2.7.3 臨床的有効性（初回内分泌療法）

2.7.3 臨床的有効性（既治療）

TABLE OF CONTENTS

LIST OF TABLES 3
LIST OF FIGURES 5
略号および用語の定義一覧 6
1. 背景および概観 8
1.1. 背景 8
1.1.1. 進行乳癌治療の現状 8
1.1.2. サイクリン依存性キナーゼ 4 および 6（CDK4/6） 9
1.2. 臨床的有効性の概観 10
1.2.1. 国際共同第 3 相試験（A5481008 試験） 11
1.2.1.1. 主な組み入れ基準 11
1.2.1.2. 試験デザイン 11
1.2.1.3. 目的 12
1.2.1.4. 治験薬の投与 13
1.2.1.5. 腫瘍評価 13
1.2.1.6. 統計学的手法 14
1.2.1.7. 有効性評価項目 14
1.2.1.8. 統計および解析計画 16
1.2.2. 国内第 1/2 相試験（A5481010 試験） 19
1.2.2.1. 主な組み入れ基準 19
1.2.2.2. 試験デザイン 19
1.2.2.3. 目的 20
1.2.2.4. 治験薬の投与 20
1.2.2.5. 腫瘍評価 21
1.2.2.6. 統計学的手法 22
1.2.2.7. 有効性評価項目 23
1.2.2.8. 統計および解析計画 25
1.2.3. 外国第 1/2 相試験（A5481003 試験） 25
1.2.3.1. 主な組み入れ基準 25
1.2.3.2. 試験デザイン 26
1.2.3.3. 目的 27
1.2.3.4. 治験薬の投与 28

1.2.3.5. 腫瘍評価 28
1.2.3.6. 統計学的手法 29
1.2.3.7. 有効性評価項目 30
1.2.3.8. 統計および解析計画 31
1.2.4. 患者報告アウトカム（PRO） 34
1.2.4.1. 国際共同第 3 相試験（A5481008 試験） 34
1.2.4.2. 国内第 1/2 相試験（A5481010 試験：第 2 相） 34
1.2.4.3. 外国第 1/2 相試験（A5481003 試験：第 2 相） 34
1.2.5. バイオマーカー 35
1.2.5.1. 国際共同第 3 相試験（A5481008 試験） 35
1.2.5.2. 国内第 1/2 相試験（A5481010 試験：第 2 相） 35
1.2.5.3. 外国第 1/2 相試験（A5481003 試験：第 2 相） 35
2. 個々の試験結果の要約 35
2.1. 国際共同第 3 相試験（A5481008 試験） 35
2.2. 国内第 1/2 相試験（A5481010 試験） 37
2.3. 外国第 1/2 相試験（A5481003 試験） 39
3. 全試験を通しての結果の比較と解析 41
3.1. 試験対象集団 41
3.1.1. 国際共同第 3 相試験（A5481008 試験） 41
3.1.1.1. 患者の内訳 41
3.1.1.2. 人口統計学的特性 42
3.1.1.3. ベースライン時の疾患特性 43
3.1.1.4. 乳癌に対する治療歴 45
3.1.1.5. 層別因子 46
3.1.2. 国内第 1/2 相試験（A5481010 試験：第 2 相） 47
3.1.2.1. 患者の内訳 47
3.1.2.2. 人口統計学的特性 48
3.1.2.3. ベースライン時の疾患特性 48
3.1.2.4. 乳癌に対する治療歴 49
3.1.3. 外国第 1/2 相試験（A5481003 試験：第 2 相） 50
3.1.3.1. 患者の内訳 50
3.1.3.2. 人口統計学的特性 51

3.1.3.3. ベースライン時の疾患特性 51
3.1.3.4. 乳癌に対する治療歴 53
3.1.3.5. 層別因子 54
3.2. 全有効性試験の結果の比較検討 54
3.2.1. 有効性の主要評価項目 － 無増悪生存期間（PFS） 54
3.2.1.1. 国際共同第 3 相試験（A5481008 試験） 54
3.2.1.2. 国内試験第 1/2 相（A5481010 試験：第 2 相） 62
3.2.1.3. 外国第 1/2 相試験（A5481003 試験：第 2 相） 64
3.2.2. 有効性の副次評価項目 67
3.2.2.1. 国際共同第 3 相試験（A5481008 試験） 67
3.2.2.2. 国内試験第 1/2 相（A5481010 試験：第 2 相） 71
3.2.2.3. 外国第 1/2 相試験（A5481003 試験：第 2 相） 73
3.2.3. 有効性の主要評価項目および副次評価項目のまとめ 76
3.2.4. 患者報告アウトカム（PRO） 80
3.2.4.1. 国際共同第 3 相試験（A5481008 試験） 80
3.2.4.2. 国内試験第 1/2 相（A5481010 試験：第 2 相） 82
3.2.4.3. 外国試験第 1/2 相（A5481003 試験：第 2 相） 83
3.2.5. 細胞周期関連バイオマーカー 83
3.2.5.1. 国際共同第 3 相試験（A5481008 試験） 83
3.2.5.2. 国内試験第 1/2 相（A5481010 試験：第 2 相） 85
3.2.5.3. 外国試験第 1/2 相（A5481003 試験：第 2 相） 86
3.3. 部分集団における結果の比較 86
3.3.1. 国際共同第 3 相試験（A5481008 試験） 86
3.3.2. 国内第 1/2 相試験（A5481010 試験：第 2 相） 88
3.3.3. 外国第 1/2 相試験（A5481003 試験：第 2 相） 89
4. 推奨用法・用量に関する臨床情報の解析 90
5. 効果の持続，耐薬性 90
6. 参考文献 90

LIST OF TABLES

Table 1. パルボシクリブの進行乳癌における有効性評価に用いた試験一覧 10
Table 2. 主な有効性解析の要約（A5481008 試験） 18

Table 3. 主な有効性解析の要約（A5481010 試験：第 2 相） 25
Table 4. 主な有効性解析の要約（A5481003 試験：第 2 相） 33
Table 5. 患者の内訳および解析対象集団（A5481008 試験） 42
Table 6. 人口統計学的特性：ITT 集団（A5481008 試験） 43
Table 7. ベースライン時の疾患特性：ITT 集団（A5481008 試験） 44
Table 8. 乳癌に対する治療歴：ITT 集団（A5481008 試験） 46
Table 9. 層別因子別の患者数：ITT 集団（A5481008 試験） 47
Table 10. 患者の内訳および解析対象集団（A5481010 試験：第 2 相） 48
Table 11. 人口統計学的特性：FAS 集団（A5481010 試験：第 2 相） 48
Table 12. ベースライン時の疾患特性：FAS 集団（A5481010 試験：第 2 相） 49
Table 13. 乳癌に対する治療歴：FAS 集団（A5481010 試験：第 2 相） 50
Table 14. 患者の内訳および解析対象集団：ITT 集団（A5481003 試験：第 2 相） 51
Table 15. 人口統計学的特性：ITT 集団（A5481003 試験：第 2 相） 51
Table 16. ベースライン時の疾患特性：ITT 集団（A5481003 試験：第 2 相） 52
Table 17. 乳癌に対する治療歴：ITT 集団（A5481003 試験：第 2 相） 53
Table 18. 治験責任医師判定に基づく PFS：ITT 集団（A5481008 試験） 55
Table 19. BICR 判定に基づく PFS：ITT 集団（A5481008 試験） 59
Table 20. 治験責任医師判定および BICR 判定に基づく PFS の比較：ITT 集団（A5481008 試験） 62
Table 21. 治験責任医師判定に基づく PFS：FAS 集団（A5481010 試験：第 2 相） 63
Table 22. 治験責任医師判定に基づく PFS：ITT 集団（A5481003 試験：第 2 相） 65
Table 23. 治験責任医師判定に基づく最良総合効果（確定）：ITT 集団（A5481008 試験） 68
Table 24. 治験責任医師判定に基づく最良総合効果（確定）：ベースライン時に測定可能病変を有する患者集団（A5481008 試験） 69
Table 25. 治験責任医師判定に基づく CBR：ITT 集団（A5481008 試験） 71
Table 26. 治験責任医師判定に基づく最良総合効果：FAS 集団および RE 集団（A5481010 試験：第 2 相） 72
Table 27. 治験責任医師判定に基づく CBR：FAS 集団および RE 集団（A5481010 試験：第 2 相） 73
Table 28. 治験責任医師判定に基づく最良総合効果：ITT 集団およびベースライン時に測定可能病変を有する患者集団（A5481003 試験：第 2 相） 75
Table 29. 治験責任医師判定に基づく CBR：ITT 集団（A5481003 試験：第 2 相） 76

Table 30. 治験責任医師判定に基づく有効性結果のまとめ［A5481008 試験，A5481010 試験（第 2 相），A5481003 試験（第 2 相）］ 78
Table 31. バイオマーカーのステータス別の治験責任医師判定に基づく PFS：バイオマーカー解析対象集団（A5481008 試験） 84
Table 32. 部分集団別 PFS：FAS 集団（A5481010 試験：第 2 相） 89

LIST OF FIGURES

Figure 1. A5481003 試験 － 第 2 相試験のデザイン 27
Figure 2. 治験責任医師判定に基づく PFS の Kaplan-Meier 曲線：ITT 集団，全体（A5481008 試験） 56
Figure 3. 治験責任医師判定に基づく PFS の Kaplan-Meier 曲線：ITT 集団，日本人（A5481008 試験） 57
Figure 4. 治験責任医師判定に基づく PFS の感度分析のフォレストプロット：ITT 集団（A5481008 試験） 58
Figure 5. BICR 判定に基づく PFS の Kaplan-Meier 曲線：ITT 集団，全体（A5481008 試験） 60
Figure 6. BICR 判定に基づく PFS の Kaplan-Meier 曲線：ITT 集団，日本人（A5481008 試験） 61
Figure 7. 治験責任医師判定に基づく PFS の Kaplan-Meier 曲線：FAS 集団（A5481010 試験：第 2 相） 63
Figure 8. 治験責任医師判定に基づく PFS の Kaplan-Meier 曲線：ITT 集団（A5481003 試験：第 2 相） 66
Figure 9. BICR 判定に基づく PFS の Kaplan-Meier 曲線：ITT 集団（A5481003 試験：第 2 相） 67
Figure 10. OS の Kaplan-Meier 曲線：ITT 集団（A5481003 試験：第 2 相） 74
Figure 11. 治験責任医師判定に基づく PFS のベースライン時の患者背景別フォレストプロット：ITT 集団（A5481008 試験） 88
Figure 12. 治験責任医師判定に基づく PFS のベースライン時の患者背景別フォレストプロット（症例報告書データに基づく層別）：ITT 集団（A5481003 試験：第 2 相） 90

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
AT	as-treated
BCS	breast cancer subscale：乳癌サブスケール
BICR	Blinded Independent Central Review：盲検下独立中央評価
CBR	clinical benefit response：臨床的有用性
CCND1	cyclin D1（protein-coding gene）：サイクリン D1
CDK	cyclin-dependent kinase：サイクリン依存性キナーゼ
CDKN2A	cyclin-dependent kinase inhibitor 2A（別名：$p16^{INK4A}$）：サイクリン依存性キナーゼ阻害 2A
Cip/Kip	CDK interacting protein-kinase inhibitory protein：CDK 相互作用性蛋白キナーゼ
CR	complete response：完全奏効
CT	computed tomography：コンピュータ断層撮影
CYP	cytochrome P450：シトクロム P450
DC	disease control：病勢コントロール［臨床的有用性（CBR）と同一］
DLT	dose-limiting toxicity：用量制限毒性
DOR	duration of objective response：奏効期間
ECOG	Eastern Cooperative Oncology Group
EDR	early disagreement rate：早期不一致率
EQ-5D	Euro Quality of Life - 5 Dimentions：EQ-5D 調査票
EQ-VAS	Euro Quality of Life - visual analog scale：EQ-ビジュアルアナログスケール
ER	estrogen receptor：エストロゲン受容体
EWB	emotional well-being：精神的健康感
FACT-B	Functional Assessment of Cancer Therapy-Breast
FACT-G	Functional Assessment of Cancer Therapy-General
FAS	full analysis set
FDA	US Food and Drug Administration：米国食品医薬品局
FISH	fluorescence in situ hybridization：蛍光 in situ ハイブリダイゼーション
FWB	functional well-being：機能的健康感
HER2	human epidermal growth factor receptor 2：ヒト上皮増殖因子受容体 2
HR	hormon receptor：ホルモン受容体
IHC	immunohistochemistry：免疫組織化学染色
INK	inhibitor of the cyclin-dependent kinase：サイクリン依存性キナーゼ阻害因子
ITT	intent-to-treat
JAN	Japanese Accepted Names for Pharmaceuticals：医薬品一般的名称
LDR	late disagreement rate：後期不一致率
M	モジュール
mBPI-sf	modified Brief Pain Inventory-short form：簡易疼痛調査票
mITT	modified intent-to-treat
MID	minimal important difference：臨床的に意義のある最小変化量
MRI	magnetic resonance imaging：核磁気共鳴画像法
MTD	maximum tolerated dose：最大耐量
NCCN	The National Comprehensive Cancer Network
OR	objective response：奏効
ORR	objective response rate：奏効率
OS	overall survival：全生存期間
p16	サイクリン依存性キナーゼ阻害 2A（CDKN2A）の別名
PD	progressive disease：疾患進行
PFS	progression-free survival：無増悪生存期間
Ph1P1	Phase 1 Part 1：第 1 相パート 1
Ph1P2	Phase 1 Part 2：第 1 相パート 2
Ph2P1	Phase 2 Part 1：第 2 相パート 1
Ph2P2	Phase 2 Part 2：第 2 相パート 2
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
PR	partial response：部分奏効
PgR	progesterone receptor：プロゲステロン受容体
PRO	patient-reported outcomes：患者報告アウトカム
PWB	physical well-being：身体的健康感
QD	quaque die (once daily)：1 日 1 回
QoL	quality of life：クオリティ・オブ・ライフ
QT	time from the beginning of the QRS complex to the end of the T wave in the electrocardiogram：心電図上の QRS 群の開始から T 波終了までの時間
QTc	corrected QT interval：心拍数で補正した QT 間隔
Rb	retinoblastoma protein：網膜芽細胞腫蛋白
RB1	retinoblastoma (when referring to the gene name)：網膜芽細胞腫
RE	response evaluable：抗腫瘍効果評価対象
RECIST	Response Evaluation Criteria in Solid Tumors : 固形がんの治療効果判定のための新ガイドライン
RP2D	recommended phase 2 dose：第 2 相試験推奨用量
SD	stable disease：安定
SCID	severe combined immunodeficiency：重症複合型免疫不全
SWB	social/family well-being：社会的健康感
TOI	Trial Outcome Index
TTD	time to deterioration：悪化までの期間
TTP	time to progression：無増悪期間

本モジュール（M）2.7.3 臨床的有効性（初回内分泌療法）では，エストロゲン受容体（ER）陽性ヒト上皮増殖因子受容体 2（HER2）陰性の閉経後進行乳癌患者に対する初回内分泌療法としてパルボシクリブとレトロゾールを併用したときの有効性のデータを提示する。内分泌療法を受けたが，疾患進行を認めたホルモン受容体（HR）陽性 HER2 陰性の進行乳癌女性患者に対してパルボシクリブとフルベストラントを併用したときの有効性のデータは M2.7.3（既治療）に示した。

なお，M2.7.3 項を通して，治験薬名は医薬品一般的名称（JAN）の「パルボシクリブ」を用い，治験成分記号「PD-0332991」を併記せずに表示する。

1. 背景および概観

1.1. 背景

パルボシクリブは，サイクリン依存性キナーゼ 4 および 6（CDK4/6）に対して高い選択性を有する可逆的な経口阻害薬である。パルボシクリブは，G1 期から S 期への細胞周期の移行を阻害することにより細胞の DNA 合成を抑制する。

パルボシクリブは，in vitro において種々のヒト腫瘍細胞株（MDA-MB-435，Colo-205 等）に対して抗増殖作用（細胞増殖阻害，DNA へのチミジン取り込み阻害）を示し（M2.6.2.2.3 項），in vivo においても，種々の重症複合型免疫不全（SCID）マウスのヒト腫瘍異種移植モデル（SF-295，MDA-MB-435，Colo-205 等）において顕著な抗腫瘍活性を示すことが確認された（M2.6.2.2.5.1 項）。分子的特徴が明らかなヒト乳癌細胞株を用いた in vitro 試験結果から，パルボシクリブに対する感受性が高い細胞株（IC_{50} 値 ＜150 nmol/L）ではサイクリン依存性キナーゼ阻害 2A（CDKN2A，別名 p16）の発現量が低く網膜芽細胞腫蛋白（Rb）の発現量が高いことが示されたが，抵抗性細胞株では，CDKN2A（p16）の発現量が高く Rb の発現量が低いことが示された。このパネルにおいて，感受性細胞株のほとんどが ER 陽性のルミナルサブタイプであった（Finn RS 2009）。パルボシクリブとアロマターゼ阻害薬または抗エストロゲン剤（レトロゾール，フルベストラント，タモキシフェン）とを併用した非臨床試験では，ER 陽性ヒト乳癌細胞株を用いた in vitro または in vivo 試験において，パルボシクリブと上記の薬剤との併用により細胞周期停止および腫瘍増殖抑制に対する併用効果が認められ，パルボシクリブの有用性の科学的根拠となっている（M2.6.2.2.6 項）。

本剤は，米国にて 2015 年 2 月に「ER 陽性 HER2 陰性閉経後進行乳癌に対する内分泌療法をベースとした初回治療（レトロゾールとの併用）」の適応症で早期承認された。また，今年 2 月には内分泌療法後に疾患進行を認めた HR 陽性 HER2 陰性の進行乳癌患者（フルベストラントとの併用）に対する追加適応症の承認を取得した。

1.1.1. 進行乳癌治療の現状

乳癌は女性において罹患率が高い癌種の一つであり，全世界で年間 521,000 人を超える患者が死亡に至り，日本では年間 1 万人を超える患者が死亡に至っている（Global Cancer Facts 2015，国立研究開発法人国立がん研究センター 2014）。薬物療法においては Hortobagyi が提唱した転移・再発乳癌治療のアルゴリズムや The National Comprehensive Cancer Network（NCCN）ガイドラインが一般的に用いられており，ホルモン感受性があり，差し迫った生命の危険がない場合，内分泌療法から開始し，一次内分泌療法が奏効した場合，無効になるまで治療を継続し，その後も同様に二次，三次内分泌療法を行うとし，化学療法を用いる前に可能な限り，内分泌療法による治

療を継続することが推奨されている（日本乳癌学会編　乳癌診療ガイドライン 2015）。病態の悪化までの時間を遅らせること，すなわち，無増悪生存期間（PFS）の延長は，進行癌のような完治不能な疾患においては重要な治療ゴールの一つであり，HR 陽性 HER2 陰性の進行乳癌において，内分泌療法により病態の進行を遅らせ，化学療法の開始を遅らせることはクオリティ・オブ・ライフ（QoL）向上の観点からも臨床的に大きな意義がある。

ER は乳癌の約 3 分の 2 に発現しており（Harvey 1999），乳癌の病因と進行におけるエストロゲンの役割が明らかになっている。ER 陽性の進行乳癌を有する閉経前または閉経後の患者においては，症候性の内臓転移を伴う場合を除き，エストロゲン活性の抑制およびエストロゲン合成の抑制が主たる治療となる。

閉経後の女性におけるエストロゲンは主にアロマターゼ酵素作用を介したアンドロゲンからエストロゲンへの変換に由来するため，ER 陽性 HER2 陰性の閉経後進行乳癌患者では，アロマターゼ阻害薬が第一選択薬となっている（Smith 2003）。ER 陽性 HER2 陰性の進行乳癌を有する閉経後女性において，既存の治療における PFS の中央値は約 15 ヵ月であり，全生存期間（OS）の中央値は約 50 ヵ月である（Johnston 2009, Mehta 2012, Robertson 2012, Dickler 2016, Bergh 2012, Martin 2015）。

近年，乳癌の分子サブタイプが解明され，腫瘍細胞の増殖に関与する分子の病原性変化を標的とする新薬の開発が行われている。乳癌の非臨床試験では，特にルミナルタイプの ER 陽性乳癌および HER2 増幅乳癌が CDK 4/6 阻害による増殖抑制および細胞周期停止に高い感受性を示すことが明らかになった（Finn 2009）。

1.1.2. サイクリン依存性キナーゼ 4 および 6（CDK4/6）

CDK4/6 はサイクリン D1（CCND1）に結合することによって活性化され，G1 期から S 期への細胞周期の移行を調節する（Sherr 1999, van den Heuvel 1993, Weinberg 1995）。CDK4/6-CCND1 複合体は網膜芽細胞腫（RB1）感受性遺伝子産物である網膜芽細胞腫蛋白（Rb）をリン酸化し，転写因子である E2F および DP を放出し，S 期への移行に必要な遺伝子の転写を導く（Weinberg 1995）。Cip/Kip ファミリーおよび p16 を代表とする INK4 ファミリーは CDK 活性および G1 期の進行を制御する（Harper 1993, Koff 1993, Polyak 1994, Sherr 1995, Toyoshima 1994）。正常な Rb を有する細胞では p16 が過剰発現すると，CDK4/6 によるリン酸化活性ならびに Rb のリン酸化が阻害され，細胞周期が停止する（Lukas 1995, Medema 1995）。

CCND1-CDK4/6-Rb 複合体はエストラジオール作動因子となるため，エストラジオール作用は G1 期から S 期への細胞周期の移行に深く関与する（Butt 2005）。CCND1 は ER の直接的な転写標的であり（Altucci 1997, Geum 1997, Said 1997, Tong 1999），エストロゲンにより誘導される S 期への移行は CCND1 抗体の微量注入により阻害される（Altucci 1996, Foster 1996, Planas-Silva 1997, Prall 1997, Lukas 1996）。また，抗エストロゲン作用による ER 陽性乳癌細胞の増殖抑制は CCND1 発現の低下を伴い（Watts 1995），一方，内分泌療法に耐性を示す乳癌では持続的な CCND1 発現および Rb のリン酸化を伴う（Thangavel 2011）。CCND1 の主な作用は CDK4/6 の活性化であるという概念に一致して，発がん活性は CDK4/6 によるリン酸化活性に依存する（Yu 2006）。そのため，CDK4/6 阻害薬は，ER 陽性乳癌のように CCND1 が遺伝子増幅または過剰発現している腫瘍に対して極めて効果的である（Konecny 2011, Fry 2004, Cen 2012）。その一例としてパルボシクリブは，抗エストロゲン作用に耐性を示す細胞株を含め，ER 陽性乳癌細胞株に対して最

も有効であった（Finn 2009）。CCND1-CDK4/6 の過剰な活性化を引き起こす遺伝子異常は特に ER 陽性乳癌によく認められ，ER 陽性乳癌において CCND1-CDK4/6 が重要な役割を担うことと一致する（Finn 2009）。これらのことから，ER 陽性乳癌の治療において CDK4/6 阻害薬は有望な薬剤と考えられる。

1.2. 臨床的有効性の概観

ER 陽性 HER2 陰性の閉経後進行乳癌女性患者に対する初回内分泌療法としてパルボシクリブとレトロゾールを併用したときの有効性は，国際共同第 3 相試験である A5481008 試験，国内第 1/2 相試験である A5481010 試験ならびに外国第 1/2 相試験である A5481003 試験の成績をもとに評価した。また，内分泌療法を受け，疾患進行した HR 陽性 HER2 陰性の進行乳癌女性患者に対するパルボシクリブとフルベストラントを併用したときの有効性は国際共同第 3 相試験である A5481023 試験の成績をもとに評価した。

パルボシクリブの進行乳癌における有効性評価に用いた試験一覧を「初回内分泌療法」および「既治療」合わせて Table 1 に示す。「初回内分泌療法」の臨床的有効性データは以下の項に示す。「既治療」の臨床的有効性データは，M2.7.3（既治療）に示した。

Table 1. パルボシクリブの進行乳癌における有効性評価に用いた試験一覧

試験番号	試験名	患者数	試験の状況 [a]（データカットオフ日）	評価／参考
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試験（初回内分泌療法）				
A5481003	ER 陽性 HER2 陰性の閉経後進行乳癌女性患者を対象として，一次治療におけるパルボシクリブ（経口 CDK4/6 阻害薬）とレトロゾールの併用投与およびレトロゾール単剤投与の安全性，有効性ならびに薬物動態を評価する，無作為化，非盲検，第 1/2 相試験	第 1 相：12 例 第 2 相：165 例 [b]	完了 （2013 年 11 月 29 日）	評価
A5481008	進行癌に対する全身抗癌療法歴のない ER 陽性 HER2 陰性の閉経後進行乳癌女性患者を対象とし，パルボシクリブ（経口 CDK4/6 阻害薬）＋レトロゾール併用とプラセボ＋レトロゾール併用を比較する，無作為化，多施設共同，二重盲検，第 3 相試験	666 例（うち，日本人 46 例）[c]	完了 （2016 年 2 月 26 日）	評価
進行癌患者を対象としてパルボシクリブ単剤を投与，ならびに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試験（初回内分泌療法）（日本で実施）				
A5481010	日本人進行固形癌患者を対象に単剤投与した際，および日本人 ER 陽性 HER2 陰性の閉経後進行乳癌患者を対象に一次治療としてレトロゾールと併用投与した際の，有効性，安全性および薬物動態を検討するパルボシクリブ（CDK4/6 阻害薬）の第 1/2 相臨床試験	第 1 相パート 1： 日本人 12 例 [d] 第 1 相パート 2： 日本人 6 例 第 2 相 [e]： 日本人 42 例	完了 （2015 年 3 月 31 日） （2016 年 3 月 4 日）	評価

Table 1.　パルボシクリブの進行乳癌における有効性評価に用いた試験一覧

試験番号	試験名	患者数	試験の状況[a]（データカットオフ日）	評価／参考
進行乳癌患者を対象としてパルボシクリブとフルベストラントを併用投与する試験（既治療）				
A5481023	内分泌療法に抵抗性を示した HR 陽性 HER2 陰性の進行乳癌女性患者を対象とし，パルボシクリブ＋フルベストラント併用（±ゴセレリン）とフルベストラント単剤（±ゴセレリン）を比較する，多施設共同，無作為化，二重盲検，プラセボ対照，第 3 相試験	521 例（うち，日本人 35 例）[f]	完了（最終：2014 年 12 月 5 日，追加 1：2015 年 3 月 16 日，追加 2：2015 年 10 月 23 日）	評価

CDK：サイクリン依存性キナーゼ，ER：エストロゲン受容体，HER2：ヒト上皮増殖因子受容体 2，HR：ホルモン受容体

a. 「完了」した試験とは，主要評価項目の最終解析が完了し，治験総括報告書の作成が完了している試験を指す。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。
b. パルボシクリブ＋レトロゾール群またはレトロゾール群に 1：1 の割付比で無作為に割り付けた。
c. パルボシクリブ＋レトロゾール群またはプラセボ＋レトロゾール群に 2：1 の割付比で無作為に割り付けた。
d. 第 1 相パート 1（Ph1P1）では固形癌を有する患者にパルボシクリブを単剤投与した。
e. A5481010 試験は第 2 相部分のみ有効性の評価に用いた。
f. パルボシクリブ＋フルベストラント群またはプラセボ＋フルベストラント群に 2:1 の割付比で無作為に割り付けた。

1.2.1. 国際共同第 3 相試験（A5481008 試験）

1.2.1.1. 主な組み入れ基準

主な選択基準は，18 歳以上，乳腺癌であることが確認されており，再発（局所再発または転移）が認められ，根治目的の切除および放射線治療に適しておらず，化学療法が臨床的に適応とならない閉経後女性患者。治験実施施設の検査で組織学的または細胞学的に ER 陽性乳癌と診断された患者。局所再発または転移乳癌に対し全身抗癌治療による治療経験がない患者。「固形がんの治療効果判定のための新ガイドライン（RECIST）v1.1」で定義された測定可能病変を有する，または病変が骨病変のみである患者。Eastern Cooperative Oncology Group（ECOG）パフォーマンス・ステータスが 0～2 であり，適切な骨髄機能および臓器機能を有する患者。さらに，腫瘍組織を治験依頼者に提供可能であることを条件とした。

主な除外基準は，治験実施施設検査で HER2 陽性腫瘍と診断された患者（ただし，中央検査機関で HER2 陰性が確認されれば組み入れ可能），進行性または症候性の内臓転移を認め，短期的に生命を脅かす合併症を発症するリスクがある患者，臨床症状，脳浮腫または進行性の増悪が認められる活動性もしくはコントロール不良または症候性の中枢神経系転移，癌性髄膜炎または軟髄膜疾患を有する患者，非ステロイド性アロマターゼ阻害薬（アナストロゾールまたはレトロゾール）による術前または術後補助療法を受け，治療期間中または治療終了後 12 ヵ月以内に再発を認めた患者とした。

1.2.1.2. 試験デザイン

本治験は，進行癌に対する全身抗癌療法歴のない ER 陽性 HER2 陰性の閉経後進行乳癌女性患者を対象に，パルボシクリブとレトロゾール併用投与とプラセボとレトロゾール併用投与の有効性

および安全性を比較する国際，多施設共同，無作為化，二重盲検，プラセボ対照，並行群間比較，第 3 相試験として実施した。

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

本治験の開始当初, パルボシクリブ遊離塩基カプセル剤は, イセチオン酸塩カプセル剤（A5481003 試験および A5481010 の第 1 相部分で使用）と同じ投与条件（すなわち，治験薬投与 1 時間前～投与後 2 時間は絶食）にて投与し, 制酸薬に関する併用制限を設けていなかった。しかしながら，健康被験者を対象とした複数の臨床薬理試験の結果より，一晩の絶食下でパルボシクリブ遊離塩基カプセル剤を投与したとき，あるいは絶食下でプロトンポンプ阻害薬（PPI）と併用投与したときにパルボシクリブの曝露量が著しく低い被験者（low-liers）が認められた（M2.7.2.1.3.2.1.1 項参照）。臨床薬理試験の結果から，パルボシクリブの投与条件（空腹時投与または食後投与）および PPI の併用状況によりパルボシクリブの曝露量が異なることが予測されたため，治験実施計画書を改訂し（改訂第 2 版），パルボシクリブの投与条件を空腹時投与から食後投与に変更するとともに，PPI の併用を禁止した（A5481008 治験総括報告書 7.6 項）。

また，当初計画された intent-to-treat（ITT）集団における有効性の結果および投与群間比較に影響を及ぼす可能性があるため，米国食品医薬品局（FDA）との協議のもと，再度治験実施計画書を改訂し（改訂第 3 版），新たな解析集団［modified intent-to-treat-2（mITT2）］の追加および検出力を保持するために症例数を 450 例から 650 例に変更することを解析計画に追加した（1.2.1.6.1 項および 1.2.1.6.2 項参照）。

治験責任医師判定を主要評価として有効性の解析を実施するとともに，独立第三者中央画像評価機関において，腫瘍の画像評価および臨床情報をもとに，レトロスペクティブに盲検下にて独立中央評価（BICR）を実施した（1.2.1.5.1 項参照）。

1.2.1.3. 目的

主要目的：

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

主な副次目的：

- 抗腫瘍活性に関する指標および OS を投与群間で比較する。
- 健康関連 QoL を投与群間で比較する。

- 腫瘍組織における細胞周期（CCND1 増幅，CDKN2A 欠失など），薬剤標的（CDK4/6 など）ならびに腫瘍の感受性または抵抗性（Ki67，Rb など）に関連する遺伝子の変異，蛋白質および RNA の発現の変化を明らかにする。

1.2.1.4. 治験薬の投与

患者をパルボシクリブ＋レトロゾール投与群またはプラセボ＋レトロゾール投与群に無作為に割り付け，治験薬を投与した。1 サイクルを 28 日として，パルボシクリブ 125 mg またはプラセボを 1 日 1 回（QD）21 日間経口投与し，その後 7 日間休薬した（スケジュール 3/1）。レトロゾールは 2.5 mg QD を連続経口投与した。

PD，病状悪化，許容できない毒性の発現，死亡または同意撤回のいずれかに該当するまで，割り付けられた治験薬を継続投与した。ただし，RECIST の定義による PD と判定された後でも，治験責任医師が，患者にとって利益の最大化につながると考えた場合は，新たな抗癌治療を開始しない限り，治験責任医師の判断で，無作為化時に割り付けた治験薬を継続投与することを可能とした。

投与群間のクロスオーバーは許可せず，パルボシクリブ（またはプラセボ）に関連する毒性によりパルボシクリブ（またはプラセボ）を中止する場合でも，レトロゾール単剤の投与を継続することを可能とした。

1.2.1.5. 腫瘍評価

無作為割り付け前 28 日以内にスクリーニング／ベースラインの腫瘍評価を実施した。

腫瘍評価は無作為化から 12 週間（± 7 日）ごとに［該当する場合，骨スキャンは 24 週間（± 7 日）ごとに］，RECIST v1.1 に定義される PD が画像所見または臨床的に（写真撮影または触知可能病変）確認されるまで，または新な抗癌療法開始，死亡，同意撤回または追跡不能の理由による試験中止まで実施した。治験期間中は特定した患者の病変について同じ方法で腫瘍評価を行うこととした。

すべての患者において以下の腫瘍評価を実施した。

- 胸部，腹部および骨盤部のコンピュータ断層撮影（CT）スキャンまたは核磁気共鳴画像法（MRI）スキャン
- 臨床的に必要であれば，その他の病変部位の CT スキャンまたは MRI スキャン
- 骨病変部位を検出するための骨スキャン
- 該当する場合，表在性病変の臨床評価（表在性転移病変の写真を含む）

1.2.1.5.1. 盲検下独立中央評価（BICR）

独立第三者中央画像評価機関は，治験実施計画書で規定した評価項目である本剤の抗腫瘍効果および PD 評価において治験責任医師判定が妥当であることを確認することを目的として治験期間中に収集した放射線画像および臨床情報を盲検下でレトロスペクティブに評価した。

BICR 判定は，治験期間中に実施したあらゆる画像検査の画像，臨床的評価に用いた病変部位の写真および症例報告書で収集した病変に関する臨床的評価に基づき実施された。BICR 判定は PFS 評価の上で補助的な位置付けとした。

1.2.1.6. 統計学的手法

1.2.1.6.1. 症例数の設定

本治験の症例数は，初回内分泌療法としてプラセボ＋レトロゾール投与群の PFS の中央値が 9 ヵ月であり，パルボシクリブ＋レトロゾール投与群においてリスクが 31%低下し（ハザード比 0.69），PFS の中央値が 44%改善して 13 ヵ月となることが臨床的に意義のある結果であるという仮説に基づいて設定した。真のハザード比を 0.69 と仮定した場合，パルボシクリブ＋レトロゾール投与群の優越性を非層別片側ログランク検定，有意水準 0.025，検出力 90%で検証するためには，2 : 1 に割り付けた両群で合計 347 件の PD または死亡（PFS イベント）が必要であり，総症例数を約 650 例（パルボシクリブ＋レトロゾール投与群：約 433 例，プラセボ＋レトロゾール投与群：約 217 例）と設定した。中間解析は PFS イベントが最終解析に必要な総イベントの 65%に達した時点で実施することとした。

1.2.1.6.2. 解析対象集団

主な解析対象集団を以下に示す。

ITT 集団：無作為に割り付けられた全患者。実際に投与された治験薬にかかわらず，割り付けられた治験薬の投与群として扱った。ITT 集団は，有効性の全評価項目および患者背景を評価する主解析対象集団とした。

mITT1 集団：ITT 集団の患者のうち，治験依頼者が指定した中央検査機関において ER 陽性が確認された全患者。

mITT2 集団：ITT 集団の患者のうち，パルボシクリブの食後投与への変更および PPI の併用禁止に関するガイダンスを治験実施施設に通知した日（20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日）以降に無作為に割り付けられた全患者。

As-treated（AT）集団（安全性解析集団）：治験薬（パルボシクリブ／プラセボまたはレトロゾール）の投与を少なくとも 1 回受けた全患者。実際に投与された治験薬の投与群として扱った。AT 集団は，治験薬の投与および安全性を評価するための主解析対象集団とした。

患者報告アウトカム（PRO）集団：ITT 集団のうち，ベースラインの PRO 評価およびベースライン後に少なくとも 1 回の PRO 評価を実施している全患者。

なお，本治験では無作為化されたすべての患者が治験薬の投与を少なくとも 1 回受けたため，ITT 集団と AT 集団は同一であった。

1.2.1.7. 有効性評価項目

1.2.1.7.1. 主要評価項目

主要評価項目は PFS とし，PFS は無作為割り付けの日から RECIST v1.1 で定義する PD が最初に確認された日または理由を問わないすべての死亡（いずれか早い方）までの期間と定義した。

PFS の打ち切りについては以下に示す基準を設けた。

- 治験期間中に PD または死亡（PFS イベント）が確認されていない患者については，治験期間中の最終腫瘍評価日で打ち切りとした。
- ベースライン時の腫瘍評価が不十分であった患者については，無作為割り付け日で打ち切りとした。
- 無作為割り付け後に腫瘍評価を実施しなかった患者については，最初の腫瘍評価日以前に死亡した場合を除き，無作為割り付け日で打ち切りとした。
- PFS イベントが確認される前に新たな抗癌治療を開始した患者については，抗癌治療を開始する前の最終腫瘍評価日に打ち切りとした。
- 直前の腫瘍評価から許容できないほど長い期間（連続した 2 回の腫瘍評価を超える期間）が経過後に PFS イベントが確認された患者については，PD を認めない最終腫瘍評価日で打ち切りとした。

1.2.1.7.2. 副次評価項目

全生存期間（OS）

OS は無作為割り付け日から理由を問わないすべての死亡が確認された日までの期間と定義した。死亡が確認できない患者については，最終生存確認日で打ち切りとした。

奏効（OR）

OR は無作為割り付け日から PD または理由を問わないすべての死亡が確認された日までに記録された RECIST v1.1 に基づく完全奏効（CR）または部分奏効（PR）と定義した。OR（CR または PR）が最初に確認されてから 4 週間以上経過した時点で再評価を実施し，再評価により判定を確定した OR を OR（確定）と定義した。

奏効率（ORR）（確定）は，無作為割り付けした全患者に対する OR（確定）が認められた患者の割合とした。ORR の解析では，治験中の画像に基づく再評価データがない患者，CR または PR と評価される前に治験薬以外の抗癌治療を受けた，死亡，PD，または治験を中止した患者は無効例として取り扱った。

最良総合評価としての安定（SD）は無作為割り付け後 12 週間以上 SD が継続している場合と定義した。

奏効期間（DOR）

DOR は奏効（CR または PR）が最初に確認された日から PD が最初に確認された日または理由を問わないすべての死亡（いずれか早い方）までの期間と定義した。DOR は奏効例についてのみ算出した。治験期間中に PD または死亡が認められなかった患者については，治験期間中の最終腫瘍評価日で打ち切りとした。

病勢コントロール［DC：臨床的有用性（CBR）と同一のため，以下，CBR で読み替え］

CBR は，無作為割り付け日から PD または理由を問わないすべての死亡が確認された日までに記録された RECIST v1.1 に基づく CR，PR または 24 週間以上持続した SD と定義した。

CBR 率は，無作為割り付けした全患者に対する CR，PR（いずれも確定）または 24 週間以上持続した SD が認められた患者の割合とした。

CBR 率の解析では，治験中の画像に基づく再評価データがない患者，CR，PR または 24 週間以上持続した SD と評価される前に治験薬以外の抗癌治療を受けた，死亡，PD，または治験を中止した患者は無効例として取り扱った。

1.2.1.8. 統計および解析計画

主要評価項目の最終解析では ITT 集団および mITT2（パルボシクリブを食後投与した部分集団）において解析を実施した。mITT 集団での解析は感度分析 2 として実施した。

層別因子およびその他のベースライン特性の部分集団において PFS 解析を実施し，結果の一貫性を評価した。さらにベースライン特性が PFS に及ぼす影響を探索するために単変量解析を Cox 比例ハザードモデルを用いて実施した。

主要評価項目の結果の頑健性を評価するため，PFS について複数の感度分析を実施した（A5481008 治験総括報告書 16.1.9 項　統計解析計画書参照）。

PD の判定および PD 判定の時期について，治験責任医師および BICR 判定にバイアスがないかを早期不一致率（EDR）および後期不一致率（LDR）を用いて評価した。

治験責任医師判定により PFS イベントと判定された患者のうち，BICR よりも治験責任医師判定で早く PFS イベントと判定された患者，または治験責任医師判定で PFS イベントと判定されたが，BICR では PFS イベントと判定されなかった患者の割合を「早期不一致率（EDR）」と定義し，また，治験責任医師判定と BICR 間で PFS イベントの判定に不一致が認められた患者のうち，BICR よりも治験責任医師判定で遅く PFS イベントと判定された患者，または BICR で PFS イベントと判定されたが，治験責任医師判定では PFS イベントと判定されなかった患者の割合を「後期不一致率（LDR）」と定義した。EDR で正の不一致差，LDR で負の不一致差が認められた場合，パルボシクリブ＋レトロゾール投与群においてプラセボ＋レトロゾール投与群に比べて有利となるような治験責任医師によるバイアスがないことを示唆する。

EDR および LDR は下記の通り算出した。

EDR = (b+a3)/(a1+a2+a3+b)

LDR = (c+a2)/(b+c+a2+a3)

a1：BICR 判定および治験責任医師判定において同時期（7 日以内）に PFS イベントと判定した症例数
a2：治験責任医師が BICR よりも遅く（>7 日）PFS イベントと判定した患者数
a3：治験責任医師が BICR よりも早く（>7 日）PFS イベントと判定した患者数

b：治験責任医師が PFS イベントと判定したが，BICR では PFS イベントと判定されなかった患者数
c：BICR では PFS イベントと判定されたが，治験責任医師が PFS イベントと判定しなかった患者数
d：治験責任医師も BICR も PFS イベントと判定しなかった患者数

副次評価項目である OS の解析は，主要評価項目である PFS が統計的に有意であった場合，PFS の解析時に OS の有意性を階層的に検証することとした。OS の中間解析時の名目有意水準は，O'Brien-Fleming の中止基準を用いた Lan-DeMets 法により決定した。OS の有効性解析における全体の有意水準は 0.025（片側）に維持された。

主な有効性解析および統計手法を Table 2 に要約する。

Table 2.　主な有効性解析の要約（A5481008 試験）

解析の種類	評価項目	解析対象集団	解析手法
主解析	PFS	ITT 集団および mITT2 集団 治験責任医師判定	層別ログランク検定 [a] Kaplan-Meier 法 層別 Cox 比例ハザードモデル
副次解析 感度分析 1	PFS	ITT 集団 治験責任医師判定	非層別ログランク検定 Kaplan-Meier 法 非層別 Cox 比例ハザードモデル
副次解析 感度分析 2	PFS	mITT1 集団 治験責任医師判定	層別ログランク検定 [a] Kaplan-Meier 法 層別 Cox 比例ハザードモデル
副次解析 感度分析 3-11	PFS	ITT 集団 治験責任医師判定	層別ログランク検定 [a] Kaplan-Meier 法 層別 Cox 比例ハザードモデル
副次解析	PFS	ITT 集団 BICR 判定	層別ログランク検定 [a] Kaplan-Meier 法 層別 Cox 比例ハザードモデル
副次解析	OS	ITT 集団	層別ログランク検定 [a] Kaplan-Meier 法 層別 Cox 比例ハザードモデル
副次解析	OR	ITT 集団およびベースラインに測定可能病変を有する ITT 集団 治験責任医師判定および BICR 判定	層別正確検定 [a] Clopper-Pearson 法 Cochran-Mantel-Haenszel 法
副次解析	CBR	ITT 集団およびベースラインに測定可能病変を有する ITT 集団 治験責任医師判定および BICR 判定	層別正確検定 [a] Clopper-Pearson 法 Cochran-Mantel-Haenszel 法
副次解析	DOR	CR または PR を認めた ITT 集団 治験責任医師判定および BICR 判定	Kaplan-Meier 法

感度分析 1：非層別解析。
感度分析 2：mITT1 集団，無作為割り付け時の内臓転移の有無により層別した。
感度分析 3：AT 集団，無作為割り付け時の内臓転移の有無により層別した。
感度分析 4：症例報告書に記載された層別因子データ（内臓転移の有無）に基づき層別した。
感度分析 5：新たな抗癌治療を開始した場合の影響を検討，無作為割り付け時の内臓転移の有無により層別した。
感度分析 6：腫瘍評価スケジュールの影響を検討，無作為割り付け時の内臓転移の有無により層別した。
感度分析 7：腫瘍評価での逸脱の影響を検討，無作為割り付け時の内臓転移の有無により層別した。
感度分析 8：疾患進行が確認される前に有害事象または全身健康状態の悪化により治験薬の投与を中止した患者の影響を検討，無作為割り付け時の内臓転移の有無により層別した。
感度分析 9：治験実施計画書からの重大な逸脱が認められた患者の影響を検討，無作為割り付け時の内臓転移の有無により層別した。
感度分析 10：プロトンポンプ阻害薬の併用および空腹時投与の影響を検討，無作為割り付け時の内臓転移の有無により層別した。
感度分析 11：骨病変のある患者の影響を検討，無作為割り付け時の内臓転移の有無により層別した。
AT：as-treated，BICR：盲検下独立中央評価，CBR：臨床的有用性，CR：完全奏効，CI：信頼区間，DOR：奏効期間，ITT：intent-to-treat，mITT：modified intent-to-treat，OR：奏効，OS：全生存期間，PFS：無増悪生存期間，PR：部分奏効
a.　病変部位を層別因子とした。

1.2.2. 国内第 1/2 相試験（A5481010 試験）

1.2.2.1. 主な組み入れ基準

第 1 相試験

パート 1（Ph1P1）：20 歳以上，組織学的もしくは細胞学的に（小細胞肺癌や網膜芽細胞腫を除く）進行固形癌と診断され，標準治療に抵抗性のあるいは標準治療法がない患者。ECOG パフォーマンス・ステータスが 0 または 1 であり，適切な骨髄機能および臓器機能を有することとした。

パート 2（Ph1P2）：20 歳以上，ER 陽性 HER2 陰性の乳腺癌と診断されており，再発（局所再発または転移）が認められ，根治目的の切除および放射線治療に適しておらず，化学療法が臨床的に適応とならない閉経後女性患者。各治験実施施設の検査で組織学的または細胞学的に ER 陽性 HER2 陰性乳癌が確認されている患者。ECOG パフォーマンス・ステータスが 0 または 1 であり，適切な骨髄機能および臓器機能を有する患者。また，進行乳癌に対する全身抗癌治療による治療歴を有する患者，非ステロイド性アロマターゼ阻害薬（アナストロゾールまたはレトロゾール）による術前または術後補助療法を受けた経験があり，かつ治療期間中または治療終了後から 12 ヵ月以内に再発を認めた患者は不適格とした。

第 2 相試験

20 歳以上，ER 陽性 HER2 陰性の乳腺癌と診断されており，再発（局所再発または転移）が認められ，根治目的の切除および放射線治療に適しておらず，化学療法が臨床的に適応とならない閉経後女性患者。各治験実施施設の検査で組織学的または細胞学的に ER 陽性 HER2 陰性乳癌が確認されている患者。RECIST v1.1 で定義された測定可能病変を有する，または病変が骨病変のみである患者。ECOG パフォーマンス・ステータスが 0～2 であり，適切な骨髄機能および臓器機能を有する患者。また，進行乳癌に対し全身抗癌治療による治療歴を有する患者，非ステロイド性アロマターゼ阻害薬（アナストロゾールまたはレトロゾール）による術前または術後補助療法を受けた経験があり，かつ治療期間中または治療終了後から 12 ヵ月以内に再発を認めた患者は不適格とした。

1.2.2.2. 試験デザイン

本治験は，非無作為化，非盲検，第 1/2 相試験として実施した。本治験は第 1 相試験部分および第 2 相試験部分で構成されている。

第 1 相試験部分は，以下の 2 つのパートからなっている。

- 日本人進行固形癌患者を対象にパルボシクリブ単剤を用量漸増投与するパート（Ph1P1）
- 日本人 ER 陽性 HER2 陰性進行乳癌患者を対象に一次治療としてパルボシクリブとレトロゾール併用を検討するパート（Ph1P2）

Ph1P1 で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したときの，Ph1P2 では日本人 ER 陽性 HER2 陰性進行乳癌患者を対象にパルボシクリブをレトロゾールと併用したときの，安全性，忍容性，予備的な有効性および薬物動態（PK）プロファイルを検討した。

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，一次治療としてパルボシクリブとレトロゾールを併用投与したときの有効性および安全性を単群で検討した。

1.2.2.3. 目的

第 1 相試験

Ph1P1

主要目的：日本人固形癌患者にパルボシクリブ単剤を用量漸増投与した際の安全性および忍容性を検討し最大耐量（MTD）を推定する。

主な副次目的：日本人癌患者にパルボシクリブを単剤投与した際の抗腫瘍活性を検討する。

Ph1P2

主要目的：日本人 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際の全般的な安全性および忍容性を評価する。

主な副次目的：日本人 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際の有効性を探索的に検討する。

第 2 相試験

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

主な副次目的：

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

1.2.2.4. 治験薬の投与

第 1 相試験

Ph1P1 では，標準的な 3＋3 用量漸増法を用い，100 mg QD および 125 mg QD を逐次的に検討することとした。100 mg QD コホートの第 1 サイクルの評価期間において，用量制限毒性（DLT）の発現が 3 例中 1 例未満あるいは 6 例中 2 例未満（33%未満）の場合に，125 mg QD コホートへ用量漸増を行うこととした。MTD は第 1 サイクルで認められた DLT の発現率が 33%未満であった最高用量と定義した。ただし，外国第 1 相試験（A5481001 試験）で決定した MTD／第 2 相試験推奨用量（RP2D）である 125 mg QD（スケジュール 3/1）を超える用量の検討は行わなかった。

Ph1P1 では，1 サイクルを 28 日として，パルボシクリブイセチオン酸塩カプセルを空腹時に 1 日 1 回 3 週間連続経口投与後 1 週間休薬した（スケジュール 3/1）。なお，パルボシクリブ単回投与の PK を評価するために第 1 サイクルのみ開始 7 日前にパルボシクリブを単回投与した。

Ph1P2 では，パルボシクリブ（Ph1P1 で決定した MTD）とレトロゾールの併用投与を検討した。1 サイクルを 28 日として，パルボシクリブイセチオン酸塩カプセルを空腹時に 1 日 1 回 3 週間連続経口投与後 1 週間休薬した（スケジュール 3/1）。レトロゾールは 2.5 mg QD を連続経口投与した。

Ph1P1 および Ph1P2 のいずれにおいても，治験薬投与は中止基準に該当するまで継続することとした。

第 2 相試験

パルボシクリブ（Ph1P1 で決定した MTD）とレトロゾールの併用投与を検討した。第 2 相試験では，1 サイクルを 28 日として，パルボシクリブ遊離塩基カプセルを食後に 1 日 1 回 3 週間連続経口投与後 1 週間休薬した（スケジュール 3/1）。レトロゾールは 2.5 mg を 1 日 1 回連続経口投与した。

PD, 全身状態の悪化, 許容できない毒性の発現, 死亡または同意撤回のいずれかに該当するまで，治験薬を継続投与した。ただし，RECIST の定義による PD と判定された後でも，治験責任医師が，患者にとって最大の利益につながると考えた場合は，新たな抗癌治療を開始しない限り，治験薬の継続投与を可能とした。また，パルボシクリブに関連する毒性によりパルボシクリブを中止する場合でも，治験責任医師の判断でレトロゾール単剤の投与を継続することは可能とした。

1.2.2.5. 腫瘍評価

第 1 相試験

<u>Ph1P1</u>

スクリーニング／ベースラインの腫瘍評価を治験薬投与開始前 4 週間以内に実施した。投与期間中の腫瘍評価（CT または MRI）は 8 週（±1 週間）ごとに行い，サイクル 12 以降（48 週目以降）は臨床的に必要な場合にのみ腫瘍評価を実施した。

<u>Ph1P2</u>

スクリーニング／ベースラインの腫瘍評価をサイクル 1 の第 1 日の 4 週間以内に実施した。すべての患者において以下の腫瘍評価を実施した。

- 胸部，腹部および骨盤部の CT スキャンまたは MRI スキャン
- 臨床的に必要であれば，その他の病変部位の CT スキャンまたは MRI スキャン
- 骨病変部位を検出するための骨スキャン
- 該当する場合，表在性病変の臨床評価（表在性転移病変の写真を含む）

腫瘍評価はサイクル 1 の第 1 日から 12 週間（± 7 日）ごと［該当する場合，骨スキャンは 24 週間（± 7 日）ごと］に，RECIST v1.1 に定義される PD が画像所見または臨床的に（写真撮影または触知可能病変）確認されるまで，または新たな抗癌療法開始，死亡，同意撤回または追跡不能の理由による試験中止まで実施した。治験期間中はある特定の病変または患者に対し，同じ手法で腫瘍評価を行うこととした。

CR または PR が確認された場合, 奏効が最初に確認されてから 4 週間以上経過した時点で判定を確定するための画像検査を実施した。

第 2 相試験

スクリーニング／ベースラインの腫瘍評価をサイクル 1 の第 1 日から 4 週間以内に実施した。すべての患者において以下の腫瘍評価を実施した。

- 胸部，腹部および骨盤部の CT スキャンまたは MRI スキャン
- 臨床的に必要であれば，その他の病変部位の CT スキャンまたは MRI スキャン
- 骨病変部位を検出するための骨スキャン
- 該当する場合，表在性病変の臨床評価（表在性転移病変の写真を含む）

腫瘍評価はサイクル 1 の第 1 日から 12 週間（± 7 日）ごとに［該当する場合，骨スキャンは 24 週間（± 7 日）ごと］，RECIST v1.1 に定義される PD が画像所見または臨床的に（写真撮影または触知可能病変）確認されるまで，または新たな抗癌療法開始，死亡，同意撤回または追跡不能の理由による試験中止まで実施した。治験期間中はある特定の病変または患者に対し，同じ手法で腫瘍評価を行うこととした。

CR または PR が確認された場合, 奏効が最初に確認されてから 4 週間以上経過した時点で判定を確定するための画像検査を実施した。

1.2.2.6. 統計学的手法

1.2.2.6.1. 症例数の設定

第 1 相試験

<u>Ph1P1</u>

標準的な 3＋3 用量漸増試験デザインを用い，観察された安全性プロファイルに基づいて症例の組み入れを行った。Ph1P1 全体で，約 6～12 例の登録を予定した。

<u>Ph1P2</u>

目標症例数は 6 例とし，パルボシクリブを Ph1P1 で決定した MTD でレトロゾールと併用した際の安全性および忍容性を評価した。

第 2 相試験

第 2 相試験の症例数は，パルボシクリブとレトロゾールを併用した患者の PFS の中央値が 18 ヵ月であるという仮定に基づいて設定した。12 ヵ月時点の無増悪生存率を主要評価項目とした場合に，その 90%信頼区間の下限が 40%を上回る確率を 80%以上とするには 32 例が必要であった。患者の脱落が 20%程度生じる可能性を考慮し，目標症例数を 40 例と設定した。

1.2.2.6.2. 解析対象集団

有効性の解析対象集団について以下に示す。

Full analysis set（FAS）集団：本治験への組み入れ後に，治験薬（パルボシクリブ）の投与を少なくとも 1 回受けた全患者。

抗腫瘍効果評価対象（RE）集団（Ph1P2 および第 2 相部分のみ）：FAS のうち，少なくとも 1 つの測定可能病変を有し，ベースラインの腫瘍評価が適切に実施されている全患者。Ph1P2 では，全患者が測定可能病変を有しため FAS と RE は同じであった。

PRO 集団（第 2 相部分のみ）：FAS のうち，ベースラインの PRO 評価およびベースライン後に少なくとも 1 回の PRO 評価を実施している全患者。

1.2.2.7. 有効性評価項目

第 1 相試験

主要評価項目は安全性であった。有効性は副次評価項目として，Ph1P1 ではパルボシクリブ単剤投与時の RECIST v1.1 に基づく OR および DOR，Ph1P2 ではパルボシクリブとレトロゾールの併用投与時の RECIST v1.1 に基づく OR，DOR および PFS を評価した。OR は，RECIST v1.1 に基づく CR または PR（いずれも確定）と定義し，CBR は，CR＋PR＋24 週以上の SD と定義した。

第 2 相試験

主要評価項目は治験薬開始日から 12 ヵ月後の無増悪生存率（1 年無増悪生存率：RECIST v1.1 に基づく治験責任医師判定）とし，副次評価項目は PFS，OS（1 年生存率を含む），OR，DOR，DC（CBR と同一であるため，以下，CBR で読み替え）であった。

無増悪生存期間（PFS）

PFS は治験薬の投与開始日から PD または理由を問わないすべての死亡のいずれか早い方までの期間とした。1 年無増悪生存率は Kaplan-Meier 法に基づき 12 ヵ月時点で PD または理由を問わない死亡（PFS イベント）が観察されていない患者の割合と定義した。PFS（治験責任医師判定）の解析では以下に示す打ち切り基準を設けた。

- ベースラインで適切な腫瘍評価がされていない，または試験中の腫瘍評価がない（ベースライン後の初回腫瘍評価の前に死亡している場合を除く）場合は治験開始日で打ち切りとした。

- 試験中に腫瘍評価があり，PD または死亡以外の理由で試験を中止した患者は PD でないこと（CR，PR もしくは SD）が最後に確認された有効性評価日（投与中止後 28 日までに実施）で打ち切りとした。

- PD の前もしくは治験中止後 28 日以内に新たな抗癌治療を開始している場合は抗癌治療開始直前の PD でないことが最後に確認された有効性評価日で打ち切りとした。

- PD もしくは死亡とその直前の連続する 2 回の腫瘍評価の間隔が 2 回分の評価の間隔を超えている場合は，PD でないことが最後に確認された有効性評価日で打ち切りとした。

- 治験期間中に PD もしくは死亡が認められなかった場合は最後の腫瘍評価日で打ち切りとした。

全生存期間（OS）

OS は治験薬の投与開始日から理由を問わないすべての死亡が確認された日までの期間と定義した。

奏効（OR）

OR は治験薬の投与開始日から PD または理由を問わないすべての死亡が確認された日までに記録された RECIST v1.1 に基づく CR または PR（いずれも確定）と定義した。CR または PR が最初に確認されてから 4 週間以上経過した時点で再評価を実施し，再評価により判定が確定した OR を OR（確定）と定義した。ORR は，治験薬の投与を少なくとも 1 回受けた全患者に対する OR（確定）が認められた患者の割合とした。

奏効期間（DOR）

DOR は OR（CR または PR）が最初に確認された日から PD が最初に確認された日または理由を問わないすべての死亡（いずれか早い方）までの期間と定義した。DOR は奏効例についてのみ算出した。

臨床的有用性（CBR）

CBR は，治験薬の投与開始日から PD または理由を問わないすべての死亡が確認された日までに記録された RECIST v1.1 に基づく CR，PR（いずれも確定）または 24 週間以上持続した SD と定義した。

CBR 率は CR，PR（いずれも確定）または 24 週間以上持続した SD が認められた患者の割合とした。

副次評価項目の打ち切り基準は A5481010 治験総括報告書の 16.1.9 項 統計解析計画書に示した。

1.2.2.8. 統計および解析計画

第 1 相試験

Ph1P1

FAS 集団の ORR について腫瘍別かつ開始用量別に示した。

Ph1P2

FAS 集団および RE 集団の ORR および CBR 率を推定した。また，各症例の PFS を一覧表で示した。

第 2 相試験

主な有効性解析を，Table 3 に要約する。

Table 3.　主な有効性解析の要約（A5481010 試験：第 2 相）

評価項目	解析対象集団	解析手法
PFS	FAS 集団	1 年無増悪生存率（主要評価項目）：Kaplan-Meier 法 感度分析： • 全身状態の悪化をイベントとみなした解析 • ベースライン特性による部分集団解析 ［ECOG パフォーマンス・ステータス，術後/術前補助療法後の無再発期間，前治療の種類，病変部位（肺または肝転移の有無，骨転移の有無）］
OS	FAS 集団	Kaplan-Meier 法 Brookmeyer-Crowley 法
TTP	FAS 集団	Kaplan-Meier 法 Brookmeyer-Crowley 法
OR および CBR	FAS 集団および RE 集団	記述統計量（例数，割合） 正確法 ベースライン特性による部分集団解析 ［ECOG パフォーマンス・ステータス，術後／術前補助療法後の無再発期間，前治療の種類，病変部位（肺または肝転移の有無，骨転移の有無）］
DOR	CR または PR を認めた FAS の部分集団	Kaplan-Meier 法 Brookmeyer-Crowley 法

引用：A5481010 第 2 相治験総括報告書（5.3.5.2.1）16.1.9 項 統計解析計画書
CR：完全奏効， CBR：臨床的有用性，DOR：奏効期間，ECOG：Eastern Cooperative Oncology Group，FAS：full analysis set，OR：奏効，OS：全生存期間，PFS：無増悪生存期間，PR：部分奏効， RE：抗腫瘍効果評価対象，TTP：無増悪期間

1.2.3. 外国第 1/2 相試験（A5481003 試験）

1.2.3.1. 主な組み入れ基準

ER 陽性 HER2 陰性の閉経後進行（局所再発または転移）乳癌女性患者であり，測定可能病変（RECIST v1.0 による）を有する，または病変が骨病変のみであること，ECOG パフォーマンス・ステータスが 0 または 1 であること，適切な骨髄機能および臓器機能を有すること，脳転移の既往歴がないこととした。進行乳癌に対する抗癌療法（治験薬開始の 2 週間以上前に終了した骨髄

の 25%未満に対する放射線療法は除く）または CDK 阻害薬による治療歴を有する患者。第 2 相試験のみ，レトロゾールによる術前または術後補助療法を受け，治療期間中または治療終了後 12 ヵ月以内に再発を認めた患者は不適格とした。

1.2.3.2. 試験デザイン

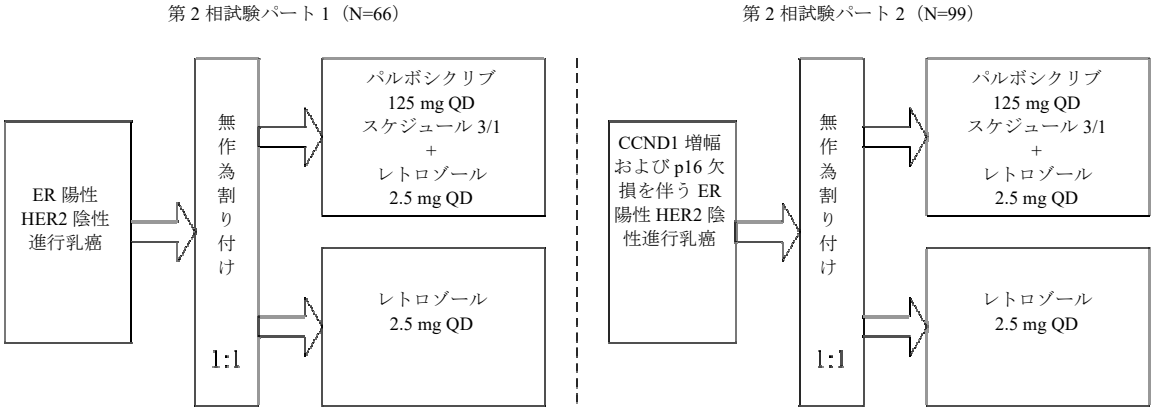
本治験は，無作為化，非盲検，第 1/2 相試験として実施した。本治験はパルボシクリブとレトロゾール併用投与を検討する最初の試験であったため，第 1 相部分では併用投与による安全性および忍容性の評価ならびに薬物相互作用がないことを確認した。第 2 相部分では ER 陽性 HER2 陰性の閉経後進行乳癌女性患者に対する一次治療として，パルボシクリブとレトロゾール併用投与またはレトロゾール単剤投与に無作為割り付けし，有効性および安全性を比較評価した。

第 2 相部分は，当初，ER 陽性 HER2 陰性の患者 150 例をパルボシクリブとレトロゾール併用投与群（以下，パルボシクリブ＋レトロゾール投与群）またはレトロゾール単剤投与群に 1：1 の割付比で無作為に割り付ける計画であった。その後，CCND1 増幅または CDKN2A 欠損を伴う乳癌はパルボシクリブによる抗腫瘍活性の感受性が特に高いことを示唆する非臨床データが得られたこと，ならびに文献および入手可能な腫瘍登録データより CCND1 増幅および CDKN2A 欠損の遺伝子変異の頻度が乳癌で比較的高いことを考慮し（Silva 2003），第 2 相部分の試験デザインを変更し，第 2 相パート 1（Ph2P1）と第 2 相パート 2（Ph2P2）の 2 つのパートに分けた［Ph2P1：細胞周期関連バイオマーカーで選別しないコホート，Ph2P2：細胞周期関連バイオマーカーで選別した（CCND1 増幅または CDKN2A 欠損を有する）コホート］。Ph2P1 には約 60 例組み入れ，パルボシクリブ＋レトロゾール投与群またはレトロゾール単剤投与群に 1：1 の割付比で無作為割り付けすることとした。Ph2P2 には，バイオマーカー陽性［蛍光 in situ ハイブリダイゼーション（FISH）法による CCND1 増幅または CDKN2A 欠損が認められる］の約 150 例の患者を組み入れ，Ph2P1 と同様に 1：1 の割付比で無作為割り付けすることとした。いずれのパートでも，すべての患者を 2 つの層別因子（病変部位および術後補助療法終了後からの無再発期間）を用い，無作為に割り付けた。治験中に Ph2P1 のバイオマーカーをレトロスペクティブに解析した結果，細胞周期関連バイオマーカー（CCND1 増幅または CDKN2A 欠損）による選別にかかわらず，パルボシクリブとレトロゾールの併用投与による臨床効果が示された。そのため，Ph2P2 への登録は 99 例が組み入れられた時点で中止し，治験実施計画書を改訂して，第 2 相試験全体（Ph2P1 および Ph2P2）の併合解析によりパルボシクリブとレトロゾールの併用投与の臨床的ベネフィットを判定することとした。また，副次的に各パート（Ph2P1 および Ph2P2）の部分集団解析を実施することとした（治験実施計画書改訂第 [redacted] 版：20[redacted] 年 [redacted] 月承認）。さらに，最終解析の前に実施した BICR 判定に基づく副次解析を行った。

本治験の第 1 相部分および第 2 相部分のいずれも，28 日間のスクリーニング期間，投与期間，および追跡調査来院（治験薬最終投与の約 28 日後に実施）で構成された。

最終的な試験デザインを Figure 1 に示す。

Figure 1. A5481003 試験 ― 第 2 相試験のデザイン



層別因子

- 病変部位（内臓／骨病変のみ／その他）
- 無再発期間（術後補助療法の終了から 12 ヵ月超／術後補助療法の終了から 12 ヵ月以内または de novo 進行乳癌）

引用：A5481003 治験総括報告書（5.3.5.1.1）Figure 1
CCND1：サイクリン D1，ER：エストロゲン受容体，HER2：ヒト上皮増殖因子受容体 2，p16：サイクリン依存性キナーゼ阻害 2A（CDKN2A）の別称，QD：1 日 1 回，スケジュール 3/1：3 週間投与／1 週間休薬

1.2.3.3. 目的

第 1 相試験

主要目的：ER 陽性 HER2 陰性の閉経後進行乳癌女性患者において，パルボシクリブをレトロゾールと併用投与したときの安全性および忍容性を評価する。

主な副次目的：

- QTc 間隔に対するパルボシクリブの影響を評価する。
- パルボシクリブをレトロゾールと併用投与したときの抗腫瘍活性を評価する。
- ベースラインにおける特定の遺伝子および蛋白の発現［Rb， CDKN2A， CCND1，CDK4/6 および Ki67 を含む］と腫瘍縮小効果との関連性を探索する。
- 生殖細胞におけるシトクロム P450 19A1（CYP19A1）および CCND1 の遺伝子多型と腫瘍縮小効果との関連性を探索する。

第 2 相試験

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

主な副次目的：

パルボシクリブとレトロゾールを併用投与したときおよびレトロゾールを単剤投与したときの有効性に関する副次評価項目［OR，CBR，DOR，無増悪期間（TTP），および OS］を比較評価する。

- パルボシクリブとレトロゾールを併用投与したときおよびレトロゾールを単剤投与したときの疼痛の重症度および疼痛による日常生活動作の障害の PRO を比較評価する。
- ベースラインにおける特定の遺伝子のコピー数および特定の蛋白の発現（Rb，CDKN2A，CCND1，CDK4，CDK6 および Ki67 を含む）と腫瘍縮小効果との関連性を探索する。
- 生殖細胞における CYP19A1 および CCND1 の遺伝子多型と腫瘍縮小効果との関連性を探索する。

1.2.3.4. 治験薬の投与

第 1 相試験

サイクル 1（3 週間）では薬物相互作用を評価するため，パルボシクリブ 125 mg 単剤を QD2 週間経口投与後，1 週間休薬した。サイクル 2 以降（1 サイクルを 4 週間とする）では，薬物相互作用を評価するため，パルボシクリブ 125 mg QD を 3 週間経口投与後，1 週間休薬し，レトロゾール 2.5 mg QD を連続経口投与した。PD，許容できない毒性の発現，または同意撤回のいずれかに該当するまで，治験薬を継続投与した。投与中は安全性を注意深くモニタリングし，観察された毒性に基づきパルボシクリブの投与を休薬または減量することとした。

RP2D の決定については A5481003 治験総括報告書（5.3.5.1.1）7.4.2 項に詳述した。

第 2 相試験

パルボシクリブ＋レトロゾール投与群では，パルボシクリブ 125 mg QD を 3 週間経口投与後 1 週間休薬し（スケジュール 3/1），レトロゾール 2.5 mg QD を連続経口投与した。レトロゾール単剤投与群では，レトロゾール 2.5 mg QD を連続経口投与した。投与群間のクロスオーバーは許可しなかった。PD，許容できない毒性の発現，または同意撤回のいずれかに該当するまで，割り付けられた治験薬を継続投与した。治験実施計画書に従い，パルボシクリブの休薬および減量は許可された。レトロゾールの休薬は可能としたが，減量は許可しなかった。

1.2.3.5. 腫瘍評価

治験薬投与開始前 4 週間以内にスクリーニング／ベースラインの腫瘍評価を実施した。ベースライン後の腫瘍評価は，8 週間ごとに（疾患進行が疑われる場合には随時），PD または新たな抗癌療法開始まで実施した。本治験の第 1 相部分では，通常診療で行う頻度で腫瘍評価を実施した。

骨スキャンはベースライン時に実施し，それ以降は新たな骨病変の有無を確認するために 12 週間ごとに（新たな転移が疑われる場合には随時）実施した。また，骨転移が認められた患者については，CR の確定時にも骨スキャンを実施した。Ph2P1 および Ph2P2 に無作為に割り付けられ

た患者から得られた画像はすべて, BICR 判定のため独立中央画像評価機関に提出された。なお, BICR 判定は FDA との協議を経て，2012 年 9 月以降は第 2 相試験の全患者を対象に実施された。

1.2.3.6. 統計学的手法

A5481003 試験で有効性および抗腫瘍効果の解析に使用した評価項目および統計学的方法の概要を示す。

1.2.3.6.1. 症例数の設定

第 1 相試験

MTD および RP2D を決定するために段階的減量デザインを採用した。用量レベル 1（パルボシクリブ 125 mg）が MTD および RP2D であった場合には，第 1 相部分では最大 12 例に治験薬の投与をすることとした。さらに別の用量レベルを探索する場合には，第 1 相部分の症例数は最大約 30 例まで追加可能とした。

第 2 相試験

当初，レトロゾール単剤投与群の PFS 中央値を 9 ヵ月，パルボシクリブ＋レトロゾール投与群では 33%改善（ハザード比 0.67）して 13.5 ヵ月と仮定し，片側有意水準を 0.10，検出力を約 80%とすると 114 件の PFS イベントが必要となることから，目標症例数を 150 例（各群 75 例）としていた。しかし，その後の治験実施計画書の改訂において，最終的に主解析対象集団を Ph2P1 と Ph2P2 を併合した第 2 相試験全体の ITT 集団とし, PFS イベントが 95 件となったときに最終解析を実施することとした。片側有意水準を 0.10 とすると, PFS イベントが 95 件のときの検出力は，真のハザード比が 0.50 の場合は 98%超であり，ハザード比 0.67 の場合は 75%であった。

1.2.3.6.2. 解析対象集団

有効性の主な解析対象集団について以下に示す。

第 1 相試験

All enrolled 集団：組み入れられた全患者。

有効性解析対象集団：試験の対象疾患を有し，ベースラインの腫瘍評価が適切に実施され，かつ治験薬の投与を開始した全組み入れ患者。第 1 相部分では，有効性解析対象集団と All enrolled 集団は同じであった。

第 2 相試験

ITT 集団（Ph2P1 + Ph2P2）：無作為に割り付けられた全患者。実際に投与された治験薬にかかわらず，割り付けられた治験薬の投与群として扱うこととした。本解析対象集団を，有効性の全評価項目の主解析対象集団とした。

AT 集団：治験薬の投与を受けた全患者。実際に投与された治験薬の投与群として扱うこととした。

1.2.3.7. 有効性評価項目

第 1 相試験

主要評価項目は安全性であった。有効性については OR，CBR，DOR，および PFS の解析を実施した。

第 2 相試験

主要評価項目は，治験責任医師判定による PFS（RECIST v1.0）とした。さらに， FDA の要請に従い BICR 判定による PFS 評価のために画像を収集した。BICR 判定に基づく PFS は副次的かつ補助的な位置付けとした。

PFS は，無作為割り付けの日から PD が確認された日または理由を問わないすべての死亡（いずれか早い方）までの期間と定義した。PFS の打ち切りについては以下に示す基準を設けた。

- 治験薬投与中もしくは治験薬投与中止後 28 日以内であり，PD または死亡が認められていない患者については，PD でないことが最後に確認された腫瘍評価日で打ち切りとした。
- ベースライン時の腫瘍評価が不十分であった患者については，無作為割り付け日で打ち切りとした。
- 無作為割り付け後に腫瘍評価を実施しなかった患者については，初回の評価予定日以前に死亡した場合を除き，無作為割り付け日で打ち切りとした。
- 治験中に腫瘍評価を実施され, PD または死亡以外の理由で治験中止した患者については, PD でないこと（CR，PR もしくは SD）が最後に確認された腫瘍評価日（治験薬投与中止後 28 日までに実施）で打ち切りとした。
- PD が確認される前かつ治験薬投与中止後 28 日以内に新たな抗癌治療を開始した患者については，抗癌治療を開始する前の PD でないことが最後に確認された腫瘍評価日で打ち切りとした。
- 直前の腫瘍評価から許容できないほど長い期間（連続した 2 回の腫瘍評価を超える期間：18 週間）が経過後に PFS イベントが確認された患者については，PD でないことが最後に確認された腫瘍評価日で打ち切りとした。

副次評価項目として以下を評価した。

全生存期間（OS）
OS は無作為割り付け日から理由を問わないすべての死亡が確認された日までの期間と定義した。

奏効（OR）

OR は RECIST v1.0 に基づく CR または PR と定義した。OR（CR または PR）が最初に確認されてから 4 週間以上経過した時点で再評価を実施し，再評価により判定を確定した OR を OR（確定）と定義した。

奏効期間（DOR）

DOR は OR（確定した CR または PR）が認められた患者について，CR または PR が最初に確認された日から PD または死亡のいずれかが最初に確認された日までの期間と定義した。

臨床的有用性（CBR）

CBR は，RECIST v1.0 に基づく CR，PR または 24 週間以上持続した SD と定義した。

無増悪期間（TTP）

TTP は無作為割り付け日から PD が最初に確認された日までの期間と定義した。

OS，TTP，および DOR の打ち切りの基準については，A5481003 治験総括報告書の 16.1.9 項 統計解析計画書に示した。

1.2.3.8. 統計および解析計画

第 1 相部分と第 2 相部分の結果は個別に解析した。第 2 相部分のデータは，Ph2P1 と Ph2P2 の併合および Ph2P1 コホートと Ph2P2 コホート別に解析した。

主要評価項目である PFS の主解析は，治験責任医師判定に基づき，Ph2P1 および Ph2P2 に無作為に割り付けられた全患者について行った。Ph2P1 および Ph2P2 が独立したパートであることを反映するため，ゲートキーピング法に基づく仮説検定手順を Ph2P1 と Ph2P2 のそれぞれの解析について別々に適用した。

本治験の最終解析では，第 2 相部分で無作為化された全患者を対象とし，統計解析計画書に規定した O'Brien-Fleming の中止基準を適用した Lan-DeMets 法により 2 度の中間解析について調整した有意水準を用いて，治験責任医師判定による PFS の片側層別ログランク検定を行った。この検定によりパルボシクリブ＋レトロゾール投与群の有意性が示された場合に，本治験の目的が達成されたと判断することとした。

主要評価項目である PFS の解析で，多重仮説検定における family-wise エラー率をコントロールするための階層的なアプローチとしてゲートキーピング法を用いた。最初の検定は，試験の第 2 相部分で無作為化された全患者を対象として（Ph2P1 と Ph2P2 を併合）パルボシクリブ＋レトロゾール投与をレトロゾール単剤投与と比較した。Ph2P1 と Ph2P2 を個別のコホートとして比較する次の段階に進むためには，最初の検定で「治療効果なし」という帰無仮説を棄却する必要があるため，この仮説検定手順がゲートキーパーの役割を果たしている。

第 2 相部分全体で帰無仮説が棄却された場合，試験の目的が達成されたとみなし，前の検定と同じ有意水準αを用いて，Ph2P1 と Ph2P2 を個別のコホートとして同じ仮説について検定した。2 つの検定を並行して実施する上で，この段階での第 1 種の過誤をコントロールするために Holm の多重比較法を使用した。Holm 法はステップダウン法であり，p 値が小さい仮説を有意水準α/2 で検定することから始め，最初の検定で帰無仮説が棄却された場合，続いて，有意水準をαとして p 値が大きい仮説を検定した。Holm 法を用いて対応する帰無仮説が棄却された場合にのみ，そのコホートについて治療効果の統計的有意性を主張できるものとした。

以下の 2 つの層別因子は第 2 相の無作為割り付け，および層別解析における層別因子として用いられた。

- 病変部位［内臓病変（肺または肝臓，その他の部位），骨病変のみ，その他（非内臓病変と骨病変，または非内臓病変のみ）］
- 無再発期間（術後補助療法の終了から再発まで 12 ヵ月超，術後補助療法の終了から再発まで 12 ヵ月以内または de novo 進行乳癌）

また，PFS の主解析において，Ph2P1 および Ph2P2 は個別に無作為化が行われ，異なる選択除外基準の下で組み入れられていることから，コホート（Ph2P1 vs. Ph2P2）も解析の層別因子として扱った。第 2 相の主な有効性解析を，Table 4 に要約した。

Table 4. 主な有効性解析の要約（A5481003 試験：第 2 相）

解析の種類	評価項目	解析対象集団	解析手法
主解析	PFS	ITT 集団（第 2 相併合） 治験責任医師判定	層別ログランク検定（層別因子：無作為割り付け時の病変部位，無再発期間およびコホート） Kaplan-Meier 法 層別 Cox 比例ハザードモデル
副次解析	PFS	ITT 集団（コホート別） 治験責任医師判定	非層別ログランク検定 Kaplan-Meier 法 Cox 比例ハザードモデル
		ITT 集団（第 2 相併合） BICR 判定	層別ログランク検定（層別因子：コホート） Kaplan-Meier 法 層別 Cox 比例ハザードモデル
		ITT 集団（コホート別） BICR 判定	非層別ログランク検定 Kaplan-Meier 法 Cox 比例ハザードモデル
副次解析	OS	ITT 集団（第 2 相併合）	層別ログランク検定（層別因子：コホート） Kaplan-Meier 法 層別 Cox 比例ハザードモデル
		ITT 集団（コホート別）	非層別ログランク検定 Kaplan-Meier 法 Cox 比例ハザードモデル
副次解析	TTP	ITT 集団（第 2 相併合） 治験責任医師判定および BICR 判定	層別ログランク検定（層別因子：コホート） Kaplan-Meier 法 層別 Cox 比例ハザードモデル
		ITT 集団（コホート別） 治験責任医師判定および BICR 判定	非層別ログランク検定 Kaplan-Meier 法 Cox 比例ハザードモデル
		AT 集団（第 2 相併合） 治験責任医師判定	層別ログランク検定（層別因子：コホート） Kaplan-Meier 法 層別 Cox 比例ハザードモデル
		AT 集団（コホート別） 治験責任医師判定	非層別ログランク検定 Kaplan-Meier 法 Cox 比例ハザードモデル
副次解析	OR	ITT集団およびベースライン時に測定可能病変を有する患者集団（第 2 相併合） 治験責任医師判定および BICR 判定	層別正確検定（層別因子：コホート） Clopper-Pearson 法
		ITT集団およびベースライン時に測定可能病変を有する患者集団（コホート別） 治験責任医師判定および BICR 判定	正確検定 Clopper-Pearson 法
副次解析	CBR	ITT 集団（第 2 相併合） 治験責任医師判定および BICR 判定	層別正確検定（層別因子：コホート） Clopper-Pearson 法
		ITT 集団（コホート別） 治験責任医師判定および BICR 判定	正確検定 Clopper-Pearson 法
副次解析	DOR	CR または PR が得られた ITT 集団（第 2 相併合，コホート別） 治験責任医師判定および BICR 判定	Kaplan-Meier 法

引用：A5481003 治験総括報告書（5.3.5.1.1）Table 7.
AT : as-treated, BICR : 盲検下独立中央評価, CBR : 臨床的有用性, CR : 完全奏効, DOR : 奏効期間, ITT : intent-to-treat, OR：奏効，OS：全生存期間，PFS：無増悪生存期間，PR：部分奏効，TTP：無増悪期間

1.2.4. 患者報告アウトカム（PRO）

1.2.4.1. 国際共同第 3 相試験（A5481008 試験）

PRO として，functional assessment of cancer therapy-general（FACT-G）総合スコア，FACT-G サブスケール，乳癌サブスケール（BCS），functional assessment of cancer therapy-breast（FACT-B）総合スコア，trial outcome index（TOI），EQ-5D 調査票（EQ-5D）インデックススコアおよび EQ-ビジュアルアナログスケール（EQ-VAS）による全般的健康状態スコアを評価した。PRO の詳細は A5481008 治験総括報告書 9.7.6.3 項に示した。

FACT：FACT は，基本となる一連の質問（FACT-G）および癌の部位特異的なモジュールを使用して患者の健康関連 QOL を評価するモジュール方式のアプローチである。FACT-G は，一般的な質問 27 項目をまとめたものであり，4 つのサブスケール［身体的健康感（PWB），社会的健康感（SWB），精神的健康感（EWB）および機能的健康感（FWB）］から構成される。

FACT-B 総合スコアは，FACT-G 総合スコアと乳癌特異的なサブスケール（BCS）で構成される。さらに TOI スコアは PWB，FWB および BCS から算出される。

- FACT-G 総合スコア= PWB+SWB+EWB+FWB
- FACT-B 総合スコア= PWB+SWB+EWB+FWB+BCS
- TOI スコア ＝PWB+FWB+BCS

「悪化」とは事前に設定した臨床的に意義のある最小変化量（MID）に該当するスコアの減少と定義し，MID はそれぞれ，BCS では 2 ポイント，FACT-B 総合スコアでは 7 ポイント，FACT-G 総合スコアおよび TOI スコアでは 5 ポイントとした。

EQ-5D：EQ-5D の前半部分は，現在の健康状態に関する 5 つの記述として，移動の程度，身の回りの管理，ふだんの活動，痛み／不快感および不安／ふさぎ込みから構成されている。

PRO（FACT-B および EQ-5D）の解析では，経時的反復測定混合効果モデルより投与群間を比較した。悪化までの期間（TTD）の解析では，生存解析（Kaplan-Meier 法）に基づき Cox 比例ハザードモデルおよびログランク検定を用いて投与群間を比較した。なお，TTD のログランク検定の片側 p 値を除き，すべての p 値は，両側とした。

FACT-B および EQ-5D では PRO 完了状況（1 項目以上の質問に回答した患者数）を要約した。PRO の完了状況は ITT 集団，その他の解析は PRO 解析対象集団で実施した。

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

PRO は副次評価項目として FACT-B 総合スコア, FACT-G 総合スコアおよび TOI スコアを評価した。詳細は A5481010 第 2 相 治験総括報告書 9.7.5 項に示した。

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

疼痛の重症度および疼痛による日常生活動作の障害について簡易疼痛調査票（mBPI-sf）を用いて評価した。詳細は A5481003 治験総括報告書 9.5.1.3.1 項に示した。

1.2.5. バイオマーカー

乳癌の細胞周期調節メカニズムに重要な役割を果たすことが知られているバイオマーカー（CCND1 および CDKN2A のコピー数，CDK4/6 RNA，Ki67，pRb および p16 の蛋白発現等）を選択して分析することとした。

1.2.5.1. 国際共同第 3 相試験（A5481008 試験）

患者の同意に基づき提供された腫瘍組織（適切な量および質）から得られたバイオマーカーのデータを解析に用いた。バイオマーカーと有効性の関係は Kaplan-Meier 法により推定した。

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

腫瘍組織検体の ER ステータスは，治験依頼者が指定した中央検査機関でバリデートされた検査法を用いて，レトロスペクティブに確定した。この検査結果は感度分析として使用することを目的とし，治験実施施設には通知しなかった。腫瘍組織から得られたバイオマーカーを分析し，探索的にバイオマーカーと有効性の関係は Kaplan-Meier 法により推定した。

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

本治験では腫瘍組織におけるバイオマーカーの発現量（Rb，CDKN2A，CCND1，CDK4，CDK6 および Ki67 等）および生殖細胞における CYP19A1 および CCND1 の遺伝子多型を評価した。

CCND1/CEP11 比が 1.5 以上（CCND1 増幅）または CDKN2A/CEP9 比が 0.8 未満（CDKN2A 欠損）の場合にバイオマーカー陽性, CCND1/CEP11 比が 1.5 未満または CDKN2A/CEP9 が 0.8 以上の場合にバイオマーカー陰性と定義した。Ph2P1 において，CCND1 増幅および CDKN2A 欠損の有無をレトロスペクティブに解析し，バイオマーカーステータス別の PFS の探索的解析を実施した。

Ph2P2 では，CCND1 増幅または CDKN2A 欠損が認められる患者を組み入れた。

2. 個々の試験結果の要約

2.1. 国際共同第 3 相試験（A5481008 試験）

進行乳癌患者合計 666 例を 2 : 1 の割付比でパルボシクリブ＋レトロゾール投与群（444 例）およびプラセボ＋レトロゾール投与群（222 例）に無作為に割り付け，20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日に患者登録を完了した。

データカットオフ（2016 年 2 月 26 日）時点のパルボシクリブまたはプラセボの投与期間（中央値）はパルボシクリブ＋レトロゾール投与群およびプラセボ＋レトロゾール投与群でそれぞれ 603.0 日および 413.0 日であり，それぞれ 46.2%および 27.5%が治験薬の投与を継続していた。

主要評価項目（PFS）：パルボシクリブ＋レトロゾール投与群 444 例中 194 例（43.7%）およびプラセボ＋レトロゾール投与群 222 例中 137 例（61.7%）の計 331 例に PFS イベントが認められた。

治験責任医師判定に基づく PFS の中央値は，パルボシクリブ＋レトロゾール投与群で 24.8 ヵ月（95%信頼区間：22.1 ヵ月～推定不能），プラセボ＋レトロゾール投与群で 14.5 ヵ月（95%信頼区間：12.9～17.1 ヵ月）であった。層別ハザード比は 0.576［95%信頼区間：0.463～0.718, p <0.000001

（片側）］であり，パルボシクリブ＋レトロゾール投与群で統計的に有意な PFS の延長が認められた。

治験薬を食後に投与した集団（mITT2）における PFS の中央値は，パルボシクリブ＋レトロゾール投与群（294 例）で 23.7 ヵ月（95%信頼区間：22.2 ヵ月～推定不能），プラセボ＋レトロゾール投与群（143 例）で 13.9 ヵ月（95%信頼区間：11.8～19.1 ヵ月）であった。層別ハザード比は 0.521［95%信頼区間：0.393～0.693，p = 0.000002（片側）］であり，パルボシクリブ遊離塩基カプセル剤を食後投与した患者においても，パルボシクリブ＋レトロゾール投与群で統計的に有意な PFS の延長が認められた。

感度分析およびすべての層別因子ならびにベースライン特性の部分集団解析において，一貫した結果が認められ，パルボシクリブとレトロゾールの併用投与による PFS に対するベネフィットの頑健性が支持された。

BICR 判定に基づく PFS の中央値は，パルボシクリブ＋レトロゾール投与群で 30.5 ヵ月（95%信頼区間：27.4 ヵ月～推定不能），プラセボ＋レトロゾール投与群で 19.3 ヵ月（95%信頼区間：16.4～30.6 ヵ月）であった。層別ハザード比は 0.653［95%信頼区間：0.505～0.844，p = 0.000532（片側）］であり，パルボシクリブ＋レトロゾール投与群で統計的に有意な PFS の延長が認められた。BICR 判定に基づく結果は主解析である治験責任医師判定に基づく解析結果を支持した。

副次評価項目：

OS：PFS の最終解析時点において，133 例の死亡（OS の最終解析に必要な 390 イベントの 34%）が認められ，OS の中間解析を実施した。事前に規定した有意性の基準に達しなかったため，OS の追跡調査を継続して 390 例の死亡が確認された時点で OS の最終解析を実施する予定である。

OR：ITT 集団における治験責任医師判定に基づく ORR（確定）は，パルボシクリブ＋レトロゾール投与群で 42.1%（95%信頼区間：37.5%～46.9%），プラセボ＋レトロゾール投与群で 34.7%（95%信頼区間：28.4%～41.3%）であった。層別オッズ比は 1.400［95%信頼区間：0.984～2.008，p = 0.0310（片側）］であり，ORR（確定）はパルボシクリブ＋レトロゾール投与群で数値的に高かった。ベースライン時に測定可能病変を有する患者集団における治験責任医師判定に基づく ORR（確定）は，パルボシクリブ＋レトロゾール投与群で 55.3%（95%信頼区間：49.9%～60.7%），プラセボ＋レトロゾール投与群で 44.4%（95%信頼区間：36.9%～52.2%）であった。層別オッズ比は 1.546［95%信頼区間：1.050～2.276，p = 0.0132（片側）］であり，ORR（確定）はパルボシクリブ＋レトロゾール投与群で統計的に有意に高かった。

DOR：ITT 集団における治験責任医師判定に基づく DOR 中央値は，パルボシクリブ＋レトロゾール投与群で 22.5 ヵ月（95%信頼区間：19.8～28.0 ヵ月），プラセボ＋レトロゾール投与群で 16.8 ヵ月（95%信頼区間：14.2～28.5 ヵ月）であり，パルボシクリブ＋レトロゾール投与群で，プラセボ＋レトロゾール投与群よりも数値的に長かった。

CBR：OR（確定）に基づく CBR 率は，パルボシクリブ＋レトロゾール投与群で 84.9%（95%信頼区間：81.2%～88.1%），プラセボ＋レトロゾール投与群で 70.3%（95%信頼区間：63.8%～76.2%）であった。層別オッズ比は 2.385［95%信頼区間：1.584～3.589，p <0.0001（片側）］であり，パルボシクリブ＋レトロゾール投与群で統計的に有意な CBR 率の上昇が認められた。

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

バイオマーカー（ステータス別 PFS）：中央検査機関で確定した腫瘍組織検体が ER 陽性の患者の PFS の結果は，ITT 集団と同様であった。また，Rb 陰性の患者は 9.1%に認められ，本患者集団においてもパルボシクリブ＋レトロゾール投与群でプラセボ＋レトロゾール投与群と比較して PFS の数値的な延長がみられた［ハザード比：0.675，95%信頼区間：0.308～1.481，p = 0.3237（両側）］。CCND1 陽性の患者では，パルボシクリブ＋レトロゾール投与群で PFS が延長した［ハザード比：0.555，95%信頼区間：0.437～0.705，p <0.0001（両側）］。CCND1 陰性患者は，両群併せて 15 例（2.7%）のみであったため，十分な比較評価ができなかった。p16 発現量が高値（H スコア ≥175）の患者においても，パルボシクリブ＋レトロゾール投与により PFS の延長が認められた［ハザード比：0.255，95%信頼区間：0.100～0.650，p = 0.0022（両側）］。Ki67 発現量が高値（>20%）あるいは低値（≤20%）のいずれの患者においても，パルボシクリブ＋レトロゾール投与で PFS が延長した［それぞれ, ハザード比 : 0.569, 95%信頼区間 : 0.409～0.791, p = 0.0007（両側），ハザード比 0.530，95%信頼区間：0.379～0.742，p = 0.0002（両側）］。

まとめ：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において，パルボシクリブをレトロゾールに併用することで，プラセボとレトロゾールの併用と比較して PFS 中央値が 10 ヵ月延長（42%のリスク減少）した［PFS 中央値：それぞれ 24.8 ヵ月および 14.5 ヵ月，ハザード比：0.576，95%信頼区間：0.463～0.718 ヵ月，p<0.000001（片側）］。この PFS の延長は統計的に有意で，頑健かつ臨床的に意義のある結果であった。PFS に関する部分集団解析は PFS の主要解析結果と一貫し, さらに PFS 解析の頑健性は感度分析により支持された。パルボシクリブとレトロゾール併用によるベネフィットは，副次評価項目である OR，CBR および DOR の結果，ならびに BICR 判定に基づく PFS の結果からも支持された。

2.2. 国内第 1/2 相試験（A5481010 試験）

第 1 相試験

Ph1P1 には 12 例の進行固形癌患者（進行乳癌患者 3 例を含む）が組み入れられ（パルボシクリブ 100 mg 投与群：6 例，パルボシクリブ 125 mg 投与群：6 例），パルボシクリブの単剤投与を受けた。データカットオフ（2015 年 3 月 31 日）時点で Ph1P1 の全例が治験薬の投与を中止していた。パルボシクリブの投与期間（中央値）は，パルボシクリブ 100 mg 投与群で 62.0 日およびパルボシクリブ 125 mg 投与群で 30.5 日であった。

Ph1P2 には 6 例の進行乳癌患者が組み入れられ，パルボシクリブ 125 mg とレトロゾールの併用投与を受けた。データカットオフ時点で 2 例が治験薬の投与を中止していた。パルボシクリブの投与期間（中央値）は，Ph1P2 で 584.5 日であった。

主要評価項目（安全性）：Ph1P1 のサイクル 1 における DLT は，パルボシクリブ 100 mg 投与群の 6 例中 1 例(好中球数減少により投与量が規定投与量の 75%未満)およびパルボシクリブ 125 mg 投与群の 6 例中 1 例（グレード 4 の血小板数減少）に発現した。その結果，日本人におけるパルボシクリブ単剤投与時の MTD を 125 mg QD（スケジュール 3/1）と決定した。また，Ph1P2 において，日本人進行乳癌患者におけるパルボシクリブとレトロゾール併用は忍容であることが示された。

有効性：副次評価項目として有効性を探索的に検討した。Ph1P1 では奏効例はなく，24 週間以上持続する SD が各投与群で 1 例ずつ認められた。Ph1P2 では治験を中止した 2 例を含め，PFS イベントは認められなかった。最良総合効果は，PR が 2 例，24 週以上持続する SD が 2 例に認められ，治験を中止した 2 例（有害事象および患者希望による中止，各 1 例）は，投与開始後の腫瘍評価がなく評価不能であった。

<u>第 2 相試験</u>

日本人進行乳癌患者 42 例がパルボシクリブとレトロゾールの併用投与を受けた。データカットオフ（2016 年 3 月 4 日）時点のパルボシクリブの投与期間（中央値）は，438.0 日であった。

主要評価項目（1 年無増悪生存率）：データカットオフ時点で 42 例中 12 例（28.6%）の患者に PFS イベント（PD11 例，死亡 1 例）が認められ，打ち切りとなった患者のうち，27 例（64.3%）の患者が PFS イベントの追跡調査中であった。1 年無増悪生存率は 75.0%［90%信頼区間：61.3%～84.4%］であり，90%信頼区間の下限が症例数の設定に用いた閾値である 40%を上回った。全身状態の悪化を PFS イベントとみなした感度分析の結果は主解析の結果を支持した。

副次評価項目：データカットオフ時点で PFS は中央値に達しなかった［95%信頼区間：16.7 ヵ月～推定不能］。FAS 集団における最良総合効果は PR が 17 例（40.5%），SD が 24 例（57.1%）であり，ORR は 40.5%［95%信頼区間：25.6%～56.7%］，CBR 率は 85.7%［95%信頼区間：71.5%～94.6%］であった。OR が認められた 17 例中 14 例に PFS イベントは認められず，DOR は中央値に達しなかった［95%信頼区間：6.5 ヵ月～推定不能］。データカットオフ時点で 3 例の死亡が認められ，ほとんどの患者（90.5%）が OS の追跡調査中であった。1 年生存率は 92.9%（95%信頼区間：79.5～97.6%）であった。

PRO：大半の患者が PRO 質問票に回答したサイクル 11 までの期間で，FACT-B 総合スコア，FACT-G 総合スコアおよび TOI の平均スコアに数値的な低下がみられたものの，ベースラインからの変化量についてサイクル 5 までは統計的な有意差は認められなかった。サイクル 7（FACT-B 総合スコア，FACT-G 総合スコアおよび TOI），サイクル 9（FACT-B 総合スコアおよび TOI）およびサイクル 11（FACT-B 総合スコアおよび FACT-G 総合スコア）で統計的な有意差が認められたが，いずれも MID に満たず，臨床的に意義がある変化ではないと考えられた。

バイオマーカー（ステータス別 PFS）：CCDN1 陽性であった患者は全 42 例，ER，Rb および p16 が陽性であった患者はいずれも 41 例（97.6%），Ki67 陽性（>20%）であった患者は 23 例（54.8%）であった。Ki67 陽性（>20%）患者の PFS の中央値は 16.7 ヵ月（95%信頼区間 9.3～推定不能），Ki67 陰性（≤20%）患者の PFS は中央値に達しなかった（95%信頼区間：推定不能）。

まとめ：本治験の第 1 相部分において，日本人患者におけるパルボシクリブ単剤投与時の推奨用量は 125 mgQD（スケジュール 3/1）であり，日本人進行乳癌患者においてパルボシクリブ 125 mg（スケジュール 3/1）とレトロゾール標準的治療レジメンの併用投与は忍容であると考えられた。第 2 相部分において，日本人の ER 陽性 HER2 陰性閉経後進行乳癌患者に対する初回内分泌療法として，パルボシクリブとレトロゾール併用投与の有効性が示唆され，安全性プロファイルは忍容かつ管理可能であった。

2.3. 外国第 1/2 相試験（A5481003 試験）

第 1 相試験

進行乳癌女性患者 12 例が組み入れられ，パルボシクリブとレトロゾールの併用投与を受けた。データカットオフ（2013 年 11 月 29 日）時点で，パルボシクリブの投与期間（中央値）は 373.5 日であった。

有効性：副次評価項目として有効性を評価した。PFS の中央値は 24.8 ヵ月（95%信頼区間：6.1 ヵ月～推定不能）であり，12 ヵ月時点の無増悪生存率は 61.4%（95%信頼区間：26.6%～83.5%）であった。PR が 4 例，24 週間以上持続する SD が 6 例で認められ，ORR は 33.3%（95%信頼区間：9.9%～65.1%），CBR 率は 83.3%（95%信頼区間：51.6%～97.9%）であった。DOR の中央値は 13.1 ヵ月（95%信頼区間：2.3～38.7 ヵ月）であった。

第 2 相試験

進行乳癌女性患者 165 例がパルボシクリブ＋レトロゾール投与群（84 例）およびレトロゾール単剤投与群（81 例）に無作為に割り付けられた。データカットオフ時点で，パルボシクリブ＋レトロゾール投与群におけるパルボシクリブおよびレトロゾールの投与期間（中央値）はそれぞれ 420.0 日および 428.0 日であり，レトロゾール単剤投与群におけるレトロゾールの投与期間（中央値）は 231.0 日であった。また，データカットオフ時点で，パルボシクリブ＋レトロゾール投与群では 19 例（22.6%），レトロゾール単剤投与群では 8 例（9.9%）が投与継続中であった。

主要評価項目（PFS）：データカットオフ時点で，パルボシクリブ＋レトロゾール投与群 84 例中 41 例（48.8%）およびレトロゾール単剤投与群 81 例中 59 例（72.8%）の計 100 例に PFS イベントが認められた。治験責任医師判定に基づく PFS 中央値は，パルボシクリブ＋レトロゾール投与群で 20.2 ヵ月（95%信頼区間：13.8～27.5 ヵ月），レトロゾール単剤投与群で 10.2 ヵ月（95%信頼区間：5.7～12.6 ヵ月）であった。層別ハザード比は 0.488［95%信頼区間：0.319～0.748，p = 0.000411（片側）］であり，パルボシクリブ＋レトロゾール投与群で PFS イベントのリスクが 51%低かった。

パート別の解析（Ph2P1：パルボシクリブ＋レトロゾール投与群 34 例，レトロゾール単剤投与群 32 例，Ph2P2：パルボシクリブ＋レトロゾール投与群 50 例，レトロゾール単剤投与群 49 例）では，Ph2P1 のハザード比は 0.299［95%信頼区間：0.156～0.572，p = 0.000060（片側）］，Ph2P2 のハザード比は 0.508（95%信頼区間：0.303～0.853，p = 0.004562（片側）］であり，いずれのパートにおいてもパルボシクリブ＋レトロゾール投与群でレトロゾール単剤投与に比較して PFS イベントのリスクが低く，第 2 相全体の併合解析と一貫した結果であった。感度分析およびすべての部分集団の解析においても，パルボシクリブ＋レトロゾール投与群で PFS の延長が認められ，

PFS の主解析の頑健性が確認された。また，BICR 判定の結果は主解析である治験責任医師判定に基づく解析結果を支持した。

副次評価項目：

OS：61 例（37%）の死亡が報告された（パルボシクリブ＋レトロゾール投与群：30 例，レトロゾール単剤投与群 31 例）。OS の中央値はパルボシクリブ＋レトロゾール投与群で 37.5 ヵ月（95%信頼区間：28.4 ヵ月～推定不能），レトロゾール単剤投与群で 33.3 ヵ月（95%信頼区間：26.4 ヵ月～推定不能）であった。ハザード比は 0.813［95%信頼区間：0.492～1.345，p = 0.2105（片側）］であり，統計的な有意差は示されなかったものの，パルボシクリブ＋レトロゾール投与群で OS の数値的な延長が認められた。

OR：ITT 集団における治験責任医師判定に基づく ORR 中央値は，パルボシクリブ＋レトロゾール投与群で 42.9%（95%信頼区間：32.1%～54.1%），レトロゾール単剤投与群で 33.3%（95%信頼区間：23.2%～44.7%）であった。層別オッズ比は 1.502［95%信頼区間：0.762～2.971，p = 0.1347（片側）］であり，ORR はパルボシクリブ＋レトロゾール投与群で数値的に高かった。ベースライン時に測定可能病変を有する患者集団における治験責任医師判定に基づく ORR は，パルボシクリブ＋レトロゾール投与群で 55.4%（95%信頼区間：42.5%～67.7%），レトロゾール単剤投与で 39.4%（95%信頼区間：27.6%～52.2%）であった。層別オッズ比は 1.927［95%信頼区間：0.906～4.079，p = 0.0471（片側）］で，数値的にはパルボシクリブ＋レトロゾール投与群で良好であった。

DOR：治験責任医師判定に基づく DOR の中央値は，パルボシクリブ＋レトロゾール投与群で 20.3 ヵ月（95%信頼区間：13.4～25.8 ヵ月），レトロゾール単剤投与群で 11.1 ヵ月（95%信頼区間：9.3～31.6 ヵ月）であり，パルボシクリブ＋レトロゾール投与群で持続的な奏効が認められた。

CBR：治験責任医師判定に基づく CBR 率は，パルボシクリブ＋レトロゾール投与群で 81.0%（95%信頼区間：70.9%～88.7%），レトロゾール単剤投与群で 58.0%（95%信頼区間：46.5%～68.9%）であった。パルボシクリブ＋レトロゾール投与群で統計的に有意に高かった［層別オッズ比：3.181，95%信頼区間：1.483～6.978，p = 0.0009（片側）］。

PRO：疼痛の重症度および疼痛による日常生活動作の障害において，パルボシクリブ＋レトロゾール投与群でレトロゾール単剤投与群と比較して，ベースラインからの著しい悪化は認められなかった。

バイオマーカー（ステータス別 PFS）：バイオマーカー（CCND1 増幅または CDKN2A 欠損）のステータスに関係なく，パルボシクリブ＋レトロゾール投与群で治験責任医師判定に基づく PFS が延長することが示された。

まとめ：ER 陽性 HER2 陰性の閉経後進行乳癌女性患者に対する初回内分泌療法として，パルボシクリブとレトロゾールの併用投与は，統計的に有意で，頑健かつ臨床的に意義のあるベネフィットを示した。

3. 全試験を通しての結果の比較と解析

本項では A5481008 試験，A5481010 試験および A5481003 試験の結果を示す。ただし，A5481010 試験および A5481003 試験については，有効性を主要評価項目としている第 2 相部分の結果のみを示し，第 1 相部分の結果についてはそれぞれの治験総括報告書（A5481010 試験 第 1 相試験部分，A5481003 試験）および M2.7.6 項に示した。

3.1. 試験対象集団

3.1.1. 国際共同第 3 相試験（A5481008 試験）

3.1.1.1. 患者の内訳

患者の内訳および解析対象集団を Table 5 に示す。2013 年 2 月 28 日から 20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日の期間に 666 例の患者がパルボシクリブ＋レトロゾール投与群またはプラセボ＋レトロゾール投与群に無作為に割り付けられ（それぞれ 444 例および 222 例），全例が治験薬の投与を受けた。パルボシクリブ＋レトロゾール投与群およびプラセボ＋レトロゾール投与群の全例を ITT 集団とした。

最終解析時点（2016 年 2 月 26 日）で，パルボシクリブ＋レトロゾール投与群およびプラセボ＋レトロゾール投与群のそれぞれ 239 例（53.8%）および 161 例（72.5%）が治験薬の投与を中止し，205 例（46.2%）および 61 例（27.5%）が投与を継続中であった。治験薬の投与中止の主な理由は疾患進行または再発であり，疾患進行または再発により中止した患者の割合は，パルボシクリブ＋レトロゾール投与群 172 例（38.7%）およびプラセボ＋レトロゾール投与群 125 例（56.3%）であった（A5481008 治験総括報告書 Table 14.1.1.2.2）。

日本人患者は 46 例が本治験に組み入れられ，パルボシクリブ＋レトロゾール投与群およびプラセボ＋レトロゾール投与群にそれぞれ 32 例および 14 例が無作為に割り付けられた。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で，それぞれ 18 例（56.3%）および 11 例（78.6%）が治験薬の投与を中止し，14 例（43.8%）および 3 例（21.4%）が投与を継続中であった。疾患進行または再発により中止した患者の割合は，パルボシクリブ＋レトロゾール投与群 14 例（43.8%）でプラセボ＋レトロゾール投与群 9 例（64.3%）であった（A5481008 臨床的有効性解析 Table 14.1.1.2.2.j）。

Table 5. 患者の内訳および解析対象集団（A5481008 試験）

	全体			日本人		
	パルボシクリブ＋LET	プラセボ＋LET	計	パルボシクリブ＋LET	プラセボ＋LET	計
割り付け例 N=666	444	222	666	32	14	46
投与なし	0	0	0	0	0	0
投与あり	444	222	666	32	14	46
中止[a]	239 (53.8)	161 (72.5)	400 (60.1)	18 (56.3)	11 (78.6)	29 (63.0)
継続中	205 (46.2)	61 (27.5)	266 (39.9)	14 (43.8)	3 (21.4)	17 (37.0)
有効性解析						
ITT 集団	444 (100)	222 (100)	666 (100)	32 (100)	14 (100)	46 (100)
mITT1 集団	338 (76.1)	166 (74.8)	504 (75.7)	27 (84.4)	13 (92.9)	40 (87.0)
mITT2 集団	294 (66.2)	143 (64.4)	437 (65.6)	26 (81.3)	10 (71.4)	36 (78.3)
PRO 解析						
EQ-5D	437 (98.4)	218 (98.2)	655 (98.3)	32 (100)	14 (100)	46 (100)
FACT-B	439 (98.9)	218 (98.2)	657 (98.6)	32 (100)	14 (100)	46 (100)

引用：A5481008 治験総括報告書（5.3.5.1.2）Table 14.1.1.1，A5481008 臨床的有効性解析（5.3.5.3.1） 例数（%）Table 14.1.1.1.j

EQ-5D：EQ-5D 調査票，ER：エストロゲン受容体，FACT-B：functional assessment of cancer therapy-breast，ITT：intent-to-treat，LET：レトロゾール，mITT：modified intent-to-treat，PRO：患者報告アウトカム

a. パルボシクリブ/プラセボおよびレトロゾールの投与を中止した患者を含めた（症例報告書に基づく）。

mITT1 集団は，治験薬に無作為に割り付けられた患者のうち，治験依頼者が指定する中央検査機関で ER 陽性であることが確認された全患者とした。

mITT2 集団は，「パルボシクリブ投与時の食事の影響」および「プロトンポンプ阻害薬の併用禁止」に関するガイダンスを治験実施施設に通知した日（20[redacted]年[redacted]月[redacted]日）以降に無作為に割り付けられた全患者とした。

PRO 解析対象集団は，ITT 集団のうち，ベースライン時の PRO 評価を完了し，さらに，ベースライン後の PRO 評価が少なくとも 1 回報告された患者とした。

3.1.1.2. 人口統計学的特性

人口統計学的特性を Table 6 に示す。年齢，人種および民族の構成において，投与群間で均衡がとれていた。年齢の中央値（範囲）は 62.0 歳（28～89 歳）であった。また，大多数（77.5%）が白人であり，次に多い人種がアジア人（14.3%）であった。

日本人では，年齢の中央値（範囲）は 64.5 歳（44～88 歳）であった。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でそれぞれ 67.0 歳（44 歳～88 歳）および 60.5 歳（51 歳～88 歳）であり，65 歳以上の患者の割合がパルボシクリブ＋レトロゾール投与群（62.5%）でプラセボ＋レトロゾール投与群（21.4%）よりも多かった。

Table 6. 人口統計学的特性：ITT 集団（A5481008 試験）

	全体			日本人		
	パルボシクリブ＋LET N=444	プラセボ＋LET N=222	計 N=666	パルボシクリブ＋LET N=32	プラセボ＋LET N=14	計 N=46
年齢（歳），例数（%）						
65 歳未満	263 (59.2)	141 (63.5)	404 (60.7)	12 (37.5)	11 (78.6)	23 (50.0)
65 歳以上	181 (40.8)	81 (36.5)	262 (39.3)	20 (62.5)	3 (21.4)	23 (50.0)
中央値（範囲）	62.0 (30-89)	61.0 (28-88)	62.0 (28-89)	67.0 (44-88)	60.5 (51-88)	64.5 (44-88)
平均値（SD）	61.7 (10.6)	60.6 (11.2)	61.3 (10.8)	65.3 (10.5)	61.6 (9.2)	64.2 (10.1)
人種，例数（%）						
白人	344 (77.5)	172 (77.5)	516 (77.5)	0	0	0
黒人	8 (1.8)	3 (1.4)	11 (1.7)	0	0	0
アジア人	65 (14.6)	30 (13.5)	95 (14.3)	32 (100)	14 (100)	46 (100)
その他 [a]	27 (6.1)	17 (7.7)	44 (6.6)	0	0	0
民族，例数（%）						
ヒスパニック／ラテン系	39 (8.8)	15 (6.8)	54 (8.1)	0	0	0
非ヒスパニック／ラテン系	386 (86.9)	193 (86.9)	579 (86.9)	32 (100)	14 (100)	46 (100)
報告なし／欠測	19 (4.3)	14 (6.3)	33 (5.0)	0	0	0
体重（kg）						
中央値（範囲）	68.0 (33.0-156.8)	66.8 (35.0-124.8)	67.5 (33.0-156.8)	53.9 (33.0-88.0)	57.1 (43.8-67.4)	55.7 (33.0-88.0)
平均値（SD）	70.7 (16.7)	70.7 (17.0)	70.7 (16.8)	54.6 (10.5)	57.0 (7.7)	55.3 (9.7)

引用：A5481008 治験総括報告書（5.3.5.1.2）Table 14.1.2.1，A5481008 臨床的有効性解析（5.3.5.3.1）Table 14.1.2.1.j
ITT：intent-to-treat，LET：レトロゾール，SD：標準偏差
a. 「報告なし」または「欠測」の患者を含めた。
体重はスクリーニング時のみ測定した（症例報告書に基づく）。

3.1.1.3. ベースライン時の疾患特性

ベースライン時の疾患特性を Table 7 に示す。ベースライン時の疾患特性は投与群間で均衡がとれていた。患者の大多数（70.7%）は乳管癌であり，初診断時の病期は 31.5%の患者で Stage IV であった。また，65.9%の患者が遠隔再発であった。ECOG パフォーマンス・ステータスは，過半数の患者（53.9%）で 0 であった。

日本人でも投与群間で特記すべき違いは認められなかった。また，日本人では全体集団と比較して ECOG パフォーマンス・ステータス 0 の患者が多い傾向がみられたが（80.4% vs. 53.9%），それ以外は概して大きな違いはなかった。

乳癌と病理組織学的に診断されてからの期間の中央値（範囲）はパルボシクリブ＋レトロゾール投与群およびプラセボ＋レトロゾール投与群でそれぞれ 4.5 年（0.03～29.4 年）および 4.0 年（0.01～28.5 年）であり，ベースライン時に測定可能病変を有する患者はパルボシクリブ＋レトロゾール投与群およびプラセボ＋レトロゾール投与群でそれぞれ 338 例（76.1%）および 171（77.0%）であった（A5481008 治験総括報告書 Table 14.1.2.2，Table 14.1.2.5）。

日本人では，乳癌と病理組織学的に診断されてからの期間の中央値（範囲）はパルボシクリブ＋レトロゾール投与群およびプラセボ＋レトロゾール投与群でそれぞれ 9.4 年（0.06～27.1 年）および 8.3 年（0.07～21.1 年）と全体集団よりやや長く，約 9 割の患者がベースライン時に測定可

能病変を有していた（パルボシクリブ＋レトロゾール投与群 87.5%およびプラセボ＋レトロゾール投与群 92.9%）（A5481008 治験総括報告書 Table 14.1.2.2.j，Table 14.1.2.5.j）。

Table 7.　ベースライン時の疾患特性：ITT 集団（A5481008 試験）

	全体			日本人		
	パルボシクリブ＋LET N=444	プラセボ＋LET N=222	計 N=666	パルボシクリブ＋LET N=32	プラセボ＋LET N=14	計 N=46
病理組織学的分類						
びまん性腺癌	1 (0.2)	0	1 (0.2)	0	0	0
混合腺癌	9 (2.0)	8 (3.6)	17 (2.6)	0	0	0
腺癌	33 (7.4)	18 (8.1)	51 (7.7)	4 (12.5)	0	4 (8.7)
乳管癌	313 (70.5)	158 (71.2)	471 (70.7)	22 (68.8)	13 (92.9)	35 (76.1)
小葉癌	68 (15.3)	30 (13.5)	98 (14.7)	4 (12.5)	0	4 (8.7)
不明	2 (0.5)	5 (2.3)	7 (1.1)	0	0	0
その他 [a]	17 (3.8)	3 (1.4)	20 (3.0)	2 (6.3)	1 (7.1)	3 (6.5)
欠測	1 (0.2)	0	1 (0.2)	0	0	0
病理組織学的グレード						
グレード 1	52 (11.7)	18 (8.1)	70 (10.5)	8 (25.0)	0	8 (17.4)
グレード 2	205 (46.2)	108 (48.6)	313 (47.0)	11 (34.4)	6 (42.9)	17 (37.0)
グレード 3	100 (22.5)	49 (22.1)	149 (22.4)	2 (6.3)	3 (21.4)	5 (10.9)
グレード 4	4 (0.9)	3 (1.4)	7 (1.1)	0	0	0
評価せず	13 (2.9)	8 (3.6)	21 (3.2)	2 (6.3)	1 (7.1)	3 (6.5)
不明	68 (15.3)	36 (16.2)	104 (15.6)	9 (28.1)	4 (28.6)	13 (28.3)
欠測	2 (0.5)	0	2 (0.3)	0	0	0
初診断時の病期分類						
Stage I	43 (9.7)	28 (12.6)	71 (10.7)	5 (15.6)	1 (7.1)	6 (13.0)
Stage IB	8 (1.8)	2 (0.9)	10 (1.5)	0	0	0
Stage II	20 (4.5)	18 (8.1)	38 (5.7)	1 (3.1)	0	1 (2.2)
Stage IIA	49 (11.0)	21 (9.5)	70 (10.5)	6 (18.8)	3 (21.4)	9 (19.6)
Stage IIB	68 (15.3)	29 (13.1)	97 (14.6)	7 (21.9)	3 (21.4)	10 (21.7)
Stage III	41 (9.2)	28 (12.6)	69 (10.4)	1 (3.1)	1 (7.1)	2 (4.3)
Stage IIIB	15 (3.4)	7 (3.2)	22 (3.3)	1 (3.1)	0	1 (2.2)
Stage IIIC	16 (3.6)	4 (1.8)	20 (3.0)	1 (3.1)	0	1 (2.2)
Stage IV	138 (31.1)	72 (32.4)	210 (31.5)	7 (21.9)	3 (21.4)	10 (21.7)
不明	36 (8.1)	12 (5.4)	48 (7.2)	3 (9.4)	3 (21.4)	6 (13.0)
その他	8 (1.8)	1 (0.5)	9 (1.4)	0	0	0
欠測	2 (0.5)	0	2 (0.3)	0	0	0
再発の種類						
局所領域再発	2 (0.5)	2 (0.9)	4 (0.6)	0	0	0
局所再発	6 (1.4)	3 (1.4)	9 (1.4)	1 (3.1)	0	1 (2.2)
領域リンパ節再発	3 (0.7)	1 (0.5)	4 (0.6)	0	0	0
遠隔再発	294 (66.2)	145 (65.3)	439 (65.9)	24 (75.0)	11 (78.6)	35 (76.1)
新規診断	139 (31.3)	71 (32.0)	210 (31.5)	7 (21.9)	3 (21.4)	10 (21.7)
病変部位 [b]						
乳房	137 (30.9)	74 (33.3)	211 (31.7)	8 (25.0)	3 (21.4)	11 (23.9)
骨	325 (73.2)	162 (73.0)	487 (73.1)	20 (62.5)	8 (57.1)	28 (60.9)
肝臓	75 (16.9)	46 (20.7)	121 (18.2)	5 (15.6)	2 (14.3)	7 (15.2)
肺	150 (33.8)	71 (32.0)	221 (33.2)	12 (37.5)	7 (50.0)	19 (41.3)
リンパ節	212 (47.7)	110 (49.5)	322 (48.3)	16 (50.0)	8 (57.1)	24 (52.2)
その他	115 (25.9)	64 (28.8)	179 (26.9)	14 (43.8)	3 (21.4)	17 (37.0)

Table 7. ベースライン時の疾患特性：ITT 集団（A5481008 試験）

	全体			日本人		
	パルボシクリブ＋LET N=444	プラセボ＋LET N=222	計 N=666	パルボシクリブ＋LET N=32	プラセボ＋LET N=14	計 N=46
病変部位数 [b]						
1	138 (31.1)	66 (29.7)	204 (30.6)	7 (21.9)	5 (35.7)	12 (26.1)
2	117 (26.4)	52 (23.4)	169 (25.4)	10 (31.3)	4 (28.6)	14 (30.4)
3	112 (25.2)	61 (27.5)	173 (26.0)	12 (37.5)	3 (21.4)	15 (32.6)
4	52 (11.7)	29 (13.1)	81 (12.2)	3 (9.4)	1 (7.1)	4 (8.7)
>4	25 (5.6)	14 (6.3)	39 (5.9)	0	1 (7.1)	1 (2.2)
ECOG パフォーマンス・ステータス						
0	257 (57.9)	102 (45.9)	359 (53.9)	27 (84.4)	10 (71.4)	37 (80.4)
1	178 (40.1)	117 (52.7)	295 (44.3)	3 (9.4)	4 (28.6)	7 (15.2)
2	9 (2.0)	3 (1.4)	12 (1.8)	2 (6.3)	0	2 (4.3)

引用：A5481008 治験総括報告書（5.3.5.1.2）Table 14.1.2.5.1，Table 14.1.2.7，Table 16.2.4.2，A5481008 臨床的有効性解析（5.3.5.3.1）Table 14.1.2.5.1.j，Table 14.1.2.7.j 例数（%）

ECOG：Eastern Cooperative Oncology Group，ITT：intent-to-treat，LET：レトロゾール

a. 腺管癌，粘液癌，乳頭腫，硬癌，低分化癌，乳管・小葉混合型癌および非浸潤成分を伴う浸潤癌を含む。

b. 症例報告書の「ベースライン時の病変部位」に記載された病変部位。「その他」に分類された病変部位はそれぞれ別個の病変部位としてカウントした。病変部位には標的病変および非標的病変を含める。1 部位に複数病変がある場合も 1 とカウントした。

ベースラインは治験薬初回投与前の最終評価時とした。

治験実施計画書に従い，本治験には ECOG パフォーマンス・ステータスが 0～2 の患者を組み入れた。

3.1.1.4. 乳癌に対する治療歴

乳癌に対する治療歴を Table 8 に示す。両投与群のほとんどの患者（73.6%）が乳癌に対する手術歴を有し，過半数（54.2%）が放射線治療歴を有した。全身療法歴を有する患者は 62.8%であり，そのほとんどは 2 レジメン以下であった。また，約半数（48.3%）が化学療法を受けていた。直近のホルモン療法として，アロマターゼ阻害薬が 36.0%および抗エストロゲン薬が 61.1%に投与されていた。乳癌に対する治療歴は投与群間で均衡がとれていた。

日本人においても，概して乳癌に対する治療歴に大きな違いはなかった。

Table 8. 乳癌に対する治療歴：ITT 集団（A5481008 試験）

	全体			日本人		
	パルボシクリブ＋LET N=444	プラセボ＋LET N=222	計 N=666	パルボシクリブ＋LET N=32	プラセボ＋LET N=14	計 N=46
手術歴						
なし	118 (26.6)	58 (26.1)	176 (26.4)	6 (18.8)	3 (21.4)	9 (19.6)
あり	326 (73.4)	164 (73.9)	490 (73.6)	26 (81.3)	11 (78.6)	37 (80.4)
放射線療法歴						
なし	208 (46.8)	97 (43.7)	305 (45.8)	20 (62.5)	6 (42.9)	26 (56.5)
あり	236 (53.2)	125 (56.3)	361 (54.2)	12 (37.5)	8 (57.1)	20 (43.5)
全身療法歴						
なし	167 (37.6)	81 (36.5)	248 (37.2)	8 (25.0)	3 (21.4)	11 (23.9)
あり	277 (62.4)	141 (63.5)	418 (62.8)	24 (75.0)	11 (78.6)	35 (76.1)
レジメン数						
1	133 (30.0)	74 (33.3)	207 (31.1)	14 (43.8)	3 (21.4)	17 (37.0)
2	95 (21.4)	48 (21.6)	143 (21.5)	4 (12.5)	6 (42.9)	10 (21.7)
3	34 (7.7)	17 (7.7)	51 (7.7)	4 (12.5)	2 (14.3)	6 (13.0)
>3	15 (3.4)	2 (<1.0)	17 (2.6)	2 (6.3)	0	2 (4.3)
乳癌に対する化学療法歴						
なし	231 (52.0)	113 (50.9)	344 (51.7)	17 (53.1)	6 (42.9)	23 (50.0)
あり	213 (48.0)	109 (49.1)	322 (48.3)	15 (46.9)	8 (57.1)	23 (50.0)
治療法の種類						
術前補助療法	54 (12.2)	32 (14.4)	86 (12.9)	3 (9.4)	3 (21.4)	6 (13.0)
術後補助療法	180 (40.5)	89 (40.1)	269 (40.4)	14 (43.8)	7 (50.0)	21 (45.7)
ホルモン療法歴						
なし	195 (43.9)	96 (43.2)	291 (43.7)	11 (34.4)	4 (28.6)	15 (32.6)
あり	249 (56.1)	126 (56.8)	375 (56.3)	21 (65.6)	10 (71.4)	31 (67.4)
レジメン数						
1	158 (35.6)	87 (39.2)	245 (36.8)	13 (40.6)	4 (28.6)	17 (37.0)
>1	91 (20.5)	39 (17.6)	130 (19.5)	8 (25.0)	6 (42.9)	14 (30.4)
直近に実施したホルモン療法 [a]						
アロマターゼ阻害薬	91 (36.5)	44 (34.9)	135 (36.0)	10 (47.6)	3 (30.0)	13 (41.9)
抗エストロゲン薬	154 (61.8)	75 (59.5)	229 (61.1)	9 (42.9)	5 (50.0)	14 (45.2)
その他	4 (1.6)	7 (5.6)	11 (2.9)	2 (9.5)	2 (20.0)	4 (12.9)

引用：A5481008 治験総括報告書（5.3.5.1.2）Table 14.1.2.8，A5481008 臨床的有効性解析（5.3.5.3.1） 例数（%）
Table 14.1.2.8.j
ITT：intent-to-treat，LET：レトロゾール
a. 「ホルモン療法歴あり」の例数に対する割合を示した。

3.1.1.5. 層別因子

層別因子別の患者数を Table 9 に示す。無作為割り付け時に用いた層別因子のデータでは，患者の約半数（49.2%）に内臓転移が認められ，過去に実施した術前または術後補助療法後の無再発期間が 12 ヵ月以内の患者は 20.0%，de novo 転移のある患者は 33.3%であった。過去に実施した術前または術後補助療法の種類は過半数（57.1%）がホルモン療法であった。症例報告書で報告されたこれらの層別因子データは，投与群間で均衡がとれていた。無作為割り付け時に用いた層別因子のデータは症例報告書で報告された層別因子のデータと同様であった。

日本人の無作為割り付け時に用いた層別因子のデータでは，全体と比較して「内臓転移あり」の患者の割合（全体：49.2%，日本人：63.0%），過去に実施した術前または術後補助療法後の無再

発期間が「>12 ヵ月」の患者の割合（全体：46.7%，日本人：63.0%），術前または術後補助療法として「ホルモン療法」を受けた患者の割合（全体：57.1%，日本人：69.6%）がやや高かった。また，投与群間では「内臓転移あり」の患者の割合がプラセボ＋レトロゾール投与群（71.4%）でパルボシクリブ＋レトロゾール投与群（59.4%）よりやや高く，術前または術後補助療法として「ホルモン療法」を受けた患者の割合がパルボシクリブ＋レトロゾール投与群（65.6%）よりプラセボ＋レトロゾール投与群（78.6%）でやや高かった。

Table 9. 層別因子別の患者数：ITT 集団（A5481008 試験）

	全体			日本人		
	パルボシクリブ＋LET N=444	プラセボ＋LET N=222	計 N=666	パルボシクリブ＋LET N=32	プラセボ＋LET N=14	計 N=46
無作為割り付け時のデータ						
病変部位						
内臓転移あり	217 (48.9)	111 (50.0)	328 (49.2)	19 (59.4)	10 (71.4)	29 (63.0)
内臓転移なし	227 (51.1)	111 (50.0)	338 (50.8)	13 (40.6)	4 (28.6)	17 (37.0)
過去に実施した術前または術後補助療法後の無再発期間						
de novo 転移	148 (33.3)	74 (33.3)	222 (33.3)	7 (21.9)	3 (21.4)	10 (21.7)
≤12 ヵ月	89 (20.0)	44 (19.8)	133 (20.0)	5 (15.6)	2 (14.3)	7 (15.2)
>12 ヵ月	207 (46.6)	104 (46.8)	311 (46.7)	20 (62.5)	9 (64.3)	29 (63.0)
過去に実施した術前または術後補助療法の種類						
ホルモン療法	253 (57.0)	127 (57.2)	380 (57.1)	21 (65.6)	11 (78.6)	32 (69.6)
ホルモン療法歴なし	191 (43.0)	95 (42.8)	286 (42.9)	11 (34.4)	3 (21.4)	14 (30.4)
症例報告書のデータ						
病変部位						
内臓転移あり	214 (48.2)	110 (49.5)	324 (48.6)	20 (62.5)	10 (71.4)	30 (65.2)
内臓転移なし	230 (51.8)	112 (50.5)	342 (51.4)	12 (37.5)	4 (28.6)	16 (34.8)
過去に実施した術前または術後補助療法後の無再発期間						
de novo 転移	167 (37.6)	81 (36.5)	248 (37.2)	8 (25.0)	3 (21.4)	11 (23.9)
≤12 ヵ月	99 (22.3)	48 (21.6)	147 (22.1)	5 (15.6)	2 (14.3)	7 (15.2)
>12 ヵ月	178 (40.1)	93 (41.9)	271 (40.7)	19 (59.4)	9 (64.3)	28 (60.9)
過去に実施した術前または術後補助療法の種類						
ホルモン療法	249 (56.1)	126 (56.8)	375 (56.3)	21 (65.6)	10 (71.4)	31 (67.4)
ホルモン療法歴なし	195 (43.9)	96 (43.2)	291 (43.7)	11 (34.4)	4 (28.6)	15 (32.6)

引用：A5481008 治験総括報告書（5.3.5.1.2）Table 14.1.2.6，A5481008 臨床的有効性解析（5.3.5.3.1） 例数（%）
Table 14.1.2.6.j
ITT：intent-to-treat，LET：レトロゾール
「内臓転移」とは肺（胸膜を含む）または肝臓の病変を指す。
無再発期間は補助療法の終了時から転移または再発までの期間とした。

3.1.2. 国内第 1/2 相試験（A5481010 試験：第 2 相）

3.1.2.1. 患者の内訳

患者の内訳および解析対象集団を Table 10 に示す。43 例の患者が本治験に組み入れられ，そのうち 42 例（97.7%）が治験薬の投与を受けた。データカットオフ（2016 年 3 月 4 日）時点までに 15 例が治験薬の投与を中止し，27 例（62.8%）が投与を継続中であった。治験薬の投与中止の主な理由は疾患進行または再発（10 例，23.8%）であった（A5481010 治験総括報告書 Table 14.1.1.2.3.1.b）。治験薬の投与を受けた 42 例を FAS 集団とし，そのうち測定可能病変を有する 36 例を RE 集団とした。

Table 10. 患者の内訳および解析対象集団（A5481010 試験：第 2 相）

	パルボシクリブ＋レトロゾール
割り付け例	N=43
投与あり	42 (97.7)
中止 [a]	4 (9.3)
死亡	3 (7.0)
追跡調査を拒否	1 (2.3)
治験継続中 [b]	38 (88.4)
投与継続中	27 (62.8)
FAS 集団	42 (97.7)
RE 集団	36 (83.7)
PRO 解析対象集団	42 (97.7)

引用：A5481010 第 2 相治験総括報告書（5.3.5.2.1）Table 14.1.1.1.b，Table 14.1.1.2.3.1.b，Table 14.1.1.2.5.b，Table 16.2.1.1.b　例数（%）
FAS：full analysis set，PRO：患者報告アウトカム，RE：抗腫瘍効果評価対象
a. 各患者の主要な中止理由を記載した。
b. 投与継続中または追跡調査継続中の患者を含む。

3.1.2.2. 人口統計学的特性

人口統計学的特性を Table 11 に示す。年齢の中央値（範囲）は 62.5 歳（43～84 歳）であった。

Table 11. 人口統計学的特性：FAS 集団（A5481010 試験：第 2 相）

	パルボシクリブ＋レトロゾール N=42
年齢（歳），例数（%）	
<18	0
18-44	2 (4.8)
45-64	24 (57.1)
≥65	16 (38.1)
中央値（範囲）	62.5 (43-84)
平均値（SD）	60.9 (8.7)
体重（kg）	
中央値（範囲）	50.4 (38.6-74.5)
平均値（SD）	51.3 (8.2)

引用：A5481010 第 2 相治験総括報告書（5.3.5.2.1）Table 14.1.2.3.b
FAS：full analysis set，SD：標準偏差

3.1.2.3. ベースライン時の疾患特性

ベースライン時の疾患特性を Table 12 に示す。ECOG パフォーマンス・ステータスは，大部分（39 例，92.9%）の患者で 0 であった。初診断時の病期は 12 例（28.6%）の患者で Stage IV であり，内臓転移が約半数（20 例，47.6%）の患者で認められた。初診断は乳癌 38 例，浸潤性乳管癌 3 例および乳腺管状癌 1 例であり，初診断から治験開始までの期間の中央値（範囲）はそれぞれ 6.8 年（0～23.3 年），4.2 年（0.1～12.1 年）および 5.6 年であった（A5481010 治験総括報告書 Table 14.1.2.2.b）。

Table 12.　ベースライン時の疾患特性：FAS 集団（A5481010 試験：第 2 相）

	パルボシクリブ＋レトロゾール N=42
ECOG パフォーマンス・ステータス	
0	39 (92.9)
1	3 (7.1)
病変部位 [a]	
内臓転移あり	20 (47.6)
内臓転移なし	22 (52.4)
病変部位	
骨病変のみ	6 (14.3)
その他	36 (85.7)
病変部位 [b]	
骨	24 (57.1)
乳房	17 (40.5)
胸水	4 (9.5)
肺	14 (33.3)
胸膜	4 (9.5)
リンパ節	23 (54.8)
肝臓	5 (11.9)
その他	7 (16.7)
病変部位数	
1	12 (28.6)
2	13 (31.0)
3	12 (28.6)
4	2 (4.8)
5	2 (4.8)
6	1 (2.4)
無再発期間 [c]	
≤12 ヵ月	8 (19.0)
>12 ヵ月	20 (47.6)
de novo 転移	14 (33.3)
初診断時の病期分類	
Stage I	5 (11.9)
Stage IA	1 (2.4)
Stage IIA	8 (19.0)
Stage IIB	9 (21.4)
Stage IIIA	2 (4.8)
Stage IIIB	1 (2.4)
Stage IIIC	1 (2.4)
Stage IV	12 (28.6)
不明	3 (7.1)

引用：A5481010 第 2 相治験総括報告書（5.3.5.2.1）Table 14.1.2.4.b, Table 14.1.2.5.b, Table 14.1.2.7.b　例数（%）
ECOG：Eastern Cooperative Oncology Group，FAS：full analysis set
a.　「内臓」の病変とは肺（胸膜を含む）または肝臓の病変を指す。
b.　ベースライン時の病変部位とベースライン／スクリーニング時の腫瘍評価の症例報告書に基づく。病変部位には標的病変および非標的病変を含める。1 部位に複数病変がある場合も 1 とカウントした。
c.　無再発期間は，術後または術前補助療法の終了時から転移または再発までの期間とした。

3.1.2.4. 乳癌に対する治療歴

乳癌に対する治療歴を Table 13 に示す。手術歴および放射線治療歴を有する患者はそれぞれ 71.4%および 45.2%であった。乳癌に対する全身療法歴を有する患者は 66.7%であった。（A5481010 治験総括報告書 Table 14.4.2.3.b，Table 16.2.5.2.3.b）。

Table 13. 乳癌に対する治療歴：FAS 集団（A5481010 試験：第 2 相）

	パルボシクリブ＋レトロゾール N=42
手術歴	
なし	12 (28.6)
あり	30 (71.4)
放射線療法歴	
なし	23 (54.8)
あり	19 (45.2)
全身療法歴（術前または術後補助療法）	
なし	14 (33.3)
あり	28 (66.7)
レジメン数	
1	8 (19.0)
2	8 (19.0)
3	9 (21.4)
>3	3 (7.1)

引用：A5481010 第 2 相治験総括報告書（5.3.5.2.1）Table 14.4.2.3.b 例数（%）
FAS：full analysis set

3.1.3. 外国第 1/2 相試験（A5481003 試験：第 2 相）

第 2 相部分において，2 つのパート［Ph2P1：細胞周期関連バイオマーカーにより選別しないコホート，Ph2P2：細胞周期関連バイオマーカー（CCND1 増幅または CDKN2A 欠損）により選別するコホート］を設定したが，バイオマーカーによる選別に関わらず，パルボシクリブとレトロゾール併用の CBR が認められたため，本項では主解析である第 2 相全体（Ph2P1＋Ph2P2）を併合解析した結果のみ提示する。

3.1.3.1. 患者の内訳

患者の内訳および解析対象集団を Table 14 に示す。2009 年 12 月 22 日から 20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日の期間に 165 例の進行乳癌女性患者が第 2 相部分に組み入れられた。パルボシクリブ＋レトロゾール投与群およびレトロゾール単剤投与群にそれぞれ 84 例および 81 例が無作為に割り付けられ，ITT 集団とした。割り付け後に治験薬の投与を受けなかった患者はパルボシクリブ＋レトロゾール投与群およびレトロゾール単剤投与群でそれぞれ 1 例および 4 例であり，これらの患者を除外した 83 例および 77 例を AT 集団とした。

最終解析時点で，パルボシクリブ＋レトロゾール投与群では 19 例（22.6%），レトロゾール単剤投与群では 8 例（9.9%）が治験薬の投与を継続中であった。治験薬の投与中止の主な理由は疾患進行または再発であり，その割合はパルボシクリブ＋レトロゾール投与群（50.0%）でレトロゾール単剤投与群（70.4%）よりも低かった。

Table 14. 患者の内訳および解析対象集団：ITT 集団（A5481003 試験：第 2 相）

	パルボシクリブ＋LET	LET 単剤
割り付け例	84	81
投与なし	1 (1.2)	4 (4.9)
投与あり	83	77
投与中止	64 (76.2)	69 (85.2)
データカットオフ日時点で治験継続中	19 (22.6)	8 (9.9)
ITT 集団	84	81
AT 集団	83	77

引用：A5481003 治験総括報告書（5.3.5.1.1）Table 14.1.1.1.b 例数（%）
AT：as-treated，ITT：intent-to-treat，LET：レトロゾール
患者の割合は，無作為化割り付け例に対する割合として算出した。

3.1.3.2. 人口統計学的特性

人口統計学的特性を Table 15 に示す。白人が約 90%を占め，年齢の中央値（範囲）はパルボシクリブ＋レトロゾール投与群で 62.5 歳（41～89 歳），レトロゾール単剤投与群で 64.0 歳（38～84 歳）であった。年齢，人種，および体重において，投与群間で不均衡はなかった。

Table 15. 人口統計学的特性：ITT 集団（A5481003 試験：第 2 相）

	パルボシクリブ＋LET N=84	LET 単剤 N=81
年齢（歳），例数（%）		
18～44	2 (2.4)	4 (4.9)
45～64	45 (53.6)	38 (46.9)
≥65	37 (44.0)	39 (48.1)
平均値（標準偏差）	62.7 (10.19)	63.0 (9.16)
中央値（範囲）	62.5(41-89)	64.0(38-84)
人種，例数（%）		
白人	76 (90.5)	72 (88.9)
黒人	1 (1.2)	1 (1.2)
アジア人	6 (7.1)	4 (4.9)
その他	1 (1.2)	4 (4.9)
体重（kg）		
平均値（標準偏差）	71.0 (15.68)	68.1 (13.34)
中央値（範囲）	70.0(42.2-123.0)	65.4(46.0-106.0)

引用：A5481003 治験総括報告書（5.3.5.1.1）Table 14.1.2.1.b
ITT：intent-to-treat，LET：レトロゾール

3.1.3.3. ベースライン時の疾患特性

ベースライン時の疾患特性を Table 16 に示す。両投与群の疾患特性は概して同様であり，いずれの投与群でも過半数の患者で ECOG パフォーマンス・ステータスは 0 であった。組み入れ時に病理組織学的グレード 3 の腫瘍を有する患者の割合およびプロゲステロン受容体陽性の腫瘍を有する患者の割合は，パルボシクリブ＋レトロゾール投与群でレトロゾール単剤投与群より高かった（それぞれ，36.9% vs 22.2%および 77.4% vs 65.4%）。

乳癌の初診断からスクリーニングまでの期間の中央値（範囲）は，パルボシクリブ＋レトロゾール投与群で 1.3 年（0～27 年）であったのに対し，レトロゾール単剤投与群で 2.4 年（0～40 年）と投与群間に不均衡がみられた。両投与群間のベースライン時にみられたこれらの不均衡は，常に一方の投与群にリスクが高くなる傾向がみられたということはなく，全体としてはベースライン時において予後に影響する不均衡は示唆されなかった。なお，部分集団解析結果は 3.3.3 項に示す。

Table 16. ベースライン時の疾患特性：ITT 集団（A5481003 試験：第 2 相）

	パルボシクリブ＋LET N=84	LET 単剤 N=81
乳癌の病理組織学的診断からの期間（年）[a]		
平均値	4.5	6.1
中央値	1.3	2.4
範囲	0.0-27.0	0.0-40.0
病期		
IIIB	2 (2.4)	1 (1.2)
IV	82 (97.6)	80 (98.8)
病理組織学的分類		
乳管癌	63 (75.0)	54 (66.7)
小葉癌	18 (21.4)	19 (23.5)
その他	3 (3.6)	8 (9.9)
病理組織学的グレード		
1	8 (9.5)	10 (12.3)
2	31 (36.9)	38 (46.9)
3	31 (36.9)	18 (22.2)
未実施	5 (6.0)	6 (7.4)
不明	9 (10.7)	9 (11.1)
プロゲステロン受容体		
陽性	65 (77.4)	53 (65.4)
陰性	11 (13.1)	23 (28.4)
不明	1 (1.2)	0
実施せず	7 (8.3)	5 (6.2)
測定可能病変の存在 [b]		
あり	65 (77.4)	66 (81.5)
なし	19 (22.6)	15 (18.5)
適切なベースラインの評価 [c]		
あり	84 (100.0)	81 (100.0)
なし	0	0
ECOG パフォーマンス・ステータス		
0	46 (54.8)	45 (55.6)
1	38 (45.2)	36 (44.4)

引用：A5481003 治験総括報告書（5.3.5.1.1）Table 14.1.2.2.b，Table 14.1.2.5.b，Table 14.1.3.b 例数（%）
CT：コンピュータ断層撮影，ECOG：Eastern Cooperative Oncology Group，ITT：intent-to-treat，LET：レトロゾール
a. 最初の診断からスクリーニング日までの期間（年）
b. 20 mm 以上，スパイラル CT では 10 mm 以上の標的病変が 1 つ以上
c. 初回投与前 35 日以内の評価。患者は測定可能病変を有する，または病変が骨病変のみのいずれかとした。

3.1.3.4. 乳癌に対する治療歴

乳癌に対する治療歴を Table 17 に示す。手術歴，放射線療法および全身療法歴，ならびに以前の全身療法の種類と期間は投与群間で概して同様であった。全身療法歴のレジメン数において前治療数が 1 であった患者の割合がパルボシクリブ＋レトロゾール投与群でレトロゾール単剤投与群より低く（29.8% vs 39.5%），投与群間にわずかな不均衡がみられた。

化学療法歴を有する患者はパルボシクリブ＋レトロゾール投与群（40.5%）とレトロゾール単独投与群（45.7%）で同様の割合であった［A5481003 治験総括報告書本文 11.4.6 項］。

Table 17. 乳癌に対する治療歴：ITT 集団（A5481003 試験：第 2 相）

	パルボシクリブ＋LET N=84	LET 単剤 N=81
手術歴		
なし	16 (19.0)	15 (18.5)
あり	68 (81.0)	66 (81.5)
放射線療法歴		
なし	38 (45.2)	43 (53.1)
あり	46 (54.8)	38 (46.9)
全身療法歴 [a]		
なし	44 (52.4)	37 (45.7)
あり	40 (47.6)	44 (54.3)
レジメン数		
1	25 (29.8)	32 (39.5)
2	9 (10.7)	4 (4.9)
≥3	6 (7.1)	8 (9.9)
抗ホルモン薬	27 (32.1)	28 (34.6)
タモキシフェン	24 (28.6)	24 (29.6)
アロマターゼ阻害薬	14 (16.7)	12 (14.8)
アナストロゾール	8 (9.5)	11 (13.6)
エキセメスタン	4 (4.8)	2 (2.5)
レトロゾール	2 (2.4)	1 (1.2)
化学療法	34 (40.5)	37 (45.7)
アントラサイクリン系	26 (31.0)	25 (30.9)
タキサン系	12 (14.3)	14 (17.3)
その他	34 (40.5)	37 (45.7)
その他	2 (2.4)	0
抗ホルモン薬の投与期間		
なし	57 (67.9)	53 (65.4)
5 年未満	16 (19.0)	18 (22.2)
5 年以上	11 (13.1)	9 (11.1)
不明	0	1 (1.2)

引用：A5481003 治験総括報告書（5.3.5.1.1）Table 14.1.2.7.b 例数（%）
ITT：intent-to-treat，LET：レトロゾール
a. 同一患者が複数のカテゴリに該当する場合あり。
タキサン系：ドセタキセル，パクリタキセル
その他の化学療法：シクロホスファミド，シクロホスファミド／フルオロウラシル／メトトレキセート，デクスラゾキサン，ドキソルビシン，フルオロウラシル，メトトレキセート
アントラサイクリン系：ドキソルビシン，エピルビシン
アロマターゼ阻害薬：アナストロゾール，エキセメスタン，レトロゾール
タモキシフェン：タモキシフェンまたはトレミフェン
その他：ゴセレリン，トラスツズマブ

3.1.3.5. 層別因子

無作為割り付け時の層別因子として，「病変部位」および「無再発期間」は投与群間で均衡がとれていた。一方，症例報告書で報告された層別因子として，内臓病変を有する患者の割合はパルボシクリブ＋レトロゾール投与群でレトロゾール単剤投与群よりやや低く（44.1% vs 53.1%），骨病変のみの患者の割合はパルボシクリブ＋レトロゾール投与群でやや高かった（20.2% vs 14.8%）。これらの不一致は無作為割り付け時に用いられた層別因子が誤っていたことによるものと考えられ，レトロスペクティブなデータレビューおよび原資料確認時に明らかになった。

PFS の予後因子に関する不均衡は，パルボシクリブ＋レトロゾール投与群でリスクが低くなる場合およびその逆の場合もあった。ベースライン特性の影響を評価するために実施された感度分析および多変量解析の結果は 3.2.1.3.2 項および A5481003 治験総括報告書 11.6.1.2.1.7 項に示した。

