sup>c</sup>	130	127	175
	C <sub>trough</sub> (ng/mL)	73.2 (42)	76.9 (42)	77.8 (40)
P + F 合計 <sup>d</sup>	N <sup>c</sup>	165	160	218
	C <sub>trough</sub> (ng/mL)	70.7 (44)	75.3 (44)	76.6 (41)
P (過去の試験データ <sup>e</sup> )	N <sup>c</sup>	--	--	98
	C <sub>trough</sub> (ng/mL)	--	--	58.8 (45)

引用：A5481023 試験 治験総括報告書 Appendix Table 14.4.3.5.1 および Table 14.4.3.5.4

C<sub>trough</sub>：反復投与時の血漿中薬物のトラフ濃度（投与前値），%CV：変動係数（%），PK：薬物動態

P：パルボシクリブ，F：フルベストラント，G：ゴセレリン

a. 幾何平均値（% CV）

b. 定常状態時の C<sub>trough</sub> 被験者内平均値

c. N：統計解析対象被験者数

d. P + F 合計とは、ゴセレリン併用（P + F + G）および非併用（P + F - G）を併合したパルボシクリブ + フルベストラント併用データを意味する。

e. A5481001 試験，A5481002 試験および A5481003 試験より

**Table 24. パルボシクリブ、フルベストラントおよびゴセレリンの  $C_{trough}$  における DDI の可能性の評価の投与比較の要約 (A5481023 試験)**

統計モデル	調整済み幾何平均値 (ng/mL)		調整済み幾何平均値の比 (試験投与/対照投与) <sup>a</sup>	調整済み幾何平均値 の比の 90%CI <sup>a</sup>
	試験群	対照群		
<b>①ゴセレリンがパルボシクリブの PK に及ぼす影響の可能性 (パルボシクリブ濃度で評価)</b>				
	P + F + G (N=43)	P + F - G (N=174)		
ANOVA <sup>b</sup>	72.0	79.7	90.4	[80.2, 102]
ANCOVA, Full <sup>c</sup>	73.9	79.4	93.1	[81.9, 106]
ANCOVA, Final <sup>d</sup>	70.6	80.0	88.3	[78.6, 99.1]
<b>②フルベストラントがパルボシクリブの PK に及ぼす影響の可能性 (パルボシクリブ濃度で評価)</b>				
	P + F 合計 <sup>e</sup> (N=217)	P (過去の試験 データ <sup>f</sup> ) (N=98)		
ANOVA <sup>b</sup>	75.8	58.8	129	[118, 141]
ANCOVA, Full <sup>c</sup>	76.6	58.6	131	[119, 143]
ANCOVA, Final <sup>d</sup>	75.2	58.9	128	[117, 140]

引用: A5481023 試験 治験総括報告書 Appendix Table 14.4.3.9.1, Table 14.4.3.9.2, Table 14.4.3.9.3, Table 14.4.3.9.4, Table 14.4.3.9.4.1 および Table 14.4.3.9.5

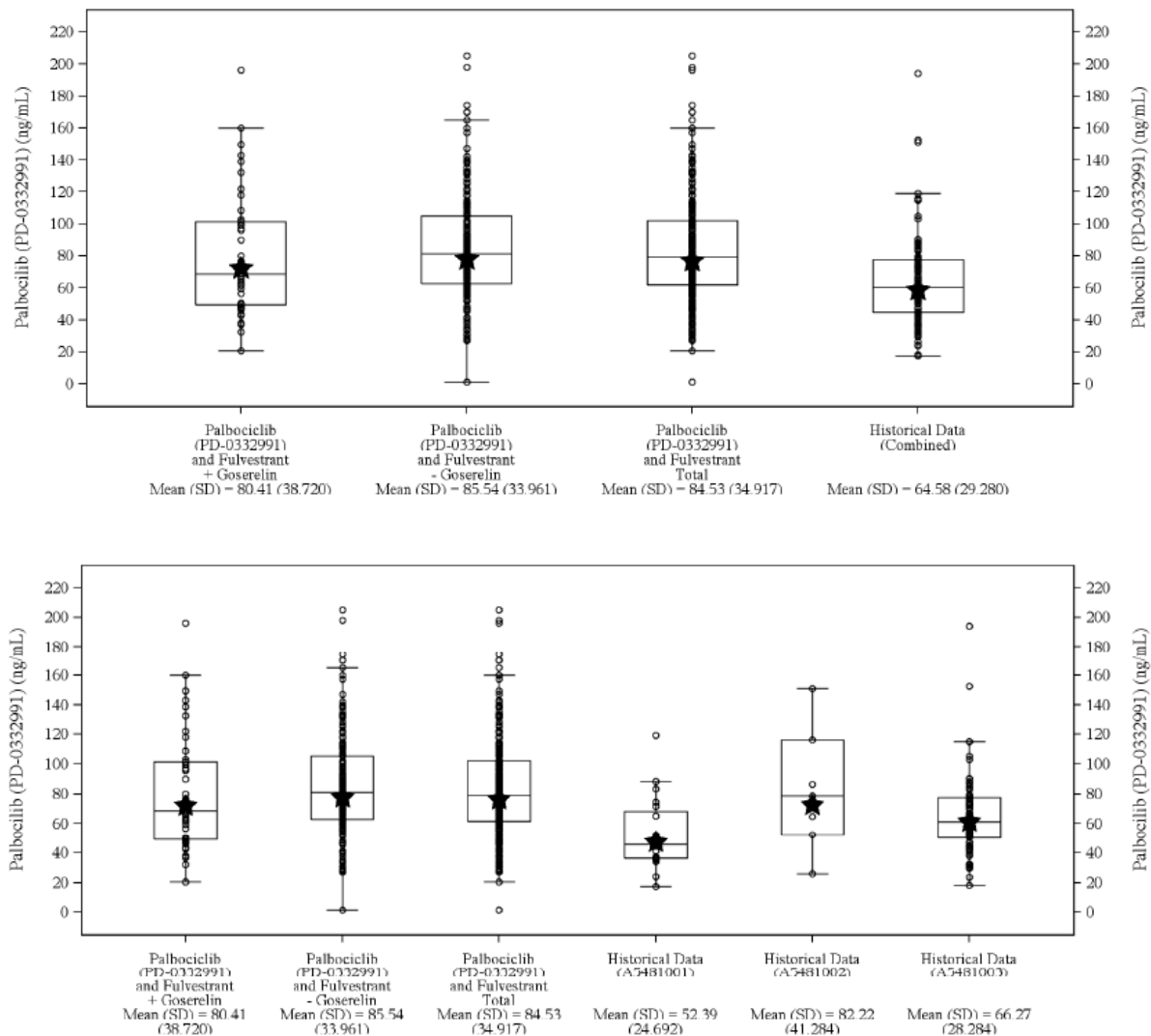
ANCOVA: 共分散分析, ANOVA: 分散分析, CI: 信頼区間,  $C_{trough}$ : 反復投与時の血漿中薬物のトラフ濃度 (投与前値), DDI: 薬物相互作用, PK: 薬物動態

P: パルボシクリブ, F: フルベストラント, G: ゴセレリン

患者 10531003 はすべての統計モデルでスチューデント残差の絶対値が 5 を超えていたため、外れ値としてパルボシクリブの PK の最終解析から除外した。

- 調整済み幾何平均値の比およびその 90%CI はパーセンテージ (%) で表した。
- 対数変換した最終値の分散分析結果を逆対数変換した。解析では併用薬の組み合わせを固定因子とした。
- 対数変換した最終値の共分散分析結果を逆対数変換した。解析では併用薬の組み合わせを固定因子とした。フルモデルでは年齢およびベースライン時の体重を共変量とした。
- 対数変換した最終値の共分散分析結果を逆対数変換した。解析では併用薬の組み合わせを固定因子とした。最終モデルではベースライン時の体重のみを共変量とした。
- P + F 合計とは、ゴセレリン併用 (P + F + G) および非併用 (P + F - G) を併合したパルボシクリブ + フルベストラント併用データを意味する。
- A5481001 試験, A5481002 試験および A5481003 試験からのデータ

**Figure 17.** 過去の試験を併合したデータ（上図）および過去の試験を試験別に示したデータ（下図）と比較した定常状態時のパルボシクリブの併用薬の組み合わせ別血漿中トラフ濃度（A5481023 試験）



引用：A5481023 試験 治験総括報告書 Appendix Figure 14.4.8.1 および Figure 14.4.8.2

SD：標準偏差

Fulvestrant Total とは、ゴセリン併用 (P+F+G) および非併用 (P+F-G) を併合したパルボシクリブ+フルベストラント併用データを意味する。

星印は幾何平均値を示し、白丸は個々の被験者の値を示す。箱ひげ図は中央値および第1四分位数/第3四分位数を示し、箱から伸びる線の先端は「第1四分位数-1.5×四分位範囲」から「第3四分位数+1.5×四分位範囲」の範囲内のそれぞれ最小値および最大値を示す。

上図の併合した過去の試験のデータは、A5481001 試験、A5481002 試験および A5481003 試験からの併合データである。

### 2.2.6.3.2. 血漿中フルベストラントの薬物動態

フルベストラントの定常状態時の PK パラメータについて、Table 25 に併用薬の組み合わせおよび来院日別に記述的にまとめた。この結果から、サイクル 2 および 3 の定常状態時の結果に大きなばらつきは認められなかったことから、フルベストラントの PK 評価はサイクル 2 および 3 の定常状態時  $C_{trough}$  の個々の被験者内平均値を用いた。また、フルベストラントの定常状態時  $C_{trough}$  の各投与群の個々の被験者内平均値の幾何平均値について、併用薬の組み合わせ別に ANOVA にて、血漿中フルベストラントの PK に影響を及ぼすゴセレリンとパルボシクリブの DDI の可能性を比較した統計解析結果を Table 26 に示す。さらに、フルベストラントの定常状態時の  $C_{trough}$  の個々の被験者内平均値およびその幾何平均値を併用薬の組み合わせ別にグラフ化したものを Figure 18 に示す。

#### 2.2.6.3.2.1. ゴセレリンがフルベストラントの PK に及ぼす影響の評価

A5481023 試験（治験総括報告書 11.5.2 項）において、ゴセレリンとの併用投与は、フルベストラントの血漿中 PK に重要な影響を及ぼさなかった（Table 26, ①）。ゴセレリンとの併用投与によりフルベストラントの血漿中 PK に及ぼす DDI の可能性を検討した ANOVA モデル解析では、調整済み幾何平均値の比がそれぞれ 103% および 124% で、臨床的に重要な DDI が生じなかったことが確認された（Table 26, ①）。この結果から、パルボシクリブ、フルベストラントおよびゴセレリン 3 剤の併用投与時にゴセレリンはフルベストラントの PK に影響を及ぼさないことが確認された。

#### 2.2.6.3.2.2. パルボシクリブがフルベストラントの PK に及ぼす影響の評価

A5481023 試験（治験総括報告書 11.5.2 項）において、パルボシクリブとの併用投与は、フルベストラントの血漿中 PK に重要な影響を及ぼさなかった（Table 26, ②）。2.2.6.3.2.1 項に記載した通り、パルボシクリブ、フルベストラントおよびゴセレリン 3 剤との併用投与時にゴセレリンはフルベストラントの PK に影響を及ぼさないことが確認されたため、統計モデルでパルボシクリブとの併用によるフルベストラントの血漿中 PK に及ぼす DDI の可能性を検討するためには、試験群をゴセレリン併用の有無を問わず、「パルボシクリブ (P) +フルベストラント (F) およびゴセレリン (G) 併用または非併用の合計 (P+F 合計)」の併用投与、対照群を「プラセボ+フルベストラントおよびゴセレリン併用または非併用の合計 (プラセボ+F 合計)」の併用投与とすることが最も適切な選択とされた。パルボシクリブとの併用によるフルベストラントの血漿中 PK に及ぼす DDI の可能性を検討した ANOVA モデル解析では、調整済み幾何平均値の比が 122% で、臨床的に重要な DDI が生じなかったことが確認された（Table 26, ②）。

**Table 25. 定常状態時のフルベストラントの PK パラメータの要約 (A5481023 試験)**

併用薬の組み合わせ	パラメータ (単位)	投与ごとのパラメータの要約 <sup>a</sup>		
		サイクル 2 第 1 日	サイクル 3 第 1 日	併合 <sup>b</sup>
P + F + G	N <sup>c</sup>	8	7	9
	C <sub>trough</sub> (ng/mL)	12.6 (42)	10.6 (57)	11.1 (49)
P + F - G	N <sup>c</sup>	27	22	28
	C <sub>trough</sub> (ng/mL)	11.5 (41)	9.68 (35)	10.7 (36)
P + F 合計	N <sup>c</sup>	35	29	37
	C <sub>trough</sub> (ng/mL)	11.8 (41)	9.90 (42)	10.8 (39)
プラセボ + F + G	N <sup>c</sup>	5	3	5
	C <sub>trough</sub> (ng/mL)	10.8 (36)	7.85 (21)	10.4 (40)
プラセボ + F - G	N <sup>c</sup>	14	11	14
	C <sub>trough</sub> (ng/mL)	8.83 (59)	7.54 (79)	8.36 (64)
プラセボ + F 合計 <sup>d</sup>	N <sup>c</sup>	19	14	19
	C <sub>trough</sub> (ng/mL)	9.31 (52)	7.60 (72)	8.85 (57)

引用：A5481023 試験 治験総括報告書 Appendix Table 14.4.3.5.2

C<sub>trough</sub>：反復投与時の血漿中薬物のトラフ濃度（投与前値），PK：薬物動態

P：パルボシクリブ，F：フルベストラント，G：ゴセレリン

a. 幾何平均値（% CV）

b. 定常状態時の C<sub>trough</sub> の被験者内平均値

c. N：統計解析対象被験者数

d. F 合計とは、フルベストラント併用データにゴセレリン併用（F + G）または非併用（F - G）したデータを併合したことを意味する。

**Table 26. パルボシクリブ、フルベストラントおよびゴセレリンの  $C_{trough}$  における DDI の可能性の評価の投与比較の要約 (A5481023 試験)**

統計モデル	調整済み幾何平均値 (ng/mL)		調整済み幾何平均値の比 (試験投与/対照投与) <sup>a</sup>	調整済み幾何平均値 の比の 90%CI <sup>a</sup>
	試験群	対照群		
<b>①ゴセレリンがフルベストラント PK に及ぼす影響の可能性 (フルベストラント濃度で評価)</b>				
ANOVA <sup>b</sup>	P + F + G (N=9)	P + F - G (N=28)	103	[79.6, 134]
	プラセボ+ F + G (N=5)	プラセボ + F - G (N=14)		
ANOVA <sup>b</sup>	11.1	10.7	124	[87.1, 176]
<b>②パルボシクリブがフルベストラント PK に及ぼす影響の可能性 (フルベストラント濃度で評価)</b>				
ANOVA <sup>b</sup>	P + F 合計 <sup>c</sup> (N=37)	プラセボ + F 合計 <sup>c</sup> (N=19)	122	[101, 147]
	10.8	8.85		

引用: A5481023 試験 治験総括報告書 Appendix Table 14.4.3.9.1, Table 14.4.3.9.2, Table 14.4.3.9.3, Table 14.4.3.9.4, Table 14.4.3.9.4.1 および Table 14.4.3.9.5

ANOVA: 分散分析, CI: 信頼区間,  $C_{trough}$ : 反復投与時の血漿中薬物のトラフ濃度 (投与前値), DDI: 薬物相互作用, PK: 薬物動態

P: パルボシクリブ, F: フルベストラント, G: ゴセレリン

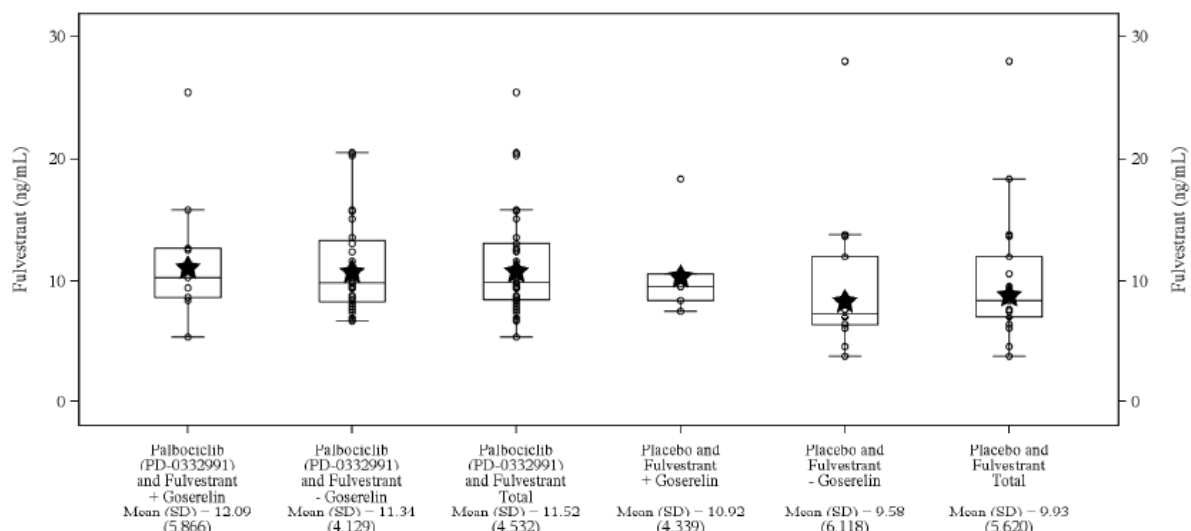
患者 10531003 はすべての統計モデルでスチューデント残差の絶対値が 5 を超えていたため、外れ値としてパルボシクリブの PK の最終解析から除外した。

a. 調整済み幾何平均値の比およびその 90%CI はパーセンテージ (%) で表した。

b. 対数変換した最終値の分散分析結果を逆対数変換した。解析では併用薬の組み合わせを固定因子とした。

c. F 合計とは、フルベストラント併用データにゴセレリン併用 (F + G) または非併用 (F - G) したデータを併合したことを意味する。

**Figure 18. 定常状態時のフルベストラントの併用薬の組み合わせ別個々の血漿中トラフ濃度および被験者内平均値の幾何平均値 (A5481023 試験)**



引用：A5481023 試験 治験総括報告書 Appendix Figure 14.4.11

SD：標準偏差

Fulvestrant Total とは、フルベストラント併用データにゴセレリン併用 (F + G) または非併用 (F - G) したデータを併合したことを意味する。

星印は幾何平均値を示し、白丸は個々の被験者の値を示す。箱ひげ図は中央値および第1四分位数/第3四分位数を示し、箱から伸びる線の先端は「第1四分位数-1.5×四分位範囲」から「第3四分位数+1.5×四分位範囲」の範囲内のそれぞれ最小値および最大値を示す。

### 2.2.6.3.3. 血漿中ゴセレリンの薬物動態

ゴセレリンの定常状態時の PK パラメータについて、Table 27 に併用薬の組み合わせおよび来院日別に記述的にまとめた。この結果から、サイクル2および3の定常状態時の結果に大きなばらつきは認められなかったことから、ゴセレリンの PK 評価はサイクル2および3の定常状態時  $C_{trough}$  の各投与群の個々の被験者内平均値の幾何平均値について、併用薬の組み合わせ別に ANOVA にて、血漿中ゴセレリンの PK に影響を及ぼすパルボシクリブとフルベストラントの DDI の可能性を比較した統計解析結果を Table 28 に示す。さらに、ゴセレリンの定常状態時の  $C_{trough}$  の個々の被験者内平均値およびその幾何平均値を併用薬の組み合わせ別にグラフ化したものを Figure 19 に示す。

#### 2.2.6.3.3.1. パルボシクリブがゴセレリンの PK に及ぼす影響の評価

A5481023 試験 (治験総括報告書 11.5.3 項) において、パルボシクリブとの併用投与は、ゴセレリンの血漿中 PK に重要な影響を及ぼさなかった (Table 28)。2.2.6.3.2.1 に記載した通り、パルボシクリブ、フルベストラントおよびゴセレリン3剤との併用時にゴセレリンはフルベストラントの PK に影響を及ぼさなかったことが確認されたため、統計モデルでパルボシクリブとの併用によるゴセレリンの血漿中 PK に及ぼす DDI の可能性を検討するために、試験群を「パルボシクリブ+フルベストラント+ゴセレリン」の併用投与、対照群を「プラセボ+フルベストラント+ゴセレリン」の併用投与とすることが最も適切な選択とした。パルボシクリブとの併用によるゴセレ

リンの血漿中 PK に及ぼす DDI の可能性を検討した ANOVA モデル解析では、調整済み幾何平均値の比が 110% であり、臨床的に重要な DDI が生じなかったことが確認された (Table 28)。

**Table 27. 定常状態時のゴセレリンの PK パラメータの要約 (A5481023 試験)**

併用薬の組み合わせ	パラメータ (単位)	投与ごとのパラメータの要約 <sup>a</sup>		
		サイクル 2	サイクル 3	併合 <sup>b</sup>
		第 1 日	第 1 日	
P + F + G	N <sup>c</sup>	9	7	9
	C <sub>trough</sub> (pg/mL)	295 (153)	345 (64)	303 (115)
プラセボ + F + G	N <sup>c</sup>	5	3	5
	C <sub>trough</sub> (pg/mL)	303 (74)	289 (40)	274 (49)

引用: A5481023 試験 治験総括報告書 Appendix Table 14.4.3.5.3

C<sub>trough</sub>: 反復投与時の血漿中薬物のトラフ濃度 (投与前値), %CV: 変動係数 (%), PK: 薬物動態

P: パルボシクリブ, F: フルベストラント, G: ゴセレリン

a. 幾何平均値 (%CV)

b. 定常状態時の C<sub>trough</sub> の被験者内平均値

c. N: 統計解析対象被験者数

**Table 28. パルボシクリブおよびゴセレリンの C<sub>trough</sub> における DDI の可能性の評価の投与比較の要約 (A5481023 試験)**

統計モデル	調整済み幾何平均値 (ng/mL)		調整済み幾何平均値の比 (試験投与/対照投与) <sup>a</sup>	調整済み幾何平均値 の比の 90%CI <sup>a</sup>
	試験群	対照群		
パルボシクリブがゴセレリン PK に及ぼす影響の可能性 (ゴセレリン濃度で評価)				
	プラセボ +			
	P + F + G	F + G		
	(N=9)	(N=5)		
ANOVA <sup>b</sup>	303	274	110	[54.2, 225]

引用: A5481023 試験 治験総括報告書 Appendix Table 14.4.3.9.1, Table 14.4.3.9.2, Table 14.4.3.9.3, Table 14.4.3.9.4, Table 14.4.3.9.4.1 および Table 14.4.3.9.5

ANOVA: 分散分析, CI: 信頼区間, C<sub>trough</sub>: 反復投与時の血漿中薬物のトラフ濃度 (投与前値), DDI: 薬物相互作用, PK: 薬物動態

P: パルボシクリブ, F: フルベストラント, G: ゴセレリン

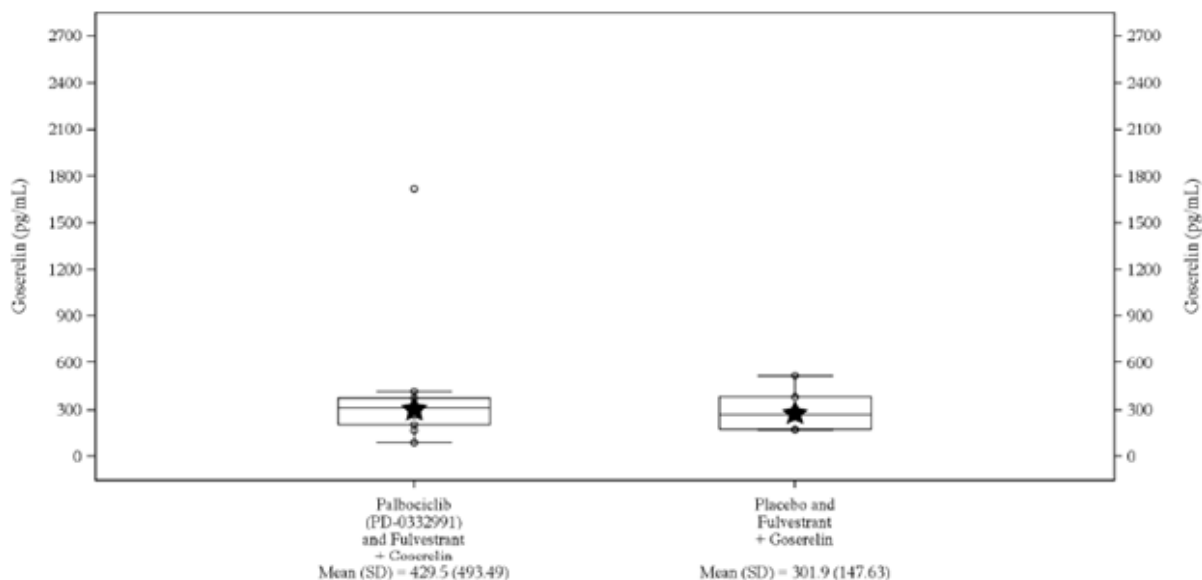
患者 10531003 はすべての統計モデルでスチューデント残差の絶対値が 5 を超えていたため、外れ値としてパルボシクリブの PK の最終解析から除外した。

a. 調整済み幾何平均値の比およびその 90%CI はパーセンテージ (%) で表した。

b. 対数変換した最終値の分散分析結果を逆対数変換した。解析では併用薬の組み合わせを固定因子とした。



**Figure 19. 定常状態時のゴセレリンの併用薬の組み合わせ別個々の血漿中トラフ濃度および被験者内平均値の幾何平均値 (A5481023 試験)**



引用：A5481023 試験 治験総括報告書 Appendix Figure 14.4.14

SD：標準偏差

星印は幾何平均値を示し、白丸は個々の被験者の値を示す。箱ひげ図は中央値および第1四分位数/第3四分位数を示し、箱から伸びる線の先端は「第1四分位数-1.5×四分位範囲」から「第3四分位数+1.5×四分位範囲」の範囲内のそれぞれ最小値および最大値を示す。

#### 2.2.6.4. DDI 評価の解釈

A5481023 試験で収集された PK データを元に、以下の点を考慮すると、パルボシクリブ、フルベストラントおよびゴセレリン間に臨床的に重要な DDI は認められないと考える；1) 評価を行ったすべての DDI について、対照群と比較した曝露量の差は 30%未満であり、2) 有効性について、プラセボ+フルベストラント±ゴセレリン投与群と比較して、パルボシクリブ+フルベストラント±ゴセレリン投与群で良好な結果が得られ (M2.7.3.2.1 項, A5481023 試験), また、3) 両投与群の安全性プロファイルは管理可能であった (M2.7.4 項, A5481023 試験)。

#### 2.2.6.5. 日本人, アジア人 (日本人を除く) および非アジア人患者のパルボシクリブの薬物動態比較

A5481023 試験では、パルボシクリブの曝露量は、日本人, アジア人 (日本人を除く) および非アジア人の患者間で同様であった。パルボシクリブの定常状態の PK パラメータを「パルボシクリブ+フルベストラント (ゴセレリン併用・非併用合計)」併用投与の日本人, アジア人 (日本人を除く) および非アジア人のサブポピュレーション別に記述的に Table 29 に示し、グラフ化したものを Figure 20 に示す。Figure 20 に示すように、日本人, アジア人 (日本人を除く) および非アジア人患者における、パルボシクリブの定常状態の  $C_{trough}$  の被験者内平均値の比較では、部分集団間の実測値の代表値および範囲に関して、概ね一致した。Table 29 に示すように、パルボシクリブの定常状態の  $C_{trough}$  の被験者内平均値の幾何平均値は日本人, アジア人 (日本人を除く) および非アジア人の患者で同等であった (それぞれ 84.4 ng/mL, 86.3 ng/mL および 74.8 ng/mL)。

**Table 29.** 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  $C_{trough}$  の被験者内平均値の要約 (A5481023 試験)

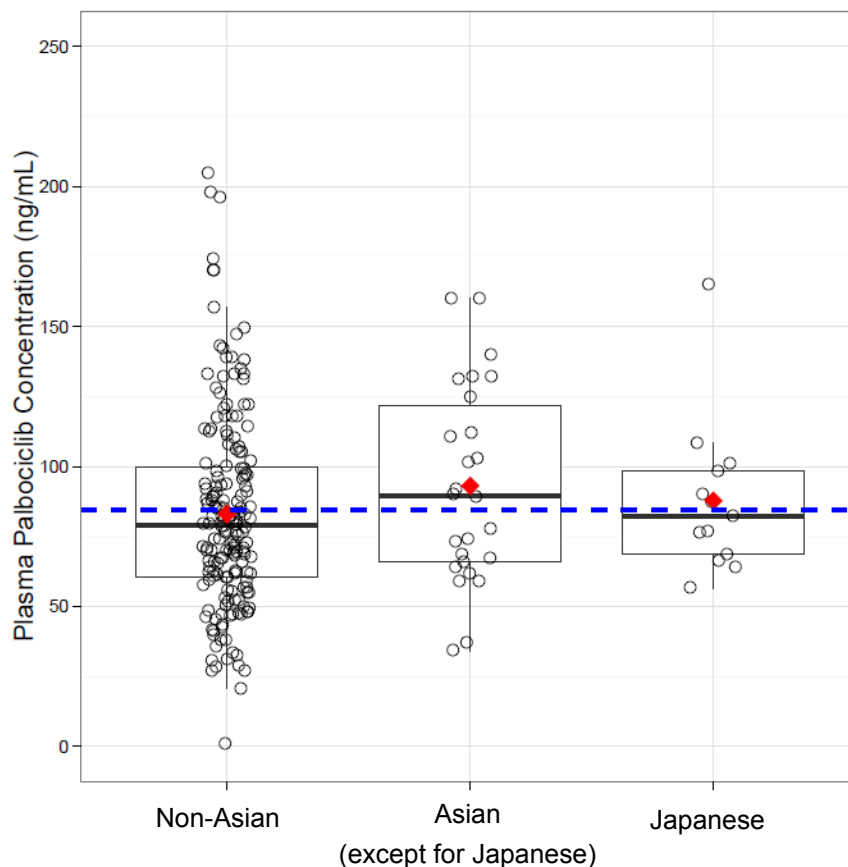
	パルボシクリブの定常状態時 $C_{trough}$ (ng/mL) の要約 <sup>a</sup>		
	非アジア人	アジア人 (日本人を除く)	日本人
N	179	26	13
算術平均値	83.1	93.1	87.8
標準偏差	35.3	35.4	27.9
中央値	78.85	89.6	82.2
最小値	1.05	34.1	56.5
最大値	205	160	165
幾何平均値	74.8	86.3	84.4
幾何%CV	57.2	42.7	28.4

引用: [Appendix 1.3](#)

$C_{trough}$ : 反復投与時の血漿中薬物のトラフ濃度 (投与前値), N: 要約統計量の対象となった被験者数, %CV: 変動係数 (%)

a. 定常状態の  $C_{trough}$  の被験者内平均値

Figure 20. 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パルボシクリブの  $C_{trough}$  (A5481023 試験)



引用 : Appendix 1.12

$C_{trough}$  : 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)

被験者数 : 非アジア人 179 例, アジア人 (日本人を除く) 26 例, 日本人 13 例

◆ : 各人種の算術平均値, ○ : 個々の  $C_{trough}$ , 青い破線 : 日本人, アジア人 (日本人を除く), 非アジア人全データの算術平均値

箱ひげ図の箱の下側の辺は第 1 四分位数, 上側の辺は第 3 四分位数, 箱の中央の線は中央値を示す。箱の下側および上側の辺から伸びる線の先端は, 「第 1 四分位数-1.5×IQR」から「第 3 四分位数+1.5×IQR」の範囲内のそれぞれ最小値および最大値を示す。ここで, IQR (interquartile range) とは四分範囲であり, IQR = 第 3 四分位数-第 1 四分位数を示す。

#### 2.2.6.6. 結論

- PK データでは, パルボシクリブとゴセレリンを併用投与した場合, 2 剤間で臨床的に重要な DDI が生じなかったことが確認された。
- PK データでは, 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, 2 剤間で臨床的に重要な DDI が生じなかったことが確認された。
- PK データでは, ゴセレリンとの併用投与はフルベストラントの血漿中 PK に臨床的に重要な影響を及ぼさないことが確認された。

- A5481023 試験では、パルボシクリブの血漿中 PK は、日本人、アジア人（日本人を除く）および非アジア人患者間で類似した。

### 2.3. 健康被験者を対象とする臨床試験

健康被験者を対象とするパルボシクリブ の第 1 相臨床薬理および生物薬剤学試験は A5481009, A5481011, A5481012, A5481015, A5481016, A5481017, A5481018, A5481020, A5481021, A5481022, A5481026, A5481032, A5481036, A5481038, A5481039 および A5481040 試験の 16 試験の臨床試験である。

この 16 試験の臨床試験のうち 8 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（A5481011 試験）するほか、パルボシクリブとの PK 上の DDI を検証するために（A5481012, A5481016, A5481017, A5481018, A5481026, A5481038 および A5481039 の各試験）実施された臨床薬理試験である。A5481032 試験はパルボシクリブについて用量比例性と民族（日本人）の影響を検討する試験である。これらの試験の詳細を 2.3.1 項に記載している。試験の治験総括報告書は本規制当局提出資料の M5.3.3.1 項（A5481011 試験）、M5.3.3.3（A5481032 試験）および M5.3.3.4 項（A5481012, A5481016, A5481017, A5481018, A5481026, A5481038 および A5481039 の各試験）に示す。

16 試験のうち残りの 7 試験はパルボシクリブ製剤の BA, BE および食事の影響を検討するために実施された生物薬剤学試験である。該当するのは A5481009, A5481015, A5481020, A5481021, A5481022, A5481036 および A5481040 の各試験である。A5481015 試験および A5481021 試験はそれぞれ絶対的経口 BA および食事の影響を検討する試験であるのに対し、A5481009, A5481020, A5481022, A5481036 および A5481040 の各試験は  $F_{rel}$  および BE を評価する試験である。この 7 試験の結果を M2.7.1 項に詳述し、概要を 2.3.2 項に記載した。試験の治験総括報告書は本規制当局提出資料の M5.3.1.1 項（A5481015 試験および A5481021 試験）および M5.3.1.2 項（A5481009, A5481020, A5481022, A5481036 および A5481040 の各試験）に示す。

#### 2.3.1. 臨床薬理試験

パルボシクリブの曝露量が著しく低い PK プロファイル（以下、low-liers と呼ぶ）の存在は、絶食下で投与されたパルボシクリブの遊離塩基カプセル剤を検討した試験または投与群で一貫して報告されている（詳細については 1.3.2.1.1 項を参照）。しかしながら、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用いて実施された試験または投与群ではそのような low-liers は認められなかった。さらに、パルボシクリブの遊離塩基カプセル剤を食後または食間（投与前 1 時間と投与後 2 時間は絶食）に投与した場合は low-liers は特定されなかった。Low-liers を除外したデータサブセットの追加解析を実施しており、以下、全データセットを用いた解析の結果と併せて、この項で要約する。ここでは A5481017, A5481018 および A5481026 の各試験について、このような追加解析の結果を要約する。

臨床薬理試験で収集された安全性データの要約では、因果関係を問わない有害事象（TEAE）を以後、単に「TEAE」と記載する。

### 2.3.1.1. 健康男性被験者を対象に、 $^{14}\text{C}$ パルボシクリブを投与したときの吸収、代謝、および排泄を検討する第1相、非盲検、単回投与試験 (A5481011 試験)

A5481011 試験は、パルボシクリブの放射性標識体である $^{14}\text{C}$ パルボシクリブを含有する経口懸濁液として 125 mg にて絶食下单回経口投与したときの投与した $^{14}\text{C}$ パルボシクリブの吸収、代謝、および排泄を検討し、血漿、全血、糞および尿中の放射能を明らかにすることを目的として実施した。また可能な限り、血中代謝物または排泄された代謝物を特定した。

#### 2.3.1.1.1. 試験デザイン

本試験は、健康男性被験者 6 例に約 100  $\mu\text{Ci}$  の $^{14}\text{C}$ パルボシクリブを含有するパルボシクリブを 125 mg にて単回経口投与したときのパルボシクリブのマスバランスおよびPKを評価する非盲検、単施設、単回投与試験である。

第0日では、被験者は一晩8時間以上絶食し、投与後4時間以上絶食を継続した。第1日では、各被験者に約 100  $\mu\text{Ci}$  の $^{14}\text{C}$ 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。9日間にわたって規定された時間に血液試料を採取した。全尿の採取は投与直前（ブランクとして）および試験終了まで24時間間隔で実施した。第0日（ブランク）から試験終了まで便通時に糞便を採取した。尿糞中に回収された放射エネルギーが投与放射能の90%以上になった場合、または連続2日間の尿糞中に回収された放射エネルギーが、投与放射能の合計1%未満であった場合のいずれかを満たすまでは、第9日の朝までまたは必要に応じてそれ以降も試料採取を連日継続した。

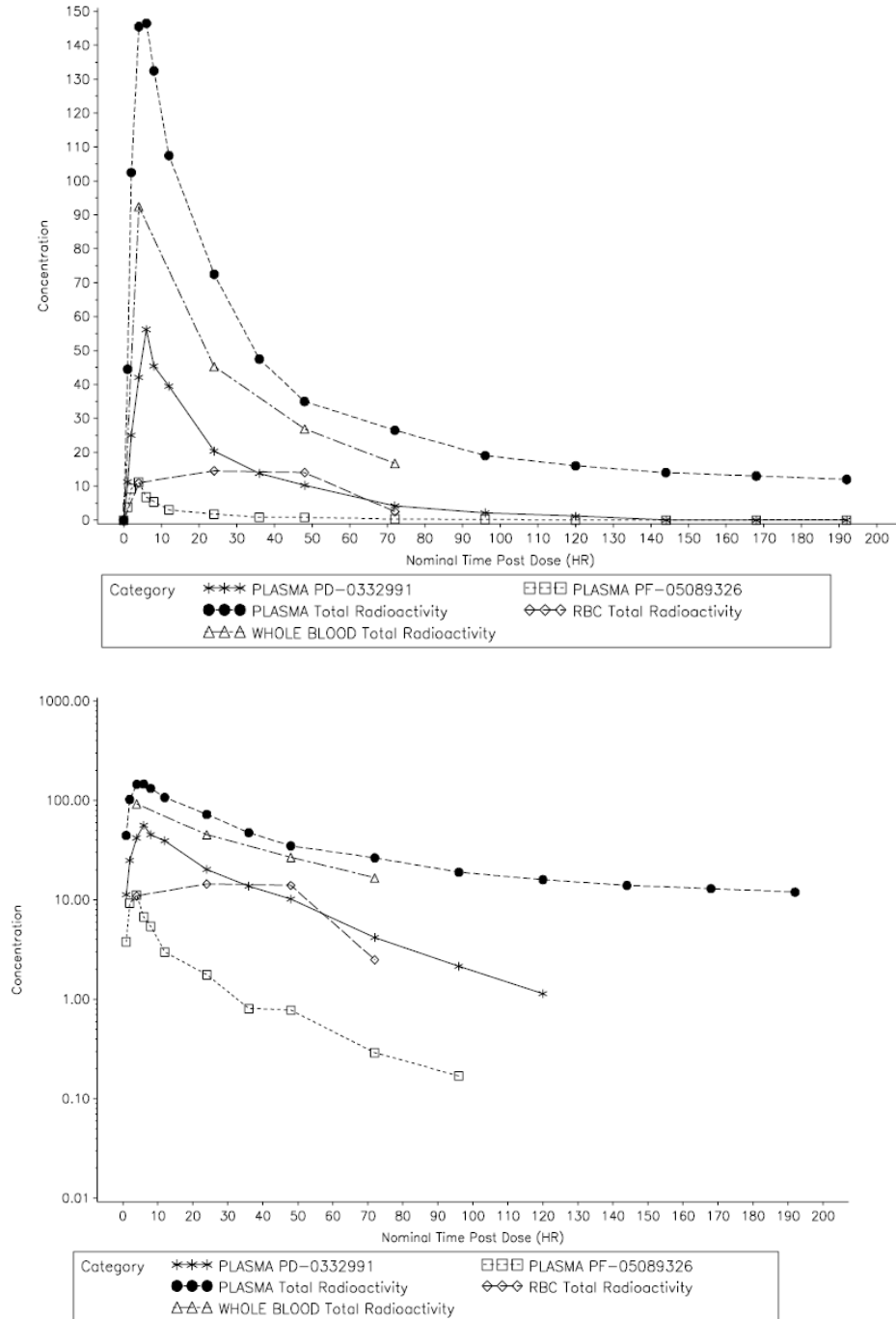
#### 2.3.1.1.2. 薬物動態、マスバランス、および代謝物の同定の結果

##### 薬物動態の結果

本試験に組み入れられた被験者の年齢は22~48歳の男性であり、6例中5例が白人であった。

パルボシクリブおよびその代謝物 PF-05089326 の血漿中濃度-時間推移（中央値）、ならびに、血漿、全血、および赤血球中の総放射能濃度-時間推移（中央値）を [Figure 21](#) に示す。

Figure 21. 健康被験者に $^{14}\text{C}$ 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血漿中のパルボシクリブおよび PF-05089326, ならびに総放射能濃度, 全血中, 赤血球中の総放射能濃度—時間推移 (中央値) (A5481011 試験)



引用 : A5481011 試験 治験総括報告書 Figure 4  
 PD-0332991 : パルボシクリブ, RBC : 赤血球  
 上図 : 線形グラフ, 下図 : 片対数グラフ

Figure 21 に示すとおり、全血中総放射能の濃度－時間推移は投与後 72 時間まで血漿中総放射能の濃度－時間推移と平行で推移していた。算出した赤血球中放射能の値は血漿中および全血中の値と比較して低く、赤血球に分配される放射性能量は比較的少なかった。

血漿中パルボシクリブ、その代謝物 PF-05089326 および総放射能の PK パラメータを Table 30 に要約する。

**Table 30. 健康被験者に<sup>14</sup>C]パルボシクリブを含有するパルボシクリブ 125 mg を投与したときの血漿中総放射能、パルボシクリブおよび PF-05089326 の PK パラメータの要約 (A5481011 試験)**

PK パラメータ	PK パラメータの要約 <sup>a</sup>		
	血漿中総放射能	血漿中パルボシクリブ	血漿中 PF-05089326
N,n	6,4	6,6	6,5
C <sub>max</sub> (ng/mL) <sup>b</sup>	151 (15)	56.1 (23)	10.4 (37)
T <sub>max</sub> (h)	4.0 (4.0-6.0)	6.0 (4.0-12.0)	4.0 (4.0-6.0)
AUC <sub>last</sub> (ng•h/mL) <sup>b</sup>	6163 (14)	1383 (27)	144 (28)
AUC <sub>inf</sub> (ng•h/mL) <sup>b</sup>	7162 (17)	1424 (25)	150 (30)
t <sub>1/2</sub> (h)	77.0 (±8.2)	20.9 (±2.8)	20.6 (±2.5)
CL/F (L/h)	17.4 (17)	87.8 (25)	NC
V <sub>Z</sub> /F (L)	1928 (21)	2618 (22)	NC
MRAUC <sub>inf</sub>	NC	NC	0.10 (18)
MRAUC <sub>last</sub>	NC	NC	0.10 (18)
MRC <sub>max</sub>	NC	NC	0.18 (32)

引用：A5481011 試験 治験総括報告書 Appendix Table 14.4.3.1.1

AUC<sub>inf</sub>：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<sub>last</sub>：0 時間から最終定量可能時間までの血漿中濃度－時間曲線下面積， CL/F：見かけの経口クリアランス， C<sub>max</sub>：最高血漿中濃度， %CV：変動係数（%）， eq：相当， MRAUC<sub>inf</sub>：分子量で補正した AUC<sub>inf</sub>の代謝物－未変化体比， MRAUC<sub>last</sub>：分子量で補正した AUC<sub>last</sub>の代謝物－未変化体比， MRC<sub>max</sub>：分子量で補正した C<sub>max</sub>の代謝物－未変化体比， N：投与群の被験者総数， n：AUC<sub>inf</sub>， t<sub>1/2</sub>， CL/F， および V<sub>Z</sub>/F が評価可能な被験者数， NC：算出せず（本解析では該当せず）， PK：薬物動態， SD：標準偏差， t<sub>1/2</sub>：終末相における消失半減期， T<sub>max</sub>：最高血漿中濃度到達時間， V<sub>Z</sub>/F：見かけの分布容積

a. T<sub>max</sub>は中央値（範囲）， t<sub>1/2</sub>は算術平均値（±SD）， それ以外の PK パラメータは幾何平均値（幾何%CV）で示した。

b. 放射能のパラメータの単位は ng-eq/mL (C<sub>max</sub>) および ng-eq•h/mL (AUC) である。

パルボシクリブは経口投与後 6 時間に C<sub>max</sub> に到達し、PF-05089326 の C<sub>max</sub> はそれよりも早い投与後約 4 時間に到達が確認された。分子量 (MW) で補正した C<sub>max</sub> の代謝物－未変化体比 (MRC<sub>max</sub>) および MW で補正した AUC<sub>inf</sub> の代謝物－未変化体比 (MRAUC<sub>inf</sub>) はそれぞれ 0.18 および 0.10 であった。パルボシクリブと PF-05089326 の t<sub>1/2</sub> 値はほぼ同じであった（約 21 時間）。血漿中総放射能濃度の T<sub>max</sub>（中央値）は、投与後 4 時間（パルボシクリブの C<sub>max</sub> の 2 時間前）であった。血漿中総放射能の C<sub>max</sub> の幾何平均値は血漿中パルボシクリブより約 2.7 倍高く、総曝露量

(AUC<sub>inf</sub>) は同じく約 5 倍高値を示した。PF-05089326 の AUC<sub>inf</sub> の幾何平均値 (150 ng•h/mL) は、血漿中総放射能の AUC<sub>inf</sub> の幾何平均値 (7162 ng-eq•h/mL) と血漿中パルボシクリブの AUC<sub>inf</sub> の幾何平均値 (1424 ng•h/mL) の差の 3%未満であり、総放射能の曝露量が高値を示した原因は、PF-05089326 以外のパルボシクリブの血漿中代謝物が存在している可能性が示唆された。総放射能の t<sub>1/2</sub> の平均値 (77 時間) はパルボシクリブまたは PF-05089326 (約 21 時間) の 3 倍以上であった。

Table 31 に示すように、投与後 192 時間までの採尿期間中、約 6.9%が未変化体として尿中に排泄され、パルボシクリブの尿中排泄は副次的な消失経路であることが確認された。CL<sub>r</sub>の幾何平均値は 5.9 L/h であった。

**Table 31. 健康被験者に<sup>14</sup>C]パルボシクリブを含有するパルボシクリブ 125 mg を投与したときの尿中パルボシクリブの PK パラメータの要約 (A5481011 試験)**

PK パラメータ	パルボシクリブの PK パラメータの要約 <sup>a</sup> (N=6)
Ae (μg)	8622 (27)
Ae%	6.9 (27)
CL <sub>r</sub> (L/h)	5.9 (13)

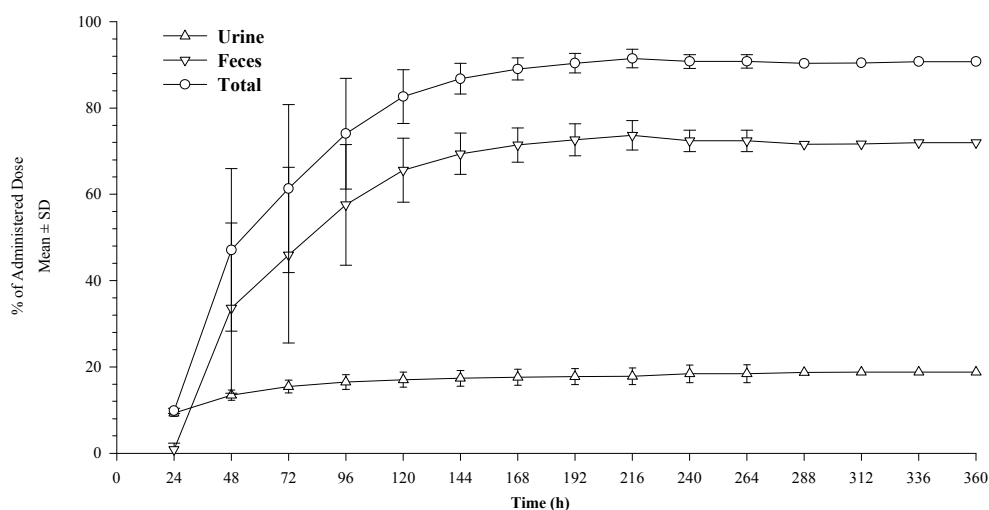
引用：A5481011 試験 治験総括報告書 Table 12

Ae：未変化体の尿中蓄積排泄量，Ae%：未変化体の尿中蓄積排泄量の投与量に対する割合として表したものの，CL<sub>r</sub>：腎クリアランス，%CV：変動係数（%），N：投与群の被験者総数，PK：薬物動態  
a. CL<sub>r</sub>を幾何平均値（幾何%CV）で示し，Ae および Ae%を算術平均値（算術%CV）で示した。

### マスバランス

健康男性被験者に、<sup>14</sup>C]パルボシクリブ（100 μCi）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尿糞中放射能の平均累積回収率を Figure 22 に示す。全 6 例から投与後 216 時間以上までの尿糞試料を採取した。6 例中 2 例については投与後 360 時間まで尿糞採取を継続した。採取期間の終了時点で、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 91.6% となり、そのうち尿中が 17.5%、糞中が 74.1%であった。また、糞中に回収されたパルボシクリブに関連した物質の大部分（約 82%）が投与後 96 時間までの糞中に排泄され、尿中に回収されたパルボシクリブに関連した物質の約 52%が投与後 24 時間までの尿中に排泄された。

**Figure 22. 健康被験者に<sup>14</sup>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尿糞中放射能の累積回収率 (A5481011 試験)**



引用：A5481011 試験 治験総括報告書 Figure 1

SD：標準偏差  
平均値±SD で示す。



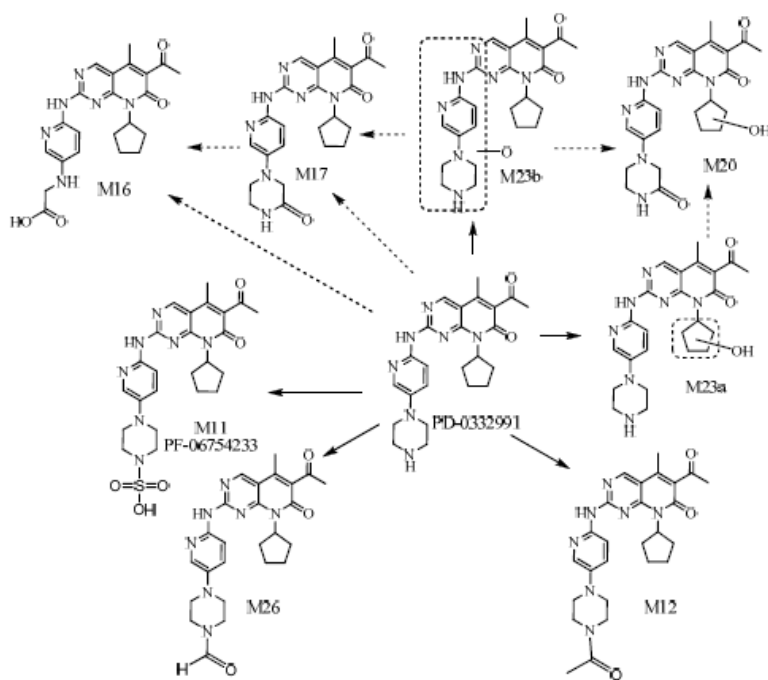
### 代謝物の同定

健康男性被験者 6 例に $^{14}\text{C}$ パルボシクリブを含有するパルボシクリブを単回経口投与したとき、パルボシクリブの吸収は良好であり、その後代謝され、糞中（約 74%）および尿中（約 18%）に排泄された。ヒトでは、 $^{14}\text{C}$ 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、副次経路はグルクロン酸抱合およびアシル化である。

### 糞中代謝物

糞中に確認された代謝物を示したパルボシクリブの推定代謝経路を Figure 23 に示す。6 例中 5 例の糞中に未変化体が認められ、平均で投与量の 2.3% を占めた。糞中に排泄された 3 種類の代謝物は投与量の平均 45% を占めた。いずれの被験者においてもパルボシクリブの硫酸抱合体（M11, PF-06754233）は主要代謝物であり、投与量の 25.8% を占めた。ピペラジン環の酸化的開環によるカルボン酸体である M16 が次に多い代謝物であり、投与量の 14.2% を占めた。ラクタム体 [PF-05089326 (M17)] のシクロペンチル環水酸化体である M20 は投与量の 5.0% を占めた。その他、パルボシクリブのホルミル体（M26）およびアセチル体（M12）がいずれも投与量の 1.3% 存在した。

Figure 23. 健康被験者に $^{14}\text{C}$ パルボシクリブを含有するパルボシクリブ 125 mg を単回経口投与したときのパルボシクリブの糞中主要代謝物を示した推定代謝経路 (A5481011 試験)



引用：A5481011 試験 治験総括報告書 16.2.5.10.5 項 Figure 9.16

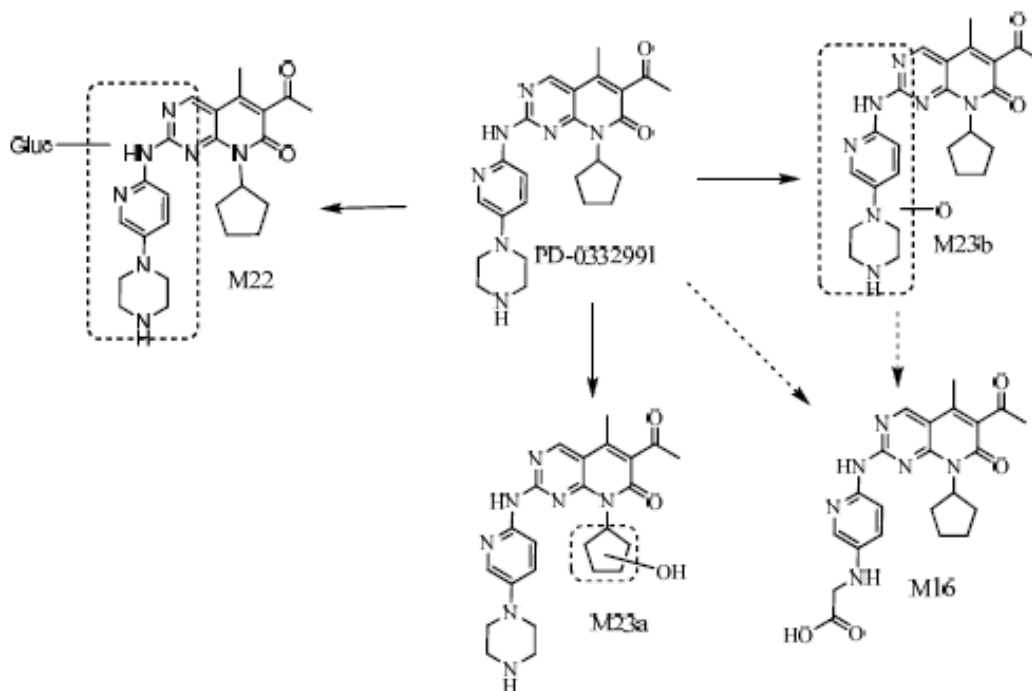
PD-0332991：パルボシクリブ

実線の矢印は主要代謝経路を示し、破線の矢印は未同定の経路であるが確認された代謝物への変換に至る経路を示す。

### 尿中代謝物

投与後 0～96 時間に尿試料に確認された代謝物を示したパルボシクリブの推定代謝経路を Figure 24 に示す。尿中には、主に未変化体および 2 種類のパルボシクリブの水酸化代謝物の異性体 (M23a および M23b) が認められ、それぞれ投与量の 3.7% および 3.5% であった。尿中のパルボシクリブのグルクロン酸抱合体 (M22) は投与量の 1.5% であった。投与後 192 時間までのより長期間にわたって採取した尿試料の生物学的定量分析では、未変化体の投与量に対する割合は 6.9% であった。

**Figure 24.** 健康被験者に<sup>14</sup>C]パルボシクリブを含有するパルボシクリブ 125 mg を単回経口投与したときのパルボシクリブの尿中主要代謝物を示した推定代謝経路 (A5481011 試験)



引用：A5481011 試験 治験総括報告書 16.2.5.10.5 項 Figure 9.17

PD-0332991：パルボシクリブ

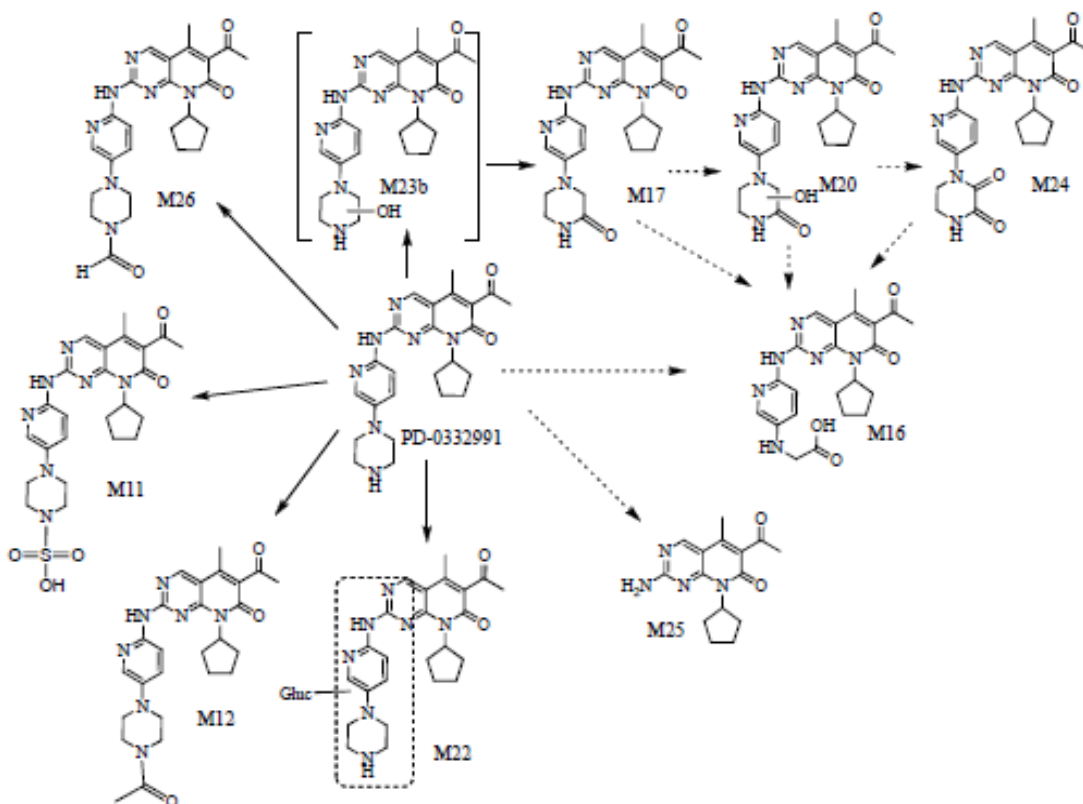
実線の矢印は主要代謝経路を示し、破線の矢印は未同定の経路であるが確認された代謝物への変換に至る経路を示す。

### 血漿中代謝物

血漿中に確認された代謝物を示したパルボシクリブの推定代謝経路を Figure 25 に示す。複数の被験者および時点からの血漿試料をプールして単一試料として用い、投与後 0～120 時間の AUC の平均値を求めた。血漿中総放射能の 23.3% が未変化体であった。M22 (パルボシクリブのグルクロン酸抱合体) が血漿中に最も多い代謝物であり、血漿中放射能の 14.8% を占めていた。その他、尿糞中の主要な代謝物である M11, M26 および M12 は血漿中放射能のそれぞれ 1.3%, 1.5% および 1.0% であり、血漿中に少量存在していることが示された。糞中の主要代謝物である M16 は血

漿中放射能の 2.6%の割合で血漿中に存在していたが、M20 は検出されなかった。その他、3 種類の副次代謝物として、パルボシクリブのラクタム体 (M17, PF-05089326) , パルボシクリブのジラクタム体 (M24) およびピリドーペラジン部分の脱離した代謝物 (M25) が確認され、割合はそれぞれ血漿中放射能の 4.7%, 4.4%および 2.3%であった。

Figure 25. 健康被験者に $^{14}\text{C}$ パルボシクリブを含有するパルボシクリブ 125 mg を単回経口投与したときのパルボシクリブの血漿中主要代謝物を示した推定代謝経路 (A5481011 試験)



引用：A5481011 試験 治験総括報告書 16.2.5.10.5 項 Figure 9.18

PD-0332991：パルボシクリブ

実線の矢印は主要代謝経路を示し、破線の矢印は未同定の経路であるが確認された代謝物への変換に至る経路を示す。

### 2.3.1.1.3. 安全性の結果

A5481011 試験では死亡や重篤な TEAE、重度の TEAE は報告されなかった。また、TEAE による中止、中断または減量はなかった。2 例に投与との関連性が否定される TEAE が認められた。

#### 2.3.1.1.4. 結論

- 健康被験者に $^{14}\text{C}$ パルボシクリブを含むパルボシクリブを単回経口投与したとき吸収は良好であり、その後代謝され、糞中（74.1%）および尿中（17.5%）に排泄された。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。
- 糞中には2種類の主要代謝物としてパルボシクリブの硫酸抱合体およびカルボン酸体が回収され、それぞれ投与量の25.8%、14.2%を占めていた。糞中の未変化体は投与量の2.3%であり、わずかであった。また、尿中の未変化体は投与量の6.9%であり、尿排泄は副次的な排泄経路であることが示された。血漿中には未変化体が最も多く存在し、血漿中放射能の23.3%であった。血漿中に最も多く存在する代謝物はパルボシクリブのグルクロン酸抱合体であり、血漿中放射能の14.8%であった。
- PF-05089326 の  $\text{AUC}_{\text{inf}}$  の幾何平均値は、総放射能の  $\text{AUC}_{\text{inf}}$  の幾何平均値（7162 ng·eq·h/mL）と血漿中パルボシクリブの  $\text{AUC}_{\text{inf}}$  の幾何平均値（1424 ng·h/mL）の差の3%未満であり、総放射能の曝露量が高値を示した原因は、PF-05089326 以外のパルボシクリブの血漿中代謝物が存在している可能性が示唆された
- 赤血球中放射能は血漿中および全血中の値と比較して低く、赤血球に分配される放射エネルギーが比較的少ないことが示された。
- 健康被験者に $^{14}\text{C}$ パルボシクリブを約100  $\mu\text{Ci}$  含有するパルボシクリブ125 mgを単回経口投与したとき、パルボシクリブの安全性および忍容性は良好であると考えられた。

#### 2.3.1.2. 妊娠の可能性のない健康女性被験者を対象に、ミダゾラムの薬物動態に及ぼす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投与順2期クロスオーバー試験（A5481012 試験）

A5481012 試験は、妊娠の可能性のない健康な女性を対象に、高感度 CYP3A4/5 プローブ基質であるミダゾラムの単回経口投与時の PK に及ぼすパルボシクリブ反復投与の影響を検討することを目的に実施した。

##### 2.3.1.2.1. 試験デザイン

本試験は、妊娠の可能性のない健康女性被験者を対象にミダゾラムの PK に及ぼすパルボシクリブ反復投与の影響を評価するための第1相、非盲検、無作為化、2投与順、2期クロスオーバー試験である。