3.2. 全有効性試験の結果の比較検討

3.2.1. 有効性の主要評価項目 － 無増悪生存期間（PFS）

3.2.1.1. 国際共同第 3 相試験（A5481008 試験）

本項には最終解析（データカットオフ：2016 年 2 月 26 日，PFS イベント：331 件）の結果を示す。

3.2.1.1.1. 主解析（治験責任医師判定に基づく PFS）

治験責任医師判定に基づく PFS を Table 18 に示す。

Table 18. 治験責任医師判定に基づく PFS：ITT 集団（A5481008 試験）

	全体		日本人	
	パルボシクリブ＋LET N=444	プラセボ＋LET N=222	パルボシクリブ＋LET N=32	プラセボ＋LET N=14
PFS イベント	194 (43.7)	137 (61.7)	14 (43.8)	10 (71.4)
PD	183 (41.2)	134 (60.4)	14 (43.8)	10 (71.4)
PD を認めない死亡	11 (2.5)	3 (1.4)	0	0
打ち切り例数	250 (56.3)	85 (38.3)	18 (56.3)	4 (28.6)
打ち切り理由				
ベースライン評価が不十分	0	0	0	0
治験期間中の腫瘍評価なし	12 (2.7)	7 (3.2)	1 (3.1)	0
新たな抗癌治療	0	1 (<1.0)	0	0
最終評価から容認できないほど長い間隔（>30 週）をおいて PFS イベントを確認	2 (<1.0)	2 (<1.0)	0	0
PD または死亡前に治験中止	37 (8.3)	17 (7.7)	3 (9.4)	1 (7.1)
有害事象	13 (2.9)	4 (1.8)	2 (6.3)	0
全身状態の悪化	8 (1.8)	4 (1.8)	0	0
追跡不能／同意撤回（有害事象以外の理由による）	8 (1.8)	5 (2.3)	1 (3.1)	1 (7.1)
その他	8 (1.8)	4 (1.8)	0	0
PFS の追跡調査中	199 (44.8)	58 (26.1)	14 (43.8)	3 (21.4)
12 ヵ月無増悪生存率 [a]［95% CI］	72.6 [68.0, 76.6]	57.9 [50.9, 64.4]	73.4 [53.7, 85.7]	64.3 [34.3, 83.3]
24 ヵ月無増悪生存率 [a]［95% CI］	51.4 [45.8, 56.8]	28.8 [21.5, 36.6]	42.6 [18.9, 64.6]	17.1 [1.3, 48.6]
PFS の Kaplan-Meier 推定値（ヵ月）				
四分位点［95% CI］[b]				
25%	11.1 [10.8, 13.6]	5.6 [4.7, 8.1]	8.3 [2.0, 14.1]	7.4 [2.4, 13.8]
50%	24.8 [22.1, NE]	14.5 [12.9, 17.1]	22.2 [13.6, NE]	13.8 [5.6, 22.2]
75%	NR [30.9, NE]	30.6 [23.3, NE]	NR [22.2, NE]	22.2 [13.8, NE]
層別ハザード比 [c, d]	0.576		0.632	
ハザード比の 95% CI	[0.463, 0.718]		[0.277, 1.444]	
p 値 [e]	<0.000001		0.136284	
非層別ハザード比 [d]	0.569		0.594	
ハザード比の 95% CI	[0.457, 0.709]		[0.263, 1.342]	
p 値 [e]	<0.000001		0.102706	

引用：A5481008 治験総括報告書（5.3.5.1.2）Table 14.2.1.1.1，A5481008 臨床的有効性解析（5.3.5.3.1）例数（%）Table 14.2.1.1.1.j

CI：信頼区間，ITT：intent-to-treat，LET：レトロゾール，NE：推定不能，NR：未達，PD：疾患進行，PFS：無増悪生存期間

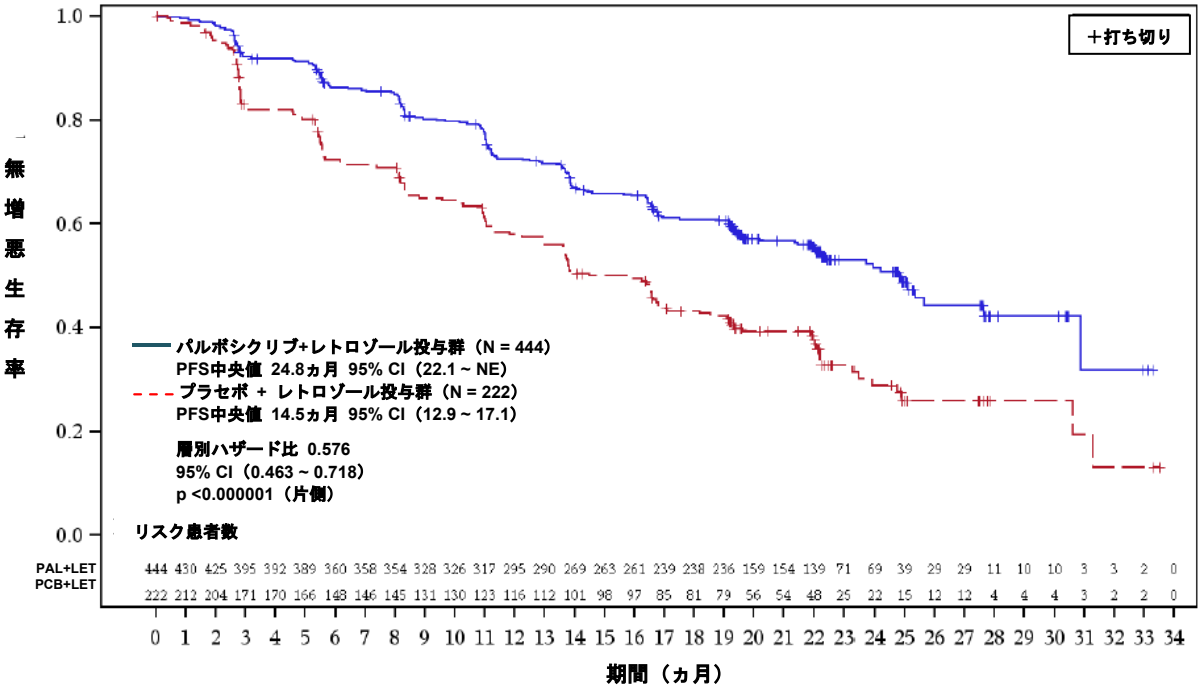
a. Kaplan-Meier 法により推定した。
b. Brookmeyer-Crowley 法に基づく。
c. 無作為割り付け時の内臓転移の有無を層別因子とした。
d. 比例ハザード性を仮定し，ハザード比 <1 であればパルボシクリブ＋レトロゾール投与群のハザードの方が低いことを示す。
e. ログランク検定の p 値（片側）

3.2.1.1.1.1. 全体集団

最終解析時点で，パルボシクリブ＋レトロゾール投与群 444 例中 194 例（43.7%）およびプラセボ＋レトロゾール投与群 222 例中 137 例（61.7%）の計 331 例に PFS イベントが認められた。打ち切りとなった患者のうち，パルボシクリブ＋レトロゾール投与群およびプラセボ＋レトロゾール投与群のそれぞれ 199 例（44.8%）および 58 例（26.1%）は PFS の追跡調査中であった。

PFS 中央値は，パルボシクリブ＋レトロゾール投与群では 24.8 ヵ月（95%信頼区間：22.1 ヵ月～推定不能），プラセボ＋レトロゾール投与群では 14.5 ヵ月（95%信頼区間：12.9～17.1 ヵ月）であった。層別ハザード比は 0.576［95%信頼区間：0.463～0.718，p <0.000001（片側）］であり，パルボシクリブ＋レトロゾール投与群で PFS の延長が認められた。投与群間の差は統計的に有意かつ臨床的に意義のある結果であり，主要目的（治験責任医師判定に基づく PFS の延長）が達成された。治験責任医師判定に基づく PFS の Kaplan-Meier 曲線を Figure 2 に示す。

Figure 2.　治験責任医師判定に基づく PFS の Kaplan-Meier 曲線：ITT 集団，全体（A5481008 試験）



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

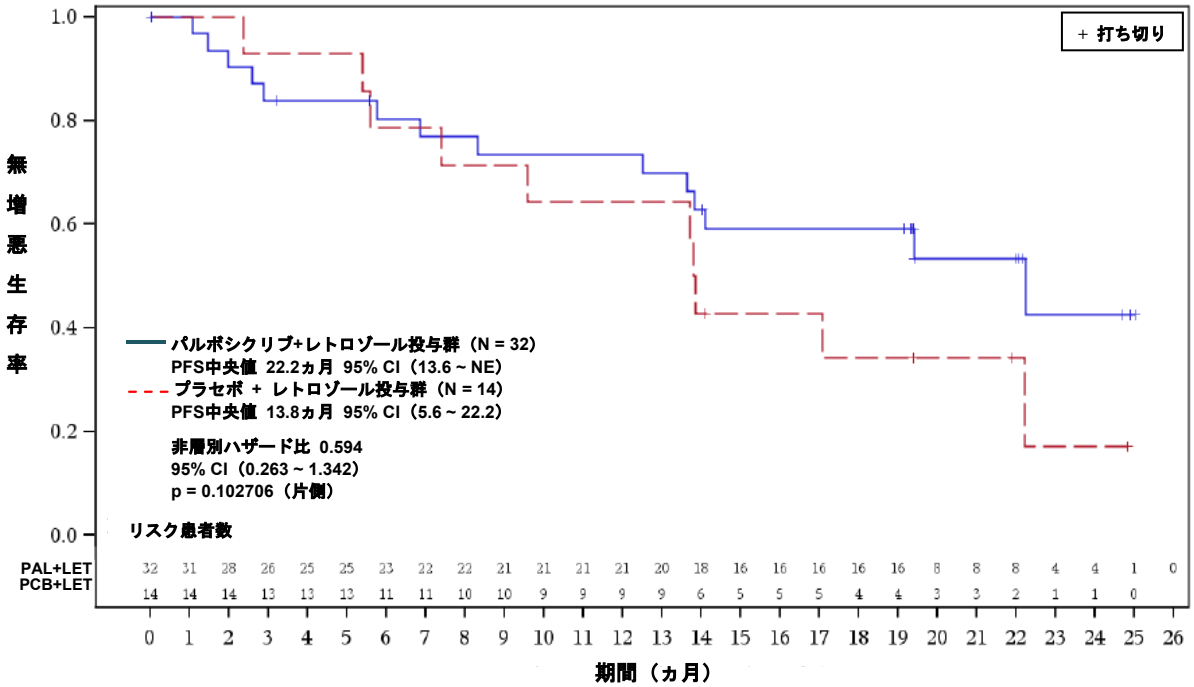
1.2.1.6.2 項に記載の通り，パルボシクリブを食後に投与した mITT2 集団（パルボシクリブ＋レトロゾール投与群 294 例およびプラセボ＋レトロゾール投与群 143 例）においても治験責任医師判定に基づく PFS の解析を実施した。パルボシクリブ＋レトロゾール投与群およびプラセボ＋レトロゾール投与群，それぞれ 294 例中 112 例および 143 例中 84 例に PFS イベントが認められた（A5481008 治験総括報告書 Table 14.2.11.1）。mITT2 集団における PFS 中央値は，パルボシクリブ＋レトロゾール投与群では 23.7 ヵ月（95%信頼区間：22.2 ヵ月～推定不能），プラセボ＋レトロゾール投与群では 13.9 ヵ月（95%信頼区間：11.8～19.1 ヵ月）であった。層別ハザード比は 0.521［95%信頼区間：0.393～0.693，p = 0.000002（片側）］であり，パルボシクリブを食後投与した mITT2 集団においてもパルボシクリブ＋レトロゾール投与群で統計的に有意な PFS の延長が認められた。

3.2.1.1.1.2. 日本人集団

最終解析時点で，パルボシクリブ＋レトロゾール投与群 32 例中 14 例（43.8%）およびプラセボ＋レトロゾール投与群 14 例中 10 例（71.4%）の計 24 例に PFS イベントが認められた。打ち切りとなった患者のうち，パルボシクリブ＋レトロゾール投与群およびプラセボ＋レトロゾール投与群のそれぞれ 14 例（43.8%）および 3 例（21.4%）は PFS の追跡調査中であった。

PFS 中央値は，パルボシクリブ＋レトロゾール投与群では 22.2 ヵ月（95%信頼区間：13.6 ヵ月～推定不能），プラセボ＋レトロゾール投与群では 13.8 ヵ月（95%信頼区間：5.6～22.2 ヵ月）であった。非層別ハザード比は 0.594［95%信頼区間：0.263～1.342，p = 0.102706（片側）］であり，全体集団と一貫した結果が示された。治験責任医師判定に基づく PFS の Kaplan-Meier 曲線を Figure 3 に示す。

Figure 3.　治験責任医師判定に基づく PFS の Kaplan-Meier 曲線：ITT 集団，日本人（A5481008 試験）



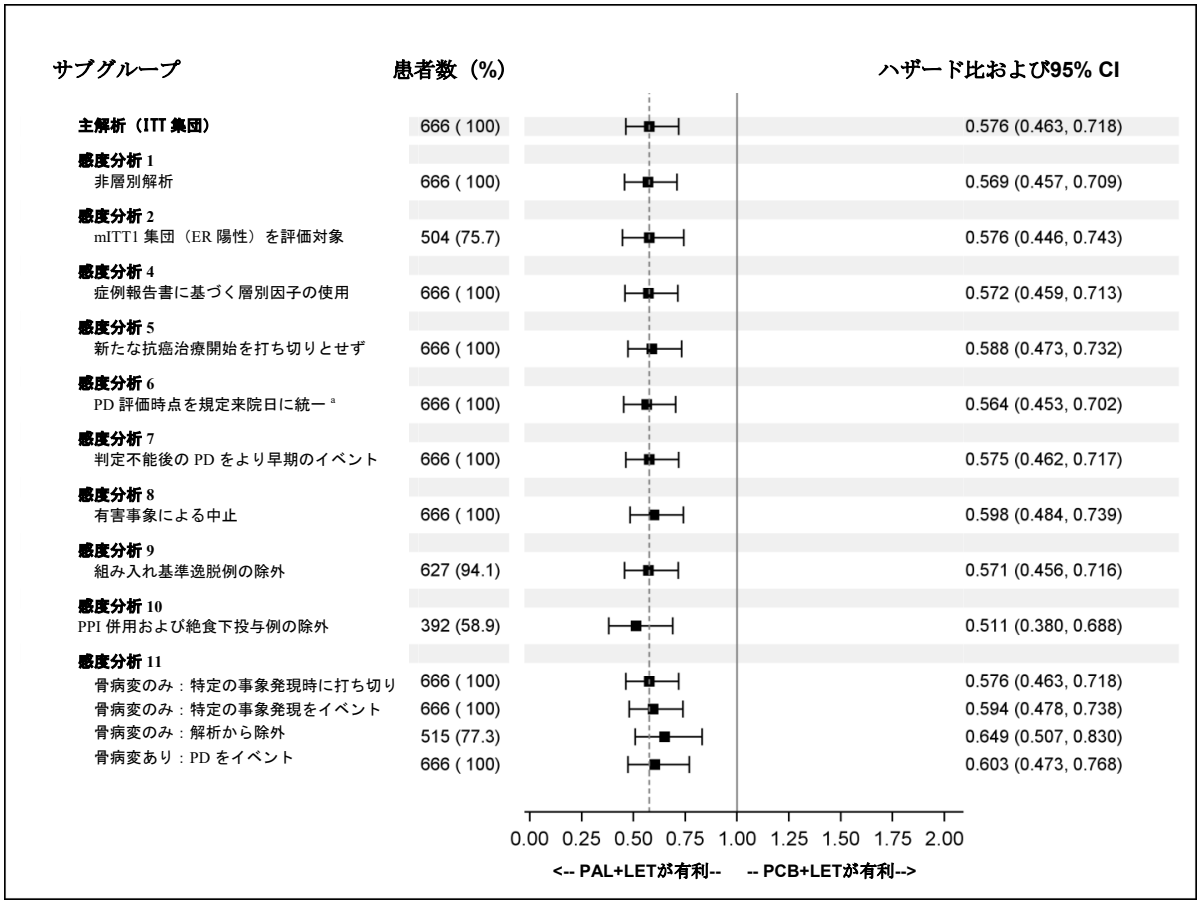
引用： A5481008 臨床的有効性解析（5.3.5.3.1）Table 14.2.1.1.1.j，Figure 14.2.7.1.j
CI：信頼区間，ITT：intent-to-treat，LET：レトロゾール，PAL：パルボシクリブ，PCB：プラセボ，PFS：無増悪生存期間，NE：推定不能

3.2.1.1.2. 治験責任医師判定に基づく PFS の感度分析

事前に計画した PFS の感度分析すべてにおいて，パルボシクリブ＋レトロゾール投与群でプラセボ＋レトロゾール投与群に比べて，治験責任医師判定に基づく PFS に統計的に有意な延長が認められた。感度分析の結果は，PFS の最終解析結果の頑健性を支持した。治験責任医師判定に基づ

く PFS の感度分析のフォレストプロットを Figure 4 に示した。感度分析の詳細は A5481008 治験総括報告書（5.3.5.1.2）Table 21 に示した。

Figure 4. 治験責任医師判定に基づく PFS の感度分析のフォレストプロット：ITT 集団（A5481008 試験）



引用：A5481008 治験総括報告書（5.3.5.1.2）Tables 14.2.1.1.1，14.2.1.1.2，14.2.1.2，14.2.1.3，14.2.1.4，14.2.1.5，14.2.1.6，14.2.1.7，14.2.1.8，14.2.1.9.1，14.2.1.9.2，14.2.1.9.4，14.2.1.9.3
CI : 信頼区間，ER : エストロゲン受容体，ITT : intent-to-treat，LET : レトロゾール，mITT : modified intent-to-treat，PAL：パルボシクリブ，PCB：プラセボ，PD：疾患進行，PFS：無増悪生存期間，PPI：プロトンポンプ阻害薬
ハザード比は Cox 比例ハザードモデルに基づく。比例ハザード性を仮定し，ハザード比 <1 であればパルボシクリブ＋レトロゾール投与群のハザードの方が低いことを示す。
感度分析 3 は本 Figure に含めていない（主要解析と同一）。

3.2.1.1.3. 盲検下独立中央評価（BICR）

BICR 判定に基づく PFS を Table 19 に示す。

Table 19. BICR 判定に基づく PFS：ITT 集団（A5481008 試験）

	全体		日本人	
	パルボシクリブ＋LET N=444	プラセボ＋LET N=222	パルボシクリブ＋LET N=32	プラセボ＋LET N=14
PFS イベント	152 (34.2)	96 (43.2)	10 (31.3)	9 (64.3)
PD	145 (32.7)	94 (42.3)	10 (31.3)	9 (64.3)
PD を認めない死亡	7 (1.6)	2 (<1.0)	0	0
打ち切り例数	292 (65.8)	126 (56.8)	22 (68.8)	5 (35.7)
打ち切り理由				
画像撮影未実施／画像データ未入手	10 (2.3)	7 (3.2)	1 (3.1)	0
ベースライン評価が不十分	0	0	0	0
治験期間中の腫瘍評価なし	2 (<1.0)	0	1 (3.1)	0
新たな抗癌治療	0	1 (<1.0)	0	0
最終評価から容認できないほど長い間隔（>30 週）をおいて PFS イベントを確認	2 (<1.0)	2 (<1.0)	0	0
PD または死亡前に治験中止	90 (20.3)	59 (26.6)	8 (25.0)	3 (21.4)
有害事象	12 (2.7)	4 (1.8)	2 (6.3)	0
全身健康状態の悪化	8 (1.8)	3 (1.4)	0	1 (7.1)
治験責任医師による PD 判定	55 (12.4)	44 (19.8)	5 (15.6)	1 (7.1)
追跡不能／同意撤回（有害事象以外の理由による）	8 (1.8)	5 (2.3)	1 (3.1)	1 (7.1)
その他	7 (1.6)	3 (1.4)	0	0
PFS の追跡調査中	188 (42.3)	57 (25.7)	12 (37.5)	2 (14.3)
12 ヵ月無増悪生存率[a]［95% CI］	75.8 [71.3, 79.7]	66.1 [58.8, 72.4]	75.0 [54.4, 87.3]	61.1 [29.8, 81.9]
24 ヵ月無増悪生存率[a]［95% CI］	59.7 [54.2, 64.9]	46.1 [37.8, 53.9]	56.9 [32.2, 75.5]	21.0 [3.4, 48.4]
PFS の Kaplan-Meier 推定値（ヵ月）				
四分位点［95% CI］[b]				
25%	13.5 [11.0, 14.4]	8.3 [5.6, 11.1]	14.1 [2.7, NE]	8.3 [2.4, 16.6]
50%	30.5 [27.4, NE]	19.3 [16.4, 30.6]	NR [14.1, NE]	16.6 [5.4, 19.3]
75%	NR [30.5, NE]	30.6 [28.7, NE]	NR	19.3 [13.9, NE]
層別ハザード比[c, d]	0.653		0.469	
ハザード比の 95% CI	[0.505, 0.844]		[0.183, 1.200]	
p 値[e]	0.000532		0.053489	
非層別ハザード比[d]	0.655		0.450	
ハザード比の 95% CI	[0.507, 0.846]		[0.181, 1.118]	
p 値[e]	0.000559		0.038925	

引用：A5481008 治験総括報告書（5.3.5.1.2）Table 14.2.2.1.1，A5481008 臨床的有効性解析（5.3.5.3.1） 例数（%）Table 14.2.2.1.1.j

BICR：盲検下独立中央評価，CI：信頼区間，ITT：intent-to-treat，LET：レトロゾール，PD：疾患進行，NE：推定不能，NR：未達，PFS：無増悪生存期間

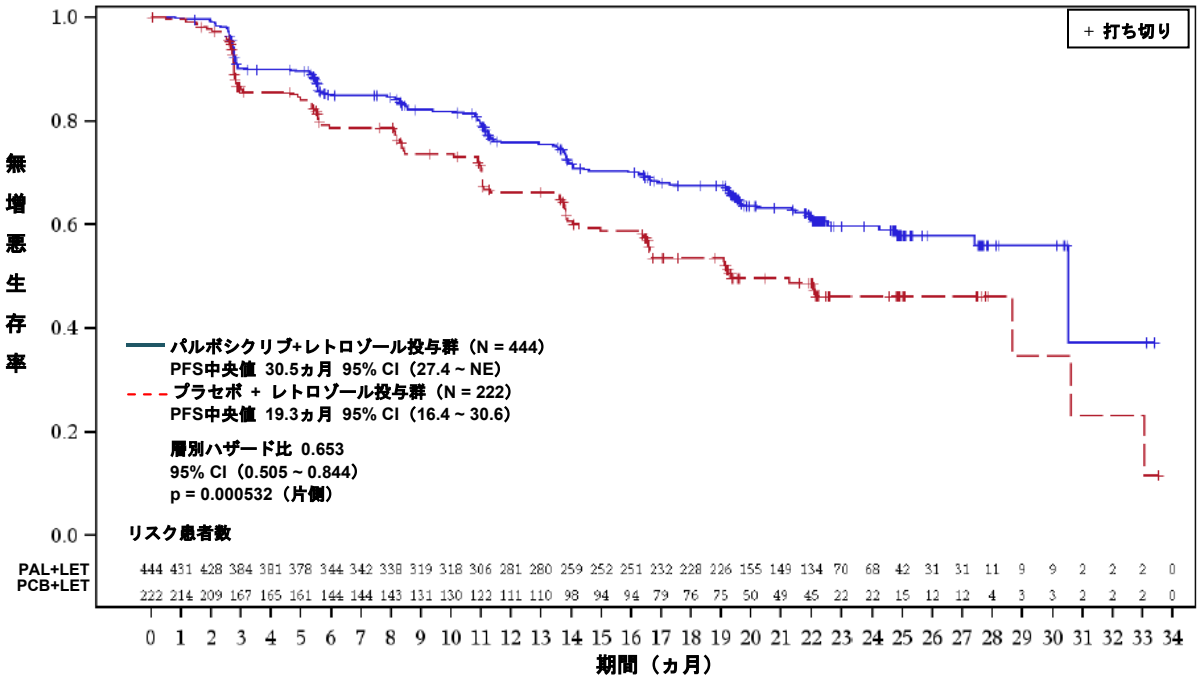
a. Kaplan-Meier 法により推定した。
b. Brookmeyer-Crowley 法に基づく。
c. 無作為割り付け時の内臓転移の有無を層別因子とした。
d. 比例ハザード性を仮定し，ハザード比 <1 であればパルボシクリブ＋レトロゾール投与群のハザードの方が低いことを示す。
e. ログランク検定の p 値（片側）

3.2.1.1.3.1. 全体集団

最終解析時点で，パルボシクリブ＋レトロゾール投与群 444 例中 152 例（34.2%）およびプラセボ＋レトロゾール投与群 222 例中 96 例（43.2%）の計 248 例に BICR 判定に基づく PFS イベントが認められた。打ち切りとなった患者のうち，パルボシクリブ＋レトロゾール投与群およびプラセボ＋レトロゾール投与群のそれぞれ 188 例（42.3%）および 57 例（25.7%）は PFS の追跡調査中であった。

BICR 判定に基づく PFS の中央値は，パルボシクリブ＋レトロゾール投与群では 30.5 ヵ月（95%信頼区間：27.4 ヵ月～推定不能），プラセボ＋レトロゾール投与群では 19.3 ヵ月（95%信頼区間：16.4～30.6 ヵ月）であった。層別ハザード比は 0.653［95%信頼区間：0.505～0.844，p = 0.000532（片側）］であり，パルボシクリブ＋レトロゾール投与群で統計的に有意な PFS の延長が認められ，BICR 判定に基づく解析結果は主解析結果（治験責任医師判定に基づく PFS）の頑健性を支持するものであった。BICR 判定に基づく PFS の Kaplan-Meier 曲線を Figure 5 に示す。

Figure 5.　BICR 判定に基づく PFS の Kaplan-Meier 曲線：ITT 集団，全体（A5481008 試験）



引用： A5481008 治験総括報告書（5.3.5.1.2）Table 14.2.2.1.1，Figure 14.2.7.2
BICR：盲検下独立中央評価，CI：信頼区間，ITT：intent-to-treat，LET：レトロゾール，PAL：パルボシクリブ，PCB：プラセボ，PFS：無増悪生存期間，NE：推定不能

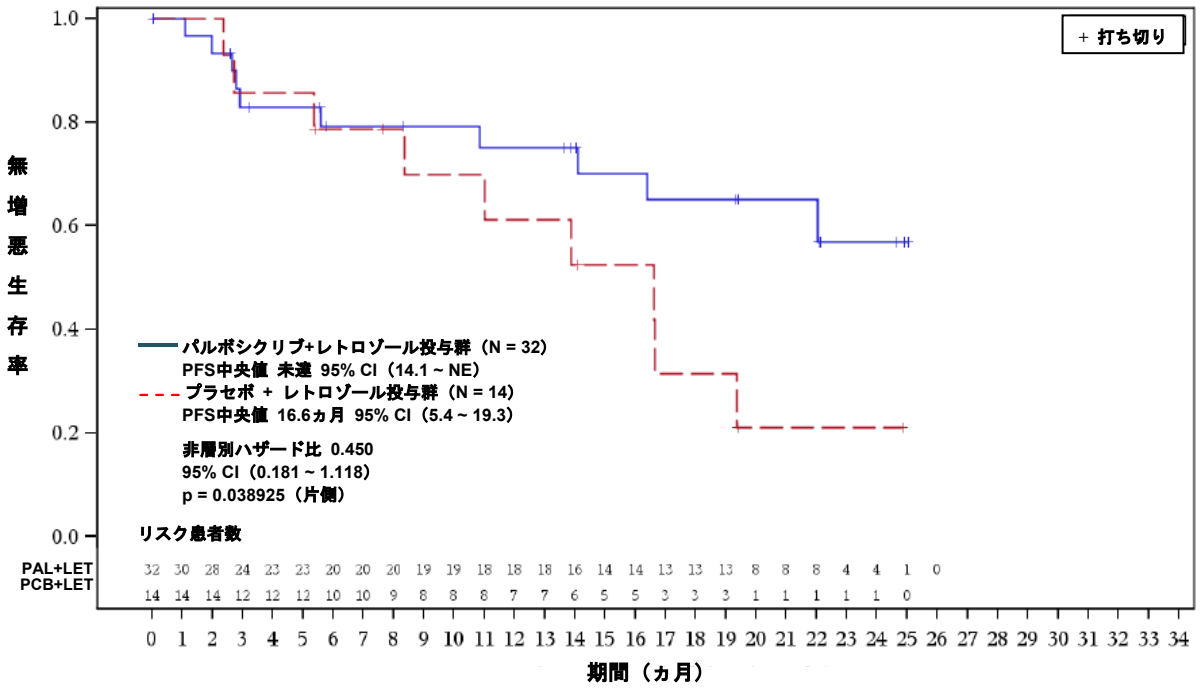
3.2.1.1.3.2. 日本人集団

最終解析時点で，パルボシクリブ＋レトロゾール投与群 32 例中 10 例（31.3%）およびプラセボ＋レトロゾール投与群 14 例中 9 例（64.3%）の計 19 例に BICR 判定に基づく PFS イベントが認められた。打ち切りとなった患者のうち，パルボシクリブ＋レトロゾール投与群およびプラセボ

＋レトロゾール投与群のそれぞれ 12 例（37.5%）および 2 例（14.3%）は PFS の追跡調査中であった。

BICR 判定に基づく PFS 中央値は，パルボシクリブ＋レトロゾール投与群では中央値に未達（95%信頼区間：14.1 ヵ月～推定不能）であり，プラセボ＋レトロゾール投与群では 16.6 ヵ月（95%信頼区間：5.4～19.3 ヵ月）であった。非層別ハザード比は 0.450［95%信頼区間：0.181～1.118，p = 0.038925（片側）］であり，全体集団と一貫した結果が示された。BICR 判定に基づく PFS の Kaplan-Meier 曲線を Figure 6 に示す。

Figure 6. BICR 判定に基づく PFS の Kaplan-Meier 曲線：ITT 集団，日本人（A5481008 試験）



引用：A5481008 臨床的有効性解析（5.3.5.3.1）Table 14.2.2.1.1.j，Figure 14.2.7.2.j
BICR：盲検下独立中央評価，CI：信頼区間，ITT：intent-to-treat，LET：レトロゾール，PAL：パルボシクリブ，PCB：プラセボ，PFS：無増悪生存期間，NE：推定不能

3.2.1.1.3.3. 治験責任医師判定と BICR 判定の比較

PFS における治験責任医師判定と BICR 判定との不一致を評価した結果を Table 20 に示す。全イベントの不一致率はパルボシクリブ＋レトロゾール投与群 19.4%およびプラセボ＋レトロゾール投与群で 27.5%であった。また，全体の不一致率はパルボシクリブ＋レトロゾール投与群 31.8%およびプラセボ＋レトロゾール投与群で 45.0%であった。

EDR はパルボシクリブ＋レトロゾール投与群 36.1%およびプラセボ＋レトロゾール投与群で 40.1%であった。LDR はパルボシクリブ＋レトロゾール投与群 50.4%およびプラセボ＋レトロゾール投与群で 45.0%であった。不一致率の投与群間差は少なく（EDR：-4.1%，LDR：5.4%）パルボシクリブ＋レトロゾール投与群が有利となるような治験責任医師によるバイアスは示唆されなかった（Amit 2011）。

Table 20. 治験責任医師判定および BICR 判定に基づく PFS の比較：ITT 集団（A5481008 試験）

	全体						
		パルボシクリブ＋LET N=444			プラセボ＋LET N=222		差
パラメータおよび不一致の種類	N	n	%	N	n	%	%
a1		75			47		
a2		49			35		
a3		6			4		
b		64			51		
c		22			10		
d		228			75		
全イベントの不一致率 (c+b)/N	444	86	19.4	222	61	27.5	-8.1
早期不一致率 (b+a3)/(a1+a2+a3+b)	194	70	36.1	137	55	40.1	-4.1
後期不一致率 (c+a2)/(b+c+a2+a3)	141	71	50.4	100	45	45.0	5.4
全体の不一致率 (a2+a3+c+b)/N	444	141	31.8	222	100	45.0	-13.3

引用：A5481008 治験総括報告書（5.3.5.1.2）Table 14.2.9.1
BICR：盲検下独立中央評価，ITT：intent-to-treat，LET：レトロゾール，PFS：無増悪生存期間
パラメータの定義：

a1： BICR 判定および治験責任医師判定において同時期（7 日以内）に PFS イベントと判定した症例数
a2： 治験責任医師が BICR よりも遅く（>7 日）PFS イベントと判定した患者数
a3： 治験責任医師が BICR よりも早く（>7 日）PFS イベントと判定した患者数
b： 治験責任医師が PFS イベントと判定したが，BICR では PFS イベントと判定されなかった患者数
c： BICR では PFS イベントと判定されたが，治験責任医師が PFS イベントと判定しなかった患者数
d： 治験責任医師も BICR も PFS イベントと判定しなかった患者数

3.2.1.2. 国内試験第 1/2 相（A5481010 試験：第 2 相）

最終解析（データカットオフ：2016 年 3 月 4 日，PFS イベント：12 件）における治験責任医師判定に基づく PFS の結果を Table 21 に示す。42 例中 12 例（28.6%）に PFS イベントが認められた。打ち切りとなった患者のうち，27 例（64.3%）は PFS の追跡調査中であった。PFS は中央値に達しなかった（95%信頼区間：16.7 ヵ月～推定不能）。なお，本治験では PFS は副次評価項目であった。本治験の主要評価項目である 1 年無増悪生存率は 75.0%であった（90%信頼区間：61.3%～84.4%）。

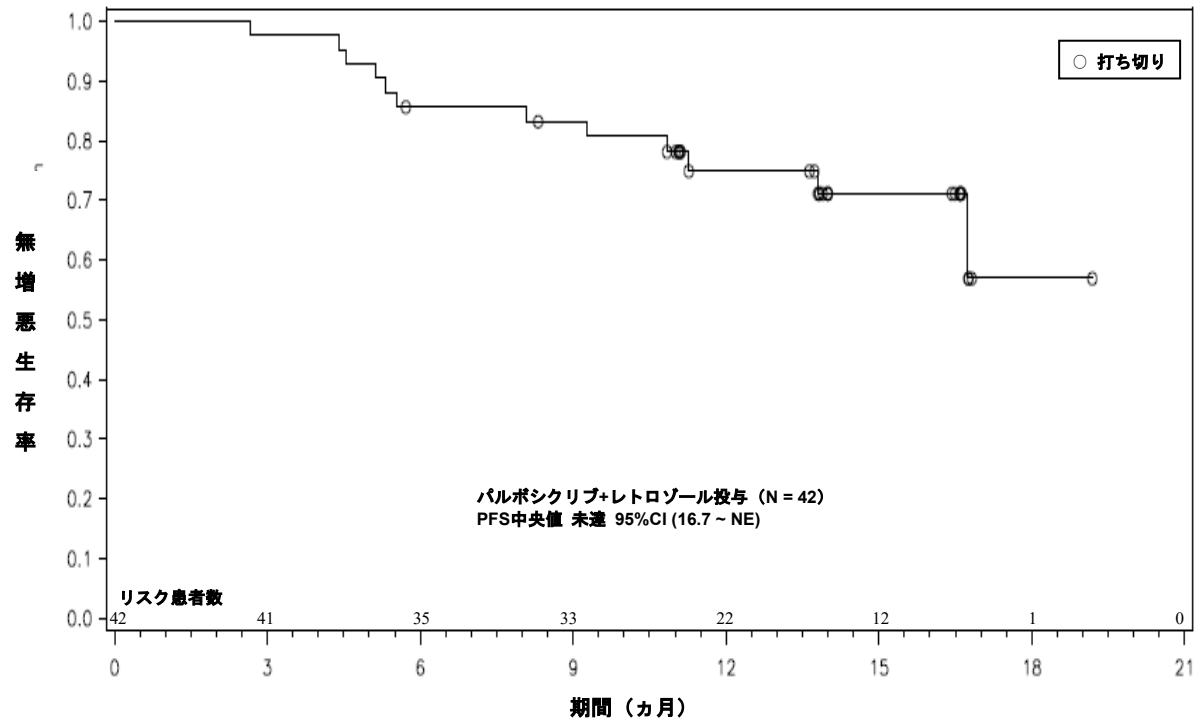
Table 21. 治験責任医師判定に基づく PFS：FAS 集団（A5481010 試験：第 2 相）

	パルボシクリブ＋レトロゾール N=42
PFS イベント	12 (28.6)
イベントの種類	
PD	11 (26.2)
PD を認めない死亡	1 (2.4)
打ち切り例数	30 (71.4)
打ち切り理由	
PD 前に治験中止	3 (7.1)
PFS の追跡調査中	27 (64.3)
1 年無増悪生存率 [a]［90% CI］	75.0 [61.3, 84.4]
PFS の Kaplan-Meier 推定値（ヵ月）	
四分位点［95% CI］[b]	
25%	11.3 [5.3, NE]
50%	NR [16.7, NE]
75%	NR [NE, NE]

引用：A5481010 第 2 相治験総括報告書（5.3.5.2.1）Table 14.2.3.1.b 例数（%）
CI：信頼区間，FAS：full analysis set，PD：疾患進行，NE：推定不能，NR：未達，PFS：無増悪生存期間
a. Kaplan-Meier 法により推定した。
b. Brookmeyer-Crowley 法に基づく。

治験責任医師判定に基づく PFS の Kaplan-Meier 曲線を Figure 7 に示す。

Figure 7. 治験責任医師判定に基づく PFS の Kaplan-Meier 曲線：FAS 集団（A5481010 試験：第 2 相）



引用：A5481010 第 2 相治験総括報告書（5.3.5.2.1）Figure 14.2.1.1.b
CI：信頼区間，FAS：full analysis set，PFS：無増悪生存期間，NE：推定不能

感度分析（全身状態の悪化を PFS イベントに含めた）の結果は主解析結果と同様であり，1 年無増悪生存率は 71.8%（90%信頼区間：57.7%～81.9%）であった。

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

3.2.1.3.1. 主解析（治験責任医師判定）

治験責任医師判定に基づく PFS を Table 22 に，PFS の Kaplan-Meier 曲線を Figure 8 に示す。

最終解析時点で，パルボシクリブ＋レトロゾール投与群 84 例中 41 例（48.8%），レトロゾール単剤投与群 81 例中 59 例（72.8%）の計 100 例に PFS イベントが認められた。打ち切りとなった患者のうち，パルボシクリブ＋レトロゾール投与群の 19 例（22.6%）およびレトロゾール単剤投与群 6 例（7.4%）が PFS の追跡調査中であった。

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

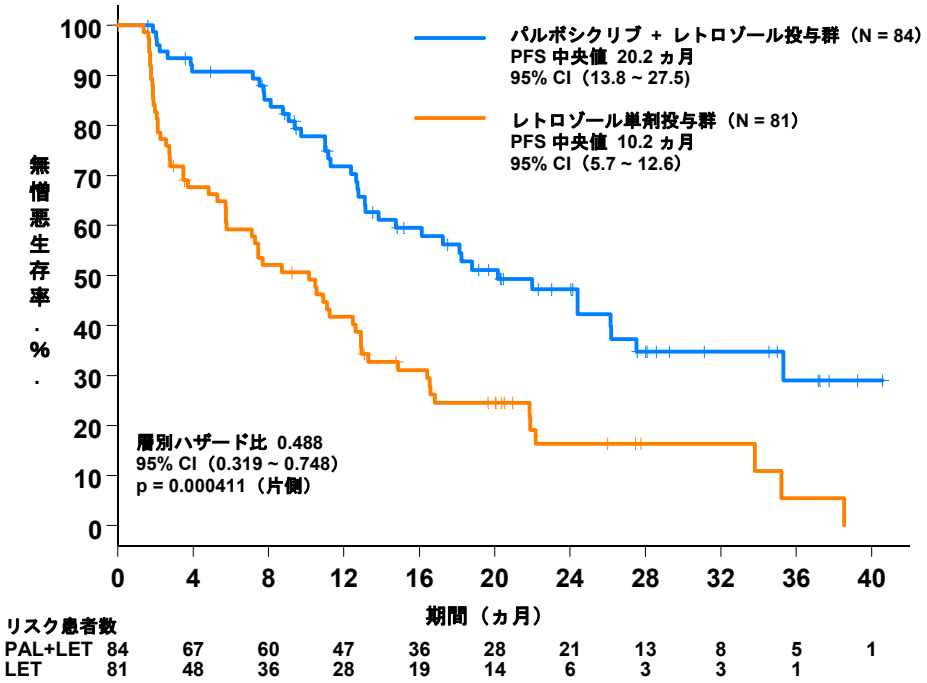
Table 22. 治験責任医師判定に基づく PFS：ITT 集団（A5481003 試験：第 2 相）

	パルボシクリブ＋LET N=84	LET 単剤 N=81
PFS イベント	41 (48.8)	59 (72.8)
PD	40 (47.6)	59 (72.8)
PD を認めない死亡	1 (1.2)	0
打ち切り例数	43 (51.2)	22 (27.2)
打ち切り理由		
PD の追跡調査中	19 (22.6)	6 (7.4)
治験中の腫瘍評価なし	6 (7.1)	6 (7.4)
新たな抗癌治療	1 (1.2)	2 (2.5)
PFS イベントと直近の適切な評価との間隔が許容できない（>18 週）	1 (1.2)	0
PFS イベントを認めない投与の中止	16 (19.0)	8 (9.9)
有害事象	8 (9.5)	1 (1.2)
健康状態の全般的な悪化	4 (4.8)	2 (2.5)
追跡調査の同意撤回	4 (4.8)	3 (3.7)
その他	0	2 (2.5)
1 年無増悪生存率 [a]［95% CI］	71.8 [59.7-80.9]	41.7 [30.2-52.9]
PFS の Kaplan-Meier 推定値（ヵ月）		
四分位点［95% CI］[b]		
25%	11.0 [7.8, 13.1]	2.7 [1.9, 5.3]
50%	20.2 [13.8, 27.5]	10.2 [5.7, 12.6]
75%	NR [26.2, NE]	16.8 [12.9, 33.8]
層別ハザード比 [c, d]	0.488	
ハザード比の 95% CI	[0.319, 0.748]	
p 値 [e]	0.000411	
非層別ハザード比 [d]	0.412	
ハザード比の 95% CI	[0.275, 0.617]	
p 値 [e]	<0.000005	

引用：A5481003 治験総括報告書（5.3.5.1.1）Table 14.2.1.1.b 例数（%）
感度分析 1 = 非層別解析
抗癌治療には手術および（または）全身療法が含まれる。
CI：信頼区間，ITT：intent-to-treat，LET：レトロゾール，NE：推定不能，NR：未達，PD：疾患進行，PFS：無増悪生存期間

a. Kaplan-Meier 法により推定した。
b. Brookmeyer-Crowley 法に基づく。
c. 無作為割り付け時の層別因子および組み入れられたコホートで層別した。
d. 比例ハザード性を仮定し，ハザード比 <1 であればパルボシクリブ＋レトロゾール投与群のハザードの方が低いことを示す。
e. ログランク検定の p 値（片側）

Figure 8.　治験責任医師判定に基づく PFS の Kaplan-Meier 曲線：ITT 集団（A5481003 試験：第 2 相）



引用：A5481003 治験総括報告書（5.3.5.1.1）Figure 2
CI：信頼区間，ITT：intent-to-treat，LET：レトロゾール，PAL：パルボシクリブ，PFS：無増悪生存期間

3.2.1.3.2. PFS の感度分析

主要評価項目である治験責任医師判定に基づく PFS について，統計解析計画書に規定した感度分析を実施し，主解析で得られた治療効果の頑健性を検討した。

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

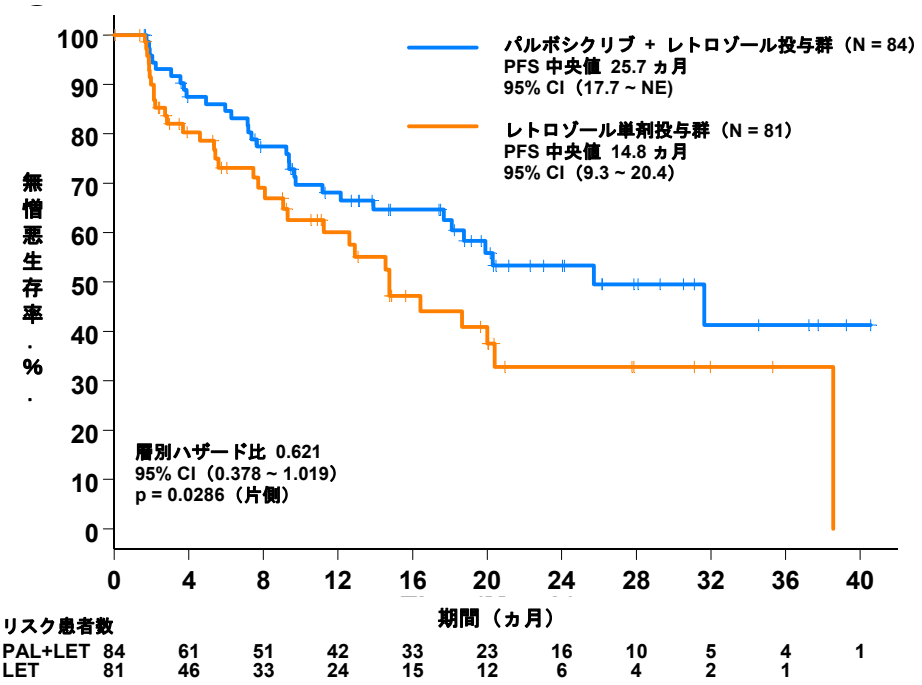
3.2.1.3.3. 盲検下独立中央評価（BICR）

第三者（[redacted]，[redacted]）による BICR 判定のため，画像をレトロスペクティブに収集した。データカットオフ（2013 年 11 月 29 日）時点で，無作為に割り付けられた 165 例中 161 例（97.6%）の画像を取得し，BICR 判定が実施された。

BICR 判定に基づく PFS の Kaplan-Meier 曲線を Figure 9 に示す。PFS イベントはパルボシクリブ＋レトロゾール投与群 31 例，レトロゾール単剤投与群 33 例の計 64 例に認められた。PFS 中央値はパルボシクリブ＋レトロゾール投与群で 25.7 ヵ月（95%信頼区間：17.7 ヵ月～推定不能），レトロゾール単剤投与群は 14.8 ヵ月（95%信頼区間：9.3～20.4 ヵ月）であった。層別ハザード比は 0.621［95%信頼区間：0.378～1.019，p = 0.0286（片側）］でパルボシクリブ＋レトロゾール投

与群でPDまたは死亡のリスクが低く，レトロスペクティブに実施されたBICR判定に基づくPFSの結果は，治験責任医師判定に基づくPFSの結果を支持するものであった。

Figure 9. BICR判定に基づくPFSのKaplan-Meier曲線：ITT集団（A5481003試験：第2相）



引用：A5481003治験総括報告書（5.3.5.1.1）Figure 3
BICR：盲検下独立中央評価，CI：信頼区間，ITT：intent-to-treat，LET：レトロゾール，PAL：パルボシクリブ，NE：推定不能，PFS：無増悪生存期間

3.2.2. 有効性の副次評価項目

3.2.2.1. 国際共同第3相試験（A5481008試験）

3.2.2.1.1. 全生存期間（OS）

PFSの最終解析時点において，133例の死亡（OSの最終解析に必要な390イベントの34%）が認められ，OSの中間解析を実施した。中間解析の結果は事前に規定した有意性の基準に達しなかったため，OSの追跡調査を継続して390例の死亡が確認された時点でOSの最終解析を実施する予定である。なお，追跡期間の中央値はパルボシクリブ＋レトロゾール投与群およびプラセボ＋レトロゾール投与群でそれぞれ23.0ヵ月および22.3ヵ月であった。

3.2.2.1.2. 奏効（OR）

3.2.2.1.2.1. ITT集団

ITT集団における治験責任医師判定に基づく最良総合効果およびORR（確定）をTable 23に示す。

Table 23. 治験責任医師判定に基づく最良総合効果（確定）：ITT 集団（A5481008 試験）

	全体		日本人	
	パルボシクリブ＋LET N=444	プラセボ＋LET N=222	パルボシクリブ＋LET N=32	プラセボ＋LET N=14
CR	9 (2.0)	5 (2.3)	1 (3.1)	0
PR	178 (40.1)	72 (32.4)	12 (37.5)	5 (35.7)
SD	210 (47.3)	96 (43.2)	13 (40.6)	8 (57.1)
PD	34 (7.7)	37 (16.7)	5 (15.6)	1 (7.1)
判定不能	13 (2.9)	12 (5.4)	1 (3.1)	0
奏効（CR+PR）	187 (42.1)	77 (34.7)	13 (40.6)	5 (35.7)
ORR の 95% CI[a]	[37.5, 46.9]	[28.4, 41.3]	[23.7, 59.4]	[12.8, 64.9]
層別オッズ比[b, c]	1.400		1.277	
95% CI	[0.984, 2.008]		[0.295, 5.977]	
p 値[d]	0.0310		0.4912	
非層別オッズ比[c]	1.370		1.232	
95% CI	[0.968, 1.945]		[0.285, 5.791]	
p 値[d]	0.0384		0.5095	

引用：A5481008 治験総括報告書（5.3.5.1.2）Table 14.2.3.1.1，A5481008 臨床的有効性解析（5.3.5.3.1）Table 14.2.3.1.1.j 例数（%）

CI：信頼区間，CR：完全奏効，ORR：奏効率，ITT：intent-to-treat，LET：レトロゾール，PD：疾患進行，PR：部分奏効，SD：安定

a. 正確法（Clopper-Pearson 法）を用いて算出した。
b. 無作為割り付け時の内臓転移の有無を層別因子とした。
c. オッズ比 >1 であれば，パルボシクリブ＋レトロゾール投与群の ORR の方が高いことを示す。
d. 正確検定の p 値（片側）

<u>全体集団</u>

治験責任医師判定に基づく ORR（確定）は，パルボシクリブ＋レトロゾール投与群で 42.1%（95%信頼区間：37.5%～46.9%），プラセボ＋レトロゾール投与群で 34.7%（95%信頼区間：28.4%～41.3%）であった。層別オッズ比は 1.400［95%信頼区間：0.984～2.008，p = 0.0310（片側）］であり，ORR（確定）はパルボシクリブ＋レトロゾール投与群において数値的に高かった。

<u>日本人集団</u>

治験責任医師判定に基づく ORR（確定）は，パルボシクリブ＋レトロゾール投与群で 40.6%（95%信頼区間：23.7%～59.4%），プラセボ＋レトロゾール投与群で 35.7%（95%信頼区間：12.8%～64.9%）であった。非層別オッズ比は 1.232［95%信頼区間：0.285～5.791，p = 0.5095（片側）］であった。

3.2.2.1.2.2. 測定可能病変を有する患者集団

ベースライン時に測定可能病変を有する患者集団における治験責任医師判定に基づく最良総合効果および ORR（確定）を Table 24 に示す。

Table 24. 治験責任医師判定に基づく最良総合効果（確定）：ベースライン時に測定可能病変を有する患者集団（A5481008 試験）

	全体		日本人	
	パルボシクリブ＋LET N=338	プラセボ＋LET N=171	パルボシクリブ＋LET N=28	プラセボ＋LET N=13
CR	9 (2.7)	4 (2.3)	1 (3.6)	0
PR	178 (52.7)	72 (42.1)	12 (42.9)	5 (38.5)
SD	116 (34.3)	59 (34.5)	9 (32.1)	7 (53.8)
PD	25 (7.4)	28 (16.4)	5 (17.9)	1 (7.7)
判定不能	10 (3.0)	8 (4.7)	1 (3.6)	0
奏効（CR+PR）	187 (55.3)	76 (44.4)	13 (46.4)	5 (38.5)
ORR の 95% CI[a]	[49.9, 60.7]	[36.9, 52.2]	[27.5, 66.1]	[13.9, 68.4]
層別オッズ比 [b, c]	1.546		1.345	
95% CI	[1.050, 2.276]		[0.295, 6.476]	
p 値 [d]	0.0132		0.4650	
非層別オッズ比 [c]	1.548		1.387	
95% CI	[1.051, 2.281]		[0.303, 6.789]	
p 値 [d]	0.0130		0.4465	

引用：A5481008 治験総括報告書（5.3.5.1.2）Table 14.2.3.2.1, 例数（%）
A5481008 臨床的有効性解析（5.3.5.3.1）Table 14.2.3.2.1.j
CI：信頼区間，CR：完全奏効，ORR：奏効率，LET：レトロゾール，PD：疾患進行，PR：部分奏効，SD：安定
a. 正確法（Clopper-Pearson 法）を用いて算出した。
b. 無作為割り付け時の内臓転移の有無を層別因子とした。
c. オッズ比 >1 であれば，パルボシクリブ＋レトロゾール投与群の ORR の方が高いことを示す。
d. 正確検定の p 値（片側）

<u>全体集団</u>

ベースライン時に測定可能病変を有する患者は，パルボシクリブ＋レトロゾール投与群で 338 例およびプラセボ＋レトロゾール投与群で 171 例であった。

治験責任医師判定に基づく ORR（確定）は，パルボシクリブ＋レトロゾール投与群で 55.3%（95%信頼区間：49.9%～60.7%），プラセボ＋レトロゾール投与群で 44.4%（95%信頼区間：36.9%～52.2%）であった。層別オッズ比は 1.546［95%信頼区間：1.050～2.276，p = 0.0132（片側）］であり，ORR（確定）はパルボシクリブ＋レトロゾール投与群において統計的に有意に高かった。

<u>日本人集団</u>

ベースライン時に測定可能病変を有する日本人患者は，パルボシクリブ＋レトロゾール投与群で 28 例およびプラセボ＋レトロゾール投与群で 13 例であった。

治験責任医師判定に基づく ORR（確定）は，パルボシクリブ＋レトロゾール投与群で 46.4%（95%信頼区間：27.5%～66.1%），プラセボ＋レトロゾール投与群で 38.5%（95%信頼区間：13.9%～68.4%）であった。非層別オッズ比は 1.387［95%信頼区間：0.303～6.789，p = 0.4465（片側）］であった。

3.2.2.1.3. 奏効期間（DOR）

DOR は OR（確定）に基づく解析結果を提示する。

<u>全体集団</u>

ITT 集団における治験責任医師判定に基づく DOR 中央値は，パルボシクリブ＋レトロゾール投与群［22.5 ヵ月（95%信頼区間：19.8～28.0 ヵ月）］がプラセボ＋レトロゾール投与群［16.8 ヵ月（95%信頼区間：14.2～28.5 ヵ月）］よりも数値的に長かった（A5481008 治験総括報告書 Table 14.2.7.1.2）。

<u>日本人集団</u>

パルボシクリブ＋レトロゾール投与群では，OR（確定）が認められた 13 例中 11 例で PFS イベントは認められず，DOR（確定）は中央値に達しなかった（95%信頼区間：推定不能）。プラセボ＋レトロゾール投与群では，OR（確定）が認められた 5 例中 4 例で PFS イベントが認められ，DOR（確定）中央値は 11.5 ヵ月（95%信頼区間：8.2 ヵ月～推定不能）であった。（A5481008 臨床的有効性解析 Table 14.2.7.1.2.j）

3.2.2.1.4. 臨床的有用性（CBR）

CBR は OR（確定）に基づく解析結果を提示する。ITT 集団における治験責任医師判定に基づく CBR を Table 25 に示す。

Table 25. 治験責任医師判定に基づく CBR：ITT 集団（A5481008 試験）

	全体		日本人	
	パルボシクリブ＋LET N=444	プラセボ＋LET N=222	パルボシクリブ＋LET N=32	プラセボ＋LET N=14
CR	9 (2.0)	5 (2.3)	1 (3.1)	0
PR	178 (40.1)	72 (32.4)	12 (37.5)	5 (35.7)
SD（≥24 週）	190 (42.8)	79 (35.6)	12 (37.5)	7 (50.0)
SD（<24 週）	20 (4.5)	17 (7.7)	1 (3.1)	1 (7.1)
PD	34 (7.7)	37 (16.7)	5 (15.6)	1 (7.1)
判定不能	13 (2.9)	12 (5.4)	1 (3.1)	0
CBR［CR＋PR＋SD（≥24 週）］	377 (84.9)	156 (70.3)	25 (78.1)	12 (85.7)
CBR 率の 95% CI[a]	[81.2, 88.1]	[63.8, 76.2]	[60.0, 90.7]	[57.2, 98.2]
層別オッズ比 [b, c]	2.385		0.593	
95% CI	[1.584, 3.589]		[0.052,3.753]	
p 値 [d]	<0.0001		0.8468	
非層別オッズ比 [c]	2.381		0.595	
95% CI	[1.583, 3.572]		[0.053, 3.858]	
p 値 [d]	<0.0001		0.8409	

引用：A5481008 治験総括報告書（5.3.5.1.2）Table 14.2.5.1.1，A5481008 臨床的有効性解析（5.3.5.3.1） 例数（%）Table 14.2.5.1.1.j
CBR：臨床的有用性，CI：信頼区間，CR：完全奏効，ITT：intent-to-treat，LET：レトロゾール，PD：疾患進行，PR：部分奏効，SD：安定
a. 正確法（Clopper-Pearson 法）を用いて算出した。
b. 無作為割り付け時の内臓転移の有無を層別因子とした。
c. オッズ比 >1 であれば，パルボシクリブ＋レトロゾール投与群の CBR 率の方が高いことを示す。
d. 正確検定の p 値（片側）

<u>全体集団</u>

OR（確定）に基づく CBR 率は，パルボシクリブ＋レトロゾール投与群で 84.9%（95%信頼区間：81.2%～88.1%），プラセボ＋レトロゾール投与群で 70.3%（95%信頼区間：63.8%～76.2%）であった。層別オッズ比は 2.385［95%信頼区間：1.584～3.589，p <0.0001（片側）］であり，パルボシクリブ＋レトロゾール投与群で統計的に有意な CBR 率の上昇が認められた。

<u>日本人集団</u>

OR（確定）に基づく CBR 率は，パルボシクリブ＋レトロゾール投与群で 78.1%（95%信頼区間：60.0%～90.7%），プラセボ＋レトロゾール投与群で 85.7%（95%信頼区間：57.2%～98.2%）であった。非層別オッズ比は 0.595［95%信頼区間 0.053～3.858，p <0.8409（片側）］であった。

3.2.2.2. 国内試験第 1/2 相（A5481010 試験：第 2 相）

3.2.2.2.1. 全生存期間（OS）

42 例中 3 例に死亡が認められた。大部分（90.5%）の患者が OS の追跡調査中であり，12 ヵ月時点の生存率は 92.9%（95%信頼区間：79.5%～97.6%）であった。

3.2.2.2.2. 奏効（OR）

治験責任医師判定に基づく最良総合効果および ORR を Table 26 に示す。

FAS 集団では 42 例中 17 例（40.5%）に PR，24 例（57.1%）に SD が認められ，ORR は 40.5%（95%信頼区間：25.6%～56.7%）であった。RE 集団では 36 例中 17 例（47.2%）に PR，18 例（50.0%）に SD が認められ，ORR は 47.2%（95%信頼区間：30.4%～64.5%）であった。

Table 26. 治験責任医師判定に基づく最良総合効果：FAS 集団および RE 集団（A5481010 試験：第 2 相）

	パルボシクリブ＋レトロゾール	
	FAS 集団 N=42	**RE 集団 N=36**
最良総合効果		
CR	0	0
PR	17 (40.5)	17 (47.2)
SD	24 (57.1)	18 (50.0)
PD	1 (2.4)	1 (2.8)
全身健康状態の悪化	0	0
死亡	0	0
判定不能	0	0
OR（CR + PR）	17 (40.5)	17 (47.2)
ORR の 95% CI[a]	[25.6, 56.7]	[30.4, 64.5]

引用：A5481010 第 2 相治験総括報告書（5.3.5.2.1）Table 14.2.1.1.1.b，Table 14.2.1.1.2.b 例数（%）
CI：信頼区間，CR：完全奏効，FAS：full analysis set，OR：奏効，ORR：奏効率，PD：疾患進行，PR：部分奏効，RE：抗腫瘍効果評価対象，SD：安定
a. 正確法を用いて算出した。

3.2.2.2.3. 奏効期間（DOR）

OR が認められた 17 例中 14 例で PFS イベントは認められず，DOR は中央値に達しなかった（95%信頼区間：6.5 ヵ月～推定不能）。

3.2.2.2.4. 臨床的有用性（CBR）

治験責任医師判定に基づく CBR を Table 27 に示す。

FAS 集団 42 例の CBR 率は 85.7%（95%信頼区間：71.5%～94.6%）であり，RE 集団 36 例の CBR 率は 83.3%（95%信頼区間：67.2%～93.6%）であった。

Table 27. 治験責任医師判定に基づく CBR：FAS 集団および RE 集団（A5481010 試験：第 2 相）

	パルボシクリブ＋レトロゾール	
	FAS 集団 N=42	**RE 集団 N=36**
最良総合効果		
CR	0	0
PR	17 (40.5)	17 (47.2)
SD（≥24 週）	19 (45.2)	13 (36.1)
SD（<24 週）	5 (11.9)	5 (13.9)
CBR	36 (85.7)	30 (83.3)
CBR の 95% CI[a]	[71.5, 94.6]	[67.2, 93.6]

引用：A5481010 第 2 相治験総括報告書（5.3.5.2.1）Table 14.2.2.1.b，Table 14.2.2.2.b 例数（%）
CBR：臨床的有効性，CI：信頼区間，CR：完全奏効，FAS：full analysis set，PR：部分奏効，RE：抗腫瘍効果評価対象，SD：安定
a. 正確法を用いて算出した。

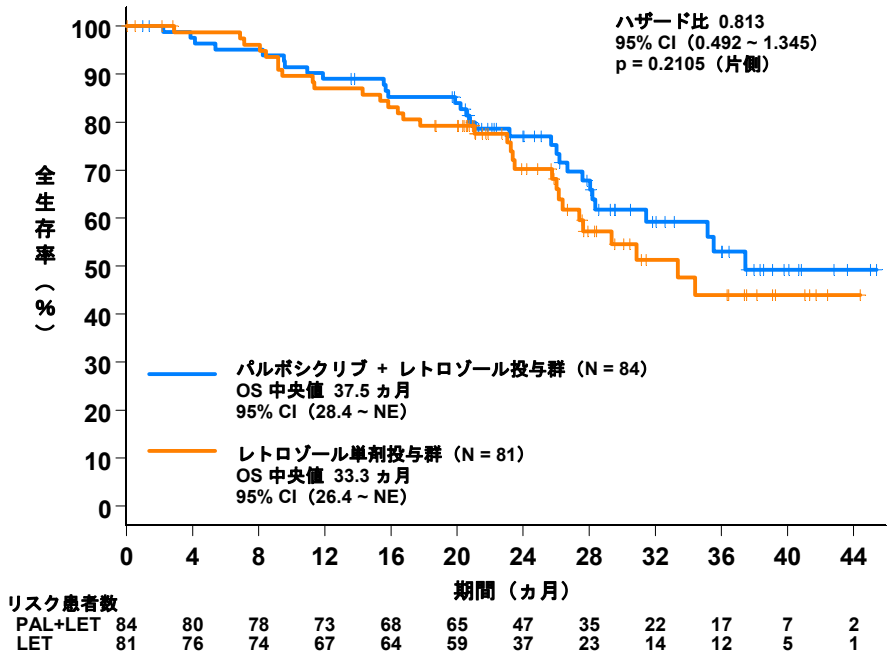
3.2.2.3. 外国第 1/2 相試験（A5481003 試験：第 2 相）

3.2.2.3.1. 全生存期間（OS）

パルボシクリブ＋レトロゾール投与群の 30 例（35.7%）およびレトロゾール単剤投与群の 31 例（38.3%）の計 61 例に死亡が認められた。追跡期間の中央値はパルボシクリブ＋レトロゾール投与群およびレトロゾール単剤投与群でそれぞれ 29.6 ヵ月および 27.9 ヵ月であった。

OS の中央値は，パルボシクリブ＋レトロゾール投与群で 37.5 ヵ月（95%信頼区間：28.4 ヵ月～推定不能），レトロゾール単剤投与群で 33.3 ヵ月（95%信頼区間：26.4 ヵ月～推定不能）であった。パルボシクリブ＋レトロゾール投与群およびレトロゾール単剤投与の 12 ヵ月時点の生存率は 89.0%および 87.0%, 24 ヵ月時点の生存率は 77.1%および 70.2%, 36 ヵ月時点の生存率は 53.0%および 44.0%であった。OS の中央値および生存率は，パルボシクリブ＋レトロゾール投与群でレトロゾール単剤投与群よりも数値的に良好であった。OS の Kaplan-Meier 曲線を Figure 10 に示す。

Figure 10.　OS の Kaplan-Meier 曲線：ITT 集団（A5481003 試験：第 2 相）



引用：A5481003 治験総括報告書（5.3.5.1.1）Figure 6
CI：信頼区間，ITT：intent-to-treat，LET：レトロゾール，NE：推定不能，OS：全生存期間，PAL：パルボシクリブ

3.2.2.3.2. 奏効（OR）

ITT 集団およびベースライン時に測定可能病変を有する患者集団における治験責任医師判定に基づく最良総合効果および ORR を Table 28 に示す。

ITT 集団では，治験責任医師判定に基づく ORR は，パルボシクリブ＋レトロゾール投与群で 42.9%（95%信頼区間：32.1%～54.1%），レトロゾール単剤投与群で 33.3%（95%信頼区間：23.2%～44.7%），層別オッズ比は 1.502［95%信頼区間：0.762～2.971，p＝0.1347（片側）］であった。ベースライン時に測定可能病変を有する患者集団では，治験責任医師判定に基づく ORR は，パルボシクリブ＋レトロゾール投与群で 55.4%（95%信頼区間：42.5%～67.7%），レトロゾール単剤投与群で 39.4%（95%信頼区間：27.6%～52.2%），層別オッズ比は 1.927［95%信頼区間：0.906～4.079，p＝0.0471（片側）］であった。

ITT 集団および測定可能病変を有する患者集団のいずれにおいても，統計的有意差は認められなかったものの，パルボシクリブ＋レトロゾール投与群でレトロゾール単剤投与群と比べて ORR が良好であった。

Table 28. 治験責任医師判定に基づく最良総合効果：ITT 集団およびベースライン時に測定可能病変を有する患者集団（A5481003 試験：第 2 相）

	パルボシクリブ＋LET		LET 単剤
ITT 集団	**N=84**		**N=81**
CR，例数（%）	1 (1.2)		1 (1.2)
PR，例数（%）	35 (41.7)		26 (32.1)
客観的奏効（CR + PR）および ORR	36 (42.9)		27 (33.3)
ORR の 95% CI[a]	[32.1, 54.1]		[23.2, 44.7]
ORR の投与群間差		9.524	
差の 95% CI[b]		[-5.2, 24.3]	
層別オッズ比[c, d]		1.502	
95% CI		[0.762, 2.971]	
p 値[e]		0.1347	
非層別オッズ比		1.500	
95% CI		[0.760, 2.970]	
p 値[e]		0.1359	
ベースライン時に測定可能病変を有する患者集団	**N=65**		**N=66**
CR，例数（%）	1 (1.5)		0
PR，例数（%）	35 (53.8)		26 (39.4)
客観的奏効（CR + PR）および ORR	36 (55.4)		26 (39.4)
ORR の 95% CI[a]	[42.5, 67.7]		[27.6, 52.2]
ORR の投与群間差		15.991	
差の 95% CI[b]		[-0.9, 32.9]	
層別オッズ比[c, d]		1.927	
95% CI		[0.906, 4.079]	
p 値[e]		0.0471	
非層別オッズ比		1.910	
95% CI		[0.901, 4.060]	
p 値[e]		0.0485	

引用：A5481003 治験総括報告書（5.3.5.1.1）Table 14.2.3.1.b，Table 14.2.3.2.b
CI：信頼区間，CR：完全奏効，ITT：intent-to-treat，LET：レトロゾール，ORR：奏効率，PR：部分奏効
a. 正確法（Clopper-Pearson 法）を用いて算出した。
b. 正規分布に基づき算出した。
c. コホートで層別した Cochran-Mantel-Haenszel 検定に基づく。
d. オッズ比 >1 であれば，パルボシクリブ＋レトロゾール投与群の ORR の方が高いことを示す。
e. 正確検定の p 値（片側）

3.2.2.3.3. 奏効期間（DOR）

治験責任医師判定基づく DOR の中央値はパルボシクリブ＋レトロゾール投与群で 20.3 ヵ月（95%信頼区間：13.4～25.8 ヵ月）およびレトロゾール単剤投与群で 11.1 ヵ月（95%信頼区間：9.3～31.6 ヵ月）であり，パルボシクリブ＋レトロゾール投与群でレトロゾール単剤投与群よりも数値的に長かった。

3.2.2.3.4. 臨床的有用性（CBR）

ITT 集団における治験責任医師判定に基づく CBR を Table 29 に示す。

治験責任医師判定に基づく CBR 率は，パルボシクリブ＋レトロゾール投与群で 81.0%（95%信頼区間：70.9%～88.7%），レトロゾール単剤投与群で 58.0%（95%信頼区間：46.5%～68.9%）であり，層別オッズ比は 3.181［95%信頼区間：1.483～6.978，p＝0.0009（片側）］で，パルボシクリブ＋レトロゾール投与群で統計的に有意に高かった。

Table 29. 治験責任医師判定に基づく CBR：ITT 集団（A5481003 試験：第 2 相）

	パルボシクリブ＋LET N=84	LET 単剤 N=81
CR	1 (1.2)	1 (1.2)
PR	35 (41.7)	26 (32.1)
SD（≥24 週）	32 (38.1)	20 (24.7)
SD（<24 週）	5 (6.0)	10 (12.3)
CBR［CR + PR + SD（≥24 週）］	68 (81.0)	47 (58.0)
CBR 率の 95% CI[a]	[70.9, 88.7]	[46.5, 68.9]
CBR 率の投与群間差 (%)	22.928	
差の 95% CI[b]	[9.3, 36.6]	
層別オッズ比 [c, d]	3.181	
95% CI	[1.483, 6.978]	
p 値 [e]	0.0009	
非層別オッズ比	3.074	
95% CI	[1.449, 6.648]	
p 値 [e]	0.0011	

引用：A5481003 治験総括報告書（5.3.5.1.1）Table 14.2.5.1.b 例数（%）
CBR：臨床的有用性，CI：信頼区間，CR：完全奏効，ITT：intent-to-treat，LET：レトロゾール，PR：部分奏効，SD：安定
a. 正確法（Clopper-Pearson 法）を用いて算出した。
b. 正規分布に基づいて算出した。
c. コホートで層別した Cochran-Mantel-Haenszel 検定に基づく。
d. オッズ比 >1 は，パルボシクリブ＋レトロゾール投与群の CBR 率の方が高いことを示す。
e. 正確検定の p 値（片側）

3.2.3. 有効性の主要評価項目および副次評価項目のまとめ

有効性の評価に用いた 3 試験（A5481008 試験，A5481010 試験および A5481003 試験）の主な有効性の結果を Table 30 に示す。

PFS：A5481008 試験の治験責任医師判定に基づく PFS 中央値は，パルボシクリブ＋レトロゾール投与群（24.8 ヵ月）でプラセボ＋レトロゾール投与群（14.5 ヵ月）に比較して統計的に有意に延長し，A5481003 試験（第 2 相部分）で示された有効性（パルボシクリブ＋レトロゾール投与群：20.2 ヵ月，レトロゾール単剤投与群：10.2 ヵ月）を支持する結果であった。A5481008 試験の日本人集団の結果は全体集団の結果と一貫していた。また，A5481010 試験（第 2 相部分）の治験責任医師判定に基づく 1 年無増悪生存率は 75.0%であり，A5481008 試験および A5481003 試験に

おけるパルボシクリブとレトロゾール併用投与の 1 年無増悪生存率（それぞれ，72.6%および 71.8%）と同様の結果が示された。これらの結果から，日本人においてもレトロゾールにパルボシクリブを併用することで臨床的ベネフィットが得られると考えられる。

OR : パルボシクリブ＋レトロゾール投与の ITT 集団における ORR（確定）は 40.5%～42.9%，ベースライン時に測定可能病変を有する患者集団における ORR（確定）は 47.2%～55.4%であり試験間で同様であった。A5481008 試験および A5481003 試験（第 2 相部分）の ORR（確定）は，パルボシクリブ＋レトロゾール投与群でプラセボ＋レトロゾール投与群およびレトロゾール単剤投与群よりも数値的に高かった。A5481008 試験の日本人集団でも同様の結果であった。

CBR : パルボシクリブ＋レトロゾール投与の ITT 集団における CBR 率（確定）は 81.0%～85.7%であり，試験間で同様であった。A5481008 試験および A5481003 試験（第 2 相部分）の CBR 率（確定）は，パルボシクリブ＋レトロゾール投与群でプラセボ＋レトロゾール投与群またはレトロゾール単剤投与群よりも統計的に有意に高かった。A5481008 試験の日本人集団では，パルボシクリブ＋レトロゾール投与群の CBR 率は全体集団の結果と同様であったが，プラセボ＋レトロゾール投与群では全体集団より数値的に高い結果であった。

Table 30.　治験責任医師判定に基づく有効性結果のまとめ［A5481008 試験，A5481010 試験（第 2 相），A5481003 試験（第 2 相）］

	A5481008				A5481010	A5481003	
	全体		日本人		日本人	外国人	
	パルボシクリブ＋LET N=444	プラセボ＋LET N=222	パルボシクリブ＋LET N=32	プラセボ＋LET N=14	パルボシクリブ＋LET N=42	パルボシクリブ＋LET N=84	LET 単剤 N=81
PFS（治験責任医師判定）							
イベント発現例数(%)	194 (43.7)	137 (61.7)	14 (43.8)	10 (71.4)	12 (28.6)	41 (48.8)	59 (72.8)
中央値（ヵ月）[a]	24.8	14.5	22.2	13.8	NR	20.2	10.2
95% CI	[22.1, NE]	[12.9, 17.1]	[13.6, NE]	[5.6, 22.2]	[16.7, NE]	[13.8, 27.5]	[5.7, 12.6]
ハザード比 [b]	0.576		0.594		NA	0.488	
95% CI	[0.463, 0.718]		[0.263, 1.342]			[0.319, 0.748]	
p 値 [c]	<0.000001		0.102706			0.000411	
1 年無増悪生存率 [d]	72.6	57.9	73.4	64.3	75.0	71.8	41.7
95% CI[e]	[68.0, 76.6]	[50.9, 64.4]	[53.7, 85.7]	[34.3, 83.3]	[61.3, 84.4]	[59.7, 80.9]	[30.2, 52.9]
OR（確定）ITT／FAS 集団							
OR（ORR）	187 (42.1)	77 (34.7)	13 (40.6)	5 (35.7)	17 (40.5)	36 (42.9)	27 (33.3)
ORR の 95% CI[f]	[37.5, 46.9]	[28.4, 41.3]	[23.7, 59.4]	[12.8, 64.9]	[25.6, 56.7]	[32.1, 54.1]	[23.2, 44.7]
オッズ比 [g]	1.400		1.232		NA	1.502	
95% CI	[0.984, 2.008]		[0.285, 5.791]			[0.762, 2.971]	
p 値 [h]	0.0310		0.5095			0.1347	
OR（確定）RE 集団	**N=338**	**N=171**	**N=28**	**N=13**	**N=36**	**N=65**	**N=66**
OR（ORR）	187 (55.3)	76 (44.4)	13 (46.4)	5 (38.5)	17 (47.2)	36 (55.4)	26 (39.4)
ORR の 95% CI[f]	[49.9, 60.7]	[36.9, 52.2]	[27.5, 66.1]	[13.9, 68.4]	[30.4, 64.5]	[42.5, 67.7]	[27.6, 52.2]
オッズ比 [g]	1.546		1.387		NA	1.927	
95% CI	[1.050, 2.276]		[0.303, 6.789]			[0.906, 4.079]	
p 値 [h]	0.0132		0.4465			0.0471	
CBR（確定）							
CBR 率	377 (84.9)	156 (70.3)	25 (78.1)	12 (85.7)	36 (85.7)	68 (81.0)	47 (58.0)
CBR 率の 95% CI	[81.2, 88.1]	[63.8, 76.2]	[60.0, 90.7]	[57.2, 98.2]	[71.5, 94.6]	[70.9, 88.7]	[46.5, 68.9]
オッズ比 [g]	2.385		0.595		NA	3.181	
95% CI	[1.584, 3.589]		[0.053, 3.858]			[1.483, 6.978]	
p 値 [h]	<0.0001		0.8409			0.0009	

引用：A5481008 治験総括報告書（5.3.5.1.2）Table 14.2.1.1.1，Table 14.2.3.1.1，Table 14.2.3.2.1，Table 14.2.5.1.1，A5481008 臨床的有効性解析（5.3.5.3.1）Table 14.2.1.1.1.j，Table 14.2.3.1.1.j，Table 14.2.3.2.1.j，Table 14.2.5.1.1.j，A5481010 第 2 相治験総括報告書（5.3.5.2.1）Table 14.2.1.1.1.b，Table 14.2.1.1.2.b，Table 14.2.2.1.b，Table 14.2.3.1.b，A5481003 治験総括報告書（5.3.5.1.1）Table 14.2.1.1.b，Table 14.2.3.1.b，Table 14.2.3.2.b，Table 14.2.5.1.b.
CBR：臨床的有用性，CI：信頼区間，ITT：intent-to-treat，LET：レトロゾール，NA：該当なし，NE：推定不能，NR：未達，OR：奏効，ORR：奏効率，

Table 30.　治験責任医師判定に基づく有効性結果のまとめ［A5481008 試験，A5481010 試験（第 2 相），A5481003 試験（第 2 相）］

PFS：無増悪生存期間，RE：抗腫瘍効果評価対象（ベースライン時に測定可能病変を有する患者）

a. Brookmeyer-Crowley 法に基づく。
b. （A5481010 試験を除く）比例ハザード性を仮定し，ハザード比 <1 であればパルボシクリブ＋レトロゾール投与群のハザードの方が低いことを示す。A5481008 試験の全体集団では無作為割り付け時の内臓転移の有無を層別因子とした。A5481003 試験では無作為割り付け時の層別因子および組み入れられたコホートで層別した。
c. ログランク検定の p 値（片側）
d. Kaplan-Meier 法により推定した。
e. A5481010 試験では 90% CI を提示した。
f. 正確法を用いて算出した。
g. （A5481010 試験を除く）オッズ比 >1 であれば，パルボシクリブ＋レトロゾール投与群の有効性の方が高いことを示す。A5481008 試験の全体集団では無作為割り付け時の内臓転移の有無を層別因子とした。A5481003 試験では無作為割り付け時の層別因子および組み入れられたコホートで層別した。
h. 正確検定の p 値（片側）

3.2.4. 患者報告アウトカム（PRO）

3.2.4.1. 国際共同第 3 相試験（A5481008 試験）

3.2.4.1.1. FACT-B，FACT-G，TOI および TTD

詳細は A5481008 治験総括報告書 11.4.10.1 項および 11.4.10.2 項に示した。

ベースラインからサイクル 37 までの期間で, FACT-B の 1 項目以上の質問に回答した患者の割合は，プラセボ＋レトロゾール投与群のサイクル 33（5 例中 4 例：80%）を除き，各投与群で 95%～100%であった。

FACT-B 総合スコア（PWB+SWB+EWB+FWB+BCS）

FACT-B 総合スコアにおいて，ベースラインスコアの平均値は，パルボシクリブ＋レトロゾール投与群で 101.5（95%信頼区間：99.7～103.3），プラセボ＋レトロゾール投与群で 103.2（95% 信頼区間：100.7～105.7）であり両投与群で類似していた。混合効果モデルを用いて推定した投与後の FACT-B 総合スコアは, パルボシクリブ＋レトロゾール投与群で 103.4（95% 信頼区間：102.1～104.7）およびプラセボ＋レトロゾール投与群で 103.7（95%信頼区間：101.9～105.6），ベースラインからの変化量の推定値はそれぞれ-0.11（95% 信頼区間：-1.42～1.21）および 0.22（95%信頼区間：-1.68～2.12）であり，いずれも投与群間に統計的有意差は認められなかった。

日本人集団のベースラインスコアの平均値は, パルボシクリブ＋レトロゾール投与群で 94.3（95% 信頼区間：88.0～100.6），プラセボ＋レトロゾール投与群で 99.3（95% 信頼区間：90.1～108.5）であり両投与群で類似していた。混合効果モデルを用いて推定した投与後の FACT-B 総合スコアおよびベースラインからの変化量において，いずれも投与群間に統計的有意差は認められなかった。（A5481008 臨床的有効性解析 Table 14.5.1.2.1.j，Table 14.5.1.2.3.j，Table 14.5.1.2.4.j）

FACT-G 総合スコア（PWB+SWB+EWB+FWB）

FACT-G 総合スコアにおいて，ベースラインスコアの平均値は，パルボシクリブ＋レトロゾール投与群 77.7（95% 信頼区間：76.2～79.1）およびプラセボ＋レトロゾール投与群 79.1（95% 信頼区間：77.0～88.1）と両投与群で類似していた。混合効果モデルを用いて推定した投与後の FACT-G 総合スコアはパルボシクリブ＋レトロゾール投与群 78.8（95% 信頼区間：77.8～79.9）およびプラセボ＋レトロゾール投与群 78.7（95% 信頼区間：77.1～80.3），ベースラインからの変化量の推定値はパルボシクリブ＋レトロゾール投与群-0.39（95% 信頼区間：-1.46～0.68）およびプラセボ＋レトロゾール群-0.53（95% 信頼区間：-2.08～1.02）であり，いずれも投与群間で統計的有意差は認められなかった。

日本人集団のベースラインスコアの平均値は，パルボシクリブ＋レトロゾール投与群 72.5（95% 信頼区間：66.9～78.1）およびプラセボ＋レトロゾール投与群 76.2（95% 信頼区間：68.5～83.9）と両投与群で類似していた。混合効果モデルを用いて推定した投与後の FACT-G 総合スコアおよびベースラインからの変化量において，投与群間で統計的有意差は認められなかった。（A5481008 臨床的有効性解析 Table 14.5.1.4.1.j，Table 14.5.1.4.3.j，Table 14.5.1.4.4.j）

FACT-B 乳癌サブスケール（BCS）

両投与群の BCS のベースラインスコアの平均値は類似していた。ベースラインからの変化量の推定値において，パルボシクリブ＋レトロゾール投与群とプラセボ＋レトロゾール投与群に統計的有意差は認められなかった。

日本人集団においても，両投与群の BCS のベースラインスコアの平均値は類似しており，ベースラインからの変化量の推定値において，パルボシクリブ＋レトロゾール投与群とプラセボ＋レトロゾール投与群に統計的有意差は認められなかった。（A5481008 臨床的有効性解析 Table 14.5.1.3.1.j，Table 14.5.1.3.4.j）

FACT-G サブスケール

FACT-G サブスケール全 4 項目（PWB，SWB，EWB および FWB）のベースラインスコアの平均値は両投与群で類似していた。各項目のベースラインからの変化量に，投与群間で統計的有意差は認められなかった。

日本人集団においても FACT-G サブスケール全 4 項目のベースラインスコアの平均値は両投与群で類似していた。各項目のベースラインからの変化量に，投与群間で統計的有意差は認められなかった。（A5481008 臨床的有効性解析 Table 14.5.1.5.1.j，Table 14.5.1.5.4.j）

FACT-B TOI（PWB+FWB+BCS）

FACT-B TOI のベースラインスコアからの変化量の推定値において，パルボシクリブ＋レトロゾール投与群とプラセボ＋レトロゾール投与群との間に統計的有意差は認められなかった。

日本人集団の FACT-B TOI のベースラインスコアからの変化量の推定値において，パルボシクリブ＋レトロゾール投与群とプラセボ＋レトロゾール投与群との間に統計的有意差は認められなかった。（A5481008 臨床的有効性解析 Table 14.5.1.6.4.j）

FACT-B，BCS，FACT-G および TOI のスコアの悪化までの期間（TTD）

FACT-B 総合スコアの TTD において, パルボシクリブ＋レトロゾール投与群とプラセボ＋レトロゾール投与群との間に統計的有意差は認められなかった［非層別ハザード比：1.042（95%信頼区間：0.838～1.295），p = 0.662587（片側）］。

BCS の TTD において，パルボシクリブ＋レトロゾール投与群とプラセボ＋レトロゾール投与群との間に統計的有意差は認められなかった［非層別ハザード比：1.181（95%信頼区間：0.953～1.464），p = 0.941194（片側）］。

FACT-G 総合スコアの TTD において, パルボシクリブ＋レトロゾール投与群とプラセボ＋レトロゾール投与群との間に統計的有意差は認められなかった［非層別ハザード比：0.981（95%信頼区間：0.796～1.208），p = 0.447529（片側）］。

TOI スコアの TTD において，パルボシクリブ＋レトロゾール投与群とプラセボ＋レトロゾール投与群との間に統計的有意差は認められなかった［非層別ハザード比 : 0.980（95%信頼区間 : 0.792～1.212），p = 0.458564（片側）］。

日本人集団の FACT-B 総合スコア，BCS，FACT-G 総合スコアおよび TOI スコアの TTD の非層別ハザード比はそれぞれ 1.060［95%信頼区間 : 0.483～2.329，p = 0.562165（片側）］，0.586［95%信頼区間 : 0.286～1.201，p = 0.070360（片側）］，0.874［95%信頼区間 : 0.395～1.934，p = 0.362273（片側）］，0.850［95%信頼区間 : 0.397～1.817，p = 0.331772（片側）］であり，投与群間に統計的有意差は認められなかった。（A5481008 臨床的有効性解析 Table 14.5.1.7.1.j, Table 14.5.1.7.2.j, Table 14.5.1.7.3.j，Table 14.5.1.7.4.j）

3.2.4.1.2. EQ-5D インデックススコアおよび EQ-VAS

詳細は A5481008 治験総括報告書 11.4.10.3 項に示した。

ベースラインからサイクル 37 までの期間で，EQ-5D の 1 項目以上の質問に回答した患者の割合は，プラセボ＋レトロゾール投与群のサイクル 33（5 例中 4 例 : 80%）を除き，各投与群で 96%～100%であった。

ベースライン時の EQ-5D インデックススコアについて，パルボシクリブ＋レトロゾール投与群とプラセボ＋レトロゾール投与群間で統計的有意差は認められなかった。ベースライン時に「非常に問題がある」と回答した患者の割合は両投与群ともに低く，ベースラインから顕著な変化は認められなかった。

EQ-5D インデックススコア全体は，パルボシクリブ＋レトロゾール投与群 0.74（95% 信頼区間 : 0.72～0.75），プラセボ＋レトロゾール投与群 0.71（95% 信頼区間 : 0.69～0.73）であり，EQ-5D のベースラインスコアからの変化量はそれぞれ 0.014（95% 信頼区間 : 0.00～0.03）および-0.010（95% 信頼区間 : -0.03～0.01）であり，いずれも投与群間に統計的有意差は認められなかった。

EQ-VAS のベースラインスコアは，パルボシクリブ＋レトロゾール投与群とプラセボ＋レトロゾール投与群間で類似していた。EQ-VAS スコアおよび EQ-VAS スコアのベースラインからの変化量において，投与群間に統計的有意差は認められなかった。

日本人集団のベースライン時の EQ-5D インデックススコアは両投与群で類似していた。EQ-5D インデックススコアおよびベースラインスコアからの変化量において投与群間に統計的有意差は認められなかった。EQ-VAS のベースラインスコアは，両投与群で類似していた。EQ-VAS スコア全体および EQ-VAS スコアのベースラインからの変化量において，投与群間に統計的有意差は認められなかった。（A5481008 臨床的有効性解析 Table 14.5.2.2.1.j，Table 14.5.2.2.3.j, Table 14.5.2.2.4.j，Table 14.5.2.3.1.j，Table 14.5.2.3.3.j，Table 14.5.2.3.4.j）

3.2.4.2. 国内試験第 1/2 相（A5481010 試験 : 第 2 相）

大半の患者が PRO 質問票に回答したサイクル 11 までの期間で，FACT-B 総合スコア，FACT-G 総合スコアおよび TOI の平均スコアの数値的な低下がみられたものの，ベースラインからの変化量についてサイクル 5 までは統計的な有意差（95%信頼区間に基づく）は認められなかった。サイクル 7（FACT-B 総合スコア，FACT-G 総合スコアおよび TOI），サイクル 9（FACT-B 総合ス

コアおよびTOI）およびサイクル11（FACT-B総合スコアおよびFACT-G総合スコア）で統計的有意差が認められたが，いずれもMIDを満たさず，臨床的に意義があると判断されなかった。

3.2.4.3. 外国試験第1/2相（A5481003試験：第2相）

mBPI-sfを用いて評価した疼痛の重症度および疼痛による日常生活動作の障害において，パルボシクリブ＋レトロゾール投与群でレトロゾール単剤投与群と比較して，ベースラインからの著しい悪化は認められなかった。

3.2.5. 細胞周期関連バイオマーカー

3.2.5.1. 国際共同第3相試験（A5481008試験）

無作為に割り付けられた666例中568例（85.3%）の腫瘍組織検体がバイオマーカー検査に適し，バイオマーカー解析の対象となった。その内訳はパルボシクリブ＋レトロゾール投与群の379検体およびプラセボ＋レトロゾール投与群の189検体であった。バイオマーカー解析の結果，腫瘍組織バイオマーカー［ER，Rb，p16，Ki67およびCCND1（CCND1陰性については患者数が少なかったため結論は得られていない）］のステータスにかかわらず，パルボシクリブ＋レトロゾール投与によりベネフィットが認められた。バイオマーカーのステータス別のPFS（治験責任医師判定）の結果をTable 31に示す。

Table 31. バイオマーカーのステータス別の治験責任医師判定に基づく PFS：バイオマーカー解析対象集団（A5481008 試験）

バイオマーカー（IHC 法）			PFS（ヵ月） パルボシクリブ +LET	PFS（ヵ月） プラセボ +LET	投与群間の比較 p 値 [a]	投与群間の比較 ハザード比 [b]
ER	陽性	例数	338	166	<0.0001	0.571
		中央値［95% CI］	24.9 [22.2, NE]	16.3 [12.9, 19.1]		[0.443, 0.737]
	陰性	例数	40	22	0.0030	0.405
		中央値［95% CI］	15.6 [8.3, 22.0]	5.4 [2.7, 11.1]		[0.218, 0.751]
Rb	陽性	例数	345	167	<0.0001	0.531
		中央値［95% CI］	24.2 [21.4, 25.7]	13.7 [11.0, 16.5]		[0.416, 0.680]
	陰性	例数	29	22	0.3237	0.675
		中央値［95% CI］	NR [11.4, NE]	18.5 [2.9, NE]		[0.308, 1.481]
CCND1	陽性	例数	370	179	<0.0001	0.555
		中央値［95% CI］	24.8 [21.5, 27.6]	13.8 [11.3, 16.8]		[0.437, 0.705]
	陰性	例数	5	10	0.9964	0.997
		中央値［95% CI］	11.1 [2.2, 23.9]	8.1 [0.4, NE]		[0.287, 3.461]
p16	陽性	例数	305	161	<0.0001	0.518
		中央値［95% CI］	24.8 [21.5, NE]	13.8 [11.1, 16.8]		[0.400, 0.670]
	陰性	例数	59	25	0.3221	0.731
		中央値［95% CI］	16.8 [11.1, 24.9]	13.8 [8.1, NE]		[0.392, 1.364]
p16	H-スコア <175	例数	341	177	<0.0001	0.581
		中央値［95% CI］	23.7 [19.6, 25.7]	13.8 [11.2, 16.8]		[0.455, 0.742]
	H-スコア ≥175	例数	23	9	0.0022	0.255
		中央値［95% CI］	24.2 [11.1, NE]	5.6 [1.5, 19.1]		[0.100, 0.650]
Ki67	≤20%	例数	216	102	0.0002	0.530
		中央値［95% CI］	27.6 [24.2, NE]	16.8 [13.7, 22.0]		[0.379, 0.742]
	>20%	例数	152	83	0.0007	0.569
		中央値［95% CI］	17.5 [13.8, 22.0]	8.4 [5.6, 13.6]		[0.409, 0.791]

引用：A5481008 治験総括報告書（5.3.5.1.2）Table 14.6.3.1.2，Table 14.6.4.1.2，Table 14.6.5.1.2，Table 14.6.6.1.2，Table 14.6.6.2.2，Table 14.6.7.1.2
CCND1：サイクリン D1，CI：信頼区間，IHC：免疫組織化学染色， LET：レトロゾール，NE：推定不能，NR：未達，p16：サイクリン依存性キナーゼ阻害 2A の別名，PFS：無増悪生存期間，Rb：網膜芽細胞腫蛋白
a. 非層別ログランク検定の p 値（両側）
b. 非層別 Cox 比例ハザードモデルを用いた。

ER

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

Rb

パルボシクリブ＋レトロゾール投与群 345 例（92.2%）およびプラセボ＋レトロゾール投与群 167 例（88.4%）の腫瘍検体が Rb 陽性，パルボシクリブ＋レトロゾール投与群 29 例（7.8%）およびプラセボ＋レトロゾール投与群 22 例（11.6%）の腫瘍検体が Rb 陰性であった。Rb 陽性および

Rb 陰性の患者集団における非層別ハザード比はそれぞれ 0.531［95%信頼区間：0.416～0.680，p <0.0001（両側）］および 0.675［95%信頼区間：0.308～1.481，p = 0.3237（両側）］であり，いずれもパルボシクリブ＋レトロゾール投与群で PFS が延長し，Rb 陽性の患者集団では統計的有意差が認められた。

CCND1

パルボシクリブ＋レトロゾール投与群 370 例（98.7%）およびプラセボ＋レトロゾール投与群 179 例（94.7%）の腫瘍検体が CCND1 陽性，パルボシクリブ＋レトロゾール投与群 5 例（1.3%）およびプラセボ＋レトロゾール投与群 10 例（5.3%）の腫瘍検体が CCND1 陰性であった。CCND1 陽性および CCND1 陰性の患者集団における非層別ハザード比はそれぞれ 0.555［95%信頼区間：0.437～0.705，p <0.0001（両側）］および 0.997［95%信頼区間：0.287～3.461，p = 0.9964（両側）］であった。CCND1 陽性の患者集団ではパルボシクリブ＋レトロゾール投与群の PFS が延長していたものの，腫瘍検体が CCND1 陰性の患者集団では両群併せて 15 例のみであったため，十分な評価ができなかった。

p16

パルボシクリブ＋レトロゾール投与群 305 例（83.8%）およびプラセボ＋レトロゾール投与群 161 例（86.6%）の腫瘍検体が p16 陽性，パルボシクリブ＋レトロゾール投与群 59 例（16.2%）およびプラセボ＋レトロゾール投与群 25 例（13.4%）の腫瘍検体が p16 陰性であった。p16 陽性および p16 陰性の患者集団における非層別ハザード比はそれぞれ 0.518［95%信頼区間：0.400～0.670，p <0.0001（両側）］および 0.731［95%信頼区間：0.392～1.364，p = 0.3221（両側）］であり，いずれもパルボシクリブ＋レトロゾール投与群の PFS が延長し，p16 陽性の患者集団では統計的有意差が認められた。

p16 の高発現と有効性との関係を検索するために，H-スコア 175 以上を p16 高発現群と定義した。パルボシクリブ＋レトロゾール投与群 23 例およびプラセボ＋レトロゾール群 9 例の計 32 例の腫瘍検体が p16 高発現であった。p16 高発現の患者集団における非層別ハザード比は 0.255［95%信頼区間：0.100～0.650，p = 0.0022（両側）］であり，パルボシクリブ＋レトロゾール投与群で PFS が延長していた。

Ki67

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

3.2.5.2. 国内試験第 1/2 相（A5481010 試験：第 2 相）

全患者（42 例）の腫瘍検体がバイオマーカー検査に適しており，バイオマーカー解析の対象となった。CCND1 陽性であった患者は 42 例（100%），ER，Rb および p16 が陽性であった患者はいずれも 41 例（97.6%），Ki67 陽性（>20%）であった患者は 23 例（54.8%）であった。Ki67 陽性（>20%）

患者の PFS の中央値は，16.7 ヵ月（95%信頼区間 9.3～推定不能），Ki67 陰性（≤20%）の患者の PFS は中央値に達しなかった（95%信頼区間：推定不能）。（A5481010 治験総括報告書 Table 14.6.1.2.b および Table 14.6.1.3.b，Table 14.6.2.5.b）。CCND1，ER，Rb および p16 については陽性であった患者が全例または多くを占めていたため，これらのバイオマーカーステータスと有効性との関係は評価できなかった。

3.2.5.3. 外国試験第 1/2 相（A5481003 試験：第 2 相）

バイオマーカーの解析結果の詳細は A5481003 治験総括報告書 11.6.1.2.4 項に示した。

3.2.5.3.1. CCND1 および CDKN2A バイオマーカーのステータス

Ph2P1 において，無作為割り付けされた 66 例中 46 例の腫瘍検体を入手した。そのうち 21 例の検体でバイオマーカー陽性（CCND1 増幅または CDKN2A 欠損）であった。CCND1 増幅が認められた患者はパルボシクリブ＋レトロゾール投与群で 12 例（54.5%），レトロゾール単剤投与群で 9 例（37.5%）であり，CDKN2A 欠損が認められた患者はレトロゾール単剤投与群の 2 例（8.3%）のみであった。CDKN2A 欠損が認められた 2 例では CCND1 増幅も認められた。

Ph2P2 において，CCND1 増幅はパルボシクリブ＋レトロゾール投与群で 39 例（78.0%），レトロゾール単剤投与群で 44 例（91.7%），CDKN2A 欠損はパルボシクリブ＋レトロゾール投与群で 19 例（38.0%），レトロゾール単剤投与群で 12 例（25.0%）に認められた。各投与群でそれぞれ 8 例が CCND1 増幅と CDKN2A 欠損の両方を有していた。

3.2.5.3.2. 細胞周期関連バイオマーカーステータス別の PFS

探索的解析として Ph2P1 で実施されたバイオマーカーのステータス別の PFS の結果を A5481003 治験総括報告書 11.6.1.2.4.1.3 項に示した。

バイオマーカー陽性（CCND1 増幅または CDKN2A 欠損）の患者集団における PFS の中央値は，パルボシクリブ＋レトロゾール投与群で 26.1 ヵ月，レトロゾール単剤投与群で 7.5 ヵ月であり，パルボシクリブ＋レトロゾール投与群で PFS の延長が認められた［ハザード比 0.2，95%信頼区間：0.07～0.71］。バイオマーカー陰性の患者集団における PFS の中央値は，パルボシクリブ＋レトロゾール投与群で 35.3 ヵ月，レトロゾール単剤投与群で 5.7 ヵ月であり，パルボシクリブ＋レトロゾール投与群で PFS の延長が認められた［ハザード比 0.2，95%信頼区間：0.07～0.71］。これらのことから，バイオマーカー（CCND1 増幅または CDKN2A 欠損）のステータスに関係なく，パルボシクリブ＋レトロゾール投与群で治験責任医師判定に基づく PFS が延長することが示された（A5481003 治験総括報告書 Table 14.3.4.5.5.a） 。

3.3. 部分集団における結果の比較

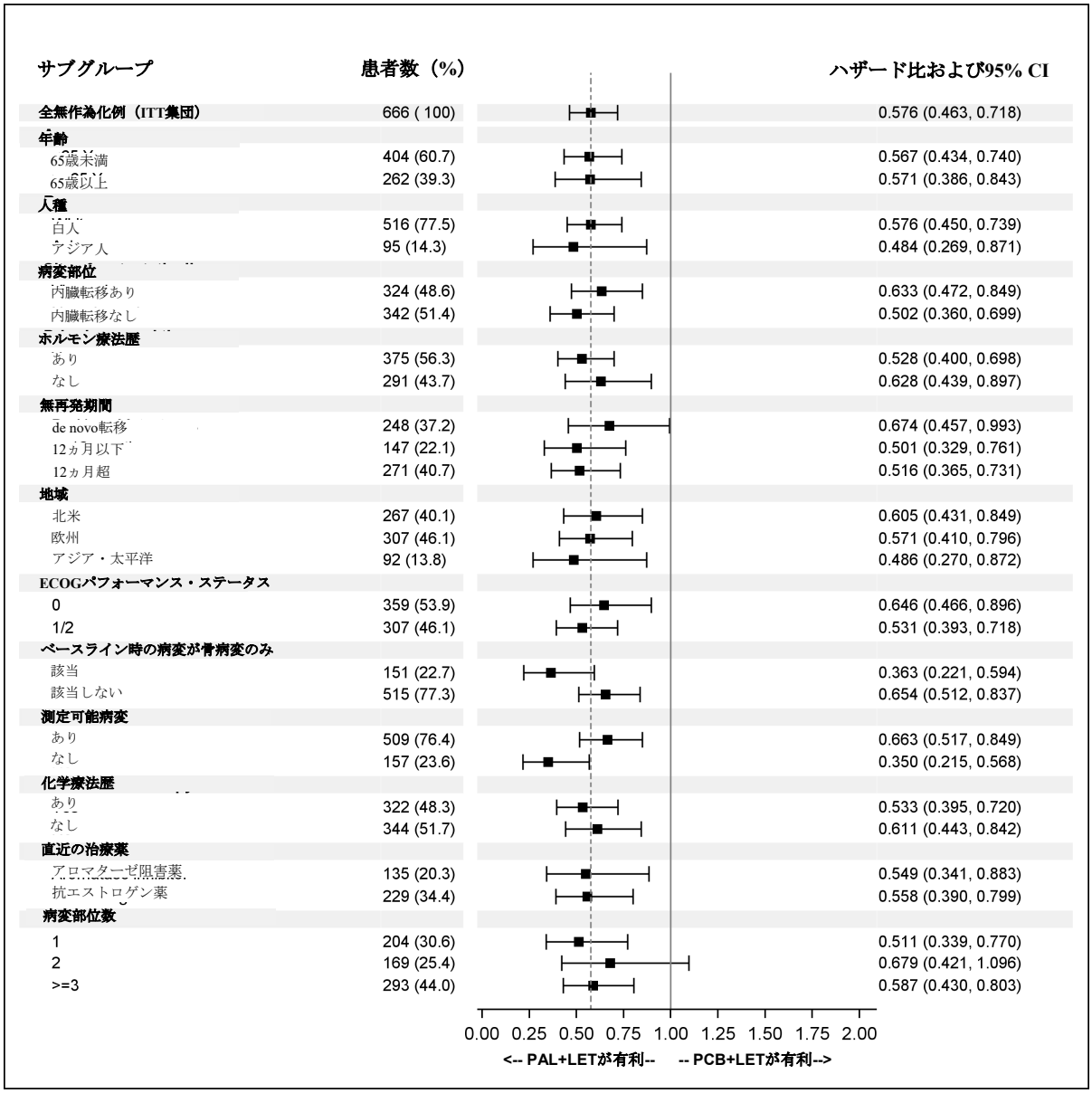
3.3.1. 国際共同第 3 相試験（A5481008 試験）

主要評価項目である PFS について，事前に規定した層別因子およびベースライン時の患者背景別に部分集団解析を実施した。部分集団解析のフォレストプロットを Figure 11 に示す。年齢，人種，前治療，無再発期間，内臓転移の有無，ECOG パフォーマンス・ステータスに関わらず，パルボシクリブ＋レトロゾール投与群でプラセボ+レトロゾール投与群と比較して PD または死亡のリスクが低下した。ベースライン時の患者背景により定義したすべての部分集団において，パルボシクリブ＋レトロゾール投与群でプラセボ＋レトロゾール投与群と比較して PFS 延長が認

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

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

Figure 11. 治験責任医師判定に基づく PFS のベースライン時の患者背景別フォレストプロット：ITT 集団（A5481008 試験）



引用：A5481008 治験総括報告書（5.3.5.1.2）Figure 2
CI：信頼区間，ECOG：Eastern Cooperative Oncology Group，ITT：intent-to-treat，LET：レトロゾール，PAL：パルボシクリブ，PCB：プラセボ，PFS：無増悪生存期間
ハザード比は Cox 比例ハザードモデルに基づく。比例ハザード性を仮定し，ハザード比 <1 であればパルボシクリブ＋レトロゾール投与群のハザードの方が低いことを示す。
「化学療法歴」および「直近の治療薬」は術前または術後補助療法としての治療歴を示す。

3.3.2. 国内第 1/2 相試験（A5481010 試験：第 2 相）

主要評価項目である PFS について，部分集団解析を実施し，その結果を Table 32 に示す。「内臓転移あり」の患者集団は「内臓転移なし」の患者集団と比較して 1 年無増悪生存率が低く（51.8%

vs 95.2%），「無再発期間≤12 ヵ月」の患者集団は「無再発期間>12 ヵ月」の患者集団および「de novo 転移」の患者集団と比較して 1 年無増悪生存率が低かった（60.0% vs 79.3% vs 78.6%）。

Table 32. 部分集団別 PFS：FAS 集団（A5481010 試験：第 2 相）

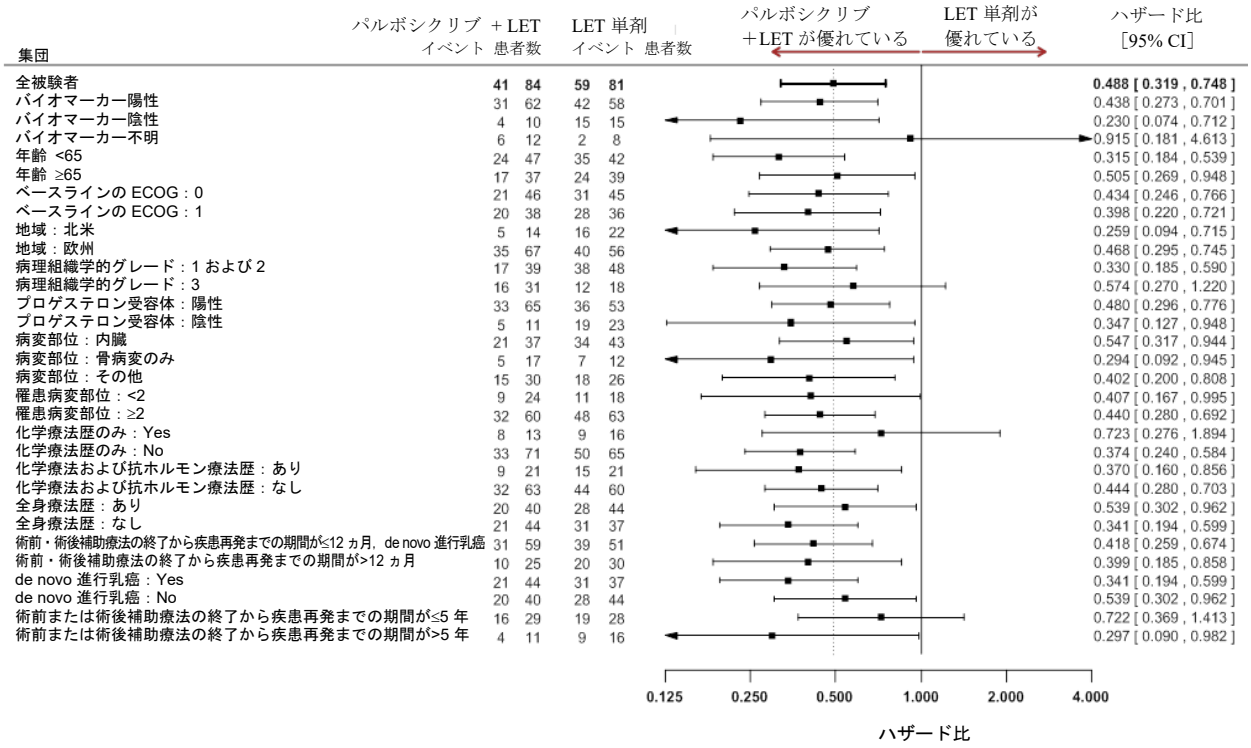
	パルボシクリブ＋レトロゾール N=42		
	例数	PFS イベント	1 年無増悪生存率（%）［95% CI］
ECOG パフォーマンス・ステータス			
0	39	11 (28.2)	76.0 [58.8, 86.8]
1	3	1 (33.3)	NE
病変部位			
内臓転移あり	20	10 (50.0)	51.8 [27.0, 71.9]
内臓転移なし	22	2 (9.1)	95.2 [70.7, 99.3]
病変部位			
骨病変のみ	6	1 (16.7)	83.3 [27.3, 97.5]
その他	36	11 (30.6)	73.8 [55.4, 85.5]
無再発期間			
≤12 ヵ月	8	3 (37.5)	60.0 [19.5, 85.2]
>12 ヵ月	20	5 (25.0)	79.3 [53.7, 91.7]
de novo 転移	14	4 (28.6)	78.6 [47.2, 92.5]
全身療法歴（術前または術後補助療法）			
なし	15	4 (26.7)	80.0 [50.0, 93.1]
あり	27	8 (29.6)	71.8 [49.3, 85.6]

引用：A5481010 第 2 相治験総括報告書（5.3.5.2.1）Table 14.2.3.3.1.b，Table 14.2.3.3.2.b，Table 14.2.3.3.3.b，Table 14.2.3.3.4.b，Table 14.2.3.3.5.b 例数（%）
CI：信頼区間，ECOG：Eastern Cooperative Oncology Group，FAS：full analysis set，NE：推定不能，PFS：無増悪生存期間

3.3.3. 外国第 1/2 相試験（A5481003 試験：第 2 相）

主要評価項目である PFS について，ベースライン時の患者背景別に部分集団解析を実施した。部分集団解析のフォレストプロットを Figure 12 に示す。ITT 集団と同様に，すべての部分集団においてパルボシクリブ＋レトロゾール投与群で PD または死亡のリスクが低下し，PFS に対する一貫したベネフィットおよび頑健性が支持された。

Figure 12. 治験責任医師判定に基づく PFS のベースライン時の患者背景別フォレストプロット（症例報告書データに基づく層別）：ITT 集団（A5481003 試験：第 2 相）



引用：A5481003 治験総括報告書（5.3.5.1.1）Figure 5
CI：信頼区間，ECOG：Eastern Cooperative Oncology Group，ITT：intent-to-treat，LET：レトロゾール，PFS：無増悪生存期間

4. 推奨用法・用量に関する臨床情報の解析

本剤の推奨用法・用量に関する臨床情報の解析については M2.7.3（既治療）.4 項に示した。

5. 効果の持続，耐薬性

本剤の効果の持続，耐薬性については M2.7.3（既治療）.5 項に示した。

6. 参考文献

参考文献は M2.7.3（既治療）.7 項に示した。

TABLE OF CONTENTS

LIST OF TABLES 3
LIST OF FIGURES 3
略号および用語の定義一覧 5
1. 背景および概観 7
1.1. 背景 7
1.2. 臨床的有効性の概観 8
1.2.1. 国際共同第 3 相試験（A5481023 試験） 8
1.2.1.1. 主な組み入れ基準 8
1.2.1.2. 試験デザイン 8
1.2.1.3. 目的 9
1.2.1.4. 治験薬の投与 9
1.2.1.5. 腫瘍評価 10
1.2.1.6. 統計学的手法 11
1.2.1.7. 患者報告アウトカム（PRO） 15
1.2.1.8. バイオマーカーの評価 16
2. 個々の試験結果の要約 16
2.1. 国際共同第 3 相試験（A5481023 試験） 16
3. 全試験を通しての結果の比較と解析 19
3.1. 試験対象集団 19
3.1.1. 患者の内訳 19
3.1.2. 人口統計学的特性 20
3.1.3. ベースライン時の疾患特性 21
3.1.4. 乳癌に対する治療歴 24
3.1.5. 層別因子 25
3.2. 全有効性試験の結果の比較検討 26
3.2.1. 有効性の主要評価項目 — 無増悪生存期間（PFS） 26
3.2.1.1. 最終解析 27
3.2.1.2. 追加解析 1 33
3.2.1.3. 追加解析 2 38
3.2.2. 有効性の副次評価項目 40
3.2.2.1. 全生存期間（OS） 40

3.2.2.2. 奏効（OR） 41
3.2.2.3. 奏効期間（DOR） 42
3.2.2.4. 臨床的有用性（CBR） 43
3.2.3. 有効性の主要評価項目および副次評価項目のまとめ 44
3.2.3.1. 主要評価項目 46
3.2.3.2. 副次評価項目 48
3.2.4. 患者報告アウトカム（PRO） 48
3.2.4.1. EORTC-QLQ-C30 48
3.2.4.2. EORTC-QLQ-BR23 51
3.2.4.3. EQ-5D 52
3.2.4.4. まとめ 53
3.2.5. バイオマーカー 53
3.2.5.1. ER，PgR および HER2 の定性分析 53
3.3. 部分集団における結果の比較 56
3.3.1. 予後因子およびベースライン時の患者背景別の無増悪生存期間（PFS） 56
4. 推奨用法・用量に関する臨床情報の解析 58
4.1. 用法・用量の設定根拠 58
4.1.1. 推奨用量 58
4.1.1.1. 最大耐量および推奨用量の決定 58
4.1.2. 食事の影響 59
4.1.3. 用量調節（減量）の妥当性 59
4.1.3.1. 臨床試験における用量調節（減量） 59
4.1.4. 進行乳癌患者を対象とした臨床試験における有効性 60
4.1.4.1. その他の内分泌療法剤との併用について 61
4.2. 用法・用量に関連する使用上の注意の設定根拠 61
4.2.1. 食後投与の設定根拠 63
4.2.2. 減量して投与を継続する場合の投与量の設定根拠 63
4.2.3. 血液系の副作用に対する用量調節の設定根拠 63
4.2.4. 非血液系の副作用に対する用量調節の設定根拠 64
4.2.5. 肝機能障害を有する患者における用量調節の設定根拠 65
5. 効果の持続，耐薬性 65
6. 有効性に関する要約 67

6.1. 初回内分泌療法 67
6.2. 既治療 67
6.3. 日本人（初回内分泌療法および既治療）における有効性の考察 68
7. 参考文献 71

LIST OF TABLES

Table 1. 主な有効性解析の要約（A5481023 試験） 14
Table 2. 患者の内訳および解析対象集団［最終解析］：ITT 集団（A5481023 試験） 20
Table 3. 人口統計学的特性：ITT 集団（A5481023 試験） 21
Table 4. ベースライン時の疾患特性：ITT 集団（A5481023 試験） 22
Table 5. 乳癌に対する全身療法歴：ITT 集団（A5481023 試験） 25
Table 6. 患者の層別因子別要約：ITT 集団（A5481023 試験） 26
Table 7. 治験責任医師判定に基づく PFS［最終解析］：ITT 集団（A5481023 試験） 27
Table 8. 治験責任医師判定および BICR 判定に基づく PFS の不一致 （PhRMA 法）：BICR 集団（A5481023 試験） 33
Table 9. BICR 判定に基づく PFS［追加解析 1］：ITT 集団，日本人（A5481023 試験） 38
Table 10. 治験責任医師判定に基づく最良総合効果［最終解析］：ITT 集団およびベースライン時に測定可能病変を有する患者集団（A5481023 試験） 41
Table 11. 治験責任医師判定に基づく DOR［最終解析］：ITT 集団（A5481023 試験） 43
Table 12. 治験責任医師判定に基づく CBR［最終解析］：ITT 集団（A5481023 試験） 44
Table 13. 治験責任医師判定に基づく有効性結果のまとめ［最終解析および追加解析］：ITT 集団（A5481023 試験） 45
Table 14. EORTC-QLQ-C30 疼痛スコアの悪化（10 点以上の増加）までの期間：PRO 集団（A5481023 試験） 51
Table 15. ベースライン時の ER，PgR および HER2 の定性分析結果（中央検査）：ITT 集団（A5481023 試験） 54
Table 16. ER, PgR, HER2 ステータス別の PFS 探索的評価（中央検査）：ITT 集団（A5481023 試験） 55

LIST OF FIGURES

Figure 1. 試験デザイン（A5481023 試験） 9
Figure 2. 治験責任医師判定に基づく PFS の Kaplan-Meier 曲線［最終解析］：ITT 集団，全体（A5481023 試験） 28

Figure 3. 治験責任医師判定に基づく PFS の Kaplan-Meier 曲線［最終解析］：ITT 集団，アジア人（A5481023 試験） 29
Figure 4. 治験責任医師判定に基づく PFS の Kaplan-Meier 曲線［最終解析］：ITT 集団，日本人（A5481023 試験） 30
Figure 5. BICR 判定に基づく PFS の Kaplan-Meier 曲線［最終解析］：BICR 集団，全体（A5481023 試験） 31
Figure 6. 治験責任医師判定に基づく PFS の Kaplan-Meier 曲線［追加解析 1］：ITT 集団，全体（A5481023 試験） 34
Figure 7. 治験責任医師判定に基づく PFS の Kaplan-Meier 曲線［追加解析 1］：ITT 集団，日本人（A5481023 試験） 35
Figure 8. BICR 判定に基づく PFS の Kaplan-Meier 曲線［追加解析 1］：BICR 集団，全体（A5481023 試験） 36
Figure 9. BICR 判定に基づく PFS の Kaplan-Meier 曲線［追加解析 1］：BICR 集団，日本人（A5481023 試験） 37
Figure 10. 治験責任医師判定に基づく PFS の Kaplan-Meier 曲線［追加解析 2］：ITT 集団，全体（A5481023 試験） 39
Figure 11. 治験責任医師判定に基づく PFS の Kaplan-Meier 曲線［追加解析 2］：ITT 集団，日本人（A5481023 試験） 40
Figure 12. 治験責任医師判定に基づく PFS の Kaplan-Meier 曲線の比較［最終解析および追加解析 2］：ITT 集団，全体および日本人（A5481023 試験） 47
Figure 13. EORTC-QLQ-C30 全般的 QoL および機能スケールのベースラインからの変化量における投与群間の差の推定　フォレストプロット（反復測定混合効果モデル）：PRO 集団，全体（A5481023 試験） 49
Figure 14. 治験責任医師判定に基づく PFS のベースライン時の患者背景別フォレストプロット：ITT 集団（A5481023 試験） 57

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
AT	as-treated
BICR	Blinded Independent Central Review：盲検下独立中央評価
CBR	clinical benefit response：臨床的有用性
CCND1	cyclin D1 (protein-coding gene)：サイクリン D1
CDK	cyclin-dependent kinase：サイクリン依存性キナーゼ
CEP17	chromosome enumeration probe 17
CR	complete response：完全奏効
CT	computed tomography：コンピュータ断層撮影
DD	differential discordance：不一致差
DOR	duration of response：奏効期間
ECOG	Eastern Cooperative Oncology Group
EDR	early disagreement rate：早期不一致率
EORTC-QLQ-BR23	European Organisation for Research and Treatment of Cancer Breast Cancer module：欧州がん研究治療機関 QOL 調査票-BR23
EORTC-QLQ-C30	European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire：欧州がん研究治療機関 QOL 調査票-C30
EQ-5D	Euro Quality of Life - 5 Dimentions：EQ-5D 調査票
EQ-VAS	Euro Quality of Life - visual analog scale：EQ-ビジュアルアナログスケール
ER	estrogen receptor：エストロゲン受容体
FISH	fluorescent in situ hybridization：蛍光 in situ ハイブリダイゼーション
HER2	human epidermal growth factor receptor 2：ヒト上皮増殖因子受容体 2
HR	hormone receptor：ホルモン受容体
IHC	immunohistochemistry：免疫組織化学染色
ITT	intent-to-treat
LDR	late disagreement rate：後期不一致率
LHRH	luteinizing hormone-releasing hormone：黄体形成ホルモン放出ホルモン
M	モジュール
MRI	magnetic resonance imaging：核磁気共鳴画像法
mTOR	mechanistic target of rapamycin：哺乳類ラパマイシン標的蛋白
NCCN	National Comprehensive Cancer Network
NCI	National Cancer Institute：米国国立癌研究所
OR	objective response：奏効
ORR	objective response rate：奏効率
OS	overall survival：全生存期間
p16	サイクリン依存性キナーゼ阻害 2A（CDKN2A）の別名
PD	progressive disease：疾患進行
PFS	Progression free survival：無増悪生存期間
PgR	progesterone receptor：プロゲステロン受容体
PhRMA	Pharmaceutical Research and Manufacturers of America
PI3K	phosphoinositide 3-kinase：ホスホイノシチド 3 キナーゼ
PR	partial response：部分奏効
PRO	patient-reported outcomes：患者報告アウトカム
QD	quaque die (once daily)：1 日 1 回
QoL	quality of life：クオリティ・オブ・ライフ
Rb	retinoblastoma protein：網膜芽細胞腫蛋白
RECIST	Response Evaluation Criteria in Solid Tumors：固形がんの治療効果判定のための新ガイドライン
SD	stable disease：安定
TTD	time to deterioration：悪化までの期間
TTP	time to progression：無増悪期間
vs	versus

略号・用語	省略していない表現または用語の定義
WHO	World Health Organization：世界保健機関

本 2.7.3 臨床的有効性（既治療）では，内分泌療法を受け，疾患進行したホルモン受容体（HR）陽性ヒト上皮増殖因子受容体 2（HER2）陰性の進行乳癌女性患者に対してパルボシクリブとフルベストラントを併用したときの有効性のデータを提示する。エストロゲン受容体（ER）陽性 HER2 陰性の閉経後進行乳癌女性患者に対する初回内分泌療法としてパルボシクリブとレトロゾールを併用したときの有効性のデータはモジュール（M）2.7.3（初回内分泌療法）項に示した。

1. 背景および概観

1.1. 背景

本剤の開発の背景については M2.7.3（初回内分泌療法）.1.1 項に記載した。

多くの乳癌患者が早期の段階で診断され，内分泌療法を長期間実施することで再発なく経過する。しかしながら，すべての患者が一次内分泌療法で効果がみられるということはなく（一次耐性または de novo 耐性），また効果がみられた患者であっても，後に再発することがある（二次耐性または獲得耐性）。疾患初期に診断された HR 陽性 HER2 陰性乳癌患者の約 3 分の 1 に再発がみられる（EBCTCG 2005）。内分泌療法の効果は部分的であり，細胞周期を停止し腫瘍を休眠状態にするが，「治癒」ではないことがこの問題の根底にある。よって，内分泌療法に対する二次耐性は臨床上，重要な課題である。

閉経前または閉経周辺期の HR 陽性乳癌患者は術後補助療法として抗エストロゲン薬であるタモキシフェンの単剤投与またはタモキシフェンと卵巣切除または卵巣機能抑制［黄体形成ホルモン放出ホルモン（LHRH）アゴニスト療法］との併用による治療を受ける（NCCN guideline 2016）。初診断時に転移が認められた閉経前乳癌の場合おいても，卵巣切除または LHRH アゴニスト療法による卵巣機能抑制が行われ（Taylor 1998），それと同時に，閉経後の治療ガイドラインに従い内分泌療法を行うことが推奨されている（NCCN guideline 2016）。

従来，ホルモン療法後に疾患進行が認められた場合の治療選択肢は，アロマターゼ阻害薬の変更（ステロイド系または非ステロイド系）または ER 拮抗薬であるフルベストラントやタモキシフェンの使用に限られていた（Sutherland 1983, Sherr 1996）。

ER 陽性進行乳癌に対して，この数年間で内分泌療法以外の新規治療法の探索が拡大し，ホスホイノシチド 3 キナーゼ（PI3K）－哺乳類ラパマイシン標的蛋白（mTOR）経路を標的とする薬剤および細胞周期を標的とする薬剤の開発が進んでいる。進行癌の治療薬としてすでに承認されているエベロリムスは前者の例であり（Baselga 2012），サイクリン依存性キナーゼ（CDK）4/6 阻害薬であるパルボシクリブが後者の例となる（Finn 2012）。

本臨床的有効性（既治療）でパルボシクリブとの併用を検討したフルベストラントは ER に結合して ER そのものを分解する抗エストロゲン薬である。米国および欧州では，抗エストロゲン薬による術後補助療法中もしくは術後補助療法後に再発した，または抗エストロゲン薬による治療中に疾患進行した ER 陽性局所進行および転移乳癌の閉経後女性患者の治療薬として承認されており（Faslodex® SmPC 2015, USPI 2015），国内でも閉経後乳癌を効能・効果として HR 陽性の内分泌療法既治療患者の治療に用いられている（フェソロデックス®添付文書 2015）。

1.2. 臨床的有効性の概観

内分泌療法を受け，疾患進行した HR 陽性 HER2 陰性の進行乳癌女性患者に対してパルボシクリブとフルベストラントを併用したときの有効性は国際共同第 3 相試験である A5481023 試験の成績をもとに評価した。

1.2.1. 国際共同第 3 相試験（A5481023 試験）

1.2.1.1. 主な組み入れ基準

本治験での主な選択基準は，18 歳以上，閉経後または閉経前・閉経周辺期 LHRH アゴニストであるゴセレリンによる治療が適している場合，組織学的または細胞学的診断により乳癌であることが確認されており，再発（局所再発または転移）が認められる，ER 陽性またはプロゲステロン受容体（PgR）陽性 HER2 陰性腫瘍であることが確認されている患者。術後補助療法（閉経後患者ではアロマターゼ阻害薬，閉経前・閉経周辺期患者ではタモキシフェン）の投与期間中または投与終了後 12 ヵ月以内に疾患進行を認めた，あるいは，再発・転移乳癌に対する治療（閉経後患者ではアロマターゼ阻害薬，閉経前・閉経周辺期患者では内分泌療法）の投与期間中または投与終了後 1 ヵ月以内に疾患進行を認めた患者。再発・転移乳癌に対する 1 レジメンの化学療法は許容される。「固形がんの治療効果判定のための新ガイドライン（RECIST）v1.1」に定義されている測定可能病変を有するか，病変が骨病変のみである患者。Eastern Cooperative Oncology Group（ECOG）パフォーマンス・ステータスが 0 または 1 であり，適切な骨髄機能および臓器機能を有する患者。さらに，試験参加には，再発または転移病変の腫瘍組織を治験依頼者に提出することを必要とした。

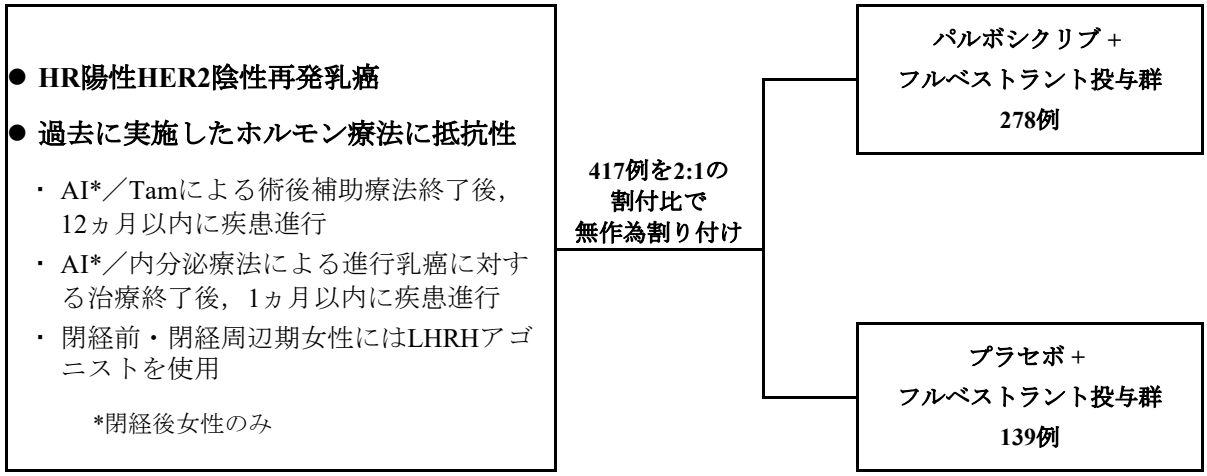
主な除外基準は，CDK 阻害薬，フルベストラント，エベロリムスまたは作用機序として PI3K-mTOR 経路を阻害する薬剤による治療歴がある患者，短期間のうちに生命を脅かす合併症を発症するリスクがある進行・転移性，症候性，内臓転移を認める乳癌患者，ならびに試験参加によりリスクが増す可能性がある重度の急性疾患，慢性疾患または精神疾患がある患者とした。

1.2.1.2. 試験デザイン

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

組み入れ基準を満たした患者約 417 例を 2：1 の割付比で無作為にパルボシクリブ＋フルベストラント投与（約 278 例）またはプラセボ＋フルベストラント投与（約 139 例）に割り付けることとした。割り付け時の層別因子は「過去に実施したホルモン療法に対する感受性（あり，なし）」，「治験登録時の閉経状態（閉経前・閉経周辺期，閉経後）」および「内臓転移（あり，なし）」とした。「内臓転移」とは，肺，肝臓，脳，胸膜および腹膜の病変とした。「過去に実施したホルモン療法に対する感受性：あり」は，進行乳癌に対して実施した少なくとも 1 レジメンのホルモン療法で臨床的有用性（CBR）［完全奏効（CR），部分奏効（PR）または 24 週間以上持続する安定（SD）］が認められた，または再発前に術後ホルモン療法が 24 ヵ月以上実施されたこととした。試験デザインを Figure 1 に示す。

Figure 1.　試験デザイン（A5481023 試験）



引用：A5481023 試験（5.3.5.1.3）治験実施計画書 改訂第 [redacted] 版（20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日）3 章「試験デザイン」
AI：アロマターゼ阻害薬，LHRH：黄体形成ホルモン放出ホルモン，Tam：タモキシフェン

本治験は，無作為割り付け前 28 日以内のスクリーニング，治験薬投与期間（1 サイクルを 28 日とした），投与終了時来院および投与終了後の追跡期間からなり，追跡期間中は治験薬の最終投与から最初の 9 ヵ月間は 3 ヵ月ごと，その後は 6 ヵ月ごとに生存および新たな抗癌治療に関する情報を収集した。

1.2.1.3. 目的

主要目的：

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

主な副次目的：

- 抗腫瘍活性に関する指標［全生存期間（OS），奏効（OR），奏効期間（DOR），CBR など］を投与群間で比較する。
- 患者報告アウトカム（PRO）を投与群間で比較する。
- 主要評価項目および副次評価項目について層別因子別の部分集団解析を実施する。

1.2.1.4. 治験薬の投与

閉経前または閉経周辺期の女性については，無作為割り付けの 4 週間以上前の LHRH アゴニストの投与開始を必須とした。治験登録前にゴセレリン以外の LHRH アゴニストを投与されていた場合，本治験期間中は LHRH アゴニストをゴセレリンに変更することとした。

患者をパルボシクリブ＋フルベストラント投与群またはプラセボ＋フルベストラント投与群に無作為に割り付け，治験薬を投与した。1 サイクルを 28 日として，パルボシクリブ 125 mg またはプラセボを 1 日 1 回（QD）21 日間経口投与し，その後 7 日間休薬した（スケジュール 3/1）。フルベストラント 500 mg はサイクル 1 の第 1 日および第 15 日，その後はサイクル 1 の第 1 日から起算して 28 日（±7 日）ごとに筋肉内投与した。

疾患進行（PD），病状悪化，許容できない毒性，死亡または同意撤回のいずれかが最初に発現するまで，割り付けられた治験薬を継続投与した。投与群間のクロスオーバーは許可しなかった。ただし，RECIST の定義により PD と判定された後でも，治験責任医師が，患者にとって最大の利益につながると考えた場合は，新たな抗癌治療を開始しない限り，無作為化時に割り付けた治験薬の継続投与を可能とした。また，パルボシクリブ（またはプラセボ）に関連する毒性によりパルボシクリブ（またはプラセボ）を中止する場合でも，フルベストラント単剤の投与継続は可能とした。

1.2.1.5. 腫瘍評価

無作為割り付け前 28 日以内にベースライン時の腫瘍評価を実施した。すべての患者において以下の腫瘍評価を実施した。

- 胸部，腹部および骨盤部のコンピュータ断層撮影（CT）スキャンまたは核磁気共鳴画像法（MRI）スキャン
- 臨床的に必要であれば，その他の病変部位の CT スキャンまたは MRI スキャン
- 骨病変部位を検出するための骨スキャン
- 表在性病変の臨床評価（表在性転移病変の写真を含む）

RECIST v1.1 に定義される PD が，画像所見または臨床的に（写真撮影または触知可能病変）確認されるまで，無作為割り付け時から起算して 1 年目は 8 週間（±7 日）ごと，2 年目以降は 12 週間（±7 日）ごとに腫瘍評価を実施した。治験期間中はある特定の病変または患者に対し，同じ手法で腫瘍評価を行うこととした。

OR（CR または PR）が認められた場合は，最初に OR が認められてから 4 週間以上経過した時点で判定を確定した。

1.2.1.5.1. 盲検下独立中央評価（BICR）

独立第三者中央画像評価機関において BICR を実施した。BICR では無作為抽出した集団において主要評価項目（治験責任医師判定による PFS）の解析結果が妥当であることおよび潜在的なバイアスを評価することを目的として，治験期間中に収集した放射線画像および臨床情報を盲検下でレトロスペクティブに評価した。BICR 判定は最終的な解析の代替手段とすることを目的としたものではなく，PFS 評価の補助的な位置付けとした。

患者登録が完了した時点で層別単純無作為抽出法を用い，登録時の盲検データに基づいて各層の患者の約 40%を無作為に抽出した。BICR 用に無作為抽出する際の層別因子は，無作為割り付け時に用いた 3 つの層別因子「内臓転移」，「過去に実施したホルモン療法に対する感受性」およ

び「閉経状態」に「地域」を追加した。また，BICR の対象となった患者については治験責任医師に通知しなかった。

1.2.1.6. 統計学的手法

1.2.1.6.1. 症例数の設定

本治験の症例数は「アロマターゼ阻害薬による治療歴のある HR 陽性の閉経後転移乳癌患者を対象に，フルベストラントとダサチニブの併用投与およびフルベストラントの単剤投与を評価した無作為化，第 2 相試験（Wright GL 2011）」の結果に基づき設定した。PFS 中央値はフルベストラント単剤投与群 5.3 ヵ月，併用投与群 6.0 ヵ月であった。これらの結果に基づき本治験におけるプラセボ＋フルベストラント投与群の PFS 中央値を 6.0 ヵ月と仮定した。このとき，パルボシクリブ＋フルベストラント投与群の PFS 中央値が 56%改善して 9.38 ヵ月となれば臨床的に意義のある結果であると考えた。片側有意水準α=0.025 の検定により検出力 90%でハザード比 0.64 を検出するために必要な PFS イベント数は，両投与群で合計 238 件であった。

238 件の PFS イベントを達成するために必要な症例数を，試験全体で 417 例（パルボシクリブ＋フルベストラント投与群 278 例，プラセボ＋フルベストラント投与群 139 例）とした。上述の症例数によって，事前に規定した Haybittle-Peto（Haybittle 1971，Peto 1976）の有効性に関する棄却限界値（α=0.00135）を用いて，事前に規定した PFS に関する中間解析を 1 回実施することとした。

さらに，上述の症例数によって副次評価項目である OS の差も評価可能となるようにした。アロマターゼ阻害薬とフルベストラント単剤投与による治療を受けた進行乳癌女性患者の OS 中央値を 24 ヵ月と仮定した。試験全体の片側有意水準をα=0.025，OS の中間解析を計画された PFS の最終解析時点（約 97 例の死亡）で 1 回実施するとして，198 例の死亡が発生した場合に本治験がハザード比 0.65（OS 中央値が 54%改善して 24 ヵ月から 37 ヵ月に延長することに相当）を検出する検出力は約 80%であった。

1.2.1.6.2. 解析集団

Intent-to-Treat（ITT）集団：治験薬を無作為に割り付けられた全患者。実際に投与された治験薬にかかわらず，割り付けられた治験薬の投与群として扱うこととした。ITT 集団は有効性の全評価項目および患者背景を評価する主解析対象集団とした。

As-Treated（AT）集団：治験薬（パルボシクリブ／プラセボまたはフルベストラント）の投与を少なくとも 1 回受けた全患者。実際に投与された治験薬の投与群として扱うこととした。AT 集団は，治験薬の投与，コンプライアンスおよび安全性を評価するための主解析対象集団とした。

PRO 集団：ITT 集団のうち，ベースライン時の PRO 評価を完了し，さらに，治験薬投与終了までにベースライン後の PRO 評価が少なくとも 1 回報告された患者集団とした。

1.2.1.6.3. 有効性評価項目

主要評価項目（PFS）および副次評価項目（OR，DOR，CBR）は，腫瘍の画像評価（該当する場合には写真）をもとに，治験責任医師判定に基づき評価した。

1.2.1.6.3.1. 主要評価項目

無増悪生存期間（PFS）

PFS は無作為割り付けの日から RECIST v1.1 で定義する PD が最初に確認された日または理由を問わないすべての死亡（いずれか早い方）までの期間と定義した。治験期間中に PD または死亡（PFS イベント）が確認されなかった患者については，治験期間中の最終腫瘍評価日で打ち切りとした。無作為割り付け後に腫瘍評価を実施しなかった患者については，無作為割り付け日で打ち切りとした。さらに，PD が確認される前に新たな抗癌治療を開始した患者については，抗癌治療を開始する前の最終腫瘍評価日で打ち切りとした。評価不十分または評価不能が 2 回以上続く等，最終腫瘍評価から容認できないほど長い間隔をおいて PFS イベントが確認された患者については，PD を認めない最終腫瘍評価日で打ち切りとした。

1.2.1.6.3.2. 副次評価項目

全生存期間（OS）

OS は，無作為割り付け日から理由を問わないすべての死亡が確認された日までの期間と定義した。死亡が確認できない患者については，最終生存確認日で打ち切りとした。無作為化した全例を OS の評価可能例とした。

奏効（OR）

OR は，無作為割り付け日から PD または理由を問わないすべての死亡が確認された日までに記録された RECIST v1.1 に基づく CR または PR と定義した。奏効率（ORR）の解析では，CR または PR 以外（ベースライン評価または追跡評価のデータがない等，腫瘍評価データが不十分な場合を含む）を無効例として取り扱った。

RECIST では二重盲検試験の場合は CR および PR の確定は必須ではなく，治験総括報告書には「確定または未確定」，「確定」の 2 種の解析が含まれる。本臨床的有効性に示す結果は，最初に OR（CR または PR）が認められてから 4 週間以上経過した時点で再評価して確定した OR に基づいている。

奏効期間（DOR）

DOR は，OR（CR または PR）が最初に確認された日から PD が最初に確認された日または理由を問わないすべての死亡（いずれか早い方）までの期間と定義した。治験期間中に PD または死亡が認められなかった患者については，治験期間中の最終腫瘍評価日で打ち切りとした。DOR は，奏効例についてのみ算出した。

臨床的有用性（CBR）

CBR は，無作為割り付け日から PD または理由を問わないすべての死亡が確認された日までに記録された RECIST v1.1 に基づく CR，PR または 24 週間以上持続する SD と定義した。本臨床的有効性には確定した OR に基づく CBR を示した。

1.2.1.6.4. 統計および解析計画

有効性の解析は ITT 集団を主要な評価対象とした。DOR は解析対象集団の奏効例（CR または PR）について解析した。解析は SAS®（Version 9.2 以降）を用いて実施した。

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

BICR データは抽出標本に基づく BICR データの解析手法である米国国立癌研究所（NCI）法および Pharmaceutical Research and Manufacturers of America（PhRMA 法）の考え方を用いて要約した（Dodd 2011，Amit 2011，Zhang 2013）。PhRMA 法により，治験責任医師判定と BICR 判定の不一致について，早期不一致率（EDR）および後期不一致率（LDR）を用いて評価を行った。EDR は治験責任医師判定により PD と判定された患者のうち，BICR よりも治験責任医師判定で早く PD と判定された患者，または治験責任医師判定で PD と判定されたが，BICR では PD と判定されなかった患者の割合であり，LDR は治験責任医師判定と BICR 間で PD 判定に不一致が認められた患者のうち，BICR よりも治験責任医師判定で遅く PD と判定された患者，または BICR で PD と判定されたが，治験責任医師判定では PD と判定されなかった患者の割合と定義している。解析の詳細は A5481023 治験総括報告書 9.7.1.3 項に記載した。

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

主な有効性解析および統計手法を Table 1 にまとめた。

Table 1.　主な有効性解析の要約（A5481023 試験）

解析の種類	評価項目	解析対象集団	解析手法
主解析	PFS	ITT 集団 治験責任医師判定	層別ログランク検定 [a] Kaplan-Meier 法 層別 Cox 比例ハザードモデル
感度分析 1：解析対象集団の影響	PFS	AT 集団 治験責任医師判定	層別ログランク検定 [a] Kaplan-Meier 法 層別 Cox 比例ハザードモデル
感度分析 2：層別統計手法の影響	PFS	ITT 集団 治験責任医師判定	非層別ログランク検定 Kaplan-Meier 法 非層別 Cox 比例ハザードモデル
感度分析 3：層別因子および共変量の影響	PFS	ITT 集団 治験責任医師判定	多変量 Cox 比例ハザードモデル
感度分析 4～7：評価スケジュール，腫瘍評価の逸脱，骨限局転移例，欠測データの影響	PFS	ITT 集団 治験責任医師判定	層別ログランク検定 [a] Kaplan-Meier 法 層別 Cox 比例ハザードモデル
補助解析 感度分析 8：治験責任医師によるバイアスの影響 [c]	PFS	ITT 集団 治験責任医師判定	層別ログランク検定 [a] Kaplan-Meier 法 層別 Cox 比例ハザードモデル
補助解析	PFS	BICR 集団 [b] BICR 判定	層別ログランク検定 [a] Kaplan-Meier 法 層別 Cox 比例ハザードモデル 非層別ログランク検定 PhRMA 法および NCI 法による推定一致／不一致の要約
副次解析	OS	ITT 集団	層別ログランク検定 [a] Kaplan-Meier 法 層別 Cox 比例ハザードモデル
副次解析	OR	ITT 集団 治験責任医師判定	層別正確検定 [a] Clopper-Pearson 法
補助解析	OR	BICR 集団 [b] BICR 判定	
副次解析	OR	ベースライン時に測定可能病変を有する ITT 集団 治験責任医師判定	
補助解析	OR	ベースライン時に測定可能病変を有する BICR 集団 [b] BICR 判定	
副次解析	DOR	CR または PR を認めた ITT 集団 治験責任医師判定	Kaplan-Meier 法
補助解析	DOR	CR または PR を認めた BICR 集団 [b] BICR 判定	
副次解析	CBR	ITT 集団 治験責任医師判定	層別正確検定 [a] Clopper-Pearson 法
補助解析	CBR	BICR 集団 [b] BICR 判定	
副次解析	CBR	ベースライン時に測定可能病変を有する ITT 集団 治験責任医師判定	

Table 1.　主な有効性解析の要約（A5481023 試験）

解析の種類	評価項目	解析対象集団	解析手法
補助解析	CBR	ベースライン時に測定可能病変を有する BICR 集団 [b] BICR 判定	

引用：A5481023 治験総括報告書（5.3.5.1.3）16.1.9 項 統計解析計画書
AT：as-treated，BICR：盲検下独立中央評価，CBR：臨床的有用性，CR：完全奏効，DOR：奏効期間， ITT：intent-to-treat, NCI：米国国立癌研究所, OR：奏効, OS：全生存期間, PFS：無増悪生存期間, PhRMA：Pharmaceutical Research and Manufacturers of America，PR：部分奏効
a.　内臓転移の有無，過去に実施したホルモン療法に対する感受性を層別因子とした。
b.　ITT 集団の約 40%を無作為抽出した。
c.　無作為に抽出した患者を対象に BICR を実施したが，PFS に関する主解析の頑健性を評価するために，感度分析 8 はそのまま実施した［A5481023 治験総括報告書（5.3.5.1.3）9.8.2 項］。

感度分析の詳細は A5481023 統計解析計画書の 8.2.2 項に記載した。

1.2.1.7. 患者報告アウトカム（PRO）

PRO として全般的クオリティ・オブ・ライフ（QoL），機能および乳癌の症状については，欧州がん研究治療機関 QOL 調査票-C30（EORTC-QLQ-C30）および欧州がん研究治療機関 QOL 調査票-B23（EORTC-QLQ-BR23）を用い，全般的健康状態は EQ-5D 調査票（EQ-5D）を用いて評価した。PRO の詳細は A5481023 治験総括報告書 9.5.2.4 項に示した。

EORTC-QLQ

EORTC-QLQ-C30 は，全般的 QoL，5 つの機能スケール（「身体機能」，「役割機能」，「情緒機能」，「認知機能」および「社会機能」）および 9 つの症状スケール（「疲労」，「悪心・嘔吐」，「疼痛」，「呼吸困難」，「不眠症」，「食欲減退」，「便秘」，「下痢」および「経済的困窮」）で構成されている。全般的 QoL および機能スケールでは，スコアが高いほど良好であることを示し，症状スケールでは，スコアが高いほど重症度が高いことを示す。

EORTC-QLQ-BR23 は乳癌に特異的な調査票であり，4 つの機能スケール（「容姿」，「性生活」，「性生活の満足度」，「健康の見通しについての心配」）および 4 つの症状スケール（「治療副作用」，「乳房の症状」，「腕の症状」，「脱毛による気持ちの落ち込み」）で構成されている。

EORTC-QLQ-C30 および BR23 に基づく全般的 QoL スコア，機能スコア，症状スコアならびにベースラインスコアからの変化量は，経時的反復測定混合モデルによって共変量で調整し投与群間で比較した。

「疼痛スコアにおけるベースラインからの 10 点以上の増加」を疼痛悪化のイベントと定義し，悪化までの期間（TTD）を検討した。投与群別の TTD を Kaplan-Meier 法を用いて要約し，投与群間の比較にはログランク検定（片側）および Cox 比例ハザードモデルを用いた。イベント発現前の死亡例または投与中止例については，死亡時または投与中止時のいずれか早い時点で打ち切りとした。治験中止時の生存例，投与継続例またはイベントが発現しなかった例については，利用可能な PRO データを収集した最終時点で打ち切りとした。

EQ-5D：現在の健康状態に関する 5 項目（移動の程度，身の回りの管理，ふだんの活動，痛み／不快感および不安／ふさぎ込み）およびビジュアルアナログスケールである EQ-VAS で構成された。EQ-5D インデックススコアは 0～1 であり，スコアが低ければ機能障害の程度が高く，1 であれば完全に健康である。

投与群間の EQ-5D の全般的健康状態スコアおよび EQ-5D インデックススコアの比較には，経時的反復測定モデルを用い，多重比較の調整は行わなかった。

1.2.1.8. バイオマーカーの評価

A5481023 試験では組み入れ時の適格性評価および有効性評価を目的として各治験実施施設で実施した HR および HER2 ステータス，ならびに中央検査機関でレトロスペクティブに実施した ER，PgR および HER2 の定性分析を評価した。PFS 延長に関してパルボシクリブ＋フルベストラント投与またはプラセボ＋フルベストラント投与の感度分析を実施した。

本治験で実施した分析評価の詳細は A5481023 治験総括報告書 9.8.2 項および 11.7.1 項に示した。

2. 個々の試験結果の要約

2.1. 国際共同第 3 相試験（A5481023 試験）

2014 年 2 月に ER 陽性 HER2 陰性の閉経後進行乳癌女性患者に対する初回内分泌療法としてパルボシクリブとレトロゾールの併用を評価した A5481003 試験で臨床的ベネフィットが示されたことの結果公表を受け，A5481023 試験の登録が加速した。予定症例数は 417 例であったが，短期間のうちに進行乳癌患者 521 例が登録され，2 : 1 の割付比でパルボシクリブ＋フルベストラント投与群（347 例）およびプラセボ＋フルベストラント投与群（174 例）に無作為に割り付けられ，20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日に最終患者の無作為化を完了した。