本試験のデザインを [Table 32](#) に要約する。

**Table 32. 試験デザイン (A5481012 試験)**

投与順	投与期 1 <sup>a</sup>	休薬期間 <sup>b</sup>	投与期 2 <sup>a</sup>
1	A <sup>c</sup>	なし	B <sup>d</sup>
2	B <sup>d</sup>	≥14 日間	A

引用：A5481012 試験 治験総括報告書 Table 3

a. 投与期間：投与 A は 36 時間，投与 B は 9 日間

b. 休薬期間：

投与順 1 (A→B)：休薬期間なし。投与期 1 の第 2 日のすぐ後に投与期 2 の第 1 日が続く。

投与順 2 (B→A)：投与 B の第 8 日および投与 A の第 1 日の間に 14 日間以上の休薬期間を設ける。

c. ミダゾラム 2 mg 単回単剤投与

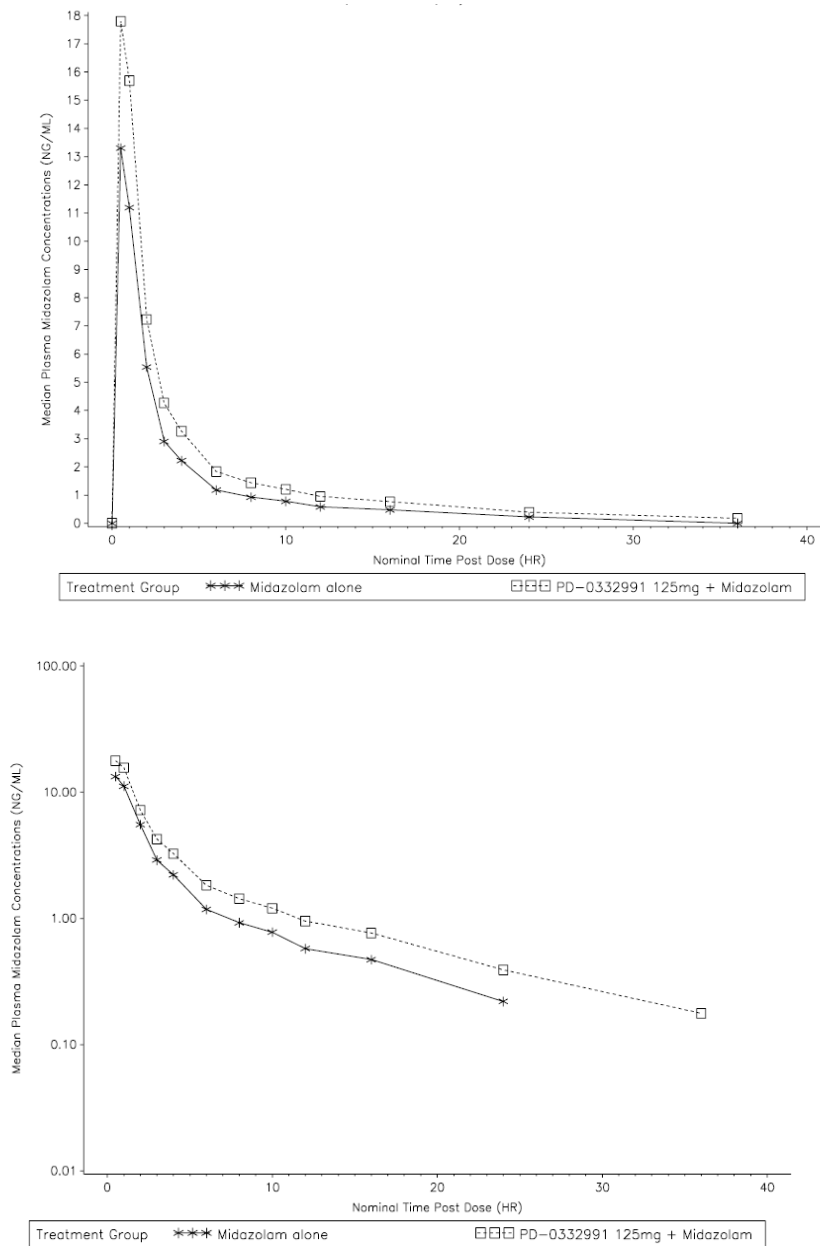
d. パルボシクリブ反復投与 (125 mg QD を 8 日間) + 第 7 日にミダゾラム (2 mg) 単回投与

投与 A の期間中，第 1 日に被験者にミダゾラム 2 mg を単回投与した。次の 36 時間にわたり，ミダゾラムの PK を評価した。投与 B の期間中では，被験者にパルボシクリブ 125 mg QD を計 8 日間投与した。第 7 日の朝，最初にパルボシクリブを投与し，直後にミダゾラム 2 mg を投与した。第 7 日の投与後 36 時間にわたり，ミダゾラムの PK を評価した。

#### 2.3.1.2.2. 薬物動態の結果

投与別の血漿中ミダゾラム濃度－時間推移（中央値）を線形グラフと片対数グラフで [Figure 26](#) に示す。定常状態時のパルボシクリブの併用下では，36 時間の試料採取期間の血漿中ミダゾラム濃度の中央値はパルボシクリブ非併用下と比較して高値を示した。

**Figure 26.** 健康被験者にミダゾラム単回経口投与（2 mg）またはパルボシクリブ反復経口投与（125 mg QD）と併用したときの血漿中ミダゾラム濃度—時間推移（中央値）（A5481012 試験）



引用：A5481012 試験 治験総括報告書 Figure 1  
 PD-0332991：パルボシクリブ，QD：1日1回  
 上図：線形グラフ，下図：片対数グラフ

Table 33 に要約したように，パルボシクリブは第7日のミダゾラム投与の前の第6日までに定常状態に達した。

**Table 33. 試験日別の血漿中パルボシクリブトラフ濃度の要約 (A5481012 試験)**

試験日ごとの血漿中パルボシクリブトラフ濃度 (ng/mL) の要約 [幾何平均値 (%CV) ]			
第 2 日	第 6 日	第 7 日	第 8 日
31.4 (34)	61.1 (41)	59.4 (43)	63.8 (43)

引用：A5481012 試験 治験総括報告書 Appendix Table 14.4.2.1.2

%CV：変動係数 (%)

ミダゾラム単回経口投与 (2 mg) を単独で投与した場合と、パルボシクリブ (125 mg QD) 反復経口投与と併用した場合の PK パラメータを Table 34 に要約する。

**Table 34. 健康被験者にミダゾラム単回経口投与 (2 mg) またはパルボシクリブ反復経口投与 (125 mg QD) と併用したときのミダゾラムの PK パラメータの要約 (A5481012 試験)**

PK パラメータ	ミダゾラム PK パラメータの要約 <sup>a</sup>	
	ミダゾラム 2 mg	ミダゾラム 2 mg+パルボシクリブ 125 mg QD
	単剤投与	併用投与
N,n	26,24	26,26
AUC <sub>inf</sub> (ng•h/mL)	39.6 (40)	62.5 (40)
C <sub>max</sub> (ng/mL)	14.5 (38)	19.9 (42)
T <sub>max</sub> (h)	0.5 (0.5–1.0)	0.5 (0.5–1.1)
t <sub>1/2</sub> (h)	7.2 (±1.8)	8.2 (±1.5)

引用：A5481012 試験 治験総括報告書 Appendix Table 14.4.3.1.1

AUC<sub>inf</sub>：0 時間から無限大時間までの血漿中濃度-時間曲線下面積，C<sub>max</sub>：最高血漿中濃度，%CV：変動係数 (%)，n：AUC<sub>inf</sub>および t<sub>1/2</sub>が評価可能な被験者数，N：投与群の被験者総数，PK：薬物動態，QD：1 日 1 回，SD：標準偏差，t<sub>1/2</sub>：終末相における消失半減期，T<sub>max</sub>：最高血漿中濃度到達時間

a. T<sub>max</sub>は中央値 (範囲)，t<sub>1/2</sub>は算術平均値 (±SD)，それ以外の PK パラメータは幾何平均値 (幾何%CV) で示した。

Table 34 に示すように、ミダゾラムの AUC<sub>inf</sub>および C<sub>max</sub> の幾何平均値はパルボシクリブと併用した場合、ミダゾラム単独時と比較して増加した。%CV を踏まえると、AUC<sub>inf</sub>と C<sub>max</sub> の被験者間変動はパルボシクリブ併用の有無にかかわらず同程度であった。ミダゾラムの T<sub>max</sub> (中央値) にパルボシクリブ併用の影響は認められなかった。ミダゾラムの t<sub>1/2</sub> の平均値はパルボシクリブを併用した場合 (8.2 時間)、ミダゾラム単剤投与時 (7.2 時間) よりもやや長い値を示した。

Table 35 に要約したように、ミダゾラムの AUC<sub>inf</sub>および C<sub>max</sub> の幾何平均値はパルボシクリブと併用した場合では、ミダゾラム単独時と比較してそれぞれ約 61%および約 37%増加した。ミダゾラムをパルボシクリブと併用した場合をミダゾラム単剤投与時と比較すると、ミダゾラムの AUC<sub>inf</sub> および C<sub>max</sub> の調整済み幾何平均値の比 (90%CI) はそれぞれ 161% (146%~177%) および 137% (124%~152%) であった。これらの結果から、パルボシクリブが弱い時間依存性 CYP3A 阻害薬であることを示すと考えられる。

**Table 35. ミダゾラムをパルボシクリブと併用投与（試験投与）および単剤投与（対照投与）したときのミダゾラムのPKパラメータの比較（A5481012試験）**

PKパラメータ (単位)	調整済み幾何平均値		調整済み幾何平均値の比 (試験投与/対照投与) <sup>a</sup>	調整済み幾何平均 値の比の 90%CI <sup>a</sup>
	試験投与	対照投与		
AUC <sub>inf</sub> (ng•h/mL)	62.5	38.8	161	[146, 177]
C <sub>max</sub> (ng/mL)	19.9	14.5	137	[124, 152]

引用：A5481012試験 治験総括報告書 Table 16

AUC<sub>inf</sub>：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，CI：信頼区間，C<sub>max</sub>：最高血漿中濃度，PK：薬物動態

a. 調整済み幾何平均値の比およびその90%CIはパーセンテージ（%）で表した。

### 2.3.1.2.3. 安全性の結果

ミダゾラム単剤投与群の2例(7.7%)に治験責任医師によって投与と関連なしと判断されたTEAEが3件認められたのに対し，ミダゾラム+パルボシクリブ投与群では20例(76.9%)に計47件のTEAEが認められ，そのうち30件は治験責任医師によって投与と関連ありと判断された。最も高い頻度で報告されたTEAE [ICH国際医薬用語集 (MedDRA) 基本語 (PT)] は可逆性の好中球減少症 (57.7%) であった。いずれのTEAEも重症度は軽度 (TEAEの大半) または中等度であった。死亡を含む重篤なTEAEは認められず，TEAEにより試験の中断や中止，または投与量を減量した被験者もいなかった。また，臨床的に重要なバイタルサイン測定値またはECG所見の異常は報告されなかった。TEAEとして報告された総好中球数の減少とアミノトランスフェラーゼ値の上昇を除いて，臨床検査の結果の異常のうち，治験責任医師によって臨床的に重要とみなされたものはなかった。

### 2.3.1.2.4. 結論

- パルボシクリブ反復投与とミダゾラム単回投与の併用により，ミダゾラムのAUC<sub>inf</sub>およびC<sub>max</sub>は，ミダゾラム単剤投与時と比較してそれぞれ約61%および約37%増加した。ミダゾラムをパルボシクリブ反復投与と併用した場合（試験投与）をミダゾラム単剤投与時（対照投与）と比較すると，ミダゾラムのAUC<sub>inf</sub>およびC<sub>max</sub>の調整済み幾何平均値の比（90%CI）はそれぞれ161%（146%～177%）および137%（124%～152%）であった。これらの結果から，パルボシクリブは弱い時間依存性CYP3A阻害薬と考えられる。
- A5481012試験で評価した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（2mg）を単回経口投与したとき，単剤投与時およびパルボシクリブ反復投与（125mg QD）との併用時のいずれにおいても，ミダゾラムの安全性および忍容性は良好であった。

### 2.3.1.3. 健康被験者を対象に，パルボシクリブの単回投与時の薬物動態に及ぼすイトラコナゾール反復投与の影響を検討する第1相，非盲検，固定投与順序，2期クロスオーバー試験（A5481016試験）

A5481016試験は，健康被験者に食後に単回投与したパルボシクリブ125mgの曝露量について，定常状態時のイトラコナゾールを併用した場合と併用しなかった場合を比較することにより，パ



ルボシクリブの単回投与 PK に及ぼす、強い CYP3A 阻害薬であるイトラコナゾール 200 mg QD 反復投与の影響を検討した。

### 2.3.1.3.1. 試験デザイン

本試験は、健康被験者を対象にパルボシクリブ単回投与 PK に及ぼす、強い CYP3A 阻害薬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、固定投与順序、2 期クロスオーバー試験である。

本試験のデザインを Table 36 に要約する。

**Table 36. 試験デザイン (A5481016 試験)**

投与順	投与期 1	休薬期間	投与期 2
1 12 例	投与 A (対照投与) : 第 1 日にパルボシクリブ 125 mg を投与	パルボシクリブ投与 の間に 10 日間以上 の休薬期間を設ける	投与 B (試験投与) : 11 日間のイトラコナゾール 200 mg 1 日 1 回反復投与、および 第 5 日にパルボシクリブ 125 mg 投与

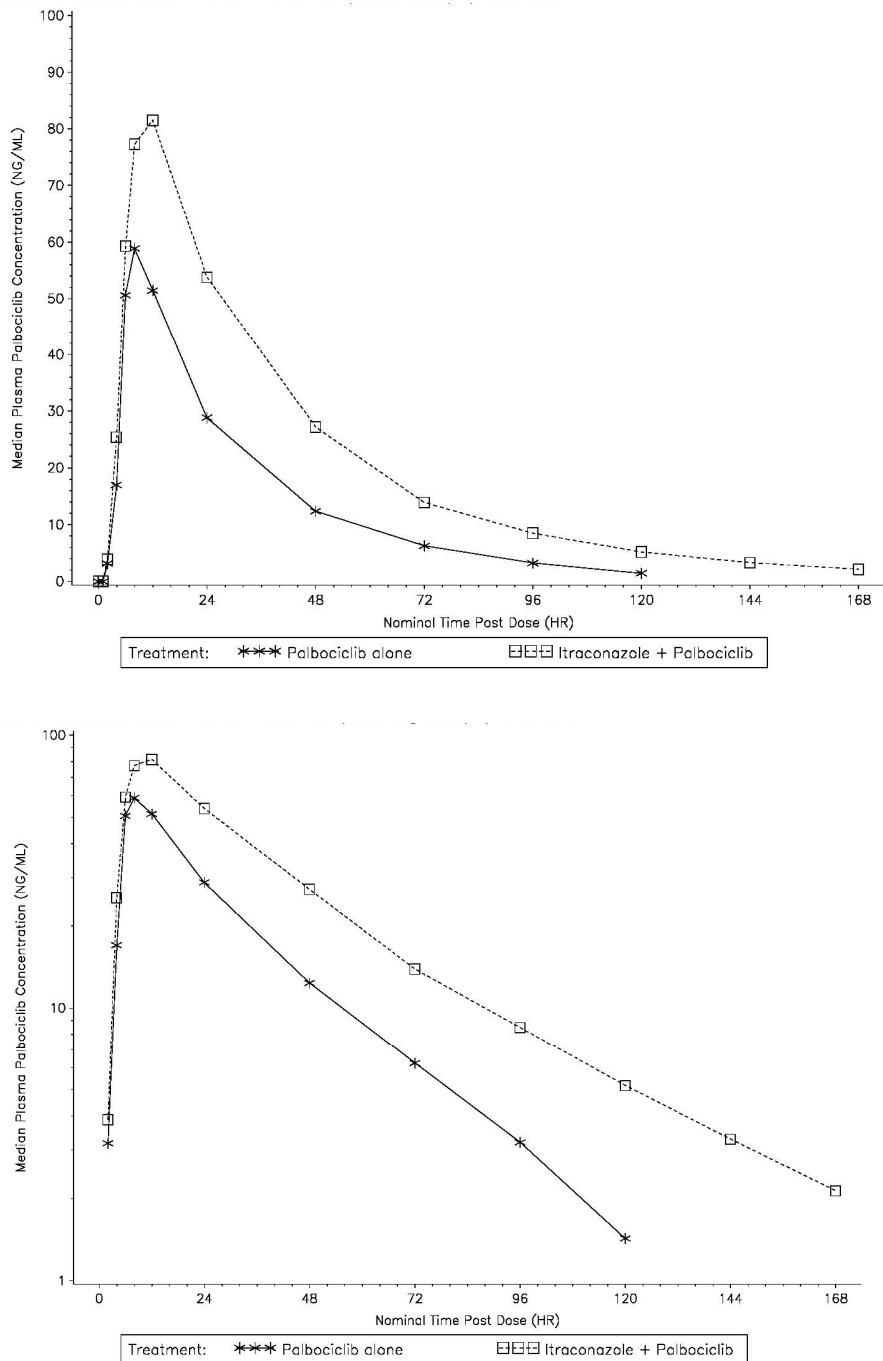
引用 : A5481016 試験 治験総括報告書 9.1 項および 9.4.1 項

男性被験者 12 例を試験投与群に割り付けた。投与 A の期間中、被験者は高脂肪・高カロリー食摂取後、第 1 日にパルボシクリブを 125 mg にて単回投与した。投与 B の期間中、被験者は高脂肪・高カロリー食摂取後 11 日間、イトラコナゾールを 200 mg QD にて反復投与した。第 5 日の朝、高脂肪・高カロリー食摂取後、パルボシクリブ 125 mg とイトラコナゾール 200 mg を併用投与した。パルボシクリブの投与前と、投与期 1 では投与後 120 時間まで、投与期 2 では投与後 168 時間までパルボシクリブの PK 試料を採取することとした。

### 2.3.1.3.2. 薬物動態の結果

イトラコナゾール反復投与を併用しない場合と併用する場合の血漿中パルボシクリブ濃度-時間推移 (中央値) を線形グラフと片対数グラフで Figure 27 に示す。定常状態時のイトラコナゾールを併用した場合には、試料採取期間の血漿中パルボシクリブ濃度の中央値はイトラコナゾールを併用しなかった場合よりも高かった。

Figure 27. 健康被験者にパルボシクリブ単独単回経口投与（125 mg）またはイトラコナゾール反復経口投与（200 mg QD）を併用したときの血漿中パルボシクリブ濃度－時間推移（中央値）（A5481016 試験）



引用：A5481016 試験 治験総括報告書 Figure 14.4.2.2.1 および Figure 14.4.2.2.2  
上図：線形グラフ，下図：片対数グラフ QD：1日1回

パルボシクリブ単回経口投与（125 mg）を単独で実施した場合と、イトラコナゾール反復経口投与（200 mg QD）と併用した場合の PK パラメータを Table 37 に要約する。

**Table 37. パルボシクリブ単回単回経口投与（125 mg）およびイトラコナゾール反復経口投与（200 mg QD）を併用したときのパルボシクリブの PK パラメータの要約（A5481016 試験）**

PK パラメータ (単位)	投与群ごとのパルボシクリブの PK パラメータの要約 <sup>a</sup>	
	パルボシクリブ 125 mg 単剤投与	イトラコナゾール 200 mg QD + パルボシクリブ 125 mg 併用投与
N,n	12,12	11,11
AUC <sub>inf</sub> (ng•h/mL)	1864 (19)	3456 (18)
C <sub>max</sub> (ng/mL)	59.6 (16)	80.3 (26)
T <sub>max</sub> (h)	8.1 (4.0-12.1)	7.4 (5.4-11.4)
t <sub>1/2</sub> (h)	22.1 (±3.1)	33.9 (±3.9)
CL/F (L/h)	67.1 (19)	36.2 (18)
V <sub>z</sub> /F (L)	2114 (17)	1758 (19)

引用：A5481016 試験 治験総括報告書 Appendix Table 14.4.3.1

AUC<sub>inf</sub>：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，CL/F：見かけの経ロクリアランス，C<sub>max</sub>：最高血漿中濃度，%CV：変動係数（%），N：投与群の被験者総数，n：AUC<sub>inf</sub>，t<sub>1/2</sub>，CL/F，および V<sub>z</sub>/F が評価可能な被験者数，PK：薬物動態，QD：1 日 1 回，SD：標準偏差，t<sub>1/2</sub>：終末相における消失半減期，T<sub>max</sub>：最高血漿中濃度到達時間，V<sub>z</sub>/F：見かけの分布容積

a. T<sub>max</sub> は中央値（範囲），t<sub>1/2</sub> は算術平均値（±SD），それ以外の PK パラメータは幾何平均値（幾何%CV）で示した。

Table 37 に示すとおり，パルボシクリブの AUC<sub>inf</sub> および C<sub>max</sub> の幾何平均値はイトラコナゾール併用時では増加した。パルボシクリブを単独で投与した場合，T<sub>max</sub> は投与後 4.0～12.1 時間の範囲で T<sub>max</sub> 中央値は 8.1 時間であった。イトラコナゾールを併用した場合，T<sub>max</sub> は投与後 5.4～11.4 時間の範囲で T<sub>max</sub> 中央値は 7.4 時間であった。C<sub>max</sub> 到達後，血漿中パルボシクリブ濃度の低下はパルボシクリブ単剤投与時よりもイトラコナゾール併用時の方が遅かった。パルボシクリブの t<sub>1/2</sub> の平均推定値はイトラコナゾール併用によって 22.1 時間から 33.9 時間に延長した。

%CV を踏まえると，AUC<sub>inf</sub> と C<sub>max</sub> の被験者間変動はイトラコナゾール併用の有無にかかわらず同程度であった。

Table 38 に要約したとおり，パルボシクリブの AUC<sub>inf</sub> および C<sub>max</sub> の調整済み幾何平均値はイトラコナゾール併用時ではそれぞれ約 87% および約 34% 増加した。パルボシクリブをイトラコナゾールと併用した場合（試験投与）をパルボシクリブ単剤投与（対照投与）と比較すると，パルボシクリブの AUC<sub>inf</sub> および C<sub>max</sub> の調整済み幾何平均値の比（90%CI）はそれぞれ 187%（173%～202%）および 134%（126%～143%）であった。

**Table 38. パルボシクリブの PK パラメータの投与比較の要約 (A5481016 試験)**

パラメータ (単位)	調整済み幾何平均値		調整済み幾何平均値の比 (試験投与 / 対照投与) <sup>a</sup>	調整済み幾何平均値の比の 90%CI <sup>a</sup>
	イトラコナゾール 200 mg QD + パルボシクリブ 125 mg (試験投与)	パルボシクリブ 125 mg 単剤投与 (対照投与)		
AUC <sub>inf</sub> (ng•h/mL)	3482	1864	187	[173, 202]
C <sub>max</sub> (ng/mL)	80.0	59.6	134	[126, 143]

引用: A5481016 試験 治験総括報告書 Appendix Table 14.4.3.3

AUC<sub>inf</sub>: 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, CI: 信頼区間, C<sub>max</sub>: 最高血漿中濃度, QD: 1 日 1 回

a. 調整済み幾何平均値の比およびその 90%CI はパーセンテージ (%) で表した。

### 2.3.1.3.3. 安全性の結果

A5481016 試験治験総括報告書 12 項に要約したとおり, 2 つの投与期間において 2 例に計 2 件の TEAE が認められた。そのうち 1 件は治験責任医師によってパルボシクリブの投与と関連ありと判断された (トランスアミナーゼ上昇)。いずれの TEAE も重症度は軽度で可逆性と評価された。本試験では, 死亡を含む重篤な TEAE やその他の重要な TEAE は報告されなかった。イトラコナゾール反復投与期間中に 1 例が軽度かつ可逆性の発疹が原因で試験を中止した。この発疹は治験責任医師により, イトラコナゾールに対するアレルギー反応によるものと考えられると説明された。本試験では減量および中断は報告されなかった。治験責任医師によって臨床的に重要と判断された臨床検査値異常やバイタルサイン測定値, ECG 所見は認められなかった。

### 2.3.1.3.4. 結論

- イトラコナゾール 200 mg 反復投与とパルボシクリブ 125 mg 単回投与の併用により, パルボシクリブの総曝露量 (AUC<sub>inf</sub>) および最高曝露量 (C<sub>max</sub>) がパルボシクリブ 125 mg 単回投与よりもそれぞれ約 87% および約 34% 増加した。パルボシクリブをイトラコナゾール反復投与と併用した場合 (試験投与) をパルボシクリブ単剤投与 (対照投与) と比較すると, パルボシクリブの AUC<sub>inf</sub> および C<sub>max</sub> の調整済み幾何平均値の比 (90%CI) はそれぞれ 187% (173%~202%) および 134% (126%~143%) であった。
- A5481016 試験で評価した健康被験者において, パルボシクリブ単剤投与またはイトラコナゾール反復投与 (200 mg QD) との併用投与のいずれにおいても, パルボシクリブ (125 mg) 単回経口投与の安全性および忍容性は概して良好であった。

### 2.3.1.4. 健康被験者を対象に、パルボシクリブに及ぼすリファンピシン反復投与の影響を検討する第1相、非盲検、固定投与順序、2期クロスオーバー試験 (A5481017 試験)

A5481017 試験は、健康被験者に絶食下で単回投与したパルボシクリブ 125 mg の曝露量について、酵素誘導を引き起こす定常状態時のリファンピシンを併用する場合と併用しない場合を比較することにより、パルボシクリブの単回投与 PK に及ぼすリファンピシン 600 mg QD 反復投与の影響を検討した。

#### 2.3.1.4.1. 試験デザイン

本試験は、健康被験者を対象にパルボシクリブ単回投与 PK に及ぼす、強い酵素誘導剤リファンピシンの反復投与の影響を検討する第1相、非盲検、固定投与順序、2期クロスオーバー試験である。

本試験のデザインを Table 39 に要約する。両投与期の投与前と投与後 120 時間までパルボシクリブの PK 試料を採取することとした。

Table 39. 試験デザイン (A5481017 試験)

投与順	投与期 1	投与期 2
1 (15 例)	投与 A (対照投与) : 第 1 日にパルボシクリブ 125 mg を投与	投与 B (試験投与) : 12 日間のリファンピシン 600 mg QD 投与、および 第 8 日にパルボシクリブ 125 mg を投与

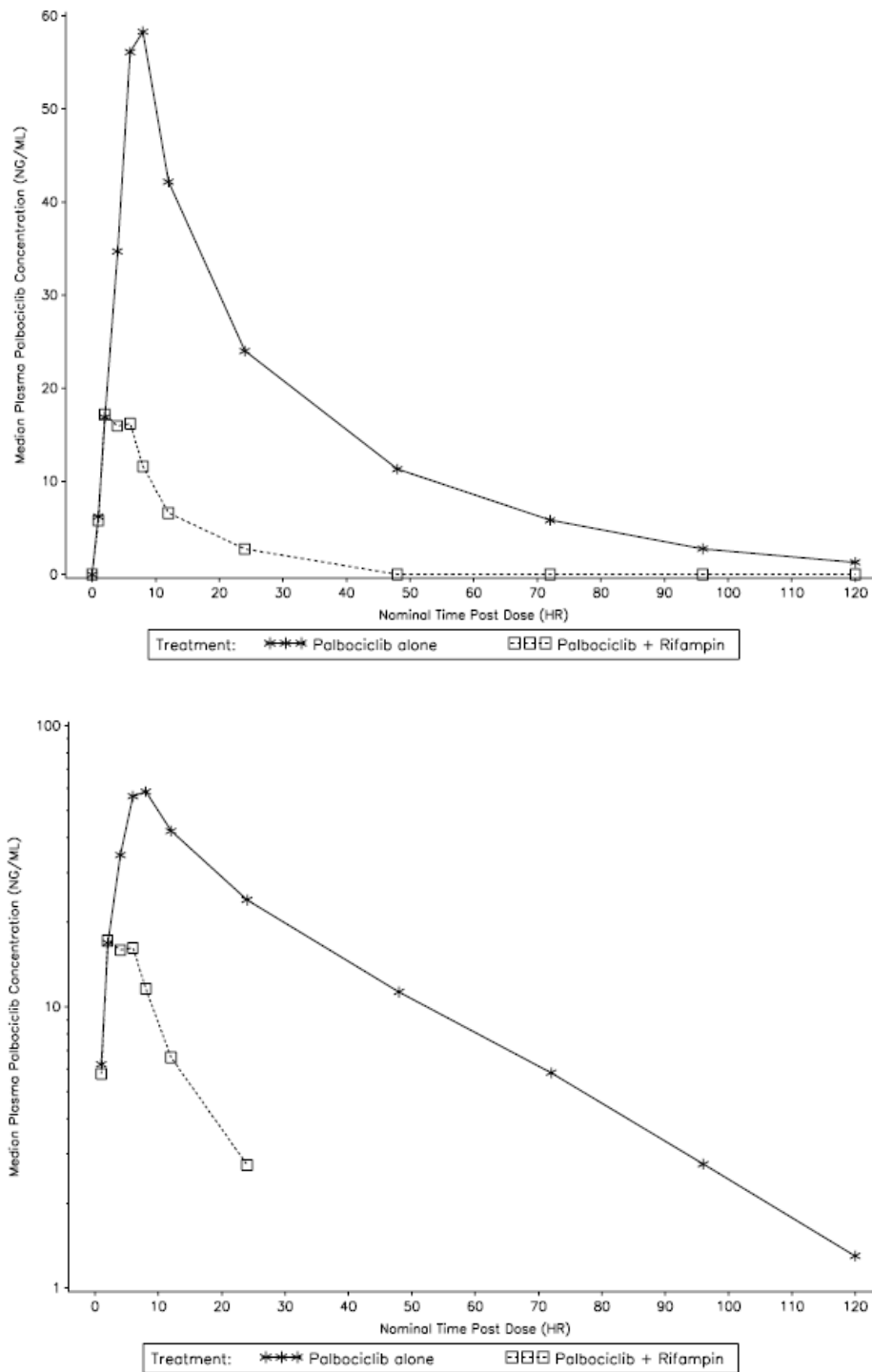
引用 : A5481017 試験 治験総括報告書 Table 1  
QD : 1 日 1 回

PK の経時的推移を含めた全データセットと、パルボシクリブ低曝露量を示す 1 件の PK プロファイル (low-lier, 詳細については 1.3.2.1.1 項を参照) を除外したデータサブセットを用いて PK 解析を実施した。この low-lier はパルボシクリブ単剤投与群に認められたものであり、パルボシクリブ+リファンピシン投与群では、リファンピシンの誘導作用によって解析が交絡したことから、low-liers を特定することはできなかった。パルボシクリブに及ぼすリファンピシンの影響は全データセット解析を用いて十分に評価することができるが、全データセット解析に及ぼす low-liers の影響を検討するため、low-liers を除外したデータサブセットの追加解析も実施した。

#### 2.3.1.4.2. 薬物動態の結果

全データセットを用いた投与別の血漿中パルボシクリブ濃度-時間推移 (中央値) を Figure 28 に、low-liers 1 件を除外したデータサブセット (追加解析) での血漿中パルボシクリブ濃度-時間推移 (中央値) を Figure 29 に示す。定常状態時のリファンピシンの併用時の 120 時間までの血漿中パルボシクリブ濃度の中央値は、リファンピシンを併用しなかった場合よりも著しく低かった。

Figure 28. 健康被験者にパルボシクリブ単回単回経口投与（125 mg）またはリファンピシン反復経口投与（600 mg QD）を併用したときの血漿中パルボシクリブ濃度-時間推移（中央値，全データセット）（A5481017 試験）

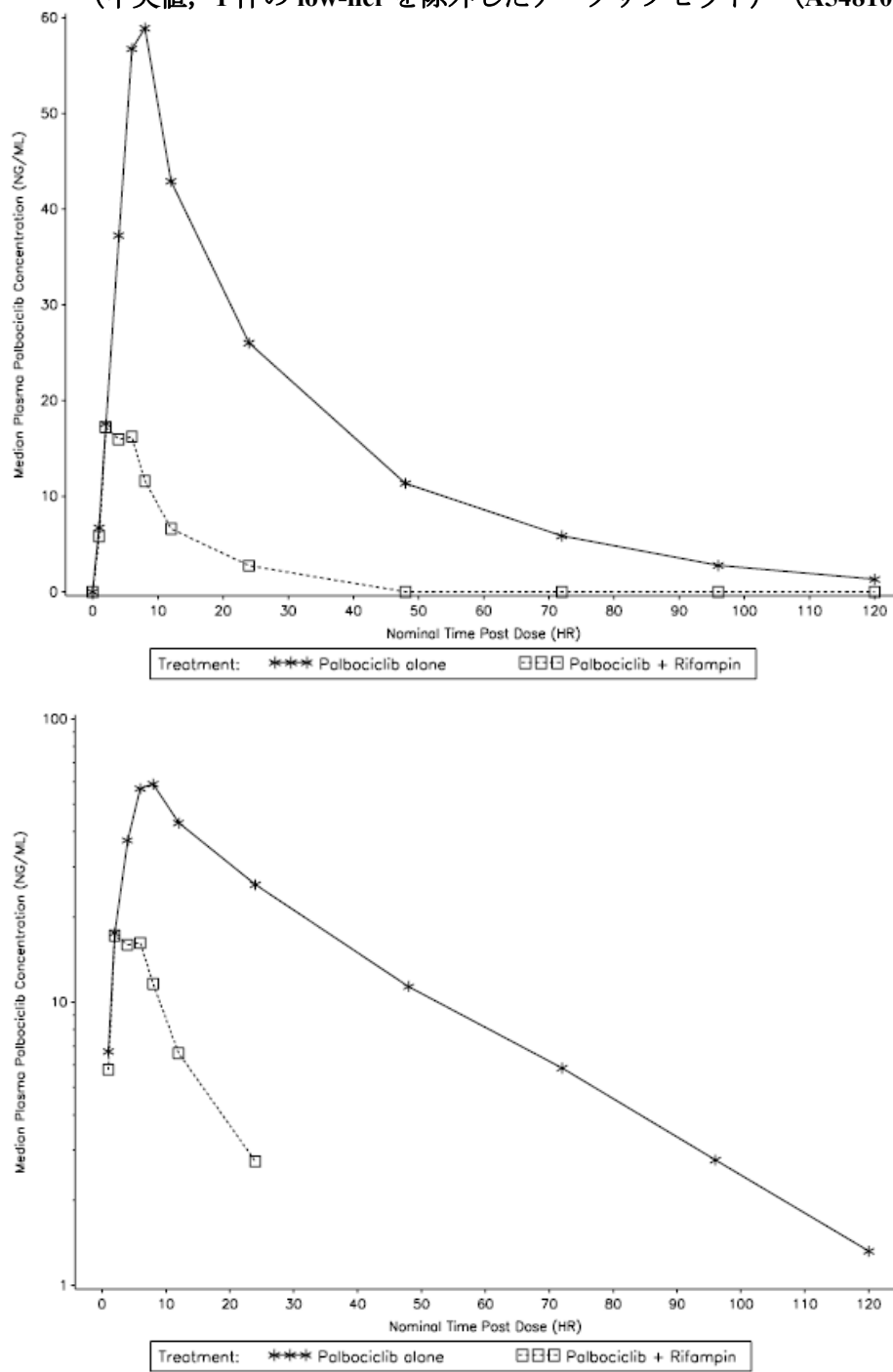


引用：A5481017 試験 治験総括報告書 Appendix Figure 14.4.2.2.1.1 および Figure 14.4.2.2.2.1

QD：1日1回

上図：線形グラフ，下図：片対数グラフ

Figure 29. 健康被験者にパルボシクリブ単独単回経口投与（125 mg）またはリファンピシン反復経口投与（600 mg QD）を併用したときの血漿中パルボシクリブ濃度—時間推移（中央値，1件の low-lier を除外したデータサブセット）（A5481017 試験）



引用：A5481017 試験 治験総括報告書 Appendix Figure 14.4.2.2.1.2 および Figure 14.4.2.2.2.2  
QD：1日1回  
上図：線形グラフ，下図：片対数グラフ

パルボシクリブ単回経口投与（125 mg）を単独で実施した場合と、リファンピシン反復経口投与（600 mg QD）と併用したときの血漿中 PK パラメータ（全データセットと low-lier 1 件を除外したデータサブセット）を Table 40 に要約する。

**Table 40. 健康被験者にパルボシクリブ単回経口投与（125 mg）またはリファンピシン反復経口投与（600 mg QD）を併用したときのパルボシクリブの PK パラメータの要約（全データセットおよび 1 件の low-lier を除外したデータサブセット）（A5481017 試験）**

PK パラメータ (単位)	全データセット	
	投与群ごとのパルボシクリブの PK パラメータの要約 <sup>a</sup>	
	パルボシクリブ 125 mg 単剤 投与	パルボシクリブ 125 mg+リファンピシン 600 mg QD
N,n	15,14	14,10
AUC <sub>inf</sub> (ng•h/mL)	1565 (30)	247 (47)
C <sub>max</sub> (ng/mL)	51.4 (44)	15.6 (76)
T <sub>max</sub> (h)	8.0 (6.0-8.0)	3.0 (1.0-6.0)
t <sub>1/2</sub> (h)	22.6 (±3.3)	7.8 (±0.6)
CL/F (L/h)	79.9 (30)	507 (47)
V <sub>z</sub> /F (L)	2580 (36)	5666 (49)
PK パラメータ (単位)	データサブセット（1 件の low-lier を除外）	
	投与群ごとのパルボシクリブの PK パラメータの要約 <sup>a</sup>	
	パルボシクリブ 125 mg 単剤 投与	パルボシクリブ 125 mg+リファンピシン 600 mg QD
N,n	14,13	14,10
AUC <sub>inf</sub> (ng•h/mL)	1657 (22)	247 (47)
C <sub>max</sub> (ng/mL)	55.2 (34)	15.6 (76)
T <sub>max</sub> (h)	8.0 (6.0-8.0)	3.0 (1.0-6.0)
t <sub>1/2</sub> (h)	22.6 (±3.5)	7.8 (±0.6)
CL/F (L/h)	75.4 (22)	507 (47)
V <sub>z</sub> /F (L)	2436 (29)	5666 (49)

引用：A5481017 試験 治験総括報告書 Appendix Table 14.4.3.1.1 および Table 14.4.3.1.2

AUC<sub>inf</sub>：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，CL/F：見かけの経ロクリアランス，C<sub>max</sub>：最高血漿中濃度，%CV：変動係数（%），N：投与群の被験者総数，n：AUC<sub>inf</sub>，t<sub>1/2</sub>，CL/F，および V<sub>z</sub>/F が評価可能な被験者数，PK：薬物動態，QD：1 日 1 回，SD：標準偏差，t<sub>1/2</sub>：終末相における消失半減期，T<sub>max</sub>：最高血漿中濃度到達時間，V<sub>z</sub>/F：見かけの分布容積

a. T<sub>max</sub> は中央値（範囲），t<sub>1/2</sub> は算術平均値（±SD），それ以外の PK パラメータは幾何平均値（幾何%CV）で示した。

Table 40 に示すとおり，全データセットの解析により，リファンピシンの併用下ではパルボシクリブの血漿中の AUC<sub>inf</sub> および C<sub>max</sub> の幾何平均値が低下したことが示された。パルボシクリブ単剤投与後，T<sub>max</sub> 中央値は 8.0 時間（範囲 6.0～8.0 時間），パルボシクリブをリファンピシンと併用投与後，T<sub>max</sub> 中央値は 3.0 時間（範囲 1.0～6.0 時間）であった。C<sub>max</sub> 到達後，血漿中パルボシクリブ濃度の低下はパルボシクリブ単剤投与時よりもリファンピシン併用時の方が速く，パルボシクリブの t<sub>1/2</sub> の平均値は 22.6 時間（パルボシクリブ単独）から 7.8 時間（パルボシクリブ+リファンピシン）に低下した。パルボシクリブの CL/F の幾何平均値はリファンピシン併用時がパルボシクリブ単剤投与時の 6.3 倍高かった。



1 件の low-lier を除外したデータサブセットの追加解析の結果は、全データセット解析とほぼ同じであった。全データセットから当該 low-lier を除外しても（パルボシクリブ単剤投与群）全データセット解析結果への影響は小さかった。

投与比較のために実施した統計解析の結果（全データセットと 1 件の low-lier を除外したデータサブセット）を Table 41 に要約する。

**Table 41.** パルボシクリブをリファンピシンと併用（試験投与）および単独（対照投与）投与したときのパルボシクリブ PK パラメータの比較（A5481017 試験）

PK パラメータ (単位)	全データセット			
	調整済み幾何平均値		調整済み幾何平均値の比 (試験投与/対照投与) <sup>a</sup>	調整済み幾何平均 値の比の 90%CI <sup>a</sup>
	試験投与	対照投与		
AUC <sub>inf</sub> (ng•h/mL)	243	1568	15.5	[12.0, 19.9]
C <sub>max</sub> (ng/mL)	15.5	51.4	30.2	[23.5, 38.7]
PK パラメータ (単位)	データサブセット (low-liers を除く)			
	調整済み幾何平均値		調整済み幾何平均値の比 (試験投与/対照投与) <sup>a</sup>	調整済み幾何平均 値の比の 90%CI <sup>a</sup>
	試験投与	対照投与		
AUC <sub>inf</sub> (ng•h/mL)	245	1660	14.8	[11.8, 18.6]
C <sub>max</sub> (ng/mL)	15.5	52.0	29.9	[22.3, 40.0]

引用：A5481017 試験 治験総括報告書 Appendix Table 14.4.3.3.1 および Table 14.4.3.3.2

AUC<sub>inf</sub>：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，CI：信頼区間，C<sub>max</sub>：最高血漿中濃度，PK：薬物動態

a. 調整済み幾何平均値の比およびその 90%CI はパーセンテージ (%) で表した。

Table 41 に要約したとおり，全データセットの解析により，リファンピシンの併用下ではパルボシクリブの AUC<sub>inf</sub> および C<sub>max</sub> の幾何平均値がそれぞれ約 85%，約 70% 低下したことが示された。パルボシクリブとリファンピシンの併用投与後（試験投与）をパルボシクリブ単剤投与後（対照投与）と比較すると，全データセットを用いて推定したパルボシクリブの AUC<sub>inf</sub> および C<sub>max</sub> の調整済み幾何平均値の比 (90%CI) はそれぞれ 15.5% (12.0%~19.9%) および 30.2% (23.5%~38.7%) となり，1 件の low-lier を除外したデータサブセットについてはそれぞれ 14.8% (11.8%~18.6%) および 29.9% (22.3%~40.0%) となった。

試験の結果はこのほか，CYP3A 活性の周知の内因性バイオマーカーである尿中 6-β-ヒドロキシコルチゾール/コルチゾール比が約 5 倍増大したので，リファンピシンの反復投与により CYP3A4 活性が誘導されたことも示している。

### 2.3.1.4.3. 安全性の結果

A5481017 試験の治験総括報告書 12 章に要約したとおり，2 つの投与期間において 5 例に計 10 件の TEAE が認められた。そのうち，治験責任医師によって治験薬と関連ありと判断された事象はなかった。いずれの TEAE も重症度は軽度と評価された。本試験では，死亡を含む重篤な TEAE やその他の重要な TEAE は報告されなかった。リファンピシン単剤投与群の 1 例が，TEAE

(MedDRA PT)の血中クレアチンホスホキナーゼ増加およびトランスアミナーゼ上昇のため試験を中止した。本試験では減量および中断は報告されなかった。また、臨床的に重要な臨床検査結果の異常 (TEAE の血中クレアチンホスホキナーゼ増加およびトランスアミナーゼ増加のため試験を中止した被験者を除く)、バイタルサインまたは ECG 所見は報告されなかった。

#### 2.3.1.4.4. 結論

- リファンピシン (600 mg QD) 反復投与とパルボシクリブ 125 mg 単回投与の併用により、パルボシクリブの総曝露量 (AUC<sub>inf</sub>) および最高曝露量 (C<sub>max</sub>) がパルボシクリブ単剤投与時よりもそれぞれ約 85%および約 70%低下した。パルボシクリブをリファンピシン反復投与と併用した場合 (試験投与) をパルボシクリブ単剤投与 (対照投与) と比較すると、パルボシクリブの AUC<sub>inf</sub>および C<sub>max</sub> の調整済み幾何平均値の比 (90%CI) はそれぞれ 15.5% (12.0%~19.9%) および 30.2% (23.5%~38.7%) であった。
- A5481017 試験で評価した健康被験者において、パルボシクリブ単剤投与またはリファンピシン反復投与 (600 mg QD) との併用投与のいずれにおいてもパルボシクリブ (125 mg) 単回経口投与の安全性および忍容性は良好であった。

#### 2.3.1.5. 健康被験者を対象に、パルボシクリブの絶食下单回経口投与時の薬物動態に及ぼす制酸薬投与の潜在的影響を検討する第1相、非盲検、固定投与順序、2期クロスオーバー試験 (A5481018 試験)

A5481018 試験は、健康被験者を対象に、絶食下でラベプラゾール (40 mg QD) 反復投与を先行して実施した場合と実施しない場合のパルボシクリブ (第3相試験用最終遊離塩基カプセル剤) 125 mg 単回投与後のパルボシクリブの PK を検討し、PPI のラベプラゾール投与による胃内 pH 上昇のパルボシクリブの PK に及ぼす影響を検討することを目的とした試験である。

##### 2.3.1.5.1. 試験デザイン

本試験は、健康被験者を対象に、パルボシクリブを遊離塩基カプセル剤として単回投与したときのパルボシクリブの PK に及ぼすラベプラゾール反復投与の影響を検討する第1相、非盲検、固定投与順序、2期クロスオーバー試験である。本試験には計 26 例を登録した。

本試験のデザインを Table 42 にまとめた。

Table 42. 試験デザイン (A5481018 試験)

投与順	投与期 1	投与期 2
1 (26 例)	投与 A (対照投与) : 第 1 日にパルボシクリブ 125 mg を投与	投与 B (試験投与) : 7 日間 (第-5 日から第 1 日) のラベプラゾール 40 mg 1 日 1 回投与、および第 1 日にパルボシクリブ 125 mg を投与

引用 : A5481018 試験 治験総括報告書

本試験には 2 通りの投与方法を採用した。投与 A (対照投与) ではパルボシクリブを単回単剤投与し、投与 B (試験投与) ではラベプラゾール反復投与後にパルボシクリブを単回投与した。各登録被験者には投与 A を最初に実施し、その後投与 B を実施して、2 回のパルボシクリブ単回投与の間には 12 日間以上の休薬期間を設けた。

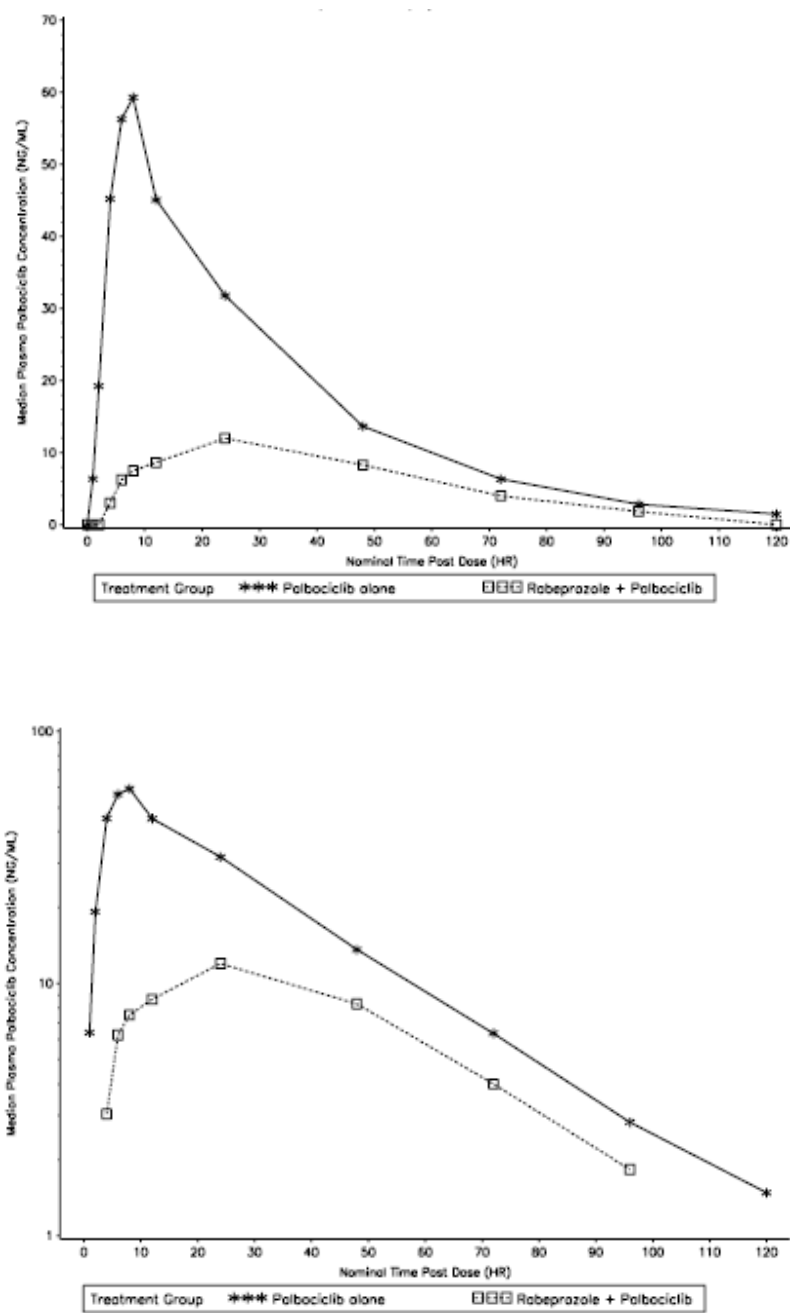
投与 A では、被験者は一晩（10 時間）絶食下、パルボシクリブ 125 mg を単回経口投与し、その後 4 時間以上絶食を継続した。その後、第 6 日まで投与後計 120 時間にわたって、パルボシクリブの PK 解析用試料を採取した。投与 B では、被験者は第-5 日から第 1 日の食前約 30 分にラベプラゾール 40 mg QD を投与した。第 1 日にパルボシクリブを投与する前に、10 時間絶食することとした。第 1 日、7 回目のラベプラゾール 40 mg を投与して、その後（4 時間以上後に）パルボシクリブ 125 mg を単回投与した。その後 120 時間にわたって PK 解析用試料を採取した。パルボシクリブ投与後 4 時間以上は食事の摂取を禁止した。

全データセットのほか、パルボシクリブの曝露量が低い PK プロファイル（low-liers）を除外したデータサブセットを用いて、PK 解析を実施した（詳細については 1.3.2.1.1 項を参照）。パルボシクリブ単剤投与群の low-liers を含めた全データセットの解析では、標準の曝露量の被験者に及ぼす PPI の影響が過小評価される可能性がある。このため、主要評価項目の評価（DDI の評価）から交絡因子である製剤の影響を軽減または排除するために、low-liers を除外したデータサブセットを用いた追加解析を実施した。ラベプラゾール反復投与後に投与した場合のパルボシクリブの曝露量の減少は、ラベプラゾールによる胃内 pH 上昇の影響によると考えられるため、low-liers の除外はパルボシクリブ単剤投与群でのみ適用した。本追加解析の結果は、パルボシクリブの曝露量に及ぼすラベプラゾールの影響をより保守的に推定しているため、本試験の結論を導き出すのに使用した。

#### 2.3.1.5.2. 薬物動態の結果

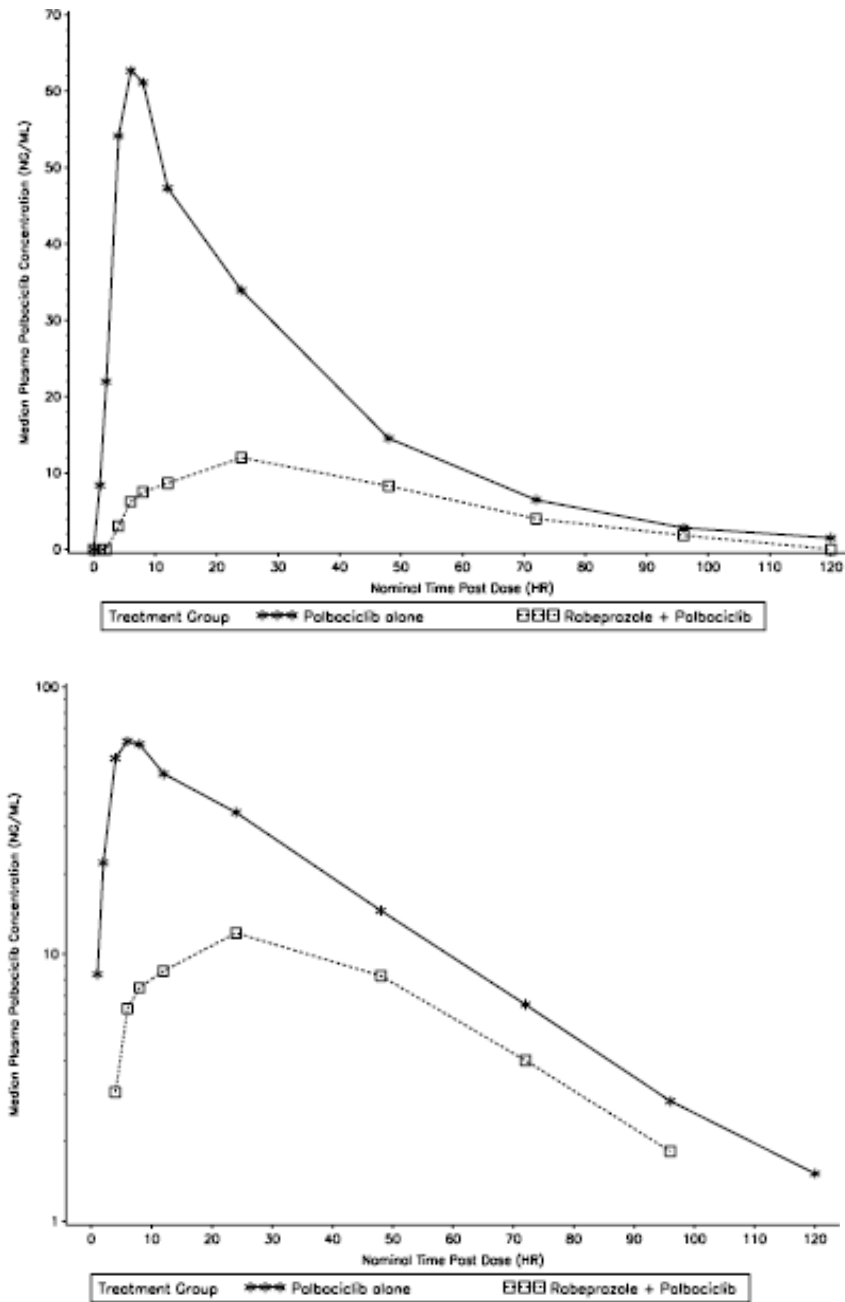
全データセットを用いた血漿中パルボシクリブ濃度－時間推移（中央値）を示す投与群別の線形グラフおよび片対数グラフを Figure 30、low-liers を除外したデータサブセット（追加解析）を用いた線形グラフおよび片対数グラフを Figure 31 に示す。パルボシクリブ 125 mg 単回経口投与とラベプラゾール反復投与（7 日間の 40 mg QD）と併用したときの血漿中パルボシクリブ濃度の中央値は、ラベプラゾールを併用しなかった場合と比較して著しく低かった。

Figure 30. 健康被験者にパルボシクリブ単回経口投与（125 mg）またはラベプラゾール反復経口投与（40 mg QD）と併用したときの血漿中パルボシクリブ濃度－時間推移（中央値，全データセット）（A5481018 試験）



引用：A5481018 試験 治験総括報告書 Appendix Figure 14.4.2.2.1 および Figure 14.4.2.2.2  
QD：1日1回  
上図：線形グラフ，下図：片対数グラフ

Figure 31. 健康被験者にパルボシクリブ単回経口投与（125 mg）またはラベプラゾール反復経口投与（40 mg QD）を併用したときの血漿中パルボシクリブ濃度－時間推移（中央値，low-liers を除外したデータサブセット）（A5481018 試験）



引用：A5481018 試験 治験総括報告書 Appendix Figure 14.4.2.2.5 および Figure 14.4.2.2.6  
QD：1日1回  
上図：線形グラフ，下図：片対数グラフ

パルボシクリブ単剤単回経口投与(125 mg)時またはラベプラゾール反復経口投与(7日間の40 mg QD)との併用時の血漿中PKパラメータ(全データセットおよびlow-liersを除外したデータサブセット)をTable 43にまとめた。

**Table 43. 健康被験者にパルボシクリブ単剤単回経口投与(125 mg)またはラベプラゾール反復経口投与(40 mg QD)と併用したときのパルボシクリブのPKパラメータの要約(全データセットおよびlow-liersを除外したデータサブセット)(A5481018試験)**

PKパラメータ (単位)	全データセット	
	投与群ごとのパルボシクリブのPKパラメータの要約 <sup>a</sup>	
	パルボシクリブ 125 mg 単剤 投与	パルボシクリブ 125 mg+ラベプラゾール 40 mg QD
N,n	26,26	25,23
AUC <sub>inf</sub> (ng•h/mL)	1716 (45)	754 (38)
C <sub>max</sub> (ng/mL)	49.3 (72)	12.3 (44)
T <sub>max</sub> (h)	7.0 (6.0-24.0)	24.0 (6.0-48.0)
t <sub>1/2</sub> (h)	22.0 (±3.0)	22.5 (±4.2)
CL/F (L/h)	72.9 (45)	166 (38)
V <sub>z</sub> /F (L)	2290 (49)	5289 (31)
PKパラメータ (単位)	データサブセット (low-liersを除外)	
	投与群ごとのパルボシクリブのPKパラメータの要約 <sup>a</sup>	
	パルボシクリブ 125 mg 単剤 投与	パルボシクリブ 125 mg+ラベプラゾール 40 mg QD
N,n	22,22	25,23
AUC <sub>inf</sub> (ng•h/mL)	1949 (29)	754 (38)
C <sub>max</sub> (ng/mL)	61.7 (36)	12.3 (44)
T <sub>max</sub> (h)	6.0 (6.0-24.0)	24.0 (6.0-48.0)
t <sub>1/2</sub> (h)	21.4 (±1.9)	22.5 (±4.2)
CL/F (L/h)	64.2 (29)	166 (38)
V <sub>z</sub> /F (L)	1968 (29)	5289 (31)

引用：A5481018試験 治験総括報告書 Appendix Table 14.4.3.1.1 および Table 14.4.3.1.3

AUC<sub>inf</sub>：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，CL/F：見かけの経ロクリアランス，C<sub>max</sub>：最高血漿中濃度，%CV：変動係数(%)，N：投与群の被験者総数，n：AUC<sub>inf</sub>，t<sub>1/2</sub>，CL/F，およびV<sub>z</sub>/Fが評価可能な被験者数，PK：薬物動態，QD：1日1回，SD：標準偏差，t<sub>1/2</sub>：終末相における消失半減期，T<sub>max</sub>：最高血漿中濃度到達時間，V<sub>z</sub>/F：見かけの分布容積

a. T<sub>max</sub>は中央値(範囲)，t<sub>1/2</sub>は算術平均値(±SD)，それ以外のPKパラメータは幾何平均値(幾何%CV)で示した。

Table 43に示すように、全データセットおよびlow-liers 4件を除外したデータサブセットの解析結果から、ラベプラゾールの反復投与と併用すると、パルボシクリブのAUC<sub>inf</sub>およびC<sub>max</sub>の幾何平均値が低下したことが示された。パルボシクリブとラベプラゾールとを併用投与したときのパルボシクリブのT<sub>max</sub>の中央値(24時間)は、パルボシクリブ単剤投与時(6~7時間)と比較して著しく遅かった。パルボシクリブのt<sub>1/2</sub>の平均値は2投与群間で類似していた。

Low-liersを除外したデータサブセットの追加解析結果は、全データセットの解析結果とほぼ同じであった。全データセットに含まれているlow-liers 4件をパルボシクリブ単剤投与群から除外した場合、パルボシクリブとラベプラゾールとの併用投与時のパルボシクリブの曝露量はパルボシ

クリブ単剤投与時に比してわずかに減少した。そのため、追加解析結果は、パルボシクリブの曝露量に及ぼすラベプラゾールの影響をより保守的に推定している。

投与比較のための統計解析の結果(全データセットおよびlow-liersを除外したデータサブセット)を Table 44 にまとめた。

**Table 44.** パルボシクリブをラベプラゾールと併用(試験投与)および単独(対照投与)投与したときのパルボシクリブのPKパラメータの比較(A5481018試験)

PKパラメータ (単位)	全データセット			
	調整済み幾何平均値		調整済み幾何平均値の比 (試験投与/対照投与) <sup>a</sup>	調整済み幾何平均 値の比の 90%CI <sup>a</sup>
	試験投与	対照投与		
AUC <sub>inf</sub> (ng•h/mL)	747	1716	43.5	[36.9, 51.4]
C <sub>max</sub> (ng/mL)	12.2	49.3	24.8	[19.4, 31.7]
PKパラメータ (単位)	データサブセット (low-liersを除く)			
	調整済み幾何平均値		調整済み幾何平均値の比 (試験投与/対照投与) <sup>a</sup>	調整済み幾何平均 値の比の 90%CI <sup>a</sup>
	試験投与	対照投与		
AUC <sub>inf</sub> (ng•h/mL)	745	1975	37.7	[33.5, 42.5]
C <sub>max</sub> (ng/mL)	12.2	61.8	19.7	[16.8, 23.2]

引用: A5481018 試験 治験総括報告書 Appendix Table 14.4.3.3.1 および Table 14.4.3.3.2

AUC<sub>inf</sub>: 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, CI: 信頼区間, C<sub>max</sub>: 最高血漿中濃度, PK: 薬物動態

a. 調整済み幾何平均値の比およびその90%CIはパーセンテージ(%)で表した。

Table 44 にまとめたように、全データセットの解析から、定常状態のラベプラゾールを併用すると、パルボシクリブのAUC<sub>inf</sub>およびC<sub>max</sub>の幾何平均値がそれぞれ約56%および約75%低下したことが明らかになり、low-liersを除外したデータサブセットの解析から、定常状態のラベプラゾールを併用すると、パルボシクリブのAUC<sub>inf</sub>およびC<sub>max</sub>の幾何平均値がそれぞれ約62%および約80%低下したことが明らかになった。パルボシクリブとラベプラゾールとの併用投与とパルボシクリブ単剤投与とを比較すると、パルボシクリブのAUC<sub>inf</sub>およびC<sub>max</sub>の調整済み幾何平均値の比(90%CI)は、全データセットで推定した場合はそれぞれ43.5%(36.9%~51.4%)および24.8%(19.4%~31.7%)であり、low-liersを除外したデータサブセットで推定した場合はそれぞれ37.7%(33.5%~42.5%)および19.7%(16.8%~23.2%)であった。本項で既述したように、low-liersを除外したデータサブセットの追加解析を本試験のPKの結論を導き出すのに使用した。

以上を総合すると、本試験の結果から、PPIであるラベプラゾールは一晩絶食下に投与するパルボシクリブの経口吸収率および経口吸収量に対して影響を及ぼすことが示唆される。