データカットオフ（2014 年 12 月 5 日）時点のデータを用いて，事前に計画していた中間解析を実施した。中間解析時には 195 例の患者で PFS イベントが認められた（最終解析に必要な総イベント数の約 82%）。中間解析の結果，治験責任医師判定に基づく PFS に統計的に有意な延長が認められ，パルボシクリブとフルベストラントの併用投与が臨床的に意義のある治療効果を示すことが明らかになった。このため，外部データモニタリング委員会はファイザー社に A5481023 試験を中止するよう勧告し，ファイザー社もそれを受け入れた。中間解析結果により有効中止となったため，「中間解析」は「最終解析」の位置付けとなった。データカットオフ時点の投与期間（中央値）はパルボシクリブ＋フルベストラント投与群では，パルボシクリブとフルベストラントでそれぞれ 144.0 日および 148.0 日，プラセボ＋フルベストラント投与群ではプラセボとフルベストラントでそれぞれ 120.0 日および 128.0 日であり，パルボシクリブ＋フルベストラント投与群の 68.6%およびプラセボ＋フルベストラント投与群の 43.1%が治験薬の投与を継続していた。

その後，EU の Rapporteurs からの要請により，パルボシクリブの有効性を確認するため，PFS イベントが 259 例に達した後に追加解析（データカットオフ：2015 年 3 月 16 日，追加解析 1）を実施した。さらに，PFS イベントが 333 例に達した後に 2 回目の追加解析（データカットオフ：2015 年 10 月 23 日，追加解析 2）を実施した。

なお，A5481023 試験の有効中止に至った時点の解析は以降，最終解析と表記する。

主要評価項目（PFS）：

最終解析時点で，パルボシクリブ＋フルベストラント投与群の 347 例中 102 例（29.4%）およびプラセボ＋フルベストラント投与群の 174 例中 93 例（53.4%）に，PFS イベントが認められた。治験責任医師判定に基づく PFS 中央値は，パルボシクリブ＋フルベストラント投与群で 9.2 ヵ月（95%信頼区間：7.5 ヵ月～推定不能），プラセボ＋フルベストラント投与群で 3.8 ヵ月（95%信頼区間：3.5～5.5 ヵ月）であった。層別ハザード比は 0.422［95%信頼区間：0.318～0.560, p <0.000001（片側）］であり，パルボシクリブ＋フルベストラント投与群で PFS の延長が認められた。p 値が Haybittle-Peto 法により規定した棄却限界値 0.00135（有意水準）を下回ったことより，投与群間の差は統計的に有意であり臨床的に意義のある治療効果と判断された。このことから，フルベストラントとパルボシクリブの併用による PFS の延長が示され，本治験の主要目的が達成された。

また，事前に規定した PFS の感度分析およびすべての部分集団解析において，パルボシクリブ＋フルベストラント投与群でプラセボ＋フルベストラント投与群と比較して，治験責任医師判定に基づく PFS イベントの発現リスクが低下し，主解析の頑健性が支持された。

約 40%の患者を無作為に抽出して実施した BICR 判定に基づく PFS 解析の結果において，パルボシクリブ＋フルベストラント投与群（147 例）の PFS は中央値に達せず，プラセボ＋フルベストラント投与群（64 例）の PFS 中央値は 3.7 ヵ月（95%信頼区間：3.4～7.2 ヵ月）であった。層別ハザード比は 0.268［95%信頼区間：0.158～0.455，p <0.000001（片側）］であり，パルボシクリブ＋フルベストラント投与群で統計的に有意な PFS の延長が認められ，主解析である治験責任医師判定に基づく PFS におけるベネフィットが BICR 判定結果により支持された。全体集団における BICR 判定に基づくハザード比の期待値について，事前に計画した NCI 法により推定した補助変数推定値（auxiliary-variable estimator）は 0.240 であり，その 95%信頼区間（片側）の上限値は 0.354 であったことから，治験責任医師判定に基づく有効性が裏づけられた。また，事前に計画した PhRMA 法では，EDR に正の不一致差（differential discordance：DD）が認められ（DD = 21.43%），LDR に負の DD が認められた（DD = -39.71%）ことから，パルボシクリブ＋フルベストラント投与群に有利になるような治験責任医師によるバイアスがないことが示された。

追加解析 1 は，治験責任医師判定に基づく PFS イベントが 259 例に認められた時点で実施した。治験責任医師判定に基づく PFS 中央値は，パルボシクリブ＋フルベストラント投与群で 9.5 ヵ月（95%信頼区間：9.2～11.0 ヵ月），プラセボ＋フルベストラント投与群で 4.6 ヵ月（95%信頼区間：3.5～5.6 ヵ月），層別ハザード比は 0.461［95%信頼区間：0.360～0.591，p <0.000001（片側）］であり，パルボシクリブ＋フルベストラント投与群で PFS の延長が認められた。

追加解析 2 は，治験責任医師判定に基づく PFS イベントが 333 例に認められた時点で実施した。治験責任医師判定に基づく PFS 中央値は，パルボシクリブ＋フルベストラント投与群で 11.2 ヵ月（95%信頼区間：9.5～12.9 ヵ月），プラセボ＋フルベストラント投与群で 4.6 ヵ月（95%信頼区間：3.5～5.6 ヵ月），層別ハザード比は 0.497［95%信頼区間：0.398～0.620，p <0.000001（片側）］であり，パルボシクリブ＋フルベストラント投与群で PFS の延長が認められた。

これらの PFS の追加解析は，最終解析として実施した PFS の主解析を支持した。追加解析の詳細は，それぞれ「A5481023 Progression Free Survival Update report（16 March 2015）」および「A5481023 Progression Free Survival Update report（23 October 2015）」に記載した。

副次評価項目：

OS：PFS の最終解析にて統計的に有意な PFS の延長が示されたため，事前に定められた統計解析計画に従い，PFS の最終解析時に OS の中間解析を行った。OS の追跡期間の中央値は両投与群ともに 5.6 ヵ月であった。パルボシクリブ＋フルベストラント投与群で [redacted] 例（[redacted]%）およびプラセボ＋フルベストラント投与群で [redacted] 例（[redacted]%）の計 [redacted] 例の死亡が報告された。両投与群ともに 1 年生存率は [redacted]%であり，PFS の最終解析時点において [redacted] OS は [redacted] た。OS を適切に評価するため，治験薬投与群のクロスオーバーは許容せず，約 198 例の死亡が確認された時点で OS の最終解析を実施する予定である。

OR：治験責任医師判定に基づく ORR は，パルボシクリブ＋フルベストラント投与群で 10.4%（95%信頼区間：7.4%～14.1%），プラセボ＋フルベストラント投与群で 6.3%（95%信頼区間：3.2%～11.0%）であった。層別オッズ比は 1.725［95%信頼区間：0.835～3.896，p = 0.0791（片側）］で，パルボシクリブ＋フルベストラント投与群の ORR が良好であった。ベースライン時に測定可能病変を有する患者集団における治験責任医師判定に基づく ORR は，パルボシクリブ＋フルベストラント投与群で 13.4%（95%信頼区間：9.6%～18.1%），プラセボ＋フルベストラント投与群で 8.0%（95%信頼区間：4.0%～13.8%）であった。ベースライン時に測定可能病変を有する患者集団における解析においても，パルボシクリブ＋フルベストラント投与群で ORR が数値的に高かった［層別オッズ比 1.771（95%信頼区間：0.849～3.993，p = 0.0718（片側）］。

CBR：治験責任医師判定に基づく CBR 率は，パルボシクリブ＋フルベストラント投与群で 34.0%（95%信頼区間：29.0%～39.3%），プラセボ＋フルベストラント投与群で 19.0%（95%信頼区間：13.4%～25.6%）であり，パルボシクリブ＋フルベストラント投与群で CBR 率が高かった［層別オッズ比：2.189，95%信頼区間：1.391～3.523，p = 0.0002（片側）］。なお，SD が報告された患者の約半数［パルボシクリブ＋フルベストラント投与群の 162 例（46.7%），プラセボ＋フルベストラント投与群の 75 例（43.1%）］の追跡期間は 24 週未満であり，かつ治験を継続中であった。

DOR：治験責任医師判定に基づく DOR 中央値は，パルボシクリブ＋フルベストラント投与群で 9.3 ヵ月（95%信頼区間：4.0 ヵ月～推定不能），プラセボ＋フルベストラント投与群で 5.7 ヵ月（95%信頼区間：3.7～5.7 ヵ月）であった。

PRO：EORTC-QLQ-C30 の評価において，パルボシクリブ＋フルベストラント投与群で投与期間中の全般的 QoL が維持され，「情緒機能」，「悪心・嘔吐」および「疼痛」のベースラインスコアからの変化量において，プラセボ＋フルベストラント投与群と比較して統計的に有意に良好な結果が得られた。この結果は，パルボシクリブとフルベストラント併用投与の良好なリスク・ベネフィットプロファイルを支持するものであった。一方，パルボシクリブ＋フルベストラント投与群で「脱毛による気持ちの落ち込み」のベースラインからの悪化がみられ，プラセボ＋フルベストラント投与群と比較して統計的有意差が認められた［2.9（95%信頼区間：-1.7～7.4）vs -6.0（95%信頼区間：-12.3～0.3），p = 0.0255］。

バイオマーカー：中央検査機関における評価において，パルボシクリブ＋フルベストラント投与群およびプラセボ＋フルベストラント投与群で ER 陽性腫瘍を有する患者は，それぞれ 224 例

（64.6%）および 115 例（66.1%）であった。中央検査機関で確認した ER 陽性または PgR 陽性患者においても，パルボシクリブとフルベストラント併用投与により，PFS が延長した。

事前に規定した PFS の感度分析およびすべての部分集団解析において，パルボシクリブ＋フルベストラント投与群でプラセボ＋フルベストラント投与群と比較して，治験責任医師判定に基づく PFS イベントの発現リスクが低下し，主解析の頑健性が支持された。

まとめ：フルベストラントにパルボシクリブを併用投与したときの PFS 延長は，統計的に有意かつ臨床的に意義のあるものであった。予後因子およびベースライン時の患者背景に基づくすべての部分集団において，パルボシクリブ＋フルベストラント投与群で PFS イベントの発現リスクの低下が認められ，本治験で認められた PFS のベネフィットを支持するものであった。

3. 全試験を通しての結果の比較と解析

本項には A5481023 試験の最終解析（データカットオフ：2014 年 12 月 5 日）に基づく有効性データを主に要約した。全体集団（以降，「全体」と表記）に加え，アジア人集団および日本人集団（以降，「アジア人」および「日本人」と表記）で得られた結果についても提示した。さらに主な有効性の結果について，最終解析の後に実施した 2 回の追加解析の結果［データカットオフ：2015 年 3 月 16 日（追加解析 1）および 2015 年 10 月 23 日（追加解析 2）］を提示した。また，追加解析 1 および追加解析 2 の詳細は，それぞれ「A5481023 Progression Free Survival Update report（16 March 2015）」および「A5481023 Progression Free Survival Update report（23 October 2015）」に記載している。

3.1. 試験対象集団

3.1.1. 患者の内訳

患者の内訳および解析対象集団を Table 2 に示す。2013 年 9 月 26 日から 20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日までの期間に 521 例の患者が本治験に組み入れられた。パルボシクリブ＋フルベストラント投与群またはプラセボ＋フルベストラント投与群に無作為に割り付けられ，それぞれ 347 例および 174 例を ITT 集団とした。割り付け後に治験薬の投与を受けなかったパルボシクリブ＋フルベストラント投与群およびプラセボ＋フルベストラント投与群の各 2 例を除外し，それぞれ 345 例および 172 例を AT 集団とした。

最終解析時点で，パルボシクリブ＋フルベストラント投与群およびプラセボ＋フルベストラント投与群で，それぞれ 107 例（30.8%）および 97 例（55.7%）が治験薬の投与を中止し，238 例（68.6%）および 75 例（43.1%）が投与を継続中であった。治験薬の投与中止の主な理由は疾患進行または再発であり，疾患進行または再発により中止した患者の割合は，パルボシクリブ＋フルベストラント投与群（85 例，24.5%）でプラセボ＋フルベストラント投与群（87 例，50.0%）よりも低かった。有害事象によりパルボシクリブまたはプラセボの投与を中止した患者は，パルボシクリブ＋フルベストラント投与群 9 例（2.6%）およびプラセボ＋フルベストラント投与群 3 例（1.7%）であり，有害事象によりフルベストラントの投与を中止した患者は，それぞれ 7 例（2.0%）および 3 例（1.7%）であった（A5481023 治験総括報告書 Table 14.1.1.2.1，Table 14.1.1.2.2）。

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

ITT 集団とし，割り付け後に治験薬の投与を受けなかったパルボシクリブ＋フルベストラント投与群の 1 例を除く，73 例および 31 例を AT 集団とした。最終解析時点で，アジア人では，パルボシクリブ＋フルベストラント投与群およびプラセボ＋フルベストラント投与群で，それぞれ 20 例（27.0%）および 12 例（38.7%）が治験薬の投与を中止し，53 例（71.6%）および 19 例（61.3%）は投与を継続中であった。

日本人患者 35 例が本治験に組み入れられた。パルボシクリブ＋フルベストラント投与群またはプラセボ＋フルベストラント投与群に無作為に割り付けられ，それぞれ 27 例および 8 例を ITT 集団とした。日本では無作為割付けの割付比に偏りがみられ，プラセボ＋フルベストラント投与群に割り付けられた患者が少なかった。全例が治験薬の投与を受けたため，ITT 集団と AT 集団は同一であった。最終解析時点で，パルボシクリブ＋フルベストラント投与群の 6 例（22.2%）が治験薬の投与を中止した（いずれも PD による）が，プラセボ＋フルベストラント投与群で治験薬の投与を中止した患者はいなかった（A5481023 臨床的有効性解析 Table 14.1.1.2.1.j）。パルボシクリブ＋フルベストラント投与群およびプラセボ＋フルベストラント投与群で，それぞれ 21 例（77.8%）および 8 例（100%）が投与を継続中であった。全体と比較して日本人では投与継続中の患者が多かった（60.1% vs 82.9%）。

Table 2. 患者の内訳および解析対象集団［最終解析］：ITT 集団（A5481023 試験）

	全体			アジア人			日本人		
	パルボシクリブ＋FUL	プラセボ＋FUL	計	パルボシクリブ＋FUL	プラセボ＋FUL	計	パルボシクリブ＋FUL	プラセボ＋FUL	計
割り付け例 N=521	347	174	521	74	31	105	27	8	35
投与なし	2 (0.6)	2 (1.1)	4 (0.8)	1 (1.4)	0	1 (1.0)	0	0	0
投与あり	345 (99.4)	172 (98.9)	517 (99.2)	73 (98.6)	31 (100)	104 (99.0)	27 (100)	8 (100)	35 (100)
中止 [a]	107 (30.8)	97 (55.7)	204 (39.2)	20 (27.0)	12 (38.7)	32 (30.5)	6 (22.2)	0	6 (17.1)
継続中	238 (68.6)	75 (43.1)	313 (60.1)	53 (71.6)	19 (61.3)	72 (68.6)	21 (77.8)	8 (100)	29 (82.9)
ITT集団	347 (100)	174 (100)	521 (100)	74 (100)	31 (100)	105 (100)	27 (100)	8 (100)	35 (100)
ベースライン時に測定可能病変を有する	268 (77.2)	138 (79.3)	406 (77.9)	58 (78.4)	29 (93.5)	87 (82.9)	21 (77.8)	8 (100)	29 (82.9)
AT集団	345 (99.4)	172 (98.9)	517 (99.2)	73 (98.6)	31 (100)	104 (99.0)	27 (100)	8 (100)	35 (100)
BICR集団	147 (42.4)	64 (36.8)	211 (40.5)	36 (48.6)	9 (29.0)	45 (42.9)	11 (40.7)	2 (25.0)	13 (37.1)
PRO集団	335 (96.5)	166 (95.4)	501 (96.2)	73 (98.6)	30 (96.8)	103 (98.1)	27 (100)	8 (100)	35 (100)

引用：A5481023 治験総括報告書（5.3.5.1.3）Table 14.1.1.1，Table 14.2.3.2，例数（%）
A5481023 臨床的有効性解析（5.3.5.3.1）Table 14.1.1.1.a，Table 14.1.1.1.j，Table 14.2.3.2.a，Table 14.2.3.2.j
AT：as-treated，BICR：盲検下独立中央評価，FUL：フルベストラント，ITT：intent-to-treat，PRO：患者報告アウトカム
a. 疾患進行またはその他の理由でパルボシクリブ／プラセボ投与を中止した患者を含めた。

3.1.2. 人口統計学的特性

本治験に登録された患者の人口統計学的特性を Table 3 に示す。年齢および人種の構成において，投与群間で均衡がとれていた。年齢の中央値は 57.0 歳（範囲 29～88 歳）であった。白人が最も多く（73.9%），次いでアジア人（20.2%）が多かった。

アジア人および日本人の年齢の中央値はそれぞれ，52.0 歳（範囲 34～82 歳）および 54.0 歳（範囲 36～79 歳）であり，他の人口統計学的特性も含め，全体，アジア人および日本人のそれぞれの投与群間で大きな違いは認められなかった。

Table 3.　人口統計学的特性：ITT 集団（A5481023 試験）

	全体			アジア人			日本人		
	パルボシクリブ＋FUL N=347	プラセボ＋FUL N=174	計 N=521	パルボシクリブ＋FUL N=74	プラセボ＋FUL N=31	計 N=105	パルボシクリブ＋FUL N=27	プラセボ＋FUL N=8	計 N=35
年齢（歳），例数（%）									
65 歳未満	261 (75.2)	131 (75.3)	392 (75.2)	62 (83.8)	24 (77.4)	86 (81.9)	22 (81.5)	6 (75.0)	28 (80.0)
65 歳以上	86 (24.8)	43 (24.7)	129 (24.8)	12 (16.2)	7 (22.6)	19 (18.1)	5 (18.5)	2 (25.0)	7 (20.0)
平均値（SD）	56.9 (11.7)	56.8 (10.4)	56.9 (11.3)	53.9 (11.2)	53.3 (11.7)	53.7 (11.3)	54.5 (10.7)	56.0 (13.7)	54.9 (11.3)
中央値（範囲）	57.0 (30, 88)	56.0 (29, 80)	57.0 (29, 88)	53.0 (34, 82)	50.0 (39, 79)	52.0 (34, 82)	53.0 (36, 77)	56.5 (39, 79)	54.0 (36, 79)
人種，例数（%）									
白人	252 (72.6)	133 (76.4)	385 (73.9)	0	0	0	0	0	0
黒人	12 (3.5)	8 (4.6)	20 (3.8)	0	0	0	0	0	0
アジア人	74 (21.3)	31 (17.8)	105 (20.2)	74 (100)	31 (100)	105 (100)	27 (100)	8 (100)	35 (100)
その他	8(2.3)	1(0.6)	9(1.7)	0	0	0	0	0	0
不明	1(0.3)	1(0.6)	2(0.4)	0	0	0	0	0	0
体重（kg）									
例数（%）	347 (100)	171 (98.3)	518 (99.4)	74 (100)	31 (100)	105 (100)	27 (100)	8 (100)	35 (100)
平均値（SD）	70.4 (17.5)	72.0 (17.6)	70.9 (17.6)	56.9 (10.1)	56.1 (8.4)	56.7 (9.6)	55.6 (11.0)	52.2 (5.5)	54.9 (10.0)
中央値（範囲）	67.2 (35.6, 142.0)	69.8 (35.1, 126.8)	68.5 (35.1, 142.0)	57.2 (35.6, 82.7)	55.7 (35.1, 71.2)	56.0 (35.1, 82.7)	54.4 (41.0, 82.7)	52.4 (44.0, 59.0)	54.0 (41.0, 82.7)

引用：A5481023 治験総括報告書（5.3.5.1.3）Table 14.1.2.1, A5481023 臨床的有効性解析（5.3.5.3.1）Table 14.1.2.1.a, Table 14.1.2.1.j
FUL：フルベストラント，ITT：intent-to-treat，SD：標準偏差

3.1.3. ベースライン時の疾患特性

ベースライン時の疾患特性を Table 4 に示す。全体で，ベースライン時に測定可能病変を有する患者が 77.9%であった。ER，PgR および HER2 ステータスについては，3.2.5.1 項に詳細を示す。

乳管癌が最も多く（65.1%），初診断時に転移が認められた患者（Stage IV）は 23.4%であった。また，遠隔再発は 67.2%に認められた。ECOG パフォーマンス・ステータスは，両投与群ともに 0 の患者が 1 の患者に比べて多かった（61.8% vs 38.2%）。アジア人および日本人においても乳管癌および遠隔再発の割合が高く，ECOG パフォーマンス・ステータス 0 の患者が大多数であった。日本人では 1 例を除き ECOG パフォーマンス・ステータスが 0 であった。これらベースライン特性において，投与群間で特記すべき違いは認められなかった。

Table 4. ベースライン時の疾患特性：ITT 集団（A5481023 試験）

	全体			アジア人			日本人		
	パルボシクリブ＋FUL N=347	プラセボ＋FUL N=174	計 N=521	パルボシクリブ＋FUL N=74	プラセボ＋FUL N=31	計 N=105	パルボシクリブ＋FUL N=27	プラセボ＋FUL N=8	計 N=35
測定可能病変の有無 [a]									
あり	268 (77.2)	138 (79.3)	406 (77.9)	58 (78.4)	29 (93.5)	87 (82.9)	21 (77.8)	8 (100)	29 (82.9)
なし	79 (22.8)	36 (20.7)	115 (22.1)	16 (21.6)	2 (6.5)	18 (17.1)	6 (22.2)	0	6 (17.1)
病理組織学的分類									
びまん性腺癌	2 (0.6)	0	2 (0.4)	0	0	0	0	0	0
混合腺癌	3 (0.9)	3 (1.7)	6 (1.2)	0	0	0	0	0	0
腺癌	33 (9.5)	11 (6.3)	44 (8.4)	7 (9.5)	1 (3.2)	8 (7.6)	7 (25.9)	1 (12.5)	8 (22.9)
乳管癌	233 (67.1)	106 (60.9)	339 (65.1)	58 (78.4)	22 (71.0)	80 (76.2)	17 (63.0)	6 (75.0)	23 (65.7)
小葉癌	40 (11.5)	22 (12.6)	62 (11.9)	6 (8.1)	2 (6.5)	8 (7.6)	3 (11.1)	1 (12.5)	4 (11.4)
その他	34 (9.8)	25 (14.4)	59 (11.3)	3 (4.1)	2 (6.5)	5 (4.8)	0	0	0
不明	2 (0.6)	7 (4.0)	9 (1.7)	0	4 (12.9)	4 (3.8)	0	0	0
病理組織学的グレード									
グレード 1	22 (6.3)	16 (9.2)	38 (7.3)	6 (8.1)	1 (3.2)	7 (6.7)	4 (14.8)	0	4 (11.4)
グレード 2	162 (46.7)	79 (45.4)	241 (46.3)	36 (48.6)	10 (32.3)	46 (43.8)	14 (51.9)	3 (37.5)	17 (48.6)
グレード 3	93 (26.8)	40 (23.0)	133 (25.5)	17 (23.0)	9 (29.0)	26 (24.8)	5 (18.5)	2 (25.0)	7 (20.0)
グレード 4	3 (0.9)	0	3 (0.6)	1 (1.4)	0	1 (1.0)	0	0	0
評価せず	9 (2.6)	9 (5.2)	18 (3.5)	2 (2.7)	0	2 (1.9)	0	0	0
不明	58 (16.7)	29 (16.7)	87 (16.7)	12 (16.2)	10 (32.3)	22 (21.0)	4 (14.8)	3 (37.5)	7 (20.0)
欠測	0	1 (0.6)	1 (0.2)	0	1 (3.2)	1 (1.0)	0	0	0
初診断時の病期分類									
Stage I	23 (6.6)	11 (6.3)	34 (6.5)	8 (10.8)	3 (9.7)	11 (10.5)	4 (14.8)	1 (12.5)	5 (14.3)
Stage IB	3 (0.9)	2 (1.1)	5 (1.0)	1 (1.4)	0	1 (1.0)	1 (3.7)	0	1 (2.9)
Stage II	22 (6.3)	15 (8.6)	37 (7.1)	4 (5.4)	2 (6.5)	6 (5.7)	0	0	0
Stage IIA	59 (17.0)	20 (11.5)	79 (15.2)	14 (18.9)	6 (19.4)	20 (19.0)	7 (25.9)	3 (37.5)	10 (28.6)
Stage IIB	39 (11.2)	21 (12.1)	60 (11.5)	9 (12.2)	5 (16.1)	14 (13.3)	4 (14.8)	2 (25.0)	6 (17.1)
Stage III	42 (12.1)	29 (16.7)	71 (13.6)	6 (8.1)	3 (9.7)	9 (8.6)	0	0	0
Stage IIIB	13 (3.7)	7 (4.0)	20 (3.8)	2 (2.7)	1 (3.2)	3 (2.9)	1 (3.7)	0	1 (2.9)
Stage IIIC	14 (4.0)	11 (6.3)	25 (4.8)	3 (4.1)	2 (6.5)	5 (4.8)	2 (7.4)	0	2 (5.7)
Stage IV	86 (24.8)	36 (20.7)	122 (23.4)	18 (24.3)	6 (19.4)	24 (22.9)	8 (29.6)	2 (25.0)	10 (28.6)
その他	13 (3.7)	8 (4.6)	21 (4.0)	4 (5.4)	0	4 (3.8)	0	0	0

Table 4. ベースライン時の疾患特性：ITT 集団（A5481023 試験）

	全体			アジア人			日本人		
	パルボシクリブ＋FUL N=347	プラセボ＋FUL N=174	計 N=521	パルボシクリブ＋FUL N=74	プラセボ＋FUL N=31	計 N=105	パルボシクリブ＋FUL N=27	プラセボ＋FUL N=8	計 N=35
不明	33 (9.5)	14 (8.0)	47 (9.0)	5 (6.8)	3 (9.7)	8 (7.6)	0	0	0
再発形式									
局所領域再発	16 (4.6)	10 (5.7)	26 (5.0)	3 (4.1)	1 (3.2)	4 (3.8)	1 (3.7)	0	1 (2.9)
局所再発	18 (5.2)	8 (4.6)	26 (5.0)	2 (2.7)	1 (3.2)	3 (2.9)	0	0	0
領域再発	15 (4.3)	7 (4.0)	22 (4.2)	2 (2.7)	1 (3.2)	3 (2.9)	0	0	0
遠隔再発	229 (66.0)	121 (69.5)	350 (67.2)	50 (67.6)	21 (67.7)	71 (67.6)	18 (66.7)	6 (75.0)	24 (68.6)
新規診断	67 (19.3)	25 (14.4)	92 (17.7)	17 (23.0)	6 (19.4)	23 (21.9)	8 (29.6)	2 (25.0)	10 (28.6)
不明	2 (0.6)	2 (1.1)	4 (0.8)	0	1 (3.2)	1 (1.0)	0	0	0
欠測	0	1 (0.6)	1 (0.2)	0	0	0	0	0	0
病変部位 [b]									
骨	263 (75.8)	129 (74.1)	392 (75.2)	56 (75.7)	19 (61.3)	75 (71.4)	20 (74.1)	4 (50.0)	24 (68.6)
乳房	61 (17.6)	19 (10.9)	80 (15.4)	19 (25.7)	5 (16.1)	24 (22.9)	9 (33.3)	3 (37.5)	12 (34.3)
肝臓	127 (36.6)	81 (46.6)	208 (39.9)	30 (40.5)	16 (51.6)	46 (43.8)	12 (44.4)	4 (50.0)	16 (45.7)
肺	103 (29.7)	44 (25.3)	147 (28.2)	19 (25.7)	8 (25.8)	27 (25.7)	6 (22.2)	3 (37.5)	9 (25.7)
リンパ節	138 (39.8)	63 (36.2)	201 (38.6)	25 (33.8)	14 (45.2)	39 (37.1)	9 (33.3)	4 (50.0)	13 (37.1)
その他	109 (31.4)	46 (26.4)	155 (29.8)	13 (17.6)	17 (54.8)	30 (28.6)	3 (11.1)	5 (62.5)	8 (22.9)
病変部位数 [b]									
1	111 (32.0)	60 (34.5)	171 (32.8)	24 (32.4)	8 (25.8)	32 (30.5)	7 (25.9)	3 (37.5)	10 (28.6)
2	99 (28.5)	50 (28.7)	149 (28.6)	25 (33.8)	11 (35.5)	36 (34.3)	12 (44.4)	1 (12.5)	13 (37.1)
3	73 (21.0)	36 (20.7)	109 (20.9)	12 (16.2)	4 (12.9)	16 (15.2)	4 (14.8)	1 (12.5)	5 (14.3)
4	45 (13.0)	18 (10.3)	63 (12.1)	9 (12.2)	4 (12.9)	13 (12.4)	4 (14.8)	1 (12.5)	5 (14.3)
>4	17 (4.9)	8 (4.6)	25 (4.8)	3 (4.1)	4 (12.9)	7 (6.7)	0	2 (25.0)	2 (5.7)
報告なし	2 (0.6)	2 (1.1)	4 (0.8)	1 (1.4)	0	1 (1.0)	0	0	0
ECOG パフォーマンス・ステータス									
0	207 (59.7)	115 (66.1)	322 (61.8)	53 (71.6)	21 (67.7)	74 (70.5)	27 (100)	7 (87.5)	34 (97.1)
1	140 (40.3)	59 (33.9)	199 (38.2)	21 (28.4)	10 (32.3)	31 (29.5)	0	1 (12.5)	1 (2.9)

引用：A5481023 治験総括報告書（5.3.5.1.3）Table 14.1.2.5，Table 14.1.2.7，例数（%）
A5481023 臨床的有効性解析（5.3.5.3.1） Table 14.1.2.5.a，Table 14.1.2.5.j，Table 14.1.2.7.a，Table 14.1.2.7.j
CT：コンピュータ断層撮影，ECOG：Eastern Cooperative Oncology Group，FUL：フルベストラント，ITT：intent-to-treat

a. 従来の検査法で 20 mm 以上の標的病変が 1 つ以上またはスパイラル CT で 10 mm 超の標的病変が 1 つ以上ある。

b. 病変部位には標的病変および非標的病変を含める。1 部位に多数病変がある場合も 1 とカウントした。

3.1.4. 乳癌に対する治療歴

両投与群のほとんどの患者が乳癌に対する手術歴（83.1%）および放射線療法歴（70.6%）を有した（A5481023 治験総括報告書 Table 18）。乳癌に対する全身療法歴を Table 5 に示した。全例に全身療法歴があり，その約半数が 3 レジメン以上の治療を受けていた。また，74.7%が化学療法を受け, 全例がホルモン療法を受けていた（タモキシフェン 60.5%, アロマターゼ阻害薬 85.5%）。治療歴は投与群間で同様であった。アジア人および日本人の放射線療法歴のある患者の割合が全体（70.6%）よりやや低かったが［アジア人：61.9%，日本人：42.9%（A5481023 臨床的有効性解析 Table 14.1.2.8.a，Table 14.1.2.8.j）］，その他の治療歴は全体と比較して特記すべき違いは認められなかった。

Table 5. 乳癌に対する全身療法歴：ITT 集団（A5481023 試験）

	全体			アジア人			日本人		
	パルボシクリブ＋FUL N=347	プラセボ＋FUL N=174	計 N=521	パルボシクリブ＋FUL N=74	プラセボ＋FUL N=31	計 N=105	パルボシクリブ＋FUL N=27	プラセボ＋FUL N=8	計 N=35
全身療法歴									
なし	0	0	0	0	0	0	0	0	0
あり	347 (100)	174 (100)	521 (100)	74 (100)	31 (100)	105 (100)	27 (100)	8 (100)	35 (100)
レジメン数									
1	71 (20.5)	39 (22.4)	110 (21.1)	15 (20.3)	5 (16.1)	20 (19.0)	7 (25.9)	2 (25.0)	9 (25.7)
2	106 (30.5)	56 (32.2)	162 (31.1)	19 (25.7)	9 (29.0)	28 (26.7)	9 (33.3)	3 (37.5)	12 (34.3)
3	98 (28.2)	35 (20.1)	133 (25.5)	17 (23.0)	3 (9.7)	20 (19.0)	5 (18.5)	1 (12.5)	6 (17.1)
>3	72 (20.7)	44 (25.3)	116 (22.3)	23 (31.1)	14 (45.2)	37 (35.2)	6 (22.2)	2 (25.0)	8 (22.9)
報告なし	0	0	0	0	0	0	0	0	0
乳癌に対する化学療法歴 [a]									
なし	96 (27.7)	36 (20.7)	132 (25.3)	24 (32.4)	7 (22.6)	31 (29.5)	12 (44.4)	3 (37.5)	15 (42.9)
あり	251 (72.3)	138 (79.3)	389 (74.7)	50 (67.6)	24 (77.4)	74 (70.5)	15 (55.6)	5 (62.5)	20 (57.1)
治療法の種類									
術前補助療法	69 (19.9)	33 (19.0)	102 (19.6)	17 (23.0)	4 (12.9)	21 (20.0)	7 (25.9)	1 (12.5)	8 (22.9)
術後補助療法	151 (43.5)	91 (52.3)	242 (46.4)	29 (39.2)	17 (54.8)	46 (43.8)	8 (29.6)	4 (50.0)	12 (34.3)
進行／転移	107 (30.8)	63 (36.2)	170 (32.6)	19 (25.7)	14 (45.2)	33 (31.4)	2 (7.4)	1 (12.5)	3 (8.6)
欠測	1 (<1.0)	0	1 (<1.0)	0	0	0	0	0	0
乳癌に対するホルモン療法レジメン数									
1	133 (38.3)	77 (44.3)	210 (40.3)	22 (29.7)	11 (35.5)	33 (31.4)	10 (37.0)	4 (50.0)	14 (40.0)
>1	214 (61.7)	97 (55.7)	311 (59.7)	52 (70.3)	20 (64.5)	72 (68.6)	17 (63.0)	4 (50.0)	21 (60.0)
タモキシフェン投与歴あり [b]	211 (60.8)	104 (59.8)	315 (60.5)	54 (73.0)	23 (74.2)	77 (73.3)	20 (74.1)	5 (62.5)	25 (71.4)
アロマターゼ阻害薬投与歴あり	296 (85.3)	151 (86.8)	447 (85.5)	54 (73.0)	24 (77.4)	78 (74.3)	18 (66.7)	6 (75.0)	24 (68.6)

引用：A5481023 治験総括報告書（5.3.5.1.3）Table 14.1.2.8，A5481023 臨床的有効性解析（5.3.5.3.1） 例数（%）Table 14.1.2.8.a，Table 14.1.2.8.j

FUL：フルベストラント，ITT：intent-to-treat，WHO：世界保健機関

a. WHO 薬物分類と異なり，TAC はドセタキセル＋ドキソルビシン＋シクロホスファミド併用療法であることを治験実施施設に確認し，TAC を化学療法に分類した。「緩和的」治療法として報告された化学療法は「進行／転移」に分類した。

b. タモキシフェンおよびタモキシフェンクエン酸塩を含む。

3.1.5. 層別因子

無作為割り付け時に用いた 3 つの層別因子「内臓転移」，「過去に実施したホルモン療法に対する感受性」および「閉経状態」において，投与群間で均衡がとれていた（Table 6）。患者の大半は，閉経後で（79.3%），過去に実施したホルモン療法に感受性があり（78.7%），内臓転移を有していた（59.7%）。また，症例報告書で報告されたこれらの因子に関するデータは，無作為割

り付け時に層別因子として用いたデータとほぼ一致していた［A5481023 治験総括報告書本文 Table 17］。

アジア人および日本人では，「内臓転移」および「過去に実施したホルモン療法に対する感受性」は全体と同様であったが，「閉経状態」において閉経前・閉経周辺期の患者の割合が全体（20.7%）より高かった（アジア人 41.9%，日本人 48.6%）。日本人の投与群間では，「過去に実施したホルモン療法に対する感受性なし」および「内臓転移あり」の患者の割合がプラセボ＋フルベストラント投与群でやや高かったが，概して，両群間の患者背景に大きな不均衡はなかった。

Table 6. 患者の層別因子別要約：ITT 集団（A5481023 試験）

	全体			アジア人			日本人		
	パルボシクリブ＋FUL N=347	プラセボ＋FUL N=174	計 N=521	パルボシクリブ＋FUL N=74	プラセボ＋FUL N=31	計 N=105	パルボシクリブ＋FUL N=27	プラセボ＋FUL N=8	計 N=35
無作為割り付け時									
内臓転移									
あり	206 (59.4)	105 (60.3)	311 (59.7)	43 (58.1)	22 (71.0)	65 (61.9)	17 (63.0)	7 (87.5)	24 (68.6)
なし	141 (40.6)	69 (39.7)	210 (40.3)	31 (41.9)	9 (29.0)	40 (38.1)	10 (37.0)	1 (12.5)	11 (31.4)
過去に実施したホルモン療法に対する感受性									
あり	274 (79.0)	136 (78.2)	410 (78.7)	58 (78.4)	26 (83.9)	84 (80.0)	22 (81.5)	5 (62.5)	27 (77.1)
なし	73 (21.0)	38 (21.8)	111 (21.3)	16 (21.6)	5 (16.1)	21 (20.0)	5 (18.5)	3 (37.5)	8 (22.9)
閉経状態									
閉経前・閉経周辺期	72 (20.7)	36 (20.7)	108 (20.7)	31 (41.9)	13 (41.9)	44 (41.9)	13 (48.1)	4 (50.0)	17 (48.6)
閉経後	275 (79.3)	138 (79.3)	413 (79.3)	43 (58.1)	18 (58.1)	61 (58.1)	14 (51.9)	4 (50.0)	18 (51.4)

引用：A5481023 治験総括報告書（5.3.5.1.3）Table 14.1.2.6，A5481023 臨床的有効性解析（5.3.5.3.1） 例数（%）
Table 14.1.2.6.a，Table 14.1.2.6.j
FUL：フルベストラント，ITT：intent-to-treat

3.2. 全有効性試験の結果の比較検討

3.2.1. 有効性の主要評価項目 — 無増悪生存期間（PFS）

本項には最終解析（データカットオフ：2014 年 12 月 5 日，PFS イベント：195 件），最終解析の結果を支持するために実施した追加解析 1（データカットオフ：2015 年 3 月 16 日，PFS イベント：259 件）および追加解析 2（データカットオフ：2015 年 10 月 23 日，PFS イベント：333 件）の結果を示す。全体集団における追跡期間の中央値は，最終解析では両投与群 5.6 ヵ月，追加解析 1 では両投与群 8.9 ヵ月，追加解析 2 ではパルボシクリブ＋フルベストラント投与群で 15.8 ヵ月およびプラセボ＋フルベストラント投与群で 15.3 ヵ月であった（A5481023 治験総括報告書 Table 14.4.1.5，A5481023 Progression Free Survival Update report Table 1023.407.20，Table 1023.511.12）。

3.2.1.1. 最終解析

3.2.1.1.1. 主解析（治験責任医師判定）

PFS に関する主解析結果を Table 7 に示す。

Table 7. 治験責任医師判定に基づく PFS［最終解析］：ITT 集団（A5481023 試験）

	全体		アジア人		日本人	
	パルボシクリブ＋FUL N=347	プラセボ＋FUL N=174	パルボシクリブ＋FUL N=74	プラセボ＋FUL N=31	パルボシクリブ＋FUL N=27	プラセボ＋FUL N=8
PFS イベント	102 (29.4)	93 (53.4)	20 (27.0)	12 (38.7)	6 (22.2)	0
PD	100 (28.8)	91 (52.3)	20 (27.0)	12 (38.7)	6 (22.2)	0
PD を認めない死亡	2 (<1.0)	2 (1.1)	0	0	0	0
打ち切り	245 (70.6)	81 (46.6)	54 (73.0)	19 (61.3)	21 (77.8)	8 (100)
打ち切り理由						
ベースライン評価が不十分	1 (<1.0)	0	0	0	0	0
治験期間中の腫瘍評価なし	7 (2.0)	7 (4.0)	1 (1.4)	1 (3.2)	0	0
新たな抗癌治療	8 (2.3)	4 (2.3)	1 (1.4)	0	0	0
PD または死亡前に治験中止	2 (<1.0)	0	0	0	0	0
追跡調査の同意撤回	1 (<1.0)	0	0	0	0	0
その他	1 (<1.0)	0	0	0	0	0
PFS の追跡調査中	227 (65.4)	70 (40.2)	52 (70.3)	18 (58.1)	21 (77.8)	8 (100)
PFS の Kaplan-Meier 推定値（ヵ月）						
四分位点［95% CI [a]］						
25%	3.9 [3.6, 5.5]	1.9 [1.8, 1.9]	3.7 [1.9, 7.5]	3.4 [1.7, 5.4]	7.5 [1.9, NE]	NR [NE, NE]
50%	9.2 [7.5, NE]	3.8 [3.5, 5.5]	7.5 [7.4, NE]	NR [3.5, NE]	NR [7.5, NE]	NR [NE, NE]
75%	NR [11.0, NE]	NR [5.7, NE]	NR [7.5, NE]	NR [NE, NE]	NR [7.5, NE]	NR [NE, NE]
層別ハザード比 [b,c]	0.422		0.699		4.81×10^7	
ハザード比の 95% CI	0.318, 0.560		0.337, 1.452		0.000, NE	
p 値 [d]	<0.000001		0.166958		0.956228	
非層別ハザード比 [c]	0.417		0.640		1.43×10^7	
ハザード比の 95% CI	0.314, 0.553		0.312, 1.310		0.000, NE	
p 値 [d]	<0.000001		0.108624		0.920279	

引用：A5481023 治験総括報告書（5.3.5.1.3）Table 14.2.1.1.1，A5481023 臨床的有効性解析（5.3.5.3.1）例数（%）Table 14.2.1.1.1.a，Table 14.2.1.1.1.j

CI：信頼区間，FUL：フルベストラント，ITT：intent-to-treat ，NE：推定不能，NR：未達，PD：疾患進行，PFS：無増悪生存期間，PFS イベント：PD または死亡

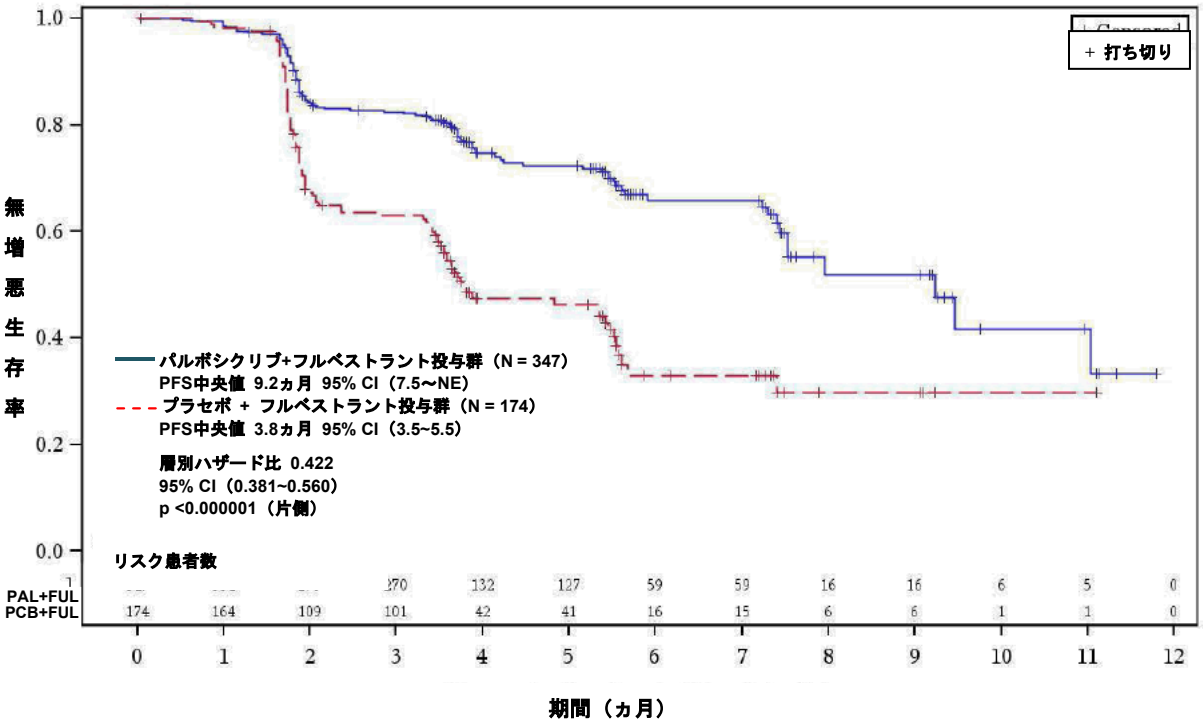
a. Brookmeyer-Crowley 法に基づく。
b. 内臓転移の有無，過去に実施したホルモン療法に対する感受性を層別因子とした。
c. Cox 比例ハザードモデルにより推定した。
d. ログランク検定の p 値（片側）

3.2.1.1.1.1. 全体集団

最終解析時点で，パルボシクリブ＋フルベストラント投与群の 102 例（29.4%）およびプラセボ＋フルベストラント投与群の 93 例（53.4%）の計 195 例に PFS イベントが認められた。打ち切りとなった患者のうち，パルボシクリブ＋フルベストラント投与群およびプラセボ＋フルベストラント投与群のそれぞれ 227 例（65.4%）および 70 例（40.2%）は PFS の追跡調査中であった。

PFS 中央値は，パルボシクリブ＋フルベストラント投与群で 9.2 ヵ月（95%信頼区間：7.5 ヵ月～推定不能），プラセボ＋フルベストラント投与群で 3.8 ヵ月（95%信頼区間：3.5～5.5 ヵ月）であった。層別ハザード比は 0.422［95%信頼区間：0.318～0.560，p <0.000001（片側）］であり，パルボシクリブ＋フルベストラント投与群で PFS の延長が認められた。Haybittle-Peto 法により規定した p 値の棄却限界値 0.00135（有意水準）を下回ったことより，投与群間の差は統計的に有意であり，主要目的（治験責任医師判定に基づく PFS の延長）が達成された。全体集団の治験責任医師判定に基づく PFS の Kaplan-Meier 曲線を Figure 2 に示す。

Figure 2.　治験責任医師判定に基づく PFS の Kaplan-Meier 曲線［最終解析］：ITT 集団，全体（A5481023 試験）

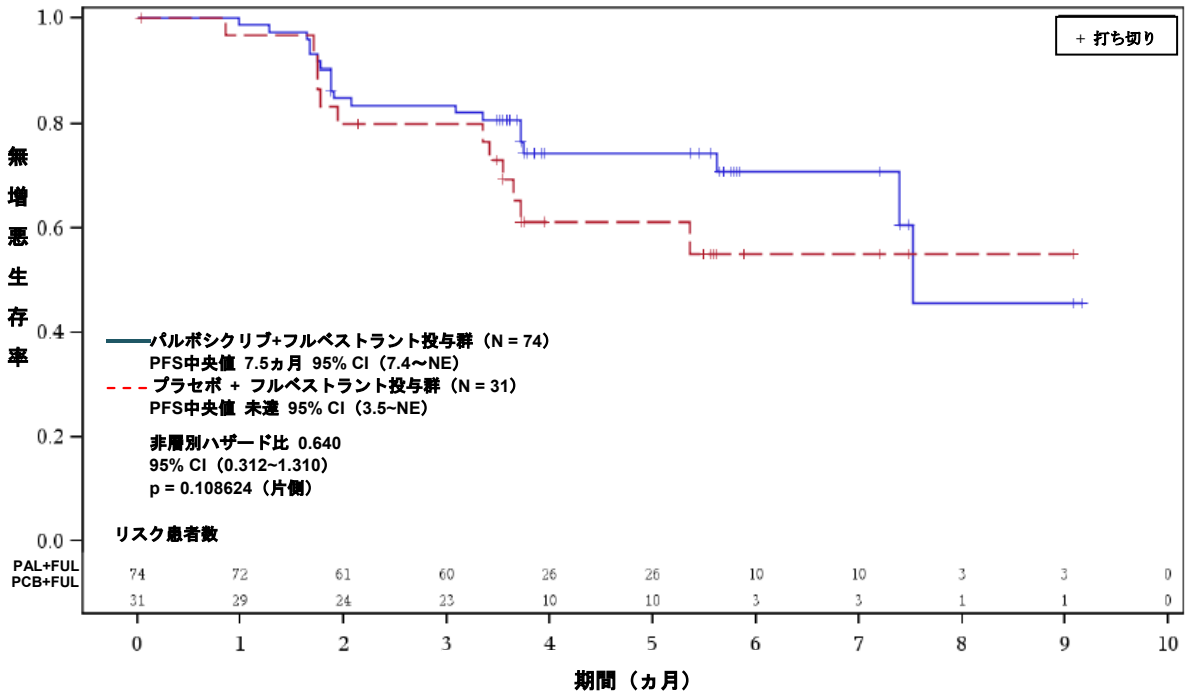


引用：A5481023 治験総括報告書（5.3.5.1.3）Figure 14.2.7.1，Table 14.2.1.1.1
CI：信頼区間，FUL：フルベストラント，ITT：intent-to-treat，NE：推定不能，PAL：パルボシクリブ，PCB：プラセボ，PFS：無増悪生存期間

3.2.1.1.1.2. アジア人集団

パルボシクリブ＋フルベストラント投与群の 20 例（27.0%）およびプラセボ＋フルベストラント投与群の 12 例（38.7%）に PFS イベントが認められた。打ち切りとなった患者のうち，パルボシクリブ＋フルベストラント投与群およびプラセボ＋フルベストラント投与群のそれぞれ 52 例（70.3%）および 18 例（58.1%）が PFS の追跡調査中であった。パルボシクリブ＋フルベストラント投与群の PFS 中央値は，7.5 ヵ月（95%信頼区間：7.4 ヵ月～推定不能）であり，プラセボ ＋ フルベストラント投与群の PFS は中央値に達しなかった（95%信頼区間：3.5 ヵ月～推定不能）。非層別ハザード比は 0.640［95%信頼区間：0.312～1.310，p＝0.108624（片側）］であり全体の結果との一貫性が認められた。アジア人の治験責任医師判定に基づく PFS の Kaplan-Meier 曲線を Figure 3 に示す。

Figure 3. 治験責任医師判定に基づく PFS の Kaplan-Meier 曲線［最終解析］：ITT 集団，アジア人（A5481023 試験）



引用：A5481023 臨床的有効性解析（5.3.5.3.1）Figure 14.2.7.1.a，Table 14.2.1.1.1.a

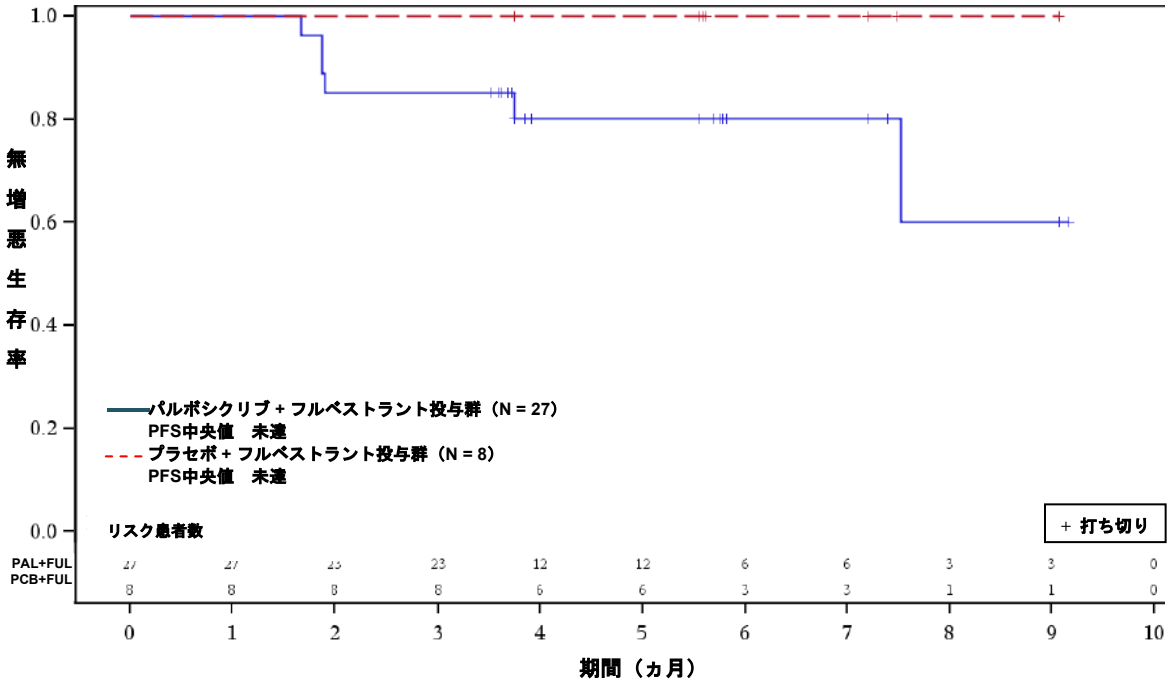
CI：信頼区間，FUL：フルベストラント，ITT：intent-to-treat，NE：推定不能，PAL：パルボシクリブ，PCB：プラセボ，PFS：無増悪生存期間

3.2.1.1.1.3. 日本人集団

パルボシクリブ＋フルベストラント投与群の 27 例中 6 例（22.2%）に PFS イベントが認められ，プラセボ＋フルベストラント投与群の 8 例では PFS イベントが発現せず，それぞれ 21 例（77.8%）および 8 例（100%）が PFS の追跡調査中であった。全体と比較して日本人では両投与群ともに PFS イベント数が少なく（パルボシクリブ＋フルベストラント投与群：29.4% vs 22.2%，プラセボ＋フルベストラント投与群：53.4% vs 0%），全体と一貫した結果は得られなかった。また，日

本人の PFS は中央値に達しなかった。日本人の治験責任医師判定に基づく PFS の Kaplan-Meier 曲線を Figure 4 に示す。

Figure 4. 治験責任医師判定に基づく PFS の Kaplan-Meier 曲線［最終解析］：ITT 集団，日本人（A5481023 試験）



引用：A5481023 臨床的有効性解析（5.3.5.3.1）Figure 14.2.7.1.j， Table 14.2.1.1.1.j
FUL：フルベストラント，ITT：intent-to-treat，PAL：パルボシクリブ，PCB：プラセボ，PFS：無増悪生存期間

3.2.1.1.2. PFS の感度分析

事前に計画した PFS の感度分析すべてにおいて，パルボシクリブ＋フルベストラント投与群ではプラセボ＋フルベストラント投与群に比べて，統計的に有意な PFS の延長が認められた（ハザード比 ＝0.378～0.438）。感度分析の結果は，PFS の最終解析結果の頑健性を支持するものであった。詳細な結果は A5481023 治験総括報告書 11.4.1.1.2 項に記載した。

3.2.1.1.3. 盲検下独立中央評価（BICR）

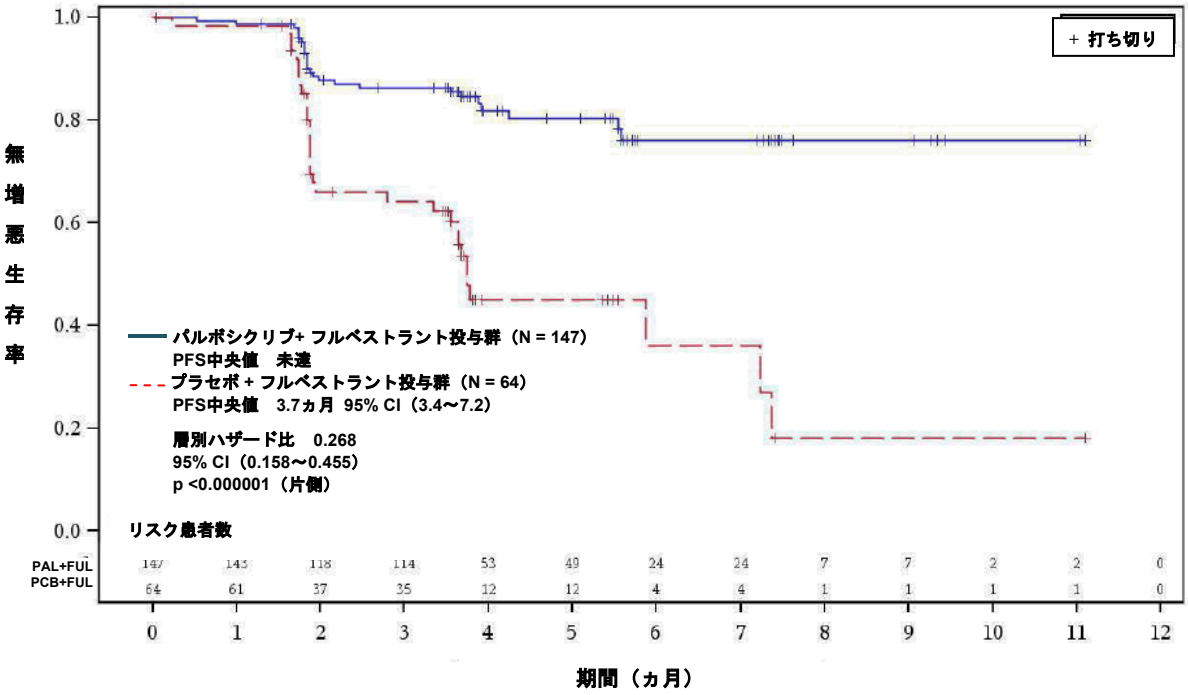
3.2.1.1.3.1. 無作為に抽出した患者で実施した BICR 判定に基づく PFS

3.2.1.1.3.1.1. 全体集団

BICR 判定は 521 例中 211 例（パルボシクリブ＋フルベストラント投与群 147 例，プラセボ＋フルベストラント投与群 64 例）において実施された。パルボシクリブ＋フルベストラント投与群の 26 例（17.7%）およびプラセボ＋フルベストラント投与群の 32 例（50.0%）の計 58 例に PFS イベントが認められた（A5481023 治験総括報告書 Table 14.2.2.2）。パルボシクリブ＋フルベストラント投与群の PFS は中央値に達せず，プラセボ＋フルベストラント投与群の PFS 中央値は 3.7 ヵ月（95%信頼区間：3.4～7.2 ヵ月）であった。BICR 判定に基づく PFS の層別ハザード比は

0.268［95%信頼区間：0.158～0.455，p <0.000001（片側）］であり，パルボシクリブ＋フルベストラント投与群で統計的に有意な PFS の延長が認められた。BICR 判定に基づく PFS の解析結果は，主解析である治験責任医師判定に基づく PFS 結果を支持するものであった。BICR 判定に基づく PFS の Kaplan-Meier 曲線を Figure 5 に示す。

Figure 5. BICR 判定に基づく PFS の Kaplan-Meier 曲線［最終解析］：BICR 集団，全体（A5481023 試験）



引用：A5481023 治験総括報告書（5.3.5.1.3）Figure 14.2.7.2，Table 14.2.2.2

BICR：盲検下独立中央評価，CI：信頼区間，FUL：フルベストラント，PAL：パルボシクリブ，PCB：プラセボ，PFS：無増悪生存期間

BICR 判定の対象となった 211 例について治験責任医師判定を用いた PFS の解析を行った。本結果において，PFS 中央値は，パルボシクリブ＋フルベストラント投与群の 147 例では 9.2 ヵ月（95%信頼区間：7.4 ヵ月～推定不能），プラセボ＋フルベストラント投与群の 64 例では 5.4 ヵ月（95%信頼区間：3.4 ヵ月～推定不能）であった。層別ハザード比は 0.487［95%信頼区間：0.299～0.795，p = 0.001633（片側）］であり，パルボシクリブ＋フルベストラント投与群で PFS が有意に延長した［A5481023 治験総括報告書 Table 14.2.2.2.1］。BICR 判定の対象集団の治験責任医師判定においてもパルボシクリブ＋フルベストラント投与群の PFS で有意な改善が認められ，BICR 判定で認められたベネフィットを支持するものであった。

3.2.1.1.3.1.2. アジア人集団

アジア人 105 例中 45 例が BICR 判定の対象となり，パルボシクリブ＋フルベストラント投与群 36 例中 6 例（16.7%）およびプラセボ＋フルベストラント投与群 9 例中 4 例（44.4%）に PFS イベントが認められた。パルボシクリブ＋フルベストラント投与群の PFS は中央値に達せず，プラセボ＋フルベストラント投与群の PFS 中央値は 5.9 ヵ月（95%信頼区間：1.9～5.9 ヵ月），BICR

判定に基づく PFS の非層別ハザード比は 0.406［95%信頼区間：0.114～1.442，p = 0.074096（片側）］であった（A5481023 臨床的有効性解析 Table 14.2.2.2.a）。

3.2.1.1.3.1.3. 日本人集団

日本人 35 例中 13 例が BICR 判定の対象となり，パルボシクリブ＋フルベストラント投与群 11 例中 2 例，プラセボ＋フルベストラント投与群 2 例中 1 例に PFS イベントが認められた。いずれの投与群においても PFS は中央値に達しなかった。BICR 判定に基づく PFS の非層別ハザード比は 0.398［95%信頼区間：0.036～4.399，p = 0.230697（片側）］であった［A5481023 臨床的有効性解析 Table 14.2.2.2.j］。

3.2.1.1.3.2. NCI 法

全体集団における BICR 判定に基づくハザード比の期待値について，事前に計画した NCI 法により推定した補助変数推定値（auxiliary-variable estimator）は 0.240 であり，その 95%信頼区間（片側）の上限値は 0.354 であったことから，治験責任医師判定に基づく有効性が裏づけられた。［A5481023 治験総括報告書 Table 14.2.2.1］。

3.2.1.1.3.3. PhRMA 法

BICR 判定の対象となった 211 例の PFS について，治験責任医師判定と BICR 判定の不一致を評価した結果を Table 8 に示す。事前に計画した PhRMA 法では，EDR は正の DD（21.43%）であり，LDR は負の DD（-39.71%）であった。EDR が正，LDR が負であったことから，パルボシクリブ＋フルベストラント投与群においてプラセボ＋フルベストラント投与群に比べて有利となるような治験責任医師によるバイアスがないことが示唆された。

Table 8. 治験責任医師判定および BICR 判定に基づく PFS の不一致（PhRMA 法）：BICR 集団（A5481023 試験）

	全体						
	パルボシクリブ+ FUL N=147			プラセボ+ FUL N=64			差
パラメータおよび不一致の種類	N	n	%	N	n	%	%
a1		19			21		
a2		5			1		
a3		0			0		
b		18			6		
c		1			10		
d		104			26		
全イベントの不一致率 (c+b)/N	147	19	12.93	64	16	25.00	-12.07
EDR (b+a3)/(a1+a2+a3+b)	42	18	42.86	28	6	21.43	21.43
LDR (c+a2)/(b+c+a2+a3)	24	6	25.00	17	11	64.71	-39.71
全体の不一致率 a2+a3+c+b)/N	147	24	16.33	64	17	26.56	-10.23

引用：A5481023 治験総括報告書（5.3.5.1.3）Table 14.2.9.1
BICR：盲検下独立中央評価，DD：不一致差，EDR：早期不一致率，FUL：フルベストラント，LDR：後期不一致率，PD：疾患進行，PFS：無増悪生存期間，PhRMA：Pharmaceutical Research and Manufacturers of America
パラメータの定義：
a1: BICR および治験責任医師判定において同時期（7 日以内）に PD と判定した患者数
a2: 治験責任医師が BICR よりも遅く（>7 日）PD と判定した患者数
a3: 治験責任医師が BICR よりも早く（>7 日）PD と判定した患者数
b: 治験責任医師が PD と判定したが，BICR では PD と判定されなかった患者数
c: BICR では PD と判定されたが，治験責任医師が PD と判定しなかった患者数
d: 治験責任医師も BICR も PD と判定しなかった患者数
N は分母である。
EDR で正の DD，LDR で負の DD が認められた場合，パルボシクリブ＋フルベストラント投与群においてプラセボ＋フルベストラント投与群に比べて有利となるような治験責任医師によるバイアスがないことを示唆する。

3.2.1.2. 追加解析 1

追加解析 1 は European Rapporteurs の要請のもと，最終解析時に認められたパルボシクリブの有効性を支持するため, 治験責任医師判定に基づく PFS イベントが 259 例に達した後に実施された。全体および日本人の結果を以下に示す。試験全体の結果の詳細は「A5481023 Progression Free Survival Update report（16 March 2015）」に示した。

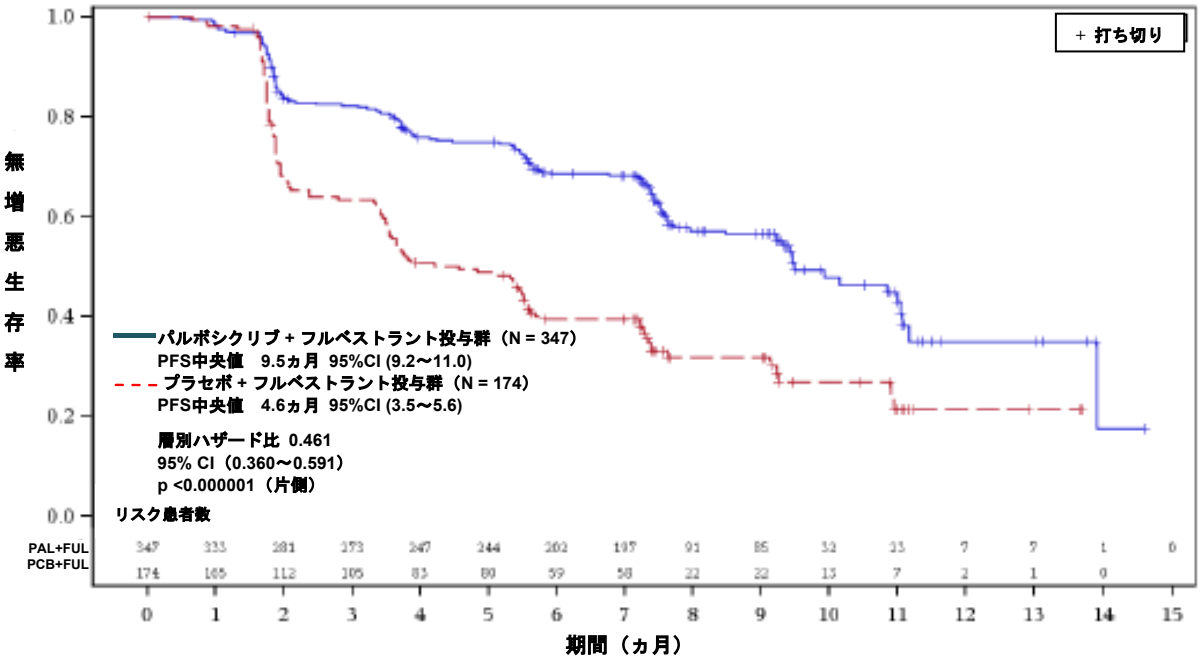
3.2.1.2.1. 治験責任医師判定

3.2.1.2.1.1. 全体集団

パルボシクリブ＋フルベストラント投与群の 347 例中 145 例（41.8%）およびプラセボ＋フルベストラント投与群の 174 例中 114 例（65.5%）に PFS イベントが認められた。PFS 中央値はパルボシクリブ ＋フルベストラント投与群で 9.5 ヵ月（95%信頼区間：9.2～11.0 ヵ月），プラセボ＋フルベストラント投与群で 4.6 ヵ月（95%信頼区間：3.5～5.6 ヵ月）であった。層別ハザード比は 0.461［95%信頼区間：0.360～0.591，p <0.000001（片側）］であり，パルボシクリブ＋フルベストラント投与群で PFS の延長が認められた。この結果は最終解析結果を支持するものであった。

全体の PFS の Kaplan-Meier 曲線を Figure 6 に示す。

Figure 6. 治験責任医師判定に基づく PFS の Kaplan-Meier 曲線［追加解析 1］：ITT 集団，全体（A5481023 試験）

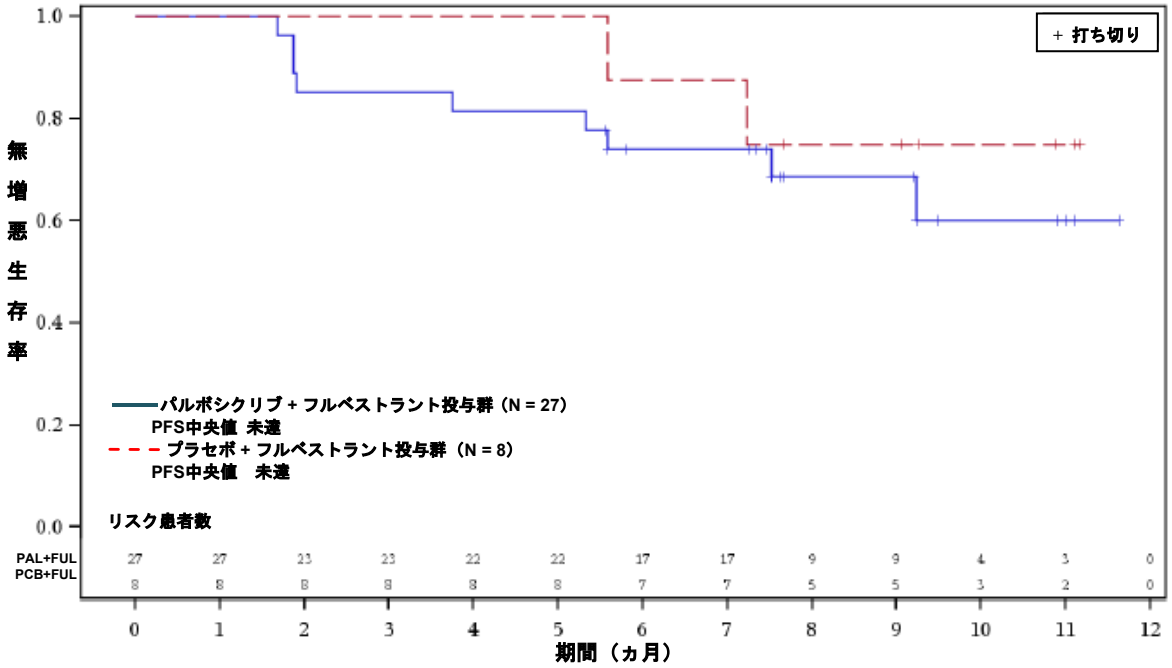


引用：A5481023 臨床的有効性解析（5.3.5.3.1） Figure 1023.407.22，Table 1023.407.9
CI：信頼区間，FUL：フルベストラント，ITT：intent-to-treat，PAL：パルボシクリブ，PCB：プラセボ，PFS：無増悪生存期間

3.2.1.2.1.2. 日本人集団

パルボシクリブ＋フルベストラント投与群の 27 例中 9 例（33.3%）およびプラセボ＋フルベストラント投与群の 8 例中 2 例（25.0%）に PFS イベントが認められたが，追加解析 1 の時点においても PFS は両投与群とも中央値に達しなかった。非層別ハザード比は 1.667［95%信頼区間：0.359～7.738，p = 0.746844（片側）］であった（A5481023 臨床的有効性解析 Table 1023.407.9.j）。日本人の PFS の Kaplan-Meier 曲線を Figure 7 に示す。

Figure 7.　治験責任医師判定に基づく PFS の Kaplan-Meier 曲線［追加解析 1］：ITT 集団，日本人（A5481023 試験）



引用：A5481023 臨床的有効性解析（5.3.5.3.1）Figure 1023.407.22.j，Table 1023.407.9.j
FUL：フルベストラント，ITT：intent-to-treat，PAL：パルボシクリブ，PCB：プラセボ，PFS：無増悪生存期間

3.2.1.2.2. BICR 判定

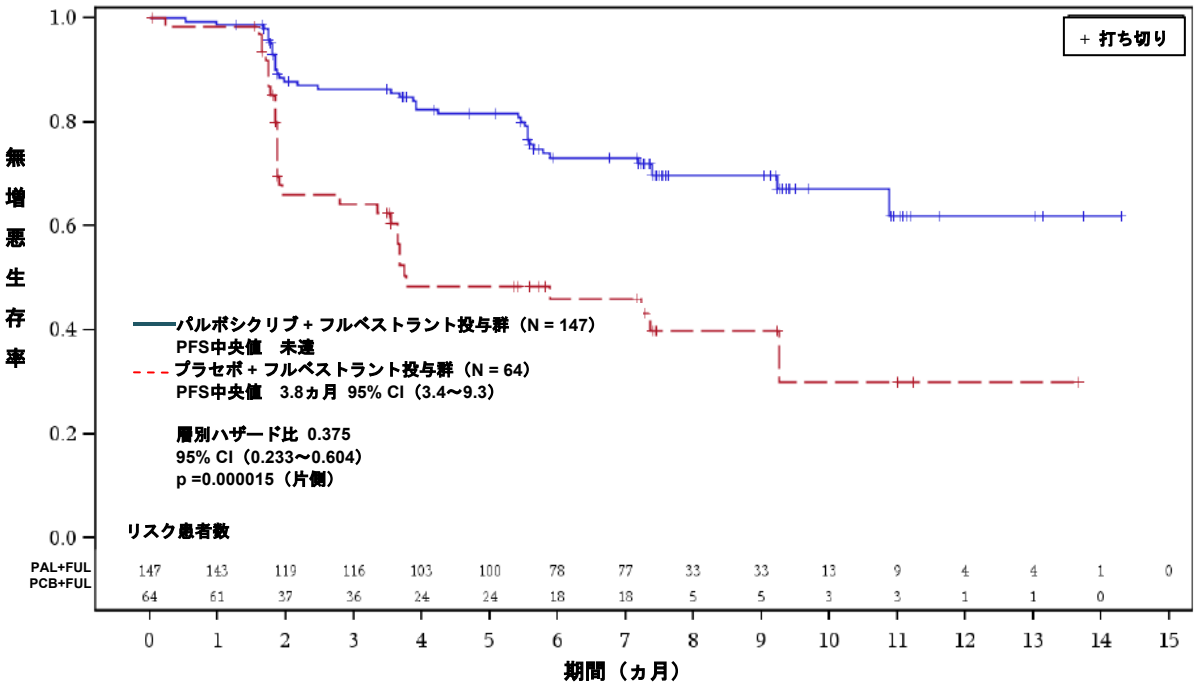
最終解析時点と同様に，無作為抽出した ITT 集団の約 40%（521 例中 211 例：パルボシクリブ＋フルベストラント投与群 147 例，プラセボ＋フルベストラント投与群 64 例）を対象に BICR 判定を実施した。日本人では，最終解析時点で治験責任医師判定による PFS において全体と一貫した有効性がみられなかったことから，全 35 例を対象に BICR 判定を実施した。

3.2.1.2.2.1. 全体集団

パルボシクリブ＋フルベストラント投与群の 147 例中 40 例（27.2%）およびプラセボ＋フルベストラント投与群の 64 例中 33 例（51.6%）に PFS イベントが認められた。パルボシクリブ＋フルベストラント投与群の PFS は中央値に達せず，プラセボ＋フルベストラント投与群の PFS 中央値は 3.8 ヵ月（95%信頼区間：3.4～9.3 ヵ月）であった。BICR 判定の層別ハザード比は 0.375［95%信頼区間：0.233～0.604，p = 0.000015（片側）］であり，パルボシクリブ＋フルベストラント投与群ではプラセボ＋フルベストラント投与群に比べて，統計的に有意な PFS の延長が認められた［A5481023 臨床的有効性解析 Table 1023.412.3］。

全体の BICR 判定に基づく PFS の Kaplan-Meier 曲線を Figure 8 に示す。

Figure 8.　BICR 判定に基づく PFS の Kaplan-Meier 曲線［追加解析 1］：BICR 集団，全体（A5481023 試験）



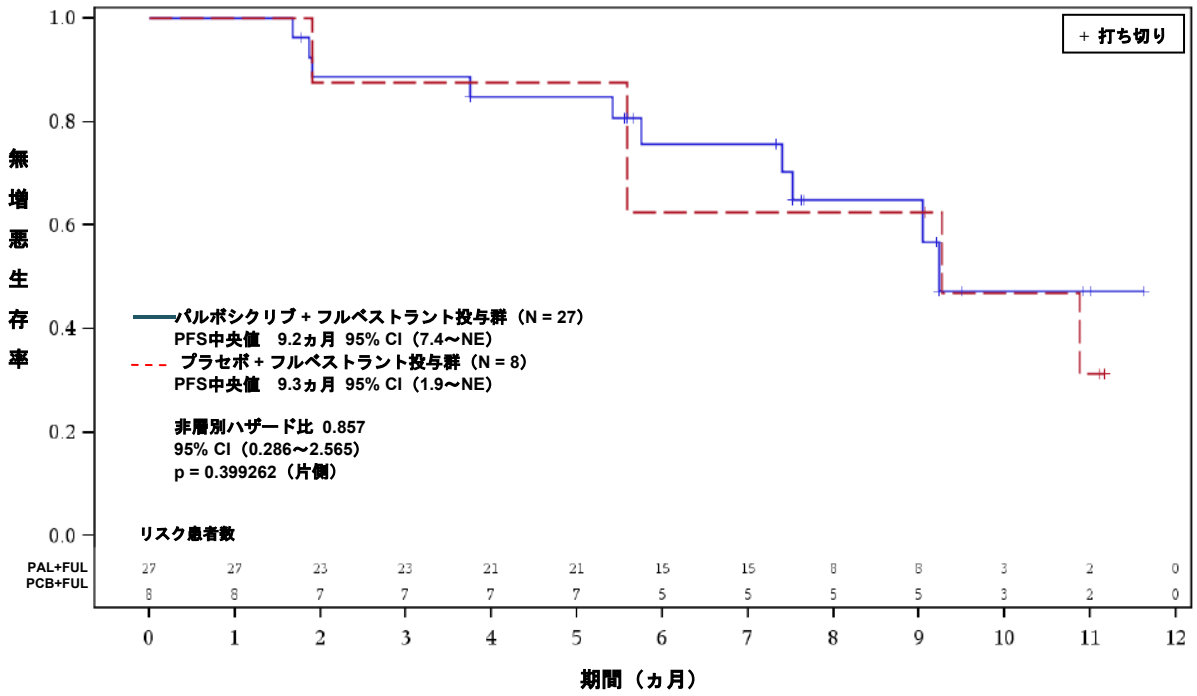
引用：A5481023 臨床的有効性解析（5.3.5.3.1）Figure 1023.434.1，Table 1023.412.3
BICR：盲検下独立中央評価，CI：信頼区間，FUL：フルベストラント，PAL：パルボシクリブ，PCB：プラセボ，PFS：無増悪生存期間

3.2.1.2.2.2. 日本人集団

パルボシクリブ＋フルベストラント投与群 27 例中 10 例（37.0%）およびプラセボ＋フルベストラント投与群 8 例中 5 例（62.5%）に PFS イベントが認められた。PFS 中央値は，パルボシクリブ＋フルベストラント投与群で 9.2 ヵ月（95%信頼区間：7.4 ヵ月～推定不能），プラセボ＋フルベストラント投与群で 9.3 ヵ月（95%信頼区間：1.9 ヵ月～推定不能）であり，BICR 判定の非層別ハザード比は 0.857［95%信頼区間：0.286～2.565，p = 0.399262（片側）］であった（A5481023 臨床的有効性解析 Table 1023.412.3.j）。BICR 判定は治験責任医師判定の補助的な位置付けではあるが，ハザード比は 1 を下回った。

日本人の BICR 判定に基づく PFS の Kaplan-Meier 曲線を Figure 9 に示す。

Figure 9. BICR 判定に基づく PFS の Kaplan-Meier 曲線［追加解析 1］：BICR 集団，日本人（A5481023 試験）



引用：A5481023 臨床的有効性解析（5.3.5.3.1）Figure 1023.412.1.j，Table 1023.412.3.j
BICR：盲検下独立中央評価，CI：信頼区間，FUL：フルベストラント，NE：推定不能，PAL：パルボシクリブ，PCB：プラセボ，PFS：無増悪生存期間

Table 9. BICR 判定に基づく PFS［追加解析 1］：ITT 集団，日本人（A5481023 試験）

	日本人	
	パルボシクリブ＋FUL N=27	**プラセボ＋FUL N=8**
PFS イベント	10 (37.0)	5 (62.5)
PD	10 (37.0)	5 (62.5)
PD を認めない死亡	0	0
打ち切り	17 (63.0)	3 (37.5)
打ち切り理由		
新たな抗癌治療	2 (7.4)	0
PFS の追跡調査中	15 (55.6)	3 (37.5)
PFS Kaplan-Meier 推定値（ヵ月）		
四分位点［95% CI］[a]		
25%	7.4 [1.9, 9.2]	5.6 [1.9, 10.9]
50%	9.2 [7.4, NE]	9.3 [1.9, NE]
75%	NR [9.2, NE]	NR [5.6, NE]
非層別ハザード比 [b]	0.857	
ハザード比の 95% CI	[0.286, 2.565]	
p 値 [c]	0.399262	

引用：A5481023 臨床的有効性解析（5.3.5.3.1）Table 1023.412.3.j 例数（%）
CI：信頼区間，FUL：フルベストラント，ITT：intent-to-treat，NE：推定不能，NR：未達，PD：疾患進行，PFS：無増悪生存期間，PFS イベント：PD または死亡
a. Brookmeyer-Crowley 法に基づく。
b. Cox 比例ハザードモデルにより推定した。
c. ログランク検定の p 値（片側）

3.2.1.3. 追加解析 2

追加解析 2 は治験責任医師判定に基づく PFS イベントが 333 例に達した後に実施された。全体および日本人の結果を以下に示す。試験全体の結果の詳細は「A5481023 Progression Free Survival Update report（23 October 2015）」に示した。

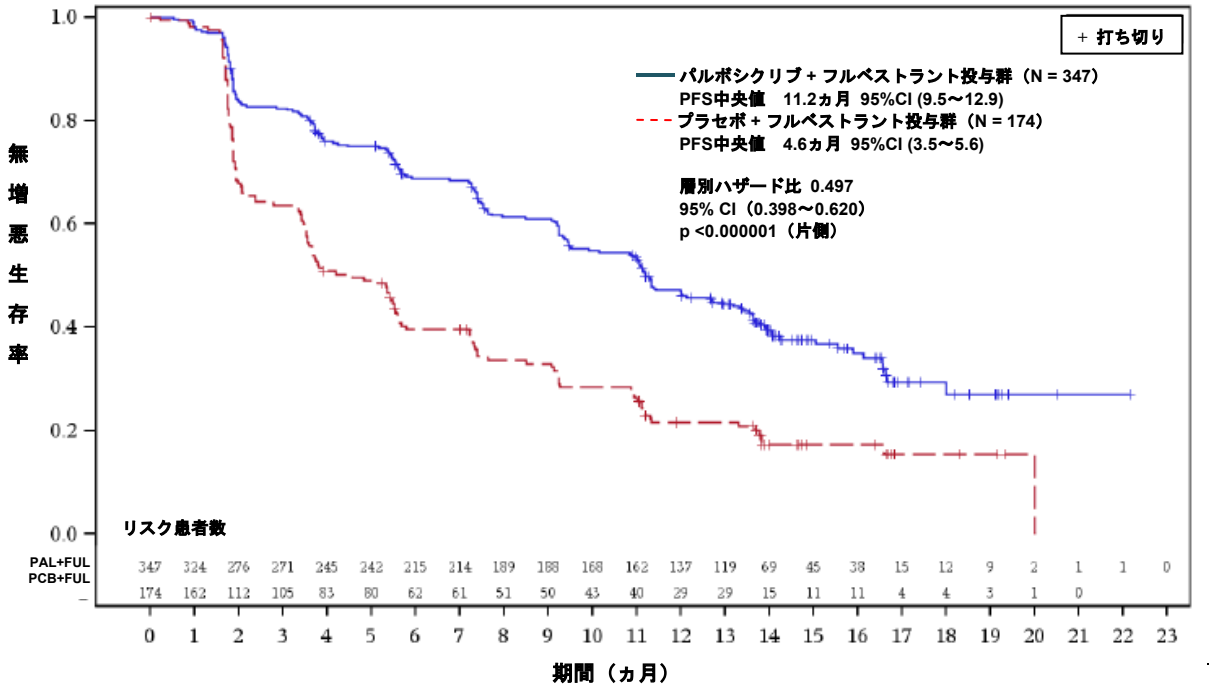
3.2.1.3.1. 治験責任医師判定

3.2.1.3.1.1. 全体集団

パルボシクリブ＋フルベストラント投与群の 347 例中 200 例（57.6%）およびプラセボ＋フルベストラント投与群の 174 例中 133 例（76.4%）に PFS イベントが認められた。PFS 中央値は，パルボシクリブ ＋フルベストラント投与群で 11.2 ヵ月（95%信頼区間：9.5～12.9 ヵ月），プラセボ＋フルベストラント投与群で 4.6 ヵ月（95%信頼区間：3.5～5.6 ヵ月）であった。層別ハザード比は 0.497［95%信頼区間：0.398～0.620，p <0.000001（片側）］であり，パルボシクリブ＋フルベストラント投与群で PFS の延長が認められた。

全体の治験責任医師判定に基づく PFS の Kaplan-Meier 曲線を Figure 10 に示す。

Figure 10. 治験責任医師判定に基づく PFS の Kaplan-Meier 曲線［追加解析 2］：ITT 集団，全体（A5481023 試験）



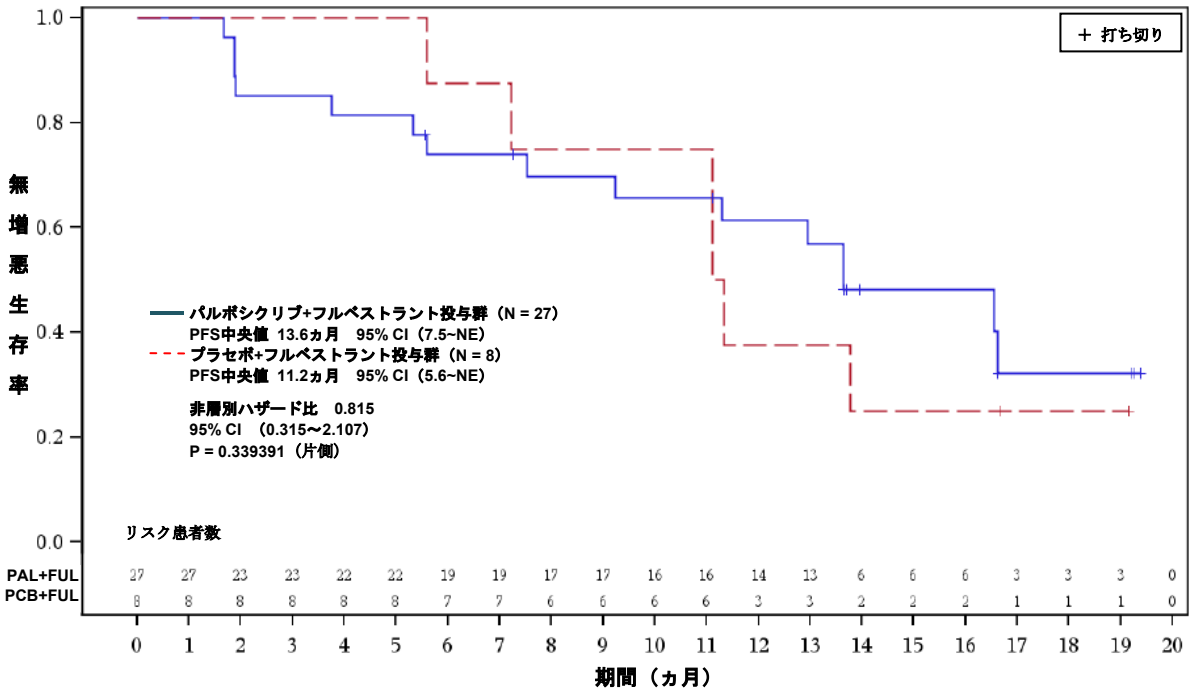
引用：A5481023 臨床的有効性解析（5.3.5.3.1）Figure 1023.560.12，Table 1023.560.1
CI：信頼区間，FUL：フルベストラント，ITT：intent-to-treat，PAL：パルボシクリブ，PCB：プラセボ，PFS：無増悪生存期間

3.2.1.3.1.2. 日本人集団

パルボシクリブ＋フルベストラント投与群の 27 例中 15 例（55.6%）およびプラセボ＋フルベストラント投与群の 8 例中 6 例（75.0%）に PFS イベントが認められた。PFS 中央値は，パルボシクリブ ＋フルベストラント投与群で 13.6 ヵ月（95%信頼区間：7.5 ヵ月～推定不能），プラセボ＋フルベストラント投与群で 11.2 ヵ月（95%信頼区間：5.6 ヵ月～推定不能），非層別ハザード比は 0.815［95%信頼区間：0.315～2.107，p = 0.339391（片側）］であった［A5481023 臨床的有効性解析 Table 1023.560.2］。ハザード比が 1 を下回ったことより全体との一貫性が示された。

日本人の治験責任医師判定に基づく PFS の Kaplan-Meier 曲線を Figure 11 に示す。

Figure 11. 治験責任医師判定に基づく PFS の Kaplan-Meier 曲線［追加解析 2］：ITT 集団，日本人（A5481023 試験）



引用：A5481023 臨床的有効性解析（5.3.5.3.1）Figure 1023.560.12.j，Table 1023.560.2
CI：信頼区間，FUL：フルベストラント，ITT：intent-to-treat，NE：推定不能，PAL：パルボシクリブ，PCB：プラセボ，PFS：無増悪生存期間

3.2.2. 有効性の副次評価項目

本項では PFS の最終解析時点での副次評価項目の結果を中心に述べる。主な副次評価項目の追加解析の結果は 3.2.3 項に要約する。

3.2.2.1. 全生存期間（OS）

PFS の最終解析時点で，パルボシクリブ＋フルベストラント投与群の [redacted] 例（[redacted]%）およびプラセボ＋フルベストラント投与群の [redacted] 例（[redacted]%）の計 [redacted] 例に死亡が認められた（A5481023 治験総括報告書 Table 14.3.3.1）。両投与群とも 1 年生存率は [redacted]%であり，PFS の最終解析時点で[redacted] OS は[redacted]た。追跡期間の中央値は両投与群とも 5.6 ヵ月であった。なお，アジア人 [redacted] 例が死亡し，日本人[redacted]た（A5481023 治験総括報告書 Table 14.2.10.1，Table 14.4.1.5，臨床的有効性解析 Table 14.2.10.1.a，Table 14.2.10.1.j）。

追加解析 1 の時点で，さらに [redacted] 例の死亡が認められ，死亡例数は計 [redacted] 例となった（A5481023 Progression Free Survival Update report Table 1023.407.19）。

追加解析 2 の時点で，パルボシクリブ＋フルベストラント投与群の [redacted] 例（[redacted]%）およびプラセボ＋フルベストラント投与群の [redacted] 例（[redacted]%）の計 [redacted] 例で死亡が認められた（A5481023 Progression Free Survival Update report Table 1023.560.10）。OS を適切に評価するため，治験薬投与群のクロスオーバーは許容せず，約 198 例の死亡が確認された時点で OS の最終解析を実施する予定である。

3.2.2.2. 奏効（OR）

ITT 集団およびベースライン時に測定可能病変を有する患者集団における治験責任医師判定に基づく最良総合効果および ORR を Table 10 に示す。

Table 10. 治験責任医師判定に基づく最良総合効果[最終解析]：ITT 集団およびベースライン時に測定可能病変を有する患者集団（A5481023 試験）

	全体		アジア人		日本人	
	パルボシクリブ + FUL	プラセボ + FUL	パルボシクリブ + FUL	プラセボ + FUL	パルボシクリブ + FUL	プラセボ + FUL
ITT 集団	**N=347**	**N=174**	**N=74**	**N=31**	**N=27**	**N=8**
CR	0	3 (1.7)	0	0	0	0
PR	36 (10.4)	8 (4.6)	7 (9.5)	2 (6.5)	4 (14.8)	1 (12.5)
SD	244 (70.3)	97 (55.7)	54 (73.0)	22 (71.0)	19 (70.4)	7 (87.5)
PD	57 (16.4)	57 (32.8)	12 (16.2)	6 (19.4)	4 (14.8)	0
判定不能・評価なし	10 (2.9)	9 (5.2)	1 (1.4)	1 (3.2)	0	0
OR（CR または PR）	36 (10.4)	11 (6.3)	7 (9.5)	2 (6.5)	4 (14.8)	1 (12.5)
ORR の 95% CI[a]	[7.4, 14.1]	[3.2, 11.0]	[3.9, 18.5]	[0.8, 21.4]	[4.2, 33.7]	[0.3, 52.7]
層別オッズ比[b, c]	1.725		1.528		2.000	
95% CI[a]	[0.835, 3.896]		[0.274,16.583]		[0.145,106.194]	
p 値[d]	0.0791		0.4503		0.5191	
非層別オッズ比[b]	1.715		1.515		1.217	
95% CI[a]	[0.826, 3.834]		[0.265,15.751]		[0.096,68.407]	
p 値[d]	0.0843		0.4707		0.6812	
ベースライン時に測定可能病変を有する患者集団	**N=268**	**N=138**	**N=58**	**N=29**	**N=21**	**N=8**
CR	0	3 (2.2)	0	0	0	0
PR	36 (13.4)	8 (5.8)	7 (12.1)	2 (6.9)	4 (19.0)	1 (12.5)
SD	174 (64.9)	68 (49.3)	38 (65.5)	20 (69.0)	13 (61.9)	7 (87.5)
PD	50 (18.7)	52 (37.7)	12 (20.7)	6 (20.7)	4 (19.0)	0
判定不能・評価なし	8 (3.0)	7 (5.1)	1 (1.7)	1 (3.4)	0	0
OR（CR または PR）	36 (13.4)	11 (8.0)	7 (12.1)	2 (6.9)	4 (19.0)	1 (12.5)
ORR の 95% CI[a]	[9.6, 18.1]	[4.0, 13.8]	[5.0, 23.3]	[0.8, 22.8]	[5.4, 41.9]	[0.3, 52.7]
層別オッズ比[b, c]	1.771		1.712		2.000	
95% CI[a]	[0.849, 3.993]		[0.305,17.904]		[0.145,106.194]	
p 値[d]	0.0718		0.3983		0.5191	
非層別オッズ比[b]	1.792		1.853		1.647	
95% CI[a]	[0.855, 4.036]		[0.320,19.366]		[0.127,92.539]	
p 値[d]	0.0688		0.3671		0.5745	

引用：A5481023 治験総括報告書（5.3.5.1.3）Table 14.2.3.1，Table 14.2.3.2， 例数（%）
A5481023 臨床的有効性解析（5.3.5.3.1）Table 14.2.3.1.a，Table 14.2.3.1.j，Table 14.2.3.2.a，Table 14.2.3.2.j
CI：信頼区間，CR：完全奏効，FUL：フルベストラント，ITT：intent-to-treat，OR：奏効，ORR：奏効率，PD：疾患進行，PR：部分奏効，SD：安定

a. 正確法（Clopper-Pearson 法）を用いて算出した。
b. オッズ比 >1 であれば，パルボシクリブ＋フルベストラント投与群の ORR の方が高いことを示す。
c. 内臓転移の有無，過去に実施したホルモン療法に対する感受性を層別因子とした。
d. 正確検定の p 値（片側）

全体集団

ITT 集団における ORR は，パルボシクリブ ＋フルベストラント投与群で 10.4%（95%信頼区間：7.4%～14.1%），プラセボ＋フルベストラント投与群で 6.3%（95%信頼区間：3.2%～11.0%），層別オッズ比は 1.725［95%信頼区間：0.835～3.896，p = 0.0791（片側）］であった。ベースライン時に測定可能病変を有する患者集団における ORR は，パルボシクリブ ＋フルベストラント投与群で 13.4%（95%信頼区間：9.6%～18.1%），プラセボ＋フルベストラント投与群で 8.0%（95%信頼区間：4.0%～13.8%），層別オッズ比は 1.771［95%信頼区間：0.849～3.993，p = 0.0718（片側）］であった。ITT 集団およびベースライン時に測定可能病変を有する患者集団のいずれにおいても，ORR はパルボシクリブ＋フルベストラント投与群において数値的に高かったものの，統計的有意差は認められなかった。

アジア人集団

ITT 集団における ORR は，パルボシクリブ ＋フルベストラント投与群で 9.5%（95%信頼区間：3.9%～18.5%），プラセボ＋フルベストラント投与群で 6.5%（95%信頼区間：0.8%～21.4%），非層別オッズ比は 1.515［95%信頼区間：0.265～15.751，p = 0.4707（片側）］であった。ベースライン時に測定可能病変を有する患者集団における ORR は，パルボシクリブ＋フルベストラント投与群で 12.1%（95%信頼区間：5.0%～23.3%），プラセボ＋フルベストラント投与群で 6.9%（95%信頼区間：0.8%～22.8%）であった。

日本人集団

ITT 集団における ORR は，パルボシクリブ ＋フルベストラント投与群で 14.8%（95%信頼区間：4.2%～33.7%），プラセボ＋フルベストラント投与群で 12.5%（95%信頼区間：0.3%～52.7%），非層別オッズ比は 1.217［95%信頼区間：0.096～68.407，p = 0.6812（片側）］であった。ベースライン時に測定可能病変を有する患者集団における ORR は，パルボシクリブ +フルベストラント投与群で 19.0%（95%信頼区間：5.4%～41.9%），プラセボ＋フルベストラント投与群で 12.5%（95%信頼区間：0.3%～52.7%）であった。

3.2.2.3. 奏効期間（DOR）

最終解析時点の治験責任医師判定に基づく DOR を Table 11 に示す。全体集団の DOR の中央値は，パルボシクリブ＋フルベストラント投与群［9.3 ヵ月（95%信頼区間：4.0 ヵ月～推定不能）］がプラセボ＋フルベストラント投与群［5.7 ヵ月（95%信頼区間：3.7～5.7 ヵ月）］よりも長かった。アジア人および日本人では，いずれも DOR は中央値に達しなかった。

Table 11. 治験責任医師判定に基づく DOR［最終解析］：ITT 集団（A5481023 試験）

	全体		アジア人		日本人	
	パルボシクリブ + FUL N=347	プラセボ + FUL N=174	パルボシクリブ + FUL N=74	プラセボ + FUL N=31	パルボシクリブ + FUL N=27	プラセボ + FUL N=8
OR（CR または PR）	36 (10.4)	11 (6.3)	7 (9.5)	2 (6.5)	4 (14.8)	1 (12.5)
PD または死亡	5 (13.9)	2 (18.2)	1 (14.3)	0 (0.0)	1 (25.0)	0 (0.0)
打ち切り	31 (86.1)	9 (81.8)	6 (85.7)	2 (100)	3 (75.0)	1 (100)
奏効（CR または PR）期間の Kaplan-Meier 推定値（ヵ月）						
四分位点［95% CI］[a]						
25%	4.0 [3.4, NE]	5.7 [3.7, 5.7]	4.0 [4.0, NE]	NR [NE, NE]	4.0 [4.0, NE]	NR [NE, NE]
50%	9.3 [4.0, NE]	5.7 [3.7, 5.7]	NR [4.0, NE]	NR [NE, NE]	NR [4.0, NE]	NR [NE, NE]
75%	NR [9.3, NE]	5.7 [NE, NE]	NR [4.0, NE]	NR [NE, NE]	NR [4.0, NE]	NR [NE, NE]

引用：A5481023 治験総括報告書（5.3.5.1.3）Table 14.2.7.1，A5481023 臨床的有効性解析（5.3.5.3.1） 例数（%）Table 14.2.7.1.a，Table 14.2.7.1.j
CI：信頼区間，CR：完全奏効，DOR：奏効期間，FUL：フルベストラント，ITT：intent-to-treat，NE：推定不能，NR：未達，OR：奏効，PD：疾患進行，PR： 部分奏効
a. Brookmeyer-Crowley 法に基づく。
奏効例の割合は，評価例数（N）を分母とした。
イベント発現例および打ち切り例の割合は，奏効例数を分母とした。

3.2.2.4. 臨床的有用性（CBR）

ITT 集団における治験責任医師判定に基づく CBR（CR，PR または SD ≥24 週）の最終解析結果を Table 12 にまとめた。全体集団の CBR 率は，パルボシクリブ＋フルベストラント投与群（34.0%）でプラセボ＋フルベストラント投与群（19.0%）に比べて高く，層別オッズ比は 2.189［95%信頼区間：1.391～3.523，p = 0.0002（片側）］であり，統計的有意差が認められた。最終解析時点で SD であった患者の約半数は，追跡期間が 24 週未満であり，かつ治験を継続中であったため，最終解析時点の CBR 率は真の CBR 率より低く推定されている可能性があると考えられた。

アジア人の CBR 率は，パルボシクリブ＋フルベストラント投与群で 31.1%，プラセボ＋フルベストラント投与群で 29.0%であり，日本人の CBR 率は，パルボシクリブ＋フルベストラント投与群で 44.4%，プラセボ＋フルベストラント投与群で 75.0%であった。

Table 12. 治験責任医師判定に基づく CBR［最終解析］：ITT 集団（A5481023 試験）

	全体		アジア人		日本人	
	パルボシクリブ + FUL N=347	プラセボ + FUL N=174	パルボシクリブ + FUL N=74	プラセボ + FUL N=31	パルボシクリブ + FUL N=27	プラセボ + FUL N=8
CR	0	3 (1.7)	0	0	0	0
PR	36 (10.4)	8 (4.6)	7 (9.5)	2 (6.5)	4 (14.8)	1 (12.5)
SD（≥24 週）	82 (23.6)	22 (12.6)	16 (21.6)	7 (22.6)	8 (29.6)	5 (62.5)
SD（<24 週）	162 (46.7)	75 (43.1)	38 (51.4)	15 (48.4)	11 (40.7)	2 (25.0)
PD	57 (16.4)	57 (32.8)	12 (16.2)	6 (19.4)	4 (14.8)	0
判定不能・評価なし	10 (2.9)	9 (5.2)	1 (1.4)	1 (3.2)	0	0
CBR［CR + PR + SD（≥24 週）］	118 (34.0)	33 (19.0)	23 (31.1)	9 (29.0)	12 (44.4)	6 (75.0)
CBR 率の95% CI[a]	[29.0, 39.3]	[13.4, 25.6]	[20.8, 42.9]	[14.2, 48.0]	[25.5, 64.7]	[34.9, 96.8]
層別オッズ比 [b,c]	2.189		1.112		0.292	
95% CI[a]	[1.391, 3.523]		[0.411, 3.175]		[0.027, 2.201]	
p 値 [d]	0.0002		0.5086		0.9638	
非層別オッズ比 [c]	2.202		1.102		0.267	
95% CI[a]	[1.396, 3.530]		[0.407, 3.156]		[0.023, 1.920]	
p 値 [d]	0.0002		0.5147		0.9752	

引用：A5481023 治験総括報告書（5.3.5.1.3）Table 14.2.5.1，A5481023 臨床的有効性解析（5.3.5.3.1） 例数（%）Table 14.2.5.1.a，Table 14.2.5.1.j
CBR：臨床的有用性，CI：信頼区間，CR：完全奏効， FUL：フルベストラント，ITT：intent-to-treat，PD：疾患進行，PR：部分奏効，SD：安定
a. 正確法（Clopper-Pearson 法）を用いて算出した。
b. 内臓転移の有無，過去に実施したホルモン療法に対する感受性を層別因子とした。
c. オッズ比>1 であれば，パルボシクリブ＋フルベストラント投与群の CBR 率の方が高いことを示す。
d. 正確検定の p 値（片側）

3.2.3. 有効性の主要評価項目および副次評価項目のまとめ

最終解析および追加解析（追加解析 1 および 2）で得られた PFS，ORR および CBR 率について，全体および日本人の結果を Table 13 に示す。

Table 13. 治験責任医師判定に基づく有効性結果のまとめ［最終解析および追加解析］：ITT 集団（A5481023 試験）

	最終解析				追加解析 1				追加解析 2			
	全体		日本人		全体		日本人		全体		日本人	
	パルボシクリブ＋FUL N=347	プラセボ＋FUL N=174	パルボシクリブ＋FUL N=27	プラセボ＋FUL N=8	パルボシクリブ＋FUL N=347	プラセボ＋FUL N=174	パルボシクリブ＋FUL N=27	プラセボ＋FUL N=8	パルボシクリブ＋FUL N=347	プラセボ＋FUL N=174	パルボシクリブ＋FUL N=27	プラセボ＋FUL N=8
PFS イベント例数（%）	102 (29.4)	93 (53.4)	6 (22.2)	0	145 (41.8)	114 (65.5)	9 (33.3)	2 (25.0)	200 (57.6)	133 (76.4)	15 (55.6)	6 (75.0)
PFS 中央値（ヵ月）	9.2	3.8	NR	NR	9.5	4.6	NR	NR	11.2	4.6	13.6	11.2
[95% CI]	[7.5, NE]	[3.5, 5.5]	[7.5, NE]	[NE, NE]	[9.2, 11.0]	[3.5, 5.6]	[7.5, NE]	[5.6, NE]	[9.5, 12.9]	[3.5, 5.6]	[7.5, NE]	[5.6, NE]
ハザード比	0.422		1.43×10^{7}		0.461		1.667		0.497		0.815	
[95% CI]	[0.318, 0.560]		[0.000, NE]		[0.360, 0.591]		[0.359, 7.738]		[0.398, 0.620]		[0.315, 2.107]	
p 値	<0.000001		0.920279		<0.000001		0.746844		<0.000001		0.339391	
ORR（%）	10.4	6.3	14.8	12.5	19.0	8.6	18.5	25.0	21.0	8.6	18.5	25.0
[95% CI][a]	[7.4, 14.1]	[3.2, 11.0]	[4.2, 33.7]	[0.3, 52.7]	[15.0, 23.6]	[4.9, 13.8]	[6.3, 38.1]	[3.2, 65.1]	[16.9, 25.7]	[4.9, 13.8]	[6.3, 38.1]	[3.2, 65.1]
オッズ比	1.725		1.217		2.474		0.682		2.783		0.682	
[95% CI]	[0.835, 3.896]		[0.096, 68.407]		[1.362, 4.911]		[0.082, 8.961]		[1.563, 5.603]		[0.082, 8.961]	
p 値	0.0791		0.6812		0.0010		0.8204		0.0001		0.8204	
CBR 率（%）	34.0	19.0	44.4	75.0	66.6	39.7	74.1	87.5	66.3	39.7	74.1	87.5
[95% CI] [a]	[29.0, 39.3]	[13.4, 25.6]	[25.5, 64.7]	[34.9, 96.8]	[61.3, 71.5]	[32.3, 47.3]	[53.7, 88.9]	[47.3, 99.7]	[61.0, 71.2]	[32.3, 47.3]	[53.7, 88.9]	[47.3, 99.7]
オッズ比	2.189		0.267		3.047		0.408		3.016		0.408	
[95% CI]	[1.391, 3.523]		[0.023, 1.920]		[2.067, 4.605]		[0.008, 4.344]		[2.046, 4.565]		[0.008, 4.344]	
p 値	0.0002		0.9752		<0.0001		0.9057		<0.0001		0.9057	

引用：A5481023 治験総括報告書（5.3.5.1.3）Table 14.2.1.1.1，Table 14.2.3.1，Table 14.2.5.1，A5481023 Progression Free Survival Update report（5.3.5.1.3）Table 1023.407.9，Table 1023.407.12，Table 1023.407.15，Table 1023.560.1，Table 1023.560.4，Table 1023.560.7，A5481023 臨床的有効性解析（5.3.5.3.1）Table 14.2.1.1.1.j，Table 14.2.3.1.j，Table 14.2.5.1.j，Table 1023.407.9.j，Table 1023.407.12.j，Table 1023.407.15.j，Table 1023.560.2，Table 1023.560.6，Table 1023.560.7.j

CI：信頼区間，CBR：臨床的有用性，FUL：フルベストラント，ITT：intent-to-treat，NE：推定不能，NR：未達，ORR：奏効率，PFS：無増悪生存期間

ハザード比およびオッズ比については，全体集団では層別解析，日本人集団では非層別解析の結果を提示した。

a. 正確法（Clopper-Pearson 法）を用いて算出した。

3.2.3.1. 主要評価項目

全体集団

最終解析の治験責任医師判定に基づく PFS 中央値は，パルボシクリブ＋フルベストラント投与群では 9.2 ヵ月およびプラセボ＋フルベストラント投与群では 3.8 ヵ月であり，パルボシクリブ＋フルベストラント投与群で PFS の延長が認められた［層別ハザード比= 0.422，95%信頼区間：0.318～0.560，p <0.000001（片側）］。追加解析 1 および追加解析 2 においても一貫した結果が得られた。333 例（521 例の 64%）の PFS イベントで実施された追加解析 2 では，両投与群ともに PFS が延長し，治験責任医師判定に基づく PFS 中央値は，パルボシクリブ＋フルベストラント投与群では 11.2 ヵ月，プラセボ＋フルベストラント投与群では 4.6 ヵ月であった［層別ハザード比 ＝0.497，95%信頼区間：0.398～0.620，p <0.000001（片側）］。

日本人集団

最終解析では，全体集団と比較して両投与群ともに PFS イベント数が少なく（パルボシクリブ＋フルベストラント投与群 : 29.4% vs 22.2%，プラセボ＋フルベストラント投与群 : 53.4% vs 0%），日本人の PFS は中央値に達しなかった。また，プラセボ＋フルベストラント投与群に PFS のイベントが認められず，日本人において全体集団と一貫した結果は得られなかった。

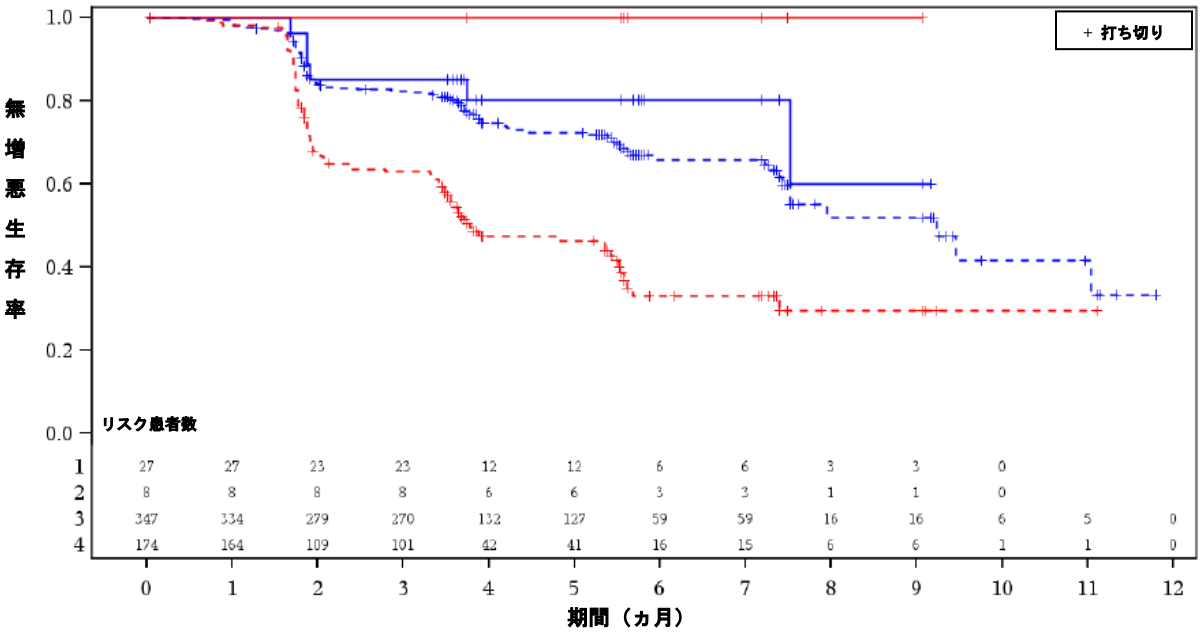
追加解析 1 では，PFS イベントがパルボシクリブ＋フルベストラント投与群の 27 例中 9 例，プラセボ＋フルベストラント投与群の 8 例中 2 例に認められたものの，この時点においても全体集団と比較して日本人の PFS イベント数は少なく（パルボシクリブ＋フルベストラント投与群：41.8% vs 33.3%，プラセボ＋フルベストラント投与群 : 65.5% vs 25.0%），日本人の PFS は中央値に達しなかった［非層別ハザード比 = 1.667，95%信頼区間 : 0.359～7.738，p = 0.746844（片側）］。

追加解析 2 では，PFS イベントがパルボシクリブ＋フルベストラント投与群の 27 例中 15 例，プラセボ＋フルベストラント投与群の 8 例中 6 例に認められ，全体集団と日本人で PFS イベント発現率は同程度であった（パルボシクリブ＋フルベストラント投与群：57.6% vs 55.6%，プラセボ＋フルベストラント投与群：76.4% vs 75.0%）。治験責任医師判定に基づく PFS 中央値は，パルボシクリブ＋フルベストラント投与群では 13.6 ヵ月，プラセボ＋フルベストラント投与群では 11.2 ヵ月であった［非層別ハザード比 = 0.815, 95%信頼区間 : 0.315～2.107, p = 0.339391（片側）］。

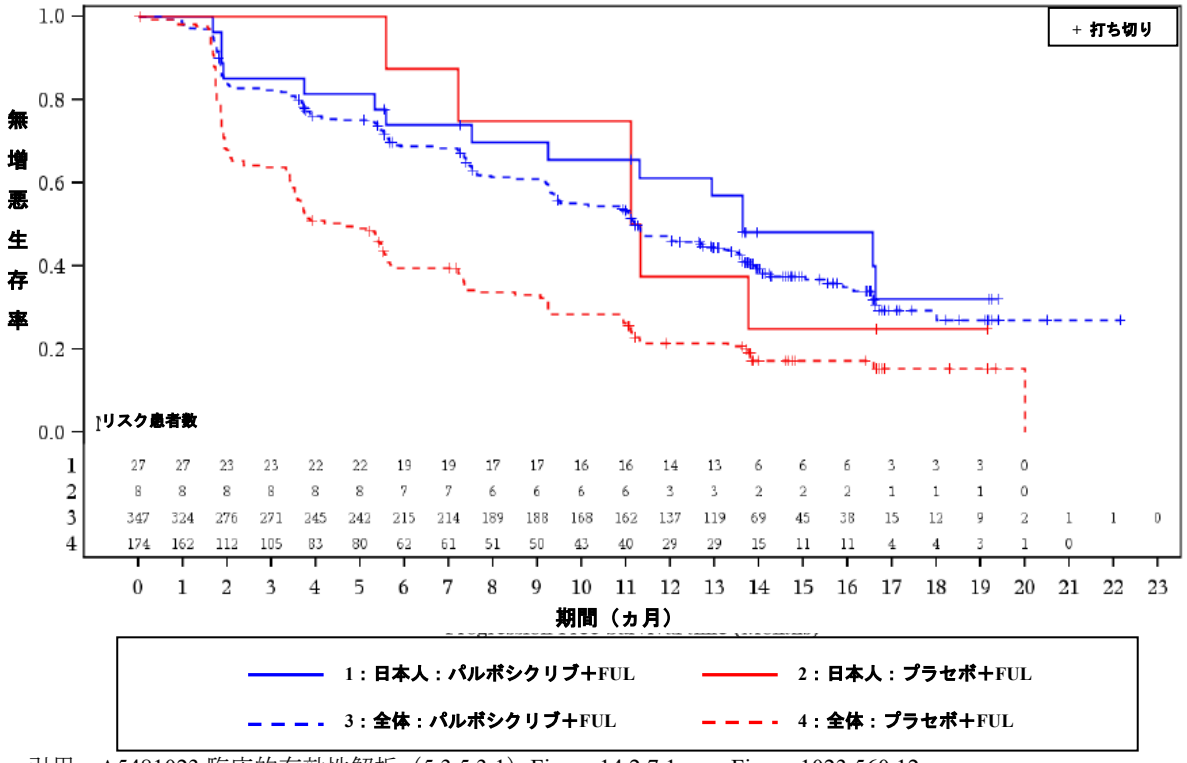
全体集団および日本人の PFS の Kaplan-Meier 曲線の比較を Figure 12 に示した。最終解析において，日本人の PFS イベント数が少ないため厳密な比較は困難であるが，治験期間を通じて日本人のパルボシクリブ＋フルベストラント投与群の無増悪生存率は全体の無増悪生存率と同様もしくはやや上回る傾向がみられた。一方，プラセボ＋フルベストラント投与群では，日本人で PFS イベントが認められなかったため，全体集団と日本人の Kaplan-Meier 曲線は大きく乖離していた。追加解析 2 において，最終解析時点と同様に，パルボシクリブ+フルベストラント投与群では，日本人の無増悪生存率は全体集団の無増悪生存率と同様もしくはやや上回る傾向がみられた。一方，プラセボ＋フルベストラント投与群では，日本人と全体における Kaplan-Meier 曲線の結果の乖離は縮小していた。

Figure 12.　治験責任医師判定に基づく PFS の Kaplan-Meier 曲線の比較［最終解析および追加解析 2］：ITT 集団，全体および日本人（A5481023 試験）

［最終解析］



［追加解析 2］



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

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

3.2.3.2. 副次評価項目

全体集団

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

日本人集団

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

3.2.4. 患者報告アウトカム（PRO）

PRO の詳細は A5481023 治験総括報告書 9.7.1.4.1.3 項に記載した。

3.2.4.1. EORTC-QLQ-C30

ベースラインからサイクル 14 まで，EORTC-QLQ-C30 で 1 項目以上の質問に回答している患者の割合は，パルボシクリブ＋フルベストラント投与群で 96.9%～100%，プラセボ＋フルベストラント投与群で 95.8%～100%であった（A5481023 治験総括報告書 Table 14.5.1.1.1）。

EORTC-QLQ-C30 の全般的 QoL および機能スケールについて，ベースラインからの変化量における投与群間の差を推定したフォレストプロットを Figure 13 に示す。

全般的 QoL

全般的 QoL のベースラインスコア平均値は，両投与群で比較的高く，パルボシクリブ＋フルベストラント投与群とプラセボ＋フルベストラント投与群でほぼ同じ値であった［65.9（95%信頼区間：63.5～68.2）vs 65.3（95%信頼区間：61.9～68.6）］（A5481023 治験総括報告書 Table 14.5.1.1.2.1）。

全般的 QoL のベースラインからの変化量について，パルボシクリブ＋フルベストラント投与群では全般的 QoL が維持され，プラセボ＋フルベストラント投与群では全般的 QoL が悪化し，投与群間に統計的有意差が認められた［-0.9（95%信頼区間：-2.5～0.7）vs -4.0（95%信頼区間：-6.3～-1.7），p = 0.0313］（A5481023 治験総括報告書 Table 14.5.1.1.2.4）。

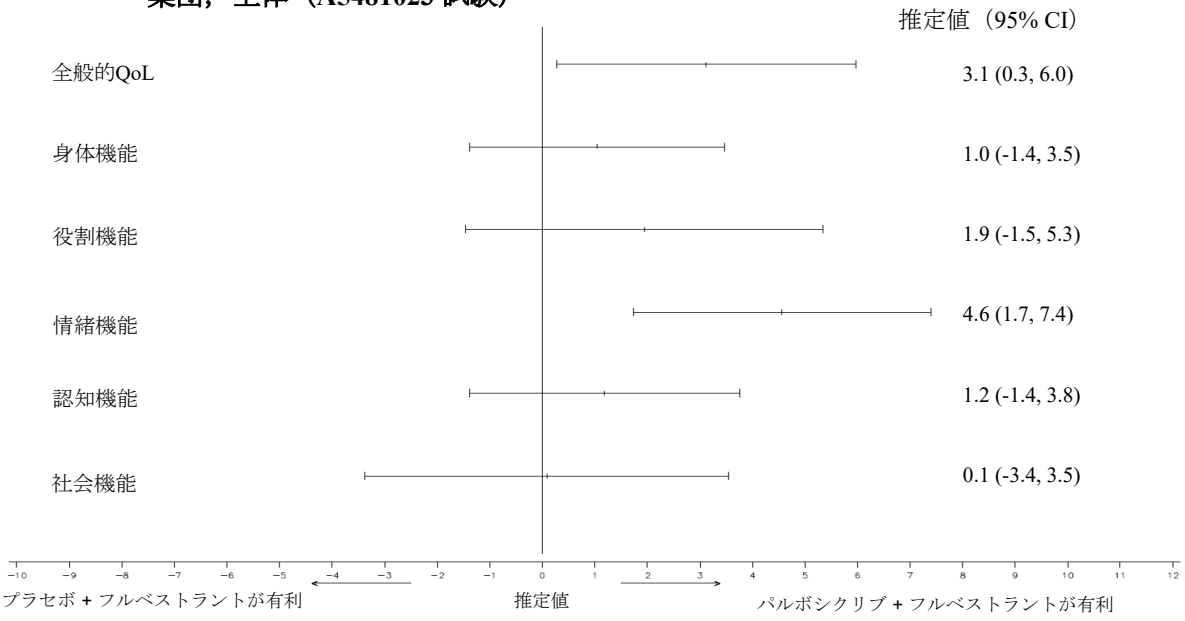
アジア人および日本人においても，全体と同様に，パルボシクリブ＋フルベストラント投与群でプラセボ＋フルベストラント投与群と比較して全般的 QoL が維持される傾向が認められた。パルボシクリブ＋フルベストラント投与群およびプラセボ＋フルベストラント投与群の全般的 QoL のベースラインからの変化量は，アジア人では，-1.1（95%信頼区間：-4.6～2.5）vs -2.8（95%信頼区間：-8.3～2.8），日本人では，-2.6（95%信頼区間：-9.6～4.5）vs -12.0（95%信頼区間：-25.1～1.1）であった（A5481023 臨床的有効性解析 Table 14.5.1.1.2.4.a，Table 14.5.1.1.2.4.j）。

機能スケール：「身体機能」「役割機能」「情緒機能」「認知機能」「社会機能」

「情緒機能」のベースラインからの変化量について，パルボシクリブ＋フルベストラント投与群でプラセボ＋フルベストラント投与群と比較して改善が示され，投与群間で統計的有意差が認められた［2.7（95%信頼区間：1.1～4.3）vs -1.9（95%信頼区間：-4.2～0.5），p = 0.0016］。「身体機能」，「役割機能」，「認知機能」および「社会機能」のベースラインからの変化量については，投与群間に統計的有意差は認められなかった（A5481023 治験総括報告書 Table 14.5.1.1.2.4）。

「情緒機能」について，アジア人では投与群間で同様の結果であり［情緒機能のベースラインからの変化量：1.6（95%信頼区間：-1.6～4.9）vs 1.3（95%信頼区間：-3.8～6.4）］，日本人では，全体と同様に，パルボシクリブ＋フルベストラント投与群で改善している傾向が認められた［情緒機能のベースラインからの変化量：2.7（95%信頼区間：-2.1～7.4）vs -5.5（95%信頼区間：-14.0～3.0）］（A5481023 臨床的有効性解析 Table 14.5.1.1.2.4.a，Table 14.5.1.1.2.4.j）。

Figure 13. EORTC-QLQ-C30 全般的 QoL および機能スケールのベースラインからの変化量における投与群間の差の推定　フォレストプロット（反復測定混合効果モデル）：PRO 集団，全体（A5481023 試験）



引用：A5481023 治験総括報告書（5.3.5.1.3）Figure 14.5.5.1
CI：信頼区間，EORTC-QLQ-C30：欧州がん研究治療機関 QOL 調査票-C30，PRO：患者報告アウトカム，QoL：クオリティ・オブ・ライフ
注：スコアが高いほど機能が良好である。このため，差が正であれば，パルボシクリブ＋フルベストラント投与群の方が良好であることを示す。

症状スケール：「疲労」「悪心・嘔吐」「疼痛」「呼吸困難」「不眠症」「食欲減退」「便秘」「下痢」「経済的困窮」

EORTC-QLQ-C30 の各症状スケールのベースラインスコア平均値は，「不眠症」（パルボシクリブ＋フルベストラント投与群が 26.3，プラセボ＋フルベストラント投与群が 32.9）を除き，投与群間で同様であった（A5481023 治験総括報告書 Table 14.5.1.1.2.1）。

「疼痛」スコアのベースラインからの変化量について，パルボシクリブ＋フルベストラント投与群ではプラセボ＋フルベストラント投与群に比べて，統計的に有意な改善が認められた［-3.3（95%信頼区間：-5.1～-1.5）vs 2.0（95%信頼区間：-0.6～4.6），p = 0.0011］。「悪心・嘔吐」スコアのベースラインからの変化量について，パルボシクリブ＋フルベストラント投与群ではプラセボ＋フルベストラント投与群に比べて悪化が少なく，統計的有意差が認められた［1.7（95%信頼区間：0.4～3.0）vs 4.2（95%信頼区間：2.3～6.1），p = 0.0369］。その他の EORTC-QLQ-C30 の症状スケールについては，ベースラインからの変化量に，投与群間の統計的有意差は認められなかった（A5481023 治験総括報告書 Table 14.5.1.1.2.4）。

「疼痛」スコアがベースライン時から治験期間中に 10 点以上増加した場合に「悪化」と定義した。パルボシクリブ＋フルベストラント投与群の 131 例（39.1%）およびプラセボ＋フルベストラント投与群の 83 例（50.0%）に悪化が認められた。「疼痛」スコアの TTD 中央値は，パルボシクリブ＋フルベストラント投与群で 8.0 ヵ月（95%信頼区間：5.6 ヵ月～推定不能），プラセボ＋フルベストラント投与群で 2.8 ヵ月（95%信頼区間：2.3～5.4 ヵ月）であった（Table 14）。非層別ハザード比は 0.642（95%信頼区間：0.487～0.846，p = 0.000993）であり，パルボシクリブ＋フルベストラント投与群で統計的に有意な「疼痛」スコアの TTD の延長が認められた。

アジア人および日本人においても，全体と同様に，パルボシクリブ＋フルベストラント投与群でプラセボ＋フルベストラント投与群に比べて，「疼痛」スコアの TTD が延長する傾向が認められた［アジア人の非層別ハザード比：0.702（95%信頼区間：0.385～1.281），日本人の非層別ハザード比：0.673（95%信頼区間：0.239～1.896）］（Table 14）（A5481023 臨床的有効性解析 Table 14.5.1.1.3.a，Table 14.5.1.1.3.j）。

Table 14. EORTC-QLQ-C30 疼痛スコアの悪化（10 点以上の増加）までの期間：PRO 集団（A5481023 試験）

	全体		アジア人		日本人	
	パルボシクリブ＋FUL	プラセボ＋FUL	パルボシクリブ＋FUL	プラセボ＋FUL	パルボシクリブ＋FUL	プラセボ＋FUL
	N=335	N=166	N=73	N=30	N=27	N=8
症状スケールの疼痛スコアが治験期間中に 10 点以上増加した患者［例数（%）］	131 (39.1)	83 (50.0)	32 (43.8)	16 (53.3)	13 (48.1)	5 (62.5)
症状スケールの疼痛スコアが治験期間中に 10 点以上増加しなかった患者［例数（%）］	204 (60.9)	83 (50.0)	41 (56.2)	14 (46.7)	14 (51.9)	3 (37.5)
イベント発現までの期間の Kaplan-Meier 推定値（ヵ月）						
四分位点［95% CI］[a]						
25%	1.9 [1.2, 2.2]	1.0 [1.0, 1.9]	1.8 [1.0, 1.9]	1.0 [1.0, 1.8]	1.2 [1.0, 1.9]	1.0 [0.9, 4.6]
50%	8.0 [5.6, NE]	2.8 [2.3, 5.4]	4.9 [3.0, NE]	2.8 [1.0, NE]	4.6 [1.4, NE]	3.2 [0.9, NE]
75%	NR [NE, NE]	NR [NE, NE]	NR [NE, NE]	NR [4.6, NE]	NR [NE, NE]	NR [1.0, NE]
非層別ハザード比 [b,c]	0.642		0.702		0.673	
ハザード比の 95% CI	0.487, 0.846		0.385, 1.281		0.239, 1.896	
p 値 [d]	0.000993		0.143546		0.228025	

引用：A5481023 治験総括報告書（5.3.5.1.3）Table 14.5.1.1.3, A5481023 臨床的有効性解析（5.3.5.3.1）Table 14.5.1.1.3.a, Table 14.5.1.1.3.j

CI：信頼区間，EORTC-QLQ-C30：欧州がん研究治療機関 QOL 調査票-C30，FUL：フルベストラント，NE：推定不能，NR：未達，PRO：患者報告アウトカム

a. Brookmeyer-Crowley 法に基づく。
b. 比例ハザード性を仮定すると，ハザード比 <1 であれば，パルボシクリブ＋フルベストラント投与群のハザードの方が低いことを示す。
c. Cox 比例ハザードモデルにより推定した。
d. ログランク検定の p 値（片側）

3.2.4.2. EORTC-QLQ-BR23

ベースラインからサイクル 14 まで，EORTC-QLQ-BR23 で 1 項目以上の質問に回答している患者の割合は，パルボシクリブ＋フルベストラント投与群で 93.8%～100%，プラセボ＋フルベストラント投与群で 95.8%～100%であった（A5481023 治験総括報告書 Table 14.5.1.2.1）。

機能スケール：「容姿」「性生活」「性生活の満足度」「健康の見通しについての心配」

EORTC-QLQ-BR23 の各機能スケールのベースラインスコア平均値は，投与群間で同様であった。いずれの機能スケールにおいても，ベースラインからの変化量について投与群間に統計的有意差は認められなかった（A5481023 治験総括報告書 Table 14.5.1.2.2.1，Table 14.5.1.2.2.4）。

日本人およびアジア人においても，両投与群のベースラインスコア平均値およびベースラインからの変化量において，投与群間に統計的有意差は認められなかった。日本人の「性生活の満足度」についてはプラセボ＋フルベストラント投与群でベースラインからの変化量のデータがないため投与群間の比較はできなかった。

症状スケール：「治療副作用」「乳房の症状」「腕の症状」「脱毛による気持ちの落ち込み」

「脱毛による気持ちの落ち込み」のベースラインからの変化量について，投与群間で統計的有意差が認められ［2.9（95%信頼区間：-1.7～7.4）vs -6.0（95%信頼区間：-12.3～0.3），p = 0.0255］，プラセボ＋フルベストラント投与群で良好な結果であった。EORTC-QLQ-BR23 のその他の症状スケールについては，投与群間に統計的有意差は認められなかった（A5481023 治験総括報告書 Table 14.5.1.2.2.4）。

アジア人および日本人においても投与群間で大きな違いは認められなかった（A5481023 臨床的有効性解析 Table 14.5.1.2.2.1.a，Table 14.5.1.2.2.1.j，Table 14.5.1.2.2.4.a，Table 14.5.1.2.2.4.j）。

3.2.4.3. EQ-5D

ベースラインからサイクル 14 まで，EQ-5D で 1 項目以上の質問に回答している患者の割合は，パルボシクリブ＋フルベストラント投与群で 87.5%～100%，プラセボ＋フルベストラント投与群でサイクル 12（2 例中 1 例：50.0%）を除き，95.8%～100%であった（A5481023 治験総括報告書 Table 14.5.2.1）。

患者の大半は，「移動の程度」，「身の回りの管理」および「ふだんの活動」について，ベースライン時に「問題なし」と報告しており，「痛み／不快感」については，ベースライン時に「やや問題あり」と報告していた。「不安／ふさぎ込み」については，ベースライン時に「問題なし」，「やや問題あり」と報告していた患者の割合は，投与群間でほぼ同じであった。いずれの項目においても，ベースライン時に「非常に問題がある」と報告した患者の割合は両投与群ともに低く，ベースライン後も顕著な変化はみられなかった（A5481023 治験総括報告書 Table 14.5.2.2.5）。

EQ-5D インデックススコアは，パルボシクリブ＋フルベストラント投与群でプラセボ＋フルベストラント投与群と比較して，統計的に有意に高かった［0.740（95%信頼区間：0.72～0.76）vs 0.703（95%信頼区間：0.67～0.73），p = 0.0308］（A5481023 治験総括報告書 Table 14.5.2.2.3）。また，EQ-5D インデックススコアのベースラインからの変化量について，パルボシクリブ＋フルベストラント投与群でプラセボ＋フルベストラント投与群よりも良好であり，統計的有意差が認められた［0.006（95%信頼区間：-0.01～0.03）vs -0.031（95%信頼区間：-0.06～0.00），p = 0.0308］（A5481023 治験総括報告書 Table 14.5.2.2.4）。全身の健康状態を評価する EQ-VAS スコアでは，投与群間に統計的有意差は認められなかった（A5481023 治験総括報告書 Table 14.5.2.3.3，Table 14.5.2.3.4）。

また，EQ-5D インデックススコアのベースラインからの変化量について，アジア人では投与群間で同様の結果であり［0.003（95%信頼区間：-0.03～0.04）vs 0.002（95%信頼区間：-0.06～0.06）］，日本人では，全体と同様に，パルボシクリブ＋フルベストラント投与群で良好な傾向が認められた［0.009（95%信頼区間：-0.05～0.07）vs -0.115（95%信頼区間：-0.23～0.00），p = 0.0589］（A5481023 臨床的有効性解析 Table 14.5.2.2.4.a，Table 14.5.2.2.4.j）。

3.2.4.4. まとめ

プラセボ＋フルベストラント投与群と比較して，パルボシクリブ＋フルベストラント投与群では投与期間中の全般的 QoL が有意に高く維持され，「情緒機能」および「疼痛」はベースラインからの有意な改善がみられた。これらの PRO の結果は，パルボシクリブとフルベストラント併用投与の良好なリスク・ベネフィットプロファイルを支持するものであった。なお，「脱毛による気持ちの落ち込み」は，パルボシクリブ＋フルベストラント投与群と比較して，プラセボ＋フルベストラント投与群で良好な結果であった。

3.2.5. バイオマーカー

3.2.5.1. ER，PgR および HER2 の定性分析

患者の登録は各治験実施施設の臨床検査室で評価した ER，PgR および HER2 ステータスの結果に基づいて実施した。ほぼ全例（97.7%）が ER 陽性であり 70.0%の患者が PgR 陽性であった。ER 陰性の 3 例（パルボシクリブ＋フルベストラント投与群 1 例，プラセボ＋フルベストラント投与群 2 例）は PgR 陽性であった。各投与群 2 例の計 4 例で HER2 陽性［免疫組織化学染色（IHC）法で 2+］が報告されたが，その後の蛍光 in situ ハイブリダイゼーション（FISH）法により，4 例とも HER2 陰性であることが確認された（A5481023 治験総括報告書 Table 14.6.1.2.1）。

登録された患者 521 例中 490 例の組織スライドまたは組織ブロックが中央検査機関に送られ，中央検査機関で分析された。その結果，490 例中 87 例の試料は，腫瘍が含まれていない，またはヘマトキシリン･エオジン染色を施されていなかったため評価不能であった。403 例の試料のうち，ER，PgR および HER2 の IHC 分析を実施することができたのはそれぞれ 380，375 および 376 例であった。

中央検査機関における定性分析結果を Table 15 に示す。パルボシクリブ＋フルベストラント投与群の 224 例（64.6%）およびプラセボ＋フルベストラント投与群の 115 例（66.1%）が ER 陽性と判定され，パルボシクリブ＋フルベストラント投与群の 26 例（7.5%）およびプラセボ＋フルベストラント投与群の 15 例（8.6%）の計 41 例が ER 陰性と判定された。また，パルボシクリブ＋フルベストラント投与群の 154 例（44.4%）およびプラセボ＋フルベストラント投与群の 90 例（51.7%）が PgR 陽性と判定され，パルボシクリブ＋フルベストラント投与群の 92 例（26.5%）およびプラセボ＋フルベストラント投与群の 39 例（22.4%）が PgR 陰性と判定された。

HER2 発現は，中央検査機関でまず IHC 法により評価した。IHC 法での結果が「陽性」または「境界域」であれば，FISH 法を適用した。IHC 法により，パルボシクリブ＋フルベストラント投与群の 166 例（47.8%）およびプラセボ＋フルベストラント投与群の 90 例（51.7%）が HER2 陰性と判定された。パルボシクリブ＋フルベストラント投与群の 72 例（20.7%）およびプラセボ＋フルベストラント投与群の 34 例（19.5%）が，IHC 法で「境界域」（IHC 2+）であった。FISH 法により，パルボシクリブ＋フルベストラント投与群の 58 例が HER2 陰性，10 例が HER2 陽性であることが確認され（検査不能 4 例），プラセボ＋フルベストラント投与群の 28 例が HER2 陰性，5 例が HER2 陽性であることが確認された（検査不能 1 例）。

Table 15. ベースライン時の ER，PgR および HER2 の定性分析結果（中央検査）：ITT 集団（A5481023 試験）

	パルボシクリブ＋FUL N=347	プラセボ＋FUL N=174
ER（IHC 法）		
陽性	224 (64.6)	115 (66.1)
陰性	26 (7.5)	15 (8.6)
欠測	97 (28.0)	44 (25.3)
PgR（IHC 法）		
陽性	154 (44.4)	90 (51.7)
陰性	92 (26.5)	39 (22.4)
欠測	101 (29.1)	45 (25.9)
HER2（IHC 法）		
陽性	9 (2.6)	5 (2.9)
陰性	166 (47.8)	90 (51.7)
境界域	72 (20.7)	34 (19.5)
欠測	100 (28.8)	45 (25.9)

引用：A5481023 治験総括報告書（5.3.5.1.3）Table 14.6.1.2.2 例数（%）
ER：エストロゲン受容体，FISH：蛍光 in situ ハイブリダイゼーション，FUL：フルベストラント，HER2：ヒト上皮増殖因子受容体 2，IHC：免疫組織化学染色，ITT：intent-to-treat，PgR：プロゲステロン受容体
IHC 法による ER および PgR の結果：H スコアが 1 以上であれば「陽性」，1 未満であれば「陰性」とした。
IHC 法による HER2 の結果：0，1+を「陰性」，2+を「境界域」，3+を「陽性」に分類した。
IHC 法で HER2 が「境界域」であったパルボシクリブ＋フルベストラント投与群 72 例の FISH 法による検査結果は，HER2 陰性 58 例，HER2 陽性 10 例，検査不能 4 例であった。
IHC 法で HER2 が「境界域」であったプラセボ＋フルベストラント投与群の 34 例の FISH 法の検査結果は，HER2 陰性 28 例，HER2 陽性 5 例，検査不能 1 例であった。
HER2 の定性分析結果が「欠測」であった 1 例は，FISH 法で HER2 陰性であった。
欠測データとは，腫瘍試料が検査に適さないまたは検査不能であったことを示す。

IHC 法による ER および PgR の評価は，分析のバリデーション，試料処理，ならびに測定および解釈の主観性などにより必ずしも結果が一致しないという課題に直面していることはよく知られている（Gown 2008, Allred 2008, Allison 2008, Hammond 2010）。多国籍共同グループの報告から，患者を登録した主要施設と中央検査機関で実施した ER 検査および PgR 検査の結果の一致率は約 81.7%～87.9%であることが示された。本治験では，中央検査機関で検査した試料 250 個中 224 個が ER 陽性であり，治験実施施設の臨床検査室の結果との一致率は 89.6%であった。この結果は，報告された一致率と一貫している。

3.2.5.1.1. 中央検査機関の ER，PgR，HER2 ステータス別の主要評価項目の探索的感度分析

中央検査機関の結果における ER，PgR，HER2 ステータス別にみた PFS 結果を Table 16 に示す。中央検査機関で ER 陽性と判定された患者集団では，治験責任医師判定に基づく PFS 中央値は，パルボシクリブ＋フルベストラント投与群で 9.2 ヵ月（95%信頼区間：7.5 ヵ月～推定不能）であり，プラセボ＋フルベストラント投与群の 3.7 ヵ月（95%信頼区間：3.4～5.6 ヵ月）よりも延長していた。中央検査機関で ER 陰性と判定された患者集団では，パルボシクリブ＋フルベストラント投与群 26 例のうち，データカットオフ時点で報告されていた PFS イベントは 8 例のため PFS 中央値に達せず，プラセボ＋フルベストラント投与群の PFS 中央値は 3.8 ヵ月（95%信頼区間：1.6 ヵ月～推定不能）であった。

中央検査機関で PgR を評価した患者において, パルボシクリブ＋フルベストラント投与群における PFS 中央値は, PgR 陽性患者で 9.2 ヵ月（95%信頼区間 : 7.5～推定不能）, PgR 陰性患者で 5.9 ヵ月（95%信頼区間 : 5.5 ヵ月～推定不能）であった。プラセボ＋フルベストラント投与群における PFS 中央値は，PgR 陽性患者で 5.4 ヵ月（95%信頼区間：3.6～5.7 ヵ月），PgR 陰性患者で 3.5 ヵ月（95%信頼区間：1.9～3.8 ヵ月）であった。

パルボシクリブ＋フルベストラント投与群では，中央検査機関にて HER2 陰性と判定された患者集団の PFS 中央値は，HER2 陽性と判定された患者集団の PFS 中央値よりも長かった［9.2 ヵ月（95%信頼区間：7.5 ヵ月～推定不能）vs 7.5 ヵ月（95%信頼区間：5.2 ヵ月～推定不能）］。ただし，HER2 陽性患者 19 例のうち PFS イベントが認められた患者は 5 例のみであった。プラセボ＋フルベストラント投与群では，HER2 陰性患者の PFS 中央値は 3.7 ヵ月（95%信頼区間：3.3～5.5 ヵ月）であった。HER2 陽性患者 10 例のうち PFS イベントが認められた患者は 2 例のみであり PFS は中央値に達しなかった。詳細は A5481023 治験総括報告書 11.7.1 項に記載した。

Table 16. ER, PgR, HER2 ステータス別の PFS 探索的評価（中央検査）: ITT 集団（A5481023 試験）

	パルボシクリブ＋FUL N=347					
	ER		PgR		HER2	
	陽性 n=224	陰性 n=26	陽性 n=154	陰性 n=92	陽性 n=19	陰性 n=225
イベント発現例数	65	8	42	30	5	66
PFS						
中央値（ヵ月）	9.2	NR	9.2	5.9	7.5	9.2
95% CI [a]	[7.5, NE]	[3.9, NE]	[7.5, NE]	[5.5, NE]	[5.2, NE]	[7.5, NE]
	プラセボ＋FUL N=174					
	ER		PgR		HER2	
	陽性 n=115	陰性 n=15	陽性 n=90	陰性 n=39	陽性 n=10	陰性 n=118
イベント発現例数	60	8	43	24	2	65
PFS						
中央値（ヵ月）	3.7	3.8	5.4	3.5	NR	3.7
95% CI [a]	[3.4, 5.6]	[1.6, NE]	[3.6, 5.7]	[1.9, 3.8]	[1.9, NE]	[3.3, 5.5]

引用：A5481023 治験総括報告書（5.3.5.1.3）Table 14.6.2.1
CEP17 : chromosome enumeration probe 17，CI : 信頼区間，ER : エストロゲン受容体，FISH : 蛍光 in situ ハイブリダイゼーション，FUL : フルベストラント，HER2 : ヒト上皮増殖因子受容体 2，IHC : 免疫組織化学染色，ITT : intent-to-treat，n : 該当患者数，NE : 推定不能，NR : 未達，PFS : 無増悪生存期間，PgR : プロゲステロン受容体
IHC 法による ER および PgR の結果 : H スコアが 1 以上であれば「陽性」，1 未満であれば「陰性」とした。
IHC 法による HER2 の結果 : 0，1+を「陰性」，3+を「陽性」に分類した。（IHC）2+の「境界域」の場合には，結果が「陽性」か「陰性」かを確認するために FISH 法（HER2/CEP17 比）を実施した。HER2/CEP17 比が 2 以上であれば「陽性」，2 未満であれば「陰性」とした。
a. Brookmeyer-Crowley 法に基づく。

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

3.3. 部分集団における結果の比較

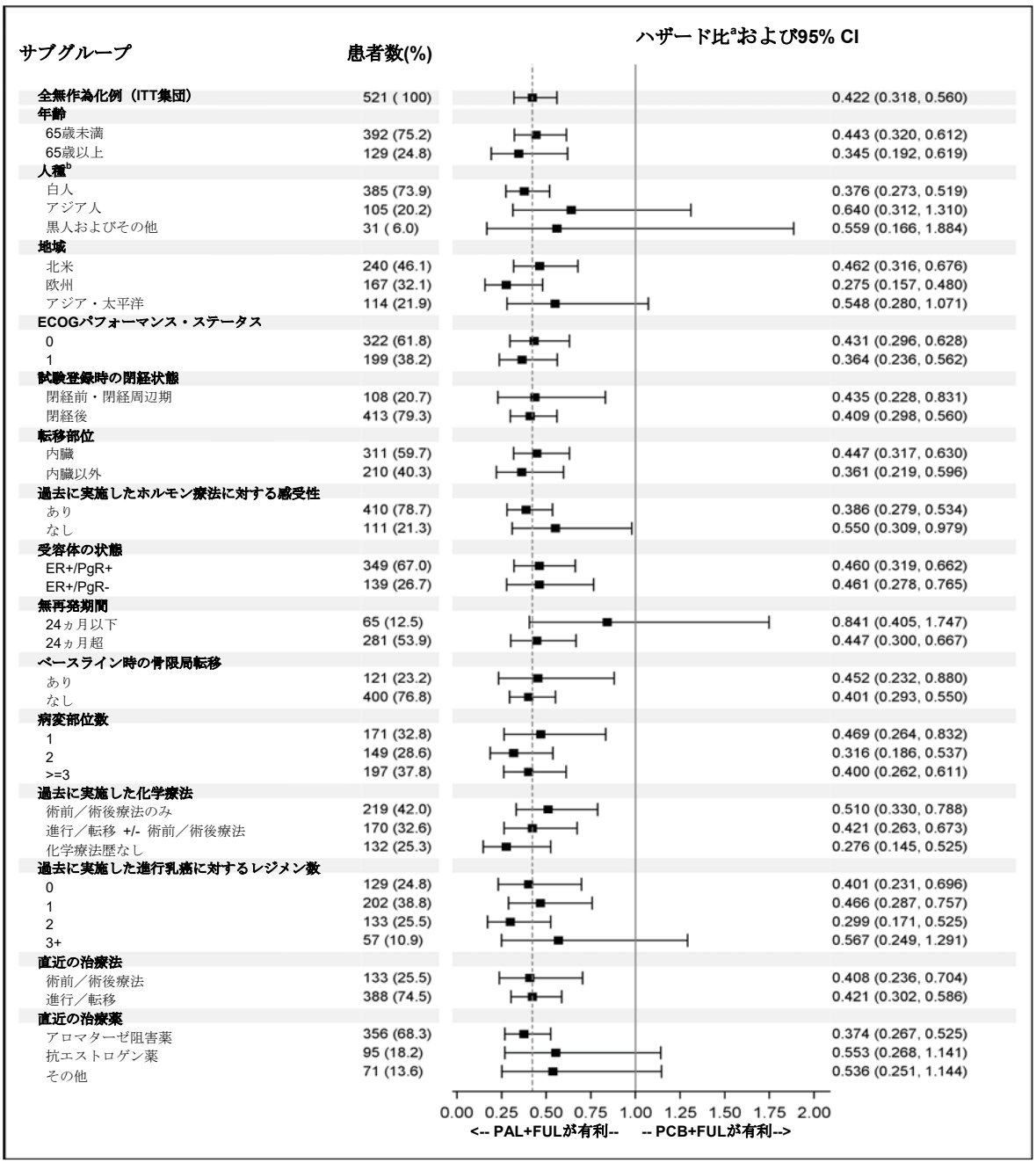
3.3.1. 予後因子およびベースライン時の患者背景別の無増悪生存期間（PFS）