### 2.3.1.5.3. 安全性の結果

A5481018試験の治験総括報告書、12章に要約したとおり、TEAE計8件が8例に発現した。この内訳は、5件はパルボシクリブ単剤投与期間に発現し、3件はパルボシクリブとラベプラゾールとの併用投与期間に発現した。いずれのTEAEも軽度であった。パルボシクリブ単剤投与期間に1例に発現した1件のTEAE(MedDRA PT)の頭痛は、治験責任医師によりパルボシクリブ投

与との関連ありと判断された。なお、パルボシクリブとラベプラゾールとの併用投与期間に発現した TEAE のうち、パルボシクリブ投与との関連ありと判断されたものはなかった。本試験では、死亡を含めた重篤な TEAE の報告はなく、TEAE によって試験を中止、治験薬の減量または中断に至った被験者もいなかった。さらに、治験責任医師により、TEAE として報告または臨床的に重要と判断された臨床検査値異常、バイタルサイン測定値または ECG 所見も認められなかった。

#### 2.3.1.5.4. 結論

- パルボシクリブと PPI であるラベプラゾール QD の絶食下の併用投与は、パルボシクリブ単独単回投与と比較して、パルボシクリブの AUC<sub>inf</sub> および C<sub>max</sub> がそれぞれ約 62% および約 80% 減少した。パルボシクリブの AUC<sub>inf</sub> および C<sub>max</sub> の調整済み幾何平均値の比 (90%CI) はそれぞれ 37.7% (33.5%~42.5%) および 19.7% (16.8%~23.2%) であった。
- A5481018 試験で評価した健康被験者において、パルボシクリブ単剤投与またはラベプラゾール反復投与 (40 mg QD) との併用投与のいずれにおいてもパルボシクリブ (125 mg) 単回経口投与の安全性および忍容性は良好であった。

#### 2.3.1.6. 健康男性被験者を対象に、パルボシクリブの薬物動態に及ぼす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、固定投与順序、2 期クロスオーバー試験 (A5481026 試験)

タモキシフェンおよびその主要活性代謝物の 1 つである 4-OH-タモキシフェンは *in vitro* で CYP3A4 を誘導することが知られており<sup>8</sup>、タモキシフェンとアナストロゾール<sup>9</sup> またはレトロゾール<sup>10</sup> (ともに CYP3A4 の基質) とを臨床現場で併用投与した結果、アナストロゾールの曝露量 (AUC) が 27%、レトロゾールの AUC が 37% 減少した。パルボシクリブの主要な酸化的代謝経路は CYP3A4 経路を介するものであるため、タモキシフェンとパルボシクリブとを併用投与すると、パルボシクリブの曝露量が減少すると考えられる。本試験の主要目的は、健康成人男性を対象に、パルボシクリブ単回経口投与時の PK に及ぼすタモキシフェン [定常状態時の濃度のタモキシフェンおよびその活性代謝物である 4-OH-タモキシフェン、N-デスメチルタモキシフェンおよび 4-OH-N-デスメチルタモキシフェン (エンドキシフェン)] 反復投与の影響を評価することであった。進行乳癌女性にパルボシクリブとタモキシフェンとを併用投与するときのパルボシクリブの推奨される適切な投与方法に関する情報を得るために実施した。

##### 2.3.1.6.1. 試験デザイン

本試験は、健康成人男性を対象に、パルボシクリブの PK に及ぼすタモキシフェン反復投与の影響を評価する第 1 相、非盲検、固定投与順序、2 期クロスオーバー試験である。タモキシフェンは既知の子宮内膜発癌物質であるため、健康女性集団を対象にタモキシフェンを定常状態まで投与することはできない。さらに、タモキシフェンおよびその活性代謝物は  $t_{1/2}$  がきわめて長く (例えば、N-デスメチルタモキシフェンの休薬期間は 2 ヶ月以上が必要)、従来の無作為化 2 期クロスオーバーデザインを実際に実施することが不可能であるため、定常状態濃度を得るには、投与期間の延長が必要である。このような障害を克服するために、健康成人男性を対象として、タモキシフェン曝露期間および試験全体の長さを短縮する固定投与順序試験デザインおよびタモキシフェンの負荷投与方法<sup>11</sup> を用いて本試験を実施した。この試験は 2 期に分かれており、投与法は 3 通り実施した (投与期 1: 投与 A = パルボシクリブ単剤投与, 投与期 2: 投与 B = タモキシフェン反復投与, 投与 C = タモキシフェン + パルボシクリブ反復投与)。



投与期1の第1日、被験者は一晩（10時間）絶食下、被験者にパルボシクリブ（125 mg）を単回経口投与して、投与後4時間以上絶食を継続した。その後、144時間（第7日の朝）にわたりパルボシクリブのPK解析用試料を採取した。投与期2の第1日の朝、被験者はタモキシフェン60 mg QDを4日間（第1～4日）経口投与を開始し、引き続き20 mg QDを23日間（投与期2の第5～27日）経口投与する負荷投与法を実施した。投与期2の第22日の朝、一晩（10時間）絶食下の被験者にタモキシフェンを投与した直後にパルボシクリブを投与し、投与後4時間以上絶食を継続した。その後、144時間にわたりパルボシクリブのPK解析用試料を採取した。C<sub>trough</sub>値を測定するために、タモキシフェンのPK解析用試料を投与期2の第1, 5, 12, 21, 22および28日に採取した。

本試験のデザインを Table 45 にまとめた。

**Table 45. 試験デザイン (A5481026 試験)**

例数	投与期 1	投与期 2	
25	投与 A (対照投与) : 第1日にパルボシクリブ 125 mg を投与	投与 B : 4日間 (第1～4日) のタモキ シフェン 60 mg QD 投与の後、 タモキシフェン 20 mg QD を 17 日間 (第5～21日) 投与	投与 C (試験投与) : 6日間 (第22～27日) のタモ キシフェン 20 mg QD 投与 ; および第22日にパルボシクリ ブ 125 mg 投与

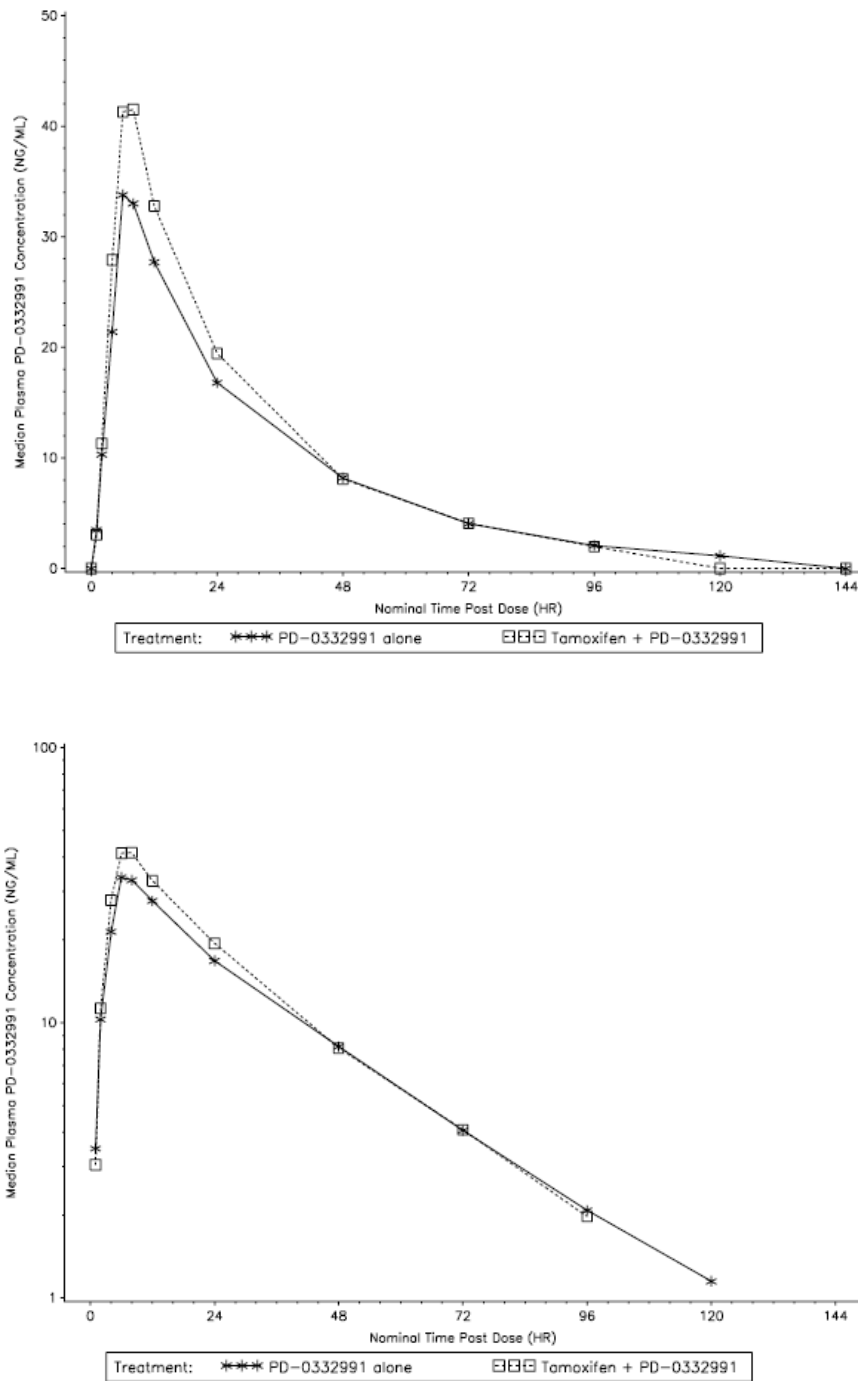
引用 : A5481026 試験 治験総括報告書  
QD : 1日1回

すべてのPKプロファイルを含めた全データセットのほか、パルボシクリブの曝露量が低いPKプロファイル (low-liers) を除外したデータサブセットを用いて、PK解析を実施した（詳細については 1.3.2.1.1 項を参照）。入手できた健康被験者でのパルボシクリブのPKデータから、全PKプロファイルのうち約13%のサブセットでは、パルボシクリブの遊離塩基カプセル剤を絶食下で投与したときの曝露量 (C<sub>max</sub>) が大幅に低いことが明らかになった。Low-liersの発現が各被験者内で一貫しているかどうかは不明である。解析に全データセットを用いた場合、投与条件および被験者内との間でのlow-liersの発現の不均衡が主要目的と交絡するおそれがある。このため、主要評価項目 (DDIの影響) の評価から交絡因子である製剤の影響を排除するために、low-liersを除外したデータサブセットを用いた追加解析を実施した。追加解析によって、パルボシクリブの遊離塩基カプセル剤の胃内pHに対する感受性が高いためにlow-liersを発現した被験者での低吸収による交絡の影響を軽減できたため、この追加解析の結果を本試験の結論を導くのに使用した。

### 2.3.1.6.2. 薬物動態の結果

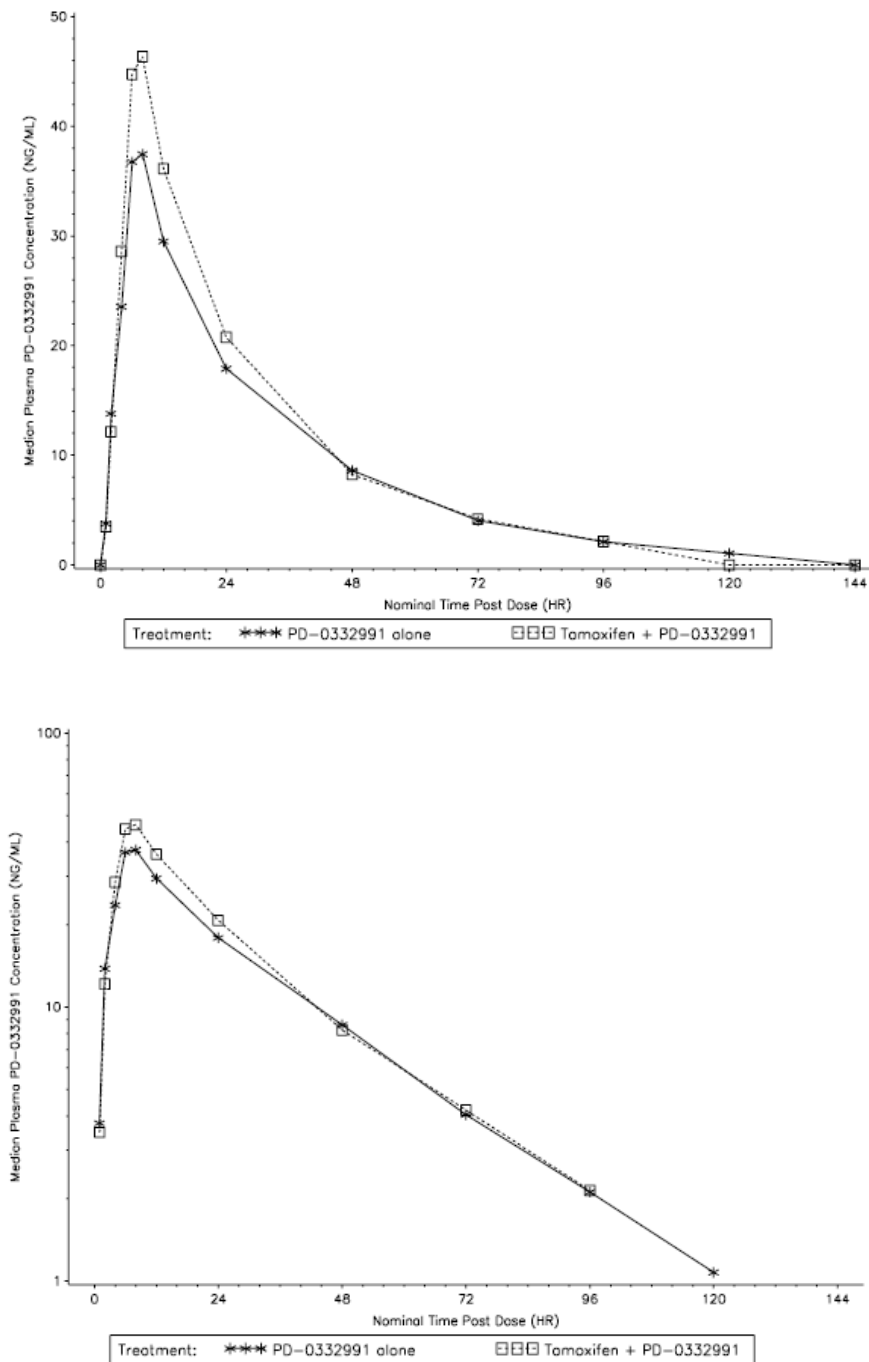
全データセットを用いた血漿中パルボシクリブ濃度-時間推移 (中央値) を示す投与群別の線形グラフおよび片対数グラフを Figure 32, low-liersを除外したデータサブセット (追加解析) を用いた線形グラフおよび片対数グラフを Figure 33 に示す。

Figure 32. 健康成人男性にパルボシクリブ単独単回経口投与（125 mg）または定常状態に達成するためにタモキシフェン反復経口投与と併用したときの血漿中パルボシクリブ濃度—時間推移（中央値，全データセット）（A5481026 試験）



引用：A5481026 試験 治験総括報告書 Appendix Figure 14.4.2.2.1.1 および Figure 14.4.2.2.2.1  
PD-0332991：パルボシクリブ  
上図：線形グラフ，下図：片対数グラフ

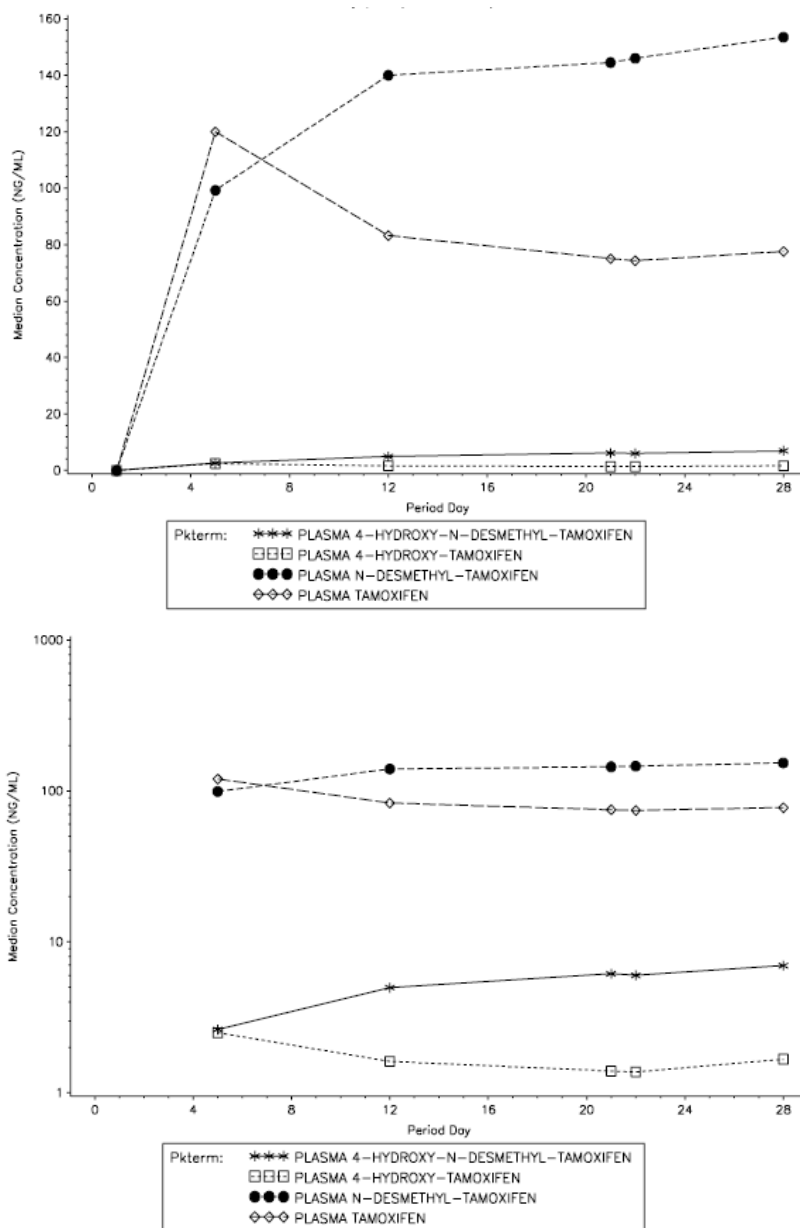
Figure 33. 健康成人男性にパルボシクリブ単独単回経口投与（125 mg）または定常状態に達成するためにタモキシフェン反復経口投与と併用したときの血漿中パルボシクリブ濃度—時間推移（中央値，low-liers を除外したデータサブセット）（A5481026 試験）



引用：A5481026 試験 治験総括報告書 Appendix Figure 14.4.2.2.7.1 および Figure 14.4.2.2.8.1  
PD-0332991：パルボシクリブ  
上図：線形グラフ，下図：片対数グラフ

健康成人男性を対象としたタモキシフェンおよびその代謝物 4-OH-タモキシフェン、N-デスメチルタモキシフェンおよびエンドキシフェンの血漿中トラフ濃度-時間推移（中央値）を示す線形グラフおよび片対数グラフを Figure 34 に示す。タモキシフェンおよびその代謝物は、投与期 2 の第 22 日のパルボシクリブ投与前に定常状態に達した。

**Figure 34. 健康成人男性におけるタモキシフェンならびにその代謝物 4-OH-タモキシフェン、N-デスメチルタモキシフェン、およびエンドキシフェンの血漿中トラフ濃度-時間推移（中央値）（A5481026 試験）**



引用：A5481026 試験 治験総括報告書 Appendix Figure 14.4.2.2.5.1 および Figure 14.4.2.2.5.2

エンドキシフェン：4-OH-N-デスメチルタモキシフェン，QD：1日1回

上図：線形グラフ，下図：片対数グラフ

本項で既述したように、主要目的の評価から交絡因子である製剤の影響を軽減するために、low-liers を除外したデータサブセットの追加解析を実施した。本試験では、両投与期に収集したパルボシクリブの濃度－時間推移 49 件中 7 件が low-liers であることが確認された。Low-liers 5 件がパルボシクリブ単剤投与期間に確認され、low-liers 2 件がパルボシクリブと定常状態のタモキシフェンとの併用投与期間に確認された。

パルボシクリブ (125 mg) の単剤単回経口投与時または定常状態のタモキシフェンとの併用投与時の血漿中 PK パラメータの要約 (全データセットおよび low-liers を除外したデータサブセット) を Table 46 にまとめた。

**Table 46. 健康成人男性にパルボシクリブ単剤単回経口投与 (125 mg) または定常状態のタモキシフェン反復経口投与と併用したときのパルボシクリブの PK パラメータの要約 (全データセットおよび low-liers を除外したデータサブセット) (A5481026 試験)**

PK パラメータ (単位)	全データセット	
	投与群ごとのパルボシクリブの PK パラメータの要約 <sup>a</sup>	
	パルボシクリブ 125 mg 単剤投与	パルボシクリブ 125 mg+ 定常状態のタモキシフェン
N,n	25,25	24,23
AUC <sub>inf</sub> (ng•h/mL)	1087 (33)	1208 (29)
C <sub>max</sub> (ng/mL)	30.7 (66)	36.4 (71)
T <sub>max</sub> (h)	6.1 (4.0-48.0)	8.0 (6.0-23.8)
t <sub>1/2</sub> (h)	24.5 (±4.5)	22.4 (±3.8)
CL/F (L/h)	115 (33)	104 (29)
V <sub>Z</sub> /F (L)	4007 (41)	3302 (33)
PK パラメータ (単位)	データサブセット (low-liers を除外)	
	投与群ごとのパルボシクリブの PK パラメータの要約 <sup>a</sup>	
	パルボシクリブ 125 mg 単剤投与	パルボシクリブ 125 mg+ 定常状態のタモキシフェン
N,n	20,20	22,22
AUC <sub>inf</sub> (ng•h/mL)	1216 (25)	1253 (24)
C <sub>max</sub> (ng/mL)	38.7 (36)	43.1 (31)
T <sub>max</sub> (h)	6.0 (4.0-12.0)	7.1 (6.0-12.0)
t <sub>1/2</sub> (h)	23.5 (±3.5)	22.5 (±3.8)
CL/F (L/h)	103 (25)	99.8 (24)
V <sub>Z</sub> /F (L)	3454 (26)	3194 (30)

引用：A5481026 試験 治験総括報告書 Appendix Table 14.4.3.1.1 および Table 14.4.3.1.11

AUC<sub>inf</sub>: 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, CL/F: 見かけの経口クリアランス, C<sub>max</sub>: 最高血漿中濃度, %CV: 変動係数 (%), N: 投与群の被験者総数, n: AUC<sub>inf</sub>, t<sub>1/2</sub>, CL/F, および V<sub>Z</sub>/F が評価可能な被験者数, PK: 薬物動態, SD: 標準偏差, t<sub>1/2</sub>: 終末相における消失半減期, T<sub>max</sub>: 最高血漿中濃度到達時間, V<sub>Z</sub>/F: 見かけの分布容積

a. T<sub>max</sub> は中央値 (範囲), t<sub>1/2</sub> は算術平均値 (±SD), それ以外の PK パラメータは幾何平均値 (幾何%CV) で示した。

全データセットの解析結果から、パルボシクリブの T<sub>max</sub> 中央値は、単剤投与後が 6.1 時間、タモキシフェン反復投与との併用投与後が 8.0 時間であった。パルボシクリブの t<sub>1/2</sub> の平均値に 2 群間の差は認められなかった。

Low-liers を除外したデータサブセットの追加解析結果から、パルボシクリブの  $T_{max}$  中央値は、単剤投与後が 6.0 時間、タモキシフェン反復投与との併用投与後が 7.1 時間であった。パルボシクリブの  $t_{1/2}$  の平均値に 2 群間の差は認められなかった。

投与比較のための統計解析の結果(全データセットおよび low-liers を除外したデータサブセット)を Table 47 にまとめた。

**Table 47. パルボシクリブをタモキシフェンと併用（試験投与）および単剤（対照投与）投与したときのパルボシクリブの PK パラメータの統計学的比較（A5481026 試験）**

PK パラメータ (単位)	全データセット			
	調整済み幾何平均値		調整済み幾何平均値の比 (試験投与/対照投与) <sup>a</sup>	調整済み幾何平均 値の比の 90%CI <sup>a</sup>
	試験投与	対照投与		
AUC <sub>inf</sub> (ng•h/mL)	1233	1087	113	[105, 123]
C <sub>max</sub> (ng/mL)	36.9	30.7	120	[96.1, 151]
PK パラメータ (単位)	データサブセット (low-liers を除く)			
	調整済み幾何平均値		調整済み幾何平均値の比 (試験投与/対照投与) <sup>a</sup>	調整済み幾何平均 値の比の 90%CI <sup>a</sup>
	試験投与	対照投与		
AUC <sub>inf</sub> (ng•h/mL)	1278	1186	108	[104, 111]
C <sub>max</sub> (ng/mL)	43.6	37.6	116	[105, 129]

引用：A5481026 試験 治験総括報告書 Appendix Table 14.4.3.3.1 および Table 14.4.3.3.3

AUC<sub>inf</sub>：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，CI：信頼区間，C<sub>max</sub>：最高血漿中濃度，PK：薬物動態

a. 調整済み幾何平均値の比およびその 90%CI はパーセンテージ (%) で表した。

Table 47 にまとめたように、全データセットの解析結果から、パルボシクリブと定常状態のタモキシフェンとの併用投与では、パルボシクリブの AUC<sub>inf</sub> および C<sub>max</sub> の幾何平均値はパルボシクリブ単剤投与時のそれぞれ 1.13 倍および 1.20 倍であった。パルボシクリブと定常状態のタモキシフェンとを併用投与した場合（試験投与）とパルボシクリブ単剤投与した場合（対照投与）を比較した結果、全データセットから推定したパルボシクリブの AUC<sub>inf</sub> および C<sub>max</sub> の調整済み幾何平均値の比（90%CI）はそれぞれ 113%（105%～123%）および 120%（96.1%～151%）であった。このときの AUC<sub>inf</sub> の 90%CI は BE の判定基準範囲内（80%～125%）にあったが、C<sub>max</sub> の 90%CI は上限の範囲外であった。しかしながら、パルボシクリブの AUC<sub>inf</sub> および C<sub>max</sub> によって評価したパルボシクリブの PK に及ぼす定常状態のタモキシフェンの DDI の本評価は、low-liers の存在から明らかなように、被験者のある部分集団では、パルボシクリブの曝露量が著しく低くなる結果を生む製剤の影響によって交絡した。このような low-liers の発現は被験者内で一貫しておらず、2 投与条件間で不均衡であり、主要目的の評価に顕著な交絡の影響を招くことになり、パルボシクリブ単剤投与群の方が low-liers の発現が多いため、タモキシフェンの併用ではパルボシクリブの C<sub>max</sub> の明らかな上昇が認められた。個々の被験者一覧表（A5481026 試験の治験総括報告書，Appendix Table 16.2.5.5.2）では C<sub>max</sub> 比は 0.13～5.8 の範囲で、「影響なしの比」1.0 と比較して傾向が矛盾しており、この投与群間の C<sub>max</sub> 比の範囲と傾向が過大であることから上記の交絡要因の影響が認められる。C<sub>max</sub> は AUC<sub>inf</sub> と比較して low-liers の製剤の影響に対する感受性が高いため、C<sub>max</sub> の調整済み幾何平均値の比の 90%CI が AUC<sub>inf</sub> よりも大きな影響を受けた。

Low-liers を除外したデータサブセットの解析結果から、パルボシクリブと定常状態のタモキシフェンとの併用投与では、パルボシクリブの  $AUC_{inf}$  および  $C_{max}$  の幾何平均値はパルボシクリブ単剤投与時のそれぞれ 1.08 倍および 1.16 倍であった。パルボシクリブとタモキシフェン反復投与との併用投与した場合（試験投与）とパルボシクリブ単剤投与した場合（対照投与）とを比較した結果、このデータサブセットで推定したパルボシクリブの  $AUC_{inf}$  および  $C_{max}$  の調整済み幾何平均値の比 (90%CI) はそれぞれ 108% (104%~111%) および 116% (105%~129%) であった。このときの  $AUC_{inf}$  の 90%CI は BE の判定基準範囲内 (80%~125%) にあったが、 $C_{max}$  の 90%CI は上限をわずかに外れていた。概して、low-liers を除外した集団では、パルボシクリブと定常状態のタモキシフェンとの併用投与によって、パルボシクリブ単剤投与時と類似したパルボシクリブの血漿中曝露量が得られた。A5481026 試験の治験総括報告書 Appendix Table 16.2.5.5.2 に記載された個々の被験者一覧の投与条件間の  $C_{max}$  比は、全データセットから low-liers を除外した場合、0.70~2.2 の範囲であり (A5481026 試験 治験総括報告書 Appendix Table 16.2.5.5.3) , パルボシクリブの  $C_{max}$  に及ぼすタモキシフェンの影響には一貫した傾向がないことが示唆された。

CYP3A バイオマーカーデータの解析では、全試験日にわたり尿中の 6- $\beta$ -ヒドロキシコルチゾール/コルチゾール比および血漿中の 4- $\beta$ -ヒドロキシコレステロール/コレステロール比のいずれにも大きな変化がないことが示され、定常状態のタモキシフェンおよびその代謝物 (4-OH-タモキシフェン, N-デスメチルタモキシフェンおよびエンドキシフェン) の血漿中濃度が、in vivo での CYP3A 活性を有意に誘導しなかったことが示された。この結果は、タモキシフェン反復投与を併用してもパルボシクリブの曝露量が減少しなかったという所見と一致している。

#### 2.3.1.6.3. 安全性の結果

A5481026 試験治験総括報告書 12 章に要約したとおり、TEAE を 1 件以上発現した被験者数は、パルボシクリブ単剤投与期間が 7 例、タモキシフェン単剤投与期間が 9 例、パルボシクリブとタモキシフェンとの併用投与期間が 5 例であった。重症度が中等度であった 1 件の TEAE [MedDRA PT の過敏症 (医師記載用語は全身性そう痒)] を除く全 TEAE が軽度であった。最も高い頻度で報告された TEAE は、頭痛 (パルボシクリブ単剤投与期間に 3 例、タモキシフェン単剤投与期間に 2 例) および鼓腸 (タモキシフェン単剤投与期間に 3 例) であった。治験責任医師により、TEAE 計 7 件が治験薬と関連ありと判断された (パルボシクリブ単剤投与期間に 5 例、タモキシフェン単剤投与期間に 1 例)。本試験では、死亡を含む重篤な TEAE は発現せず、TEAE によって試験を中断または用量を減量した被験者もいなかった。1 例がタモキシフェンの初回投与後に前述の TEAE である過敏症を発現したため (記録では発現時期はパルボシクリブ単剤投与期間)、試験を中止した。この TEAE は治験責任医師により、パルボシクリブの投与に起因すると判断された。また、治験責任医師により臨床的に重要と判断または TEAE 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 ECG 所見は認められなかった。

#### 2.3.1.6.4. 結論

- 定常状態のタモキシフェンおよびその代謝物 (4-OH-タモキシフェン, N-デスメチルタモキシフェンおよびエンドキシフェン) との併用でパルボシクリブを投与した結果、タモキシフェンとの併用投与時のパルボシクリブの曝露量とパルボシクリブ単剤投与時の曝露量に差がないことが明らかになった。パルボシクリブと定常状態のタモキシフェンとの併用投与 (試験投与) とパルボシクリブ単剤投与 (対照投与) とを比較した結果、パルボシクリブの  $AUC_{inf}$

および  $C_{max}$  の調整済み幾何平均値の比 (90%CI) はそれぞれ 108% (104%~111%) および 116% (105%~129%) であった。

- タモキシフェンおよびその代謝物の血漿中濃度は、併用投与期間のパルボシクリブとタモキシフェンとを併用投与する前に概ね定常状態に達した。
- A5481026 試験で評価した健康成人男性において、パルボシクリブを単剤投与または、定常状態のタモキシフェンおよびその代謝物との併用投与のいずれにおいても、パルボシクリブ (125 mg) 単回経口投与の安全性および忍容性は良好であった。

### 2.3.1.7. 日本人健康被験者を対象に、パルボシクリブの薬物動態に及ぼす用量および民族性の影響を検討する非盲検第1相試験 (A5481032 試験)

A5481032 試験は、日本人および非アジア人の健康被験者を対象として、パルボシクリブの PK に及ぼす用量および民族性の影響を検討するために実施した。

#### 2.3.1.7.1. 試験デザイン

本試験は第1相、非盲検、並行コホート間試験であり、以下の2点を検討した。

- 1) 日本人健康被験者を対象に、パルボシクリブの4つの単回経口投与量 (食後投与) の用量比例性
- 2) 日本人および人口統計学的因子でマッチさせた非アジア人の健康被験者を対象に、食後にパルボシクリブ 125 mg を単回経口投与したときの PK

各被験者群で試験完了例を12例確保するために、各被験者群に14例を登録することとした。

日本人健康被験者は、各投与間に10日間以上の休薬期間を設けた固定投与順序、4期クロスオーバー試験において、4用量のパルボシクリブを単回経口投与した。本試験参加要件は、被験者の祖父母4名全員が日本人であり、日本で生まれていることとした。

最初の3投与期には、日本人健康被験者に75, 125 および 100 mg の順にパルボシクリブを投与した (Table 48)。投与期1 および投与期2 のデータの PK 中間解析を実施して、投与期4 に投与する用量 (パルボシクリブ 150, 175 または 200 mg のいずれか) を選択した。投与期4 の用量は、精巢変性の前臨床毒性試験での安全域の予測された最低10倍を維持した3つの用量選択肢のうちの最高用量とし、日本人健康被験者の全例に同じ用量を投与することとした。投与期4 で選択した用量は150 mg であった (この中間解析の詳細については A5481032 試験の治験総括報告書 9.8.1 項を参照)。

非アジア人の健康被験者には、パルボシクリブ 125 mg を単回経口投与した。

日本人健康被験者と人口統計学的因子でマッチするように、非アジア人の健康被験者は次のように登録することとした。非アジア人の各被験者は、日本人健康被験者の集団の平均年齢の $\pm 5$ 歳、平均体重の $\pm 10$  kg とする必要がある。非アジア人の健康被験者の男女の総数は日本人健康被験者の男女の総数の $\pm 1$ 例以内にする。また、非アジア人の健康被験者には、白人被験者を4例以上含めることとした。



本試験のデザインを、日本人被験者については Table 48, 非アジア人被験者については Table 49 にまとめた。

**Table 48. 試験デザインー日本人被験者群：固定投与順序，4期クロスオーバー試験（A5481032試験）**

	投与期 1		投与期 2		投与期 3		投与期 4
日本人被験者 14 例	投与 A	休薬期間	投与 B	休薬期間	投与 C	休薬期間	投与 D
			PK 中間解析				

引用：A5481032 試験 治験総括報告書 Table 1

PK：薬物動態

投与 A：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 75 mg を単回経口投与

投与 B：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 125 mg を単回経口投与

投与 C：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 100 mg を単回経口投与

投与 D：PK 中間解析で決定した適切な用量の第 3 相試験用最終遊離塩基カプセル 2 製剤で、パルボシクリブを 150, 175, または 200 mg のいずれかの用量にて単回経口投与  
いずれの投与も中程度の脂肪食後にパルボシクリブを投与した。

**Table 49. 試験デザインー非アジア人被験者群：単回投与期試験（A5481032 試験）**

	投与期 1
非アジア人被験者 14 例	投与 B

引用：A5481032 試験 治験実施計画書 Table 7

投与 B：中程度の脂肪食後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 125 mg を単回経口投与

日本人健康被験者 14 例，非アジア人の健康被験者 13 例を登録し，各投与期では，パルボシクリブの投与後 120 時間まで連続して PK 解析用試料を採取することとした。

### 2.3.1.7.2. 薬物動態の結果

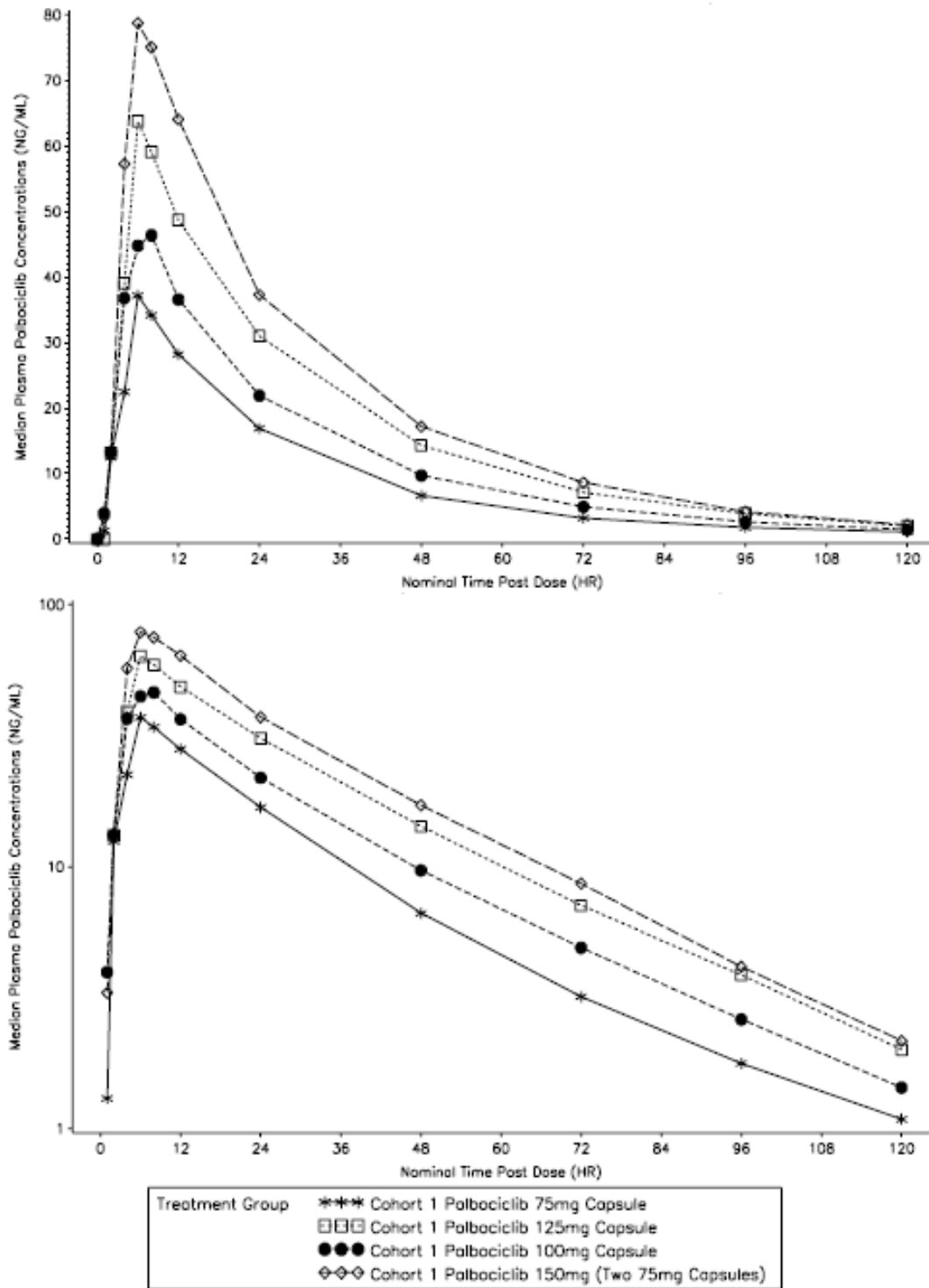
パルボシクリブを投与した全 27 例について PK を解析した。日本人健康被験者では，1 例が投与期 1 に 75 mg 投与後 TEAE を発現したため，治験責任医師により試験を中止した。PK 中間解析から，この試験対象集団では，75～125 mg の用量で用量比例性が認められた。この結果に基づいて，用量で補正した投与期 1 および投与期 2 の各被験者の最大曝露量 [AUC<sub>24</sub> (dn)] を用いて，各被験者の予測安全域を治験実施計画書で特定した検討中の投与期 4 の 3 つの用量に外挿した。しかしながら，PK 中間解析の結果から，最低用量の 150 mg であっても，治験実施計画書で特定した精巣変性の前臨床毒性試験の安全域の最低 10 倍を上回る安全域が認められたのは，試験を継続している日本人健康被験者 13 例中 10 例のみであった。十分な安全域が得られないと考えられた最大曝露量を示した 3 例のうち 1 例は女性であり，精巣毒性のリスクがないため，治験依頼者は，3 例中 2 例を投与期 4 の参加から除外し，この 2 例の試験を中止した。このため，この 2 例については，これ以降の投与期の PK データがない。投与期全 4 期を完了した 11 例のみを日本

人健康被験者の PK 解析対象集団（日本人健康被験者の完了例）とし、パルボシクリブの用量比例性を評価する日本人健康被験者の PK に関する最終結論はこの解析から導いた。日本人健康被験者の全例の PK の結果を A5481032 試験治験総括報告書 11.5.1.1 項に記載した。日本人健康被験者と非アジア人の健康被験者の PK の結果を統計学的に比較する解析対象集団には、125 mg 投与を完了した日本人健康被験者の全 13 例および非アジア人の健康被験者の 13 例中 12 例を含めた。なお、非アジア人の健康被験者の 1 例は、 $C_{max}$  の限界スチューデント化残差が-2 未満であったことから外れ値であることが確認されたため、この解析から除外した。

#### 2.3.1.7.2.1. 日本人被験者での用量比例性

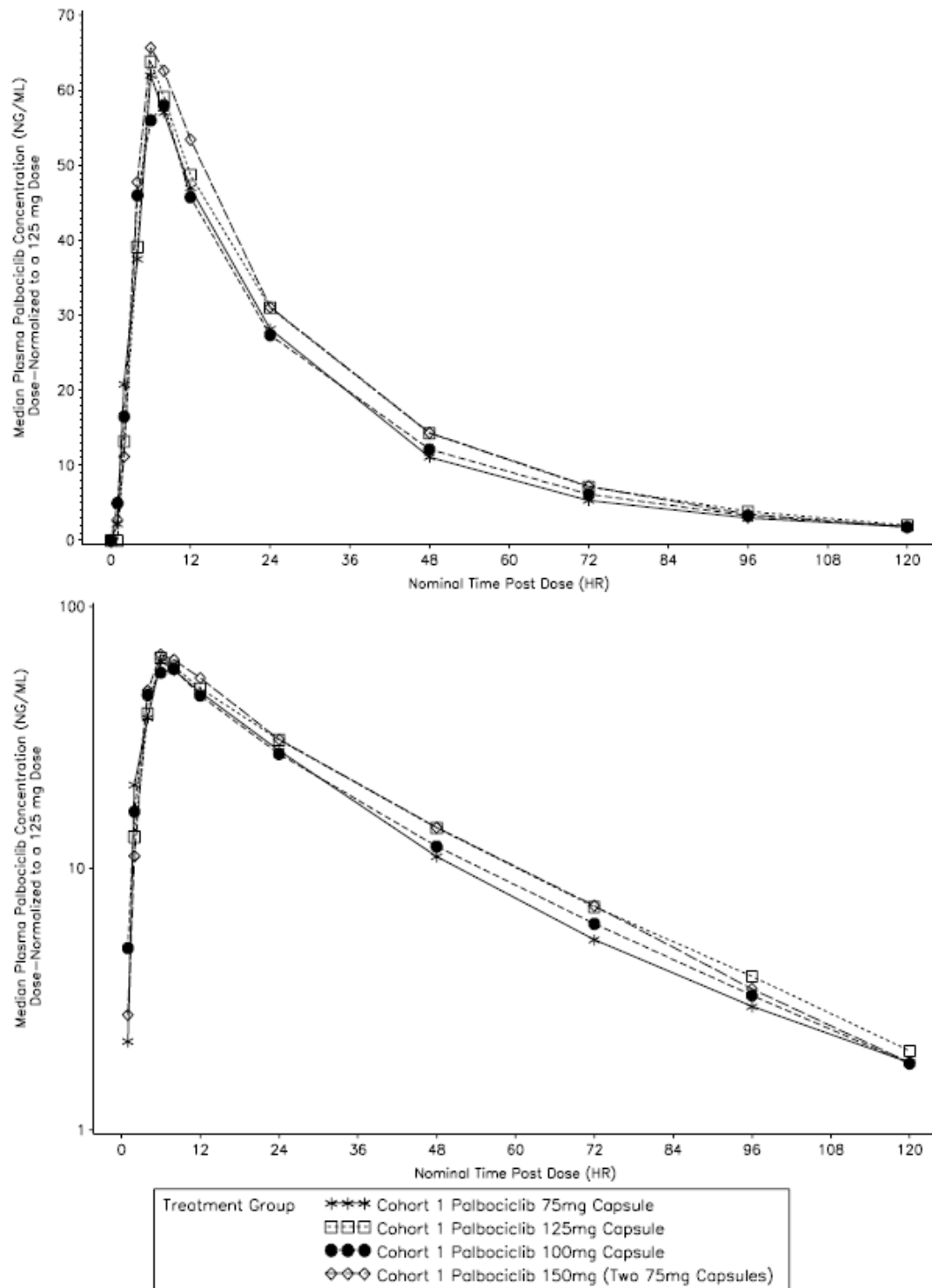
日本人健康被験者の完了例からなる解析対象集団について、パルボシクリブを食後に単回経口投与したときの血漿中パルボシクリブ濃度－時間推移（中央値）を投与量別に Figure 35 に示す。日本人健康被験者の完了例からなる解析対象集団では、パルボシクリブの曝露量（ $AUC_{inf}$  および  $C_{max}$ ）は投与量 75 mg から 150 mg までの増量とともに増加し、この増加は用量比例的と考えられた（Table 50）。用量で補正した投与量別の濃度－時間推移（中央値）が重なり合っており（Figure 36），個々の  $C_{max}$  [用量補正 (dn)] および  $AUC_{inf}$  (dn) の箱ひげ図は、全用量で得られたパラメータの代表値および範囲で概ね一致し（Figure 37），日本人集団におけるパルボシクリブ用量 75～150 mg の範囲の用量比例性が確認された。

Figure 35. 日本人健康被験者にパルボシクリブを単回経口投与したときの血漿中パルボシクリブ濃度—時間推移 (中央値) (A5481032 試験)



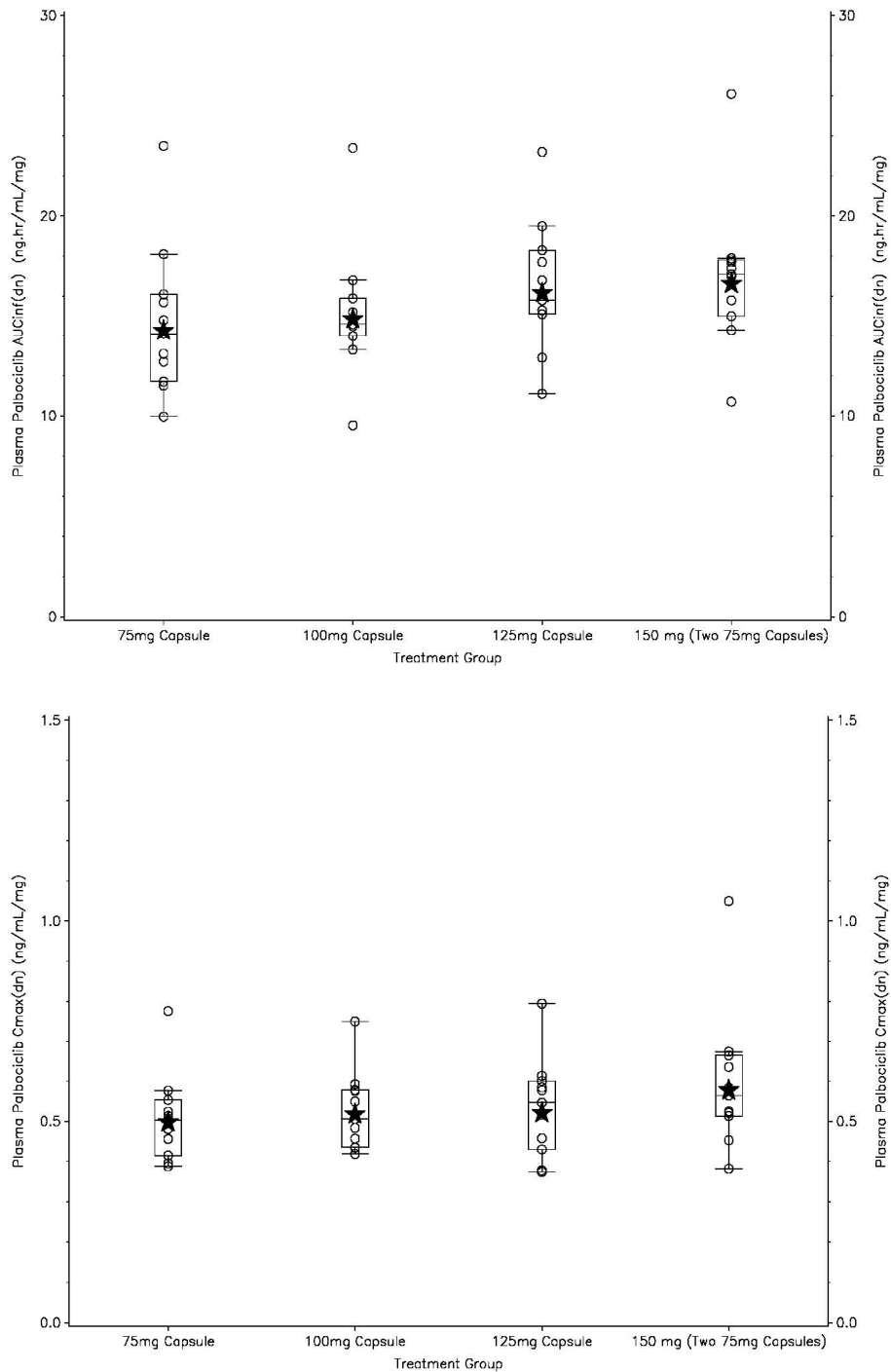
引用：A5481032 試験 治験総括報告書 Appendix Figure 14.4.2.2.13 および Figure 14.4.2.2.14  
上図：線形グラフ，下図：片対数グラフ

Figure 36. 日本人健康被験者にパルボシクリブを単回経口投与したときの全用量群を 125 mg 投与に用量補正した血漿中パルボシクリブ濃度-時間推移 (中央値) (A5481032 試験)



引用：A5481032 試験 治験総括報告書 Appendix Figure 14.4.2.2.17 および Figure 14.4.2.2.18  
上図：線形グラフ，下図：片対数グラフ

Figure 37. 投与別の個々の血漿中パルボシクリブの PK パラメータ ( $AUC_{inf}$  および  $C_{max}$  の用量補正值) (A5481032 試験)



引用：A5481032 試験 治験総括報告書 Appendix Figure 14.4.3.2.7 および Figure 14.4.3.2.9

$AUC_{inf}$ ：0 時間から無限大時間までの血漿中濃度-時間曲線下面積， $C_{max}$ ：最高血漿中濃度，dn：用量補正した  
上図： $AUC_{inf}$  (dn)，下図： $C_{max}$  (dn)

星印は幾何平均値，丸印は個々の値を示す。箱ひげ図は中央値および 25%/75%四分位を示し，両端に伸びるひげ線は四分位範囲の 1.5 倍の範囲の値を示す。

**Table 50. パルボシクリブ単回経口投与したときのパルボシクリブの PK パラメータの要約 (A5481032 試験)**

パラメータ (単位)	投与量ごとの PK パラメータの要約 <sup>a</sup>			
	パルボシクリブ 75 mg カプセル	パルボシクリブ 100 mg カプセル	パルボシクリブ 125 mg カプセル	パルボシクリブ 150 mg (75 mg x 2 カプセル)
N, n	11, 11	11, 11	11, 11	11, 11
AUC <sub>inf</sub> (ng•h/mL)	1071 (24)	1487 (21)	2021 (20)	2497 (22)
AUC <sub>last</sub> (ng•h/mL)	1023 (25)	1438 (21)	1958 (20)	2420 (21)
C <sub>max</sub> (ng/mL)	37.3 (20)	51.8 (18)	65.2 (23)	86.6 (26)
T <sub>max</sub> (h)	6.0 (6.0-8.0)	6.0 (2.0-8.1)	8.0 (4.0-12.0)	6.1 (6.0-12.0)
t <sub>1/2</sub> (h)	23.6 (± 3.7)	23.7 (± 3.1)	23.5 (± 3.0)	23.6 (± 3.3)
CL/F (L/h)	70.1 (24)	67.3 (21)	61.8 (20)	60.1 (22)
V <sub>z</sub> /F (L)	2363 (23)	2279 (20)	2076 (18)	2023 (22)
AUC <sub>inf</sub> (dn) (ng•h/mL/mg)	14.3 (24)	14.9 (21)	16.2 (20)	16.6 (21)
AUC <sub>last</sub> (dn) (ng•h/mL/mg)	13.6 (25)	14.4 (21)	15.7 (20)	16.1 (21)
C <sub>max</sub> (dn) (ng/mL/mg)	0.498 (20)	0.518 (18)	0.521 (23)	0.577 (26)

引用：A5481032 試験 治験総括報告書 Appendix Table 14.4.3.1.2

AUC<sub>inf</sub>：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<sub>inf</sub>(dn)：パルボシクリブ 1 mg に用量補正した AUC<sub>inf</sub>，AUC<sub>last</sub>：0 時間から最終定量可能時間までの血漿中濃度 (C<sub>last</sub>) -時間曲線下面積，AUC<sub>last</sub>(dn)：パルボシクリブ 1 mg に用量補正した AUC<sub>last</sub>，CL/F：見かけの経口クリアランス，C<sub>max</sub>：最高血漿中濃度，C<sub>max</sub>(dn)：パルボシクリブ 1 mg に用量補正した C<sub>max</sub>，%CV：変動係数 (%)，dn：パルボシクリブ 1 mg に用量補正，N：投与群の被験者総数，n：t<sub>1/2</sub>，AUC<sub>inf</sub>，AUC<sub>inf</sub>(dn)，CL/F，および V<sub>z</sub>/F を測定した被験者数，PK：薬物動態，SD：標準偏差，t<sub>1/2</sub>：終末相における消失半減期，T<sub>max</sub>：最高血漿中濃度到達時間，V<sub>z</sub>/F：見かけの分布容積

a. T<sub>max</sub> は中央値 (範囲)，t<sub>1/2</sub> は算術平均値 (±SD)，それ以外の PK パラメータは幾何平均値 (幾何%CV) で示した。

### 2.3.1.7.2.2. パルボシクリブの薬物動態に及ぼす民族の影響 (日本人被験者と非アジア人被験者との比較)

日本人被験者および非アジア人被験者にパルボシクリブ 125 mg を食後に単回経口投与した際の血漿中パルボシクリブ濃度-時間推移 (中央値) を Figure 38 に示す。日本人および非アジア人の被験者に 125 mg を単回経口投与した際の C<sub>max</sub> および AUC<sub>inf</sub> の個々の値および幾何平均値の箱ひげ図を Figure 39 に示す。パルボシクリブ 125 mg を食後に単回経口投与したときの PK パラメータの要約統計量を Table 51 に示す。

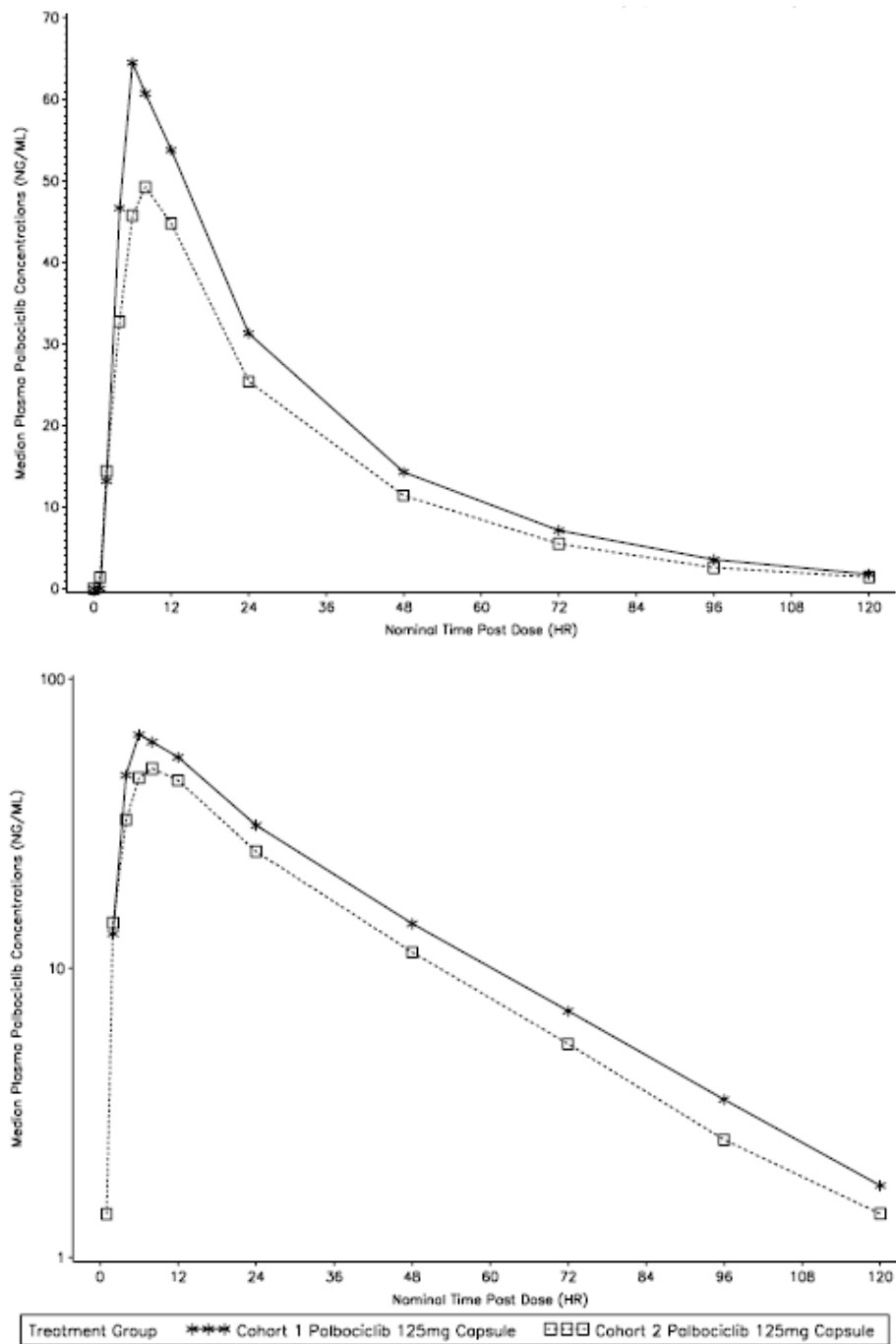
日本人健康被験者および人口統計学的因子でマッチさせた非アジア人健康被験者にパルボシクリブ 125 mg を食後に単回経口投与して、外れ値を除外した結果、日本人被験者の血漿中曝露量の方が概して非アジア人被験者よりも高かった。T<sub>max</sub> に日本人および非アジア人被験者間での差は認められず、T<sub>max</sub> 中央値は、日本人被験者では 6.1 時間、非アジア人被験者では 7.0 時間であった。さらに、見かけの t<sub>1/2</sub> の平均値は、日本人被験者では 22.8 時間、非アジア人被験者では 23.8 時間であり、日本人および非アジア人被験者間での差は認められなかった。

人口統計学的因子でマッチさせた日本人被験者と非アジア人被験者のパルボシクリブの曝露量の外れ値を除外して、統計学的に比較した結果を Table 52 に示す。パルボシクリブ 125 mg を食後に単回経口投与したときのパルボシクリブの AUC<sub>inf</sub> および C<sub>max</sub> の幾何平均値は、日本人被験

者が人口統計学的因子でマッチさせた非アジア人被験者と比較してそれぞれ 30%および 35%高値を示した。パルボシクリブを食後投与したときのパルボシクリブの  $AUC_{inf}$  および  $C_{max}$  の非アジア人に対する日本人の調整済み幾何平均値の比 (90%CI) はそれぞれ, 130% (112%~151%) および 135% (111%~165%) であった。

パルボシクリブの PK パラメータの変動に, 日本人および非アジア人被験者間での差は認められなかった。 $AUC_{inf}$  および  $C_{max}$  によって評価したパルボシクリブの曝露量の被験者間変動 (幾何%CV) は, 日本人被験者ではそれぞれ 24%および 33%であった。一方, 非アジア人被験者では, パルボシクリブの  $AUC_{inf}$  および  $C_{max}$  の被験者間変動はそれぞれ 20%および 26%であった (Table 51)。

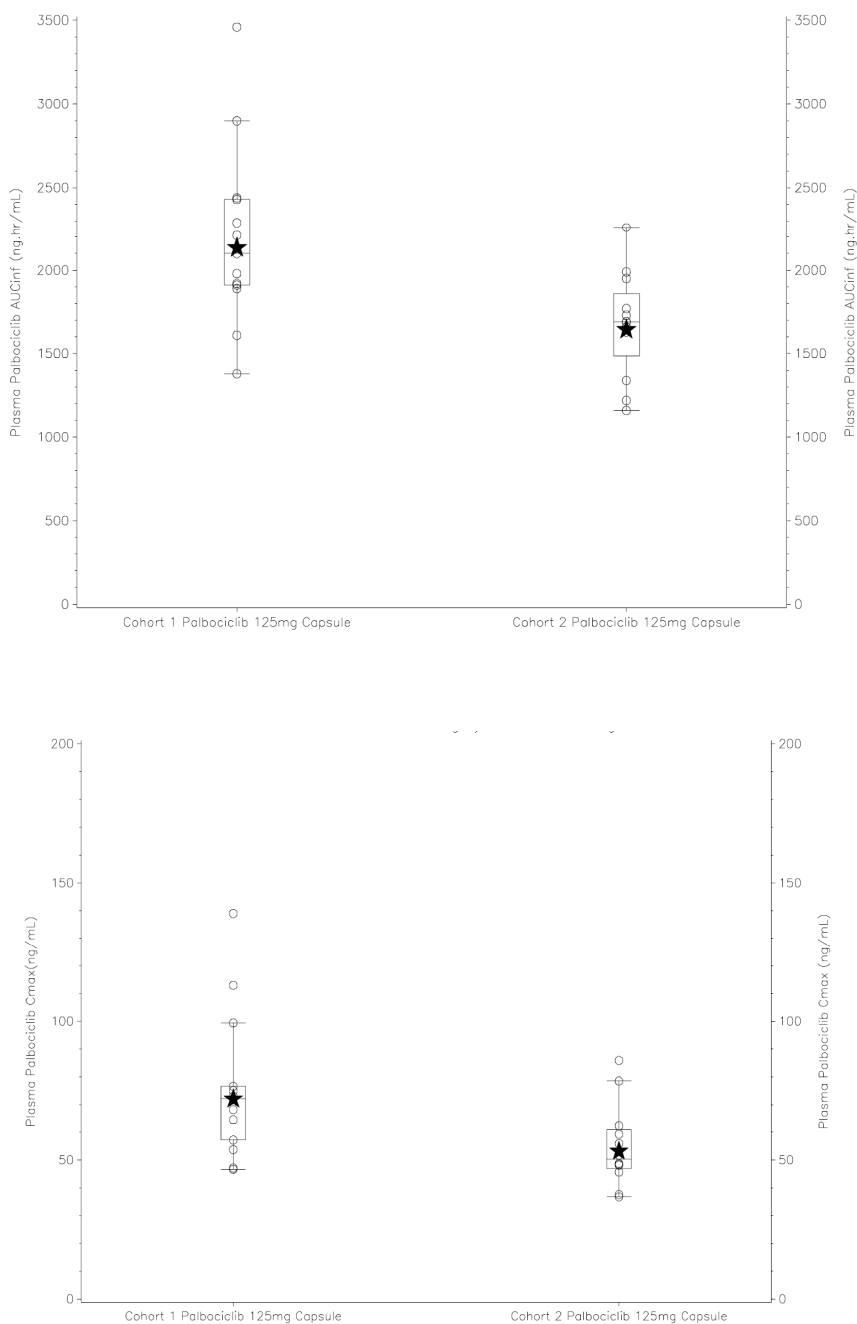
Figure 38. パルボシクリブ 125 mg を単回経口投与したときの血漿中パルボシクリブ濃度-時間推移（中央値，low-liers を除外したデータサブセット）（A5481032 試験）