主要評価項目である治験責任医師判定に基づく PFS について，事前に規定した予後因子およびベースライン時の患者背景別に部分集団解析を実施した。部分集団解析のフォレストプロットを Figure 14 に示す。ベースライン時の患者背景別のすべての部分集団において，パルボシクリブ＋フルベストラント投与群でプラセボ＋フルベストラント投与群と比較して PFS イベントの発現リスクが低かった。この結果は PFS の主解析結果と一致していた。

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

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

Figure 14. 治験責任医師判定に基づく PFS のベースライン時の患者背景別フォレストプロット：ITT 集団（A5481023 試験）



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

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

同様に追加解析 1 および 2 においても，治験責任医師判定に基づく PFS について，事前に規定した予後因子およびベースライン時の患者背景別に部分集団解析を実施した。部分集団解析のフォレストプロットはそれぞれ「A5481023 Progression Free Survival Update report（16 March 2015）Figure 3」および「A5481023 Progression Free Survival Update report（23 October 2015）Figure 3」に示した。すべての部分集団において PFS の臨床的ベネフィットが認められ，ITT 集団の結果と一貫した結果であった。

4. 推奨用法・用量に関する臨床情報の解析

4.1. 用法・用量の設定根拠

主要試験である 2 つの国際共同第 3 相試験（A5481008 試験および A5481023 試験）の結果より，パルボシクリブ 1 日 1 回 125 mg（スケジュール 3/1）と内分泌療法を併用投与する用法・用量は，進行乳癌患者の PFS を延長し，有効であることが示された。これらの試験およびこれまでに実施した国内外の臨床試験の結果に基づき，添付文書（案）の「用法・用量」を次のように決定した。

用法・用量

内分泌療法剤との併用において、通常、成人にはパルボシクリブとして 1 日 1 回 125 mg を 3 週間連続して食後に経口投与し、その後 1 週間休薬する。これを 1 サイクルとして投与を繰り返す。なお、患者の状態により適宜減量する。

4.1.1. 推奨用量

4.1.1.1. 最大耐量および推奨用量の決定

4.1.1.1.1. 外国人患者における最大耐量および推奨用量の決定

外国人進行がん患者を対象としてヒトへの投与を初めて行った第 1 相試験（A5481001 試験）の結果から，パルボシクリブ単剤の最大耐量は，スケジュール 3/1（3 週間連続投与後，1 週間休薬）では 125 mg QD，スケジュール 2/1（2 週間連続投与後，1 週間休薬）では 200 mg QD と決定した。スケジュール 2/1 と比較して，スケジュール 3/1 では治験薬と関連のある有害事象の発現率が低く（97.0% vs 80.5%），スケジュール 3/1 でより長期に及ぶ臨床的有効性が認められたことから，125 mg（スケジュール 3/1）を推奨用量とし，以降の臨床試験は本用量にて実施した（M2.7.4.2.1.4.1.1 項，M2.7.6.9 項）。

外国人 ER 陽性 HER2 陰性の閉経後進行乳癌女性患者を対象とした第 1/2 相試験（A5481003 試験）の第 1 相部分では，4 週間を 1 サイクルとして，パルボシクリブ 125 mg QD（スケジュール 3/1）とレトロゾール 2.5 mg QD を併用投与した。パルボシクリブとレトロゾールの併用投与は忍容であった（M2.7.6.19 項）。

4.1.1.1.2. 日本人患者における推奨用量の決定

国内第 1/2 相試験（A5481010 試験）の第 1 相パート 1 では，日本人進行固形癌患者を対象にパルボシクリブの単剤投与を行った。第 1 相パート 1 では，2 つの用量（100 mg および 125 mg）が検討され，それぞれの用量群において 1 例ずつ用量制限毒性が認められた（100 mg 投与群：好中球数減少により服用した用量が規定投与量の 75%未満，125 mg 投与群：グレード 4 の血小板減少症）。本結果より，日本人におけるパルボシクリブの推奨用量は外国人と同じ 125 mg QD（スケジュール 3/1）と決定した。本試験の第 1 相パート 2 では，日本人 ER 陽性 HER2 陰性の閉経後進行乳癌女性患者を対象に，4 週間を 1 サイクルとして，パルボシクリブ 125 mg QD（スケジュール 3/1）とレトロゾール 2.5 mg QD を併用投与した。その結果，日本人においてもパルボシクリブとレトロゾールの併用投与は忍容であった（M2.7.4.2.1.4.1.2 項，M2.7.4.2.1.1.1.2 項）。

以上のことから，パルボシクリブの用量を 125 mg QD（スケジュール 3/1）と設定した。

4.1.2. 食事の影響

パルボシクリブを空腹時に投与した場合，著しく低いパルボシクリブ曝露量を示すサブグループ（low-liers）が認められ，被験者間変動および被験者内変動が大きいことが示された（M2.7.1.2.1 項）。その後，パルボシクリブの食後投与について検討した結果，パルボシクリブを食後投与した場合は low-liers は認められず，空腹時投与と比較して被験者間変動および被験者内変動が抑えられることが示された（M2.7.1.3.4.2 項）。

国際共同第 3 相試験（A5481008 試験）の開始当初は，パルボシクリブを最小限の絶食下（投与 1 時間前から投与後 2 時間は絶食）にて投与した。その後，食事の影響に関する上記の結果が得られ，パルボシクリブの食事条件を食後投与に変更した。この食事条件の変更について，20[redacted]年[redacted]月[redacted]日に各治験実施施設に通知し，それ以降に無作為割付けされた患者集団（modified intent-to-treat-2 集団）を対象とした解析を実施した。その結果，主要評価項目である PFS の中央値はパルボシクリブ＋レトロゾール投与群では 23.7 ヵ月，プラセボ＋レトロゾール投与群では 13.9 ヵ月，層別ハザード比は 0.521［95%信頼区間：0.393～0.693，p=0.000002（片側）］であり，ITT 集団と同様，パルボシクリブを食後投与した患者集団においてもパルボシクリブとレトロゾールの併用投与により統計的に有意な PFS の延長が認められた［M2.7.3（初回内分泌療法）.3.2.1.1.1.1 項］。

もう 1 つの国際共同第 3 相試験（A5481023 試験）および国内第 1/2 相試験（A5481010 試験）第 2 相部分では，パルボシクリブを食後投与した。

以上の結果より，パルボシクリブを食後投与と設定した。

4.1.3. 用量調節（減量）の妥当性

4.1.3.1. 臨床試験における用量調節（減量）

2 つの国際共同第 3 相試験（A5481008 試験および A5481023 試験）では，治験期間中にパルボシクリブの投与量の調節（減量）が行われた。

A5481008 試験では，治験薬と関連のある重大な有害事象が認められた場合に，パルボシクリブまたはプラセボの休薬または減量を行うこととした（M2.7.6.20 項）。レトロゾールに関連する

有害事象が発現した場合，レトロゾールの減量は許容されなかったが，休薬は許容された。プラセボ＋レトロゾール投与群と比較して，パルボシクリブ＋レトロゾール投与群で，パルボシクリブまたはプラセボを減量した患者が多かった（パルボシクリブ vs プラセボ：36.0% vs 1.4%）。日本人患者でも同様に，パルボシクリブ＋レトロゾール投与群で，パルボシクリブまたはプラセボを減量した患者が多かった（パルボシクリブ vs プラセボ：62.5% vs 7.1%）（M2.7.4.2.1.4.3.1.1 項）。

A5481023 試験においても，治験薬と関連のある重大な有害事象が認められた場合に，パルボシクリブまたはプラセボの休薬または減量を行うこととした（M2.7.6.21 項）。フルベストラントに関連する有害事象が発現した場合，フルベストラントの減量は許容されなかったが，投与延期は許容された。プラセボ＋フルベストラント投与群と比較して，パルボシクリブ＋フルベストラント投与群で，パルボシクリブまたはプラセボを減量した患者が多かった（パルボシクリブ vs プラセボ：31.0% vs 1.7%）。日本人患者でも同様に，パルボシクリブ＋フルベストラント投与群で，パルボシクリブまたはプラセボを減量した患者が多かった（パルボシクリブ vs プラセボ：51.9% vs 0%）（M2.7.4.2.1.4.3.2.1 項）。詳細は，4.2.2 項に示す。

上記の結果に基づき，個々の患者の忍容性に基づき適宜減量することが可能となるよう用法・用量に「患者の状態により適宜減量する」を設定した。

4.1.4. 進行乳癌患者を対象とした臨床試験における有効性

初回内分泌療法

国際共同第 3 相試験（A5481008 試験）の最終解析において，主要評価項目である PFS の中央値はパルボシクリブ＋レトロゾール投与群で 24.8 ヵ月，プラセボ＋レトロゾール投与群で 14.5 ヵ月であった。層別ハザード比は 0.576［95%信頼区間：0.463～0.718，p<0.000001（片側）］であり，パルボシクリブ＋レトロゾール投与群で統計的に有意な PFS の延長が認められた［M2.7.3（初回内分泌療法）.3.2.1.1.1.1 項］。本試験に参加した日本人患者における PFS の中央値はパルボシクリブ＋レトロゾール投与群で 22.2 ヵ月，プラセボ＋レトロゾール投与群で 13.8 ヵ月であった。非層別ハザード比は 0.594［95%信頼区間：0.263～1.342，p=0.102706（片側）］であり，全体集団と一貫した結果が得られた［M2.7.3（初回内分泌療法）.3.2.1.1.1.2 項］。

また，国内第 1/2 相試験（A5481010 試験）の第 2 相部分において，主要評価項目である 1 年無増悪生存率は 75.0%であり，A5481003 試験および A5481008 試験のパルボシクリブ＋レトロゾール投与群における 1 年無増悪生存率（それぞれ 71.8%および 72.6%）と同様の結果が得られた［M2.7.3（初回内分泌療法）.3.2.3 項］。

既治療

国際共同第 3 相試験（A5481023 試験）の最終解析において，主要評価項目である PFS の中央値はパルボシクリブ＋フルベストラント投与群で 9.2 ヵ月，プラセボ＋フルベストラント投与群で 3.8 ヵ月であった。層別ハザード比は 0.422［95%信頼区間：0.318～0.560，p<0.000001（片側）］であり，パルボシクリブ＋フルベストラント投与群で統計的に有意な PFS の延長が認められた（3.2.1.1.1.1 項）。本試験に参加した日本人患者について，最終解析時点では全体と一貫した結果が示せなかったものの，追加解析（2015 年 10 月 23 日データカットオフ）時点における PFS

の中央値はパルボシクリブ＋フルベストラント投与群で 13.6 ヵ月，プラセボ＋フルベストラント投与群で 11.2 ヵ月であった。非層別ハザード比は 0.815［95%信頼区間 : 0.315～2.107，p=0.339391（片側）］であり，全体集団と一貫した結果が得られた（3.2.1.3.1.2 項）。

以上の結果より，第 3 相試験で有効性が確認されたパルボシクリブ 125 mg QD（スケジュール 3/1）と内分泌療法の併用投与を用法・用量として設定することは妥当であると考えた。

4.1.4.1. その他の内分泌療法剤との併用について

進行乳癌において，レトロゾールおよびフルベストラント以外の主な内分泌療法剤として，アロマターゼ阻害薬（アナストロゾール，エキセメスタン）および抗エストロゲン薬（タモキシフェン）が挙げられる（乳癌診療ガイドライン 2015）。以下に，これまでに得られているデータに基づき，これらの内分泌療法剤との併用に関する根拠を記載する。

アナストロゾールおよびエキセメスタンの in vitro 試験，ならびにパルボシクリブとタモキシフェンを併用投与した臨床薬理試験（A5481026 試験）の結果から，これらの内分泌療法剤との併用投与がパルボシクリブの PK に臨床的に意義のある影響を与える可能性は低いことが示された（M2.7.2.5.1 項，M2.7.2.5.2 項，M2.7.2.3.5.5 項）。

ER 陽性ヒト乳癌細胞株を用いた in vitro 試験において，パルボシクリブとタモキシフェンを併用投与したところ，相加効果（M2.6.2.2.6.1.1 項）および相乗効果（Finn 2009）が認められた。

早期乳癌患者を対象に術前補助療法としてパルボシクリブをアナストロゾールと併用投与する医師主導試験（NCT01723774，第 2 相試験）が実施され，ORR（67%），CR 率（24%）および Ki67 阻害作用の結果から，パルボシクリブとアナストロゾール併用投与による極めて高い抗腫瘍増殖作用が示され，主要評価項目が達成された。また，パルボシクリブとアナストロゾール併用投与はアナストロゾール単剤投与よりも細胞増殖を制御すること，PIK3CA 変異のステータスに関係なくパルボシクリブとアナストロゾール併用投与が有効であることが示された。これらのことから，ER 陽性 HER2 陰性の早期乳癌に対する補助療法として，パルボシクリブとアナストロゾール併用投与の臨床的ベネフィットが支持された。また，パルボシクリブとアナストロゾール併用投与における忍容性は良好であった。

3 つのアロマターゼ阻害薬（アナストロゾール，レトロゾール，エキセメスタン）とタモキシフェンを比較する複数の臨床試験が実施され，いずれの試験においてもアロマターゼ阻害薬のタモキシフェンに対する優位性が示されたが（NCCN guideline 2016），アロマターゼ阻害薬間で治療効果に大きな違いはみられなかった。また，アロマターゼ阻害薬同士の比較試験においても有効性に差は認められていない（乳癌診療ガイドライン 2015）。

以上のことから，レトロゾールおよびフルベストラントに限らず，内分泌療法剤とパルボシクリブの併用投与により臨床的ベネフィットが得られることが期待されるため，パルボシクリブと併用する薬剤を内分泌療法剤と設定した。

4.2. 用法・用量に関連する使用上の注意の設定根拠

これまでに実施した国内外の臨床試験の結果に基づき，添付文書（案）の「用法・用量に関連する使用上の注意」を次のように設定した。以下に設定根拠を記載する。

用法・用量に関連する使用上の注意

1. 本剤は食後に投与すること。空腹時に投与した場合、C_{max}及びAUCが低下するとの報告がある。（【薬物動態】の項参照）

2. 本剤の血中濃度が上昇するため、重度の肝機能障害のある患者では、1日1回75 mg を投与すること。（【薬物動態】の項参照）

3. 副作用が発現した場合は、以下の基準を考慮して、休薬、減量又は投与を中止すること。

(1) 減量して投与を継続する場合の投与量

減量レベル	投与量[注)]
通常投与量	125 mg/日
一次減量	100 mg/日
二次減量	75 mg/日[注)]

注）75 mg/日より低い用量を投与した場合の有効性及び安全性は検討されていない。

(2) 血液系の副作用（日和見感染症等の臨床症状を伴わない限り、リンパ球減少症を除く）に対する用量調節

本剤投与開始、各サイクル開始時、最初の1及び2サイクルの15日目、また必要に応じ血液検査（血球数算定）を行うこと。

臨床試験において好中球減少が認められるまでの期間（中央値）は15日、グレード3以上の好中球減少の継続期間（中央値）は7日であった。

グレード[注)]	処置
グレード1又は2	同一投与量を継続する。
グレード3	**各サイクル開始時に認められた場合** 休薬し、1週間以内に血液検査（血球数算定）を行う。グレード2以下に回復後、同一投与量で投与を再開する。 **各サイクル15日目に認められた場合** 同一投与量を継続し、22日目に血液検査（血球数算定）を行う。 グレード3の好中球減少の回復に日数を要する場合（1週間以上）や次サイクルでグレード3の好中球減少が再発する場合は、減量を考慮すること。
グレード3 好中球減少に付随して38.5度以上の発熱又は感染症がある場合	グレード2以下に回復するまで休薬する。回復後、1レベル減量し投与を再開する。
グレード4	グレード2以下に回復するまで休薬する。回復後、1レベル減量し投与を再開する。

注）グレードはCTCAE 4.0に準ずる。（グレード1：好中球数が（施設）基準値下限- 1500/mm^3；グレード2：好中球数が1500未満-1000/mm^3；グレード3：好中球数が1000未満- 500/mm^3；グレード4：好中球数が500/mm^3未満）

(3) 非血液系の副作用に対する用量調節

グレード[注)]	用量調節
グレード1又は2	同一投与量を継続する。
グレード3以上 （治療しても症状が継続する場合）	グレード1以下又はグレード2で安全性に問題がない状態に回復するまで休薬する。 回復後、1レベル減量し、投与を再開する。

注）グレードはCTCAE 4.0に準ずる。

4.2.1. 食後投与の設定根拠

食後投与の設定根拠については，4.1.2 項に示す。

4.2.2. 減量して投与を継続する場合の投与量の設定根拠

4.1.3.1 項に記載した通り，国際共同第 3 相試験（A5481008 試験および A5481023 試験）では，治験薬と関連のある重大な有害事象が認められた場合に，パルボシクリブを休薬または減量することとした。パルボシクリブは 125 mg を開始用量として投与開始し，発現した有害事象の種類および重症度に応じて，減量が必要な場合はパルボシクリブをまず 100 mg に減量し，さらに減量が必要な場合は 75 mg まで減量した。A5481008 試験および A5481023 試験で用いた用量に基づき，添付文書（案）における「減量して投与を継続する場合の投与量」を 125 mg/日（通常投与量），100 mg/日（一次減量），75 mg/日（二次減量）と設定した。A5481008 試験および A5481023 試験における用量調節基準は，それぞれ A5481008 治験総括報告書 9.4.6.1 項および A5481023 治験総括報告書 9.4.6.1 項に示す。

4.2.3. 血液系の副作用に対する用量調節の設定根拠

国際共同第 3 相試験（A5481008 試験および A5481023 試験）において，治験薬投与開始前，各サイクル開始時，最初の 2 サイクルの 14 日目または 15 日目，治験終了時，また必要に応じ血液検査を行った。グレード 1 またはグレード 2 の副作用がみられた場合，用量調節は推奨されず投与を継続した。グレード 3 の好中球減少がみられた場合は，本薬を休薬し，グレード 2 以下に回復後，同一投与量で投与を再開した。グレード 3 の好中球減少に付随して 38.5 度以上の発熱または感染症がある場合，あるいはグレード 4 の好中球減少または血小板減少（A5481023 試験ではグレード 3 の血小板減少を含む）がみれらた場合には，本薬を休薬し，グレード 2 以下に回復後，1 レベル減量し投与を再開した。また，グレード 3 の好中球減少の回復に日数を要する場合（1 週間超）や次サイクルでグレード 3 の好中球減少が再発する場合は減量を考慮した。A5481008 試験および A5481023 試験における用量調節基準は，それぞれ A5481008 治験総括報告書 9.4.6.1 項および A5481023 治験総括報告書 9.4.6.1 項に示す。

血液系の副作用による休薬または減量

国際共同第 3 相試験（A5481008 試験および A5481023 試験）において，休薬または減量に至った主な有害事象は好中球減少（好中球減少症および好中球数減少を含む）および白血球減少（白血球減少症および白血球数減少を含む）であった。

A5481008 試験において，好中球減少および白血球減少によりパルボシクリブを休薬した患者は，それぞれ 286 例（64.4%）および 45 例（10.1%）であった。また，好中球減少および白血球減少により減量した患者は，それぞれ 130 例（29.3%）および 9 例（2.0%）であった（M2.7.4.2.1.4.3.1.1.1 項）。一方，好中球減少および白血球減少により投与中止した患者はほとんど認められず［それぞれ 7 例（1.6%）および 0 例］，減量または休薬により有害事象は十分管理可能であった（M2.7.4.2.1.4.2.1.1.1 項）。

A5481023 試験において，好中球減少症および好中球数減少により休薬した患者は，それぞれ 156 例（45.2%）および 50 例（14.5%）であり，白血球減少症および白血球数減少により休薬した患者は，それぞれ 21 例（6.1%）および 28 例（8.1%）であった。また，好中球減少症および好中球数減少により減量した患者は，それぞれ 73 例（21.2%）および 20 例（5.8%）であり，白血球減少症および白血球数減少により減量した患者は，それぞれ 3 例（0.9%）および 9 例（2.6%）であった（M2.7.4.2.1.4.3.2.1.1 項）。一方，好中球減少症および白血球減少症により投与中止した患者はほとんど認められず［それぞれ 2 例（0.6%）および 0 例］，減量または休薬により有害事象は十分管理可能であった（M2.7.4.2.1.4.2.2.1.1 項）。

これらの結果に基づき，臨床試験で用いた用量調節基準に準じて，添付文書（案）における血液系の副作用に対する用量調節基準を設定した。

好中球減少が認められるまでの期間および好中球減少の持続期間

いずれの試験においても，好中球減少の初回発現までの期間（中央値）は 15 日であり，グレード 3 以上の好中球減少の持続期間（中央値）は 7 日であった（M2.7.4.2.1.5.1 項）。本結果より，「最初の 2 サイクルは 14 日目に血液検査を行う」旨を設定し，添付文書（案）に記載した。

4.2.4. 非血液系の副作用に対する用量調節の設定根拠

国際共同第 3 相試験（A5481008 試験および A5481023 試験）において，グレード 1 またはグレード 2 の副作用がみられた場合は，用量調節は推奨されず投与を継続した。グレード 3 以上の非血液毒性（最適な内科的治療を行っても持続する場合に限る）がみられた場合は，本薬を休薬し，グレード 1 以下またはベースライン値に回復後，1 レベル減量し投与を再開した。A5481008 試験および A5481023 試験における用量調節基準は，それぞれ A5481008 治験総括報告書 9.4.6.1 項および A5481023 治験総括報告書 9.4.6.1 項に示す。

非血液系の副作用による休薬または減量

国際共同第 3 相試験（A5481008 試験および A5481023 試験）において，休薬または減量に至った非血液系の有害事象は少なかった。

A5481008 試験において，2%以上に発現したパルボシクリブの減量に至った因果関係を問わない非血液毒性はなく，5%以上に発現したパルボシクリブの休薬に至った因果関係を問わない非血液毒性は，感染症（集）[a]（11.7%）のみであった（M2.7.4.2.1.4.3.1.1 項）。感染症（集）により投

[a] 感染症（集）：MedDRA 器官別大分類「感染症および寄生虫症」に分類されるすべての基本語

与中止した患者は 2 例（0.5%）のみであり，減量または休薬により有害事象は十分管理可能であった（M2.7.4.2.1.4.2.1.1.1 項）。

A5481023 試験において，2%以上に発現したパルボシクリブの減量に至った因果関係を問わない非血液毒性，および 5%以上に発現したパルボシクリブの休薬に至った因果関係を問わない非血液毒性はなかった（M2.7.4.2.1.4.3.2.1.1 項）。

このように臨床試験においては休薬または減量に至った非血液系の有害事象は少なかったが，臨床試験で用いた用量調節基準に準じて，添付文書（案）における非血液系の副作用に対する用量調節基準を設定した。

4.2.5. 肝機能障害を有する患者における用量調節の設定根拠

臨床試験 3 試験（A5481001 試験，A5481002 試験および A5481003 試験）の進行癌患者 183 例の PK データを用いたポピュレーション PK 解析において，軽度の肝機能障害（NCI 尺度に基づく定義）はパルボシクリブの PK に影響を及ぼさないことが示唆された（M2.7.2.3.3 項）。

また，肝機能障害を有する被験者を対象とした臨床薬理試験（A5481013 試験）において，肝機能障害（Child-Pugh 分類に基づく定義）がパルボシクリブの PK に及ぼす影響を検討した。その結果，肝機能の悪化に伴い，パルボシクリブの血漿中非結合型分率（f_u）の平均値が上昇した。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 0 時間から無限大時間までの血漿中非結合型濃度－時間曲線下面積（$AUC_{inf,u}$）の調整済み幾何平均値は，正常肝機能の被験者と比較して，軽度の肝機能障害を有する被験者では 17%減少し，中等度および重度の肝機能障害を有する被験者ではそれぞれ 34%および 77%増加した。パルボシクリブの非結合型濃度から求めた最高血漿中濃度（$C_{max,u}$）の調整済み幾何平均値は，正常肝機能の被験者と比較して，軽度，中等度および重度の肝機能障害を有する被験者ではそれぞれ 7%，38%および 72%増加した。軽度および中等度の肝機能障害を有する被験者におけるパルボシクリブ曝露量の変化の程度は臨床的に重要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）を推奨用量として設定した（M2.7.2.3.4.5 項）。

5. 効果の持続，耐薬性

ER 陽性 HER2 陰性進行乳癌患者を対象に初回内分泌療法としてレトロゾールにパルボシクリブを併用したときの有効性を検討した試験（A5481008 試験，A5481003 試験，A5481010 試験）および既治療の HR 陽性 HER2 陰性進行乳癌患者を対象にフルベストラントにパルボシクリブを併用したときの有効性を検討した試験（A5481023 試験）を用いて，パルボシクリブの効果の持続について考察する。

<u>初回内分泌療法（レトロゾールとの併用）</u>

A5481008 試験の投与期間の中央値は，パルボシクリブ＋レトロゾール投与群（パルボシクリブ：603.0 日，レトロゾール：617.5 日）でプラセボ＋レトロゾール投与群（プラセボ：413.0 日，レトロゾール：420.0 日）よりも長かった。有効性の主要評価項目である PFS の中央値はパルボシ

クリブ＋レトロゾール投与群およびプラセボ＋レトロゾール投与群でそれぞれ 24.8 ヵ月および 14.5 ヵ月であった。

A5481003 試験（第 2 相部分）の投与期間の中央値は，パルボシクリブ＋レトロゾール併用投与群（パルボシクリブ : 420.0 日，レトロゾール : 428.0 日）でレトロゾール単剤投与群（レトロゾール : 231.0 日）よりも長かった。パルボシクリブ＋レトロゾール併用投与群およびレトロゾール単剤投与群の PFS の中央値は，それぞれ 20.2 ヵ月および 10.2 ヵ月であった。

A5481010 試験（第 2 相部分）のパルボシクリブ＋レトロゾール投与の投与期間の中央値は 438.0 日であった。有効性の主要評価項目である 1 年無増悪生存率は 75.0%であり，A5481008 試験および A5481003 試験におけるパルボシクリブ＋レトロゾール投与群の 1 年無増悪生存率（それぞれ 72.6%および 71.8%）と類似しており，かつこれら 2 試験のレトロゾール単剤（プラセボとレトロゾール併用を含む）の 1 年無増悪生存率（57.9%および 41.7%）より数値的に高かった。

これらのことから，パルボシクリブとレトロゾールの併用投与による PFS の延長は，3 試験で一貫して認められ，その成績は部分集団解析および感度分析の結果から支持されるものであった。

既治療（フルベストラントとの併用）

A5481023 試験（最終解析時点）の投与期間の中央値は，パルボシクリブ＋フルベストラント投与群では, パルボシクリブとフルベストラントで同様であり（それぞれ 144.0 日および 148.0 日），プラセボ＋フルベストラント投与群でもプラセボとフルベストラントで同様であった（それぞれ 120.0 日および 128.0 日）（A5481023 治験総括報告書 Table 14.4.1.4.3, Table 14.4.1.4.4）。これは，最終解析時点の追跡期間の中央値が 5.6 ヵ月と比較的短いことによると考えられた。パルボシクリブ＋フルベストラント投与群およびプラセボ＋フルベストラント投与群の PFS の中央値は，それぞれ 9.2 ヵ月および 3.8 ヵ月であった。無作為抽出した患者で実施した BICR 判定，複数の感度分析のほか，部分集団解析においても，パルボシクリブ＋フルベストラント投与群における PFS イベント発現リスクの低下が認められ，主解析結果が支持された。

さらに，A5481023 試験では盲検性を維持した状態で 2 度の追加解析が実施された。追加解析 2 時点の追跡期間の中央値は，パルボシクリブ＋フルベストラント投与群およびプラセボ+フルベストラント投与群でそれぞれ 15.8 ヵ月および 15.3 ヵ月であり，十分にデータが蓄積されたと考えられ，PFS の中央値はパルボシクリブ＋フルベストラント投与群およびプラセボ＋フルベストラント投与群でそれぞれ 11.2 ヵ月および 4.6 ヵ月であった。追跡期間の延長に伴い，パルボシクリブ＋フルベストラント投与群でより顕著な PFS の延長が認められ，フルベストラントにパルボシクリブを併用投与することによる効果の持続が示された。

以上の結果より，HR 陽性 HER2 陰性進行乳癌患者において，パルボシクリブとレトロゾール（初回内分泌療法）またはフルベストラント（既治療）との併用投与により PFS が延長し，治療ラインに関わらず，パルボシクリブと内分泌療法の併用による有効性が持続することが示された。PFS の延長はパルボシクリブとレトロゾールまたはフルベストラントの併用効果の持続の指標であり，進行乳癌に対するパルボシクリブと内分泌療法の併用による効果の持続を示すものである。

6. 有効性に関する要約

6.1. 初回内分泌療法

A5481008 試験において，ER 陽性 HER2 陰性の閉経後進行乳癌女性患者の初回内分泌療法としてパルボシクリブをレトロゾールに併用した結果，プラセボとレトロゾールの併用と比較して治験責任医師判定に基づく PFS の中央値が約 10 ヵ月延長した［PFS 中央値：24.8 ヵ月 vs 14.5 ヵ月，層別ハザード比：0.576，95%信頼区間：0.463～0.718，p <0.000001（片側）］。この PFS の延長は 42%のリスク低下を意味し，統計的に有意かつ臨床的に意義のある結果であった。PFS に関する部分集団解析は PFS の主要解析結果と一貫し，さらに PFS 解析の頑健性は感度分析により支持された。パルボシクリブとレトロゾール併用によるベネフィットは，副次評価項目である OR，CBR および DOR の結果，ならびに BICR 判定に基づく PFS の結果からも支持された。腫瘍組織のバイオマーカー［ER，網膜芽細胞腫蛋白（Rb），p16，Ki67 およびサイクリン D1（CCND1：ただし陰性については患者数が少なかったため結論は得られていない）］のステータスを問わず，パルボシクリブとレトロゾールの併用投与による治療効果が認められた。また，レトロゾールにパルボシクリブを併用しても，乳癌に特化した健康関連 QoL および全般的健康状態は維持され，ベースラインからの変化量について投与群間に統計的な有意差は認められなかった。

A5481010 試験（第 2 相部分）において，日本人の ER 陽性 HER2 陰性の閉経後進行乳癌女性患者の初回内分泌療法としてパルボシクリブをレトロゾールに併用した結果，1 年無増悪生存率は 75.0%［90%信頼区間：61.3%～84.4%］であり，90%信頼区間の下限が症例数設定に用いた閾値である 40%を上回った。

A5481003 試験（第 2 相部分）において，ER 陽性 HER2 陰性の閉経後進行乳癌女性患者の初回内分泌療法としてパルボシクリブをレトロゾールに併用した結果，レトロゾール単剤投与と比較して統計的に有意かつ臨床的に意義のある PFS の延長が認められた［PFS 中央値：20.2 ヵ月 vs 10.2 ヵ月，ハザード比 0.488，95%信頼区間：0.319～0.748，p = 0.000411（片側）］。パルボシクリブ＋レトロゾール投与群でみられた PFS の延長は，感度分析およびすべての部分集団解析で一貫して認められ，レトロスペクティブに実施された BICR 判定の結果からも支持された。また，有効性の副次評価項目（ORR，CBR，OS 等）においてもパルボシクリブ＋レトロゾール投与群で良好な結果が得られた。また，レトロゾールにパルボシクリブを併用しても，疼痛の重症度および疼痛による日常生活動作の障害において負の影響を及ぼすことなく，臨床的ベネフィットを示した。

パルボシクリブは CDK4/6 阻害作用を有する画期的な新薬であり，レトロゾールとの併用投与により，ER 陽性 HER2 陰性の閉経後進行乳癌女性患者の治療における新たな治療選択肢となりうることが示された。

6.2. 既治療

A5481023 試験において，内分泌療法を受け，疾患進行した HR 陽性 HER2 陰性進行乳癌患者に，パルボシクリブをフルベストラントに併用した結果，プラセボとフルベストラントの併用と比較して統計的に有意かつ臨床的に意義のある PFS の延長が認められた。

最終解析：治験責任医師判定に基づく PFS 中央値は，パルボシクリブ＋フルベストラント投与群では 9.2 ヵ月（95%信頼区間：7.5 ヵ月～推定不能），プラセボ＋フルベストラント投与群では 3.8 ヵ

月（95%信頼区間：3.5～5.5 ヵ月）であった［層別ハザード比 = 0.422, 95%信頼区間：0.318～0.560, p <0.000001（片側）］。これはフルベストラントにパルボシクリブを併用すると，疾患進行または死亡のリスクが 58%低下することを示し，当初から計画していた中間解析として実施した本解析で本試験は有効中止となった。

全登録患者数の約 40%を無作為抽出して実施された BICR 判定に基づく PFS はパルボシクリブ＋フルベストラント投与群では中央値に達せず，プラセボ＋フルベストラント投与群の PFS 中央値は 3.7 ヵ月であり，層別ハザード比は 0.268 であった［95%信頼区間：0.158～0.455，p <0.000001（片側）］。この結果は PFS に関する主解析および有効性の一貫性を支持するものであり，パルボシクリブ＋フルベストラント投与群に有利になるような治験責任医師によるバイアスがないことも示された。PFS イベントの発現リスクの低下は，パルボシクリブ＋フルベストラント投与群のすべての部分集団で一貫して認められ，PFS におけるベネフィットの頑健性および試験内での一貫性を支持するものであった。

副次評価項目である OR，CBR および DOR の結果からもパルボシクリブとフルベストラント併用投与の臨床的ベネフィットが示された。OS の最終解析は約 198 例の死亡が確認された時点で実施する予定である。

PRO において，プラセボ＋フルベストラント投与群と比較してパルボシクリブ＋フルベストラント投与群では投与期間中の全般的 QoL が有意に高く維持され，「情緒機能」および「疼痛」がベースラインから有意に改善し，この結果はパルボシクリブとフルベストラント併用投与の良好なリスク・ベネフィットプロファイルを支持するものであった。「脱毛による気持ちの落ち込み」を評価する症状スケールは，ベースラインからの変化量に投与群間で統計的有意差が認められ，プラセボ＋フルベストラント投与群で良好な結果であった。

追加解析：追加解析は治験責任医師と同様に治験依頼者においても盲検下で実施された。追加解析 1 の治験責任医師判定に基づく PFS の中央値は，パルボシクリブ＋フルベストラント投与群では 9.5 ヵ月，プラセボ＋フルベストラント投与群では 4.6 ヵ月であり，層別ハザード比は 0.461，95%信頼区間：0.360～0.591，p <0.000001（片側）と主解析結果と一貫した結果が得られ，進行乳癌においてパルボシクリブとフルベストラント併用の臨床的意義を支持するものであった。追加解析 2 の治験責任医師判定に基づく PFS の中央値は，パルボシクリブ＋フルベストラント投与群では 11.2 ヵ月，プラセボ＋フルベストラント投与群では 4.6 ヵ月であり［層別ハザード比は 0.497，95%信頼区間：0.398～0.620，p <0.000001（片側）］，最終解析および追加解析 1 と一貫した結果であった。イベント率 64%でより多くのデータの蓄積をもって得られた本結果でも持続的な効果が認められ，過去に実施した内分泌療法にて疾患進行した HR 陽性 HER2 陰性の閉経前・閉経周辺期および閉経後女性進行乳癌患者の治療においてパルボシクリブのフルベストラントとの併用のベネフィットがさらに頑健であることが示された。副次評価項目の結果においても，最終解析と一貫した結果であった。

6.3. 日本人（初回内分泌療法および既治療）における有効性の考察

ER 陽性 HER2 陰性進行乳癌患者（初回内分泌療法）におけるパルボシクリブ＋レトロゾール併用および既治療 HR 陽性 HER2 陰性進行乳癌患者におけるパルボシクリブ＋フルベストラント併用の有効性は，A5481008 試験および A5481023 試験によりそれぞれ示された。

ER 陽性 HER2 陰性進行乳癌患者（初回内分泌療法）における日本人の有効性評価に関し，A5481008 試験の最終解析では，日本人における PFS のハザード比は 1 を下回り（ハザード比 0.594），全体集団との一貫性が示された。また，A5481010 試験（第 2 相部分）の最終解析においても日本人 ER 陽性 HER2 陰性閉経後進行乳癌患者（初回内分泌療法）で有効性を示す結果が得られている。

既治療 HR 陽性 HER2 陰性進行乳癌患者における日本人の有効性評価に関し，A5481023 試験の最終解析において，日本人のプラセボ＋フルベストラント投与群でイベントが観察されず，全体集団と一貫した結果が示されなかった。また，日本人集団の患者背景は両群で大きな不均衡はなく，このような結果となった明確な理由は患者背景の観点からは見いだせなかった。

本治験と同様の患者集団を対象に実施したフルベストラントの国内第 2 相試験（フルベストラント新薬承認時の評価資料）において，フルベストラント単剤投与（500 mg を初回，2 週後，4 週後，その後 4 週毎に 1 回筋肉内投与）の無増悪期間（TTP）の中央値は 6.0 ヵ月と報告されている（Ohno 2010）。フルベストラントの国内第 2 相試験に組み入れられた患者と A5481023 試験に組み入れられた日本人患者の患者背景は大きく異ならず，A5481023 試験のパルボシクリブ＋フルベストラント投与群における日本人集団の PFS 中央値（中央値は未達）の 95%信頼区間下限は 7.5 ヵ月であり，報告されたフルベストラント単剤の TTP の中央値（6 ヵ月）を上回っていた。

最終解析においてパルボシクリブ＋フルベストラント投与群の PFS の推移は全体集団と日本人で類似していたこと，アジア人では全体集団との一貫性が示されていること，日本人と外国人の間で薬物動態に関して臨床上重要な違いは認められていないこと（M2.7.2.3.4.3 項），パルボシクリブは内因性・外因性民族的要因の影響を受けにくいと考えること（M2.7.2.3.4 項および M2.7.2.3.5 項参照）から，パルボシクリブとフルベストラントの併用投与が日本人においてのみベネフィットが得られないとは考えにくい。

全体集団および日本人の Kaplan-Meier 曲線の比較（Figure 12）より，最終解析においてパルボシクリブ＋フルベストラント投与群の日本人の無増悪生存率は，治験期間を通じて全体の無増悪生存率と同様もしくはやや上回る傾向がみられた。一方，プラセボ＋フルベストラント投与群では，全体集団および日本人の Kaplan-Meier 曲線は大きく乖離し，この結果は，フルベストラントの国内第 2 相試験（Ohno 2010）で報告されたフルベストラント単剤の TTP の中央値（6 ヵ月）とも大きく異なる結果であった。さらに，最終解析後も盲検性を維持した状態で引き続きイベントを集積して実施した追加解析 2 において，最終解析時点と同様に，パルボシクリブ＋フルベストラント投与群では，日本人の無増悪生存率は全体集団の無増悪生存率と同様もしくはやや上回る傾向がみられた。一方，プラセボ＋フルベストラント投与群では，日本人と全体集団における Kaplan-Meier 曲線の乖離は最終解析より縮小していた。追加解析 2 時点の日本人における PFS のハザード比は 0.815 となり，1 を下回る結果となった（3.2.1.3.1.2 項）。これらのことから，最終解析時に全体集団と一貫性が示せなかったのは，日本人で観察された PFS イベント発現率が全体集団と比較して低く（17.1% vs 37.4%），日本人で有効性を評価するには追跡期間が不十分であったことが影響している可能性がある。より多くのデータの蓄積かつ長い追跡期間をもって得られた追加解析 2 の結果を踏まえると，日本人の既治療 HR 陽性 HER2 陰性進行乳癌患者においても，パルボシクリブをフルベストラントと併用投与することにより臨床的ベネフィットが示されたと考える。

以上より，パルボシクリブと内分泌療法の併用は，初回内分泌療法および既治療を問わず，また日本人も含め HR 陽性 HER2 陰性進行乳癌患者に対して有効であると考える。

7. 参考文献

国立研究開発法人国立がん研究センターがん対策情報センター がん情報サービス 最新がん統計［2014］Available: http://ganjoho.jp/reg_stat/statistics/stat/summary.html. 08 Aug 2016.

日本乳癌学会編　乳癌診療ガイドライン 2015 年版.

フェソロデックス®筋注 250mg 添付文書 2015.

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

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

Altucci L, Addeo R, Cicatiello L, et al. 17beta-Estradiol induces cyclin D1 gene transcription, p36D1-p34cdk4 complex activation and p105Rb phosphorylation during mitogenic stimulation of G(1)-arrested human breast cancer cells. Oncogene 1996;12(11):2315-24.

Altucci L, Addeo R, Cicatiello L, et al. Estrogen induces early and timed activation of cyclin-dependent kinases 4, 5, and 6 and increases cyclin messenger ribonucleic acid expression in rat uterus. Endocrinology 1997;138(3):978-84.

Amit O, Mannino F, Stone AM, et al. Blinded independent central review of progression in cancer clinical trials: results from a meta-analysis. Eur J Cancer 2011;47(12):1772-8.

Baselga J, Campone M, Piccart M, et al. Everolimus in postmenopausal hormone-receptor-positive advanced breast cancer. N Engl J Med 2012;366(6):520-9.

Bergh J, Jönsson PE, Lidbrink EK, et al. FACT: An open-label randomized phase III study of fulvestrant and anastrozole in combination compared with anastrozole alone as first-line therapy for patients with receptor-positive postmenopausal breast cancer. J Clin Oncol 2012;30(16):1919-25.

Butt AJ, McNeil CM, Musgrove EA, et al. Downstream targets of growth factor and oestrogen signalling and endocrine resistance: the potential roles of c-Myc, cyclin D1 and cyclin E. Endocr Relat Cancer 2005;12 Suppl 1:S47-59.

Cen L, Carlson BL, Schroeder MA, et al. p16-Cdk4-Rb axis controls sensitivity to a cyclin-dependent kinase inhibitor PD0332991 in glioblastoma xenograft cells. Neuro Oncol 2012;14(7):870-81.

Dickler MN, Barry WT, Cirrincione CT et al. Phase III trial evaluating letrozole as first-line endcrine therapy with or without bevacizumab for the treatment of postmenopausal women with hormone receptor-positive advanced-stage breast cancer: CALGB 40503(Alliance). J Clin Oncol 2016;34(22):2602-9.

Dodd LE, Korn EL, Freidlin B, et al. An audit strategy for progression-free survival. Biometrics 2011;67(3):1092-9.

EBCTCG. Effects of chemotherapy and hormonal therapy for early breast cancer on recurrence and 15-year survival: an overview of the randomised trials. Lancet 2005;365(9472):1687-717.

Faslodex® Summary of Product Characteristics, Revised March 2015.

Faslodex® United States Product Insert (USPI) 2015.

Finn RS, Crown JP, Boer K, et al. Results of a randomized Phase 2 study of PD 0332991, a cyclin-dependent kinase (CDK) 4/6 inhibitor, in combination with letrozole vs letrozole alone for first-line treatment of ER+/HER2- advanced breast cancer (BC). Ann Oncol 2012;23 Suppl 2:ii43-ii45(Abstract 100O).

Finn RS, Dering J, Conklin D, et al. PD 0332991, a selective cyclin D kinase 4/6 inhibitor, preferentially inhibits proliferation of luminal estrogen receptor-positive human breast cancer cell lines in vitro. Breast Cancer Res 2009;11(5):R77.

Foster JS, Wimalasena J. Estrogen regulates activity of cyclin-dependent kinases and retinoblastoma protein phosphorylation in breast cancer cells. Mol Endocrinol 1996;10(5):488-98.

Fry DW, Harvey PJ, Keller PR, et al. Specific inhibition of cyclin-dependent kinase 4/6 by PD 0332991 and associated antitumor activity in human tumor xenografts. Mol Cancer Ther 2004;3(11):1427-38.

Geum D, Sun W, Paik SK, et al. Estrogen-induced cyclin D1 and D3 gene expressions during mouse uterine cell proliferation in vivo: differential induction mechanism of cyclin D1 and D3. Mol Reprod Dev. 1997;46(4):450-8.

Global Cancer Facts & Figures 3rd Edition (2015).
Available: http://www.cancer.org/acs/groups/content/@research/documents/document/acspc-044738.pdf. 25 Aug 2016.

Gown AM. Current issues in ER and HER2 testing by IHC in breast cancer. Mod Pathol 2008;21 Suppl 2:S8-S15.

Hammond ME, Hayes DF, Dowsett M, et al. College of American pathologists guideline recommendations for immunohistochemical testing of estrogen and progesterone receptors in breast cancer. J Clin Oncol 2010;28(16):2784-95.

Harper JW, Adami GR, Wei N, et al. The p21 Cdk-interacting protein Cip1 is a potent inhibitor of G1 cyclin-dependent kinases. Cell 1993;75(4):805-16.

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

Haybittle JL. Repeated assessment of results in clinical trials of cancer treatment. Br J Radiol 1971;44(526):793-7.

Koff A, Ohtsuki M, Polyak K, et al. Negative regulation of G1 in mammalian cells: inhibition of cyclin E-dependent kinase by TGF-beta. Science 1993;260(5107):536-9.

Konecny GE, Winterhoff B, Kolarova T, et al. Expression of p16 and retinoblastoma determines response to CDK4/6 inhibition in ovarian cancer. Clin Cancer Res 2011;17(6):1591-602.

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

Lukas J, Parry D, Aagaard L, et al. Retinoblastoma-protein-dependent cell-cycle inhibition by the tumour suppressor p16. Nature 1995;375(6531):503-6.

Lukas J, Bartkova J, Bartek J. Convergence of mitogenic signalling cascades from diverse classes of receptors at the cyclin D-cyclin-dependent kinase-pRb-controlled G1 checkpoint. Mol Cell Biol 1996;16(12):6917-25.

Martin M, Loibl S, von Minckwitz G, et al. Phase III trial evaluating the addition of bevacizumab to endocrine therapy as first-line treatment for advanced breast cancer: the letrozole/fulvestrant and avastin (LEA) study. J Clin Oncol 2015;33(9):1045-52.

Medema RH, Herrera RE, Lam F, et al. Growth suppression by p16ink4 requires functional retinoblastoma protein. Proc Natl Acad Sci U S A 1995;92(14):6289-93.

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

National Comprehensive Cancer Network. NCCN guideline version 2 2016.

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

Peto R, Pike MC, Armitage P, et al. Design and analysis of randomized clinical trials requiring prolonged observation of each patient: I. Introduction and design. Br J Cancer 1976;34:585-612.

Planas-Silva MD, Weinberg RA. Estrogen-dependent cyclin E-cdk2 activation through p21 redistribution. Mol Cell Biol 1997;17(7):4059-69.

Polyak K, Kato JY, Solomon MJ, et al. p27Kip1, a cyclin-Cdk inhibitor, links transforming growth factor-beta and contact inhibition to cell cycle arrest. Genes Dev 1994;8(1):9-22.

Prall OW, Sarcevic B, Musgrove EA, et al. Estrogen-induced activation of Cdk4 and Cdk2 during G1-S phase progression is accompanied by increased cyclin D1 expression and decreased cyclin-dependent kinase inhibitor association with cyclin E-Cdk2. J Biol Chem 1997;272(16):10882-94.

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

Said TK, Conneely OM, Medina D, et al. Progesterone, in addition to estrogen, induces cyclin D1 expression in the murine mammary epithelial cell, in vivo. Endocrinology 1997;138(9):3933-9.

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

Sherr CJ. Cancer cell cycles. Science 1996;274(5293):1672-7.

Sherr CJ. D-type cyclins. Trends Biochem Sci 1995;20(5):187-90.

Silva J, Silva JM, Domínguez G, et al. Concomitant expression of p16INK4a and p14ARF in primary breast cancer and analysis of inactivation mechanisms. J Pathol 2003;199(3):289-97.

Smith IE, Dowsett M. Aromatase inhibitors in breast cancer. N Engl J Med 2003;348(24):2431-42.

Sutherland RL, Hall RE, Taylor IW. Cell proliferation kinetics of MCF-7 human mammary carcinoma cells in culture and effects of tamoxifen on exponentially growing and plateau-phase cells. Cancer Res 1983;43(9):3998-4006.

Taylor CW, Green S, Dalton WS, et al. Multicenter randomized clinical trial of goserelin versus surgical ovariectomy in premenopausal patients with receptor-positive metastatic breast cancer: an intergroup study. J Clin Oncol 1998;16(3):994-9.

Thangavel C, Dean JL, Ertel A, et al. Therapeutically activating RB: reestablishing cell cycle control in endocrine therapy-resistant breast cancer. Endocr Relat Cancer 2011;18(3):333-45.

Tong W, Pollard JW. Progesterone inhibits estrogen-induced cyclin D1 and cdk4 nuclear translocation, cyclin E- and cyclin A-cdk2 kinase activation, and cell proliferation in uterine epithelial cells in mice. Mol Cell Biol 1999;19(3):2251-64.

Toyoshima H, Hunter T. p27, a novel inhibitor of G1 cyclin-Cdk protein kinase activity, is related to p21. Cell 1994;78(1):67-74.

Van den Heuvel S, Harlow E. Distinct roles for cyclin-dependent kinases in cell cycle control. Science 1993;262(5142):2050-4.

Watts CK, Brady A, Sarcevic B, et al. Antiestrogen inhibition of cell cycle progression in breast cancer cells in associated with inhibition of cyclin-dependent kinase activity and decreased retinoblastoma protein phosphorylation. Mol Endocrinol 1995;9(12):1804-13.

Weinberg RA. The retinoblastoma protein and cell cycle control. Cell 1995;81(3):323-30.

Wright GL, Blum J, Krekow LK, et al. PD01-01:Randomized phase II trial of fulvestrant with or without dasatinib in postmenopausal patients with hormone receptor-positive metastatic breast cancer previously treated with an aromatase inhibitor. Cancer Res 2011;71(24 Suppl).

Yu Q, Sicinska E, Geng Y, et al. Requirement for CDK4 kinase function in breast cancer. Cancer Cell 2006;9(1):23-32.

Zhang JJ, Zhang L, Chen H, et al. Assessment of audit methodologies for bias evaluation of tumor progression in oncology clinical trials. Clin Cancer Res 2013;19(10):2637-45.

TABLE OF CONTENTS

LIST OF TABLES 5
LIST OF FIGURES 16
略号および用語の定義一覧 17
1. 医薬品への曝露 19
1.1. 総括的安全性評価計画および安全性試験の記述 28
1.1.1. 安全性の評価に用いたデータセット 28
1.1.2. 安全性データの評価および解析方法 29
1.1.3. 個々の試験の要約 36
1.2. 全般的な曝露状況 39
1.2.1. 曝露期間 39
1.2.1.1. パルボシクリブとレトロゾールを併用投与した試験 39
1.2.1.2. パルボシクリブとフルベストラントを併用投与した試験 49
1.3. 治験対象集団の人口統計学的特性およびその他の特性 53
1.3.1. 人口統計学的特性 53
1.3.1.1. パルボシクリブとレトロゾールを併用投与した試験 53
1.3.1.2. パルボシクリブとフルベストラントを併用投与した試験 57
1.3.2. ベースライン時の疾患特性および癌の治療歴 58
1.3.2.1. パルボシクリブとレトロゾールを併用投与した試験 58
1.3.2.2. パルボシクリブとフルベストラントを併用投与した試験 69
2. 有害事象 73
2.1. 有害事象の解析 73
2.1.1. 比較的よくみられる有害事象 73
2.1.1.1. パルボシクリブとレトロゾールを併用投与した試験 73
2.1.1.2. パルボシクリブとフルベストラントを併用投与した試験 106
2.1.2. 死亡 120
2.1.2.1. パルボシクリブとレトロゾールを併用投与した試験 123
2.1.2.2. パルボシクリブとフルベストラントを併用投与した試験 128
2.1.2.3. その他死亡例が報告された試験 130
2.1.2.4. 医師主導臨床試験 130
2.1.3. その他の重篤な有害事象 131
2.1.3.1. パルボシクリブとレトロゾールを併用投与した試験 133

2.1.3.2. パルボシクリブとフルベストラントを併用投与した試験 142
2.1.3.3. その他重篤な有害事象が報告された試験 146
2.1.3.4. 医師主導臨床試験 147
2.1.4. その他の重要な有害事象 148
2.1.4.1. 用量制限毒性 148
2.1.4.2. 有害事象による治験薬投与中止 149
2.1.4.3. 治験薬の休薬または減量に至った有害事象 158
2.1.5. 器官別または症候群別の有害事象の解析 179
2.1.5.1. 好中球減少症 179
2.1.5.2. 血小板減少症 223
2.1.5.3. QT 間隔の延長 229
2.1.5.4. 水晶体障害：高血糖との関連 241
2.1.5.5. 間質性肺疾患および肺臓炎を中心とした呼吸器障害 247
2.1.5.6. 静脈血栓塞栓症 259
2.2. 個別有害事象の文章による説明 262
3. 臨床検査値の評価 262
3.1. パルボシクリブとレトロゾールを併用投与した試験 262
3.1.1. A5481008 試験 262
3.1.1.1. 全体集団 262
3.1.1.2. 日本人集団 267
3.1.2. A5481010 試験 271
3.1.2.1. 第 1 相パート 1（Ph1P1） 271
3.1.2.2. 第 1 相パート 2（Ph1P2） 274
3.1.2.3. 第 2 相部分（Ph2） 276
3.1.3. A5481003 試験 278
3.1.3.1. 第 1 相部分 278
3.1.3.2. 第 2 相部分 279
3.2. パルボシクリブとフルベストラントを併用投与した試験 283
3.2.1. A5481023 試験 283
3.2.1.1. 全体集団 283
3.2.1.2. 日本人集団 287
4. バイタルサイン，身体的所見および安全性に関連する他の観察項目 292

4.1. バイタルサイン 292
4.1.1. パルボシクリブとレトロゾールを併用投与した試験 292
4.1.1.1. A5481008 試験 292
4.1.1.2. A5481010 試験 293
4.1.1.3. A5481003 試験 293
4.1.2. パルボシクリブとフルベストラントを併用投与した試験 293
4.1.2.1. A5481023 試験 293
4.2. 心電図所見 293
5. 特別な患者集団および状況下における安全性 294
5.1. 内因性要因 294
5.1.1. 年齢 294
5.1.1.1. A5481008 試験 294
5.1.1.2. A5481010 試験 298
5.1.1.3. A5481003 試験 301
5.1.1.4. A5481023 試験 305
5.1.2. 人種 310
5.1.2.1. A5481008 試験 310
5.1.2.2. A5481010 試験 315
5.1.2.3. A5481003 試験 315
5.1.2.4. A5481023 試験 315
5.1.2.5. パルボシクリブへの曝露に対する日本人の民族性の影響 321
5.1.3. 性別 321
5.1.3.1. A5481001 試験（悪性疾患を有する患者に対するパルボシクリブ単剤投与 First-in-Patient 試験） 321
5.2. 外因性要因 324
5.2.1. 食事の影響 324
5.2.2. 地域 324
5.2.2.1. A5481008 試験 324
5.2.2.2. A5481003 試験 325
5.2.2.3. A5481023 試験 326
5.3. 薬物相互作用 326
5.3.1. CYP3A 阻害薬との薬物相互作用 327

5.3.2. CYP3A 誘導剤との薬物相互作用 327
5.3.3. CYP3A の時間依存的阻害 328
5.3.4. P-糖蛋白質および BCRP を用いた in vitro 試験 328
5.3.5. 制酸剤 328
5.4. 妊娠および授乳時の使用 329
5.5. 過量投与 329
5.5.1. A5481008 試験 329
5.5.2. A5481010 試験 329
5.5.3. A5481003 試験 330
5.5.4. A5481023 試験 330
5.5.5. A5481004 試験 330
5.6. 薬物乱用 331
5.7. 離脱症状および反跳現象 331
5.8. 自動車運転および機械操作に対する影響または精神機能の障害 331
6. 市販後データ 331
6.1. 医学的に確認された市販後のパルボシクリブ安全性報告の特性 332
6.2. 医学的に確認された市販後のパルボシクリブ有害事象報告 334
承認申請後に完了した臨床試験情報 336
7. 付録 337
付録 1. 死亡例一覧および重篤な有害事象発現症例一覧 337
死亡例一覧 337
A5481001 試験（評価資料） 337
A5481002 試験（参考資料） 337
A5481003 試験（評価資料） 338
A5481004 試験（参考資料） 338
A5481008 試験（評価資料） 339
A5481010 試験（評価資料） 340
A5481023 試験（評価資料） 340
A5481039 試験（評価資料） 341
重篤な有害事象発現症例一覧 341
A5481001 試験（評価資料） 341
A5481002 試験（参考資料） 343

A5481003 試験（評価資料） 343
A5481004 試験（参考資料） 346
A5481008 試験（評価資料） 349
A5481010 試験（評価資料） 355
A5481023 試験（評価資料） 357
A5481013 試験（評価資料） 363
A5481039 試験（評価資料） 363
付録 2. パルボシクリブ＋レトロゾール投与群における疾患進行以外の死亡例の叙述（A5481008 試験） 364
試験期間中の死亡 364
追跡調査期間中の死亡 367
8. 参考文献 369

LIST OF TABLES

Table 1. パルボシクリブの安全性評価に用いた臨床試験（ファイザー社が実施した臨床試験） 20
Table 2. パルボシクリブを用いた医師主導臨床試験 25
Table 3. 「2.7.4 臨床的安全性」に提示する主な臨床試験のデータカットオフ日 28
Table 4. 進行乳癌患者を対象とした 7 試験以外に「2.7.4 臨床的安全性」に提示する試験 29
Table 5. CTCAE グレード（version 3.0 および version 4.0） 31
Table 6. 集積用語およびグループ化されている MedDRA 基本語：A5481008 試験, A5481010 試験第 2 相および A5481023 試験 32
Table 7. パルボシクリブおよびプラセボの投与状況（全サイクル）：全投与集団（A5481008 試験） 40
Table 8. レトロゾールの投与状況（全サイクル）：全投与集団（A5481008 試験） 41
Table 9. パルボシクリブ＋レトロゾールの投与状況（全サイクル）：全投与集団（A5481010 試験：第 2 相部分） 44
Table 10. 治験薬の投与状況（全サイクル）：全投与集団（A5481003 試験：第 1 相） 46
Table 11. 治験薬の投与状況（全サイクル）：全投与集団（A5481003 試験：第 2 相） 48
Table 12. パルボシクリブまたはプラセボの投与状況（全サイクル）：全投与集団（A5481023 試験） 50
Table 13. フルベストラントの投与状況（全サイクル）：全投与集団（A5481023 試験） 52
Table 14. ベースライン時の人口統計学的特性：全投与集団（A5481008 試験） 54

Table 15. ベースライン時の人口統計学的特性 : 全投与集団（A5481010 試験 : 第 1 相パート 1） 55
Table 16. ベースライン時の人口統計学的特性 : 全投与集団（A5481010 試験 : 第 1 相パート 2） 55
Table 17. ベースライン時の人口統計学的特性：全投与集団（A5481010 試験：第 2 相部分） 56
Table 18. ベースライン時の人口統計学的特性：全投与集団（A5481003 試験：第 1 相） 56
Table 19. ベースライン時の人口統計学的特性：ITT 集団（A5481003 試験：第 2 相） 57
Table 20. ベースライン時の人口統計学的特性：ITT 集団（A5481023 試験） 58
Table 21. ベースライン時の疾患特性：ITT 集団（A5481008 試験） 59
Table 22. 乳癌に対する治療歴：ITT 集団（A5481008 試験） 61
Table 23. 原疾患の診断名：全投与集団（A5481010 試験：第 1 相パート 1） 62
Table 24. ベースライン時の疾患特性：全投与集団（A5481010 試験：第 2 相部分） 63
Table 25. 乳癌に対する治療歴：全投与集団（A5481010 試験：第 2 相部分） 65
Table 26. ベースライン時の疾患特性：全投与集団（A5481003 試験：第 1 相） 66
Table 27. 乳癌に対する治療歴：全投与集団（A5481003 試験：第 1 相） 67
Table 28. ベースライン時の疾患特性：ITT 集団（A5481003 試験：第 2 相） 68
Table 29. 乳癌に対する治療歴：ITT 集団（A5481003 試験：第 2 相） 69
Table 30. ベースライン時の疾患特性：ITT 集団（A5481023 試験） 70
Table 31. 乳癌に対する治療歴：ITT 集団（A5481023 試験） 72
Table 32. いずれかの投与群で発現頻度 10%以上の因果関係を問わない有害事象（全サイクル，グレード別）：全投与集団（A5481008 試験） 75
Table 33. 好中球減少症，好中球数減少，白血球減少症および白血球数減少の発現状況：全投与集団（A5481008 試験） 77
Table 34. いずれかの投与群で発現頻度 5%以上の治験薬と関連のある有害事象（全サイクル，グレード別）：全投与集団（A5481008 試験） 79
Table 35. パルボシクリブ＋レトロゾール投与群の日本人患者または日本人以外の患者いずれかで発現頻度 10%以上の因果関係を問わない有害事象（全サイクル，全グレード）：全投与集団（A5481008 試験） 82
Table 36. いずれかの投与群の日本人患者で発現頻度 10%以上の因果関係を問わない有害事象（全サイクル，グレード別）：全投与集団（A5481008 試験） 84
Table 37. 日本人患者における好中球減少症，好中球数減少，白血球減少症および白血球数減少の発現状況：全投与集団（A5481008 試験） 85

Table 38. パルボシクリブ＋レトロゾール投与群の日本人患者または日本人以外の患者いずれかで発現頻度 10%以上の治験薬と関連のある有害事象（全サイクル，全グレード）：全投与集団（A5481008 試験）..... 87

Table 39. いずれかの投与群の日本人患者で発現頻度 10%以上の治験薬と関連のある有害事象（全サイクル，グレード別）：全投与集団（A5481008 試験）..... 88

Table 40. いずれかの投与群で 2 例以上に発現した因果関係を問わない有害事象（全サイクル，グレード別）：全投与集団（A5481010 試験：第 1 相パート 1）..... 90

Table 41. いずれかの投与群で 2 例以上に発現した治験薬と関連のある有害事象（全サイクル，グレード別）：全投与集団（A5481010 試験：第 1 相パート 1）..... 92

Table 42. パルボシクリブとレトロゾールの併用投与を受けた患者 2 例以上に発現した因果関係を問わない有害事象（全サイクル，グレード別）：全投与集団（A5481010 試験：第 1 相パート 2）..... 93

Table 43. 発現頻度 10%以上の因果関係を問わない有害事象（全サイクル，グレード別）：全投与集団（A5481010 試験：第 2 相部分）..... 94

Table 44. 好中球減少症，好中球数減少，白血球減少症および白血球数減少の発現状況：全投与集団（A5481010 試験：第 2 相部分）..... 95

Table 45. 発現頻度 5%以上の治験薬と関連のある有害事象（全サイクル，グレード別）：全投与集団（A5481010 試験：第 2 相部分）..... 96

Table 46. 3 例以上に発現した因果関係を問わない有害事象（全サイクル，グレード別）：全投与集団（A5481003 試験：第 1 相）..... 98

Table 47. 3 例以上に発現した治験薬と関連のある有害事象（全サイクル，グレード別）：全投与集団（A5481003 試験：第 1 相）..... 99

Table 48. パルボシクリブ＋レトロゾール投与群で発現頻度 10%以上の因果関係を問わない有害事象（全サイクル，グレード別）：全投与集団（A5481003 試験：第 2 相）..... 101

Table 49. パルボシクリブ＋レトロゾール投与群で 5 例以上に発現した治験薬と関連のある有害事象（全サイクル，グレード別）：全投与集団（A5481003 試験：第 2 相）..... 105

Table 50. パルボシクリブ＋フルベストラント投与群で発現頻度 10%以上の因果関係を問わない有害事象（全サイクル，グレード別）：全投与集団（A5481023 試験）..... 108

Table 51. パルボシクリブ＋フルベストラント投与群で発現頻度 5%以上の治験薬と関連のある有害事象（全サイクル，グレード別）：全投与集団（A5481023 試験）..... 111

Table 52. パルボシクリブ＋フルベストラント投与群の日本人患者または日本人以外の患者いずれかで発現頻度 10%以上の因果関係を問わない有害事象（全サイクル，全グレード）：全投与集団（A5481023 試験）..... 113

Table 53. パルボシクリブ＋フルベストラント投与群の日本人患者で発現頻度 10%以上の因果関係を問わない有害事象（全サイクル，グレード別）：全投与集団（A5481023 試験）..... 115
Table 54. パルボシクリブ＋フルベストラント投与群の日本人患者または日本人以外の患者いずれかで発現頻度 10%以上の治験薬と関連のある有害事象（全サイクル，全グレード）：全投与集団（A5481023 試験）..... 117
Table 55. パルボシクリブ＋フルベストラント投与群の日本人患者で発現頻度 10%以上の治験薬と関連のある有害事象（全サイクル，グレード別）：全投与集団（A5481023 試験）..... 119
Table 56. パルボシクリブの安全性評価に用いた臨床試験における試験期間中の死亡 121
Table 57. 試験期間中の死亡：全投与集団（A5481008 試験）..... 123
Table 58. 死亡に至った有害事象：全投与集団（A5481008 試験）..... 124
Table 59. 死亡に至った有害事象：全投与集団（A5481034 試験）..... 127
Table 60. 試験期間中の死亡：全投与集団（A5481023 試験）..... 128
Table 61. 死亡に至った有害事象：全投与集団（A5481023 試験）..... 129
Table 62. パルボシクリブの安全性評価に用いた臨床試験における重篤な有害事象 132
Table 63. いずれかの投与群で 2 例以上に発現した因果関係を問わない重篤な有害事象（全サイクル）：全投与集団（A5481008 試験）..... 134
Table 64. 治験薬と関連のある重篤な有害事象（全サイクル）：全投与集団（A5481008 試験）..... 135
Table 65. 日本人患者に発現した因果関係を問わない重篤な有害事象（全サイクル）：全投与集団（A5481008 試験）..... 136
Table 66. 日本人患者に発現した治験薬と関連のある重篤な有害事象（全サイクル）：全投与集団（A5481008 試験）..... 137
Table 67. 因果関係を問わない重篤な有害事象（全サイクル）：全投与集団（A5481003 試験）..... 138
Table 68. 因果関係を問わない重篤な有害事象（全サイクル）：全投与集団（A5481034 試験）..... 140
Table 69. 治験薬と関連のある重篤な有害事象（全サイクル）：全投与集団（A5481034 試験）..... 141
Table 70. 因果関係を問わない重篤な有害事象（全サイクル）：全投与集団（A5481027 試験）..... 142
Table 71. いずれかの投与群で 2 例以上に発現した因果関係を問わない重篤な有害事象（全サイクル）：全投与集団（A5481023 試験）..... 143
Table 72. 治験薬と関連のある重篤な有害事象（全サイクル）：全投与集団（A5481023 試験）..... 144

Table 73. 日本人患者に発現した因果関係を問わない重篤な有害事象（全サイクル）：全投与集団（A5481023 試験）..... 145
Table 74. 日本人患者に発現した治験薬と関連のある重篤な有害事象（全サイクル）：全投与集団（A5481023 試験）..... 145
Table 75. 用量制限毒性の発現例数..... 148
Table 76. いずれかの投与群で 2 例以上に発現した治験薬の投与中止に至った因果関係を問わない有害事象（全サイクル，グレード別）：全投与集団（A5481008 試験）..... 150
Table 77. 日本人患者における治験薬の投与中止に至った因果関係を問わない有害事象（全サイクル，グレード別）：全投与集団（A5481008 試験）..... 152
Table 78. 治験薬の投与中止に至った因果関係を問わない有害事象（全サイクル，グレード別）：全投与集団（A5481010 試験：第 2 相）..... 153
Table 79. 治験薬の投与中止に至った因果関係を問わない有害事象（全サイクル，グレード別）：全投与集団（A5481003 試験：第 2 相）..... 155
Table 80. 治験薬の投与中止に至った因果関係を問わない有害事象（全サイクル，グレード別）：全投与集団（A5481023 試験）..... 157
Table 81. パルボシクリブ＋レトロゾール投与群で 2 例以上に発現したパルボシクリブの減量に至った因果関係を問わない有害事象（全サイクル，グレード別）：全投与集団（A5481008 試験）..... 159
Table 82. いずれかの投与群で発現頻度 1%以上の治験薬の休薬に至った因果関係を問わない有害事象（全サイクル，グレード別）：全投与集団（A5481008 試験）..... 161
Table 83. 日本人患者における治験薬（パルボシクリブまたはプラセボ）の減量に至った因果関係を問わない有害事象（全サイクル，グレード別）：全投与集団（A5481008 試験）..... 163
Table 84. パルボシクリブ＋レトロゾール投与群の日本人患者において，2 例以上に発現した治験薬の休薬に至った因果関係を問わない有害事象（全サイクル，グレード別）：全投与集団（A5481008 試験）..... 165
Table 85. 治験薬の減量に至った因果関係を問わない有害事象（全サイクル，グレード別）：全投与集団（A5481010 試験：第 2 相部分）..... 167
Table 86. 治験薬の休薬に至った因果関係を問わない有害事象（全サイクル，グレード別）：全投与集団（A5481010 試験：第 2 相部分）..... 168
Table 87. パルボシクリブ＋レトロゾール投与群で治験薬の減量に至った因果関係を問わない有害事象（グレード別）：全投与集団（A5481003 試験：第 2 相）..... 169
Table 88. パルボシクリブ＋レトロゾール投与群の 2 例以上で治験薬の休薬に至った因果関係を問わない有害事象（全サイクル，グレード別）：全投与集団（A5481003 試験：第 2 相）..... 170

Table 89. パルボシクリブ＋フルベストラント投与群の 2 例以上で治験薬の減量（調節）に至った因果関係を問わない有害事象（全サイクル，グレード別）：全投与群（A5481023 試験） 172
Table 90. パルボシクリブ＋フルベストラント投与群の 2 例以上で治験薬の休薬に至った因果関係を問わない有害事象（全サイクル，グレード別）：全投与集団（A5481023 試験） 174
Table 91. パルボシクリブ＋フルベストラント投与群の日本人患者で治験薬の減量（調節）に至った因果関係を問わない有害事象（全サイクル，グレード別）：全投与集団（A5481023 試験） 176
Table 92. パルボシクリブ＋フルベストラント投与群の日本人患者で治験薬の休薬に至った因果関係を問わない有害事象（全サイクル，グレード別）：全投与集団（A5481023 試験） 178
Table 93. 好中球減少症（集）を発現した患者（全サイクル）：全投与集団（A5481008 試験） 180
Table 94. 最大グレード 3 または最大グレード 4 の好中球減少症（集）を発現した患者（全サイクル）：全投与集団（A5481008 試験） 181
Table 95. 投与開始から 2，4 または 6 サイクル以内に発現した好中球減少症（臨床検査値に基づく）：全投与集団（A5481008 試験） 182
Table 96. 治験薬の減量に至ったグレード 4 の好中球減少症（臨床検査値に基づく）：全投与集団（A5481008 試験） 182
Table 97. 臨床検査値に基づく好中球減少症の初回発現までの期間：全投与集団（A5481008 試験） 183
Table 98. 臨床検査値に基づく好中球減少症の持続期間：全投与集団（A5481008 試験） 184
Table 99. 好中球減少症（臨床検査値に基づく）と感染症（集）または他の血液学的検査所見との併発：全投与集団（A5481008 試験） 186
Table 100. パルボシクリブ＋レトロゾール投与群で発現頻度 1%以上の感染症（集）に含まれる有害事象（全サイクル，全グレード）：全投与集団（A5481008 試験） 188
Table 101. 好中球減少症（集）を発現した患者（全サイクル）：全投与集団（A5481010 試験：第 2 相部分） 191
Table 102. 最大グレード 3 または最大グレード 4 の好中球減少症（集）を発現した患者（全サイクル）：全投与集団（A5481010 試験：第 2 相部分） 192
Table 103. 投与開始から 2，4 または 6 サイクル以内に発現した好中球減少症（臨床検査値に基づく）：全投与集団（A5481010 試験：第 2 相部分） 193
Table 104. 治験薬の減量に至ったグレード 4 の好中球減少症（臨床検査値に基づく）：全投与集団（A5481010 試験：第 2 相部分） 193
Table 105. 臨床検査値に基づく好中球減少症の初回発現までの期間：全投与集団（A5481010 試験：第 2 相部分） 194

Table 106. 臨床検査値に基づく好中球減少症の持続期間：全投与集団（A5481010 試験：第 2 相部分）.....195
Table 107. 好中球減少症（臨床検査値に基づく）と感染症（集）または他の血液学的検査所見との併発：全投与集団（A5481010 試験：第 2 相部分）.....197
Table 108. 感染症（集）に含まれる有害事象（全サイクル）：全投与集団（A5481010 試験：第 2 相部分）.....198
Table 109. 好中球減少症（集）を発現した患者（全サイクル）：全投与集団（A5481003 試験）.....199
Table 110. 最大グレード 3 または最大グレード 4 の好中球減少症（集）を発現した患者（全サイクル）：全投与集団（A5481003 試験）.....200
Table 111. 感染症（集）に含まれる有害事象（全サイクル）：全投与集団（A5481003 試験：第 1 相）.....201
Table 112. パルボシクリブ＋レトロゾール投与群で投与開始から 2，4 または 6 サイクル以内に発現した好中球減少症（臨床検査値に基づく）：全投与集団（A5481003 試験：第 2 相）.....203
Table 113. パルボシクリブ＋レトロゾール投与群で治験薬の減量に至ったグレード 4 の好中球減少症（臨床検査値に基づく）：全投与集団（A5481003 試験：第 2 相）.....204
Table 114. 臨床検査値に基づく好中球減少症の初回発現までの期間：全投与集団（A5481003 試験：第 2 相）.....205
Table 115. 臨床検査値に基づく好中球減少症の持続期間：全投与集団（A5481003 試験：第 2 相）.....206
Table 116. 好中球減少症（臨床検査値に基づく）と感染症（集）または他の血液学的検査所見との併発：全投与集団（A5481003 試験：第 2 相）.....208
Table 117. パルボシクリブ＋レトロゾール投与群に発現した感染症（集）（全サイクル，グレード別）：全投与集団（A5481003 試験：第 2 相）.....210
Table 118. 好中球減少症（集）を発現した患者（全サイクル）：全投与集団（A5481023 試験）.....212
Table 119. 最大グレード 3 または最大グレード 4 の好中球減少症（集）を発現した患者（全サイクル）：全投与集団（A5481023 試験）.....213
Table 120. 投与開始から 2，4 または 6 サイクル以内に発現した好中球減少症（臨床検査値に基づく）：全投与集団（A5481023 試験）.....214
Table 121. 治験薬の減量に至ったグレード 4 の好中球減少症（臨床検査値に基づく）：全投与集団（A5481023 試験）.....215
Table 122. 臨床検査値に基づく好中球減少症の初回発現までの期間：全投与集団（A5481023 試験）.....216
Table 123. 臨床検査値に基づく好中球減少症の持続期間：全投与集団（A5481023 試験）.....217

Table 124. 好中球減少症（臨床検査値に基づく）と感染症（集）または他の血液学的検査所見との併発：全投与集団（A5481023 試験） 219
Table 125. 感染症（集）に含まれる有害事象（全サイクル，全グレード）：全投与集団（A5481023 試験） 220
Table 126. ファイザー社が治験依頼者として実施したパルボシクリブの臨床試験で発現した発熱性好中球減少症の発現状況 222
Table 127. 血小板減少症（集）を発現した患者（全サイクル）：全投与集団（A5481008 試験） 223
Table 128. パルボシクリブ＋レトロゾール投与群でグレード3またはグレード4の血小板減少症（集）を発現した患者（全サイクル）：全投与集団（A5481008 試験） 224
Table 129. 血小板減少症（集）を発現した患者（全サイクル）：全投与集団（A5481010 試験：第 2 相部分） 225
Table 130. 血小板減少症（集）を発現した患者（全サイクル）：全投与集団（A5481003 試験） 226
Table 131. パルボシクリブ＋レトロゾール投与群でグレード3またはグレード4の血小板減少症（集）を発現した患者（全サイクル）：全投与集団（A5481003 試験） 226
Table 132. 血小板減少症（集）を発現した患者（全サイクル）：全投与集団（A5481023 試験） 228
Table 133. パルボシクリブ＋フルベストラント投与群でグレード3またはグレード4の血小板減少症（集）を発現した患者（全サイクル）：全投与集団（A5481023 試験） 229
Table 134. ベースライン後の QTc 最大値，QTc のベースラインからの最大変化量：全投与集団（A5481008 試験） 231
Table 135. ベースライン後の QTc 最大値，QTc のベースラインからの最大変化量：QTc 解析対象集団（A5481008 試験） 233
Table 136. サイクル 1 の第 14 日における QTc のベースラインからの変化量 : QTc 解析対象集団（A5481008 試験） 234
Table 137. ベースライン後の QTc 最大値，QTc のベースラインからの最大変化量：全投与集団（A5481010 試験：第 2 相部分） 236
Table 138. ベースライン後の QTc 最大値，QTc のベースラインからの最大変化量 : AT 集団（A5481003 試験：第 2 相） 238
Table 139. ベースライン後の QTc 最大値，QTc のベースラインからの最大変化量 : AT 集団（A5481023 試験） 240
Table 140. いずれかの投与群で 2 例以上に発現した MedDRA 器官別大分類「眼障害」の有害事象（全サイクル）：全投与集団（A5481008 試験） 242
Table 141. MedDRA 器官別大分類「眼障害」の有害事象（全サイクル，全グレード）：全投与集団（A5481003 試験：第 1 相） 244

Table 142. MedDRA 器官別大分類「眼障害」の有害事象（全サイクル，全グレード）：全投与集団（A5481003 試験：第 2 相） 245

Table 143. MedDRA 器官別大分類「眼障害」の有害事象（全サイクル，全グレード）：全投与集団（A5481023 試験） 246

Table 144. いずれかの投与群で発現頻度 1%以上の MedDRA 器官別大分類「呼吸器，胸郭および縦隔障害」の有害事象および「感染症および寄生虫症」の肺炎（全サイクル）：全投与集団（A5481008 試験） 250

Table 145. MedDRA 器官別大分類「呼吸器，胸郭および縦隔障害」の有害事象および「感染症および寄生虫症」の肺炎（全サイクル，グレード別）：全投与集団（A5481003 試験：第 1 相） 252

Table 146. MedDRA 器官別大分類「呼吸器，胸郭および縦隔障害」の有害事象および「感染症および寄生虫症」の肺炎（全サイクル，グレード別）：全投与集団（A5481003 試験：第 2 相） 254

Table 147. MedDRA 器官別大分類「呼吸器，胸郭および縦隔障害」の有害事象および「感染症および寄生虫症」の肺炎（全サイクル，グレード別）：全投与集団（A5481023 試験） 257

Table 148. ファイザー社が治験依頼者として実施したパルボシクリブの臨床試験で発現した静脈血栓塞栓症（因果関係を問わない） 260

Table 149. ファイザー社が治験依頼者として実施したパルボシクリブの臨床試験で発現した静脈血栓塞栓症（治験薬と関連あり） 261

Table 150. 血液学的検査値異常（全サイクル，グレード別）：全投与集団（A5481008 試験） 263

Table 151. 血液学的検査値のベースラインからのグレードシフト（グレード 2 以下からグレード 3 以上へのシフト）：全投与集団（A5481008 試験） 264

Table 152. 血液生化学検査値異常（全サイクル，グレード別）：全投与集団（A5481008 試験） 265

Table 153. 血液生化学検査値のベースラインからのグレードシフト（グレード 2 以下からグレード 3 以上へのシフト）：全投与集団（A5481008 試験） 266

Table 154. 日本人患者における血液学的検査値異常（全サイクル，グレード別）：全投与集団（A5481008 試験） 268

Table 155. 日本人患者における血液学的検査値のベースラインからのグレードシフト（グレード 2 以下からグレード 3 以上へのシフト）：全投与集団（A5481008 試験） 269

Table 156. 日本人患者における血液生化学検査値異常（全サイクル，グレード別）：全投与集団（A5481008 試験） 270

Table 157. 日本人患者における血液生化学検査値のベースラインからのグレードシフト（グレード 2 以下からグレード 3 以上へのシフト）：全投与集団（A5481008 試験） 271

Table 158. 血液学的検査値異常（全サイクル，グレード別）：（A5481010 試験：第 1 相パート 1）.....272
Table 159. 血液学的検査値のベースラインからのグレードシフト（グレード 2 以下からグレード 3 以上）（A5481010 試験：第 1 相パート 1）.....273
Table 160. 血液生化学検査値のベースラインからのグレードシフト（グレード 2 以下からグレード 3 以上）（A5481010 試験：第 1 相パート 1）.....274
Table 161. 血液学的検査値異常（全サイクル，グレード別）（A5481010 試験：第 1 相パート 2）.....275
Table 162. 血液学的検査値のベースラインからのグレードシフト（グレード 2 以下からグレード 3 以上）（A5481010 試験：第 1 相パート 2）.....275
Table 163. 血液学的検査値異常（全サイクル，グレード別）：全投与集団（A5481010 試験：第 2 相部分）.....276
Table 164. 血液学的検査値のベースラインからのグレードシフト（グレード 2 以下からグレード 3 以上へのシフト）：全投与集団（A5481010 試験：第 2 相部分）.....276
Table 165. 血液生化学検査値異常（全サイクル，グレード別）：全投与集団（A5481010 試験：第 2 相部分）.....277
Table 166. 血液生化学検査値のベースラインからのグレードシフト（グレード 2 以下からグレード 3 以上へのシフト）：全投与集団（A5481010 試験：第 2 相部分）.....278
Table 167. 血液学的検査値異常（全サイクル，グレード別）（A5481003 試験：第 1 相）....279
Table 168. 血液学的検査値異常（全サイクル，グレード別）（A5481003 試験：第 2 相）....281
Table 169. 血液学的検査値のベースラインからのグレードシフト（グレード 2 以下からグレード 3 以上へのシフト）（A5481003 試験：第 2 相）.....282
Table 170. 血液生化学検査値のベースラインからのグレードシフト（グレード 2 以下からグレード 3 以上へのシフト）（A5481003 試験：第 2 相）.....283
Table 171. 血液学的検査値異常（全サイクル，グレード別）：A5481023 試験.....284
Table 172. 血液学的検査値のベースラインからのグレードシフト（グレード 2 以下からグレード 3 以上へのシフト）：A5481023 試験.....285
Table 173. 血液生化学検査値異常（全サイクル，グレード別）：全投与集団（A5481023 試験）.....286
Table 174. 血液生化学検査値のベースラインからのグレードシフト（グレード 2 以下からグレード 3 以上へのシフト）：A5481023 試験.....287
Table 175. 日本人集団における血液学的検査値異常（全サイクル，グレード別）：全投与集団（A5481023 試験）.....289
Table 176. 日本人集団における血液学的検査値のベースラインからのグレードシフト（グレード 2 以下からグレード 3 以上へのシフト）：全投与集団（A5481023 試験）.....289

Table 177. 日本人集団における血液生化学検査値異常（全サイクル，グレード別）：全投与集団（A5481023 試験） 291
Table 178. 日本人集団における血液生化学検査値のベースラインからのグレードシフト（グレード 2 以下からグレード 3 以上へのシフト）：A5481023 試験 292
Table 179. 有害事象の要約（年齢群別）：全投与集団（A5481008 試験） 295
Table 180. パルボシクリブ＋レトロゾール投与群またはプラセボ＋レトロゾール投与群いずれかの投与群の 65 歳以上または 65 歳未満いずれかの年齢群で発現頻度 10%以上の因果関係を問わない有害事象（全サイクル，年齢群別）：全投与集団（A5481008 試験） 296
Table 181. 有害事象の要約（全サイクル，年齢群別）：全投与集団（A5481010 試験：第 2 相部分） 299
Table 182. いずれかの年齢群で発現頻度 10%以上の因果関係を問わない有害事象（全サイクル，年齢群別）：全投与集団（A5481010 試験：第 2 相部分） 300
Table 183. 有害事象の要約（年齢群別）：全投与集団（A5481003 試験，第 2 相） 302
Table 184. パルボシクリブ＋レトロゾール投与群の 65 歳以上または 65 歳未満いずれかの年齢群で発現頻度 10%以上の因果関係を問わない有害事象（年齢群別）：全投与集団（A5481003 試験，第 2 相部分） 303
Table 185. 有害事象の要約（年齢群別）：全投与集団（A5481023 試験） 306
Table 186. パルボシクリブ＋フルベストラント投与群の 65 歳以上または 65 歳未満いずれかの年齢群で発現頻度 10%以上の因果関係を問わない有害事象（全サイクル，年齢群別）：全投与集団（A5481023 試験） 308
Table 187. 有害事象の要約（人種別）：全投与集団（A5481008 試験） 311
Table 188. パルボシクリブ＋レトロゾール投与群の白人またはアジア人で発現頻度 10%以上の因果関係を問わない有害事象（全サイクル，人種別）：全投与集団（A5481008 試験） 313
Table 189. 有害事象の要約（人種別）：全投与集団（A5481023 試験） 317
Table 190. パルボシクリブ＋フルベストラント投与群の白人またはアジア人で発現頻度 10%以上の因果関係を問わない有害事象（全サイクル，人種別）：全投与集団（A5481023 試験） 319
Table 191. 有害事象の要約（性別）：全投与集団（A5481001 試験） 322
Table 192. いずれかの部分集団で発現頻度 10%以上の因果関係を問わない有害事象（性別）：全投与集団（A5481001 試験） 323
Table 193. 有害事象の要約（地域別）：全投与集団（A5481008 試験） 325
Table 194. 有害事象の要約（地域別）：全投与集団（A5481023 試験） 326
Table 195. 医学的に確認された市販後のパルボシクリブ安全性報告の特性（2015 年 2 月 3 日～2016 年 2 月 26 日） 333

Table 196. 承認申請後に完了した試験：A5481013 試験および A5481014 試験.....336

LIST OF FIGURES

Figure 1. 医学的に確認された市販後のパルボシクリブ有害事象報告件数（MedDRA 器官別大分類別，重篤性別）（2015 年 2 月 3 日～2016 年 2 月 26 日）.....334

Figure 2. 医学的に確認された市販後のパルボシクリブ有害事象（報告割合 2%超）（2015 年 2 月 3 日～2016 年 2 月 26 日）.....335

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
ALP	alkaline phosphatase：アルカリホスファターゼ
ALT	alanine aminotransferase：アラニンアミノトランスフェラーゼ
AST	aspartate aminotransferase：アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ
AT	as treated
AUC	area under the plasma concentration-time curve：血漿中濃度 - 時間曲線下面積
AUC_{inf}	AUC 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_t	AUC from time 0 to time t, where t can have a numerical value：0 時間から t 時間までの血漿中濃度 - 時間曲線下面積
BCRP	breast cancer resistance protein：乳癌耐性蛋白質
CDK	cyclin-dependent kinase：サイクリン依存性キナーゼ
CIOMS	Council for International Organization of Medical Sciences：国際医学団体協議会
C_{max}	maximum observed plasma concentration：最高血漿中濃度
CTCAE	Common Terminology Criteria for Adverse Events：有害事象共通用語規準
C_{trough}	concentration pre-dose（during multiple dosing）：反復投与時の血漿中薬物のトラフ濃度
CYP	cytochrome P450：シトクロム P450
DLT	dose-limiting toxicity：用量制限毒性
ECOG	Eastern Cooperative Oncology Group
ER	estrogen receptor：エストロゲン受容体
FU	follow up：追跡調査期間
HER2	human epidermal growth factor receptor 2：ヒト上皮増殖因子受容体 2
G-CSF	granulocyte-colony stimulating factor：顆粒球コロニー刺激因子
GM-CSF	granulocyte macrophage colony-stimulating factor：顆粒球マクロファージコロニー刺激因子
HR	hormone receptor：ホルモン受容体
ICH	International Conference on Harmonisation of Technical Requirements for Registration of Pharmaceuticals for Human Use：医薬品規制調和国際会議
ID	Identification：識別符号
ITT	intent-to-treat
M	module：モジュール
MedDRA	Medical Dictionary for Regulatory Activities：ICH 国際医薬用語集
MTD	maximum tolerated dose：最大耐量
OAT	organic anion transporter：有機アニオントランスポーター
OATP	organic anion-transporting polypeptide：有機アニオン輸送ポリペプチド
OCT1	organic cation transporter1：有機カチオントランスポーター1
PD-0332991	palbociclib：パルボシクリブ（開発記号）
P-gp	P-glycoprotein：P-糖蛋白質
Ph1P1	Phase 1 Part 1：第 1 相パート 1
Ph1P2	Phase 1 Part 2：第 1 相パート 2
Ph2	Phase 2：第 2 相
PD	pharmacodynamics：薬力学
PK	pharmacokinetic/pharmacokinetics：薬物動態
PK-PD	pharmacokinetics-pharmacodynamics：薬物動態－薬力学
PPI	proton pump inhibitor：プロトンポンプ阻害薬
PR	progesterone receptor：プロゲステロン受容体
PS	performance status：パフォーマンス・ステータス
QD	once daily：1 日 1 回
QT	time from the beginning of the QRS complex to the end of the T wave as shown on the electrocardiogram：心電図上の QRS 群の開始から T 波終了までの時間
QTc	QT interval corrected for heart rate：心拍数で補正した心電図 QT 間隔
QTcB	QT interval corrected for heart rate using Bazett's formula：Bazett 法を用いて補正した心電図 QT 間隔

略号・用語	省略していない表現または用語の定義
QTcF	QT interval corrected for heart rate using Fridericia's formula：Fridericia 法を用いて補正した心電図 QT 間隔
QTcS	QT interval corrected for heart rate using a study-specific formula : 試験特異的方法で補正した心電図 QT 間隔
RECIST	Response Evaluation Criteria in Solid Tumors：固形がんの治療効果判定のための新ガイドライン
RR	RR interval is measured between an R wave and the next R wave：心電図の R 波と次の R 波との間隔
UGT	uridine diphosphate glucuronosyltransferase：ウリジン二リン酸グルクロン酸転移酵素

1. 医薬品への曝露

「2.7.4 臨床的安全性」には，ファイザー社が実施した 27 試験（Table 1），医師主導臨床試験 34 試験（Table 2）および外国市販後データ（集積期間：2015 年 2 月 3 日～2016 年 2 月 26 日）から得られた安全性情報を含めた。

ファイザー社が実施した 27 試験で治験薬を投与した被験者数は計 2463 例であり，治験薬別の内訳は，パルボシクリブを単剤投与[a]した被験者が 528 例，パルボシクリブを他剤と併用投与した被験者が 1378 例，レトロゾールを単剤投与した被験者が 77 例，プラセボとフルベストラントを併用投与した被験者が 172 例，プラセボとレトロゾールを併用投与した被験者が 308 例であった。進行乳癌患者を対象とした 7 試験では計 1884 例[b]に治験薬を投与した。このうち，内分泌療法（レトロゾールまたはフルベストラント）との併用で，パルボシクリブを 125 mg 1 日 1 回（QD），スケジュール 3/1（3 週間連日投与後 1 週間休薬）で投与した患者は 1327 例で，1327 例中 982 例（74.0%）はレトロゾールを，345 例（26.0%）はフルベストラントをそれぞれ併用した（Table 1）。

「2.7.4 臨床的安全性」では，主要評価項目の解析が終了し，治験総括報告書が作成されている臨床試験を「完了した試験」とした。ただし，そのなかには治験実施計画書に従って一部の患者で投与を継続し，全生存期間，次治療の治療期間，治療成績（該当する場合）および安全性の追跡調査を行っている臨床試験も含まれている。また，主要評価項目の解析が終了していない，あるいは主要評価項目の解析は終了しているが治験総括報告書が作成されていない試験を「継続中の試験」とした。ファイザー社が実施した 27 試験のうち，完了した試験は 23 試験，継続中の試験は 4 試験であり，治験薬の投与例数はそれぞれ 1964 例，499 例であった（Table 1）。

ファイザー社が実施した 27 試験のうち日本が参加した試験は 4 試験[c]であり，治験薬を投与した日本人被験者数は計 155 例であった。治験薬別の内訳は，パルボシクリブを単回投与した健康被験者が 14 例，パルボシクリブを単剤投与した進行固形癌患者が 12 例，パルボシクリブを内分泌療法と併用投与した進行乳癌患者が 107 例（レトロゾールとの併用：80 例，フルベストラントとの併用：27 例），プラセボとフルベストラントを併用した進行乳癌患者が 8 例，プラセボとレトロゾールを併用した進行乳癌患者が 14 例であった（Table 1）。

また，医師主導臨床試験 34 試験には 20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日時点で，計 1669 例の患者が登録され，これらの試験では，乳癌患者またはその他の悪性疾患患者を対象として，パルボシクリブが単剤または他剤との併用で投与されている（Table 2）。

さらに，2015 年 2 月 3 日（米国の承認日）から 2016 年 2 月 26 日までを集積期間とした外国市販後データでは，米国において約 25,000 例の患者がパルボシクリブの投与を受けていた（臨床試験に参加した患者およびコンパッショネートユースで投与された患者を除く）。

---

a 薬物相互作用試験を含む。

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

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

Table 1.　パルボシクリブの安全性評価に用いた臨床試験（ファイザー社が実施した臨床試験）

試験番号 （実施国） 試験の進捗 [a]	開発相	試験名	治験薬投与例数（2463 例） パルボシクリブ投与例数（1906 例 [b]） （［］内は日本人被験者数）
進行乳癌患者を対象としてパルボシクリブまたはプラセボをレトロゾールと併用投与する，あるいはレトロゾール単剤を投与する試験			
A5481008 （17 ヵ国 [c]） 完了	第 3 相	進行癌に対する全身抗癌療法歴のない ER 陽性，HER2 陰性の閉経後進行乳癌患者を対象とし，パルボシクリブ（経口 CDK4/6 阻害薬）＋レトロゾール併用投与とプラセボ＋レトロゾール併用投与を比較する，無作為化，多施設共同，二重盲検，第 3 相試験	パルボシクリブ（125 mgQD） ＋レトロゾール：444 例［32］ プラセボ＋レトロゾール：222 例［14］
A5481003 （12 ヵ国 [d]） 完了	第 1/2 相	ER 陽性，HER2 陰性の閉経後進行乳癌患者を対象として，1 次治療におけるパルボシクリブ（CDK4/6 阻害薬）とレトロゾールの併用投与およびレトロゾール単剤投与の安全性，有効性ならびに薬物動態（PK）を評価する，無作為化，非盲検，第 1/2 相試験	第 1 相 パルボシクリブ（125 mgQD）：12 例 （サイクル 2 以降はレトロゾール併用） 第 2 相 パルボシクリブ（125 mgQD） ＋レトロゾール：83 例 レトロゾール単剤：77 例
A5481034 （カナダ，米国） 継続中	Expanded Access	HR 陽性，HER2 陰性の閉経後進行乳癌女性で，レトロゾールによる治療が適応となる患者を対象としたパルボシクリブ＋レトロゾール併用の Expanded Access Study	パルボシクリブ（125 mgQD） ＋レトロゾール：291 例
A5481027 （5 ヵ国 [e]） 継続中	第 3 相	ER 陽性，HER2 陰性の閉経後進行乳癌のアジア人女性患者を対象とし，1 次治療としてパルボシクリブ（経口 CDK4/6 阻害薬）＋レトロゾール併用とプラセボ＋レトロゾール併用を比較する，多施設共同，無作為化，二重盲検，第 3 相試験	パルボシクリブ（125 mgQD） ＋レトロゾール：86 例 [b] プラセボ＋レトロゾール：86 例 [b]
A5481019 （中国） 継続中	第 1 相	ER 陽性，HER2 陰性の閉経後進行乳癌の中国人女性患者を対象とし，パルボシクリブ（CDK4/6 阻害薬）の薬物動態を検討する非盲検，第 1 相試験	パルボシクリブ（125 mgQD） ＋レトロゾール：18 例
進行乳癌患者を対象としてパルボシクリブまたはプラセボをフルベストラント（±ゴセレリン）と併用投与する試験			
A5481023 （17 ヵ国 [f]） 完了	第 3 相	内分泌療法に抵抗性を示した HR 陽性，HER2 陰性の進行乳癌女性患者を対象とし，パルボシクリブ＋フルベストラント併用（±ゴセレリン）とフルベストラント単剤（±ゴセレリン）を比較する，多施設共同，無作為化，二重盲検，プラセボ対照，第 3 相試験	パルボシクリブ（125 mgQD） ＋フルベストラント：345 例［27］ プラセボ ＋フルベストラント：172 例［8］

Table 1.　パルボシクリブの安全性評価に用いた臨床試験（ファイザー社が実施した臨床試験）

試験番号 （実施国） 試験の進捗 [a]	開発相	試験名	治験薬投与例数（2463 例） パルボシクリブ投与例数（1906 例 [b]） （［］内は日本人被験者数）
日本人の進行固形癌患者（進行乳癌患者を含む）を対象としてパルボシクリブを単剤投与またはレトロゾールと併用投与する試験			
A5481010 （日本） 完了	第 1/2 相	日本人進行固形癌患者を対象に単剤投与した際，および日本人 ER 陽性，HER2 陰性の閉経後進行乳癌患者を対象に 1 次治療としてレトロゾールと併用投与した際の，有効性，安全性および薬物動態を検討するパルボシクリブ（CDK4/6 阻害薬）の第 1/2 相臨床試験	第 1 相パート 1 パルボシクリブ（100 mgQD）：6 例［6］ パルボシクリブ（125 mgQD）：6 例［6］ 第 1 相パート 2 パルボシクリブ（125 mgQD） ＋レトロゾール：6 例［6］ 第 2 相 パルボシクリブ（125 mgQD） ＋レトロゾール：42 例［42］
悪性疾患を有する患者を対象としてパルボシクリブを単剤投与または他剤と併用投与する試験			
A5481001 （米国） 完了	第 1 相	進行がん患者を対象にサイクリン依存性キナーゼ阻害薬である経口パルボシクリブを 2 通りのスケジュールで投与したときの薬物動態および薬力学を検討する第 1 相臨床試験	パルボシクリブ（25～225 mgQD）：74 例
A5481002 （米国） 完了	第 1 相	治療歴のあるマントル細胞リンパ腫患者におけるパルボシクリブのパイロット試験	パルボシクリブ（125 mgQD）：17 例
A5481004 （米国，ドイツ，チェコ） 完了	第 1/2 相	難治性多発性骨髄腫患者において，ボルテゾミブおよびデキサメタゾンを併用投与したときのパルボシクリブの安全性および有効性を検討する第 1/2 相，非盲検試験	第 1 相 スケジュール A パルボシクリブ（100 mgQD） ＋ポルテゾミブ＋デキサメタゾン：3 例 パルボシクリブ（75 mgQD） ＋ポルテゾミブ＋デキサメタゾン：6 例 スケジュール B パルボシクリブ（100 mgQD） ＋ポルテゾミブ＋デキサメタゾン：7 例 パルボシクリブ（125 mgQD） ＋ポルテゾミブ＋デキサメタゾン：5 例 第 2 相 パルボシクリブ（100 mgQD） ＋ポルテゾミブ＋デキサメタゾン：30 例

Table 1.　パルボシクリブの安全性評価に用いた臨床試験（ファイザー社が実施した臨床試験）

試験番号 （実施国） 試験の進捗 [a]	開発相	試験名	治験薬投与例数（2463 例） パルボシクリブ投与例数（1906 例 [b]） （［］内は日本人被験者数）
肝機能障害を有する被験者を対象とした試験			
A5481013 （米国） 継続中	第 1 相	肝機能障害を有する被験者を対象として，パルボシクリブの薬物動態を検討する並行群間，単回投与，非盲検，第 1 相試験	18 例
健康被験者を対象とした試験			
A5481009 （米国） 完了	第 1 相	健康被験者において，パルボシクリブのイセチオン酸塩のカプセル剤とパルボシクリブ遊離塩基の 2 種類のカプセル剤および液剤を比較する単回投与，非盲検，相対的バイオアベイラビリティ試験	24 例
A5481011 （米国） 完了	第 1 相	健康男性被験者において，[^{14}C]パルボシクリブの吸収，代謝および排泄を検討する第 1 相，非盲検，単回放射標識投与試験	6 例
A5481012 （米国） 完了	第 1 相	妊娠の可能性のない健康女性被験者において，ミダゾラムの薬物動態に対するパルボシクリブ反復投与の影響を検討する第 1 相，無作為化，非盲検，2 期，2 投与順序クロスオーバー試験	26 例
A5481015 （英国） 完了	第 1 相	健康被験者において，パルボシクリブの静脈内投与に対する経口投与時の絶対的バイオアベイラビリティを比較検討する第 1 相，単回投与，固定投与順序，2 期クロスオーバー試験	14 例
A5481016 （米国） 完了	第 1 相	健康被験者において，パルボシクリブ単回投与時の薬物動態に対するイトラコナゾールの反復投与の影響を検討する第 1 相，非盲検，2 期，固定投与順序試験	12 例
A5481017 （米国） 完了	第 1 相	健康被験者において，パルボシクリブの薬物動態に対するリファンピン反復投与の影響を検討する第 1 相，非盲検，2 期，固定投与順序試験	15 例
A5481018 （米国） 完了	第 1 相	健康被験者において，絶食下でのパルボシクリブ単回経口投与時の薬物動態に対して制酸剤投与が及ぼす影響を検討する第 1 相，非盲検，2 期，固定投与順序，クロスオーバー試験	26 例
A5481020 （米国） 完了	第 1 相	健康被験者において絶食下で，第 1/2 相および第 3 相試験に用いた製剤に対する初期市販用遊離塩基製剤の生物学的同等性を検証するパルボシクリブの第 1 相，非盲検，3 期，6 投与順クロスオーバー試験	73 例
A5481021 （米国） 完了	第 1 相	健康被験者において，パルボシクリブのバイオアベイラビリティに及ぼす食事の影響を評価する第 1 相，非盲検，4 期，4 投与順クロスオーバー試験	28 例

Table 1.　パルボシクリブの安全性評価に用いた臨床試験（ファイザー社が実施した臨床試験）

試験番号 （実施国） 試験の進捗 [a]	開発相	試験名	治験薬投与例数（2463 例） パルボシクリブ投与例数（1906 例 [b]） （［］内は日本人被験者数）
A5481022 （米国） 完了	第 1 相	健康被験者において，パルボシクリブ 125 mg を絶食下で単回投与したときのバイオアベイラビリティに及ぼす原薬の粒子径および製剤の溶出性の影響を推定する第 1 相，非盲検，4 投与順，4 期クロスオーバー試験	24 例
A5481026 （米国） 完了	第 1 相	健康男性被験者において，パルボシクリブの薬物動態に対するタモキシフェン反復投与の影響を検討する第 1 相，非盲検，2 期，固定投与順序，クロスオーバー試験	25 例
A5481032 （米国） 完了	第 1 相	日本人健康被験者において，パルボシクリブの薬物動態における用量および人種の影響を検討する第 1 相，非盲検試験	27 例［14］
A5481036 （米国） 完了	第 1 相	健康被験者において，パルボシクリブの相対的バイオアベイラビリティを検討する第 1 相，非盲検，6 投与順，3 期，クロスオーバー試験	36 例
A5481038 （米国） 完了	第 1 相	健康被験者において，パルボシクリブの食後投与時のバイオアベイラビリティに対して制酸剤，プロトンポンプ阻害薬および H_2 受容体拮抗薬が及ぼす影響を評価する第 1 相，非盲検，3 期試験	27 例
A5481039 （米国） 完了	第 1 相	健康被験者において，パルボシクリブ単回投与時の薬物動態に対するモダフィニルまたはピオグリタゾンの反復投与の影響を検討する第 1 相，非盲検，2 コホート，2 期，固定投与順序試験	14 例
A5481040 （米国） 完了	第 1 相	健康被験者において，3 種類のパルボシクリブ製剤の相対的バイオアベイラビリティを検討する第 1 相，非盲検，3 期，6 投与順クロスオーバー試験	30 例

Table 1.　パルボシクリブの安全性評価に用いた臨床試験（ファイザー社が実施した臨床試験）

試験番号 （実施国）　開発相　試験名 試験の進捗 [a]	治験薬投与例数（2463 例） パルボシクリブ投与例数（1906 例 [b]） （［］内は日本人被験者数）
引用：A5481008 治験総括報告書（5.3.5.1.2）Table 14.1.1.1，A5481008 臨床的安全性解析（5.3.5.3.2）Table 14.1.1.1.j，A5481010（Phase 1）治験総括報告書（5.3.3.2.2）Table 14.1.1.1.a，A5481010（Phase 2）治験総括報告書（5.3.5.2.1）Table 14.1.1.1.b，A5481003 臨床的安全性解析（5.3.5.3.2）Table 14.1.1.1.a，Table 14.1.1.1.b，A5481034 臨床的安全性解析（5.3.5.4.2）Table 14.1.1.1，A5481027 臨床的安全性解析（5.3.5.4.3）Table 14.1.1.1，A5481019 臨床的安全性解析（5.3.5.4.4）Table 14.1.1.1，A5481023 治験総括報告書（5.3.5.1.3）Table 14.1.1.1，A5481023 臨床的安全性解析（5.3.5.3.2）Table 14.1.1.1.j，A5481001 治験総括報告書（5.3.3.2.1）Table 1.1.2，A5481002 治験総括報告書（5.3.4.2.1）Table 13.1.1，A5481004 治験総括報告書（5.3.5.4.1）Table 14.1.1.1，Table 14.1.1.2.1，A5481013 臨床的安全性解析（5.3.3.3.2）Table 14.1.1.1，A5481009 治験総括報告書（5.3.1.2.1）Table 14.1.1.1，A5481011 治験総括報告書（5.3.3.1.1）Table 14.1.1.1，A5481012 治験総括報告書（5.3.3.4.1）Table 14.1.1.1，A5481015 治験総括報告書（5.3.1.1.1）Table 14.1.1.1，A5481016 治験総括報告書（5.3.3.4.2）Table 14.1.1.1，A5481017 治験総括報告書（5.3.3.4.3）Table 14.1.1.1，A5481018 治験総括報告書（5.3.3.4.4）Table 14.1.1.1，A5481020 治験総括報告書（5.3.1.2.2）Table 14.1.1.1，A5481021 治験総括報告書（5.3.1.1.2）Table 14.1.1.1，A5481022 治験総括報告書（5.3.1.2.3）Table 14.1.1.1，A5481026 治験総括報告書（5.3.3.4.5）Table 14.1.1.1，A5481032 治験総括報告書（5.3.3.3.1）Table 14.1.1.1，A5481036 治験総括報告書（5.3.1.2.4）Table 14.1.1.1，A5481038 治験総括報告書（5.3.3.4.6）Table 14.1.1.1，A5481039 治験総括報告書（5.3.3.4.7）Table 14.1.1.1，A5481040 治験総括報告書（5.3.1.2.5）Table 14.1.1.1	

CDK：サイクリン依存性キナーゼ，ER：エストロゲン受容体，HER2：ヒト上皮増殖因子受容体 2，HR：ホルモン受容体，QD：1 日 1 回

a 主要評価項目の解析が終了し，治験総括報告書が作成されている臨床試験を“完了”としているが，そのなかには治験実施計画書に従って一部の患者は投与を継続しており，全生存期間，次治療の治療期間，治療成績（該当する場合）および安全性の追跡調査が行われている臨床試験も含まれている。また，“継続中”とは，主要評価項目の解析が終了していない，あるいは主要評価項目の解析は終了しているが総括報告書が作成されていない試験を示す。

b A5481027 試験は，継続中の二重盲検試験であり，治験薬別の投与例数はパルボシクリブ＋レトロゾール投与群とプラセボ＋レトロゾール投与群への割付比 1:1 から推定した。

c オーストラリア，ベルギー，カナダ，フランス，ドイツ，ハンガリー，アイルランド，イタリア，日本，韓国，ポーランド，ロシア，スペイン，台湾，ウクライナ，英国，米国

d 第 1 相：米国，第 2 相：カナダ，フランス，ドイツ，ハンガリー，アイルランド，イタリア，ロシア，南アフリカ，韓国，スペイン，ウクライナ，米国

e 中国，香港，シンガポール，台湾，タイ

f オーストラリア，ベルギー，カナダ，ドイツ，アイルランド，イタリア，日本，オランダ，ポルトガル，ルーマニア，ロシア，韓国，台湾，トルコ，ウクライナ，英国，米国

Table 2.　パルボシクリブを用いた医師主導臨床試験

試験番号 [a]	試験の標題	登録例数（1669 例）
乳癌患者を対象としたパルボシクリブ単剤投与試験		**80**
WI176350 (IGR2013/2125)	Randomized Short-Term Pre-Surgical Study to Assess the Effects of PD 0332991 in HR-Positive Early Breast Cancer Patients	80
乳癌患者を対象としたパルボシクリブと内分泌療法の併用投与試験		**1119**
WS1973087 (OOTR N007/LET-CDK)	Phase II Neoadjuvant Study of Letrozole in Combination With PD0332991 (Oral CDK 4/6 Inhibitor) for ER Positive, HER2 Negative Breast Cancer in Postmenopausal Asian Women	15
WS2101848	Phase 2, Open-Label, Multicenter, Randomized Study of PD0332991 Monotherapy and PD0332991 in Combination With the Endocrine Therapy to Which the Patient Has Progressed in the Previous Line for ER(+), HER2(-) Post-Menopausal Advanced Breast Cancer Patients	85
WS2370894 (201301106)	A Phase II Trial of Neoadjuvant PD 0332991, a Cyclin-Dependent Kinase (CDK) 4/6 Inhibitor, in Combination With Anastrozole in Women With Clinical Stage 2 or 3 Estrogen Receptor Positive and HER2 Negative Breast Cancer	50
WI175039 (PENELOPE, GBG78, GBG 078, BIG 1-13, NSABP B-54-I)	Phase III Study Evaluating Palbociclib (PD-0332991), a Cyclin-Dependent Kinase (CDK) 4/6 Inhibitor in Patients With Hormone-Receptor-Positive, HER2-Normal Primary Breast Cancer With High Relapse Risk After Neoadjuvant Chemotherapy	366
WI179996 (PALLET-UK)	An Assessment of the Biological and Clinical Effects of PD 0332991 (CDK4/6 Inhibitor) With Letrozole in the Neoadjuvant Treatment of ER+ Primary Breast Cancer	37
WI180368 (PEARL, GEICAM2013-02, GEICAM/2013-02)	Phase III Study of Palbociclib (PD-0332991) in Combination With Exemestane Versus Chemotherapy (Capecitabine) in Hormonal Receptor (HR) Positive/HER2 Negative Metastatic Breast Cancer (MBC) Patients With Resistance to Non-Steroidal Aromatase Inhibitors	229
WI180455 (PALLET-US, FB-11)	An Assessment of the Biological and Clinical Effects of PD 0332991 With Letrozole in the Neoadjuvant Treatment of ER+ Primary Breast Cancer	21
WI180528 (13-559)	A Phase 2 Pilot Feasibility Study of Palbociclib in Combination With Adjuvant Endocrine Therapy for Hormone Receptor Positive Invasive Breast Carcinoma	164
WI190510 (NeoPAL, UC-0140/1404)	Exploratory Phase II Study, Comparing 3 FEC-3 Docetaxel Chemotherapy to Letrozole + Palbociclib Combination as Neoadjuvant Treatment of Stage II-IIIA PAM 50 ROR-Defined Low or Intermediate Risk Luminal Breast Cancer, in Postmenopausal Women	54
WI191677 (CC#147522)	Palbociclib in Combination With Fulvestrant or Tamoxifen as Treatment for Hormone Receptor Positive Metastatic Breast Cancer With Prior Chemotherapy for Advanced Disease—a Phase II Study With Pharmacodynamics Markers	9
WI192530 (PIPA MO29484)	A Phase 1b Study to Assess the Safety, Tolerability, and Activity of the PI3K Inhibitor, Taselisib (GDC-0032) in Combination With Palbociclib, With the Subsequent Addition of Fulvestrant in PIK3CA-Mutant Breast Cancer or Letrozole in Advanced Breast Cancer	11
WI192971 (PREDIX LumA)	Neoadjuvant Response-Guided Treatment of Slowly Proliferating Hormone Receptor Positive Tumors	6
WI193437 (PATRICIA, PAL-IIG-03)	A Phase II Study of Palbociclib and Trastuzumab With or Without Letrozole in Postmenopausal Pretreated HER2-Positive Metastatic Breast Cancer Patients	4

Table 2.　パルボシクリブを用いた医師主導臨床試験

試験番号 [a]	試験の標題	登録例数（1669 例）
WI193584 (FM-14-B01, NA-PHER2)	Full Neo-Adjuvant Treatment With the CDK4,6 Inhibitor Palbociclib in HER2-Positive and ER-Positive Breast Cancer—Effect on Ki67 and Apoptosis Before, During, and After Treatment	36
WI194686 (MEDOPP067, PARSIFAL 1)	A Randomized, Multicenter, Open-Label, Phase II Trial to Evaluate the Efficacy and Safety of Palbociclib in Combination With Fulvestrant or Non-Steroidal Aromatase Inhibitor (Letrozole or Anastrozole) in Patients With HER2 Negative, ER+ Metastatic Breast Cancer	13
WI196579 (15-060)	A Phase Ib/II Study of Palbociclib in Combination With Bazedoxifene in Hormone Receptor Positive Breast Cancer	18
WI203696 (AFT05, PALLAS)	A Randomized Phase 3 Trial of Palbociclib With Adjuvant Endocrine Therapy Versus Endocrine Therapy Alone for Hormone Receptor Positive, HER2-Negative Breast Cancer	1
乳癌患者を対象としたパルボシクリブと化学療法の併用投与試験		**35**
WS1545181 (UPCC02111, UPCC 02111)	A Phase I Trial of PD0332991 and Paclitaxel in Patients With Rb-Expressing Advanced Breast Cancer	27
WI180531 (SCCC-05113)	Phase 1B Study of PD-0332991 in Combination with T-DM1 in the Treatment of Patients With Advanced HER-Positive Breast Cancer	8
乳癌以外の悪性疾患患者を対象としたパルボシクリブ単剤投与試験		**435**
WS2203008 (HIC# 1408014446)	Stand Up to Cancer Consortium Genomics-Enabled Medicine for Melanoma Using Molecularly Guided Therapy for Patients With BRAF Wild-Type (BRAFwt) Metastatic Melanoma	24
WS301130 (UPCC03909)	Phase II Trial of the Cyclin-Dependent Kinase Inhibitor PD 0332991 in Patients With Cancer	135
WS492735 (10-03148)	A Phase II Study of PD 0332991 in Patients With Recurrent Rb Positive Glioblastoma	22
WS538862 (10-094)	A Phase II Study of PD0332991 in Patients With Advanced or Metastatic Liposarcoma	95
WS844141 (11D.14)	A Phase II Study of PD-0332991 Treatment of Patients With Advanced Hepatocellular Carcinoma	23
WS848972 (643-2010)	A Phase II Clinical Trial of the CDK4/6 Inhibitor, PD0332991, in Previously-Treated Advanced NSCLC Patients With Wildtype RB and Inactivated CDKN2A	19
WS962377	An Open Label Phase II Study of the Efficacy and Safety of PD0332991, a Selective Inhibitor of the Cyclin-Dependent Kinases 4 and 6, in Patients With Recurrent Ovarian Cancer	37
WI174842 (GEINO-13, PAL-IIG-04)	An Open-Label Study of the Safety and Efficacy of PD0332991, a Selective Inhibitor of the Cyclin-Dependent Kinases 4 and 6 in Patients With Recurrent Anaplastic Oligodendroglioma Demonstrating Rb-Proficiency	3
WI176720 (CYCLIGIST, Cycligist)	Efficacy and Safety of PD-0332991 in Patients With Advanced Gastrointestinal Stromal Tumors Refractory to Imatinib and Sunitinib—a Single-Arm Phase 2 Study	24
WI177318 (PAL-IIG-01, GETNE-1407)	A Phase II Trial to Assess the Activity and Safety of PD0332991 in Patients With Well- and Moderately-Differentiated Metastatic Pancreatic Neuroendocrine Tumors (pNET) With Overexpression of Cell Cycle Markers (CDK4 and/or Phospho-Rb1, and/or Cyclin D)	5
WI177810 (PBTC-042)	Phase I Study of PD-0332991 for Pediatric Patients With Retinoblastoma Protein (RB)-Positive Recurrent or Refractory Central Nervous System (CNS) Tumors	17

Table 2.　パルボシクリブを用いた医師主導臨床試験

試験番号 [a]	試験の標題	登録例数（1669 例）
WI187190 (LCCC1406, 14-2196)	Phase II Trial of Palbociclib (PD-0332991) in Patients with Metastatic Urothelial Cancer (UC) After Failure of First-Line Chemotherapy	8
WI188981 (SWOG1400, S1400C)	Phase II/III Biomarker-Driven Master Protocol for Second Line Therapy of Squamous Cell Lung Cancer	20
WI189735 (Palbo_AML_1)	Phase 1b/2a Study of Palbociclib in MLL-Rearranged Acute Leukemias	3

BRAF：B-Raf proto-oncogene, serine/threonine kinase，CDK：cyclin-dependent kinase，CDKN2A：cyclin-dependent kinase inhibitor 2A (also known as $p16^{INK4A}$)，ER：estrogen receptor，FEC：fluorouracil/epirubicin/cyclophosphamide，HER2：human epidermal growth factor receptor 2，MLL：mixed lineage leukemia，NSCLC：nonsmall cell lung cancer，PD 0332991/PD0332991/PD-0332991：palbociclib，PIK3CA：phosphatidylinositol-4,5-bisphosphate 3-kinase catalytic subunit alpha, PI3CK：phosphoinositide 3-kinase，RB/Rb：retinoblastoma，ROR：risk of recurrence，T-DM1：trastuzumab emtansine，UK：United Kingdom，US：United States

a 別の試験番号がある場合には括弧内に示した。

1.1. 総括的安全性評価計画および安全性試験の記述

1.1.1. 安全性の評価に用いたデータセット

ファイザー社が実施した 27 試験のうち，進行乳癌患者を対象とした試験は 7 試験（A5481008 試験，A5481010 試験[a]，A5481003 試験，A5481023 試験，A5481034 試験，A5481027 試験，A5481019 試験）で，そのほかの 20 試験は，悪性疾患患者（進行癌，マントル細胞リンパ腫または難治性多発性骨髄腫）を対象とした試験が 3 試験，健康被験者を対象とした試験が 16 試験，肝機能障害を有する被験者（乳癌患者ではない被験者）を対象とした試験が 1 試験であった。M2.7.4 項では，主に進行乳癌患者を対象とした 7 試験の安全性データを提示する。これら 7 試験のうち，完了した 4 試験（A5481008 試験，A5481010 試験，A5481003 試験，A5481023 試験）については臨床試験データベースから包括的に安全性データを提示し，継続中の 3 試験（A5481034 試験，A5481027 試験，A5481019 試験）については安全性データベースから死亡および重篤な有害事象のデータのみを提示する。ファイザー社が実施した臨床試験の安全性データについては併合せず，個々の試験の結果を提示し，提示する安全性データのカットオフ日は，原則として，各試験それぞれの治験総括報告書と同じ日としたが，当該データカットオフ日時点で試験継続中の患者がいた試験では，死亡および重篤な有害事象について，20[redacted]年[redacted]月[redacted]日をデータカットオフ日とした。A5481010 試験第 1 相パート 2（Ph1P2）部分の死亡および重篤な有害事象については，第 2 相部分と同じ 2016 年 3 月 4 日をデータカットオフ日とした。M2.7.4 項に提示する主な臨床試験のデータカットオフ日を Table 3 に要約した。

Table 3.　「2.7.4 臨床的安全性」に提示する主な臨床試験のデータカットオフ日

試験番号		対象集団	データカットオフ日 死亡および重篤な有害事象を除く 2.7.4 項 治験総括報告書（2.7.6）	データカットオフ日 死亡（2.7.4.2.1.2） 重篤な有害事象（2.7.4.2.1.3） 付録 1（2.7.4.7）[a]
包括的安全性データ[b]				
A5481008		進行乳癌	2016 年 2 月 26 日	2016 年 2 月 26 日
A5481010	Ph1P1	進行固形癌（進行乳癌を含む）	2015 年 3 月 31 日	2015 年 3 月 31 日
	Ph1P2	進行乳癌	2015 年 3 月 31 日	2016 年 3 月 4 日
	Ph2	進行乳癌	2016 年 3 月 4 日	2016 年 3 月 4 日
A5481003		進行乳癌	2015 年 1 月 2 日（2013 年 11 月 29 日[c]）	2016 年 2 月 26 日
A5481023		進行乳癌	2014 年 12 月 5 日	2016 年 2 月 26 日
重要な安全性データ：死亡および重篤な有害事象[d]				
A5481034		進行乳癌	NA	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日
A5481027		進行乳癌	NA	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日
A5481019		進行乳癌	NA	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日

Ph1P1：第 1 相パート 1，Ph1P2：第 1 相パート 2，Ph2：第 2 相部分，NA：該当せず
a 死亡例一覧および重篤な有害事象発現症例一覧。医師主導臨床試験は付録 1 に含めていない。
b 臨床試験データベース（症例報告書に基づく）からのデータ。
c 治験総括報告書のデータカットオフ日は 2013 年 11 月 29 日であるが，「2.7.4 臨床的安全性」では 2015 年 1 月 2 日をデータカットオフ日とした。
d 安全性データベース（重篤な有害事象報告書に基づく）からのデータ。

[a] 進行乳癌患者を対象とした試験には A5481010 試験を含めた。A5481010 試験の第 1 相パート 1 では固形癌患者を対象としているが，第 1 相パート 2 および第 2 相では乳癌患者を対象としている（Table 3）。

また，進行乳癌患者を対象とした試験以外でも，適宜，臨床試験から得られたデータを提示した（Table 4）。

Table 4.　進行乳癌患者を対象とした7試験以外に「2.7.4臨床的安全性」に提示する試験

項番号	試験番号
2.1.2　死亡	A5481001，A5481002，A5481004
2.1.3　その他の重篤な有害事象	A5481001，A5481002，A5481004，A5481013，A5481039
2.1.4.1　用量制限毒性	A5481001
2.1.5.1.3　発熱性好中球減少症を発現した進行乳癌を含む悪性疾患を有する患者の概略	A5481002，A5481004
2.1.5.1.4 曝露量と好中球減少症の関連性	A5481001，A5481002
2.1.5.2.3 曝露量と血小板減少症の関連性	A5481001，A5481002
2.1.5.3　QT 間隔の延長	A5481001，A5481002
2.1.5.4　水晶体障害：高血糖との関連	A5481001，A5481004
2.1.5.6　静脈血栓塞栓症	A5481001，A5481004，A5481013
5.1.2.5　パルボシクリブへの曝露に対する日本人の民族性の影響	A5481032
5.1.3　内因性要因　性別	A5481001
5.2.1　外因性要因　食事の影響	A5481021，A5481036
5.3　薬物相互作用	A5481012，A5481016，A5481017，A5481018，A5481038，A5481039
5.5　過量投与	A5481004

医師主導臨床試験 34 試験については，20[redacted]年[redacted]月[redacted]日をデータカットオフ日とし，安全性データベースから死亡および重篤な有害事象データのみを提示する。なお，医師主導臨床試験は以下の 4 つの集団に併合して提示する（Table 2）。

- 乳癌患者を対象としたパルボシクリブ単剤投与試験：1 試験
- 乳癌患者を対象としたパルボシクリブと内分泌療法（レトロゾール，アナストロゾール，タモキシフェン，エキセメスタン，バゼドキシフェン，フルベストラント，ゴセレリン，ビカルタミド，ペルツズマブ，トラスツズマブ）の併用投与試験：17 試験
- 乳癌患者を対象としたパルボシクリブと化学療法（パクリタキセル，トラスツズマブ　エムタンシン）の併用投与試験：2 試験
- 乳癌以外の悪性疾患患者を対象としたパルボシクリブ単剤投与試験：14 試験

1.1.2. 安全性データの評価および解析方法

特に断りのない限り，治験薬の投与を 1 回以上受けたすべての被験者を，実際に投与した治験薬の投与群に割り当て安全性解析対象とした（全投与集団）。通常行う安全性解析として，有害事象の発現頻度および重症度（特別な患者集団における人口統計学的要因別の部分集団解析を含む）（2.1.1 項，5 項），試験期間中の死亡（2.1.2 項），その他の重篤な有害事象（2.1.3 項），治験薬の投与中止または減量に至った有害事象（2.1.4 項），臨床検査値異常（3 項），バイタルサイン（4.1 項）および心電図の変化（4.2 項）をそれぞれ要約した。また，パルボシクリブの投与に関連し，特に注目すべき有害事象として，骨髄抑制，QT 間隔延長，水晶体障害，呼吸器障

害（間質性肺疾患および肺臓炎）および静脈血栓塞栓症について解析し要約した（2.1.5 項）。完了した試験の安全性データの収集方法と解析方法はそれぞれの治験総括報告書に記述されている。

治験薬の曝露量

治験薬の曝露量については，治験薬の投与を 1 回以上受けた患者の総数，投与期間（算出式：総日数＝最終投与日－初回投与日＋1），総投与量，平均 1 日投与量，相対用量強度（計画総投与量に対する実際の総投与量の割合），投与日数（実際に治験薬が投与された日数）に関して要約した。

有害事象

有害事象とは，治験薬が投与された，あるいは医療機器が使用された患者に生じるあらゆる好ましくない医療上のできごとであり，必ずしも当該治験薬の投与または医療機器の使用との因果関係が明らかなもののみを示すものではないと定義した。有害事象は個々の治験実施計画書の規定に従って評価した。有害事象の例として，臨床的に意味のある症状および徴候，臨床検査値異常，身体的所見の変化，過敏症等があるが，これらに限定するものではない。また，薬物過量投与，薬物離脱，薬物誤用，薬物相互作用，血管外漏出，妊娠中の薬物曝露，授乳期の薬物曝露，投薬過誤，職業的曝露の結果として生じた徴候または症状も有害事象に含まれることがある。治験対象疾患である悪性腫瘍に伴う症状および徴候の悪化は有害事象として報告することとした。一方，画像検査またはその他の方法で悪性病変を測定し評価した疾患進行は転帰が死亡の場合を除き，有害事象として報告しないこととした。客観的検査で異常所見が認められ，当該異常所見に随伴症状がある場合や，追加の診断検査または内科的・外科的介入治療が必要な場合，投与量の変更または中止，併用薬またはその他重要な治療を追加した場合および治験責任医師または治験依頼者により有害事象であると判断された場合には，当該異常所見を有害事象として報告した。

治験中に観察された，または自発的に報告された有害事象はすべて，投与群や治験薬との因果関係の有無にかかわらず，当該患者または被験者が治験薬の投与を受けた時点から治験薬最終投与後 28 日までの間，治験責任医師が症例報告書に記録するものとした。治験期間中の死亡として治験薬の最終投与後 28 日までの死亡を報告することとした。

治験責任医師は，有害事象の転帰を確認し，治験依頼者または治験依頼者が指名した代理人に直ちに連絡する必要のある重篤な有害事象の基準に該当するか否かを判定するために，すべての有害事象を追跡し，十分な情報を入手しなければならないものとした。さらに，治験責任医師はすべての有害事象（重篤な有害事象を含む）について，その因果関係を判定するのに十分な情報を入手するものとした。治験責任医師による因果関係の判定は，治験薬が有害事象を引き起こしたか，その一因となった合理的な可能性が存在したかどうかに基づいて行われた。治験責任医師が治験薬が当該事象を引き起こしたかどうか判定できない場合，報告上は当該事象を「治験薬と関連あり」として扱った。また，「原因は不明であるが，治験薬と関連なし」と判断した場合は，その旨を症例報告書に明確に記録することとした。重篤な有害事象と治験薬との因果関係は，臨床試験データベースには治験責任医師の判定が，安全性データベースには治験責任医師および治験依頼者の 2 つの判定が入力された。治験薬と関連ありの判定は，臨床試験データベースでは治

験責任医師が，安全性データベースでは治験責任医師または治験依頼者のいずれかが関連ありと判定したことを示す。

すべての有害事象名および診断名は医薬品規制調和国際会議（ICH）国際医薬用語集（MedDRA）の基本語にコード化した。M2.7.4 項では有害事象名の和訳に MedDRA/J version 18.1 を用いた。

有害事象は MedDRA 器官別大分類および基本語ならびに有害事象共通用語規準（CTCAE）グレード別に要約した。CTCAE は version 3.0 または version 4.0 を用いた（乳癌患者を対象とした 7 試験のうち A5481003 試験では version 3.0 を用い，それ以外の試験では version 4.0 を用いた）。それぞれのバージョンのグレード 1 からグレード 5 までの臨床的説明を Table 5 に要約した。CTCAE グレード別の有害事象集計では，同一被験者に同一事象が発現した場合，発現した当該事象の最大グレードに基づき 1 回のみ計上した。M2.7.4 項では CTCAE グレードを「グレード」と表記した。

重症度（グレード）が不明の有害事象は，グレードが記録された同一事象が認められない限り，グレード 4（健康被験者を対象とした試験では「重度」）に分類した。ベースラインのグレードが記載されていない場合は，ベースライン期間中に同一事象の別の発現がみられない限り（ただし治験薬の初回投与前），グレード 1（健康被験者を対象とした試験では「軽度」）に分類した。グレード別の要約では，各グレードの集計は，報告されたグレードのみを用いて行い，総数の集計には，グレードの記録のなかった被験者も含めた。

Table 5. CTCAE グレード（version 3.0 および version 4.0）

グレード	臨床的説明	
	version 3.0	**version 4.0**
1	軽度の有害事象	軽症；症状がない，または軽度の症状がある；臨床所見または検査所見のみ；治療を要さない
2	中等度の有害事象	中等症；最小限／局所的／非侵襲的治療を要する；年齢相応の身の回り以外の日常生活動作の制限 [a]
3	高度の有害事象	重症または医学的に重大であるが，ただちに生命を脅かすものではない；入院または入院期間の延長を要する；活動不能／動作不能；身の回りの日常生活動作の制限 [b]
4	生命を脅かすまたは活動不能とする有害事象	生命を脅かす；緊急処置を要する
5	有害事象による死亡	有害事象による死亡

CTCAE：有害事象共通用語規準
a 身の回り以外の日常生活動作とは食事の準備，日用品や衣服の買い物，電話の使用，金銭の管理などをさす。
b 身の回りの日常生活動作とは入浴，着衣・脱衣，食事の摂取，トイレの使用，薬の内服が可能で，寝たきりではない状態をさす。

また，単一の MedDRA 基本語のみを評価すると医学的事象の発現頻度が過小評価される可能性があるため，A5481008 試験，A5481010 試験第 2 相部分および A5481023 試験の有害事象の集計では，一部で集積用語（cluster term）を用いた。集積用語は複数の MedDRA 基本語をグループ化した用語であり，その集計結果はグループ化された MedDRA 基本語の有害事象を発現した被験者の総数である。以下に集積用語とそれを構成する MedDRA 基本語を示した。なお，集積用語は「（集）」を付して表記した。

Table 6. 集積用語およびグループ化されている MedDRA 基本語：A5481008 試験，A5481010 試験第 2 相および A5481023 試験

集積用語	MedDRA基本語
貧血（集）	貧血，ヘマトクリット減少，ヘモグロビン減少
高血糖（集）	血中ブドウ糖増加，糖尿病，1型糖尿病，2型糖尿病，コントロール不良の糖尿病，グリコヘモグロビン増加，高血糖
感染症（集）	MedDRA器官別大分類「感染症および寄生虫症」に分類されるすべての基本語
白血球減少症（集）	白血球減少症，白血球数減少
リンパ球減少症（集）	リンパ球減少症，リンパ球数減少
好中球減少症（集）	好中球減少症，好中球数減少
肺塞栓症（集）	肺動脈血栓症，肺塞栓症，肺血栓症*
発疹（集）	皮膚炎，ざ瘡様皮膚炎，発疹，紅斑性皮疹，斑状丘疹状皮疹，丘疹性皮疹，そう痒性皮疹，中毒性皮疹**
口内炎（集）	アフタ性口内炎，口唇炎，舌炎，舌痛，口腔内潰瘍形成，粘膜の炎症，口腔内痛，口腔咽頭不快感，口腔咽頭痛，口内炎
血小板減少症（集）	血小板減少症，血小板数減少

引用：A5481008 治験総括報告書（5.3.5.1.2），A5481010（Phase 2）治験総括報告書（5.3.5.2.1），A5481023 治験総括報告書（5.3.5.1.3）
MedDRA：ICH 国際医薬用語集
* A5481008 試験
** A5481008 試験および A5481010 試験

用量制限毒性（DLT）

A5481001 試験および A5481010 試験では DLT を評価した。各試験の DLT の定義を以下に示した。

A5481001 試験；

パルボシクリブ投与後に発現した以下の基準に合致する有害事象を DLT とした（A5481001 治験総括報告書 5.1.4 項）。

- グレード 4 の血液学的毒性（血小板数：25,000/μL 未満，好中球数：500/μL 未満，ヘモグロビン：6.5 g/dL 未満）
- 感染症または 38.5°C 以上の発熱を伴う 1000/μL 未満の好中球数減少（グレード 3 の好中球減少症）
- グレード 3 の治験薬と関連のある非血液学的毒性。ただし，適切な支持療法が行われていない場合（悪心・嘔吐・下痢など），皮膚の発疹など患者が忍容可能と考えられる場合を除く。また，可逆的要因の補正後も継続するグレード 3 の心拍数で補正した心電図 QT 間隔（QTc）延長は DLT とする［無症候性のグレード 3 の QTc 延長（500 msec を超える QTc）の場合，再検査のうえ，U 波または他の異常波による交絡因子を除外するため目視による評価を行う。また，確認のため電解質異常または低酸素血症のような可逆的要因を補正する］。

- 未回復の血液学的毒性（血小板数 : 50,000/μL 未満，好中球数 : 1000/μL 未満，ヘモグロビン : 8.0 g/dL 未満）または持続するグレード 3 以上の非血液毒性のため，前サイクルの最終日から 1 週間（±1 日）以内にパルボシクリブの次サイクルの投与を開始することができない場合

A5481010 試験（第 1 相パート 1）；

有害事象は CTCAE version 4.0 に従ってグレード分類した（発熱性好中球減少症および QTc に関する DLT 基準を除く）。用量漸増の観点に基づき，第 1 サイクルにおいて認められたパルボシクリブに関連する有害事象のうち，次に示すいずれかの基準に合致した場合，その事象を DLT と定義した［A5481010（Phase 1）治験総括報告書 9.5.7.1 項］。

- 8 日以上続くグレード 4（500/μL 未満）の好中球減少症
- 発熱性好中球減少症（38.5°C 以上の発熱を伴うグレード 3 以上の好中球減少症）
- 出血（例：輸血を要する）を伴うグレード 3 以上の血小板減少症
- グレード 4（25,000/mm^3 未満）の血小板減少症
- グレード 3 以上の非血液毒性（ただし以下の 2 つに該当する場合は除く）
    - ✓ 適切な支持療法（制吐薬，止痢薬などの使用）によりコントロール可能なグレード 3 以上の悪心・嘔吐・下痢
    - ✓ 適切な支持療法（例：電解質の補充など）によりコントロール可能な，または臨床上問題となる症状を伴わないグレード 3 以上の電解質異常
- 可逆的要因の補正後も継続するグレード 3 の QTc 延長
    - ✓ 無症候性のグレード 3 の QTc 延長（500 msec を超える QTc）の場合，再検査のうえ，U 波または他の異常波による交絡因子を除外するため目視による評価を行う。また，確認のため電解質異常または低酸素血症のような可逆的要因を補正する。
- 未回復の血液毒性（血小板数 : 50,000/μL 未満，好中球数 : 1000/μL 未満，ヘモグロビン 8.0 g/dL 未満）またはパルボシクリブに関連する非血液毒性のため，前サイクルの最終日から 1 週間以内にパルボシクリブの次サイクルの投与を開始することができない場合
- パルボシクリブに関連する毒性のため，第 1 サイクルのパルボシクリブの投与量が規定投与量の 75%未満であった場合

<u>重篤な有害事象</u>

重篤な有害事象とは，投与量を問わず，あらゆる好ましくない医療上のできごとのうち，死に至るもの，生命を脅かすもの（死の危険に直面している），入院または入院期間の延長が必要となるもの，永続的または顕著な障害・機能不全に陥るもの，先天異常・先天性欠損を来すもの，医学的に重要な事象，のいずれかに該当する事象と定義した。医学的に重要な事象であるかの判定

は，医学的および科学的判断により行うものとした。医学的に重要な事象は，直ちに生命を脅かしたり死や入院に至ったりするものではない場合もあるが，患者および被験者を危険にさらしたり，または前述の転帰に至らないよう処置や治療を必要とする重大な事象の場合には，重篤として報告するものとした。

治験対象疾患である悪性腫瘍の進行（進行の徴候および症状を含む）は，試験中または安全性報告期間内に死亡した場合を除き，重篤な有害事象として報告しないものとした。また，疾患進行の徴候および症状による入院は重篤な有害事象として報告しないものとした。悪性腫瘍により試験中または安全性報告期間内に死亡に至った場合は，その事象を重篤な有害事象およびグレード5の有害事象として記録するものとした。

重篤な有害事象は，患者または被験者からの同意取得時点（患者または被験者が臨床試験への参加を開始する前，すなわち，試験に関連した手順や治験薬の投与を受ける前）から，治験薬の最終投与後28日までの間，最初に情報を知り得た時点から24時間以内に治験依頼者に通知することとした（事象が致死的または生命を脅かすものであった場合は，情報の入手程度に関わらず，ただちに通知することを義務づけた）。この報告期限は，報告済みの重篤な有害事象に関する新たな追加情報にも適用し，さらに妊娠中の薬物曝露および授乳期の薬物曝露の初回報告および追加報告にも適用した。規定の報告期間後に，治験責任医師が重篤な有害事象の発現を知り得た場合，少なくとも，治験薬との因果関係が疑われる場合には，すみやかに報告しなければならないものとした。患者または被験者が死亡した場合には，入手可能な剖検所見の要約を可能な限り早く治験依頼者または治験依頼者が当該業務を委託している者に提出することとした。

臨床検査値

治験実施計画書の規定に従って定期的に血液検査を行い，臨床検査値を評価した。全試験で概ね以下に示す検査を実施した。

血液学的検査：ヘモグロビン，ヘモグロビンA1c，血小板数，白血球数，好中球数，リンパ球数

血液生化学検査:総ビリルビン, アルブミン, アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ（AST），アラニンアミノトランスフェラーゼ（ALT），アルカリホスファターゼ（ALP），血中尿素窒素，クレアチニン，ナトリウム，カリウム，カルシウム，マグネシウム，リン

治験薬の投与計画，用量調節または有害事象の追跡調査のために，任意で血液検査を実施することを可能とした。

臨床検査値異常に随伴症状がある場合や，追加の診断検査または内科的・外科的介入治療が必要な場合，投与量の変更または中止，併用薬またはその他重要な治療を追加した場合および治験責任医師または治験依頼者により有害事象であると判断された場合には，当該異常値を有害事象として記録し，治験薬との因果関係に関する治験責任医師の判定もあわせて記録した。

血液学的検査および血液生化学検査の結果は投与群別に要約した。臨床検査値はCTCAEに従いグレード分類し，発現した最大グレードで投与群別に集計した。被験者は各検査項目につき，最大グレードで1回集計対象とした。また, ベースライン時グレードからベースライン後最大グレードの変化を要約した。

その他の安全性評価

身体的所見およびバイタルサイン：身体的検査およびバイタルサインの測定を，治験実施計画書の規定に従って実施した。これらの検査には，主な身体部位の検査，身長（スクリーニング時のみ），体重，血圧および脈拍数の測定が含まれ，その他，治験実施計画書の規定に従って Eastern Cooperative Oncology Group（ECOG）パフォーマンス・ステータス（PS）を評価した。

心電図：心電図検査は 12 誘導心電計（10 秒のリズムストリップ）を使用した。心電図波形における標準的な間隔を自動計測する機能を備えた装置を望ましいとした。試験期間全体を通して，治験実施計画書に規定された時点で心電図を記録し評価した。各測定時点で，約 2 分の間隔をあけて 3 回連続（健康被験者を対象とした試験では 1 回）心電図を記録し，QTc 間隔の平均値を求めた。QTc 間隔の平均値が延長（>500 msec）した場合は，確認のため，当該施設の有資格者が心電図を再評価することとした。臨床上必要と判断された場合は，3 回連続測定の心電図検査を追加で実施することを可能とした。ベースラインの心電図データは，治験薬投与前の，治験薬投与開始に最も近い時点で 3 回連続測定で記録されたものとした。

心電図の評価項目に関しては，3 回の測定値を平均し，その平均値を用いて要約統計量を求め，データを要約した。規定した時点とは別に，安全性の理由で実施した心電図検査から得られたデータは平均値の算出には用いなかったが，規定外の時点で得られた個別値として外れ値解析に含めた。

QT 間隔は標準的な補正式を用いて心拍数で補正した（QTcF，QTcB および QTcS）[a]。QTc 間隔の絶対値および各測定時点におけるベースライン値からの変化は記述統計量で要約した［患者数，平均値（標準偏差）および中央値（範囲）］。

QTc 間隔の変化と薬物動態パラメータの関連を探索的に解析した。A5481008 試験では一部の集団において，心電図記録および血液試料の採取回数を増やして QTc 間隔を評価した（2.1.5.3.1.1 項）。血中パルボシクリブ濃度と QTc との関係を，A5481001 試験，A5481002 試験および A5481003 試験の併合データを用いてモデル化し考察した（2.1.5.3.3 項）。

ベースライン時の人口統計学的特性による部分集団解析

有害事象について，人口統計学的特性（年齢，人種）および地域（北米，欧州，アジア太平洋，およびその他）別に解析した。

日本人患者が参加している国際共同試験（A5481008 試験および A5481023 試験）については，全体集団に加え，日本人患者について部分集団解析を実施した。

a QTcF：Fridericia 法を用いて補正した心電図 QT 間隔，QTcB：Bazett 法を用いて補正した心電図 QT 間隔，QTcS：試験特異的方法で補正した心電図 QT 間隔

解析対象集団

- 全投与集団：治験薬の投与を 1 回以上受けたすべての被験者を，実際に投与した治験薬の投与群に割り当て安全性解析対象とした。

- ITT（intent-to-treat）集団：治験薬を無作為に割り付けられたすべての被験者で，実際に投与された治験薬にかかわらず，割り付けられた治験薬の投与群として扱った。

1.1.3. 個々の試験の要約

ファイザー社が実施した臨床試験（27 試験）のうち，完了した試験（23 試験）の要約は「2.7.6 個々の試験のまとめ」に提示した。さらに，進行乳癌患者を対象として有効性評価を行った臨床試験（A5481008 試験，A5481010 試験，A5401003 試験および A5481023 試験の 4 試験）については「2.7.3 臨床的有効性」の M2.7.3（初回内分泌療法）.2 項または M2.7.3（既治療）.2 項にも要約を提示した。継続中の 4 試験（A5481034 試験，A5481027 試験，A5481019 試験および A5481013 試験）についてはデータカットオフ日（20[redacted]年[redacted]月[redacted]日）時点のデータで以下に要約する。

A5481034 試験：ホルモン受容体（HR）陽性，ヒト上皮増殖因子受容体 2（HER2）陰性の閉経後進行乳癌女性で，レトロゾールによる治療が適応となる患者を対象としたパルボシクリブ+レトロゾール併用の Expanded Access Study

本試験は，レトロゾールによる治療が適応となる HR 陽性，HER2 陰性の閉経後進行乳癌女性患者を対象とした非盲検，単群，多施設共同試験であり，米国およびカナダにおいて実施中である。本試験ではレトロゾール 2.5 mgQD の連日投与と併用して，パルボシクリブ 125 mgQD をスケジュール 3/1（3 週間連日投与後 1 週間休薬）で投与している。本試験は Expanded Access Study であるが，パルボシクリブとレトロゾールを併用投与した際の安全性および有効性データの収集を目的としている。

データカットオフ日時点で，閉経後進行乳癌女性患者 294 例（米国コホート 240 例，カナダコホート 54 例）が割り付けられ，このうち 291 例（米国コホート 238 例，カナダコホート 53 例）がパルボシクリブとレトロゾールの併用投与を受けた。米国コホートでは 75 例（31.5%）が試験を完了（市販製剤の投与に切り替え）し，163 例（68.5%）が試験薬の投与を中止した。カナダコホートでは，2 例（3.8%）が試験を完了し，51 例（96.2%）が試験継続中である（A5481034 臨床的安全性解析 Table 14.1.1.1）。

ベースライン時に 65 歳未満の患者は 171 例（58.8%），65 歳以上の患者は 120 例（41.2%）であり，平均年齢は 61.7 歳（範囲：29～89 歳），大部分の患者は白人［249 例（85.6%）］であった。ベースライン時の ECOG PS は大部分の患者（90.7%）で 0 または 1 であり，報告なしの患者は 1%（3 例）であった（A5481034 臨床的安全性解析 Table 14.1.2.1，Table 14.2.1.2）。

データカットオフ日時点で，試験期間中の死亡は 9 例（3.1%）に認められた。なお，A5481034 臨床的安全性解析 Table 5.4.1.1 および Table 5.4.1.4 では死亡に至った有害事象は 10 例と集計されているが，このうち 1 例［被験者 ID 11401007（事象 ID 2015467374：腸閉塞）］は治験薬最終投与日から死亡日までの期間が 28 日を超えていることから，試験期間中の死亡には含まれなかった。試験期間中の死亡に至った主な有害事象は疾患進行（5 例）および乳癌（4 例）であり，その他に呼吸不全（2 例），悪性新生物，汎血球減少症および敗血症（各 1 例）が報告された。こ

のうち，治験薬と関連があると判断された事象は敗血症で，その他の事象はいずれも治験薬と関連なしと判断された（A5481034 臨床的安全性解析 Table 5.4.1.4）。

重篤な有害事象は 36 例（12.4%）に認められ，3 例以上に発現した重篤な有害事象は，疾患進行 5 例（1.7%），乳癌および発熱性好中球減少症各 4 例（1.4%），呼吸困難 3 例（1.0%）であった。治験薬と関連のある重篤な有害事象で 2 例以上に発現した事象は発熱性好中球減少症 3 例（1.0%）であった（A5481034 臨床的安全性解析 Table 4.4.1.1，Table 4.4.1.2）。

A5481027 試験：エストロゲン受容体（ER）陽性，HER2 陰性の閉経後進行乳癌のアジア人女性患者を対象とし，1 次治療としてパルボシクリブ［経口サイクリン依存性キナーゼ（CDK）4/6 阻害薬］＋レトロゾール併用とプラセボ＋レトロゾール併用を比較する，多施設共同，無作為化，二重盲検，第 3 相試験