引用：A5481032 試験 治験総括報告書 Appendix Figure 14.4.2.2.21 および Figure 14.4.2.2.22  
 上図：線形グラフ，下図：片対数グラフ  
 Cohort 1：日本人被験者，Cohort 2：非アジア人被験者。  
 非アジア人被験者の1例に外れ値が認められたため除外した。



**Figure 39.** 日本人および非アジア人の被験者に 125 mg を単回経口投与した際の  $C_{max}$  および  $AUC_{inf}$  の個々の値および幾何平均値の箱ひげ図 (low-liers を除外したデータサブセット) (A5481032 試験)



引用 : A5481032 試験 治験総括報告書 Appendix Figure 14.4.3.2.10 および Figure 14.4.3.2.12  
 $AUC_{inf}$  : 0 時間から無限大時間までの血漿中濃度-時間曲線下面積,  $C_{max}$  : 最高血漿中濃度  
 上図 :  $AUC_{inf}$ , 下図 :  $C_{max}$

Cohort 1 : 日本人被験者, Cohort 2 : 非アジア人被験者

星印は幾何平均値, 丸印は個々の値を示す。箱ひげ図は中央値および 25%/75%四分位を示し, 両端に伸びるひげ線は四分位範囲の 1.5 倍の範囲の値を示す。

非アジア人被験者の 1 例に外れ値が認められたため除外した。

**Table 51.** 日本人および非アジア人被験者にパルボシクリブ 125 mg を食後単回経口投与したときのパルボシクリブの血漿中 PK パラメータの要約 (A5481032 試験, low-liers を除外したデータサブセット)

PK パラメータ (単位)	被験者群ごとの PK パラメータの要約 <sup>a</sup>	
	パルボシクリブ 125 mg カプセル (日本人被験者)	パルボシクリブ 125 mg カプセル (非アジア人被験者) <sup>b</sup>
N, n	13, 13	12, 12
AUC <sub>inf</sub> (ng•h/mL)	2136 (24)	1645 (20)
AUC <sub>last</sub> (ng•h/mL)	2076 (24)	1591 (20)
C <sub>max</sub> (ng/mL)	72.1 (33)	53.3 (26)
T <sub>max</sub> (h)	6.1 (4.0-12.0)	7.0 (4.0-12.0)
t <sub>1/2</sub> (h)	22.8 (± 3.2)	23.8 (± 2.3)
CL/F (L/h)	58.5 (24)	76.1 (20)
V <sub>z</sub> /F (L)	1907 (28)	2597 (24)
AUC <sub>inf</sub> (dn) (ng•h/mL/mg)	17.1 (24)	13.2 (20)
AUC <sub>last</sub> (dn) (ng•h/mL/mg)	16.6 (25)	12.7 (20)
C <sub>max</sub> (dn) (ng/mL/mg)	0.576 (33)	0.426 (26)

引用：A5481032 試験 治験総括報告書 Appendix Table 14.4.3.1.1 および Table 14.4.3.1.3

AUC<sub>inf</sub>：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<sub>inf</sub>(dn)：パルボシクリブ 1 mg に用量補正した AUC<sub>inf</sub>，AUC<sub>last</sub>：0 時間から最終定量可能時間までの血漿中濃度 (C<sub>last</sub>) - 時間曲線下面積，AUC<sub>last</sub>(dn)：パルボシクリブ 1 mg に用量補正した AUC<sub>last</sub>，CL/F：見かけの経口クリアランス，C<sub>max</sub>：最高血漿中濃度，C<sub>max</sub>(dn)：パルボシクリブ 1 mg に用量補正した C<sub>max</sub>，%CV：変動係数 (% )，dn：パルボシクリブ 1 mg に用量補正，N：投与群の被験者総数，n：t<sub>1/2</sub>，AUC<sub>inf</sub>，AUC<sub>inf</sub>(dn)，CL/F，および V<sub>z</sub>/F を測定した被験者数，PK：薬物動態，SD：標準偏差，t<sub>1/2</sub>：終末相における消失半減期，T<sub>max</sub>：最高血漿中濃度到達時間，V<sub>z</sub>/F：見かけの分布容積

a. T<sub>max</sub> は中央値 (範囲)，t<sub>1/2</sub> は算術平均値 (±SD)，それ以外の PK パラメータは幾何平均値 (幾何%CV) で示した。

b. 非アジア人被験者の 1 例に外れ値が認められたため除外した。

**Table 52.** 人口統計学的因子でマッチさせた日本人および非アジア人被験者にパルボシクリブ 125 mg を単回経口投与したときの日本人および非アジア人の比較の要約 (A5481032 試験, low-liers を除外したデータサブセット)

PK パラメータ (単位)	調整済み幾何平均値		調整済み幾何平均値の比 (試験投与/対照投与) <sup>b</sup>	調整済み幾何 平均値の比の 90%CI
	日本人被験者 (試験投与)	非アジア人被験者 <sup>a</sup> (対照投与)		
AUC <sub>inf</sub> (ng•h/mL)	2136	1645	130	[112, 151]
C <sub>max</sub> (ng/mL)	72.1	53.3	135	[111, 165]

引用：A5481032 試験 治験総括報告書 Appendix Table 14.4.3.3

AUC<sub>inf</sub>：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，CI：信頼区間，C<sub>max</sub>：最高血漿中濃度

a. 非アジア人被験者の 1 例に外れ値が認められたため除外した。

b. 調整済み幾何平均値の比およびその 90%CI はパーセンテージ (%) で表した。

### 2.3.1.7.3. 安全性の結果

A5481032 試験の治験総括報告書 12 章に要約したとおり，TEAE を 1 件以上発現した日本人健康被験者の被験者数は，パルボシクリブ 75 mg 投与期間で 8 例，パルボシクリブ 100 mg 投与期間で 1 例，パルボシクリブ 125 mg 投与期間で 2 例，パルボシクリブ 150 mg 投与期間で 0 例であっ

た。非アジア人健康被験者の3例が、パルボシクリブ 125 mg 投与期間に TEAE を発現した。いずれの TEAE も軽度であった。本試験では、死亡、重篤な TEAE および重度の TEAE は発現しなかった。日本人健康被験者の1例がパルボシクリブ 75 mg 投与期間に発現したトランスアミナーゼ上昇によって試験を中止した。日本人健康被験者の2例が TEAE によって試験を中断した。治験責任医師が臨床的に重要であると判断した臨床検査値異常、バイタルサイン異常および ECG パラメータは認められず、TEAE として報告された事象もなかった。

#### 2.3.1.7.4. 結論

- 日本人健康被験者を対象に、パルボシクリブ 75~150 mg を食後に単回経口投与したときのパルボシクリブの曝露量は、 $AUC_{inf}$  および  $C_{max}$  による評価のとおり、ほぼ用量比例的に増加した。
- パルボシクリブ 125 mg を食後に単回経口投与したときのパルボシクリブの  $AUC_{inf}$  および  $C_{max}$  の幾何平均値は、日本人被験者が人口統計学的因子でマッチさせた非アジア人被験者に比してそれぞれ 30% および 35% 高値を示した。パルボシクリブの  $AUC_{inf}$  および  $C_{max}$  の非アジア人被験者に対する日本人被験者の調整済み幾何平均値の比 (90%CI) はそれぞれ、130% (112%~151%) および 135% (111%~165%) であった。
- A5481032 試験で評価した日本人健康被験者および非アジア人健康被験者において、第3相試験用最終遊離塩基カプセル剤として単回投与したパルボシクリブの安全性および忍容性は概して良好であった。

#### 2.3.1.8. 健康被験者を対象に、食後投与したパルボシクリブのバイオアベイラビリティに及ぼす制酸薬、プロトンポンプ阻害薬および $H_2$ 受容体拮抗薬の影響を検討する第1相、非盲検、3期クロスオーバー試験 (A5481038 試験)

A5481038 試験は、健康被験者を対象に、パルボシクリブ (第3相試験用最終遊離塩基カプセル剤) 125 mg を食後単回投与したときのパルボシクリブの PK に及ぼすファモチジン ( $H_2RA$ )、ラベプラゾールナトリウム (PPI) および Mi-Acid Maximum Strength Liquid<sup>®</sup> (局所性制酸薬) の投与による胃内 pH 上昇の影響を検討するために実施した試験である。

##### 2.3.1.8.1. 試験デザイン

本試験は、健康被験者からなる並行コホート2群を対象に、パルボシクリブ投与の10時間前および投与後2時間に投与したファモチジン ( $H_2RA$ )、パルボシクリブ投与前の6日間および4時間前に投与したラベプラゾールナトリウム (PPI) およびパルボシクリブ投与の前後2時間に投与した Mi-Acid Maximum Strength Liquid<sup>®</sup> (局所性制酸薬) が、健康被験者に食後単回投与したパルボシクリブの PK に及ぼす影響を検討する第1相、非盲検、固定投与順序、3期クロスオーバー試験である。試験には計28例を登録することとした (各コホート14例)。

本試験のデザインを Table 53 にまとめた。

**Table 53. 試験デザイン (A5481038 試験)**

コホート	投与期 1	休業期間	投与期 2	休業期間	投与期 3
コホート 1 ; 14 例	A	パルボシクリブ投与の間に 10 日間以上の休業期間を設ける	B	パルボシクリブ投与の間に 10 日間以上の休業期間を設ける	C
コホート 2 ; 14 例	A		D		E

引用 : A5481038 試験 治験総括報告書 Table 1

PPI : プロトンポンプ阻害薬

投与 A (対照投与) : 食後にパルボシクリブ 125 mg を単回投与

投与 B : 食後にパルボシクリブ 125 mg を単回投与し, パルボシクリブ投与前 10 時間および投与後 2 時間にファモチジン (H<sub>2</sub> 受容体拮抗薬) 20 mg 経口錠剤を単回投与

投与 C : 食後にパルボシクリブ 125 mg を単回投与し, 第-5 日から第 0 日の毎日および第 1 日のパルボシクリブ投与の 4 時間前にラベプラゾール (PPI) 経口錠剤 2×20 mg を単回投与

投与 D : 食後にパルボシクリブ 125 mg を単回投与し, パルボシクリブ投与前 2 時間に Mi-Acid Maximum Strength Liquid (局所性制酸薬) 30 mL を単回投与

投与 E : 食後にパルボシクリブ 125 mg を単回投与し, パルボシクリブ投与後 2 時間に Mi-Acid Maximum Strength Liquid (局所性制酸薬) 30 mL を単回投与

パルボシクリブはすべて食後に投与し, Table 53 に示すように, コホート 1 の被験者には, 投与 A, B, C の順に投与し, パルボシクリブの各単回投与間に 10 日間以上の休業期間を設けることとした。コホート 2 の被験者には, 投与 A, D, E の順に投与して, パルボシクリブの各単回投与間に 10 日間以上の休業期間を設けることとした。

各投与期では, パルボシクリブの投与後 120 時間にわたって連続して PK 解析用試料を採取することとした。

### 2.3.1.8.2. 薬物動態の結果

#### 2.3.1.8.2.1. パルボシクリブの血漿中薬物動態 (コホート 1)

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 125 mg を食後に単回経口投与した場合 (対照投与) と, ファモチジンと併用投与した場合 (試験投与) またはラベプラゾールと併用投与した場合 (試験投与) の血漿中パルボシクリブ濃度-時間推移 (中央値) を示す線形グラフおよび片対数グラフを Figure 40 に示す。全投与の PK パラメータの要約統計量を Table 54 に示す。

パルボシクリブ投与の 10 時間前および投与後 2 時間にファモチジンを投与して, パルボシクリブ 125 mg を食後に単回経口投与したときの血漿中濃度-時間推移 (中央値) は, 対照投与後のプロファイルと重なっていた (Figure 40)。対照投与および試験投与で得られた T<sub>max</sub> 中央値はそれぞれ, 6.0 時間および 6.1 時間であった。t<sub>1/2</sub> の平均値は両投与間で同等であった (約 23 時間)。

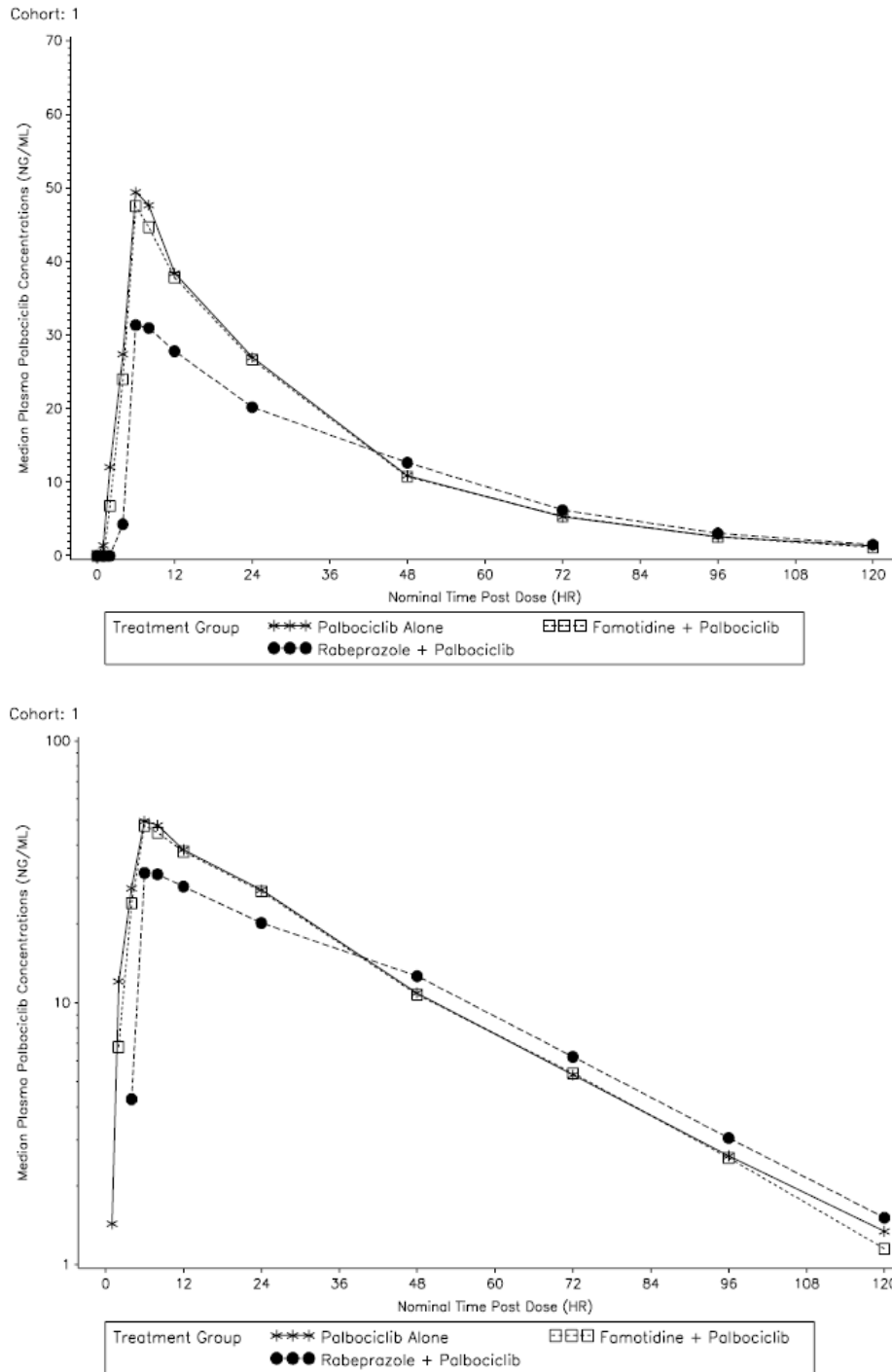
食後にラベプラゾールを投与して, パルボシクリブ 125 mg を単回経口投与したときの血漿中濃度-時間推移 (中央値) は, 対照投与後のプロファイルよりも低かった (Figure 40)。ラベプラゾール投与後には T<sub>max</sub> の延長が認められ, 対照投与および試験投与で得られた T<sub>max</sub> 中央値はそれぞれ, 6.0 時間および 8.0 時間であった。PPI を投与しても t<sub>1/2</sub> の平均値に差は認められず, パルボシクリブ単剤投与時およびラベプラゾール併用投与時の平均値はそれぞれ, 22.6 時間および 25.0 時間であった。

パルボシクリブの PK パラメータを統計学的に比較した結果を Table 55 にまとめた。ファモチジンとパルボシクリブとを併用投与した場合（試験投与）とパルボシクリブ単剤投与した場合（対照投与）を比較した結果、パルボシクリブの  $AUC_{inf}$  および  $C_{max}$  の調整済み幾何平均値の比（試験投与／対照投与）（90%CI）はそれぞれ、96.0%（87.9%～105%）および 95.0%（79.2%～114%）であった。

ラベプラゾールとパルボシクリブとを併用投与した場合（試験投与）とパルボシクリブ単剤投与した場合（対照投与）を比較した結果、パルボシクリブの  $AUC_{inf}$  および  $C_{max}$  の調整済み幾何平均値の比（試験投与／対照投与）（90%CI）はそれぞれ、86.9%（79.5%～94.9%）および 59.2%（49.4%～71.0%）であった。

パルボシクリブを食後単剤投与したときのパルボシクリブの曝露量の変動は小さく、 $AUC_{inf}$  および  $C_{max}$  の幾何平均値の%CV 値はともに 15%～20%の範囲であった。ファモチジンまたはラベプラゾールを併用してパルボシクリブを食後投与したときのパルボシクリブの曝露量の変動は中程度に大きく、 $AUC_{inf}$  および  $C_{max}$  の幾何平均値の%CV 値はともに 28%～44%であった (Table 54)。

**Figure 40.** パルボシクリブを単回経口投与したときの血漿中パルボシクリブ濃度—時間推移 (中央値) (A5481038 試験, コホート 1)



引用：A5481038 試験 治験総括報告書 Appendix Figure 14.4.2.2.1 および Figure 14.4.2.2.2  
上図：線形グラフ，下図：片対数グラフ

**Table 54.** パルボシクリブ単回経口投与したときのパルボシクリブの PK パラメータの要約 (A5481038 試験, コホート 1)

パラメータ (単位)	投与群ごとの PK パラメータの要約 <sup>a</sup>		
	パルボシクリブ 単剤投与	ファモチジン + パルボシクリブ	ラベプラゾール + パルボシクリブ
N, n	14, 14	14, 14	14, 14
AUC <sub>inf</sub> (ng•h/mL)	1574 (20)	1512 (28)	1367 (29)
AUC <sub>last</sub> (ng•h/mL)	1524 (20)	1455 (28)	1302 (28)
C <sub>max</sub> (ng/mL)	51.2 (15)	48.7 (38)	30.3 (44)
T <sub>max</sub> (h)	6.0 (6.0-8.0)	6.1 (6.0-12.0)	8.0 (6.0-24.1)
t <sub>1/2</sub> (h)	22.6 (± 3.3)	23.4 (± 3.6)	25.0 (± 4.2)
CL/F (L/h)	79.3 (20)	82.7 (28)	91.4 (29)
V <sub>Z</sub> /F (L)	2567 (15)	2768 (28)	3260 (23)

引用: A5481038 試験 治験総括報告書 Appendix Table 14.4.3.1

AUC<sub>inf</sub>: 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<sub>last</sub>: 0 時間から最終定量可能時間までの血漿中濃度 (C<sub>last</sub>) - 時間曲線下面積, CL/F: 見かけの経口クリアランス, C<sub>max</sub>: 最高血漿中濃度, %CV: 変動係数 (%), N: 投与群の被験者総数, n: AUC<sub>inf</sub>, t<sub>1/2</sub>, CL/F, および V<sub>Z</sub>/F が評価可能な被験者数, PK: 薬物動態, SD: 標準偏差, t<sub>1/2</sub>: 終末相における消失半減期, T<sub>max</sub>: 最高血漿中濃度到達時間, V<sub>Z</sub>/F: 見かけの分布容積

a. T<sub>max</sub> は中央値 (範囲), t<sub>1/2</sub> は算術平均値 (±SD), それ以外の PK パラメータは幾何平均値 (幾何%CV) で示した。

**Table 55.** パルボシクリブの投与比較の要約 (A5481038 試験, コホート 1)

パラメータ (単位)	調整済み幾何平均値		調整済み幾何平均値の比 (試験投与/対照投与) <sup>a</sup>	調整済み幾何平均値の比の 90% CI
	試験投与	対照投与		
<b>ファモチジン + パルボシクリブ (試験投与) vs パルボシクリブ単剤投与 (対照投与)</b>				
AUC <sub>inf</sub> (ng•h/mL)	1512	1574	96.0	[87.9, 105]
C <sub>max</sub> (ng/mL)	48.7	51.2	95.0	[79.2, 114]
<b>ラベプラゾール + パルボシクリブ (試験投与) vs パルボシクリブ単剤投与 (対照投与)</b>				
AUC <sub>inf</sub> (ng•h/mL)	1367	1574	86.9	[79.5, 94.9]
C <sub>max</sub> (ng/mL)	30.3	51.2	59.2	[49.4, 71.0]

引用: A5481038 試験 治験総括報告書 Appendix Table 14.4.3.3.1

AUC<sub>inf</sub>: 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, CI: 信頼区間, C<sub>max</sub>: 最高血漿中濃度

a. 調整済み幾何平均値の比およびその 90%CI はパーセンテージ (%) で表した。

### 2.3.1.8.2.2. パルボシクリブの血漿中薬物動態 (コホート 2)

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 125 mg を食後に単回経口投与した場合 (対照投与) と, パルボシクリブ投与の 2 時間前に制酸薬を併用投与した場合 (試験投与) またはパルボシクリブを食後投与後 2 時間に制酸薬を併用投与した場合 (試験投与) の血漿中パルボシクリブ濃度-時間推移 (中央値) を Figure 41 に示す。すべての投与群の PK パラメータの要約統計量を Table 56 に示す。また, パルボシクリブの投与比較の要約を Table 57 に示す。

パルボシクリブ投与の前後 2 時間に制酸薬を投与し, パルボシクリブ 125 mg を食後に単回経口投与したときの血漿中濃度-時間推移 (中央値) は, 対照投与後の同プロファイルとほとんど重なっていた (Figure 41)。制酸薬の投与前後のタイミングに関係なく, パルボシクリブ投与時に

得られた  $T_{max}$  中央値がわずかに延長した。パルボシクリブの食後単剤投与時、投与 2 時間前および投与後 2 時間の制酸薬投与との併用投与時の  $T_{max}$  中央値はそれぞれ、6.0、8.0 および 8.0 時間であった。 $t_{1/2}$  の平均値に 3 群間の差は認められなかった（約 22～23 時間）。

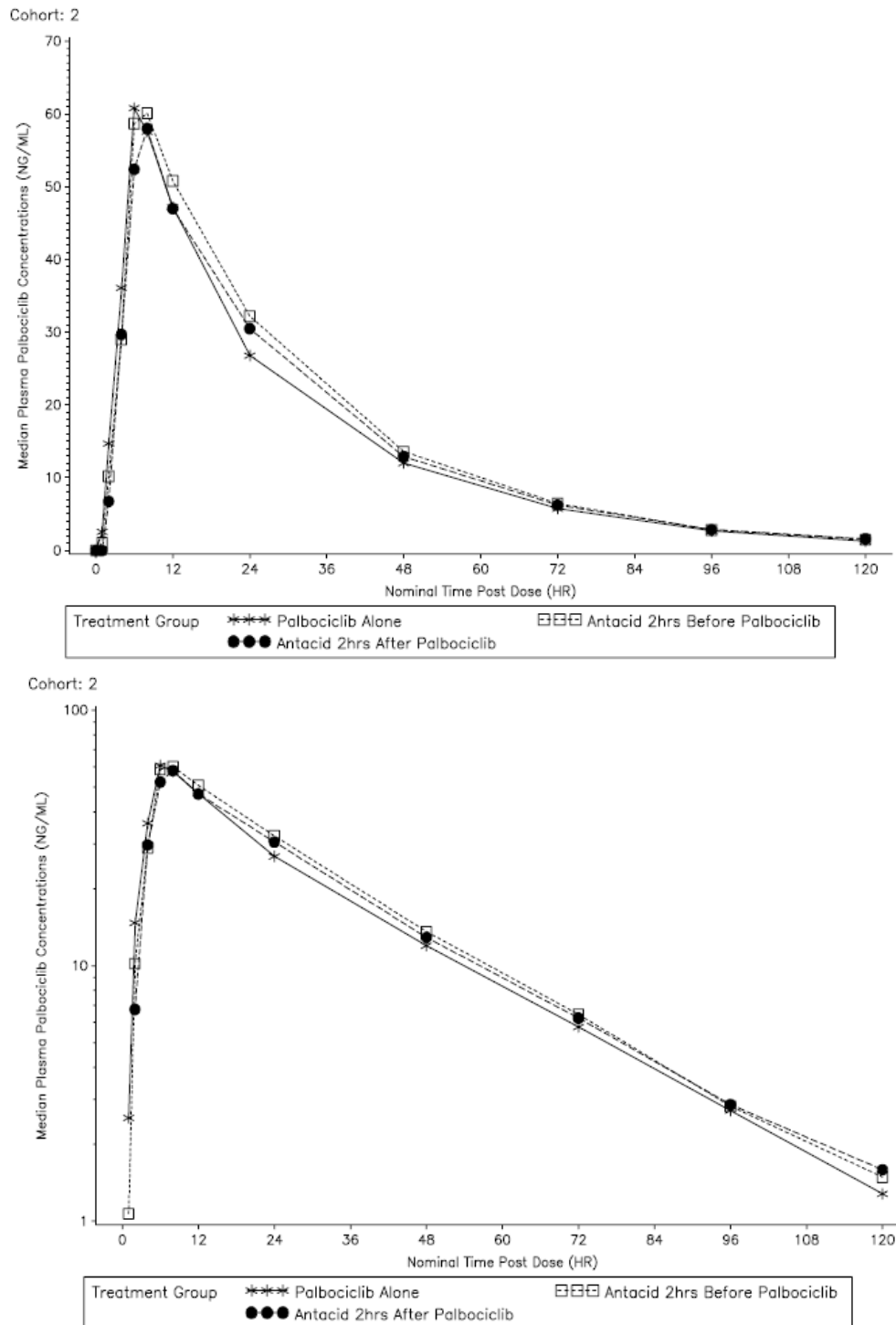
パルボシクリブの PK パラメータを統計学的に比較した結果を Table 57 に示す。パルボシクリブ投与 2 時間前に制酸薬を投与後、パルボシクリブを投与したとき（試験投与）とパルボシクリブを単剤投与したとき（対照投与）とを比較した結果、パルボシクリブの  $AUC_{inf}$  および  $C_{max}$  の調整済み幾何平均値の比（試験投与／対照投与）（90%CI）はそれぞれ、106%（101%～111%）および 96.1%（89.9%～103%）であった。このときの  $AUC_{inf}$  および  $C_{max}$  の 90%CI は、BE の判定基準範囲内（80%～125%）にあった。

パルボシクリブを投与後 2 時間に制酸薬を投与したとき（試験投与）とパルボシクリブを単剤投与したとき（対照投与）とを比較した結果、パルボシクリブの  $AUC_{inf}$  および  $C_{max}$  の調整済み幾何平均値の比（試験投与／対照投与）（90%CI）はそれぞれ、105%（99.9%～111%）および 95.8%（89.7%～102%）であった。このときの  $AUC_{inf}$  および  $C_{max}$  の 90%CI は、BE の判定基準範囲内（80%～125%）にあった。

パルボシクリブの曝露量の変動は投与条件を問わず小さくほぼ類似し、 $AUC_{inf}$  および  $C_{max}$  の幾何平均値の %CV 値はともに 16%～26% の範囲であった（Table 56）。



**Figure 41.** パルボシクリブを単回経口投与したときの血漿中パルボシクリブ濃度—時間推移 (中央値) (A5481038 試験, コホート 2)



引用：A5481038 試験 治験総括報告書 Appendix Figure 14.4.2.2.1 および Figure 14.4.2.2.2  
上図：線形グラフ，下図：片対数グラフ

**Table 56.** パルボシクリブ単回経口投与したときのパルボシクリブの PK パラメータの要約 (A5481038 試験, コホート 2)

パラメータ (単位)	投与群ごとの PK パラメータの要約 <sup>a</sup>		
	パルボシクリブ 単剤投与	パルボシクリブ投与前 2 時間に制酸薬を投与	パルボシクリブ投与後 2 時間に制酸薬を投与
N, n	13, 13	13, 13	13, 13
AUC <sub>inf</sub> (ng•h/mL)	1787 (21)	1892 (16)	1879 (21)
AUC <sub>last</sub> (ng•h/mL)	1738 (21)	1841 (15)	1823 (21)
C <sub>max</sub> (ng/mL)	62.5 (21)	60.0 (16)	59.8 (26)
T <sub>max</sub> (h)	6.0 (6.0-12.0)	8.0 (6.0-8.0)	8.0 (6.0-12.0)
t <sub>1/2</sub> (h)	22.1 (± 2.3)	21.9 (± 2.3)	22.6 (± 2.5)
CL/F (L/h)	69.9 (21)	66.1 (16)	66.5 (21)
V <sub>Z</sub> /F (L)	2218 (22)	2073 (15)	2160 (21)

引用: A5481038 試験 治験総括報告書 Appendix Table 14.4.3.1

AUC<sub>inf</sub>: 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<sub>last</sub>: 0 時間から最終定量可能時間までの血漿中濃度 (C<sub>last</sub>) - 時間曲線下面積, CL/F: 見かけの経口クリアランス, C<sub>max</sub>: 最高血漿中濃度, %CV: 変動係数 (%), N: 投与群の被験者総数, n: AUC<sub>inf</sub>, t<sub>1/2</sub>, CL/F, および V<sub>Z</sub>/F が評価可能な被験者数, PK: 薬物動態, SD: 標準偏差, t<sub>1/2</sub>: 終末相における消失半減期, T<sub>max</sub>: 最高血漿中濃度到達時間, V<sub>Z</sub>/F: 見かけの分布容積

a. T<sub>max</sub> は中央値 (範囲), t<sub>1/2</sub> は算術平均値 (±SD), それ以外の PK パラメータは幾何平均値 (幾何%CV) で示した。

**Table 57.** パルボシクリブの投与比較の要約 (A5481038 試験, コホート 2)

パラメータ (単位)	調整済み幾何平均値		調整済み幾何平均値の比 (試験投与/対照投与) <sup>a</sup>	調整済み幾何平均 値の比の 90%CI
	試験投与	対照投与		
パルボシクリブ投与 2 時間前に制酸薬を投与 (試験投与) vs パルボシクリブ単剤投与 (対照投与)				
AUC <sub>inf</sub> (ng•h/mL)	1892	1787	106	[101, 111]
C <sub>max</sub> (ng/mL)	60.0	62.5	96.1	[89.9, 103]
パルボシクリブ投与後 2 時間に制酸薬を投与 (試験投与) vs パルボシクリブ単剤投与 (対照投与)				
AUC <sub>inf</sub> (ng•h/mL)	1879	1787	105	[99.9, 111]
C <sub>max</sub> (ng/mL)	59.8	62.5	95.8	[89.7, 102]

引用: A5481038 試験 治験総括報告書 Appendix Table 14.4.3.2

AUC<sub>inf</sub>: 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, CI: 信頼区間, C<sub>max</sub>: 最高血漿中濃度

a. 調整済み幾何平均値の比およびその 90%CI はパーセンテージ (%) で表した。

### 2.3.1.8.3. 安全性の結果

コホート 1 およびコホート 2 の被験者に TEAE が計 25 件発現した。コホート 1 では, パルボシクリブ単剤投与期間に 2 例 4 件, パルボシクリブとファモチジンとの併用投与期間に 5 例 6 件, パルボシクリブとラベプラゾールとの併用投与期間に 5 例 10 件発現した。コホート 2 では, パルボシクリブ単剤投与期間に 1 例 2 件, パルボシクリブ投与 2 時間前の制酸薬投与期間に 1 例 2 件, パルボシクリブ投与後 2 時間の制酸薬投与期間に 1 例 1 件発現した。いずれの TEAE も軽度であった。TEAE の約 3 分の 1 が治験薬と関連ありと報告された。本試験期間中には, 死亡, 重篤な TEAE, 重度の TEAE ならびに TEAE による中止または減量は報告されなかった。さらに, 治験責任医師が臨床的に重要と判断, または TEAE として報告した臨床検査値異常, バイタルサイン測定値または ECG 所見はなかった。

#### 2.3.1.8.4. 結論

- パルボシクリブ単剤投与と比較した結果、パルボシクリブ投与の10時間前および投与後2時間にファモチジン (H<sub>2</sub>RA) を投与しても、パルボシクリブの曝露量に及ぼす影響は認められなかった。ファモチジンとパルボシクリブとの併用投与 (試験投与) とパルボシクリブ単剤投与 (対照投与) とを比較した結果、パルボシクリブの AUC<sub>inf</sub> および C<sub>max</sub> の調整済み幾何平均値の比 (試験投与/対照投与) (90%CI) はそれぞれ、96.0% (87.9%~105%) および 95.0% (79.2%~114%) であった。
- パルボシクリブ投与前の6日間および4時間前にラベプラゾールナトリウム (PPI) を投与した結果、C<sub>max</sub> が41%低下したが、AUC<sub>inf</sub> に及ぼす影響は小さかった (13%)。ラベプラゾールとパルボシクリブとの併用投与 (試験投与) とパルボシクリブ単剤投与 (対照投与) とを比較した結果、パルボシクリブの AUC<sub>inf</sub> および C<sub>max</sub> の調整済み幾何平均値の比 (試験投与/対照投与) (90%CI) はそれぞれ、86.9% (79.5%~94.9%) および 59.2% (49.4%~71.0%) であった。
- パルボシクリブ単剤投与と比較した結果、パルボシクリブ投与の2時間前に Mi-Acid Maximum Strength Liquid (局所性制酸薬) を投与しても、パルボシクリブの曝露量に及ぼす影響は認められなかった。AUC<sub>inf</sub> および C<sub>max</sub> の調整済み幾何平均値の比の90%CIはともに完全に、BEの判定基準範囲内 (80%~125%) にあった。パルボシクリブ投与2時間前に局所性制酸薬を投与し、パルボシクリブを投与したとき (試験投与) とパルボシクリブを単剤投与したとき (対照投与) とを比較した結果、パルボシクリブの AUC<sub>inf</sub> および C<sub>max</sub> の調整済み幾何平均値の比 (試験投与/対照投与) (90%CI) はそれぞれ、106% (101%~111%) および 96.1% (89.9%~103%) であった。
- パルボシクリブ単剤投与と比較したところ、パルボシクリブ投与後2時間に Mi-Acid Maximum Strength Liquid (局所性制酸薬) を投与しても、パルボシクリブの曝露量に及ぼす影響は認められなかった。AUC<sub>inf</sub> および C<sub>max</sub> の調整済み幾何平均値の比の90%CIはともに完全に、BEの判定基準範囲内 (80%~125%) にあった。パルボシクリブを投与後2時間に局所性制酸薬を投与したとき (試験投与) とパルボシクリブを単剤投与したとき (対照投与) とを比較した結果、パルボシクリブの AUC<sub>inf</sub> および C<sub>max</sub> の調整済み幾何平均値の比 (試験投与/対照投与) (90%CI) はそれぞれ、105% (99.9%~111%) および 95.8% (89.7%~102%) であった。
- A5481038 試験で評価した健康被験者において、ファモチジン 20 mg, ラベプラゾールナトリウム 40 mg または Mi-Acid Maximum Strength Liquid® 30 mL の併用投与の有無に関係なく、パルボシクリブ 125 mg の食後単回経口投与の安全性および忍容性は良好であった。

#### 2.3.1.9. 健康被験者を対象に、パルボシクリブ (PD-0332991) を単回投与したときの薬物動態に及ぼすモダフィニルおよびピオグリタゾン反復投与の影響を検討する第1相、非盲検、固定投与順序、2コホート、2期クロスオーバー試験 (A5481039 試験)

A5481039 試験は、パルボシクリブ 125 mg を食後に単回経口投与したときの PK に及ぼす中程度の CYP3A 誘導薬であるモダフィニルの反復投与の影響を検討するために実施した試験である

(コホート1)。また、本試験では、パルボシクリブ 125 mg を食後に単回経口投与したときの PK に及ぼす弱い CYP3A 誘導薬であるピオグリタゾンの反復投与の影響も検討した(コホート2)。

### 2.3.1.9.1. 試験デザイン

本試験は、健康被験者を対象に、パルボシクリブの PK に及ぼす中程度および弱い CYP3A 酵素誘導薬であるモダフィニルおよびピオグリタゾンのそれぞれの反復投与の影響を検討する第1相、非盲検、固定投与順序、2コホート2期クロスオーバー試験である。本試験は、最初にコホート1(モダフィニル)から始める段階アプローチで実施することとした。コホート1の PK データの中間解析はコホート2(ピオグリタゾン)を実施する必要性を判断するため計画された。試験全体で最大28例の被験者を登録するために、約14例の被験者を各コホートに登録することとした。本試験のデザインを Table 58 に要約した。コホート1(モダフィニル)の PK データの結果、中程度の CYP3A 誘導薬であるモダフィニルの反復投与によるパルボシクリブの曝露量への影響が認められなかったことから、コホート2(ピオグリタゾン)は開始する必要がないと判断した(詳細については A5481039 試験 治験総括報告書 9.8 項を参照)。

コホート1の被験者について、本試験では3つの投与を含めた2つの投与期で構成された[投与期1:投与A(対照)=パルボシクリブの単回単回投与;投与期2:投与B:モダフィニルの反復投与、その後、投与C(試験1)=モダフィニルの反復投与+パルボシクリブの単回投与]。

試験の投与順序と投与を Table 58 に示す。

**Table 58. コホート1の投与順序と投与 (A5481039 試験)**

順序	投与期 1	投与期 2
コホート 1 (14 例)	投与 A : 対照投与  第 1 日にパルボシクリブ <sup>a</sup> 125 mg を経口投与	投与 B : 試験投与 1  モダフィニル 200 mg を 7 日間 1 日 1 回経口 投与し、その後 400 mg を 25 日間 1 日 1 回経口 投与 第 28 日にパルボシクリブ <sup>a</sup> 125 mg を経口投与

引用: A5481039 試験 治験実施計画書 Table 9

a. 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投与

パルボシクリブおよびモダフィニル関連の試料について、PK の評価が可能な全被験者を PK 評価可能集団である PK パラメータの解析集団の対象とした。1例の被験者がモダフィニルの投与期2の外来投与レジメンを順守しなかった(詳細については A5481039 試験 治験総括報告書 11.1 項を参照)。本被験者のデータは投与期2のすべての PK および PD の要約解析から除外されたが、治験総括報告書の Appendix 個々の被験者の一覧には含めた。

### 2.3.1.9.2. 薬物動態の結果

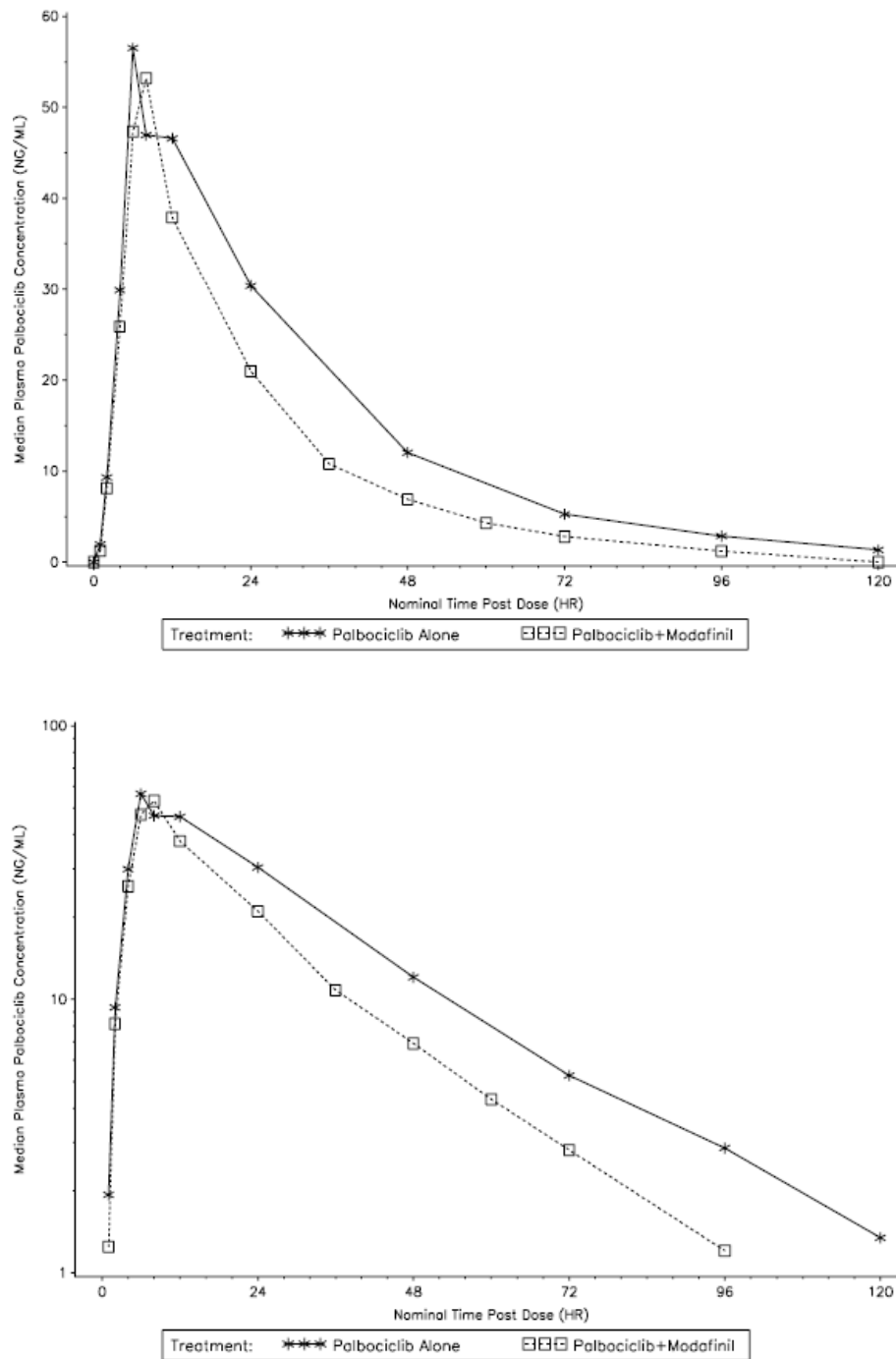
#### 2.3.1.9.2.1. 血漿中パルボシクリブの薬物動態

パルボシクリブを単独で投与した場合と定常状態の濃度のモダフィニルと併用した場合の血漿中パルボシクリブ濃度-時間推移(中央値)の線形グラフと片対数グラフを Figure 42 に示す。投与別のパルボシクリブの PK パラメータを Table 59 にまとめる。

投与期 2 の投与日のモダフィニルとその代謝物（モダフィニルスルホン）の血漿中濃度の中央値の片対数とそれらに対応する未変化体に対する代謝物の  $C_{\text{trough}}$  の比（ $MRC_{\text{trough}}$ ）を重ねたものを Figure 43 に示す。モダフィニルとその代謝物は投与期 2 の第 28 日のパルボシクリブの投与前に定常状態に達した。

パルボシクリブの血漿中濃度の中央値はパルボシクリブが単独で投与されたときに得られた濃度より定常状態時のモダフィニルとの併用時での濃度のほうが低かった（Figure 42）。 $T_{\text{max}}$  の中央値はパルボシクリブ単剤投与時で 6.00 時間、定常状態のモダフィニル併用時で 8.00 時間、 $T_{\text{max}}$  は両投与で投与後 6.00 時間～12.0 時間の範囲であった。 $C_{\text{max}}$  達成後、パルボシクリブの血漿中濃度の低下はパルボシクリブ単剤投与時より定常状態のモダフィニル併用時の方が早かった。パルボシクリブの  $t_{1/2}$  の平均推定値は、定常状態のモダフィニル併用で約 22.8 時間から 19.4 時間に減少した。

Figure 42. パルボシクリブ (125 mg) の単独単回経口投与および定常状態時のモダフィニル (400 mg QD) を併用投与したときの血漿中パルボシクリブ濃度-時間推移 (中央値) (A5481039 試験)

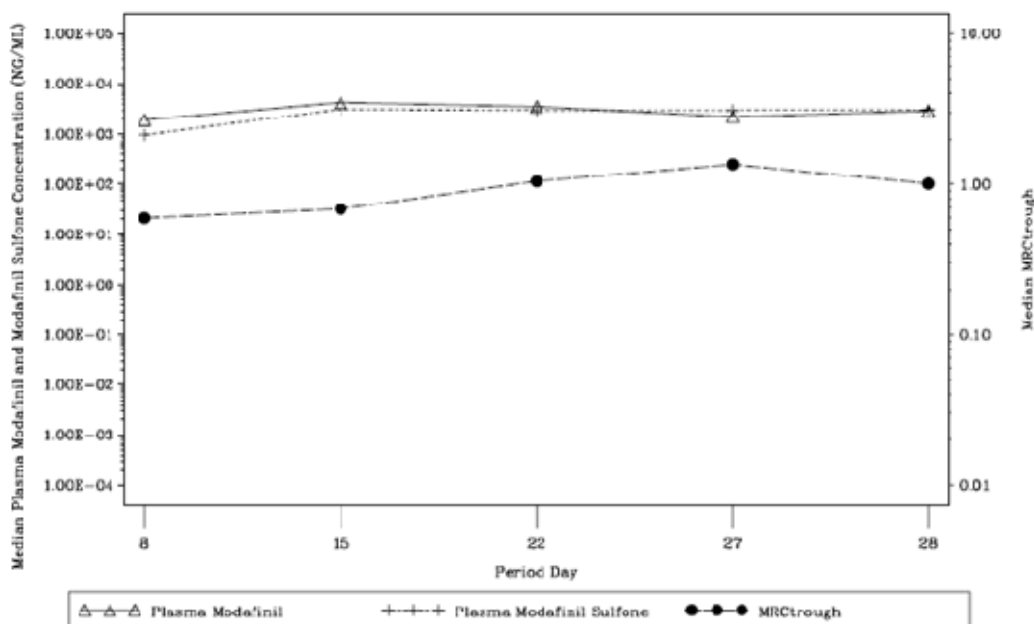


引用：A5481039 試験 治験総括報告書 Appendix Figure 14.4.2.2.1 および Figure 14.4.2.2.2  
QD：1日1回

上図：線形グラフ，下図：片対数グラフ

被験者 10011014 はモダフィニルの投与期 2 の外来投与レジメンを遵守しなかったため，パルボシクリブ+モダフィニル投与群のすべての要約から除外された。

Figure 43. モダフィニルおよびその代謝物（モダフィニルのスルホン体）の血漿中トラフ濃度（投与前）の中央値および対応する MRC<sub>trough</sub>（A5481039 試験）



引用：A5481039 試験 治験総括報告書 Appendix Figure 14.4.2.3.2

C<sub>trough</sub>：反復投与時の血漿中薬物のトラフ濃度（投与前値），MRC<sub>trough</sub>：C<sub>trough</sub>の代謝物－未変化体比片対数グラフ

第8日～第27日の期間はモダフィニルの単剤投与；第28日はパルボシクリブとモダフィニルの併用投与  
被験者10011014はモダフィニルの投与期2の外来投与レジメンを遵守しなかったため、すべてのモダフィニルのPK要約から除外された。

Table 59. パルボシクリブ（125 mg）を単剤単回経口投与したとき、および定常状態時のモダフィニル（400 mg QD）と併用投与したときのパルボシクリブのPKパラメータの要約（A5481039 試験）

PKパラメータ [単位]	投与別の要約 <sup>a</sup>	
	パルボシクリブ 125 mg 単剤投与	パルボシクリブ 125 mg と 定常状態時モダフィニルの併用投与
N	14	12
AUC <sub>inf</sub> [ng•h/mL]	1799 (24)	1220 (25)
AUC <sub>last</sub> [ng•h/mL]	1732 (25)	1169 (25)
C <sub>max</sub> [ng/mL]	59.34 (30)	51.63 (26)
T <sub>max</sub> [h]	6.00 (6.00-12.0)	8.00 (6.00-12.0)
T <sub>last</sub> [h]	120 (96.0-120)	95.8 (71.8-120)
t <sub>1/2</sub> [h]	22.81 ± 4.58	19.35 ± 3.83

**Table 59.** パルボシクリブ (125 mg) を単剤単回経口投与したとき、および定常状態時のモダフィニル (400 mg QD) と併用投与したときのパルボシクリブの PK パラメータの要約 (A5481039 試験) (続き)

PK パラメータ [単位]	投与別の要約 <sup>a</sup>	
	パルボシクリブ 125 mg 単剤投与	パルボシクリブ 125 mg と 定常状態時モダフィニルの併用投与
CL/F [L/h]	69.48 (24)	102.5 (25)
V <sub>z</sub> /F [L]	2245 (30)	2814 (25)

引用：A5481039 試験 治験総括報告書 Appendix Table 14.4.3.1.1.1

AUC<sub>inf</sub>：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<sub>last</sub>：0 時間から最終定量可能時間までの血漿中濃度－時間曲線下面積，CL/F：見かけの経口クリアランス，C<sub>max</sub>：最高血漿中濃度，%CV：変動係数（%），N：投与群および平均値の対象となった被験者数，SD：標準偏差，t<sub>1/2</sub>：終末相における消失半減期，T<sub>last</sub>：最終定量可能濃度までの時間，T<sub>max</sub>：最高血漿中濃度到達時間，V<sub>z</sub>/F：見かけの分布容積

a. T<sub>max</sub> および T<sub>last</sub> は中央値（範囲），t<sub>1/2</sub> は算術平均値±SD，それ以外の PK パラメータは幾何平均値（幾何%CV）で示した。

被験者 10011014 はモダフィニルの投与期 2 の外来投与法を順守しなかったため，パルボシクリブ 125 mg+定常状態モダフィニル投与群のすべての要約から除外された。

パルボシクリブの曝露量のパラメータ比較の結果を Table 60 にまとめた。パルボシクリブの AUC<sub>inf</sub> および C<sub>max</sub> の幾何平均値はモダフィニル併用投与ではそれぞれ約 32% および 11% 低下した。パルボシクリブの AUC<sub>inf</sub> および C<sub>max</sub> の調整済み幾何平均値に関して，パルボシクリブの単剤投与時（対照投与）に対するパルボシクリブと定常状態のモダフィニルとの併用投与時（試験投与）の比（90%CI）は，それぞれ 68.2%（61.6%～75.5%） および 88.5%（80.6%～97.3%）であった。

本試験の結果では，認知されている CYP3A 活性内因性バイオマーカーである尿中 6β-ヒドロキシコルチゾール/コルチゾール比が約 2 倍の増加となり，CYP3A4 活性は継続的なモダフィニルの投与により引き起こされたことも示された。

**Table 60.** パルボシクリブの PK パラメータの投与比較の要約 (A5481039 試験)

PK パラメータ (単位)	調整済み幾何平均値		調整済み幾何平均値の比（試験投与/対照投与） <sup>a</sup>	調整済み幾何平均値の比の 90%CI <sup>a</sup>
	パルボシクリブ+ モダフィニル (試験投与)	パルボシクリブ 単剤投与 (対照投与)		
AUC <sub>inf</sub> (ng•h/mL)	1227	1799	68.2	[61.6, 75.5]
AUC <sub>last</sub> (ng•h/mL)	1177	1732	68.0	[61.2, 75.5]
C <sub>max</sub> (ng/mL)	52.5	59.3	88.5	[80.6, 97.3]

引用：A5481039 試験 治験総括報告書 Appendix Table 14.4.3.3.1

AUC<sub>inf</sub>：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<sub>last</sub>：0 時間から最終定量可能時間までの血漿中濃度－時間曲線下面積，CI：信頼区間，C<sub>max</sub>：最高血漿中濃度，PK：薬物動態

被験者 10011014 はモダフィニルの投与期 2 の外来投与法を順守しなかったため，パルボシクリブ 125 mg+定常状態モダフィニル投与群のすべての要約から除外された。

a. 調整済み幾何平均値の比およびその90%CIはパーセンテージ（%）で表した。



### 2.3.1.9.3. 安全性の結果

パルボシクリブ単剤投与中に2例(14.3%)に治験責任医師により投与との関連ありと判断されたTEAE(軽度の排便回数増加, 軽度の疲労)が発現した。モダフィニル単剤投与中に7例(50%)に重症度が軽度で治験責任医師により投与との関連ありと判断された16件のTEAEが発現し, 1例に投与との関連があるTEAE(中等度の嘔吐)を発現し, 試験の中止に至った。パルボシクリブとモダフィニルの併用投与中に1例に治験責任医師により投与と関連ありと判断された1件のTEAE(軽度の不眠症)が発現した。報告されたすべてのTEAEの重症度は軽度~中等度で試験終了時まで回復した。試験中にTEAEによる死亡, 重度のAE, 投与の中断または治験薬の減量は報告されなかった。1例にパルボシクリブとモダフィニルの併用投与中に治験責任医師により投与との関連が否定された重篤なAEであるインフルエンザ感染が発現した。パルボシクリブとモダフィニルの併用投与中に本被験者が発現したA型インフルエンザ感染による血清クレアチニン値およびCK値の可逆的な上昇を除いて, 本試験で報告された臨床検査値の異常は治験責任医師により臨床的に重要ではないと判断された。さらに, 治験責任医師により臨床的に懸念される可能性があると判断されたバイタルサイン測定値, ECG所見の異常は認められなかった。

### 2.3.1.9.4. 結論

- 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の定常状態濃度での併用投与では, パルボシクリブの単剤投与と比較して, パルボシクリブの曝露量がやや減少し,  $AUC_{inf}$  および  $C_{max}$  はそれぞれ約32%および11%減少した。パルボシクリブの  $AUC_{inf}$  および  $C_{max}$  の調整済み幾何平均値に関して, パルボシクリブの単剤投与時(対照投与)に対するパルボシクリブと定常状態のモダフィニルとの併用投与時(試験投与)の比(90%CI)はそれぞれ68.2%(61.6%~75.5%) および88.5%(80.6%~97.3%)であった。
- モダフィニルおよびモダフィニルスルホンの血漿中濃度は, 併用投与期のパルボシクリブの併用投与前に概して定常状態に達した。
- A5481039試験の健康被験者において, パルボシクリブ125mgの単回単剤投与およびモダフィニルの反復投与との併用投与の安全性および忍容性はいずれも良好であった。

### 2.3.1.10. 肝機能障害を有する被験者を対象に, パルボシクリブの薬物動態を評価する第1相, 非盲検, 単回投与, 並行群間比較試験 (A5481013試験)

A5481013試験は, パルボシクリブ75mgを食後に単回経口投与したとき, 軽度, 中等度および重度の肝機能障害が血漿中パルボシクリブのPK(総濃度および非結合型濃度)に及ぼす影響を評価するために実施した試験である。

本試験で使用されたパルボシクリブ75mgは, 既に行われている進行癌患者や健康被験者を対象とした試験の結果を踏まえ, 健康被験者およびパルボシクリブの曝露量が高くなる可能性がある肝機能障害を有する被験者の安全性を考慮して選択した用量である。

#### 2.3.1.10.1. 試験デザイン

本試験は, パルボシクリブ75mg(第3相試験用最終遊離塩基カプセル剤)を食後に単回経口投与し, 血漿中パルボシクリブのPK(総濃度および非結合型濃度)に及ぼす肝機能障害の影響を検討することを目的とした非盲検, 並行群間比較試験である。肝機能別に分けた4つの投与群に

治験完了時の PK 評価可能被験者数が各 6 例確保できるように、各投与群 7 例以上合計約 28 例の被験者を組み入れることとし、本試験の治験実施計画書 (Appendix 2) に記載した方法で計算した Child-Pugh スコア (Table 61) に基づいて被験者を選択した (A5481013 試験 治験総括報告書 16.1.1 項を参照)。最初に肝機能障害を有する被験者群の被験者を組み入れ、その後、併合した肝機能障害群 (3 投与群) の被験者の人口統計学的データ (年齢, 体重, 性別および人種) の平均値に対応するように正常肝機能群の被験者を組み入れた (対応した基準に関する詳細は以下参照)。

**Table 61. Child-Pugh スコアに基づく肝機能分類**

投与群	肝機能分類	Child-Pugh スコア
1	正常肝機能	該当せず
2	軽度肝機能障害	分類 A (5~6 点)
3	中等度肝機能障害	分類 B (7~9 点)
4	重度肝機能障害	分類 C (10~15 点)

引用: A5481013 試験 治験総括報告書 9.1 項

最初に肝機能障害群から被験者を組み入れ、肝機能障害を有する被験者全体の人口統計学的データから年齢および体重の平均値を算出し、平均年齢±5 歳以内および平均体重±10 kg 以内に合致する正常肝機能の被験者を組み入れることとした。また、各投与群の症例数は予定例数から非常に多い例数とはしないことを前提としつつ、比較可能な男性/女性比、喫煙者/非喫煙者比、人種の割合を可能な限り維持することとした。ただし、これらの背景因子のバランスをとるために治験依頼者の判断により追加の被験者を投与群 1 に組み入れることを可能とした。

本試験に組み入れた全被験者にパルボシクリブ 75 mg を食後 (中程度の脂肪および標準カロリーの食事摂取後) 単回経口投与した。投与後の血漿中パルボシクリブ濃度を測定するために、連続した規定時間に採血を実施した。正常肝機能の被験者 (投与群 1) はパルボシクリブ投与後 120 時間まで、また、軽度、中等度および重度の肝機能障害を有する被験者 (投与群 2, 3 および 4) はパルボシクリブ投与後 192 時間まで PK 解析用試料を採取した。パルボシクリブの血漿中蛋白結合率を測定するために、投与前および投与後 8 時間に別途採血を実施した。試験を中止した被験者の補充に関しては、治験責任医師と治験依頼者の合意の上で行うこととした。

### 2.3.1.10.2. 薬物動態の結果

正常肝機能の被験者ならびに軽度、中等度および重度の肝機能障害を有する被験者にパルボシクリブ 75 mg を単回経口投与したときの投与群別の血漿中パルボシクリブ濃度-時間推移 (中央値) の線形グラフと片対数グラフを Figure 44 に、投与群別のパルボシクリブ PK パラメータの要約統計量を Table 62 に示す。正常肝機能の被験者と比較して、中等度から重度の肝機能障害を有する被験者の血漿中パルボシクリブ曝露量は高値を示したが、軽度の肝機能障害を有する被験者の曝露量は低値を示した。

正常肝機能および肝機能障害を有する被験者のすべての投与群ではほぼ同じ時間にパルボシクリブは  $C_{max}$  に達し、 $T_{max}$  の中央値は 6~8 時間であった。正常肝機能の被験者と比較して、中等度から重度の肝機能障害を有する被験者の  $AUC_{inf}$  と  $C_{max}$  の幾何平均値はいずれも高値を示した (Figure 45)。正常肝機能ならびに軽度、中等度および重度の肝機能障害を有する被験者の  $t_{1/2}$  の

平均値は、それぞれ 26 時間、27 時間、35 時間、34 時間であり、正常肝機能の被験者および軽度の肝機能障害を有する被験者と比較して、中等度および重度の肝機能障害を有する被験者の  $t_{1/2}$  は延長した。正常肝機能の被験者と比較して、中等度および重度の肝機能障害を有する被験者の CL/F の幾何平均値は低値を示し、軽度の肝機能障害を有する被験者は高値を示した。

**Table 62.** 正常肝機能の被験者ならびに軽度、中等度および重度の肝機能障害を有する被験者にパルボシクリブ 75 mg を単回投与したときの血漿中パルボシクリブの PK パラメータの要約 (A5481013 試験)

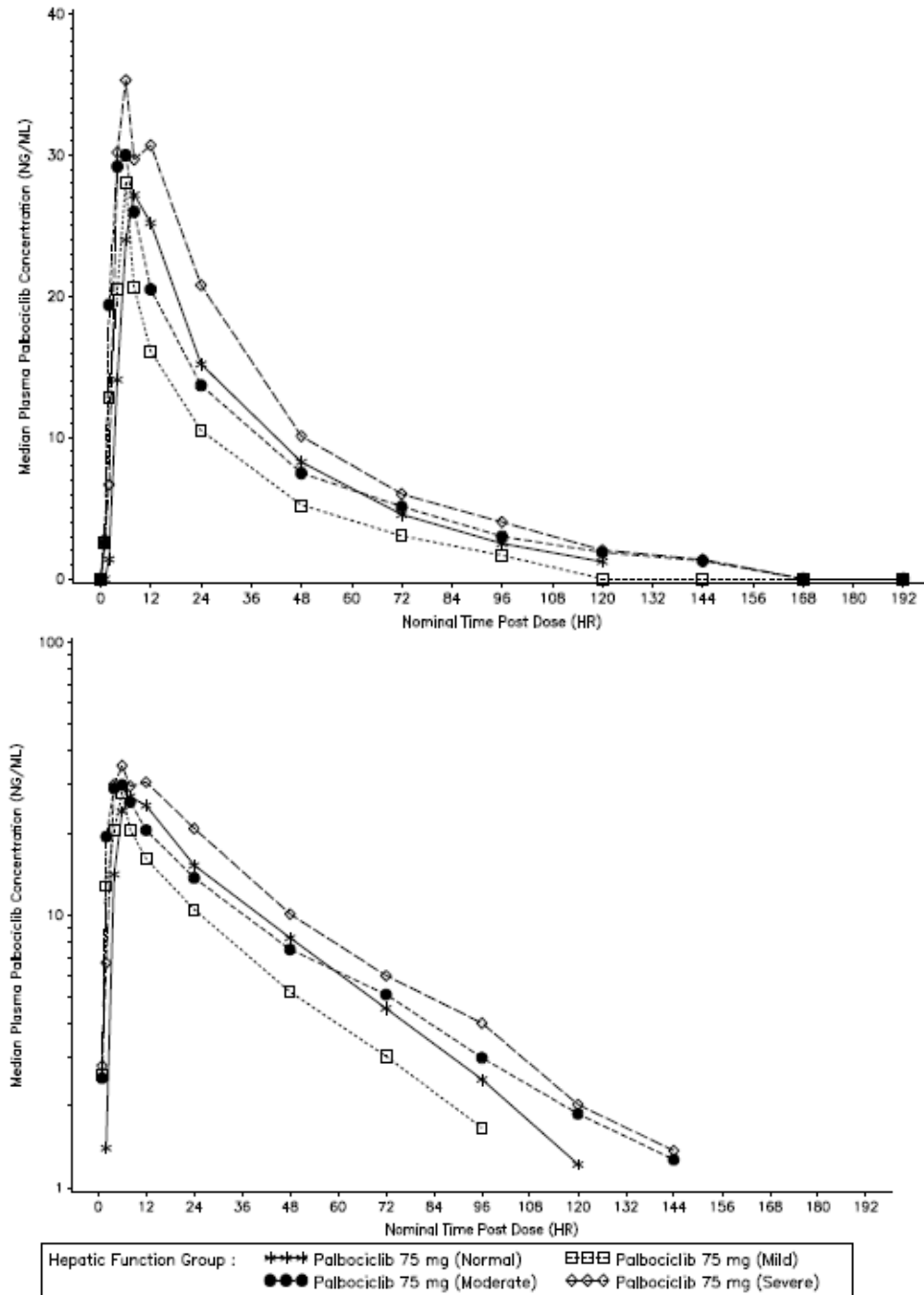
パラメータ (単位)	投与群ごとの PK パラメータの要約 <sup>a</sup>			
	パルボシクリブ 75 mg			
	正常肝機能	軽度肝機能障害	中等度肝機能障害	重度肝機能障害
N, n	7, 7	7, 7	7, 7	7, 7
AUC <sub>inf</sub> (ng•hr/mL)	1031 (24)	758.9 (31)	1189 (22)	1378 (29)
C <sub>max</sub> (ng/mL)	28.64 (20)	27.20 (37)	33.72 (28)	37.20 (48)
T <sub>max</sub> (hr)	8.00 (6.00-12.0)	6.00 (6.00-6.00)	6.00 (2.00-6.00)	6.00 (2.00-8.00)
$t_{1/2}$ (hr)	25.84 ± 4.22	27.23 ± 5.49	35.03 ± 4.61	33.84 ± 5.39
CL/F (L/hr)	72.64 (24)	98.84 (31)	63.15 (22)	54.42 (29)
V <sub>z</sub> /F (L)	2679 (18)	3814 (36)	3168 (26)	2627 (29)
f <sub>u</sub>	0.1910 (8)	0.2157 (6)	0.2236 (11)	0.2546 (14)
AUC <sub>inf,u</sub> (ng•hr/mL)	196.6 (26)	163.2 (32)	264.1 (25)	347.8 (23)
C <sub>max,u</sub> (ng/mL)	5.456 (23)	5.858 (37)	7.501 (34)	9.399 (47)
CL <sub>u</sub> /F (L/hr)	381.3 (26)	459.2 (32)	283.8 (25)	215.8 (23)
V <sub>z,u</sub> /F (L)	14060 (24)	17730 (36)	14260 (32)	10410 (30)

引用：A5481013 試験 治験総括報告書 Appendix Table 14.4.3.1

AUC<sub>inf</sub>：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<sub>inf,u</sub>：非結合型 AUC<sub>inf</sub>，CL/F：見かけの経口クリアランス，CL<sub>u</sub>/F：非結合型 CL/F，C<sub>max</sub>：最高血漿中濃度，C<sub>max,u</sub>：非結合型 C<sub>max</sub>，%CV：変動係数 (%)，f<sub>u</sub>：血漿中非結合型分率，N：投与群の被験者総数，n：AUC<sub>inf</sub>，AUC<sub>inf,u</sub>， $t_{1/2}$ ，CL/F，CL<sub>u</sub>/F，V<sub>z</sub>/F および V<sub>z,u</sub>/F が評価可能であった被験者数，PK：薬物動態，SD：標準偏差， $t_{1/2}$ ：終末相における消失半減期，V<sub>z</sub>/F：見かけの分布容積，V<sub>z,u</sub>/F：非結合型 V<sub>z</sub>/F

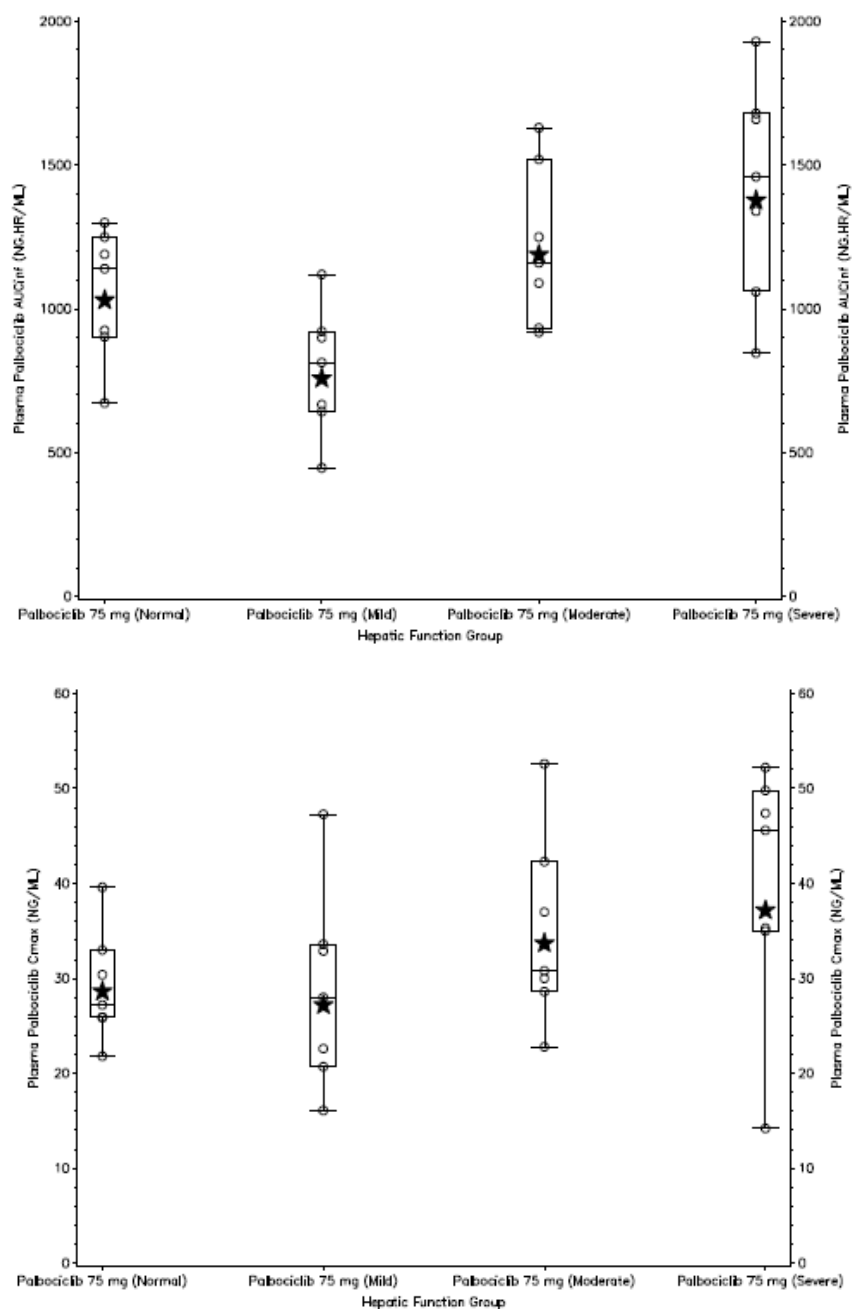
a. T<sub>max</sub> は中央値 (範囲)， $t_{1/2}$  は算術平均値 ± SD，f<sub>u</sub> は算術平均値 (%CV)，それ以外の PK パラメータは幾何平均値 (幾何%CV) で示した。

Figure 44. 正常肝機能の被験者ならびに軽度、中等度および重度の肝機能障害を有する被験者にパルボシクリブ 75 mg を単回経口投与したときの血漿中パルボシクリブ濃度—時間推移（中央値）（A5481013 試験）



引用：A5481013 試験 治験総括報告書 Appendix Figures 14.4.2.2.1 および 14.4.2.2.2  
上図：線形グラフ，下図：片対数グラフ

Figure 45. 正常肝機能の被験者ならびに軽度、中等度および重度の肝機能障害を有する被験者にパルボシクリブ 75 mg を単回投与したときの血漿中パルボシクリブの  $AUC_{inf}$  および  $C_{max}$  の個々の値および幾何平均値 (A5481013 試験)



引用：A5481013 試験 治験総括報告書 Appendix Figures 14.4.3.2.1 および 14.4.3.2.5

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

上図： $AUC_{inf}$ ，下図： $C_{max}$

星印は幾何平均値，丸印は個々の値を示す。

箱ひげ図は中央値および 25%/75%四分位を示し，両端に伸びるひげ線は四分位範囲の 1.5 倍の範囲の値を示す。

AUC<sub>inf</sub>およびC<sub>max</sub>のANOVAによる統計学的比較の結果をTable 63に要約する。AUC<sub>inf</sub>の調整済み幾何平均値の比（肝機能障害群／正常肝機能群）より、正常肝機能の被験者と比較して、パルボシクリブのAUC<sub>inf</sub>は、軽度の肝機能障害を有する被験者では26%減少し、中等度および重度の肝機能障害を有する被験者はそれぞれ15%および34%増加した。C<sub>max</sub>の調整済み幾何平均値の比より、パルボシクリブのC<sub>max</sub>は軽度の肝機能障害を有する被験者では5%減少し、中等度および重度の肝機能障害を有する被験者ではそれぞれ18%および30%増加した。

**Table 63. 投与群間比較の要約：パルボシクリブ 75 mg を単回経口投与したときの血漿中総濃度から求めた PK パラメータ (A5481013 試験)**

パラメータ (単位)	群間比較 (試験群 vs 対照群)	調整済み幾何平均値		調整済み平均値の比 (試験群/対照群) <sup>a</sup>	比の90%CI
		試験群	対照群		
AUC <sub>inf</sub> (ng•hr/mL)	軽度 vs 正常	758.9	1031	73.60	(57.81, 93.71)
	中等度 vs 正常	1189	1031	115.30	(90.57, 146.79)
	重度 vs 正常	1378	1031	133.68	(105.00, 170.19)
C <sub>max</sub> (ng/mL)	軽度 vs 正常	27.20	28.64	94.99	(69.93, 129.03)
	中等度 vs 正常	33.72	28.64	117.75	(86.69, 159.95)
	重度 vs 正常	37.20	28.64	129.89	(95.63, 176.43)

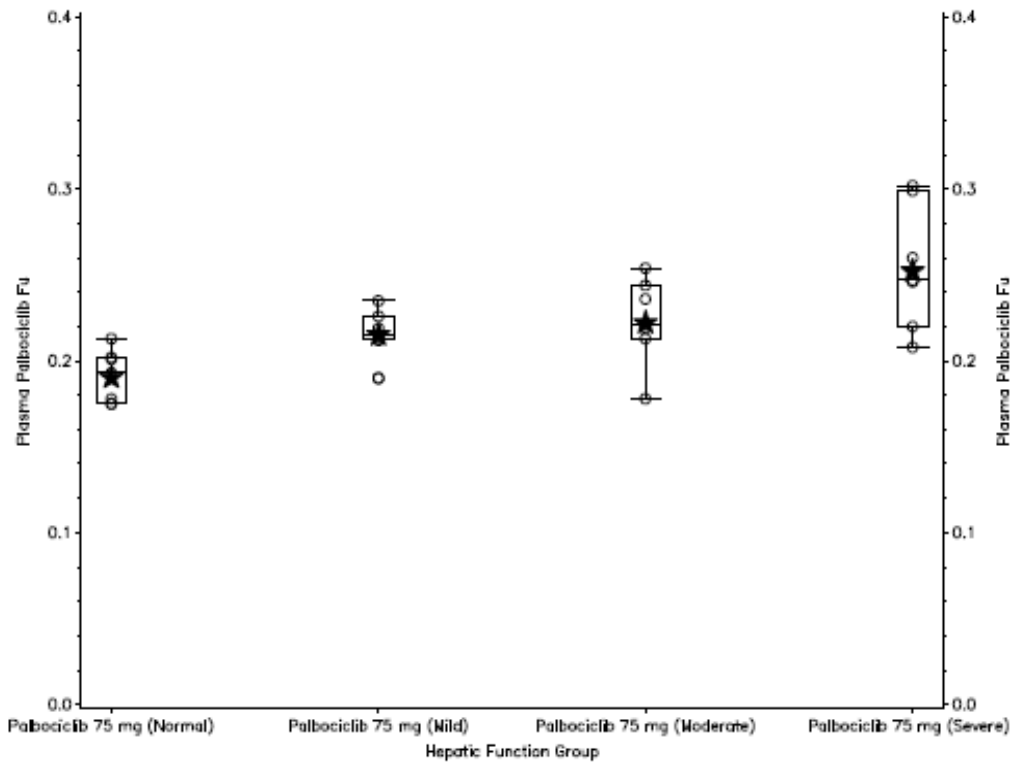
引用：A5481013 試験 治験総括報告書 Appendix Table 14.4.3.3.1

AUC<sub>inf</sub>：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，CI：信頼区間，C<sub>max</sub>：最高血漿中濃度，PK：薬物動態

a. 比（および90% CI）は、パーセンテージで示した。

血漿中非結合型分率（f<sub>u</sub>）および非結合型濃度から求めた PK パラメータの結果をTable 62に示す。正常肝機能の被験者のf<sub>u</sub>の平均値は0.1910であり、軽度、中等度および重度肝機能障害を有する被験者ではそれぞれ0.2157, 0.2236および0.2546であった。パルボシクリブのf<sub>u</sub>の平均値は、肝機能が悪化するに伴い上昇する傾向がみられた（Figure 46）ことから、非結合型濃度から求めた PK パラメータであるAUC<sub>inf,u</sub>およびC<sub>max,u</sub>のANOVAによる統計学的比較の結果をTable 64に示し、AUC<sub>inf,u</sub>およびC<sub>max,u</sub>の個々の値および幾何平均値の箱ひげ図をFigure 47に示す。パルボシクリブの非結合型濃度から求めたAUC<sub>inf,u</sub>の調整済み幾何平均値は、正常肝機能の被験者と比較して、軽度の肝機能障害を有する被験者では17%減少し、中等度および重度の肝機能障害を有する被験者ではそれぞれ34%および77%増加した。パルボシクリブの非結合型濃度から求めたC<sub>max,u</sub>の調整済み幾何平均値は、正常肝機能の被験者と比較して、軽度、中等度および重度の肝機能障害を有する被験者ではそれぞれ7%、38%および72%増加した。血漿中非結合型濃度は薬理作用を示す曝露量であることから、非結合型曝露量として算出した PK パラメータのANOVA解析の結果を基に肝機能障害を有する患者に対する用量調整について検討した。

Figure 46. 正常肝機能の被験者ならびに軽度、中等度および重度の肝機能障害を有する被験者にパルボシクリブ 75 mg を単回投与したときのパルボシクリブの血漿中非結合型分率の個々の値および幾何平均値 (A5481013 試験)



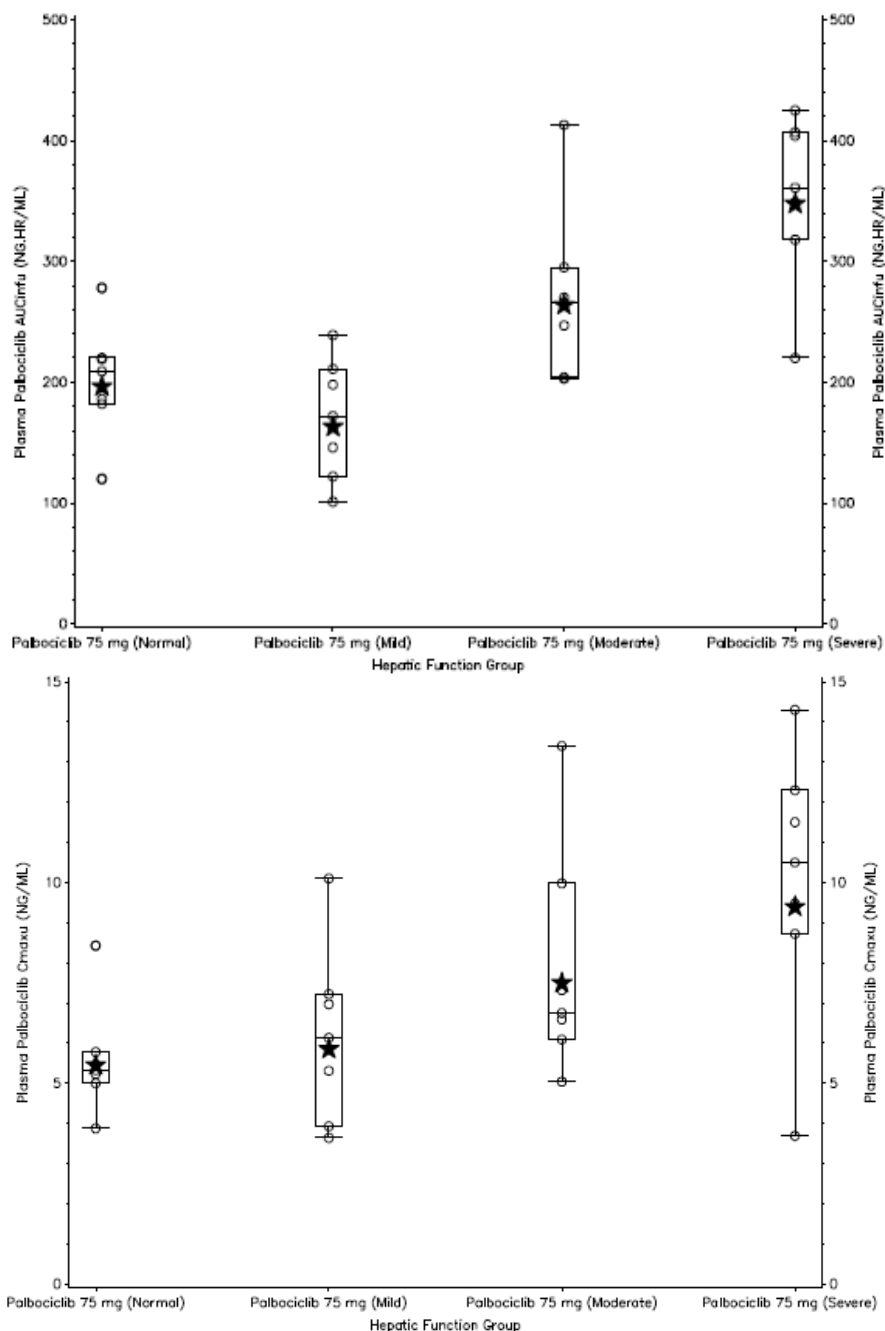
引用：A5481013 試験 治験総括報告書 Appendix Figure 14.4.3.2.7

F<sub>u</sub>：血漿中非結合型分率

星印は幾何平均値，丸印は個々の値を示す。

箱ひげ図は中央値および25%/75%四分位を示し，両端に伸びるひげ線は四分位範囲の1.5倍の範囲の値を示す。

Figure 47. 正常肝機能の被験者ならびに軽度、中等度および重度の肝機能障害を有する被験者にパルボシクリブ 75 mg を単回投与したときの血漿中パルボシクリブの  $AUC_{inf,u}$  および  $C_{max,u}$  の個々の値および幾何平均値 (A5481013 試験)



引用：A5481013 試験 治験総括報告書 Appendix Figures 14.4.3.2.2 および 14.4.3.2.6

$AUC_{inf,u}$ ：0 時間から無限大時間までの血漿中非結合型濃度—時間曲線下面積， $C_{max,u}$ ：非結合型  $C_{max}$

上図： $AUC_{inf,u}$ ，下図： $C_{max,u}$

星印は、幾何平均値、丸印は個々の値を示す。

箱ひげ図は中央値および 25%/75%四分位を示し、両端に伸びるひげ線は四分位範囲の 1.5 倍の範囲の値を示す。



**Table 64. 投与群間比較の要約：パルボシクリブ 75 mg を単回経口投与したときの血漿中非結合型濃度から求めた PK パラメータ (A5481013 試験)**

パラメータ (単位)	群間比較 (試験群 vs 対照群)	調整済み幾何平均値		調整済み平均値の比 (試験群/対照群) <sup>a</sup>	比の 90% CI
		試験群	対照群		
<b>AUC<sub>inf,u</sub></b> (ng•hr/mL)	軽度 vs 正常	163.2	196.6	83.01	(65.37, 105.43)
	中等度 vs 正常	264.1	196.6	134.28	(105.73, 170.53)
	重度 vs 正常	347.8	196.6	176.88	(139.28, 224.63)
<b>C<sub>max,u</sub></b> (ng/mL)	軽度 vs 正常	5.858	5.456	107.37	(78.06, 147.68)
	中等度 vs 正常	7.501	5.456	137.50	(99.96, 189.12)
	重度 vs 正常	9.399	5.456	172.27	(125.25, 236.96)

引用：A5481013 試験 治験総括報告書 Appendix Table 14.4.3.3.2

AUC<sub>inf,u</sub>：0 時間から無限大時間までの血漿中非結合型濃度－時間曲線下面積，CI：信頼区間，C<sub>max,u</sub>：非結合型 C<sub>max</sub>，PK：薬物動態

a. 比（および 90% CI）は、パーセンテージで示した。

### 2.3.1.10.3. 安全性の結果

A5481013 試験では、パルボシクリブを投与した被験者 28 例中 5 例に計 8 件の有害事象が報告され、8 件中 7 件は治験責任医師によりパルボシクリブと関連なしと判断された。また、重篤な有害事象として肺炎が 1 例に認められた（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、治験期間中当該被験者に好中球減少および白血球減少は認められなかったことから、治験薬と関連はないと判断した。本被験者は C 型肝炎および糖尿病を合併しており、易感染性であった可能性も考えられた（治験総括報告書 12.3.2.2 項参照）。それ以外の有害事象はすべて軽度もしくは中等度であった。また、本試験において死亡例および中止例は報告されず、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 ECG の所見は認められなかった。なお、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 例に下痢が報告され、パルボシクリブと関連ありと判断されたが、この有害事象は軽度であり治験総括報告書の結論に影響するものではなかった。

### 2.3.1.10.4. 結論

- パルボシクリブ 75 mg を単回経口投与したときの AUC<sub>inf</sub> の調整済み幾何平均値は、正常肝機能の被験者と比較して、軽度の肝機能障害を有する被験者では 26% 減少し、中等度および重度の肝機能障害を有する被験者ではそれぞれ、15% および 34% 増加した。
- パルボシクリブ 75 mg を単回経口投与したときの C<sub>max</sub> の調整済み幾何平均値は、正常肝機能の被験者と比較して、軽度の肝機能障害を有する被験者では 5% 低下し、中等度および重度の肝機能障害を有する被験者ではそれぞれ、18% および 30% 上昇した。

- 正常肝機能の被験者と比較して、軽度、中等度および重度の肝機能障害を有する被験者のパルボシクリブ  $f_u$  の平均値が上昇したことから、肝機能障害がパルボシクリブの PK に及ぼす影響を評価するために非結合型 PK パラメータ解析も実施する必要があることが示唆された。
- パルボシクリブ 75 mg を単回経口投与したときのパルボシクリブの非結合型濃度から求めた単回経口投与後の  $AUC_{inf,u}$  の調整済み幾何平均値は、正常肝機能の被験者と比較して、軽度の肝機能障害を有する被験者では 17%減少し、中等度および重度の肝機能障害を有する被験者ではそれぞれ 34%および 77%増加した。
- パルボシクリブ 75 mg を単回経口投与したときのパルボシクリブの非結合型濃度から求めた単回経口投与後の  $C_{max,u}$  の調整済み幾何平均値は、正常肝機能の被験者と比較して、軽度、中等度および重度の肝機能障害を有する被験者ではそれぞれ 7%、38%および 72%増加した。
- 正常肝機能の被験者および肝機能障害を有する被験者にパルボシクリブ 75 mg を食後単回経口投与したときの安全性および忍容性はいずれも良好であった。

### 2.3.1.11. 腎機能障害を有する被験者を対象に、パルボシクリブの薬物動態を評価する第 1 相、非盲検、単回投与、並行群間比較試験 (A5481014 試験)

A5481014 試験は、パルボシクリブ 125 mg を食後に単回経口投与したとき、腎機能障害が血漿中パルボシクリブの PK (総濃度および非結合型濃度) に及ぼす影響を検討するために実施した試験である。

#### 2.3.1.11.1. 試験デザイン

本試験は、パルボシクリブ 125 mg を食後に単回経口投与し、パルボシクリブの PK (総濃度および非結合型濃度) に及ぼす腎機能障害の影響を検討することを目的とした非盲検、並行群間比較試験である。腎機能障害別に分けた 4 つの投与群に治験完了時の PK 評価可能被験者数が各 6 例確保できるように、各投与群 7 例以上合計約 28 例の被験者を組み入れることとした (Table 65)。Table 65 に示したスクリーニング時の  $CL_{cr}$  の測定値 (2 回) の平均値をもとに被験者を選択した。最初に腎機能障害を有する被験者群の被験者を組み入れ、その後、併合した腎機能障害群 (3 投与群) の被験者の人口統計学的データ (年齢、体重、性別および人種) の平均値に対応するように正常腎機能群の被験者を組み入れた (対応した基準に関する詳細は以下参照)。

Table 65. クレアチニンクリアランスによる腎機能分類 (A5481014 試験)

投与群	腎機能分類	推定 $CL_{cr}$ (mL/min)
1	正常腎機能	$\geq 90$
2	軽度腎機能障害	60~89
3	中等度腎機能障害	30~59
4	重度腎機能障害	<30

引用：A5481014 試験 治験総括報告書 9.1 項 Table 1.

$CL_{cr}$ ：クレアチニンクリアランス

CL<sub>cr</sub> は以下の Cockcroft-Gault 式を用いて算出した。

$$CL_{cr}(\text{mL}/\text{min}) = \frac{[140 - \text{年齢(歳)}] \times \text{体重(kg)}}{72 \times \text{血清クレアチニン(mg/dL)}} \times (\text{女性の場合} 0.85)$$

本試験では、スクリーニング期間中、安定した腎機能（2週間以内に得られた2つのCL<sub>cr</sub>値の差が20%以内）であることが示された被験者を対象とした。2つのCL<sub>cr</sub>値の平均値は治験組み入れ時に使用し、第1日目のCL<sub>cr</sub>値をその後のPK解析時の被験者の腎機能分類のために使用した。

最初に腎機能障害群から被験者を組み入れ、腎機能障害を有する被験者全体の人口統計学的データから年齢および体重の平均値を算出し、その平均年齢±5歳以内および平均体重±10kg以内に該当する正常肝機能の被験者を組み入れることとした。また、各投与群の症例数は予定例数から非常に多い例数とはしないことを前提としつつ、比較可能な男性/女性比、喫煙者/非喫煙者比、人種の割合を可能な限り維持することとした。

本試験に組み入れた全被験者にパルボシクリブ 125 mg を食後（中程度の脂肪および標準カロリーの食事摂取後）単回経口投与した。投与後の血漿中パルボシクリブ濃度を測定するために、連続した規定時間に採血を実施した。正常腎機能の被験者（投与群 1）はパルボシクリブ投与後 120 時間まで、また、軽度、中等度および重度の腎機能障害を有する被験者（投与群 2, 3 および 4）はパルボシクリブ投与後 168 時間まで PK 解析用試料を採取した。また、パルボシクリブの血漿中蛋白結合率を測定するために、投与前および投与後 8 時間に別途採血を実施した。各投与群の PK 評価可能な被験者数が 6 例を下回らない限り、試験を中止した被験者の補充は行わないこととした。

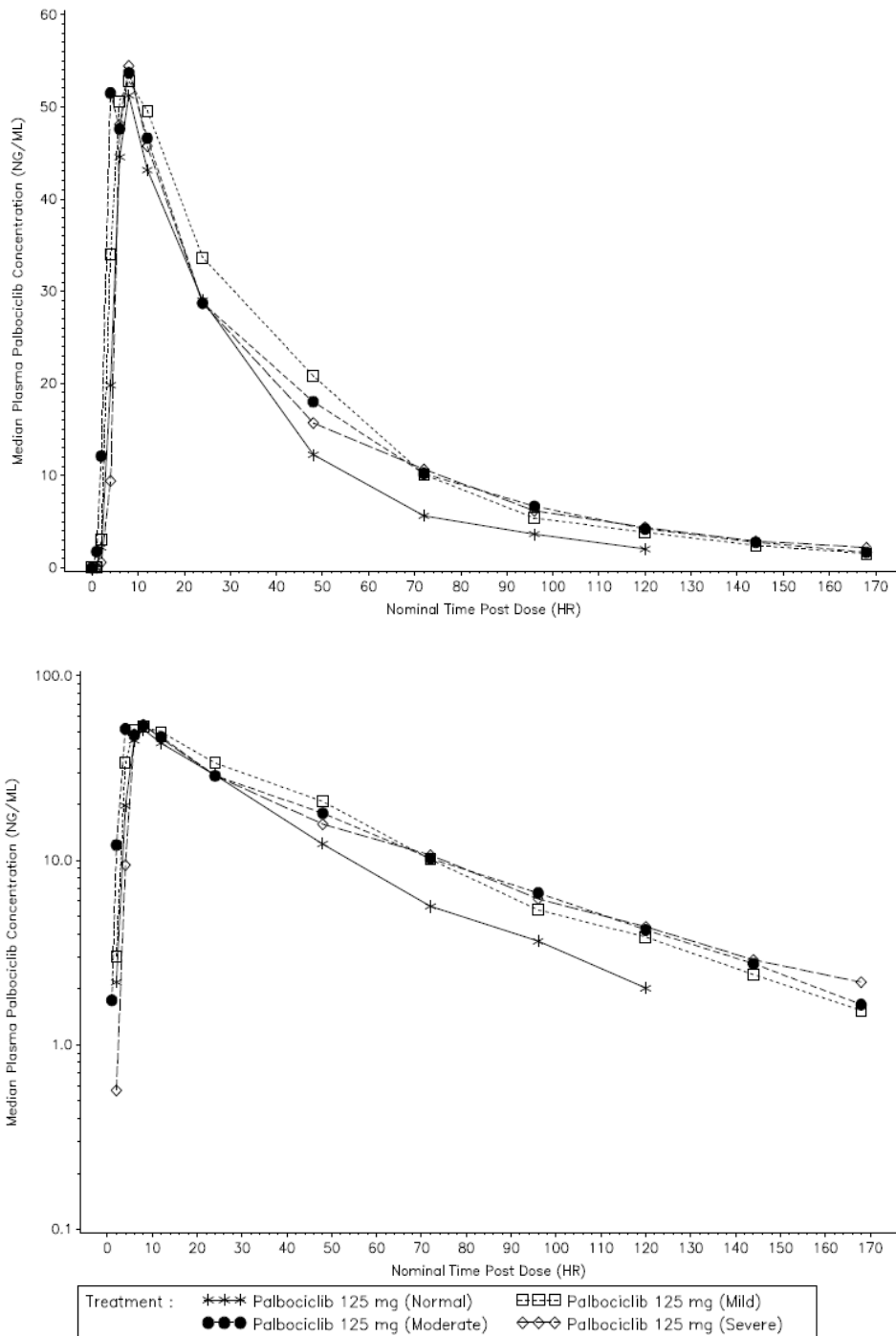
### 2.3.1.11.2. 薬物動態の結果

正常腎機能の被験者ならびに軽度、中等度および重度の腎機能障害を有する被験者にパルボシクリブ 125 mg を単回経口投与したときの血漿中パルボシクリブ濃度-時間推移（中央値）の線形グラフと片対数グラフを腎機能別に Figure 48 に、投与群別のパルボシクリブ PK パラメータの要約統計量を Table 66 に示す。正常腎機能の被験者と比較して、腎機能障害を有する被験者の血漿中パルボシクリブ曝露量は高値を示したが、軽度、中等度および重度の腎機能障害を有する被験者間の曝露量は類似していた。

Table 66 に示すように、正常腎機能の被験者と比較して、腎機能障害群のいずれも C<sub>max</sub> と AUC<sub>inf</sub> の幾何平均値は高値を示した。また、腎機能障害群の t<sub>1/2</sub> は正常腎機能の被験者よりも長く、軽度、中等度および重度の腎機能障害を有する被験者の t<sub>1/2</sub> の平均値はそれぞれ、33 時間、39 時間および 36 時間、正常腎機能の被験者では 26 時間であった。正常腎機能の被験者と比較して、腎機能障害を有する被験者の CL/F の幾何平均値は低値を示したが、V<sub>z</sub>/F はいずれの腎機能障害群でも概ね類似した値を示した。

AUC<sub>inf</sub> と C<sub>max</sub> の個々の値および幾何平均値の箱ひげ図を Figure 49 に示す。

**Figure 48.** 正常腎機能の被験者ならびに軽度、中等度および重度の腎機能障害を有する被験者にパルボシクリブ 125 mg を単回経口投与したときの血漿中パルボシクリブ濃度—時間推移 (中央値) (A5481014 試験)



引用：A5481014 試験 治験総括報告書 Appendix Figures 14.4.2.2.1 および 14.4.2.2.2  
上図：線形グラフ，下図：片対数グラフ

**Table 66.** 正常腎機能の被験者ならびに軽度, 中等度および重度の腎機能障害を有する被験者にパルボシクリブ 125 mg を単回投与したときの血漿中パルボシクリブの PK パラメータの要約 (A5481014 試験)

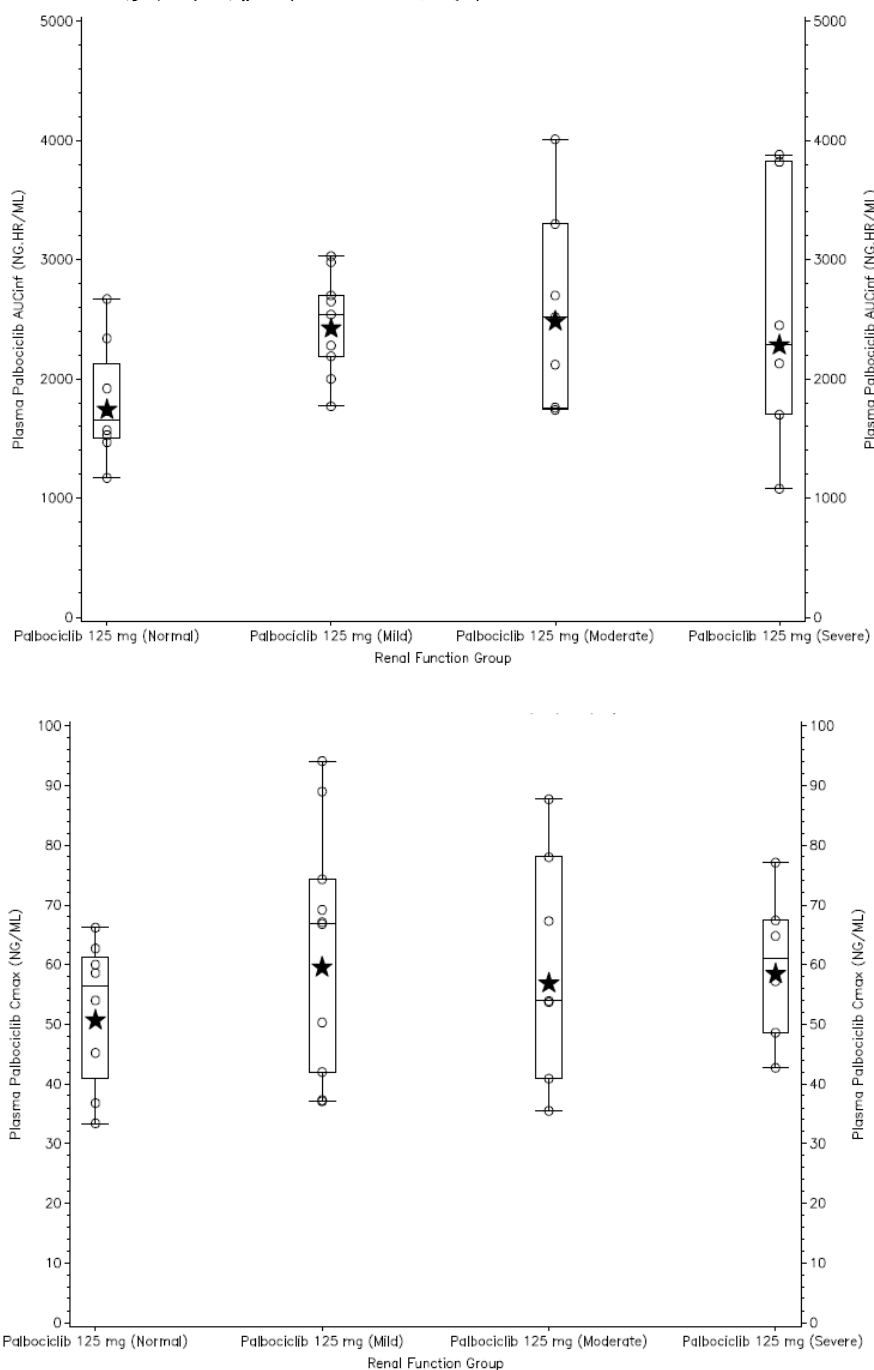
パラメータ (単位)	各腎機能群の PK パラメータの要約 <sup>a</sup>			
	パルボシクリブ 125 mg			
	正常腎機能	軽度腎機能障害	中等度腎機能障害	重度腎機能障害
N, n	8, 8	10, 9	7, 7	6, 6
AUC <sub>inf</sub> (ng•hr/mL)	1744 (27)	2425 (18)	2485 (32)	2284 (52)
C <sub>max</sub> (ng/mL)	50.72 (26)	59.59 (35)	56.92 (34)	58.47 (22)
T <sub>max</sub> (hr)	8.00 (6.00-12.0)	7.00 (4.00-12.0)	8.00 (4.00-8.00)	8.00 (6.00-12.0)
t <sub>1/2</sub> (hr)	26.38 ± 4.26	32.67 ± 5.20	38.51 ± 7.86	35.82 ± 9.94
CL/F (L/hr)	71.65 (27)	51.57 (18)	50.32 (32)	54.73 (52)
V <sub>z</sub> /F (L)	2693 (27)	2402 (19)	2745 (32)	2727 (31)
f <sub>u</sub>	0.1559 (10)	0.1052 (28)	0.1230 (39)	0.1679 (31)
AUC <sub>inf,u</sub> (ng•hr/mL)	271.0 (31)	248.6 (25)	287.9 (47)	365.1 (43)
C <sub>max,u</sub> (ng/mL)	7.875 (30)	6.060 (50)	6.593 (35)	9.354 (36)
CL <sub>u</sub> /F (L/hr)	461.4 (31)	502.8 (25)	434.0 (48)	342.5 (43)
V <sub>z,u</sub> /F (L)	17350 (33)	23410 (34)	23720 (31)	17090 (39)

引用: A5481014 試験 治験総括報告書 Appendix Table 14.4.3.1

AUC<sub>inf</sub>: 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<sub>inf,u</sub>: 非結合型 AUC<sub>inf</sub>, CL/F: 見かけの経口クリアランス, CL<sub>u</sub>/F: 非結合型 CL/F, C<sub>max</sub>: 最高血漿中濃度, C<sub>max,u</sub>: 非結合型 C<sub>max</sub>, %CV: 変動係数(%), f<sub>u</sub>: 血漿中非結合型分率, N: 投与群の被験者総数, n: AUC<sub>inf</sub>, AUC<sub>inf,u</sub>, t<sub>1/2</sub>, CL/F, CL<sub>u</sub>/F, V<sub>z</sub>/F および V<sub>z,u</sub>/F が評価可能であった被験者数, PK: 薬物動態, SD: 標準偏差, t<sub>1/2</sub>: 終末相における消失半減期, V<sub>z</sub>/F: 見かけの分布容積, V<sub>z,u</sub>/F: 非結合型 V<sub>z</sub>/F

a. T<sub>max</sub> は中央値 (範囲), t<sub>1/2</sub> は算術平均値 ± SD, f<sub>u</sub> は算術平均値 (%CV), それ以外の PK パラメータは幾何平均値 (幾何%CV) で示した。

**Figure 49.** 正常腎機能の被験者ならびに軽度、中等度および重度の腎機能障害を有する被験者にパルボシクリブ 125 mg を単回投与したときの  $AUC_{inf}$  および  $C_{max}$  の個々の値および幾何平均値 (A5481014 試験)



引用：A5481014 試験 治験総括報告書 Appendix Figures 14.4.3.2.4 および 14.4.3.2.3

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

上図： $AUC_{inf}$ ，下図： $C_{max}$

星印は幾何平均値，丸印は個々の値を示す。

箱ひげ図は中央値および 25%/75%四分位を示し，両端に伸びるひげ線は四分位範囲の 1.5 倍の範囲の値を示す。

AUC<sub>inf</sub>とC<sub>max</sub>のANOVAによる統計学的比較の結果をTable 67に要約する。パルボシクリブの血漿中総濃度から求めたAUC<sub>inf</sub>の調整済み幾何平均値は、正常腎機能の被験者と比較して、軽度、中等度および重度の腎機能障害を有する被験者でそれぞれ39%、42%および31%増加した。パルボシクリブのC<sub>max</sub>は、正常腎機能の被験者と比較して、軽度、中等度および重度の腎機能障害を有する被験者でそれぞれ17%、12%および15%増加した。

**Table 67. 投与群間比較の要約：パルボシクリブ 125 mg を単回経口投与したときの血漿中総濃度から求めた PK パラメータ (A5481014 試験)**

パラメータ (単位)	群間比較 (試験群 vs 対照群)	調整済み幾何平均値		調整済み平均値の比 (試験群/対照群) <sup>a</sup>	比の90% CI
		試験群	対照群		
AUC <sub>inf</sub> (ng•hr/mL)	軽度 vs 正常	2425	1744	139.02	(107.24, 180.21)
	中等度 vs 正常	2485	1744	142.43	(108.04, 187.78)
	重度 vs 正常	2284	1744	130.94	(98.13, 174.72)
C <sub>max</sub> (ng/mL)	軽度 vs 正常	59.59	50.72	117.49	(92.26, 149.61)
	中等度 vs 正常	56.92	50.72	112.22	(86.21, 146.08)
	重度 vs 正常	58.47	50.72	115.29	(87.56, 151.81)

引用：A5481014 試験 治験総括報告書 Appendix Table 14.4.3.3.1.1

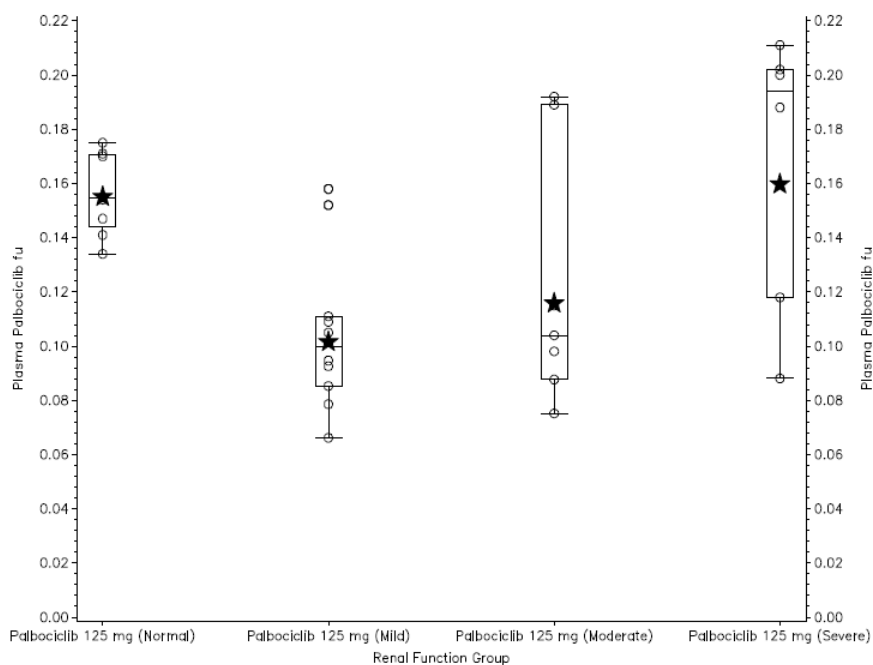
AUC<sub>inf</sub>：0 時間から無限大時間までの血漿中濃度－時間曲線下面積，CI：信頼区間，C<sub>max</sub>：最高血漿中濃度，PK：薬物動態

a. 比（および90% CI）は、パーセンテージで示した。

f<sub>u</sub>および非結合型濃度から求めたPKパラメータの結果をTable 66に示す。正常腎機能の被験者におけるf<sub>u</sub>の平均値は、腎機能障害を有する被験者のf<sub>u</sub>の平均値の範囲内であった。正常腎機能および重度の腎機能障害を有する被験者のf<sub>u</sub>の平均値は類似していたが（それぞれ0.1559および0.1679）、軽度および中等度の腎機能障害を有する被験者では正常腎機能および重度の腎機能障害を有する被験者よりも低値を示した（それぞれ0.1052および0.1230）。本試験で得られたf<sub>u</sub>はヒト血漿を用いたin vitro試験の結果と一致していたこと（f<sub>u</sub>の範囲：0.137～0.161）、およびf<sub>u</sub>の平均値と腎機能の悪化の間に明らかな関係は認められなかった（Figure 50）ことから、パルボシクリブの総濃度から算出したPKパラメータで評価した結果を基に、腎機能障害を有する患者に対する用量調整について検討した。

なお、パルボシクリブの非結合型濃度から求めたPKパラメータを用いて評価したANOVA解析の統計学的比較の結果はA5481014試験の治験総括報告書Appendix Table 14.4.3.3.1.2に記載した。

**Figure 50.** 正常腎機能の被験者ならびに軽度、中等度および重度の腎機能障害を有する被験者にパルボシクリブ 125 mg を単回投与したときのパルボシクリブの血漿中非結合型分率の個々の値および幾何平均値 (A5481014 試験)



引用：A5481014 試験 治験総括報告書 Appendix Figure 14.4.3.2.7

$f_u$ ：血漿中非結合型分率

星印は幾何平均値，丸印は個々の値を示す。

箱ひげ図は中央値および25%/75%四分位を示し，両端に伸びるひげ線は四分位範囲の1.5倍の範囲の値を示す。

### 2.3.1.11.3. 安全性の結果

A5481014 試験では，パルボシクリブを投与した被験者 31 例中 11 例に 15 件の有害事象が報告された。器官別大分類からみた最も多い有害事象は胃腸障害であり，正常腎機能の被験者で 1 例，軽度の腎機能障害を有する被験者で 1 例，重度の腎機能障害を有する被験者で 2 例報告された。15 件中 5 件は中等度の有害事象であり，その他は軽度であった。本試験では死亡や重篤な有害事象，重度の有害事象は報告されなかった。また，1 例の被験者は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はなく，治験実施施設に入所したことによるものと考えられると判断した。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 ECG 所見は認められなかった。

### 2.3.1.11.4. 結論

- パルボシクリブ 125 mg 単回経口投与したとき，正常腎機能の被験者と比較して，軽度，中等度および重度の腎機能障害を有する被験者の血漿中パルボシクリブの  $AUC_{inf}$  は 31%~42% 増加し， $C_{max}$  は 12%~17% 上昇した。
- パルボシクリブの  $f_u$  の平均値と腎機能障害の程度の間には明らかな関係は認められなかった。正常腎機能の被験者におけるパルボシクリブの  $f_u$  の平均値は 0.1559 であり，腎機能障害を有



する被験者の  $f_u$  平均値の範囲内であった（軽度、中等度および重度の腎機能障害を有する被験者の  $f_u$  の平均値はそれぞれ 0.1052、0.1230 および 0.1679）。

- 正常腎機能の被験者ならびに軽度、中等度および重度の腎機能障害を有する被験者にパルボシクリブ 125 mg を単回経口投与したときのパルボシクリブの忍容性は良好であった。

### 2.3.2. 臨床生物薬剤学試験

パルボシクリブの生物薬剤学試験に関する概要を本項に記載し、詳細な要約を M2.7.1 項に記載する。なお、A5481021 試験については、全データセットの解析のほかに、low-liers を除外したデータサブセットの追加解析を実施した（Low-liers の詳細については 1.3.2.1.1 項を参照）。

#### 2.3.2.1. 健康被験者を対象に、パルボシクリブのカプセル剤 2 種類および液剤 1 種類をイセチオン酸塩カプセル剤と比較する単回投与、非盲検、相対的バイオアベイラビリティ試験 (A5481009 試験)

A5481009 試験は、一晩絶食した健康被験者を対象に、3 種類の試験用パルボシクリブ製剤（粒子径が小さな原薬 ( $D_{50} = \mu\text{m}$ ) および大きな原薬 ( $D_{50} = \mu\text{m}$ ) を用いて 2 種類の第 3 相試験用初期遊離塩基カプセル剤ならびに経口液剤）の相対的経口 BA を対照となるイセチオン酸塩カプセル剤と比較して検討する第 1 相、非盲検、単回投与、無作為化、4 治験薬 4 投与順、4 期クロスオーバー試験である。本試験ではさらに、パルボシクリブのラクタム代謝物 PF-05089326 の PK を評価した。

いずれの比較についても、 $AUC_{inf}$  の試験投与／対照投与の比の 90%CI が BE の判定基準範囲内（80%～125%）にあった。 $C_{max}$  については、大粒子径の原薬を用いて 第 3 相試験用初期遊離塩基カプセル剤の試験投与／対照投与の比の 90%CI は BE の判定基準範囲内であったが、小粒子径の原薬を用いて 製した第 3 相試験用初期遊離塩基カプセル剤および経口液剤では、90%CI の下限が BE の範囲を下回っていた。このため、大粒子径の原薬を用いて 製した第 3 相試験用初期遊離塩基カプセル剤を第 3 相試験用製剤として試験を進めることにした。

PF-05089326 の  $MRAUC_{inf}$  値は、いずれの投与群も約 0.08 であった。

#### 2.3.2.2. 健康被験者を対象に、パルボシクリブの経口投与と静脈内投与を比較するための、第 1 相、単回投与、固定投与順序、2 期クロスオーバー、絶対的経口バイオアベイラビリティ試験 (A5481015 試験)

A5481015 試験は、一晩絶食した健康被験者を対象に、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投与後と静注用液剤投与後の曝露量を比較して、パルボシクリブの絶対的経口 BA を評価する第 1 相、非盲検、単回投与、固定投与順序、2 治験薬、2 期クロスオーバー試験である。

健康被験者でのパルボシクリブの経口投与時の絶対的 BA は 45.7%（90%CI：39.3%～53.2%）であった。また、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 であり、定常状態時の分布容積 ( $V_{ss}$ ) の幾何平均値は 1008 L であった。

**2.3.2.3. 健康被験者を対象に、絶食下投与したときのパルボシクリブ ICH 製剤に対する第 1/2 相試験用製剤および第 3 相試験用製剤の生物学的同等性を検討するための、第 1 相、非盲検、6 投与順、3 期クロスオーバー試験 (A5481020 試験)**

A5481020 試験は、一晩絶食した健康被験者を対象に、イセチオン酸塩カプセル剤および第 3 相試験用初期遊離塩基カプセル剤に対する第 3 相試験用最終遊離塩基カプセル剤 (ICH 製剤) の BE を確認する第 1 相、非盲検、単回投与、6 投与順、3 期クロスオーバー試験である。

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 125 mg (試験投与) とイセチオン酸塩カプセル剤 125 mg (対照投与) とを比較した結果、パルボシクリブの  $AUC_{inf}$  および  $C_{max}$  の調整済み幾何平均値の比 (試験投与/対照投与) (90%CI) はそれぞれ、94.8% (89.9%~99.9%) および 84.8% (76.4%~94.1%) であった (A5481020 試験 治験総括報告書 Appendix Table 14.4.3.3)。  $AUC_{inf}$  については、試験投与/対照投与の調整済み幾何平均値の比の 90%CI は完全に、BE の判定基準範囲内 (80%~125%) にあったが、 $C_{max}$  については、試験投与/対照投与の調整済み幾何平均値の比の 90%CI の下限が、BE の範囲の下限を下回っていた。このため、第 3 相試験用最終遊離塩基カプセル剤とイセチオン酸塩カプセル剤の生物学的同等性は示せなかった。

第 3 相試験用最終遊離塩基カプセル剤投与時の PK プロファイルで low-liers が認められたため、第 3 相試験用最終遊離塩基カプセル剤で推定した  $C_{max}$  の幾何%CV (61%) は、イセチオン酸塩カプセル剤 (25%) よりも大きかった。このような low-liers は、 $C_{max}$  の試験投与/対照投与の比の 90%CI の下限が BE の範囲を下回る一因であると考えられる。

本試験では、イセチオン酸塩カプセル剤投与時の PK プロファイルに、low-liers は認められなかった。

A5481020 試験の結果から、第 3 相試験用最終遊離塩基カプセル剤が第 3 相試験用初期遊離塩基カプセル剤と生物学的に同等であることが示された。

**2.3.2.4. 健康被験者を対象に、パルボシクリブのバイオアベイラビリティに対する食事の影響を推定するための、第 1 相、非盲検、4 投与順、4 期クロスオーバー試験 (A5481021 試験)**

A5481021 試験は、第 3 相試験用最終遊離塩基カプセル剤を健康被験者に投与したときのパルボシクリブの血漿中 PK に及ぼす食事の影響を評価する第 1 相、非盲検、単回投与、4 投与順、4 期クロスオーバー試験である。次の 4 通りの食事条件でパルボシクリブの経口 BA を評価した。

- 1) 一晩絶食 (投与 10 時間前から投与後 4 時間まで絶食)
- 2) 投与前に高脂肪・高カロリー食摂取
- 3) 投与前に低脂肪・低カロリー食摂取
- 4) 投与 1 時間前に中程度の脂肪・標準カロリー食を摂取し、投与後 2 時間に 2 度目の中程度の脂肪・標準カロリー食を摂取

高脂肪食、低脂肪食の摂取後にパルボシクリブを投与したとき、およびパルボシクリブ投与前 1 時間および投与後 2 時間に中程度の脂肪食を摂取したときのパルボシクリブ 125 mg の  $F_{rel}$  を、一晩絶食下にパルボシクリブを投与したときと、 $AUC_{inf}$  の調整済み幾何平均値の比 (90%CI) を用

いて比較した結果、それぞれ 121% (113%~129%)、112% (104%~120%) および 113% (106%~121%) であり、このときの 90%CI は、高脂肪食摂取後にパルボシクリブ 125 mg を投与して BE の範囲の上限をわずかに超えた場合を除き、いずれも BE の判定基準範囲内 (80%~125%) にあった (A5481021 試験 治験総括報告書 Appendix Table 14.4.3.3.1)。

高脂肪食、低脂肪食の摂取後にパルボシクリブを投与したとき、およびパルボシクリブ投与の 1 時間前および投与後 2 時間に中程度の脂肪食を摂取したときのパルボシクリブ 125 mg の  $C_{max}$  の調整済み幾何平均値の比 (90%CI) を、一晩絶食下に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、138% (121%~158%)、127% (111%~146%) および 124% (108%~142%) であった (A5481021 試験 治験総括報告書 Appendix Table 14.4.3.3.1)。

食後投与時の  $AUC_{inf}$  および  $C_{max}$  の幾何平均値が絶食下投与時と比較して高値を示したのは、主に一晩絶食下投与群に low-liers が存在することによると考えられる。パルボシクリブを食後または食間に投与した結果、本試験で一晩絶食下投与群に認められた low-liers は認められなかった。パルボシクリブの食後または食間投与では、食事の脂肪含有量およびカロリー含有量に関係なく、 $AUC_{inf}$  および  $C_{max}$  の被験者間変動 (%CV) が有意に低く、一晩絶食下投与では  $AUC_{inf}$  が 39%、 $C_{max}$  が 73% であったが、食後投与では  $AUC_{inf}$  が 23%~27%、 $C_{max}$  が 21%~24% であった (A5481021 試験 治験総括報告書 Appendix Table 14.4.3.1.1)。

一晩絶食下投与群から low-liers を除外したデータサブセットの追加解析では、本試験の食事条件下で投与したパルボシクリブと、一晩絶食下に投与したパルボシクリブとの間に BE が認められ (A5481021 試験 治験総括報告書 Appendix Table 14.4.3.3.4)、PK プロファイルが low-liers ではない被験者では、パルボシクリブの曝露量が食事摂取によって変化しなかったことを示した。

以上の所見から、現在進行中の試験または今後実施する試験では、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に投与することが推奨された。

### 2.3.2.5. 健康被験者を対象に、絶食下で単回投与したパルボシクリブ 125 mg のバイオアベイラビリティに対する原薬粒子径および [ ] の影響を推定するための、第 1 相、非盲検、4 投与順、4 期クロスオーバー試験 (A5481022 試験)

A5481022 試験は、健康被験者にパルボシクリブを絶食下投与したときの経口 BA における原薬粒子径 (試験での目標粒子径は [ ]  $\mu\text{m}$  および [ ]  $\mu\text{m}$  であったが、実測径はそれぞれ  $D_{[ ]} = [ ] \mu\text{m}$  および  $D_{[ ]} = [ ] \mu\text{m}$  であった) および溶出の速度または量を反映する溶出水準 (治験実施計画書では滑沢度と記載) の変化による影響を評価する第 1 相、非盲検、単回投与、4 投与順、4 期クロスオーバー試験である。遊離塩基カプセル剤の [ ]、溶出水準 1、2 および 3 とした (詳細については M2.3.P.2.2 項を参照)。

本試験の結果から、第 3 相試験用最終カプセル剤 (原薬粒子径 [ ]  $\mu\text{m}$  で溶出水準 1、原薬粒子径 [ ]  $\mu\text{m}$  で溶出水準 2、原薬粒子径 [ ]  $\mu\text{m}$  で溶出水準 3) のそれぞれの  $AUC_{inf}$  の幾何平均値と対照製剤 (粒子径 [ ]  $\mu\text{m}$  で溶出水準 1) の  $AUC_{inf}$  の幾何平均値を比較から求めた  $F_{rel}$  は、その 90%CI が BE の判定基準範囲内 (80%~125%) にあることが明らかになった。しかしながら、各試験製剤と対照製剤の  $C_{max}$  の幾何平均値の比較では、全試験製剤の 90%CI が BE の判定基準範囲外であった。

以上より、パルボシクリブの経口時の吸収量および吸収速度に対し、原薬粒子径および溶出水準の変化による影響は限定的であった。

### 2.3.2.6. 健康被験者を対象に、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推定するための、第1相、非盲検、6投与順、3期クロスオーバー試験 (A5481036 試験)

A5481036 試験は、健康被験者を対象に、中程度の脂肪・標準カロリー食摂取 25 分後に投与したパルボシクリブ第3相試験用最終遊離塩基カプセル剤と一晚絶食下または2回の中程度の脂肪・標準カロリー食摂取の1時間後および2時間前（最小限の絶食条件）に投与したイセチオン酸塩カプセル剤の相対的経口 BA を比較して、評価する第1相、非盲検、単回投与、6投与順、3期クロスオーバー試験である。イセチオン酸塩カプセル剤のこの2通りの絶食投与条件は、主要な第1/2相試験 (A5481003 試験) で遵守した食事摂取に関する両極端なパルボシクリブ投与シナリオであり、投与前1時間から投与後2時間まで絶食するよう患者に指示した。

本試験の結果から、パルボシクリブ第3相試験用最終遊離塩基カプセル剤を中程度の脂肪食後に投与した場合と、パルボシクリブのイセチオン酸塩カプセル剤を2通りの絶食下で投与した場合の  $AUC_{inf}$  および  $C_{max}$  の調整済み幾何平均値の比 (90%CI) は、BE の判定基準範囲内 (80%~125%) であった (A5481036 試験 治験総括報告書 Appendix Table 14.4.3.3)。このため、中程度の脂肪食後に投与された第3相試験用最終遊離塩基カプセル剤は、一晚絶食下および最小限の絶食下で投与されたイセチオン酸塩カプセル剤と生物学的に同等であった。これらの結果から、ER 陽性 HER2 陰性進行乳癌（初回内分泌療法）を目的とした A5481003 試験の結果に基づき、パルボシクリブ第3相試験用最終遊離塩基カプセル剤を市販製剤（食後投与）として用いることは可能と考える。

### 2.3.2.7. 健康被験者を対象に、パルボシクリブ製剤3剤の相対的バイオアベイラビリティを推定するための、第1相、非盲検、6投与順、3期クロスオーバー試験 (A5481040 試験)

A5481040 試験は、健康被験者を対象に、パルボシクリブ 125 mg（第3相試験用最終遊離塩基カプセル剤）（食後投与）の  $F_{rel}$  に及ぼす遊離塩基原薬の粒子径 ( $D_{[■]} = ■ \mu m$  および  $D_{[■]} = ■ \mu m$ ) および溶出水準（水準1および水準2）の影響を検討する非盲検、無作為化、単回投与、6投与順、3期クロスオーバー試験である。遊離塩基カプセル剤の [■]，溶出水準1および2とした（詳細については M2.3.P.2.2 項を参照）。

これらの評価は、A5481022 試験では一晚絶食下で実施した。しかしながら、A5481022 試験の結論 (2.3.2.5 項) は、被験者の一部に認められた低曝露量を示す low-liers によって交絡していた可能性があり、実際に曝露量の変動が大きかった。さらに、第3相試験および市販用で推奨される第3相試験用最終遊離塩基カプセル剤は食後投与を推奨していることから (2.3.2.4 項)、A5481040 試験は食後投与で実施した。

125 mg を食後に単回経口投与した健康被験者では、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（原薬粒子径  $■ \mu m$  で溶出水準1、原薬粒子径  $■ \mu m$  で溶出水準2）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（原薬粒子径  $■ \mu m$  で溶出水準1）とを比較して、調整済み幾何平均値の比 (90%CI) によって評価した  $F_{rel}$  は、 $AUC_{inf}$  がそれぞれ 100% (96.9%~103%) および 99.3% (96.2%~103%)、 $C_{max}$  がそれぞれ 100% (96.0%~105%) および 98.7% (94.4%

～103%)であった。このときの  $AUC_{inf}$  および  $C_{max}$  の調整済み幾何平均値の比の 90%CI は、生物学的同等性判定基準の範囲内 (80%～125%) であった。

### 3. 全試験を通しての結果の比較と解析

#### 3.1. パルボシクリブの単回投与薬物動態試験および反復投与薬物動態試験

##### 3.1.1. 単回投与薬物動態試験

単回投与時のパルボシクリブの PK は計 17 の臨床試験で評価した。そのうち 2 試験は進行悪性腫瘍患者を対象に実施した試験であり (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試験であった (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)。このほか、健康被験者を対象に実施した 2 試験 (A5481009 試験および A5481011 試験) では、パルボシクリブを単回投与後、パルボシクリブの活性ラクタム代謝物 PF-05089326 の PK を評価した。

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 PK パラメータを [Table 68](#) にまとめた。全データセットおよび low-liers を除外したデータでの追加解析を行った場合はその結果を試験 (A5481017 試験, A5481018 試験, A5481021 試験および A5481026 試験) ごとに記載した。

**Table 68. 進行癌患者 (A5481001 および A5481010 試験) および健康被験者 (A5481009, A5481011, A5481015, A5481016, A5481017, A5481018, A5481020, A5481021, A5481022, A5481026, A5481032, A5481036, A5481038, A5481039 および A5481040 試験) におけるパルボシクリブ (125 mg) 単回経口投与後の試験別および投与群別 PK パラメータの要約**