本試験は，未治療の ER 陽性，HER2 陰性の閉経後進行乳癌アジア人女性患者を対象とし，パルボシクリブ（125 mgQD，スケジュール 3/1）＋レトロゾール（2.5 mgQD，連日投与）併用時とプラセボ（スケジュール 3/1）＋レトロゾール（2.5 mgQD，連日投与）併用時の有効性および安全性を比較する，国際共同，多施設共同，無作為化［1：1（パルボシクリブ＋レトロゾール投与：プラセボ＋レトロゾール投与）］，二重盲検，プラセボ対照，並行群間，第 3 相試験である。データカットオフ日時点で本試験の盲検は解除されていないため，本項では盲検薬（パルボシクリブまたはプラセボ）＋レトロゾール投与について安全性データを要約した。

本試験は中国，香港，シンガポール，台湾およびタイで実施中である。データカットオフ日時点で 173 例が割り付けられ，このうち 172 例が盲検薬（パルボシクリブまたはプラセボ）＋レトロゾールの投与を受けた。172 例中，盲検薬の投与を中止した患者は 21 例（12.2%），盲検薬の投与を継続中の患者は 151 例（87.8%）であった（A5481027 臨床的安全性解析 Table 14.1.1.1，Table 14.1.2.6.1）。

ベースライン時に大部分の患者は 65 歳未満［155/172 例（90.1%）］であり，平均年齢は 54.2 歳（範囲：29～70 歳）であり，大部分の患者は中国人［154/172 例（89.5%）］であった。全 172 例が，ベースライン時の ECOG PS が 0 または 1 であった（A5481027 臨床的安全性解析 Table 14.1.2.1.1，Table 14.2.1.2）。

データカットオフ日時点で試験期間中の死亡が 2 例（1.2%）報告された（A5481027 臨床的安全性解析 Table 5.3.1.1）。このうち 1 例は治験薬と関連のない疾患進行（乳癌）により死亡し，別の 1 例は治験薬と関連のある有害事象（事象名：死亡）で死亡したと報告された。事象名「死亡」により死亡した患者は 60 歳で，死亡の 5 日前にレトロゾールを，40 日前に盲検薬をそれぞれ投与中止していた。心機能障害および腎機能障害を合併しており，これらが死亡に関与したことが疑われる。

重篤な有害事象は 10 例（5.8%）に認められた。2 例以上に認められた重篤な有害事象はなく，いずれの事象も 1 例にのみ発現した。治験薬と関連のある重篤な有害事象は 6 例（3.5%）に認められ，内訳は死亡，肝損傷，血小板数減少，肺炎，肺塞栓症および発熱であった（A5481027 臨床的安全性解析 Table 4.3.1.1，Table 4.3.1.2）。

A5481019 試験：ER 陽性，HER2 陰性の閉経後進行乳癌の中国人女性患者を対象とし，パルボシクリブ（CDK4/6 阻害薬）の薬物動態を検討する非盲検，第 1 相試験

本試験は，ER 陽性，HER2 陰性の閉経後進行乳癌中国人女性患者を対象として，パルボシクリブ＋レトロゾール併用時の薬物動態，安全性および有効性を検討する非無作為化，非盲検，単群，多施設共同，第 1 相試験である。

データカットオフ日時点で，閉経後進行乳癌中国人女性患者 18 例が割り付けられ，すべての患者がパルボシクリブ＋レトロゾールの投与を受けた。治験薬の投与を中止した患者はいなかった（A5481019 臨床的安全性解析 Table 14.1.1.1，Table 14.1.2.6.1）。

ベースライン時にすべての患者が 65 歳未満であり，平均年齢は 51.8 歳（範囲：42～63 歳）であり，すべての患者はアジア人（中国人）であった。ベースライン時の ECOG PS は大部分の患者で 0 または 1 であり，報告なしの患者は 1 例（5.6%）であった（A5481019 臨床的安全性解析 Table 14.1.2.1.1，Table 14.2.1.2）。

データカットオフ日時点で試験期間中の死亡は認められなかった（A5481019 臨床的安全性解析 Table 5.10.1.3）。

重篤な有害事象は 18 例中 1 例（5.6%）に 2 件（貧血および肺炎）認められたが，いずれも治験薬と関連なしと判断された（A5481019 臨床的安全性解析 Table 4.10.1.1，Table 4.10.1.3）。

A5481013 試験：肝機能障害を有する被験者を対象として，パルボシクリブの薬物動態を検討する並行群間，単回投与，非盲検，第 1 相試験

本試験は，肝機能障害を有する被験者（癌患者ではない被験者）を対象として，肝機能障害がパルボシクリブ（75 mg 単回投与）の血漿中薬物動態（総薬物および未変化体）に及ぼす影響を検討する並行群間，非盲検試験である。

データカットオフ日時点で，肝機能障害を有する被験者 18 例（肝機能障害の程度：軽度 7 例，中等度 7 例，重度 4 例）が割り付けられ，すべての患者がパルボシクリブの単回投与を完了した。大部分の被験者は白人［16/18 例（88.9%）］および男性［13/18 例（72.2%）］であり，年齢の範囲は 47～66 歳であった（A5481013 臨床的安全性解析 Table 14.1.1.1，Table 16.2.4.1）。

データカットオフ日時点で重篤な有害事象として肺炎が 1 例（5.6%）に認められた。当該被験者は 66 歳の白人男性［被験者 ID 10011009（事象 ID 2015167435）］で，パルボシクリブ 75 mg 単回投与の 3 日後に肺炎を発症した。本事象は回復が確認され，治験責任医師はパルボシクリブと関連があると判断した。治験依頼者は，当該被験者は中等度の肝機能障害（Child-Pugh スコア 8）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ることから，本事象とパルボシクリブは関連なしと判断した。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（A5481013 臨床的安全性解析 Table 4.9.1.3）。

1.2. 全般的な曝露状況

1.2.1. 曝露期間

1.2.1.1. パルボシクリブとレトロゾールを併用投与した試験

1.2.1.1.1. A5481008 試験

パルボシクリブおよびプラセボの投与状況を Table 7 に，レトロゾールの投与状況を Table 8 に要約した。

####### 1.2.1.1.1.1. 全体集団

投与期間

パルボシクリブまたはプラセボ：投与期間の中央値はパルボシクリブが約 20 ヵ月（603.0 日），プラセボが約 14 ヵ月（413.0 日）であり，プラセボよりパルボシクリブで長かった。投与サイクル数の中央値もパルボシクリブが 21.0 サイクル，プラセボが 15.0 サイクルであり，プラセボよりパルボシクリブで長かった（Table 7）。

レトロゾール：レトロゾールの投与期間および投与サイクル数の中央値は，いずれもプラセボ＋レトロゾール投与群（420.0 日，15.0 サイクル）よりパルボシクリブ＋レトロゾール投与群（617.5 日，21.0 サイクル）で長かった（Table 8）。

投与量

パルボシクリブまたはプラセボ：相対用量強度の中央値は，パルボシクリブが 93.0%，プラセボが 99.6%であり，プラセボよりパルボシクリブで低かった。治験薬を減量した患者，休薬した患者および投与サイクルの開始を遅延した患者の割合は，プラセボよりパルボシクリブで高かった（Table 7）。

レトロゾール：レトロゾールを休薬した患者の割合は，プラセボ＋レトロゾール投与群（43.7%）よりパルボシクリブ＋レトロゾール投与群（52.5%）で高かった（Table 8）。なお，治験実施計画書ではレトロゾールの減量は認めていなかったが，レトロゾールの毒性による休薬および投与延期は治験責任医師の判断に基づいて認めていた。

Table 7.　パルボシクリブおよびプラセボの投与状況（全サイクル）：全投与集団（A5481008 試験）

	パルボシクリブ＋レトロゾール投与			プラセボ[a]＋レトロゾール投与		
投与カテゴリー	**全体 (N=444)**	**日本人 (N=32)**	**日本人以外 (N=412)**	**全体 (N=222)**	**日本人 (N=14)**	**日本人以外 (N=208)**
投与期間（日）[b]						
平均値（標準偏差）	502.6 (261.0)	414.5 (280.8)	509.4 (258.5)	419.3 (273.7)	419.4 (219.6)	419.3 (277.4)
中央値（範囲）	603.0 (1.0-1037.0)	406.0 (21.0-796.0)	605.5 (1.0-1037.0)	413.0 (10.0-1071.0)	414.0 (62.0-757.0)	410.5 (10.0-1071.0)
投与日数[c]						
平均値（標準偏差）	353.6 (185.3)	264.2 (180.2)	360.5 (184.1)	314.7 (202.8)	313.6 (164.6)	314.8 (205.4)
中央値（範囲）	401.0 (1.0-764.0)	283.0 (21.0-573.0)	407.0 (1.0-764.0)	313.5 (10.0-789.0)	315.0 (34.0-568.0)	307.5 (10.0-789.0)
投与サイクル数						
平均値（標準偏差）	17.8 (8.9)	14.3 (8.5)	18.1 (8.8)	15.3 (9.8)	15.3 (8.1)	15.3 (9.9)
中央値（範囲）	21.0 (1.0-37.0)	16.0 (1.0-28.0)	21.0 (1.0-37.0)	15.0 (1.0-38.0)	15.0 (2.0-28.0)	15.0 (1.0-38.0)
総投与量（mg）						
平均値（標準偏差）	41175.3 (22497.6)	28646.9 (19626.5)	42148.4 (22434.9)	39273.1 (25268.6)	39176.8 (20634.0)	39279.6 (25591.9)
中央値（範囲）	42175.0 (125.0-95500.0)	32475.0 (2625.0-60700.0)	43100.0 (125.0-95500.0)	39187.5 (1250.0-98625.0)	39375.0 (3725.0-71000.0)	38437.5 (1250.0-98625.0)
平均 1 日投与量（mg）[d]						
平均値（標準偏差）	116.8 (13.2)	110.8 (14.4)	117.3 (13.0)	124.8 (2.1)	123.9 (4.1)	124.8 (1.9)
中央値（範囲）	125.0 (76.6-125.2)	112.4 (84.4-125.0)	125.0 (76.6-125.2)	125.0 (104.7-125.6)	125.0 (109.6-125.6)	125.0 (104.7-125.3)
相対用量強度（%）[e]						
平均値（標準偏差）	86.8 (14.5)	74.2 (15.1)	87.8 (14.0)	98.2 (5.5)	95.6 (11.5)	98.4 (4.9)
中央値（範囲）	93.0 (40.3-109.5)	74.3 (44.0-100.0)	94.1 (40.3-109.5)	99.6 (56.1-104.5)	99.2 (56.1-100.0)	99.6 (58.3-104.5)
治験薬を減量した患者[f]，例数（%）	160 (36.0)	20 (62.5)	140 (34.0)	3 (1.4)	1 (7.1)	2 (1.0)
治験薬を休薬した患者[g]，例数（%）	297 (66.9)	22 (68.8)	275 (66.7)	92 (41.4)	6 (42.9)	86 (41.3)
サイクル開始を遅延した患者[h]，例数（%）	303 (68.2)	27 (84.4)	276 (67.0)	60 (27.0)	4 (28.6)	56 (26.9)

引用：A5481008 治験総括報告書（5.3.5.1.2）Table 14.4.1.4.1，Table 14.4.1.4.3，A5481008 臨床的安全性解析（5.3.5.3.2）Table 14.4.1.4.1.j，Table 14.4.1.4.1.nj，Table 14.4.1.4.3.j，Table 14.4.1.4.3.nj

データカットオフ日：2016 年 2 月 26 日

a パルボシクリブ相当量

b 最終投与日－初回投与日＋1

c 実際に治験薬が投与された日数

d 総投与量／投与日数

e 実際の用量強度／計画された用量強度×100

f 初回投与量から減量した投与は，その投与日数にかかわらず治験薬の減量と定義した。なお，治験薬の休薬は減量に含めない。

g 症例報告書に記録された未投与または投与量が 0 mg の場合を休薬と定義した。

h サイクルの遅延とはいずれかのサイクルの 31 日超の開始遅延と定義した。

Table 8.　レトロゾールの投与状況（全サイクル）：全投与集団（A5481008 試験）

	パルボシクリブ＋レトロゾール投与			プラセボ＋レトロゾール投与		
投与カテゴリー	**全体 (N=444)**	**日本人 (N=32)**	**日本人以外 (N=412)**	**全体 (N=222)**	**日本人 (N=14)**	**日本人以外 (N=208)**
投与期間（日）[a]						
平均値（標準偏差）	516.0 (255.1)	448.7 (269.8)	521.2 (253.5)	424.8 (272.1)	423.1 (217.4)	424.9 (275.8)
中央値（範囲）	617.5 (1.0-1037.0)	514.0 (21.0-796.0)	618.5 (1.0-1037.0)	420.0 (10.0-1075.0)	421.0 (69.0-757.0)	418.0 (10.0-1075.0)
投与日数[b]						
平均値（標準偏差）	512.0 (253.6)	443.0 (267.9)	517.3 (252.0)	422.2 (271.2)	419.8 (217.4)	422.3 (274.9)
中央値（範囲）	610.0 (1.0-1033.0)	514.0 (21.0-792.0)	610.5 (1.0-1033.0)	417.5 (10.0-1068.0)	421.0 (68.0-756.0)	417.0 (10.0-1068.0)
投与サイクル数						
平均値（標準偏差）	17.8 (8.9)	14.3 (8.5)	18.1 (8.8)	15.3 (9.8)	15.3 (8.1)	15.3 (9.9)
中央値（範囲）	21.0 (1.0-37.0)	16.0 (1.0-28.0)	21.0 (1.0-37.0)	15.0 (1.0-38.0)	15.0 (2.0-28.0)	15.0 (1.0-38.0)
総投与量（mg）						
平均値（標準偏差）	1280.0 (634.2)	1107.5 (669.6)	1293.4 (630.2)	1055.5 (678.2)	1049.6 (543.3)	1055.9 (687.4)
中央値（範囲）	1525.0 (2.5-2582.5)	1285.0 (52.5-1980.0)	1526.3 (2.5-2582.5)	1043.8 (25.0-2670.0)	1052.5 (170.0-1890.0)	1042.5 (25.0-2670.0)
平均 1 日投与量（mg）[c]						
平均値（標準偏差）	2.5 (0.0)	2.5 (0.0)	2.5 (0.0)	2.5 (0.0)	2.5 (0.0)	2.5 (0.0)
中央値（範囲）	2.5 (2.5-2.5)	2.5 (2.5-2.5)	2.5 (2.5-2.5)	2.5 (2.5-2.5)	2.5 (2.5-2.5)	2.5 (2.5-2.5)
相対用量強度（%）[d]						
平均値（標準偏差）	99.1 (2.4)	98.5 (4.1)	99.2 (2.2)	99.2 (2.0)	99.1 (2.0)	99.2 (2.0)
中央値（範囲）	99.9 (73.4-100.2)	99.8 (77.8-100.0)	99.9 (73.4-100.2)	100.0 (79.0-100.0)	99.9 (93.2-100.0)	100.0 (79.0-100.0)
治験薬を休薬した患者[e]，例数（%）	233 (52.5)	20 (62.5)	213 (51.7)	97 (43.7)	9 (64.3)	88 (42.3)

引用：A5481008 治験総括報告書（5.3.5.1.2）Table 14.4.1.4.2，Table 14.4.1.4.4，A5481008 臨床的安全性解析（5.3.5.3.2）Table 14.4.1.4.2.j，Table 14.4.1.4.2.nj，Table 14.4.1.4.4.j，Table 14.4.1.4.4.nj

データカットオフ日：2016 年 2 月 26 日

a 最終投与日－初回投与日＋1

b 実際に治験薬が投与された日数

c 総投与量／投与日数

d 実際の用量強度／計画された用量強度×100

e 症例報告書に記録された未投与または投与量が 0 mg の場合を休薬と定義した。

1.2.1.1.1.2. 日本人集団

本治験には日本人進行乳癌患者 46 例が参加した。46 例中 32 例がパルボシクリブとレトロゾールの併用投与を受け，14 例がプラセボとレトロゾールの併用投与を受けた。パルボシクリブおよびプラセボの投与状況を Table 7 に，レトロゾールの投与状況を Table 8 に要約した。

投与期間

パルボシクリブまたはプラセボ：投与期間の中央値は，パルボシクリブが約 13 ヵ月（406.0 日），プラセボも約 14 ヵ月（414.0 日）であった。投与サイクル数の中央値は，パルボシクリブが 16.0 サイクル，プラセボが 15.0 サイクルであった（Table 7）。投与期間および投与サイクル数の中央値はパルボシクリブとプラセボで同程度であった。

レトロゾール：レトロゾールの投与期間の中央値は，プラセボ＋レトロゾール投与群（421.0 日）よりパルボシクリブ＋レトロゾール投与群（514.0 日）で長かった。投与サイクル数の中央値は両投与群間で同程度であった（Table 8）。

投与量

パルボシクリブまたはプラセボ：相対用量強度の中央値は，パルボシクリブが 74.3%，プラセボが 99.2%であり，プラセボよりパルボシクリブで低かった。治験薬を減量した患者，休薬した患者および投与サイクルの開始を遅延した患者の割合は，プラセボよりパルボシクリブで高かった（Table 7）。

レトロゾール：レトロゾールを休薬した患者の割合は，パルボシクリブ＋レトロゾール投与群とプラセボ＋レトロゾール投与群で同程度であった（Table 8）。

1.2.1.1.2. A5481010 試験

1.2.1.1.2.1. 第 1 相パート 1（Ph1P1）

日本人進行固形癌患者 12 例にパルボシクリブ（100 mgQD または 125 mgQD，各用量群で各 6 例）をスケジュール 3/1（3 週間連日経口投与後 1 週間休薬）で単剤投与した。データカットオフ日（2015 年 3 月 31 日）時点で治験継続中の患者はいなかった［A5481010（Phase 1）治験総括報告書 Table 14.1.1.2.1.a］。

投与期間の中央値は，100 mg 投与群が 62.0 日，125 mg 投与群が 30.5 日であった。相対用量強度の中央値は 100 mg 投与群で 96.2%，125 mg 投与群で 100%であった［A5481010（Phase 1）治験総括報告書 Table 14.4.1.1.2.a，Table 14.4.1.2.1.1.a］。

パルボシクリブを減量した患者は 100 mg 投与群には認められなかったが，125 mg 投与群では 1 例（16.7%）が減量した。また，パルボシクリブを休薬した患者は 100 mg 投与群が 3 例（50.0%），125 mg 投与群が 2 例（33.3%）であった［A5481010（Phase 1）治験総括報告書 Table 14.4.1.4.1.a，Table 14.4.1.3.1.a］。

1.2.1.1.2.2. 第 1 相パート 2（Ph1P2）

日本人進行乳癌患者 6 例にパルボシクリブ（125 mgQD，スケジュール 3/1）をレトロゾール（2.5 mgQD，連日投与）と併用投与した。データカットオフ日（2015 年 3 月 31 日）時点で 4 例（66.7%）が治験継続中であった［A5481010 試験（Phase 1）治験総括報告書 Table 14.1.1.2.1.a］。

投与期間の中央値は約 19 ヵ月（584.5 日）であった。相対用量強度の中央値はパルボシクリブが 71.2%, レトロゾールが 91.5%であった［A5481010 試験（Phase 1）治験総括報告書 Table 14.4.1.1.2.a, Table 14.4.1.2.1.2.a，Table 14.4.1.2.2.a］。

1.2.1.1.2.3. 第 2 相部分（Ph2）

パルボシクリブ＋レトロゾールの投与状況を Table 9 に要約した。

投与期間

過半数の患者（69.0%）はパルボシクリブ＋レトロゾールを 1 年以上投与されており，投与期間の中央値は約 14 ヵ月（438.0 日）であった（Table 9）。

投与量

相対用量強度の中央値は, レトロゾール（99.7%）よりパルボシクリブ（74.2%）で低かった（Table 9）。

Table 9. パルボシクリブ＋レトロゾールの投与状況（全サイクル）：全投与集団（A5481010試験：第 2 相部分）

投与カテゴリー	パルボシクリブ＋レトロゾール投与 (N=42)	
投与期間（日）[a]，例数（%）		
1-28	0	
29-90	1 (2.4)	
91-180	6 (14.3)	
181-364	6 (14.3)	
≥365	29 (69.0)	
中央値（範囲）	438.0 (56-585)	
投与サイクル数		
中央値（範囲）	14.0 (2-21)	
	パルボシクリブ	**レトロゾール**
総投与量（mg）		
平均値（標準偏差）	26680.4 (12454.0)	960.1 (349.2)
中央値（範囲）	26437.5 (4200-47250)	1076.3 (140-1412.5)
相対用量強度（%）[b]		
平均値（標準偏差）	73 (16.1)	97.9 (6.5)
中央値（範囲）	74.2 (38-99.8)	99.7 (69.6-100)
治験薬を減量した患者[c]，例数（%）	25 (59.5)	NA[d]
治験薬を休薬した患者[e]，例数（%）	35 (83.3)	30 (71.4)
サイクル開始を遅延した患者[f]，例数（%）	39 (92.9)[g]	8 (19.0)[g]

引用：A5481010（Phase 2）治験総括報告書（5.3.5.2.1）Table 14.4.1.1.2.b，Table 14.4.1.1.3.b，Table 14.4.1.2.1.b，Table 14.4.1.2.2.b，Table 14.4.1.3.1.b，Table 14.4.1.3.2.b，Table 14.4.1.4.1.b，Table 14.4.1.4.2.b，Table 14.4.1.5.1.b，Table 14.4.1.5.2.b

データカットオフ日：2016 年 3 月 4 日

NA：該当せず

a 最終投与日－初回投与日＋1

b （実際の総投与量／実際の投与週数）／（計画された総投与量／計画された投与週数）×100

c 初回投与量から減量した投与は，その投与日数にかかわらず治験薬の減量と定義した。なお，治験薬の休薬は減量に含めない。

d 治験実施計画書ではレトロゾールの減量は認めていなかったが，レトロゾールの毒性による休薬または投与延期は認めていた。

e 計画された投与日に投与が行われなかった場合を休薬と定義した。

f サイクルの遅延とはあらゆるサイクル開始遅延と定義した。

g パルボシクリブのサイクル遅延が 31 例，パルボシクリブ＋レトロゾールのサイクル遅延が 8 例であった。

1.2.1.1.3. A5481003 試験

1.2.1.1.3.1. 第 1 相部分

進行乳癌患者 12 例にパルボシクリブをレトロゾールと併用投与した。データカットオフ日（2015 年 1 月 2 日）時点で 2 例（16.7%）が治験継続中であった。治験薬の投与状況を Table 10 に要約した。

パルボシクリブの投与期間の中央値は約 12 ヵ月（373.5 日）であり，相対用量強度の中央値は 90.2%であった。レトロゾールの投与期間の中央値は約 12 ヵ月（353.0 日）であり，相対用量強度の中央値は 100.0%であった（Table 10）。

治験薬の休薬は，パルボシクリブで 8 例（66.7%），レトロゾールで 3 例（25.0%）にみられた。また，パルボシクリブの減量および投与サイクルの開始遅延がそれぞれ 3 例（25.0%）および 11 例（91.7%）にみられた。レトロゾールについては治験実施計画書で減量を認めていないため，減量した患者はなく，また，投与サイクルの開始遅延もみられなかった（Table 10）。

パルボシクリブとレトロゾールの投与期間に若干の差が認められたが，これは，パルボシクリブを，サイクル 1 では 2 週間経口投与後に 1 週間休薬するスケジュール 2/1（1 サイクル 3 週間）で単剤投与し，サイクル 2 以降では 3 週間経口投与後に 1 週間休薬するスケジュール 3/1（1 サイクル 4 週間）でレトロゾール連日投与と併用するとした本治験の試験デザインによるものと考えられる。

Table 10.　治験薬の投与状況（全サイクル）：全投与集団（A5481003 試験：第 1 相）

	パルボシクリブ＋レトロゾール投与 (N=12)	
投与カテゴリー	**パルボシクリブ**	**レトロゾール**
投与期間（日）[a]		
平均値（標準偏差）	731.3 (718.6)	717.1 (716.2)
中央値	373.5	353.0
最小値，最大値	63.0, 2081.0	55.0, 2060.0
投与日数[b]		
平均値（標準偏差）	513.4 (495.2)	715.5 (715.0)
中央値	269.0	353.0
最小値，最大値	42.0, 1531.0	55.0, 2056.0
総投与量（mg）		
平均値（標準偏差）	61306.3 (60183.2)	1788.8 (1787.6)
中央値	34112.5	882.5
最小値，最大値	4900.0, 191375.0	137.5, 5140.0
平均 1 日投与量（mg）[c]		
平均値（標準偏差）	121.1 (8.7)	2.5 (0.0)
中央値	125.0	2.5
最小値，最大値	100.9, 129.0	2.5, 2.5
相対用量強度（%）[d]		
平均値（標準偏差）	90.1 (7.9)	99.8 (0.5)
中央値	90.2	100.0
最小値，最大値	77.7, 100.3	98.4, 100.0
治験薬を減量した患者[e]，例数（%）	3 (25.0)	NA[f]
治験薬を休薬した患者[g]，例数（%）	8 (66.7)	3 (25.0)
有害事象により治験薬を休薬した患者，例数（%）	3 (25.0)	0
投与サイクルを遅延した患者[h]，例数（%）	11 (91.7)	NA
有害事象により投与サイクルを遅延した患者，例数（%）	9 (75.0)	NA

引用：A5481003 臨床的安全性解析（5.3.5.3.2）Table 14.4.1.3.1.2.a，Table 14.4.1.4.1.a，Table 14.4.1.3.2.1.a，Table 14.4.1.4.2.a

データカットオフ日：2015 年 1 月 2 日

NA：該当せず

a 最終投与日－初回投与日＋1

b 実際に治験薬が投与された日数

c 総投与量／投与日数

d 実際の用量強度／計画された用量強度×100

e 初回投与量から減量した投与は，その投与日数にかかわらず治験薬の減量と定義した。なお，治験薬の休薬は減量に含めない。

f A5481003 試験ではレトロゾールの減量は認められなかった。

g サイクルの途中または最後に発生した，（1）症例報告書に記録された未投与，（2）サイクル中の投与空白期間，（3）サイクル 1 で 14 回の投与を受けていない，サイクル 2 以降で 21 回の投与を受けていない（最終サイクルは除く），場合を休薬と定義した。

h サイクルの遅延とは理由を問わずあらゆるサイクル開始遅延と定義した。

1.2.1.1.3.2. 第 2 相部分

進行乳癌患者 83 例にパルボシクリブをレトロゾールと併用投与し，77 例にレトロゾールを単剤投与した。データカットオフ日（2015 年 1 月 2 日）時点で 10 例（パルボシクリブ＋レトロゾール投与群 7 例, レトロゾール単剤投与群 3 例）が治験継続中であった。治験薬の投与状況を Table 11 に要約した。

パルボシクリブ＋レトロゾール投与群でのパルボシクリブの投与期間の中央値は約 14 ヵ月（421.0 日）であり，相対用量強度の中央値は 94.7%であった。ただし，相対用量強度の範囲の最大値は過量投与の 1 例（患者 ID：10793003）から算出した値である（5.5 項）。

パルボシクリブ＋レトロゾール投与群 83 例のうち，34 例（41.0%）がパルボシクリブを減量し，50 例（60.2%）が休薬，70 例（84.3%）が投与サイクルの開始を遅延した（Table 11）。1 例あたりの休薬期間の中央値は 7.0 日であった（A5481003 臨床的安全性解析 Table 14.4.1.3.1.2.b）。

パルボシクリブ＋レトロゾール投与群およびレトロゾール単剤投与群でのレトロゾールの投与期間の中央値は，それぞれ約 14 ヵ月（428.0 日）および約 8 ヵ月（231.0 日）であった（Table 11）。レトロゾールの相対用量強度の中央値は，パルボシクリブ＋レトロゾール投与群が 100.0%で，レトロゾール単剤投与群も 100.0%であった。レトロゾールを休薬した患者の割合はレトロゾール単剤投与群（28.6%）と比較してパルボシクリブ＋レトロゾール投与群（38.6%）で高かった。

Table 11.　治験薬の投与状況（全サイクル）：全投与集団（A5481003 試験：第 2 相）

	パルボシクリブ＋レトロゾール投与 (N=83)		レトロゾール単剤投与 (N=77)
投与カテゴリー	パルボシクリブ	レトロゾール	
投与期間（日）[a]			
平均値（標準偏差）	553.0 (424.3)	558.9 (422.6)	362.3 (334.8)
中央値	421.0	428.0	231.0
最小値，最大値	7.0, 1615.0	7.0, 1615.0	28.0, 1241.0
投与日数[b]			
平均値（標準偏差）	394.5 (304.0)	556.3 (421.0)	360.8 (333.4)
中央値	319.0	428.0	231.0
最小値，最大値	7.0, 1178.0	7.0, 1614.0	28.0, 1238.0
総投与量（mg）			
平均値（標準偏差）	45966.6 (35890.8)	1390.7 (1052.6)	902.0 (833.6)
中央値	37850.0	1070.0	577.5
最小値，最大値	875.0, 147250.0	17.5, 4035.0	70.0, 3095.0
平均 1 日投与量（mg）[c]			
平均値（標準偏差）	119.2 (20.2)	2.5 (0.0)	2.5 (0.0)
中央値	125.0	2.5	2.5
最小値，最大値	79.2, 266.7[e]	2.5, 2.5	2.5, 2.5
相対用量強度（%）[d]			
平均値（標準偏差）	93.8 (26.4)	99.5 (1.0)	99.5 (2.2)
中央値	94.7	100.0	100.0
最小値，最大値	48.5, 284.4[e]	94.6, 100.1	81.5, 100.0
治験薬を減量した患者[f]，例数（%）	34 (41.0)	NA[g]	NA[g]
治験薬を休薬した患者[h]，例数（%）	50 (60.2)	32 (38.6)	22 (28.6)
有害事象により治験薬を休薬した患者，例数（%）	29 (34.9)	10 (12.0)	3 (3.9)
サイクルを遅延した患者[i]，例数（%）	70 (84.3)	NA	NA
有害事象によりサイクルを遅延した患者，例数（%）	37 (44.6)	NA	NA

引用：A5481003 臨床的安全性解析（5.3.5.3.2）Table 14.4.1.3.1.2.b，Table 14.4.1.4.1.b，Table 14.4.1.3.2.1.b，Table 14.4.1.3.2.2.b，Table 14.4.1.4.2.b

データカットオフ日：2015 年 1 月 2 日

NA：該当せず

a 最終投与日－初回投与日＋1

b 実際に治験薬が投与された日数

c 総投与量／投与日数

d 実際の用量強度／計画された用量強度×100

e 用量強度および相対用量強度の最大値はパルボシクリブの過量投与を受けた患者（患者 ID10793003）の投与量から算出した。

f 初回投与量から減量した投与は，その投与日数にかかわらず治験薬の減量と定義した。なお，治験薬の休薬は減量に含めない。

g A5481003 試験ではレトロゾールの減量を認めなかった。

h サイクルの途中または最後に発生した，（1）症例報告書に記録された未投与，（2）サイクル中の投与空白期間，（3）1 サイクルで 21 回の投与を受けていない（最終サイクルは除く），場合を休薬と定義した。

i サイクルの遅延とはあらゆるサイクル開始遅延と定義した。

1.2.1.2. パルボシクリブとフルベストラントを併用投与した試験

1.2.1.2.1. A5481023 試験

パルボシクリブおよびプラセボの投与状況を Table 12 に，フルベストラントの投与状況を Table 13 に要約した。

1.2.1.2.1.1. 全体集団

投与期間

パルボシクリブまたはプラセボ：投与期間の中央値はパルボシクリブが約 5 ヵ月（144.0 日），プラセボが約 4 ヵ月（120.0 日）であった（Table 12）。

フルベストラント：投与期間の中央値はパルボシクリブ＋フルベストラント投与群が 148.0 日，プラセボ＋フルベストラント投与群が 128.0 日であった（Table 13）。

投与量

パルボシクリブまたはプラセボ：相対用量強度の中央値は，パルボシクリブが 91.7%，プラセボが 100.0%であり，プラセボよりパルボシクリブで低かった。

有害事象により減量，休薬または投与サイクルの開始を延期した患者の割合は，プラセボ＋フルベストラント投与群と比較してパルボシクリブ＋フルベストラント投与群で高かった。しかし，用量調節と標準的な薬物治療により，プラセボ＋フルベストラント投与群と比較してパルボシクリブ＋フルベストラント投与群では，長期間にわたり投与が継続された（パルボシクリブおよびプラセボの投与期間の中央値はそれぞれ約 5 ヵ月および約 4 ヵ月）（Table 12）。

フルベストラント：投与状況は，休薬した患者の割合を除き，両投与群でおおむね同程度であった。休薬した患者の割合は，プラセボ＋フルベストラント投与群（1.2%）よりパルボシクリブ＋フルベストラント投与群（2.9%）で高かった（Table 13）。なお，治験実施計画書ではフルベストラントの減量は認めていなかったが，フルベストラントの毒性による休薬および投与延期は認めていた。

Table 12.　パルボシクリブまたはプラセボの投与状況（全サイクル）：全投与集団（A5481023 試験）

投与カテゴリー	パルボシクリブ＋フルベストラント投与			プラセボ[a]＋フルベストラント投与		
	全体 (N=345)	日本人 (N=27)	日本人以外 (N=318)	全体 (N=172)	日本人 (N=8)	日本人以外 (N=164)
投与期間（日）[b]						
平均値（標準偏差）	151.8 (75.0)	164.3 (73.8)	150.7 (75.1)	121.3 (71.6)	204.8 (62.2)	117.2 (69.7)
中央値	144.0	142.0	144.5	120.0	201.0	114.0
最小値，最大値	1, 390	42, 308	1, 390	14, 402	123, 301	14, 402
投与日数[c]						
平均値（標準偏差）	106.9 (53.2)	109.3 (53.4)	106.7 (53.3)	93.4 (52.5)	153.4 (48.8)	90.5 (51.1)
中央値	104.0	95.0	104.0	90.0	154.5	84.0
最小値，最大値	1, 289	28, 223	1, 289	14, 302	92, 226	14, 302
総投与量（mg）						
平均値（標準偏差）	12690.5 (6497.5)	12665.7 (6778.4)	12692.6 (6484.2)	11649.6 (6533.0)	19171.9 (6098.1)	11282.6 (6345.4)
中央値	12525.0	11600.0	12625.0	11250.0	19312.5	10500.0
最小値，最大値	125, 36125	3150, 27875	125, 36125	1750, 37875	11500, 28250	1750, 37875
平均 1 日投与量（mg）[d]						
平均値（標準偏差）	118.9 (10.9)	114.0 (12.8)	119.3 (10.6)	124.8 (1.9)	125.0 (0.0)	124.8 (2.0)
中央値	125.0	115.1	125.0	125.0	125.0	125.0
最小値，最大値	81, 131	85, 125	81, 131	109, 129	125, 125	109, 129
相対用量強度（%）[e]						
平均値（標準偏差）	86.9 (14.6)	77.2 (14.4)	87.7 (14.3)	98.0 (4.7)	97.0 (4.8)	98.0 (4.7)
中央値	91.7	79.5	93.1	100.0	98.3	100.0
最小値，最大値	22, 105	50, 100	22, 105	69,107	85, 100	69, 107
治験薬を減量した患者[f]，例数（%）	109 (31.6)	14 (51.9)	95 (29.9)	3 (1.7)	0	3 (1.8)
治験薬を休薬した患者[g]，例数（%）	301 (87.2)	27 (100)	274 (86.2)	110 (64.0)	8 (100)	102 (62.2)
有害事象により治験薬を休薬した患者，例数（%）	185 (53.6)	25 (92.6)	160 (50.3)	7 (4.1)	1 (12.5)	6 (3.7)
サイクルを遅延した患者[h]，例数（%）	140 (40.6)	11 (40.7)	129 (40.6)	15 (8.7)	0	15 (9.1)
有害事象によりサイクルを遅延した患者，例数（%）	75 (21.7)	6 (22.2)	69 (21.7)	2 (1.2)	0	2 (1.2)

Table 12.　パルボシクリブまたはプラセボの投与状況（全サイクル）：全投与集団（A5481023 試験）

引用：A5481023 治験総括報告書（5.3.5.1.3）Table 14.4.1.4.1，Table 14.4.1.4.3，A5481023 臨床的安全性解析（5.3.5.3.2）Table 14.4.1.4.1.j，Table 14.4.1.4.1.nj，Table 14.4.1.4.3.j，Table 14.4.1.4.3.nj
データカットオフ日：2014 年 12 月 5 日
a パルボシクリブ相当量
b 最終投与日－初回投与日＋1
c 実際に治験薬が投与された日数
d 総投与量／投与日数
e 実際の用量強度／計画された用量強度×100
f 初回投与量から減量した投与は，その投与日数にかかわらず治験薬の減量と定義した。なお，治験薬の休薬は減量に含めない。
g 1）症例報告書に記録された未投与，2）サイクル中の投与空白期間，3）1 サイクルで 21 回の投与を受けていない，場合を休薬と定義した。
h サイクルの遅延とは 2 日以上のサイクル開始遅延（サイクル 1 および 2）またはサイクル 3 以降での 7 日以上の開始遅延と定義した。

Table 13.　フルベストラントの投与状況（全サイクル）：全投与集団（A5481023 試験）

投与カテゴリー	パルボシクリブ＋フルベストラント投与 全体 (N=345)	パルボシクリブ＋フルベストラント投与 日本人 (N=27)	パルボシクリブ＋フルベストラント投与 日本人以外 (N=318)	プラセボ[a]＋フルベストラント投与 全体 (N=172)	プラセボ[a]＋フルベストラント投与 日本人 (N=8)	プラセボ[a]＋フルベストラント投与 日本人以外 (N=164)
投与期間（日）[b]						
平均値（標準偏差）	157.1 (71.4)	168.6 (71.1)	156.1 (71.4)	127.8 (68.2)	206.1 (63.3)	124.0 (66.3)
中央値	148.0	148.0	147.5	128.0	204.5	114.0
最小値，最大値	28, 390	55, 312	28, 390	27, 402	123, 305	27, 402
投与日数[c]						
平均値（標準偏差）	6.8 (2.7)	7.2 (2.7)	6.8 (2.7)	5.7 (2.6)	8.8 (2.2)	5.6 (2.5)
中央値	7.0	6.0	7.0	6.0	8.5	6.0
最小値，最大値	1, 15	3, 12	1, 15	1, 16	6, 12	1, 16
総投与量（mg）						
平均値（標準偏差）	3394.2 (1345.1)	3592.6 (1351.9)	3377.4 (1345.3)	2857.6 (1302.9)	4375.0 (1093.8)	2783.5 (1269.2)
中央値	3500.0	3000.0	3500.0	3000.0	4250.0	3000.0
最小値，最大値	500, 7500	1500, 6000	500, 7500	500, 8000	3000, 6000	500, 8000
平均 1 日投与量（mg）[d]						
平均値（標準偏差）	500.2 (4.5)	500.0 (0.0)	500.3 (4.7)	500.0 (0.0)	500.0 (0.0)	500.0 (0.0)
中央値	500.0	500.0	500.0	500.0	500.0	500.0
最小値，最大値	500, 583	500, 500	500, 583	500, 500	500, 500	500, 500
相対用量強度（%）[e]						
平均値（標準偏差）	97.1 (7.0)	96.9 (5.2)	97.2 (7.2)	99.0 (5.7)	99.5 (1.6)	99.0 (5.8)
中央値	99.7	98.3	100.0	100.0	100.0	100.0
最小値，最大値	50, 117	81, 104	50, 117	50, 108	96, 101	50, 108
治験薬を休薬した患者[f]，例数（%）	10 (2.9)	1 (3.7)	9 (2.8)	2 (1.2)	0	2 (1.2)
有害事象により治験薬を休薬した患者，例数（%）	3 (0.9)	0	3 (0.9)	0	0	0

引用：A5481023 治験総括報告書（5.3.5.1.3）Table 14.4.1.4.2，Table 14.4.1.4.4，A5481023 臨床的安全性解析（5.3.5.3.2）Table 14.4.1.4.2.j，Table 14.4.1.4.2.nj，Table 14.4.1.4.4.j，Table 14.4.1.4.4.nj
データカットオフ日：2014 年 12 月 5 日
a パルボシクリブ相当量
b 最終投与日－初回投与日＋28
c 実際に治験薬が投与された日数
d 総投与量／投与日数
e 実際の用量強度／計画された用量強度×100
f 1）症例報告書に記録された未投与，2）サイクル 1 で 2 回の投与を受けていない，場合を休薬と定義した。

1.2.1.2.1.2. 日本人集団

本治験には日本人進行乳癌患者 35 例が参加した。35 例中 27 例にパルボシクリブとフルベストラントを併用投与し，8 例にプラセボとフルベストラントを併用投与した。パルボシクリブおよびプラセボの投与状況を Table 12 に，フルベストラントの投与状況を Table 13 に要約した。

パルボシクリブまたはプラセボ：投与期間の中央値は，パルボシクリブが約 5 ヵ月（142.0 日），プラセボが約 7 ヵ月（201.0 日）であり，プラセボと比較してパルボシクリブで短かった。また，相対用量強度の中央値も，パルボシクリブ（79.5%）はプラセボ（98.3%）と比較して低かった。減量した患者の割合は，プラセボ（0%）と比較してパルボシクリブ（51.9%）で高かった（Table 12）。

フルベストラント：フルベストラントの投与期間の中央値は，パルボシクリブ＋フルベストラント投与群およびプラセボ＋フルベストラント投与群で，それぞれ約 5 ヵ月（148.0 日）および約 7 ヵ月（204.5 日）であった。相対用量強度の中央値は，パルボシクリブ＋フルベストラント投与群が 98.3%，プラセボ＋フルベストラント投与群が 100.0%であった（Table 13）。

1.3. 治験対象集団の人口統計学的特性およびその他の特性

1.3.1. 人口統計学的特性

1.3.1.1. パルボシクリブとレトロゾールを併用投与した試験

1.3.1.1.1. A5481008 試験

1.3.1.1.1.1. 全体集団

本治験の主な組み入れ基準は，ER 陽性，HER2 陰性の局所再発乳癌または転移乳癌の閉経後女性（18 歳以上）であること，測定可能病変［固形がんの治療効果判定のための新ガイドライン（RECIST）v1.1］を有する，または病変が骨病変のみであること，ECOG PS が 0，1 または 2 であること，適切な臓器機能および骨髄機能を有していること，局所再発乳癌または転移乳癌に対する全身療法の治療歴がないこと，前治療の抗癌療法または手術による急性毒性がグレード 1 以下に回復していること（脱毛症または治験責任医師が安全性上の問題にならないと判断したその他の毒性は除く）であった。

ベースライン時の人口統計学的特性を Table 14 に要約した。人口統計学的特性は投与群間で均衡がとれていた。すべての患者は女性であり，年齢の中央値はパルボシクリブ＋レトロゾール投与群が 62.0 歳，プラセボ＋レトロゾール投与群が 61.0 歳であった。いずれの投与群でも大部分の患者が白人であった。

Table 14.　ベースライン時の人口統計学的特性：全投与集団（A5481008 試験）

特性	パルボシクリブ＋レトロゾール投与			プラセボ＋レトロゾール投与		
	全体 (N=444)	日本人 (N=32)	日本人以外 (N=412)	全体 (N=222)	日本人 (N=14)	日本人以外 (N=208)
年齢（歳）						
中央値（範囲）	62.0 (30-89)	67.0 (44-88)	62.0 (30-89)	61.0 (28-88)	60.5 (51-88)	61.0 (28-88)
人種，例数（%）						
白人	344 (77.5)	0	344 (83.5)	172 (77.5)	0	172 (82.7)
黒人	8 (1.8)	0	8 (1.9)	3 (1.4)	0	3 (1.4)
アジア人	65 (14.6)	32 (100)	33 (8.0)	30 (13.5)	14 (100)	16 (7.7)
その他 [a]	27 (6.1)	0	27 (6.6)	17 (7.7)	0	17 (8.2)

引用：A5481008 治験総括報告書（5.3.5.1.2）Table 14.1.2.1，A5481008 臨床的安全性解析（5.3.5.3.2）Table 14.1.2.1.j, Table 14.1.2.1.nj
データカットオフ日：2016 年 2 月 26 日
a 報告なしまたは欠測を含む。

1.3.1.1.1.2. 日本人集団

すべての患者は女性であり，年齢の中央値はパルボシクリブ＋レトロゾール投与群が 67.0 歳，プラセボ＋レトロゾール投与群が 60.5 歳であった（Table 14）。

1.3.1.1.2. A5481010 試験

1.3.1.1.2.1. 第 1 相パート 1（Ph1P1）

本治験の主な組み入れ基準は，組織学的もしくは細胞学的に進行固形癌（小細胞肺癌や網膜芽細胞腫を除く）患者であること，標準治療に抵抗性あるいは標準治療法がない患者であること，ECOG PS が 0 または 1 であること，適切な骨髄機能および臓器機能を有することであった。

パルボシクリブの単剤投与（100 mgQD または 125 mgQD）を受けた日本人進行固形癌患者のベースライン時の人口統計学的特性を Table 15 に要約した。

患者の年齢の中央値は，100 mg 投与群が 59.0 歳，125 mg 投与群が 48.5 歳であった。性別は，100 mg 投与群では 6 例中 5 例（83.3%）が女性であったが，125 mg 投与群では 6 例中 4 例（66.7%）が男性であった。この性別の割合の差は，患者のベースライン疾患を反映しており，100 mg 投与群では 6 例中 2 例が乳癌患者，1 例が卵巣癌患者であり，125 mg 投与群では乳癌患者は 6 例中 1 例で，その他の患者は様々な固形癌であった（Table 23）。

Table 15.　ベースライン時の人口統計学的特性 : 全投与集団（A5481010 試験 : 第 1 相パート 1）

特性	パルボシクリブ 100 mgQD (N=6)	パルボシクリブ 125 mgQD (N=6)
年齢（歳）		
中央値（範囲）	59.0 (44-65)	48.5 (24-69)
性別，例数（%）		
女性	5 (83.3)	2 (33.3)
男性	1 (16.7)	4 (66.7)
人種，例数（%）		
アジア人	6 (100)	6 (100)

引用：A5481010（Phase 1）治験総括報告書（5.3.3.2.2）Table 14.1.2.3.a
データカットオフ日：2015 年 3 月 31 日
QD：1 日 1 回

1.3.1.1.2.2. 第 1 相パート 2（Ph1P2）

本治験の主な組み入れ基準は，ER 陽性，HER2 陰性の局所再発乳癌または転移乳癌の閉経後女性であること，ECOG PS が 0 または 1 であること，適切な骨髄機能および臓器機能を有していること，進行乳癌に対する全身抗癌治療の治療歴がないこと，非ステロイド性アロマターゼ阻害薬による術前または術後補助療法を受けた経験があり，かつ治療期間中または治療終了後から 12 ヵ月以内に再発を認めた患者ではないことであった。

パルボシクリブとレトロゾールの併用投与を受けた日本人進行乳癌患者のベースライン時の人口統計学的特性を Table 16 に要約した。患者の年齢の中央値は 62.0 歳であった。

Table 16.　ベースライン時の人口統計学的特性 : 全投与集団（A5481010 試験 : 第 1 相パート 2）

特性	パルボシクリブ＋レトロゾール投与 (N=6)
年齢（歳）	
中央値（範囲）	62.0 (59-76)
性別，例数（%）	
女性	6 (100)
人種，例数（%）	
アジア人	6 (100)

引用：A5481010（Phase 1）治験総括報告書（5.3.3.2.2）Table 14.1.2.3.a
データカットオフ日：2015 年 3 月 31 日

1.3.1.1.2.3. 第 2 相部分（Ph2）

主な組み入れ基準は，ER 陽性，HER2 陰性の局所再発乳癌または転移乳癌の閉経後女性（20 歳以上）であること，測定可能病変（RECIST v1.1）を有する，または病変が骨病変のみであること，ECOG PS が 0，1 または 2 であること，適切な臓器機能および骨髄機能を有していること，局所再発乳癌または転移乳癌に対する全身療法の治療歴がないこと，前治療の抗癌療法または手術による急性毒性がグレード 1 以下に回復していること（脱毛症または治験責任医師が安全性上の問題にならないと判断したその他の毒性は除く）であった。

ベースライン時の人口統計学的特性を Table 17 に要約した。すべての患者がアジア人（日本人）女性であり，年齢の中央値は 62.5 歳であった。

Table 17.　ベースライン時の人口統計学的特性：全投与集団（A5481010 試験：第 2 相部分）

特性	パルボシクリブ＋レトロゾール投与 (N=42)
年齢（歳）	
中央値（範囲）	62.5 (43-84)
人種，例数（%）	
アジア人	42 (100)

引用：A5481010（Phase 2）治験総括報告書（5.3.5.2.1）Table 14.1.2.3.b
データカットオフ日：2016 年 3 月 4 日

1.3.1.1.3. A5481003 試験

本治験の主な組み入れ基準は，ER 陽性，HER2 陰性の局所再発乳癌または転移乳癌の閉経後女性（18 歳以上）であること，測定可能病変（RECIST v1.0）を有する，または病変が骨病変のみであること，ECOG PS が 0 または 1 であること，適切な骨髄機能および臓器機能を有していること，進行乳癌に対する治療歴がないこと，既往歴および現病歴に脳転移がないことであった。

1.3.1.1.3.1. 第 1 相部分

パルボシクリブとレトロゾールの併用投与を受けた患者のベースライン時の人口統計学的特性を Table 18 に要約した。

すべての患者は女性であり，年齢の中央値は 60.5 歳であった。大部分の患者が白人（91.7%）であった。

Table 18.　ベースライン時の人口統計学的特性：全投与集団（A5481003 試験：第 1 相）

特性	パルボシクリブ＋レトロゾール投与 (N=12)
年齢（歳）	
中央値（範囲）	60.5 (43-74)
人種，例数（%）	
白人	11 (91.7)
その他	1 (8.3)

引用：A5481003 臨床的安全性解析（5.3.5.3.2）Table 14.1.2.1.a
データカットオフ日：2015 年 1 月 2 日

1.3.1.1.3.2. 第 2 相部分

パルボシクリブとレトロゾールの併用投与またはレトロゾールの単剤投与を受けた患者のベースライン時の人口統計学的特性を Table 19 に要約した。

人口統計学的特性は投与群間で均衡がとれていた。すべての患者は女性であり，年齢の中央値は，パルボシクリブ＋レトロゾール投与群が 62.5 歳，レトロゾール単剤投与群が 64.0 歳であった。いずれの投与群でも大部分の患者（約 90%）が白人であった。

Table 19.　ベースライン時の人口統計学的特性：ITT 集団（A5481003 試験：第 2 相）

特性	パルボシクリブ＋レトロゾール投与 (N=84)	レトロゾール単剤投与 (N=81)
年齢（歳）		
中央値（範囲）	62.5 (41-89)	64.0 (38-84)
人種，例数（%）		
白人	76 (90.5)	72 (88.9)
黒人	1 (1.2)	1 (1.2)
アジア人	6 (7.1)	4 (4.9)
その他	1 (1.2)	4 (4.9)

引用：A5481003 臨床的安全性解析（5.3.5.3.2）Table 14.1.2.1.b
データカットオフ日：2015 年 1 月 2 日
ITT：intent-to-treat

1.3.1.2. パルボシクリブとフルベストラントを併用投与した試験

1.3.1.2.1. A5481023 試験

1.3.1.2.1.1. 全体集団

本治験の主な組み入れ基準は，HR 陽性，HER2 陰性の局所再発乳癌または転移乳癌の閉経後または閉経前／閉経周辺期の女性（18 歳以上）であること，根治目的の切除または放射線療法が適さないこと，測定可能病変（RECIST v1.1）を有する，または病変が骨病変のみであること，ECOG PS が 0 または 1 であること，適切な臓器機能および骨髄機能を有していること，アロマターゼ阻害薬（閉経後の場合）もしくはタモキシフェン（閉経前／閉経周辺期の場合）による術後補助療法中または術後補助療法終了後 12 ヵ月以内に疾患進行を認めたか，進行・転移乳癌に対するアロマターゼ阻害薬（閉経後の場合）もしくは内分泌療法（閉経前／閉経周辺期の場合）による治療中または治療終了後 1 ヵ月以内に疾患進行を認めたことであった。

ゴセレリン併用下または非併用下で，パルボシクリブとフルベストラントの併用投与またはプラセボとフルベストラントの併用投与を受けた患者のベースライン時の人口統計学的特性を Table 20 に要約した。

人口統計学的特性は投与群間で均衡がとれていた。すべての患者は女性であり，年齢の中央値は，パルボシクリブ＋フルベストラント投与群が 57.0 歳，プラセボ＋フルベストラント投与群が 56.0 歳であった。いずれの投与群でも大部分の患者が白人であった。

Table 20.　ベースライン時の人口統計学的特性：ITT 集団（A5481023 試験）

特性	パルボシクリブ＋フルベストラント投与			プラセボ＋フルベストラント投与		
	全体 (N=347)	日本人 (N=27)	日本人以外 (N=320)	全体 (N=174)	日本人 (N=8)	日本人以外 (N=166)
年齢（歳）						
中央値（範囲）	57.0 (30-88)	53.0 (36-77)	57.0 (30-88)	56.0 (29-80)	56.5 (39-79)	56.0 (29-80)
人種，例数（%）						
白人	252 (72.6)	0	252 (78.8)	133 (76.4)	0	133 (80.1)
黒人	12 (3.5)	0	12 (3.8)	8 (4.6)	0	8 (4.8)
アジア人	74 (21.3)	27 (100)	47 (14.7)	31 (17.8)	8 (100)	23 (13.9)
その他	8 (2.3)	0	8 (2.5)	1 (0.6)	0	1 (0.6)
不特定	1 (0.3)	0	1 (0.3)	1 (0.6)	0	1 (0.6)

引用：A5481023 治験総括報告書（5.3.5.1.3）Table 14.1.2.1,　例数（%）
A5481023 臨床的安全性解析（5.3.5.3.2）Table 14.1.2.1.j，Table 14.1.2.1.nj
データカットオフ日：2014 年 12 月 5 日
ITT：intent-to-treat

1.3.1.2.1.2. 日本人集団

日本人患者の年齢の中央値は，パルボシクリブ＋フルベストラント投与群（27 例）が 53.0 歳，プラセボ＋フルベストラント投与群（8 例）が 56.5 歳であった。

1.3.2. ベースライン時の疾患特性および癌の治療歴

1.3.2.1. パルボシクリブとレトロゾールを併用投与した試験

1.3.2.1.1. A5481008 試験

1.3.2.1.1.1. 全体集団

本治験で治験薬の投与を受けた全患者の初診断は乳癌であった。組織学的診断からの期間の中央値（範囲）は，パルボシクリブ＋レトロゾール投与群で 4.5 年（0.1 年未満～29.4 年），プラセボ＋レトロゾール投与群で 4.0 年（0.1 年未満～28.5 年）であり，投与群間で同程度であった（A5481008 治験総括報告書 Table 14.1.2.2）。

ベースライン時の疾患特性を Table 21 に要約した。ベースライン時の疾患特性は，全般的に投与群間で均衡がとれていた。患者の大半は測定可能病変を有し，すべての患者はベースライン時に適切に評価された。大部分の患者が乳管癌（パルボシクリブ＋レトロゾール投与群 70.5%，プラセボ＋レトロゾール投与群 71.2%, 以下同順）であり, 約 3 分の 1 が初診断時にステージ IV（31.1%, 32.4%）であった。再発患者の過半数に遠隔転移（66.2%，65.3%）がみられた。

試験登録時, 3 部位以上に病変を有していた患者は, パルボシクリブ＋レトロゾール投与群で 189 例（42.6%），プラセボ＋レトロゾール投与群で 104 例（46.8%）であった。最もよくみられた病変部位は，骨（73.2%，73.0%）およびリンパ節（47.7%，49.5%）であった。いずれの投与群でも，大部分の患者がベースライン時の ECOG PS が 0 または 1 であった。

Table 21.　ベースライン時の疾患特性：ITT 集団（A5481008 試験）

特性	パルボシクリブ＋レトロゾール投与 全体 (N=444)	パルボシクリブ＋レトロゾール投与 日本人 (N=32)	パルボシクリブ＋レトロゾール投与 日本人以外 (N=412)	プラセボ＋レトロゾール投与 全体 (N=222)	プラセボ＋レトロゾール投与 日本人 (N=14)	プラセボ＋レトロゾール投与 日本人以外 (N=208)
測定可能病変 [a]						
あり	338 (76.1)	28 (87.5)	310 (75.2)	171 (77.0)	13 (92.9)	158 (76.0)
なし	106 (23.9)	4 (12.5)	102 (24.8)	51 (23.0)	1 (7.1)	50 (24.0)
ベースライン時の適切な評価 [b]						
あり	444 (100)	32 (100)	412 (100)	222 (100)	14 (100)	208 (100)
なし	0	0	0	0	0	0
ER[c]						
陽性	443 (99.8)	32 (100)	411 (99.8)	222 (100)	14 (100)	208 (100)
陰性	0	0	0	0	0	0
欠測	1 (0.2)	0	1 (0.2)	0	0	0
HER2[c]						
陽性	0	0	0	0	0	0
陰性	444 (100)	32 (100)	412 (100)	222 (100)	14 (100)	208 (100)
境界域	0	0	0	0	0	0
初診断時の乳癌の位置						
右乳房	227 (51.1)	13 (40.6)	214 (51.9)	109 (49.1)	6 (42.9)	103 (49.5)
左乳房	206 (46.4)	19 (59.4)	187 (45.4)	110 (49.5)	8 (57.1)	102 (49.0)
両側乳房	10 (2.3)	0	10 (2.4)	2 (0.9)	0	2 (1.0)
報告なし/欠測	1 (0.2)	0	1 (0.2)	1 (0.5)	0	1 (0.5)
病理組織学的分類						
びまん性腺癌	1 (0.2)	0	1 (0.2)	0	0	0
混合型腺癌	9 (2.0)	0	9 (2.2)	8 (3.6)	0	8 (3.8)
腺癌	33 (7.4)	4 (12.5)	29 (7.0)	18 (8.1)	0	18 (8.7)
乳管癌	313 (70.5)	22 (68.8)	291 (70.6)	158 (71.2)	13 (92.9)	145 (69.7)
小葉癌	68 (15.3)	4 (12.5)	64 (15.5)	30 (13.5)	0	30 (14.4)
その他 [d]	17 (3.8)	2 (6.3)	15 (3.6)	3 (1.4)	1 (7.1)	2 (1.0)
不明	2 (0.5)	0	2 (0.5)	5 (2.3)	0	5 (2.4)
欠測	1 (0.2)	0	1 (0.2)	0	0	0
病理組織学的グレード						
グレード 1	52 (11.7)	8 (25.0)	44 (10.7)	18 (8.1)	0	18 (8.7)
グレード 2	205 (46.2)	11 (34.4)	194 (47.1)	108 (48.6)	6 (42.9)	102 (49.0)
グレード 3	100 (22.5)	2 (6.3)	98 (23.8)	49 (22.1)	3 (21.4)	46 (22.1)
グレード 4	4 (0.9)	0	4 (1.0)	3 (1.4)	0	3 (1.4)
評価なし	13 (2.9)	2 (6.3)	11 (2.7)	8 (3.6)	1 (7.1)	7 (3.4)
不明	68 (15.3)	9 (28.1)	59 (14.3)	36 (16.2)	4 (28.6)	32 (15.4)
欠測	2 (0.5)	0	2 (0.5)	0	0	0
初診断時の病期分類						
ステージ I	43 (9.7)	5 (15.6)	38 (9.2)	28 (12.6)	1 (7.1)	27 (13.0)
ステージ IB	8 (1.8)	0	8 (1.9)	2 (0.9)	0	2 (1.0)
ステージ II	20 (4.5)	1 (3.1)	19 (4.6)	18 (8.1)	0	18 (8.7)
ステージ IIA	49 (11.0)	6 (18.8)	43 (10.4)	21 (9.5)	3 (21.4)	18 (8.7)
ステージ IIB	68 (15.3)	7 (21.9)	61 (14.8)	29 (13.1)	3 (21.4)	26 (12.5)
ステージ III	41 (9.2)	1 (3.1)	40 (9.7)	28 (12.6)	1 (7.1)	27 (13.0)
ステージ IIIB	15 (3.4)	1 (3.1)	14 (3.4)	7 (3.2)	0	7 (3.4)
ステージ IIIC	16 (3.6)	1 (3.1)	15 (3.6)	4 (1.8)	0	4 (1.9)
ステージ IV	138 (31.1)	7 (21.9)	131 (31.8)	72 (32.4)	3 (21.4)	69 (33.2)
その他	8 (1.8)	0	8 (1.9)	1 (0.5)	0	1 (0.5)
不明	36 (8.1)	3 (9.4)	33 (8.0)	12 (5.4)	3 (21.4)	9 (4.3)
欠測	2 (0.5)	0	2 (0.5)	0	0	0

Table 21.　ベースライン時の疾患特性：ITT 集団（A5481008 試験）

特性	パルボシクリブ＋レトロゾール投与 全体 (N=444)	パルボシクリブ＋レトロゾール投与 日本人 (N=32)	パルボシクリブ＋レトロゾール投与 日本人以外 (N=412)	プラセボ＋レトロゾール投与 全体 (N=222)	プラセボ＋レトロゾール投与 日本人 (N=14)	プラセボ＋レトロゾール投与 日本人以外 (N=208)
再発形式						
局所領域再発	2 (0.5)	0	2 (0.5)	2 (0.9)	0	2 (1.0)
局所再発	6 (1.4)	1 (3.1)	5 (1.2)	3 (1.4)	0	3 (1.4)
領域リンパ節再発	3 (0.7)	0	3 (0.7)	1 (0.5)	0	1 (0.5)
遠隔転移	294 (66.2)	24 (75.0)	270 (65.5)	145 (65.3)	11 (78.6)	134 (64.4)
新規診断	139 (31.3)	7 (21.9)	132 (32.0)	71 (32.0)	3 (21.4)	68 (32.7)
病変部位 [e]						
骨	325 (73.2)	20 (62.5)	305 (74.0)	162 (73.0)	8 (57.1)	154 (74.0)
乳房	137 (30.9)	8 (25.0)	129 (31.3)	74 (33.3)	3 (21.4)	71 (34.1)
肝臓	75 (16.9)	5 (15.6)	70 (17.0)	46 (20.7)	2 (14.3)	44 (21.2)
肺	150 (33.8)	12 (37.5)	138 (33.5)	71 (32.0)	7 (50.0)	64 (30.8)
リンパ節	212 (47.7)	16 (50.0)	196 (47.6)	110 (49.5)	8 (57.1)	102 (49.0)
その他	115 (25.9)	14 (43.8)	101 (24.5)	64 (28.8)	3 (21.4)	61 (29.3)
病変部位数 [e]						
1	138 (31.1)	7 (21.9)	131 (31.8)	66 (29.7)	5 (35.7)	61 (29.3)
2	117 (26.4)	10 (31.3)	107 (26.0)	52 (23.4)	4 (28.6)	48 (23.1)
3	112 (25.2)	12 (37.5)	100 (24.3)	61 (27.5)	3 (21.4)	58 (27.9)
4	52 (11.7)	3 (9.4)	49 (11.9)	29 (13.1)	1 (7.1)	28 (13.5)
>4	25 (5.6)	0	25 (6.1)	14 (6.3)	1 (7.1)	13 (6.3)
ECOG PS [f]						
0	257 (57.9)	27 (84.4)	230 (55.8)	102 (45.9)	10 (71.4)	92 (44.2)
1	178 (40.1)	3 (9.4)	175 (42.5)	117 (52.7)	4 (28.6)	113 (54.3)
2	9 (2.0)	2 (6.3)	7 (1.7)	3 (1.4)	0	3 (1.4)

引用：A5481008 治験総括報告書（5.3.5.1.2）Table 14.1.2.5，Table 14.1.2.5.1，Table 14.1.2.7　　例数（%）
A5481008 臨床的安全性解析（5.3.5.3.2）Table 14.1.2.5.j，Table 14.1.2.5.nj，Table 14.1.2.5.1.j，Table 14.1.2.5.1.nj，Table 14.1.2.7.j，Table 14.1.2.7.nj
データカットオフ日：2016 年 2 月 26 日
ITT：intent-to-treat, ER：エストロゲン受容体, HER2：ヒト上皮増殖因子受容体 2, ECOG：Eastern Cooperative Oncology Group，PS：パフォーマンス・ステータス，CT：コンピュータ断層撮影
a 従来の測定法で≥20 mm またはスパイラル CT で≥10 mm の標的病変を少なくとも一つ有する。
b 測定可能病変を有する，または病変が骨病変のみの患者を適格とした。適切なベースライン評価とは，測定可能病変を有する患者ではすべての測定可能病変が評価されていること，病変が骨病変のみの患者ではすべての骨病変が評価され，少なくとも一つの骨病変が確定されていることとした。
c ER では 1+，2+，3+および陽性を陽性と分類した。HER2 では 0，1+および陰性を陰性，2+を判定不能，3+を陽性と分類した。
d 腺管癌，粘液癌，乳頭癌，硬癌（または）低分化型癌，乳管・小葉混合型，非浸潤性の成分を伴う浸潤癌
e 病変部位には標的病変と非標的病変を含む。複数の病変が存在する部位は 1 部位として計上した。
f 治験実施計画書で ECOG PS が 0，1 または 2 の患者を適格とした。

乳癌に対する治療歴を Table 22 に要約した。治療歴全般において，投与群間に大きな違いはみられなかった。

いずれの投与群でも，大部分の患者が手術歴（パルボシクリブ＋レトロゾール投与群 73.4%，プラセボ＋レトロゾール投与群 73.9%，以下同順）を有し，過半数の患者が放射線療法歴（53.2%，56.3%）および全身療法歴（62.4%，63.5%）を有していた。

Table 22. 乳癌に対する治療歴：ITT 集団（A5481008 試験）

治療	パルボシクリブ＋レトロゾール投与 全体 (N=444)	パルボシクリブ＋レトロゾール投与 日本人 (N=32)	パルボシクリブ＋レトロゾール投与 日本人以外 (N=412)	プラセボ＋レトロゾール投与 全体 (N=222)	プラセボ＋レトロゾール投与 日本人 (N=14)	プラセボ＋レトロゾール投与 日本人以外 (N=208)
手術歴						
なし	118 (26.6)	6 (18.8)	112 (27.2)	58 (26.1)	3 (21.4)	55 (26.4)
あり	326 (73.4)	26 (81.3)	300 (72.8)	164 (73.9)	11 (78.6)	153 (73.6)
放射線療法歴						
なし	208 (46.8)	20 (62.5)	188 (45.6)	97 (43.7)	6 (42.9)	91 (43.8)
あり	236 (53.2)	12 (37.5)	224 (54.4)	125 (56.3)	8 (57.1)	117 (56.3)
全身療法歴						
なし	167 (37.6)	8 (25.0)	159 (38.6)	81 (36.5)	3 (21.4)	78 (37.5)
あり	277 (62.4)	24 (75.0)	253 (61.4)	141 (63.5)	11 (78.6)	130 (62.5)
レジメン数						
1	133 (30.0)	14 (43.8)	119 (28.9)	74 (33.3)	3 (21.4)	71 (34.1)
2	95 (21.4)	4 (12.5)	91 (22.1)	48 (21.6)	6 (42.9)	42 (20.2)
3	34 (7.7)	4 (12.5)	30 (7.3)	17 (7.7)	2 (14.3)	15 (7.2)
>3	15 (3.4)	2 (6.3)	13 (3.2)	2 (0.9)	0	2 (1.0)
乳癌に対する化学療法歴						
なし	231 (52.0)	17 (53.1)	214 (51.9)	113 (50.9)	6 (42.9)	107 (51.4)
あり	213 (48.0)	15 (46.9)	198 (48.1)	109 (49.1)	8 (57.1)	101 (48.6)
術前補助療法	54 (12.2)	3 (9.4)	51 (12.4)	32 (14.4)	3 (21.4)	29 (13.9)
術後補助療法	180 (40.5)	14 (43.8)	166 (40.3)	89 (40.1)	7 (50.0)	82 (39.4)
乳癌に対するホルモン療法歴						
なし	195 (43.9)	11 (34.4)	184 (44.7)	96 (43.2)	4 (28.6)	92 (44.2)
あり	249 (56.1)	21 (65.6)	228 (55.3)	126 (56.8)	10 (71.4)	116 (55.8)
レジメン数						
1	158 (35.6)	13 (40.6)	145 (35.2)	87 (39.2)	4 (28.6)	83 (39.9)
>1	91 (20.5)	8 (25.0)	83 (20.1)	39 (17.6)	6 (42.9)	33 (15.9)
タモキシフェン	209 (83.9)	14 (43.8)	195 (47.3)	98 (77.8)	7 (50.0)	91 (43.8)
アナストロゾール	56 (22.5)	6 (18.8)	50 (12.1)	29 (23.0)	3 (21.4)	26 (12.5)
レトロゾール	36 (14.5)	2 (6.3)	34 (8.3)	16 (12.7)	2 (14.3)	14 (6.7)
エキセメスタン	30 (12.0)	4 (12.5)	26 (6.3)	13 (10.3)	1 (7.1)	12 (5.8)

引用：A5481008 治験総括報告書（5.3.5.1.2）Table 14.1.2.8 例数（%）
A5481008 臨床的安全性解析（5.3.5.3.2）Table 14.1.2.8.j，Table 14.1.2.8.nj
データカットオフ日：2016 年 2 月 26 日
ITT：intent-to-treat

1.3.2.1.1.2. 日本人集団

日本人患者におけるベースライン時の疾患特性を Table 21 に要約した。ベースライン時の疾患特性について全般的に投与群間で均衡がとれていた。患者の大半は測定可能病変を有し，すべての患者はベースライン時に適切に評価された。組織学的診断からの期間の中央値（範囲）は，パルボシクリブ＋レトロゾール投与群で 9.4 年（0.1 年未満～27.1 年），プラセボ＋レトロゾール投与群で 8.3 年（0.1 年未満～21.1 年）であり，投与群間で同程度であった（A5481008 臨床的安全性解析 Table 14.1.2.2.j）。

いずれの投与群でもすべての患者が ER 陽性かつ HER2 陰性であった。大部分の患者が乳管癌（パルボシクリブ＋レトロゾール投与群 68.8%，プラセボ＋レトロゾール投与群 92.9%，以下同順）

であり，約 5 分の 1 が初診断時にステージ IV（21.9%，21.4%）であった。患者の過半数に遠隔転移（75.0%，78.6%）がみられた。

試験登録時，3 部位以上に病変を有していた患者は，パルボシクリブ＋レトロゾール投与群で 15 例（46.9%），プラセボ＋レトロゾール投与群で 5 例（35.7%）であった。最もよくみられた病変部位は，骨（62.5%，57.1%）およびリンパ節（50.0%，57.1%）であった。

いずれの投与群でも，大部分の患者がベースライン時の ECOG PS が 0 または 1 であった。

日本人患者における乳癌の治療歴は全般的に投与群間で均衡がとれていた（Table 22）。

いずれの投与群でも，大部分の患者が手術歴（パルボシクリブ＋レトロゾール投与群 81.3%，プラセボ＋レトロゾール投与群 78.6%，以下同順）および全身療法歴（75.0%，78.6%）を有し，3 分の 1 以上の患者が放射線療法歴（37.5%，57.1%）を有していた。

1.3.2.1.2. A5481010 試験

1.3.2.1.2.1. 第 1 相パート 1（Ph1P1）

原疾患の診断名を投与群別に Table 23 に要約した。100 mg 投与群の 2 例および 125 mg 投与群の 1 例が乳癌であった。

原疾患に対する治療として，100 mg 投与群の 6 例全例および 125 mg 投与群の 4 例（66.7%）に手術歴があり，100 mg 投与群の 2 例（33.3%）および 125 mg 投与群の 3 例（50.0%）に放射線療法歴があった。また，いずれの投与群でも全例に全身療法歴があった。100 mg 投与群では 6 例全例が 3 レジメン以上の全身療法を受けていたのに対し，125 mg 投与群では全身療法のレジメン数が 2，3 および 4 以上が各 2 例であった［A5481010（Phase 1）治験総括報告書 Table 14.4.2.3.a］。

Table 23.　原疾患の診断名：全投与集団（A5481010 試験：第 1 相パート 1）

診断名 MedDRA/J v18.1[a]	パルボシクリブ 100 mgQD (N=6)	パルボシクリブ 125 mgQD (N=6)
乳癌	2 (33.3)	1 (16.7)
結腸癌	1 (16.7)	0
線維腫	0	1 (16.7)
甲状腺髄様癌	1 (16.7)	0
食道癌	0	1 (16.7)
卵巣癌	1 (16.7)	0
直腸癌	1 (16.7)	1 (16.7)
炎症性筋線維芽細胞性腫瘍	0	1 (16.7)
膵腺房細胞癌	0	1 (16.7)

引用：A5481010（Phase 1）治験総括報告書（5.3.3.2.2）Table 14.1.2.2.a　例数（%）
データカットオフ日：2015 年 3 月 31 日
MedDRA：ICH 国際医薬用語集，QD：1 日 1 回
a 解析時のコーディングには MedDRA v17.1 を用いた。

1.3.2.1.2.2. 第 1 相パート 2（Ph1P2）

6 例全例が浸潤性乳管癌と診断され，組織学的診断からの期間の中央値（範囲）は 10.2 年（0.1～12.0 年）であった。原疾患に対する治療として，6 例全例に手術歴があり，1 例（16.7%）に放射線療法歴が，4 例（66.7%）に全身療法歴があった［A5481010（Phase 1）治験総括報告書 Table 14.1.2.2.a，Table 14.4.2.3.a］。

1.3.2.1.2.3. 第 2 相部分（Ph2）

本治験で治験薬の投与を受けた 42 例中 38 例の初診断は乳癌であった。組織学的診断からの期間の中央値（範囲）は 6.8 年（0.0～23.3 年）であった［A5481010（Phase 2）治験総括報告書 Table 14.1.2.2.b］。

ベースライン時の疾患特性を Table 24 に要約した。患者の大半は測定可能病変を有し，すべての患者はベースライン時に適切に評価された。すべての患者が ER 陽性かつ HER2 陰性であった。大部分の患者が乳管癌（81.0%）であり，約 4 分の 1 が初診断時にステージ IV（28.6%）であった。患者の過半数に遠隔転移（69.0%）がみられた。

試験登録時，3 部位以上に病変を有していた患者は 17 例（40.5%）であった。病変部位に内臓転移を含む患者は 20 例（47.6%）で，内臓転移を含まない患者は 22 例（52.4%）であり，同程度であった。最もよくみられた病変部位は，骨（57.1%），リンパ節（54.8%）および乳房（40.5%）であった。大部分の患者がベースライン時の ECOG PS が 0 または 1 であった。

Table 24.　ベースライン時の疾患特性：全投与集団（A5481010 試験：第 2 相部分）

特性	パルボシクリブ＋レトロゾール投与 (N=42)
測定可能病変 [a]	
あり	36 (85.7)
なし	6 (14.3)
ベースライン時の適切な評価 [b]	
あり	42 (100)
ER	
陽性	42 (100)
HER2	
陰性	42 (100)
病理組織学的分類	
腺癌	5 (11.9)
乳管癌	34 (81.0)
小葉癌	1 (2.4)
不明	2 (4.8)
病理組織学的グレード	
グレード 1	5 (11.9)
グレード 2	13 (31.0)
グレード 3	8 (19.0)
不明	16 (38.1)

Table 24.　ベースライン時の疾患特性：全投与集団（A5481010 試験：第 2 相部分）

特性	パルボシクリブ＋レトロゾール投与 (N=42)
初診断時の病期分類	
ステージ I	5 (11.9)
ステージ IA	1 (2.4)
ステージ IIA	8 (19.0)
ステージ IIB	9 (21.4)
ステージ IIIA	2 (4.8)
ステージ IIIB	1 (2.4)
ステージ IIIC	1 (2.4)
ステージ IV	12 (28.6)
不明	3 (7.1)
再発形式	
遠隔転移	29 (69.0)
局所領域再発	1 (2.4)
新規診断	12 (28.6)
病変部位 [c]	
内臓 [d]	20 (47.6)
内臓以外 [d]	22 (52.4)
骨	24 (57.1)
乳房	17 (40.5)
胸水	4 (9.5)
肺	14 (33.3)
胸膜	4 (9.5)
リンパ節	23 (54.8)
肝臓	5 (11.9)
その他	7 (16.7)
病変部位数	
1	12 (28.6)
2	13 (31.0)
3	12 (28.6)
4	2 (4.8)
5	2 (4.8)
6	1 (2.4)
ECOG PS	
0	39 (92.9)
1	3 (7.1)

引用：A5481010（Phase 2）治験総括報告書（5.3.5.2.1）Table 14.1.2.4.b，Table 14.1.2.5.b，Table 14.1.2.7.b　　例数（%）

データカットオフ日：2016 年 3 月 4 日

ER：エストロゲン受容体，HER2：ヒト上皮増殖因子受容体 2，ECOG：Eastern Cooperative Oncology Group，PS：パフォーマンス・ステータス，CT：コンピュータ断層撮影

a 従来の測定法で≥20 mm またはスパイラル CT で≥10 mm の標的病変を少なくとも一つ有する。

b 患者は測定可能病変または骨病変のみを有するものとした。

c 浸潤部位は標的病変と非標的病変を含む。複数の病変が存在する部位は 1 部位として計上した。

d 内臓は肺（胸膜を含む）および肝臓とした。

乳癌に対する治療歴を Table 25 に要約した。

大部分の患者が手術歴（71.4%）を有し，約半数の患者が放射線療法歴（45.2%）を有し，過半数の患者が全身療法歴（66.7%）を有していた。

Table 25. 乳癌に対する治療歴：全投与集団（A5481010 試験：第 2 相部分）

治療	パルボシクリブ＋レトロゾール投与 (N=42)
手術歴	
なし	12 (28.6)
あり	30 (71.4)
放射線療法歴	
なし	23 (54.8)
あり	19 (45.2)
全身療法歴	
なし	14 (33.3)
あり	28 (66.7)
レジメン数	
1	8 (19.0)
2	8 (19.0)
3	9 (21.4)
>3	3 (7.1)

引用：A5481010（Phase 2）治験総括報告書（5.3.5.2.1）Table 14.4.2.3.b 例数（%）
データカットオフ日：2016 年 3 月 4 日

1.3.2.1.3. A5481003 試験

1.3.2.1.3.1. 第 1 相部分

ベースライン時の疾患特性を Table 26 に要約した。12 例全例がステージ IV で，過半数の 7 例（58.3%）が組織学的に乳管癌と診断され，半数の 6 例（50.0%）が組織学的グレード 3 であった。8 例（66.7%）はプロゲステロン受容体（PR）陽性の乳癌であった。

大部分の患者がベースライン時の ECOG PS が 0 であった。

Table 26.　ベースライン時の疾患特性：全投与集団（A5481003 試験：第 1 相）

特性	パルボシクリブ＋レトロゾール投与 (N=12)
乳癌の組織学的診断からの期間（年）[a]	
中央値（範囲）	6.0 (0.1-21.3)
病理組織学的分類，例数（%）	
乳管癌	7 (58.3)
小葉癌	3 (25.0)
その他	2 (16.7)
病理組織学的グレード，例数（%）	
グレード 1	1 (8.3)
グレード 2	3 (25.0)
グレード 3	6 (50.0)
不明	2 (16.7)
プロゲステロン受容体，例数（%）	
陽性	8 (66.7)
陰性	3 (25.0)
不明	1 (8.3)
測定可能病変[b]，例数（%）	
あり	9 (75.0)
なし	3 (25.0)
ベースライン時の適切な評価[c]，例数（%）	
あり	12 (100)
ECOG PS[d]，例数（%）	
0	11 (91.7)
1	1 (8.3)

引用：A5481003 臨床的安全性解析（5.3.5.3.2）Table 14.1.2.2.a，Table 14.1.2.5.a，Table 14.1.2.7.a
ECOG：Eastern Cooperative Oncology Group，PS：パフォーマンス・ステータス，CT：コンピュータ断層撮影
データカットオフ日：2015 年 1 月 2 日
a 最初の診断から本治験第 1 日目までの年数
b 従来の測定法で≥20 mm またはスパイラル CT で≥10 mm の標的病変を少なくとも一つ有する。
c 初回投与前 35 日以内の評価
d 治験実施計画書で，本治験の組み入れ時の ECOG PS が 0 または 1 を適格と規定した。

乳癌に対する治療歴を Table 27 に要約した。12 例全例に手術歴があり，過半数の 7 例（58.3%）に放射線療法歴があった。10 例（83.3%）に全身療法歴があり，8 例（66.7%）が化学療法を，7 例（58.3%）がホルモン療法を受けていた。

Table 27. 乳癌に対する治療歴：全投与集団（A5481003 試験：第 1 相）

治療	パルボシクリブ＋レトロゾール投与 (N=12)
手術歴	
なし	0
あり	12 (100)
放射線療法歴	
なし	5 (41.7)
あり	7 (58.3)
全身療法歴 [a]	
なし	2 (16.7)
あり	10 (83.3)
レジメン数	
1	8 (66.7)
2	1 (8.3)
≥3	1 (8.3)
化学療法	8 (66.7)
アントラサイクリン	6 (50.0)
タキサン	6 (50.0)
その他	8 (66.7)
ホルモン療法	7 (58.3)
タモキシフェン	3 (25.0)
アロマターゼ阻害薬	4 (33.3)
アナストロゾール	3 (25.0)
レトロゾール	1 (8.3)
フルベストラント	2 (16.7)
その他	1 (8.3)

引用：A5481003 臨床的安全性解析（5.3.5.3.2）Table 14.1.2.6.a 例数（%）
データカットオフ日：2015 年 1 月 2 日
a 同一被験者が複数の治療カテゴリーに集計されている場合もある。

1.3.2.1.3.2. 第 2 相部分

ベースライン時の疾患特性を Table 28 に要約した。ベースライン時の疾患特性は，全般的に投与群間で均衡がとれていた。大部分の患者が治験参加時に乳管癌［165 例中 117 例（70.9%）］であり，ステージ IV［165 例中 162 例（98.2%）］であった。また，大部分の患者が PR 陽性［165 例中 118 例（71.5%）］の乳癌であった。

乳癌の組織学的診断から本治験のスクリーニングまでの期間については投与群間でわずかな差が認められた。診断からの期間の中央値（範囲）は，パルボシクリブ＋レトロゾール投与群では 1.3 年（0.0～27.0 年）であったのに対し，レトロゾール単剤投与群では 2.4 年（0.0～40.0 年）であった。さらに，パルボシクリブ＋レトロゾール投与群ではレトロゾール単剤投与群と比較し，組織学的グレード 3 の腫瘍を有する患者の割合（パルボシクリブ＋レトロゾール投与群 36.9%，レトロゾール単剤投与群 22.2%，以下同順）および PR 陽性である患者の割合（77.4%，65.4%）が高かった。これらの疾患特性の群間差は重要な差ではなく，明らかにどちらかの投与群が一貫して有利ではなく，疾患の予後に影響するベースライン因子がどちらか一方の投与群に偏っていることを示唆するものではなかった。

患者の過半数が，ベースライン時の ECOG PS が 0 であった。

Table 28.　ベースライン時の疾患特性：ITT 集団（A5481003 試験：第 2 相）

特性	パルボシクリブ＋レトロゾール投与 (N=84)	レトロゾール単剤投与 (N=81)
乳癌の組織学的診断からの期間（年）[a]		
中央値	1.3	2.4
範囲	0.0-27.0	0.0-40.0
病期分類，例数（%）		
ステージ IIIB	2 (2.4)	1 (1.2)
ステージ IV	82 (97.6)	80 (98.8)
病理組織学的分類，例数（%）		
乳管癌	63 (75.0)	54 (66.7)
小葉癌	18 (21.4)	19 (23.5)
その他	3 (3.6)	8 (9.9)
病理組織学的グレード，例数（%）		
グレード 1	8 (9.5)	10 (12.3)
グレード 2	31 (36.9)	38 (46.9)
グレード 3	31 (36.9)	18 (22.2)
未実施	5 (6.0)	6 (7.4)
不明	9 (10.7)	9 (11.1)
プロゲステロン受容体，例数（%）		
陽性	65 (77.4)	53 (65.4)
陰性	11 (13.1)	23 (28.4)
不明	1 (1.2)	0
未実施	7 (8.3)	5 (6.2)
測定可能病変 [b]，例数（%）		
あり	66 (78.6)	66 (81.5)
なし	18 (21.4)	15 (18.5)
ベースライン時の適切な評価 [c]，例数（%）		
あり	84 (100)	81 (100)
ECOG PS[d]，例数（%）		
0	46 (54.8)	45 (55.6)
1	38 (45.2)	36 (44.4)

引用：A5481003 臨床的安全性解析（5.3.5.3.2）Table 14.1.2.2.b，Table 14.1.2.5.b，Table 14.1.3.b
データカットオフ日：2015 年 1 月 2 日
ITT : intent-to-treat，ECOG : Eastern Cooperative Oncology Group，PS : パフォーマンス・ステータス，CT : コンピュータ断層撮影
a 最初の診断から本治験でのスクリーニングまでの年数
b 従来の測定法で≥20 mm またはスパイラル CT で≥10 mm の標的病変を少なくとも一つ有する。
c 初回投与前 35 日以内の評価。患者は測定可能病変または骨病変のみを有するものとした。
d 治験実施計画書で，本治験の組み入れ時の ECOG PS が 0 または 1 を適格と規定した。

乳癌に対する治療歴を Table 29 に要約した。乳癌に対する治療歴は全般的に投与群間で均衡がとれていた。大部分の患者［165 例中 134 例（81.2%）］に手術歴があり，いずれの投与群でも患者の約半数が放射線療法および全身療法を受けていた。

全身療法のレジメン数に投与群間でわずかな差がみられた。レジメン数が 1 であった患者の割合は，レトロゾール単剤投与群（39.5%）と比較してパルボシクリブ＋レトロゾール投与群（29.8%）

で低く，レジメン数が 2 であった患者の割合は，レトロゾール単剤投与群（4.9%）と比較してパルボシクリブ＋レトロゾール投与群（10.7%）で高かった。

Table 29.　乳癌に対する治療歴：ITT 集団（A5481003 試験：第 2 相）

治療	パルボシクリブ＋レトロゾール投与 (N=84)	レトロゾール単剤投与 (N=81)
手術歴		
なし	16 (19.0)	15 (18.5)
あり	68 (81.0)	66 (81.5)
放射線療法歴		
なし	38 (45.2)	43 (53.1)
あり	46 (54.8)	38 (46.9)
全身療法歴 [a]		
なし	44 (52.4)	37 (45.7)
あり	40 (47.6)	44 (54.3)
レジメン数		
1	25 (29.8)	32 (39.5)
2	9 (10.7)	4 (4.9)
≥3	6 (7.1)	8 (9.9)
化学療法	31 (36.9)	36 (44.4)
アントラサイクリン	25 (29.8)	23 (28.4)
タキサン	12 (14.3)	14 (17.3)
その他	31 (36.9)	34 (42.0)
ホルモン療法	27 (32.1)	28 (34.6)
タモキシフェン	24 (28.6)	24 (29.6)
アロマターゼ阻害薬	14 (16.7)	12 (14.8)
その他	2 (2.4)	0

引用：A5481003 臨床的安全性解析（5.3.5.3.2）Table 14.1.2.7.b　例数（%）
データカットオフ日：2015 年 1 月 2 日
ITT：intent-to-treat
a 同一被験者が複数の治療カテゴリーに集計されている場合もある。

1.3.2.2. パルボシクリブとフルベストラントを併用投与した試験

1.3.2.2.1. A5481023 試験

1.3.2.2.1.1. 全体集団

ベースライン時の疾患特性を Table 30 に要約した。ベースライン時の疾患特性は全般的に投与群間で均衡がとれていた。患者の大半は測定可能病変を有し，ベースライン時に適切に評価された。組織学的診断からの期間の中央値（範囲）は，パルボシクリブ＋フルベストラント投与群で 4.1 年（0.2～30.0 年），プラセボ＋フルベストラント投与群で 4.4 年（0.2～27.2 年）であった（A5481023 治験総括報告書 Table 14.1.2.2）

いずれの投与群でも，大部分の患者が ER 陽性，PR 陽性，HER2 陰性であり，過半数の患者（パルボシクリブ＋フルベストラント投与群 67.1%，プラセボ＋フルベストラント投与群 60.9%，以下同順）が乳管癌であった。初診断時にステージ IV であった患者の割合が多く（24.8%, 20.7%），大部分の患者で遠隔転移（66.0%，69.5%）がみられた。

試験登録時，患者の 3 分の 1 以上が，3 部位以上に病変を有していた（38.9%，35.6%）。最もよくみられた病変部位は，骨（75.8%，74.1%），肝臓（36.6%，46.6%）およびリンパ節（39.8%，36.2%）であった。

いずれの投与群でも，大部分の患者がベースライン時の ECOG PS が 0 または 1 であった。

Table 30.　ベースライン時の疾患特性：ITT 集団（A5481023 試験）

特性	パルボシクリブ＋フルベストラント投与			プラセボ＋フルベストラント投与		
	全体 (N=347)	日本人 (N=27)	日本人以外 (N=320)	全体 (N=174)	日本人 (N=8)	日本人以外 (N=166)
測定可能病変 [a]						
あり	268 (77.2)	21 (77.8)	247 (77.2)	138 (79.3)	8 (100)	130 (78.3)
なし	79 (22.8)	6 (22.2)	73 (22.8)	36 (20.7)	0	36 (21.7)
ベースライン時の適切な評価 [b]						
あり	346 (99.7)	27 (100)	319 (99.7)	174 (100)	8 (100)	166 (100)
なし	1 (0.3)	0	1 (0.3)	0	0	0
ER						
陽性	339 (97.7)	27 (100)	312 (97.5)	167 (96.0)	8 (100)	159 (95.8)
陰性	1 (0.3)	0	1 (0.3)	2 (1.1)	0	2 (1.2)
欠測	7 (2.0)	0	7 (2.2)	5 (2.9)	0	5 (3.0)
PR						
陽性	243 (70.0)	16 (59.3)	227 (70.9)	117 (67.2)	5 (62.5)	112 (67.5)
陰性	91 (26.2)	11 (40.7)	80 (25.0)	48 (27.6)	3 (37.5)	45 (27.1)
欠測	13 (3.7)	0	13 (4.1)	9 (5.2)	0	9 (5.4)
HER2						
陽性 [c]	2 (0.6)	0	2 (0.6)	2 (1.1)	0	2 (1.2)
陰性	341 (98.3)	27 (100)	314 (98.1)	171 (98.3)	8 (100)	163 (98.2)
境界域 [d]	3 (0.9)	0	3 (0.9)	1 (0.6)	0	1 (0.6)
欠測	1 (0.3)	0	1 (0.3)	0	0	0
初診断時の乳癌の位置						
右乳房	160 (46.1)	12 (44.4)	148 (46.3)	88 (50.6)	4 (50.0)	84 (50.6)
左乳房	178 (51.3)	15 (55.6)	163 (50.9)	82 (47.1)	4 (50.0)	78 (47.0)
両側乳房	7 (2.0)	0	7 (2.2)	3 (1.7)	0	3 (1.8)
報告なし/欠測	2 (0.6)	0	2 (0.6)	1 (0.6)	0	1 (0.6)
病理組織学的分類						
びまん性腺癌	2 (0.6)	0	2 (0.6)	0	0	0
混合型腺癌	3 (0.9)	0	3 (0.9)	3 (1.7)	0	3 (1.8)
腺癌	33 (9.5)	7 (25.9)	26 (8.1)	11 (6.3)	1 (12.5)	10 (6.0)
乳管癌	233 (67.1)	17 (63.0)	216 (67.5)	106 (60.9)	6 (75.0)	100 (60.2)
小葉癌	40 (11.5)	3 (11.1)	37 (11.6)	22 (12.6)	1 (12.5)	21 (12.7)
その他	34 (9.8)	0	34 (10.6)	25 (14.4)	0	25 (15.1)
不明	2 (0.6)	0	2 (0.6)	7 (4.0)	0	7 (4.2)
病理組織学的グレード						
グレード 1	22 (6.3)	4 (14.8)	18 (5.6)	16 (9.2)	0	16 (9.6)
グレード 2	162 (46.7)	14 (51.9)	148 (46.3)	79 (45.4)	3 (37.5)	76 (45.8)
グレード 3	93 (26.8)	5 (18.5)	88 (27.5)	40 (23.0)	2 (25.0)	38 (22.9)
グレード 4	3 (0.9)	0	3 (0.9)	0	0	0
評価なし	9 (2.6)	0	9 (2.8)	9 (5.2)	0	9 (5.4)
不明	58 (16.7)	4 (14.8)	54 (16.9)	29 (16.7)	3 (37.5)	26 (15.7)
欠測	0	0	0	1 (0.6)	0	1 (0.6)

Table 30.　ベースライン時の疾患特性：ITT 集団（A5481023 試験）

特性	パルボシクリブ＋フルベストラント投与			プラセボ＋フルベストラント投与		
	全体 (N=347)	日本人 (N=27)	日本人以外 (N=320)	全体 (N=174)	日本人 (N=8)	日本人以外 (N=166)
初診断時の病期分類						
ステージ I	23 (6.6)	4 (14.8)	19 (5.9)	11 (6.3)	1 (12.5)	10 (6.0)
ステージ IB	3 (0.9)	1 (3.7)	2 (0.6)	2 (1.1)	0	2 (1.2)
ステージ II	22 (6.3)	0	22 (6.9)	15 (8.6)	0	15 (9.0)
ステージ IIA	59 (17.0)	7 (25.9)	52 (16.3)	20 (11.5)	3 (37.5)	17 (10.2)
ステージ IIB	39 (11.2)	4 (14.8)	35 (10.9)	21 (12.1)	2 (25.0)	19 (11.4)
ステージ III	42 (12.1)	0	42 (13.1)	29 (16.7)	0	29 (17.5)
ステージ IIIB	13 (3.7)	1 (3.7)	12 (3.8)	7 (4.0)	0	7 (4.2)
ステージ IIIC	14 (4.0)	2 (7.4)	12 (3.8)	11 (6.3)	0	11 (6.6)
ステージ IV	86 (24.8)	8 (29.6)	78 (24.4)	36 (20.7)	2 (25.0)	34 (20.5)
その他	13 (3.7)	0	13 (4.1)	8 (4.6)	0	8 (4.8)
不明	33 (9.5)	0	33 (10.3)	14 (8.0)	0	14 (8.4)
再発形式						
局所領域再発	16 (4.6)	1 (3.7)	15 (4.7)	10 (5.7)	0	10 (6.0)
局所再発	18 (5.2)	0	18 (5.6)	8 (4.6)	0	8 (4.8)
領域リンパ節再発	15 (4.3)	0	15 (4.7)	7 (4.0)	0	7 (4.2)
遠隔転移	229 (66.0)	18 (66.7)	211 (65.9)	121 (69.5)	6 (75.0)	115 (69.3)
新規診断	67 (19.3)	8 (29.6)	59 (18.4)	25 (14.4)	2 (25.0)	23 (13.9)
不明	2 (0.6)	0	2 (0.6)	2 (1.1)	0	2 (1.2)
欠測	0	0	0	1 (0.6)	0	1 (0.6)
病変部位 [e]						
骨	263 (75.8)	20 (74.1)	243 (75.9)	129 (74.1)	4 (50.0)	125 (75.3)
乳房	61 (17.6)	9 (33.3)	52 (16.3)	19 (10.9)	3 (37.5)	16 (9.6)
肝臓	127 (36.6)	12 (44.4)	115 (35.9)	81 (46.6)	4 (50.0)	77 (46.4)
肺	103 (29.7)	6 (22.2)	97 (30.3)	44 (25.3)	3 (37.5)	41 (24.7)
リンパ節	138 (39.8)	9 (33.3)	129 (40.3)	63 (36.2)	4 (50.0)	59 (35.5)
その他	109 (31.4)	3 (11.1)	106 (33.1)	46 (26.4)	5 (62.5)	41 (24.7)
病変部位数 [e]						
1	111 (32.0)	7 (25.9)	104 (32.5)	60 (34.5)	3 (37.5)	57 (34.3)
2	99 (28.5)	12 (44.4)	87 (27.2)	50 (28.7)	1 (12.5)	49 (29.5)
3	73 (21.0)	4 (14.8)	69 (21.6)	36 (20.7)	1 (12.5)	35 (21.1)
4	45 (13.0)	4 (14.8)	41 (12.8)	18 (10.3)	1 (12.5)	17 (10.2)
≥5	17 (4.9)	0	17 (5.3)	8 (4.6)	2 (25.0)	6 (3.6)
ECOG PS[f]						
0	207 (59.7)	27 (100)	180 (56.3)	115 (66.1)	7 (87.5)	108 (65.1)
1	140 (40.3)	0	140 (43.8)	59 (33.9)	1 (12.5)	58 (34.9)

引用：A5481023 治験総括報告書（5.3.5.1.3）Table 14.1.2.5，A5481023 臨床的安全性解析（5.3.5.3.2） 例数（%）Table 14.1.2.5.j，Table 14.1.2.5.nj，Table 14.1.2.7.j，Table 14.1.2.7.nj

データカットオフ日：2014 年 12 月 5 日

ITT：intent-to-treat，ER：エストロゲン受容体，HER2：ヒト上皮増殖因子受容体 2，PR：プロゲステロン受容体，ECOG：Eastern Cooperative Oncology Group，PS：パフォーマンス・ステータス，CT：コンピュータ断層撮影

a 従来の測定法で≥20 mm またはスパイラル CT で>10 mm の標的病変を少なくとも一つ有する。

b 測定可能病変を有する，または病変が骨病変のみの患者を適格とした。適切なベースライン評価とは，測定可能病変を有する患者ではすべての測定可能病変が評価されていること，病変が骨病変のみの患者ではすべての骨病変が評価され，少なくとも一つの骨病変が確定されていることとした。

c 4 例が誤って HER2 陽性と報告された。

d HER2 が境界域であった 4 例は，HER2 陰性であることが確認された。

e 病変部位には標的病変と非標的病変を含む。複数の病変が存在する部位は 1 部位として計上した。

f 治験実施計画書で，本治験の組み入れ時の ECOG PS が 0 または 1 を適格と規定した。

乳癌に対する治療歴を Table 31 に要約した。治療歴全般において，投与群間に大きな違いはみられなかった。

いずれの投与群でも, 大部分の患者が手術歴(パルボシクリブ＋フルベストラント投与群 82.1%, プラセボ＋フルベストラント投与群 85.1%，以下同順）および放射線療法歴（68.6%，74.7%）を有していた。全例が全身療法歴を有していた。

Table 31.　乳癌に対する治療歴：ITT 集団（A5481023 試験）

治療	パルボシクリブ＋フルベストラント投与			プラセボ＋フルベストラント投与		
	全体 (N=347)	日本人 (N=27)	日本人以外 (N=320)	全体 (N=174)	日本人 (N=8)	日本人以外 (N=166)
手術歴						
なし	62 (17.9)	6 (22.2)	56 (17.5)	25 (14.4)	2 (25.0)	23 (13.9)
あり	285 (82.1)	21 (77.8)	264 (82.5)	148 (85.1)	6 (75.0)	142 (85.5)
報告なし	0	0	0	1 (0.6)	0	1 (0.6)
放射線療法歴						
なし	107 (30.8)	16 (59.3)	91 (28.4)	43 (24.7)	4 (50.0)	39 (23.5)
あり	238 (68.6)	11 (40.7)	227 (70.9)	130 (74.7)	4 (50.0)	126 (75.9)
報告なし	2 (0.6)	0	2 (0.6)	1 (0.6)	0	1 (0.6)
全身療法歴						
なし	0	0	0	0	0	0
あり	347 (100)	27 (100)	320 (100)	174 (100)	8 (100)	166 (100)
レジメン数						
1	71 (20.5)	7 (25.9)	64 (20.0)	39 (22.4)	2 (25.0)	37 (22.3)
2	106 (30.5)	9 (33.3)	97 (30.3)	56 (32.2)	3 (37.5)	53 (31.9)
3	98 (28.2)	5 (18.5)	93 (29.1)	35 (20.1)	1 (12.5)	34 (20.5)
≥4	72 (20.7)	6 (22.2)	66 (20.6)	44 (25.3)	2 (25.0)	42 (25.3)
報告なし	0	0	0	0	0	0
乳癌に対する化学療法歴						
なし	96 (27.7)	12 (44.4)	84 (26.3)	36 (20.7)	3 (37.5)	33 (19.9)
あり	251 (72.3)	15 (55.6)	236 (73.8)	138 (79.3)	5 (62.5)	133 (80.1)
治療の種類						
術前補助療法	69 (19.9)	7 (25.9)	62 (19.4)	33 (19.0)	1 (12.5)	32 (19.3)
術後補助療法	151 (43.5)	8 (29.6)	143 (44.7)	91 (52.3)	4 (50.0)	87 (52.4)
進行・転移性	107 (30.8)	2 (7.4)	105 (32.8)	63 (36.2)	1 (12.5)	62 (37.3)
欠測	1 (0.3)	0	1 (0.3)	0	0	0
乳癌に対するホルモン療法歴						
レジメン数						
1	133 (38.3)	10 (37.0)	123 (38.4)	77 (44.3)	4 (50.0)	73 (44.0)
≥2	214 (61.7)	17 (63.0)	197 (61.6)	97 (55.7)	4 (50.0)	93 (56.0)
タモキシフェン	211 (60.8)	20 (74.1)	191 (59.7)	104 (59.8)	5 (62.5)	99 (59.6)
アロマターゼ阻害薬	296 (85.3)	18 (66.7)	278 (86.9)	151 (86.8)	6 (75.0)	145 (87.3)

引用：A5481023 治験総括報告書（5.3.5.1.3）Table 14.1.2.8　　例数（%）
A5481023 臨床的安全性解析（5.3.5.3.2）Table 14.1.2.8.j，Table 14.1.2.8.nj
データカットオフ日：2014 年 12 月 5 日
ITT：intent-to-treat

1.3.2.2.1.2. 日本人集団

患者の大半は測定可能病変を有し，すべての患者はベースライン時に適切に評価された。組織学的診断からの期間の中央値（範囲）は，パルボシクリブ＋フルベストラント投与群で 5.3 年（0.7～18.1 年），プラセボ＋フルベストラント投与群で 4.3 年（0.2～20.7 年）であった（A5481023 臨床的安全性解析 Table 14.1.2.2.j）。

いずれの投与群でも，すべての患者が ER 陽性かつ HER2 陰性であり，過半数の患者は PR 陽性であった。過半数の患者（パルボシクリブ＋フルベストラント投与群 63.0%，プラセボ＋フルベストラント投与群 75.0%，以下同順）が乳管癌であった。初診断時にステージ IV であった患者の割合が多く（29.6%，25.0%），大部分の患者（66.7%，75.0%）で遠隔転移がみられた。

いずれの投与群でも，大部分の患者がベースライン時の ECOG PS が 0 であった。

試験登録時，よくみられた病変部位は骨（74.1%，50.0%）および肝臓（44.4%，50.0%）であった。いずれの投与群でも，大部分の患者（77.8%，75.0%）が手術歴を有し，全例が全身療法歴を有していた。

2. 有害事象

2.1. 有害事象の解析

有害事象および重篤な有害事象の評価に使用した解析方法は 1.1.2 項に提示した。

2.1.1. 比較的よくみられる有害事象

2.1.1.1. パルボシクリブとレトロゾールを併用投与した試験

2.1.1.1.1. A5481008 試験

2.1.1.1.1.1. 全体集団

<u>因果関係を問わない有害事象</u>

いずれかの投与群で発現頻度 10%以上の治験薬との因果関係を問わない有害事象をグレード別に Table 32 に要約した。

因果関係を問わない有害事象の発現頻度は，パルボシクリブ＋レトロゾール投与群（98.9%）とプラセボ＋レトロゾール投与群（95.5%）で同程度であった。パルボシクリブ＋レトロゾール投与群の主な因果関係を問わない有害事象（発現頻度 20%以上）は，好中球減少症（集）353 例（79.5%），感染症（集）265 例（59.7%），白血球減少症（集）173 例（39.0%），疲労 166 例（37.4%），悪心 156 例（35.1%），関節痛 148 例（33.3%），脱毛症 146 例（32.9%），口内炎（集）135 例（30.4%），下痢 116 例（26.1%），咳嗽 111 例（25.0%），貧血（集）107 例（24.1%），背部痛 96 例（21.6%），頭痛 95 例（21.4%）およびほてり 93 例（20.9%）であった。プラセボ＋レトロゾール投与群の主な因果関係を問わない有害事象（発現頻度 20%以上）は，感染症（集）94 例（42.3%），関節痛 75 例（33.8%），ほてり 68 例（30.6%），疲労 61 例（27.5%），頭痛および悪心各 58 例（26.1%）および背部痛 48 例（21.6%）であった。

プラセボ＋レトロゾール投与群と比較して，パルボシクリブ＋レトロゾール投与群で発現頻度の差が 10%を超えて高かった因果関係を問わない有害事象は，好中球減少症（集）（パルボシクリ

ブ＋レトロゾール投与群：79.5%，プラセボ＋レトロゾール投与群：6.3%，以下同順），感染症（集）（59.7%，42.3%），白血球減少症（集）（39.0%，2.3%），脱毛症（32.9%，15.8%），口内炎（集）（30.4%，13.5%），貧血（集）（24.1%，9.0%）および血小板減少症（集）（15.5%，1.4%）であった。パルボシクリブ＋レトロゾール投与群と比較して，プラセボ＋レトロゾール投与群で発現頻度の差が 10%を超えて高かった有害事象はなかった。

パルボシクリブ＋レトロゾール投与群で発現した好中球減少症（集）および白血球減少症（集）を除き，いずれの投与群でも主な有害事象は，概してグレード 1 またはグレード 2 であった。

グレード 3 の有害事象の発現例数は，パルボシクリブ＋レトロゾール投与群では 276 例（62.2%），プラセボ＋レトロゾール投与群では 49 例（22.1%）であった（Table 32）。パルボシクリブ＋レトロゾール投与群で発現頻度 2%超のグレード 3 の有害事象は，好中球減少症（集）249 例（56.1%），白血球減少症（集）107 例（24.1%），感染症（集）26 例（5.9%），貧血（集）23 例（5.2%），高血圧 15 例（3.4%），AST 増加 11 例（2.5%）および無力症 10 例（2.3%）であった。プラセボ＋レトロゾール投与群で発現頻度 2%超のグレード 3 の有害事象は，高血圧 13 例（5.9%）および感染症（集）7 例（3.2%）であった（A5481008 治験総括報告書 Table 14.3.1.1.3.1）。

グレード 4 の有害事象の発現例数は，パルボシクリブ＋レトロゾール投与群では 60 例（13.5%），プラセボ＋レトロゾール投与群では 5 例（2.3%）であった（Table 32）。パルボシクリブ＋レトロゾール投与群で 2 例以上にみられたグレード 4 の有害事象は，好中球減少症（集）46 例（10.4%），感染症（集）および白血球減少症（集）各 3 例（0.7%），リパーゼ増加 2 例（0.5%）であった。プラセボ＋レトロゾール投与群では 2 例以上にみられたグレード 4 の有害事象はなかった（A5481008 治験総括報告書 Table 14.3.1.1.3.1）。

パルボシクリブ＋レトロゾール投与群では，プラセボ＋レトロゾール投与群と比較してグレード 3 およびグレード 4 の有害事象が多くみられた。これは主に好中球減少症（集）および白血球減少症（集）の発現頻度ならびに好中球減少症（集）および白血球減少症（集）のグレードの差によるものと考えられた（Table 32）。

グレード 5 の有害事象が，パルボシクリブ＋レトロゾール投与群で 10 例（2.3%）に，プラセボ＋レトロゾール投与群で 4 例（1.8%）に報告された（Table 32）。大部分の死亡は本治験の対象疾患またはその他の疾患によるものであった（Table 57）。

Table 32. いずれかの投与群で発現頻度 10%以上の因果関係を問わない有害事象（全サイクル，グレード別）：全投与集団（A5481008 試験）

集積用語/ MedDRA/J v18.1[a]	パルボシクリブ＋レトロゾール投与 (N=444)						プラセボ＋レトロゾール投与 (N=222)					
基本語	グレード1	グレード2	グレード3	グレード4	グレード5	全グレード	グレード1	グレード2	グレード3	グレード4	グレード5	全グレード
全有害事象	19 (4.3)	74 (16.7)	276 (62.2)	60 (13.5)	10 (2.3)[b]	439 (98.9)	49 (22.1)	105 (47.3)	49 (22.1)	5 (2.3)	4 (1.8)[c]	212 (95.5)
好中球減少症（集）	9 (2.0)	49 (11.0)	249 (56.1)	46 (10.4)	0	353 (79.5)	6 (2.7)	5 (2.3)	2 (0.9)	1 (0.5)	0	14 (6.3)
感染症（集）	87 (19.6)	148 (33.3)	26 (5.9)	3 (0.7)	0	265 (59.7)	35 (15.8)	49 (22.1)	7 (3.2)	0	3 (1.4)	94 (42.3)
白血球減少症（集）	13 (2.9)	50 (11.3)	107 (24.1)	3 (0.7)	0	173 (39.0)	3 (1.4)	2 (0.9)	0	0	0	5 (2.3)
疲労	100 (22.5)	58 (13.1)	8 (1.8)	0	0	166 (37.4)	45 (20.3)	15 (6.8)	1 (0.5)	0	0	61 (27.5)
悪心	127 (28.6)	28 (6.3)	1 (0.2)	0	0	156 (35.1)	43 (19.4)	11 (5.0)	4 (1.8)	0	0	58 (26.1)
関節痛	103 (23.2)	42 (9.5)	3 (0.7)	0	0	148 (33.3)	61 (27.5)	13 (5.9)	1 (0.5)	0	0	75 (33.8)
脱毛症	134 (30.2)	12 (2.7)	0	0	0	146 (32.9)	33 (14.9)	2 (0.9)	0	0	0	35 (15.8)
口内炎（集）	102 (23.0)	29 (6.5)	4 (0.9)	0	0	135 (30.4)	28 (12.6)	2 (0.9)	0	0	0	30 (13.5)
下痢	77 (17.3)	33 (7.4)	6 (1.4)	0	0	116 (26.1)	28 (12.6)	12 (5.4)	3 (1.4)	0	0	43 (19.4)
咳嗽	88 (19.8)	23 (5.2)	0	0	0	111 (25.0)	32 (14.4)	10 (4.5)	0	0	0	42 (18.9)
貧血（集）	37 (8.3)	46 (10.4)	23 (5.2)	1 (0.2)	0	107 (24.1)	9 (4.1)	7 (3.2)	4 (1.8)	0	0	20 (9.0)
背部痛	55 (12.4)	35 (7.9)	6 (1.4)	0	0	96 (21.6)	29 (13.1)	19 (8.6)	0	0	0	48 (21.6)
頭痛	77 (17.3)	17 (3.8)	1 (0.2)	0	0	95 (21.4)	45 (20.3)	9 (4.1)	4 (1.8)	0	0	58 (26.1)
ほてり	75 (16.9)	18 (4.1)	0	0	0	93 (20.9)	57 (25.7)	11 (5.0)	0	0	0	68 (30.6)
便秘	68 (15.3)	16 (3.6)	2 (0.5)	0	0	86 (19.4)	26 (11.7)	7 (3.2)	1 (0.5)	0	0	34 (15.3)
発疹（集）	52 (11.7)	23 (5.2)	4 (0.9)	0	0	79 (17.8)	23 (10.4)	2 (0.9)	1 (0.5)	0	0	26 (11.7)
無力症	33 (7.4)	32 (7.2)	10 (2.3)	0	0	75 (16.9)	14 (6.3)	12 (5.4)	0	0	0	26 (11.7)
血小板減少症（集）	45 (10.1)	17 (3.8)	6 (1.4)	1 (0.2)	0	69 (15.5)	2 (0.9)	1 (0.5)	0	0	0	3 (1.4)
嘔吐	51 (11.5)	16 (3.6)	2 (0.5)	0	0	69 (15.5)	28 (12.6)	6 (2.7)	3 (1.4)	0	0	37 (16.7)
四肢痛	46 (10.4)	21 (4.7)	1 (0.2)	0	0	68 (15.3)	28 (12.6)	8 (3.6)	3 (1.4)	0	0	39 (17.6)
食欲減退	46 (10.4)	17 (3.8)	3 (0.7)	0	0	66 (14.9)	15 (6.8)	5 (2.3)	0	0	0	20 (9.0)
呼吸困難	42 (9.5)	19 (4.3)	5 (1.1)	0	0	66 (14.9)	20 (9.0)	7 (3.2)	3 (1.4)	0	0	30 (13.5)
不眠症	44 (9.9)	22 (5.0)	0	0	0	66 (14.9)	18 (8.1)	8 (3.6)	0	0	0	26 (11.7)
浮動性めまい	56 (12.6)	4 (0.9)	2 (0.5)	0	0	63 (14.2)	30 (13.5)	3 (1.4)	0	0	0	33 (14.9)
皮膚乾燥	53 (11.9)	2 (0.5)	0	0	0	55 (12.4)	12 (5.4)	1 (0.5)	0	0	0	13 (5.9)
発熱	45 (10.1)	10 (2.3)	0	0	0	55 (12.4)	18 (8.1)	1 (0.5)	0	0	0	19 (8.6)
筋肉痛	48 (10.8)	5 (1.1)	0	0	0	53 (11.9)	18 (8.1)	2 (0.9)	0	0	0	20 (9.0)
腹痛	36 (8.1)	10 (2.3)	4 (0.9)	0	0	50 (11.3)	8 (3.6)	4 (1.8)	0	0	0	12 (5.4)
末梢性浮腫	44 (9.9)	6 (1.4)	0	0	0	50 (11.3)	14 (6.3)	0	0	0	0	14 (6.3)
味覚異常	38 (8.6)	7 (1.6)	0	0	0	45 (10.1)	11 (5.0)	0	0	0	0	11 (5.0)

Table 32. いずれかの投与群で発現頻度 10%以上の因果関係を問わない有害事象（全サイクル，グレード別）：全投与集団（A5481008 試験）

集積用語/ MedDRA/J v18.1[a]	パルボシクリブ＋レトロゾール投与 (N=444)						プラセボ＋レトロゾール投与 (N=222)					
基本語	グレード1	グレード2	グレード3	グレード4	グレード5	全グレード	グレード1	グレード2	グレード3	グレード4	グレード5	全グレード
消化不良	32 (7.2)	9 (2.0)	0	0	0	41 (9.2)	20 (9.0)	6 (2.7)	1 (0.5)	0	0	27 (12.2)
不安	21 (4.7)	15 (3.4)	0	0	0	36 (8.1)	15 (6.8)	10 (4.5)	0	0	0	25 (11.3)

引用：A5481008 治験総括報告書（5.3.5.1.2）Table 14.3.1.1.3.1 例数（%）

データカットオフ日：2016 年 2 月 26 日

MedDRA：ICH 国際医薬用語集，集：集積用語（Table 6）

a 解析時のコーディングには MedDRA v18.1 を用いた。

b 患者 ID 10551006（心血管不全），患者 ID 10561010（死亡），患者 ID 10561020，患者 ID 12311001，患者 ID 12621002（疾患進行），患者 ID 11421010（呼吸不全），患者 ID 11921004（心原性ショック），患者 ID 12131001（心肺不全），患者 ID 12861003（肺塞栓症）および患者 ID 12871001（急性心筋梗塞）［A5481008 治験総括報告書（5.3.5.1.2）Table 16.2.7.5.1］

c 患者 ID 10101005（心停止），患者 ID 10121002（細菌性腹膜炎），患者 ID 11721002（肺炎）および患者 ID 12501001（下気道感染および肺塞栓症）［A5481008 治験総括報告書（5.3.5.1.2）Table 16.2.7.5.1］

好中球減少症（集）に含まれる MedDRA 基本語の好中球減少症および好中球数減少について，および白血球減少症（集）に含まれる MedDRA 基本語の白血球減少症および白血球数減少について，投与中止，休薬，減量に至った事象としての発現状況も含めて Table 33 に要約した。好中球減少症（集）および好中球数減少については 2.1.5.1.1.1 項に詳細を提示した。

Table 33. 好中球減少症，好中球数減少，白血球減少症および白血球数減少の発現状況：全投与集団（A5481008 試験）

集積用語/ MedDRA/J v18.1 [a] 基本語	パルボシクリブ ＋レトロゾール投与 (N=444)	プラセボ ＋レトロゾール投与 (N=222)
好中球減少症（集）		
好中球減少症		
全グレード	294[b]	7[b]
グレード 3	207 (70.4)	1 (14.3)
グレード 4	38 (12.9)	1 (14.3)
治験薬の投与中止に至った有害事象	5 (1.7)	0
治験薬の休薬に至った有害事象	243 (82.7)	2 (28.6)
治験薬の減量に至った有害事象	108 (36.7)	1 (14.3)
好中球数減少		
全グレード	87[b]	7[b]
グレード 3	59 (67.8)	1 (14.3)
グレード 4	8 (9.2)	0
治験薬の投与中止に至った有害事象	2 (2.3)	0
治験薬の休薬に至った有害事象	59 (67.8)	1 (14.3)
治験薬の減量に至った有害事象	23 (26.4)	0
白血球減少症（集）		
白血球減少症		
全グレード	106[b]	1[b]
グレード 3	63 (59.4)	0
グレード 4	3 (2.8)	0
治験薬の投与中止に至った有害事象	0	0
治験薬の休薬に至った有害事象	28 (26.4)	0
治験薬の減量に至った有害事象	5 (4.7)	0
白血球数減少		
全グレード	72[b]	4[b]
グレード 3	46 (63.9)	0
グレード 4	0	0
治験薬の投与中止に至った有害事象	0	0
治験薬の休薬に至った有害事象	17 (23.6)	0
治験薬の減量に至った有害事象	4 (5.6)	0

引用：A5481008 治験総括報告書（5.3.5.1.2）Table 14.3.1.1.3.1，Table 14.3.1.5.1，Table 14.3.1.5.2.1，Table 14.3.1.5.3.1　例数（%）
データカットオフ日：2016 年 2 月 26 日
MedDRA：ICH 国際医薬用語集，集：集積用語
a 解析時のコーディングには MedDRA v18.1 を用いた。
b 発現頻度算出時の分母とした。

また，パルボシクリブ＋レトロゾール投与群の患者に認められた特定の有害事象の発現頻度を投与サイクル，サイクルの週およびグレード別に経時的に評価した（Prevalence of selected Adverse Event Reports within the first six cycles in Study A5481008）。

治験薬と関連のある有害事象

いずれかの投与群で発現頻度 5%以上の治験薬と関連のある有害事象をグレード別に Table 34 に要約した。

治験薬と関連のある有害事象の発現頻度は，パルボシクリブ＋レトロゾール投与群で 96.4%，プラセボ＋レトロゾール投与群で 80.6%であった。パルボシクリブ＋レトロゾール投与群の主な治験薬と関連のある有害事象（発現頻度 20%以上）は，好中球減少症（集）348 例（78.4%），白血球減少症（集）171 例（38.5%），脱毛症 140 例（31.5%），疲労 134 例（30.2%），口内炎（集）103 例（23.2%）および悪心 96 例（21.6%）であった。プラセボ＋レトロゾール投与群の主な治験薬と関連のある有害事象（発現頻度 20%以上）は，ほてり 62 例（27.9%）および関節痛 48 例（21.6%）であった。

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

パルボシクリブ＋レトロゾール投与群で発現した好中球減少症（集）および白血球減少症（集）を除き，いずれの投与群でも主な治験薬と関連のある有害事象は，概してグレード 1 またはグレード 2 であった。

グレード 3 の治験薬と関連のある有害事象の発現例数は，パルボシクリブ＋レトロゾール投与群が 267 例（60.1%），プラセボ＋レトロゾール投与群が 12 例（5.4%）であった（Table 34）。パルボシクリブ＋レトロゾール投与群で発現頻度 2%超の事象は，好中球減少症（集）249 例（56.1%），白血球減少症（集）106 例（23.9%）および貧血（集）14 例（3.2%）であり，プラセボ＋レトロゾール投与群で 2 例以上に発現した事象は好中球減少症（集），下痢および高血圧各 2 例（0.9%）であった（A5481008 治験総括報告書 Table 14.3.1.2.4.1）。

グレード 4 の治験薬と関連のある有害事象の発現例数は，パルボシクリブ＋レトロゾール投与群が 52 例（11.7%），プラセボ＋レトロゾール投与群が 1 例（0.5%）であった（Table 34）。パルボシクリブ＋レトロゾール投与群の主なグレード 4 の治験薬と関連のある有害事象は（2 例以上に発現），好中球減少症（集）46 例（10.4%）および白血球減少症（集）3 例（0.7%）であった。プラセボ＋レトロゾール投与群では，グレード 4 の治験薬と関連のある有害事象は好中球減少症（集）1 例（0.5%）のみであった（A5481008 治験総括報告書 Table 14.3.1.2.4.1）。

データカットオフ後，パルボシクリブ＋レトロゾール投与群の 1 例［患者 ID 11421010（事象 ID 2015169497）］にグレード 5 の治験薬と関連のある有害事象として肺炎が，安全性データベースに報告された。この事象は臨床試験データベースにはグレード 3 の有害事象として報告されており，データカットオフ後にグレード 5 に更新された。プラセボ＋レトロゾール投与群ではグレード 5 の治験薬と関連のある有害事象（下気道感染および肺塞栓症）が 1 例（0.5%）に認められた（Table 34）。

Table 34.　いずれかの投与群で発現頻度 5%以上の治験薬と関連のある有害事象（全サイクル，グレード別）：全投与集団（A5481008 試験）

集積用語/ MedDRA/J v18.1[a]	パルボシクリブ＋レトロゾール投与 (N=444)						プラセボ＋レトロゾール投与 (N=222)					
基本語	グレード1	グレード2	グレード3	グレード4	グレード5	全グレード	グレード1	グレード2	グレード3	グレード4	グレード5	全グレード
全有害事象	37 (8.3)	72 (16.2)	267 (60.1)	52 (11.7)	0[b]	428 (96.4)	95 (42.8)	70 (31.5)	12 (5.4)	1 (0.5)	1 (0.5)[c]	179 (80.6)
好中球減少症（集）	8 (1.8)	45 (10.1)	249 (56.1)	46 (10.4)	0	348 (78.4)	7 (3.2)	2 (0.9)	2 (0.9)	1 (0.5)	0	12 (5.4)
白血球減少症（集）	13 (2.9)	49 (11.0)	106 (23.9)	3 (0.7)	0	171 (38.5)	1 (0.5)	2 (0.9)	0	0	0	3 (1.4)
脱毛症	128 (28.8)	12 (2.7)	0	0	0	140 (31.5)	32 (14.4)	2 (0.9)	0	0	0	34 (15.3)
疲労	83 (18.7)	45 (10.1)	6 (1.4)	0	0	134 (30.2)	32 (14.4)	12 (5.4)	0	0	0	44 (19.8)
口内炎（集）	75 (16.9)	24 (5.4)	4 (0.9)	0	0	103 (23.2)	18 (8.1)	1 (0.5)	0	0	0	19 (8.6)
悪心	83 (18.7)	12 (2.7)	1 (0.2)	0	0	96 (21.6)	33 (14.9)	3 (1.4)	1 (0.5)	0	0	37 (16.7)
関節痛	67 (15.1)	19 (4.3)	1 (0.2)	0	0	87 (19.6)	42 (18.9)	6 (2.7)	0	0	0	48 (21.6)
貧血（集）	28 (6.3)	42 (9.5)	14 (3.2)	1 (0.2)	0	85 (19.1)	7 (3.2)	6 (2.7)	1 (0.5)	0	0	14 (6.3)
感染症（集）	36 (8.1)	41 (9.2)	7 (1.6)	1 (0.2)	0	85 (19.1)	7 (3.2)	9 (4.1)	1 (0.5)	0	1 (0.5)	18 (8.1)
ほてり	65 (14.6)	14 (3.2)	0	0	0	79 (17.8)	52 (23.4)	10 (4.5)	0	0	0	62 (27.9)
下痢	46 (10.4)	19 (4.3)	1 (0.2)	0	0	66 (14.9)	20 (9.0)	4 (1.8)	2 (0.9)	0	0	26 (11.7)
血小板減少症（集）	43 (9.7)	16 (3.6)	5 (1.1)	1 (0.2)	0	65 (14.6)	2 (0.9)	1 (0.5)	0	0	0	3 (1.4)
無力症	22 (5.0)	24 (5.4)	9 (2.0)	0	0	55 (12.4)	11 (5.0)	8 (3.6)	0	0	0	19 (8.6)
発疹（集）	31 (7.0)	14 (3.2)	3 (0.7)	0	0	48 (10.8)	11 (5.0)	1 (0.5)	0	0	0	12 (5.4)
食欲減退	34 (7.7)	9 (2.0)	1 (0.2)	0	0	44 (9.9)	8 (3.6)	2 (0.9)	0	0	0	10 (4.5)
皮膚乾燥	39 (8.8)	2 (0.5)	0	0	0	41 (9.2)	10 (4.5)	1 (0.5)	0	0	0	11 (5.0)
味覚異常	33 (7.4)	4 (0.9)	0	0	0	37 (8.3)	9 (4.1)	0	0	0	0	9 (4.1)
頭痛	32 (7.2)	5 (1.1)	0	0	0	37 (8.3)	21 (9.5)	2 (0.9)	0	0	0	23 (10.4)
便秘	28 (6.3)	6 (1.4)	1 (0.2)	0	0	35 (7.9)	13 (5.9)	1 (0.5)	0	0	0	14 (6.3)
筋肉痛	31 (7.0)	4 (0.9)	0	0	0	35 (7.9)	11 (5.0)	1 (0.5)	0	0	0	12 (5.4)
嘔吐	25 (5.6)	7 (1.6)	0	0	0	32 (7.2)	10 (4.5)	1 (0.5)	0	0	0	11 (5.0)
ALT 増加	13 (2.9)	9 (2.0)	8 (1.8)	0	0	30 (6.8)	4 (1.8)	0	0	0	0	4 (1.8)
AST 増加	18 (4.1)	5 (1.1)	7 (1.6)	0	0	30 (6.8)	4 (1.8)	2 (0.9)	0	0	0	6 (2.7)
鼻出血	27 (6.1)	1 (0.2)	0	0	0	28 (6.3)	5 (2.3)	1 (0.5)	0	0	0	6 (2.7)
浮動性めまい	26 (5.9)	1 (0.2)	0	0	0	27 (6.1)	14 (6.3)	1 (0.5)	0	0	0	15 (6.8)
そう痒症	18 (4.1)	7 (1.6)	1 (0.2)	0	0	26 (5.9)	5 (2.3)	0	0	0	0	5 (2.3)
四肢痛	19 (4.3)	6 (1.4)	0	0	0	25 (5.6)	6 (2.7)	3 (1.4)	0	0	0	9 (4.1)
不眠症	18 (4.1)	6 (1.4)	0	0	0	24 (5.4)	5 (2.3)	2 (0.9)	0	0	0	7 (3.2)
背部痛	12 (2.7)	5 (1.1)	0	0	0	17 (3.8)	12 (5.4)	1 (0.5)	0	0	0	13 (5.9)

Table 34.　いずれかの投与群で発現頻度 5%以上の治験薬と関連のある有害事象（全サイクル，グレード別）：全投与集団（A5481008 試験）

集積用語/ MedDRA/J v18.1[a] 基本語	パルボシクリブ＋レトロゾール投与 (N=444)						プラセボ＋レトロゾール投与 (N=222)					
	グレード1	グレード2	グレード3	グレード4	グレード5	全グレード	グレード1	グレード2	グレード3	グレード4	グレード5	全グレード
引用：A5481008 治験総括報告書（5.3.5.1.2）Table 14.3.1.2.4.1												例数（%）

データカットオフ日：2016 年 2 月 26 日

MedDRA：ICH 国際医薬用語集，ALT：アラニンアミノトランスフェラーゼ，AST：アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ，集：集積用語（Table 6）

a 解析時のコーディングには MedDRA v18.1 を用いた。

b 患者 ID 11421010（データカットオフ日以降にグレード 3 の肺炎がグレード 5 に更新された）（2.1.2.1.1 項）

c 患者 ID 12501001（下気道感染および肺塞栓症）［A5481008 治験総括報告書（5.3.5.1.2）Table 16.2.7.5.1］

2.1.1.1.1.2. 日本人集団

因果関係を問わない有害事象

パルボシクリブ＋レトロゾール投与群の日本人患者集団または日本人以外の患者集団いずれかで発現頻度 10%以上の治験薬との因果関係を問わない有害事象を Table 35 に要約した。

日本人患者での因果関係を問わない有害事象の発現頻度は，パルボシクリブ＋レトロゾール投与群（100%）とプラセボ＋レトロゾール投与群（92.9%）で同程度であった。パルボシクリブ＋レトロゾール投与群の主な因果関係を問わない有害事象（発現頻度 20%以上）は，好中球減少症（集）30 例（93.8%），感染症（集）24 例（75.0%），白血球減少症（集）20 例（62.5%），口内炎（集）17 例（53.1%），血小板減少症（集）12 例（37.5%），貧血（集）および悪心各 9 例（28.1%），脱毛症 8 例（25.0%），ALT 増加 7 例（21.9%）であった。プラセボ＋レトロゾール投与群の主な因果関係を問わない有害事象（発現頻度 20%以上）は，感染症（集）5 例（35.7%），口内炎（集）およびほてり各 4 例（28.6%），貧血（集）および関節痛各 3 例（21.4%）であった。

プラセボ＋レトロゾール投与群と比較して，パルボシクリブ＋レトロゾール投与群で発現頻度の差が 20%を超えて高かった因果関係を問わない有害事象は，好中球減少症（集）（パルボシクリブ＋レトロゾール投与群：93.8%，プラセボ＋レトロゾール投与群：14.3%，以下同順），感染症（集）（75.0%，35.7%），白血球減少症（集）（62.5%，7.1%），口内炎（集）（53.1%，28.6%），血小板減少症（集）（37.5%，0%），悪心（28.1%，7.1%）および脱毛症（25.0%，0%）であった。パルボシクリブ＋レトロゾール投与群と比較して，プラセボ＋レトロゾール投与群で発現頻度の差が 20%を超えて高かった因果関係を問わない有害事象は，ほてり（6.3%，28.6%）であった。

パルボシクリブ＋レトロゾール投与群の日本人患者と日本人以外の患者を比較して，日本人患者で発現頻度の差が 20%を超えて高かった因果関係を問わない有害事象は，白血球減少症（集）（日本人患者：62.5%，日本人以外の患者：37.1%，以下同順），口内炎（集）（53.1%，28.6%），血小板減少症（集）（37.5%，13.8%）であり，日本人以外の患者で発現頻度の差が 20%を超えて高かった因果関係を問わない有害事象は，疲労（15.6%，39.1%），咳嗽（6.3%，26.5%）および下痢（3.1%，27.9%）であった。

Table 35. パルボシクリブ＋レトロゾール投与群の日本人患者または日本人以外の患者いずれかで発現頻度 10%以上の因果関係を問わない有害事象（全サイクル，全グレード）：全投与集団（A5481008 試験）

集積用語/ MedDRA/J v18.1[a] 基本語	パルボシクリブ＋レトロゾール投与		プラセボ＋レトロゾール投与	
	日本人 (N=32)	日本人以外 (N=412)	日本人 (N=14)	日本人以外 (N=208)
全有害事象	32 (100)	407 (98.8)	13 (92.9)	199 (95.7)
好中球減少症（集）	30 (93.8)	323 (78.4)	2 (14.3)	12 (5.8)
感染症（集）	24 (75.0)	241 (58.5)	5 (35.7)	89 (42.8)
白血球減少症（集）	20 (62.5)	153 (37.1)	1 (7.1)	4 (1.9)
口内炎（集）	17 (53.1)	118 (28.6)	4 (28.6)	26 (12.5)
血小板減少症（集）	12 (37.5)	57 (13.8)	0	3 (1.4)
貧血（集）	9 (28.1)	98 (23.8)	3 (21.4)	17 (8.2)
悪心	9 (28.1)	147 (35.7)	1 (7.1)	57 (27.4)
脱毛症	8 (25.0)	138 (33.5)	0	35 (16.8)
ALT 増加	7 (21.9)	37 (9.0)	1 (7.1)	8 (3.8)
AST 増加	6 (18.8)	37 (9.0)	1 (7.1)	10 (4.8)
食欲減退	6 (18.8)	60 (14.6)	0	20 (9.6)
発疹（集）	6 (18.8)	73 (17.7)	2 (14.3)	24 (11.5)
関節痛	5 (15.6)	143 (34.7)	3 (21.4)	72 (34.6)
皮膚乾燥	5 (15.6)	50 (12.1)	0	13 (6.3)
疲労	5 (15.6)	161 (39.1)	1 (7.1)	60 (28.8)
背部痛	4 (12.5)	92 (22.3)	2 (14.3)	46 (22.1)
発熱	4 (12.5)	51 (12.4)	0	19 (9.1)
味覚異常	3 (9.4)	42 (10.2)	0	11 (5.3)
頭痛	3 (9.4)	92 (22.3)	1 (7.1)	57 (27.4)
便秘	2 (6.3)	84 (20.4)	2 (14.3)	32 (15.4)
咳嗽	2 (6.3)	109 (26.5)	0	42 (20.2)
ほてり	2 (6.3)	91 (22.1)	4 (28.6)	64 (30.8)
嘔吐	2 (6.3)	67 (16.3)	2 (14.3)	35 (16.8)
下痢	1 (3.1)	115 (27.9)	1 (7.1)	42 (20.2)
浮動性めまい	1 (3.1)	62 (15.0)	1 (7.1)	32 (15.4)
呼吸困難	1 (3.1)	65 (15.8)	0	30 (14.4)
不眠症	1 (3.1)	65 (15.8)	2 (14.3)	24 (11.5)
筋肉痛	1 (3.1)	52 (12.6)	0	20 (9.6)
末梢性浮腫	1 (3.1)	49 (11.9)	1 (7.1)	13 (6.3)
四肢痛	1 (3.1)	67 (16.3)	1 (7.1)	38 (18.3)
腹痛	0	50 (12.1)	0	12 (5.8)
無力症	0	75 (18.2)	0	26 (12.5)

引用：A5481008 臨床的安全性解析（5.3.5.3.2）Table 14.3.1.1.3.1.j，Table 14.3.1.1.3.1.nj　例数（%）
データカットオフ日：2016 年 2 月 26 日
MedDRA：ICH 国際医薬用語集，ALT：アラニンアミノトランスフェラーゼ，AST：アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ，集：集積用語（Table 6）
a 解析時のコーディングには MedDRA v18.1 を用いた。

いずれかの投与群の日本人患者で発現頻度 10%以上の因果関係を問わない有害事象をグレード別に Table 36 に要約した。

パルボシクリブ＋レトロゾール投与群で発現した好中球減少症（集）および白血球減少症（集）を除き，いずれの投与群でも主な有害事象は，概してグレード 1 またはグレード 2 であった。

グレード 3 の有害事象の発現例数は, パルボシクリブ＋レトロゾール投与群では 19 例 (59.4%), プラセボ＋レトロゾール投与群では 4 例（28.6%）であった（Table 36）。パルボシクリブ＋レトロゾール投与群で発現頻度 5%超のグレード 3 の有害事象は, 好中球減少症 (集) 17 例 (53.1%), 白血球減少症（集）14 例（43.8%），貧血（集）3 例（9.4%），感染症（集），血小板減少症（集）および ALT 増加各 2 例（6.3%）であった。プラセボ＋レトロゾール投与群で発現したグレード 3 の有害事象は，貧血（集），嘔吐，医療機器位置異常，心電図 QT 延長および悪心（各 1 例）であった（A5481008 臨床的安全性解析 Table 14.3.1.1.3.1.j）。

グレード 4 の有害事象の発現例数は，パルボシクリブ＋レトロゾール投与群では 11 例（34.4%）であり，プラセボ＋レトロゾール投与群では認められなかった（Table 36）。パルボシクリブ＋レトロゾール投与群でみられたグレード 4 の有害事象は好中球減少症（集）［11 例（34.4%）］であった（A5481008 臨床的安全性解析 Table 14.3.1.1.3.1.j）。

パルボシクリブ＋レトロゾール投与群では，プラセボ＋レトロゾール投与群と比較してグレード 3 およびグレード 4 の有害事象が多くみられた。これは主に好中球減少症（集）および白血球減少症（集）の発現頻度および好中球減少症（集）および白血球減少症（集）のグレードの差によるものと考えられた（Table 36）。

グレード 5 の有害事象はいずれの投与群でも認められなかった（Table 36）。

Table 36. いずれかの投与群の日本人患者で発現頻度 10%以上の因果関係を問わない有害事象（全サイクル，グレード別）：全投与集団（A5481008 試験）

集積用語/ MedDRA/J v18.1[a]	パルボシクリブ＋レトロゾール投与 (N=32)						プラセボ＋レトロゾール投与 (N=14)					
基本語	グレード1	グレード2	グレード3	グレード4	グレード5	全グレード	グレード1	グレード2	グレード3	グレード4	グレード5	全グレード
全有害事象	1 (3.1)	1 (3.1)	19 (59.4)	11 (34.4)	0	32 (100)	5 (35.7)	4 (28.6)	4 (28.6)	0	0	13 (92.9)
好中球減少症（集）	1 (3.1)	1 (3.1)	17 (53.1)	11 (34.4)	0	30 (93.8)	1 (7.1)	1 (7.1)	0	0	0	2 (14.3)
感染症（集）	13 (40.6)	9 (28.1)	2 (6.3)	0	0	24 (75.0)	4 (28.6)	1 (7.1)	0	0	0	5 (35.7)
白血球減少症（集）	2 (6.3)	4 (12.5)	14 (43.8)	0	0	20 (62.5)	0	1 (7.1)	0	0	0	1 (7.1)
口内炎（集）	12 (37.5)	5 (15.6)	0	0	0	17 (53.1)	3 (21.4)	1 (7.1)	0	0	0	4 (28.6)
血小板減少症（集）	5 (15.6)	5 (15.6)	2 (6.3)	0	0	12 (37.5)	0	0	0	0	0	0
貧血（集）	1 (3.1)	5 (15.6)	3 (9.4)	0	0	9 (28.1)	1 (7.1)	1 (7.1)	1 (7.1)	0	0	3 (21.4)
悪心	7 (21.9)	2 (6.3)	0	0	0	9 (28.1)	0	0	1 (7.1)	0	0	1 (7.1)
脱毛症	7 (21.9)	1 (3.1)	0	0	0	8 (25.0)	0	0	0	0	0	0
ALT 増加	3 (9.4)	2 (6.3)	2 (6.3)	0	0	7 (21.9)	1 (7.1)	0	0	0	0	1 (7.1)
AST 増加	3 (9.4)	2 (6.3)	1 (3.1)	0	0	6 (18.8)	1 (7.1)	0	0	0	0	1 (7.1)
食欲減退	1 (3.1)	4 (12.5)	1 (3.1)	0	0	6 (18.8)	0	0	0	0	0	0
発疹（集）	5 (15.6)	1 (3.1)	0	0	0	6 (18.8)	2 (14.3)	0	0	0	0	2 (14.3)
関節痛	5 (15.6)	0	0	0	0	5 (15.6)	3 (21.4)	0	0	0	0	3 (21.4)
皮膚乾燥	5 (15.6)	0	0	0	0	5 (15.6)	0	0	0	0	0	0
疲労	4 (12.5)	1 (3.1)	0	0	0	5 (15.6)	0	1 (7.1)	0	0	0	1 (7.1)
背部痛	3 (9.4)	0	1 (3.1)	0	0	4 (12.5)	2 (14.3)	0	0	0	0	2 (14.3)
発熱	4 (12.5)	0	0	0	0	4 (12.5)	0	0	0	0	0	0
ほてり	2 (6.3)	0	0	0	0	2 (6.3)	4 (28.6)	0	0	0	0	4 (28.6)
便秘	1 (3.1)	1 (3.1)	0	0	0	2 (6.3)	2 (14.3)	0	0	0	0	2 (14.3)
嘔吐	2 (6.3)	0	0	0	0	2 (6.3)	1 (7.1)	0	1 (7.1)	0	0	2 (14.3)
不眠症	0	1 (3.1)	0	0	0	1 (3.1)	2 (14.3)	0	0	0	0	2 (14.3)

引用：A5481008 臨床的安全性解析（5.3.5.3.2）Table 14.3.1.1.3.1.j　　例数（%）
データカットオフ日：2016 年 2 月 26 日
MedDRA：ICH 国際医薬用語集，ALT：アラニンアミノトランスフェラーゼ，AST：アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ，集：集積用語（Table 6）
a 解析時のコーディングには MedDRA v18.1 を用いた。

日本人患者における好中球減少症，好中球数減少，白血球減少症および白血球数減少の発現状況について，投与中止，休薬，減量に至った事象としての発現状況も含めて Table 37 に要約した。

Table 37. 日本人患者における好中球減少症，好中球数減少，白血球減少症および白血球数減少の発現状況：全投与集団（A5481008 試験）

集積用語/ MedDRA/J v18.1[a] 基本語	パルボシクリブ ＋レトロゾール投与 (N=32)	プラセボ ＋レトロゾール投与 (N=14)
好中球減少症（集）		
好中球減少症		
全グレード	12[b]	1[b]
グレード 3	7 (58.3)	0
グレード 4	5 (41.7)	0
治験薬の投与中止に至った有害事象	1 (8.3)	0
治験薬の休薬に至った有害事象	12 (100)	0
治験薬の減量に至った有害事象	10 (83.3)	0
好中球数減少		
全グレード	18[b]	1[b]
グレード 3	10 (55.6)	0
グレード 4	6 (33.3)	0
治験薬の投与中止に至った有害事象	2 (11.1)	0
治験薬の休薬に至った有害事象	15 (83.3)	0
治験薬の減量に至った有害事象	9 (50.0)	0
白血球減少症（集）		
白血球減少症		
全グレード	5[b]	0
グレード 3	5 (100)	0
グレード 4	0	0
治験薬の投与中止に至った有害事象	0	0
治験薬の休薬に至った有害事象	1 (20.0)	0
治験薬の減量に至った有害事象	0	0
白血球数減少		
全グレード	15[b]	1[b]
グレード 3	9 (60.0)	0
グレード 4	0	0
治験薬の投与中止に至った有害事象	0	0
治験薬の休薬に至った有害事象	2 (13.3)	0
治験薬の減量に至った有害事象	0	0

引用：A5481008 臨床的安全性解析（5.3.5.3.2）Table 14.3.1.1.3.1.j，Table 14.3.1.5.1.j，Table 14.3.1.5.2.1.j，Table 14.3.1.5.3.1.j　例数（%）
データカットオフ日：2016 年 2 月 26 日
MedDRA：ICH 国際医薬用語集，集：集積用語
a 解析時のコーディングには MedDRA v18.1 を用いた。
b 発現頻度算出時の分母とした。

治験薬と関連のある有害事象

パルボシクリブ＋レトロゾール投与群の日本人患者集団または日本人以外の患者集団いずれかで発現頻度 10%以上の治験薬と関連のある有害事象を Table 38 に要約した。

日本人患者での治験薬と関連のある有害事象の発現頻度は，パルボシクリブ＋レトロゾール投与群で 100%，プラセボ＋レトロゾール投与群で 85.7%であった。パルボシクリブ＋レトロゾール投与群の主な治験薬と関連のある有害事象（発現頻度 20%以上）は，好中球減少症（集）30 例（93.8%），白血球減少症（集）20 例（62.5%），口内炎（集）15 例（46.9%），血小板減少症（集）11 例（34.4%），感染症（集）10 例（31.3%）および脱毛症 8 例（25.0%）であった。プラセボ＋レトロゾール投与群の主な治験薬と関連のある有害事象（発現頻度 20%以上）は，ほてり 4 例（28.6%），口内炎（集）および関節痛各 3 例（21.4%）であった。

プラセボ＋レトロゾール投与群と比較して，パルボシクリブ＋レトロゾール投与群で発現頻度の差が 20%を超えて高かった治験薬と関連のある有害事象は，好中球減少症（集）（パルボシクリブ＋レトロゾール投与群：93.8%，プラセボ＋レトロゾール投与群：14.3%，以下同順），白血球減少症（集）（62.5%，7.1%），口内炎（集）（46.9%，21.4%），血小板減少症（集）（34.4%，0%），感染症（集）（31.3%，0%）および脱毛症（25.0%，0%）であった。パルボシクリブ＋レトロゾール投与群と比較して，プラセボ＋レトロゾール投与群で発現頻度の差が 20%を超えて高かった治験薬と関連のある有害事象は，ほてり（6.3%，28.6%）であった。

パルボシクリブ＋レトロゾール投与群の日本人患者と日本人以外の患者を比較して，日本人患者で発現頻度の差が 20%を超えて高かった治験薬と関連のある有害事象は，白血球減少症（集）（日本人患者：62.5%，日本人以外の患者：36.7%，以下同順），口内炎（集）（46.9%，21.4%）および血小板減少症（集）（34.4%，13.1%）であり，日本人以外の患者で発現頻度の差が 20%を超えて高かった治験薬と関連のある有害事象はなかった。

Table 38. パルボシクリブ＋レトロゾール投与群の日本人患者または日本人以外の患者いずれかで発現頻度 10%以上の治験薬と関連のある有害事象（全サイクル，全グレード）：全投与集団（A5481008 試験）

集積用語/ MedDRA/J v18.1[a] 基本語	パルボシクリブ＋レトロゾール投与		プラセボ＋レトロゾール投与	
	日本人 (N=32)	日本人以外 (N=412)	日本人 (N=14)	日本人以外 (N=208)
全有害事象	32 (100)	396 (96.1)	12 (85.7)	167 (80.3)
好中球減少症（集）	30 (93.8)	318 (77.2)	2 (14.3)	10 (4.8)
白血球減少症（集）	20 (62.5)	151 (36.7)	1 (7.1)	2 (1.0)
口内炎（集）	15 (46.9)	88 (21.4)	3 (21.4)	16 (7.7)
血小板減少症（集）	11 (34.4)	54 (13.1)	0	3 (1.4)
感染症（集）	10 (31.3)	75 (18.2)	0	18 (8.7)
脱毛症	8 (25.0)	132 (32.0)	0	34 (16.3)
ALT 増加	6 (18.8)	24 (5.8)	1 (7.1)	3 (1.4)
悪心	6 (18.8)	90 (21.8)	0	37 (17.8)
発疹（集）	6 (18.8)	42 (10.2)	1 (7.1)	11 (5.3)
貧血（集）	5 (15.6)	80 (19.4)	2 (14.3)	12 (5.8)
AST 増加	5 (15.6)	25 (6.1)	1 (7.1)	5 (2.4)
疲労	5 (15.6)	129 (31.3)	1 (7.1)	43 (20.7)
食欲減退	4 (12.5)	40 (9.7)	0	10 (4.8)
皮膚乾燥	4 (12.5)	37 (9.0)	0	11 (5.3)
関節痛	3 (9.4)	84 (20.4)	3 (21.4)	45 (21.6)
ほてり	2 (6.3)	77 (18.7)	4 (28.6)	58 (27.9)
下痢	0	66 (16.0)	0	26 (12.5)
無力症	0	55 (13.3)	0	19 (9.1)

引用：A5481008 臨床的安全性解析（5.3.5.3.2）Table 14.3.1.2.4.1.j，Table 14.3.1.2.4.1.nj　例数（%）
データカットオフ日：2016 年 2 月 26 日
MedDRA：ICH 国際医薬用語集，ALT：アラニンアミノトランスフェラーゼ，AST：アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ，集：集積用語（Table 6）
a 解析時のコーディングには MedDRA v18.1 を用いた。

いずれかの投与群の日本人患者で発現頻度 10%以上の治験薬と関連のある有害事象をグレード別に Table 39 に要約した。

パルボシクリブ＋レトロゾール投与群で発現した好中球減少症（集）および白血球減少症（集）を除き，いずれの投与群でも主な治験薬と関連のある有害事象は，概してグレード 1 またはグレード 2 であった。

グレード 3 の治験薬と関連のある有害事象の発現例数は，パルボシクリブ＋レトロゾール投与群が 18 例（56.3%），プラセボ＋レトロゾール投与群が 1 例（7.1%）であった。パルボシクリブ＋レトロゾール投与群で発現頻度 5%超のグレード 3 の治験薬と関連のある有害事象は，好中球減少症（集）17 例（53.1%），白血球減少症（集）14 例（43.8%）および ALT 増加 2 例（6.3%）であり，プラセボ＋レトロゾール投与群で発現した事象は貧血（集）1 例（7.1%）であった。グレード 4 の治験薬と関連のある有害事象の発現例数は，パルボシクリブ＋レトロゾール投与群では 11 例（34.4%）であり，プラセボ＋レトロゾール投与群では認められなかった。パルボシクリブ＋レトロゾール投与群の主なグレード 4 の治験薬と関連のある有害事象は，好中球減少症（集）11 例（34.4%）であった（A5481008 臨床的安全性解析 Table 14.3.1.2.4.1.j）。グレード 5 の治験薬と関連のある有害事象はいずれの投与群でも認められなかった（Table 39）。

Table 39. いずれかの投与群の日本人患者で発現頻度 10%以上の治験薬と関連のある有害事象（全サイクル，グレード別）：全投与集団（A5481008 試験）

集積用語/ MedDRA/J v18.1[a] 基本語	パルボシクリブ＋レトロゾール投与 (N=32)						プラセボ＋レトロゾール投与 (N=14)					
	グレード1	グレード2	グレード3	グレード4	グレード5	全グレード	グレード1	グレード2	グレード3	グレード4	グレード5	全グレード
全有害事象	2 (6.3)	1 (3.1)	18 (56.3)	11 (34.4)	0	32 (100)	8 (57.1)	3 (21.4)	1 (7.1)	0	0	12 (85.7)
好中球減少症（集）	1 (3.1)	1 (3.1)	17 (53.1)	11 (34.4)	0	30 (93.8)	2 (14.3)	0	0	0	0	2 (14.3)
白血球減少症（集）	2 (6.3)	4 (12.5)	14 (43.8)	0	0	20 (62.5)	0	1 (7.1)	0	0	0	1 (7.1)
口内炎（集）	10 (31.3)	5 (15.6)	0	0	0	15 (46.9)	3 (21.4)	0	0	0	0	3 (21.4)
血小板減少症（集）	5 (15.6)	5 (15.6)	1 (3.1)	0	0	11 (34.4)	0	0	0	0	0	0
感染症（集）	8 (25.0)	1 (3.1)	1 (3.1)	0	0	10 (31.3)	0	0	0	0	0	0
脱毛症	7 (21.9)	1 (3.1)	0	0	0	8 (25.0)	0	0	0	0	0	0
ALT 増加	3 (9.4)	1 (3.1)	2 (6.3)	0	0	6 (18.8)	1 (7.1)	0	0	0	0	1 (7.1)
悪心	6 (18.8)	0	0	0	0	6 (18.8)	0	0	0	0	0	0
発疹（集）	5 (15.6)	1 (3.1)	0	0	0	6 (18.8)	1 (7.1)	0	0	0	0	1 (7.1)
貧血（集）	0	5 (15.6)	0	0	0	5 (15.6)	1 (7.1)	0	1 (7.1)	0	0	2 (14.3)
AST 増加	3 (9.4)	1 (3.1)	1 (3.1)	0	0	5 (15.6)	1 (7.1)	0	0	0	0	1 (7.1)
疲労	4 (12.5)	1 (3.1)	0	0	0	5 (15.6)	0	1 (7.1)	0	0	0	1 (7.1)
食欲減退	1 (3.1)	3 (9.4)	0	0	0	4 (12.5)	0	0	0	0	0	0
皮膚乾燥	4 (12.5)	0	0	0	0	4 (12.5)	0	0	0	0	0	0
関節痛	3 (9.4)	0	0	0	0	3 (9.4)	3 (21.4)	0	0	0	0	3 (21.4)
ほてり	2 (6.3)	0	0	0	0	2 (6.3)	4 (28.6)	0	0	0	0	4 (28.6)
背部痛	1 (3.1)	0	0	0	0	1 (3.1)	2 (14.3)	0	0	0	0	2 (14.3)
便秘	1 (3.1)	0	0	0	0	1 (3.1)	2 (14.3)	0	0	0	0	2 (14.3)

引用：A5481008 臨床的安全性解析（5.3.5.3.2）Table 14.3.1.2.4.1.j　例数（%）
データカットオフ日：2016 年 2 月 26 日
MedDRA：ICH 国際医薬用語集，ALT：アラニンアミノトランスフェラーゼ，AST：アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ，集：集積用語（Table 6）
a 解析時のコーディングには MedDRA v18.1 を用いた。

2.1.1.1.2. A5481010 試験

2.1.1.1.2.1. 第 1 相パート 1（Ph1P1）

因果関係を問わない有害事象

いずれかの投与群で 2 例（33.3%）以上に発現した，治験薬との因果関係を問わない有害事象をグレード別に Table 40 に要約した。

100 mg 投与群，125 mg 投与群のすべての患者に，因果関係を問わない有害事象が認められた。主な事象は白血球数減少および好中球数減少［いずれの投与群でも 4 例以上（50.0%超）に発現］であった。

グレード 3 の有害事象は 100 mg 投与群および 125 mg 投与群でそれぞれ 4 例（66.7%）および 3 例（50.0%）に認められた。2 例以上に発現した事象は，100 mg 投与群では好中球数減少 3 例（50.0%）および白血球数減少 2 例（33.3%）であり，125 mg 投与群では貧血，白血球数減少およびリンパ球数減少が各 2 例（33.3%）であった。グレード 4 の有害事象は 100 mg 投与群では好中球数減少および低カルシウム血症各 1 例（16.7%）が，125 mg 投与群では好中球数減少および血小板数減少各 1 例（16.7%）が認められた。グレード 5 の有害事象はいずれの投与群でも認められなかった［A5481010（Phase 1）治験総括報告書 Table 14.3.1.2.3.1.a］。

Table 40. いずれかの投与群で 2 例以上に発現した因果関係を問わない有害事象（全サイクル，グレード別）：全投与集団（A5481010 試験：第 1 相パート 1）

MedDRA/J v18.1[a] 基本語	パルボシクリブ 100 mgQD (N=6)						パルボシクリブ 125 mgQD (N=6)					
	グレード 1	グレード 2	グレード 3	グレード 4	グレード 5	全グレード	グレード 1	グレード 2	グレード 3	グレード 4	グレード 5	全グレード
全有害事象	0	0	4 (66.7)	2 (33.3)	0	6 (100)	1 (16.7)	1 (16.7)	3 (50.0)	1 (16.7)	0	6 (100)
白血球数減少	1 (16.7)	1 (16.7)	2 (33.3)	0	0	4 (66.7)	1 (16.7)	2 (33.3)	2 (33.3)	0	0	5 (83.3)
下痢	0	1 (16.7)	0	0	0	1 (16.7)	3 (50.0)	1 (16.7)	0	0	0	4 (66.7)
好中球数減少	1 (16.7)	0	3 (50.0)	1 (16.7)	0	5 (83.3)	0	2 (33.3)	1 (16.7)	1 (16.7)	0	4 (66.7)
リンパ球数減少	0	0	1 (16.7)	0	0	1 (16.7)	1 (16.7)	0	2 (33.3)	0	0	3 (50.0)
貧血	0	0	0	0	0	0	0	0	2 (33.3)	0	0	2 (33.3)
血中 ALP 増加	0	1 (16.7)	1 (16.7)	0	0	2 (33.3)	2 (33.3)	0	0	0	0	2 (33.3)
便秘	1 (16.7)	0	0	0	0	1 (16.7)	2 (33.3)	0	0	0	0	2 (33.3)
疲労	0	0	0	0	0	0	2 (33.3)	0	0	0	0	2 (33.3)
血小板数減少	1 (16.7)	0	0	0	0	1 (16.7)	1 (16.7)	0	0	1 (16.7)	0	2 (33.3)
口内炎	0	0	0	0	0	0	2 (33.3)	0	0	0	0	2 (33.3)
AST 増加	1 (16.7)	1 (16.7)	0	0	0	2 (33.3)	1 (16.7)	0	0	0	0	1 (16.7)
血中クレアチニン増加	1 (16.7)	1 (16.7)	0	0	0	2 (33.3)	0	0	0	0	0	0
皮膚乾燥	2 (33.3)	0	0	0	0	2 (33.3)	0	0	0	0	0	0
倦怠感	1 (16.7)	1 (16.7)	0	0	0	2 (33.3)	0	0	0	0	0	0

引用：A5481010（Phase 1）治験総括報告書（5.3.3.2.2）Table 14.3.1.2.3.1.a 例数 (%)

データカットオフ日：2015 年 3 月 31 日

MedDRA：ICH 国際医薬用語集，QD：1 日 1 回，ALP：アルカリホスファターゼ，AST：アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ

a 解析時のコーディングには MedDRA v17.1 を用いた。

治験薬と関連のある有害事象

いずれかの投与群で 2 例（33.3%）以上に発現した，治験薬と関連のある有害事象をグレード別に Table 41 に要約した。100 mg 投与群の 6 例全例および 125 mg 投与群の 6 例中 5 例（83.3%）に治験薬と関連のある有害事象が認められた。主な治験薬と関連のある有害事象は白血球数減少および好中球数減少［いずれの投与群でも 4 例以上（50.0%超）に発現］であった。

白血球数減少，好中球数減少およびリンパ球数減少はすべて治験薬と関連があると判断された（Table 40，Table 41）。

グレード 3 の治験薬と関連のある有害事象は，100 mg 投与群および 125 mg 投与群で各 3 例（50.0%）に認められた（Table 41）。発現した事象は 100 mg 投与群では好中球数減少 3 例（50.0%），白血球数減少 2 例（33.3%）およびリンパ球数減少 1 例（16.7%）で，125 mg 投与群では白血球数減少およびリンパ球数減少各 2 例（33.3%），好中球数減少 1 例（16.7%）であった。グレード 4 の治験薬と関連のある有害事象は，100 mg 投与群および 125 mg 投与群の各 1 例（16.7%）に認められた（Table 41）。発現した事象は 100 mg 投与群では好中球数減少で，125 mg 投与群では好中球数減少および血小板数減少であった［A5481010（Phase 1）治験総括報告書 Table 14.3.1.3.3.1.a］。

Table 41. いずれかの投与群で 2 例以上に発現した治験薬と関連のある有害事象（全サイクル，グレード別）：全投与集団（A5481010 試験：第 1 相パート 1）

MedDRA/J v18.1[a]	パルボシクリブ 100 mgQD (N=6)						パルボシクリブ 125 mgQD (N=6)					
基本語	グレード 1	グレード 2	グレード 3	グレード 4	グレード 5	全グレード	グレード 1	グレード 2	グレード 3	グレード 4	グレード 5	全グレード
全有害事象	2 (33.3)	0	3 (50.0)	1 (16.7)	0	6 (100)	0	1 (16.7)	3 (50.0)	1 (16.7)	0	5 (83.3)
白血球数減少	1 (16.7)	1 (16.7)	2 (33.3)	0	0	4 (66.7)	1 (16.7)	2 (33.3)	2 (33.3)	0	0	5 (83.3)
好中球数減少	1 (16.7)	0	3 (50.0)	1 (16.7)	0	5 (83.3)	0	2 (33.3)	1 (16.7)	1 (16.7)	0	4 (66.7)
リンパ球数減少	0	0	1 (16.7)	0	0	1 (16.7)	1 (16.7)	0	2 (33.3)	0	0	3 (50.0)
下痢	0	0	0	0	0	0	2 (33.3)	0	0	0	0	2 (33.3)
疲労	0	0	0	0	0	0	2 (33.3)	0	0	0	0	2 (33.3)
血小板数減少	1 (16.7)	0	0	0	0	1 (16.7)	1 (16.7)	0	0	1 (16.7)	0	2 (33.3)
血中クレアチニン増加	1 (16.7)	1 (16.7)	0	0	0	2 (33.3)	0	0	0	0	0	0

引用：A5481010（Phase 1）治験総括報告書（5.3.3.2.2）Table 14.3.1.3.3.1.a 例数（%）
データカットオフ日：2015 年 3 月 31 日
MedDRA：ICH 国際医薬用語集，QD：1 日 1 回
a 解析時のコーディングには MedDRA v17.1 を用いた。

2.1.1.1.2.2. 第 1 相パート 2（Ph1P2）

因果関係を問わない有害事象

2 例（33.3%）以上に発現した，治験薬との因果関係を問わない有害事象をグレード別に Table 42 に要約した。

全例に因果関係を問わない有害事象が認められ，主な事象（3 例以上）は好中球数減少および白血球数減少各 6 例（100%），血小板数減少 4 例（66.7%）であった。

グレード 3 の有害事象は 4 例（66.7%）に，グレード 4 の有害事象は 2 例（33.3%）に認められた。グレード 5 の有害事象は認められなかった。グレード 3 の有害事象は好中球数減少および白血球数減少各 3 例（50.0%），発熱および尿路感染各 1 例（16.7%）であり，グレード 4 の有害事象は好中球数減少 2 例（33.3%），消化管穿孔 1 例（16.7%）であった［A5481010（Phase 1）治験総括報告書 Table 14.3.1.2.3.1.a］。

Table 42. パルボシクリブとレトロゾールの併用投与を受けた患者 2 例以上に発現した因果関係を問わない有害事象（全サイクル，グレード別）：全投与集団（A5481010 試験：第 1 相パート 2）

MedDRA/J v18.1[a] 基本語	パルボシクリブ＋レトロゾール投与 (N=6)					
	グレード 1	グレード 2	グレード 3	グレード 4	グレード 5	全グレード
全有害事象	0	0	4 (66.7)	2 (33.3)	0	6 (100)
好中球数減少	0	1 (16.7)	3 (50.0)	2 (33.3)	0	6 (100)
白血球数減少	0	3 (50.0)	3 (50.0)	0	0	6 (100)
血小板数減少	2 (33.3)	2 (33.3)	0	0	0	4 (66.7)
疲労	2 (33.3)	0	0	0	0	2 (33.3)
発熱	1 (16.7)	0	1 (16.7)	0	0	2 (33.3)
上気道感染	2 (33.3)	0	0	0	0	2 (33.3)

引用：A5481010（Phase 1）治験総括報告書（5.3.3.2.2）Table 14.3.1.2.3.1.a　例数（%）
データカットオフ日：2015 年 3 月 31 日
MedDRA：ICH 国際医薬用語集
a 解析時のコーディングには MedDRA v17.1 を用いた。

治験薬と関連のある有害事象

治験薬と関連のある有害事象を A5481010（Phase 1）治験総括報告書 Table 14.3.1.3.3.1.a に要約した。好中球数減少および白血球数減少（各 6 例），疲労（2 例）は全例で治験薬と関連があると判断され，血小板数減少は 4 例中 3 例で治験薬と関連があると判断された。

2.1.1.1.2.3. 第 2 相部分（Ph2）

因果関係を問わない有害事象

発現頻度 10%以上の治験薬との因果関係を問わない有害事象をグレード別に Table 43 に要約した。因果関係を問わない有害事象はすべての患者に発現した。主な因果関係を問わない有害事象（発現頻度 20%以上）は，好中球減少症（集）42 例（100%），口内炎（集）33 例（78.6%），感染症（集）および白血球減少症（集）各 30 例（71.4%），発疹（集）12 例（28.6%），血小板減少

症（集）11 例（26.2%），ALT 増加および便秘各 10 例（23.8%），貧血（集）および倦怠感各 9 例（21.4%）であった。

好中球減少症（集）および白血球減少症（集）を除き，主な有害事象は，概してグレード 1 またはグレード 2 であった。

グレード 3 の有害事象の発現例数は 29 例（69.0%）であり，このうち 3 例以上にみられた事象は好中球減少症（集）29 例（69.0%），白血球減少症（集）20 例（47.6%），ALT 増加 4 例（9.5%）および貧血（集）3 例（7.1%）であった。グレード 4 の有害事象の発現例数は 9 例（21.4%）であり，このうち 2 例以上にみられた事象は好中球減少症（集）9 例（21.4%）のみであった。グレード 5 の有害事象（くも膜下出血）が 1 例（2.4%）に報告された［A5481010（Phase 2）治験総括報告書 Table 14.3.1.2.3.b，Table 14.3.1.4.1.b］。

Table 43. 発現頻度 10%以上の因果関係を問わない有害事象（全サイクル，グレード別）：全投与集団（A5481010 試験：第 2 相部分）

集積用語/ MedDRA/J v18.1[a] 基本語	パルボシクリブ＋レトロゾール投与 (N=42)					
	グレード1	グレード2	グレード3	グレード4	グレード5	全グレード
全有害事象	0	3 (7.1)	29 (69.0)	9 (21.4)	1 (2.4)[b]	42 (100)
好中球減少症（集）	0	4 (9.5)	29 (69.0)	9 (21.4)	0	42 (100)
口内炎（集）	19 (45.2)	14 (33.3)	0	0	0	33 (78.6)
感染症（集）	17 (40.5)	13 (31.0)	0	0	0	30 (71.4)
白血球減少症（集）	0	9 (21.4)	20 (47.6)	1 (2.4)	0	30 (71.4)
発疹（集）	11 (26.2)	1 (2.4)	0	0	0	12 (28.6)
血小板減少症（集）	6 (14.3)	4 (9.5)	1 (2.4)	0	0	11 (26.2)
ALT 増加	5 (11.9)	1 (2.4)	4 (9.5)	0	0	10 (23.8)
便秘	9 (21.4)	1 (2.4)	0	0	0	10 (23.8)
貧血（集）	5 (11.9)	1 (2.4)	3 (7.1)	0	0	9 (21.4)
倦怠感	5 (11.9)	4 (9.5)	0	0	0	9 (21.4)
AST 増加	5 (11.9)	2 (4.8)	1 (2.4)	0	0	8 (19.0)
脱毛症	6 (14.3)	1 (2.4)	0	0	0	7 (16.7)
頭痛	5 (11.9)	2 (4.8)	0	0	0	7 (16.7)
鼻出血	6 (14.3)	0	0	0	0	6 (14.3)
転倒	4 (9.5)	2 (4.8)	0	0	0	6 (14.3)
食欲減退	2 (4.8)	2 (4.8)	1 (2.4)	0	0	5 (11.9)
悪心	5 (11.9)	0	0	0	0	5 (11.9)
嘔吐	3 (7.1)	2 (4.8)	0	0	0	5 (11.9)

引用：A5481010（Phase 2）治験総括報告書（5.3.5.2.1）Table 14.3.1.2.3.b，Table 14.3.1.4.1.b　例数（%）
データカットオフ日：2016 年 3 月 4 日
MedDRA：ICH 国際医薬用語集，ALT：アラニンアミノトランスフェラーゼ，AST：アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ，集：集積用語（Table 6）
a 解析時のコーディングには MedDRA v18.1 を用いた。
b 患者 ID 10092003 にグレード 5 のくも膜下出血がみられた［A5481010（Phase 2）治験総括報告書（5.3.5.2.1）Table 16.2.7.5.b］。

好中球減少症（集）に含まれる MedDRA 基本語の好中球減少症および好中球数減少について，および白血球減少症（集）に含まれる MedDRA 基本語の白血球減少症および白血球数減少について，投与中止，休薬，減量に至った事象としての発現状況も含めて Table 44 に要約した。好中球減少症（集）および好中球数減少については 2.1.5.1.1.2.3 項に詳細を提示した。

Table 44. 好中球減少症，好中球数減少，白血球減少症および白血球数減少の発現状況：全投与集団（A5481010 試験：第 2 相部分）

集積用語/ MedDRA/J v18.1[a] 基本語	パルボシクリブ ＋レトロゾール投与 (N=42)
好中球減少症（集）	
好中球減少症	
全グレード	8[b]
グレード 3	5 (62.5)
グレード 4	2 (25.0)
治験薬の投与中止に至った有害事象	1 (12.5)
治験薬の休薬に至った有害事象	7 (87.5)
治験薬の減量に至った有害事象	2 (25.0)
好中球数減少	
全グレード	34[b]
グレード 3	24 (70.6)
グレード 4	7 (20.6)
治験薬の投与中止に至った有害事象	2 (5.9)
治験薬の休薬に至った有害事象	31 (91.2)
治験薬の減量に至った有害事象	18 (52.9)
白血球減少症（集）	
白血球減少症	
全グレード	4[b]
グレード 3	3 (75.0)
グレード 4	0
治験薬の投与中止に至った有害事象	0
治験薬の休薬に至った有害事象	0
治験薬の減量に至った有害事象	0
白血球数減少	
全グレード	26[b]
グレード 3	17 (65.4)
グレード 4	1 (3.8)
治験薬の投与中止に至った有害事象	0
治験薬の休薬に至った有害事象	3 (11.5)
治験薬の減量に至った有害事象	0

引用：A5481010（Phase 2）治験総括報告書（5.3.5.2.1）Table 14.3.1.2.3.b, Table 14.3.2.1.1.b, Table 14.3.2.1.6.b, Table 14.3.2.1.8.b
データカットオフ日：2016 年 3 月 4 日
MedDRA：ICH 国際医薬用語集，集：集積用語
a 解析時のコーディングには MedDRA v18.1 を用いた。
b 発現頻度算出時の分母とした。
例数（%）

治験薬と関連のある有害事象

発現頻度 5%以上の治験薬と関連のある有害事象をグレード別に Table 45 に要約した。治験薬と関連のある有害事象はすべての患者に発現した。主な治験薬と関連のある有害事象（発現頻度 20%以上）は，好中球減少症（集）42 例（100%），口内炎（集）31 例（73.8%），白血球減少症（集）30 例（71.4%），血小板減少症（集）11 例（26.2%），感染症（集）10 例（23.8%）および便秘 9 例（21.4%）であった。

好中球減少症（集）および白血球減少症（集）を除き，主な治験薬と関連のある有害事象は，概してグレード 1 またはグレード 2 であった。

グレード 3 の治験薬と関連のある有害事象の発現例数は 29 例（69.0%）であり，このうち 2 例以上にみられた事象は好中球減少症（集）29 例（69.0%），白血球減少症（集）20 例（47.6%），ALT 増加 4 例（9.5%）および貧血（集）2 例（4.8%）であった。グレード 4 の治験薬と関連のある有害事象の発現例数は 9 例（21.4%）であり，このうち 2 例以上にみられた事象は好中球減少症（集）9 例（21.4%）のみであった。グレード 5 の治験薬と関連のある有害事象（くも膜下出血）が 1 例（2.4%）に報告された［A5481010（Phase 2）治験総括報告書 Table 14.3.1.3.3.1.b, Table 14.3.1.4.2.1.b］。

Table 45. 発現頻度 5%以上の治験薬と関連のある有害事象（全サイクル，グレード別）：全投与集団（A5481010 試験：第 2 相部分）

集積用語/ MedDRA/J v18.1[a] 基本語	パルボシクリブ＋レトロゾール投与 (N=42)					
	グレード1	グレード2	グレード3	グレード4	グレード5	全グレード
全有害事象	0	3 (7.1)	29 (69.0)	9 (21.4)	1 (2.4)[b]	42 (100)
好中球減少症（集）	0	4 (9.5)	29 (69.0)	9 (21.4)	0	42 (100)
口内炎（集）	18 (42.9)	13 (31.0)	0	0	0	31 (73.8)
白血球減少症（集）	0	9 (21.4)	20 (47.6)	1 (2.4)	0	30 (71.4)
血小板減少症（集）	6 (14.3)	4 (9.5)	1 (2.4)	0	0	11 (26.2)
感染症（集）	9 (21.4)	1 (2.4)	0	0	0	10 (23.8)
便秘	8 (19.0)	1 (2.4)	0	0	0	9 (21.4)
ALT 増加	4 (9.5)	0	4 (9.5)	0	0	8 (19.0)
貧血（集）	5 (11.9)	1 (2.4)	2 (4.8)	0	0	8 (19.0)
発疹（集）	8 (19.0)	0	0	0	0	8 (19.0)
脱毛症	6 (14.3)	1 (2.4)	0	0	0	7 (16.7)
AST 増加	4 (9.5)	2 (4.8)	1 (2.4)	0	0	7 (16.7)
倦怠感	5 (11.9)	2 (4.8)	0	0	0	7 (16.7)
頭痛	5 (11.9)	1 (2.4)	0	0	0	6 (14.3)
皮膚乾燥	4 (9.5)	0	0	0	0	4 (9.5)
味覚異常	4 (9.5)	0	0	0	0	4 (9.5)
鼻出血	4 (9.5)	0	0	0	0	4 (9.5)
筋肉痛	4 (9.5)	0	0	0	0	4 (9.5)
口唇炎	2 (4.8)	1 (2.4)	0	0	0	3 (7.1)
食欲減退	2 (4.8)	1 (2.4)	0	0	0	3 (7.1)
ほてり	3 (7.1)	0	0	0	0	3 (7.1)
高血圧	0	2 (4.8)	1 (2.4)	0	0	3 (7.1)
動悸	3 (7.1)	0	0	0	0	3 (7.1)

引用：A5481010（Phase 2）治験総括報告書（5.3.5.2.1）Table 14.3.1.3.3.1.b，Table 14.3.1.4.2.1.b　例数（%）
データカットオフ日：2016 年 3 月 4 日
MedDRA：ICH 国際医薬用語集，ALT：アラニンアミノトランスフェラーゼ，AST：アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ，集：集積用語（Table 6）
a 解析時のコーディングには MedDRA v18.1 を用いた。
b 患者 ID 10092003 にグレード 5 のくも膜下出血がみられた［A5481010（Phase 2）治験総括報告書（5.3.5.2.1）Table 16.2.7.5.b］。

2.1.1.1.3. A5481003 試験

2.1.1.1.3.1. 第 1 相部分

因果関係を問わない有害事象

3 例（25.0%）以上に発現した，治験薬との因果関係を問わない有害事象をグレード別に Table 46 に要約した。

第 1 相部分では 12 例全例に因果関係を問わない有害事象が認められ，主な事象（発現頻度 50%以上）は，好中球減少症 11 例（91.7%），疲労 10 例（83.3%），白血球減少症 8 例（66.7%），悪心 7 例（58.3%）および下痢 6 例（50.0%）であった。

好中球減少症および白血球減少症を除き, 有害事象の多くはグレード 1 またはグレード 2 であり，グレード 3 の有害事象は 7 例（58.3%）に認められ，グレード 4 の有害事象は 4 例（33.3%）に認められた。死亡例（グレード 5）は認められなかった。グレード 3 の有害事象は好中球減少症 8 例（66.7%），白血球減少症 4 例（33.3%），関節痛，血中クレアチニン増加，白内障，疲労，胃食道逆流性疾患，悪心および嘔吐各 1 例（8.3%）であり，グレード 4 の有害事象は好中球減少症 2 例（16.7%），疼痛および肺塞栓症各 1 例（8.3%）であった（A5481003 臨床的安全性解析 Table 14.3.1.1.3.1.a）。

Table 46. 3 例以上に発現した因果関係を問わない有害事象（全サイクル，グレード別）：全投与集団（A5481003 試験：第 1 相）

MedDRA/J v18.1[a] 基本語	パルボシクリブ＋レトロゾール投与 (N=12)					
	グレード 1	グレード 2	グレード 3	グレード 4	グレード 5	全グレード
全有害事象	0	1 (8.3)	7 (58.3)	4 (33.3)	0	12 (100)
好中球減少症	0	1 (8.3)	8 (66.7)	2 (16.7)	0	11 (91.7)
疲労	7 (58.3)	2 (16.7)	1 (8.3)	0	0	10 (83.3)
白血球減少症	1 (8.3)	3 (25.0)	4 (33.3)	0	0	8 (66.7)
悪心	5 (41.7)	1 (8.3)	1 (8.3)	0	0	7 (58.3)
下痢	6 (50.0)	0	0	0	0	6 (50.0)
関節痛	2 (16.7)	2 (16.7)	1 (8.3)	0	0	5 (41.7)
貧血	3 (25.0)	1 (8.3)	0	0	0	4 (33.3)
頭痛	3 (25.0)	1 (8.3)	0	0	0	4 (33.3)
背部痛	3 (25.0)	0	0	0	0	3 (25.0)
便秘	3 (25.0)	0	0	0	0	3 (25.0)
咳嗽	2 (16.7)	1 (8.3)	0	0	0	3 (25.0)
食欲減退	2 (16.7)	1 (8.3)	0	0	0	3 (25.0)
うつ病	2 (16.7)	1 (8.3)	0	0	0	3 (25.0)
浮動性めまい	3 (25.0)	0	0	0	0	3 (25.0)
消化不良	2 (16.7)	1 (8.3)	0	0	0	3 (25.0)
呼吸困難	3 (25.0)	0	0	0	0	3 (25.0)
排尿困難	3 (25.0)	0	0	0	0	3 (25.0)
ほてり	2 (16.7)	1 (8.3)	0	0	0	3 (25.0)
不眠症	1 (8.3)	2 (16.7)	0	0	0	3 (25.0)
四肢痛	1 (8.3)	2 (16.7)	0	0	0	3 (25.0)
発疹	2 (16.7)	1 (8.3)	0	0	0	3 (25.0)
副鼻腔うっ血	3 (25.0)	0	0	0	0	3 (25.0)
血小板減少症	2 (16.7)	1 (8.3)	0	0	0	3 (25.0)
上気道感染	1 (8.3)	2 (16.7)	0	0	0	3 (25.0)
嘔吐	2 (16.7)	0	1 (8.3)	0	0	3 (25.0)

引用：A5481003 臨床的安全性解析（5.3.5.3.2）Table 14.3.1.1.3.1.a 例数（%）
データカットオフ日：2015 年 1 月 2 日
MedDRA：ICH 国際医薬用語集
a 解析時のコーディングには MedDRA v17.1 を用いた。

治験薬と関連のある有害事象

3 例(25.0%)以上に発現した, 治験薬と関連のある有害事象をグレード別に Table 47 に要約した。

12 例全例に治験薬と関連のある有害事象が認められた。主な事象（発現頻度 50%以上）は，好中球減少症 11 例（91.7%），疲労および白血球減少症各 8 例（66.7%），悪心 6 例（50.0%）であった。

グレード 3 の治験薬と関連のある有害事象は 9 例（75.0%）に認められた。グレード 3 の治験薬と関連のある有害事象は好中球減少症 8 例（66.7%），白血球減少症 4 例（33.3%），疲労および胃食道逆流性疾患各 1 例（8.3%）であった。グレード 4 の治験薬と関連のある有害事象として好中球減少症 2 例（16.7%）が認められた。

Table 47. 3 例以上に発現した治験薬と関連のある有害事象（全サイクル，グレード別）：全投与集団（A5481003 試験：第 1 相）

MedDRA/J v18.1[a] 基本語	パルボシクリブ＋レトロゾール投与 (N=12)					
	グレード 1	グレード 2	グレード 3	グレード 4	グレード 5	全グレード
全有害事象	0	1 (8.3)	9 (75.0)	2 (16.7)	0	12 (100)
好中球減少症	0	1 (8.3)	8 (66.7)	2 (16.7)	0	11 (91.7)
疲労	5 (41.7)	2 (16.7)	1 (8.3)	0	0	8 (66.7)
白血球減少症	1 (8.3)	3 (25.0)	4 (33.3)	0	0	8 (66.7)
悪心	5 (41.7)	1 (8.3)	0	0	0	6 (50.0)
貧血	3 (25.0)	1 (8.3)	0	0	0	4 (33.3)
下痢	4 (33.3)	0	0	0	0	4 (33.3)
関節痛	2 (16.7)	1 (8.3)	0	0	0	3 (25.0)
食欲減退	3 (25.0)	0	0	0	0	3 (25.0)
ほてり	2 (16.7)	1 (8.3)	0	0	0	3 (25.0)
血小板減少症	2 (16.7)	1 (8.3)	0	0	0	3 (25.0)

引用：A5481003 臨床的安全性解析（5.3.5.3.2）Table 14.3.1.2.5.1.a 例数（%）
データカットオフ日：2015 年 1 月 2 日
MedDRA：ICH 国際医薬用語集
a 解析時のコーディングには MedDRA v17.1 を用いた。

2.1.1.1.3.2. 第 2 相部分

因果関係を問わない有害事象

パルボシクリブ＋レトロゾール投与群で発現頻度 10%以上の治験薬との因果関係を問わない有害事象をグレード別に Table 48 に要約した。パルボシクリブ＋レトロゾール投与群 83 例全例およびレトロゾール単剤投与群 77 例中 66 例（85.7%）に因果関係を問わない有害事象が認められた。

パルボシクリブ＋レトロゾール投与群の主な因果関係を問わない有害事象（発現頻度 20%以上）は，好中球減少症 62 例（74.7%），白血球減少症 36 例（43.4%），疲労 34 例（41.0%），貧血 29 例（34.9%），悪心 25 例（30.1%），関節痛 20 例（24.1%），ほてり 19 例（22.9%），脱毛症 18 例（21.7%），食欲減退および下痢各 17 例（20.5%）であった。レトロゾール単剤投与群の主な因果関係を問わない有害事象（発現頻度 20%以上）は疲労 18 例（23.4%）であった。

レトロゾール単剤投与群と比較して，パルボシクリブ＋レトロゾール投与群で発現頻度の差が 10%を超えて高かった因果関係を問わない有害事象は，好中球減少症（パルボシクリブ＋レトロゾール投与群 : 74.7%，レトロゾール単剤投与群 : 5.2%，以下同順），白血球減少症（43.4%，3.9%），疲労（41.0%，23.4%），貧血（34.9%，6.5%），悪心（30.1%，14.3%），脱毛症（21.7%，2.6%），食欲減退（20.5%，6.5%），血小板減少症（19.3%，2.6%），呼吸困難（18.1%，7.8%），嘔吐（18.1%，3.9%）および上気道感染（13.3%，2.6%）であった。パルボシクリブ＋レトロゾール投与群と比較してレトロゾール単剤投与群で発現頻度が高かった有害事象はなかった。

パルボシクリブ＋レトロゾール投与群で発現した好中球減少症を除き，両投与群で発現した有害事象の多くはグレード 1 またはグレード 2 であった。

パルボシクリブ＋レトロゾール投与群のグレード 3 の有害事象の発現例数は 51 例（61.4%）で，3 例以上に発現したグレード 3 の有害事象は，好中球減少症 41 例（49.4%），白血球減少症 16 例（19.3%），疲労 4 例（4.8%），貧血，下痢，呼吸困難および腹痛各 3 例（3.6%）であった。レトロゾール単剤投与群のグレード 3 の有害事象の発現例数は 18 例（23.4%）であり，2 例以上に発現したグレード 3 の有害事象は関節痛 2 例（2.6%）のみで，他の事象は 1 例のみに報告された（Table 48，A5481003 臨床的安全性解析 Table 14.3.1.1.3.b）。

グレード 4 の有害事象の発現例数は，パルボシクリブ＋レトロゾール投与群が 15 例（18.1%）で，レトロゾール単剤投与群にはいなかった。パルボシクリブ＋レトロゾール投与群のグレード 4 の有害事象は，好中球減少症および肺塞栓症各 5 例（6.0%），疲労 2 例（2.4%），貧血，背部痛，骨痛，胸痛，壊疽および上腕骨骨折各 1 例（1.2%）であった（Table 48，A5481003 臨床的安全性解析 Table 14.3.1.1.3.b）。

パルボシクリブ＋レトロゾール投与群では，レトロゾール単剤投与群と比較してグレード 3 およびグレード 4 の有害事象が多くみられた。これは主に好中球減少症および白血球減少症の発現頻度および好中球減少症および白血球減少症のグレードの差によるものと考えられた。

グレード 5 の有害事象として，パルボシクリブ＋レトロゾール投与群で 1 例（1.2%）に疾患進行が報告された。レトロゾール単剤投与群ではグレード 5 の有害事象は認められなかった（Table 48，A5481003 臨床的安全性解析 Table 14.3.1.1.3.b）。

Table 48. パルボシクリブ＋レトロゾール投与群で発現頻度 10%以上の因果関係を問わない有害事象（全サイクル，グレード別）：全投与集団（A5481003 試験：第 2 相）

MedDRA/J v18.1[a]	パルボシクリブ＋レトロゾール投与 (N=83)						レトロゾール単剤投与 (N=77)					
基本語	グレード1	グレード2	グレード3	グレード4	グレード5	全グレード	グレード1	グレード2	グレード3	グレード4	グレード5	全グレード
全有害事象	1 (1.2)	15 (18.1)	51 (61.4)	15 (18.1)	1 (1.2)[b]	83 (100)	17 (22.1)	31 (40.3)	18 (23.4)	0	0	66 (85.7)
好中球減少症	2 (2.4)	14 (16.9)	41 (49.4)	5 (6.0)	0	62 (74.7)	1 (1.3)	2 (2.6)	1 (1.3)	0	0	4 (5.2)
白血球減少症	4 (4.8)	16 (19.3)	16 (19.3)	0	0	36 (43.4)	1 (1.3)	2 (2.6)	0	0	0	3 (3.9)
疲労	13 (15.7)	15 (18.1)	4 (4.8)	2 (2.4)	0	34 (41.0)	11 (14.3)	6 (7.8)	1 (1.3)	0	0	18 (23.4)
貧血	4 (4.8)	21 (25.3)	3 (3.6)	1 (1.2)	0	29 (34.9)	1 (1.3)	3 (3.9)	1 (1.3)	0	0	5 (6.5)
悪心	17 (20.5)	6 (7.2)	2 (2.4)	0	0	25 (30.1)	6 (7.8)	4 (5.2)	1 (1.3)	0	0	11 (14.3)
関節痛	10 (12.0)	8 (9.6)	2 (2.4)	0	0	20 (24.1)	6 (7.8)	6 (7.8)	2 (2.6)	0	0	14 (18.2)
ほてり	18 (21.7)	1 (1.2)	0	0	0	19 (22.9)	8 (10.4)	2 (2.6)	0	0	0	10 (13.0)
脱毛症	17 (20.5)	1 (1.2)	0	0	0	18 (21.7)	2 (2.6)	0	0	0	0	2 (2.6)
食欲減退	14 (16.9)	2 (2.4)	1 (1.2)	0	0	17 (20.5)	4 (5.2)	1 (1.3)	0	0	0	5 (6.5)
下痢	8 (9.6)	6 (7.2)	3 (3.6)	0	0	17 (20.5)	6 (7.8)	3 (3.9)	0	0	0	9 (11.7)
背部痛	9 (10.8)	5 (6.0)	1 (1.2)	1 (1.2)	0	16 (19.3)	7 (9.1)	5 (6.5)	0	0	0	12 (15.6)
血小板減少症	9 (10.8)	5 (6.0)	2 (2.4)	0	0	16 (19.3)	1 (1.3)	0	1 (1.3)	0	0	2 (2.6)
呼吸困難	8 (9.6)	4 (4.8)	3 (3.6)	0	0	15 (18.1)	3 (3.9)	2 (2.6)	1 (1.3)	0	0	6 (7.8)
嘔吐	11 (13.3)	4 (4.8)	0	0	0	15 (18.1)	2 (2.6)	0	1 (1.3)	0	0	3 (3.9)
便秘	7 (8.4)	5 (6.0)	0	0	0	12 (14.5)	2 (2.6)	5 (6.5)	0	0	0	7 (9.1)
頭痛	8 (9.6)	4 (4.8)	0	0	0	12 (14.5)	4 (5.2)	4 (5.2)	0	0	0	8 (10.4)
鼻咽頭炎	9 (10.8)	3 (3.6)	0	0	0	12 (14.5)	4 (5.2)	3 (3.9)	0	0	0	7 (9.1)
無力症	6 (7.2)	3 (3.6)	2 (2.4)	0	0	11 (13.3)	4 (5.2)	0	0	0	0	4 (5.2)
咳嗽	7 (8.4)	4 (4.8)	0	0	0	11 (13.3)	7 (9.1)	1 (1.3)	0	0	0	8 (10.4)
上気道感染	7 (8.4)	3 (3.6)	1 (1.2)	0	0	11 (13.3)	0	2 (2.6)	0	0	0	2 (2.6)
骨痛	3 (3.6)	5 (6.0)	1 (1.2)	1 (1.2)	0	10 (12.0)	2 (2.6)	1 (1.3)	0	0	0	3 (3.9)
口内炎	4 (4.8)	6 (7.2)	0	0	0	10 (12.0)	2 (2.6)	0	0	0	0	2 (2.6)
浮動性めまい	8 (9.6)	1 (1.2)	0	0	0	9 (10.8)	3 (3.9)	0	0	0	0	3 (3.9)
鼻出血	9 (10.8)	0	0	0	0	9 (10.8)	1 (1.3)	0	0	0	0	1 (1.3)
インフルエンザ	4 (4.8)	4 (4.8)	1 (1.2)	0	0	9 (10.8)	0	1 (1.3)	0	0	0	1 (1.3)
筋骨格痛	6 (7.2)	2 (2.4)	1 (1.2)	0	0	9 (10.8)	3 (3.9)	2 (2.6)	0	0	0	5 (6.5)
末梢性ニューロパチー	7 (8.4)	2 (2.4)	0	0	0	9 (10.8)	3 (3.9)	1 (1.3)	0	0	0	4 (5.2)
発熱	8 (9.6)	1 (1.2)	0	0	0	9 (10.8)	1 (1.3)	0	0	0	0	1 (1.3)

Table 48. パルボシクリブ＋レトロゾール投与群で発現頻度 10%以上の因果関係を問わない有害事象（全サイクル，グレード別）：全投与集団（A5481003 試験：第 2 相）

MedDRA/J v18.1[a] 基本語	パルボシクリブ＋レトロゾール投与 (N=83)						レトロゾール単剤投与 (N=77)					
	グレード1	グレード2	グレード3	グレード4	グレード5	全グレード	グレード1	グレード2	グレード3	グレード4	グレード5	全グレード

引用：A5481003 臨床的安全性解析（5.3.5.3.2）Table 14.3.1.1.3.b 例数（%）

データカットオフ日：2015 年 1 月 2 日

MedDRA：ICH 国際医薬用語集

a 解析時のコーディングには MedDRA v17.1 を用いた。

b 患者 ID 11183017（疾患進行による死亡）

好中球減少症については 2.1.5.1.1.3.2 項に詳細を提示するため，他に発現頻度の高かった白血球減少症，疲労および貧血について以下に概説した。

白血球減少症の発現頻度は，レトロゾール単剤投与群（3.9%）と比較して，パルボシクリブ＋レトロゾール投与群（43.4%）で高かった（Table 48）。パルボシクリブ＋レトロゾール投与群で認められた白血球減少症は，過半数の患者［20/36 例（55.6%）］でグレード 2 以下であった。グレード 3 の白血球減少症は 16 例（19.3%）に認められたが，グレード 4 の白血球減少症は認められなかった。白血球減少症により治験薬の投与を中止した患者はいなかったが，6 例（7.2%）が減量し，9 例（10.8%）が休薬した（A5481003 臨床的安全性解析 Table 14.3.1.5.1.b，Table 14.3.1.5.2.1.b，Table 14.3.1.5.3.1.b）。

疲労の発現頻度は，レトロゾール単剤投与群（23.4%）と比較して，パルボシクリブ＋レトロゾール投与群（41.0%）で高かった（Table 48）。パルボシクリブ＋レトロゾール投与群で認められた疲労は，大部分の患者［28/34 例（82.4%）］でグレード 2 以下であった。グレード 3 の疲労は 4 例（4.8%）に，グレード 4 の疲労は 2 例（2.4%）に認められた。疲労により治験薬の投与を中止した患者は 2 例（2.4%）で，2 例（2.4%）が減量し，3 例（3.6%）が休薬した（A5481003 臨床的安全性解析 Table 14.3.1.5.1.b，Table 14.3.1.5.2.1.b，Table 14.3.1.5.3.1.b）。

貧血の発現頻度は，レトロゾール単剤投与群（6.5%）と比較して，パルボシクリブ＋レトロゾール投与群（34.9%）で高かった（Table 48）。パルボシクリブ＋レトロゾール投与群で認められた貧血は，大部分の患者［25/29 例（86.2%）］でグレード 2 以下であった。グレード 3 の貧血は 3 例（3.6%）に，グレード 4 の貧血は 1 例（1.2%）に認められた。貧血により治験薬の投与を中止した患者はいなかったが，1 例（1.2%）が減量し，3 例（3.6%）が休薬した（A5481003 臨床的安全性解析 Table 14.3.1.5.1.b，Table 14.3.1.5.2.1.b，Table 14.3.1.5.3.1.b）。

また，特定の有害事象の発現頻度を，投与サイクル，サイクルの週およびグレード別に経時的に評価した［Prevalence of selected Adverse Event Reports within the first six cycles in Study A5481003］。

治験薬と関連のある有害事象

パルボシクリブ＋レトロゾール投与群で 5 例（6.0%）以上に発現した治験薬と関連のある有害事象をグレード別に Table 49 に要約した。パルボシクリブ＋レトロゾール投与群 83 例中 78 例（94.0%）およびレトロゾール単剤投与群 77 例中 33 例（42.9%）に治験薬と関連のある有害事象が認められた。

パルボシクリブ＋レトロゾール投与群の主な治験薬と関連のある有害事象（発現頻度 10%以上）は，好中球減少症 61 例（73.5%），白血球減少症 34 例（41.0%），貧血 24 例（28.9%），疲労 21 例（25.3%），脱毛症 18 例（21.7%），ほてり 17 例（20.5%），血小板減少症 16 例（19.3%），関節痛 14 例（16.9%），悪心 13 例（15.7%）および食欲減退 9 例（10.8%）であった。レトロゾール単剤投与群の主な治験薬と関連のある有害事象（発現頻度 10%以上）は，疲労 11 例（14.3%），ほてり 9 例（11.7%）および関節痛 8 例（10.4%）であった（A5481003 臨床的安全性解析 Table 14.3.1.2.4.b）。

パルボシクリブ＋レトロゾール投与群で発現頻度が最も高いグレード 3 の好中球減少症 41 例（49.4%）を除くと，いずれの投与群でも治験薬と関連のある有害事象の多くはグレード 1 またはグレード 2 であり，グレード 5 の治験薬と関連のある有害事象は認められなかった（A5481003 臨床的安全性解析 Table 14.3.1.2.4.b）。

パルボシクリブ＋レトロゾール投与群では，グレード 3 の治験薬と関連のある有害事象の発現例数は 49 例（59.0%）であった。主なグレード 3 の治験薬と関連のある有害事象（3 例以上に発現）は，好中球減少症 41 例（49.4%），白血球減少症 15 例（18.1%），疲労 4 例（4.8%）および貧血 3 例（3.6%）であった。レトロゾール単剤投与群では，グレード 3 の治験薬と関連のある有害事象の発現例数は 2 例（2.6%）で，発現した事象は好中球減少症および関節痛各 1 例（1.3%）であった（A5481003 臨床的安全性解析 Table 14.3.1.2.4.b）。

パルボシクリブ＋レトロゾール投与群では，グレード 4 の治験薬と関連のある有害事象の発現例数は 6 例（7.2%）であった。グレード 4 の治験薬と関連のある有害事象は好中球減少症 5 例（6.0%）および貧血 1 例（1.2%）であった。レトロゾール単剤投与群では，グレード 4 の治験薬と関連のある有害事象は認められなかった（A5481003 臨床的安全性解析 Table 14.3.1.2.4.b）。

パルボシクリブ＋レトロゾール投与群では，レトロゾール単剤投与群と比較してグレード 3 およびグレード 4 の治験薬と関連のある有害事象が多くみられた。これは主に好中球減少症および白血球減少症の発現頻度および好中球減少症および白血球減少症のグレードの差によるものと考えられた。

第 2 相部分で発現したすべての治験薬と関連のある有害事象を MedDRA 基本語別, グレード別, 投与群別およびコホート別に要約した（A5481003 臨床的安全性解析 Table 14.3.1.2.4.b）。

Table 49. パルボシクリブ＋レトロゾール投与群で 5 例以上に発現した治験薬と関連のある有害事象（全サイクル，グレード別）：全投与集団（A5481003 試験：第 2 相）

MedDRA/J v18.1[a] 基本語	パルボシクリブ＋レトロゾール投与 (N=83)						レトロゾール単剤投与 (N=77)					
	グレード1	グレード2	グレード3	グレード4	グレード5	全グレード	グレード1	グレード2	グレード3	グレード4	グレード5	全グレード
全有害事象	3 (3.6)	20 (24.1)	49 (59.0)	6 (7.2)	0	78 (94.0)	22 (28.6)	9 (11.7)	2 (2.6)	0	0	33 (42.9)
好中球減少症	2 (2.4)	13 (15.7)	41 (49.4)	5 (6.0)	0	61 (73.5)	1 (1.3)	0	1 (1.3)	0	0	2 (2.6)
白血球減少症	3 (3.6)	16 (19.3)	15 (18.1)	0	0	34 (41.0)	1 (1.3)	0	0	0	0	1 (1.3)
貧血	3 (3.6)	17 (20.5)	3 (3.6)	1 (1.2)	0	24 (28.9)	0	0	0	0	0	0
疲労	7 (8.4)	10 (12.0)	4 (4.8)	0	0	21 (25.3)	7 (9.1)	4 (5.2)	0	0	0	11 (14.3)
脱毛症	17 (20.5)	1 (1.2)	0	0	0	18 (21.7)	2 (2.6)	0	0	0	0	2 (2.6)
ほてり	17 (20.5)	0	0	0	0	17 (20.5)	7 (9.1)	2 (2.6)	0	0	0	9 (11.7)
血小板減少症	9 (10.8)	5 (6.0)	2 (2.4)	0	0	16 (19.3)	0	0	0	0	0	0
関節痛	10 (12.0)	4 (4.8)	0	0	0	14 (16.9)	4 (5.2)	3 (3.9)	1 (1.3)	0	0	8 (10.4)
悪心	9 (10.8)	3 (3.6)	1 (1.2)	0	0	13 (15.7)	1 (1.3)	1 (1.3)	0	0	0	2 (2.6)
食欲減退	6 (7.2)	2 (2.4)	1 (1.2)	0	0	9 (10.8)	0	0	0	0	0	0
下痢	5 (6.0)	2 (2.4)	1 (1.2)	0	0	8 (9.6)	1 (1.3)	1 (1.3)	0	0	0	2 (2.6)
口内炎	3 (3.6)	5 (6.0)	0	0	0	8 (9.6)	0	0	0	0	0	0
無力症	4 (4.8)	2 (2.4)	1 (1.2)	0	0	7 (8.4)	2 (2.6)	0	0	0	0	2 (2.6)
粘膜の炎症	4 (4.8)	3 (3.6)	0	0	0	7 (8.4)	0	0	0	0	0	0
末梢性ニューロパチー	6 (7.2)	1 (1.2)	0	0	0	7 (8.4)	2 (2.6)	0	0	0	0	2 (2.6)
便秘	3 (3.6)	3 (3.6)	0	0	0	6 (7.2)	1 (1.3)	1 (1.3)	0	0	0	2 (2.6)
味覚異常	6 (7.2)	0	0	0	0	6 (7.2)	0	0	0	0	0	0
嘔吐	4 (4.8)	2 (2..4)	0	0	0	6 (7.2)	0	0	0	0	0	0
皮膚乾燥	5 (6.0)	0	0	0	0	5 (6.0)	2 (2.6)	1 (1.3)	0	0	0	3 (3.9)
鼻出血	5 (6.0)	0	0	0	0	5 (6.0)	1 (1.3)	0	0	0	0	1 (1.3)
発疹	4 (4.8)	1 (1.2)	0	0	0	5 (6.0)	0	1 (1.3)	0	0	0	1 (1.3)

引用：A5481003 臨床的安全性解析（5.3.5.3.2）Table 14.3.1.2.4.b 例数（%）
データカットオフ日：2015 年 1 月 2 日
MedDRA：ICH 国際医薬用語集
a 解析時のコーディングには MedDRA v17.1 を用いた。

2.1.1.2. パルボシクリブとフルベストラントを併用投与した試験

2.1.1.2.1. A5481023 試験

2.1.1.2.1.1. 全体集団

因果関係を問わない有害事象

パルボシクリブ＋フルベストラント投与群で発現頻度 10%以上の治験薬との因果関係を問わない有害事象についてグレード別に Table 50 に要約した。パルボシクリブ＋フルベストラント投与群 345 例中 337 例（97.7%）およびプラセボ＋フルベストラント投与群 172 例中 153 例（89.0%）に有害事象が認められた。因果関係を問わない有害事象の発現頻度は，プラセボ＋フルベストラント投与群と比較し，パルボシクリブ＋フルベストラント投与群で高かった。

パルボシクリブ＋フルベストラント投与群の主な因果関係を問わない有害事象（発現頻度 20%以上）は，好中球減少症（集）272 例（78.8%），白血球減少症（集）157 例（45.5%），疲労 131 例（38.0%），感染症（集）118 例（34.2%），悪心 100 例（29.0%），貧血（集）90 例（26.1%），口内炎（集）87 例（25.2%）および頭痛 73 例（21.2%）であった（Table 50）。プラセボ＋フルベストラント投与群の主な因果関係を問わない有害事象（発現頻度 20%以上）は，疲労 46 例（26.7%），悪心 45 例（26.2%）および感染症（集）42 例（24.4%）であった（A5481023 治験総括報告書 Table 14.3.1.1.3.1）。

プラセボ＋フルベストラント投与群と比較して，パルボシクリブ＋フルベストラント投与群で発現頻度の差が 10%を超えて高かった因果関係を問わない有害事象は，好中球減少症（集）（パルボシクリブ＋フルベストラント投与群：78.8%，プラセボ＋フルベストラント投与群：3.5%，以下同順），白血球減少症（集）（45.5%，4.1%），疲労（38.0%，26.7%），貧血（集）（26.1%，9.9%），口内炎（集）（25.2%，11.0%）および血小板減少症（集）（19.4%，0%）であった（Table 50）。パルボシクリブ＋フルベストラント投与群で発現頻度の高かった有害事象は，疲労および口内炎（集）以外は，骨髄抑制に関連する事象であった。パルボシクリブ＋フルベストラント投与群と比較して，プラセボ＋フルベストラント投与群で発現頻度の差が 10%を超えて高かった有害事象はなかった。

パルボシクリブ＋フルベストラント投与群で発現した好中球減少症（集），白血球減少症（集）を除き，両投与群で発現した有害事象の多くはグレード 1 またはグレード 2 であった。

グレード 3 の有害事象の発現例数は，パルボシクリブ＋フルベストラント投与群では 202 例（58.6%），プラセボ＋フルベストラント投与群では 28 例（16.3%）であった（Table 50）。パルボシクリブ＋フルベストラント投与群で発現頻度 2%超のグレード 3 の有害事象は，好中球減少症（集）184 例（53.3%），白血球減少症（集）85 例（24.6%）および貧血（集）9 例（2.6%）であった。プラセボ＋フルベストラント投与群で 3 例以上にみられたグレード 3 の有害事象は，腹水および背部痛各 4 例（2.3%），感染症（集），貧血（集）および四肢痛各 3 例（1.7%）であった（A5481023 治験総括報告書 Table 14.3.1.1.3.1）。

グレード 4 の有害事象の発現例数は，パルボシクリブ＋フルベストラント投与群では 37 例（10.7%），プラセボ＋フルベストラント投与群では 3 例（1.7%）であった（Table 50）。パルボシクリブ＋フルベストラント投与群で 2 例以上にみられたグレード 4 の有害事象は，好中球減少

症（集）30 例（8.7%），白血球減少症（集），血小板減少症（集）各 2 例（0.6%）であった。プラセボ＋フルベストラント投与群で認められたグレード 4 の有害事象は，好中球減少症（集），白血球減少症（集），胆嚢炎，低酸素症および発熱性好中球減少症各 1 例（0.6%）であった（A5481023 治験総括報告書 Table 14.3.1.1.3.1）。

パルボシクリブ＋フルベストラント投与群では，プラセボ＋フルベストラント投与群と比較してグレード 3 およびグレード 4 の有害事象が多くみられた。これは主に好中球減少症（集）および白血球減少症（集）の発現頻度および好中球減少症（集）および白血球減少症（集）のグレードの差によるものと考えられた（Table 50）。

グレード 5 の有害事象が，パルボシクリブ＋フルベストラント投与群で 3 例（0.9%）に，プラセボ＋フルベストラント投与群で 2 例（1.2%）に報告された（Table 50）。死亡はいずれも本治験の対象疾患によるものであった（A5481023 治験総括報告書 Table 16.2.7.5.1）。なお，データカットオフ日（2014 年 12 月 5 日）時点で，上記の 3 例のほかにパルボシクリブ＋フルベストラント投与群の 1 例が試験期間中に死亡したが，この患者に発現した播種性血管内凝固はグレード 4（臨床試験データベース）と判定された。

Table 50. パルボシクリブ＋フルベストラント投与群で発現頻度 10%以上の因果関係を問わない有害事象（全サイクル，グレード別）：全投与集団（A5481023 試験）

集積用語/ MedDRA/J v18.1[a]	パルボシクリブ＋フルベストラント投与 (N=345)						プラセボ＋フルベストラント投与 (N=172)					
基本語	グレード1	グレード2	グレード3	グレード4	グレード5	全グレード	グレード1	グレード2	グレード3	グレード4	グレード5	全グレード
全有害事象	22 (6.4)	73 (21.2)	202 (58.6)	37 (10.7)[b]	3 (0.9)[c]	337 (97.7)	66 (38.4)	54 (31.4)	28 (16.3)	3 (1.7)	2 (1.2)[d]	153 (89.0)
好中球減少症（集）	7 (2.0)	51 (14.8)	184 (53.3)	30 (8.7)	0	272 (78.8)	2 (1.2)	3 (1.7)	0	1 (0.6)	0	6 (3.5)
白血球減少症（集）	15 (4.3)	55 (15.9)	85 (24.6)	2 (0.6)	0	157 (45.5)	4 (2.3)	2 (1.2)	0	1 (0.6)	0	7 (4.1)
疲労	87 (25.2)	37 (10.7)	7 (2.0)	0	0	131 (38.0)	31 (18.0)	13 (7.6)	2 (1.2)	0	0	46 (26.7)
感染症（集）	50 (14.5)	62 (18.0)	5 (1.4)	1 (0.3)	0	118 (34.2)	20 (11.6)	19 (11.0)	3 (1.7)	0	0	42 (24.4)
悪心	74 (21.4)	26 (7.5)	0	0	0	100 (29.0)	40 (23.3)	4 (2.3)	1 (0.6)	0	0	45 (26.2)
貧血（集）	42 (12.2)	39 (11.3)	9 (2.6)	0	0	90 (26.1)	7 (4.1)	7 (4.1)	3 (1.7)	0	0	17 (9.9)
口内炎（集）	63 (18.3)	22 (6.4)	2 (0.6)	0	0	87 (25.2)	17 (9.9)	2 (1.2)	0	0	0	19 (11.0)
頭痛	60 (17.4)	12 (3.5)	1 (0.3)	0	0	73 (21.2)	24 (14.0)	6 (3.5)	0	0	0	30 (17.4)
血小板減少症（集）	47 (13.6)	12 (3.5)	6 (1.7)	2 (0.6)	0	67 (19.4)	0	0	0	0	0	0
下痢	54 (15.7)	12 (3.5)	0	0	0	66 (19.1)	25 (14.5)	4 (2.3)	1 (0.6)	0	0	30 (17.4)
便秘	48 (13.9)	10 (2.9)	0	0	0	58 (16.8)	21 (12.2)	3 (1.7)	0	0	0	24 (14.0)
脱毛症	47 (13.6)	4 (1.2)	0	0	0	51 (14.8)	10 (5.8)	0	0	0	0	10 (5.8)
ほてり	41 (11.9)	10 (2.9)	0	0	0	51 (14.8)	23 (13.4)	5 (2.9)	0	0	0	28 (16.3)
嘔吐	36 (10.4)	13 (3.8)	1 (0.3)	0	0	50 (14.5)	19 (11.0)	1 (0.6)	1 (0.6)	0	0	21 (12.2)
発疹（集）	44 (12.8)	2 (0.6)	2 (0.6)	0	0	48 (13.9)	7 (4.1)	1 (0.6)	0	0	0	8 (4.7)
関節痛	35 (10.1)	9 (2.6)	1 (0.3)	0	0	45 (13.0)	24 (14.0)	4 (2.3)	0	0	0	28 (16.3)
咳嗽	37 (10.7)	8 (2.3)	0	0	0	45 (13.0)	14 (8.1)	4 (2.3)	0	0	0	18 (10.5)
食欲減退	32 (9.3)	9 (2.6)	3 (0.9)	0	0	44 (12.8)	10 (5.8)	3 (1.7)	0	0	0	13 (7.6)
背部痛	23 (6.7)	13 (3.8)	3 (0.9)	0	0	39 (11.3)	12 (7.0)	10 (5.8)	4 (2.3)	0	0	26 (15.1)
浮動性めまい	34 (9.9)	2 (0.6)	1 (0.3)	0	0	37 (10.7)	14 (8.1)	2 (1.2)	0	0	0	16 (9.3)
呼吸困難	19 (5.5)	17 (4.9)	0	1 (0.3)	0	37 (10.7)	7 (4.1)	3 (1.7)	1 (0.6)	0	0	11 (6.4)

引用：A5481023 治験総括報告書（5.3.5.1.3）Table 14.3.1.1.3.1　例数（%）

データカットオフ日：2014 年 12 月 5 日

MedDRA：ICH 国際医薬用語集，集：集積用語（Table 6）

a 解析時のコーディングには MedDRA v17.1 を用いた。

b グレード 4 の播種性血管内凝固（重篤な有害事象）を発現した患者 ID 10791002 は試験期間中に死亡した［A5481023 治験総括報告書（5.3.5.1.3）Table 16.2.7.1, Table 16.2.7.5］。

c 患者 ID 10011002（グレード 5 の疾患進行），患者 ID 11371014（グレード 5 の疾患進行）および患者 ID 11661006（グレード 5 の全身健康状態低下）は試験期間中に死亡した［A5481023 治験総括報告書（5.3.5.1.3）Table 16.2.7.5.1］。

d 患者 ID 10511002（グレード 5 の急性呼吸窮迫症候群）および患者 ID 12891002（グレード 5 の脳出血）は試験期間中に死亡した［A5481023 治験総括報告書（5.3.5.1.3）Table 16.2.7.5.1］。

好中球減少症および好中球数減少については 2.1.5.1.2.1 項に詳細を提示するため，他に発現頻度の高かった白血球減少症および白血球数減少について以下に概説した。

- 白血球減少症

パルボシクリブ＋フルベストラント投与群で認められた白血球減少症は，過半数の患者［47/70 例（67.1%）］でグレード 3 であり，グレード 4 の白血球減少症は認められなかった。白血球減少症により治験薬の投与を中止した患者はいなかったが，3 例（0.9%）が減量し，21 例（6.1%）が休薬した（A5481023 治験総括報告書 Table 14.3.1.1.3.1，Table 14.3.1.5.1，Table 14.3.1.5.2.1，Table 14.3.1.5.3.1）。

- 白血球数減少

パルボシクリブ＋フルベストラント投与群で認められた白血球数減少は，過半数の患者［51/92 例（55.4%）］でグレード 2 以下であった。グレード 3 の白血球数減少は 39 例（11.3%）に，グレード 4 の白血球数減少は 2 例（0.6%）に認められた。白血球数減少により治験薬の投与を中止した患者はいなかったが，9 例（2.6%）が減量し，28 例（8.1%）が休薬した（A5481023 治験総括報告書 Table 14.3.1.1.3.1，Table 14.3.1.5.1，Table 14.3.1.5.2.1，Table 14.3.1.5.3.1）。

また，パルボシクリブ＋フルベストラント投与群の患者に認められた特定の有害事象の発現頻度を投与サイクル，サイクルの週およびグレード別に経時的に評価した（Prevalence of selected Adverse Event Reports within the first six cycles in Study A5481023）。

治験薬と関連のある有害事象

パルボシクリブ＋フルベストラント投与群で発現頻度 5%以上の治験薬と関連のある有害事象についてグレード別に Table 51 に要約した。パルボシクリブ＋フルベストラント投与群 345 例中 317 例（91.9%）およびプラセボ＋フルベストラント投与群 172 例中 109 例（63.4%）に治験薬と関連のある有害事象が認められた。

パルボシクリブ＋フルベストラント投与群の主な治験薬と関連のある有害事象（発現頻度 20%以上）は，好中球減少症（集）268 例（77.7%），白血球減少症（集）157 例（45.5%），疲労 99 例（28.7%），貧血（集）82 例（23.8%）および悪心 77 例（22.3%）であった。プラセボ＋フルベストラント投与群では発現頻度 20%以上の治験薬と関連のある有害事象は認められなかった。プラセボ＋フルベストラント投与群で発現頻度 10%以上の治験薬と関連のある有害事象は疲労および悪心各 34 例（19.8%），ほてり 21 例（12.2%）および下痢 20 例（11.6%）であった（A5481023 治験総括報告書 Table 14.3.1.2.4.1）。

プラセボ＋フルベストラント投与群と比較して，パルボシクリブ＋フルベストラント投与群で発現頻度の差が 10%を超えて高かった治験薬と関連のある有害事象は，好中球減少症（集）（パルボシクリブ＋フルベストラント投与群：77.7%，プラセボ＋フルベストラント投与群：2.3%，以下同順），白血球減少症（集）（45.5%，3.5%），貧血（集）（23.8%，7.0%），血小板減少症（集）（19.1%，0%）および口内炎（集）（18.8%，4.7%）であった。パルボシクリブ＋フルベストラント投与群と比較して，プラセボ＋フルベストラント投与群で発現頻度の差が 10%を超えて高かった治験薬と関連のある有害事象はなかった。

パルボシクリブ＋フルベストラント投与群の好中球減少症（集）および白血球減少症（集）を除き，いずれの投与群でも発現頻度 5%以上の治験薬と関連のある有害事象の多くはグレード 1 またはグレード 2 であった。

グレード 3 の治験薬と関連のある有害事象の発現例数は，パルボシクリブ＋フルベストラント投与群が 194 例（56.2%），プラセボ＋フルベストラント投与群が 8 例（4.7%）であった（Table 51）。パルボシクリブ＋フルベストラント投与群で発現頻度 2%超の事象は，好中球減少症（集）178 例（51.6%），白血球減少症（集）85 例（24.6%）および貧血（集）8 例（2.3%）であり，プラセボ＋フルベストラント投与群で 2 例以上に発現した事象は貧血（集）および疲労各 2 例（1.2%）であった（A5481023 治験総括報告書 Table 14.3.1.2.4.1）。

グレード 4 の治験薬と関連のある有害事象の発現例数は，パルボシクリブ＋フルベストラント投与群が 32 例（9.3%），プラセボ＋フルベストラント投与群が 2 例（1.2%）であった。パルボシクリブ＋フルベストラント投与群の主なグレード 4 の治験薬と関連のある有害事象（2 例以上に発現）は，好中球減少症（集）30 例（8.7%），白血球減少症（集）および血小板減少症（集）各 2 例（0.6%）であった。プラセボ＋フルベストラント投与群では，グレード 4 の治験薬と関連のある有害事象が 2 例に 3 件［白血球減少症（集），好中球減少症（集）および胆嚢炎］認められた（A5481023 治験総括報告書 Table 14.3.1.2.4.1）。いずれの投与群でも，グレード 5 の治験薬と関連のある有害事象は認められなかった（Table 51）。

Table 51. パルボシクリブ＋フルベストラント投与群で発現頻度 5%以上の治験薬と関連のある有害事象（全サイクル，グレード別）：全投与集団（A5481023 試験）

集積用語/ MedDRA/J v18.1[a] 基本語	パルボシクリブ＋フルベストラント投与 (N=345)						プラセボ＋フルベストラント投与 (N=172)					
	グレード1	グレード2	グレード3	グレード4	グレード5	全グレード	グレード1	グレード2	グレード3	グレード4	グレード5	全グレード
全有害事象	22 (6.4)	69 (20.0)	194 (56.2)	32 (9.3)	0	317 (91.9)	71 (41.3)	28 (16.3)	8 (4.7)	2 (1.2)	0	109 (63.4)
好中球減少症（集）	7 (2.0)	53 (15.4)	178 (51.6)	30 (8.7)	0	268 (77.7)	2 (1.2)	1 (0.6)	0	1 (0.6)	0	4 (2.3)
白血球減少症（集）	15 (4.3)	55 (15.9)	85 (24.6)	2 (0.6)	0	157 (45.5)	3 (1.7)	2 (1.2)	0	1 (0.6)	0	6 (3.5)
疲労	66 (19.1)	28 (8.1)	5 (1.4)	0	0	99 (28.7)	23 (13.4)	9 (5.2)	2 (1.2)	0	0	34 (19.8)
貧血（集）	37 (10.7)	37 (10.7)	8 (2.3)	0	0	82 (23.8)	6 (3.5)	4 (2.3)	2 (1.2)	0	0	12 (7.0)
悪心	66 (19.1)	11 (3.2)	0	0	0	77 (22.3)	32 (18.6)	2 (1.2)	0	0	0	34 (19.8)
血小板減少症（集）	47 (13.6)	12 (3.5)	5 (1.4)	2 (0.6)	0	66 (19.1)	0	0	0	0	0	0
口内炎（集）	46 (13.3)	17 (4.9)	2 (0.6)	0	0	65 (18.8)	8 (4.7)	0	0	0	0	8 (4.7)
脱毛症	41 (11.9)	4 (1.2)	0	0	0	45 (13.0)	9 (5.2)	0	0	0	0	9 (5.2)
ほてり	30 (8.7)	9 (2.6)	0	0	0	39 (11.3)	17 (9.9)	4 (2.3)	0	0	0	21 (12.2)
下痢	32 (9.3)	5 (1.4)	0	0	0	37 (10.7)	17 (9.9)	2 (1.2)	1 (0.6)	0	0	20 (11.6)
発疹（集）	32 (9.3)	1 (0.3)	2 (0.6)	0	0	35 (10.1)	4 (2.3)	0	0	0	0	4 (2.3)
感染症（集）	18 (5.2)	13 (3.8)	2 (0.6)	0	0	33 (9.6)	4 (2.3)	3 (1.7)	0	0	0	7 (4.1)
便秘	26 (7.5)	2 (0.6)	0	0	0	28 (8.1)	11 (6.4)	2 (1.2)	0	0	0	13 (7.6)
頭痛	21 (6.1)	6 (1.7)	0	0	0	27 (7.8)	12 (7.0)	1 (0.6)	0	0	0	13 (7.6)
嘔吐	21 (6.1)	5 (1.4)	1 (0.3)	0	0	27 (7.8)	9 (5.2)	0	0	0	0	9 (5.2)
食欲減退	21 (6.1)	4 (1.2)	1 (0.3)	0	0	26 (7.5)	8 (4.7)	2 (1.2)	0	0	0	10 (5.8)
関節痛	20 (5.8)	3 (0.9)	0	0	0	23 (6.7)	12 (7.0)	1 (0.6)	0	0	0	13 (7.6)
口内乾燥	17 (4.9)	1 (0.3)	0	0	0	18 (5.2)	9 (5.2)	1 (0.6)	0	0	0	10 (5.8)

引用：A5481023 治験総括報告書（5.3.5.1.3）Table 14.3.1.2.4.1 例数（%）
データカットオフ日：2014 年 12 月 5 日
MedDRA：ICH 国際医薬用語集，集：集積用語（Table 6）
a 解析時のコーディングには MedDRA v17.1 を用いた。

2.1.1.2.1.2. 日本人集団

因果関係を問わない有害事象

パルボシクリブ＋フルベストラント投与群の日本人患者集団または日本人以外の患者集団いずれかで発現頻度 10%以上の治験薬との因果関係を問わない有害事象を Table 52 に要約した。

いずれの投与群においても，すべての日本人患者で因果関係を問わない有害事象が認められた。パルボシクリブ＋フルベストラント投与群の主な因果関係を問わない有害事象（発現頻度 20%以上）は，好中球減少症（集）25 例（92.6%），白血球減少症（集）20 例（74.1%），感染症（集）16 例（59.3%），口内炎（集）12 例（44.4%），血小板減少症（集）10 例（37.0%），貧血（集）および発疹（集）各 8 例（29.6%），悪心 7 例（25.9%）および疲労 6 例（22.2%）であった。プラセボ＋フルベストラント投与群の主な因果関係を問わない有害事象（発現頻度 20%以上）は，感染症（集）3 例（37.5%），貧血（集），疲労，頭痛，好中球減少症（集），悪心および口内炎（集）各 2 例（25.0%）であった（A5481023 臨床的安全性解析 Table 14.3.1.1.3.1.j1）。

プラセボ＋フルベストラント投与群と比較して，パルボシクリブ＋フルベストラント投与群で発現頻度の差が 20%を超えて高かった因果関係を問わない有害事象は，好中球減少症（集）（パルボシクリブ＋フルベストラント投与群：92.6%，プラセボ＋フルベストラント投与群：25.0%，以下同順），白血球減少症（集）（74.1%，12.5%），感染症（集）（59.3%，37.5%），血小板減少症（集）（37.0%，0%）および発疹（集）（29.6%，0%）であった。パルボシクリブ＋フルベストラント投与群と比較して，プラセボ＋フルベストラント投与群で発現頻度の差が 20%を超えて高かった因果関係を問わない有害事象はなかった。

パルボシクリブ＋フルベストラント投与群の日本人患者と日本人以外の患者を比較して，日本人患者で発現頻度の差が 20%を超えて高かった因果関係を問わない有害事象は，白血球減少症（集）（日本人患者：74.1%，日本人以外の患者：43.1%，以下同順），感染症（集）（59.3%，32.1%）および口内炎（集）（44.4%，23.6%）であり，日本人以外の患者で日本人に比べ，発現頻度の差が 20%を超えて高かった因果関係を問わない有害事象はなかった。

Table 52. パルボシクリブ＋フルベストラント投与群の日本人患者または日本人以外の患者いずれかで発現頻度 10%以上の因果関係を問わない有害事象（全サイクル，全グレード）：全投与集団（A5481023 試験）

集積用語/ MedDRA/J v18.1[a] 基本語	パルボシクリブ＋フルベストラント投与		プラセボ＋フルベストラント投与	
	日本人 (N=27)	日本人以外 (N=318)	日本人 (N=8)	日本人以外 (N=164)
全有害事象	27 (100)	310 (97.5)	8 (100)	145 (88.4)
好中球減少症（集）	25 (92.6)	247 (77.7)	2 (25.0)	4 (2.4)
白血球減少症（集）	20 (74.1)	137 (43.1)	1 (12.5)	6 (3.7)
感染症（集）	16 (59.3)	102 (32.1)	3 (37.5)	39 (23.8)
口内炎（集）	12 (44.4)	75 (23.6)	2 (25.0)	17 (10.4)
血小板減少症（集）	10 (37.0)	57 (17.9)	0	0
貧血（集）	8 (29.6)	82 (25.8)	2 (25.0)	15 (9.1)
発疹（集）	8 (29.6)	40 (12.6)	0	8 (4.9)
悪心	7 (25.9)	93 (29.2)	2 (25.0)	43 (26.2)
疲労	6 (22.2)	125 (39.3)	2 (25.0)	44 (26.8)
頭痛	5 (18.5)	68 (21.4)	2 (25.0)	28 (17.1)
発熱	5 (18.5)	25 (7.9)	1 (12.5)	6 (3.7)
便秘	4 (14.8)	54 (17.0)	1 (12.5)	23 (14.0)
下痢	4 (14.8)	62 (19.5)	0	30 (18.3)
脱毛症	3 (11.1)	48 (15.1)	1 (12.5)	9 (5.5)
ほてり	3 (11.1)	48 (15.1)	0	28 (17.1)
背部痛	2 (7.4)	37 (11.6)	1 (12.5)	25 (15.2)
関節痛	1 (3.7)	44 (13.8)	1 (12.5)	27 (16.5)
食欲減退	1 (3.7)	43 (13.5)	1 (12.5)	12 (7.3)
浮動性めまい	1 (3.7)	36 (11.3)	0	16 (9.8)
四肢痛	1 (3.7)	33 (10.4)	0	19 (11.6)
嘔吐	1 (3.7)	49 (15.4)	1 (12.5)	20 (12.2)
咳嗽	0	45 (14.2)	0	18 (11.0)
呼吸困難	0	37 (11.6)	0	11 (6.7)

引用：A5481023 臨床的安全性解析（5.3.5.3.2）Table 14.3.1.1.3.1.j1，Table 14.3.1.1.3.1.nj　例数（%）
データカットオフ日：2014 年 12 月 5 日
MedDRA：ICH 国際医薬用語集，集：集積用語（Table 6）
a 解析時のコーディングには MedDRA v17.1 を用いた。

パルボシクリブ＋フルベストラント投与群の日本人患者で発現頻度 10%以上の因果関係を問わない有害事象をグレード別に Table 53 に要約した。

パルボシクリブ＋フルベストラント投与群で発現した好中球減少症（集）および白血球減少症（集）（主にグレード 3）を除き，両投与群で発現した有害事象の多くはグレード 1 またはグレード 2 であった。

グレード 3 の有害事象の発現例数は，パルボシクリブ＋フルベストラント投与群では 18 例（66.7%），プラセボ＋フルベストラント投与群では 1 例（12.5%）であった（Table 53）。パルボシクリブ＋フルベストラント投与群で発現頻度 5%超のグレード 3 の有害事象は，好中球減少症（集）18 例（66.7%）および白血球減少症（集）9 例（33.3%）であった。プラセボ＋フルベストラント投与群で発現したグレード 3 の有害事象は，貧血（集），骨折，高カリウム血症および高マグネシウム血症（各 1 例）であった（A5481023 臨床的安全性解析 Table 14.3.1.1.3.1.j1）。

グレード 4 の有害事象の発現例数は, パルボシクリブ＋フルベストラント投与群では 7 例（25.9%）であり，プラセボ＋フルベストラント投与群では認められなかった（Table 53）。パルボシクリブ＋フルベストラント投与群で 2 例以上にみられたグレード 4 の有害事象は, 好中球減少症（集）7 例（25.9%）であった（A5481023 臨床的安全性解析 Table 14.3.1.1.3.1.j1）。

グレード 5 の有害事象はいずれの投与群でも認められなかった。パルボシクリブ＋フルベストラント投与群では，プラセボ＋フルベストラント投与群と比較してグレード 3 およびグレード 4 の有害事象が多くみられた。これは主に好中球減少症（集）および白血球減少症（集）の発現頻度および好中球減少症（集）および白血球減少症（集）のグレードの差によるものと考えられた（Table 53）。

Table 53. パルボシクリブ＋フルベストラント投与群の日本人患者で発現頻度 10%以上の因果関係を問わない有害事象（全サイクル，グレード別）：全投与集団（A5481023 試験）

集積用語/ MedDRA/J v18.1[a]	パルボシクリブ＋フルベストラント投与 (N=27)						プラセボ＋フルベストラント投与 (N=8)					
基本語	グレード1	グレード2	グレード3	グレード4	グレード5	全グレード	グレード1	グレード2	グレード3	グレード4	グレード5	全グレード
全有害事象	1 (3.7)	1 (3.7)	18 (66.7)	7 (25.9)	0	27 (100)	4 (50.0)	3 (37.5)	1 (12.5)	0	0	8 (100)
好中球減少症（集）	0	0	18 (66.7)	7 (25.9)	0	25 (92.6)	1 (12.5)	1 (12.5)	0	0	0	2 (25.0)
白血球減少症（集）	0	10 (37.0)	9 (33.3)	1 (3.7)	0	20 (74.1)	1 (12.5)	0	0	0	0	1 (12.5)
感染症（集）	11 (40.7)	5 (18.5)	0	0	0	16 (59.3)	1 (12.5)	2 (25.0)	0	0	0	3 (37.5)
口内炎（集）	7 (25.9)	5 (18.5)	0	0	0	12 (44.4)	2 (25.0)	0	0	0	0	2 (25.0)
血小板減少症（集）	9 (33.3)	1 (3.7)	0	0	0	10 (37.0)	0	0	0	0	0	0
貧血（集）	3 (11.1)	4 (14.8)	1 (3.7)	0	0	8 (29.6)	1 (12.5)	0	1 (12.5)	0	0	2 (25.0)
発疹（集）	7 (25.9)	0	1 (3.7)	0	0	8 (29.6)	0	0	0	0	0	0
悪心	6 (22.2)	1 (3.7)	0	0	0	7 (25.9)	2 (25.0)	0	0	0	0	2 (25.0)
疲労	5 (18.5)	1 (3.7)	0	0	0	6 (22.2)	1 (12.5)	1 (12.5)	0	0	0	2 (25.0)
頭痛	5 (18.5)	0	0	0	0	5 (18.5)	2 (25.0)	0	0	0	0	2 (25.0)
発熱	5 (18.5)	0	0	0	0	5 (18.5)	1 (12.5)	0	0	0	0	1 (12.5)
便秘	3 (11.1)	1 (3.7)	0	0	0	4 (14.8)	1 (12.5)	0	0	0	0	1 (12.5)
下痢	4 (14.8)	0	0	0	0	4 (14.8)	0	0	0	0	0	0
脱毛症	3 (11.1)	0	0	0	0	3 (11.1)	1 (12.5)	0	0	0	0	1 (12.5)
ほてり	3 (11.1)	0	0	0	0	3 (11.1)	0	0	0	0	0	0

引用：A5481023 臨床的安全性解析（5.3.5.3.2）Table 14.3.1.1.3.1.j1 例数（%）
データカットオフ日：2014 年 12 月 5 日
MedDRA：ICH 国際医薬用語集，集：集積用語（Table 6）
a 解析時のコーディングには MedDRA v17.1 を用いた。

治験薬と関連のある有害事象

パルボシクリブ＋フルベストラント投与群の日本人患者集団または日本人以外の患者集団いずれかで発現頻度 10%以上の治験薬と関連のある有害事象を Table 54 に要約した。

日本人患者での治験薬と関連のある有害事象の発現頻度は，パルボシクリブ＋フルベストラント投与群で 100%，プラセボ＋フルベストラント投与群で 87.5%であった。パルボシクリブ＋フルベストラント投与群の主な治験薬と関連のある有害事象（発現頻度 20%以上）は，好中球減少症（集）25 例（92.6%），白血球減少症（集）20 例（74.1%），口内炎（集）12 例（44.4%），血小板減少症（集）10 例（37.0%），貧血（集）8 例（29.6%），感染症（集）および悪心各 7 例（25.9%），疲労および発疹（集）各 6 例（22.2%）であった。プラセボ＋フルベストラント投与群の主な治験薬と関連のある有害事象（発現頻度 20%以上）は，貧血（集），疲労および頭痛各 2 例（25.0%）であった（A5481023 臨床的安全性解析 Table 14.3.1.2.4.1.j1）。

プラセボ＋フルベストラント投与群と比較して，パルボシクリブ＋フルベストラント投与群で発現頻度の差が 20%を超えて高かった治験薬と関連のある有害事象は，好中球減少症（集）（パルボシクリブ＋フルベストラント投与群：92.6%，プラセボ＋フルベストラント投与群：12.5%，以下同順），白血球減少症（集）（74.1%，0%），口内炎（集）（44.4%，0%），血小板減少症（集）（37.0%，0%），悪心（25.9%，0%）および発疹（集）（22.2%，0%）であった。パルボシクリブ＋フルベストラント投与群と比較して，プラセボ＋フルベストラント投与群で発現頻度の差が 20%を超えて高かった治験薬と関連のある有害事象はなかった。

パルボシクリブ＋フルベストラント投与群の日本人患者と日本人以外の患者を比較して，日本人患者で発現頻度の差が 20%を超えて高かった治験薬と関連のある有害事象は，白血球減少症（集）（日本人患者：74.1%，日本人以外の患者：43.1%，以下同順）および口内炎（集）（44.4%，16.7%）であり，日本人以外の患者で日本人に比べ，発現頻度の差が 20%を超えて高かった治験薬と関連のある有害事象はなかった。

Table 54. パルボシクリブ＋フルベストラント投与群の日本人患者または日本人以外の患者いずれかで発現頻度 10%以上の治験薬と関連のある有害事象（全サイクル，全グレード）：全投与集団（A5481023 試験）

集積用語/ MedDRA/J v18.1[a] 基本語	パルボシクリブ＋フルベストラント投与		プラセボ＋フルベストラント投与	
	日本人 (N=27)	日本人以外 (N=318)	日本人 (N=8)	日本人以外 (N=164)
全有害事象	27 (100)	290 (91.2)	7 (87.5)	102 (62.2)
好中球減少症（集）	25 (92.6)	243 (76.4)	1 (12.5)	3 (1.8)
白血球減少症（集）	20 (74.1)	137 (43.1)	0	6 (3.7)
口内炎（集）	12 (44.4)	53 (16.7)	0	8 (4.9)
血小板減少症（集）	10 (37.0)	56 (17.6)	0	0
貧血（集）	8 (29.6)	74 (23.3)	2 (25.0)	10 (6.1)
感染症（集）	7 (25.9)	26 (8.2)	1 (12.5)	6 (3.7)
悪心	7 (25.9)	70 (22.0)	0	34 (20.7)
疲労	6 (22.2)	93 (29.2)	2 (25.0)	32 (19.5)
発疹（集）	6 (22.2)	29 (9.1)	0	4 (2.4)
発熱	4 (14.8)	6 (1.9)	1 (12.5)	0
脱毛症	3 (11.1)	42 (13.2)	1 (12.5)	8 (4.9)
便秘	3 (11.1)	25 (7.9)	1 (12.5)	12 (7.3)
下痢	3 (11.1)	34 (10.7)	0	20 (12.2)
頭痛	3 (11.1)	24 (7.5)	2 (25.0)	11 (6.7)
ほてり	3 (11.1)	36 (11.3)	0	21 (12.8)

引用：A5481023 臨床的安全性解析（5.3.5.3.2）Table 14.3.1.2.4.1.j1，Table 14.3.1.2.4.1.nj1　例数（%）
データカットオフ日：2014 年 12 月 5 日
MedDRA：ICH 国際医薬用語集，集：集積用語（Table 6）
a 解析時のコーディングには MedDRA v17.1 を用いた。

パルボシクリブ＋フルベストラント投与群の日本人患者で発現頻度 10%以上の治験薬と関連のある有害事象をグレード別に Table 55 に要約した。

パルボシクリブ＋フルベストラント投与群で発現した好中球減少症（集）および白血球減少症（集）（主にグレード 3）を除き，両投与群で発現した有害事象の多くはグレード 1 またはグレード 2 であった。

グレード 3 の有害事象の発現例数は，パルボシクリブ＋フルベストラント投与群では 18 例（66.7%），プラセボ＋フルベストラント投与群では 1 例（12.5%）であった（Table 55）。パルボシクリブ＋フルベストラント投与群で発現頻度 5%超のグレード 3 の有害事象は，好中球減少症（集）18 例（66.7%）および白血球減少症（集）9 例（33.3%）であった。プラセボ＋フルベストラント投与群で発現したグレード 3 の有害事象は，貧血（集）1 例であった（A5481023 臨床的安全性解析 Table 14.3.1.2.4.1.j1）。

グレード 4 の有害事象の発現例数は，パルボシクリブ＋フルベストラント投与群では 7 例（25.9%）であり，プラセボ＋フルベストラント投与群では認められなかった（Table 55）。パルボシクリブ＋フルベストラント投与群で 2 例以上にみられたグレード 4 の有害事象は，好中球減少症（集）7 例（25.9%）であった（A5481023 臨床的安全性解析 Table 14.3.1.2.4.1.j1）。

グレード 5 の有害事象はいずれの投与群でも認められなかった。パルボシクリブ＋フルベストラント投与群では，プラセボ＋フルベストラント投与群と比較してグレード 3 およびグレード 4 の有害事象が多くみられた。これは主に好中球減少症（集）および白血球減少症（集）の発現頻度および好中球減少症（集）のグレードの差によるものと考えられた（Table 55）。

Table 55. パルボシクリブ＋フルベストラント投与群の日本人患者で発現頻度 10%以上の治験薬と関連のある有害事象（全サイクル，グレード別）：全投与集団（A5481023 試験）

集積用語/ MedDRA/J v18.1[a]	パルボシクリブ＋フルベストラント投与 (N=27)						プラセボ＋フルベストラント投与 (N=8)					
基本語	グレード1	グレード2	グレード3	グレード4	グレード5	全グレード	グレード1	グレード2	グレード3	グレード4	グレード5	全グレード
全有害事象	1 (3.7)	1 (3.7)	18 (66.7)	7 (25.9)	0	27 (100)	3 (37.5)	3 (37.5)	1 (12.5)	0	0	7 (87.5)
好中球減少症（集）	0	0	18 (66.7)	7 (25.9)	0	25 (92.6)	1 (12.5)	0	0	0	0	1 (12.5)
白血球減少症（集）	0	10 (37.0)	9 (33.3)	1 (3.7)	0	20 (74.1)	0	0	0	0	0	0
口内炎（集）	7 (25.9)	5 (18.5)	0	0	0	12 (44.4)	0	0	0	0	0	0
血小板減少症（集）	9 (33.3)	1 (3.7)	0	0	0	10 (37.0)	0	0	0	0	0	0
貧血（集）	3 (11.1)	4 (14.8)	1 (3.7)	0	0	8 (29.6)	1 (12.5)	0	1 (12.5)	0	0	2 (25.0)
感染症（集）	4 (14.8)	3 (11.1)	0	0	0	7 (25.9)	0	1 (12.5)	0	0	0	1 (12.5)
悪心	6 (22.2)	1 (3.7)	0	0	0	7 (25.9)	0	0	0	0	0	0
疲労	5 (18.5)	1 (3.7)	0	0	0	6 (22.2)	1 (12.5)	1 (12.5)	0	0	0	2 (25.0)
発疹（集）	5 (18.5)	0	1 (3.7)	0	0	6 (22.2)	0	0	0	0	0	0
発熱	4 (14.8)	0	0	0	0	4 (14.8)	1 (12.5)	0	0	0	0	1 (12.5)
脱毛症	3 (11.1)	0	0	0	0	3 (11.1)	1 (12.5)	0	0	0	0	1 (12.5)
便秘	2 (7.4)	1 (3.7)	0	0	0	3 (11.1)	1 (12.5)	0	0	0	0	1 (12.5)
下痢	3 (11.1)	0	0	0	0	3 (11.1)	0	0	0	0	0	0
頭痛	3 (11.1)	0	0	0	0	3 (11.1)	2 (25.0)	0	0	0	0	2 (25.0)
ほてり	3 (11.1)	0	0	0	0	3 (11.1)	0	0	0	0	0	0

引用：A5481023 臨床的安全性解析（5.3.5.3.2）Table 14.3.1.2.4.1.j1 例数（%）
データカットオフ日：2014 年 12 月 5 日
MedDRA：ICH 国際医薬用語集，集：集積用語（Table 6）
a 解析時のコーディングには MedDRA v17.1 を用いた。

2.1.2. 死亡

パルボシクリブの臨床試験で報告された試験期間中の死亡（治験薬投与開始から治験薬最終投与後 28 日までの死亡[a]）を Table 56 に要約した。なお，治験薬最終投与日または死亡日が不明の場合は，試験期間中の死亡に含めた。

ファイザー社が実施した進行乳癌患者を対象とした臨床試験のうち，A5481008 試験，A5481003 試験，A5481034 試験，A5481027 試験および A5481023 試験（[redacted]データカットオフ日は 20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日）ならびに A5481010 試験（データカットオフ日は 2016 年 3 月 4 日）において，試験期間中の死亡例が 35 例（1.9%[b]）報告された。治験薬別では，パルボシクリブ＋レトロゾール投与例［A5481008 試験，A5481010 試験（第 2 相部分），A5481003 試験および A5481034 試験］が 21 例，盲検薬（パルボシクリブまたはプラセボ）＋レトロゾール投与例（A5481027 試験）が 2 例，パルボシクリブ＋フルベストラント投与例（A5481023 試験）が 5 例，プラセボ＋レトロゾール投与例（A5481008 試験）が 4 例，プラセボ＋フルベストラント投与例（A5481023 試験）が 3 例であった。死亡例 35 例において最もよくみられた死亡に至った有害事象は疾患進行 12 例（34.3%）であった［治験薬別の内訳はパルボシクリブとレトロゾールまたはフルベストラントを併用した患者 11 例，盲検薬（パルボシクリブまたはプラセボ）とレトロゾールを併用した患者 1 例］。これらの試験でみられた死亡に至った有害事象の種類または発現頻度に明らかな傾向は認められなかった。

ファイザー社が実施した試験のうち，完了した試験における死亡例一覧を 7 付録に示した。

医師主導臨床試験（20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日時点）では，試験期間中の死亡例が 27 例（登録例数 1669 例）報告された。医師主導臨床試験で最もよくみられた死亡に至った有害事象は，ファイザー社が実施した臨床試験と同様に，疾患進行（17/27 例）であり，このうち大部分は乳癌以外の悪性疾患患者（14/17 例）であった（2.1.2.4.2 項および 2.1.2.4.4 項）。

[a] A5481001 試験は治験薬最終投与後 30 日までの死亡

[b] 母数 1884 例（内訳：A5481008 試験 666 例，A5481010 試験第 1 相パート 2 および第 2 相部分 48 例，A5481003 試験 172 例，A5481034 試験 291 例，A5481027 試験 172 例，A5481019 試験 18 例，A5481023 試験 517 例）

Table 56.　パルボシクリブの安全性評価に用いた臨床試験における試験期間中の死亡

対象集団／試験／投与群	死亡例数（%）[a]
ファイザー社が実施した臨床試験	
進行乳癌患者を対象としてパルボシクリブまたはプラセボをレトロゾールと併用投与する，あるいはレトロゾール単剤を投与する試験	
A5481008 試験（第 3 相，完了，N=666）	14 (2.1)
パルボシクリブ＋レトロゾール投与（N=444）	10 (2.3)
プラセボ＋レトロゾール投与（N=222）	4 (1.8)
A5481003 試験（第 1/2 相，完了，N=172）	1 (0.6)
第 1 相：パルボシクリブ＋レトロゾール投与（N=12）	0
第 2 相：（N=160）	1 (0.6)
パルボシクリブ＋レトロゾール投与（N=83）	1 (1.2)
レトロゾール単剤投与（N=77）	0
A5481034 試験（Expanded Access Study，継続中）： パルボシクリブ＋レトロゾール投与（N=291）	9 (3.1)[b]
A5481027 試験（第 3 相，継続中）： 盲検薬（パルボシクリブまたはプラセボ）＋レトロゾール投与（N=172）	2 (1.2)
A5481019 試験（第 1 相，継続中）： パルボシクリブ＋レトロゾール投与（N=18）	0
進行乳癌患者を対象としてパルボシクリブまたはプラセボをフルベストラント（±ゴセレリン）と併用投与する試験	
A5481023 試験（第 3 相，完了，N=517）	8 (1.5)
パルボシクリブ＋フルベストラント投与（N=345）	5 (1.4)
プラセボ＋フルベストラント投与（N=172）	3 (1.7)
日本人の進行固形癌患者（進行乳癌患者を含む）を対象としてパルボシクリブを単剤投与またはレトロゾールと併用投与する試験	
A5481010 試験（第 1/2 相，完了，N=60）	1 (1.7)
第 1 相パート 1：パルボシクリブ投与（N=12）[c]	0
第 1 相パート 2：パルボシクリブ＋レトロゾール投与（N=6）	0
第 2 相：パルボシクリブ＋レトロゾール投与（N=42）	1 (2.4)
肝機能障害を有する被験者を対象とした試験	
A5481013 試験（第 1 相，継続中，N=18）	0
悪性疾患を有する患者を対象としてパルボシクリブを単剤投与または他剤と併用投与する試験	
A5481001 試験（第 1 相，完了，N=74）	7 (9.5)
A5481002 試験（第 1 相，完了，N=17）	1 (5.9)
A5481004 試験（第 1/2 相，完了，N=51）	2 (3.9)
合計	**45**
医師主導臨床試験	
乳癌患者を対象とした試験	
パルボシクリブ単剤投与（1 試験，N=80）	0
パルボシクリブ＋内分泌療法（17 試験，N=1119）	8[d]
パルボシクリブ＋化学療法（2 試験，N=35）	0
乳癌以外の悪性疾患患者を対象とした試験	
パルボシクリブ単剤投与（14 試験，N=435）	19[e]
合計	**27**

Table 56.　パルボシクリブの安全性評価に用いた臨床試験における試験期間中の死亡

対象集団／試験／投与群	死亡例数（%）[a]

引用 : Table 1, Table 2, A5481008 治験総括報告書（5.3.5.1.2）Table 14.3.3.1, A5481010 臨床的安全性解析（5.3.5.3.2）Table 14.3.2.3.1.a, A5481010（Phase 2）治験総括報告書（5.3.5.2.1）Table 14.3.2.3.1.b, A5481003 臨床的安全性解析（5.3.5.3.2）Table 14.3.3.a, Table 14.3.3.1.b, A5481034 臨床的安全性解析（5.3.5.4.2）Table 5.4.1.1, Table 5.4.1.4, A5481027 臨床的安全性解析（5.3.5.4.3）Table 5.3.1.1, A5481023 臨床的安全性解析（5.3.5.3.2）Table 14.3.3.1, A5481019 臨床的安全性解析（5.3.5.4.4）Table 5.10.1.1, A5481013 臨床的安全性解析（5.3.3.3.2）Table 5.9.1.3, A5481001 治験総括報告書（5.3.3.2.1）Table 10.5.2, A5481002 治験総括報告書（5.3.4.2.1）Table 13.6.4, A5481004 治験総括報告書（5.3.5.4.1）Table 14.3.2.1, 医師主導臨床試験臨床的安全性解析（5.3.5.3.2）Table 5.5.1.1, Table 5.6.1.1, Table 5.6.1.4, Table 5.7.1.1, Table 5.8.1.1, Table 5.8.1.4

試験期間中の死亡とは治験薬投与開始から治験薬最終投与後 28 日までの死亡とした（A5481001 試験は治験薬最終投与後 30 日まで）。

a ファイザー社が実施した臨床試験では投与例数を対象に割合を算出した。医師主導臨床試験では投与例数の情報がないため（登録例数のみ）割合を算出しなかった。

b A5481034 臨床的安全性解析（5.3.5.4.2）Table 5.4.1.1 では 10 例の死亡が集計されているが，このうち 1 例（事象 ID 2015467374）は治験薬最終投与後 28 日より後に死亡したため，試験期間中の死亡例には含めなかった［A5481034 臨床的安全性解析（5.3.5.4.2）Table 5.4.1.4］。

c A5481010 試験の第 1 相パート 1 では固形癌患者を対象としてパルボシクリブを単剤投与した。

d 医師主導臨床試験臨床的安全性解析（5.3.5.3.2）Table 5.6.1.1 では 10 例の死亡が集計されているが，このうち 2 例（事象 ID 2014165798，事象 ID 2015437939）は治験薬最終投与後 28 日より後に死亡したため，試験期間中の死亡例には含めなかった［医師主導臨床試験臨床的安全性解析（5.3.5.3.2）Table 5.6.1.4］。

e 医師主導臨床試験臨床的安全性解析（5.3.5.3.2）Table 5.8.1.1 では 22 例の死亡が集計されているが，このうち 3 例（事象 ID 20111273560，事象 ID 2013272860，事象 ID 2016076379）は治験薬最終投与後 28 日より後に死亡したため, 試験期間中の死亡例には含めなかった［医師主導臨床試験臨床的安全性解析（5.3.5.3.2）Table 5.8.1.4］。

2.1.2.1. パルボシクリブとレトロゾールを併用投与した試験

2.1.2.1.1. A5481008 試験

2.1.2.1.1.1. 全体集団

試験期間中の死亡例を Table 57 に要約した。試験期間中の死亡例はパルボシクリブ＋レトロゾール投与群で 10 例（2.3%），プラセボ＋レトロゾール投与群で 4 例（1.8%）報告された。

Table 57. 試験期間中の死亡：全投与集団（A5481008 試験）

	パルボシクリブ＋レトロゾール投与 (N=444)	プラセボ＋レトロゾール投与 (N=222)
試験期間中の死亡 [a]	10 (2.3)	4 (1.8)
死因		
治験対象疾患	3 (0.7)	2 (0.9)
治験薬の毒性	0[b]	0[c]
不明	0	1 (0.5)
その他 [d]	7 (1.6)	1 (0.5)

引用：A5481008 治験総括報告書（5.3.5.1.2）Table 14.3.3.1，Table 16.2.7.5.1　　例数（%）
データカットオフ日：2016 年 2 月 26 日

a 試験期間中の死亡とは治験薬投与開始から治験薬最終投与後 28 日までの死亡とした。
b データカットオフ時点で，臨床試験データベース（症例報告書の「Notice of Death」頁）には，パルボシクリブ＋レトロゾール投与群の試験期間中の死亡例 10 例に，治験薬と関連のある死亡に至った（グレード 5）有害事象は報告されていなかったが，その時点で治験薬と関連のある有害事象として報告されていたグレード 3 の肺炎［患者 ID 11421010（事象 ID 2015169497）］が，その後にグレード 5 に更新された。
c Table 57 は症例報告書の「Notice of Death」頁を基に作成している。「Notice of Death」頁では，プラセボ＋レトロゾール投与群に治験薬と関連のある死亡は認められなかったが，症例報告書の「Adverse Events」頁を基に作成した Table 16.2.7.5.1 では患者 ID 12501001（事象 ID 2014264850）に治験薬（プラセボ）と関連のある死亡に至った有害事象が 2 件（下気道感染および肺塞栓症，いずれもグレード 5）記載されていた。
d パルボシクリブ＋レトロゾール投与群 7 例およびプラセボ＋レトロゾール投与群 1 例の死因が「その他」と報告された。パルボシクリブ＋レトロゾール投与群 7 例の内訳は，他院にて肩痛緩和のための注射の治療中に死亡（1 例），急性呼吸器ウイルス感染（1 例），肺炎／呼吸不全（1 例），原因不明の心原性ショック（1 例），心肺不全（1 例），肺動脈血栓症および部位不明の血栓（1 例），左心室後壁の急性貫壁性心筋梗塞（1 例），プラセボ＋レトロゾール投与群は，胸部感染（1 例）であった。

試験期間中に発現した死亡に至った有害事象（グレード 5）を Table 58 に要約した。治験薬と関連のある死亡に至った有害事象としてパルボシクリブ＋レトロゾール投与群の 1 例［患者 ID 11421010（事象 ID 2015169497）］に肺炎が報告された（Table 58 の脚注 e 参照）。プラセボ＋レトロゾール投与群では 1 例［患者 ID 12501001（事象 ID 2014264850）］に報告された 2 件（下気道感染，肺塞栓症）の死亡に至った有害事象が治験薬と関連があると判断された。

パルボシクリブ＋レトロゾール投与群における死亡例（疾患進行以外の死亡）の叙述を 7 付録に提示した。

Table 58.　死亡に至った有害事象：全投与集団（A5481008 試験）

患者 ID（事象 ID） 年齢（歳）/人種 [a]	MedDRA/J v18.1[b] 基本語	発現日 [c] 日/サイクル	最終投与日 [c]	死亡日 [c]	死因（症例報告書の「Adverse Event」頁）	死因（症例報告書の「Notice of Death」頁）
パルボシクリブ＋レトロゾール投与						
10551006 (2015282979) 69/白人	心血管不全	435/16	434	435	その他：他院で肩痛緩和のための薬剤注射による治療中に死亡	その他：他院で肩痛緩和のための薬剤注射による治療中に死亡
10561010 (2016128463) 56/白人	死亡	728/26	726	728	その他：急性呼吸器ウイルス感染と多分関連あり	その他：急性呼吸器ウイルス感染と多分関連あり
10561020 (2015293771) 74/白人	疾患進行	167/FU	パルボシクリブ：161 レトロゾール：168	190	治験対象疾患	治験対象疾患
11421010 (2015169497) 77/白人	呼吸不全 [d]	416/13	416	424	その他の疾患：肺炎	その他の疾患：肺炎／呼吸不全
11921004 (2014003876) 67/白人	心原性ショック	2/1	1	2	その他：原因不明	その他：原因不明の心原性ショック（剖検に基づく）
12131001 (2014234552) 81/白人	心肺不全	214/FU	パルボシクリブ：161 レトロゾール：190	214	その他：不明，剖検は未完了 [d]	その他：心肺不全（ホスピスケアの報告書に基づく）
12311001 (2013363493) 68/白人	疾患進行	50/FU	63	72	治験対象疾患	治験対象疾患
12621002 (2015284433) 74/白人	疾患進行	509/FU	パルボシクリブ：497 レトロゾール：504	514	治験対象疾患	治験対象疾患
12861003 (2014264662) 73/白人	肺塞栓症	178/6	パルボシクリブ：170 レトロゾール：177	178	その他の疾患：肺動脈血栓症および部位不明の血栓	その他の疾患：肺動脈血栓症および部位不明の血栓
12871001 (2015119260) 50/白人	急性心筋梗塞	317/11	不明	317	その他：有害事象	その他：左心室後壁の急性貫壁性心筋梗塞
プラセボ＋レトロゾール投与						
10101005 (2013234526) 57/白人	心停止	11/1	10	11	その他：不明，ただし治験薬と関連なし	不明
10121002 (2015140947) 60/白人	細菌性腹膜炎	693/FU	プラセボ：693 レトロゾール：703	708	治験対象疾患	治験対象疾患
11721002 (2014115562) 54/アジア人	肺炎	78/FU	プラセボ：48 レトロゾール：56	79	治験対象疾患	治験対象疾患
12501001 (2014264850) 67/白人	下気道感染，肺塞栓症	242/9	プラセボ：247 レトロゾール：251	251	プラセボ	その他：胸部感染

Table 58.　死亡に至った有害事象：全投与集団（A5481008 試験）

患者 ID（事象 ID） 年齢（歳）/人種 [a]	MedDRA/J v18.1[b] 基本語	発現日 [c] 日/サイクル	最終投与日 [c]	死亡日 [c]	死因（症例報告書の「Adverse Event」頁）	死因（症例報告書の「Notice of Death」頁）

引用：A5481008 治験総括報告書（5.3.5.1.2）Table 16.2.7.5.1，Table 16.2.7.3
データカットオフ日：2016 年 2 月 26 日
試験期間中の死亡とは治験薬投与開始から治験薬最終投与後 28 日までの死亡とした。
MedDRA：ICH 国際医薬用語集，FU：追跡調査期間
a すべての患者は女性であった。
b 解析時のコーディングには MedDRA v18.1 を用いた。
c 治験薬投与開始日（Day 1）からの日数
d データカットオフ時点で，治験薬と関連のある有害事象として報告されていたグレード 3 の肺炎［患者 ID 11421010（事象 ID 2015169497）］が，その後にグレード 5 に更新された。

2.1.2.1.1.2. 日本人集団

日本人患者では，いずれの投与群にも試験期間中の死亡例は認められなかった（A5481008 臨床的安全性解析 Table 14.3.3.1.j）。

2.1.2.1.2. A5481010 試験

2.1.2.1.2.1. 第 1 相部分

試験期間中の死亡例は認められなかった［A5481010（Phase 1）治験総括報告書 12.3.1.1 項］。

2.1.2.1.2.2. 第 2 相部分

試験期間中の死亡例がパルボシクリブとレトロゾールを併用投与した 1 例（2.4%）に認められた。死亡に至った有害事象はくも膜下出血で，パルボシクリブと関連があると判断された。この死亡例は 73 歳の進行乳癌患者（患者 ID 10092003）で，くも膜下出血を発現した翌日（第 138 日，サイクル 4）に死亡した。パルボシクリブの最終投与は死亡 12 日前，レトロゾールの最終投与は死亡 5 日前であった。患者は病歴として高血圧，高脂血症および慢性 C 型肝炎を有していた［A5481010（Phase 2）治験総括報告書 Table 14.3.2.3.1.b，Table 16.2.7.5.b］。

2.1.2.1.3. A5481003 試験

2.1.2.1.3.1. 第 1 相部分

試験期間中の死亡例は認められなかった（A5481003 臨床的安全性解析 Table 14.3.3.a）。

2.1.2.1.3.2. 第 2 相部分

試験期間中の死亡例がパルボシクリブ＋レトロゾール投与群（83 例）に 1 例（1.2%）報告された。死亡したのは 59 歳の白人女性（患者 ID：11183017）で，疾患進行により投与開始 68 日目に死亡した。本患者は死亡時，パルボシクリブ 125 mg とレトロゾール 2.5 mg の併用投与を受けていた。本事象について，治験薬と関連なしと判断された（A5481003 臨床的安全性解析 Table 16.2.7.5.1.b）。レトロゾール単剤投与群（77 例）に死亡例は認められなかった（A5481003 臨床的安全性解析 Table 14.3.3.1.b）。

2.1.2.1.4. A5481034 試験（Expanded Access Study）

死亡に至った有害事象を Table 59 に要約した。試験期間中の死亡例は 291 例中 9 例（3.1%）報告された。なお，A5481034 臨床的安全性解析 Table 5.4.1.1 および Table 5.4.1.4 では死亡に至った有害事象は 10 例と集計されているが，このうち 1 例［事象 ID 2015467374（腸閉塞）］は治験薬最終投与日から死亡日までの期間が 28 日を超えているため，試験期間中の死亡とは扱わなかった。

主な試験期間中に死亡に至った有害事象は疾患進行（5 例）および乳癌（4 例）であり，そのほか，呼吸不全（2 例），悪性新生物，汎血球減少症および敗血症（各 1 例）が死亡に至った有害事象として報告された。このうち治験薬と関連があると判断された事象は敗血症のみであった。

Table 59.　死亡に至った有害事象：全投与集団（A5481034 試験）

患者 ID（事象 ID） 年齢（歳）/人種 [a]	MedDRA/J v18.1[b] 基本語	発現日 [c]	最終投与日 [c]	死亡日 [c]	治験薬との 因果関係
10061024 (2015083231) 55/白人	汎血球減少症	18	14	18	関連なし
10061036 (2015077265) 83/白人	呼吸不全	15	12	15	関連なし
10061039 (2015099866) 41/白人	呼吸不全	23	19	23	関連なし
10111001 (2015057291) 68/黒人	疾患進行，悪性新生物	不明	不明	不明	関連なし
10131008 (2015035203) 77/白人	疾患進行，乳癌	29	9	36	関連なし
10131020 (2015057148) 76/黒人	疾患進行，乳癌	64	45	64	関連なし
10171008 (2014306998) 67/白人	疾患進行，乳癌	14	11	14	関連なし
10181011 (2015041988) 38/ヒスパニック	疾患進行，乳癌	26	21	30	関連なし
11401003 (2016090720) 71/白人	敗血症	17	17	27	関連あり

引用：A5481034 臨床的安全性解析（5.3.5.4.2）Table 5.4.1.4
データカットオフ日：20[redacted]年[redacted]月[redacted]日
試験期間中の死亡とは治験薬投与開始から治験薬最終投与後 28 日までの死亡とした。
MedDRA：ICH 国際医薬用語集
a すべての患者は女性であった。
b 解析時のコーディングには MedDRA v18.1 を用いた。
c 治験薬投与開始日（Day 1）からの日数

2.1.2.1.5. A5481027 試験

試験期間中の死亡例は 172 例中 2 例（1.2%）報告された。このうち 1 例［患者 ID 10351002（事象 ID 2015404497）］は 38 歳のアジア人女性であり，第 86 日［盲検薬（パルボシクリブまたはプラセボ）＋レトロゾールの最終投与 25 日後］に疾患進行および乳癌のため死亡した。疾患進行および乳癌は治験薬と関連なしと判断された。別の 1 例［患者 ID 10111005（事象 ID 2015388713）］は 60 歳のアジア人女性であり，第 61 日（盲検薬の最終投与 40 日後，レトロゾールの最終投与 5 日後）に死亡した。死亡に至った事象名は「死亡」と報告され，治験薬と関連があると判断された（A5481027 臨床的安全性解析 Table 5.3.1.3）。

2.1.2.1.6. A5481019 試験

試験期間中の死亡例は認められなかった（A5481019 臨床的安全性解析 Table 5.10.1.3）。

2.1.2.2. パルボシクリブとフルベストラントを併用投与した試験

2.1.2.2.1. A5481023 試験

2.1.2.2.1.1. 全体集団

試験期間中の死亡例を Table 60 に，死亡に至った有害事象を Table 61 に要約した。試験期間中の死亡例はパルボシクリブ＋フルベストラント投与群で 5 例（1.4%），プラセボ＋フルベストラント投与群で 3 例（1.7%）報告されたが，いずれも治験薬と関連なしと判断された。

Table 60. 試験期間中の死亡：全投与集団（A5481023 試験）

	パルボシクリブ ＋フルベストラント投与 (N=345)	プラセボ ＋フルベストラント投与 (N=172)
試験期間中の死亡 [a]	5 (1.4)	3 (1.7)
死因		
治験対象疾患	4 (1.2)	2 (1.2)
治験薬の毒性	0	0
その他 [b]	1 (0.3)	1 (0.6)

引用：A5481023 臨床的安全性解析（5.3.5.3.2）Table 14.3.3.1　　例数（%）
データカットオフ日：2016 年 2 月 26 日
Table 60 は症例報告書の「Notice of Death」頁および「Long-Term Follow-Up」頁を原資料とする A5481023 臨床的安全性解析 Table 14.3.3.1 に基づいて作成しており，症例報告書の「Adverse Events」頁を原資料とする Table 61 とは一部情報が異なる。具体的には，Table 61 ではすべての死亡例が治験対象疾患によるものと提示されているが Table 60 では各投与群 1 例ずつが「その他」と提示されている。
a 試験期間中の死亡とは治験薬投与開始から治験薬最終投与後 28 日までの死亡とした。
b その他の疾患

Table 61.　死亡に至った有害事象：全投与集団（A5481023 試験）

患者 ID（事象 ID） 年齢（歳）/人種 [a]	MedDRA/J v18.1 [b] 基本語	発現日 [c] 日/サイクル	最終投与日 [c]	死亡日 [c]	死因
パルボシクリブ＋フルベストラント投与					
10011002 (2014106958) 37/白人	疾患進行	72/3	パルボシクリブ：71 フルベストラント：57	75	治験対象疾患
10791002 (2014225725) 57/白人	播種性血管内凝固	51/FU	パルボシクリブ：43 フルベストラント：29	52	治験対象疾患
11371014 (2014208487) 36/アジア人	疾患進行，肝不全	43/FU	パルボシクリブ：35 フルベストラント：29	50	治験対象疾患
11411001 (2015326059) 65/白人	下垂体機能低下症	522/19	パルボシクリブ：521 フルベストラント：不明	539	治験対象疾患
11661006 (2014263564) 69/黒人	多臓器機能不全症候群， 好中球減少性敗血症	50/2	パルボシクリブ：51 フルベストラント：31	76	治験対象疾患
プラセボ＋フルベストラント投与					
10511002 (2014196753) 61/白人	急性呼吸窮迫症候群	27/1	不明	27	治験対象疾患
11791007 (2014303950) 63/アジア人	乳癌	102/8	プラセボ：105 フルベストラント：88	219	治験対象疾患
12891002 (2014252582) 72/白人	脳出血	37/2	プラセボ：37 フルベストラント：29	40	治験対象疾患

引用：A5481023 臨床的安全性解析（5.3.5.3.2）Table 16.2.7.5.1，Table 14.3.3.1
データカットオフ日：2016 年 2 月 26 日
試験期間中の死亡とは治験薬投与開始から治験薬最終投与後 28 日までの死亡とした。
Table 61 は症例報告書の「Adverse Events」頁を原資料とする A5481023 臨床的安全性解析 Table 16.2.7.5.1 に基づいて作成しており，症例報告書の「Notice of Death」頁および「Long-Term Follow-Up」頁を原資料とする Table 60 とは一部情報が異なる。具体的には，Table 61 ではすべての死亡例が治験対象疾患によるものと提示されているが Table 60 では各投与群 1 例ずつが「その他」と提示されている。
MedDRA：ICH 国際医薬用語集，FU：追跡調査期間
a すべての患者は女性であった。
b 解析時のコーディングには MedDRA v19.0 を用いた。
c 治験薬投与開始日（Day 1）からの日数

2.1.2.2.1.2. 日本人集団

日本人患者では，試験期間中の死亡例はパルボシクリブ＋フルベストラント投与群では認められなかったが，プラセボ＋フルベストラント投与群で 1 例（患者 ID 11791007）報告された。死亡に至った有害事象は乳癌であり，治験薬と関連なしと判断された。

2.1.2.3. その他死亡例が報告された試験

2.1.2.3.1. A5481001 試験

試験期間中（最終投与後 30 日まで）の死亡例は 74 例中 7 例（9.5%）報告された。7 例中 5 例の死因は疾患進行であった。他の 2 例はサイクル 2 以降に発現した有害事象による死亡であり，その内訳は心停止 1 例（25 mgQD，スケジュール 3/1）および成長障害（基本語：failure to thrive）1 例（125 mgQD，スケジュール 3/1）であった。いずれの死亡も治験薬と関連なしと判断された（A5481001 治験総括報告書 9.3.1 項）。

2.1.2.3.2. A5481002 試験

試験期間中（最終投与後 28 日まで）の死亡例は 17 例中 1 例（5.9%）に報告された。死因は心停止で，治験薬と関連なしと判断された（A5481002 治験総括報告書 9.3.1 項）。

2.1.2.3.3. A5481004 試験

試験期間中（最終投与後 28 日まで）の死亡例は，第 1 相（スケジュール B）で 12 例中 1 例（8.3%），第 2 相で 30 例中 1 例（3.3%）報告された。死因は第 1 相での死亡例が敗血症で，第 2 相での死亡例が疾患進行であり，いずれも治験薬と関連なしと判断された（A5481004 治験総括報告書 12.1.3 項，12.2.3 項）。

2.1.2.4. 医師主導臨床試験

パルボシクリブを用いた医師主導臨床試験は Table 2 に要約した。2.1.2.4 項では 20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日時点で医師主導臨床試験から報告された試験期間中の死亡を要約する。

2.1.2.4.1. 乳癌患者を対象としたパルボシクリブ単剤投与試験

乳癌患者を対象としたパルボシクリブ単剤投与試験では，試験期間中の死亡例は認められなかった（医師主導臨床試験臨床的安全性解析 Table 5.5.1.1）。

2.1.2.4.2. 乳癌患者を対象としたパルボシクリブと内分泌療法の併用投与試験

乳癌患者を対象としたパルボシクリブと内分泌療法の併用投与試験では，試験期間中の死亡が 1119 例中 8 例［非盲検下 7 例，盲検下（パルボシクリブまたはプラセボと内分泌療法の併用）1 例］報告された。なお，医師主導臨床試験臨床的安全性解析 Table 5.6.1.1 では 10 例の死亡が集計されているが，このうち 2 例［事象 ID 2014165798（肝不全および電解質失調），事象 ID 2015437939（双極性障害）］は投与期間中の死亡ではなく，治験薬最終投与日から死亡日までの期間が 28 日を超えていることから，試験期間中の死亡とは扱わなかった（医師主導臨床試験臨床的安全性解析 Table 5.6.1.4）。

試験期間中の死亡例 8 例中 3 例の死亡に至った有害事象は疾患進行および遠隔転移を伴う乳癌であった。その他の死亡に至った有害事象は，死亡，感染性小腸結腸炎，脱水，代謝性アシドーシ

ス，急性呼吸窮迫症候群，肺高血圧症，呼吸不全および低血圧各 1 例であった（医師主導臨床試験臨床的安全性解析 Table 5.6.1.1）。

試験期間中の死亡例 8 例中 2 例で，死亡に至った有害事象（死亡および肺高血圧症各 1 例）は治験薬と関連があると判断された。なお，事象名「死亡」と報告された事象は，データカットオフ後に治験薬と関連のない肺臓炎に更新された（医師主導臨床試験臨床的安全性解析 Table 5.6.1.5）。

2.1.2.4.3. 乳癌患者を対象としたパルボシクリブと化学療法の併用投与試験

乳癌患者を対象としたパルボシクリブと化学療法（パクリタキセルまたはトラスツズマブ　エムタンシン）の併用投与試験では，試験期間中の死亡例は認められなかった（医師主導臨床試験臨床的安全性解析 Table 5.7.1.1）。

2.1.2.4.4. 乳癌以外の悪性疾患患者を対象としたパルボシクリブ単剤投与試験

乳癌以外の悪性疾患患者を対象としたパルボシクリブ単剤投与試験では，試験期間中の死亡例が 435 例中 19 例認められた。なお，医師主導臨床試験臨床的安全性解析 Table 5.8.1.1 では 22 例の死亡が集計されているが，このうち 3 例［事象 ID 2011273560（事象名：死亡），事象 ID 2013272860（事象名：疾患進行および遠隔転移を伴う脂肪肉腫），事象 ID 2016076379（事象名：疾患進行および退形成星細胞腫）］は治験薬最終投与日から死亡日までの期間が 28 日を超えていることから，試験期間中の死亡とは扱わなかった（医師主導臨床試験臨床的安全性解析 Table 5.8.1.4）。

2 例以上に発現した死亡に至った有害事象は，疾患進行が 14 例（試験期間中の死亡とは判断されなかった 2 例を除く），胃腸間質性腫瘍，多形性神経膠芽細胞腫，脂肪肉腫および肺扁平上皮癌が各 2 例であった（医師主導臨床試験臨床的安全性解析 Table 5.8.1.1）。

試験期間中に死亡した 19 例中 2 例で，死亡に至った有害事象［事象 ID 2015003877（事象名：突然死），事象 ID 2011033731（事象名：肺感染）］は治験薬と関連があると判断された（医師主導臨床試験臨床的安全性解析 Table 5.8.1.5）。

2.1.3. その他の重篤な有害事象

パルボシクリブの臨床試験で報告された重篤な有害事象の発現例数を Table 62 に要約した。

ファイザー社が実施した進行乳癌患者を対象とした臨床試験のうち，A5481008 試験，A5481003 試験，A5481034 試験，A5481027 試験，A5481019 試験および A5481023 試験（[redacted]データカットオフ日は 20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日）ならびに A5481010 試験（Ph1P2 および Ph2 のデータカットオフ日は 2016 年 3 月 4 日）において，重篤な有害事象が 288 例（15.3%[a]）に認められた。治験薬別の内訳は，パルボシクリブ＋レトロゾール投与例（A5481008 試験，A5481010 試験，A5481003 試験，A5481034 試験および A5481019 試験）が 152 例，パルボシクリブ＋フルベストラント投与例（A5481023 試験）が 62 例，盲検薬（パルボシクリブまたはプラセボ）＋レトロゾール投与例（A5481027 試験）が 10 例，プラセボ＋フルベストラント投与例（A5481023 試験）が 30 例，プ

[a] 母数 1884 例（内訳：A5481008 試験 666 例，A5481010 試験第 1 相パート 2 および第 2 相部分 48 例，A5481003 試験 172 例，A5481034 試験 291 例，A5481027 試験 172 例，A5481019 試験 18 例，A5481023 試験 517 例）

ラセボ＋レトロゾール投与例（A5481008 試験）が 28 例，レトロゾール単剤投与例（A5481003 試験）が 6 例であった。

ファイザー社が実施した試験のうち，完了した試験における重篤な有害事象の一覧を 7 付録に示した。

医師主導臨床試験（20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日時点）で報告された重篤な有害事象の発現例数を Table 62 に要約した。

Table 62.　パルボシクリブの安全性評価に用いた臨床試験における重篤な有害事象

対象集団／試験／投与群	発現例数（%）[a]
ファイザー社が実施した臨床試験	
進行乳癌患者を対象としてパルボシクリブまたはプラセボをレトロゾールと併用投与する，あるいはレトロゾール単剤を投与する試験	
A5481008 試験（第 3 相，完了，N=666）	115 (17.3)
パルボシクリブ＋レトロゾール投与（N=444）	87 (19.6)
プラセボ＋レトロゾール投与（N=222）	28 (12.6)
A5481003 試験（第 1/2 相，完了，N=172）	30 (17.4)
第 1 相：パルボシクリブ＋レトロゾール投与（N=12）	2 (16.7)
第 2 相（N=160）	28 (17.5)
パルボシクリブ＋レトロゾール投与（N=83）	22 (26.5)
レトロゾール単剤投与（N=77）	6 (7.8)
A5481034 試験（Expanded Access Study，継続中）：	36 (12.4)
パルボシクリブ＋レトロゾール投与（N=291）	
A5481027 試験（第 3 相，継続中）：	10 (5.8)
盲検薬（パルボシクリブまたはプラセボ）＋レトロゾール投与（N=172）	
A5481019 試験（第 1 相，継続中）：	1 (5.6)
パルボシクリブ＋レトロゾール投与（N=18）	
進行乳癌患者を対象としてパルボシクリブまたはプラセボをフルベストラント（±ゴセレリン）と併用投与する試験	
A5481023 試験（第 3 相，完了，N=517）	92 (17.8)
パルボシクリブ＋フルベストラント投与（N=345）	62 (18.0)
プラセボ＋フルベストラント投与（N=172）	30 (17.4)
日本人の進行固形癌患者（進行乳癌患者を含む）を対象としてパルボシクリブを単剤投与またはレトロゾールと併用投与する試験	
A5481010 試験（第 1/2 相，完了，N=60）	4 (6.7)
第 1 相パート 1：パルボシクリブ投与（N=12）[b]	0
第 1 相パート 2：パルボシクリブ＋レトロゾール投与（N=6）	1 (16.7)
第 2 相：パルボシクリブ＋レトロゾール投与（N=42）	3 (7.1)
肝機能障害を有する被験者を対象とした試験	
A5481013 試験（第 1 相，継続中，N=18）	1 (5.6)
健康被験者を対象とした試験	
A5481039 試験（第 1 相，完了，N=14）	1 (7.1)
悪性疾患を有する患者を対象としてパルボシクリブを単剤投与または他剤と併用投与する試験	
A5481001 試験（第 1 相，完了，N=74）	23 (31.1)
A5481002 試験（第 1 相，完了，N=17）	3 (17.6)
A5481004 試験（第 1/2 相，完了，N=51）	19 (37.3)
合計	**335**

Table 62. パルボシクリブの安全性評価に用いた臨床試験における重篤な有害事象

対象集団／試験／投与群	発現例数（%）[a]
医師主導臨床試験	
乳癌患者を対象とした試験	
パルボシクリブ単剤投与（1 試験，N=80）	0
パルボシクリブ＋内分泌療法（17 試験，N=1119）	57
パルボシクリブ＋化学療法（2 試験，N=35）	7
乳癌以外の悪性疾患患者を対象とした試験	
パルボシクリブ単剤投与（14 試験，N=435）	94
合計	**158**

引用：Table 1，Table 2，A5481008 治験総括報告書（5.3.5.1.2）Table 14.3.1.3.2，A5481010（Phase 1）臨床的安全性解析（5.3.5.3.2）Table 14.3.2.2.2.a，A5481010（Phase 2）治験総括報告書（5.3.5.2.1）Table 14.3.2.2.2.b，A5481003 臨床的安全性解析（5.3.5.3.2）Table 14.3.1.4.1.a，Table 14.3.1.3.2.b，A5481034 臨床的安全性解析（5.3.5.4.2）Table 4.4.1.1，A5481027 臨床的安全性解析（5.3.5.4.3）Table 4.3.1.1，A5481019 臨床的安全性解析（5.3.5.4.4）Table 4.10.1.3，A5481023 臨床的安全性解析（5.3.5.3.2）Table 14.3.1.3.2，A5481013 臨床的安全性解析（5.3.3.3.2）Table 4.9.1.3, A5481039 治験総括報告書（5.3.3.4.7）Table 14.3.2.2, A5481001 治験総括報告書（5.3.3.2.1）Table 10.1.3, A5481001 治験総括報告書補遺（5.3.3.2.1）Table 16.2.7.1.2，A5481002 治験総括報告書（5.3.4.2.1）Table 13.6.5, A5481004 治験総括報告書（5.3.5.4.1）Table 14.3.1.2.1，A5481004 治験総括報告書補遺（5.3.5.4.1）Table 16.2.7.1，医師主導臨床試験臨床的安全性解析（5.3.5.3.2）Table 4.5.1.1，Table 4.6.1.1，Table 4.7.1.1，Table 4.8.1.1

a ファイザー社が実施した臨床試験では投与例数を対象に割合を算出した。医師主導臨床試験では投与例数の情報がないため（登録例数のみ）割合を算出しなかった。

b A5481010 試験の第 1 相パート 1 では固形癌患者を対象としてパルボシクリブを単剤投与した。

2.1.3.1. パルボシクリブとレトロゾールを併用投与した試験

2.1.3.1.1. A5481008 試験

2.1.3.1.1.1. 全体集団

因果関係を問わない重篤な有害事象

いずれかの投与群で 2 例以上に発現した因果関係を問わない重篤な有害事象を Table 63 に要約した。因果関係を問わない重篤な有害事象はパルボシクリブ＋レトロゾール投与群で 444 例中 87 例（19.6%）に認められ，プラセボ＋レトロゾール投与群では 222 例中 28 例（12.6%）に認められた。いずれの投与群でも因果関係を問わない重篤な有害事象の大部分は 1 例のみに発現した。

パルボシクリブ＋レトロゾール投与群で 4 例以上に発現した因果関係を問わない重篤な有害事象は，感染症（集）19 例（4.3%），発熱性好中球減少症 7 例（1.6%），胸水および肺塞栓症（集）各 4 例（0.9%）であった。プラセボ＋レトロゾール投与群で 4 例以上に発現した因果関係を問わない重篤な有害事象は，感染症（集）8 例（3.6%）のみであり，肺塞栓症（集）は 3 例（1.4%）に認められた（Table 63）。

感染症（集）に含まれる重篤な有害事象のうち，MedDRA 基本語で 2 例以上に発現した事象は，パルボシクリブ＋レトロゾール投与群では肺炎 4 例（0.9%），尿路感染 3 例（0.7%），蜂巣炎および敗血症各 2 例（0.5%）であり，プラセボ＋レトロゾール投与群では憩室炎および肺炎各 2 例（0.9%）であった。肺塞栓症（集）に集計された重篤な有害事象の MedDRA 基本語は，いずれの投与群でもすべて肺塞栓症であった（A5481008 治験総括報告書 Table 14.3.1.3.1）。

Table 63. いずれかの投与群で 2 例以上に発現した因果関係を問わない重篤な有害事象（全サイクル）：全投与集団（A5481008 試験）

集積用語/ MedDRA/J v18.1[a] 基本語	パルボシクリブ＋レトロゾール投与 (N=444)	プラセボ＋レトロゾール投与 (N=222)
全有害事象	87 (19.6)	28 (12.6)
感染症（集）[b]	19 (4.3)	8 (3.6)
発熱性好中球減少症	7 (1.6)[e]	0
胸水	4 (0.9)	1 (0.5)
肺塞栓症（集）[b, c]	4 (0.9)	3 (1.4)
急性腎不全	3 (0.7)	0
疾患進行[b]	3 (0.7)	0
悪性黒色腫[d]	3 (0.7)	0
発熱	3 (0.7)	0
ALT 増加	2 (0.5)	0
貧血（集）	2 (0.5)	0
AST 増加	2 (0.5)	0
心房細動	2 (0.5)	0
深部静脈血栓症	2 (0.5)	1 (0.5)
疼痛	2 (0.5)	1 (0.5)
急性膵炎	2 (0.5)	0
病的骨折	2 (0.5)	0
発疹（集）	2 (0.5)	0
失神	2 (0.5)	0
嘔吐	2 (0.5)	2 (0.9)

引用：A5481008 治験総括報告書（5.3.5.1.2）Table 14.3.1.3.2.1，Table 16.2.7.5.1　　例数（%）
データカットオフ日：2016 年 2 月 26 日
MedDRA：ICH 国際医薬用語集，ALT：アラニンアミノトランスフェラーゼ，AST：アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ，集：集積用語（Table 6），CTCAE：有害事象共通用語規準
a 解析時のコーディングには MedDRA v18.1 を用いた。
b 死亡に至った有害事象（Table 58）
c パルボシクリブ＋レトロゾール投与群の 4 例中 1 例は，死亡に至った有害事象（肺塞栓症）であった（Table 58）。
d 新たな原発性癌
e 発熱性好中球減少症 1 例（グレード 2）は CTCAE v4.0 で定義される発熱性好中球減少症の基準に合致しておらず，データカットオフ後に臨床試験データベースが修正された［A5481008 治験総括報告書（5.3.5.1.2）Errata］。

治験薬と関連のある重篤な有害事象

治験薬と関連のある重篤な有害事象を Table 64 に要約した。治験薬と関連のある重篤な有害事象はパルボシクリブ＋レトロゾール投与群で 444 例中 24 例（5.4%）に認められ，プラセボ＋レトロゾール投与群では 222 例中 2 例（0.9%）に認められた。

パルボシクリブ＋レトロゾール投与群で 2 例以上に発現した治験薬と関連のある重篤な有害事象は，感染症（集）7 例（1.6%），発熱性好中球減少症 5 例（1.1%），急性腎不全，貧血（集），深部静脈血栓症および発疹（集）各 2 例（0.5%）であった（Table 64）。

パルボシクリブ＋レトロゾール投与群の 1 例［患者 ID 10031009（事象 ID 2015251711）］に治験薬と関連のある重篤な有害事象として敗血症［感染症（集）に集計された］が発現した。この患

者には，敗血症と同時に治験薬と関連のある重篤な有害事象として腎盂腎炎および尿路感染が認められた（A5481008 治験総括報告書 Table 16.2.7.3）。

パルボシクリブ＋レトロゾール投与群では治験薬と関連のある重篤な有害事象として間質性肺疾患 1 例［患者 ID 12291001（事象 ID 2014036526）］および肺臓炎 1 例［患者 ID 11261005（事象 ID 2013355830）］が認められた（2.1.5.5.1.1 項）。

プラセボ＋レトロゾール投与群では治験薬と関連のある重篤な有害事象は 2 例（0.9%）に発現し，1 例に感染症（集）（MedDRA 基本語：下気道感染）および肺塞栓症（集）（MedDRA 基本語：肺塞栓症）が，別の 1 例に疼痛が認められた（A5481008 臨床的安全性解析 Table 1008.4023.1）。このうち下気道感染および肺塞栓症は死亡に至った有害事象であった（2.1.2.1.1 項）。

Table 64.　治験薬と関連のある重篤な有害事象（全サイクル）：全投与集団（A5481008 試験）

集積用語/ MedDRA/J v18.1[a] 基本語	**パルボシクリブ ＋レトロゾール投与 (N=444)**	**プラセボ ＋レトロゾール投与 (N=222)**
全有害事象	24 (5.4)	2 (0.9)
感染症（集）	7 (1.6)	1 (0.5)
発熱性好中球減少症	5 (1.1)	0
急性腎不全	2 (0.5)	0
貧血（集）	2 (0.5)	0
深部静脈血栓症	2 (0.5)	0
発疹（集）	2 (0.5)	0
ALT 増加	1 (0.2)	0
AST 増加	1 (0.2)	0
白内障	1 (0.2)	0
便秘	1 (0.2)	0
食欲減退	1 (0.2)	0
足骨折	1 (0.2)	0
痔核	1 (0.2)	0
間質性肺疾患	1 (0.2)	0
大腸閉塞	1 (0.2)	0
好中球減少症（集）	1 (0.2)	0
肺臓炎	1 (0.2)	0
肺塞栓症（集）	1 (0.2)	1 (0.5)
疼痛	0	1 (0.5)

引用：A5481008 臨床的安全性解析（5.3.5.3.2）Table 1008.4023.1　　例数（%）
データカットオフ日：2016 年 2 月 26 日
治験薬投与開始から治験薬最終投与後 28 日までのデータを含む。
MedDRA：ICH 国際医薬用語集，ALT：アラニンアミノトランスフェラーゼ，AST：アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ，集：集積用語（Table 6）
a 解析時のコーディングには MedDRA v18.1 を用いた。

2.1.3.1.1.2. 日本人集団

因果関係を問わない重篤な有害事象

日本人患者に発現した因果関係を問わない重篤な有害事象を Table 65 に要約した。因果関係を問わない重篤な有害事象はパルボシクリブ＋レトロゾール投与群で 32 例中 4 例（12.5%），プラセボ＋レトロゾール投与群では 14 例中 2 例（14.3%）に認められた。

パルボシクリブ＋レトロゾール投与群で発現した因果関係を問わない重篤な有害事象は，感染症（集）3 例（9.4%），脳出血，食欲減退および深部静脈血栓症各 1 例（3.1%）であった。プラセボ＋レトロゾール投与群で発現した因果関係を問わない重篤な有害事象は，医療機器位置異常，悪心および嘔吐各 1 例（7.1%）であった。

パルボシクリブ＋レトロゾール投与群で発現した重篤な有害事象の感染症（集）は，MedDRA 基本語で虫垂炎，膀胱炎および尿路感染各 1 例（3.1%）であった（A5481008 臨床的安全性解析 Table 14.3.1.3.2.1.j）。

Table 65. 日本人患者に発現した因果関係を問わない重篤な有害事象（全サイクル）：全投与集団（A5481008 試験）

集積用語/ MedDRA/J v18.1[a] 基本語	パルボシクリブ＋レトロゾール投与 (N=32)	プラセボ＋レトロゾール投与 (N=14)
全有害事象	4 (12.5)	2 (14.3)
感染症（集）	3 (9.4)	0
脳出血	1 (3.1)	0
食欲減退	1 (3.1)	0
深部静脈血栓症	1 (3.1)	0
医療機器位置異常	0	1 (7.1)
悪心	0	1 (7.1)
嘔吐	0	1 (7.1)

引用：A5481008 臨床的安全性解析（5.3.5.3.2）Table 14.3.1.3.2.1.j　例数（%）
データカットオフ日：2016 年 2 月 26 日
治験薬投与開始から治験薬最終投与後 28 日までのデータを含む。
MedDRA：ICH 国際医薬用語集，集：集積用語（Table 6）
a 解析時のコーディングには MedDRA v18.1 を用いた。

治験薬と関連のある重篤な有害事象

日本人患者に発現した治験薬と関連のある重篤な有害事象を Table 66 に要約した。治験薬と関連のある重篤な有害事象はパルボシクリブ＋レトロゾール投与群で 2 例（6.3%）に発現し，感染症（集），食欲減退および深部静脈血栓症各 1 例（3.1%）であった。プラセボ＋レトロゾール投与群では治験薬と関連のある重篤な有害事象は認められなかった。

パルボシクリブ＋レトロゾール投与群で報告された治験薬と関連のある重篤な有害事象の感染症（集）は MedDRA 基本語で尿路感染であった（A5481008 臨床的安全性解析 Table 14.3.1.4.1.j）。

Table 66. 日本人患者に発現した治験薬と関連のある重篤な有害事象（全サイクル）：全投与集団（A5481008 試験）

MedDRA/J v18.1[a] 基本語	パルボシクリブ ＋レトロゾール投与 (N=32)	プラセボ ＋レトロゾール投与 (N=14)
全有害事象	2 (6.3)	0
感染症（集）	1 (3.1)	0
食欲減退	1 (3.1)	0
深部静脈血栓症	1 (3.1)	0

引用：A5481008 臨床的安全性解析（5.3.5.3.2）Table 14.3.1.4.1.j 例数（%）
データカットオフ日：2016 年 2 月 26 日
治験薬投与開始から治験薬最終投与後 28 日までのデータを含む。
MedDRA：ICH 国際医薬用語集，集：集積用語（Table 6）
a 解析時のコーディングには MedDRA v18.1 を用いた。

2.1.3.1.2. A5481010 試験

2.1.3.1.2.1. 第 1 相パート 1（Ph1P1）

重篤な有害事象は認められなかった［A5481010（Phase 1）治験総括報告書 12.3.1.2 項］。

2.1.3.1.2.2. 第 1 相パート 2（Ph1P2）

因果関係を問わない重篤な有害事象は 6 例中 1 例（16.7%）に認められた。重篤な有害事象はグレード 4 の消化管穿孔であり，当該事象は患者の病歴（胃潰瘍）と関連があり，治験薬と関連なしと判断された（A5481010 臨床的安全性解析 Table 14.3.2.2.2.a，Table 16.2.7.3.a）。

2.1.3.1.2.3. 第 2 相部分（Ph2）

因果関係を問わない重篤な有害事象は 42 例中 3 例（7.1%）に認められた。重篤な有害事象は脳出血，浮動性めまい，発熱性好中球減少症，倦怠感，くも膜下出血および嘔吐各 1 例（2.4%）であり，このうち，くも膜下出血は死亡に至った有害事象であった［A5481010（Phase 2）治験総括報告書 Table 14.3.2.2.2.b］（2.1.2.1.2.2 項）。

発熱性好中球減少症およびくも膜下出血は治験薬と関連があると判断された［A5481010（Phase 2）治験総括報告書 Table 14.3.2.2.4.b］。

2.1.3.1.3. A5481003 試験

2.1.3.1.3.1. 第1相部分

因果関係を問わない重篤な有害事象は 12 例中 2 例（16.7%）に認められた。重篤な有害事象は疼痛，肺塞栓症，悪心および嘔吐各 1 例（8.3%）であり，いずれの事象も治験薬と関連なしと判断された（A5481003 臨床的安全性解析 Table 14.3.1.4.1.a，Table 14.3.1.4.2.a）。

2.1.3.1.3.2. 第2相部分

因果関係を問わない重篤な有害事象

因果関係を問わない重篤な有害事象を Table 67 に要約した。パルボシクリブ＋レトロゾール投与群では，因果関係を問わない重篤な有害事象は 83 例中 22 例（26.5%）に認められ，2 例以上に発現した因果関係を問わない重篤な有害事象は肺塞栓症（4.8%）および背部痛（2.4%）であった。

レトロゾール単剤投与群では，因果関係を問わない重篤な有害事象は 77 例中 6 例（7.8%）に認められた。いずれもパルボシクリブ＋レトロゾール投与群では発現しなかった事象であり，貧血，心不全，丹毒，股関節部骨折，イレウス，食道アカラシア，形質細胞性骨髄腫，皮下気腫および上肢骨折が各 1 例（1.3%）であった。

Table 67. 因果関係を問わない重篤な有害事象（全サイクル）：全投与集団（A5481003 試験）

MedDRA/J v18.1[a] 基本語	パルボシクリブ ＋レトロゾール投与 (N=83)	レトロゾール 単剤投与 (N=77)
全有害事象	22 (26.5)	6 (7.8)
肺塞栓症	4 (4.8)	0
背部痛	2 (2.4)	0
腹痛	1 (1.2)	0
急性腎不全	1 (1.2)	0
ALT 増加	1 (1.2)	0
関節痛	1 (1.2)	0
AST 増加	1 (1.2)	0
無力症	1 (1.2)	0
血中 ALP 増加	1 (1.2)	0
骨痛	1 (1.2)	0
脳幹梗塞	1 (1.2)	0
カンピロバクター感染	1 (1.2)	0
胸痛	1 (1.2)	0
虚血性大腸炎	1 (1.2)	0
下痢	1 (1.2)	0
疾患進行[b]	1 (1.2)	0
呼吸困難	1 (1.2)	0
卵管癌	1 (1.2)	0
仙骨骨折	1 (1.2)	0
γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加	1 (1.2)	0
壊疽	1 (1.2)	0
胃炎	1 (1.2)	0
胃腸障害	1 (1.2)	0
上腕骨骨折	1 (1.2)	0
インフルエンザ	1 (1.2)	0
椎間板突出	1 (1.2)	0
乳様突起炎	1 (1.2)	0
腎結石症	1 (1.2)	0
神経痛	1 (1.2)	0
顎骨壊死	1 (1.2)	0
疼痛	1 (1.2)	0
肺炎	1 (1.2)	0
腎障害	1 (1.2)	0
ブドウ球菌性菌血症	1 (1.2)	0

Table 67.　因果関係を問わない重篤な有害事象（全サイクル）：全投与集団（A5481003 試験）

MedDRA/J v18.1[a] 基本語	パルボシクリブ＋レトロゾール投与 (N=83)	レトロゾール単剤投与 (N=77)
上気道感染	1 (1.2)	0
尿道閉塞	1 (1.2)	0
貧血	0	1 (1.3)
心不全	0	1 (1.3)
丹毒	0	1 (1.3)
股関節部骨折	0	1 (1.3)
イレウス	0	1 (1.3)
食道アカラシア	0	1 (1.3)
形質細胞性骨髄腫	0	1 (1.3)
皮下気腫	0	1 (1.3)
上肢骨折	0	1 (1.3)

引用：A5481003 臨床的安全性解析（5.3.5.3.2）Table 14.3.1.3.2.b，Table 16.2.7.5.1.b　例数（%）
データカットオフ日：2016 年 2 月 26 日
治験薬投与開始から治験薬最終投与後 28 日までのデータを含む。
MedDRA：ICH 国際医薬用語集，ALT：アラニンアミノトランスフェラーゼ，AST：アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ，ALP：アルカリホスファターゼ
a　解析時のコーディングには MedDRA v19.0 を用いた。
b　死亡に至った有害事象（2.1.2.1.3 項）

治験薬と関連のある重篤な有害事象

パルボシクリブ＋レトロゾール投与群で発現した治験薬と関連のある重篤な有害事象は，虚血性大腸炎 1 例のみであった（A5481003 臨床的安全性解析 Table 14.3.1.4.1.b）。この虚血性大腸炎は 55 歳の患者［患者 ID 10913002（事象 ID 2012157474）］に，パルボシクリブ＋レトロゾール投与約 5 ヵ月後に発現した（A5481003 臨床的安全性解析 Table 16.2.7.3.b）。大腸内視鏡検査および生検結果により診断され，硫酸鉄，アスピリン，低分子ヘパリンおよび鎮痙薬による治療で回復した。パルボシクリブ＋レトロゾール投与は中止された。