試験番号/ データセット	パルボシクリブ製剤; 絶食下/食後	N,n	パルボシクリブの PK パラメータの要約 <sup>a</sup> (125 mg 単回経口投与)						
			AUC <sub>inf</sub> (ng•h/mL)	C <sub>max</sub> (ng/mL)	T <sub>max</sub> (h)	t <sub>1/2</sub> (h)	CL/F (L/h)	V <sub>d</sub> /F (L)	
<b>癌患者</b>									
A5481001	イセチオン酸塩カプセル剤; 一晩絶食下	11, <sup>b</sup> 11	290 (30) <sup>c</sup>	42.7 (32)	7.0 (4.0-10.0)	NC	NC	NC	
	食事の影響	イセチオン酸塩カプセル剤; 食後	11, <sup>b</sup> 11	371 (29) <sup>c</sup>	59.1 (33)	7.0 (3.5-23.0)	NC	NC	NC
A5481010	イセチオン酸塩カプセル剤; 投与 2 時間前	6, 6	2483 (49)	104 (39)	4.0 (3.9-8.0)	23.9 (±2.7)	50.3 (49)	1730 (41)	
	第 1 相試験パート 1								後は食事をしない条件下
<b>健康被験者</b>									
A5481009	イセチオン酸塩カプセル剤; 一晩絶食下	24, 24	1388 (24)	43.3 (24)	6.0 (6.0-12.0)	22.4 (±3.3)	90.1 (24)	2880 (19)	
	遊離塩基カプセル剤 <sup>d</sup> (原薬粒子径	24, 23	1322 (22)	36.4 (58)	8.0 (6.0-12.0)	22.6 (±3.5)	94.6 (22)	3049 (25)	
	D <sub>50</sub> = $\mu\text{m}$ ) ; 一晩絶食下								
	遊離塩基カプセル剤 <sup>d</sup> (原薬粒子径	24, 24	1267 (38)	39.4 (52)	8.0 (4.0-12.0)	22.6 (±3.7)	98.8 (38)	3175 (46)	
	D <sub>50</sub> = $\mu\text{m}$ ) ; 一晩絶食下								
A5481011	経口懸濁液製剤; 一晩絶食下	6, 6	1424 (25)	56.1 (23)	6.0 (4.0-12.0)	20.9 (±2.8)	87.8 (25)	2618 (22)	
A5481015	遊離塩基カプセル剤 <sup>e</sup> ; 一晩絶食下	14, 14	1447 (41)	46.8 (80)	8.0 (4.0-12.0)	24.5 (±4.3)	86.3 (41)	3017 (44)	
A5481016	遊離塩基カプセル剤 <sup>f</sup> ; 食後:	12, 12	1864 (19)	59.6 (16)	8.1 (4.0-12.1)	22.1 (±3.1)	67.1 (19)	2114 (17)	
A5481017 <sup>g</sup>	全データセット	15, 14	1565 (30)	51.4 (44)	8.0 (6.0-8.0)	22.6 (±3.3)	79.9 (30)	2580 (36)	
	low-liers を除外し								
	たデータサブセ	14, 13	1657 (22)	55.2 (34)	8.0 (6.0-8.0)	22.6 (±3.5)	75.4 (22)	2436 (29)	
	ット								
A5481018 <sup>g</sup>	全データセット	26, 26	1716 (45)	49.3 (72)	7.0 (6.0-24.0)	22.0 (±3.0)	72.9 (45)	2290 (49)	
	low-liers を除外し								
	たデータサブセ	22, 22	1949 (29)	61.7 (36)	6.0 (6.0-24.0)	21.4 (±1.9)	64.2 (29)	1968 (29)	
	ット								
A5481020 <sup>h</sup>	イセチオン酸塩カプセル剤; 一晩絶食下	71, 71	1521 (25)	53.6 (25)	6.0 (4.0-8.0)	22.4 (±4.8)	82.2 (25)	2596 (23)	
	遊離塩基カプセル剤 <sup>e</sup> ; 一晩絶食下	71, 70	1398 (36)	44.8 (54)	6.0 (4.0-48.0)	22.7 (±4.8)	89.4 (36)	2866 (37)	
	遊離塩基カプセル剤 <sup>f</sup> ; 一晩絶食下	71, 70	1427 (36)	45.2 (61)	6.0 (4.0-48.0)	22.2 (±4.7)	87.6 (36)	2751 (38)	

**Table 68 進行癌患者 (A5481001 および A5481010 試験) および健康被験者 (A5481009, A5481011, A5481015, A5481016, A5481017, A5481018, A5481020, A5481021, A5481022, A5481026, A5481032, A5481036, A5481038, A5481039 および A5481040 試験) におけるパルボシクリブ (125 mg) 単回経口投与後の試験別および投与群別 PK パラメータの要約 (続き)**

試験番号/ データセット	パルボシクリブ製剤; 絶食下/食後	N,n	PK パラメータの要約 <sup>a</sup> (125 mg 単回経口投与)					
			AUC <sub>inf</sub> (ng•h/mL)	C <sub>max</sub> (ng/mL)	T <sub>max</sub> (h)	t <sub>1/2</sub> (h)	CL/F (L/h)	V <sub>d</sub> /F (L)
<b>健康被験者 (続き)</b>								
A5481021								
全データセット	遊離塩基カプセル剤 <sup>f</sup> , 一晩絶食下	28, 27	1408 (39)	39.2 (73)	8.0 (6.0-48.0)	23.9 (±5.3)	88.8 (39)	2993 (39)
	遊離塩基カプセル剤 <sup>f</sup> , 高脂肪食摂取後	28, 28	1672 (23)	53.7 (21)	8.0 (6.0-12.1)	22.1 (±4.4)	74.7 (23)	2342 (17)
	遊離塩基カプセル剤 <sup>f</sup> , 低脂肪食摂取後	27, 27	1573 (23)	50.2 (24)	8.0 (6.0-12.0)	22.0 (±4.6)	79.5 (22)	2475 (20)
	遊離塩基カプセル剤 <sup>f</sup> , 中程度の脂肪食の食間 <sup>j</sup>	28, 28	1580 (27)	48.6 (21)	8.0 (4.0-12.0)	22.9 (±4.5)	79.1 (26)	2573 (18)
low-liers を除外したデータサブセット	遊離塩基カプセル剤 <sup>f</sup> , 一晩絶食下	25, 25	1525 (25)	48.3 (23)	8.0 (6.0-8.0)	23.7 (±5.2)	82.0 (25)	2741 (21)
	遊離塩基カプセル剤 <sup>f</sup> , 高脂肪食摂取後	28, 28	1672 (23)	53.7 (21)	8.0 (6.0-12.1)	22.1 (±4.4)	74.7 (23)	2342 (17)
	遊離塩基カプセル剤 <sup>f</sup> , 低脂肪食摂取後	27, 27	1573 (23)	50.2 (24)	8.0 (6.0-12.0)	22.0 (±4.6)	79.5 (22)	2475 (20)
	遊離塩基カプセル剤 <sup>f</sup> , 中程度の脂肪食の食間 <sup>j</sup>	28, 28	1580 (27)	48.6 (21)	8.0 (4.0-12.0)	22.9 (±4.5)	79.1 (26)	2573 (18)
A5481022								
	遊離塩基カプセル剤 <sup>f</sup> , 一晩絶食下:							
	原薬粒子径 (D <sub>50</sub> ) = 1.5 μm, 溶出水準 1;	23, 23	1220 (46)	32.7 (81)	6.0 (6.0-48.0)	25.9 (±5.0)	102 (46)	3752 (51)
	原薬粒子径 (D <sub>50</sub> ) = 1.5 μm, 溶出水準 1;	23, 23	1245 (35)	36.7 (55)	6.0 (6.0-24.0)	25.3 (±4.8)	100 (35)	3597 (37)
	原薬粒子径 (D <sub>50</sub> ) = 1.5 μm, 溶出水準 2;	23, 23	1138 (44)	31.9 (76)	8.0 (6.0-48.0)	25.6 (±4.4)	110 (44)	3986 (52)
	原薬粒子径 (D <sub>50</sub> ) = 1.5 μm, 溶出水準 3	24, 23	1156 (49)	28.0 (88)	8.0 (6.0-48.0)	25.9 (±3.8)	108 (49)	3992 (51)
A5481026 <sup>g</sup>								
全データセット low-liers を除外したデータサブセット	遊離塩基カプセル剤 <sup>e</sup> , 一晩絶食下	25, 25	1087 (33)	30.7 (66)	6.1 (4.0-48.0)	24.5 (±4.5)	115 (33)	4007 (41)
	遊離塩基カプセル剤 <sup>e</sup> , 一晩絶食下	20, 20	1216 (25)	38.7 (36)	6.0 (4.0-12.0)	23.5 (±3.5)	103 (25)	3454 (26)

健康被験者 (続き)								
A5481032	遊離塩基カプセル剤 <sup>f</sup> , 食後: 日本人被験者	13, 13	2136 (24)	72.1 (33)	6.0 (4.0-12.0)	22.8 (±3.2)	58.5 (24)	1907 (28)
	非アジア人被験者 (外れ値を除外 <sup>i</sup> )	12, 12	1645 (20)	53.3 (26)	7.0 (4.0-12.0)	23.8(±2.3)	76.1 (20)	2597 (24)
A5481036	イセチオン酸塩カプセル剤; 一晚絶食下	36, 36	1468 (28)	50.5 (33)	6.0 (4.0-12.0)	22.7 (±4.1)	85.2 (28)	2748 (28)
	イセチオン酸塩カプセル剤; 中程度の脂肪食の食間の絶食下 <sup>j</sup>	36, 36	1596 (23)	54.3 (25)	6.0 (4.0-8.0)	22.6 (±4.4)	78.3 (23)	2510 (22)
	遊離塩基カプセル剤 <sup>f</sup> , 中程度の脂肪食後	35, 35	1624 (26)	52.3 (32)	8.0 (6.0-12.0)	22.4 (±3.6)	76.9 (26)	2453 (26)
A5481038	遊離塩基カプセル剤 <sup>f</sup> , 食後: コホート 1	14, 14	1574 (20)	51.2 (15)	6.0 (6.0-8.0)	22.6 (±3.3)	79.3 (20)	2567 (15)
	コホート 2	13, 13	1787 (21)	62.5 (21)	6.0 (6.0-12.0)	22.1 (±2.3)	69.9 (21)	2218 (22)
A5481039	遊離塩基カプセル剤 <sup>f</sup> , 食後: コホート 1	14, 14	1799 (24)	59.3 (30)	6.0 (6.0-12.0)	22.8 (±4.6)	69.5 (24)	2245 (30)
A5481040	遊離塩基カプセル剤 <sup>f</sup> , 食後: 原葉粒子径 (D <sub>50</sub> )= [redacted] μm), 溶出水準 1;	30, 30	1569 (20)	50.4 (21)	8.0 (6.0-12.0)	22.4 (±3.8)	79.7 (20)	2533 (17)
	原葉粒子径 (D <sub>50</sub> )= [redacted] μm), 溶出水準 1;	30, 30	1569 (23)	50.6 (22)	8.0 (6.0-12.0)	22.5 (±3.6)	79.7 (23)	2559 (18)
	原葉粒子径 (D <sub>50</sub> )= [redacted] μm), 溶出水準 2;	30, 30	1558 (21)	49.8 (27)	8.0 (6.0-12.2)	22.4 (±3.5)	80.3 (21)	2564 (22)
肝機能障害を有する被験者								
A5481013	遊離塩基カプセル剤 <sup>f</sup> ; 食後							
	正常肝機能	7, 7	1719 (24) <sup>k</sup>	47.7 (20) <sup>k</sup>	8.0 (6.0-12.0)	25.8 (±4.2)	72.6 (24)	2679 (18)
	軽度肝機能障害	7, 7	1265 (31) <sup>k</sup>	45.3 (37) <sup>k</sup>	6.0 (6.0-6.0)	27.2 (±5.5)	98.8 (31)	3814 (36)
	中等度肝機能障害	7, 7	1982 (22) <sup>k</sup>	56.2 (28) <sup>k</sup>	6.0 (2.0-6.0)	35.0 (±4.6)	63.2 (22)	3168 (26)
	重度肝機能障害	7, 7	2297 (29) <sup>k</sup>	62.0 (48) <sup>k</sup>	6.0 (2.0-8.0)	33.8 (±5.4)	54.4 (29)	2627 (29)
腎機能障害を有する被験者								
A5481014	遊離塩基カプセル剤 <sup>f</sup> ; 食後							
	正常腎機能	8, 8	1744 (27)	50.7 (26)	8.0 (6.0-12.0)	26.4 (±4.3)	71.7 (27)	2693 (27)
	軽度腎機能障害	10, 9	2425 (18)	59.6 (35)	7.0 (4.0-12.0)	32.7 (±5.2)	51.6 (18)	2402 (19)
	中等腎機能障害	7, 7	2485 (32)	56.9 (34)	8.0 (4.0-8.0)	38.5 (±7.9)	50.3 (32)	2745 (32)
	重度腎機能障害	6, 6	2284 (52)	58.5 (22)	8.0 (6.0-12.0)	35.8 (±9.9)	54.7 (52)	2727 (31)



- 引用：Table 7, A5481001 試験 治験総括報告書 Appendix Table 16.2.2, A5481009 試験 治験総括報告書 Appendix Table 14.4.3.1.1, A5481010 試験 治験総括報告書 Appendix Table 14.4.3.3.1.a, A5481011 試験 治験総括報告書 Appendix Table 14.4.3.1.1, A5481015 試験 治験総括報告書 Appendix Table 14.4.3.1, A5481016 試験 治験総括報告書 Appendix Table 14.4.3.1, A5481017 試験 治験総括報告書 Appendix Table 14.4.3.1.1 および Table 14.4.3.1.2, A5481018 試験 治験総括報告書 Appendix Table 14.4.3.1.1 および Table 14.4.3.1.3, A5481020 試験 治験総括報告書 Appendix Table 14.4.3.1, A5481021 試験 治験総括報告書 Appendix Table 14.4.3.1.1 および Table 14.4.3.1.2, A5481022 試験 治験総括報告書 Appendix Table 14.4.3.1, A5481026 試験 治験総括報告書 Appendix Table 14.4.3.1.1 および Table 14.4.3.1.11, A5481032 試験 治験総括報告書 Appendix Table 14.4.3.1.1, A5481036 試験 治験総括報告書 Appendix Table 14.4.3.1, A5481038 試験 治験総括報告書 Appendix Table 14.4.3.1, A5481039 試験 治験総括報告書 Appendix Table 14.4.3.1.1.1, A5481040 試験 治験総括報告書 Appendix Table 14.4.3.1, A5481013 試験 治験総括報告書 Appendix Table 14.4.3.1, ePharmacology Artifact ID No. 13049370, A5481014 試験 治験総括報告書 Appendix Table 14.4.3.1
- AUC<sub>10</sub>：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<sub>inf</sub>：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，CL/F：見かけの経口クリアランス，C<sub>max</sub>：最高血漿中濃度，%CV：変動係数（%），IV：静脈内，N：総数（投与群の患者／被験者），n：AUC<sub>inf</sub>，t<sub>1/2</sub>，CL/F，および V<sub>Z</sub>/F が評価可能な被験者数，NC：算出せず，PK：薬物動態，RP2D：第 2 相試験の推奨用量，SD：標準偏差，t<sub>1/2</sub>：終末相における消失半減期，T<sub>max</sub>：最高血漿中濃度到達時間，V<sub>Z</sub>/F：見かけの分布容積
- T<sub>max</sub> は中央値（範囲），t<sub>1/2</sub> は算術平均値（±SD），それ以外の PK パラメータは幾何平均値（幾何%CV）で示した。A5481001 試験については，幾何%CV を推定しなかったため，AUC<sub>10</sub> および C<sub>max</sub> を幾何平均値（算術%CV）で示す。
  - パルボシクリブ 200 mg を 11 例中 6 例に投与し，それらの PK データをパルボシクリブ 125 mg 投与に用量補正した。サイクル 2 第 1 日に 1 例の AUC<sub>10</sub> を推定できなかったため，食事の影響の分析には 12 例ではなく 11 例のデータを使用した。
  - A5481001 試験では，AUC<sub>inf</sub> を算出できなかったため，AUC<sub>10</sub> を算出した。
  - 第 3 相試験用初期遊離塩基カプセル剤
  - 第 3 相試験用初期遊離塩基カプセル剤
  - 第 3 相試験用最終遊離塩基カプセル剤。このカプセル剤と第 3 相試験用初期遊離塩基カプセル剤は異なる。第 3 相試験用最終遊離塩基カプセル剤と市販用遊離塩基カプセル剤は，市販用遊離塩基カプセル剤に白色印字があることを除き，同一である（M2.3.P.2.2 項）。
  - パルボシクリブ単剤投与に関するデータのみを要約した。
  - A5481020 試験（N=73）において，1 回以上の投与を受け PK プロファイルのある被験者は合計 73 例であった。被験者が試験を途中で中止し，かつ試験デザインが 6 投与順クロスオーバー試験であったため，各投与群でパルボシクリブが投与され PK プロファイルが得られた被験者は 71 例のみであった。
  - 非アジア人 1 例については，C<sub>max</sub> の限界スチューデント化残差が -2 未満であったことから外れ値として A5481032 試験のデータセットから除外した。
  - 中程度の脂肪食（朝食）の摂取 1 時間後に投与し，投与後 2 時間に 2 回目の中程度の脂肪食を摂取。
  - A5481013 試験の PK パラメータ（AUC<sub>inf</sub> および C<sub>max</sub>）はパルボシクリブ 75 mg 投与時の結果のため 125 mg 投与に用量補正した。

### 3.1.1.1. 進行悪性腫瘍患者

A5481001 試験でパルボシクリブ 125 mg を単回経口投与した結果、 $T_{max}$  中央値は 7 時間であった (Table 7 および Table 68)。本試験では、PK 評価用最終血液試料を投与後 10 時間に採取したため、単回投与時のパルボシクリブの  $AUC_{inf}$  および  $t_{1/2}$  を推定することができなかった。Table 68 に示すように、A5481001 試験の食事の影響を検討する部分でパルボシクリブを患者に絶食下单回投与したときの  $C_{max}$  の幾何平均値は 42.7 ng/mL であり、パルボシクリブを患者に食後単回投与したときは 59.1 ng/mL であった。 $AUC_{10}$  の幾何平均値は、空腹時では 290 ng•h/mL、食後では 371 ng•h/mL であった。しかしながら、AUC に基づいて評価した食事の影響の大きさは、部分的 AUC ( $AUC_{10}$ ) に基づいて求めた結果であるため、慎重に解釈する必要がある。

A5481010 試験 (第 1 相試験パート 1) でパルボシクリブ 125 mg を絶食下 (投与 2 時間前後は食事しない条件下) で投与した結果、 $T_{max}$  の中央値は 4 時間、 $C_{max}$  の幾何平均値は 104 ng/mL、 $AUC_{inf}$  の幾何平均値は 2483 ng•h/mL、 $t_{1/2}$  の中央値は 23.9 時間であった (Table 17 および Table 68)。

### 3.1.1.2. 健康被験者

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 PK プロファイルおよび PK パラメータは概して、健康被験者計 380 例を対象に実施した全試験で概ね類似していた (Table 68)。パルボシクリブ 125 mg を単回経口投与した結果、 $T_{max}$  の中央値は 6~8 時間であった (Table 68)。 $C_{max}$  到達後、血漿中パルボシクリブ濃度は多次指数関数的に減少し、 $t_{1/2}$  の平均値は 20.9~25.9 時間であった。全データセットでは、パルボシクリブの血漿中  $C_{max}$  の幾何平均値は約 28.0~72.1 ng/mL であり、 $AUC_{inf}$  の幾何平均値は 1087~2136 ng•h/mL であった。全データセットで推定したパルボシクリブの  $V_z/F$  値の幾何平均値は、1907~4007 L であり、 $CL/F$  値の幾何平均値は、58.5~115 L/h であった。

### 3.1.1.3. 肝機能障害または腎機能障害を有する被験者

A5481013 試験および A5481014 試験の正常な肝機能または腎機能群のパルボシクリブの PK プロファイルおよび PK パラメータは、健康被験者計 380 例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 プロファイルおよび PK パラメータと概して一致していた (3.1.1.2 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 (Table 68)。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  $t_{1/2}$  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。

### 3.1.2. 反復投与薬物動態試験

進行固形悪性癌患者を対象とした計 5 試験において、反復投与 (125 mg QD) 時のパルボシクリブの PK を評価した (A5481001, A5481003, A5481008, A5481010 および A5481023 試験)。コンピュータで求めた A5481001, A5481003, A5481008 および A5481010 試験の PK パラメータを Table 69 にまとめた。

A5481001, A5481003, A5481008 および A5481010 試験では, 125 mg QD 投与で定常状態まで反復投与した結果, 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,  $t_{1/2}$  の平均値は 23.2~28.8 時間であった。パルボシクリブは反復投与によって累積した ( $R_{ac}$  中央値 = 1.9~2.4)。これはパルボシクリブの  $t_{1/2}$  から推定される値と一致する。

パルボシクリブの血漿中  $C_{max}$  の幾何平均値は 94.9~186 ng/mL であり, 血漿中  $AUC_{24}$  の幾何平均値は 1633~2838 ng•h/mL であった (Table 69)。

**Table 69. 進行癌患者にパルボシクリブを反復経口投与 (125 mg QD) した後の定常状態時のパルボシクリブの PK パラメータの要約 (A5481001, A5481003, A5481008 および A5481010 試験)**

試験番号	来院	N,n	パルボシクリブの PK パラメータの要約 <sup>a</sup>						
			$AUC_{tau}$ <sup>b</sup> (ng•h/mL)	$C_{max}$ (ng/mL)	$T_{max}$ (h)	$t_{1/2}$ (h)	CL/F (L/h)	$V_z/F$ (L)	$R_{ac}$
A5481001 <sup>c</sup>	サイクル ル 1 第 14 日 / 第 21 日	13,13	1633 (59)	94.9 (48)	4.2 (2.0-9.8)	26.5 (±7.0)	76.5 (50)	2825 (40)	2.4 (1.5-4.2)
A5481003 <sup>d</sup>	サイクル ル 1, 第 14 日	12,12	1982 (29)	116 (28)	7.9 (2.2-8.2)	28.8 (±5.0)	63.1 (29)	2583 (26)	NC
A5481008	サイクル ル 1, 第 14 日	43,41	1992 <sup>e</sup> (35)	110 (35)	5.83 (1.9-8.2)	NC	62.7 (35)	NC	NC
A5481010 第 1 相試験 パート 1	サイクル ル 1 第 8 日	6,6	2838 (43)	186 (27)	4.0 (4.0-6.0)	23.2 (±7.7)	44.0 (43)	NC	1.9 (1.7-3.1)
A5481010 第 2 相試験	サイクル ル 1 第 15 日	6,6	1979 (16)	125 (26)	4.9 (2.0-8.2)	NC	63.2 (16)	NC	NC

引用: Table 8, Table 10, Table 12, Table 18 および Table 21

$AUC_{tau}$ : 投与間隔の血漿中濃度-時間曲線下面積, CL/F: 見かけの経口クリアランス,  $C_{max}$ : 最高血漿中濃度, %CV: 変動係数 (%), D: 日, N: 投与群の患者総数, n:  $t_{1/2}$ , CL/F, および  $V_z/F$  が評価可能な患者数, NC: 算出せず, PK: 薬物動態, QD: 1 日 1 回,  $R_{ac}$ : 累積係数 (反復投与後の  $AUC_{tau}$ /単回投与後の  $AUC_{tau}$ ), SD: 標準偏差,  $t_{1/2}$ : 終末相における消失半減期,  $T_{max}$ : 最高血漿中濃度到達時間,  $V_z/F$ : 見かけの分布容積  
a.  $T_{max}$  および  $R_{ac}$  は中央値 (範囲),  $t_{1/2}$  は算術平均値 (±SD), それ以外の PK パラメータは幾何平均値 (幾何%CV) で示した。A5481001 試験については, 幾何%CV を推定しなかったため, 算術%CV で示す。

b.  $AUC_{tau}$ :  $AUC_{24}$

c. A5481001 試験において, 第 14 日 (200 mg QD) および第 21 日 (125 mg QD) の併合 PK パラメータデータを 125 mg 用量に補正した。

d. 第 1 相試験部分

e. A5481008 試験では, 定常状態に到達していると仮定し, PK 採血日の投与前値を投与後 0 時間として, また次の投与前 (0 時間値) を投与後 24 時間値として,  $AUC_{tau}$  を算出した。報告書の服薬遵守データセットは定常状態時トラフ濃度であることを保証されたデータセットである。

A5481001, A5481002, A5481003, A5481008, A5481010 および A5481023 試験で進行悪性腫瘍患者にパルボシクリブ 125 mg QD を反復投与した後のパルボシクリブの  $C_{trough}$  の幾何平均値および中央値を Table 70 に示す。

**Table 70. 進行癌患者にパルボシクリブを反復経口投与 (125 mg QD) したときの定常状態時のパルボシクリブの血漿中トラフ濃度の要約 (A5481001, A5481002, A5481003, A5481008, A5481010 および A5481023 試験)**

試験番号	N	パルボシクリブトラフ濃度 (ng/mL) の要約	
		幾何平均値 (幾何%CV)	中央値 (範囲)
A5481001	20	47.0 (48.9)	46.2 (17.5-119)
A5481002	7	72.6 (62.0)	78.7 (26.2-151)
A5481003	71	60.8 (42.4)	61.3 (18.3-194)
A5481008	243 <sup>a</sup>	64.9 (59)	68.7 (1.91-181)
A5481010 第1相試験 <sup>b</sup>	11	79.5 (47.4)	88.0 (32.8-178)
A5481010 第2相試験	38	90.1 (42)	95.5 (31.1-214)
A5481023	218 <sup>c</sup>	76.6 (41.3 <sup>d</sup> )	79.2 (1.1-205)

引用: Appendix 1.2

%CV: 変動係数 (%), N: 各試験においてトラフ濃度を提供した患者総数, QD: 1日1回

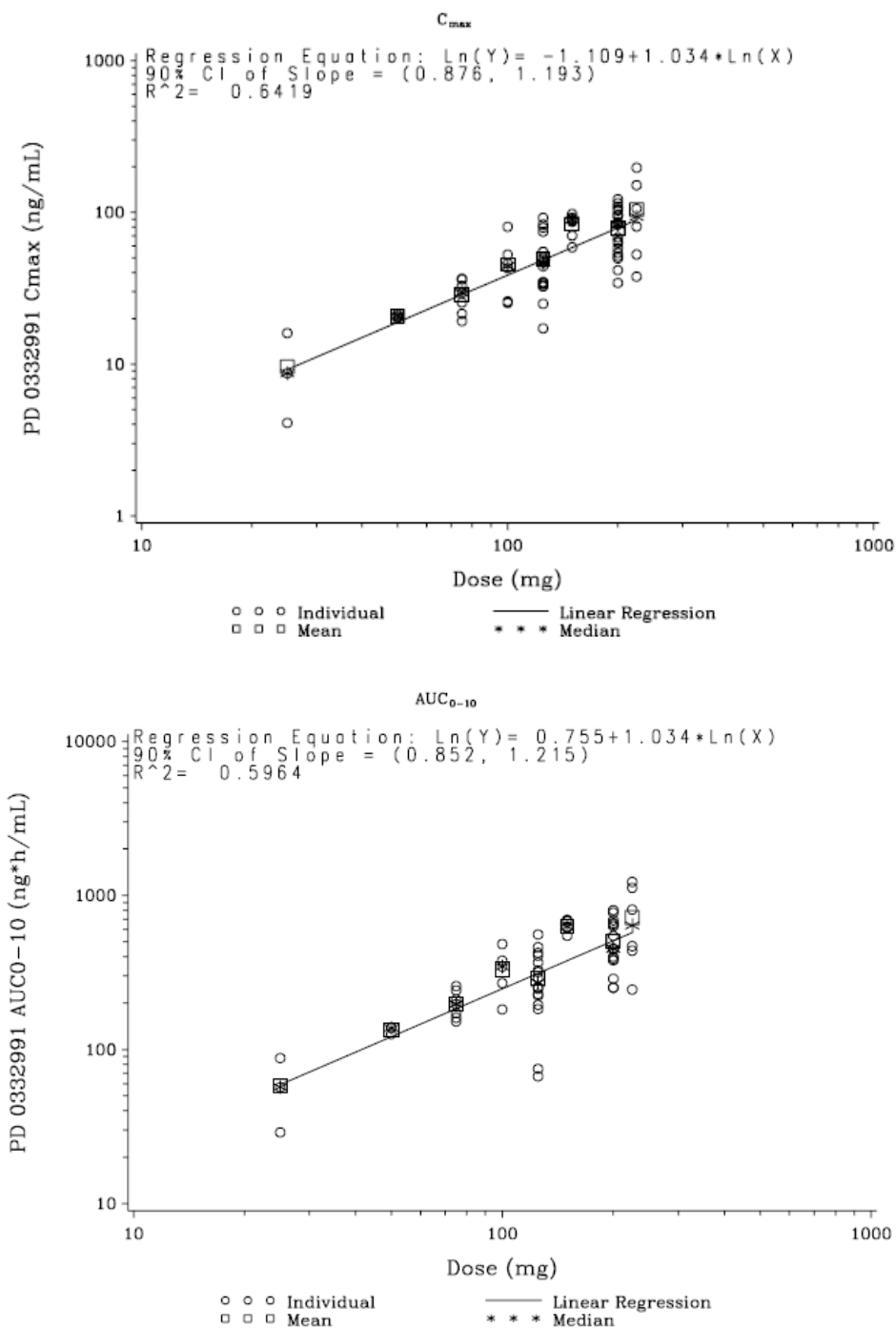
- 投与遵守が確認された患者における被験者内  $C_{trough}$  平均値
- A5481010 試験のパート1 およびパート2 を合わせた  $C_{trough}$  から算出
- パルボシクリブ+フルベストラントの併用投与
- 算術%CV

### 3.1.3. 用量比例性

第1相用量漸増試験 (A5481001 試験) において, 単回投与後および反復漸増投与後のパルボシクリブの用量比例性を評価した。さらに, A5481032 試験では, 日本人被験者を対象に, パルボシクリブ 75~150 mg を単回投与してパルボシクリブの用量比例性を評価した。

A5481001 試験で進行癌患者にパルボシクリブを単回経口投与したときのサイクル1第1日および反復経口投与したときのサイクル1第8日の用量に対するパルボシクリブの  $C_{max}$  および  $AUC_{10}$  の個々の値をそれぞれ, Figure 51 および Figure 52 に示す (両対数スケール)。Table 7 にまとめられたように, 投与第1日 (単回投与) および第8日 (QD 反復投与) の  $AUC_{10}$  および  $C_{max}$  によって評価したパルボシクリブの曝露量は, 概して用量 25~225 mg の範囲で用量比例的に増加した。このほか, 単回投与時および反復投与時の回帰分析 (Figure 51 および Figure 52) でもそれぞれ, パルボシクリブの PK は用量 25~225 mg の範囲内で用量比例的であった (log-log 回帰の傾きの 90%CI には, 単回経口投与後および反復経口投与後に測定したパルボシクリブの  $C_{max}$  および  $AUC_{10}$  とも 1 が含まれた)。

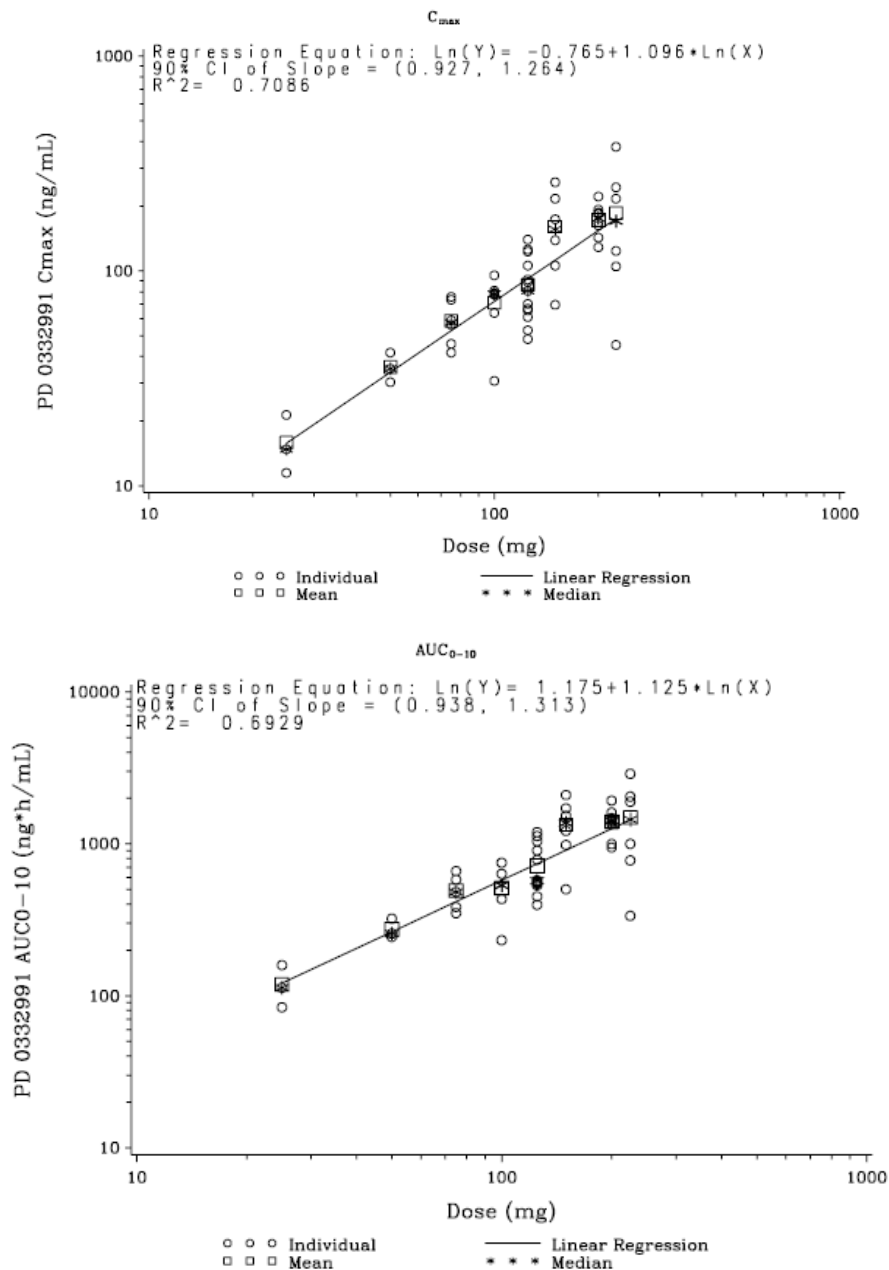
Figure 51. 進行癌患者にパルボシクリブを単回経口投与したときのサイクル1第1日のパルボシクリブの  $C_{max}$  値および  $AUC_{0-10}$  値と用量との関係 (A5481001 試験)



引用: Appendix 1.8 および Appendix 1.9

$AUC_{10}$  (または図中  $AUC_{0-10}$ ): 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, CI: 信頼区間,  $C_{max}$ : 最高血漿中濃度,  $\ln$ : 自然対数, PD 0332991: パルボシクリブ  
 ○は個々のデータ, □は幾何平均値, ●は中央値, 実線は全データの線形回帰を表す。また, 自然対数目盛上に回帰パラメータを示す。

Figure 52. 進行癌患者にパルボシクリブを反復経口投与したときのサイクル1第8日のパルボシクリブの  $C_{max}$  値および  $AUC_{0-10}$  値と用量との関係 (A5481001 試験)



引用: [Appendix 1.10](#) および [Appendix 1.11](#)

$AUC_{10}$  (または図中  $AUC_{0-10}$ ): 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, CI: 信頼区間,  $C_{max}$ : 最高血漿中濃度, ln: 自然対数, PD 0332991: パルボシクリブ  
 ○は個々のデータ, □は幾何平均値, ●は中央値, 実線は全データの線形回帰を表す。また, 自然対数目盛上に回帰パラメータを示す。

A5481032 試験では、パルボシクリブ 75, 100, 125 および 150 mg を単回投与した日本人健康被験者 11 例を対象に、パルボシクリブの PK の用量比例性を評価した。用量比例性の被験者内評価をするため、同一被験者に 4 用量をそれぞれ投与した。個々の  $C_{max}$  [用量補正 (dn)] および  $AUC_{inf}$  (dn) の箱ひげ図は、全用量で測定されたパラメータの代表値および範囲は概ね一致した (Figure 37) ことから、日本人においてパルボシクリブが用量 75~150 mg の範囲で用量比例性を示すことが裏づけられた。

### 3.1.4. 累積

A5481003 試験で示されたように [第 1 相試験サイクル 1 (パルボシクリブ単剤投与) およびサイクル 2 (パルボシクリブとレトロゾールとの併用投与)] , パルボシクリブの  $C_{trough}$  値が、第 8, 12 および 14 日で同様であったことから、血漿中パルボシクリブ濃度はパルボシクリブ QD 反復経口投与後 8 日以内に定常状態に達した (A5481003 試験 治験総括報告書 Figure 14.4.3.15.a)。

進行固形悪性癌患者を対象に実施した A5481001 試験および A5481010 試験では、パルボシクリブの反復投与による累積を評価した。パルボシクリブ 125 mg QD 反復経口投与では、パルボシクリブの  $t_{1/2}$  と一致して、パルボシクリブが累積した ( $R_{ac}$  中央値 = 1.9~2.4) (Table 69)。A5481010 試験では、 $R_{ss}$  中央値は 1.1 であり、クリアランスが経時的に変化しなかった (Table 18)。

### 3.1.5. 進行悪性腫瘍患者と健康被験者でのパルボシクリブの薬物動態の比較

A5481001 試験, A5481003 試験 (第 1 相試験), A5481008 試験 (QTc 解析サブ試験), A5481010 試験 (第 1 相試験) および A5481010 試験 (第 2 相試験) に参加した進行癌患者において、定常状態時 (125 mg QD) でのパルボシクリブの CL/F の幾何平均値は、それぞれ 76.5, 63.1, 62.7, 44.0 および 63.2 L/h であった (Table 69)。癌患者の CL/F 値は、概してパルボシクリブ (125 mg) を単回投与した健康被験者で得られた値とほぼ同じであり [58.5~115 L/h (Table 68)] , 癌患者と健康被験者ではパルボシクリブの PK に差がないことを示した。

## 3.2. 吸収, 分布, 代謝および排泄

### 3.2.1. 吸収

A5481011 試験の結果 (2.3.1.1 項) から、健康被験者では、未変化体の尿中回収率 (6.9%) と酸化代謝物 (50%超), 抱合代謝物 (約 30%) およびアシル化代謝物 (2.6%) の尿中および糞中回収率が、投与量の 85%超を占めることが明らかになった。これらの薬物関連成分はパルボシクリブの経口吸収に由来していると考えられるため、これらのデータは、ヒトではパルボシクリブがほぼ完全に経口吸収されることを示すものである。パルボシクリブの  $T_{max}$  中央値は、経口投与後 4~8 時間であった (Table 68 および Table 69)。

#### 3.2.1.1. 絶対的経口バイオアベイラビリティ

A5481015 試験 (2.3.2.2 項) では、パルボシクリブの絶対的経口 BA (平均値) は 45.7% (90%CI : 39.3%~53.2%) であると測定され、経口投与したときのパルボシクリブは投与量の約 46%が体循環に到達することが示された。

### 3.2.1.2. 食事の影響

パルボシクリブの血漿中 PK に及ぼす食事の影響については、M2.7.1.3.4 項で詳細に考察している。ここでは、第3相試験用最終遊離塩基カプセル剤の食後投与についての推奨事項を記載する。

#### イセチオン酸塩カプセル剤

A5481001 試験では、パルボシクリブ 125 mg または 200 mg（それぞれ、スケジュール 3/1 および 2/1 の MTD）をイセチオン酸塩カプセル剤として投与した進行癌患者 12 例を対象に、食事の影響に関する探索的評価を実施した（最終的な PK データは 11 例から得た）。この解析では、200 mg を投与した患者のデータを 125 mg 投与に補正した。一般に、食後投与と絶食下投与との間には、吸収速度の差は認められなかった [両条件とも、 $T_{max}$  中央値 = 7 時間 (Figure 5)]。Figure 5 および Table 9 に示すように、食後投与では絶食下投与と比較して、 $AUC_{10}$  および  $C_{max}$  の幾何平均値によって評価した血漿中パルボシクリブ濃度および曝露量が高かった（食後投与時および絶食下投与時の  $AUC_{10}$  の幾何平均値はそれぞれ 371 ng•h/mL および 291 ng•h/mL、 $C_{max}$  の幾何平均値はそれぞれ 59.7 ng/mL および 42.8 ng/mL であった）。食後投与では絶食下投与と比較して、パルボシクリブの曝露量が高かったため、イセチオン酸塩カプセル剤を使用するその後の全試験では、（治験実施計画書に特に明記のないかぎり）パルボシクリブ投与の 1 時間前から投与後 2 時間まで絶食するよう患者に指示した。ただし、AUC に基づいて評価した食事の影響の程度は、部分的 AUC ( $AUC_{10}$ ) に基づいて算出された結果であるため、慎重に解釈する必要がある。

このほか、A5481036 試験では、健康被験者を対象に、パルボシクリブ 125 mg をイセチオン酸塩カプセル剤として最小限の絶食下（2 回の中程度の脂肪・標準カロリー食摂取の 1 時間後および 2 時間前）で単回投与したときの BA を、一晚絶食下投与と比較して評価した。この 2 通りの絶食条件では、パルボシクリブの  $AUC_{inf}$  および  $C_{max}$  に明らかな変化は認められず、 $AUC_{inf}$  および  $C_{max}$  の調整済み幾何平均値の比の 90%CI は、ともに BE の判定基準範囲内（80%～125%）であった。

イセチオン酸塩カプセル剤を使用した A5481001、A5481002 および A5481003 試験のデータを用いたポピュレーション PK 解析から、食後投与（高脂肪食摂取後にパルボシクリブを投与）では絶食下投与に比して、 $F_{rel}$  が 16.0% 高く、 $T_{lag}$  が 28.8% 長いことが明らかになった（詳細については 3.3 項を参照）。

#### 遊離塩基カプセル剤

健康被験者を対象に、パルボシクリブ第3相試験用最終遊離塩基カプセル剤の経口 BA に及ぼす食事の影響を評価する第1相試験（A5481021 試験）を実施した。

この試験の結果は、高脂肪食および低脂肪食の摂取後にパルボシクリブを投与したとき、およびパルボシクリブ投与の 1 時間前と投与後 2 時間に中程度の脂肪食を摂取したときと、一晚絶食下にパルボシクリブを投与したときとの比較において、パルボシクリブ 125 mg の  $F_{rel}$  を  $AUC_{inf}$  の調整済み幾何平均値の比（90%CI）を用いて測定した結果、それぞれ 121%（113%～129%）、112%（104%～120%）および 113%（106%～121%）であり、このときの 90%CI は、高脂肪食摂取後のパルボシクリブ 125 mg 投与が BE の範囲の上限をわずかに超えたのを除き、いずれも BE の判定基準範囲内（80%～125%）であった（A5481021 試験 治験総括報告書 Appendix Table 14.4.3.3.1）。



高脂肪食および低脂肪食の摂取後にパルボシクリブを投与したとき、およびパルボシクリブ投与の1時間前と投与後2時間に中程度の脂肪食を摂取したときと、一晚絶食下にパルボシクリブを投与したときとの比較において、パルボシクリブ 125 mg の  $C_{max}$  の調整済み幾何平均値の比 (90%CI) はそれぞれ、138% (121%~158%)、127% (111%~146%) および 124% (108%~142%) であった (A5481021 試験 治験総括報告書 Appendix Table 14.4.3.3.1)。

食後投与時の  $AUC_{inf}$  および  $C_{max}$  の幾何平均値が絶食下投与と比較して高いのは、主に一晚絶食下投与群に low-liers が存在することによる。パルボシクリブを食後または食間に投与した結果、本試験で一晚絶食下投与群に認められた low-liers が認められなかった。パルボシクリブの食後投与または食間投与では、食事の脂肪含有量およびカロリー含有量に関係なく、 $AUC_{inf}$  および  $C_{max}$  の被験者間変動 (%CV) が有意に低く、一晚絶食下投与では  $AUC_{inf}$  が 39%、 $C_{max}$  が 73% であったが、食後投与では  $AUC_{inf}$  が 23%~27%、 $C_{max}$  が 21%~24% であった (A5481021 試験 治験総括報告書 Appendix Table 14.4.3.1.1)。

一晚絶食下投与群から low-liers を除外したデータサブセットの追加解析では、各試験条件で食後投与したパルボシクリブと、一晚絶食下に投与したパルボシクリブとの間に BE が認められ (A5481021 試験 治験総括報告書 Appendix Table 14.4.3.3.4)、low-liers ではない被験者では、パルボシクリブの曝露量が食事摂取によって変化しないことが示された。

パルボシクリブの遊離塩基カプセル剤を一晚絶食した健康被験者に投与した複数の臨床試験 (A5481020, A5481022 および A5481026 試験) では、low-lier の発現率が全投与期間の各被験者内で一貫しているかどうかは不明である (1.3.2.1.1 項)。このため、パルボシクリブの遊離塩基カプセル剤の食後または食間の投与により low-liers の発生を除外することによって、パルボシクリブの  $AUC_{inf}$  および  $C_{max}$  の被験者内変動も低下すると考えられる。

以上のことから、現在進行中の試験または今後実施する臨床試験では、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に投与することが推奨された。

### 3.2.1.3. 制酸薬の影響

#### イセチオン酸塩カプセル剤

A5481001, A5481002 および A5481003 試験のデータを用いたポピュレーション PK 解析の結果は、PPI,  $H_2RA$  および局所性制酸薬をはじめとする制酸薬とパルボシクリブのイセチオン酸塩カプセル剤とを併用投与しても、パルボシクリブの曝露量に有意な影響を及ぼさないことが示唆された (3.5 項)。

#### 遊離塩基カプセル剤

パルボシクリブ遊離塩基の溶解性は pH 依存性であり、低 pH (2.1~4.5) では水溶性であるが、pH が上昇して 4.5 を超えると、溶解性が劇的に低下する (M2.3.P.2.2 項)。胃酸産生を抑制して胃内 pH を上昇させる PPI (ラベプラゾール) が、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絶食下で単回投与したときのパルボシクリブの PK に及ぼす影響を検討するために、健康被験者を対象とする第1相試験 (A5481018 試験) を実施した。

A5481018 試験の結果から、パルボシクリブとラベプラゾールとの併用投与（試験条件）ではパルボシクリブ単剤投与（対照条件）と比較して、パルボシクリブの  $AUC_{inf}$  および  $C_{max}$  の幾何平均値がそれぞれ 62% および 80% 低いことが明らかになった（Table 44）。パルボシクリブの  $AUC_{inf}$  および  $C_{max}$  の調整済み幾何平均値の比（対照条件／試験条件, 90%CI）はそれぞれ, 37.7% (33.5%～42.5%) および 19.7% (16.8%～23.2%) であった。これらの結果は、ラベプラゾールの併用投与が、パルボシクリブの吸収速度および吸収量にかなりの影響を及ぼすことを示唆しており、パルボシクリブ単剤投与と比較して、パルボシクリブの曝露量が低かった。

これとは別の臨床試験（A5481038 試験）では、健康被験者を対象に、ファモチジン（ $H_2RA$ ）の交互投与、ラベプラゾール（PPI）との併用投与および Mi-Acid Maximum Strength Liquid（局所性制酸薬）の交互投与が、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 125 mg の食後単回経口投与時の PK に及ぼす影響を評価した。

A5481038 試験の結果から、パルボシクリブの食後投与とファモチジンおよび Mi-Acid Maximum Strength Liquid との交互併用投与では、パルボシクリブの曝露量に対する影響がないことが明らかになった（Table 55 および Table 57）。パルボシクリブ 125 mg の単回投与と PPI（ラベプラゾール）の反復投与（食後併用投与）をパルボシクリブ単回投与と比較した結果、パルボシクリブの  $C_{max}$  は 41% 低下したが、 $AUC_{inf}$  に対する影響は小さかった（13% 減少）（Table 55）。

$H_2RA$  および局所性制酸薬の胃内 pH に対する影響が PPI と比べて小さいことから、投与時間をずらすことなくこれらの制酸薬を併用しても、食後投与時のパルボシクリブの曝露量に対する影響は軽微であることが予想される。

#### 3.2.1.4. トランスポーター試験

2.1 項に要約したように、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-gp および 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、肝臓吸収トランスポーターである OCT1 を阻害する可能性がある。

#### 3.2.2. 分布

進行乳癌女性では、パルボシクリブの  $V_z/F$  の幾何平均値は 2583 L であった（A5481003 試験, Table 10）。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 であった。（A5481015 試験, M2.7.1.2.2.1 項）この結果は、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囲に分布することを示している（Table 69）。

2.1 項に要約したように、パルボシクリブはヒト血漿蛋白質と中程度に結合する。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（すなわち、血漿中非結合型分率の平均値は 0.147 であった）。

パルボシクリブ (500~5000 ng/mL) とヒト血清アルブミンおよび $\alpha$ 1-酸性糖蛋白質との結合率は低く、平均値はそれぞれ 37.8%および 35.4%であった。

ヒトでのパルボシクリブの血液-血漿分配を調製濃度 2.5  $\mu$ g/mL で *in vitro* で評価した。パルボシクリブのヒト血中対血漿中濃度比は 1.63 であり、血球への分布が血漿分画への分布よりもわずかに優先されることを示唆している (M2.6.4.4.4 項)。

A5481011 試験 (2.3.1.1 項) では、算出した赤血球中放射能の値は血漿中および全血中の値と比較して低く、赤血球に分配される放射能成分の量が比較的少ないことが示された。この所見は、赤血球への分配がパルボシクリブに比して少ないパルボシクリブのグルクロン酸抱合物のような極性の強い薬物関連成分が血漿中に存在することによる可能性がある。

A5481014 試験 (2.3.1.11 項) では、パルボシクリブの  $f_u$  の平均値と腎機能の悪化の間に明らかな関係は認められなかった (Figure 50)。正常腎機能の被験者におけるパルボシクリブの  $f_u$  の平均値は 0.1559 であり、腎機能障害を有する被験者の  $f_u$  の平均値の範囲内であった (軽度、中等度および重度腎機能障害を有する被験者の  $f_u$  の平均値はそれぞれ 0.1052, 0.1230 および 0.1679)。しかしながら、A5481013 試験 (2.3.1.10 項) では肝機能の悪化に伴い血漿中パルボシクリブの  $f_u$  の平均値が増加し (Figure 46)、正常肝機能の被験者の  $f_u$  の平均値は 0.1910、また、軽度、中等度および重度の肝機能障害群では 0.2157, 0.2236 および 0.2546 であった (Table 62)。

### 3.2.3. 代謝

*In vitro* では、ヒト肝細胞でのパルボシクリブの主要代謝経路は、酸化、硫酸抱合、グルクロン酸抱合および還元であった (2.1 項)。ヒト肝細胞、肝細胞質分画、肝 S9 分画および組換え SULT を用いた *in vitro* 試験では、パルボシクリブが主に CYP3A 酵素および SULT2A1 酵素により代謝されることが示された。

A5481011 試験において、健康被験者に $^{14}$ C]パルボシクリブを含有するパルボシクリブ 125 mg を単回経口投与した結果、パルボシクリブは広く代謝されることが示された (2.3.1.1 項)。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った。投与後 0~120 時間にわたってプールした 6 例全例からの血漿試料を単一試料としてプロファイリングした結果、パルボシクリブは血漿中に主に未変化体として存在し、血漿中総放射能に対する割合は 23.3%であった。最も多い血漿中代謝物はパルボシクリブのグルクロン酸抱合体 [M22 (Figure 25)] であり、血漿中放射能の 14.8%を占めていた (M22 の薬理活性については評価していない)。その他の副次代謝物 (循環放射能のそれぞれ 10%未満) は、硫酸抱合体 (M11)、アセチル体 (M12)、ピペラジン環の酸化的開環によるカルボン酸体 (M16)、ラクタム体 (M17, PF-05089326)、ジラクタム体 (M24)、ピリドーピペラジン部分の脱離した代謝物 (M25) およびホルミル体 (M26) であった。

ヒトの糞中に排泄された投与量の平均 45%は 3 種類の代謝物が占めていた。これらの代謝物は、パルボシクリブの硫酸抱合体 [M11 (投与量の 25.8%)]、ピペラジン環の酸化的開環によるカルボン酸体 [M16 (投与量の 14.2%)] およびラクタム体のシクロペンチル環水酸化体 [M20 (投与量の 5.0%)] である (Figure 23)。Figure 24 は、投与後 0~96 時間の尿中代謝物を示したパルボシクリブの推定代謝経路である。尿中には、主にパルボシクリブの未変化体および 2 種類の水酸化体の異性体 (M23a および M23b) が認められ、それぞれ投与量の 3.7%および 3.5%であった。

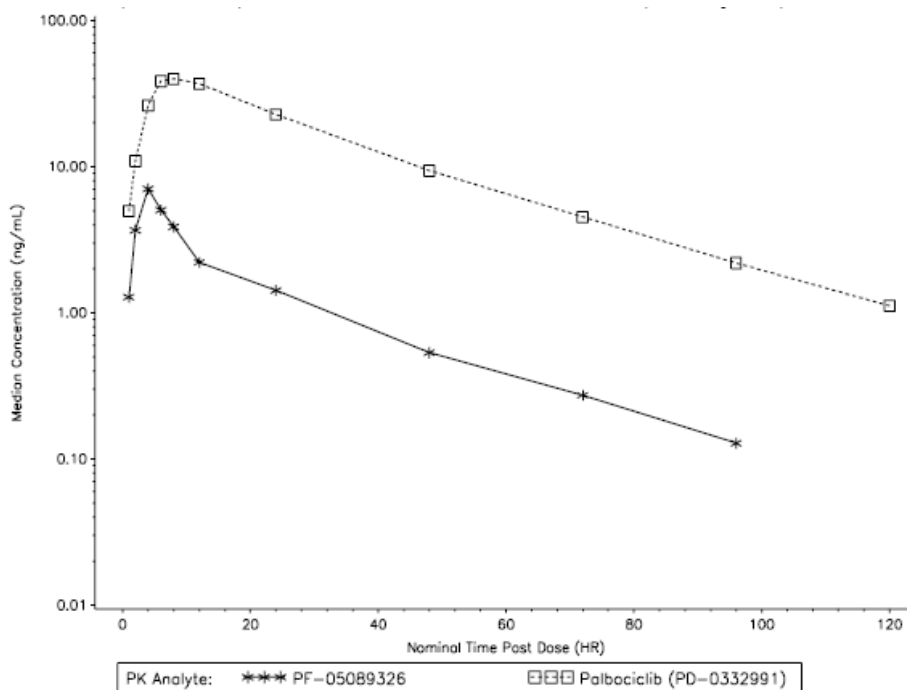
パルボシクリブのグルクロン酸抱合体 (M22) は投与量の 1.5% で尿中に存在していた。投与後 192 時間までより長期にわたって採取した尿中には、パルボシクリブは未変化体として存在し、投与量に対する割合は 6.9% であった (Figure 24)。

ヒトで確認されたパルボシクリブの血漿中代謝物の 1 つであるラクタム体 [PF-05089326 (M17)] の *in vitro* 薬理活性およびヒトでの全身曝露量を評価し、パルボシクリブの *in vivo* 活性への寄与を評価した。In vitro では、CDK4/サイクリン D1 および CDK6/サイクリン D2 を阻害するパルボシクリブの最大活性 50% 阻害濃度 (IC<sub>50</sub>) は 11 mmol/L (4.9 ng/mL) および 15 nmol/L (6.7 ng/mL) である (REG-RR 700-00180 および PD-0332991\_12Dec13\_133827)。CDK4 [IC<sub>50</sub> = 5.4 nmol/L (2.4 ng/mL)] および CDK6 [IC<sub>50</sub> = 16.2 nmol/L (7.3 ng/mL)] の阻害については、PF-05089326 はパルボシクリブと同等の阻害作用を示した (M2.6.2.2.1 項)。

健康被験者における PF-05089326 の全身曝露量を A5481009 試験および A5481011 試験で評価した。

A5481009 試験で健康被験者にパルボシクリブ (125 mg) を単回経口投与したときのパルボシクリブおよび PF-05089326 の血漿中濃度-時間推移 (中央値) を Figure 53 に示す。

Figure 53. 健康被験者にパルボシクリブ 125 mg を単回経口投与したときのパルボシクリブおよび PF-05089326 の血漿中濃度-時間推移 (中央値) (A5481009 試験)



引用: A5481009 試験 治験総括報告書 Appendix Table 14.4.2.2.5.2

PK: 薬物動態

片対数グラフで示した。

A5481009 試験および A5481011 試験から得られた、パルボシクリブ 125 mg を単回投与したときの PF-05089326 の PK パラメータを Table 71 に示した。パルボシクリブ 125 mg を単回経口投与したときの未変化体に対する PF-05089326 の  $MRAUC_{inf}$  はわずか 0.08~0.10 であった。 $t_{1/2}$  の平均値は、パルボシクリブ [約 21~23 時間 (Table 68)] と PF-05089326 [約 20~21 時間 (Table 71)] 間で同等であった。また、PF-05089326 の非結合型分率 (0.05) はパルボシクリブ (0.15) よりも低かった (M2.6.4.4.2 項)。このため、PF-05089326 が in vivo で重要な薬理活性に寄与するとは考えられず、A5481009 試験および A5481011 試験以降は PF-05089326 をさらに検討しなかった。

Table 71. 健康被験者にパルボシクリブ 125 mg を単回経口投与したときの PF-05089326 の PK パラメータの要約 (A5481009 および A5481011 試験)

試験番号	パルボシクリブの剤型；絶食下/食後	N,n	PF-05089326 の PK パラメータの要約 <sup>a</sup>					
			AUC <sub>inf</sub> (ng•h/mL)	C <sub>max</sub> (ng/mL)	T <sub>max</sub> (h)	t <sub>1/2</sub> (h)	MRAUC <sub>inf</sub>	MRC <sub>max</sub>
A5481009	イセチオン酸塩カプセル剤；絶食下	24,24	110 (26)	7.3 (35)	4.0 (4.0-6.0)	20.8 (±4.0)	0.08 (20)	0.16 (29)
	遊離塩基カプセル剤 <sup>b</sup> (原薬粒子径 D <sub>50</sub> = $\mu$ m) ；	24,23	106 (28)	6.4 (62)	4.0 (4.0-4.1)	21.2 (±3.3)	0.08 (21)	0.17 (33)
	絶食下	24,23	111 (26)	7.0 (64)	4.0 (4.0-6.1)	20.4 (±3.3)	0.08 (22)	0.17 (31)
	遊離塩基カプセル剤 <sup>b</sup> (原薬粒子径 D <sub>50</sub> = $\mu$ m) ；							
	絶食下							
A5481011	経口懸濁液；絶食下	6,5	150 (30)	10.4 (37)	4.0 (4.0-6.0)	20.6 (±2.5)	0.10 (18)	0.18 (32)

引用：A5481009 試験 治験総括報告書 Appendix Table 14.4.3.1.2 および Table 30

AUC<sub>inf</sub>：0 時間から無限大時間までの血漿中濃度-時間曲線下面積，C<sub>max</sub>：最高血漿中濃度，%CV：変動係数（%），MRAUC<sub>inf</sub>：分子量で補正した AUC<sub>inf</sub> の代謝物-未変化体比，MRC<sub>max</sub>：分子量で補正した C<sub>max</sub> の代謝物-未変化体比，N：投与群の被験者総数，n：AUC<sub>inf</sub>，MRAUC<sub>inf</sub> および t<sub>1/2</sub> が評価可能な被験者数，PK：薬物動態，SD：標準偏差，t<sub>1/2</sub>：終末相における消失半減期，T<sub>max</sub>：最高血漿中濃度到達時間

a. T<sub>max</sub> は中央値（範囲），t<sub>1/2</sub> は算術平均値（±SD），それ以外の PK パラメータは幾何平均値（幾何%CV）で示した。

b. XXXXXXXXXX 第 3 相試験用初期遊離塩基カプセル剤

### 3.2.4. 排泄

進行乳癌患者では、パルボシクリブのCL/Fの幾何平均値は63.1 L/h、 $t_{1/2}$ の平均値は28.8時間であった (Table 10)。

パルボシクリブの主要消失経路は代謝である (3.2.3 項)。

健康被験者に $[^{14}\text{C}]$ 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 (A5481011 試験)、パルボシクリブの糞中および尿中排泄率はそれぞれ74.1%および17.5%であった (2.3.1.1.2 項)。パルボシクリブの未変化体の糞中および尿中排泄率はそれぞれ投与量の2.3%および6.9%であり、尿糞中排泄は、パルボシクリブの副次的な排泄経路であることが示された。パルボシクリブの $\text{CL}_r$ の幾何平均値は5.9 L/hであると推定された。これは、A5481001 試験でのパルボシクリブの $\text{CL}_r$ の平均値 (6.6 L/h) と整合していた (2.2.1 項)。

### 3.3. ポピュレーション PK

臨床試験 3 試験 (A5481001 試験, A5481002 試験および A5481003 試験) の進行癌患者 183 例から得られた 1933 点の PK 実測値を用いて、パルボシクリブのポピュレーション PK 解析を実施した。パルボシクリブの PK は、一次吸収過程を含む 2-コンパートメントモデルによって記述した。典型的な条件 (年齢: 61 歳, 体重: 73.7 kg) での薬物動態パラメータの推定値は、CL/F が 60.2 L/h (IIV = 36.2%),  $V_2/F$  が 2710 L (IIV = 30.2%),  $V_3/F$  が 61300 L (IIV は推定せず), Q/F が 10.6 L/h (IIV = 126%),  $k_a$  が 0.41/h (IIV = 83.6%), および  $T_{lag}$  が 0.7 時間 (IIV は推定せず) であった。パルボシクリブをイセチオン酸塩カプセル剤として投与したこれら 3 試験では、食後投与 (高脂肪食摂取後にパルボシクリブを投与) では絶食下投与と比較して、 $F_{rel}$  が 16.0%高く、 $T_{lag}$  が 28.8%長かった。

統計学的に有意な共変量を SCM によって特定して、最終モデルに組み込んだ。この共変量として、 $V_2/F$  へはベースライン時の体重が、CL/F には年齢およびベースライン時の体重が組み込まれた。これらの共変量により、 $V_2/F$  および CL/F の IIV は基本モデルからわずかに減少した (CL/F の IIV は基本モデルでは 39.1%であったのに対し、最終モデルでは 36.2%に低下し、 $V_2/F$  の IIV は基本モデルでは 33.3%であったのに対し、最終モデルでは 30.2%に低下した)。

下の式は、進行悪性腫瘍患者に最終モデルの CL/F 値および  $V_2/F$  値のモデル式を示す。

$$\text{CL/F} = 60.2 \text{ L/h} \cdot (\text{年齢}/61)^{-0.45} \cdot (\text{体重}/73.7)^{0.484} \text{ および}$$

$$V_2/F = 2710 \text{ L} \cdot (1+0.00906 \cdot [\text{体重}-73.7])$$

ここで、60.2 L/h は 61 歳で体重 73.7 kg の癌患者における CL/F の典型的な推定値であり、2710 L は体重 73.7 kg の癌患者における  $V_2/F$  の典型的な推定値である。