レトロゾール単剤投与群では，治験薬と関連のある重篤な有害事象は認められなかった（A5481003 臨床的安全性解析 Table 14.3.1.4.3.b）。

2.1.3.1.4. A5481034 試験（Expanded Access Study）

因果関係を問わない重篤な有害事象

因果関係を問わない重篤な有害事象を Table 68 に要約した。因果関係を問わない重篤な有害事象は 291 例中 36 例（12.4%）に認められた。3 例以上に発現した因果関係を問わない重篤な有害事象は，疾患進行 5 例（1.7%），乳癌および発熱性好中球減少症各 4 例（1.4%），呼吸困難 3 例（1.0%）であった。因果関係を問わない重篤な有害事象のうち，疾患進行（5 例），乳癌（4 例），呼吸不全（2 例），悪性新生物，汎血球減少症，および敗血症（各 1 例）は死亡に至った有害事象であった（2.1.2.1.4 項）。

Table 68.　因果関係を問わない重篤な有害事象（全サイクル）：全投与集団（A5481034 試験）

MedDRA/J v18.1[a] 基本語	パルボシクリブ＋レトロゾール投与 (N=291)
全有害事象	36 (12.4)
疾患進行 [b]	5 (1.7)
乳癌 [b]	4 (1.4)
発熱性好中球減少症	4 (1.4)
呼吸困難	3 (1.0)
急性腎不全	2 (0.7)
腹水	2 (0.7)
脱水	2 (0.7)
肺感染	2 (0.7)
汎血球減少症 [b, c]	2 (0.7)
胸水	2 (0.7)
肺炎	2 (0.7)
呼吸不全 [b]	2 (0.7)
貧血	1 (0.3)
足関節部骨折	1 (0.3)
心房細動	1 (0.3)
脳梗塞	1 (0.3)
クロストリジウム・ディフィシレ大腸炎	1 (0.3)
深部静脈血栓症	1 (0.3)
肝不全	1 (0.3)
高カルシウム血症	1 (0.3)
腸閉塞	1 (0.3)
限局性感染	1 (0.3)
乳腺炎	1 (0.3)
悪性新生物 [b]	1 (0.3)
骨髄炎	1 (0.3)
末梢性運動ニューロパチー	1 (0.3)
敗血症 [b]	1 (0.3)
脊髄圧迫	1 (0.3)
臍ヘルニア	1 (0.3)

引用：A5481034 臨床的安全性解析（5.3.5.4.2）Table 4.4.1.1，Table 5.4.1.3，Table 14.1.1.1　　例数（%）
データカットオフ日：20[redacted]年[redacted]月[redacted]日
治験薬投与開始から治験薬最終投与後 28 日までのデータを含む。
MedDRA：ICH 国際医薬用語集
a　解析時のコーディングには MedDRA v18.1 を用いた。
b　死亡に至った有害事象（Table 59）
c　2 例中 1 例は死亡に至った有害事象であった（Table 59）。

治験薬と関連のある重篤な有害事象

治験薬と関連のある重篤な有害事象を Table 69 に要約した。2 例以上に発現した治験薬と関連のある重篤な有害事象は，発熱性好中球減少症 3 例（1.0%）であった。治験薬と関連のある重篤な有害事象のうち，敗血症 1 例は死亡に至った有害事象であった（2.1.2.1.4 項）。

Table 69.　治験薬と関連のある重篤な有害事象（全サイクル）：全投与集団（A5481034 試験）

MedDRA/J v18.1[a] 基本語	パルボシクリブ＋レトロゾール投与 (N=291)
全有害事象	9 (3.1)
発熱性好中球減少症	3 (1.0)
呼吸困難	1 (0.3)
急性腎不全	1 (0.3)
貧血	1 (0.3)
心房細動	1 (0.3)
骨髄炎	1 (0.3)
汎血球減少症	1 (0.3)
敗血症[b]	1 (0.3)

引用：A5481034 臨床的安全性解析（5.3.5.4.2）Table 4.4.1.2，Table 5.4.1.3，Table 14.1.1.1　　例数（%）
データカットオフ日：20[redacted]年[redacted]月[redacted]日
治験薬投与開始から治験薬最終投与後 28 日までのデータを含む。
MedDRA：ICH 国際医薬用語集
a　解析時のコーディングには MedDRA v18.1 を用いた。
b　死亡に至った有害事象（Table 59）

2.1.3.1.5. A5481027 試験

因果関係を問わない重篤な有害事象

因果関係を問わない重篤な有害事象を Table 70 に要約した。因果関係を問わない重篤な有害事象は 172 例中 10 例（5.8%）に認められた。2 例以上に発現した因果関係を問わない重篤な有害事象はなかった。因果関係を問わない重篤な有害事象のうち，疾患進行，死亡および乳癌は死亡に至った有害事象であった（2.1.2.1.5 項）。

Table 70. 因果関係を問わない重篤な有害事象（全サイクル）：全投与集団（A5481027 試験）

MedDRA/J v18.1[a] 基本語	盲検薬（パルボシクリブまたはプラセボ）＋レトロゾール投与 (N=172)
全有害事象	10 (5.8)
足関節部骨折	1 (0.6)
死亡[b]	1 (0.6)
疾患進行[b]	1 (0.6)
乳癌[b]	1 (0.6)
胸水症	1 (0.6)
低ナトリウム血症	1 (0.6)
肝損傷	1 (0.6)
血小板数減少	1 (0.6)
胸水	1 (0.6)
肺炎	1 (0.6)
肺塞栓症	1 (0.6)
発熱	1 (0.6)

引用：A5481027 臨床的安全性解析（5.3.5.4.3）Table 4.3.1.1，Table 5.3.1.3，Table 14.1.1.1 例数（%）
データカットオフ日：20[redacted]年[redacted]月[redacted]日
治験薬投与開始から治験薬最終投与後 28 日までのデータを含む。
MedDRA：ICH 国際医薬用語集
a 解析時のコーディングには MedDRA v18.1 を用いた。
b 死亡に至った有害事象（2.1.2.1.5 項）

治験薬と関連のある重篤な有害事象

治験薬と関連のある重篤な有害事象は 172 例中 6 例（3.5%）に認められた。治験薬と関連のある重篤な有害事象は死亡，肝損傷，血小板数減少，肺炎，肺塞栓症および発熱が各 1 例（0.6%）であった（A5481027 臨床的安全性解析 Table 4.3.1.2）。

2.1.3.1.6. A5481019 試験

因果関係を問わない重篤な有害事象は 18 例中 1 例（5.6%）に 2 件認められた（A5481019 臨床的安全性解析 Table 4.10.1.1）。当該患者（患者 ID 10101001）は 47 歳のアジア人女性であり，重篤な貧血（事象 ID 2015401624）および肺炎（事象 ID 2015471712）を発現したが，いずれの事象も回復し，治験薬と関連なしと判断された（A5481019 臨床的安全性解析 Table 4.10.1.3）。

2.1.3.2. パルボシクリブとフルベストラントを併用投与した試験

2.1.3.2.1. A5481023 試験

2.1.3.2.1.1. 全体集団

因果関係を問わない重篤な有害事象

いずれかの投与群で 2 例以上に発現した因果関係を問わない重篤な有害事象を Table 71 に要約した。因果関係を問わない重篤な有害事象はパルボシクリブ＋フルベストラント投与群で 345 例中 62 例（18.0%）に，プラセボ＋フルベストラント投与群で 172 例中 30 例（17.4%）に認められた。

パルボシクリブ＋フルベストラント投与群では，因果関係を問わない重篤な有害事象の大部分は1例のみに発現した。2例以上に発現した因果関係を問わない重篤な有害事象は，発熱5例（1.4%），好中球減少症4例（1.2%），肺塞栓症3例（0.9%），蜂巣炎，深部静脈血栓症，疾患進行，呼吸困難，発熱性好中球減少症，肝不全，咽頭炎，胸水および自殺企図各2例（0.6%）であった。

プラセボ＋フルベストラント投与群でも，因果関係を問わない重篤な有害事象の大部分は1例のみに発現した。2例以上に発現した因果関係を問わない重篤な有害事象は，胸水3例（1.7%），腹水，病的骨折および肺炎各2例（1.2%）であった。

Table 71. いずれかの投与群で2例以上に発現した因果関係を問わない重篤な有害事象（全サイクル）：全投与集団（A5481023試験）

MedDRA/J v18.1[a] 基本語	パルボシクリブ＋フルベストラント投与 (N=345)	プラセボ＋フルベストラント投与 (N=172)
全有害事象	62 (18.0)	30 (17.4)
発熱	5 (1.4)	1 (0.6)
好中球減少症	4 (1.2)	0
肺塞栓症	3 (0.9)	0
蜂巣炎	2 (0.6)	0
深部静脈血栓症	2 (0.6)	0
疾患進行[b]	2 (0.6)	0
呼吸困難	2 (0.6)	1 (0.6)
発熱性好中球減少症	2 (0.6)	0
肝不全[b, c]	2 (0.6)	0
咽頭炎	2 (0.6)	0
胸水	2 (0.6)	3 (1.7)
自殺企図	2 (0.6)	0
腹水	0	2 (1.2)
病的骨折	0	2 (1.2)
肺炎	1 (0.3)	2 (1.2)

引用：A5481023臨床的安全性解析（5.3.5.3.2）Table 14.3.1.3.2，Table 16.2.7.5.1　例数（%）
データカットオフ日：2016年2月26日
治験薬投与開始から治験薬最終投与後28日までのデータを含む。
MedDRA：ICH国際医薬用語集
a 解析時のコーディングにはMedDRA v19.0を用いた。
b 死亡に至った有害事象（Table 61）
c 2例中1例は死亡に至った有害事象であった（Table 61）。

治験薬と関連のある重篤な有害事象

治験薬と関連のある重篤な有害事象をTable 72に要約した。治験薬と関連のある重篤な有害事象はパルボシクリブ＋フルベストラント投与群では345例中21例（6.1%）に，プラセボ＋フルベストラント投与群では172例中3例（1.7%）に認められた。

パルボシクリブ＋フルベストラント投与群では，治験薬と関連のある重篤な有害事象の大部分は1例のみに認められた。2例以上に発現した治験薬と関連のある重篤な有害事象は，好中球減少症4例（1.2%），発熱性好中球減少症および咽頭炎各2例（0.6%）であった。

プラセボ＋フルベストラント投与群で発現した治験薬と関連のある重篤な有害事象は，いずれもパルボシクリブ＋フルベストラント投与群では発現しなかった事象であり，胆嚢炎，非心臓性胸痛および腎盂腎炎が各 1 例（0.6%）であった。

いずれの投与群でも，治験薬と関連のある重篤な有害事象のうち，死亡に至った有害事象は認められなかった。

Table 72.　治験薬と関連のある重篤な有害事象（全サイクル）：全投与集団（A5481023 試験）

MedDRA/J v18.1[a] 基本語	パルボシクリブ ＋フルベストラント投与 (N=345)	プラセボ ＋フルベストラント投与 (N=172)
全有害事象	21 (6.1)	3 (1.7)
好中球減少症	4 (1.2)	0
発熱性好中球減少症	2 (0.6)	0
咽頭炎	2 (0.6)	0
ALT 増加	1 (0.3)	0
菌血症	1 (0.3)	0
頚動脈狭窄	1 (0.3)	0
白内障	1 (0.3)	0
深部静脈血栓症	1 (0.3)	0
心電図 QT 延長	1 (0.3)	0
丹毒	1 (0.3)	0
肝不全	1 (0.3)	0
インフルエンザ	1 (0.3)	0
腸閉塞	1 (0.3)	0
倦怠感	1 (0.3)	0
悪心	1 (0.3)	0
好中球数減少	1 (0.3)	0
急性中耳炎	1 (0.3)	0
心膜炎	1 (0.3)	0
斑状丘疹状皮疹	1 (0.3)	0
一過性脳虚血発作	1 (0.3)	0
胆嚢炎	0	1 (0.6)
非心臓性胸痛	0	1 (0.6)
腎盂腎炎	0	1 (0.6)

引用：A5481023 臨床的安全性解析（5.3.5.3.2）Table 14.3.1.4.5　例数（%）
データカットオフ日：2016 年 2 月 26 日
治験薬投与開始から治験薬最終投与後 28 日までのデータを含む。
MedDRA：ICH 国際医薬用語集，ALT：アラニンアミノトランスフェラーゼ
a　解析時のコーディングには MedDRA v19.0 を用いた。

2.1.3.2.1.2. 日本人集団

因果関係を問わない重篤な有害事象

日本人患者に認められた因果関係を問わない重篤な有害事象を Table 73 に要約した。治験薬と因果関係を問わない重篤な有害事象は，パルボシクリブ＋フルベストラント投与群に 27 例中 2 例（7.4%），プラセボ＋フルベストラント投与群に 8 例中 3 例（37.5%）認められた。因果関係を問わない重篤な有害事象はすべて 1 例のみに発現した。パルボシクリブ＋フルベストラント投与群に発現した因果関係を問わない重篤な有害事象は，悪心，倦怠感および熱中症各 1 例（3.7%）

であり，プラセボ＋フルベストラント投与群に発現した因果関係を問わない重篤な有害事象は，鼻咽頭炎，腎盂腎炎，尿路感染，骨折および乳癌各 1 例（12.5%）であった。

Table 73. 日本人患者に発現した因果関係を問わない重篤な有害事象（全サイクル）：全投与集団（A5481023 試験）

MedDRA/J v18.1[a] 基本語	パルボシクリブ ＋フルベストラント投与 (N=27)	プラセボ ＋フルベストラント投与 (N=8)
全有害事象	2 (7.4)	3 (37.5)
悪心	1 (3.7)	0
倦怠感	1 (3.7)	0
熱中症	1 (3.7)	0
鼻咽頭炎	0	1 (12.5)
腎盂腎炎	0	1 (12.5)
尿路感染	0	1 (12.5)
骨折	0	1 (12.5)
乳癌	0	1 (12.5)

引用：A5481023 臨床的安全性解析（5.3.5.3.2）Table 14.3.1.3.1.j 例数（%）
データカットオフ日：2016 年 2 月 26 日
治験薬投与開始から治験薬最終投与後 28 日までのデータを含む。
MedDRA：ICH 国際医薬用語集
a 解析時のコーディングには MedDRA v19.0 を用いた。

治験薬と関連のある重篤な有害事象

日本人患者に認められた治験薬と関連のある重篤な有害事象を Table 74 に要約した。治験薬と関連のある重篤な有害事象は，パルボシクリブ＋フルベストラント投与群，プラセボ＋フルベストラント投与群ともに 1 例認められた。パルボシクリブ＋フルベストラント投与群に発現した治験薬と関連のある重篤な有害事象は，悪心および倦怠感であり，プラセボ＋フルベストラント投与群に発現した治験薬と関連のある重篤な有害事象は，腎盂腎炎であった。

Table 74. 日本人患者に発現した治験薬と関連のある重篤な有害事象（全サイクル）：全投与集団（A5481023 試験）

MedDRA/J v18.1[a] 基本語	パルボシクリブ ＋フルベストラント投与 (N=27)	プラセボ ＋フルベストラント投与 (N=8)
全有害事象	1 (3.7)	1 (12.5)
悪心	1 (3.7)	0
倦怠感	1 (3.7)	0
腎盂腎炎	0	1 (12.5)

引用：A5481023 臨床的安全性解析（5.3.5.3.2）Table 14.3.1.4.1.j 例数（%）
データカットオフ日：2016 年 2 月 26 日
治験薬投与開始から治験薬最終投与後 28 日までのデータを含む。
MedDRA：ICH 国際医薬用語集
a 解析時のコーディングには MedDRA v19.0 を用いた。

2.1.3.3. その他重篤な有害事象が報告された試験

2.1.3.3.1. A5481001 試験

重篤な有害事象は 74 例中 22 例（29.7%）に認められた。2 例以上に発現した重篤な有害事象は，疾患進行 5 例，嘔吐 4 例，腹痛，便秘，悪心各 3 例，呼吸困難，低血圧および小腸閉塞各 2 例であり，いずれも治験薬と関連なしと判断された（A5481001 治験総括報告書 Listing 13.2）。

その後，治験総括報告書作成時に治験継続中であった被験者に，重篤な有害事象として，アレルギー性胞隔炎（1 例）およびヘモグロビン減少（1 例）が追加報告された。アレルギー性胞隔炎は治験薬と関連があると判断され，ヘモグロビン減少は治験薬と関連なしと判断された（A5481001 治験総括報告書補遺 12.2.5 項）。

2.1.3.3.2. A5481002 試験

重篤な有害事象は 17 例中 3 例（17.6%）に認められ，心停止（1 例），肺炎（1 例），下痢・脱水（1 例）であった。心停止は治験薬と関連なしと判断され，肺炎，下痢・脱水は治験薬と関連があると判断された（A5481002 治験総括報告書 9.3.2 項）。

2.1.3.3.3. A5481004 試験

第 1 相部分では 21 例中 8 例（38.1%）に重篤な有害事象が認められた。重篤な有害事象は血中クレアチニン増加（2 例），呼吸不全，菌血症，発熱性好中球減少症，嚥下障害，背部痛，心房細動，脳出血，発熱，深部静脈血栓症，代謝性アシドーシス，敗血症および血小板減少症（各 1 例）であった。このうち，パルボシクリブと関連があると判断された事象は代謝性アシドーシスおよび発熱性好中球減少症であった（A5481004 治験総括報告書 12.1.3.1.2 項）。

第 2 相部分では 30 例中 10 例（33.3%）に重篤な有害事象が認められた。重篤な有害事象は発熱性好中球減少症および肺炎（各 3 例），発熱（2 例），疾患進行（形質細胞性骨髄腫），気管支肺炎，嘔吐，過敏症，気胸，慢性閉塞性肺疾患，高血糖，自殺企図，菌血症，疲労，精神状態変化，無力症，不安定狭心症，誤嚥性肺炎および骨痛（各 1 例）であった。このうち，パルボシクリブと関連があると判断された事象は肺炎および発熱性好中球減少症（各 2 例），自殺企図，不安定狭心症，気管支肺炎，発熱（各 1 例）であった。

その後，1 例に重篤な有害事象として，不安定狭心症および肺炎が追加報告された。いずれの事象もパルボシクリブと関連なしと判断された（A5481004 治験総括報告書補遺 12.2.2 項）。

2.1.3.3.4. A5481013 試験

重篤な有害事象として，肺炎が 18 例中 1 例（5.6%）に認められた。当該被験者は 66 歳の白人男性［被験者 ID 10011009（事象 ID 2015167435）］であり，第 4 日（パルボシクリブ 75 mg 単回投与の 3 日後）に肺炎を発現した。本事象は回復が確認された。治験責任医師は，本事象はパルボシクリブと関連があると判断した。治験依頼者は，当該被験者は中等度の肝機能障害（Child-Pugh スコア 8）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ることから，本事象はパルボシクリブと関連なしと判断した。合併症の C 型肝炎および糖尿病により，本被験者は感染症にかかりやすい状態であった可能性も考えられた（A5481013 臨床的安全性解析 Table 4.9.1.3）。

2.1.3.3.5. A5481039 試験

重篤な有害事象として，インフルエンザが 14 例中 1 例（7.1%）に認められた。本事象は治験薬と関連なしと判断された（A5481039 治験総括報告書 12.3.1.2 項）。

2.1.3.4. 医師主導臨床試験

パルボシクリブを用いた医師主導臨床試験は Table 2 に要約した。2.1.3.4 項では 20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日時点で医師主導臨床試験から報告された重篤な有害事象を要約する。

2.1.3.4.1. 乳癌患者を対象としたパルボシクリブ単剤投与試験

乳癌患者を対象としたパルボシクリブ単剤投与試験では，重篤な有害事象は認められなかった（医師主導臨床試験臨床的安全性解析 Table 4.5.1.1）。

2.1.3.4.2. 乳癌患者を対象としたパルボシクリブと内分泌療法の併用投与試験

<u>因果関係を問わない重篤な有害事象</u>

因果関係を問わない重篤な有害事象は登録例 1119 例中 57 例（非盲検下 34 例，盲検下 23 例）に認められた。2 例以上に発現した因果関係を問わない重篤な有害事象は，蜂巣炎 4 例，発熱性好中球減少症，好中球減少症，下痢，疾患進行，発熱，高カルシウム血症，遠隔転移を伴う乳癌および呼吸困難各 3 例，小腸閉塞，肺炎，尿路感染，脳血管発作および低血圧各 2 例であった（医師主導臨床試験臨床的安全性解析 Table 4.6.1.1）。

<u>治験薬と関連のある重篤な有害事象</u>

治験薬と関連のある重篤な有害事象は登録例 1119 例中 21 例（非盲検下 14 例，盲検下 7 例）に認められた。2 例以上に発現した治験薬と関連のある重篤な有害事象は，好中球減少症 3 例，発熱性好中球減少症および下痢各 2 例であった（医師主導臨床試験臨床的安全性解析 Table 4.6.1.2）。

2.1.3.4.3. 乳癌患者を対象としたパルボシクリブと化学療法の併用投与試験

<u>因果関係を問わない重篤な有害事象</u>

因果関係を問わない重篤な有害事象は登録例 35 例中 7 例に認められた。因果関係を問わない重篤な有害事象は肺炎および肺塞栓症各 2 例，発熱性好中球減少症，カテーテル留置部位感染および感染性クループ各 1 例であった（医師主導臨床試験臨床的安全性解析 Table 4.7.1.1）。

<u>治験薬と関連のある重篤な有害事象</u>

治験薬と関連のある重篤な有害事象は，発熱性好中球減少症のみであった（医師主導臨床試験臨床的安全性解析 Table 4.7.1.2）。

2.1.3.4.4. 乳癌以外の悪性疾患を有する患者を対象としたパルボシクリブ単剤投与試験

因果関係を問わない重篤な有害事象

因果関係を問わない重篤な有害事象は登録例 435 例中 94 例に認められた。3 例以上に発現した因果関係を問わない重篤な有害事象は，疾患進行 16 例，貧血および嘔吐各 9 例，尿路感染 8 例，腹痛 7 例，発熱性好中球減少症，悪心および脱水各 6 例，下痢および肺炎各 5 例，血小板数減少，低ナトリウム血症，発熱，急性腎不全および呼吸困難各 4 例，心房細動，小腸閉塞，高ビリルビン血症，筋力低下，頭痛および痙攣発作各 3 例であった（医師主導臨床試験臨床的安全性解析 Table 4.8.1.1）。

治験薬と関連のある重篤な有害事象

治験薬と関連のある重篤な有害事象は登録例 435 例中 27 例に認められた。2 例以上に発現した治験薬と関連のある重篤な有害事象は，貧血および発熱性好中球減少症各 5 例，血小板数減少 4 例，嘔吐 3 例，高ビリルビン血症および悪心各 2 例であった（医師主導臨床試験臨床的安全性解析 Table 4.8.1.2）。

2.1.4. その他の重要な有害事象

2.1.4.1. 用量制限毒性

2.1.4.1.1. A5481001 試験

A5481001 試験では，サイクル 1 で DLT が 11 例に認められた。スケジュール 3/1 では，75 mg 投与群で 2 例，125 mg 投与群で 1 例，150 mg 投与群で 2 例に，スケジュール 2/1 では，200 mg 投与群で 4 例，225 mg 投与群で 2 例に DLT が認められた（Table 75）。

Table 75. 用量制限毒性の発現例数

投与量および投与スケジュール		投与例数	サイクル 1 で DLT が認められた例数
25 mgQD	スケジュール 3/1	3	0
50 mgQD	スケジュール 3/1	3	0
75 mgQD	スケジュール 3/1	7	2[a]
100 mgQD	スケジュール 3/1	3	0
125 mgQD	スケジュール 3/1	22	1
150 mgQD	スケジュール 3/1	3	2
100 mgQD	スケジュール 2/1	3	0
150 mgQD	スケジュール 2/1	4	0
200 mgQD	スケジュール 2/1	20	4
225 mgQD	スケジュール 2/1	6	2

引用：A5481001 治験総括報告書（5.3.3.2.1）Table 8.1.1
DLT：用量制限毒性，QD：1 日 1 回
a この投与群で DLT が 2 例に認められたが，治験責任医師により臨床的に重要な DLT ではないと判断されたため，用量漸増は継続された。

発現した DLT はすべて血液毒性に関連する事象であり，11 例中 3 例はグレード 4 の事象［好中球減少症 2 例，血小板減少症および好中球減少症（同一の患者で両事象が発現）1 例］，その他はサイクル 2 の投与開始遅延が必要なグレード 3 の事象であった［好中球減少症 5 例，好中球減

少症および血小板減少症（同一の患者で両事象が発現）2 例，好中球減少症および白血球減少症（同一の患者で両事象が発現）1 例］。すべての DLT は回復した。

最大投与量は，スケジュール 2/1 では 225 mgQD，スケジュール 3/1 では 150 mgQD であった。第 2 相推奨用量および最大耐量（MTD）は，スケジュール 2/1 では 200 mgQD，スケジュール 3/1 では 125 mgQD と決定した（A5481001 治験総括報告書 9.1.1 項）。

2.1.4.1.2. A5481010 試験（第 1 相パート 1）

A5481010 試験の第 1 相パート 1 では，サイクル 1 で DLT が 2 例に報告された。報告された DLT は，好中球数減少により服用した用量が規定投与量の 75%未満であった 1 例（100 mg 投与群）およびグレード 4 の血小板数減少 1 例（125 mg 投与群）であった。DLT は 2 例とも回復した。

治験実施計画書に規定した MTD の定義に基づき，パルボシクリブ単剤を投与した際の日本人の推奨用量は，外国人と同じ，スケジュール 3/1 では 125 mgQD と決定した［A5481010（Phase 1）治験総括報告書 Table 14.3.1.1.1.a，Table 16.2.7.2.a］。

2.1.4.2. 有害事象による治験薬投与中止

2.1.4.2.1. パルボシクリブとレトロゾールを併用投与した試験

2.1.4.2.1.1. A5481008 試験

2.1.4.2.1.1.1. 全体集団

いずれかの投与群で 2 例以上に発現した治験薬の投与中止に至った有害事象を Table 76 に要約した。

パルボシクリブ＋レトロゾール投与群では 444 例中 43 例（9.7%）が，プラセボ＋レトロゾール投与群では 222 例中 13 例（5.9%）が有害事象により治験薬の投与を中止した。パルボシクリブ＋レトロゾール投与群で 3 例以上に発現した治験薬の投与中止に至った有害事象は，好中球減少症（集）7 例（1.6%），ALT 増加および疾患進行各 3 例（0.7%）であった。プラセボ＋レトロゾール投与群で 3 例以上に発現した治験薬の投与中止に至った有害事象は，感染症（集）3 例（1.4%）であった。

治験薬の投与中止に至った有害事象のうち，治験薬と関連があると判断された事象の発現頻度は，パルボシクリブ＋レトロゾール投与群で 5.6%（25/444 例），プラセボ＋レトロゾール投与群で 1.4%（3/222 例）であった。疾患進行，悪性黒色腫および疲労（2 例中 1 例）を除き，パルボシクリブ＋レトロゾール投与群で 2 例以上に発現した治験薬の投与中止に至った有害事象はいずれも治験薬と関連があると判断された（A5481008 治験総括報告書 Table 14.3.1.6.1）。

Table 76. いずれかの投与群で 2 例以上に発現した治験薬の投与中止に至った因果関係を問わない有害事象（全サイクル，グレード別）：全投与集団（A5481008 試験）

集積用語/ MedDRA/J v18.1[a] 基本語	パルボシクリブ＋レトロゾール投与 (N=444)						プラセボ＋レトロゾール投与 (N=222)					
	グレード1	グレード2	グレード3	グレード4	グレード5	全グレード	グレード1	グレード2	グレード3	グレード4	グレード5	全グレード
全有害事象	6 (1.4)	11 (2.5)	12 (2.7)	4 (0.9)	10 (2.3)	43 (9.7)	2 (0.9)	2 (0.9)	3 (1.4)	2 (0.9)	4 (1.8)	13 (5.9)
好中球減少症（集）	0	1 (0.2)	3 (0.7)	3 (0.7)	0	7 (1.6)	0	0	0	0	0	0
ALT 増加	1 (0.2)	0	2 (0.5)	0	0	3 (0.7)	0	0	0	0	0	0
疾患進行	0	0	0	0	3 (0.7)	3 (0.7)	0	0	0	0	0	0
急性腎不全	0	1 (0.2)	1 (0.2)	0	0	2 (0.5)	0	0	0	0	0	0
AST 増加	0	0	2 (0.5)	0	0	2 (0.5)	0	0	0	0	0	0
下痢	0	1 (0.2)	1 (0.2)	0	0	2 (0.5)	0	0	0	0	0	0
疲労	0	1 (0.2)	1 (0.2)	0	0	2 (0.5)	1 (0.5)	1 (0.5)	0	0	0	2 (0.9)
感染症（集）	1 (0.2)	1 (0.2)	0	0	0	2 (0.5)	0	0	0	0	3 (1.4)	3 (1.4)
悪性黒色腫[b]	1 (0.2)	0	1 (0.2)	0	0	2 (0.5)	0	0	0	0	0	0
発疹（集）	1 (0.2)	1 (0.2)	0	0	0	2 (0.5)	0	0	0	0	0	0

引用：A5481008 臨床的安全性解析（5.3.5.3.2）Table 1008.4023.2 例数（%）

データカットオフ日：2016 年 2 月 26 日

MedDRA：ICH 国際医薬用語集，ALT：アラニンアミノトランスフェラーゼ，AST：アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ，集：集積用語（Table 6）

a 解析時のコーディングには MedDRA v18.1 を用いた。

b 新たな原発性癌（パルボシクリブ＋レトロゾール投与群）

2.1.4.2.1.1.2. 日本人集団

日本人患者における治験薬の投与中止に至った有害事象を Table 77 に要約した。

パルボシクリブ＋レトロゾール投与群では 5 例（15.6%）が有害事象により治験薬の投与を中止したが，プラセボ＋レトロゾール投与群には有害事象により治験薬の投与を中止した患者はいなかった。パルボシクリブ＋レトロゾール投与群に認められた治験薬の投与中止に至った有害事象は好中球数減少 2 例（6.3%），好中球減少症，脳出血および肺線維症各 1 例（3.1%）であった。

脳出血 1 例を除き，パルボシクリブ＋レトロゾール投与群で発現した治験薬の投与中止に至った有害事象はいずれも治験薬と関連があると判断された（A5481008 臨床的安全性解析 Table 14.3.1.6.1.j）。

Table 77. 日本人患者における治験薬の投与中止に至った因果関係を問わない有害事象（全サイクル, グレード別）: 全投与集団（A5481008 試験）

MedDRA/J v18.1[a] 基本語	パルボシクリブ＋レトロゾール投与 (N=32)						プラセボ＋レトロゾール投与 (N=14)					
	グレード1	グレード2	グレード3	グレード4	グレード5	全グレード	グレード1	グレード2	グレード3	グレード4	グレード5	全グレード
全有害事象	1 (3.1)	2 (6.3)	0	2 (6.3)	0	5 (15.6)	0	0	0	0	0	0
好中球数減少	0	0	0	2 (6.3)	0	2 (6.3)	0	0	0	0	0	0
好中球減少症	0	1 (3.1)	0	0	0	1 (3.1)	0	0	0	0	0	0
脳出血	0	1 (3.1)	0	0	0	1 (3.1)	0	0	0	0	0	0
肺線維症	1 (3.1)	0	0	0	0	1 (3.1)	0	0	0	0	0	0

引用：A5481008 臨床的安全性解析（5.3.5.3.2）Table 14.3.1.5.1.j 例数（%）
データカットオフ日：2016 年 2 月 26 日
MedDRA：ICH 国際医薬用語集
a 解析時のコーディングには MedDRA v18.1 を用いた。

2.1.4.2.1.2. A5481010 試験

2.1.4.2.1.2.1. 第 1 相パート 1（Ph1P1）

パルボシクリブ 100 mg 投与群（6 例）の 1 例がグレード 3 の好中球数減少により治験薬の投与を中止した。この好中球数減少は治験薬と関連があると判断された［A5481010（Phase 1）治験総括報告書 Table 14.3.2.1.4.a，Table 14.3.2.1.5.a］。パルボシクリブ 125 mg 投与群（6 例）には，治験薬の投与中止に至った有害事象は認められなかった。

2.1.4.2.1.2.2. 第 1 相パート 2（Ph1P2）

パルボシクリブとレトロゾールを併用投与した 6 例中 1 例が，グレード 3 の好中球数減少により治験薬の投与を中止した。この好中球数減少は治験薬と関連があると判断された［A5481010（Phase 1）治験総括報告書 Table 14.3.2.1.4.a，Table 14.3.2.1.5.a］。

2.1.4.2.1.2.3. 第 2 相部分（Ph2）

治験薬の投与中止に至った有害事象を Table 78 に要約した。

7 例（16.7%）が有害事象により治験薬の投与を中止した。治験薬の投与中止に至った有害事象は好中球数減少 2 例（4.8%），好中球減少症，ALT 増加，AST 増加，脳出血，倦怠感およびくも膜下出血各 1 例（2.4%）であった。このうち，くも膜下出血は死亡に至った有害事象であった（2.1.2.1.2.2 項）。

脳出血 1 例を除き，治験薬の投与中止に至った有害事象はいずれも治験薬と関連があると判断された［A5481010（Phase 2）治験総括報告書 Table 14.3.2.1.5.b］。

Table 78. 治験薬の投与中止に至った因果関係を問わない有害事象（全サイクル，グレード別）：全投与集団（A5481010 試験：第 2 相）

MedDRA/J v18.1[a] 基本語	パルボシクリブ＋レトロゾール投与 (N=42)					
	グレード 1	グレード 2	グレード 3	グレード 4	グレード 5	全グレード
全有害事象	0	1 (2.4)	2 (4.8)	3 (7.1)	1 (2.4)	7 (16.7)
好中球数減少	0	0	0	2 (4.8)	0	2 (4.8)
ALT 増加	0	0	1 (2.4)	0	0	1 (2.4)
AST 増加	0	0	1 (2.4)	0	0	1 (2.4)
脳出血	0	0	1 (2.4)	0	0	1 (2.4)
倦怠感	0	1 (2.4)	0	0	0	1 (2.4)
好中球減少症	0	0	0	1 (2.4)	0	1 (2.4)
くも膜下出血	0	0	0	0	1 (2.4)	1 (2.4)

引用：A5481010（Phase 2）治験総括報告書（5.3.5.2.1）Table 14.3.2.1.4.b　例数（%）
データカットオフ日：2016 年 3 月 4 日
MedDRA : ICH 国際医薬用語集，ALT : アラニンアミノトランスフェラーゼ，AST : アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ
a 解析時のコーディングには MedDRA v18.1 を用いた。

2.1.4.2.1.3. A5481003 試験

2.1.4.2.1.3.1. 第 1 相部分

治験薬の投与中止に至った有害事象は認められなかった（A5481003 臨床的安全性解析 Table 14.3.1.5.1.a）。

2.1.4.2.1.3.2. 第 2 相部分

治験薬の投与中止に至った有害事象を Table 79 に要約した。

パルボシクリブ＋レトロゾール投与群では 83 例中 13 例（15.7%）が，レトロゾール単剤投与群では 77 例中 2 例（2.6%）が有害事象により治験薬の投与を中止した。治験薬の投与中止に至った有害事象のうち，パルボシクリブ＋レトロゾール投与群で 2 例以上に発現した事象は好中球減少症 5 例（6.0%）および疲労 2 例（2.4%）であり，レトロゾール単剤投与群で発現した治験薬の投与中止に至った有害事象は関節痛および悪心各 1 例（1.3%）であった。

投与中止に至った有害事象で，治験薬と関連のある事象は，パルボシクリブ＋レトロゾール投与群では好中球減少症 5 例（6.0%），虚血性大腸炎，疲労，体重減少各 1 例（1.2%）であり，レトロゾール単剤投与群では，関節痛および悪心各 1 例（1.3%）であった（A5481003 臨床的安全性解析 Table 14.3.1.6.1.b）

Table 79. 治験薬の投与中止に至った因果関係を問わない有害事象（全サイクル，グレード別）：全投与集団（A5481003 試験：第 2 相）

MedDRA/J v18.1[a] 基本語	パルボシクリブ＋レトロゾール投与 (N=83)						レトロゾール単剤投与 (N=77)					
	グレード1	グレード2	グレード3	グレード4	グレード5	全グレード	グレード1	グレード2	グレード3	グレード4	グレード5	全グレード
全有害事象	0	1 (1.2)	8 (9.6)	3 (3.6)	1 (1.2)	13 (15.7)	0	1 (1.3)	1 (1.3)	0	0	2 (2.6)
好中球減少症	0	0	4 (4.8)	1 (1.2)	0	5 (6.0)	0	0	0	0	0	0
疲労	0	0	1 (1.2)	1 (1.2)	0	2 (2.4)	0	0	0	0	0	0
無力症	0	1 (1.2)	0	0	0	1 (1.2)	0	0	0	0	0	0
虚血性大腸炎	0	0	1 (1.2)	0	0	1 (1.2)	0	0	0	0	0	0
疾患進行[b]	0	0	0	0	1 (1.2)	1 (1.2)	0	0	0	0	0	0
卵管癌	0	0	1 (1.2)	0	0	1 (1.2)	0	0	0	0	0	0
肺塞栓症	0	0	0	1 (1.2)	0	1 (1.2)	0	0	0	0	0	0
脊椎痛	0	0	1 (1.2)	0	0	1 (1.2)	0	0	0	0	0	0
体重減少	0	1 (1.2)	0	0	0	1 (1.2)	0	0	0	0	0	0
関節痛	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (1.3)	0	0	1 (1.3)
悪心	0	0	0	0	0	0	0	1 (1.3)	0	0	0	1 (1.3)

引用：A5481003 臨床的安全性解析（5.3.5.3.2）Table 14.3.1.5.1.b，Table 16.2.7.5.1.b　　例数（%）
データカットオフ日：2015 年 1 月 2 日
MedDRA：ICH 国際医薬用語集
a 解析時のコーディングには MedDRA v17.1 を用いた。
b 患者 ID 11183017（疾患進行による死亡）。

2.1.4.2.2. パルボシクリブとフルベストラントを併用投与した試験

2.1.4.2.2.1. A5481023 試験

2.1.4.2.2.1.1. 全体集団

治験薬の投与中止に至った有害事象を Table 80 に要約した。

パルボシクリブ＋フルベストラント投与群では 345 例中 13 例（3.8%）が，プラセボ＋フルベストラント投与群では 172 例中 8 例（4.7%）が有害事象により治験薬の投与を中止した。パルボシクリブ＋フルベストラント投与群で 2 例以上に発現した治験薬の投与中止に至った有害事象は，貧血，好中球減少症および血小板減少症各 2 例（0.6%）であった。プラセボ＋フルベストラント投与群で 2 例以上に発現した治験薬の投与中止に至った有害事象は，腹水および胸水各 2 例（1.2%）であった。

治験薬の投与中止に至った有害事象のうち，治験薬と関連があると判断された事象の発現頻度はパルボシクリブ＋フルベストラント投与群で 2.6%（9/345 例），プラセボ＋フルベストラント投与群では認められなかった。貧血（2 例中 1 例），血小板減少症（2 例中 1 例），疾患進行，播種性血管内凝固，呼吸困難および皮膚病変を除き，パルボシクリブ＋フルベストラント投与群で発現した治験薬の投与中止に至った有害事象はいずれも治験薬と関連があると判断された（A5481023 治験総括報告書 Table 14.3.1.6.1）。

Table 80. 治験薬の投与中止に至った因果関係を問わない有害事象（全サイクル，グレード別）：全投与集団（A5481023 試験）

MedDRA/J v18.1[a] 基本語	パルボシクリブ＋フルベストラント投与 (N=345)						プラセボ＋フルベストラント投与 (N=172)					
	グレード1	グレード2	グレード3	グレード4	グレード5	全グレード	グレード1	グレード2	グレード3	グレード4	グレード5	全グレード
全有害事象	0	3 (0.9)	6 (1.7)	4 (1.2)	0	13 (3.8)	0	3 (1.7)	3 (1.7)	0	2 (1.2)	8 (4.7)
貧血	0	2 (0.6)	0	0	0	2 (0.6)	0	0	0	0	0	0
好中球減少症	0	0	0	2 (0.6)	0	2 (0.6)	0	0	0	0	0	0
血小板減少症	0	1 (0.3)	1 (0.3)	0	0	2 (0.6)	0	0	0	0	0	0
ALT 増加	0	0	1 (0.3)	0	0	1 (0.3)	0	0	0	0	0	0
骨痛	0	0	1 (0.3)	0	0	1 (0.3)	0	0	0	0	0	0
疾患進行	0	0	0	1 (0.3)	0	1 (0.3)	0	0	0	0	0	0
播種性血管内凝固	0	0	0	1 (0.3)	0	1 (0.3)	0	0	0	0	0	0
薬物性肝障害	0	0	1 (0.3)	0	0	1 (0.3)	0	0	0	0	0	0
呼吸困難	0	1 (0.3)	0	0	0	1 (0.3)	0	0	0	0	0	0
丹毒	0	0	1 (0.3)	0	0	1 (0.3)	0	0	0	0	0	0
悪心	0	1 (0.3)	0	0	0	1 (0.3)	0	0	0	0	0	0
皮膚病変	0	1 (0.3)	0	0	0	1 (0.3)	0	0	0	0	0	0
声帯麻痺	0	0	1 (0.3)	0	0	1 (0.3)	0	0	0	0	0	0
腹水	0	0	0	0	0	0	0	0	2 (1.2)	0	0	2 (1.2)
胸水	0	0	0	0	0	0	0	2 (1.2)	0	0	0	2 (1.2)
疼痛	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.6)	0	0	0	1 (0.6)
脳出血	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.6)	1 (0.6)
不安	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.6)	0	0	0	1 (0.6)
急性呼吸窮迫症候群	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.6)	1 (0.6)
慢性閉塞性肺疾患	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.6)	0	0	1 (0.6)

引用：A5481023 治験総括報告書（5.3.5.1.3）Table 14.3.1.5.1 例数（%）

データカットオフ日：2014 年 12 月 5 日

MedDRA：ICH 国際医薬用語集，ALT：アラニンアミノトランスフェラーゼ

a 解析時のコーディングには MedDRA v17.1 を用いた。

2.1.4.2.2.1.2. 日本人集団

日本人患者に投与中止に至った有害事象は認められなかった（A5481023 臨床的安全性解析 Table 14.3.1.5.1.j）。

2.1.4.3. 治験薬の休薬または減量に至った有害事象

2.1.4.3.1. パルボシクリブとレトロゾールを併用投与した試験

2.1.4.3.1.1. A5481008 試験

2.1.4.3.1.1.1. 全体集団

治験薬の減量に至った有害事象

パルボシクリブ＋レトロゾール投与群では 444 例中 160 例（36.0%）が有害事象によりパルボシクリブを減量し，プラセボ＋レトロゾール投与群では 222 例中 3 例（1.4%）が有害事象によりプラセボを減量した。パルボシクリブを 125 mgQD から 100 mgQD に減量したのは 160 例で，75 mgQD まで減量したのは 63 例（14.2%）であった（A5481008 治験総括報告書 Table 14.4.1.4.3）。

パルボシクリブ＋レトロゾール投与群で 2 例以上に発現したパルボシクリブの減量に至った有害事象を Table 81 に要約した。パルボシクリブ＋レトロゾール投与群でパルボシクリブの減量に至った主な有害事象（発現頻度 2%以上）は，好中球減少症（集）（29.3%）および白血球減少症（集）（2.0%）であった。プラセボ＋レトロゾール投与群でプラセボの減量に至った有害事象は下痢，心電図 QT 延長および好中球減少症（集）各 1 例であった（A5481008 臨床的安全性解析 Table 1008.4023.3）。

パルボシクリブ＋レトロゾール投与群で有害事象によりパルボシクリブを減量した 160 例中 13 例（8.1%）は，減量後に治験薬と関連のある有害事象のため治験薬の投与を中止した。プラセボ＋レトロゾール投与群で有害事象によりプラセボを減量した 3 例には，減量後に治験薬と関連のある有害事象のため治験薬の投与を中止した患者はいなかった（A5481008 臨床的安全性解析 Table 1008.403.3）。

Table 81. パルボシクリブ＋レトロゾール投与群で 2 例以上に発現したパルボシクリブの減量に至った因果関係を問わない有害事象（全サイクル，グレード別）：全投与集団（A5481008 試験）

集積用語/ MedDRA/J v18.1[a] 基本語	パルボシクリブ＋レトロゾール投与 (N=444)					プラセボ＋レトロゾール投与 (N=222)				
	グレード1	グレード2	グレード3	グレード4	グレード1-4	グレード1	グレード2	グレード3	グレード4	グレード1-4
全有害事象	1 (0.2)	19 (4.3)	106 (23.9)	34 (7.7)	160 (36.0)	0	0	2 (0.9)	1 (0.5)	3 (1.4)
好中球減少症（集）	1 (0.2)	8 (1.8)	89 (20.0)	32 (7.2)	130 (29.3)	0	0	0	1 (0.5)	1 (0.5)
白血球減少症（集）	0	2 (0.5)	6 (1.4)	1 (0.2)	9 (2.0)	0	0	0	0	0
感染症（集）	0	5 (1.1)	3 (0.7)	0	8 (1.8)	0	0	0	0	0
無力症	0	3 (0.7)	4 (0.9)	0	7 (1.6)	0	0	0	0	0
発熱性好中球減少症	0	0	5 (1.1)	1 (0.2)	6 (1.4)	0	0	0	0	0
疲労	0	2 (0.5)	3 (0.7)	0	5 (1.1)	0	0	0	0	0
口内炎（集）	0	2 (0.5)	3 (0.7)	0	5 (1.1)	0	0	0	0	0
ALT 増加	2 (0.5)	1 (0.2)	0	0	3 (0.7)	0	0	0	0	0
貧血（集）	0	2 (0.5)	0	0	2 (0.5)	0	0	0	0	0
AST 増加	2 (0.5)	0	0	0	2 (0.5)	0	0	0	0	0
手掌・足底発赤知覚不全症候群	0	2 (0.5)	0	0	2 (0.5)	0	0	0	0	0
発疹（集）	1 (0.2)	0	1 (0.2)	0	2 (0.5)	0	0	0	0	0
血小板減少症（集）	0	1 (0.2)	0	1 (0.2)	2 (0.5)	0	0	0	0	0

引用：A5481008 臨床的安全性解析（5.3.5.3.2）Table 1008.4023.3 例数（%）

データカットオフ日：2016 年 2 月 26 日

MedDRA：ICH 国際医薬用語集，ALT：アラニンアミノトランスフェラーゼ，AST：アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ，集：集積用語（Table 6）

a 解析時のコーディングには MedDRA v18.1 を用いた。

治験薬の休薬に至った有害事象

いずれかの投与群で発現頻度 1%以上の休薬に至った有害事象を Table 82 に要約した。有害事象により治験薬を休薬した患者は,パルボシクリブ＋レトロゾール投与群が 444 例中 335 例(75.5%)で，プラセボ＋レトロゾール投与群が 222 例中 38 例（17.1%）であった。

パルボシクリブ＋レトロゾール投与群の主な治験薬の休薬に至った有害事象（発現頻度 2%以上）は，好中球減少症（集）286 例（64.4%），感染症（集）52 例（11.7%），白血球減少症（集）45 例（10.1%），疲労 16 例（3.6%），ALT 増加および発疹（集）各 11 例（2.5%），口内炎（集）10 例（2.3%），貧血（集），AST 増加および発熱性好中球減少症各 9 例（2.0%）であった。プラセボ＋レトロゾール投与群の主な治験薬の休薬に至った有害事象（発現頻度 2%以上）は，感染症（集）7 例（3.2%）であった。

治験薬の休薬に至った有害事象のうち，治験薬と関連があると判断された有害事象の発現頻度は,パルボシクリブ＋レトロゾール投与群で 70.3%（312/444 例），プラセボ＋レトロゾール投与群で 6.8%（15/222 例）であった。パルボシクリブ＋レトロゾール投与群で，治験薬の休薬に至った好中球減少症（集）および白血球減少症（集）は全例で治験薬と関連があると判断された（A5481008 治験総括報告書 Table 14.3.1.6.1.6）。

パルボシクリブ＋レトロゾール投与群で有害事象により治験薬を休薬した 335 例中 23 例（6.9%）は休薬後に治験薬と関連のある有害事象のため治験薬の投与を中止した。プラセボ＋レトロゾール投与群で有害事象により治験薬を休薬した 38 例には，休薬後に治験薬と関連のある有害事象のため治験薬の投与を中止した患者はいなかった（A5481008 臨床的安全性解析 Table 1008.403.3）。

Table 82. いずれかの投与群で発現頻度 1%以上の治験薬の休薬に至った因果関係を問わない有害事象（全サイクル，グレード別）：全投与集団（A5481008 試験）

集積用語/ MedDRA/J v18.1[a] 基本語	パルボシクリブ＋レトロゾール投与 (N=444)					プラセボ＋レトロゾール投与 (N=222)				
	グレード1	グレード2	グレード3	グレード4	グレード1-4	グレード1	グレード2	グレード3	グレード4	グレード1-4
全有害事象	1 (0.2)	21 (4.7)	261 (58.8)	52 (11.7)	335 (75.5)	9 (4.1)	17 (7.7)	10 (4.5)	2 (0.9)	38 (17.1)
好中球減少症（集）	0	4 (0.9)	239 (53.8)	43 (9.7)	286 (64.4)	0	0	2 (0.9)	1 (0.5)	3 (1.4)
感染症（集）	8 (1.8)	25 (5.6)	17 (3.8)	2 (0.5)	52 (11.7)	1 (0.5)	5 (2.3)	1 (0.5)	0	7 (3.2)
白血球減少症（集）	0	8 (1.8)	35 (7.9)	2 (0.5)	45 (10.1)	0	0	0	0	0
疲労	1 (0.2)	10 (2.3)	5 (1.1)	0	16 (3.6)	0	0	1 (0.5)	0	1 (0.5)
ALT 増加	2 (0.5)	4 (0.9)	5 (1.1)	0	11 (2.5)	0	0	0	0	0
発疹（集）	2 (0.5)	6 (1.4)	3 (0.7)	0	11 (2.5)	0	1 (0.5)	0	0	1 (0.5)
口内炎（集）	4 (0.9)	4 (0.9)	2 (0.5)	0	10 (2.3)	1 (0.5)	0	0	0	1 (0.5)
貧血（集）	0	3 (0.7)	6 (1.4)	0	9 (2.0)	0	0	0	0	0
AST 増加	1 (0.2)	2 (0.5)	6 (1.4)	0	9 (2.0)	0	0	0	0	0
発熱性好中球減少症	1 (0.2)	1 (0.2)	6 (1.4)	1 (0.2)	9 (2.0)	0	0	0	0	0
発熱	5 (1.1)	3 (0.7)	0	0	8 (1.8)	0	0	0	0	0
下痢	3 (0.7)	3 (0.7)	1 (0.2)	0	7 (1.6)	0	0	1 (0.5)	0	1 (0.5)
血小板減少症（集）	1 (0.2)	1 (0.2)	4 (0.9)	1 (0.2)	7 (1.6)	0	1 (0.5)	0	0	1 (0.5)
悪心	1 (0.2)	5 (1.1)	0	0	6 (1.4)	0	1 (0.5)	1 (0.5)	0	2 (0.9)
嘔吐	1 (0.2)	4 (0.9)	0	0	6 (1.4)[b]	1 (0.5)	0	1 (0.5)	0	2 (0.9)
無力症	0	3 (0.7)	2 (0.5)	0	5 (1.1)	1 (0.5)	0	0	0	1 (0.5)
背部痛	0	2 (0.5)	3 (0.7)	0	5 (1.1)	0	1 (0.5)	0	0	1 (0.5)
関節痛	0	2 (0.5)	1 (0.2)	0	3 (0.7)	1 (0.5)	2 (0.9)	0	0	3 (1.4)
頭痛	0	0	0	0	0	2 (0.9)	0	1 (0.5)	0	3 (1.4)

引用：A5481008 治験総括報告書（5.3.5.1.2）Table 14.3.1.5.3.3 例数（%）

データカットオフ日：2016 年 2 月 26 日

MedDRA：ICH 国際医薬用語集，ALT：アラニンアミノトランスフェラーゼ，AST：アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ，集：集積用語（Table 6）

a 解析時のコーディングには MedDRA v18.1 を用いた。

b グレード不明が 1 例

2.1.4.3.1.1.2. 日本人集団

治験薬の減量に至った有害事象

日本人患者において，パルボシクリブ＋レトロゾール投与群では 32 例中 20 例（62.5%）が有害事象によりパルボシクリブを減量し，プラセボ＋レトロゾール投与群では 14 例中 1 例（7.1%）が有害事象によりプラセボを減量した。パルボシクリブを 125 mgQD から 100 mgQD まで減量したのは 20 例で，75 mgQD まで減量したのは 9 例（28.1%）であった（A5481008 臨床的安全性解析 Table 14.4.1.4.3.j）。

治験薬（パルボシクリブまたはプラセボ）の減量に至った有害事象を Table 83 に要約した。パルボシクリブ＋レトロゾール投与群の主な治験薬の減量に至った有害事象（発現頻度 5%以上）は，好中球減少症 10 例（31.3%）および好中球数減少 9 例（28.1%）であった。プラセボ＋レトロゾール投与群の治験薬の減量に至った有害事象は心電図 QT 延長 1 例（7.1%）であった。

パルボシクリブ＋レトロゾール投与群で有害事象によりパルボシクリブを減量した 20 例中 1 例は，減量後に治験薬と関連のある有害事象のため治験薬の投与を中止した。プラセボ＋レトロゾール投与群で有害事象によりプラセボを減量した 1 例には，減量後に治験薬と関連のある有害事象のため治験薬の投与を中止した患者はいなかった（A5481008 臨床的安全性解析 Table 14.3.2.1.3.j）。

Table 83. 日本人患者における治験薬（パルボシクリブまたはプラセボ）の減量に至った因果関係を問わない有害事象（全サイクル，グレード別）：全投与集団（A5481008 試験）

MedDRA/J v18.1[a] 基本語	パルボシクリブ＋レトロゾール投与 (N=32)					プラセボ＋レトロゾール投与 (N=14)				
	グレード1	グレード2	グレード3	グレード4	グレード1-4	グレード1	グレード2	グレード3	グレード4	グレード1-4
全有害事象	0	0	9 (28.1)	11 (34.4)	20 (62.5)	0	0	1 (7.1)	0	1 (7.1)
好中球減少症	0	0	5 (15.6)	5 (15.6)	10 (31.3)	0	0	0	0	0
好中球数減少	0	0	3 (9.4)	6 (18.8)	9 (28.1)	0	0	0	0	0
膀胱炎	0	1 (3.1)	0	0	1 (3.1)	0	0	0	0	0
肺炎	0	1 (3.1)	0	0	1 (3.1)	0	0	0	0	0
心電図 QT 延長	0	0	1 (3.1)	0	1 (3.1)	0	0	1 (7.1)	0	1 (7.1)
深部静脈血栓症	0	0	1 (3.1)	0	1 (3.1)	0	0	0	0	0

引用：A5481008 臨床的安全性解析（5.3.5.3.2）Table 14.3.1.5.2.1.j 例数（%）
データカットオフ日：2016 年 2 月 26 日
MedDRA：ICH 国際医薬用語集
a 解析時のコーディングには MedDRA v18.1 を用いた。

治験薬の休薬に至った有害事象

パルボシクリブ＋レトロゾール投与群の日本人患者において，2 例以上に発現した治験薬の休薬に至った有害事象を Table 84 に要約した。有害事象により治験薬を休薬した患者は，パルボシクリブ＋レトロゾール投与群が 32 例中 30 例（93.8%），プラセボ＋レトロゾール投与群が 14 例中 2 例（14.3%）であった。

パルボシクリブ＋レトロゾール投与群の主な治験薬の休薬に至った有害事象（発現頻度 5%以上）は，好中球減少症（集）27 例（84.4%），感染症（集）7 例（21.9%），白血球減少症（集）3 例（9.4%），ALT 増加，AST 増加および心電図 QT 延長各 2 例（6.3%）であった。プラセボ＋レトロゾール投与群の治験薬の休薬に至った有害事象（発現頻度 2%以上）は，心電図 QT 延長および医療機器位置異常各 1 例（7.1%）であった（A5481008 臨床的安全性解析 Table 14.3.1.5.3.3.j）。

治験薬の休薬に至った有害事象のうち，治験薬と関連があると判断された有害事象の発現頻度は，パルボシクリブ＋レトロゾール投与群で 90.6%（29/32 例），プラセボ＋レトロゾール投与群で 0%であった。治験薬の休薬に至った好中球減少症（集）および白血球減少症（集）はいずれも治験薬と関連があると判断された（A5481008 臨床的安全性解析 Table 14.3.1.6.1.6.j）。

パルボシクリブ＋レトロゾール投与群で有害事象により治験薬を休薬した 30 例中 4 例は休薬後に治験薬と関連のある有害事象のため治験薬の投与を中止した。プラセボ＋レトロゾール投与群で有害事象により治験薬を休薬した 2 例には，休薬後に治験薬と関連のある有害事象のため治験薬の投与を中止した患者はいなかった（A5481008 臨床的安全性解析 Table 14.3.2.1.3.j）。

Table 84. パルボシクリブ＋レトロゾール投与群の日本人患者において，2 例以上に発現した治験薬の休薬に至った因果関係を問わない有害事象（全サイクル，グレード別）：全投与集団（A5481008 試験）

集積用語/ MedDRA/J v18.1[a] 基本語	パルボシクリブ＋レトロゾール投与 (N=32)					プラセボ＋レトロゾール投与 (N=14)				
	グレード1	グレード2	グレード3	グレード4	グレード1-4	グレード1	グレード2	グレード3	グレード4	グレード1-4
全有害事象	0	1 (3.1)	18 (56.3)	11 (34.4)	30 (93.8)	0	0	2 (14.3)	0	2 (14.3)
好中球減少症（集）	0	0	16 (50.0)	11 (34.4)	27 (84.4)	0	0	0	0	0
感染症（集）	1 (3.1)	4 (12.5)	2 (6.3)	0	7 (21.9)	0	0	0	0	0
白血球減少症（集）	0	0	3 (9.4)	0	3 (9.4)	0	0	0	0	0
ALT 増加	0	0	2 (6.3)	0	2 (6.3)	0	0	0	0	0
AST 増加	0	1 (3.1)	1 (3.1)	0	2 (6.3)	0	0	0	0	0
心電図 QT 延長	0	1 (3.1)	1 (3.1)	0	2 (6.3)	0	0	1 (7.1)	0	1 (7.1)

引用：A5481008 臨床的安全性解析（5.3.5.3.2）Table 14.3.1.5.3.3.j　例数（%）
データカットオフ日：2016 年 2 月 26 日
MedDRA：ICH 国際医薬用語集，ALT：アラニンアミノトランスフェラーゼ，AST：アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ，集：集積用語（Table 6）
a 解析時のコーディングには MedDRA v18.1 を用いた。

2.1.4.3.1.2. A5481010 試験

2.1.4.3.1.2.1. 第 1 相パート 1（Ph1P1）

治験薬の減量に至った有害事象

パルボシクリブ 125 mg 投与群（6 例）の 1 例（16.7%）がグレード 3 の好中球数減少およびグレード 4 の血小板数減少により治験薬を減量した。この好中球数減少および血小板数減少は治験薬と関連があると判断された[A5481010（Phase 1）治験総括報告書 Table 14.3.2.1.6.a, Table 14.3.2.1.7.a]。パルボシクリブ 100 mg 投与群（6 例）には, 治験薬の減量に至った有害事象は認められなかった。

治験薬の休薬に至った有害事象

パルボシクリブ 100 mg 投与群（6 例）の 4 例（66.7%）が有害事象により治験薬を休薬した。休薬に至った有害事象は，好中球数減少 4 例（66.7%），白血球数減少，上腹部痛各 1 例（16.7%）であった。好中球数減少 4 例のグレード別の内訳はグレード 3 が 3 例，グレード 4 が 1 例であった。また，白血球数減少はグレード 3 で，上腹部痛はグレード 1 であった。好中球数減少 4 例および白血球数減少は，治験薬と関連があると判断された［A5481010（Phase 1）治験総括報告書 Table 14.3.2.1.8.a，Table 14.3.2.1.9.a］

パルボシクリブ 125 mg 投与群（6 例）の 1 例（16.7%）が有害事象により治験薬を休薬した。休薬に至った有害事象は，グレード 3 の好中球数減少および血小板数減少であり，いずれも治験薬と関連があると判断された［A5481010（Phase 1）治験総括報告書 Table 14.3.2.1.8.a, Table 14.3.2.1.9.a］。

2.1.4.3.1.2.2. 第 1 相パート 2（Ph1P2）

治験薬の減量に至った有害事象

パルボシクリブとレトロゾールを併用した 6 例中 2 例（33.3%）が，好中球数減少（グレード 3 およびグレード 4）によりパルボシクリブを減量した。これらの好中球数減少は治験薬と関連があると判断された［A5481010（Phase 1）治験総括報告書 Table 14.3.2.1.6.a，Table 14.3.2.1.7.a］

治験薬の休薬に至った有害事象

パルボシクリブとレトロゾールを併用した 6 例中 5 例（83.3%）が，有害事象により治験薬を休薬した。休薬に至った有害事象は，好中球数減少 4 例（66.7%）（グレード 2 : 1 例，グレード 3 : 1 例，グレード 4 : 2 例］，尿路感染（グレード 3），ALT 増加（グレード 2），AST 増加（グレード 2），インフルエンザ（グレード 2），異常感覚（グレード 1），疲労（グレード 1），手掌・足底発赤知覚不全（グレード 1），発熱（グレード 1），上気道感染（グレード 1），白血球数減少（グレード 1）各 1 例（16.7%）であった。このうち，好中球数減少 4 例，ALT 増加，AST 増加，異常感覚，疲労，手掌・足底発赤知覚不全および白血球数減少各 1 例は治験薬と関連があると判断された［A5481010（Phase 1）治験総括報告書 Table 14.3.2.1.8.a，Table 14.3.2.1.9.a］

2.1.4.3.1.2.3. 第 2 相部分（Ph2）

治験薬の減量に至った有害事象

有害事象によりパルボシクリブを減量した患者は 42 例中 25 例（59.5%）であった。このうち 17 例（40.5%）は 100 mgQD までの減量で，8 例（19.0%）はさらに 75 mgQD まで減量した［A5481010（Phase 2）治験総括報告書 Table 14.4.1.4.1.b］。

治験薬の減量に至った有害事象を Table 85 に要約した。治験薬の減量に至った有害事象は，好中球数減少が 18 例（42.9%），ALT 増加が 3 例（7.1%），好中球減少症が 2 例（4.8%），皮膚炎，食欲減退および倦怠感が各 1 例（2.4%）であった。治験薬の減量に至った有害事象はいずれも治験薬と関連があると判断された［A5481010（Phase 2）治験総括報告書 Table 14.3.2.1.7.b］。

有害事象により治験薬を減量した 25 例中 3 例（12.0%）は，減量後に治験薬と関連のある有害事象のため治験薬の投与を中止した（A5481010 臨床的安全性解析 Table 1010.403.3.b）。

Table 85. 治験薬の減量に至った因果関係を問わない有害事象（全サイクル，グレード別）：全投与集団（A5481010 試験：第 2 相部分）

MedDRA/J v18.1[a] 基本語	パルボシクリブ＋レトロゾール投与 (N=42)				
	グレード1	グレード2	グレード3	グレード4	グレード1-4
全有害事象	1 (2.4)	3 (7.1)	12 (28.6)	9 (21.4)	25 (59.5)
好中球数減少	0	2 (4.8)	9 (21.4)	7 (16.7)	18 (42.9)
ALT 増加	0	0	3 (7.1)	0	3 (7.1)
好中球減少症	0	0	0	2 (4.8)	2 (4.8)
皮膚炎	1 (2.4)	0	0	0	1 (2.4)
食欲減退	0	1 (2.4)	0	0	1 (2.4)
倦怠感	0	1 (2.4)	0	0	1 (2.4)

引用：A5481010（Phase 2）治験総括報告書（5.3.5.2.1）Table 14.3.2.1.6.b 例数（%）
データカットオフ日：2016 年 3 月 4 日
MedDRA：ICH 国際医薬用語集，ALT：アラニンアミノトランスフェラーゼ
a 解析時のコーディングには MedDRA v18.1 を用いた。

治験薬の休薬に至った有害事象

治験薬の休薬に至った有害事象を Table 86 に要約した。治験薬の休薬に至った有害事象は 42 例中 40 例（95.2%）に認められた。主な治験薬の休薬に至った有害事象（発現頻度 5%以上）は，好中球数減少 31 例（73.8%），好中球減少症 7 例（16.7%），ALT 増加および白血球数減少各 3 例（7.1%）であった。

治験薬の休薬に至った有害事象の大部分（97.5%，39/40 例）は治験薬と関連があると判断された［A5481010（Phase 2）治験総括報告書 Table 14.3.2.1.9.b］。

有害事象により治験薬を休薬した 40 例中 3 例（7.5%）は，休薬後に治験薬と関連のある有害事象のため治験薬の投与を中止した［A5481010（Phase 2）臨床的安全性解析 Table 1008.403.3.b］。

Table 86. 治験薬の休薬に至った因果関係を問わない有害事象（全サイクル，グレード別）：全投与集団（A5481010 試験：第 2 相部分）

MedDRA/J v18.1[a] 基本語	パルボシクリブ＋レトロゾール投与 (N=42) グレード1	グレード2	グレード3	グレード4	グレード1-4
全有害事象	1 (2.4)	1 (2.4)	38 (90.5)	0	40 (95.2)
好中球数減少	0	0	31 (73.8)	0	31 (73.8)
好中球減少症	0	0	7 (16.7)	0	7 (16.7)
ALT 増加	0	0	3 (7.1)	0	3 (7.1)
白血球数減少	0	1 (2.4)	2 (4.8)	0	3 (7.1)
インフルエンザ様疾患	1 (2.4)	1 (2.4)	0	0	2 (4.8)
嘔吐	0	2 (4.8)	0	0	2 (4.8)
AST 増加	0	1 (2.4)	0	0	1 (2.4)
膀胱炎	1 (2.4)	0	0	0	1 (2.4)
湿疹	1 (2.4)	0	0	0	1 (2.4)
歯肉炎	0	1 (2.4)	0	0	1 (2.4)
肝機能異常	0	1 (2.4)	0	0	1 (2.4)
インフルエンザ	1 (2.4)	0	0	0	1 (2.4)
倦怠感	0	1 (2.4)	0	0	1 (2.4)
鼻咽頭炎	0	1 (2.4)	0	0	1 (2.4)
血小板数減少	1 (2.4)	0	0	0	1 (2.4)
発熱	1 (2.4)	0	0	0	1 (2.4)
くも膜下出血	0	0	1 (2.4)	0	1 (2.4)
血小板減少症	0	0	1 (2.4)	0	1 (2.4)

引用：A5481010（Phase 2）治験総括報告書（5.3.5.2.1）Table 14.3.2.1.8.b 例数（%）
データカットオフ日：2016 年 3 月 4 日
MedDRA：ICH 国際医薬用語集，ALT：アラニンアミノトランスフェラーゼ，AST：アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ
a 解析時のコーディングには MedDRA v18.1 を用いた。

2.1.4.3.1.3. A5481003 試験

2.1.4.3.1.3.1. 第 1 相部分

治験薬の減量に至った有害事象

パルボシクリブ＋レトロゾール投与群の 12 例中 3 例（25.0%）が有害事象により治験薬を減量した。減量に至った有害事象は，好中球減少症 2 例（16.7%），白血球減少症，胃食道逆流性疾患および疲労各 1 例（8.3%）であった（A5481003 臨床的安全性解析 Table 14.3.1.6.1.a）。この 3 例のうち，治験薬と関連のある有害事象により治験薬の投与を中止した患者はいなかった（A5481003 臨床的安全性解析 Table 14.3.2.1.3.a）。

治験薬の休薬に至った有害事象

パルボシクリブ＋レトロゾール投与群の 12 例中 11 例（91.7%）が有害事象により治験薬を休薬した。11 例中 9 例（81.8%）は治験薬と関連のある有害事象により休薬した（A5481003 臨床的安全性解析 Table 14.3.1.7.1.a，Table 14.3.1.7.3.a）。

休薬に至った有害事象で，治験薬と関連があり 2 例以上に発現した事象は好中球減少症 9 例（75.0%）および白血球減少症 2 例（16.7%）であった。有害事象により治験薬を休薬した 11 例

において，治験薬と関連のある有害事象により治験薬の投与を中止した患者はいなかった（A5481003 臨床的安全性解析 Table 14.3.1.7.3.a，Table 14.3.2.1.3.a）。

2.1.4.3.1.3.2. 第 2 相部分

治験薬の減量に至った有害事象

パルボシクリブ＋レトロゾール投与群でパルボシクリブの減量に至った有害事象を Table 87 に要約した。パルボシクリブ＋レトロゾール投与群 83 例中 31 例（37.3%）が有害事象によりパルボシクリブを減量し，その主な事象は好中球減少症 24 例（28.9%），白血球減少症 6 例（7.2%），血小板減少症および疲労各 2 例（2.4%）であった。27 例（32.5%）が血液学的有害事象によりパルボシクリブを減量した（A5481003 臨床的安全性解析 Table 14.3.1.5.2.1.b）。なお，本治験の治験実施計画書ではレトロゾールの減量は認められていない。

パルボシクリブ＋レトロゾール投与群で有害事象により治験薬を減量した 31 例中 5 例（16.1%）は，その後，治験薬と関連のある有害事象により治験薬の投与を中止した（A5481003 臨床的安全性解析 Table 14.3.2.1.3.b）。

Table 87. パルボシクリブ＋レトロゾール投与群で治験薬の減量に至った因果関係を問わない有害事象（グレード別）：全投与集団（A5481003 試験：第 2 相）

MedDRA/J v18.1[a] 基本語	パルボシクリブ＋レトロゾール投与 (N=83)					
	グレード 1	グレード 2	グレード 3	グレード 4	グレード 5	合計
全有害事象	0	7 (8.4)	21 (25.3)	3 (3.6)	0	31 (37.3)
好中球減少症	0	5 (6.0)	16 (19.3)	3 (3.6)	0	24 (28.9)
白血球減少症	0	3 (3.6)	3 (3.6)	0	0	6 (7.2)
血小板減少症	1 (1.2)	0	1 (1.2)	0	0	2 (2.4)
疲労	0	0	2 (2.4)	0	0	2 (2.4)
貧血	0	1 (1.2)	0	0	0	1 (1.2)
顆粒球減少症	0	1 (1.2)	0	0	0	1 (1.2)
下痢	0	0	1 (1.2)	0	0	1 (1.2)
血小板数減少	1 (1.2)	0	0	0	0	1 (1.2)
関節硬直	0	0	1 (1.2)	0	0	1 (1.2)
点状出血	0	0	1 (1.2)	0	0	1 (1.2)

引用：A5481003 臨床的安全性解析（5.3.5.3.2）Table 14.3.1.5.2.1.b　例数（%）
データカットオフ日：2015 年 1 月 2 日
MedDRA：ICH 国際医薬用語集
a 解析時のコーディングには MedDRA v17.1 を用いた。

治験薬の休薬に至った有害事象

パルボシクリブ＋レトロゾール投与群で 2 例以上に発現した，治験薬の休薬に至った有害事象を Table 88 に要約した。

パルボシクリブ＋レトロゾール投与群では 83 例中 53 例（63.9%）が有害事象により治験薬を休薬し，休薬に至った主な事象は好中球減少症 42 例（50.6%），白血球減少症 9 例（10.8%），悪心 4 例（4.8%），貧血，疲労，粘膜の炎症および血小板減少症各 3 例（3.6%）であった。45 例

（54.2%）が血液学的有害事象により治験薬を休薬した（A5481003 臨床的安全性解析 Table 14.3.1.5.3.1.b）。

レトロゾール単剤投与群では，77 例中 2 例（2.6%）が有害事象により治験薬を休薬した。休薬に至った有害事象は，体温上昇，筋骨格痛，そう痒症および全身性そう痒症各 1 例（1.3%）であった（A5481003 臨床的安全性解析 Table 14.3.1.5.3.2.b）。

Table 88. パルボシクリブ＋レトロゾール投与群の 2 例以上で治験薬の休薬に至った因果関係を問わない有害事象（全サイクル，グレード別）：全投与集団（A5481003 試験：第 2 相）

MedDRA/J v18.1[a] 基本語	パルボシクリブ＋レトロゾール投与 (N=83)					
	グレード 1	グレード 2	グレード 3	グレード 4	グレード 5	合計
全有害事象	0	6 (7.2)	41 (49.4)	6 (7.2)	0	53 (63.9)
好中球減少症	1 (1.2)	1 (1.2)	38 (45.8)	2 (2.4)	0	42 (50.6)
白血球減少症	1 (1.2)	4 (4.8)	4 (4.8)	0	0	9 (10.8)
悪心	0	3 (3.6)	1 (1.2)	0	0	4 (4.8)
貧血	0	2 (2.4)	1 (1.2)	0	0	3 (3.6)
疲労	0	1 (1.2)	1 (1.2)	1 (1.2)	0	3 (3.6)
粘膜の炎症	1 (1.2)	2 (2.4)	0	0	0	3 (3.6)
血小板減少症	1 (1.2)	1 (1.2)	1 (1.2)	0	0	3 (3.6)
腹痛	0	0	2 (2.4)	0	0	2 (2.4)
AST 増加	0	2 (2.4)	0	0	0	2 (2.4)
肺塞栓症	0	0	0	2 (2.4)	0	2 (2.4)
上気道感染	0	2 (2.4)	0	0	0	2 (2.4)
嘔吐	1 (1.2)	1 (1.2)	0	0	0	2 (2.4)
白血球数減少	0	0	2 (2.4)	0	0	2 (2.4)

引用：A5481003 臨床的安全性解析（5.3.5.3.2）Table 14.3.1.5.3.2.b　例数（%）
データカットオフ日：2015 年 1 月 2 日
MedDRA：ICH 国際医薬用語集，AST：アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ
a 解析時のコーディングには MedDRA v17.1 を用いた。

治験薬の休薬に至った有害事象のうち，治験薬と関連があると判断された有害事象を要約した（A5481003 臨床的安全性解析 Table 14.3.1.6.1.5.b）。

パルボシクリブ＋レトロゾール投与群では 83 例中 49 例（59.0%）が治験薬と関連のある有害事象により治験薬を休薬した。このうち 3 例（3.6%）以上に発現した有害事象は，好中球減少症 42 例（50.6%），白血球減少症 9 例（10.8%），貧血，粘膜の炎症，悪心および血小板減少症各 3 例（3.6%）であった。

レトロゾール単剤投与群では，77 例中 1 例（1.3%）が治験薬と関連のある有害事象により治験薬を休薬した。治験薬の休薬に至った有害事象は筋骨格痛，そう痒症および全身性そう痒症であった（A5481003 臨床的安全性解析 Table 14.3.1.6.1.5.b）。

パルボシクリブ＋レトロゾール投与群で有害事象により治験薬を休薬した 53 例中 5 例（9.4%）は，その後，治験薬と関連のある有害事象により治験薬の投与を中止した。レトロゾール単剤投

与群では，有害事象により治験薬を休薬した患者で，その後，治験薬と関連のある有害事象により治験薬の投与を中止した患者はいなかった（A5481003 臨床的安全性解析 Table 14.3.2.1.3.b）。

2.1.4.3.2. パルボシクリブとフルベストラントを併用投与した試験

2.1.4.3.2.1. A5481023 試験

2.1.4.3.2.1.1. 全体集団

治験薬の減量（調節）に至った有害事象

パルボシクリブ＋フルベストラント投与群では 345 例中 109 例（31.6%）がパルボシクリブを減量した。パルボシクリブを 125 mgQD から 100 mgQD まで減量したのは 100 例（29.0%）で，75 mgQD まで減量したのは 27 例（7.8%）であった。18 例（5.2%）が 2 回減量し，6 例（1.7%）がパルボシクリブの投与法を 75 mgQD（スケジュール 3/1）から 75 mgQD（スケジュール 2/2：2 週間連日経口投与後 2 週間休薬）に変更した。プラセボ＋フルベストラント投与群でプラセボを減量したのは 3 例（1.7%）のみであった（A5481023 治験総括報告書 Table 14.4.1.4.3）。

パルボシクリブ＋フルベストラント投与群で 2 例（0.6%）以上に発現したパルボシクリブの減量（調節）に至った有害事象を Table 89 に要約した。有害事象によりパルボシクリブを減量（調節）した患者の割合は，パルボシクリブ＋フルベストラント投与群が 31.0%（107/345 例）で，プラセボ＋フルベストラント投与群 1.7%（3/172 例）であった。パルボシクリブ＋フルベストラント投与群の大部分の患者が治験薬の減量（調節）を要する血液学的有害事象を発現し，比較的発現頻度が高かった事象は好中球減少症（21.2%）および好中球数減少（5.8%）であった。プラセボ＋フルベストラント投与群で治験薬の減量（調節）に至った有害事象は，白血球減少症，リンパ球数減少，白血球数減少および末梢性感覚ニューロパチー各 1 例（0.6%）であった［A5481023 治験総括報告書 Table 14.3.1.5.2.1］。

パルボシクリブ＋フルベストラント投与群で有害事象により治験薬を減量した 107 例中 4 例（3.7%）は，減量後に治験薬と関連のある有害事象のため治験薬の投与を中止した。プラセボ＋フルベストラント投与群には，減量後に治験薬と関連のある有害事象のため治験薬の投与を中止した患者はいなかった（A5481023 臨床的安全性解析 Table 1023.403.3）。

Table 89. パルボシクリブ＋フルベストラント投与群の 2 例以上で治験薬の減量（調節）に至った因果関係を問わない有害事象（全サイクル，グレード別）：全投与群（A5481023 試験）

MedDRA/J v18.1[a]	パルボシクリブ＋フルベストラント投与 (N=345)					プラセボ＋フルベストラント投与 (N=172)				
基本語	グレード1	グレード2	グレード3	グレード4	グレード1-4	グレード1	グレード2	グレード3	グレード4	グレード1-4
全有害事象	2 (0.6)	14 (4.1)	74 (21.4)	17 (4.9)	107 (31.0)	1 (0.6)	1 (0.6)	1 (0.6)	0	3 (1.7)
好中球減少症	1 (0.3)	7 (2.0)	54 (15.7)	11 (3.2)	73 (21.2)	0	0	0	0	0
好中球数減少	0	1 (0.3)	12 (3.5)	7 (2.0)	20 (5.8)	0	0	0	0	0
白血球数減少	1 (0.3)	4 (1.2)	4 (1.2)	0	9 (2.6)	0	1 (0.6)	0	0	1 (0.6)
血小板減少症	2 (0.6)	1 (0.3)	1 (0.3)	0	4 (1.2)	0	0	0	0	0
白血球減少症	0	0	3 (0.9)	0	3 (0.9)	1 (0.6)	0	0	0	1 (0.6)
口内炎	0	1 (0.3)	1 (0.3)	0	2 (0.6)	0	0	0	0	0

引用：A5481023 治験総括報告書（5.3.5.1.3）Table 14.3.1.5.2.1 例数（%）
データカットオフ日：2014 年 12 月 5 日
MedDRA：ICH 国際医薬用語集
a 解析時のコーディングには MedDRA v17.1 を用いた。

治験薬の休薬に至った有害事象

パルボシクリブ＋フルベストラント投与群で 2 例（0.6%）以上に発現したパルボシクリブの休薬に至った有害事象を Table 90 に要約した。有害事象により治験薬を休薬した患者の割合は，パルボシクリブ＋フルベストラント投与群が 64.9%（224/345 例）で，プラセボ＋フルベストラント投与群が 8.1%（14/172 例）であった。

パルボシクリブ＋フルベストラント投与群の大部分の患者が治験薬の休薬を要する血液学的有害事象を発現し，比較的発現頻度が高かった事象は好中球減少症 156 例（45.2%），好中球数減少 50 例（14.5%），白血球数減少 28 例（8.1%）および白血球減少症 21 例（6.1%）であった。プラセボ＋フルベストラント投与群で 2 例以上に発現した治験薬の休薬に至った有害事象は肺炎 4 例(2.3%)およびインフルエンザ 2 例(1.2%)であった(A5481023 治験総括報告書 Table 14.3.1.5.3.2)。

パルボシクリブ＋フルベストラント投与群で，有害事象により治験薬を休薬した 224 例中 211 例（94.2%）は治験薬と関連のある有害事象により治験薬を休薬した。このうち主な事象（発現頻度 5%以上）は，好中球減少症（44.9%），好中球数減少（14.2%），白血球数減少（8.1%）および白血球減少症（6.1%）であった。パルボシクリブ＋フルベストラント投与群で治験薬の休薬に至った白血球数減少および白血球減少症は，すべて治験薬と関連があると判断された（Table 90, A5481023 治験総括報告書 Table 14.3.1.6.1.5）。

有害事象により治験薬を休薬した後に，治験薬と関連のある有害事象で治験薬の投与を中止した患者は，パルボシクリブ＋フルベストラント投与群で 6 例（1.7%），プラセボ＋フルベストラント投与群で 1 例（0.6%）であった（A5481023 臨床的安全性解析 Table 1023.403.3）。

Table 90. パルボシクリブ＋フルベストラント投与群の 2 例以上で治験薬の休薬に至った因果関係を問わない有害事象（全サイクル，グレード別）：全投与集団（A5481023 試験）

MedDRA/J v18.1[a]	パルボシクリブ＋フルベストラント投与 (N=345)					プラセボ＋フルベストラント投与 (N=172)				
基本語	グレード 1	グレード 2	グレード 3	グレード 4	グレード 1-4	グレード 1	グレード 2	グレード 3	グレード 4	グレード 1-4
全有害事象	5 (1.4)	7 (2.0)	186 (53.9)	26 (7.5)	224 (64.9)	1 (0.6)	4 (2.3)	9 (5.2)	0	14 (8.1)
好中球減少症	0	0	139 (40.3)	17 (4.9)	156 (45.2)	0	0	0	0	0
好中球数減少	0	0	45 (13.0)	5 (1.4)	50 (14.5)	0	0	0	0	0
白血球数減少	3 (0.9)	6 (1.7)	18 (5.2)	1 (0.3)	28 (8.1)	0	0	0	0	0
白血球減少症	0	2 (0.6)	19 (5.5)	0	21 (6.1)	0	0	0	0	0
悪心	1 (0.3)	5 (1.4)	0	0	6 (1.7)	0	0	1 (0.6)	0	1 (0.6)
血小板減少症	3 (0.9)	1 (0.3)	1 (0.3)	1 (0.3)	6 (1.7)	0	0	0	0	0
貧血	0	3 (0.9)	2 (0.6)	0	5 (1.4)	0	0	1 (0.6)	0	1 (0.6)
下痢	2 (0.6)	3 (0.9)	0	0	5 (1.4)	0	0	0	0	0
疲労	0	2 (0.6)	3 (0.9)	0	5 (1.4)	0	0	0	0	0
嘔吐	1 (0.3)	3 (0.9)	1 (0.3)	0	5 (1.4)	0	0	1 (0.6)	0	1 (0.6)
浮動性めまい	2 (0.6)	1 (0.3)	1 (0.3)	0	4 (1.2)	0	0	0	0	0
発熱	3 (0.9)	0	1 (0.3)	0	4 (1.2)	0	1 (0.6)	0	0	1 (0.6)
ALT 増加	1 (0.3)	0	2 (0.6)	0	3 (0.9)	0	0	0	0	0
インフルエンザ様疾患	3 (0.9)	0	0	0	3 (0.9)	0	0	0	0	0
血小板数減少	0	1 (0.3)	1 (0.3)	1 (0.3)	3 (0.9)	0	0	0	0	0
腹痛	0	1 (0.3)	1 (0.3)	0	2 (0.6)	0	0	0	0	0
関節痛	0	2 (0.6)	0	0	2 (0.6)	0	0	0	0	0
AST 増加	1 (0.3)	0	1 (0.3)	0	2 (0.6)	0	0	1 (0.6)	0	1 (0.6)
無力症	1 (0.3)	1 (0.3)	0	0	2 (0.6)	0	0	0	0	0
気管支炎	0	2 (0.6)	0	0	2 (0.6)	0	0	0	0	0
便秘	1 (0.3)	1 (0.3)	0	0	2 (0.6)	1 (0.6)	0	0	0	1 (0.6)
消化管感染	1 (0.3)	1 (0.3)	0	0	2 (0.6)	0	0	0	0	0
四肢痛	0	2 (0.6)	0	0	2 (0.6)	0	1 (0.6)	0	0	1 (0.6)
口内炎	1 (0.3)	0	1 (0.3)	0	2 (0.6)	0	0	0	0	0

引用：A5481023 治験総括報告書（5.3.5.1.3）Table 14.3.1.5.3.2 例数（%）

データカットオフ日：2014 年 12 月 5 日

ALT：アラニンアミノトランスフェラーゼ，AST：アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ，MedDRA：ICH 国際医薬用語集

a 解析時のコーディングには MedDRA v17.1 を用いた。

2.1.4.3.2.1.2. 日本人集団

治験薬の減量（調節）に至った有害事象

パルボシクリブ＋フルベストラント投与群では 27 例中 14 例（51.9%）がパルボシクリブを減量した。パルボシクリブを 100 mgQD まで減量したのは 12 例（44.4%）で，75 mgQD まで減量したのは 4 例（14.8%）であった。2 例（7.4%）が 2 回減量し，1 例（3.7%）がパルボシクリブの投与法を 75 mgQD（スケジュール 3/1）から 75 mgQD（スケジュール 2/2）に変更した。プラセボ＋フルベストラント投与群でプラセボを減量した患者はいなかった（A5481023 臨床的安全性解析 Table 14.4.1.4.3.j）。

パルボシクリブ＋フルベストラント投与群の日本人患者で治験薬の減量に至った有害事象を Table 91 に要約した。パルボシクリブ＋フルベストラント投与群で治験薬の減量に至った有害事象は，好中球減少症 9 例（33.3%），好中球数減少 4 例（14.8%），貧血，口内炎，倦怠感および AST 増加各 1 例（3.7%）であった。

パルボシクリブ＋フルベストラント投与群で有害事象により治験薬を減量した 14 例に，減量後に治験薬と関連のある有害事象のため治験薬の投与を中止した患者はいなかった（A5481023 臨床的安全性解析 Table 1023.403.3.j）。

Table 91. パルボシクリブ＋フルベストラント投与群の日本人患者で治験薬の減量（調節）に至った因果関係を問わない有害事象（全サイクル，グレード別）：全投与集団（A5481023 試験）

MedDRA/J v18.1[a] 基本語	パルボシクリブ＋フルベストラント投与 (N=27)					プラセボ＋フルベストラント投与 (N=8)				
	グレード1	グレード2	グレード3	グレード4	グレード1-4	グレード1	グレード2	グレード3	グレード4	グレード1-4
全有害事象	0	1 (3.7)	6 (22.2)	7 (25.9)	14 (51.9)	0	0	0	0	0
好中球減少症	0	0	6 (22.2)	3 (11.1)	9 (33.3)	0	0	0	0	0
好中球数減少	0	0	0	4 (14.8)	4 (14.8)	0	0	0	0	0
貧血	0	0	1 (3.7)	0	1 (3.7)	0	0	0	0	0
口内炎	0	1 (3.7)	0	0	1 (3.7)	0	0	0	0	0
倦怠感	1 (3.7)	0	0	0	1 (3.7)	0	0	0	0	0
AST 増加	0	0	1 (3.7)	0	1 (3.7)	0	0	0	0	0

引用：A5481023 臨床的安全性解析（5.3.5.3.2）Table 14.3.1.5.2.1.j 例数（%）
データカットオフ日：2014 年 12 月 5 日
MedDRA：ICH 国際医薬用語集，AST：アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ
a 解析時のコーディングには MedDRA v17.1 を用いた。

治験薬の休薬に至った有害事象

パルボシクリブ＋フルベストラント投与群の日本人患者で治験薬の休薬に至った有害事象を Table 92 に要約した。有害事象により治験薬を休薬した患者の割合は，パルボシクリブ＋フルベストラント投与群が 92.6%（25/27 例）で，プラセボ＋フルベストラント投与群 12.5%（1/8 例）であった。

パルボシクリブ＋フルベストラント投与群で治験薬の休薬に至った主な有害事象（2 例以上に発現）は，好中球数減少 14 例（51.9%）および好中球減少症 11 例（40.7%）であった。プラセボ＋フルベストラント投与群で治験薬の休薬に至った主な有害事象は貧血 1 例（12.5%）であった（A5481023 臨床的安全性解析 Table 14.3.1.5.3.1.j）。

パルボシクリブ＋フルベストラント投与群では有害事象により治験薬を休薬した 25 例全例が治験薬と関連のある有害事象により治験薬を休薬した。プラセボ＋フルベストラント投与群で治験薬の休薬に至った貧血は，治験薬と関連があると判断された（A5481023 治験総括報告書 Table 14.3.1.6.1.5.j）

有害事象により治験薬を休薬した後に，治験薬と関連のある有害事象で治験薬の投与を中止した患者は，パルボシクリブ＋フルベストラント投与群，プラセボ＋フルベストラント投与群ともにいなかった（A5481023 臨床的安全性解析 Table 1023.403.3.j）

Table 92. パルボシクリブ＋フルベストラント投与群の日本人患者で治験薬の休薬に至った因果関係を問わない有害事象（全サイクル，グレード別）：全投与集団（A5481023 試験）

MedDRA/J v18.1[a]	パルボシクリブ+フルベストラント投与 (N=27)					プラセボ+フルベストラント投与 (N=8)				
基本語	グレード 1	グレード 2	グレード 3	グレード 4	グレード 1-4	グレード 1	グレード 2	グレード 3	グレード 4	グレード 1-4
全有害事象	0	0	21 (77.8)	4 (14.8)	25 (92.6)	0	0	1 (12.5)	0	1 (12.5)
好中球数減少	0	0	13 (48.1)	1 (3.7)	14 (51.9)	0	0	0	0	0
好中球減少症	0	0	8 (29.6)	3 (11.1)	11 (40.7)	0	0	0	0	0
発熱性好中球減少症	0	0	1 (3.7)	0	1 (3.7)	0	0	0	0	0
白血球減少症	0	0	1 (3.7)	0	1 (3.7)	0	0	0	0	0
悪心	0	1 (3.7)	0	0	1 (3.7)	0	0	0	0	0
口内炎	1 (3.7)	0	0	0	1 (3.7)	0	0	0	0	0
肝機能異常	0	0	1 (3.7)	0	1 (3.7)	0	0	0	0	0
帯状疱疹	1 (3.7)	0	0	0	1 (3.7)	0	0	0	0	0
鼻咽頭炎	1 (3.7)	0	0	0	1 (3.7)	0	0	0	0	0
ALT 増加	0	0	1 (3.7)	0	1 (3.7)	0	0	0	0	0
AST 増加	0	0	1 (3.7)	0	1 (3.7)	0	0	0	0	0
発疹	0	0	1 (3.7)	0	1 (3.7)	0	0	0	0	0

引用：A5481023 臨床的安全性解析（5.3.5.3.2）Table 14.3.1.5.3.1.j 例数（%）
データカットオフ日：2014 年 12 月 5 日
ALT：アラニンアミノトランスフェラーゼ，AST：アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ，MedDRA：ICH 国際医薬用語集
a 解析時のコーディングには MedDRA v17.1 を用いた。

2.1.5. 器官別または症候群別の有害事象の解析

パルボシクリブの臨床的に特に注目すべき有害事象について，本項に情報を集約して提示した。これらの有害事象は，臨床開発プログラムでみられたパルボシクリブの安全性および忍容性から特定した潜在的な臨床的リスクを表す事象であり，その特性は，第 1/2 相試験である A5481003 試験，ならびに第 3 相試験である A5481008 試験および A5481023 試験の成績から決定され，その他の臨床試験の安全性データおよび非臨床試験での関連情報から支持されている。臨床的に特に注目すべき有害事象は，骨髄抑制（好中球減少症および血小板減少症に関連する事象），QT 間隔延長，水晶体障害，呼吸器障害（間質性肺疾患および肺臓炎），静脈血栓塞栓症である。また，特に注目すべき有害事象の解析には，有害事象以外にも関連した臨床検査値などの安全性評価を適宜含めた。

2.1.5.1. 好中球減少症

パルボシクリブの薬理活性（細胞周期阻害）に関連し，非臨床試験で特定されたパルボシクリブの主要な標的臓器の一つにリンパ造血系がある。パルボシクリブの臨床試験では，骨髄抑制に関連する事象も認められている。

A5481008 試験，A5481010 試験，A5481003 試験および A5481023 試験では，好中球減少症の一次予防として，造血成長因子［顆粒球コロニー刺激因子（G-CSF），顆粒球マクロファージコロニー刺激因子（GM-CSF）など］を使用することは認められていなかったが，治験中に発現した好中球減少症の治療薬としての投与は可能であった。一次予防を目的として G-CSF が投与されていないサイクルで好中球減少症に伴う合併症が認められた場合には，治験薬の減量および投与延期が合理的な処置である場合を除き，治験責任医師の判断で二次予防として G-CSF の投与が可能であった。

2.1.5.1.1. パルボシクリブとレトロゾールを併用投与した試験

2.1.5.1.1.1. A5481008 試験

本治験では血液学的検査を，スクリーニング，各サイクルの第 1 日（スクリーニングが無作為化前の 7 日以内であれば，サイクル 1 の第 1 日では不要），サイクル 1 および 2 の第 14 日ならびに投与終了時に実施した（A5481008 治験総括報告書 Table 1）。

本治験で発現した好中球減少症について，MedDRA 基本語の好中球減少症と好中球数減少をグループ化し，両事象の発現例数で検討した。また，臨床検査データに基づく好中球減少症も要約した。

いずれの投与群にも好中球減少症（集）が発現したが，その発現頻度はプラセボ＋レトロゾール投与群（6.3%）と比較し，パルボシクリブ＋レトロゾール投与群（79.5%）で顕著に高かった（Table 93）。

Table 93.　好中球減少症（集）を発現した患者（全サイクル）：全投与集団（A5481008 試験）

集積用語/ MedDRA/J v18.1[a] 基本語	パルボシクリブ ＋レトロゾール投与 (N=444)	プラセボ ＋レトロゾール投与 (N=222)
好中球減少症（集）	353 (79.5)	14 (6.3)
好中球減少症	294 (66.2)	7 (3.2)
好中球数減少	87 (19.6)	7 (3.2)

引用：A5481008 治験総括報告書（5.3.5.1.2）Table 14.3.1.1.3.1　　例数（%）
データカットオフ日：2016 年 2 月 26 日
MedDRA：ICH 国際医薬用語集，集：集積用語（Table 6）
a　解析時のコーディングには MedDRA v18.1 を用いた。

パルボシクリブ＋レトロゾール投与群で認められた好中球減少症（集）は，大部分（83.6%, 295/353 例）がグレード 3 またはグレード 4 であった（Table 32）。また，好中球減少症（集）の大部分（98.6%，348/353 例）が治験薬と関連があると判断された（Table 34）。

発熱性好中球減少症は，パルボシクリブ＋レトロゾール投与群で 11 例（2.5%）[a]に認められ，プラセボ＋レトロゾール投与群では認められなかった。発熱性好中球減少症の大部分［11 例中 9 例（81.8%）］は治験薬と関連があると判断された（A5481008 治験総括報告書 Table 14.3.1.1.3，Table 14.3.1.2.4）。

最大グレード 3 または最大グレード 4 の好中球減少症（集）について Table 94 に要約した。パルボシクリブ＋レトロゾール投与群でグレード 3 の好中球減少症（集）が認められた患者のうち，8 例（3.2%）に発熱性好中球減少症が発現した。また，グレード 4 の好中球減少症（集）が認められた患者のうち，2 例（4.3%）に発熱性好中球減少症が発現した。プラセボ＋レトロゾール投与群では，グレード 3 またはグレード 4 の好中球減少症（集）が認められた患者に，発熱性好中球減少症は発現しなかった。

パルボシクリブ＋レトロゾール投与群でグレード 3 の好中球減少症（集）が認められた患者のうち，1 例（0.4%）が好中球減少症（集）により治験薬の投与を中止した。パルボシクリブ＋レトロゾール投与群でグレード 4 の好中球減少症（集）が認められた患者のうち，6 例（13.0%）が好中球減少症（集）により治験薬の投与を中止した。プラセボ＋レトロゾール投与群でグレード 3 またはグレード 4 の好中球減少症（集）が発現した患者に，好中球減少症（集）により治験薬の投与を中止した患者はいなかった。

パルボシクリブ＋レトロゾール投与群では，グレード 3 またはグレード 4 の好中球減少症（集）の大部分が，治験薬の減量，休薬およびサイクル開始遅延のいずれかの処置により管理された。

[a] 発熱性好中球減少症 3 例（いずれもグレード 1 またはグレード 2）は CTCAE v4.0 で定義される発熱性好中球減少症の基準に合致しておらず，データカットオフ後に臨床試験データベースが修正された（A5481008 治験総括報告書 Errata）。

Table 94. 最大グレード 3 または最大グレード 4 の好中球減少症（集）を発現した患者（全サイクル）：全投与集団（A5481008 試験）

カテゴリー	パルボシクリブ＋レトロゾール投与 (N=444)	プラセボ＋レトロゾール投与 (N=222)
最大グレード 3 の好中球減少症（集）を発現した患者	**249 (56.1)**	**2 (0.9)**
発熱性好中球減少症を発現した患者 [a]	8 (3.2)	0
グレード 3 以下の好中球減少症（集）により治験薬の減量/休薬/サイクル開始遅延に至った患者	237 (95.2)	2 (100)
グレード 3 以下の好中球減少症（集）により治験薬の投与を中止した患者	1 (0.4)	0
最大グレード 4 の好中球減少症（集）を発現した患者	**46 (10.4)**	**1 (0.5)**
発熱性好中球減少症を発現した患者 [a]	2 (4.3)	0
グレード 4 以下の好中球減少症（集）により治験薬の減量/休薬/サイクル開始遅延に至った患者	46 (100)	1 (100)
グレード 4 以下の好中球減少症（集）により治験薬の投与を中止した患者	6 (13.0)	0

引用：A5481008 臨床的安全性解析（5.3.5.3.2）Table 1008.403.1　例数（%）
データカットオフ日：2016 年 2 月 26 日
集：集積用語（Table 6），CTCAE：有害事象共通用語規準
a 発熱性好中球減少症 3 例（いずれもグレード 1 またはグレード 2）は CTCAE v4.0 で定義される発熱性好中球減少症の基準に合致しておらず，データカットオフ後に臨床試験データベースが修正された（A5481008 治験総括報告書 Errata）。好中球減少性敗血症および好中球減少性感染は発現しなかった。

臨床検査値では，パルボシクリブ＋レトロゾール投与群の 444 例中 298 例（67.1%）およびプラセボ＋レトロゾール投与群の 221 例中 3 例（1.4%）で，好中球数が，ベースライン時グレード 2 以下からベースライン後グレード 3 以上に変化した（A5481008 治験総括報告書 Table 14.3.4.1.5.4）。

パルボシクリブ＋レトロゾール投与群では，グレード 3 またはグレード 4 の好中球数の異常値が認められた患者と認められなかった患者で，ベースライン時の患者背景に差は認められなかった（A5481008 臨床的安全性解析 Table 1008.4011.2）。同様に，プラセボ＋レトロゾール投与群においても，グレード 3 またはグレード 4 の好中球減少症（集）が認められた患者と認められなかった患者で，ベースライン時の患者背景に差は認められなかった（A5481008 臨床的安全性解析 Table 1008.403.4）。

投与開始から 2，4 または 6 サイクル以内に発現した好中球減少症（臨床検査値に基づく）について Table 95 に要約した。パルボシクリブ＋レトロゾール投与群では，投与開始から 2，4 または 6 サイクル以内にグレード 2 以下の好中球減少症が認められた患者は，それぞれ 204 例（45.9%），194 例（43.7%）および 183 例（41.2%）であり，そのうち 58 例（28.4%），48 例（24.7%）および 37 例（20.2%）に，その後のサイクルでグレード 3 の好中球減少症が発現し，4 例（2.0%），3 例（1.5%）および 3 例（1.6%）に，その後のサイクルでグレード 4 の好中球減少症が発現した。グレード 3 またはグレード 4 の好中球減少症が投与開始から 2，4 または 6 サイクル以内に発現した場合，それぞれ 68.6%，62.7%および 58.8%の患者は，その後のサイクルに開始遅延が生じた。

Table 95. 投与開始から 2，4 または 6 サイクル以内に発現した好中球減少症（臨床検査値に基づく）：全投与集団（A5481008 試験）

カテゴリー	パルボシクリブ＋レトロゾール投与 (N=444)	プラセボ＋レトロゾール投与 (N=222)
サイクル 1～2 でグレード 0, 1 または 2 の好中球減少症を発現した患者	204 (45.9)	217 (97.7)
サイクル 3 以降にグレード 3 の好中球減少症を発現した患者	58 (28.4)	1 (0.5)
サイクル 3 以降にグレード 4 の好中球減少症を発現した患者	4 (2.0)	0
サイクル 1～2 でグレード 3 または 4 の好中球減少症を発現した患者	239 (53.8)	3 (1.4)
サイクル 3 以降にグレード 3 の好中球減少症を発現した患者	178 (74.5)	0
サイクル 3 以降にグレード 4 の好中球減少症を発現した患者	27 (11.3)	0
サイクル 3 以降にサイクル開始遅延が生じた患者 [a]	164 (68.6)	0
サイクル 1～4 でグレード 0, 1 または 2 の好中球減少症を発現した患者	194 (43.7)	218 (98.2)
サイクル 5 以降にグレード 3 の好中球減少症を発現した患者	48 (24.7)	1 (0.5)
サイクル 5 以降にグレード 4 の好中球減少症を発現した患者	3 (1.5)	0
サイクル 1～4 でグレード 3 または 4 の好中球減少症を発現した患者	249 (56.1)	3 (1.4)
サイクル 5 以降にグレード 3 の好中球減少症を発現した患者	167 (67.1)	0
サイクル 5 以降にグレード 4 の好中球減少症を発現した患者	23 (9.2)	0
サイクル 5 以降にサイクル開始遅延が生じた患者 [a]	156 (62.7)	0
サイクル 1～6 でグレード 0, 1 または 2 の好中球減少症を発現した患者	183 (41.2)	218 (98.2)
サイクル 7 以降にグレード 3 の好中球減少症を発現した患者	37 (20.2)	1 (0.5)
サイクル 7 以降にグレード 4 の好中球減少症を発現した患者	3 (1.6)	0
サイクル 1～6 でグレード 3 または 4 の好中球減少症を発現した患者	260 (58.6)	3 (1.4)
サイクル 7 以降にグレード 3 の好中球減少症を発現した患者	163 (62.7)	0
サイクル 7 以降にグレード 4 の好中球減少症を発現した患者	17 (6.5)	0
サイクル 7 以降にサイクル開始遅延が生じた患者 [a]	153 (58.8)	0

引用：A5481008 臨床的安全性解析（5.3.5.3.2）Table 1008.404.3，Table 1008.404.4，Table 1008.404.5　例数（%）
データカットオフ日：2016 年 2 月 26 日
a 投与データに基づくサイクル開始遅延

投与開始から 2 サイクル以内に治験薬の減量に至ったグレード 4 の好中球減少症（臨床検査値に基づく）について Table 96 に要約した。パルボシクリブ＋レトロゾール投与群では，投与開始から 2 サイクル以内にグレード 4 の好中球減少症により治験薬を減量した患者は 30 例で，このうち 6 例（20.0%）が治験薬の減量から 6 サイクル以内にグレード 4 の好中球減少症を再発し，6 例（20.0%）が治験薬の減量から 7 サイクル以降にグレード 4 の好中球減少症を再発した。

Table 96. 治験薬の減量に至ったグレード 4 の好中球減少症（臨床検査値に基づく）：全投与集団（A5481008 試験）

カテゴリー	パルボシクリブ＋レトロゾール投与 (N=444)	プラセボ＋レトロゾール投与 (N=222)
サイクル 1～2 でグレード 4 の好中球減少症により治験薬を減量した患者	30 (6.8)	1 (0.5)
減量後 6 サイクル以内にグレード 2 の好中球減少症を発現した患者	1 (3.3)	0
減量後 6 サイクル以内にグレード 3 の好中球減少症を発現した患者	24 (80.0)	0
減量後 6 サイクル以内にグレード 4 の好中球減少症を発現した患者	6 (20.0)	0
減量後 7 サイクル以降にグレード 3 の好中球減少症を発現した患者	19 (63.3)	0
減量後 7 サイクル以降にグレード 4 の好中球減少症を発現した患者	6 (20.0)	0

引用：A5481008 臨床的安全性解析（5.3.5.3.2）Table 1008.404.6　例数（%）
データカットオフ日：2016 年 2 月 26 日

臨床検査値に基づく好中球減少症の初回発現までの期間を Table 97 に要約した。パルボシクリブ＋レトロゾール投与群では 444 例中 298 例（67.1%）が 6 件以上の好中球減少症を発現したが，プラセボ＋レトロゾール投与群で 6 件以上の好中球減少症を発現した患者は，222 例中 5 例（2.3%）であった。

初回投与から好中球減少症（全グレード）の初回発現までの期間の中央値は，パルボシクリブ＋レトロゾール投与群では 15.0 日，プラセボ＋レトロゾール投与群では 71.0 日であった。初回投与から好中球数が最低値となるまでの期間の中央値はパルボシクリブ＋レトロゾール投与群が 85.0 日で，プラセボ＋レトロゾール投与群が 128.0 日であった（Table 97）。

Table 97. 臨床検査値に基づく好中球減少症の初回発現までの期間：全投与集団（A5481008 試験）

カテゴリー	パルボシクリブ＋レトロゾール投与 (N=444)	プラセボ＋レトロゾール投与 (N=222)
1 例あたりの好中球減少症発現件数，例数（%）		
1	18 (4.1)	25 (11.3)
2	22 (5.0)	7 (3.2)
3-5	85 (19.1)	5 (2.3)
≥6	298 (67.1)	5 (2.3)
好中球減少症のグレード，例数（%）		
グレード 1	20 (4.5)	30 (13.5)
グレード 2	105 (23.7)	9 (4.1)
グレード 3	247 (55.6)	2 (0.9)
グレード 4	51 (11.5)	1 (0.5)
中央値（範囲）	3.0 (1-4)	1.0 (1-4)
初回投与から事象の初回発現までの期間（日）		
例数（%）	423 (95.3)	42 (18.9)
平均値（標準偏差）	27.2 (58.7)	172.7 (213.9)
中央値（範囲）	15.0 (12-700)	71.0 (13-958)
初回投与からグレード≥2 事象の初回発現までの期間（日）		
例数（%）	403 (90.8)	12 (5.4)
平均値（標準偏差）	37.4 (75.5)	131.8 (145.3)
中央値（範囲）	15.0 (12-700)	63.0 (13-372)
初回投与からグレード≥3 事象の初回発現までの期間（日）		
例数（%）	298 (67.1)	3 (1.4)
平均値（標準偏差）	77.7 (138.3)	89.3 (95.7)
中央値（範囲）	28.0 (12-854)	57.0 (14-197)
初回投与からグレード 4 事象の初回発現までの期間（日）		
例数（%）	51 (11.5)	1 (0.5)
平均値（標準偏差）	141.9 (189.3)	14.0 (NA)
中央値（範囲）	31.0 (14-673)	14.0 (NA)
初回投与から好中球数最低値までの期間（日）		
例数	423	42
平均値（標準偏差）	200.0 (219.8)	199.0 (212.4)
中央値（範囲）	85.0 (13-930)	128.0 (13-958)

引用：A5481008 臨床的安全性解析（5.3.5.3.2）Table 1008.404.1
データカットオフ日：2016 年 2 月 26 日
割合は各投与群の患者を母数として算出した。
NA：該当せず

臨床検査値に基づく好中球減少症の持続期間を Table 98 に要約した。パルボシクリブ＋レトロゾール投与群では，好中球減少症（全グレード）の患者あたりの持続期間の中央値は 321.0 日であったが，グレード 3 以上およびグレード 4 の好中球減少症の持続期間の中央値はそれぞれ 31.5 日および 12.0 日であった。好中球減少症（全グレード）が発現した患者 423 例中 414 例（97.9%）では，好中球減少症の持続期間は 1 投与サイクルよりも長かった。好中球減少症（全グレード）の発現イベントあたりの持続期間の中央値は 26.0 日であった。発現イベントあたりの持続期間はグレードが高くなると短くなる傾向が認められた。

パルボシクリブ＋レトロゾール投与群では，好中球減少症（全グレード）は治験薬投与期間の半分以上持続し，投与期間に占める持続期間の割合の中央値は 69.9%であった。グレード 3 以上の好中球減少症が発現した患者で，好中球数が最低値から回復（好中球数で 1500 超に回復）するまでの期間の中央値は 43.0 日であった（Table 98）。

Table 98.　臨床検査値に基づく好中球減少症の持続期間：全投与集団（A5481008 試験）

カテゴリー	パルボシクリブ ＋レトロゾール投与 (N=444)	プラセボ ＋レトロゾール投与 (N=222)
患者／グレード別の好中球減少症の持続期間（日）[a]		
全グレード		
患者数	423	42
平均値（標準偏差）	337.6 (229.9)	67.2 (88.8)
中央値（範囲）	321.0 (1-940)	28.0 (1-419)
持続期間≤1 サイクル，例数（%）	9 (2.1)	6 (14.3)
持続期間>1 サイクル，例数（%）	414 (97.9)	36 (85.7)
グレード 1-2		
患者数	416	41
平均値（標準偏差）	309.2 (212.5)	68.0 (88.3)
中央値（範囲）	294.5 (1-881)	28.0 (1-406)
持続期間≤1 サイクル，例数（%）	5 (1.2)	5 (12.2)
持続期間>1 サイクル，例数（%）	411 (98.8)	36 (87.8)
グレード≥2		
患者数	403	12
平均値（標準偏差）	261.6 (191.6)	80.7 (113.8)
中央値（範囲）	225.0 (1-758)	39.0 (1-419)
持続期間≤1 サイクル，例数（%）	16 (4.0)	1 (8.3)
持続期間>1 サイクル，例数（%）	387 (96.0)	11 (91.7)
グレード≥3		
患者数	298	3
平均値（標準偏差）	47.6 (51.5)	11.7 (4.2)
中央値（範囲）	31.5 (1-534)	13.0 (7-15)
持続期間≤1 サイクル，例数（%）	36 (12.1)	1 (33.3)
持続期間>1 サイクル，例数（%）	262 (87.9)	2 (66.7)
グレード 4		
患者数	51	1
平均値（標準偏差）	15.4 (21.8)	15.0 (NA)
中央値（範囲）	12.0 (1-157)	15.0 (NA)
持続期間≤1 サイクル，例数（%）	15 (29.4)	1 (100)
持続期間>1 サイクル，例数（%）	36 (70.6)	0

Table 98. 臨床検査値に基づく好中球減少症の持続期間：全投与集団（A5481008 試験）

カテゴリー	パルボシクリブ＋レトロゾール投与 (N=444)	プラセボ＋レトロゾール投与 (N=222)
発現イベント／グレード別の好中球減少症の持続期間（日）[b]		
全グレード		
発現イベント数	4904	100
平均値（標準偏差）	29.1 (34.4)	28.2 (18.7)
中央値（範囲）	26.0 (1-590)	28.0 (1-84)
持続期間≤1 サイクル，イベント数（%）	491 (10.0)	14 (14.0)
持続期間>1 サイクル，イベント数（%）	4413 (90.0)	86 (86.0)
グレード 1-2		
発現イベント数	3198	93
平均値（標準偏差）	40.2 (37.9)	30.0 (18.2)
中央値（範囲）	28.0 (1-590)	28.0 (1-84)
持続期間≤1 サイクル，イベント数（%）	274 (8.6)	13 (14.0)
持続期間>1 サイクル，イベント数（%）	2924 (91.4)	80 (86.0)
グレード≥2		
発現イベント数	3785	36
平均値（標準偏差）	27.9 (35.4)	26.9 (18.8)
中央値（範囲）	14.0 (1-504)	28.0 (1-71)
持続期間≤1 サイクル，イベント数（%）	422 (11.1)	5 (13.9)
持続期間>1 サイクル，イベント数（%）	3363 (88.9)	31 (86.1)
グレード≥3		
発現イベント数	1706	7
平均値（標準偏差）	8.3 (6.6)	5.0 (5.0)
中央値（範囲）	7.0 (1-115)	2.0 (1-15)
持続期間≤1 サイクル，イベント数（%）	217 (12.7)	1 (14.3)
持続期間>1 サイクル，イベント数（%）	1489 (87.3)	6 (85.7)
グレード 4		
発現イベント数	73	1
平均値（標準偏差）	10.7 (13.8)	15.0 (NA)
中央値（範囲）	7.0 (1-115)	15.0 (NA)
持続期間≤1 サイクル，イベント数（%）	25 (34.2)	1 (100)
持続期間>1 サイクル，イベント数（%）	48 (65.8)	0
治験薬投与期間に占める好中球減少症（全グレード）の持続期間（%）		
平均値（標準偏差）	62.6 (27.1)	15.6 (17.6)
中央値（範囲）	69.9 (0.1-105.6)	8.7 (0.2-67.8)
グレード 3 以上の好中球減少症を発現した患者における回復までの期間（ANC 最低値から>1500 まで）（日）		
患者数	168	0
平均値（標準偏差）	89.8 (115.14)	NA
中央値（範囲）	43.0 (2.0-670.0)	NA

引用：A5481008 臨床的安全性解析（5.3.5.3.2）Table 1008.404.2
データカットオフ日：2016 年 2 月 26 日
ANC：好中球数，NA：該当せず
a 患者別の好中球減少症持続期間は，すべての事象を対象に集計した（例えば，1 人の患者が 3 回事象を発現した場合，全事象の持続期間を合算して集計に用いた）。
b イベント数の割合は発現イベント数を母数として算出した。

細胞傷害性薬物投与による好中球減少症は，通常，感染のリスクを上昇させるため，感染症（集）（MedDRA 器官別大分類「感染症および寄生虫症」に分類される有害事象）について要約した。また，感染症（集）または他の血液学的検査所見（貧血，血小板減少症および白血球減少症）に併発（定義：発現期間が 1 日以上重なる）した好中球減少症（臨床検査値に基づく）についても要約した（Table 99）。

パルボシクリブ＋レトロゾール投与群で好中球減少症（全グレード）が発現した患者の過半数（51.8%）に感染症（集）の併発が認められ，特に患者の 3.5%にはグレード 3 またはグレード 4 の感染症（集）の併発が認められた。また，グレード 3 またはグレード 4 の好中球減少症が発現した患者の約 3 分の 1（31.2%）に感染症（集）の併発が認められ，特に患者の 2.0%にはグレード 3 またはグレード 4 の感染症（集）の併発が認められた。

Table 99. 好中球減少症（臨床検査値に基づく）と感染症（集）または他の血液学的検査所見との併発：全投与集団（A5481008 試験）

カテゴリー	パルボシクリブ＋レトロゾール投与 (N=444)	プラセボ＋レトロゾール投与 (N=222)
好中球減少症（全グレード）[a]	423	42
感染症（集）（全グレード）と併発		
あり	219 (51.8)	5 (11.9)
なし	204 (48.2)	37 (88.1)
感染症（集）（グレード 3/4）と併発		
あり	15 (3.5)	0
なし	408 (96.5)	42 (100)
貧血（全グレード）と併発		
あり	275 (65.0)	8 (19.0)
なし	148 (35.0)	34 (81.0)
血小板減少症（全グレード）と併発		
あり	256 (60.5)	2 (4.8)
なし	167 (39.5)	40 (95.2)
白血球減少症（全グレード）と併発		
あり	417 (98.6)	25 (59.5)
なし	6 (1.4)	17 (40.5)
好中球減少症（グレード 3/4）[a]	298	3
感染症（集）（全グレード）と併発		
あり	93 (31.2)	0
なし	205 (68.8)	3 (100)
感染症（集）（グレード 3/4）と併発		
あり	6 (2.0)	0
なし	292 (98.0)	3 (100)

引用：A5481008 臨床的安全性解析（5.3.5.3.2）Table 1008.4011.3 例数（%）
データカットオフ日：2016 年 2 月 26 日
集：集積用語（Table 6）
a 割合は，全グレードまたはグレード 3/4 の好中球減少症が発現した患者を母数として算出した。

パルボシクリブ＋レトロゾール投与群で発現頻度 1%以上の感染症（集）に含まれる有害事象を Table 100 に要約した。感染症（集）は両投与群で認められ，その発現頻度はプラセボ＋レトロゾール投与群（42.3%）と比較し，パルボシクリブ＋レトロゾール投与群（59.7%）で高かった。パルボシクリブ＋レトロゾール投与群の主な有害事象（発現頻度 5%以上）は，鼻咽頭炎（14.0%），上気道感染（13.3%），尿路感染（11.9%），口腔ヘルペス（6.3%）および副鼻腔炎（5.2%）であった。このうち上気道感染（11.3%），鼻咽頭炎（9.9%）および尿路感染（7.7%）は，プラセボ＋レトロゾール投与群でも発現頻度が高かった。いずれの投与群でも，主な感染症（集）の有害事象は治験薬と関連なしと判断された。

Table 100. パルボシクリブ＋レトロゾール投与群で発現頻度1%以上の感染症（集）に含まれる有害事象（全サイクル，全グレード）：全投与集団（A5481008試験）

	因果関係を問わない				治験薬と関連あり			
	パルボシクリブ＋レトロゾール投与 (N=444)		プラセボ＋レトロゾール投与 (N=222)		パルボシクリブ＋レトロゾール投与 (N=444)		プラセボ＋レトロゾール投与 (N=222)	
MedDRA/J v18.1[a] 基本語	グレード3以上	全グレード	グレード3以上[b]	全グレード	グレード3以上[c]	全グレード	グレード3以上[d]	全グレード
全有害事象	29 (6.5)	265 (59.7)	10 (4.5)	94 (42.3)	8 (1.8)	85 (19.1)	2 (0.9)	18 (8.1)
鼻咽頭炎	0	62 (14.0)	0	22 (9.9)	0	7 (1.6)	0	1 (0.5)
上気道感染	0	59 (13.3)	0	25 (11.3)	0	11 (2.5)	0	1 (0.5)
尿路感染	5 (1.1)	53 (11.9)	0	17 (7.7)	3 (0.7)	17 (3.8)	0	4 (1.8)
口腔ヘルペス	0	28 (6.3)	0	3 (1.4)	0	10 (2.3)	0	1 (0.5)
副鼻腔炎	1 (0.2)	23 (5.2)	0	7 (3.2)	0	2 (0.5)	0	1 (0.5)
鼻炎	0	19 (4.3)	0	0	0	2 (0.5)	0	0
気管支炎	3 (0.7)	17 (3.8)	0	5 (2.3)	1 (0.2)	2 (0.5)	0	0
インフルエンザ	2 (0.5)	17 (3.8)	0	3 (1.4)	1 (0.2)	2 (0.5)	0	0
胃腸炎	0	13 (2.9)	0	1 (0.5)	0	1 (0.2)	0	0
肺炎	5 (1.1)	13 (2.9)	2 (0.9)	4 (1.8)	1 (0.2)	3 (0.7)	0	0
結膜炎	0	12 (2.7)	1 (0.5)	4 (1.8)	0	5 (1.1)	1 (0.5)	3 (1.4)
帯状疱疹	0	11 (2.5)	0	4 (1.8)	0	7 (1.6)	0	0
蜂巣炎	3 (0.7)	10 (2.3)	0	3 (1.4)	1 (0.2)	1 (0.2)	0	1 (0.5)
咽頭炎	0	10 (2.3)	0	2 (0.9)	0	1 (0.2)	0	0
膀胱炎	0	9 (2.0)	0	4 (1.8)	0	4 (0.9)	0	0
下気道感染	0	9 (2.0)	1 (0.5)	2 (0.9)	0	3 (0.7)	1 (0.5)	1 (0.5)
歯感染	1 (0.2)	9 (2.0)	1 (0.5)	3 (1.4)	0	1 (0.2)	0	0
歯肉炎	0	8 (1.8)	0	1 (0.5)	0	7 (1.6)	0	1 (0.5)
皮膚感染	0	7 (1.6)	0	2 (0.9)	0	0	0	0
ウイルス性胃腸炎	1 (0.2)	6 (1.4)	0	2 (0.9)	0	0	0	0
気道感染	0	6 (1.4)	1 (0.5)	3 (1.4)	0	1 (0.2)	0	0
ウイルス性気道感染	0	6 (1.4)	0	0	0	0	0	0
毛包炎	0	5 (1.1)	0	1 (0.5)	0	4 (0.9)	0	1 (0.5)

Table 100. パルボシクリブ＋レトロゾール投与群で発現頻度 1%以上の感染症（集）に含まれる有害事象（全サイクル，全グレード）：全投与集団（A5481008 試験）

	因果関係を問わない				治験薬と関連あり			
	パルボシクリブ＋レトロゾール投与 (N=444)		プラセボ＋レトロゾール投与 (N=222)		パルボシクリブ＋レトロゾール投与 (N=444)		プラセボ＋レトロゾール投与 (N=222)	
MedDRA/J v18.1[a] 基本語	グレード3以上	全グレード	グレード3以上[b]	全グレード	グレード3以上[c]	全グレード	グレード3以上[d]	全グレード

引用：A5481008 治験総括報告書（5.3.5.1.2），Table 14.3.1.1.2，Table 14.3.1.2.1.4 例数（%）

データカットオフ日：2016 年 2 月 26 日

MedDRA：ICH 国際医薬用語集，集：集積用語（Table 6）

a 解析時のコーディングには MedDRA v18.1 を用いた。

b プラセボ＋レトロゾール投与群にはグレード 4 の事象は認められなかった。グレード 5 の事象は 3 例（下気道感染，細菌性腹膜炎，肺炎）に認められた。

c データカットオフ時点で，治験薬と関連のあるグレード 3 の有害事象として報告されていた肺炎［患者 ID 11421010（事象 ID 2015169497）］が，その後にグレード 5 に更新された。

d プラセボ＋レトロゾール投与群の下気道感染（1 例）はグレード 5 で治験薬と関連があると判断された。

2.1.5.1.1.2. A5481010 試験

2.1.5.1.1.2.1. 第 1 相パート 1（Ph1P1）

Ph1P1 では血液学的検査を，スクリーニング，PK lead-in 期（スクリーニングが PK lead-in 期の 7 日以内に実施され，臨床的に重要な所見が認められない場合は不要），各サイクルの第 1 日，サイクル 1 の第 8 日および第 15 日ならびに投与終了時に実施した［A5481010（Phase 1）治験総括報告書 Table 2］。

Ph1P1 では好中球数減少が 100 mg 投与群の 5 例（83.3%）および 125 mg 投与群の 4 例（66.7%）に発現した［A5481010（Phase 1）治験総括報告書 Table 14.3.1.2.3.1.a］。発熱性好中球減少症は認められなかった。

100 mg 投与群で発現した好中球数減少のグレード別発現例数は，グレード 1 が 1 例，グレード 3 が 3 例，グレード 4 が 1 例であり，5 例全例で治験薬と関連があると判断された（Table 40, Table 41）。好中球数減少によりパルボシクリブの投与を中止した患者は 1 例（グレード 3）で，減量した患者はいなかった。好中球数減少によりパルボシクリブを休薬した患者は 4 例（グレード 3 が 3 例，グレード 4 が 1 例）で，これらのなかにはグレード 3 の白血球数減少またはグレード 1 の上腹部痛を伴うものも認められた（各 1 例）［A5481010（Phase 1）治験総括報告書 Table 14.3.2.1.4.a, Table 14.3.2.1.6.a，Table 14.3.2.1.8.a］。

125 mg 投与群で発現した好中球数減少のグレード別発現例数は，グレード 2 が 2 例，グレード 3 が 1 例，グレード 4 が 1 例であり，4 例全例で治験薬と関連があると判断された（Table 40, Table 41）。好中球数減少によりパルボシクリブの投与を中止した患者はいなかった。好中球数減少によりパルボシクリブを減量した患者は 1 例で，この患者は好中球数減少（グレード 3）および血小板数減少（グレード 4）によりパルボシクリブを減量した。好中球数減少によりパルボシクリブを休薬した患者は 1 例で，この患者は好中球数減少（グレード 3）および血小板数減少（グレード 3）によりパルボシクリブを休薬した［A5481010（Phase 1）治験総括報告書 Table 14.3.2.1.4.a, Table 14.3.2.1.6.a，Table 14.3.2.1.8.a］。

血液学的検査では，100 mg 投与群の 4 例（66.7%）に好中球数の異常が認められ，そのグレードはグレード 3 が 3 例，グレード 4 が 1 例であった。125 mg 投与群では 5 例（83.3%）に好中球数の異常が認められ，そのグレードはグレード 1 が 1 例，グレード 2 が 2 例，グレード 3 およびグレード 4 が各 1 例（16.7%）であった。100 mg 投与群の 6 例中 4 例（66.7%）および 125 mg 投与群の 6 例中 2 例（33.3%）で，好中球数が，ベースライン時グレード 2 以下からベースライン後グレード 3 以上に変化した［A5481010（Phase 1）治験総括報告書 Table 14.3.4.1.1.1.a, Table 14.3.4.1.2.1.a］。

MedDRA 器官別大分類「感染症および寄生虫症」に分類される有害事象は 125 mg 投与群では認められなかった。100 mg 投与群では 2 例（33.3%）にグレード 1 の膀胱炎および鼻咽頭炎，グレード 2 の肺感染が認められたが，いずれも治験薬と関連なしと判断された［A5481010（Phase 1）治験総括報告書 Table 14.3.1.2.2.1.a，Table 14.3.1.3.2.1.a］。

2.1.5.1.1.2.2. 第 1 相パート 2（Ph1P2）

Ph1P2 では血液学的検査を，スクリーニング，各サイクルの第 1 日（スクリーニングが第 1 日の 7 日以内に実施され，臨床的に重要な所見が認められない場合はサイクル 1 では不要），サイクル 1 の第 8 日および第 15 日ならびに投与終了時に実施した［A5481010（Phase 1）治験総括報告書 Table 4］。

Ph1P2 では，好中球数減少が 6 例全例に発現した。グレード別ではグレード 2 が 1 例，グレード 3 が 3 例，グレード 4 が 2 例で，いずれも治験薬と関連があると判断された。好中球数減少により治験薬の投与を中止した患者は 1 例（グレード 3），減量が 2 例（グレード 3 およびグレード 4 各 1 例），休薬が 4 例（グレード 2 が 1 例，グレード 3 が 1 例，グレード 4 が 2 例）であった［A5481010（Phase 1）治験総括報告書 Table 14.3.1.2.3.1.a，Table 14.3.1.3.3.1.a，Table 14.3.2.1.4.a，Table 14.3.2.1.6.a，Table 14.3.2.1.8.a］。

血液学的検査では，パルボシクリブ＋レトロゾール投与群の 6 例全例に好中球数の異常が認められ，そのグレードはグレード 2 が 1 例，グレード 3 が 3 例，グレード 4 が 2 例であった。6 例中 5 例（83.3%）で，好中球数が，ベースライン時グレード 2 以下からベースライン後グレード 3 以上に変化した［A5481010（Phase 1）治験総括報告書 Table 14.3.4.1.1.1.a，Table 14.3.4.1.2.1.a］。

MedDRA 器官別大分類「感染症および寄生虫症」に分類される有害事象は 3 例（50.0%）にグレード 1 の鼻咽頭炎および上気道感染，グレード 2 のインフルエンザ，グレード 3 の尿路感染が認められたが，いずれもパルボシクリブとレトロゾール併用投与と関連なしと判断された［A5481010（Phase 1）治験総括報告書 Table 14.3.1.2.2.1.a，Table 14.3.1.3.2.1.a］。

2.1.5.1.1.2.3. 第 2 相部分（Ph2）

Ph2 では血液学的検査を，スクリーニング，各サイクルの第 1 日（スクリーニングが無作為化前の 7 日以内であれば，サイクル 1 の第 1 日では不要），サイクル 1 および 2 の第 15 日ならびに投与終了時に実施した［A5481010（Phase 2）治験総括報告書 Table 2］。

A5481008 試験と同様に，本項では，本治験で発現した好中球減少症について，MedDRA 基本語の好中球減少症と好中球数減少をグループ化し，好中球減少症（集）として検討した。また，臨床検査データに基づく好中球減少症も要約した。

すべての患者に好中球減少症（集）が発現した（Table 101）。

Table 101. 好中球減少症（集）を発現した患者（全サイクル）：全投与集団（A5481010 試験：第 2 相部分）

集積用語/ MedDRA/J v18.1[a] 基本語	パルボシクリブ ＋レトロゾール投与 (N=42)
好中球減少症（集）	42 (100)
好中球減少症	8 (19.0)
好中球数減少	34 (81.0)

引用：A5481010（Phase 2）治験総括報告書（5.3.5.2.1）Table 14.3.1.2.2.b，Table 14.3.1.4.1.b　例数（%）
データカットオフ日：2016 年 3 月 4 日
MedDRA：ICH 国際医薬用語集，集：集積用語（Table 6）
a 解析時のコーディングには MedDRA v18.1 を用いた。

好中球減少症(集)は大部分(90.5%, 38/42 例)がグレード 3 またはグレード 4 であった(Table 43)。また，好中球減少症（集）は発現した全例で治験薬と関連があると判断された（Table 45）。

最大グレード 3 または最大グレード 4 の好中球減少症（集）について Table 102 に要約した。グレード 3 の好中球減少症（集）が認められた患者に発熱性好中球減少症は発現しなかったが，グレード 4 の好中球減少症（集）が認められた患者の 1 例にグレード 3 の発熱性好中球減少症が発現した。グレード 3 の好中球減少症（集）が認められた患者のうち，好中球減少症（集）により治験薬の投与を中止した患者はいなかった。グレード 4 の好中球減少症（集）が認められた患者のうち，3 例（33.3%）が好中球減少症（集）により治験薬の投与を中止した。

Table 102. 最大グレード 3 または最大グレード 4 の好中球減少症（集）を発現した患者（全サイクル）：全投与集団（A5481010 試験：第 2 相部分）

カテゴリー	パルボシクリブ＋レトロゾール投与 (N=42)
最大グレード 3 の好中球減少症（集）を発現した患者	**29 (69.0)**
発熱性好中球減少症を発現した患者 [a]	0
グレード 3 以下の好中球減少症（集）により治験薬の減量/休薬/サイクル開始遅延に至った患者	29 (100)
グレード 3 以下の好中球減少症（集）により治験薬の投与を中止した患者	0
最大グレード 4 の好中球減少症（集）を発現した患者	**9 (21.4)**
発熱性好中球減少症を発現した患者 [a]	1 (11.1)
グレード 4 以下の好中球減少症（集）により治験薬の減量/休薬/サイクル開始遅延に至った患者	9 (100)
グレード 4 以下の好中球減少症（集）により治験薬の投与を中止した患者	3 (33.3)

引用：A5481010（Phase 2）臨床的安全性解析（5.3.5.3.2）Table 1010.403.1.b　例数（%）
データカットオフ日：2016 年 3 月 4 日
集：集積用語（Table 6）
a 好中球減少性敗血症および好中球減少性感染は発現しなかった。

臨床検査値では，42 例中 38 例（90.5%）で，好中球数が，ベースライン時グレード 2 以下からベースライン後グレード 3 以上に変化した［A5481010（Phase 2）治験総括報告書 Table 14.3.4.1.2.b］。

投与開始から 2，4 または 6 サイクル以内に発現した好中球減少症（臨床検査値に基づく）について Table 103 に要約した。投与開始から 2，4 または 6 サイクル以内にグレード 2 以下の好中球減少症が認められた患者は，それぞれ 10 例（23.8%），10 例（23.8%）および 6 例（14.3%）であり，そのうち 6 例（60.0%），6 例（60.0%）および 2 例（33.3%）に，その後のサイクルでグレード 3 の好中球減少症が発現した。投与開始から 2，4 または 6 サイクル以内にグレード 2 以下の好中球減少症が認められた患者で，その後のサイクルでグレード 4 の好中球減少症が発現した患者はいなかった。グレード 3 またはグレード 4 の好中球減少症が投与開始から 2，4 または 6 サイクル以内に発現した場合，それぞれ 93.8%，75.0%および 72.2%の患者は，その後のサイクルに開始遅延が生じた。

Table 103. 投与開始から 2，4 または 6 サイクル以内に発現した好中球減少症（臨床検査値に基づく）：全投与集団（A5481010 試験：第 2 相部分）

カテゴリー	パルボシクリブ＋レトロゾール投与 (N=42)
サイクル 1～2 でグレード 0, 1 または 2 の好中球減少症を発現した患者	10 (23.8)
サイクル 3 以降にグレード 3 の好中球減少症を発現した患者	6 (60.0)
サイクル 3 以降にグレード 4 の好中球減少症を発現した患者	0
サイクル 1～2 でグレード 3 または 4 の好中球減少症を発現した患者	32 (76.2)
サイクル 3 以降にグレード 3 の好中球減少症を発現した患者	30 (93.8)
サイクル 3 以降にグレード 4 の好中球減少症を発現した患者	5 (15.6)
サイクル 3 以降にサイクル開始遅延が生じた患者 [a]	30 (93.8)
サイクル 1～4 でグレード 0, 1 または 2 の好中球減少症を発現した患者	10 (23.8)
サイクル 5 以降にグレード 3 の好中球減少症を発現した患者	6 (60.0)
サイクル 5 以降にグレード 4 の好中球減少症を発現した患者	0
サイクル 1～4 でグレード 3 または 4 の好中球減少症を発現した患者	32 (76.2)
サイクル 5 以降にグレード 3 の好中球減少症を発現した患者	24 (75.0)
サイクル 5 以降にグレード 4 の好中球減少症を発現した患者	4 (12.5)
サイクル 5 以降にサイクル開始遅延が生じた患者 [a]	24 (75.0)
サイクル 1～6 でグレード 0, 1 または 2 の好中球減少症を発現した患者	6 (14.3)
サイクル 7 以降にグレード 3 の好中球減少症を発現した患者	2 (33.3)
サイクル 7 以降にグレード 4 の好中球減少症を発現した患者	0
サイクル 1～6 でグレード 3 または 4 の好中球減少症を発現した患者	36 (85.7)
サイクル 7 以降にグレード 3 の好中球減少症を発現した患者	25 (69.4)
サイクル 7 以降にグレード 4 の好中球減少症を発現した患者	3 (8.3)
サイクル 7 以降にサイクル開始遅延が生じた患者 [a]	26 (72.2)

引用：A5481010（Phase 2）臨床的安全性解析（5.3.5.3.2）Table 1010.404.3.b, Table 1010.404.4.b, Table 1010.404.5.b　例数（%）
データカットオフ日：2016 年 3 月 4 日
a 投与データに基づくサイクル開始遅延

投与開始から 2 サイクル以内に治験薬の減量に至ったグレード 4 の好中球減少症（臨床検査値に基づく）について Table 104 に要約した。投与開始から 2 サイクル以内にグレード 4 の好中球減少症により治験薬を減量した患者は 6 例で，このうち 3 例（50.0%）が治験薬の減量後 6 サイクル以内にグレード 4 の好中球減少症を再発し，1 例（16.7%）が治験薬の減量後 7 サイクル以降にグレード 4 の好中球減少症を再発した。

Table 104. 治験薬の減量に至ったグレード 4 の好中球減少症（臨床検査値に基づく）：全投与集団（A5481010 試験：第 2 相部分）

カテゴリー	パルボシクリブ＋レトロゾール投与 (N=42)
サイクル 1～2 でグレード 4 の好中球減少症により治験薬を減量した患者	6 (14.3)
減量後 6 サイクル以内にグレード 2 の好中球減少症を発現した患者	0
減量後 6 サイクル以内にグレード 3 の好中球減少症を発現した患者	6 (100)
減量後 6 サイクル以内にグレード 4 の好中球減少症を発現した患者	3 (50.0)
減量後 7 サイクル以降にグレード 3 の好中球減少症を発現した患者	4 (66.7)
減量後 7 サイクル以降にグレード 4 の好中球減少症を発現した患者	1 (16.7)

引用：A5481010（Phase 2）臨床的安全性解析（5.3.5.3.2）Table 1010.404.6.b　例数（%）
データカットオフ日：2016 年 3 月 4 日

臨床検査値に基づく好中球減少症の初回発現までの期間を Table 105 **に要約した。**42 例中 31 例（73.8%）が 6 件以上の好中球減少症を発現した。

好中球減少症のグレード別に，初回投与から好中球減少症の初回発現までの期間をみると，全グレード, グレード 2 以上およびグレード 3 以上では初回投与から初回発現までの期間の中央値（いずれのグレードカテゴリーも 15.0 日）は 1 投与サイクルより短く，グレード 4 発現までの期間の中央値（43.0 日）は 1 投与サイクルより長かった。初回投与から好中球数が最低値となるまでの期間の中央値は 119.5 日であった（Table 105）。

Table 105. 臨床検査値に基づく好中球減少症の初回発現までの期間：全投与集団（A5481010 試験：第 2 相部分）

カテゴリー	パルボシクリブ＋レトロゾール投与 (N=42)
1 例あたりの好中球減少症発現件数，例数（%）	
1	1 (2.4)
2	0
3-5	10 (23.8)
≥6	31 (73.8)
好中球減少症のグレード，例数（%）	
グレード 1	0
グレード 2	4 (9.5)
グレード 3	29 (69.1)
グレード 4	9 (21.4)
中央値（範囲）	3.0 (2-4)
初回投与から事象の初回発現までの期間（日）	
例数（%）	42 (100)
平均値（標準偏差）	15.9 (3.9)
中央値（範囲）	15.0 (13-29)
初回投与からグレード≥2 事象の初回発現までの期間（日）	
例数（%）	42 (100)
平均値（標準偏差）	16.5 (7.2)
中央値（範囲）	15.0 (13-57)
初回投与からグレード≥3 事象の初回発現までの期間（日）	
例数（%）	38 (90.5)
平均値（標準偏差）	47.0 (69.2)
中央値（範囲）	15.0 (13-280)
初回投与からグレード 4 事象の初回発現までの期間（日）	
例数（%）	9 (21.4)
平均値（標準偏差）	70.4 (69.8)
中央値（範囲）	43.0 (15-188)
初回投与から好中球数最低値までの期間（日）	
例数（%）	42 (100)
平均値（標準偏差）	165.0 (152.0)
中央値（範囲）	119.5 (13-484)

引用：A5481010（Phase 2）臨床的安全性解析（5.3.5.3.2）Table 1010.404.1.b
データカットオフ日：2016 年 3 月 4 日

臨床検査値に基づく好中球減少症の持続期間を Table 106 に要約した。好中球減少症（全グレード）の患者あたりの持続期間の中央値は 277.0 日であったが，グレード 3 以上およびグレード 4 の好中球減少症の持続期間の中央値はそれぞれ 63.0 日および 15.0 日であった。好中球減少症（全グレード）の発現イベントあたりの持続期間の中央値は 14.0 日であった。

好中球減少症（全グレード）は治験薬投与期間の半分以上持続し，投与期間に占める好中球減少症（全グレード）の持続期間の割合の中央値は 63.1%であった。グレード 3 以上の好中球減少症が発現した患者で，好中球数が最低値から回復（好中球数で 1500 超に回復）するまでの期間の中央値は 138.0 日であった（Table 106）。

Table 106. 臨床検査値に基づく好中球減少症の持続期間：全投与集団（A5481010 試験：第 2 相部分）

カテゴリー	パルボシクリブ＋レトロゾール投与 (N=42)
患者／グレード別の好中球減少症の持続期間（日）[a]	
全グレード	
患者数	42
平均値（標準偏差）	240.7 (124.9)
中央値（範囲）	277.0 (14-484)
持続期間≤1 サイクル，例数（%）	0
持続期間>1 サイクル，例数（%）	42 (100)
グレード 1-2	
患者数	41
平均値（標準偏差）	189.1 (109.9)
中央値（範囲）	210.0 (14-385)
持続期間≤1 サイクル，例数（%）	1 (2.4)
持続期間>1 サイクル，例数（%）	40 (97.6)
グレード≥2	
患者数	42
平均値（標準偏差）	232.2 (123.8)
中央値（範囲）	256.0 (14-456)
持続期間≤1 サイクル，例数（%）	0
持続期間>1 サイクル，例数（%）	42 (100)
グレード≥3	
患者数	38
平均値（標準偏差）	62.0 (37.2)
中央値（範囲）	63.0 (6-139)
持続期間≤1 サイクル，例数（%）	1 (2.6)
持続期間>1 サイクル，例数（%）	37 (97.4)
グレード 4	
患者数	9
平均値（標準偏差）	18.1 (12.0)
中央値（範囲）	15.0 (6-42)
持続期間≤1 サイクル，例数（%）	2 (22.2)
持続期間>1 サイクル，例数（%）	7 (77.8)

Table 106. 臨床検査値に基づく好中球減少症の持続期間：全投与集団（A5481010 試験：第 2 相部分）

カテゴリー	パルボシクリブ＋レトロゾール投与 (N=42)
発現イベント／グレード別の好中球減少症の持続期間（日）[b]	
全グレード	
発現イベント数	471
平均値（標準偏差）	21.5 (26.8)
中央値（範囲）	14.0 (1-252)
持続期間≤1 サイクル，イベント数（%）	51 (10.8)
持続期間>1 サイクル，イベント数（%）	420 (89.2)
グレード 1-2	
発現イベント数	209
平均値（標準偏差）	37.1 (34.0)
中央値（範囲）	28.0 (1-252)
持続期間≤1 サイクル，イベント数（%）	17 (8.1)
持続期間>1 サイクル，イベント数（%）	192 (91.9)
グレード≥2	
発現イベント数	459
平均値（標準偏差）	21.2 (27.0)
中央値（範囲）	14.0 (1-252)
持続期間≤1 サイクル，イベント数（%）	51 (11.1)
持続期間>1 サイクル，イベント数（%）	408 (88.9)
グレード≥3	
発現イベント数	262
平均値（標準偏差）	9.0 (4.2)
中央値（範囲）	7.0 (1-29)
持続期間≤1 サイクル，イベント数（%）	34 (13.0)
持続期間>1 サイクル，イベント数（%）	228 (87.0)
グレード 4	
発現イベント数	17
平均値（標準偏差）	9.6 (3.4)
中央値（範囲）	7.0 (6-14)
持続期間≤1 サイクル，イベント数（%）	4 (23.5)
持続期間>1 サイクル，イベント数（%）	13 (76.5)
治験薬投与期間に占める好中球減少症（全グレード）の持続期間（%）	
平均値（標準偏差）	58.4 (18.5)
中央値（範囲）	63.1 (9.2-87.9)
グレード 3 以上の好中球減少症を発現した患者における回復までの期間（ANC 最低値から>1500 まで）（日）	
患者数	5
平均値（標準偏差）	169.4 (142.8)
中央値（範囲）	138.0 (35.0-407.0)

引用：A5481010（Phase 2）臨床的安全性解析（5.3.5.3.2）Table 1010.404.2.b
データカットオフ日：2016 年 3 月 4 日
ANC：好中球数
a 患者別の好中球減少症持続期間は，すべての事象を対象に集計した（例えば，1 人の患者が 3 回事象を発現した場合，全事象の持続期間を合算して集計に用いた）。
b イベント数の割合は発現イベント数を母数として算出した。

感染症（集）（MedDRA 器官別大分類「感染症および寄生虫症」に分類される有害事象）について要約した。また，感染症（集）または他の血液学的検査所見（貧血，血小板減少症および白血球減少症）に併発（定義：発現期間が 1 日以上重なる）した好中球減少症（臨床検査値に基づく）についても要約した（Table 107）

好中球減少症（全グレード）が発現した患者の過半数（59.5%）に感染症（集）の併発が認められたが，グレード 3 またはグレード 4 の感染症（集）の併発は認められなかった。また，グレード 3 またはグレード 4 の好中球減少症が発現した患者の過半数（52.6%）に感染症（集）の併発が認められたが，グレード 3 またはグレード 4 の感染症（集）の併発は認められなかった。

Table 107. 好中球減少症（臨床検査値に基づく）と感染症（集）または他の血液学的検査所見との併発：全投与集団（A5481010 試験：第 2 相部分）

カテゴリー	パルボシクリブ＋レトロゾール投与 (N=42)
好中球減少症（全グレード）[a]	42
感染症（集）（全グレード）と併発	
あり	25 (59.5)
なし	17 (40.5)
感染症（集）（グレード 3/4）と併発	
あり	0
なし	42 (100)
貧血（全グレード）と併発	
あり	29 (69.0)
なし	13 (31.0)
血小板減少症（全グレード）と併発	
あり	22 (52.4)
なし	20 (47.6)
白血球減少症（全グレード）と併発	
あり	41 (97.6)
なし	1 (2.4)
好中球減少症（グレード 3/4）[a]	38
感染症（集）（全グレード）と併発	
あり	20 (52.6)
なし	18 (47.4)
感染症（集）（グレード 3/4）と併発	
あり	0
なし	38 (100)

引用：A5481010（Phase 2）臨床的安全性解析（5.3.5.3.2）Table 14.3.2.1.4.5.b　例数（%）
データカットオフ日：2016 年 3 月 4 日
集：集積用語（Table 6）
a 割合は，全グレードまたはグレード 3/4 の好中球減少症が発現した患者を母数として算出した。

感染症（集）に含まれる有害事象を Table 108 に要約した。感染症（集）は 30 例（71.4%）に認められた。最もよくみられた感染症（集）に含まれる有害事象は鼻咽頭炎 16 例（38.1%）であった。

Table 108. 感染症（集）に含まれる有害事象（全サイクル）：全投与集団（A5481010 試験：第 2 相部分）

MedDRA/J v18.1[a] 基本語	パルボシクリブ＋レトロゾール投与 (N=42) 因果関係を問わない[b]	治験薬と関連あり
全有害事象	30 (71.4)	10 (23.8)
鼻咽頭炎	16 (38.1)	2 (4.8)
口角口唇炎	4 (9.5)	4 (9.5)
咽頭炎	4 (9.5)	1 (2.4)
上気道感染	4 (9.5)	1 (2.4)
蜂巣炎	3 (7.1)	1 (2.4)
結膜炎	3 (7.1)	0
口腔ヘルペス	3 (7.1)	3 (7.1)
歯肉炎	2 (4.8)	1 (2.4)
気管支炎	1 (2.4)	0
膀胱炎	1 (2.4)	0
胃腸炎	1 (2.4)	0
帯状疱疹	1 (2.4)	0
麦粒腫	1 (2.4)	0
インフルエンザ	1 (2.4)	0
喉頭炎	1 (2.4)	1 (2.4)
口唇感染	1 (2.4)	1 (2.4)
中耳炎	1 (2.4)	1 (2.4)
眼窩周囲感染	1 (2.4)	0
膿疱性皮疹	1 (2.4)	0

引用：A5481010（Phase 2）治験総括報告書（5.3.5.2.1）Table 14.3.1.2.2.b，Table 14.3.1.3.2.1.b　例数（%）
データカットオフ日：2016 年 3 月 4 日
MedDRA：ICH 国際医薬用語集，集：集積用語（Table 6）
a 解析時のコーディングには MedDRA v18.1 を用いた。
b グレード 3 以上の事象は認められなかった。