PK に及ぼす共変量の影響の大きさを評価するために、年齢および体重の極値 (解析対象集団の 10 パーセントイルおよび 90 パーセントイル) で CL/F および  $V_2/F$  を算出して、年齢中央値 61 歳および体重中央値 73.7 kg で算出した典型的な値と比較した。典型的な CL/F 値である 60.2 L/h と比較すると、45 歳では 14.7%高く、74 歳では 8.33%低かった。体重については、55 kg および 97 kg で算出した CL/F 値は典型的な値に比してそれぞれ、13.2%低く 14.2%高かった。体重中央値 73.7 kg で算出した典型的な  $V_2/F$  値 2710 L と比較すると、55 kg および 97 kg ではそれぞれ 17.0%低く

21.1%高かった。ここで検討した PK に及ぼす共変量の影響の大きさは、臨床的に意味があるとは考えられなかった。また、診断プロットから、最終モデルが年齢および体重の影響を十分に説明したことが示唆された。

CL/F に対する腎機能の影響は、クレアチニンクリアランス ( $CL_{cr}$ ) を腎機能の指標として評価した。試験対象集団の  $BCL_{cr}$  によれば、腎機能正常 ( $BCL_{cr}$  が 90 mL/min 以上) 患者 81 例、軽度腎機能障害 ( $BCL_{cr}$  が 60 mL/min 以上 90 mL/min 未満) 患者 73 例、中等度腎機能障害 ( $BCL_{cr}$  が 30 mL/min 以上 60 mL/min 未満) 患者 29 例であり、重度腎機能障害 ( $BCL_{cr}$  が 30 mL/min 未満) 患者はいなかった。本解析の結果は、軽度または中等度の腎機能障害であれば、パルボシクリブの PK に影響を及ぼさないことを示唆している。重度腎機能障害患者を対象としたパルボシクリブの PK は検討していない。

パルボシクリブの主要消失経路は肝代謝であるため、CL/F に対する肝機能の影響も評価した。NCI 尺度に従い、BAST および BBIL に基づいて、肝機能を分類した。解析した試験対象集団では、患者の大半 (142 例) が肝機能正常、40 例が軽度肝障害、1 例が中等度肝障害であった。本解析の結果は、BALK, BALT, BAST および BBIL をはじめとする肝酵素のベースライン値とパルボシクリブの CL/F との間に有意な関係がないことを示した。このため、本解析の結果は、軽度肝障害がパルボシクリブの PK に影響を及ぼさないことが示唆された。中等度肝障害患者 1 例のデータしかなく、重度肝障害患者もいなかったため、中等度および重度の肝障害がパルボシクリブの PK に及ぼす影響を評価できなかった。

治験薬投与期間中、相当数の患者が PPI (48 例)、 $H_2RA$  (12 例) または局所性制酸薬を服用しており、これら患者のほとんどから、パルボシクリブとの併用投与時の PK データを得ることができた。これら制酸薬とパルボシクリブのイセチオン酸塩カプセル剤とを併用投与しても、パルボシクリブの  $F_{rel}$ 、 $K_a$  および  $T_{lag}$  に有意な影響を及ぼさなかった。

以上のことから、最終 PK モデルは、実測データを十分合理的に説明するものであり、最終 PK モデルの予測能をさまざまな方法によって確認した。よって、最終 PK モデルから、有効性および安全性の評価項目について曝露-反応関係を評価するために PK-PD 逐次解析で使用する信頼できる事後予測値を得ることができた。

ポピュレーション PK 解析の詳細は、M5.3.3.5 項の PMAR-EQDD-A548b-DP4-269 に記載している。

### 3.4. 内因性要因の影響

3.3 項で考察したとおり、年齢、性別、体重、腎機能障害および肝障害をはじめとする内因性要因の影響をポピュレーション PK 解析 (PMAR-EQDD-A548b-DP4-269) を用いて評価した。本解析では、パルボシクリブの PK に及ぼす人種の影響を明らかにすることはできなかった (詳細については 3.4.3 項を参照)。

#### 3.4.1. 年齢の影響

年齢 22~89 歳の 183 例の患者を対象に実施したポピュレーション PK 解析の結果から、年齢がパルボシクリブの PK に臨床的に重要な影響を及ぼさないことが示唆された。



### 3.4.2. 性別の影響

男性癌患者 50 例および女性癌患者 133 例を対象に実施したポピュレーション PK 解析の結果から、性別がパルボシクリブの PK に影響を及ぼさないことが示唆された。

### 3.4.3. 人種の影響

ポピュレーション PK 解析のデータセットには、白人 167 例、黒人 4 例、アジア人 8 例および「その他」4 例の患者が含まれていた。患者の大半が白人であったため、共変量の検討には人種を含めなかった。このため、本解析ではパルボシクリブの PK に及ぼす人種の影響を明らかにすることができなかった。なお、パルボシクリブの PK に及ぼす民族の影響を A5481008 試験、A5481010 試験、A5481023 試験、A5481032 試験から得られたデータを用いて評価した (3.4.3.1 項)。

#### 3.4.3.1. 民族の影響

A5481010 試験は、日本人進行固形癌患者にパルボシクリブを単剤投与したとき (第 1 相試験パート 1) , ならびに日本人 ER 陽性 HER2 陰性の閉経後進行乳癌患者に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したとき (第 1 相試験パート 2 および第 2 相試験) の安全性、有効性および PK を検討した第 1/2 相試験である。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パルボシクリブの最大耐量および推奨用量は 125 mg QD (スケジュール 3/1) であり、外国人患者にパルボシクリブを単剤投与した A5481001 試験およびレトロゾールと併用投与した A5481003 試験の第 1 相試験部分において決定した最大耐量および推奨用量と同じであった。日本人患者におけるパルボシクリブの安全性プロファイルは外国人患者とほぼ同様であり、日本人患者に特有の有害事象は認められなかった (M2.7.4.2.1.1.1.2 項参照)。

A5481010 試験において、日本人患者におけるパルボシクリブの PK を検討した (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、 $t_{1/2}$  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、6 例中数例の患者で AUC と  $C_{max}$  が高値を示したことにより認められたが、その原因 (併用薬を含む) を特定することは出来なかった (2.2.5.2.1 項)。また、A5481010 試験の第 1 相試験パート 2 では、ER 陽性 HER2 陰性の日本人閉経後進行乳癌患者 (6 例) にパルボシクリブ 125 mg QD とレトロゾール 2.5 mg QD を併用投与したときのサイクル 1 およびサイクル 2 の第 15 日におけるパルボシクリブ  $C_{trough}$  の被験者内平均値の幾何平均値は、88.5 ng/mL であった (2.2.5.2.2 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。Table 72 に示したように、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。

**Table 72. パルボシクリブ 125 mg QD を経口投与したときのパルボシクリブの PK パラメータの要約**

パラメータ [単位]	各試験のパルボシクリブの PK パラメータの要約 <sup>a</sup>			
	A5481003 第 1 相試験 (ER+/HER2-閉経 後進行乳癌患者)	A5481008 (ER+/HER2-閉経 後進行乳癌患者)	A5481010 第 1 相試験パート 1 (日本人進行固形癌患 者)	A5481010 第 2 相試験 (日本人 ER+/HER2- 閉経後進行乳癌患者)
	パルボシクリブ単剤 サイクル 1 第 14 日	パルボシクリブ+ レトロゾール サイクル 1 第 14 日	パルボシクリブ単剤 サイクル 1 第 8 日	パルボシクリブ+ レトロゾール サイクル 1 第 15 日
N, n	12, 12	43, 41	6, 6	6, 6
AUC <sub>tau</sub> [ng·h/mL]	1982 (29)	1992 (35)	2838 (43)	1979 (16)
C <sub>max</sub> [ng/mL]	116 (28)	110 (35)	186 (27)	125 (26)
T <sub>max</sub> [h]	7.9 (2.2-8.2)	5.83 (1.9-8.2)	4.0 (4.0-6.0)	4.9 (2.0-8.2)
CL/F [L/h]	63.1 (29)	62.7 (35)	44.0 (43)	63.2 (16)

引用: A5481003 試験 治験総括報告書 Appendix Table 14.4.4.1.a, A5481008 試験 治験総括報告書 Appendix Table 14.4.4.1.2, A5481010 試験 第 1 相試験 治験総括報告書 Appendix Table 14.4.3.3.2.a および A5481010 試験 第 2 相試験 治験総括報告書 Appendix Table 14.4.3.3.b

AUC<sub>tau</sub>: 投与間τの血漿中濃度-時間曲線下面積, CL/F: 見かけの経ロクリアランス, C<sub>max</sub>: 最高血漿中濃度, %CV: 変動係数(%), ER+: エストロゲン受容体陽性, HER2-: ヒト上皮増殖因子受容体 2 型陰性, N: 投与群の統計解析対象被験者数, n: AUC<sub>tau</sub> および CL/F が評価可能な被験者数, PK: 薬物動態, T<sub>max</sub>: 最高血漿中濃度到達時間

a. T<sub>max</sub> は中央値 (範囲) それ以外の PK パラメータは幾何平均値 (幾何%CV) で示した。

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<sub>inf</sub> と C<sub>max</sub> 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 相試験パート 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の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させ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<sub>inf</sub> および C<sub>max</sub> 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 (2.3.1.7 項)。

また、A5481023 試験では、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 C<sub>trough</sub> 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、同様な値を示した (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<sub>trough</sub> 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<sub>trough</sub> 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  $C_{trough}$  の被験者内平均値の幾何平均値は非アジア人よりも高値を示した（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 73 にまとめて示す。

**Table 73. 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  $C_{trough}$ <sup>a</sup> 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 $C_{trough}$ <sup>a</sup> (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 <sup>b,c</sup>	61.7 (59)	90.1 (36)	95.4 (31)
A5481023 <sup>d,e</sup>	74.8 (57)	86.3 (43)	84.4 (28)
A5481010 第1相試験 <sup>f</sup>	NA	NA	79.5 (47)
A5481010 第2相試験 <sup>f</sup>	NA	NA	90.1 (42)

引用：Appendix 1.2, Appendix 1.3 および Appendix 1.5

$C_{trough}$ ：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），%CV：変動係数（%），NA：該当なし

- 幾何平均値（幾何%CV）。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相試験；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相試験；日本人 38 例
- 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
- 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
- パルボシクリブ+フルベストラントの併用投与
- 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
- パルボシクリブ+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におけるパルボシクリブの PK パラメータは，外国人進行乳癌患者と同様であった。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のパルボシクリブの安全性プロファイルは外国人患者とほぼ同様であった。A5481008 試験を含め，日本人において外国人（非アジア人）患者と比較して高い曝露量を示した試験があったものの，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）という用法・用量を変更する必要はないと考える。

### 3.4.4. 体重の影響

体重 37.9～123 kg の 183 例の患者を対象に実施したポピュレーション PK 解析の結果から、体重がパルボシクリブの PK に臨床的に重要な影響を及ぼさないことが示唆された。

### 3.4.5. 肝機能障害および腎機能障害の影響

183 例の患者からの PK データを用いたポピュレーション PK 解析の結果から、軽度の肝機能障害（NCI 尺度に基づいて定義）はパルボシクリブの PK に影響を及ぼさないことが示唆された（3.3 項）。

A5481013 試験では、Child-Pugh 分類に基づいて定義された肝機能障害がパルボシクリブ 75 mg を単回経口投与したときのパルボシクリブの PK に及ぼす影響について検討した。肝機能の悪化に伴い、血漿中パルボシクリブの  $f_u$  の平均値が上昇した（Figure 46）。パルボシクリブ 75 mg を単回経口投与したときのパルボシクリブの非結合型濃度から求めた  $AUC_{inf,u}$  の調整済み幾何平均値は、正常肝機能の被験者と比較して、軽度の肝機能障害を有する被験者では 17%減少し、中等度および重度の肝機能障害を有する被験者ではそれぞれ 34%および 77%増加した（Table 64）。パルボシクリブの非結合型濃度から求めた  $C_{max,u}$  の調整済み幾何平均値は、正常肝機能の被験者と比較して、軽度、中等度および重度の肝機能障害を有する被験者ではそれぞれ 7%、38%および 72%増加した（Table 64）。軽度および中等度の肝機能障害を有する被験者におけるパルボシクリブ曝露量の変化の程度は臨床的に重要な影響ではないと考えられることから、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。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。

183 例の患者からの PK データを用いたポピュレーション PK 解析の結果から、軽度および中等度の腎機能障害はパルボシクリブの PK に影響を及ぼさないことが示唆された（3.3 項）。

A5481014 試験では、腎機能障害がパルボシクリブ 125 mg を単回経口投与したときのパルボシクリブの PK に及ぼす影響について検討した。パルボシクリブの  $f_u$  の平均値と腎機能の悪化の間に明らかな関係は認められなかった（Figure 50）。正常腎機能の被験者におけるパルボシクリブの  $f_u$  の平均値は 0.1559 であり、腎機能障害を有する被験者の  $f_u$  の平均値の範囲内であった（軽度、中等度および重度の腎機能障害の  $f_u$  の平均値はそれぞれ 0.1052、0.1230 および 0.1679）（Table 66）。血漿中パルボシクリブの  $AUC_{inf}$  の調整済み幾何平均値は、正常腎機能の被験者と比較して、軽度、中等度および重度の腎機能障害を有する被験者でそれぞれ 39%、42%および 31%増加した

（Table 67）。パルボシクリブの  $C_{max}$  の調整済み幾何平均値は、正常腎機能の被験者と比較して、軽度、中等度および重度の腎機能障害を有する被験者でそれぞれ 17%、12%および 15%増加した（Table 67）。腎機能障害を有する被験者のパルボシクリブ曝露量の増加と腎機能障害の程度との関連性は認められず、その増加の程度は臨床的に重要な影響ではないと考えられることから、軽度、中等度および重度の腎機能障害を有する患者（ $CL_{cr} \geq 15$  mL/min に該当する患者）における用量調節は不要であると考ええる。なお、血液透析が必要な患者（ $CL_{cr} < 15$  mL/min に該当する患者）を対象としたパルボシクリブの臨床薬理試験は実施していない。

### 3.5. 外因性要因の影響

#### 3.5.1. 薬物相互作用

非臨床試験では、パルボシクリブおよびその活性ラクタム代謝物 PF-05089326 が CYP1A2, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19 および CYP2D6 の酵素活性をほとんど阻害しなかったため、これら CYP の基質薬で PK 的 DDI を生じる可能性は低いと考えられる (2.1 項)。また、パルボシクリブが *in vitro* ヒト肝ミクロソームで CYP2A6 を阻害する可能性が低いことも示された。しかしながら、パルボシクリブおよび PF-05089326 は CYP3A を介したミダゾラム 1'-水酸化酵素およびテストステロン 6 $\beta$ -水酸化酵素活性を時間依存的に阻害したため、CYP3A による代謝が主要消失経路である薬物との PK 的 DDI を生じる可能性がある。

*In vitro* ヒト肝細胞では、臨床推奨用量で経口投与したときの非結合型パルボシクリブの定常状態  $C_{max}$  の 50 倍の濃度であっても、パルボシクリブは CYP1A2, CYP2B6, CYP2C8 および CYP3A4 のメッセンジャー RNA の発現および (または) 酵素活性を誘導しなかった。この結果から臨床推奨用量でのパルボシクリブ濃度で、パルボシクリブがこれら酵素を誘導する可能性は低いと考えられる。

さらに、パルボシクリブが特定の UGT 酵素 (UGT1A1, UGT1A4, UGT1A6, UGT1A9 および UGT2B7) の活性を阻害する可能性を *in vitro* で評価した結果、臨床推奨用量で投与したときのパルボシクリブが、これら第 2 相の酵素を阻害することにより DDI が生じる可能性は低いと考えられる。

排出トランスポーター (P-gp および BCRP [消化管以外])、肝取り込みトランスポーター (OATP1B1 および OATP1B3)、肝排出トランスポーター (BSEP) および腎トランスポーター (OAT1, OAT3 および OCT2) のパルボシクリブによる阻害を *in vitro* で評価した結果、臨床的に重要なパルボシクリブ濃度で阻害が生じ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、肝臓吸収トランスポーターである OCT1 を阻害する可能性がある。

*In vitro* では、パルボシクリブは主に CYP3A および SULT2A1 酵素により代謝されることが示されている。CYP3A および SULT2A1 の活性を誘導または阻害することで知られている薬剤によって、パルボシクリブのクリアランスおよび全身曝露量が変化する可能性がある。

#### 3.5.2. CYP3A のパルボシクリブ阻害：ミダゾラムとの DDI

A5481012 試験では、妊娠の可能性がない 26 例の健康女性を対象に、高感度 CYP3A4/5 基質であるミダゾラム (2 mg) を空腹時単回投与したときの PK に及ぼすパルボシクリブ (125 mg QD) 反復投与の影響を評価した (2.3.1.2 項)。パルボシクリブとミダゾラムとの併用投与ではミダゾラム単剤投与と比較して、ミダゾラムの  $AUC_{inf}$  は約 61% 増加し、 $C_{max}$  は約 37% 上昇した (Table 35)。ミダゾラムとパルボシクリブ反復投与との併用投与 (試験条件) とミダゾラム単剤投与 (対照条件) とを比較した結果、ミダゾラムの  $AUC_{inf}$  および  $C_{max}$  の調整済み幾何平均値の比 (対照条件 / 試験条件, 90%CI) はそれぞれ、161% (146%~177%) および 137% (124%~152%) であった。この結果から、パルボシクリブが時間依存的な弱い CYP3A 阻害薬であることが示された。

### 3.5.3. パルボシクリブと CYP3A 阻害薬との併用投与：イトラコナゾールとの DDI

A5481016 試験では、健康被験者 12 例を対象に、パルボシクリブ食後単回投与時の PK に及ぼす強い CYP3A 阻害薬イトラコナゾール (200 mg QD) 反復投与の影響を評価した (2.3.1.3 項)。イトラコナゾール (200 mg QD) とパルボシクリブとの併用投与ではパルボシクリブ単剤投与と比較して、パルボシクリブの  $AUC_{inf}$  は約 87% 増加し、 $C_{max}$  は約 34% 上昇した (Table 38)。パルボシクリブとイトラコナゾール反復投与との併用投与 (試験条件) とパルボシクリブ単剤投与 (対照条件) とを比較した結果、パルボシクリブの  $AUC_{inf}$  および  $C_{max}$  の調整済み幾何平均値の比 (試験条件/対照条件, 90%CI) はそれぞれ、187% (173%~202%) および 134% (126%~143%) であった。

### 3.5.4. パルボシクリブと CYP3A 誘導薬との併用投与：リファンピシンおよびモダフィニルとの DDI

A5481017 試験では、健康被験者 15 例を対象に、パルボシクリブ (125 mg) 絶食下单回投与時の PK に及ぼす強い CYP3A 誘導薬リファンピシン (600 mg QD) 反復投与の影響を評価した (2.3.1.4 項)。リファンピシンとパルボシクリブとの併用投与ではパルボシクリブ単剤投与と比較して、パルボシクリブの  $AUC_{inf}$  は約 85% 減少し、 $C_{max}$  は約 70% 低下した (Table 41)。パルボシクリブとリファンピシン反復投与との併用 (試験投与) とパルボシクリブ単剤投与 (対照投与条件) とを比較した結果、パルボシクリブの  $AUC_{inf}$  および  $C_{max}$  の調整済み幾何平均値の比 (試験投与/対照投与, 90%CI) はそれぞれ、15.5% (12.0%~19.9%) および 30.2% (23.5%~38.7%) であった。

A5481039 試験では、14 例の健康被験者を対象に、中程度の CYP3A 誘導薬であるモダフィニル (400 mg QD) の反復投与がパルボシクリブ (125 mg) 食後単回投与の PK に及ぼす影響を評価した (2.3.1.9 項)。パルボシクリブと定常状態濃度のモダフィニルとの併用投与では、パルボシクリブの単剤投与と比較して、パルボシクリブの曝露量がやや減少した。 $AUC_{inf}$  および  $C_{max}$  はそれぞれ約 32% および 11% 減少した (Table 60)。パルボシクリブと定常状態のモダフィニルとの併用投与時 (試験投与) とパルボシクリブの単剤投与時 (対照投与) を比較した場合、パルボシクリブの  $AUC_{inf}$  および  $C_{max}$  の調整済み幾何平均値の比 (90%CI) はそれぞれ 68.2% (61.6%~75.5%) および 88.5% (80.6%~97.3%) であった (Table 60)。

### 3.5.5. パルボシクリブとタモキシフェンとの併用投与

A5481026 試験では、健康被験者 25 例を対象に、パルボシクリブ (125 mg) 空腹時単回投与時の PK に及ぼすタモキシフェン反復投与 (60 mg QD を 4 日間投与後、20 mg QD を 23 日間投与) の影響を評価した (2.3.1.6 項)。定常状態時のタモキシフェンおよびその代謝物 (4-OH-タモキシフェン、N-デスメチルタモキシフェンおよびエンドキシフェン) との併用でパルボシクリブを投与したときのパルボシクリブの曝露量と、パルボシクリブ単剤投与時の曝露量に差は認められなかった。Table 47 にまとめたように、パルボシクリブとタモキシフェン反復投与との併用投与 (試験投与) とパルボシクリブ単剤投与 (対照投与) とを比較したところ、パルボシクリブの  $AUC_{inf}$  および  $C_{max}$  の調整済み幾何平均値の比 (90%CI) はそれぞれ、108% (104%~111%) および 116% (105%~129%) であった。以上の結果は、タモキシフェンとの併用投与では、パルボシクリブの初回用量調節が必要ないことを示唆している。

### 3.5.6. パルボシクリブとレトロゾールとの併用投与

Table 11 に示すように、A5481003 試験でのパルボシクリブの曝露量は、レトロゾール併用の有無に関係なくほぼ同じであった [レトロゾール非併用時の幾何平均値に対するレトロゾール併用時の比 (90%CI) : AUC<sub>24</sub> が 97.5% (90.2%~106%) , C<sub>max</sub> が 93.6% (84.2%~104%) ] 。さらに、レトロゾール曝露量も、パルボシクリブ併用の有無に関係なくほぼ同じであった [パルボシクリブ非併用時の幾何平均値に対するパルボシクリブ併用時の比 (90%CI) : AUC<sub>24</sub> が 89.8% (84.5%~95.5%) , C<sub>max</sub> が 91.3% (85.2%~97.8%) ] 。このため、パルボシクリブとレトロゾールとを併用投与しても、DDI は生じないと考えられる。

### 3.5.7. パルボシクリブとフルベストラントとの併用投与

A5481023 試験 (2.2.6 項) において、フルベストラントとの併用投与はパルボシクリブの血漿中 PK に臨床的に重要な影響を及ぼさなかった。過去の試験のデータに対するパルボシクリブの定常状態時の C<sub>trough</sub> の被験者内平均値の統計学的比較では (Table 24) , 統計的に重要な共変量を考慮しなかった分析 (ANOVA) および考慮した分析 (ANCOVA) ではともに臨床的に重要な DDI が生じなかったことが確認された。フルベストラント非併用投与時の調整済み幾何平均値に対するフルベストラント併用投与時の比は、ANOVA および ANCOVA モデルでそれぞれ 129%および 128%で、臨床的に重要ではなかった。

同様に、A5481023 試験において、パルボシクリブとの併用投与はフルベストラントの血漿中 PK に臨床的に重要な影響を及ぼさなかった (2.2.6 項) 。フルベストラントの定常状態時の C<sub>trough</sub> の被験者内平均値の統計学的比較 (ANOVA) では、パルボシクリブとの併用の有無に関係なく臨床的に重要な DDI が生じなかったことが確認された (Table 24) 。パルボシクリブ非併用投与時の調整済み幾何平均値に対するパルボシクリブ併用投与時の比は 122%で臨床的に重要ではなかった。

このため、パルボシクリブとフルベストラントとの併用投与では、2 剤間に臨床的に重要な DDI は認められない (2.2.6.3.1.2 項) 。

### 3.5.8. パルボシクリブとゴセレリンとの併用投与

A5481023 試験において、ゴセレリンとの併用投与はパルボシクリブの血漿中 PK に臨床的に重要な影響を及ぼさなかった (2.2.6 項) 。パルボシクリブの定常状態時の C<sub>trough</sub> の被験者内平均値の統計学的比較では (Table 24) , ゴセレリンとの併用の有無に関係なく、投与群間の人口統計学的な誤差を無視した分析 (ANOVA) および考慮した分析 (ANCOVA) ではともに臨床的に重要な DDI が生じなかったことが確認された。ゴセレリン非併用投与時の調整済み幾何平均値に対するゴセレリン併用投与時の比は 88.3%~93.1%の範囲で臨床的に重要ではないと判断された。

同様に、A5481023 試験において、パルボシクリブとの併用投与はゴセレリンの血漿中 PK に臨床的に重要な影響を及ぼさなかった (2.2.6 項) 。ゴセレリンの定常状態時の C<sub>trough</sub> の被験者内平均値の統計学的比較 (ANOVA) では、パルボシクリブとの併用の有無に関係なく臨床的に重要な DDI が生じなかったことが確認された。パルボシクリブ非併用投与時の調整済み幾何平均値に対するパルボシクリブ併用投与時の比は 110%で臨床的に重要ではないと判断された。

このため、パルボシクリブとゴセレリンとの併用投与では、2 剤間に臨床的に重要な DDI は認められない (2.2.6.3.1.1 項)。

### 3.5.9. パルボシクリブと制酸薬との併用投与

A5481038 試験の結果から、PPI ラベプラゾール 40 mg QD 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との食後併用投与ではパルボシクリブ単剤投与と比較して、パルボシクリブの  $C_{max}$  が 41%低下したが、 $AUC_{inf}$  に対する影響は小さかった (13%減少)。ラベプラゾールとパルボシクリブとの併用投与 (試験条件) とパルボシクリブ単剤投与 (対照条件) とを比較したところ、パルボシクリブの  $AUC_{inf}$  および  $C_{max}$  の調整済み幾何平均値の比 (試験条件/対照条件) (90%CI) はそれぞれ、86.9% (79.5%~94.9%) および 59.2% (49.4%~71.0%) であった (Table 55)。パルボシクリブの食後投与とファモチジンおよび Mi-Acid Maximum Strength Liquid (局所性制酸薬) とを交互併用投与しても、パルボシクリブの曝露量への影響は認められなかった (Table 55 および Table 57)。 $H_2RA$  および局所性制酸薬の胃内 pH に及ぼす影響が PPI に比して小さいことから、食後投与時のパルボシクリブの曝露量に及ぼすこのクラスの制酸薬の影響は、交互投与をしなくても軽微であると考えられる。

PPI,  $H_2RA$  および局所性制酸薬をはじめとする制酸薬とパルボシクリブのイセチオン酸塩カプセル剤とを併用投与しても、パルボシクリブの  $F_{rel}$ ,  $K_a$  および  $T_{lag}$  に有意な影響を及ぼさなかった (M5.3.3.5 項 PMAR-EQDD-A548b-DP4-269 参照)。

### 3.6. パルボシクリブ濃度と QTc との相関関係

進行悪性腫瘍患者を対象とした臨床試験 3 試験 (A5481001, A5481002 および A5481003 試験) のデータを用いて、パルボシクリブと ECG 評価項目 (RR 間隔および QTc 間隔) の曝露-反応関係を評価した。試験対象集団は、男性 48 例、女性 136 例であり、体重中央値 (範囲) 73.0 (37.9~123) kg, 年齢中央値 (範囲) 61.5 (22~89) 歳であった。パルボシクリブの用量は 25~225 mg QD であった。184 例から得られた ECG と血漿中パルボシクリブ濃度データがペアで存在しているデータは 569 データであり、血漿中濃度の中央値 (範囲) は 55.2 (2.51~329) ng/mL であった。ECG と血漿中パルボシクリブ濃度データがペアで存在しているデータでは、ベースライン時の心拍数, RR 間隔, QT 間隔, QTcB, QTcF および QTcS の平均値はそれぞれ、76.8 拍/分, 808 msec, 380 msec, 425 msec, 409 msec および 412 msec であった。

RR 間隔-濃度関係は、線形混合効果モデルによって説明することができた。直線関係の傾きは、0.0420 msec/ng/mL (90%CI : -0.11~0.195) であると推定され、0 に対して統計学的に有意ではなく、パルボシクリブが心拍数に影響を及ぼさないことを示唆している。

A5481001, A5481002 および A5481003 試験では、QTcS の補正係数をそれぞれ 0.367, 0.369 および 0.363 と推定した。QTcS は QTcF および QTcB と比較して QT と RR 間隔との相関が最も低かったため、主要解析で使用した。

QTcS-濃度関係は線形混合効果モデルによって特徴付けられ、直線の傾きは、0.0524 msec/ng/mL (90%CI : 0.0176~0.0871) であると推定された。QTcS とパルボシクリブ濃度との関係を示す正の傾きは、パルボシクリブ濃度の上昇に伴って QTcS が延長することを示唆するものである。このモデルから、A5481003 試験で推定した定常状態でのパルボシクリブの  $C_{max}$  平均値では QTcS が平均 5.60 msec (90%CI : 2.48~8.72) 延長することが予想され、片側 95%CI の上限が閾値 10 msec



を下回ることが予想された。ICH ガイダンス E14<sup>12</sup>に記載されている基準により、パルボシクリブの推奨用量（スケジュール 3/1 による 125 mg QD 投与）では、この QTcS 延長が安全性の懸念になることはないと考えられる。

医療施設では QTcB および QTcF がよく用いられているため、QTcB および QTcF とパルボシクリブ濃度との関係も解析した。QTc-パルボシクリブ濃度直線の傾きはそれぞれ、QTcF では 0.0531 msec/ng/mL (90%CI : 0.0185~0.0878) , QTcB では 0.0428 msec/ng/mL (90%CI : 0.00680~0.0788) であった。このモデルから、A5481003 試験で推定した定常状態でのパルボシクリブの C<sub>max</sub> 平均値では QTcF が平均 5.69 msec (90%CI : 2.58~8.80) , QTcB が平均 4.58 msec (90%CI : 1.35~7.81) 延長することが予想され、いずれの補正モデルを使用しても、片側 95%CI の上限は閾値 10 msec を下回った。

以上のことから、パルボシクリブは心拍数に濃度依存的に影響を及ぼさないと考える。パルボシクリブ濃度と QTcS との間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、定常状態でのパルボシクリブの C<sub>max</sub> の平均値および中央値での QTcS 延長の片側 95%CI の上限が閾値 10 msec を下回っており、臨床推奨用量では QT 延長がパルボシクリブにとって安全性の懸念はないことが示唆された。QTcF および QTcB を用いても、ほぼ同じ結果であった。

本解析の詳細は、M5.3.4.2 項の PMAR-EQDD-A548b-DP4-287 に記載している。

### 3.7. パルボシクリブの薬物動態と安全性評価項目との関係

#### 3.7.1. パルボシクリブの薬物動態と好中球減少症との関係

好中球減少症について曝露-反応関係を評価するために実施したポピュレーション PK-PD 解析の詳細は、M5.3.4.2 項の PMAR-EQDD-A548b-DP4-271 に記載した。

最終解析データセットには、臨床試験 3 試験（A5481001, A5481002 および A5481003 試験）の進行癌患者 185 例から入手した 3872 点の ANC の実測値を用いた。A5481001 試験では、2 通りの投与スケジュール（スケジュール 3/1 およびスケジュール 2/1）を評価した。ANC の実測値の時間推移では、ANC レベルの変化とパルボシクリブの投与スケジュールとの間に関連が認められた。ANC は投与サイクルに依存して減少し、休薬期間中に回復するという現象が、経時的に観察された。さらに、曝露量と好中球減少症の重症度をプロットすると、曝露量が多いほど好中球減少症が重度になる傾向が示され、PK-PD モデリングによって確認された好中球減少症の曝露-反応関係と一致した。

ANC の経時的に得られた実測値は、逐次リンク PK-PD モデルによって十分に説明することができた。以前に構築した PK モデル（3.3 項）による個別 PK 予測値を用いて、薬物効果に対して E<sub>max</sub> モデルを用いるセミメカニスティック生理学的骨髄抑制 PD モデルで幹細胞に対するパルボシクリブの抗増殖作用を記述した。SCM プロセスによって、最終モデルに残った CIRC<sub>0</sub> に対する有意な共変量は BALB および性別の 2 つだけであった。この 2 つの共変量をモデルに含めることにより、最終モデルにおいて OFV が 60.34 減少し、CIRC<sub>0</sub> の個体間変動が 38.1%から 31.4%に減少した。このことは、この 2 つの因子をモデルに含めると、モデル適合性が改善するほか、このパラメータの個体間変動の一部を説明することができることを示している。

最終モデルにおけるシステムパラメータの推定値は、MTT が 106 時間[個体間変動(IIV) = 17.3%],  $CIRC_0$  が  $3.61 \times 10^9/L$  (IIV = 31.4%),  $\gamma$  が 0.138 (IIV = 5.96%) であった。また、薬剤特異的パラメータについては、 $E_{max}$  が 0.203 (IIV = 45.2%),  $EC_{50}$  が 37.7 ng/mL (IIV = 82.2%) であった。 $EC_{50}$  の平均値 37.7 ng/mL は、典型的な CL/F の母集団平均値 (60.2 L/h) から導き出した 125 mg QD 投与時の  $C_{ss,av}$  の平均値 (86.5 ng/mL) よりも低い値であった。BALB 値が 3.90 g/dL (データセットのポピュレーションの中央値) であった女性患者では、パルボシクリブ 125 mg QD をスケジュール 3/1 で投与したときの ANC 最低値の平均値は約  $1.18 \times 10^9/L$  であると推定され、サイクル 1 の第 22 日に最低値となった。ANC の時間推移は投与サイクルに依存し、ANC が減少しても休薬期間中に回復するため、各サイクルの最低値はほぼ同じ時期にほぼ同じ値で発現した。

この解析から導き出した進行癌患者における  $CIRC_0$  値を推定するモデル式を以下に示す。

$$CIRC_0 = 3.61 \times 10^9/L \times (1 + 0.349 \times \text{性別}) \times (BALB/3.90)^{-1.07}$$

この式の  $3.61 \times 10^9/L$  は、BALB 値が 3.90 g/dL である女性癌患者で推定した  $CIRC_0$  の推定値である。性別は、男性患者が 1、女性患者が 0 である。この式から、男性患者のベースライン ANC は女性患者と比較して 34.9%高いと推定された。また、試験対象集団で BALB が中央値 3.90 g/dL である患者のベースライン ANC と比較すると、BALB 値が 2.4 g/dL (試験対象集団での BALB 最低値) である患者では、ベースライン ANC が 68.1%高く、BALB 値が 4.89 g/dL (試験対象集団での BALB 最高値) である患者では、ベースライン ANC が 21.5%低いと推定された。

最終モデルは、実測の ANC データを十分合理的に説明した。ANC を連続変数として使用した場合には、予測値で補正した VPC および SVPC によってモデルの予測性を評価した。さらに、ANC 値を CTCAE グレードに従ってカテゴリー変数(好中球減少症のグレード)に変換した場合には、モデルでシミュレートした好中球減少症のグレードの発現率と実測の好中球減少症のグレードの発現率とを比較して、モデルの性能を確認した。グレード 3/4 の好中球減少症の発現率の観測値およびシミュレーション値は、A5481001 試験ではそれぞれ 20.3%および 27%、A5481002 試験ではそれぞれ 50%および 37.5%、A5481003 試験ではそれぞれ 65.3%および 61.1%であった。いずれの方法でも、このモデルの予測性が良好であった。投与延期/用量減量の影響および各用量の患者数が少数であったため、モデルに基づいたシミュレーションによって、実測値では確認が比較的困難であった用量が高いほど ANC が低く経時推移するという曝露-反応関係が明確に確認された。両投与スケジュールとも、最初の 2 サイクル後に ANC は定常状態に到達した。2 サイクル目以降では、フィードバック効果によって、投与開始後に ANC 減少が認められた時期が約 1 週間遅延した。ANC プロファイルの形状は投与スケジュールに依存した。

以上をまとめると、パルボシクリブの曝露量が高いほど、好中球数が低く経時的に推移した。また、パルボシクリブを投与した癌患者 185 例に基づいて構築したセミメカニスティック生理学的骨髄抑制 PK-PD モデルによって、曝露-反応関係を十分に特徴付けることができた。ベースライン ANC 値は、男性患者が女性患者に比して 34.9%高いと推定された。モデルパラメータ推定値に基づくと、パルボシクリブ 125 mg QD をスケジュール 3/1 で投与した場合、BALB の母集団中央値が 3.90 g/dL であった女性癌患者では、ANC 最低値の平均値は約  $1.18 \times 10^9/L$  であり、サイクル 1 の第 22 日に最低値となった。その後の各サイクルの最低値は、サイクル 1 とほぼ同じ時期にほぼ同じ値で発現した。

好中球減少症について曝露－反応関係を評価するため、A5481023 試験のデータを用いて同様の PK-PD 解析を行った。A5481001 試験、A5481002 試験および A5481003 試験の併合解析の結果と同様、A5481023 試験のデータを用いた解析でもパルボシクリブの曝露量が高いほど、好中球数が減少することを示した。本解析の詳細は、M5.3.4.2.項の PMAR-EQDD-A548b-DP4-508 (Appendix 10) に記載している。

### 3.7.2. パルボシクリブの薬物動態と血小板減少症との関係

血小板減少症について曝露－反応関係を評価するために実施したポピュレーション PK-PD 解析の詳細は、M5.3.4.2 項の PMAR-EQDD-A548b-DP4-286 に記載した。

併合解析に使用した最終併合データには、パルボシクリブを投与して、投与時間と血小板数が得られた 186 例から得られた 3903 点の PD 実測値を用いた。

ATC の経時的に得られた実測値は、逐次リンク PK-PD モデルによって十分に説明することができた。以前に構築した PK モデル (3.3 項) による個別の PK 予測値を用いて、薬物効果に関して線形関数を用いるセミメカニスティック骨髄抑制モデルによって、パルボシクリブを投与した患者における ATC 実測値の経時推移を良好に説明することができた。SCM プロセスでは、BALB 値が、ベースライン血小板数 ( $CIRC_0$ ) に対する統計学的に有意な共変量として選択された。この共変量を選択した結果、OFV が有意に減少し、 $CIRC_0$  の個体間変動が 38.1% から 31.4% に減少した。A5481002 試験の患者は、MCL であったため、 $CIRC_0$  の実測値は、他の 2 試験と比較して明らかに少なかった。しかしながら、この集団の低ベースライン値をモデルに反映させるために、 $CIRC_0$  に対するカテゴリー変数の共変量として試験を含めた場合、試験は統計学的に有意な共変量ではなかった。これは、A5481002 試験で解析に寄与した患者がほとんどいなかったことによると思われる。SCM プロセス終了後も  $CIRC_0$  の個体間変動の分布が負に偏っていたため、ベースライン ATC に影響を及ぼす固定効果として A5481002 試験を導入した。ベースライン ATC の  $CIRC_0$  に対する共変量として A5481002 試験を追加した結果、 $CIRC_0$  の個体間変動 ( $ETA_3$ ) の分布が概ね 0 中心に分布した。ベースライン ATC に対して BALB および A5481002 試験を共変量として含むモデルを最終モデルとした。

最終モデルにおけるシステムパラメータの推定値は、MTT が 155 時間 [個体間変動 (IIV) = 10.9%],  $CIRC_0$  が  $280 \times 10^9/L$  (IIV = 29.7%),  $\gamma$  が 0.294 (IIV = 34.4%) であった。薬剤特異的パラメータ SLOPE は  $0.00138 L/\mu g$  (IIV = 42.7%) であり、血小板増殖に及ぼす影響は少なかった。パルボシクリブ 125 mg QD をスケジュール 3/1 で投与した結果、BALB が 3.95 g/dL の患者では、サイクル 1 の最低血小板数 ( $167.1 \times 10^9/L$ ) に達したのは第 21 日であった。サイクル 2 の第 24 日に最低値 ( $161.9 \times 10^9/L$ ) となった。

下の式は、進行癌患者における  $CIRC_0$  値を推定するモデル式である。

$$CIRC_0 = (1 - 0.295)^{\text{試験}} \times 280 \times 10^9/L \times (BALB/3.95)^{-0.626}$$

この式の  $280 \times 10^9/L$  は、BALB 値が 3.95 g/dL である癌患者の  $CIRC_0$  の推定値であり、「試験」は、A5481002 試験であれば 1、A5481001 試験および A5481003 試験であれば 0 とする。また、0.295 は、MCL によるベースライン血小板数の減少を示す。

様々な方法を用いて最終モデルを評価して、さまざまな投与方法および部分集団について良好な予測性が確認された。最終モデルは、実測の ATC データを十分合理的に説明した。ATC を連続変数として使用する場合、予測値および変動で補正した VPC ならびに SVPC によってモデルの予測性を評価した。さらに、ATC 値を CTCAE グレードに従ってカテゴリー変数（血小板減少症のグレード）に変換した場合、モデルでシミュレートした血小板減少症のグレードの発現率と実測の血小板減少症の発現率とを比較して、モデルの性能を検討した。グレード 3/4 の血小板減少症の発現率の観測値およびシミュレーション値は、A5481001 試験ではそれぞれ 4.1% および 4.1%、A5481002 試験ではそれぞれ 29.4% および 11.8%、A5481003 試験ではそれぞれ 2.1% および 4.3% であった。いずれの方法によっても、このモデルの予測性が良好であることを示した。

このシミュレーションの結果から、パルボシクリブの用量が高いほど平均血小板数は低く時間推移した。しかしながら、血小板数に及ぼすパルボシクリブの影響は小さく、全 3 試験でのグレード 3/4 の血小板減少症の発現率は低かった。両投与スケジュールとも、最初の 2 サイクル後に血小板が定常状態に達した。また、この 2 通りの投与スケジュールではグラフの形状にわずかな差が認められた。この差は、患者にパルボシクリブを連続投与した日数の差によって、骨髄中パルボシクリブの曝露量に差が生じたことに起因する可能性がある。

以上をまとめると、構築したセミメカニスティック骨髄抑制モデルによって、パルボシクリブ投与後の血小板の時間経過を良好に説明することができた。さらに、複数の投与サイクルを経時的にモデル化した結果、血小板減少症プロファイルを良好に表現でき、この血小板減少症プロファイルは、さまざまな投与スケジュールに適用可能であった。血漿中パルボシクリブ濃度と血漿中 ATC との間に関連が認められ、パルボシクリブの用量が高いほど ATC は低く時間推移した。BALB 値（範囲：2.4～4.89 g/dL）は  $CIRC_0$  に対する統計学的に有意な共変量であり、BALB 濃度が高いほど、 $CIRC_0$  が低値であった。本解析データに基づいたモデルパラメータ推定値によれば、BALB 値が 3.95 g/dL の患者では、サイクル 1 の最低血小板数 ( $167.1 \times 10^9/L$ ) に達したのは第 21 日であったが、BALB 値が同じ 3.95 g/dL の患者にパルボシクリブ 125 mg QD を 3 週間投与して 1 週間休薬する投与スケジュールで投与した結果、サイクル 2 の第 24 日には全体での最低値 ( $161.9 \times 10^9/L$ ) に達すると推定された。

### 3.8. パルボシクリブの薬物動態と臨床的有効性の評価項目との関係

#### 3.8.1. 5481003 試験にて ER 陽性 HER2 陰性進行乳癌女性を対象とし、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した際のパルボシクリブの薬物動態と無増悪生存期間との関連性

有効性の評価項目に対する曝露－反応関係を評価するために、A5481003 試験でパルボシクリブを投与した進行乳癌女性を対象に、ポピュレーション PK-PD 解析を実施した。本解析の詳細は、M5.3.4.2 項の PMAR-EQDD-A548b-DP4-387 に記載した。

A5481003 試験の第 2 相試験部分に計 165 例を登録し、レトロゾール単剤群 81 例、パルボシクリブ＋レトロゾール併用群 84 例であった。なお、パルボシクリブ＋レトロゾール併用群 84 例のうち 3 例の PK パラメータが得られなかった（PMAR-EQDD-A548b-DP4-269 に記載）ため、曝露－反応解析には含めなかった。パルボシクリブ低曝露群および高曝露群でのパルボシクリブの 1 日投与量の平均値 ( $\pm$ SD) はそれぞれ、80.3 ( $\pm$ 14.3) mg/day および 95.2 ( $\pm$ 30.1) mg/day であり、高曝露群では低曝露群と比較して 1 日投与量が約 18.5% 高かった。低曝露群および高曝露群での

CL/F の平均値 (±SD) はそれぞれ, 73.4 (±22.0) L/h および 48.1 (±9.03) L/h であり, 高曝露群では低曝露群と比較して CL/F が約 34.5%低かった。低曝露群および高曝露群での  $C_{ss,av}$  の平均値 (±SD) はそれぞれ, 47.7 (±9.71) ng/mL および 85.2 (±30.0) ng/mL であった。高曝露群では 1 日投与量が高く CL/F が低かったことから, 高曝露群での  $C_{ss,av}$  の平均値は低曝露群と比較して 78.6%高値を示した。

Kaplan-Meier 解析から得たレトロゾール単剤群, パルボシクリブ低曝露群および高曝露群の PFS 中央値はそれぞれ, 10.2, 17.3 および 24.4 ヶ月であり, パルボシクリブの曝露量が多いほど, PFS が改善することが示唆された。なお, レトロゾール単剤群と比較して, パルボシクリブ低曝露群および高曝露群のいずれの群でも PFS の改善が認められた。

レトロゾール単剤群とパルボシクリブ+レトロゾール併用群の併合データを使用した結果, 多変量解析の最終モデルから, パルボシクリブの曝露量, BLYM 数, BAST 値およびベースライン腫瘍径と PFS との間に有意な関連があることが示唆された。多変量解析では,  $C_{ss,av}$ , BLYM 数, BAST 値およびベースライン腫瘍径の傾きはそれぞれ, -0.0149, -0.704, 0.0154 および 0.00401 であった。 $C_{ss,av}$ , BLYM 数, BAST 値およびベースライン腫瘍径の単位はそれぞれ, ng/mL,  $10^6$  count/mL, U/L および mm である。

ベースラインの人口統計学およびその他の臨床的特性 (臨床検査値, 腫瘍径など) をパルボシクリブ低曝露群と高曝露群で比較した。低曝露群と高曝露群では, ほとんどのベースライン値に差は認められなかったが, 高曝露群ではベースライン腫瘍径が  $75.8 \pm 52.1$  mm, リンパ球数が  $1.60 \pm 0.74 \times 10^6$  count/mL であったのに対し, 低曝露群ではベースライン腫瘍径が  $89.7 \pm 86.5$  mm と大きく, リンパ球数が  $1.40 \pm 0.55 \times 10^6$  count/mL と少なかったため, PFS に及ぼすパルボシクリブの曝露量の影響の推定に影響を及ぼした可能性があった。BAST 値はほぼ同じであり, 低曝露群および高曝露群の平均値 ±SD はそれぞれ  $33.0 \pm 24.2$  U/L および  $32.3 \pm 17.7$  U/L であった。しかしながら, これらベースライン値の変動が大きかったため, 分散分析 (ANOVA) を実施しても, パルボシクリブの低曝露群と高曝露群間に有意差は認められなかった。

PFS に対するパルボシクリブ曝露の影響の推定に及ぼす交絡因子の影響を評価するために, 単変量解析および多変量解析による高曝露群と低曝露群間のハザード比を比較した。ベースライン腫瘍径の値が得られていない患者を除外した結果, 単変量解析および多変量解析による低曝露群に対する高曝露群の推定ハザード比はそれぞれ, 0.698 および 0.796 であった。多変量解析において, 低曝露群に対する高曝露群のハザード比が 1 未満であったことから, この結果は, 予後因子を考慮しても, パルボシクリブの曝露量が高いと PFS が改善される傾向が認められることを示唆する。

多変量解析に時間依存性  $C_{ss,av}$  を使用した結果,  $C_{ss,av}$ , BLYM 数, BAST 値およびベースライン腫瘍径の傾きの推定値はそれぞれ, -0.0157, -0.704, 0.0152 および 0.00409 であった。時間依存性  $C_{ss,av}$  を使用したときの方が, 投与期間にわたって一定の  $C_{ss,av}$  を使用したときと比較して, PFS に及ぼすパルボシクリブの曝露量の影響がわずかに強かった。

AIC に基づいて, 対数正規分布が PFS に関するイベントの発現時間を最も適切に説明していたため, パラメトリック解析には対数正規分布を使用した。パラメトリック解析では,  $C_{ss,av}$ , BLYM 数, BAST 値およびベースライン腫瘍径と PFS との間に有意な関連があることを確認した。切片ならびに  $C_{ss,av}$ , BLYM 数, BAST 値およびベースライン腫瘍径の係数はそれぞれ, 1.699, 0.0146,

0.613, -0.0113 および-0.00287 であった。PPC から、このモデルが本試験で実測の PFS 期間を良好に説明していることが示唆された。

パルボシクリブ+レトロゾール併用群のデータだけを使用して上記で考察した解析を実施した結果、BLYM 数、BAST 値およびベースライン腫瘍径と PFS との間に、有意な関連が認められた。しかしながら、パルボシクリブの曝露量の影響は有意とはならなかった。この2つのデータセットの結果が一致しない原因は、症例数の減少によるものと考えられ、単変量解析では 162 例から 81 例に減少し、多変量解析では 128 例から 62 例に減少した。症例数の減少は、パルボシクリブの曝露量の影響の推定だけではなく、他の予後因子の影響の推定にも影響を及ぼすと考えられる。特に、パルボシクリブの曝露量と他の予後因子が交絡または交互作用を示す場合、レトロゾール単剤群のデータを含めると、予後因子の影響の推定値が改善すると考えられる。

以上の結果をまとめると、パルボシクリブの曝露量が高いほど PFS が改善することが示唆された。しかしながら、本試験から得られたデータ量が少なかったことから、PFS に及ぼすパルボシクリブの曝露量の影響の推定値を正確に定量化することができなかった。曝露-反応解析から、BLYM 数が多く、腫瘍径が小さく、BAST 値が低い方が PFS を改善することが示唆された。

### 3.8.2. A5481023 試験にて、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を併用投与した際のパルボシクリブの薬物動態と PFS との関係

A5481023 試験において、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、有効性評価項目 (PFS) について曝露-反応関係を評価するためにポピュレーション PK-PD 解析を実施した。本解析の詳細は、M5.3.4.2 項の PMAR-EQDD-A548b-DP4-508 に記載している。

310 例の患者から得られた PK 実測値 611 データを含む最終データを用いてポピュレーション PK 解析を行った。以前に構築したポピュレーション PK モデルと同じモデル構造を用いた：一次吸収と吸収ラグタイム (ラグタイムの値は以前に構築した PK モデルから 0.672 時間と固定した) を含めた線形 2 コンパートメントモデル; BWT と年齢は、 $V_2/F$  に対する共変量と同じように  $CL/F$  と BWT に対する共変量とした。PK パラメータ推定値の事後中央値 (posterior median values) は、 $CL/F$  が 44.9 L/h (IIV = 43.2%)、 $V_2/F$  が 2900 L (IIV = 52.9%)、 $V_3/F$  が 82100 L (IIV は推定せず)、 $Q/F$  が 9.53 L/h (IIV = 54.5%)、 $K_a$  が 0.338 1/h (IIV = 227%) であった。

以下の式は、現在の解析データを基に構築した進行乳癌女性患者における  $CL/F$  および  $V_2/F$  を推定するモデルである。

$$CL/F \text{ (L/h)} = 44.9 \times (\text{Age}/61)^{-0.483} \times (\text{BWT}/73.73)^{0.643}$$

$$V_2/F \text{ (L)} = 2900 \times (1 + 0.0108 \times (\text{BWT} - 73.73))$$

上記の式の 44.9 L/h は、61 歳、体重 73.7 kg の癌患者で推定した  $CL/F$  である。また、上記の式の 2900 L は、体重が 73.7 kg の癌患者で推定した  $V_2/F$  である。

全体的に、最終 PK モデルは、実測値を良好に説明しており、種々の方法を用いて、最終 PK モデルの予測の良好であることを確認した。したがって、最終 PK モデルによって、PFS の曝露-反応解析のための曝露量の変数を生成するのに用いる CL/F 推定値を求めた。

パルボシクリブとフルベストラントの併用投与群でパルボシクリブ CL/F 推定値がある 310 例の患者、プラセボとフルベストラント併用投与群の 174 例の患者を含む合計 484 例の患者を曝露-反応解析に含めた。線形性の仮定の検定の p 値が大きかったことから、Cox モデルでは対数変換した  $C_{avg}$  ではなく、無変換の  $C_{avg}$  を用いた。単独で検定した場合、 $C_{avg}$  は負係数として統計学的に有意な共変量であり、モデルに対するその他の予測因子の影響を考慮しない場合、パルボシクリブの曝露量が大きいと PFS が長くなる関係があった。Cox モデルで時間非依存性  $C_{avg}$  を用いた場合、線形性の仮定の検定の p 値は無変換値と自然対数変換値ともに同じであった。しかしながら、 $C_{avg}$  と異なり、ハザード比に対する  $C_{avg}$  の影響は統計的に有意ではなかった。これは投与中断/投与延期または用量減量のタイミングが  $C_{avg}$  で考慮されていなかったことが原因である可能性がある。

$C_{avg}$  に加えて、地域、登録時の病変部位の数、ベースライン AST (BAST)、ベースライン血小板数 (BPLT) は、単変量解析で有意な共変量であり、Cox モデルでは、それらすべての共変量は多変量解析で同時に検討した。すべての共変量を含めた場合、 $C_{avg}$  の影響はハザード比の 95% CI が 1 を含み、統計的に有意ではなかった。方法の項で述べたように、 $C_{avg}$  と単変量解析で特定された有意な共変量はすべてフルモデルに含まれている。様々な治療後の好中球反応の変数は、共変量検討のために別々にフルモデルに加えられたが、PFS と有意に関連のあるものはなかった。さらに、治療後の好中球反応の変数を含めることにより、多変量解析で定量化した PFS に及ぼす曝露の影響に有意な変化をもたらさなかった。したがって、好中球反応に関連する共変量は、フル Cox モデルには含めなかった。変数減少プロセスでは、フルモデルに対して  $p < 0.01$  を統計的基準としたワルド検定を実施した。 $C_{avg}$  のみモデルから除外したのち、その他のどの共変量を除外しても目的関数値が有意に変化した。モデル評価では、含んだ共変量の仮定が裏付けられない、または、モデルがデータに適合しないことを示唆するものはなかった。したがって、変数減少プロセスによって得られたモデルを最終 Cox モデルとした。

追加の解析は、PFS の予後因子の特定と Cox モデルにおけるそれらの因子の影響を定量化するために試験群と対照群の両方のデータを用いた。治療、PR\_HOR、地域、投薬歴の数、登録時の病変部位の数、BAST を含む Cox モデルに対して、変数減少プロセスで有意な共変量をモデルに含めた。対照群と比較して、パルボシクリブとフルベストラント併用投与群では、治療が最も有意な要因であり、ハザード比が 0.394 であった。BAST はハザード比と関係があり、1U/L 上昇するごとに約 1.1%疾患進行のリスクが上昇した。登録時の病変部位が 1 ヶ所と比較して、2 ヶ所の場合、91.6%まで疾患進行のリスクが上昇し、少なくとも 3 ヶ所の場合、約 165%まで疾患進行のリスクが上昇した。ホルモン治療に対する感受性が低い患者に比べ、高い患者のハザード比が 0.613 であった。北アメリカと比較して、アジア/太平洋やヨーロッパの試験施設では、疾患進行リスクがそれぞれ 36.5%、36.9%低かった。試験の前に 1 回の投薬歴がある患者に比べて、少なくとも 3 回の投薬歴がある患者は、67.1%疾患進行のリスクが高かった。p 値  $< 0.01$  を基準とした場合、治療と他の共変量の間には有意な交互作用は認められなかった。

要約すると、3/1 スケジュールで 1 日のパルボシクリブの投薬量を 125 mg から始め、A5481023 試験中に投与中断/投与延期または用量減量を行った場合、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では、パルボシクリブの血漿中曝露量は PFS の有意な予測因子ではなかった。

A5481023 試験の治療群と対照群のデータを用いた本解析結果は、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では、治療に加えて、ベースライン AST レベル、登録時の病変部位の数、ホルモン治療に対する感受性、投薬歴の数、地域が PFS の有意な予後因子であった。パルボシクリブとフルベストラントの併用は、プラセボとフルベストラントとの併用と比較すると疾患進行のリスクが有意に低下した（約 60%）。長い PFS は、低いベースライン AST レベル、少ない登録時の病変部位の数（病変部位が多い場合と比較した病変部位が 1 ヶ所の場合）、ホルモン治療に対する高い感受性、少ない投薬歴の数（投薬歴が多い場合と比較した投薬歴が 1 回の場合）、アジア/太平洋やヨーロッパの試験施設（北アメリカと比較）との関連があった。

### 3.9. 臨床推奨用量の根拠

#### 3.9.1. 第 2 相試験の推奨用量

進行固形癌患者を対象としたヒト初回投与試験（A5481001 試験）のサイクル 1 でのパルボシクリブの各漸増用量で報告された DLT 発現例数を Table 74 にまとめた。サイクル 1 では計 11 例に DLT が発現した。全例とも本質的に血液毒性であり、11 例中 3 例にグレード 4 の事象が発現した [好中球減少症（2 例）および好中球減少症と血小板減少症（1 例）]。残る事象は 7 日間以上持続したグレード 3 の事象であり [好中球減少症（5 例）、好中球減少症と血小板減少症（2 例）および好中球減少症と白血球減少症（1 例）]、サイクル 2 の投与を延期する必要があった（A5481001 試験 治験総括報告書 Appendix Table 8.1.1）。DLT はすべて回復した。

スケジュール 2/1 による 225 mg QD 投与およびスケジュール 3/1 による 150 mg QD 投与を MAD として特定した。スケジュール 2/1 による 200 mg QD 投与およびスケジュール 3/1 による 125 mg QD 投与を RP2D（および MTD）として特定した（A5481001 試験 治験総括報告書 9.1.1 項）。

**Table 74. パルボシクリブの用量漸増および最大耐量の決定に使用された安全性結果の要約（A5481001 試験）**

パルボシクリブ投与方法	投薬した患者数	サイクル 1 で DLT を発現した患者数
スケジュール 3/1		
25 mg QD	3	0
50 mg QD	3	0
75 mg QD	7	2 <sup>a</sup>
100 mg QD	3	0
125 mg QD	22	1
150 mg QD	3	2
スケジュール 2/1		
100 mg QD	3	0
150 mg QD	4	0
200 mg QD	20	4
225 mg QD	6	2



**Table 74. パルボシクリブの用量漸増および最大耐量の決定に使用された安全性結果の要約 (A5481001 試験)**

パルボシクリブ投与方法	投薬した患者数	サイクル1でDLTを発現した患者数
引用：A5481001 試験 治験総括報告書 Table 20		
DLT：用量制限毒性，QD：1日1回		
a. 75 mg QD 用量で2例のDLTが報告されたが，治験責任医師が臨床的に重要ではないと判断したため用量漸増を継続した。		
スケジュール 3/1：3週間の連続投与期間／1週間の休薬期間，スケジュール 2/1：2週間の連続投与期間／1週間の休薬期間		

治験責任医師が治験薬との関連ありと判断した TEAE の発現頻度は，スケジュール 2/1 で投与した患者（97.0%）の方がスケジュール 3/1 で投与した患者（80.5%）と比較して高かった。安全性の結果およびスケジュール 3/1 でより長期の抗腫瘍活性が認められたことから，進行乳癌（ER 陽性 HER2 陰性進行乳癌患者を含む）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（M2.7.4.2.1.4.1 項および M2.7.6.9 項）。

### 3.9.2. 臨床薬理データに基づいた推奨用法・用量

#### 3.9.2.1. 推奨用法・用量における食事規定

パルボシクリブの遊離塩基カプセル剤は食後投与とする。

#### 3.9.2.2. 内因性要因を考慮した用法・用量の変更

年齢，性別および体重を考慮した用量調節は不要であると考ええる。

日本人患者では，用量調節を推奨しない。3週間投与/1週間休薬の投与スケジュール（スケジュール 3/1）でパルボシクリブ 125 mg QD を投与した際，日本人被験者では人口統計学的因子でマッチさせた非アジア人被験者と比較して，パルボシクリブの  $AUC_{inf}$  および  $C_{max}$  の幾何平均値がそれぞれ 30% および 35% 高かったが（Table 52），パルボシクリブの安全性プロファイルには，日本人患者と外国人患者との間に差は認められなかった（M2.7.3.4.1.1 項参照）。

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（ $Cl_{cr} \geq 15$  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。

#### 3.9.2.3. 外因性要因を考慮した用法・用量の変更

##### CYP3A 阻害薬との併用投与

パルボシクリブと強い CYP3A 阻害薬（イトラコナゾール）との併用投与によって，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，boceprevir，クラリスロマイシン，コニバプタン，デラビルジン，インジナビル，イトラコ

ナゾール、ケトコナゾール、ロピナビル／リトナビル、mibefradil、nefazodone、ネルフィナビル、posaconazole、リトナビル、サキナビル、テラプレビル、テリスロマイシン、ポリコナゾールおよびグレープフルーツまたはグレープフルーツジュースやその他の強力な 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。

### CYP3A 誘導薬との併用投与

パルボシクリブと強い CYP3A 誘導薬（リファンピシン）との併用投与によって、パルボシクリブの曝露量が減少した。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、カルバマゼピン、エンザルタミド、felbamate、ネビラピン、フェノバルビタール、フェニトイン、プリミドン、リファブチン、リファンピシン、rifapentin およびセント・ジョーンズ・ワートやその他の強い 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との併用投与によって、パルボシクリブの曝露量がやや減少した。ボセンタン、エファビレンツ、etravirine、モダフィニルおよび nafcillin やその他の中程度の CYP3A 誘導薬は、パルボシクリブとの併用投与が避けられない場合は慎重に併用することが推奨される。

### 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（2.3.1.2 項）。臨床推奨用量にてパルボシクリブを投与したときの血漿中濃度でパルボシクリブおよび（または）そのラクタム代謝物が CYP 酵素を阻害する可能性は低いことを考えると、CYP1A2、CYP2A6、CYP2B6、CYP2C8、CYP2C9、CYP2C19 または CYP2D6 の薬物基質との臨床的に重要な相互作用が生じるとは考えにくい。In vitro ヒト肝細胞では、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、パルボシクリブが CYP1A2、CYP2B6、CYP2C8 および CYP3A4 を誘導することはなかった（2.1 項）。このため、臨床推奨用量でのパルボシクリブ濃度では、パルボシクリブが併用投与した CYP1A2、CYP2B6、CYP2C8 および 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。

### 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-gp（ABCB1 遺伝子によってコードされる）および BCRP（ABCG2 遺伝子によってコードされる）の低度から中等度の基質であることが示された（M2.6.4 項）。パルボシクリブの排出は濃度依存的かつ飽和性である。この排出機序が、臨床推奨用量で投与したパルボシクリブの経口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 の基質ではない。さらに、P-gp（消化管以外）、BCRP（消化管以外）、肝取り込みトランスポーター（OATP1B1 および OATP1B3）、肝排出トランスポーター（BSEP）および腎トランスポーター（OAT1、OAT3 および OCT2）のパルボシクリブによる阻害を in vitro で評価したところ、臨床的に重要なパルボシクリブ濃度で阻害が生じ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。

## 制酸薬との併用投与

PPI 反復投与とパルボシクリブ食後投与を併用投与しても、パルボシクリブの曝露量に及ぼす影響は少なく、臨床的に重要であるとは考えられない。パルボシクリブと H<sub>2</sub>RA および局所性制酸薬を交互併用投与しても、パルボシクリブの曝露量に及ぼす影響は認められなかった (2.3.1.8 項および 3.2.1.3 項)。医学的に必要であると考えられれば、パルボシクリブとこのような制酸薬とを併用投与してもよい。

## 4. 特別な試験

実施していない。

## 5. 添付文書案に関連する追加情報：内分泌療法との併用による DDI の評価

本項では、パルボシクリブとレトロゾール、フルベストラント、ゴセレリンとの併用による DDI の評価に加え、パルボシクリブと内分泌療法に用いられる薬剤 (アナストロゾール、エキセメスタンやタモキシフェンなど) を併用した場合の DDI について評価した。様々な臨床試験において、各薬剤単独投与時の PK とパルボシクリブ併用時の PK の結果から、パルボシクリブと上記内分泌療法との併用した際の DDI の可能性を評価している。

### 5.1. 非ステロイド性アロマターゼ阻害薬 アナストロゾールの併用

アナストロゾールがパルボシクリブの PK に臨床的に重要な影響を与える可能性は低いと考える。In vitro において、アナストロゾールの CYP1A2, CYP2C8, CYP2C9 および CYP3A4 に対する阻害作用を検討した結果、阻害定数である K<sub>i</sub> 値はアナストロゾール 1 mg を 1 日 1 回投与したときの定常状態における C<sub>max</sub> 値よりも約 30 倍高値を示した<sup>13</sup>。したがって、アナストロゾールとの併用投与によりパルボシクリブの PK に影響する可能性は低いと考えられる。代謝に関する in vitro および in vivo 試験から、主要代謝物のアナストロゾールの水酸化体は主に CYP3A4 を介した代謝により生成されることが示唆された。パルボシクリブは、弱い時間依存性 CYP3A 阻害薬であることから、アナストロゾールの主なクリアランス経路を阻害し、アナストロゾールの曝露量が増加する可能性は低いと考えられる。

パルボシクリブとアナストロゾールの併用については PK サンプリングを含めた以下の 2 試験 (進行中 1 試験および完了 1 試験) で評価している。

早期乳癌患者を対象に術前補助療法を単群で検討した医師主導試験 (IIR) [セントルイス, ワシントン大学で実施した第 2 相試験 (NCT01723774)] は完了しており、パルボシクリブとアナストロゾールの併用投与における忍容性は良好であった<sup>14</sup>。本医師主導試験では、小数点採血したアナストロゾールおよびパルボシクリブの PK 用試料を測定する予定であったが、採取された PK 試料数が少なかったため、本試験においてアナストロゾールがパルボシクリブの PK に及ぼす影響を評価することはできなかった。

パルボシクリブとアナストロゾール併用投与を評価するもう 1 試験は、術前補助化学療法後、再発のリスクが高い HR 陽性 HER2 陰性早期乳癌患者を対象に実施中の臨床研究共同第 3 相試験 (PENELOPE, GBG 078/NSABP B-54-1/BIG 1-13) である。PENELOPE 試験では、パルボシクリブ+アナストロゾールまたはプラセボ+アナストロゾールを併用投与したときの PK および安全性を評価する最初の 24 例において、定常状態時に経時的に頻回採血する予定である。これら PK

データは DDI 評価のために用いる予定であり、定常状態時のアナストロゾールの PK パラメータについてはパルボシクリブまたはプラセボ投与群から得られた PK パラメータを比較し、また定常状態時のパルボシクリブの PK パラメータについては、これまで実施された試験成績の PK パラメータと比較する予定である。PK 的 DDI の可能性および全般的な安全性データは外部データモニタリング委員会 (E-DMC) により評価する予定である。本試験への組み入れは進行中である。

### 5.2. ステロイド性アロマターゼ阻害剤 エキセメスタンの併用

パルボシクリブとエキセメスタンを併用した際に臨床的に重要な DDI が生じる可能性は極めて低いと考える。エキセメスタンは、CYP3A4 およびアルドケト還元酵素によって代謝され、主な CYP アイソザイム (CYP1A2, CYP2C9, CYP2D6, CYP2E1 および CYP3A4 など) を阻害しない。したがって、エキセメスタンはパルボシクリブの PK に影響を与える可能性は低い。また、強力な CYP3A 誘導薬であるリファンピシンはエキセメスタンの曝露量を約 50%減少させる<sup>15</sup>。しかしながら、強力な CYP3A4 阻害薬であるケトコナゾールの併用によりエキセメスタンの PK は影響を受けなかったことから<sup>15</sup>、弱い CYP3A の時間依存的阻害薬であるパルボシクリブがエキセメスタンの PK に影響を与える可能性は低いと考える。

現在実施している PEARL (GEICAM/2013-02) 試験は、エキセメスタンとパルボシクリブ併用投与時の安全性、有効性および DDI を評価する、第 3 相、非盲検、医師主導臨床試験である。PEARL 試験では、サブグループに組み入れられた患者からエキセメスタンおよびパルボシクリブの PK 用試料を小数時点で採取し、PK 評価可能患者数が 20 例となるまでサブグループへの組み入れを継続した。現時点で、PK 用試料の収集は完了しており、2016 年末までに PK 総括報告書 (Summary PK Report) を作成する予定である。パルボシクリブの PK については既に報告されている結果を比較対照として評価する予定である。エキセメスタンの PK については、過去の試験結果においてばらつきが大きいいため、各患者内 (パルボシクリブ投与開始前の 7 日間に lead-in 期間としてエキセメスタンを反復投与した PK 評価対象患者) の PK を比較検討する予定である。PK 的 DDI データおよび全般的な安全性のデータは、E-DMC により評価する予定である。

### 5.3. 選択的エストロゲン受容体モジュレーター タモキシフェンの併用

タモキシフェンとその活性代謝物の代謝には CYP3A4, CYP2C9 および CYP2D6 などの複数の代謝酵素が関与している。In vitro 試験により、タモキシフェンおよび主要活性代謝物の 1 つである 4-OH-タモキシフェンは CYP3A4 の誘導薬であることが示された<sup>8</sup>。臨床試験において、レトゾールまたはアナストロゾール (いずれも CYP3A4 の基質) にタモキシフェンを併用投与したとき、曝露量 (AUC) がそれぞれ 37%および 27%減少した<sup>10,16</sup>。パルボシクリブは CYP3A4 の基質であるため、パルボシクリブとタモキシフェンの併用投与によりパルボシクリブの曝露量が減少する可能性が考えられた。

パルボシクリブとタモキシフェンの併用については、A5481026 試験および第 3 相非盲検 CRC 試験の 2 試験で評価している。A5481026 試験では、健康成人男性被験者を対象として、パルボシクリブ 125 mg を単回経口投与したときの PK に対する定常状態濃度に達したタモキシフェンとその活性代謝物 (4-OH-タモキシフェン、N-デスメチルタモキシフェンおよびエンドキシフェン) の影響を評価した。A5481026 試験の結果から、タモキシフェン反復投与とパルボシクリブ単回投与の併用はパルボシクリブの血漿中曝露量に影響しないことが示された (2.3.1.6 項)。もう一つの試験である第 3 相非盲検 CRC 試験 (PENELOPE, GBG 078/NSABP B-54-1/BIG 1-13) は現在

実施中であり、PENELOPE 試験では、パルボシクリブ+タモキシフェンまたはプラセボ+タモキシフェンを併用投与したときのPKおよび安全性を評価することを目的とした最初の24例において、パルボシクリブ、タモキシフェン、4-OH-タモキシフェン、N-デスメチルタモキシフェン、エンドキシフェンの分析を実施する予定である。これらPKデータはDDI評価のために用いる予定であり、定常状態時のタモキシフェン（+活性代謝物）のPKパラメータはパルボシクリブとプラセボ投与群間で比較し、定常状態時のパルボシクリブのPKパラメータはこれまで実施された試験成績からのPKパラメータと比較する予定である。PK的DDIの可能性および全般的な安全性データは、E-DMCにより評価する予定である。PENELOPE試験への患者組み入れは現在進行中である。

## 6. 結論

以上を総合すると、in vitro 試験ならびに健康被験者および進行悪性腫瘍患者を対象に実施したパルボシクリブの臨床試験データから、以下の主要な結果と結論を支持するものと考える。

- パルボシクリブの経口投与時の臨床推奨用法・用量は、スケジュール3/1による125 mg QDである。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および市販用遊離塩基カプセル剤は食後投与とする。
- パルボシクリブのイセチオン酸塩カプセル剤は治験で使用する場合、絶食下（投与1時間前～投与後2時間まで絶食下）投与とする。この製剤は開発用製剤であり、市販用製剤としては使用されない。
- 進行乳癌患者にパルボシクリブを125 mg QDにて反復投与したとき、投与から約8時間（中央値）でパルボシクリブは $C_{max}$ に達した。経口投与後の $V_z/F$ の幾何平均値は2583 Lであった。パルボシクリブは緩やかに消失し、 $CL/F$ の幾何平均値は63.1 L/h、 $t_{1/2}$ の平均値は28.8時間であった。また、パルボシクリブの投与開始から8日以内に定常状態に達した。
- 進行乳癌患者にパルボシクリブを125 mg QDにて投与したときの定常状態時の $AUC_{24}$ および $C_{max}$ の幾何平均値はそれぞれ1982 ng•h/mLおよび116 ng/mLであった。
- パルボシクリブの血漿中曝露量は25～225 mg QDの用量範囲内では用量比例的に増加し、線形のPKを示した。
- パルボシクリブはQDでの反復投与により蓄積し、 $R_{ac}$ の中央値の範囲は1.9～2.4（AUCに基づく）であった。この結果はパルボシクリブの $t_{1/2}$ から予測される $R_{ac}$ と一致していた。
- 健康被験者におけるパルボシクリブの絶対的経口BAは45.7%（90%CI：39.3%～53.2%）であった。
- パルボシクリブはヒト血漿蛋白質に結合し、in vitro 蛋白結合率は85.3%であった。パルボシクリブのヒト全血中濃度－血漿中濃度比は1.63であり、血漿よりも血球にやや多く分布することが示唆された。

- パルボシクリブは広範囲に代謝され、主要代謝経路は酸化および硫酸抱合であり、副次経路はグルクロン酸抱合およびアシル化である。In vitro の検討では、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。
- In vitro の検討において、パルボシクリブの活性ラクタム代謝物 PF-05089326 はパルボシクリブに相当する CDK4/6 阻害作用を示した。しかしながら、ヒト血漿中に存在する PF-05089326 は、未変化体に対する代謝物の  $AUC_{inf}$  の幾何平均値の比がわずかに 0.08 であり、その非結合型分率 (0.05) はパルボシクリブの非結合型分率 (0.15) よりも低いことから、この活性ラクタム代謝物が臨床的に意味のある薬理活性を示す可能性は低いと考えられた。
- 投与されたパルボシクリブの約 6.9%が未変化体として尿中排泄されたことから、パルボシクリブの消失において尿中排泄は副次的な消失経路であると考えられる。また、糞中に排泄されたパルボシクリブは、未変化体として投与量のわずかに約 2.3%であった。
- パルボシクリブとレトロゾールとの併用投与では、PK 的 DDI がいないことが示された。
- パルボシクリブとフルベストラントとの併用投与では、PK 上臨床的に重要な DDI がいないことが示された。
- パルボシクリブとゴセレリンとの併用投与では、PK 上臨床的に重要な DDI がいないことが示された。
- 健康被験者を対象に、パルボシクリブ 125 mg の単回投与とタモキシフェンの反復投与を併用したとき、パルボシクリブの曝露量はパルボシクリブの単剤投与時と同様な値を示した。
- 健康被験者を対象に、パルボシクリブ 125 mg QD の反復投与をミダゾラム単回投与と併用したとき、ミダゾラムの  $AUC_{inf}$  および  $C_{max}$  がミダゾラム単剤投与時と比較してそれぞれ 61% および 37% 増加した。これらの結果から、パルボシクリブは弱い時間依存性 CYP3A 阻害薬であると考えられる。
- 健康被験者を対象に、強い CYP3A 阻害薬であるイトラコナゾール 200 mg QD の反復投与とパルボシクリブ 125 mg 単回投与とを併用したとき、パルボシクリブの  $AUC_{inf}$  および  $C_{max}$  がパルボシクリブ単剤投与時と比較してそれぞれ 87% および 34% 増加した。
- 健康被験者を対象に、強い CYP3A 誘導薬であるリファンピシン 600 mg QD の反復投与とパルボシクリブ 125 mg 単回投与とを併用したとき、パルボシクリブの  $AUC_{inf}$  および  $C_{max}$  がパルボシクリブ単剤投与時と比較してそれぞれ 85% および 70% 減少した。
- 健康被験者を対象に、中程度の CYP3A 誘導薬であるモダフィニル 400 mg QD の反復投与とパルボシクリブ 125 mg の単回投与とを併用したとき、パルボシクリブ単剤投与時と比較して、パルボシクリブの  $AUC_{inf}$  および  $C_{max}$  がそれぞれ 32% および 11% 減少した。
- PPI であるベプラゾール 40 mg QD の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を食後に併用投与した結果、パルボシクリブ単剤投与記載整備と比較してパルボシクリブの  $C_{max}$  が 41% 減少したが、 $AUC_{inf}$  に及ぼす影響はわずかであった (13% 減少)。ま

た、パルボシクリブをファモチジンおよび局所性制酸薬とそれぞれ併用投与した結果、これら薬剤との併用によるパルボシクリブの曝露量への影響は認められなかった。

- ポピュレーション PK 解析 (183 例) の結果から、PPI や H<sub>2</sub>RA およびその他の制酸薬を含む制酸薬をパルボシクリブのイセチオン酸塩カプセル剤と併用投与した結果、これら薬剤との併用によるパルボシクリブの曝露量への有意な影響はないことが示唆された。
- ポピュレーション PK 解析の結果から、性別の違いによるパルボシクリブの曝露量への影響は認められず、また年齢および体重がパルボシクリブの曝露量に臨床的に重要な影響を及ぼさないことが示唆された。本解析では患者の大部分が白人であったため、パルボシクリブの曝露量に及ぼす人種の影響は明らかにすることができなかった。
- 日本人健康被験者におけるパルボシクリブの AUC<sub>inf</sub> および C<sub>max</sub> 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、進行癌患者を対象とした試験の PK データからは同様の結果は得られなかった。パルボシクリブの定常状態における AUC<sub>tau</sub>, C<sub>max</sub>, C<sub>trough</sub> 値について、一部の試験対象集団では日本人およびアジア人 (日本人を除く) の進行乳癌患者と非アジア人の進行乳癌患者で同様の値を示したが、その他の試験対象集団では日本人およびアジア人 (日本人を除く) の進行乳癌患者で高い値を示した。しかしながら、パルボシクリブ 125 mg QD をスケジュール 3/1 にて投与したときの日本人進行乳癌患者における安全性プロファイルは、外国人進行乳癌患者と同様であった。PK, 安全性, 有効性の累積したデータの解析から、日本人の民族性に対する用量の変更は必要ないことが示された。
- A5481013 試験では、Child-Pugh 分類に基づいて定義された肝機能障害がパルボシクリブ 75 mg を単回経口投与したときのパルボシクリブの PK に及ぼす影響について検討した。肝機能の悪化に伴い、血漿中パルボシクリブの f<sub>u</sub> の平均値が増加した。パルボシクリブ 75 mg を単回経口投与したときのパルボシクリブの非結合型濃度から求めた AUC<sub>inf,u</sub> の調整済み幾何平均値は、正常肝機能の被験者と比較して、軽度の肝機能障害を有する被験者では約 17% 減少し、中等度および重度の肝機能障害を有する被験者ではそれぞれ約 34% および約 77% 増加した。パルボシクリブの非結合型濃度から求めた C<sub>max,u</sub> の調整済み幾何平均値は、正常肝機能の被験者と比較して、軽度、中等度および重度の肝機能障害を有する被験者ではそれぞれ 7%, 38% および 72% 増加した。軽度および中等度の肝機能障害を有する被験者におけるパルボシクリブ曝露量の変化の程度は臨床的に重要でないと考えられることから、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。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。
- A5481014 試験では、腎機能障害がパルボシクリブ 125 mg を単回経口投与したときのパルボシクリブの PK に及ぼす影響について検討した。パルボシクリブの f<sub>u</sub> の平均値と腎機能の悪化の間に明らかな関係は認められなかった。血漿中パルボシクリブの AUC<sub>inf</sub> の調整済み幾何平均値は、正常腎機能の被験者と比較して、軽度、中等度および重度の腎機能障害を有する被験者でそれぞれ、39%, 42% および 31% 増加した。パルボシクリブの C<sub>max</sub> の調整済み幾何平均値は、正常腎機能の被験者と比較して、軽度、中等度および重度の腎機能障害を有する被験者でそれぞれ 17%, 12% および 15% 増加した。腎機能障害を有する被験者のパルボシクリブ

リブ曝露量の増加と腎機能障害の程度との関連性は認められず、その増加の程度は臨床的に重要な影響でないと考えられることから、軽度、中等度および重度の腎機能障害を有する患者 ( $CL_{cr} \geq 15 \text{ mL/min}$  に該当する患者) における用量調節は不要と考える。

- ポピュレーション PK-PD 解析の結果から、パルボシクリブの曝露量の増加に伴い好中球数は減少することが示された。
- ポピュレーション PK-PD 解析の結果から、パルボシクリブの曝露量の増加に伴い血小板数は減少することが示された。血小板増殖能に及ぼすパルボシクリブの影響が小さいことも示唆された。
- A5481003 試験の曝露-反応解析では、ER 陽性 HER2 陰性の進行乳癌患者を対象に、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した場合、パルボシクリブの曝露量の増加に伴い PFS が改善されることが示された。しかしながら、本解析に用いたデータが少なかったため、PFS に対するパルボシクリブの曝露量の影響の推定値を正確に定量化することはできなかった。
- A5481023 試験の曝露-反応解析では、内分泌療法を受け疾患進行を認めた HR 陽性 HER2 陰性の進行乳癌患者を対象に、パルボシクリブとフルベストラントを併用投与した場合、パルボシクリブの血漿中曝露量と PFS に有意な関係性が認められなかった。
- A5481008 試験において、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、PK サンプルングの時間に合わせて、心電図 (2 分間隔で 3 回連続) を記録した。ベースライン時、ならびにパルボシクリブ 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、投与前、投与後 2 時間、4 時間、6 時間、8 時間の 5 時点で心電図を測定した。ECG データの変量効果解析では、QTc 評価を行った 5 つの時点のすべてで、QTcF, QTcS, QTcB のベースラインからの変化 (平均値) の片側 95%CI 上限値が 8 msec 未満であった。
- QTcS とパルボシクリブ濃度の間に正の相関が認められた。しかしながら、パルボシクリブを 125 mg QD にてスケジュール 3/1 で投与したときの定常状態時のパルボシクリブの  $C_{max}$  値 (平均値) の時、QTcS (平均値) が 5.6 msec 延長し、片側 95% CI の上限が 10 msec を下回ったことから、推奨される投与スケジュールでのパルボシクリブ投与では QT 延長が安全上の懸念とならないことが示唆された。また、パルボシクリブ投与による心拍数への影響は認められなかった。
- 中程度の脂肪食を摂取後に投与され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、一晚絶食下および最小限の絶食 (パルボシクリブ投与 1 時間前から投与後 2 時間までの絶食) 下で投与されたパルボシクリブのイセチオン酸塩カプセル剤と生物学的に同等と判断し得る結果であった。この 2 通りの絶食投与条件は、外国人患者対象の第 1/2 相試験 (A5481003 試験) での食事摂取に関する規定と同じ条件であった。第 3 相試験用最終遊離塩基カプセル剤は、本申請における主要試験である A5481008 試験 (進行癌もしくは転移性癌に対する全身抗癌治療歴のない ER 陽性 HER2 陰性の閉経後進行乳癌女性患者対象) および



A5481023 試験（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）で使用した。

## 7. 参考文献

1. Mouridsen HR, 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;2101-9.
2. Bergh J, Jonsson P-E, 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;30:1919-25.
3. Johnston S, Pippin J Jr, Pivrot 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.
4. 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 Oct 20;28(30):4594-600.
5. UK Summary of Product Characteristics for Femara®. Available at: <http://emc.medicines.org.uk/emc/industry/default.asp?page=displaydoc.asp&documentid=1285>.
6. Product Information: Faslodex®, fulvestrant (injection). AstraZeneca Pharmaceuticals, Wilmington, Delaware, (PI revised 11/2012). <http://www.azpicentral.com/faslodex/faslodex.pdf#page=1>.
7. 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. *Br Cancer Res* 2009;11(5):R77.
8. Desai PB, Nallani SC, Sane RS, et al. Induction of cytochrome P450 3A4 in primary human hepatocytes and activation of the human pregnane X receptor by tamoxifen and 4-hydroxytamoxifen. *Drug Metab Dispos* 2002;30(5):608-12.
9. The ATAC Trialists' Group. Pharmacokinetics of anastrozole and tamoxifen alone, and in combination, during adjuvant endocrine therapy for early breast cancer in postmenopausal women: a sub-protocol of the 'Arimidex and Tamoxifen Alone or in Combination' (ATAC) trial. *Br J Cancer* 2001;85(3):317-24.
10. Dowsett M, Pfister C, Johnson SR, et al. Impact of tamoxifen on the pharmacokinetics and endocrine effects of the aromatase inhibitor letrozole in postmenopausal women with breast cancer. *Clin Cancer Res* 1999;5:2338-43.
11. Cantarini MV, Macpherson MP, Marshall AL, et al. Phase 1 study to determine the effect of tamoxifen on the pharmacokinetics of a single 250 mg oral dose of gefitinib (IRESSA) in healthy male volunteers. *Cancer Chemother Pharmacol* 2005;56:557-62.

12. ICH E14. Clinical evaluation of QT/QTc interval prolongation and proarrhythmic potential for non-antiarrhythmic drugs. October 2005;1-20.
13. Product Information: Arimidex (Anastrozole). AstraZeneca Pharmaceuticals, Wilmington, Delaware, (PI revised 05/2014). <http://www.azpicentral.com/arimidex/arimidex.pdf>
14. Ma CX, Gao F, Northfelt D, et al. A phase II trial of neoadjuvant palbociclib, a cyclin-dependent kinase 4/6 inhibitor, in combination with anastrozole for clinical stage 2 or 3 estrogen-receptor positive, HER2-negative breast cancer. 2015 San Antonio Breast Cancer Symposium. Abstract S6-05. Presented December 11, 2015.
15. Product Information: Aromasin (Exemestane). Pharmacia & Upjohn Company, division of Pfizer Inc, New York, NY. (PI revised 07/2016) <http://labeling.pfizer.com/ShowLabeling.aspx?id=523>
16. Dowsett M, Cuzick J, Howell A, et al. Pharmacokinetics of anastrozole and tamoxifen alone, and in combination, during adjuvant endocrine therapy for early breast cancer in postmenopausal women: a sub-protocol of the 'Arimidex and Tamoxifen Alone or in Combination' (ATAC) trial. Br J Cancer 2001;85(3):317-24.

## 8. Appendix

### Appendix 1. 追加図表

Appendix 1.1. 健康被験者対象のパルボシクリブの臨床薬理試験で low-liers に分類された PK データの割合

試験番号	グループ	投与方法	全被験者			絶食下で遊離塩基カプセル剤を投与した被験者		
			N	low-liers <sup>a</sup>	low-liersの割合(%)	N	low-liers	low-liersの割合(%)
A5481009	A	一晚絶食下イセチオン酸塩カプセル剤投与	24	0	0	NA	NA	NA
	B	一晚絶食下██████第3相試験用初期遊離塩基カプセル剤投与（原薬粒子径██████μm）	24	1	4.2	24	1	4.2
	C	一晚絶食下██████第3相試験用初期遊離塩基カプセル剤投与（原薬粒子径██████μm）	24	1	4.2	24	1	4.2
	D	経口液剤投与（遊離塩基カプセル剤およびイセチオン酸塩カプセル剤間の区別なし）	24	0	0	NA	NA	NA
A5481015	A	一晚絶食下第3相試験用初期遊離塩基カプセル剤投与	14	3	21.4	14	3	21.4
	B	パルボシクリブ注射剤の静脈内投与	14	NA <sup>b</sup>	NA <sup>b</sup>	NA	NA	NA
A5481017	A	一晚絶食下第3相試験用最終遊離塩基カプセル剤投与	15	1	6.7	15	1	6.7
	B	一晚絶食下第3相試験用最終遊離塩基カプセル剤 + リファンピシン投与	14	NA <sup>c</sup>	NA <sup>c</sup>	NA	NA <sup>c</sup>	NA <sup>c</sup>
A5481018	A	一晚絶食下第3相試験用最終遊離塩基カプセル剤投与	26	4	15.4	26	4	15.4
	B	一晚絶食下第3相試験用最終遊離塩基カプセル剤 + ラベプラゾール投与	25	NA <sup>c</sup>	NA <sup>c</sup>	NA	NA <sup>c</sup>	NA <sup>c</sup>
A5481020	A	一晚絶食下イセチオン酸塩カプセル剤投与	71	0	0	NA	NA	NA
	B	一晚絶食下第3相試験用初期遊離塩基カプセル剤投与	71	6	8.5	71	6	8.5
	C	一晚絶食下第3相試験用最終遊離塩基カプセル剤投与	71	9	12.7	71	9	12.7
A5481021	A	一晚絶食下第3相試験用最終遊離塩基カプセル剤投与	28	3	10.7	28	3	10.7
	B	高脂肪食摂取後30分に第3相試験用最終遊離塩基カプセル剤投与	28	0	0	NA	NA	NA
	C	低脂肪食摂取後に第3相試験用最終遊離塩基カプセル剤投与	27	0	0	NA	NA	NA
	D	2回の中程度脂肪食の間に第3相試験用最終遊離塩基カプセル剤投与	28	0	0	NA	NA	NA

Appendix1.1. 健康被験者対象のパルボシクリブの臨床薬理試験で low-liers に分類された PK データの割合 (続き)

試験番号	グループ	投与方法	全被験者			絶食下で遊離塩基カプセル剤を投与した被験者		
			N	low-liers <sup>a</sup>	low-liersの割合(%)	N	low-liers	low-liersの割合(%)
A5481022	A	一晚絶食下第3相試験用最終遊離塩基カプセル剤 (原薬粒子径 ■ μm, 溶出水準1) 投与	23	6	26.1	23	6	26.1
	B	一晚絶食下第3相試験用最終遊離塩基カプセル剤 (原薬粒子径 ■ μm, 溶出水準1) 投与	23	2	8.7	23	2	8.7
	C	一晚絶食下第3相試験用最終遊離塩基カプセル剤 (原薬粒子径 ■ μm, 溶出水準2) 投与	23	4	17.4	23	4	17.4
	D	一晚絶食下第3相試験用最終遊離塩基カプセル剤 (原薬粒子径 ■ μm, 溶出水準3) 投与	24	6	25.0	24	6	25.0
A5481026	A	一晚絶食下第3相試験用初期遊離塩基カプセル剤投与	25	5	20.0	25	5	20.0
	B	一晚絶食下第3相試験用初期遊離塩基カプセル剤 + タモキシフェン投与	24	2	8.3	24	2	8.3
<b>合計</b>			<b>617<sup>d</sup></b>	<b>53</b>	<b>NA</b>	<b>415</b>	<b>53</b>	<b>12.8</b>

引用：A5481009 試験 治験総括報告書 Appendix Table 16.2.5.5.1.1, A5481015 試験 治験総括報告書 Appendix Table 16.2.5.5.1.1, A5481017 試験 治験総括報告書 Appendix Table 16.2.5.5.1.1 および Table 16.2.5.5.3, A5481018 試験 治験総括報告書 Appendix Table 16.2.5.5.1.1 および Table 16.2.5.5.3, A5481020 試験 治験総括報告書 Appendix Table 16.2.5.5.1.1, A5481021 試験 治験総括報告書 Appendix Table 16.2.5.5.1.1 および Table 16.2.5.5.2, A5481022 試験 治験総括報告書 Appendix Table 16.2.5.5.1.1, A5481026 試験 治験総括報告書 Appendix Table 16.2.5.5.1.1 および Table 16.2.5.5.3, ePharmacology Artifact ID No. 8054186, M2.3.P.2.2 項

C<sub>max</sub>：最高血漿中濃度，N：PK データの総数，NA：該当せず

a. low-liers とは，C<sub>max</sub> 値が 21.4 ng/mL 以下または C<sub>max</sub> 値の限界スチューデント化残差が-2 未満と定義する。

b. 静脈内投与であることから吸収相はないため NA とした。

c. DDI の影響の程度が大きかったため low-liers を区別することが出来なかった。

d. A5481015 試験でパルボシクリブを静脈内投与をした被験者，A5481017 試験でパルボシクリブ + リファンピシンを投与した被験者，および A5481018 試験でパルボシクリブ+ラベプラゾールを投与した被験者の PK データは総数に含まれない。

**Appendix 1.2. 進行癌患者にパルボシクリブを反復経口投与 (125 mg QD) したときの定常状態時のパルボシクリブの血漿中トラフ濃度の要約 (A5481001, A5481002, A5481003, A5481010 および A5481023 試験)**

試験番号	N	パルボシクリブのトラフ濃度 (ng/mL) の要約	
		幾何平均値 (幾何%CV)	中央値 (範囲)
A5481001	20	47.0 (48.9)	46.2 (17.5-119)
A5481002	7	72.6 (62.0)	78.7 (26.2-151)
A5481003	71	60.8 (42.4)	62.7 (8.0-225)
A5481008	243 <sup>a</sup>	64.9 (59)	68.7 (1.91-181)
A5481010	11	79.5 (47.4)	88.0 (32.8-178)
第1相試験 <sup>b</sup>			
A5481010	38	90.1 (42)	95.5 (31.1-214)
第2相試験			
A5481023	218 <sup>c</sup>	76.6 (41.3 <sup>d</sup> )	79.2 (1.1-205)

引用：ePharmacology Artifact ID No. 8390877, ePharmacology Artifact ID No. 10282244, A5481008 試験 治験総括報告書 Appendix Table 14.4.3.2.2, A5481010 試験 第2相試験 治験総括報告書 Appendix Table 14.4.3.2.b, A5481023 試験 治験総括報告書 Appendix Table 14.4.3.5.1

%CV：変動係数 (%), N：各試験においてトラフ濃度値を測定した被験者総数

- a. 投与遵守が確認された患者における被験者内  $C_{trough}$  平均値
- b. A5481010 試験のパート1およびパート2を合わせた  $C_{trough}$  から算出
- c. パルボシクリブ+フルベストラントの併用投与
- d. 算術%CV

**Appendix 1.3. 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  $C_{trough}$  の被験者内平均値の要約 (A5481023 試験)**

	パルボシクリブの定常状態時の $C_{trough}$ (ng/mL) の要約 <sup>a</sup>		
	非アジア人	アジア人 (日本人を除く)	日本人
N	179	26	13
算術平均値	83.1	93.1	87.8
標準偏差	35.3	35.4	27.9
中央値	78.85	89.6	82.2
最小値	1.05	34.1	56.5
最大値	205	160	165
幾何平均値	74.8	86.3	84.4
幾何%CV	57.2	42.7	28.4

引用：ePharmacology Artifact ID No. 10249246

$C_{trough}$ ：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), N：被験者数, %CV：変動係数 (%)

- a. 定常状態の  $C_{trough}$  の被験者内平均値

**Appendix 1.4. 経時的に PK サンプルングしたサブ集団の人口統計学的特性 (A5481010 試験 第 2 相試験部分)**

被験者 ID	投与グループ：パルボシクリブ 125 mg/レトロゾール 2.5 mg				
	性別	人種	年齢(歳)	体重(kg)	身長 (cm)
10012003	女性	アジア	63	48.6	155.5
10022002	女性	アジア	66	50.4	153.0
10032002	女性	アジア	53	49.8	163.8
10082002	女性	アジア	67	38.8	147.7
10092002	女性	アジア	45	57.0	170.3
10102002	女性	アジア	70	40.4	138.9
		平均値 <sup>a</sup>	60.7	47.5	154.9
		最小値	45	38.8	138.9
		最大値	70	57.0	170.3

引用: A5481010 試験 第 2 相試験 治験総括報告書 Appendix Table 16.2.4.1.b および Table 16.2.5.5.b

ID : 識別情報

a. 算術平均値

**Appendix 1.5. 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<sub>trough</sub> の被験者内平均値の要約 (A5481008 試験)**

	パルボシクリブの定常状態時 C <sub>trough</sub> (ng/mL) の要約 <sup>a</sup>		
	非アジア人	アジア人 (日本人を除く)	日本人
N	142	11	27
算術平均値	68.5	95.5	99.5
標準偏差	27.0	36.2	27.9
中央値	65.7	83.7	95.9
最小値	1.91	53.4	38.5
最大値	154	181	155
幾何平均値	61.7	90.1	95.4
幾何%CV	59.1	36.0	31.3

引用: ePharmacology Artifact ID No. 11484433

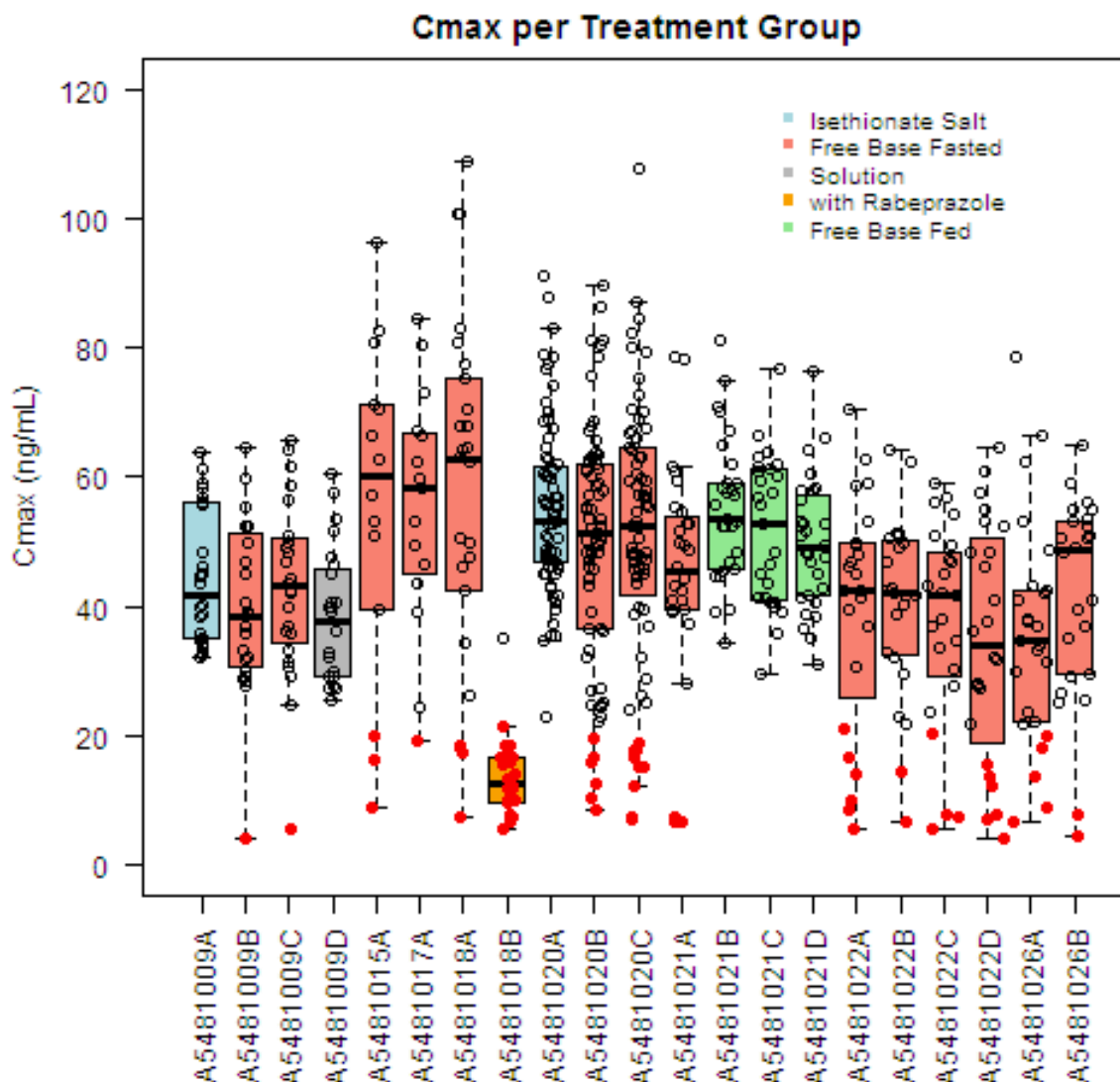
C<sub>trough</sub>: 反復投与時の血漿中パルボシクリブのトラフ濃度 (投与前値), N: グループ C に含まれる統計解析対象被験者数, %CV: 変動係数 (%)

グループ C: 制酸薬併用の有無に関わらず PK サンプルング時に食後状態である被験者

a. 定常状態の C<sub>trough</sub> の被験者内平均値



Appendix 1.6. 健康被験者を対象に実施した試験で報告された投与群別  $C_{max}$  値 (A5481009, A5481015, A5481017, A5481018, A5481020, A5481021, A5481022 および A5481026 試験)



引用：ePharmacology Artifact ID No. 8054184

$C_{max}$ ：最高血漿中濃度

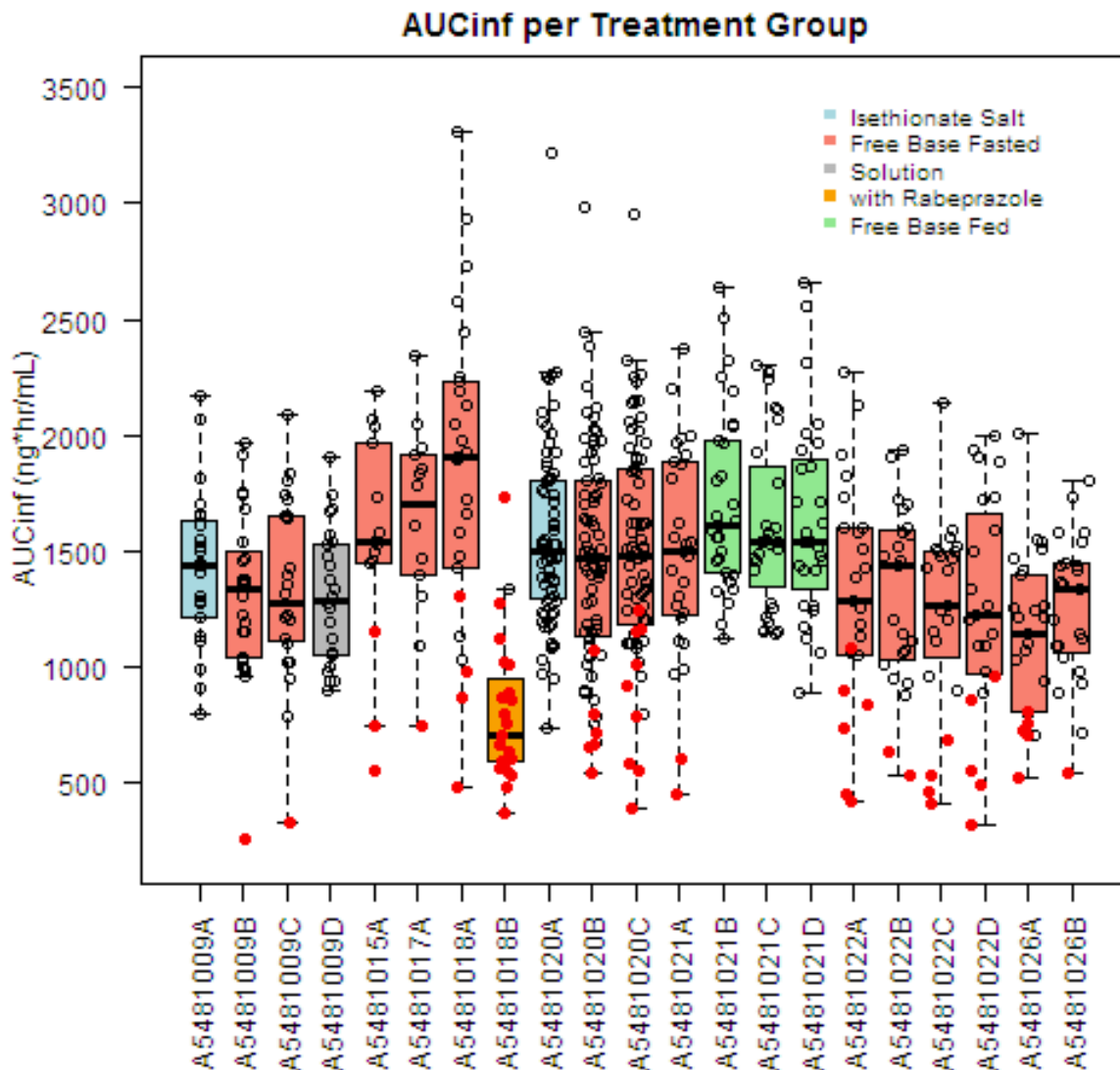
試験番号の後のアルファベットは各試験の投与群を示す。

○：個々の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）

A5481015 試験のパルボシクリブを静脈内投与した被験者，または A5481017 試験の一晚絶食下で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とリファンピシンを併用投与した被験者の  $C_{max}$  は示していない。

$C_{max}$  値が 21.4 ng/mL 以下または  $C_{max}$  値の限界スチューデント化残差が-2未満のいずれかに定義される low-liers の  $C_{max}$  値を赤色の点（●）で示す。

Appendix 1.7. 健康被験者を対象に実施した試験で報告された投与群別 AUC<sub>inf</sub> 値 (A5481009, A5481015, A5481017, A5481018, A5481020, A5481021, A5481022 および A5481026 試験)



引用：ePharmacology Artifact ID No. 8054183

AUC<sub>inf</sub>：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

試験番号の後のアルファベットは各試験の投与群を示す。

○：個々の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）

A5481015 試験のパルボシクリブを静脈内投与した被験者，または A5481017 試験の一晚絶食下で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とリファンピシンを併用投与した被験者の AUC<sub>inf</sub> は示していない。

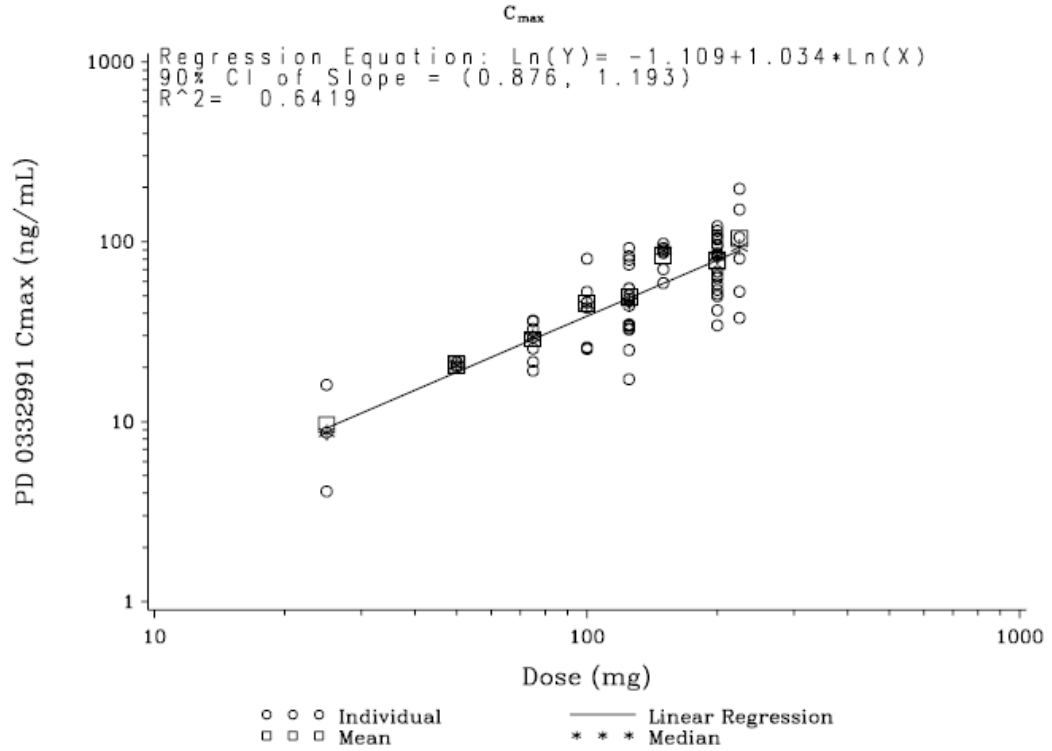
C<sub>max</sub> 値が 21.4 ng/mL 以下または C<sub>max</sub> 値の限界スチューデント化残差が 2 未満のいずれかに定義される low-liers の AUC<sub>inf</sub> 値を赤色の点（●）で示す。

Appendix 1.8. 進行癌患者にパルボシクリブを単回経口投与したときのサイクル1第1日のパルボシクリブの  $C_{max}$  と用量との関係 (A5481001 試験)

Figure 14.4.4.1  
PD 0332991 Protocol A5481001  
Relationship between Plasma PD 0332991  $C_{max}$  and Dose Following Single Oral Dose Administration of PD 0332991 (Cycle 1 Day 1)

Page 1 of 1

090177e1850864e6\Final\Final On: 24-Feb-2014 02:04



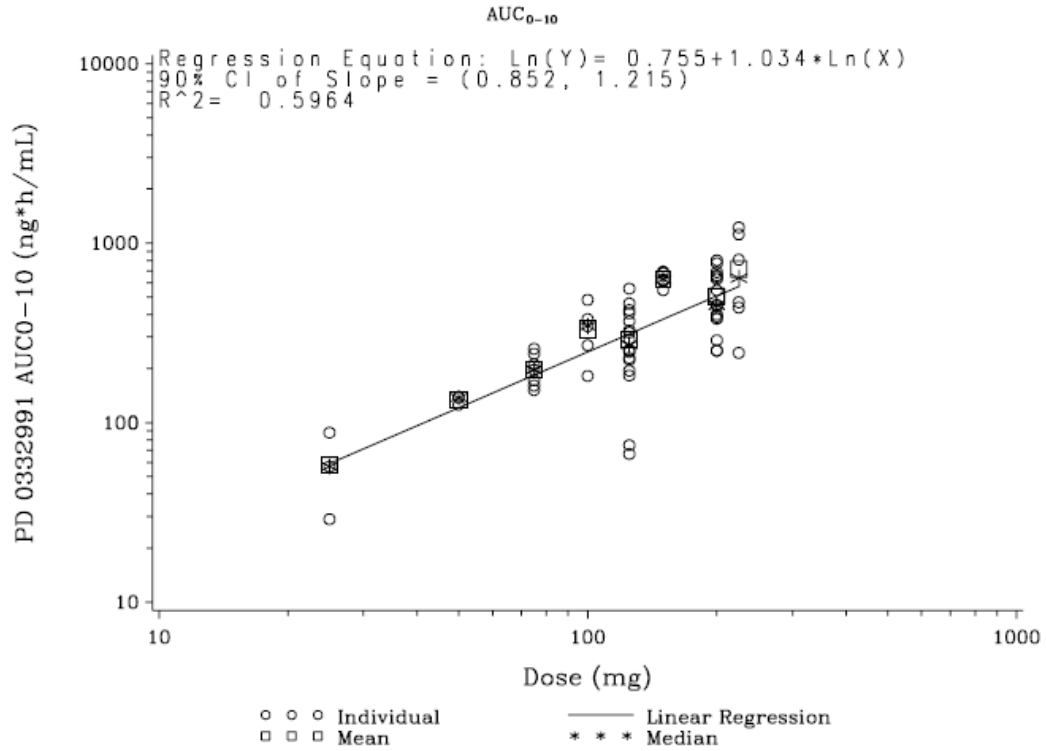
The solid lines represent linear regressions through the data. The regression parameters listed on the plots are from regressions on a natural logarithmic scale. The regression lines shown are based on a log (base 10) scale.  
PFIZER CONFIDENTIAL Source Data: Table 16.2.1 and 16.2.2 Date of Reporting Dataset Creation: 23DEC2008 Date of Table Generation: 21FEB2014 (16:51)

$C_{max}$  : 最高血漿中濃度, CI : 信頼区間,  $\ln$  : 自然対数, PD 0332991 : パルボシクリブ  
○は個々のデータ, □は幾何平均値, ●は中央値, 実線は全データの線形回帰を表す。また, 自然対数目盛上に回帰パラメータを示す。

Appendix 1.9. 進行癌患者にパルボシクリブを単回経口投与したときのサイクル1第1日のパルボシクリブの AUC<sub>10</sub> と用量との関係 (A5481001 試験)

Figure 14.4.4.3  
PD 0332991 Protocol A5481001  
Relationship between Plasma PD 0332991 AUC<sub>0-10</sub> and Dose Following Single Oral Dose Administration of PD 0332991 (Cycle 1 Day 1)

090177e1850864e4\Final\Final On: 24-Feb-2014 02:04



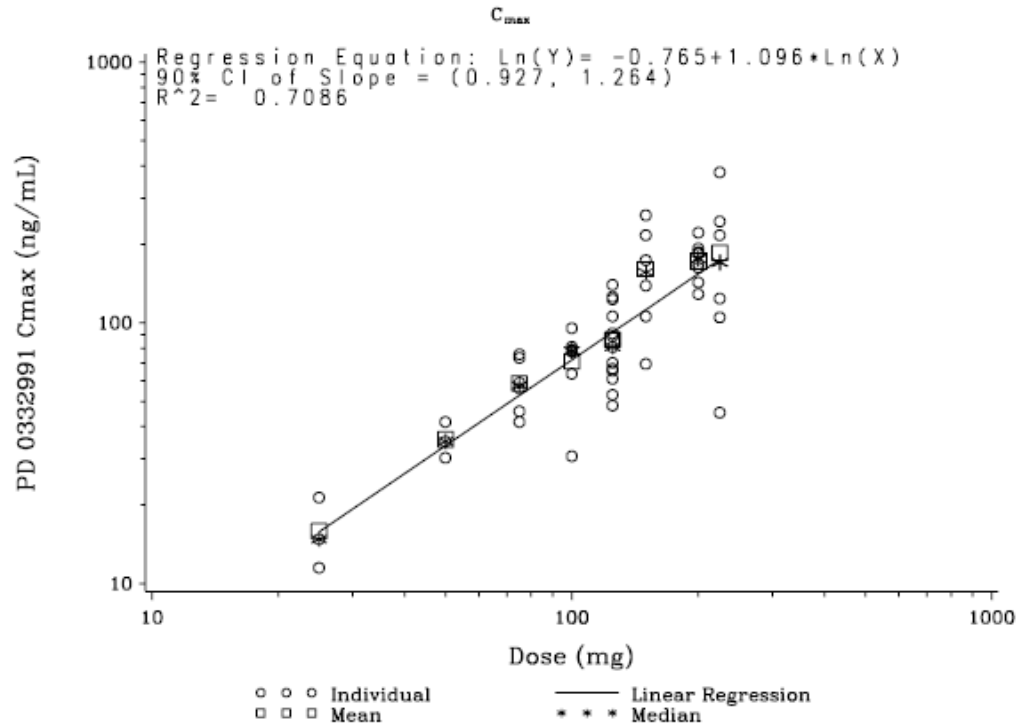
The solid lines represent linear regressions through the data. The regression parameters listed on the plots are from regressions on a natural logarithmic scale. The regression lines shown are based on a log (base 10) scale.  
PFIZER CONFIDENTIAL Source Data: Table 16.2.1 and 16.2.2 Date of Reporting Dataset Creation: 23DEC2008 Date of Table Generation: 21FEB2014 (16:59)

AUC<sub>10</sub> (または図中 AUC<sub>0-10</sub>) : 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, CI : 信頼区間, ln : 自然対数, PD 0332991 : パルボシクリブ  
○は個々のデータ, □は幾何平均値, ●は中央値, 実線は全データの線形回帰を表す。また, 自然対数目盛上に回帰パラメータを示す。

Appendix 1.10. 進行癌患者にパルボシクリブを反復経口投与したときのサイクル1第8日のパルボシクリブの  $C_{max}$  と用量との関係 (A5481001 試験)

Figure 14.4.4.2  
PD 0332991 Protocol A5481001  
Relationship between Plasma PD 0332991  $C_{max}$  and Dose Following Multiple Oral Doses Administration of PD 0332991 (Cycle 1 Day 8)

Page 1 of 1



090177e1850864e7\Final\Final On: 24-Feb-2014 02:04

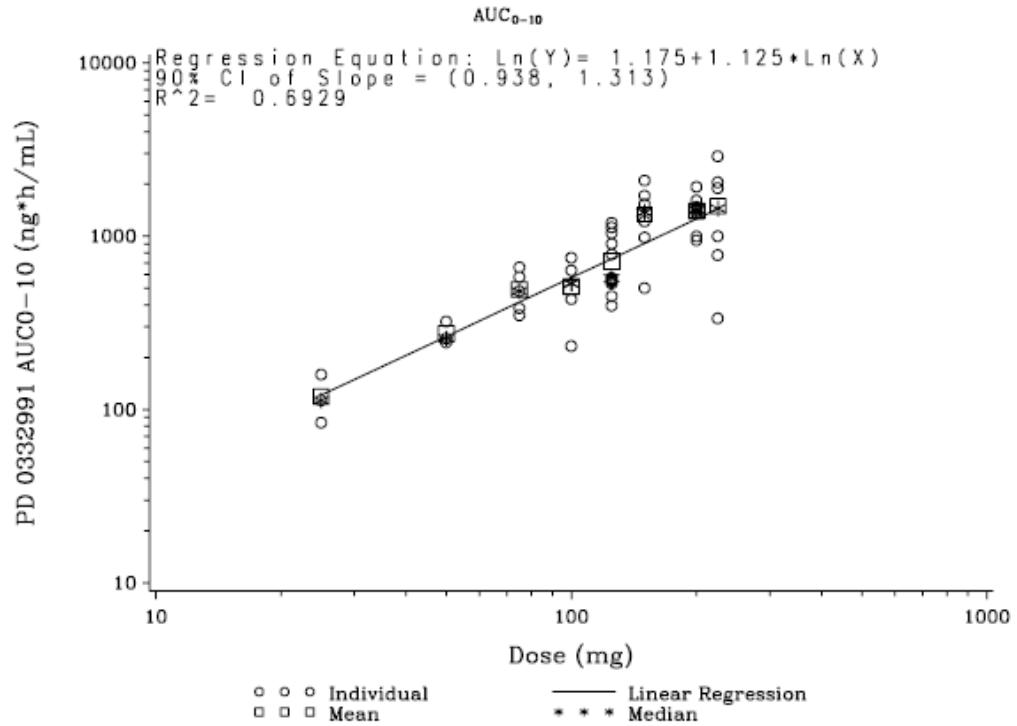
The solid lines represent linear regressions through the data. The regression parameters listed on the plots are from regressions on a natural logarithmic scale. The regression lines shown are based on a log (base 10) scale.  
PFIZER CONFIDENTIAL Source Data: Table 16.2.1 Date of Reporting Dataset Creation: 23DEC2008 Date of Table Generation: 21FEB2014 (16:57)

$C_{max}$  : 最高血漿中濃度, CI : 信頼区間, ln : 自然対数, PD 0332991 : パルボシクリブ  
○は個々のデータ, □は幾何平均値, ●は中央値, 実線は全データの線形回帰を表す。また, 自然対数目盛上に回帰パラメータを示す。

Appendix 1.11. 進行癌患者にパルボシクリブを反復経口投与したときのサイクル1第8日のパルボシクリブの AUC<sub>0-10</sub> と用量との関係 (A5481001 試験)

Figure 14.4.4.4  
PD 0332991 Protocol A5481001  
Relationship between Plasma PD 0332991 AUC<sub>0-10</sub> and Dose Following Multiple Oral Doses Administration of PD 0332991 (Cycle 1 Day 8)

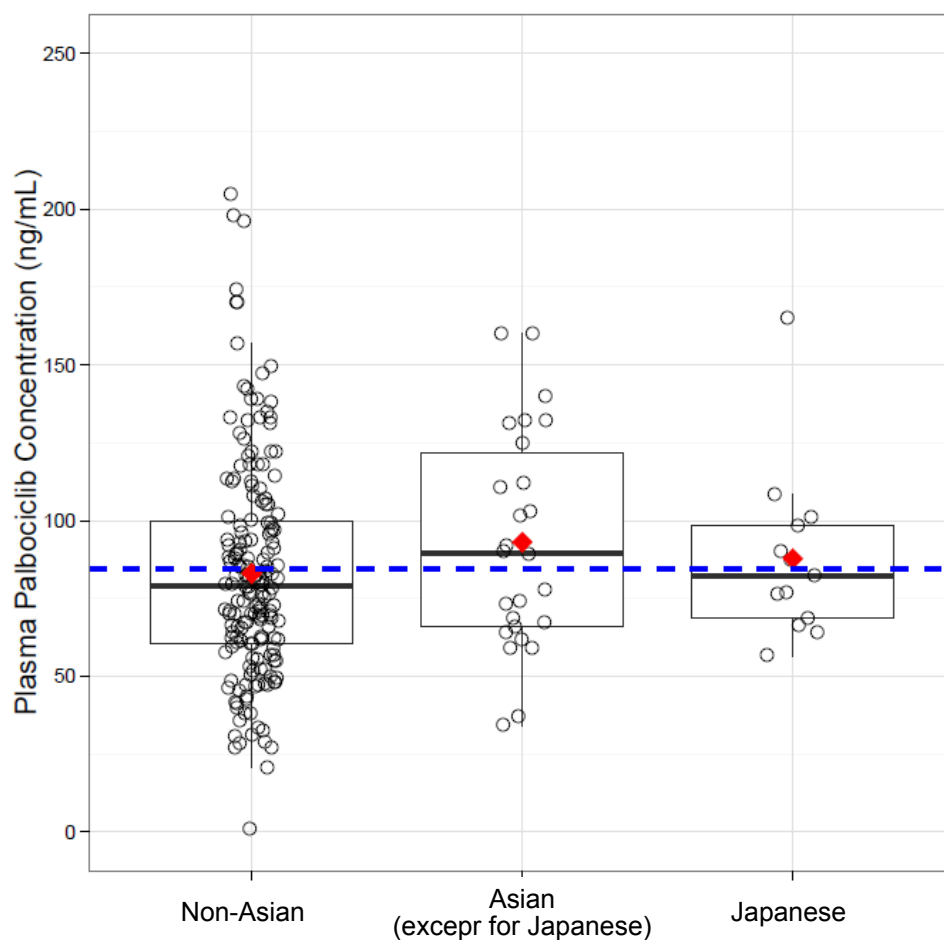
090177e1850864e5FinalFinal On: 24-Feb-2014 02:04



The solid lines represent linear regressions through the data. The regression parameters listed on the plots are from regressions on a natural logarithmic scale. The regression lines shown are based on a log (base 10) scale.  
PFIZER CONFIDENTIAL Source Data: Table 16.2.1 Date of Reporting Dataset Creation: 23DEC2008 Date of Table Generation: 21FEB2014 (17:07)

AUC<sub>10</sub> (または図中 AUC<sub>0-10</sub>) : 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, CI : 信頼区間, ln : 自然対数, PD 0332991 : パルボシクリブ  
○は個々のデータ, □は幾何平均値, ●は中央値, 実線は全データの線形回帰を表す。また, 自然対数目盛上に回帰パラメータを示す。

Appendix 1.12. 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  $C_{trough}$  (A5481023 試験)



引用：ePharmacology Artifact ID No. 10249253

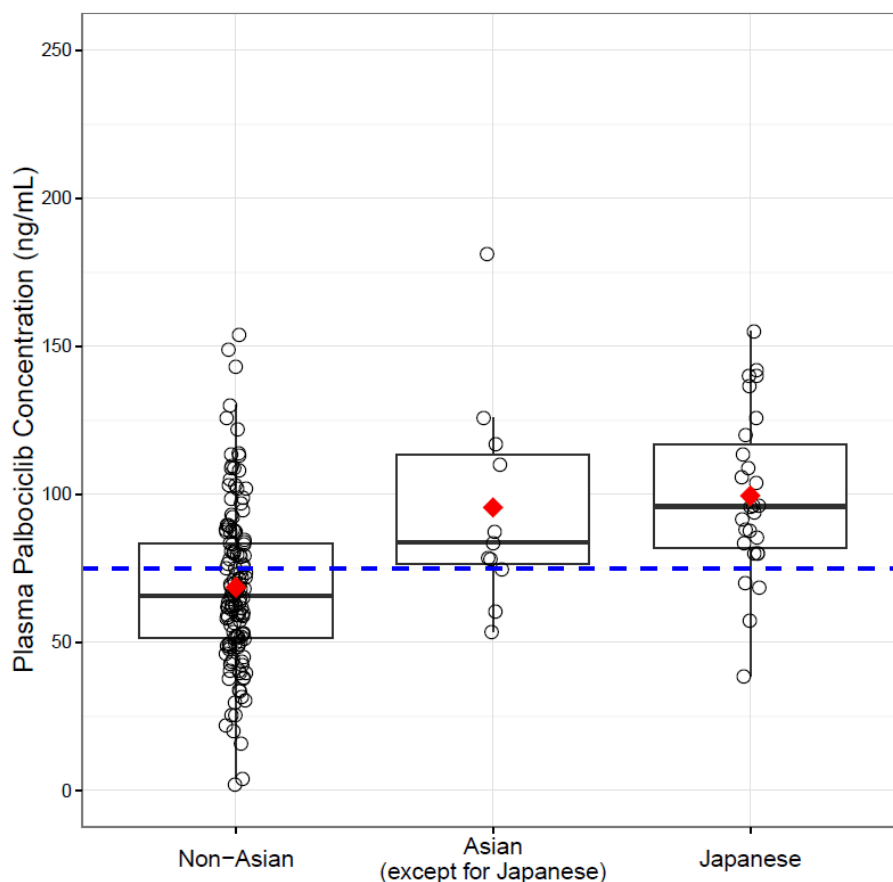
$C_{trough}$ ：反復投与時の血漿中パルボシクリブのトラフ濃度（投与前値）

被験者数：非アジア人 179 例，アジア人（日本人を除く）26 例，日本人 13 例

◆：各人種の算術平均値，○：個々の  $C_{trough}$ ，青い破線：日本人，アジア人（日本人を除く），非アジア人全データの算術平均値

箱ひげ図の箱の下側の辺は第1四分位数，上側の辺は第3四分位数，箱の中央の線は中央値を示す。箱の下側および上側の辺から伸びる線の先端は，「第1四分位数-1.5×IQR」から「第3四分位数+1.5×IQR」の範囲内のそれぞれ最小値および最大値を示す。ここで，IQR（interquartile range）とは四分範囲であり，IQR = 第3四分位数-第1四分位数を示す。

Appendix 1.13. 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  $C_{trough}$  の比較（A5481008 試験）



引用：ePharmacology Artifact ID No. 11484472

$C_{trough}$ ：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）

被験者数：非アジア人 142 例，アジア人（日本人を除く）11 例，日本人 27 例。いずれもグループ C（食後投与，制酸薬の併用問わず）に該当する。

◆：各人種の算術平均値，○：個々の  $C_{trough}$ ，青い破線：日本人，アジア人（日本人を除く），非アジア人の全データの算術平均値

箱ひげ図の箱の下側の辺は第 1 四分位数，上側の辺は第 3 四分位数，箱の中央の線は中央値を示す。箱の下側および上側の辺から伸びる線の先端は，「第 1 四分位数-1.5×IQR」から「第 3 四分位数+1.5×IQR」の範囲内のそれぞれ最小値および最大値を示す。ここで，IQR（interquartile range）とは四分範囲であり，IQR = 第 3 四分位数-第 1 四分位数を示す。