2.1.5.1.1.3. A5481003 試験

本治験では血液学的検査を，スクリーニング，各サイクルの第 1 日（スクリーニングが治験薬投与開始前 7 日以内であれば，サイクル 1 の第 1 日では不要），サイクル 1 およびサイクル 2 の第 14 日ならびに投与終了時に実施した（A5481003 治験総括報告書 Table 3，Table 4）。

本治験で発現した好中球減少症について，MedDRA 基本語の好中球減少症と好中球数減少をグループ化し，両事象の発現例数で検討した。また，臨床検査データに基づく好中球減少症も要約した。

Table 109. 好中球減少症（集）を発現した患者（全サイクル）：全投与集団（A5481003 試験）

集積用語/ MedDRA/J v18.1[a] 基本語	第 1 相 (N=12) パルボシクリブ ＋レトロゾール投与	第 2 相 (N=160) パルボシクリブ ＋レトロゾール投与 (N=83)	第 2 相 (N=160) レトロゾール 単剤投与 (N=77)
好中球減少症（集）	11 (91.7)	63 (75.9)	4 (5.2)
好中球減少症	11 (91.7)	62 (74.7)	4 (5.2)
好中球数減少	0	1 (1.2)	0

引用：A5481003 臨床的安全性解析（5.3.5.3.2）Table 14.3.1.1.2.1.a，Table 14.3.1.1.2.b 例数（%）
データカットオフ日：2015 年 1 月 2 日
MedDRA：ICH 国際医薬用語集，集：集積用語
a 解析時のコーディングには MedDRA v17.1 を用いた。

好中球減少症（集）は主に第 1 相部分（91.7%）および第 2 相部分のパルボシクリブ＋レトロゾール投与群（75.9%）でみられ，第 2 相部分のレトロゾール単剤投与群での発現例は 4 例（5.2%）のみであった（Table 109）。

本治験ではグレード 3 の好中球減少症の発現がよくみられた。第 1 相部分および第 2 相部分で発現した最大グレード 3 または最大グレード 4 の好中球減少症（集）について Table 110 に要約した。

好中球減少症（集）のグレード別発現例数は，第 1 相部分ではグレード 3 が 8 例（66.7%），グレード 4 が 2 例（16.7%）であり，第 2 相部分では，グレード 3 が 42 例（50.6%）（グレード 3 の好中球減少症 41 例およびグレード 3 の好中球数減少 1 例）であり，グレード 4 が 5 例（6.0%）であった。本治験では，発熱性好中球減少症，好中球減少性敗血症および好中球減少性感染は認められなかった。第 2 相部分では 5 例（6.0%）が好中球減少症（集）により治験薬の投与を中止した。グレード 3 またはグレード 4 の好中球減少症（集）は，治験薬の減量，休薬および投与サイクルの開始遅延もしくは標準的治療により管理可能であった。

Table 110. 最大グレード 3 または最大グレード 4 の好中球減少症（集）を発現した患者（全サイクル）：全投与集団（A5481003 試験）

	パルボシクリブ＋レトロゾール投与		
カテゴリー	第 1 相部分 (N=12)	第 2 相部分 (N=83)	全体 (N=95)
最大グレード 3 の好中球減少症（集）を発現した患者 [a]	**8 (66.7)**	**42 (50.6)**[b]	**50 (52.6)**
グレード 3 以下の好中球減少症（集）により治験薬の減量/休薬/サイクル開始遅延に至った患者	7 (87.5)	42 (100)	49 (98.0)
グレード 3 以下の好中球減少症（集）により治験薬の投与を中止した患者	0	3 (7.1)	3 (6.0)
最大グレード 4 の好中球減少症（集）を発現した患者 [a]	**2 (16.7)**	**5 (6.0)**	**7 (7.4)**
グレード 4 以下の好中球減少症（集）により治験薬の減量/休薬/サイクル開始遅延に至った患者	2 (100)	3 (60.0)	5 (71.4)
グレード 4 以下の好中球減少症（集）により治験薬の投与を中止した患者	0	2 (40.0)[c]	2 (28.6)

引用：A5481003 臨床的安全性解析（5.3.5.3.2）Table 14.3.2.1.1.a，Table 14.3.2.1.1.b　例数（%）
データカットオフ日：2015 年 1 月 2 日
「好中球減少症（集）」は MedDRA 基本語の好中球減少症および好中球数減少を含む。
MedDRA：ICH 国際医薬用語集，集：集積用語
a A5481003 試験では，発熱性好中球減少症，好中球減少性敗血症および好中球減少性感染は発現しなかった。
b グレード 3 の好中球減少症 41 例およびグレード 3 の好中球数減少 1 例。
c 1 例（患者 ID：10062003）に，グレード 4 の好中球減少症発現後に，治験薬の投与中止に至ったグレード 3 の好中球減少症が発現した。本例はグレード 4 以下の好中球減少症（集）を発現した患者数に含まれている。

2.1.5.1.1.3.1. 第 1 相部分

MedDRA 基本語の好中球数減少が発現していなかったため，本項では，好中球数減少を含む集積用語「好中球減少症（集）」ではなく，MedDRA 基本語の好中球減少症について検討する（Table 109）。

パルボシクリブとレトロゾールの併用投与を受けた患者に認められた主な有害事象は好中球減少症 11 例（91.7%）であり，グレード別の発現例数は，グレード 2 が 1 例（8.3%），グレード 3 が 8 例（66.7%），グレード 4 が 2 例（16.7%）であった。好中球減少症が発現した 11 例全例（91.7%）が治験薬と関連があると判断された（Table 46，Table 47）。

好中球数の臨床検査値異常は 12 例全例に認められ，グレード別の発現例数は，グレード 3 が 8 例（66.7%），グレード 4 が 3 例（25.0%）であった。12 例中 11 例（91.7%）は，ベースライン時グレード 2 以下からベースライン後グレード 3 以上に変化した（A5481003 臨床的安全性解析 Table 14.3.4.1.5.1.a，Table 14.3.4.1.5.4.a）。

好中球減少症により治験薬の投与を中止した患者はいなかった（Table 110）。グレード 3 の好中球減少症を発現した 8 例中 7 例およびグレード 4 の好中球減少症を発現した 2 例全例で，治験薬の減量，休薬または投与サイクルの開始遅延による処置がとられた。

感染症（集）（MedDRA 器官別大分類「感染症および寄生虫症」に分類されるすべての有害事象）を，患者の好中球数とは関係なく検討した。感染症（集）は 7 例に発現したが，グレード 3 またはグレード 4 の事象はみられず，グレード 1 が 3 例（25.0%），グレード 2 が 4 例（33.3%）であった。主な有害事象（2 例以上に発現）は，上気道感染（3 例），鼻炎，副鼻腔炎および歯感染（各

2 例）であり，歯感染（2 例），インフルエンザおよび上気道感染（各 1 例）は治験薬と関連があると判断された（Table 111，A5481003 臨床的安全性解析 Table 14.3.1.1.2.1.a）。

Table 111. 感染症（集）に含まれる有害事象（全サイクル）：全投与集団（A5481003 試験：第 1 相）

	パルボシクリブ＋レトロゾール投与 (N=12)			
MedDRA/J v18.1[a]	因果関係を問わない		治験薬と関連あり	
基本語	グレード 3/4	全グレード	グレード 3/4	全グレード
全有害事象	0	7 (58.3)	0	3 (25.0)
上気道感染	0	3 (25.0)	0	1 (8.3)
鼻炎	0	2 (16.7)	0	0
副鼻腔炎	0	2 (16.7)	0	0
歯感染	0	2 (16.7)	0	2 (16.7)
気管支炎	0	1 (8.3)	0	0
ウイルス性胃腸炎	0	1 (8.3)	0	0
歯肉炎	0	1 (8.3)	0	0
単純ヘルペス	0	1 (8.3)	0	0
帯状疱疹	0	1 (8.3)	0	0
インフルエンザ	0	1 (8.3)	0	1 (8.3)
限局性感染	0	1 (8.3)	0	0
鼻咽頭炎	0	1 (8.3)	0	0
肺炎	0	1 (8.3)	0	0
皮膚感染	0	1 (8.3)	0	0
尿路感染	0	1 (8.3)	0	0

引用：A5481003 臨床的安全性解析（5.3.5.3.2）Table 14.3.1.1.2.1.a，Table 14.3.1.2.2.1.a　例数（%）
データカットオフ日：2015 年 1 月 2 日
MedDRA：ICH 国際医薬用語集，集：集積用語
a 解析時のコーディングには MedDRA v17.1 を用いた。

2.1.5.1.1.3.2. 第 2 相部分

第 1 相部分と同様に，第 2 相部分でも好中球減少症の発現頻度は高く，パルボシクリブ＋レトロゾール投与群に認められた主な有害事象は好中球減少症（集）63 例（75.9%）であった。グレード別の発現例数はグレード 1 が 2 例，グレード 2 が 14 例，グレード 3 が 42 例（好中球減少症 41 例，好中球数減少 1 例），グレード 4 が 5 例であった。好中球減少症（集）は 63 例中 62 例で治験薬と関連があると判断された（A5481003 臨床的安全性解析 Table 14.3.1.1.2.b, Table 14.3.1.2.1.4.b）。

レトロゾール単剤投与群では，4 例（5.2%）に好中球減少症（集）が認められ，グレード別の発現例数はグレード 1 が 1 例，グレード 2 が 2 例，グレード 3 が 1 例であった。レトロゾール単剤投与群で発現した好中球減少症(集)は 4 例中 2 例で治験薬と関連があると判断された(A5481003 臨床的安全性解析 Table 14.3.1.1.2.b，Table 14.3.1.2.1.4.b）。

臨床検査値では，パルボシクリブ＋レトロゾール投与群 82 例中 77 例（93.9%）に好中球数異常が認められ，グレード別の発現例数はグレード 3 が 47 例，グレード 4 が 5 例であった。また，レトロゾール単剤投与群では 77 例中 13 例（16.9%）に好中球数異常が認められたが，グレード 3 は 2 例（2.6%）で，グレード 4 の異常は認められなかった。パルボシクリブ＋レトロゾール投与

群の 82 例中 52 例（63.4%）およびレトロゾール単剤投与群の 77 例中 2 例（2.6%）では，好中球数がベースライン時グレード 2 以下からベースライン後グレード 3 以上に変化した（A5481003 臨床的安全性解析 Table 14.3.4.1.5.1.b，Table 14.3.4.1.5.4.b）。

パルボシクリブ＋レトロゾール投与群の 5 例（6.0%）が好中球減少症（集）により治験薬の投与を中止した。5 例中 3 例はグレード 3 で，2 例はグレード 4 の事象であった。なお，1 例（患者 ID：10062003）は，グレード 3 の好中球減少症により治験薬の投与を中止したが，このグレード 3 の好中球減少症は，グレード 4 の好中球減少症の報告後に発現した事象であるため，当該患者は，最大グレード 4 の好中球減少症（集）を発現した患者として集計された。パルボシクリブ＋レトロゾール投与群では，グレード 3 の好中球減少症（集）が発現した 42 例全例およびグレード 4 の好中球減少症（集）が発現した 5 例中 3 例に治験薬の減量，休薬または投与サイクルの開始遅延による処置が行われた。グレード 4 の好中球減少症（集）を発現した 5 例のうち残りの 2 例は治験薬の投与を中止した（Table 110，A5481003 臨床的安全性解析 Table 14.3.1.5.1.b，Table 16.2.7.1.b）。

第 2 相部分のベースライン時の患者背景を好中球減少症（集）の発現有無別に要約した。パルボシクリブ＋レトロゾール投与群で好中球減少症（集）が発現した患者と発現しなかった患者ではベースライン時の患者背景に差は認められなかった（A5481003 臨床的安全性解析 Table 14.3.2.1.4.1.1.b）。同様に，グレード 3 またはグレード 4 の好中球減少症（集）が発現した患者と発現しなかった患者でも，ベースライン時の患者背景に差は認められなかった（A5481003 臨床的安全性解析 Table 14.3.2.1.4.1.2.b）。

パルボシクリブ＋レトロゾール投与群で，投与開始から 2，4 または 6 サイクル以内に発現した好中球減少症（臨床検査値に基づく）について Table 112 に要約した。投与開始から 2，4 または 6 サイクル以内にグレード 2 以下の好中球減少症が発現した患者は，それぞれ 37 例（44.6%），34 例（41.0%）および 34 例（41.0%）であり，そのうち 7 例（18.9%），4 例（11.8%）および 4 例（11.8%）にその後のサイクルでグレード 3 の好中球減少症が発現した。投与開始から 2，4 または 6 サイクル以内にグレード 2 以下の好中球減少症が認められた患者で，その後のサイクルでグレード 4 の好中球減少症が発現した患者はいなかった。グレード 3 またはグレード 4 の好中球減少症が投与開始から 2，4 または 6 サイクル以内に発現した場合，それぞれ 80.0%，70.8%および 64.6%の患者は，その後のサイクルに開始遅延が生じた。

Table 112. パルボシクリブ＋レトロゾール投与群で投与開始から 2，4 または 6 サイクル以内に発現した好中球減少症（臨床検査値に基づく）：全投与集団（A5481003 試験：第 2 相）

カテゴリー	パルボシクリブ＋レトロゾール投与 (N=83)
サイクル 1～2 でグレード 0，1 または 2 の好中球減少症を発現した患者	37 (44.6)
サイクル 3 以降にグレード 3 の好中球減少症を発現した患者	7 (18.9)
サイクル 3 以降にグレード 4 の好中球減少症を発現した患者	0
サイクル 1～2 でグレード 3 または 4 の好中球減少症を発現した患者	45 (54.2)
サイクル 3 以降にグレード 3 の好中球減少症を発現した患者	36 (80.0)
サイクル 3 以降にグレード 4 の好中球減少症を発現した患者	2 (4.4)
サイクル 3 以降にサイクル開始遅延が生じた患者 [a]	36 (80.0)
サイクル 1～4 でグレード 0，1 または 2 の好中球減少症を発現した患者	34 (41.0)
サイクル 5 以降にグレード 3 の好中球減少症を発現した患者	4 (11.8)
サイクル 5 以降にグレード 4 の好中球減少症を発現した患者	0
サイクル 1～4 でグレード 3 または 4 の好中球減少症を発現した患者	48 (57.8)
サイクル 5 以降にグレード 3 の好中球減少症を発現した患者	35 (72.9)
サイクル 5 以降にグレード 4 の好中球減少症を発現した患者	2 (4.2)
サイクル 5 以降にサイクル開始遅延が生じた患者 [a]	34 (70.8)
サイクル 1～6 でグレード 0，1 または 2 の好中球減少症を発現した患者	34 (41.0)
サイクル 7 以降にグレード 3 の好中球減少症を発現した患者	4 (11.8)
サイクル 7 以降にグレード 4 の好中球減少症を発現した患者	0
サイクル 1～6 でグレード 3 または 4 の好中球減少症を発現した患者	48 (57.8)
サイクル 7 以降にグレード 3 の好中球減少症を発現した患者	32 (66.7)
サイクル 7 以降にグレード 4 の好中球減少症を発現した患者	2 (4.2)
サイクル 7 以降にサイクル開始遅延が生じた患者 [a]	31 (64.6)

引用：A5481003 臨床的安全性解析（5.3.5.3.2）Table 14.3.2.1.5.1.b，Table 14.3.2.1.5.2.b，Table 14.3.2.1.5.3.b　例数（%）
データカットオフ日：2015 年 1 月 2 日
a 投与データに基づくサイクル開始遅延。

パルボシクリブ＋レトロゾール投与群で，投与開始から 2 サイクル以内に治験薬の減量に至ったグレード 4 の好中球減少症（臨床検査値に基づく）について Table 113 に要約した。パルボシクリブ＋レトロゾール投与群では，投与開始から 2 サイクル以内にグレード 4 の好中球減少症により治験薬を減量した患者が 2 例みられたが，その後 6 サイクル以内にグレード 4 の好中球減少症が再発した患者はいなかった（Table 113）。

Table 113. パルボシクリブ＋レトロゾール投与群で治験薬の減量に至ったグレード 4 の好中球減少症（臨床検査値に基づく）：全投与集団（A5481003 試験：第 2 相）

カテゴリー	パルボシクリブ＋レトロゾール投与 (N=83)
サイクル 1～2 でグレード 4 の好中球減少症により治験薬の減量を実施した患者	2 (2.4)
減量後 6 サイクル以内にグレード 2 の好中球減少症を発現した患者	0
減量後 6 サイクル以内にグレード 3 の好中球減少症を発現した患者	2 (100)
減量後 6 サイクル以内にグレード 4 の好中球減少症を発現した患者	0
減量後 7 サイクル以降にグレード 3 の好中球減少症を発現した患者	2 (100)
減量後 7 サイクル以降にグレード 4 の好中球減少症を発現した患者	1 (50.0)

引用：A5481003 臨床的安全性解析（5.3.5.3.2）Table 14.3.2.1.5.4.b　例数（%）
データカットオフ日：2015 年 1 月 2 日

臨床検査値に基づく好中球減少症の初回発現までの期間を Table 114 に要約した。パルボシクリブ＋レトロゾール投与群では 83 例中 56 例（67.5%）が 6 件以上の好中球減少症を発現したが，レトロゾール単剤投与群で 6 件以上の好中球減少症を発現した患者は 1 例（1.3%）であった。

初回投与から好中球減少症（全グレード）の初回発現までの期間の中央値はパルボシクリブ＋レトロゾール投与群では 15.0 日，レトロゾール単剤投与群で 29.0 日であった。初回投与から好中球数が最低値となるまでの期間の中央値はパルボシクリブ＋レトロゾール投与群では 44.0 日，レトロゾール単剤投与群で 56.0 日であった（Table 114）。

Table 114. 臨床検査値に基づく好中球減少症の初回発現までの期間：全投与集団（A5481003 試験：第 2 相）

カテゴリー	パルボシクリブ＋レトロゾール投与 (N=83)	レトロゾール単剤投与 (N=77)
1 例あたりの好中球減少症発現件数，例数（%）		
1	7 (8.4)	6 (7.8)
2	6 (7.2)	1 (1.3)
3-5	8 (9.6)	5 (6.5)
≥6	56 (67.5)	1 (1.3)
好中球減少症のグレード，例数（%）		
グレード 1	6 (7.2)	6 (7.8)
グレード 2	19 (22.9)	5 (6.5)
グレード 3	47 (56.6)	2 (2.6)
グレード 4	5 (6.0)	0
中央値（範囲）	3.0 (1-4)	2.0 (1-3)
初回投与から事象の初回発現までの期間（日）		
例数（%）	77 (92.8)	13 (16.9)
平均値（標準偏差）	22.0 (17.0)	40.3 (33.9)
中央値（範囲）	15.0 (13-117)	29.0 (12-113)
初回投与からグレード≥2 事象の初回発現までの期間（日）		
例数（%）	71 (85.5)	7 (9.1)
平均値（標準偏差）	23.6 (19.8)	50.1 (44.2)
中央値（範囲）	15.0 (13-141)	40.0 (14-113)
初回投与からグレード≥3 事象の初回発現までの期間（日）		
例数（%）	52 (62.7)	2 (2.6)
平均値（標準偏差）	68.3 (155.5)	193.5 (44.6)
中央値（範囲）	26.0 (14-798)	193.5 (162-225)
初回投与からグレード 4 事象の初回発現までの期間（日）		
例数（%）	5 (6.0)	0
平均値（標準偏差）	63.6 (102.1)	NA
中央値（範囲）	16.0 (14-246)	NA
初回投与から好中球数最低値までの期間（日）		
例数	77	13
平均値（標準偏差）	199.6 (270.5)	133.8 (169.3)
中央値（範囲）	44.0 (14-1066)	56.0 (12-593)

引用：A5481003 臨床的安全性解析（5.3.5.3.2）Table 14.3.2.1.4.3.2.b
データカットオフ日：2015 年 1 月 2 日
割合は各投与群の患者を母数として算出した。
NA：該当せず

臨床検査値に基づく好中球減少症の持続期間を Table 115 に要約した。パルボシクリブ＋レトロゾール投与群では，好中球減少症（全グレード）の患者あたりの持続期間の中央値は 292.0 日であったが，グレード 3 以上およびグレード 4 の好中球減少症の持続期間の中央値はそれぞれ 43.5 日および 7.0 日であった。好中球減少症（全グレード）が発現した患者 77 例中 74 例（96.1%）では，好中球減少症の持続期間は 1 投与サイクルよりも長かった（Table 115）。好中球減少症（全グレード）の発現イベントあたりの持続期間の中央値は 28.0 日であった。発現イベントあたりの持続期間はグレードが高くなると短くなる傾向が認められた。

パルボシクリブ＋レトロゾール投与群では，好中球減少症（全グレード）は治験薬投与期間の半分以上持続し，投与期間に占める持続期間の割合の中央値は 66.7%であった。グレード 3 以上の好中球減少症が発現した患者で，好中球数が最低値から回復（好中球数で 1500 超に回復）するまでの期間の中央値は 99.0 日であった。

Table 115. 臨床検査値に基づく好中球減少症の持続期間：全投与集団（A5481003 試験：第 2 相）

カテゴリー	パルボシクリブ＋レトロゾール投与 (N=83)	レトロゾール単剤投与 (N=77)
患者／グレード別の好中球減少症の持続期間（日）[a]		
全グレード		
患者数	77	13
平均値（標準偏差）	385.0 (374.7)	128.3 (218.5)
中央値（範囲）	292.0 (6-1440)	55.0 (14-811)
持続期間≤1 サイクル，例数（%）	3 (3.9)	4 (30.8)
持続期間>1 サイクル，例数（%）	74 (96.1)	9 (69.2)
グレード 1-2		
患者数	74	13
平均値（標準偏差）	354.6 (350.0)	117.3 (182.0)
中央値（範囲）	251.0 (13-1287)	55.0 (14-669)
持続期間≤1 サイクル，例数（%）	1 (1.4)	4 (30.8)
持続期間>1 サイクル，例数（%）	73 (98.6)	9 (69.2)
グレード≥2		
患者数	71	7
平均値（標準偏差）	294.1 (287.7)	145.3 (294.3)
中央値（範囲）	212.0 (6-1238)	29.0 (14-811)
持続期間≤1 サイクル，例数（%）	4 (5.6)	2 (28.6)
持続期間>1 サイクル，例数（%）	67 (94.4)	5 (71.4)
グレード≥3		
患者数	52	2
平均値（標準偏差）	65.5 (62.4)	71.5 (99.7)
中央値（範囲）	43.5 (1-254)	71.5 (1-142)
持続期間≤1 サイクル，例数（%）	6 (11.5)	0
持続期間>1 サイクル，例数（%）	46 (88.5)	2 (100)
グレード 4		
患者数	5	0
平均値（標準偏差）	14.4.(12.3)	NA
中央値（範囲）	7.0 (4-33)	NA
持続期間≤1 サイクル，例数（%）	3 (60.0)	0
持続期間>1 サイクル，例数（%）	2 (40.0)	0
発現イベント／グレード別の好中球減少症の持続期間（日）[b]		
全グレード		
発現イベント数	938	41
平均値（標準偏差）	31.6 (44.7)	40.7 (32.6)
中央値（範囲）	28.0 (1-895)	28.0 (1-140)
持続期間≤1 サイクル，イベント数（%）	81 (8.6)	6 (14.6)
持続期間>1 サイクル，イベント数（%）	857 (91.4)	35 (85.4)

Table 115. 臨床検査値に基づく好中球減少症の持続期間：全投与集団（A5481003 試験：第 2 相）

カテゴリー	パルボシクリブ＋レトロゾール投与 (N=83)	レトロゾール単剤投与 (N=77)
グレード 1-2		
発現イベント数	631	35
平均値（標準偏差）	41.6 (51.2)	43.6 (34.2)
中央値（範囲）	28.0 (1-895)	28.0 (11-140)
持続期間≤1 サイクル，イベント数（%）	44 (7.0)	6 (17.1)
持続期間>1 サイクル，イベント数（%）	587 (93.0)	29 (82.9)
グレード≥2		
発現イベント数	696	25
平均値（標準偏差）	30.0 (37.8)	40.7 (34.6)
中央値（範囲）	21.0 (1-315)	28.0 (1-140)
持続期間≤1 サイクル，イベント数（%）	66 (9.5)	3 (12.0)
持続期間>1 サイクル，イベント数（%）	630 (90.5)	22 (88.0)
グレード≥3		
発現イベント数	307	6
平均値（標準偏差）	11.1 (9.4)	23.8 (11.3)
中央値（範囲）	7.0 (1-58)	28.0 (1-30)
持続期間≤1 サイクル，イベント数（%）	37 (12.1)	0
持続期間>1 サイクル，イベント数（%）	270 (87.9)	6 (100)
グレード 4		
発現イベント数	11	0
平均値（標準偏差）	6.5 (1.6)	NA
中央値（範囲）	7.0 (3-8)	NA
持続期間≤1 サイクル，イベント数（%）	4 (36.4)	0
持続期間>1 サイクル，イベント数（%）	7 (63.6)	0
治験薬投与期間に占める好中球減少症（全グレード）の持続期間（%）		
平均値（標準偏差）	61.7 (26.0)	29.3 (23.7)
中央値（範囲）	66.7 (2.5-98.3)	19.7 (5.5-80.3)
グレード 3 以上の好中球減少症を発現した患者における回復までの期間（ANC 最低値から>1500 まで）（日）		
患者数	33	0
平均値（標準偏差）	110.8 (90.9)	NA
中央値（範囲）	99.0 (8.0-323.0)	NA

引用：A5481003 臨床的安全性解析（5.3.5.3.2）Table 14.3.2.1.4.4.2.b
データカットオフ日：2015 年 1 月 2 日
ANC：好中球数，NA：該当せず
a 患者別の好中球減少症持続期間は，すべての事象を対象に集計した（例えば，1 人の患者が 3 回事象を発現した場合，全事象の持続期間を合算して集計に用いた）。
b イベント数の割合は発現イベント数を母数として算出した。

感染症（集）（MedDRA 器官別大分類「感染症および寄生虫症」に分類される有害事象）または他の血液学的検査所見（貧血，血小板減少症，白血球減少症およびリンパ球減少症）に併発（定義：発現期間が 1 日以上重なる）した好中球減少症（臨床検査値に基づく）について要約した（Table 116）。

パルボシクリブ＋レトロゾール投与群で好中球減少症（全グレード）が発現した患者の過半数（57.1%）に感染症（集）の併発は認められなかったが，2 例（2.6%）にグレード 3 またはグレード 4 の感染症（集）の併発が認められた。また，グレード 3 またはグレード 4 の好中球減少症が発現した大部分の患者（73.1%）は感染症（集）を併発しておらず，グレード 3 またはグレード 4 の感染症（集）を併発した患者はいなかった。

Table 116. 好中球減少症（臨床検査値に基づく）と感染症（集）または他の血液学的検査所見との併発：全投与集団（A5481003 試験：第 2 相）

カテゴリー	パルボシクリブ＋レトロゾール投与 (N=83)	レトロゾール単剤投与 (N=77)
好中球減少症（全グレード）	77	13
感染症（集）（全グレード）と併発		
あり	33 (42.9)	0
なし	44 (57.1)	13 (100)
感染症（集）（グレード 3/4）と併発		
あり	2 (2.6)	0
なし	75 (97.4)	13 (100)
有害事象（グレード 3/4）と併発		
あり	35 (45.5)	0
なし	42 (54.5)	13 (100)
貧血（全グレード）と併発		
あり	50 (64.9)	0
なし	27 (35.1)	13 (100)
血小板減少症（全グレード）と併発		
あり	47 (61.0)	2 (15.4)
なし	30 (39.0)	11 (84.6)
白血球減少症（全グレード）と併発		
あり	72 (93.5)	10 (76.9)
なし	5 (6.5)	3 (23.1)
リンパ球減少症（全グレード）と併発		
あり	52 (67.5)	2 (15.4)
なし	25 (32.5)	11 (84.6)
好中球減少症（グレード 3/4）[a]	52	2
感染症（集）（全グレード）と併発		
あり	14 (26.9)	0
なし	38 (73.1)	2 (100)
感染症（集）（グレード 3/4）と併発		
あり	0	0
なし	52 (100)	2 (100)
有害事象（グレード 3/4）と併発		
あり	21 (40.4)	0
なし	31 (59.6)	2 (100)

引用：A5481003 臨床的安全性解析（5.3.5.3.2）Table 14.3.2.1.4.5.2.b 例数（%）
データカットオフ日：2015 年 1 月 2 日
MedDRA：ICH 国際医薬用語集，集：集積用語
a 割合は，全グレードまたはグレード 3/4 の好中球減少症が発現した患者を母数として算出した。

パルボシクリブ＋レトロゾール投与群に発現した感染症（集）に含まれる有害事象を患者の好中球数とは関係なく検討した（Table 117）。

感染症（集）は両投与群で認められ，その発現頻度はレトロゾール単剤投与群（33.8%）と比較して，パルボシクリブ＋レトロゾール投与群（59.0%）で高かった（Table 117）。しかし，いずれの投与群にも，これらの有害事象により治験薬の投与を中止した患者はいなかった（A5481003 臨床的安全性解析 Table 14.3.1.5.1.b）。パルボシクリブ＋レトロゾール投与群の主な有害事象（発現頻度 10%以上）は呼吸器関連の事象であり，鼻咽頭炎 12 例（14.5%），上気道感染 11 例（13.3%）およびインフルエンザ 9 例（10.8%）であった。鼻咽頭炎はレトロゾール単剤投与群でも 7 例（9.1%）に認められ，最も発現頻度が高かった。いずれの投与群にも発熱性好中球減少症，好中球減少性敗血症および好中球減少性感染は認められなかった。

治験薬と関連のある有害事象は，パルボシクリブ＋レトロゾール投与群の 11 例（13.3%）に認められ，2 例以上に発現した事象は結膜炎（4 例）および上気道感染（3 例）であった（Table 117）。

Table 117. パルボシクリブ＋レトロゾール投与群に発現した感染症（集）（全サイクル，グレード別）：全投与集団（A5481003 試験：第 2 相）

MedDRA/J v18.1[a] 基本語	因果関係を問わない				治験薬と関連あり			
	パルボシクリブ＋レトロゾール投与 (N=83)		レトロゾール単剤投与 (N=77)		パルボシクリブ＋レトロゾール投与 (N=83)		レトロゾール単剤投与 (N=77)	
	グレード 3/4	全グレード	グレード 3/4	全グレード	グレード 3/4	全グレード	グレード 3/4	全グレード
全有害事象	5 (6.0)	49 (59.0)	0	26 (33.8)	0	11 (13.3)	0	2 (2.6)
鼻咽頭炎	0	12 (14.5)	0	7 (9.1)	0	0	0	0
上気道感染	1 (1.2)	11 (13.3)	0	2 (2.6)	0	3 (3.6)	0	0
インフルエンザ	1 (1.2)	9 (10.8)	0	1 (1.3)	0	1 (1.2)	0	0
尿路感染	0	8 (9.6)	0	4 (5.2)	0	1 (1.2)	0	0
結膜炎	0	5 (6.0)	0	0	0	4 (4.8)	0	0
気管支炎	0	3 (3.6)	0	2 (2.6)	0	0	0	0
膀胱炎	0	3 (3.6)	0	1 (1.3)	0	0	0	0
耳感染	0	3 (3.6)	0	0	0	0	0	0
口腔ヘルペス	0	3 (3.6)	0	0	0	1 (1.2)	0	0
咽頭炎	0	3 (3.6)	0	1 (1.3)	0	0	0	1 (1.3)
蜂巣炎	0	2 (2.4)	0	2 (2.6)	0	0	0	0
肺炎	1 (1.2)	2 (2.4)	0	2 (2.6)	0	0	0	0
副鼻腔炎	0	2 (2.4)	0	2 (2.6)	0	1 (1.2)	0	0
皮膚感染	0	2 (2.4)	0	1 (1.3)	0	0	0	1 (1.3)
扁桃炎	0	2 (2.4)	0	0	0	0	0	0
歯感染	0	2 (2.4)	0	0	0	0	0	0
カンピロバクター感染	1 (1.2)	1 (1.2)	0	0	0	0	0	0
歯瘻	0	1 (1.2)	0	0	0	0	0	0
皮膚真菌感染	0	1 (1.2)	0	0	0	0	0	0
壊疽	1 (1.2)	1 (1.2)	0	0	0	0	0	0
胃感染	0	1 (1.2)	0	0	0	0	0	0
胃腸炎	0	1 (1.2)	0	0	0	0	0	0
ノロウイルス性胃腸炎	0	1 (1.2)	0	0	0	0	0	0
ウイルス性胃腸炎	0	1 (1.2)	0	1 (1.3)	0	0	0	1 (1.3)
単純ヘルペス	0	1 (1.2)	0	0	0	0	0	0
ヘルペスウイルス感染	0	1 (1.2)	0	0	0	1 (1.2)	0	0
帯状疱疹	0	1 (1.2)	0	1 (1.3)	0	0	0	0
感染	0	1 (1.2)	0	1 (1.3)	0	0	0	0

Table 117. パルボシクリブ＋レトロゾール投与群に発現した感染症（集）（全サイクル，グレード別）：全投与集団（A5481003 試験：第 2 相）

	因果関係を問わない				治験薬と関連あり			
	パルボシクリブ＋レトロゾール投与 (N=83)		レトロゾール単剤投与 (N=77)		パルボシクリブ＋レトロゾール投与 (N=83)		レトロゾール単剤投与 (N=77)	
MedDRA/J v18.1[a] 基本語	グレード 3/4	全グレード	グレード 3/4	全グレード	グレード 3/4	全グレード	グレード 3/4	全グレード
腎感染	0	1 (1.2)	0	0	0	0	0	0
下気道感染	0	1 (1.2)	0	2 (2.6)	0	0	0	0
肺感染	0	1 (1.2)	0	0	0	0	0	0
乳様突起炎	0	1 (1.2)	0	0	0	0	0	0
中耳炎	1 (1.2)	1 (1.2)	0	0	0	0	0	0
気道感染	0	1 (1.2)	0	1 (1.3)	0	0	0	0
ウイルス性気道感染	0	1 (1.2)	0	1 (1.3)	0	0	0	0
鼻炎	0	1 (1.2)	0	0	0	0	0	0
ブドウ球菌性菌血症	1 (1.2)	1 (1.2)	0	0	0	0	0	0
ウイルス感染	0	1 (1.2)	0	1 (1.3)	0	0	0	0
外陰部炎	0	1 (1.2)	0	0	0	0	0	0
外陰部腟カンジダ症	0	1 (1.2)	0	0	0	1 (1.2)	0	0

引用：A5481003 臨床的安全性解析（5.3.5.3.2）Table 14.3.1.1.2.b，Table 14.3.1.2.1.4.b 例数（%）
データカットオフ日：2015 年 1 月 2 日
MedDRA：ICH 国際医薬用語集，集：集積用語
a 解析時のコーディングには MedDRA v17.1 を用いた。

2.1.5.1.2. パルボシクリブとフルベストラントを併用投与した試験

2.1.5.1.2.1. A5481023 試験

本治験では血液学的検査を，スクリーニング，各サイクルの第 1 日（スクリーニングが無作為化前の 7 日以内であれば，サイクル 1 の第 1 日では不要），サイクル 1 および 2 の第 15 日ならびに投与終了時に実施した（A5481023 治験総括報告書 Table 4）。

本治験で発現した好中球減少症について，MedDRA 基本語の好中球減少症と好中球数減少をグループ化し，好中球減少症（集）として検討した。また，臨床検査データに基づく好中球減少症も要約した。

いずれの投与群にも好中球減少症（集）が発現したが，その発現頻度はプラセボ＋フルベストラント投与群（3.5%）と比較し，パルボシクリブ＋フルベストラント投与群（78.8%）で顕著に高かった（Table 118）。

Table 118. 好中球減少症（集）を発現した患者（全サイクル）：全投与集団（A5481023 試験）

集積用語/ MedDRA/J v18.1[a] 基本語	パルボシクリブ ＋フルベストラント投与 (N=345)	プラセボ ＋フルベストラント投与 (N=172)
好中球減少症（集）	272 (78.8)	6 (3.5)
好中球減少症	212 (61.4)	3 (1.7)
好中球数減少	73 (21.2)	3 (1.7)

引用：A5481023 治験総括報告書（5.3.5.1.3）Table 14.3.1.1.3.1　例数（%）
データカットオフ日：2014 年 12 月 5 日
MedDRA：ICH 国際医薬用語集，集：集積用語（Table 6）
a 解析時のコーディングには MedDRA v17.1 を用いた。

パルボシクリブ＋フルベストラント投与群で認められた好中球減少症（集）は大部分（78.7%，214/272 例）がグレード 3 またはグレード 4 であった（Table 50）。また，好中球減少症（集）の大部分（98.5%，268/272 例）が治験薬と関連があると判断された（Table 51）。

最大グレード 3 または最大グレード 4 の好中球減少症（集）について Table 119 に要約した。パルボシクリブ＋フルベストラント投与群でグレード 3 の好中球減少症（集）が発現した患者に，発熱性好中球減少症は認められなかった。グレード 4 の好中球減少症（集）が認められた患者のうち，パルボシクリブ＋フルベストラント投与群の 2 例（6.7%）およびプラセボ＋フルベストラント投与群の 1 例（100%）に発熱性好中球減少症が発現した。パルボシクリブ＋フルベストラント投与群でグレード 3 の好中球減少症（集）が認められた患者で好中球減少症（集）により治験薬の投与を中止した患者はいなかったが，グレード 4 の好中球減少症（集）が認められた患者のうち，2 例（6.7%）が好中球減少症（集）により治験薬の投与を中止した。プラセボ＋フルベストラント投与群ではグレード 3 または 4 の好中球減少症（集）が認められた患者のうち好中球減少症（集）により治験薬の投与を中止した患者はいなかった。

パルボシクリブ＋フルベストラント投与群のグレード 3 またはグレード 4 の好中球減少症（集）は，そのほとんどが治験薬の減量，休薬およびサイクル開始遅延のいずれかの処置が行われた。

発熱性好中球減少症はパルボシクリブ＋フルベストラント投与群で 2 例（0.6%），プラセボ＋フルベストラント投与群で 1 例(0.6%)に認められた(A5481023 治験総括報告書 Table 14.3.1.1.3.1)。発熱性好中球減少症は 3 例中 2 例（いずれもパルボシクリブ＋フルベストラント投与群）が治験薬と関連があると判断された（A5481023 治験総括報告書 Table 14.3.1.2.4.1）。

Table 119. 最大グレード 3 または最大グレード 4 の好中球減少症（集）を発現した患者（全サイクル）：全投与集団（A5481023 試験）

カテゴリー	パルボシクリブ＋フルベストラント投与 (N=345)	プラセボ＋フルベストラント投与 (N=172)
最大グレード 3 の好中球減少症（集）を発現した患者	**184 (53.3)**	**0**
発熱性好中球減少症を発現した患者 [a]	0	0
グレード 3 以下の好中球減少症（集）により治験薬の減量/休薬/サイクル開始遅延に至った患者	176 (95.7)	0
グレード 3 以下の好中球減少症（集）により治験薬の投与を中止した患者	0	0
最大グレード 4 の好中球減少症（集）を発現した患者	**30 (8.7)**	**1 (0.6)**
発熱性好中球減少症を発現した患者 [a]	2 (6.7)	1 (100)
グレード 4 以下の好中球減少症（集）により治験薬の減量/休薬/サイクル開始遅延に至った患者	28 (93.3)	0
グレード 4 以下の好中球減少症（集）により治験薬の投与を中止した患者	2 (6.7)	0

引用：A5481023 臨床的安全性解析（5.3.5.3.2）Table 1023.403.1　例数（%）
データカットオフ日：2014 年 12 月 5 日
MedDRA：ICH 国際医薬用語集，集：集積用語（Table 6）
a 好中球減少性敗血症および好中球減少性感染は発現しなかった。

臨床検査値では，パルボシクリブ＋フルベストラント投与群の 340 例中 212 例（62.4%）およびプラセボ＋フルベストラント投与群の 169 例中 2 例（1.2%）で，好中球数が，ベースライン時グレード 2 以下からベースライン後グレード 3 以上に変化した（A5481023 治験総括報告書 Table 14.3.4.1.5.4）。

ベースライン時の患者背景を好中球数の臨床検査値異常の有無別に要約した。ベースライン時の患者背景は，各投与群内でも投与群間でも，好中球数の異常値の有無に関係なく，全般的に差は認められなかった。同様に，パルボシクリブ＋フルベストラント投与群では，グレード 3 またはグレード 4 の好中球数の異常値が認められた患者と認められなかった患者で，ベースライン時の患者背景に差は認められなかった（A5481023 臨床的安全性解析 Table 14.3.2.1.4.1, Table 14.3.2.1.4.2）。

投与開始から 2，4 または 6 サイクル以内に発現した好中球減少症（臨床検査値に基づく）について Table 120 に要約した。パルボシクリブ＋フルベストラント投与群では，投与開始から 2，4 または 6 サイクル以内にグレード 2 以下の好中球減少症が認められた患者は，それぞれ 144 例（41.7%），133 例（38.6%）および 131 例（38.0%）であり，そのうち 15 例（10.4%），4 例（3.0%）および 2 例（1.5%）に，その後のサイクルでグレード 3 の好中球減少症が発現した。投与開始から 6 サイクル以内にグレード 2 以下の好中球減少症が認められた患者で，その後のサイクルでグレード 4 の好中球減少症が発現した患者はいなかった。

Table 120. 投与開始から 2，4 または 6 サイクル以内に発現した好中球減少症（臨床検査値に基づく）：全投与集団（A5481023 試験）

カテゴリー	パルボシクリブ＋フルベストラント投与 (N=345)	プラセボ＋フルベストラント投与 (N=172)
サイクル 1～2 でグレード 0，1 または 2 の好中球減少症を発現した患者	144 (41.7)	168 (97.7)
サイクル 3 以降にグレード 3 の好中球減少症を発現した患者	15 (10.4)	0
サイクル 3 以降にグレード 4 の好中球減少症を発現した患者	0	0
サイクル 1～2 でグレード 3 または 4 の好中球減少症を発現した患者	198 (57.4)	1 (0.6)
サイクル 3 以降にグレード 3 の好中球減少症を発現した患者	77 (38.9)	0
サイクル 3 以降にグレード 4 の好中球減少症を発現した患者	4 (2.0)	1 (100)
サイクル 3 以降にサイクル開始遅延が生じた患者 [a]	51 (25.8)	0
サイクル 1～4 でグレード 0，1 または 2 の好中球減少症を発現した患者	133 (38.6)	170 (98.8)
サイクル 5 以降にグレード 3 の好中球減少症を発現した患者	4 (3.0)	0
サイクル 5 以降にグレード 4 の好中球減少症を発現した患者	0	0
サイクル 1～4 でグレード 3 または 4 の好中球減少症を発現した患者	209 (60.6)	1 (0.6)
サイクル 5 以降にグレード 3 の好中球減少症を発現した患者	36 (17.2)	0
サイクル 5 以降にグレード 4 の好中球減少症を発現した患者	1 (0.5)	1 (100)
サイクル 5 以降にサイクル開始遅延が生じた患者 [a]	24 (11.5)	0
サイクル 1～6 でグレード 0，1 または 2 の好中球減少症を発現した患者	131 (38.0)	170 (98.8)
サイクル 7 以降にグレード 3 の好中球減少症を発現した患者	2 (1.5)	0
サイクル 7 以降にグレード 4 の好中球減少症を発現した患者	0	0
サイクル 1～6 でグレード 3 または 4 の好中球減少症を発現した患者	211 (61.2)	1 (0.6)
サイクル 7 以降にグレード 3 の好中球減少症を発現した患者	15 (7.1)	0
サイクル 7 以降にグレード 4 の好中球減少症を発現した患者	1 (0.5)	0
サイクル 7 以降にサイクル開始遅延が生じた患者 [a]	11 (5.2)	0

引用：A5481023 臨床的安全性解析（5.3.5.3.2）Table 1023.404.3，Table 1023.404.4，Table 1023.404.5　例数（%）
データカットオフ日：2014 年 12 月 5 日
a 投与データに基づくサイクル開始遅延

投与開始から 2 サイクル以内に治験薬の減量に至ったグレード 4 の好中球減少症（臨床検査値に基づく）について Table 121 に要約した。パルボシクリブ＋フルベストラント投与群では，投与開始から 2 サイクル以内にグレード 4 の好中球減少症により治験薬を減量した患者は 16 例で，このうち 1 例（6.3%）が治験薬の減量から 6 サイクル以内にグレード 4 の好中球減少症を再発した。投与開始から 2 サイクル以内にグレード 4 の好中球減少症を発現した患者で，治験薬の減量から 7 サイクル以降にグレード 3 またはグレード 4 の好中球減少症を発現した患者はいなかった。

Table 121. 治験薬の減量に至ったグレード 4 の好中球減少症（臨床検査値に基づく）：全投与集団（A5481023 試験）

カテゴリー	パルボシクリブ＋フルベストラント投与 (N=345)	プラセボ＋フルベストラント投与 (N=172)
サイクル 1～2 でグレード 4 の好中球減少症により治験薬を減量した患者	16 (4.6)	0
減量後 6 サイクル以内にグレード 2 の好中球減少症を発現した患者	1 (6.3)	0
減量後 6 サイクル以内にグレード 3 の好中球減少症を発現した患者	13 (81.3)	0
減量後 6 サイクル以内にグレード 4 の好中球減少症を発現した患者	1 (6.3)	0
減量後 7 サイクル以降にグレード 3 の好中球減少症を発現した患者	0	0
減量後 7 サイクル以降にグレード 4 の好中球減少症を発現した患者	0	0

引用：A5481023 臨床的安全性解析（5.3.5.3.2）Table 1023.404.6　例数（%）
データカットオフ日：2014 年 12 月 5 日

臨床検査値に基づく好中球減少症の初回発現までの期間を Table 122 に要約した。パルボシクリブ＋フルベストラント投与群では 345 例中 90 例（26.1%）が 6 件以上の好中球減少症を発現したが, プラセボ＋フルベストラント投与群で 6 件以上の好中球減少症を発現した患者はいなかった。

初回投与から好中球減少症（全グレード）の初回発現までの期間の中央値は，パルボシクリブ＋フルベストラント投与群では 15.0 日, プラセボ＋フルベストラント投与群でも 15.0 日であった。初回投与から好中球数が最低値となるまでの期間の中央値はパルボシクリブ＋フルベストラント投与群が 29.0 日，プラセボ＋フルベストラント投与群が 43.0 日であった（Table 122）。

Table 122. 臨床検査値に基づく好中球減少症の初回発現までの期間：全投与集団（A5481023試験）

カテゴリー	パルボシクリブ＋フルベストラント投与 (N=345)	プラセボ＋フルベストラント投与 (N=172)
1 例あたりの好中球減少症発現件数，例数（%）		
1	33 (9.6)	4 (2.3)
2	56 (16.2)	0
3-5	145 (42.0)	3 (1.7)
≥6	90 (26.1)	0
好中球減少症のグレード，例数（%）		
グレード 1	15 (4.4)	3 (1.7)
グレード 2	97 (28.1)	2 (1.2)
グレード 3	181 (52.5)	0
グレード 4	31 (9.0)	2 (1.2)
中央値（範囲）	3.0 (1-4)	2.0 (1-4)
初回投与から事象の初回発現までの期間（日）		
例数（%）	324 (93.9)	7 (4.1)
平均値（標準偏差）	18.6 (10.4)	27.4 (18.6)
中央値（範囲）	15.0 (13-140)	15.0 (14-62)
初回投与からグレード≥2 事象の初回発現までの期間（日）		
例数（%）	309 (89.6)	4 (2.3)
平均値（標準偏差）	21.4 (16.4)	45.5 (29.6)
中央値（範囲）	15.0 (13-190)	45.0 (14-78)
初回投与からグレード≥3 事象の初回発現までの期間（日）		
例数（%）	212 (61.5)	2 (1.2)
平均値（標準偏差）	28.8 (28.3)	38.0 (33.9)
中央値（範囲）	15.0 (13-197)	38.0 (14-62)
初回投与からグレード 4 事象の初回発現までの期間（日）		
例数（%）	31 (9.0)	2 (1.2)
平均値（標準偏差）	26.0 (19.7)	38.5 (34.7)
中央値（範囲）	15.0 (13-86)	38.5 (14-63)
初回投与から好中球数最低値までの期間（日）		
例数	324	7
平均値（標準偏差）	49.0 (51.4)	42.6 (24.5)
中央値（範囲）	29.0 (13-334)	43.0 (15-78)

引用：A5481023 臨床的安全性解析（5.3.5.3.2）Table 1023.404.1
データカットオフ日：2014 年 12 月 5 日
割合は各投与群の患者を母数として算出した。

臨床検査値に基づく好中球減少症の持続期間を Table 123 に要約した。パルボシクリブ＋フルベストラント投与群では，好中球減少症（全グレード）の患者あたりの持続期間の中央値は 85.0 日であったが，グレード 3 以上およびグレード 4 の好中球減少症の持続期間の中央値はそれぞれ 15.0 日および 9.0 日であった。好中球減少症（全グレード）が発現した患者 324 例中 299 例（92.3%）では，好中球減少症の持続期間は 1 投与サイクルよりも長かった（Table 123）。好中球減少症（全グレード）の発現イベントあたりの持続期間の中央値は 14.0 日であった。発現イベントあたりの持続期間はグレードが高くなると短くなる傾向が認められた。

パルボシクリブ＋フルベストラント投与群では，好中球減少症（全グレード）は治験薬投与期間の半分以上持続し，投与期間に占める持続期間の割合の中央値は 66.7%であった（Table 123）。グレード 3 以上の好中球減少症が発現した患者で，好中球数が最低値から回復（好中球数で 1500 超に回復）するまでの期間の中央値は 22.0 日（範囲：3～182 日）であった。

Table 123. 臨床検査値に基づく好中球減少症の持続期間：全投与集団（A5481023 試験）

カテゴリー	パルボシクリブ＋フルベストラント投与 (N=345)	プラセボ＋フルベストラント投与 (N=172)
患者／グレード別の好中球減少症の持続期間（日）[a]		
全グレード		
患者数	324	7
平均値（標準偏差）	95.4 (61.5)	31.1 (40.7)
中央値（範囲）	85.0 (3-351)	14.0 (5-121)
持続期間≤1 サイクル，例数（%）	25 (7.7)	3 (42.9)
持続期間>1 サイクル，例数（%）	299 (92.3)	4 (57.1)
グレード 1-2		
患者数	312	6
平均値（標準偏差）	84.9 (58.7)	15.5 (11.3)
中央値（範囲）	76.0 (1-351)	14.0 (1-36)
持続期間≤1 サイクル，例数（%）	21 (6.7)	3 (50.0)
持続期間>1 サイクル，例数（%）	291 (93.3)	3 (50.0)
グレード≥2		
患者数	309	4
平均値（標準偏差）	75.9 (51.9)	35.0 (57.6)
中央値（範囲）	67.0 (1-278)	9.0 (1-121)
持続期間≤1 サイクル，例数（%）	37 (12.0)	1 (25.0)
持続期間>1 サイクル，例数（%）	272 (88.0)	3 (75.0)
グレード≥3		
患者数	212	2
平均値（標準偏差）	20.9 (15.9)	62.5 (82.7)
中央値（範囲）	15.0 (1-135)	62.5 (4-121)
持続期間≤1 サイクル，例数（%）	57 (26.9)	0
持続期間>1 サイクル，例数（%）	155 (73.1)	2 (100)
グレード 4		
患者数	31	2
平均値（標準偏差）	10.7 (6.0)	62.0 (83.4)
中央値（範囲）	9.0 (2-28)	62.0 (3-121)
持続期間≤1 サイクル，例数（%）	20 (64.5)	0
持続期間>1 サイクル，例数（%）	11 (35.5)	2 (100)
発現イベント／グレード別の好中球減少症の持続期間（日）[b]		
全グレード		
発現イベント数	1408	14
平均値（標準偏差）	22.0 (22.4)	15.6 (11.5)
中央値（範囲）	14.0 (1-169)	14.0 (1-33)
持続期間≤1 サイクル，イベント数（%）	370 (26.3)	5 (35.7)
持続期間>1 サイクル，イベント数（%）	1038 (73.7)	9 (64.3)
グレード 1-2		
発現イベント数	933	8
平均値（標準偏差）	28.4 (24.9)	11.6 (7.0)
中央値（範囲）	27.0 (1-169)	14.0 (1-21)

Table 123. 臨床検査値に基づく好中球減少症の持続期間：全投与集団（A5481023 試験）

カテゴリー	パルボシクリブ＋フルベストラント投与 (N=345)	プラセボ＋フルベストラント投与 (N=172)
持続期間≤1 サイクル，イベント数（%）	191 (20.5)	4 (50.0)
持続期間>1 サイクル，イベント数（%）	742 (79.5)	4 (50.0)
グレード≥2		
発現イベント数	1104	8
平均値（標準偏差）	21.2 (23.0)	17.5 (14.3)
中央値（範囲）	14.0 (1-169)	21.5 (1-33)
持続期間≤1 サイクル，イベント数（%）	319 (28.9)	2 (25.0)
持続期間>1 サイクル，イベント数（%）	785 (71.1)	6 (75.0)
グレード≥3		
発現イベント数	475	6
平均値（標準偏差）	9.3 (5.7)	20.8 (14.7)
中央値（範囲）	7.0 (1-42)	29.0 (1-33)
持続期間≤1 サイクル，イベント数（%）	179 (37.7)	1 (16.7)
持続期間>1 サイクル，イベント数（%）	296 (62.3)	5 (83.3)
グレード 4		
発現イベント数	36	5
平均値（標準偏差）	9.3 (4.6)	24.8 (12.3)
中央値（範囲）	8.5 (1-15)	29.0 (3-33)
持続期間≤1 サイクル，イベント数（%）	24 (66.7)	1 (20.0)
持続期間>1 サイクル，イベント数（%）	12 (33.3)	4 (80.0)
治験薬投与期間に占める好中球減少症（全グレード）の持続期間（%）		
平均値（標準偏差）	62.1 (25.2)	26.0 (22.4)
中央値（範囲）	66.7 (1.9-160.0)	11.8 (6.6-58.7)
グレード 3 以上の好中球減少症を発現した患者における回復までの期間（ANC 最低値から>1500 まで）（日）		
患者数	91	1
平均値（標準偏差）	37.9 (35.9)	4.0 (NA)
中央値（範囲）	22.0 (3.0-182.0)	4.0 (4.0-4.0)

引用：A5481023 臨床的安全性解析（5.3.5.3.2）Table 1023.404.2
データカットオフ日：2014 年 12 月 5 日
ANC：好中球数，NA：該当せず
a 患者別の好中球減少症持続期間は，すべての事象を対象に集計した（例えば，1 人の患者が 3 回事象を発現した場合，全事象の持続期間を合算して集計に用いた）。
b イベント数の割合は発現イベント数を母数として算出した。

感染症（集）（MedDRA 器官別大分類「感染症および寄生虫症」に分類される有害事象）または他の血液学的検査所見（貧血，血小板減少症および白血球減少症）に併発（定義：発現期間が 1 日以上重なる）した好中球減少症（臨床検査値に基づく）について要約した（Table 124）。

パルボシクリブ＋フルベストラント投与群で好中球減少症（全グレード）が発現した大部分の患者（70.4%）には感染症（集）の併発は認められなかった。4 例（1.2%）にグレード 3 またはグレード 4 の感染症（集）の併発が認められた。また，グレード 3 またはグレード 4 の好中球減少症が発現した大部分の患者（83.0%）は感染症（集）を併発しておらず，グレード 3 またはグレー

ド 4 の感染症（集）が併発した患者は 2 例（0.9%）［グレード 3 の丹毒およびグレード 4 の蜂巣炎（各 1 例）］のみであった（Table 124，A5481023 治験総括報告書 Table 16.2.7.1）。

Table 124. 好中球減少症（臨床検査値に基づく）と感染症（集）または他の血液学的検査所見との併発：全投与集団（A5481023 試験）

カテゴリー	パルボシクリブ＋フルベストラント投与 (N=345)	プラセボ＋フルベストラント投与 (N=172)
好中球減少症（全グレード）[a]	324	7
感染症（集）（全グレード）と併発		
あり	96 (29.6)	0
なし	228 (70.4)	7 (100)
感染症（集）（グレード 3/4）と併発		
あり	4 (1.2)	0
なし	320 (98.8)	7 (100)
貧血（全グレード）と併発		
あり	198 (61.1)	1 (14.3)
なし	126 (38.9)	6 (85.7)
血小板減少症（全グレード）と併発		
あり	167 (51.5)	0
なし	157 (48.5)	7 (100)
白血球減少症（全グレード）と併発		
あり	322 (99.4)	5 (71.4)
なし	2 (0.6)	2 (28.6)
好中球減少症（グレード 3/4）[a]	212	2
感染症（集）（全グレード）と併発		
あり	36 (17.0)	0
なし	176 (83.0)	2 (100)
感染症（集）（グレード 3/4）と併発		
あり	2 (0.9)	0
なし	210 (99.1)	2 (100)

引用：A5481023 臨床的安全性解析（5.3.5.3.2）Table 14.3.2.1.4.5　例数（%）
データカットオフ日：2014 年 12 月 5 日
集：集積用語（Table 6）
a 割合は，全グレードまたはグレード 3/4 の好中球減少症が発現した患者を母数として算出した。

パルボシクリブ＋フルベストラント投与群に発現した感染症（集）に含まれる有害事象を Table 125 に要約した。感染症（集）は両投与群で認められ，その発現頻度はプラセボ＋フルベストラント投与群（24.4%）と比較し，パルボシクリブ＋フルベストラント投与群（34.2%）で高かった。しかし，グレード 3 またはグレード 4 の有害事象の発現頻度は両投与群で同じ（1.7%）であった。パルボシクリブ＋フルベストラント投与群の主な有害事象（発現頻度 5%以上）は，鼻咽頭炎 25 例（7.2%），上気道感染 21 例（6.1%）および尿路感染 18 例（5.2%）であった。プラセボ＋フルベストラント投与群でも，主な有害事象は，鼻咽頭炎 9 例（5.2%），尿路感染 8 例（4.7%）および上気道感染 7 例（4.1%）であった［プラセボ＋フルベストラント投与群ではインフルエンザ（4.7%）および肺炎（2.3%）の発現も多かった］。パルボシクリブ＋フルベストラント投与群の主な有害事象の多くは治験薬と関連なしと判断された（Table 125）。

Table 125. 感染症（集）に含まれる有害事象（全サイクル，全グレード）：全投与集団（A5481023 試験）

	因果関係を問わない				治験薬と関連あり			
	パルボシクリブ＋フルベストラント投与 (N=345)		プラセボ＋フルベストラント投与 (N=172)		パルボシクリブ＋フルベストラント投与 (N=345)		プラセボ＋フルベストラント投与 (N=172)	
MedDRA/J v18.1[a] 基本語	グレード 3/4	全グレード	グレード 3/4	全グレード	グレード 3/4	全グレード	グレード 3/4	全グレード
全有害事象	6 (1.7)	118 (34.2)	3 (1.7)	42 (24.4)	2 (0.6)	33 (9.6)	0	7 (4.1)
鼻咽頭炎	0	25 (7.2)	0	9 (5.2)	0	2 (0.6)	0	0
上気道感染	1 (0.3)	21 (6.1)	0	7 (4.1)	0	1 (0.3)	0	0
尿路感染	0	18 (5.2)	1 (0.6)	8 (4.7)	0	5 (1.4)	0	2 (1.2)
鼻炎	0	7 (2.0)	0	2 (1.2)	0	2 (0.6)	0	1 (0.6)
気管支炎	0	6 (1.7)	0	1 (0.6)	0	0	0	0
結膜炎	0	6 (1.7)	0	2 (1.2)	0	3 (0.9)	0	1 (0.6)
副鼻腔炎	0	6 (1.7)	0	2 (1.2)	0	1 (0.3)	0	1 (0.6)
膀胱炎	0	4 (1.2)	0	2 (1.2)	0	0	0	0
眼感染	0	4 (1.2)	0	0	0	1 (0.3)	0	0
単純ヘルペス	0	4 (1.2)	0	0	0	1 (0.3)	0	0
口腔ヘルペス	0	4 (1.2)	0	0	0	2 (0.6)	0	0
咽頭炎	0	4 (1.2)	0	0	0	2 (0.6)	0	0
胃腸炎	0	3 (0.9)	0	0	0	0	0	0
歯肉炎	0	3 (0.9)	0	0	0	3 (0.9)	0	0
インフルエンザ	0	3 (0.9)	0	8 (4.7)	0	0	0	1 (0.6)
爪囲炎	0	3 (0.9)	0	0	0	1 (0.3)	0	0
肺炎	1 (0.3)	3 (0.9)	1 (0.6)	4 (2.3)	0	0	0	1 (0.6)
カンジダ感染	0	2 (0.6)	0	0	0	0	0	0
蜂巣炎	1 (0.3)	2 (0.6)	0	0	0	0	0	0
せつ	0	2 (0.6)	0	0	0	1 (0.3)	0	0
消化管感染	0	2 (0.6)	1 (0.6)	1 (0.6)	0	1 (0.3)	0	0
帯状疱疹	0	2 (0.6)	0	1 (0.6)	0	2 (0.6)	0	0
気道感染	0	2 (0.6)	0	1 (0.6)	0	1 (0.3)	0	0
歯膿瘍	0	2 (0.6)	0	0	0	0	0	0
歯感染	0	2 (0.6)	0	0	0	2 (0.6)	0	0
菌血症	1 (0.3)	1 (0.3)	0	0	1 (0.3)	1 (0.3)	0	0
子宮頚管炎	0	1 (0.3)	0	0	0	0	0	0
丹毒	1 (0.3)	1 (0.3)	0	0	1 (0.3)	1 (0.3)	0	0
毛包炎	0	1 (0.3)	0	0	0	0	0	0
真菌感染	0	1 (0.3)	0	0	0	0	0	0

Table 125. 感染症（集）に含まれる有害事象（全サイクル，全グレード）：全投与集団（A5481023 試験）

MedDRA/J v18.1[a] 基本語	因果関係を問わない				治験薬と関連あり			
	パルボシクリブ＋フルベストラント投与 (N=345)		プラセボ＋フルベストラント投与 (N=172)		パルボシクリブ＋フルベストラント投与 (N=345)		プラセボ＋フルベストラント投与 (N=172)	
	グレード 3/4	全グレード	グレード 3/4	全グレード	グレード 3/4	全グレード	グレード 3/4	全グレード
ヘルペスウイルス感染	0	1 (0.3)	0	0	0	0	0	0
迷路炎	0	1 (0.3)	0	0	0	0	0	0
口唇感染	0	1 (0.3)	0	0	0	0	0	0
リンパ管炎	0	1 (0.3)	0	0	0	0	0	0
粘膜感染	0	1 (0.3)	0	0	0	0	0	0
口腔カンジダ症	0	1 (0.3)	0	0	0	1 (0.3)	0	0
急性中耳炎	0	1 (0.3)	0	0	0	1 (0.3)	0	0
耳下腺炎	0	1 (0.3)	0	0	0	1 (0.3)	0	0
膿疱性皮疹	0	1 (0.3)	0	0	0	1 (0.3)	0	0
腟感染	0	1 (0.3)	0	0	0	0	0	0
細菌性腟炎	0	1 (0.3)	0	0	0	1 (0.3)	0	0
ウイルス性咽頭炎	0	1 (0.3)	0	0	0	0	0	0
ウイルス性上気道感染	0	1 (0.3)	0	0	0	0	0	0
外陰部腟カンジダ症	0	1 (0.3)	0	0	0	0	0	0
外陰腟真菌感染	0	1 (0.3)	0	0	0	0	0	0
創傷感染	1 (0.3)	1 (0.3)	0	0	0	0	0	0

引用：A5481023 治験総括報告書（5.3.5.1.3）Table 14.3.1.1.2，Table 14.3.1.2.1.2　例数（%）
データカットオフ日：2014 年 12 月 5 日
MedDRA：ICH 国際医薬用語集，集：集積用語（Table 6）
a 解析時のコーディングには MedDRA v17.1 を用いた。

2.1.5.1.3. 発熱性好中球減少症を発現した進行乳癌を含む悪性疾患を有する患者の概略

ファイザー社が治験依頼者として実施したパルボシクリブの臨床試験で発現した発熱性好中球減少症を Table 126 に要約した。なお，継続中の A5481034 試験では，20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日までに発現した重篤な発熱性好中球減少症のみを集計した。

ファイザー社が治験依頼者として実施した試験において，パルボシクリブを投与された被験者のうち，24 例に発熱性好中球減少症が発現し，発現頻度は 0%～9.8%であった。発熱性好中球減少症 25 例のうち 19 例が治験薬と関連があると判断された（Table 126）。

Table 126. ファイザー社が治験依頼者として実施したパルボシクリブの臨床試験で発現した発熱性好中球減少症の発現状況

試験／投与群	因果関係を問わない	治験薬と関連あり
A5481008 試験（N=666）		
パルボシクリブ＋レトロゾール（N=444）	11 (2.5)[a]	9 (2.0)
プラセボ＋レトロゾール（N=222）	0	0
A5481010 試験		
第 1 相部分（N=18）	0	0
第 2 相部分（N=42）		
パルボシクリブ＋レトロゾール（N=42）	1 (2.4)	1 (2.4)
A5481003 試験（N=172）		
第 1 相部分（N=12）	0	0
第 2 相部分（N=160）	0	0
A5481034 試験（N=291）[b]		
パルボシクリブ＋レトロゾール	4 (1.4)	3 (1.0)
A5481023 試験（N=517）		
パルボシクリブ＋フルベストラント（N=345）	2 (0.6)	2 (0.6)
プラセボ＋フルベストラント（N=172）	1 (0.6)	0
A5481002 試験（N=17）		
パルボシクリブ単剤（N=17）	1 (5.9)	1 (5.9)
A5481004 試験（N=51）		
パルボシクリブ＋ボルテゾミブ＋デキサメタゾン（N=51）	5 (9.8)	3 (5.9)

引用：Table 1，A5481008 治験総括報告書（5.3.5.1.2）Table 14.3.1.1.3，Table 14.3.1.2.4，　例数 (%)
A5481010（Phase 1）治験総括報告書（5.3.3.2.2）Table 14.3.1.2.3.1.a，Table 14.3.1.3.3.1.a，A5481010（Phase 2）治験総括報告書（5.3.5.2.1）Table 14.3.1.2.2.b，Table 14.3.1.3.2.1.b，A5481003 臨床的安全性解析（5.3.5.3.2）
Table 14.3.1.1.3.1.a, Table 14.3.1.2.5.1.a, Table 14.3.1.1.3.b, Table 14.3.1.2.4.b, A5481034 臨床的安全性解析（5.3.5.4.2）
Table 4.4.1.1，Table 4.4.1.2，A5481023 治験総括報告書（5.3.5.1.3）Table 14.3.1.1.3，Table 14.3.1.2.4，A5481002 治験総括報告書（5.3.4.2.1）Table 13.6.2.3.1，Table 13.6.3.3.1，A5481004 治験総括報告書（5.3.5.4.1）
Phase 1 Table 14.3.1.2.11.1.1，Phase 2 Table 14.3.1.2.11.1.1，Phase 1 Table 14.3.1.2.11.1.1.1，
Phase 2 Table 14.3.1.2.11.2.1.1
CTCAE：有害事象共通用語規準
a 発熱性好中球減少症 3 例（いずれもグレード 1 またはグレード 2）は CTCAE v4.0 で定義される発熱性好中球減少症の基準に合致しておらず，データカットオフ後に臨床試験データベースが修正された（A5481008 治験総括報告書 Errata）。
b 重篤な有害事象のみを要約した。

2.1.5.1.4. 曝露量と好中球減少症の関連性

A5481001 試験，A5481002 試験および A5481003 試験のデータを併合し，薬物動態（PK）-薬力学（PD）解析を実施した。この解析では，パルボシクリブ投与後の好中球数の測定値を一つ以上有

する 185 例から得られた 3872 点の測定値を用いた。この併合データに基づいて構築した PK-PD モデルにより，血漿中パルボシクリブ濃度と好中球数との関係を検討した結果，パルボシクリブの曝露量が増加すると，好中球数が減少することが示された。この PK-PD モデルでは，好中球数のベースライン値に対して統計的に有意な相関を持つ共変量は，ベースライン時のアルブミン値および性別であった。ベースライン時のアルブミン値が同じ場合，ベースライン時の好中球数（平均値）は，女性と比較して男性で 34.9%高いと推定された。モデルからの推定では，ベースライン時のアルブミン値（中央値）が 3.90 g/dL の女性癌患者に，スケジュール 3/1 でパルボシクリブ 125 mg を 1 日 1 回投与したとき，サイクル 1 の好中球数（平均値）の最低値は第 22 日の約 1.18×10^{9}/L であった。その後の各サイクルの最低値も，サイクル 1 とほぼ同時期にほぼ同値で認められると推定された（M2.7.2.3.7.1 項および M5.3.4.2 項 PMAR-EQDD-A548b-DP4-271）。

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が示された（M5.3.4.2 項 PMAR-EQDD-A548b-DP4-508）。

2.1.5.2. 血小板減少症

2.1.5.2.1. パルボシクリブとレトロゾールを併用投与した試験

2.1.5.2.1.1. A5481008 試験

血小板減少症について，MedDRA 基本語の血小板減少症および血小板数減少をグループ化し，血小板減少症（集）として検討した。血小板減少症（集）は両投与群で認められ，その発現頻度は，プラセボ＋レトロゾール投与群（1.4%）よりもパルボシクリブ＋レトロゾール投与群（15.5%）で高かった（Table 127）。

Table 127. 血小板減少症（集）を発現した患者（全サイクル）：全投与集団（A5481008 試験）

集積用語/ MedDRA/J v18.1[a] 基本語	パルボシクリブ＋レトロゾール投与 (N=444)	プラセボ＋レトロゾール投与 (N=222)
血小板減少症（集）	69 (15.5)	3 (1.4)
血小板減少症	44 (9.9)	2 (0.9)
血小板数減少	27 (6.1)	1 (0.5)

引用：A5481008 治験総括報告書（5.3.5.1.2）Table 14.3.1.1.3.1　例数（%）
データカットオフ日：2016 年 2 月 26 日
MedDRA：ICH 国際医薬用語集，集：集積用語（Table 6）
a 解析時のコーディングには MedDRA v18.1 を用いた。

パルボシクリブ＋レトロゾール投与群で認められた血小板減少症（集）は，大部分（89.9%，62/69 例）がグレード 1 またはグレード 2 であった（Table 32）。血小板減少症（集）の大部分（94.2%，65/69 例）は治験薬と関連があると判断された（Table 34）。

パルボシクリブ＋レトロゾール投与群で発現したグレード 3 またはグレード 4 の血小板減少症（集）について Table 128 に要約した。プラセボ＋レトロゾール投与群ではグレード 3 またはグレード 4 の血小板減少症（集）は認められなかったことから，Table 128 にはパルボシクリブ＋レトロゾール投与群のみ提示した。グレード 3 およびグレード 4 の血小板減少症（集）に伴う出血

は認められなかった［MedDRA 標準検索式（狭域）の「出血」（臨床検査用語は除く）に該当する用語］。治験薬の投与中止に至った血小板減少症（集）は認められなかった。

Table 128. パルボシクリブ＋レトロゾール投与群でグレード 3 またはグレード 4 の血小板減少症（集）を発現した患者（全サイクル）：全投与集団（A5481008 試験）

カテゴリー	パルボシクリブ＋レトロゾール投与 (N=444)
最大グレード 3 の血小板減少症（集）	**6 (1.4)**
出血を伴う事象 [a]	0
グレード 3 以下の血小板減少症（集）により治験薬の減量/休薬/サイクル開始遅延に至った患者	4 (66.7)
グレード 3 以下の血小板減少症（集）により治験薬の投与を中止した患者	0
最大グレード 4 の血小板減少症（集）	**1 (0.2)**
出血を伴う事象 [a]	0
グレード 4 以下の血小板減少症（集）により治験薬の減量/休薬/サイクル開始遅延に至った患者	1 (100)
グレード 4 以下の血小板減少症（集）により治験薬の投与を中止した患者	0

引用：A5481008 臨床的安全性解析（5.3.5.3.2）Table 1008.403.2　　例数（%）
データカットオフ日：2016 年 2 月 26 日
MedDRA：ICH 国際医薬用語集，集：集積用語（Table 6）
a MedDRA 標準検索式（狭域）の「出血」（臨床検査用語は除く）に該当する用語に基づく。

臨床検査値では，パルボシクリブ＋レトロゾール投与群の 444 例中 8 例（1.8%）で，血小板数が，ベースライン時グレード 2 以下からベースライン後グレード 3 以上に変化した。プラセボ＋レトロゾール投与群では，血小板数が，ベースライン時グレード 2 以下からベースライン後グレード 3 以上に変化した患者はいなかった（A5481008 治験総括報告書 Table 14.3.4.1.5.4）。

2.1.5.2.1.2. A5481010 試験

2.1.5.2.1.2.1. 第 1 相パート 1（Ph1P1）

血小板数減少は，パルボシクリブ 100 mg 投与群に 1 例（16.7%）（グレード 1），パルボシクリブ 125 mg 投与群に 2 例（33.3%）（グレード 1 およびグレード 4）認められた。血小板数減少はすべて治験薬と関連があると判断された［A5481010（Phase 1）治験総括報告書 Table 14.3.1.2.3.1.a, Table 41］。

血小板数減少により治験薬の投与を中止した患者はいなかった。パルボシクリブ 125 mg 投与群では，1 例がグレード 4 の血小板数減少によりパルボシクリブを減量し，別の 1 例がグレード 3 の血小板数減少によりパルボシクリブを休薬した。パルボシクリブ 100 mg 投与群では，血小板数減少によりパルボシクリブを休薬または減量した患者はいなかった［A5481010（Phase 1）治験総括報告書 Table 14.3.2.1.4.a，Table 14.3.2.1.6.a，Table 14.3.2.1.8.a］。

血液学的検査での血小板数異常はすべて血小板数減少の有害事象として報告された。パルボシクリブ 125 mg 投与群の 1 例（16.7%）では，血小板数が，ベースライン時グレード 2 以下からベースライン後グレード 3 以上に変化した［A5481010（Phase 1）治験総括報告書 Table 14.3.4.1.1.1.a, Table 14.3.4.1.2.1.a］。

2.1.5.2.1.2.2. 第 1 相パート 2（Ph1P2）

血小板数減少は 6 例中 4 例（66.7%）に認められ，4 例中 3 例で治験薬と関連があると判断された。血小板数減少のグレードは，グレード 1 およびグレード 2 が各 2 例であった［A5481010（Phase 1）治験総括報告書 Table 14.3.1.2.3.1.a，Table 14.3.1.3.3.1.a］。

血小板数減少により，治験薬の投与を中止，休薬または減量した患者はいなかった［A5481010（Phase 1）治験総括報告書 Table 14.3.2.1.4.a，14.3.2.1.6.a および 14.3.2.1.8.a］。

血液学的検査では 5 例（83.3%）（グレード 1：3 例，グレード 2：2 例）に血小板数異常が認められた。また，血小板数が，ベースライン時グレード 2 以下からベースライン後グレード 3 以上に変化した患者はいなかった［A5481010（Phase 1）治験総括報告書 Table 14.3.4.1.1.1.a，Table 14.3.4.1.2.1.a］。

2.1.5.2.1.2.3. 第 2 相部分（Ph2）

A5481008 試験と同様に，血小板減少症について，MedDRA 基本語の血小板減少症および血小板数減少をグループ化した「血小板減少症（集）」を用いて検討した。

血小板減少症（集）は 11 例（26.2%）に認められた（Table 129）。

血小板減少症（集）は 11 例中 10 例（90.9%）がグレード 1 またはグレード 2 であった（Table 43）。血小板減少症（集）が発現した全例で，血小板減少症（集）は治験薬と関連があると判断された（Table 45）。グレード 3 の血小板減少症（集）が 1 例に認められたが，出血は伴っていなかった［A5481010（Phase 2）臨床的安全性解析 Table 1010.403.2.b］。

Table 129. 血小板減少症（集）を発現した患者（全サイクル）：全投与集団（A5481010 試験：第 2 相部分）

集積用語/ MedDRA/J v18.1[a] 基本語	パルボシクリブ＋レトロゾール投与 (N=42)
血小板減少症（集）	11 (26.2)
血小板減少症	2 (4.8)
血小板数減少	9 (21.4)

引用：A5481010（Phase 2）治験総括報告書（5.3.5.2.1）Table 14.3.1.2.2.b，Table 14.3.1.4.1.b　例数（%）
データカットオフ日：2016 年 3 月 4 日
MedDRA：ICH 国際医薬用語集，集：集積用語（Table 6）
a 解析時のコーディングには MedDRA v18.1 を用いた。

臨床検査値では，血小板数がベースライン時グレード 2 以下からベースライン後グレード 3 に変化した患者は 1 例（2.4%）で，ベースライン後グレード 4 に変化した患者は認められなかった［A5481010（Phase 2）治験総括報告書 Table 14.3.4.1.1.b，Table 14.3.4.1.2.b］。

2.1.5.2.1.3. A5481003 試験

本項では，データカットオフ日（2015 年 1 月 2 日）時点で，本治験で発現した血小板減少症について，MedDRA 基本語の血小板減少症と血小板数減少をグループ化し，血小板減少症（集）として検討した。

第 1 相部分では血小板減少症が 3 例（25.0%）に認められた。第 2 相部分ではパルボシクリブ＋レトロゾール投与群に血小板減少症が 16 例（19.3%）および血小板数減少が 3 例（3.6%）に認められ，レトロゾール単剤投与群では血小板減少症が 2 例（2.6%）に認められた（Table 130）。

Table 130. 血小板減少症（集）を発現した患者（全サイクル）：全投与集団（A5481003 試験）

MedDRA/J v18.1[a] 基本語	第 1 相 (N=12) パルボシクリブ ＋レトロゾール投与	第 2 相 (N=160) パルボシクリブ ＋レトロゾール投与 (N=83)	第 2 相 (N=160) レトロゾール 単剤投与 (N=77)
血小板減少症（集）	3 (25.0)	19 (22.9)	2 (2.6)
血小板減少症	3 (25.0)	16 (19.3)	2 (2.6)
血小板数減少	0	3 (3.6)	0

引用：A5481003 臨床的安全性解析（5.3.5.3.2）Table 14.3.1.1.2.1.a，Table 14.3.1.1.2.b　例数（%）
データカットオフ日：2015 年 1 月 2 日
MedDRA：ICH 国際医薬用語集，集：集積用語
a 解析時のコーディングには MedDRA v17.1 を用いた。

第 1 相および第 2 相における，パルボシクリブ＋レトロゾール投与群でのグレード 3 またはグレード 4 の血小板減少症（集）の発現状況を Table 131 に要約した。第 1 相および第 2 相いずれにおいても，グレード 4 の血小板減少症（集）は認められなかった。第 2 相ではグレード 3 の血小板減少症（集）が 2 例（2.4%）に認められたが，これらの事象に伴う出血は認められなかった［MedDRA 標準検索式（狭域）の「出血」（臨床検査用語は除く）に該当する用語］。

Table 131. パルボシクリブ＋レトロゾール投与群でグレード 3 またはグレード 4 の血小板減少症（集）を発現した患者（全サイクル）：全投与集団（A5481003 試験）

カテゴリー	パルボシクリブ＋レトロゾール投与 第 1 相 (N=12)	第 2 相 (N=83)	合計 (N=95)
最大グレード 3 の血小板減少症（集）	0	2 (2.4)	2 (2.1)
出血を伴う事象[a]	0	0	0
グレード 3 以下の血小板減少症（集）により治験薬の減量/休薬/サイクル開始遅延に至った患者	0	2 (100)	2 (100)
グレード 3 以下の血小板減少症（集）により治験薬の投与を中止した患者	0	0	0
最大グレード 4 の血小板減少症（集）	0	0	0

引用：A5481003 臨床的安全性解析（5.3.5.3.2）Table 14.3.2.1.2.a，Table 14.3.2.1.2.b　例数（%）
データカットオフ日：2015 年 1 月 2 日
「血小板減少症（集）」は MedDRA 基本語の血小板減少症および血小板数減少を含む。
MedDRA：ICH 国際医薬用語集，集：集積用語
a MedDRA 標準検索式（狭域）の「出血」（臨床検査用語は除く）に該当する用語に基づく。

2.1.5.2.1.3.1. 第 1 相部分

MedDRA 基本語の血小板数減少が発現していなかったため，本項では，血小板数減少を含む集積用語「血小板減少症（集）」ではなく，MedDRA 基本語の血小板減少症について検討する（Table 130）。

第 1 相部分ではパルボシクリブとレトロゾールの併用投与を受けた 3 例（25.0%）に血小板減少症が認められた。グレード別の発現例数は，グレード 1 が 2 例（16.7%），グレード 2 が 1 例（8.3%）であった。血小板減少症が発現した 3 例（25.0%）全例で，治験薬と関連があると判断された。

血小板減少症により，治験薬の投与を中止，減量または休薬した患者はいなかった（A5481003 臨床的安全性解析 Table 14.3.1.5.1.a，Table 14.3.1.6.1.a，Table 14.3.1.7.1.a）。

血液学的検査で血小板数異常が 12 例中 8 例（66.7%）に認められたが，グレード 3 およびグレード 4 の血小板数減少ではなかった。また，血小板数が，ベースライン時グレード 2 以下からベースライン後グレード 3 以上に変化した患者はいなかった（A5481003 臨床的安全性解析 Table 14.3.4.1.5.1.a，Table 14.3.4.1.5.4.a）。

2.1.5.2.1.3.2. 第 2 相部分

パルボシクリブ＋レトロゾール投与群の 83 例中 19 例（22.9%）に血小板減少症（集）が認められた（Table 130）。MedDRA 基本語の血小板減少症が 16 例（19.3%）に発現し，グレード別の発現例数はグレード 1 が 9 例（10.8%），グレード 2 が 5 例（6.0%），グレード 3 が 2 例（2.4%）であり，グレード 4 の血小板減少症は認められなかった。16 例全例で血小板減少症は治験薬と関連があると判断された。MedDRA 基本語の血小板数減少が 3 例（3.6%）に発現し，グレード別の発現例数はグレード 1 が 1 例（1.2%），グレード 2 が 2 例（2.4%）であった。血小板減少症と同様に血小板数減少は全例で治験薬と関連があると判断された。

レトロゾール単剤投与群では，MedDRA 基本語の血小板減少症が 2 例（2.6%）に発現し，グレード別の発現例数はグレード 1 およびグレード 3 がそれぞれ 1 例（1.3%）であった。MedDRA 基本語の血小板数減少は認められなかった。

パルボシクリブ＋レトロゾール投与群では，血小板減少症（集）により治験薬の投与を中止した患者はいなかった（A5481003 臨床的安全性解析 Table 14.3.1.5.1.b）。グレード 3 の血小板減少症（集）が発現した 2 例が，治験薬の減量，休薬または投与サイクルの開始を遅延した（Table 131）。

血液学的検査では，パルボシクリブ＋レトロゾール投与群 82 例中 53 例（64.6%）に血小板数異常が認められた。このうちグレード 3 の異常が 3 例（3.7%）に認められたが，グレード 4 の異常は認められなかった。レトロゾール単剤投与群では 77 例中 12 例（15.6%）に血小板数異常が認められた。このうちグレード 3 の異常が 1 例（1.3%）に認められたが，グレード 4 の異常は認められなかった。パルボシクリブ＋レトロゾール投与群の 82 例中 3 例（3.7%）およびレトロゾール単剤投与群の 77 例中 1 例（1.3%）では，血小板数が，ベースライン時グレード 2 以下からベースライン後グレード 3 以上に変化した（A5481003 臨床的安全性解析 Table 14.3.4.1.5.1.b，Table 14.3.4.1.5.4.b）。

2.1.5.2.2. パルボシクリブとフルベストラントを併用投与した試験

2.1.5.2.2.1. A5481023 試験

血小板減少症について，MedDRA 基本語の血小板減少症および血小板数減少をグループ化し，血小板減少症（集）として検討した。

血小板減少症（集）はパルボシクリブ＋フルベストラント投与群のみに認められ，その発現頻度は 19.4%であった（Table 132）。

Table 132. 血小板減少症（集）を発現した患者（全サイクル）：全投与集団（A5481023 試験）

MedDRA/J v18.1[a] 基本語	パルボシクリブ ＋フルベストラント投与 (N=345)	プラセボ ＋フルベストラント投与 (N=172)
血小板減少症（集）	67 (19.4)	0
血小板減少症	40 (11.6)	0
血小板数減少	27 (7.8)	0

引用：A5481023 治験総括報告書（5.3.5.1.3）Table 14.3.1.1.3.1　例数（%）
データカットオフ日：2014 年 12 月 5 日
MedDRA：ICH 国際医薬用語集，集：集積用語（Table 6）
a 解析時のコーディングには MedDRA v17.1 を用いた。

パルボシクリブ＋フルベストラント投与群で認められた血小板減少症（集）は，大部分（88.1%，59/67 例）がグレード 1 またはグレード 2 であった（Table 50）。血小板減少症（集）はほぼ全例（98.5%，66/67 例）で治験薬と関連があると判断された（Table 51）。

パルボシクリブ＋フルベストラント投与群で発現したグレード 3 またはグレード 4 の血小板減少症（集）について Table 133 に要約した。グレード 3 およびグレード 4 の血小板減少症（集）に伴う出血は認められなかった［MedDRA 標準検索式（狭域）の「出血」（臨床検査用語用語は除く）に該当する用語］。最大グレード 3 の血小板減少症（集）が認められた患者のうち，1 例（16.7%）が治験薬の投与を中止し，3 例（50.0%）が治験薬の減量，休薬または投与サイクルの開始を遅延した。最大グレード 4 の血小板減少症（集）が認められた患者のうち，2 例（100%）が治験薬の減量，休薬または投与サイクルの開始を遅延した。

Table 133. パルボシクリブ＋フルベストラント投与群でグレード 3 またはグレード 4 の血小板減少症（集）を発現した患者（全サイクル）：全投与集団（A5481023 試験）

カテゴリー	パルボシクリブ＋フルベストラント投与 (N=345)
最大グレード 3 の血小板減少症（集）	**6 (1.7)**
出血を伴う事象 [a]	0
グレード 3 以下の血小板減少症（集）により治験薬の減量/休薬/サイクル開始遅延に至った患者	3 (50.0)
グレード 3 以下の血小板減少症（集）により治験薬の投与を中止した患者	1 (16.7)
最大グレード 4 の血小板減少症（集）	**2 (0.6)**
出血を伴う事象 [a]	0
グレード 4 以下の血小板減少症（集）により治験薬の減量/休薬/サイクル開始遅延に至った患者	2 (100)
グレード 4 以下の血小板減少症（集）により治験薬の投与を中止した患者	0

引用：A5481023 臨床的安全性解析（5.3.5.3.2）Table 1023.403.2　例数（%）
データカットオフ日：2014 年 12 月 5 日
MedDRA：ICH 国際医薬用語集，集：集積用語（Table 6）
a MedDRA 標準検索式（狭域）の「出血」（臨床検査用語は除く）に該当する用語に基づく。

臨床検査値では，パルボシクリブ＋フルベストラント投与群の 341 例中 11 例（3.2%）で，血小板数がベースライン時グレード 2 以下からベースライン後グレード 3 以上に変化した。このような血小板数のグレードの変化はプラセボ＋フルベストラント投与群では認められなかった（A5481023 治験総括報告書 Table 14.3.4.1.5.4）。

2.1.5.2.3. 曝露量と血小板減少症の関連性

A5481001 試験，A5481002 試験および A5481003 試験のデータを併合し PK-PD 解析を実施した。この解析では，パルボシクリブ投与後の血小板数測定値を一つ以上有する 186 例から得られた 3903 点の測定値を用いた。この併合データに基づいて構築した PK-PD モデルにより，血漿中パルボシクリブ濃度と血小板数との関係を検討した結果，パルボシクリブの曝露量が増加すると，血小板数が減少することが示された。この PK-PD モデルでは，ベースラインの血小板数に対して統計的に有意な相関を持つ共変量は，ベースライン時のアルブミン値のみであり，ベースライン時のアルブミン値が高いほど，循環血流中の血小板数のベースライン値が低くなった。モデルからの推定では，ベースライン時のアルブミン値（中央値）が 3.95 g/dL であった患者に，パルボシクリブ 125 mg をスケジュール 3/1 で 1 日 1 回投与したとき，サイクル 1 での血小板数（平均値）の最低値は，第 21 日の 167.1×10^9/L となり，サイクル 2 の第 24 日には全体での最低値（161.9×10^9/L）に達すると推定された（M2.7.2.3.7.2 項および M5.3.4.2 項 PMAR-EQDD-A548b-DP4-286）。

2.1.5.3. QT 間隔の延長

In vitro 試験または in vivo イヌ心血管系評価試験ではパルボシクリブによる QT 間隔延長の可能性および血行動態に対する影響が認められた。これらの非臨床試験成績については M2.6.6.9 項に提示した。

本項では心電図記録の要約を示すとともに，特定の有害事象の発現頻度の増加が薬剤の催不整脈作用を示す可能性があることを考慮し［ICH E14 臨床評価（非抗不整脈薬における QT/QTc 間隔の延長と催不整脈作用の潜在的可能性に関する臨床的評価，2005 年）[1]］，関連する有害事象についても検討した。

2.1.5.3.1. パルボシクリブとレトロゾールを併用投与した試験

2.1.5.3.1.1. A5481008 試験

本治験では 2 種類の心電図評価を行った。一つは心電図データが得られた治験薬投与集団［as treated（AT）集団］を対象とした標準的な QT 延長の評価であり，もう一つは QTc 解析対象集団（登録 125 例中 124 例が評価対象となり，このうち 76 例がパルボシクリブ＋レトロゾール投与群であった。）を対象とした QT 延長の評価であった。第 0 日およびサイクル 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，心電図パラメータに対するパルボシクリブの影響を評価した。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一致した心電図データはパルボシクリブ+レトロゾール投与群では 70 以上，プラセボ＋レトロゾール投与群では 46 以上あった。本項で要約する心電図データは中央心電図評価機関にて盲検下で手動測定した値を用いており，治験責任医師が評価した心電図データは有害事象報告に用いた。QTcS は両方の解析集団において，心拍数の影響を最も正確に補正できる係数と考えられたこと，また，本治験の統計解析計画書では心電図データの主要評価項目の主解析には QTcF を用いることを規定していることから，本治験では AT 集団および QTc 解析対象集団における QTcS および QTcF の結果を QTc の解釈に用いた。QTcB の結果は本治験の総括報告書に提示した。

2.1.5.3.1.1.1. AT 集団

本治験では，サイクル 1 の第 1 日（投与前），サイクル 1 および 2 の第 14 日ならびにサイクル 4，7 および 10 の第 1 日に 12 誘導心電図（連続 3 回測定）が記録された（スクリーニングが無作為化前の 7 日以内であれば，サイクル 1 の第 1 日では不要）。サイクル 11 以降の心電図は必要に応じて記録した（A5481008 治験総括報告書 Table 2）。

QTcS および QTcF について，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 Table 134 に要約した。

QTc の評価はベースラインおよびベースライン後の心電図記録を有するパルボシクリブ＋レトロゾール投与群 441 例およびプラセボ＋レトロゾール投与群 220 例を対象として実施した。パルボシクリブ＋レトロゾール投与群で，ベースライン後に 500 msec 以上の QTc 延長が認められた患者は 2 例（0.5%）であった。1 例は QTcS のみが 500 msec 以上に延長し，もう 1 例は QTcS および QTcF の両方が 500 msec 以上に延長した。プラセボ＋レトロゾール投与群では，ベースライン後に 500 msec 以上の QT 延長が認められた患者はいなかった。

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

Table 134. ベースライン後の QTc 最大値，QTc のベースラインからの最大変化量：全投与集団（A5481008 試験）

項目	パルボシクリブ＋レトロゾール投与 (N=441)	プラセボ＋レトロゾール投与 (N=220)
QTcS		
ベースライン後の最大値		
<450 msec	355 (80.5)	189 (85.9)
450～<480 msec	79 (17.9)	26 (11.8)
480～<500 msec	5 (1.1)	5 (2.3)
≥500 msec	2 (0.5)[a]	0
ベースラインからの最大増加		
<30 msec	409 (92.7)	208 (94.5)
30～<60 msec	29 (6.6)	12 (5.5)
≥60 msec	3 (0.7)[b]	0
QTcF		
ベースライン後の最大値		
<450 msec	379 (85.9)	197 (89.5)
450～<480 msec	54 (12.2)	21 (9.5)
480～<500 msec	7 (1.6)	2 (0.9)
≥500 msec	1 (0.2)[c]	0
ベースラインからの最大増加		
<30 msec	404 (91.6)	206 (93.6)
30～<60 msec	35 (7.9)	14 (6.4)
≥60 msec	2 (0.5)[d]	0

引用：A5481008 治験総括報告書（5.3.5.1.2）Table 14.3.4.3.4.5.2，Table 14.3.4.3.4.6.2　例数（%）
データカットオフ日：2016 年 2 月 26 日
QTc：心拍数で補正した心電図 QT 間隔，QTcF：Fridericia 法を用いて補正した心電図 QT 間隔，QTcS：試験特異的方法で補正した心電図 QT 間隔
a 患者 ID 11641001，患者 ID 13011007
b 患者 ID 11641001，患者 ID 13011007，患者 ID 13261001
c 患者 ID 11641001
d 患者 ID 11641001，患者 ID 13261001

QTcS および QTcF のベースラインからの変化量の平均値および中央値の推移図では，一定の傾向は認められなかった（A5481008 治験総括報告書 Figure 14.3.4.4.2）。

パルボシクリブ＋レトロゾール投与群では，QTc 延長と関連する可能性がある有害事象として，失神 8 例（1.8%），心電図再分極異常 6 例（1.4%），心電図 QT 延長 5 例（1.1%），心電図異常，心電図 QT 間隔，心電図 U 波異常および痙攣発作各 1 例（0.2%）が認められた。これらの有害事象のうち，QTcS または QTcF の 500 msec 以上の延長と関連している事象はみられなかった。心電図 QT 延長 5 例（1.1%），失神 2 例（0.5%），心電図 QT 間隔および心電図 U 波異常各 1 例（0.2%）は治験薬と関連があると判断された。また，グレード 3 の失神 2 例およびグレード 3 の痙攣発作は重篤な有害事象であった（A5481008 治験総括報告書 Table 14.3.1.1.2，Table 14.3.1.2.1.4，Table 14.3.1.3.1）。

プラセボ＋レトロゾール投与群では，QTc 延長と関連する可能性がある有害事象として，心電図 QT 延長および失神各 3 例（1.4%），心電図異常 1 例（0.5%）が認められた。これらの有害事象のうち，QTcS または QTcF の 500 msec 以上の延長と関連している事象はみられなかった。心電

図 QT 延長 2 例（0.9%）および失神 1 例（0.5%）は治験薬と関連があると判断された。これらの有害事象に，重篤な有害事象は認められなかった（A5481008 治験総括報告書 Table 14.3.1.1.2, Table 14.3.1.2.1.4，Table 14.3.1.3.1）。

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

2.1.5.3.1.1.2. QTc 解析対象集団

QTc 解析対象集団では 12 誘導心電図（連続 3 回測定）が記録された。治験薬投与開始日の前日（第 0 日）の 0，2，4，6，8 時間，サイクル 1 の第 14 日に，第 0 日の測定と対応する測定時点（投与前および投与 2，4，6，8 時間後）（±35 分）で心電図を記録した。また，通常の安全性評価としてサイクル 1 の第 1 日（投与前），サイクル 1 および 2 の第 14 日ならびにサイクル 4，7 および 10 の第 1 日に心電図が記録された。サイクル 11 以降の心電図は必要に応じて記録した（A5481008 治験総括報告書 Table 2）。

QTcS および QTcF について，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 Table 135 に要約した。QTc の評価は，ベースラインおよびベースライン後の心電図記録を有する，124 例（パルボシクリブ＋レトロゾール投与群 76 例およびプラセボ＋レトロゾール投与群 48 例）を対象として実施した。いずれの投与群でも，ベースライン後に 500 msec 以上の QTcS または QTcF が認められた患者および QTcS または QTcF がベースラインから 60 msec 以上増加した患者はいなかった。

Table 135. ベースライン後の QTc 最大値，QTc のベースラインからの最大変化量 : QTc 解析対象集団（A5481008 試験）

項目	パルボシクリブ＋レトロゾール投与 (N=76)	プラセボ＋レトロゾール投与 (N=48)
QTcS		
ベースライン後の最大値		
<450 msec	66 (86.8)	40 (83.3)
450～<480 msec	10 (13.2)	6 (12.5)
480～<500 msec	0	2 (4.2)
≥500 msec	0	0
ベースラインからの最大増加		
<30 msec	72 (94.7)	46 (95.8)
30～<60 msec	4 (5.3)	2 (4.2)
≥60 msec	0	0
QTcF		
ベースライン後の最大値		
<450 msec	69 (90.8)	41 (85.4)
450～<480 msec	7 (9.2)	6 (12.5)
480～<500 msec	0	1 (2.1)
≥500 msec	0	0
ベースラインからの最大増加		
<30 msec	71 (93.4)	46 (95.8)
30～<60 msec	5 (6.6)	2 (4.2)
≥60 msec	0	0

引用：A5481008 治験総括報告書（5.3.5.1.2）Table 14.3.4.3.6.4.2，Table 14.3.4.3.6.8.2　　例数（%）
データカットオフ日：2016 年 2 月 26 日
QTc：心拍数で補正した心電図 QT 間隔，QTcF：Fridericia 法を用いて補正した心電図 QT 間隔，QTcS：試験特異的方法で補正した心電図 QT 間隔

サイクル 1 の第 14 日における QTc のベースラインからの変化量について，測定時点（来院日および投与群を含む）を固定効果，患者を変量効果とする混合効果モデルにより，各測定時点の QTcS および QTcF の平均変化量を推定した結果を Table 136 に要約した。パルボシクリブ＋レトロゾールの投与中に QTcS および QTcF は延長し，サイクル 1 の第 14 日におけるベースラインからの変化量の最小二乗平均は，QTcS が 0.80～4.49 msec，QTcF が 1.10～4.57 msec であった。QTcS および QTcF の変化量の最大値は，いずれも投与 6 時間後に認められた。QTcS および QTcF の変化量の最小二乗平均の 90%信頼区間の上限は，すべての測定時点で 8 msec 未満であった。

プラセボ＋レトロゾールの投与中も QTcS および QTcF は延長し，サイクル 1 の第 14 日におけるベースラインからの変化量の最小二乗平均は，QTcS が 0.72～3.14 msec，QTcF が 0.71～3.06 msec であった。変化量の最大値は，QTcS が投与 8 時間後，QTcF が 0 時間に認められた。QTcS および QTcF の変化量の最小二乗平均の 90%信頼区間の上限は，すべての測定時点で 7 msec 未満であった。

Table 136. サイクル 1 の第 14 日における QTc のベースラインからの変化量：QTc 解析対象集団（A5481008 試験）

	ベースラインからの変化量					
	パルボシクリブ＋レトロゾール投与			プラセボ＋レトロゾール投与		
測定時点	n	最小二乗平均（標準誤差）	90%信頼区間	n	最小二乗平均（標準誤差）	90%信頼区間
QTcS						
0 時間	76	0.80 (1.495)	(-1.67, 3.26)	46	2.95 (1.906)	(-0.19, 6.10)
2 時間	71	3.32 (1.535)	(0.79, 5.85)	47	1.65 (1.897)	(-1.48, 4.78)
4 時間	71	2.76 (1.535)	(0.23, 5.30)	47	1.74 (1.897)	(-1.39, 4.87)
6 時間	71	4.49 (1.535)	(1.96, 7.02)	47	0.72 (1.897)	(-2.41, 3.85)
8 時間	70	0.94 (1.542)	(-1.60, 3.48)	47	3.14 (1.897)	(0.01, 6.27)
QTcF						
0 時間	76	1.10 (1.508)	(-1.39, 3.58)	46	3.06 (1.922)	(-0.11, 6.23)
2 時間	71	3.68 (1.548)	(1.12, 6.23)	47	1.73 (1.913)	(-1.43, 4.88)
4 時間	71	2.86 (1.548)	(0.31, 5.41)	47	1.54 (1.913)	(-1.62, 4.70)
6 時間	71	4.57 (1.548)	(2.01, 7.12)	47	0.71 (1.913)	(-2.44, 3.87)
8 時間	70	1.21 (1.554)	(-1.36, 3.77)	47	2.84 (1.913)	(-0.31, 6.00)

引用：A5481008 治験総括報告書（5.3.5.1.2）Table 14.3.4.3.8.2
データカットオフ日：2016 年 2 月 26 日
QTc：心拍数で補正した心電図 QT 間隔，QTcF：Fridericia 法を用いて補正した心電図 QT 間隔，QTcS：試験特異的方法で補正した心電図 QT 間隔
ベースラインは Day 0 の各測定時点（0，2，4，6，8 時間）とした。
測定時点（来院日および投与群を含む）を固定効果，患者を変量効果とする混合効果モデルにより，各測定時点の QTc のベースラインからの平均変化量を推定した。

2.1.5.3.1.2. A5481010 試験

2.1.5.3.1.2.1. 第 1 相パート 1（Ph1P1）

パルボシクリブの単剤投与を受けた日本人患者に，12 誘導心電図（連続 3 回測定）検査を，スクリーニング，PK lead-in 期（スクリーニングが PK lead-in 期の開始前 7 日以内に実施され，臨床的に重要な所見が認められない場合は不要），サイクル 1 の第 1 日および第 15 日および投与終了時に実施した［A5481010（Phase 1）治験総括報告書 Table 2］。

パルボシクリブ 100 mg 投与群および 125 mg 投与群ともに，ベースライン後の QTc が 500 msec を超えた患者および QTc がベースラインから 30 msec 以上増加した患者はいなかった［A5481010（Phase 1）治験総括報告書 Table 14.3.4.3.5.a，Table 14.3.4.3.6.a］。

ベースライン後の QTcF および QTcS について，100 mg 投与群および 125 mg 投与群ともに，グレード 2 以上の値は認められなかった。QTcB については，100 mg 投与群の 1 例にグレード 2 の値が認められたが，この患者のベースラインの QTcB もグレード 2 であった。また，125 mg 投与群にも，ベースライン後の QTcB がグレード 2 の値であった患者が 1 例認められた。この患者のベースラインでの QTcB はグレード 1 であった［A5481010（Phase 1）治験総括報告書 Table 14.3.4.3.7.a，Table 14.3.4.3.8.a，Table 14.3.4.3.9.a］。

有害事象として，100 mg 投与群で心電図 QT 間隔延長が 1 例（患者 ID：10011004）に認められた。この心電図 QT 間隔延長は，低カルシウム血症に起因するものと判断され，治験薬と関連な

しと判断された。この患者には，他に心臓障害に関連する有害事象は認められなかった［A5481010（Phase 1）治験総括報告書 Table 14.3.1.2.2.1.a，Table 16.2.7.1.a］。

QTc 延長と関連する可能性がある有害事象として，不整脈，心停止，痙攣，失神，突然死，死亡，トルサード　ド　ポアント，心室細動，心室粗動および心室性頻脈の報告はなかった［A5481010（Phase 1）治験総括報告書 Table 14.3.1.2.2.1.a］。

2.1.5.3.1.2.2. 第 1 相パート 2（Ph1P2）

パルボシクリブとレトロゾールの併用投与を受けた日本人患者に，12 誘導心電図（連続 3 回測定）検査を，スクリーニング，サイクル 1 の第 1 日（スクリーニングがサイクル 1 第 1 日の前 7 日以内に実施され，臨床的に重要な所見が認められない場合は不要）および第 15 日および投与終了時に実施した［A5481010（Phase 1）治験総括報告書 Table 4］。

ベースライン後の QTc が 500 msec を超えた患者および QTc がベースラインから 30 msec 以上増加した患者はいなかった［A5481010（Phase 1）治験総括報告書 Table 14.3.4.3.5.a, Table 14.3.4.3.6.a］。

ベースライン後の QTc がグレード 2 以上であった患者はいなかった［A5481010（Phase 1）治験総括報告書 Table 14.3.4.3.7.a，Table 14.3.4.3.8.a，Table 14.3.4.3.9.a］。

QTc 延長と関連する可能性がある有害事象として，不整脈，心停止，痙攣，心電図 QT 間隔延長，失神，突然死，死亡，トルサード　ド　ポアント，心室細動，心室粗動および心室性頻脈の報告はなかった［A5481010（Phase 1）治験総括報告書 Table 14.3.1.2.2.1.a］。

2.1.5.3.1.2.3. 第 2 相部分（Ph2）

本治験の第 2 相部分では，スクリーニング時，サイクル 1，2，4，7 および 10 の第 1 日および投与終了時に 12 誘導心電図（連続 3 回測定）が記録された（スクリーニングがサイクル 1 第 1 日の前 7 日以内であれば，サイクル 1 の第 1 日では不要）。サイクル 11 以降の心電図は必要に応じて記録した［A5481010（Phase 2）治験総括報告書 Table 2］。

QT 間隔に対する心拍数の影響が最小となる最良の補正係数は QTcS であった［A5481010（Phase 2）治験総括報告書 Figure 14.3.4.4.4.b］。QTcB の結果は本治験の総括報告書に提示した。QTcS および QTcF について，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 Table 137 に要約した。

ベースライン後に 480 msec 以上の QTcS または QTcF が認められた患者および QTcS または QTcF がベースラインから 60 msec 以上増加した患者はいなかった（Table 137）。

QTc 延長と関連する可能性がある有害事象として，痙攣発作，失神，突然死，トルサード　ド　ポアント，心室細動，心室粗動および心室性頻脈は認められなかった［A5481010（Phase 2）治験総括報告書 Table 14.3.1.2.2.b］。

Table 137. ベースライン後の QTc 最大値，QTc のベースラインからの最大変化量：全投与集団（A5481010 試験：第 2 相部分）

項目	パルボシクリブ＋レトロゾール投与 (N=42)
QTcS	
ベースライン後の最大値	
<450 msec	34 (81.0)
450～<480 msec	8 (19.0)
480～<500 msec	0
≥500 msec	0
ベースラインからの最大増加	
<30 msec	40 (95.2)
30～<60 msec	2 (4.8)
≥60 msec	0
QTcF	
ベースライン後の最大値	
<450 msec	39 (92.9)
450～<480 msec	3 (7.1)
480～<500 msec	0
≥500 msec	0
ベースラインからの最大増加	
<30 msec	41 (97.6)
30～<60 msec	1 (2.4)
≥60 msec	0

引用：A5481010（Phase 2）治験総括報告書（5.3.5.2.1）Table 14.3.4.3.5.b，Table 14.3.4.3.6.b 例数（%）
データカットオフ日：2016 年 3 月 4 日
QTc：心拍数で補正した心電図 QT 間隔，QTcF：Fridericia 法を用いて補正した心電図 QT 間隔，QTcS：試験特異的方法で補正した心電図 QT 間隔
a ベースラインおよびベースライン後に少なくとも一つの測定値を有する患者数

2.1.5.3.1.3. A5481003 試験

2.1.5.3.1.3.1. 第 1 相部分

第 1 相部分では，パルボシクリブとレトロゾールの併用投与を受けた進行乳癌患者に 12 誘導心電図（連続 3 回測定）検査を実施した（A5481003 治験総括報告書本文 Table 3）。

QTc 間隔（QTcB，QTcF および QTcS）と RR 間隔の相関を図示した［A5481003 臨床的安全性解析 Figure 16.2.8.3.2.1.a（全データ）および Figure 16.2.8.3.2.2.a（投与前データ）］。投与前データのプロットから，QTcS における補正係数が，QTcB および QTcF と比較して，QT 間隔に対する心拍数（RR 間隔）の影響が最小となる最良の補正係数であった。

データカットオフ日（2015 年 1 月 2 日）時点で，QTcB，QTcF または QTcS がベースラインから 60 msec 以上増加した患者およびベースライン後の QTc が 500 msec を超えた患者はいなかった。QTc がベースラインから 30 msec 以上 60 msec 未満の範囲で増加した患者は，QTcB，QTcF および QTcS でそれぞれ 3 例（25.0%），1 例（8.3%）および 3 例（25.0%）であった。また，ベースラインからのグレード変化では，ベースライン後にグレード 2 に変化した患者が，QTcB，QTcF および QTcS で各 1 例（8.3%）に認められた（A5481003 臨床的安全性解析 Table 14.3.4.3.4.2.a，Table 14.3.4.3.4.5.a，Table 14.3.4.3.5.1.a，Table 14.3.4.3.5.2.a，Table 14.3.4.3.5.3.a）。

MedDRA 器官別大分類「心臓障害」に分類される有害事象が発現した患者はいなかった。また，QTc 延長と関連する可能性がある有害事象として，痙攣，心電図 QT 延長，突然死または死亡（器官別大分類「心臓障害」に分類されない）の報告はなかった（A5481003 臨床的安全性解析 Table 14.3.1.1.2.1.a）。

1 例の患者（患者 ID：10011007）にグレード 1 の失神が発現したが，失神は糖尿病および併用薬に起因するものと考えられ，治験薬と関連なしと判断された（A5481003 臨床的安全性解析 Table 16.2.7.1.a）。

2.1.5.3.1.3.2. 第 2 相部分

第 2 相部分では，パルボシクリブとレトロゾールの併用投与またはレトロゾール単剤投与を受けた進行乳癌患者に，12 誘導心電図（連続 3 回測定）検査を実施した。心電図検査は，パルボシクリブ＋レトロゾール投与群では，スクリーニング，サイクル 1（第 1 日，第 14 日），サイクル 2（第 14 日），サイクル 3（第 1 日）および投与終了時に，レトロゾール単剤投与群では，スクリーニング，サイクル 1，サイクル 2 およびサイクル 3 それぞれの第 1 日ならびに投与終了時に実施した（A5481003 治験総括報告書 Table 4）。

QTc 間隔（QTcB，QTcF および QTcS）と RR 間隔の相関を図示した［A5481003 臨床的安全性解析 Figure 16.2.8.3.2.1.b（全データ）および Figure 16.2.8.3.2.2.b（投与前データ）］。投与前データのプロットから，いずれの投与群でも QTcF が，QTcB および QTcS と比較して，QT 間隔に対する心拍数（RR 間隔）の影響が最小となる最良の補正係数であった。

ベースライン後の QTcB，QTcF および QTcS それぞれの最大値およびベースラインからの最大変化量を Table 138 に要約した。QTc の評価はベースラインおよびベースライン後の心電図データがある患者（パルボシクリブ＋レトロゾール投与群 83 例，レトロゾール単剤投与群 76 例）を対象とした。

いずれの投与群でも，ベースライン後の QTcB，QTcF または QTcS それぞれの平均値が 500 msec を超えた患者はいなかった。パルボシクリブ＋レトロゾール投与群では，QTcF および QTcS がベースラインから 60 msec 以上増加した患者が 1 例（1.2%），QTcB および QTcS がベースラインから 60 msec 以上増加した患者が 1 例（1.2%）認められた（A5481003 臨床的安全性解析 Table 16.2.8.3.2.b）。レトロゾール単剤投与群では，QTcB，QTcF および QTcS がベースラインから 60 msec 以上増加した患者が 1 例（1.2%），QTcB および QTcS がベースラインから 60 msec 以上増加した患者が 1 例（1.3%）認められた。これらの QTc 延長は臨床的に意味があるとは判断されず，有害事象として報告されなかった。また，いずれの投与群でも，これらの QTc は試験期間中にグレード 3 以上にシフトしなかった（A5481003 臨床的安全性解析 Table 14.3.4.3.5.1.b，Table 14.3.4.3.5.2.b，Table 14.3.4.3.5.3.b）。

Table 138. ベースライン後の QTc 最大値，QTc のベースラインからの最大変化量：AT 集団（A5481003 試験：第 2 相）

項目	パルボシクリブ＋レトロゾール投与 (N=83[a])	レトロゾール単剤投与 (N=76[a])
QTcB		
ベースライン後の最大値		
≤450 msec	56 (67.5)	55 (72.4)
>450～470 msec	20 (24.1)	15 (19.7)
>470～500 msec	7 (8.4)	6 (7.9)
>500 msec	0	0
ベースラインからの最大増加		
<30 msec	72 (86.7)	63 (82.9)
30～<60 msec	10 (12.0)	11 (14.5)
≥60 msec	1 (1.2)	2 (2.6)
QTcF		
ベースライン後の最大値		
≤450 msec	77 (92.8)	63 (82.9)
>450～470 msec	6 (7.2)	12 (15.8)
>470～500 msec	0	1 (1.3)
>500 msec	0	0
ベースラインからの最大増加		
<30 msec	69 (83.1)	67 (88.2)
30～<60 msec	13 (15.7)	8 (10.5)
≥60 msec	1 (1.2)	1 (1.3)
QTcS		
ベースライン後の最大値		
≤450 msec	69 (83.1)	61 (80.3)
>450～470 msec	14 (16.9)	11 (14.5)
>470～500 msec	0	4 (5.3)
>500 msec	0	0
ベースラインからの最大増加		
<30 msec	71 (85.5)	67 (88.2)
30～<60 msec	10 (12.0)	7 (9.2)
≥60 msec	2 (2.4)	2 (2.6)

引用：A5481003 臨床的安全性解析（5.3.5.3.2）Table 14.3.4.3.4.5.b，Table 14.3.4.3.4.6.b　例数（%）
データカットオフ日：2015 年 1 月 2 日
AT : as treated，QTc : 心拍数で補正した心電図 QT 間隔，QTcB : Bazett 法を用いて補正した心電図 QT 間隔，QTcF : Fridericia 法を用いて補正した心電図 QT 間隔，QTcS：試験特異的方法で補正した心電図 QT 間隔
a ベースライン後に少なくとも一つの測定値を有する患者数

MedDRA 器官別大分類「心臓障害」に分類される有害事象が発現した患者の割合は両投与群で同程度であり，パルボシクリブ＋レトロゾール投与群では 4 例（4.8%），レトロゾール単剤投与群では 5 例（6.5%）であった。治験薬と関連のある有害事象はパルボシクリブ＋レトロゾール投与群で報告された冠動脈疾患（グレード 3）1 例（1.2%）のみであり，レトロゾール単剤投与群の患者には認められなかった（A5481003 臨床的安全性解析 Table 14.3.1.1.2.b，Table 14.3.1.2.1.4.b）

また，QTc 延長と関連する可能性がある有害事象として，パルボシクリブ＋レトロゾール投与群では，不整脈（グレード 2）および心房細動（グレード 2）が各 1 例みられたが，いずれも治験薬と関連なしと判断された。失神，心停止，痙攣，心電図 QT 延長，突然死，死亡，トルサードド　ポアント，心室細動，心室粗動および心室性頻脈は認められなかった。レトロゾール単剤投

与群では，心不全（グレード 3）が 1 例でみられたが，治験薬と関連なしと判断された。失神，心停止，痙攣，心電図 QT 延長，突然死，死亡，トルサード　ド　ポアント，心室細動，心室粗動および心室性頻脈は認められなかった（A5481003 臨床的安全性解析 Table 14.3.1.1.2.b, Table 14.3.1.2.1.4.b）。

2.1.5.3.2. パルボシクリブとフルベストラントを併用投与した試験

2.1.5.3.2.1. A5481023 試験

パルボシクリブとフルベストラントの併用またはプラセボとフルベストラントの併用を受けた進行乳癌患者において，12 誘導心電図（連続 3 回測定）検査をスクリーニングおよび投与終了時に実施した（A5481023 治験総括報告書 Table 4）。

QTcF および QTcB について，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 Table 139 に要約した。QTc の評価は, ベースラインおよびベースライン後の心電図記録を有する，パルボシクリブ＋フルベストラント投与群 73 例およびプラセボ＋フルベストラント投与群 74 例を対象として実施した。

ベースライン後の QTcF が 500 msec 以上となった患者は，パルボシクリブ＋フルベストラント投与群には認められなかったが，プラセボ＋フルベストラント投与群では 1 例に認められた。ベースライン後の QTcB が 500 msec 以上となった患者の割合は, プラセボ＋フルベストラント投与群（1.4%）と比較し，パルボシクリブ＋フルベストラント投与群（5.5%）で高かった。QTcF がベースラインから 60 msec を超えて増加した患者の割合は両投与群で同じ（各 1.4%）であったが, QTcB がベースラインから 60 msec を超えて増加した患者の割合はプラセボ＋フルベストラント投与群（1.4%）と比較し，パルボシクリブ＋フルベストラント投与群（2.7%）で高かった。

Table 139. ベースライン後の QTc 最大値，QTc のベースラインからの最大変化量：AT 集団（A5481023 試験）

項目	パルボシクリブ＋フルベストラント投与 (N=73)	プラセボ＋フルベストラント投与 (N=74)
QTcF		
ベースライン後の最大値		
<450 msec	63 (86.3)	69 (93.2)
450～<480 msec	8 (11.0)	4 (5.4)
480～<500 msec	2 (2.7)	0
≥500 msec	0	1 (1.4)
ベースラインからの最大増加		
<30 msec	69 (94.5)	72 (97.3)
30～≤60 msec	3 (4.1)	1 (1.4)
>60 msec	1 (1.4)	1 (1.4)
QTcB		
ベースライン後の最大値		
<450 msec	51 (69.9)	55 (74.3)
450～<480 msec	17 (23.3)	16 (21.6)
480～<500 msec	1 (1.4)	2 (2.7)
≥500 msec	4 (5.5)	1 (1.4)
ベースラインからの最大増加		
<30 msec	68 (93.2)	71 (95.9)
30～≤60 msec	3 (4.1)	2 (2.7)
>60 msec	2 (2.7)	1 (1.4)

引用：A5481023 治験総括報告書（5.3.5.1.3）Table 14.3.4.3.4.5，Table 14.3.4.3.4.6　例数（%）
データカットオフ日：2014 年 12 月 5 日
AT : as treated，QTc : 心拍数で補正した心電図 QT 間隔，QTcB : Bazett 法を用いて補正した心電図 QT 間隔，QTcF : Fridericia 法を用いて補正した心電図 QT 間隔

MedDRA 器官別大分類「心臓障害」に分類される有害事象が発現した患者の割合は，両投与群で同程度（パルボシクリブ＋フルベストラント投与群 : 4.1%，プラセボ＋フルベストラント投与群 : 3.5%）であった。パルボシクリブ＋フルベストラント投与群では，失神，心停止，痙攣，突然死，死亡，トルサード　ド　ポアント，心室細動，心室粗動および心室性頻脈は認められなかった。QTc 延長と関連する可能性がある有害事象として，頻脈 5 例（1.4%），失神寸前の状態 3 例（0.9%），動悸 2 例（0.6%），心房細動，心電図 QT 延長，洞性頻脈，心室性期外収縮各 1 例（0.3%）が認められた。これらの有害事象のうち，グレード 1 の心室性期外収縮，グレード 3 の心電図 QT 延長が治験薬と関連があると判断された。

プラセボ＋フルベストラント投与群では，QTc 延長と関連する可能性がある有害事象として，失神および頻脈各 3 例（1.7%），動悸 2 例（1.2%），洞性頻脈 1 例（0.6%）が認められ，このうち，失神（グレード 1 が 1 例，グレード 3 が 1 例）および動悸（グレード 1）が治験薬と関連があると判断された（A5481023 治験総括報告書 Table 14.3.1.1.2，Table 14.3.1.2.1.2）。

2.1.5.3.3. 曝露量と心電図所見の関連性

A5481001 試験，A5481002 試験および A5481003 試験の併合データを用いて PK-PD 解析を実施した。このデータセットにおけるパルボシクリブの用量は 25 mg～225 mg の範囲であり，184 例（男性 48 例および女性 136 例）から得た心電図記録とそれに対応する血漿中パルボシクリブ濃度を

用いて QTcS または QTcF と血漿中パルボシクリブ濃度との関連性を評価した。QTcS と血漿中パルボシクリブ濃度の間にやや正の直線関係が認められた。臨床で使用する投与スケジュール（スケジュール 3/1 で 125 mgQD）を用いたとき，定常状態におけるパルボシクリブの最高血漿中濃度（C_{max}）（平均値）到達時に QTcS のベースラインからの増加は 5.60 msec（平均値）であり，片側 95%信頼区間の上限は 8.72 msec であった。QTcS と同様に，QTcF と血漿中パルボシクリブ濃度の間にも正の相関が認められた。スケジュール 3/1 で投与したときの定常状態におけるパルボシクリブの C_{max}（平均値）到達時に QTcF のベースラインからの増加は 5.69 msec（平均値）であり，片側 95%信頼区間の上限は 8.80 msec であった。これらの結果から，臨床推奨用法・用量でパルボシクリブを投与したとき，QT 間隔延長は安全上の大きな懸念とならないことが示唆された。また，パルボシクリブは心拍数に影響を及ぼさなかった（M2.7.2.3.6 項および M5.3.4.2 項 PMAR-EQDD-A548b-DP4-287）。

2.1.5.4. 水晶体障害：高血糖との関連

非臨床試験成績：若齢ラットを用いた 27 週間投与試験（3 週間反復投与後に 1 週間休薬する投与スケジュールで，これは患者への投与スケジュールと同じである）で，糖代謝異常（糖尿および高血糖もしくはそのいずれか）に起因すると考えられる白内障・水晶体変性が確認された。また，糖代謝と膵島の空胞化との関係も認められた。若齢ラットを用いた 27 週間投与試験成績を探索的に解析した結果，膵島細胞の空胞化にはβ細胞が関与していることが明らかとなり，β細胞の減少およびそれに伴う血清インスリンおよび C ペプチドの低下が認められた。3 ヵ月間の休薬後も，糖代謝恒常性の変化ならびに膵臓および眼に対する影響は回復しなかった。イヌを用いた最長 39 週間の試験では，糖代謝異常，膵臓の病理組織学的所見および白内障・水晶体変性はみられなかった。また，加齢ラットを用いた毒性発現の機序に関する非臨床試験に基づくと，若齢ラットでみられた内分泌・代謝への影響およびそれに関連した眼への影響は，膵臓の高い増殖状態とそれによる若齢ラットの高い感受性に起因すると考えられ，成人でパルボシクリブが白内障・水晶体変性を生じる可能性は低いと考えられた（M2.6.6.9 項）。

本項では，パルボシクリブの臨床試験で発現した MedDRA 器官別大分類「眼障害」に分類される有害事象を要約した。また，白内障および高血糖との関連も検討した。

2.1.5.4.1. パルボシクリブとレトロゾールを併用投与した試験

2.1.5.4.1.1. A5481008 試験

いずれかの投与群で 2 例以上に発現した MedDRA 器官別大分類「眼障害」に分類される有害事象を Table 140 に要約した。

「眼障害」に分類される有害事象の発現頻度は，プラセボ＋レトロゾール投与群（因果関係を問わない有害事象：13.1%，治験薬と関連のある有害事象：5.0%）と比較してパルボシクリブ＋レトロゾール投与群（因果関係を問わない有害事象：21.6%，治験薬と関連のある有害事象：12.4%）で高かった。パルボシクリブ＋レトロゾール投与群の主な有害事象（発現頻度 2%以上）は，流涙増加（5.6%），眼乾燥（4.1%），霧視（3.6%），白内障（3.2%）および硝子体浮遊物（2.0%）であった。プラセボ＋レトロゾール投与群の主な有害事象（発現頻度 2%以上）は眼乾燥（3.2%）および霧視（2.7%）であった。

パルボシクリブ＋レトロゾール投与群では，グレード 3 の白内障が 4 例，グレード 3 の後嚢部混濁が 1 例，グレード 3 の霧視が 1 例に認められたが，グレード 4 の事象は発現しなかった。プラセボ＋レトロゾール投与群ではグレード 3 またはグレード 4 の事象は発現しなかった（A5481008 治験総括報告書 Table 14.3.1.1.2）。

Table 140. いずれかの投与群で 2 例以上に発現した MedDRA 器官別大分類「眼障害」の有害事象（全サイクル）：全投与集団（A5481008 試験）

	因果関係を問わない		治験薬と関連あり	
MedDRA/J v18.1[a] 基本語	パルボシクリブ＋レトロゾール投与 (N=444)	プラセボ＋レトロゾール投与 (N=222)	パルボシクリブ＋レトロゾール投与 (N=444)	プラセボ＋レトロゾール投与 (N=222)
全有害事象	96 (21.6)	29 (13.1)	55 (12.4)	11 (5.0)
流涙増加	25 (5.6)	2 (0.9)	15 (3.4)	1 (0.5)
眼乾燥	18 (4.1)	7 (3.2)	10 (2.3)	3 (1.4)
霧視	16 (3.6)	6 (2.7)	10 (2.3)	1 (0.5)
白内障[b]	14 (3.2)	1 (0.5)	7 (1.6)	0
硝子体浮遊物	9 (2.0)	0	3 (0.7)	0
視力障害	8 (1.8)	2 (0.9)	2 (0.5)	2 (0.9)
眼そう痒症	5 (1.1)	1 (0.5)	2 (0.5)	0
視力低下	5 (1.1)	0	4 (0.9)	0
眼痛	3 (0.7)	2 (0.9)	3 (0.7)	1 (0.5)
眼充血	3 (0.7)	3 (1.4)	1 (0.2)	1 (0.5)
眼瞼炎	2 (0.5)	0	1 (0.2)	0
結膜出血	2 (0.5)	1 (0.5)	0	0
後天性涙道狭窄	2 (0.5)	0	1 (0.2)	0
複視	2 (0.5)	1 (0.5)	0	0
眼出血	2 (0.5)	0	0	0
眼部腫脹	2 (0.5)	1 (0.5)	0	1 (0.5)
眼部不快感	2 (0.5)	0	1 (0.2)	0
眼窩周囲浮腫	2 (0.5)	0	1 (0.2)	0
硝子体剥離	2 (0.5)	1 (0.5)	1 (0.2)	0

引用：A5481008 治験総括報告書（5.3.5.1.2）Table 14.3.1.1.2，Table 14.3.1.2.1.4　例数（%）
データカットオフ日：2016 年 2 月 26 日
MedDRA：ICH 国際医薬用語集
a 解析時のコーディングには MedDRA v18.1 を用いた。
b パルボシクリブ＋レトロゾール投与群では，治験薬と関連のあるグレード 1 の核性白内障も 1 例（0.2%）に認められた。

白内障

パルボシクリブ＋レトロゾール投与群では，白内障が 14 例（3.2%），核性白内障が 1 例（0.2%）に認められた。プラセボ＋レトロゾール投与群では，白内障が 1 例（0.5%）に認められた（A5481008 治験総括報告書 Table 14.3.1.1.2）。このうちパルボシクリブ＋レトロゾール投与群の白内障 7 例（1.6%）および核性白内障 1 例（0.2%）は治験薬と関連があると判断された（Table 140）。治験薬と関連のある白内障のうち，1 例は重篤な有害事象であった（A5481008 治験総括報告書 Table 14.3.1.4.1）。白内障または核性白内障を発現したパルボシクリブ＋レトロゾール投与群の 15 例に高血糖（集）の有害事象は認められなかったが，2 例は糖尿病患者であった（A5481008 治験総括報告書 Table 16.2.4.3，Table 16.2.7.1）。

治験薬と関連のある重篤な白内障を発現したパルボシクリブ＋レトロゾール投与群の 1 例［患者 ID 13201001（事象 ID 2015150528）］は 53 歳の白人であり，第 360 日にグレード 3 の両眼の白内障を発現した。本事象のためパルボシクリブが休薬された。本事象は第 541 日に回復した（A5481008 治験総括報告書 Table 16.2.7.1）。

高血糖関連事象

高血糖（集）はパルボシクリブ＋レトロゾール投与群で 9 例（2.0%），プラセボ＋レトロゾール投与群で 15 例（6.8%）に認められた。グレード 3 の高血糖（集）はパルボシクリブ＋レトロゾール投与群で 1 例（0.2%），プラセボ＋レトロゾール投与群で 2 例（0.9%）に認められ，その他の高血糖（集）はいずれもグレード 2 以下であった（A5481008 治験総括報告書 Table 14.3.1.1.3.1）。

臨床検査値で，グリコヘモグロビンの異常値（基準値上限の 1.3 倍超）が認められた患者の割合は，パルボシクリブ＋レトロゾール投与群（2.8%，7/253 例）とプラセボ＋レトロゾール投与群（3.5%，4/113 例）で同程度であった（A5481008 治験総括報告書 Table 14.3.4.1.8）。

2.1.5.4.1.2. A5481010 試験

2.1.5.4.1.2.1. 第 1 相部分

Ph1P1 でパルボシクリブ単剤投与を受けた患者 12 例には，MedDRA 器官別大分類「眼障害」に分類される有害事象を発現した患者はいなかった。

データカットオフ日（2015 年 3 月 31 日）時点で，Ph1P2 でパルボシクリブとレトロゾールの併用投与を受けた 6 例中 1 例に結膜出血が認められ，別の 1 例には霧視が認められた。これらの患者には高血糖（集）は認められなかった。結膜出血および霧視は治験薬と関連なしと判断された［A5481010（Phase 1）治験総括報告書 Table 14.3.1.2.2.1.a，Table 14.3.1.3.2.1.a］。

2.1.5.4.1.2.2. 第 2 相部分

MedDRA 器官別大分類「眼障害」に分類される有害事象は 3 例（7.1%）に認められた。認められた有害事象はアレルギー性結膜炎，眼乾燥および流涙増加が各 1 例（2.4%）であった［A5481010（Phase 2）治験総括報告書 Table 14.3.1.2.2.b］。これらの事象はいずれも治験薬と関連なしと判断された［A5481010（Phase 2）治験総括報告書 Table 14.3.1.3.2.1.b］。

有害事象として高血糖（集）は認められなかった［A5481010（Phase 2）治験総括報告書 Table 14.3.1.4.1.b］。

2.1.5.4.1.3. A5481003 試験

2.1.5.4.1.3.1. 第 1 相部分

データカットオフ日（2015 年 1 月 2 日）時点で，MedDRA 器官別大分類「眼障害」に分類される有害事象の発現状況を Table 141 に要約した。

「眼障害」に分類される有害事象は，パルボシクリブとレトロゾールの併用投与を受けた患者 12 例中 4 例（33.3%）に認められた。有害事象のグレードは，白内障（1 例）がグレード 3，老視（1 例）がグレード 2 であり，その他の事象はグレード 1 であった。治験薬と関連があると判断され

た事象は眼乾燥，流涙増加および視力障害各 1 例であった（A5481003 臨床的安全性解析 Table 14.3.1.1.2.1.a，Table 14.3.1.2.2.1.a）。

Table 141. MedDRA 器官別大分類「眼障害」の有害事象（全サイクル，全グレード）：全投与集団（A5481003 試験：第 1 相）

MedDRA/J v18.1[a] 基本語	パルボシクリブ＋レトロゾール投与 (N=12)	
	因果関係を問わない	治験薬と関連あり
全有害事象	4 (33.3)	2 (16.7)
白内障	1 (8.3)	0
眼乾燥	1 (8.3)	1 (8.3)
流涙増加	2 (16.7)	1 (8.3)
老視	1 (8.3)	0
視力障害	1 (8.3)	1 (8.3)

引用：A5481003 臨床的安全性解析（5.3.5.3.2）Table 14.3.1.1.2.1.a，Table 14.3.1.2.2.1.a　例数（%）
データカットオフ日：2015 年 1 月 2 日
MedDRA：ICH 国際医薬用語集
a 解析時のコーディングには MedDRA v17.1 を用いた。

高血糖関連事象

高血糖を発現した患者は認められなかったが，1 例（74 歳，女性，患者 ID：10011007）にグレード 2 の糖尿病が認められた。この糖尿病は治験薬と関連なしと判断された（A5481003 臨床的安全性解析 Table 14.3.1.1.2.1.a，Table 14.3.1.2.2.1.a，Table 16.2.7.1.a）。

2.1.5.4.1.3.2. 第 2 相部分

MedDRA 器官別大分類「眼障害」に分類される有害事象の発現状況を Table 142 に要約した。

「眼障害」に分類される有害事象の発現頻度は，レトロゾール単剤投与群（因果関係を問わない有害事象：5.2%，治験薬と関連のある有害事象：1.3%）と比較してパルボシクリブ＋レトロゾール投与群（因果関係を問わない有害事象：18.1%，治験薬と関連のある有害事象：7.2%）で高かった。いずれの投与群にもグレード 3 またはグレード 4 の有害事象は発現しなかった。

パルボシクリブ＋レトロゾール投与群の主な有害事象（3 例以上に発現）は，流涙増加および視力障害（各 3 例）であった。レトロゾール単剤投与群で 2 例以上に発現した事象はなかった（Table 142）。

パルボシクリブ＋レトロゾール投与群の 1 例に白内障が認められたが，この白内障は患者の年齢（83 歳）に関連すると判断され，治験薬と関連なしと判断された。また，パルボシクリブ＋レトロゾール投与群の 1 例に失明（グレード 2）が認められた（報告者用語は「vision loss」で，MedDRA v17.1 基本語の「blindness」にコード）。この失明は 52 歳の患者（患者 ID：10913003）に発現し，脳 MRI で確認された新病変による疾患進行が原因と考えられ，治験薬と関連なしと判断された（A5481003 臨床的安全性解析 Table 14.3.1.1.2.b，Table 16.2.7.1.b）。

Table 142. MedDRA 器官別大分類「眼障害」の有害事象（全サイクル，全グレード）：全投与集団（A5481003 試験：第 2 相）

	因果関係を問わない		治験薬と関連あり	
MedDRA/J v18.1[a] 基本語	パルボシクリブ＋レトロゾール投与 (N=83)	レトロゾール単剤投与 (N=77)	パルボシクリブ＋レトロゾール投与 (N=83)	レトロゾール単剤投与 (N=77)
全有害事象	15 (18.1)	4 (5.2)	6 (7.2)	1 (1.3)
流涙増加	3 (3.6)	0	1 (1.2)	0
視力障害	3 (3.6)	1 (1.3)	0	0
眼そう痒症	2 (2.4)	0	1 (1.2)	0
霧視	2 (2.4)	0	1 (1.2)	0
視力低下	2 (2.4)	0	1 (1.2)	0
失明[b]	1 (1.2)	0	0	0
白内障	1 (1.2)	0	0	0
複視	1 (1.2)	0	1 (1.2)	0
羞明	1 (1.2)	0	1 (1.2)	0
硝子体浮遊物	1 (1.2)	0	0	0

引用：A5481003 臨床的安全性解析（5.3.5.3.2）Table 14.3.1.1.2.b，Table 14.3.1.2.1.4.b 例数（%）
データカットオフ日：2015 年 1 月 2 日
MedDRA：ICH 国際医薬用語集
a 解析時のコーディングには MedDRA v17.1 を用いた。
b 報告者用語は「vision loss」で，MedDRA v17.1 基本語「blindness」にコードされた。

高血糖関連事象

パルボシクリブとレトロゾールの併用投与を受けた 1 例にグレード 2 の高血糖が発現したが，治験薬と関連なしと判断された。この患者には眼障害は認められなかった（A5481003 臨床的安全性解析 Table 14.3.1.1.2.b，Table 16.2.7.1.b）。パルボシクリブとレトロゾールの併用投与を受けた患者のうち，糖尿病を発現した患者はいなかった。

2.1.5.4.2. パルボシクリブとフルベストラントを併用投与した試験

2.1.5.4.2.1. A5481023 試験

MedDRA 器官別大分類「眼障害」に分類される有害事象の発現状況を Table 143 に要約した。

「眼障害」に分類される有害事象の発現頻度は，プラセボ＋フルベストラント投与群（因果関係を問わない有害事象：9.3%，治験薬と関連のある有害事象：2.9%）と比較してパルボシクリブ＋フルベストラント投与群（因果関係を問わない有害事象：17.1%，治験薬と関連のある有害事象：7.5%）で高かった。

パルボシクリブ＋フルベストラント投与群の主な有害事象（発現頻度 2%以上）は，霧視 17 例（4.9%），流涙増加 15 例（4.3%）および眼乾燥 10 例（2.9%）であった。プラセボ＋フルベストラント投与群の主な有害事象（3 例以上に発現）は霧視 3 例（1.7%）であった。いずれの投与群にもグレード 3 またはグレード 4 の有害事象は発現しなかった（A5481023 治験総括報告書 Table 14.3.1.1.2）。

Table 143. MedDRA 器官別大分類「眼障害」の有害事象（全サイクル，全グレード）：全投与集団（A5481023 試験）

	因果関係を問わない		治験薬と関連あり	
MedDRA/J v18.1[a] 基本語	パルボシクリブ＋フルベストラント投与 (N=345)	プラセボ＋フルベストラント投与 (N=172)	パルボシクリブ＋フルベストラント投与 (N=345)	プラセボ＋フルベストラント投与 (N=172)
全有害事象	59 (17.1)	16 (9.3)	26 (7.5)	5 (2.9)
霧視	17 (4.9)	3 (1.7)	7 (2.0)	1 (0.6)
流涙増加	15 (4.3)	2 (1.2)	4 (1.2)	1 (0.6)
眼乾燥	10 (2.9)	2 (1.2)	7 (2.0)	1 (0.6)
眼刺激	6 (1.7)	0	4 (1.2)	0
視力障害	5 (1.4)	1 (0.6)	2 (0.6)	0
複視	3 (0.9)	0	1 (0.3)	0
眼痛	3 (0.9)	2 (1.2)	1 (0.3)	1 (0.6)
硝子体浮遊物	3 (0.9)	2 (1.2)	2 (0.6)	1 (0.6)
網膜変性	2 (0.6)	0	0	0
視力低下	2 (0.6)	0	1 (0.3)	0
核性白内障	1 (0.3)	0	0	0
結膜出血	1 (0.3)	0	0	0
角膜障害	1 (0.3)	0	0	0
眼脂	1 (0.3)	0	0	0
眼の障害	1 (0.3)	0	0	0
眼の炎症	1 (0.3)	0	1 (0.3)	0
眼そう痒症	1 (0.3)	0	0	0
眼部腫脹	1 (0.3)	1 (0.6)	0	0
眼瞼障害	1 (0.3)	0	0	0
眼瞼浮腫	1 (0.3)	0	0	0
眼の異物感	1 (0.3)	0	0	0
黄斑線維症	1 (0.3)	0	1 (0.3)	0
マイボーム腺機能不全	1 (0.3)	0	0	0
眼充血	1 (0.3)	0	0	0
全眼球炎	1 (0.3)	0	1 (0.3)	0
眼窩周囲浮腫	1 (0.3)	0	1 (0.3)	0
羞明	1 (0.3)	0	0	0
光視症	1 (0.3)	0	0	0
網膜出血	1 (0.3)	0	0	0

引用：A5481023 治験総括報告書（5.3.5.1.3）Table 14.3.1.1.2，Table 14.3.1.2.1.2. 例数（%）
データカットオフ日：2014 年 12 月 5 日
グレード 3 またはグレード 4 の有害事象の発現はなかった。
MedDRA：ICH 国際医薬用語集
a 解析時のコーディングには MedDRA v17.1 を用いた。

白内障

パルボシクリブ＋フルベストラント投与群の 58 歳の患者（患者 ID : 12861003）に核性白内障（グレード 1）が認められたが，特に事象に対する処置はなく，治験薬と関連なしと判断された。この患者には眼の異物感，マイボーム腺機能不全，眼充血，網膜変性および硝子体浮遊物の眼障害（すべてグレード 1）が認められたが，高血糖（集）は認められなかった（A5481023 治験総括報告書 Table 16.2.7.1，Table 143）。

高血糖関連事象

パルボシクリブ＋フルベストラント投与群の 3 例（0.9%）およびプラセボ＋フルベストラント投与群の 2 例（1.2%）に高血糖が認められた。高血糖はグレード 3 の 1 件を除き，グレード 1 であった。グレード 3 の高血糖は，パルボシクリブ＋フルベストラント投与群の 1 例に発現したが，治験薬と関連なしと判断された。A5481023 試験では，血中ブドウ糖増加，糖尿病，コントロール不良の糖尿病，1 型糖尿病，2 型糖尿病またはグリコヘモグロビン増加は認められなかった（A5481023 治験総括報告書 Table 14.3.1.1.2，Table 14.3.1.2.1.2）。

2.1.5.4.3. ファイザー社が治験依頼者として実施したパルボシクリブの臨床試験で発現した白内障の概略

ファイザー社が実施した進行乳癌を含む悪性疾患を有する患者を対象としたパルボシクリブの臨床試験では，20 例に白内障（白内障，核性白内障）が発現した。

A5481003 試験では 2 例に白内障が発現した（2.1.5.4.1.3 項）。第 1 相試験では 53 歳の女性（患者 ID：10011005）にグレード 3 の白内障が発現し，第 2 相試験ではパルボシクリブ＋レトロゾール投与群の 83 歳の女性（患者 ID：10553003）にグレード 2 の白内障が発現した。いずれの事象も治験薬と関連なしと判定された。また，いずれの患者にも高血糖（集）は認められなかった（A5481003 臨床的安全性解析 Table 16.2.7.1.a，Table 16.2.7.1.b）。

A5481023 試験のパルボシクリブ＋フルベストラント投与群の 58 歳の進行乳癌女性患者（患者 ID：12861003）にグレード 1 の核性白内障が発現した。この事象に対して処置はとられず，治験薬と関連なしと判断された。この患者に高血糖（集）の発現はなかった（2.1.5.4.2.1 項）。また，パルボシクリブ＋フルベストラント投与群で治験薬と関連のある重篤な白内障が 1 例に認められた（A5481023 臨床的安全性解析 Table 14.3.1.4.1）

A5481004 試験でパルボシクリブとボルテゾミブおよびデキサメタゾンを併用投与した 56 歳の難治性多発性骨髄腫患者（患者 ID：10064001）に，グレード 3 の白内障が発現した。本事象はステロイドの長期投与によると考えられた（A5481004 治験総括報告書 Table 16.2.7.1 Phase 2）。この患者はグレード 1 の高血糖を発現したが回復した。

A5481008 試験では，パルボシクリブ＋レトロゾール投与群で白内障 14 例（3.2%）および核性白内障 1 例（0.2%），**プラセボ + レトロゾール投与群で**白内障 1 例（0.5%）が認められ，このうちパルボシクリブ＋レトロゾール投与群の白内障 1 例は重篤な有害事象で治験薬と関連ありと判断された（2.1.5.4.1.1 項）。

2.1.5.5. 間質性肺疾患および肺臓炎を中心とした呼吸器障害

ラットおよびイヌにパルボシクリブを単回または反復投与した非臨床試験では，パルボシクリブの呼吸器系への影響が示唆された。これらの非臨床試験成績は M2.6.6.9 項に要約した。

非臨床試験成績に基づき，A5481008 試験，A5481010 試験，A5481003 試験および A5481023 試験で報告された MedDRA 器官別大分類「呼吸器，胸郭および縦隔障害」に分類される有害事象を

検討し，本項に要約した。これに加えて，器官別大分類「感染症および寄生虫症」に分類される肺炎についても併せて検討した。

2.1.5.5.1. パルボシクリブとレトロゾールを併用投与した試験

2.1.5.5.1.1. A5481008 試験

呼吸器系の有害事象として，いずれかの投与群で発現頻度 1%以上の MedDRA 器官別大分類「呼吸器，胸郭および縦隔障害」の有害事象および「感染症および寄生虫症」の肺炎を Table 144 に要約した。呼吸器系の有害事象のうち，因果関係を問わない事象および治験薬と関連のある事象の発現頻度は，パルボシクリブ＋レトロゾール投与群でそれぞれ 49.5%および 15.8%，プラセボ＋レトロゾール投与群でそれぞれ 40.1%および 9.9%であった。パルボシクリブ＋レトロゾール投与群の主な呼吸器系の有害事象（発現頻度 10%以上）は咳嗽（25.0%）および呼吸困難（14.9%）であり，これらの事象はプラセボ＋レトロゾール投与群でも発現頻度が高かった（咳嗽 : 18.9%，呼吸困難 : 13.5%）。

パルボシクリブ＋レトロゾール投与群の呼吸器系の有害事象は，グレード 3 が 12 例（2.7%），グレード 4 が 2 例（0.5%，肺塞栓症および肺水腫が各 1 例）に認められた。2 例以上に発現したグレード 3 の呼吸器系の有害事象は，呼吸困難が 5 例（1.1%），肺塞栓症が 4 例（0.9%），胸水が 2 例（0.5%）であった。また，グレード 3 の肺炎が 5 例（1.1%）に認められた（A5481008 治験総括報告書 Table 14.3.1.1.2）。グレード 4 の呼吸器系の有害事象はいずれも治験薬と関連なしと判断されたが，グレード 3 の呼吸器系の有害事象のうち呼吸困難，肺炎，肺臓炎および肺塞栓症は治験薬と関連があると判断された（A5481008 治験総括報告書 Table 14.3.1.2.1.4）。

プラセボ＋レトロゾール投与群では，グレード 3 の呼吸器系の有害事象が 5 例（2.3%），グレード 4 の呼吸器系の有害事象が 2 例（0.9%，肺塞栓症および気管軟化症が各 1 例）に認められた。2 例以上に発現したグレード 3 の呼吸器系の有害事象は，呼吸困難 3 例（1.4%）のみであった（A5481008 治験総括報告書 Table 14.3.1.1.2）。グレード 3 およびグレード 4 の呼吸器系の有害事象はいずれも治験薬と関連なしと判断された（A5481008 治験総括報告書 Table 14.3.1.2.1.4）。

パルボシクリブ＋レトロゾール投与群では死亡に至った呼吸器系の有害事象が 2 例（0.5%）に認められ，内訳は肺塞栓症および呼吸不全が各 1 例であった。これらの事象はいずれも治験薬と関連なしと判断された〔なお，データカットオフ時点で，治験薬と関連のあるグレード 3 の有害事象として報告されていた肺炎［患者 ID 11421010（事象 ID 2015169497）］が，その後にグレード 5 に更新された（2.1.2.1.1 項）〕。プラセボ＋レトロゾール投与群でも死亡に至った呼吸器系の有害事象が 2 例（0.9%）に認められ，内訳は肺塞栓症および下気道感染が 1 例，肺炎が 1 例であった。このうち肺塞栓症および下気道感染は治験薬（プラセボ）と関連があると判断された（Table 58）。

間質性肺疾患および肺臓炎

パルボシクリブ＋レトロゾール投与群で，グレード 1 の肺線維症，重篤な有害事象として，グレード 2 の間質性肺疾患およびグレード 3 の肺臓炎（0.7%，計 3 例）が，プラセボ＋レトロゾール投与群でグレード 2 の肺臓炎が 1 例（0.5%）に認められた（A5481008 治験総括報告書 Table 14.3.1.1.2，Table 14.3.1.3.1）。このうちパルボシクリブ＋レトロゾール投与群で認められた肺線維症，間質

性肺疾患および肺臓炎は治験薬と関連があると判断された（A5481008 治験総括報告書 Table 14.3.1.2.1.4, Table 14.3.1.4.1）。

Table 144. いずれかの投与群で発現頻度 1%以上の MedDRA 器官別大分類「呼吸器，胸郭および縦隔障害」の有害事象および「感染症および寄生虫症」の肺炎（全サイクル）：全投与集団（A5481008 試験）

	因果関係を問わない				治験薬と関連あり			
	パルボシクリブ＋レトロゾール投与 (N=444)		プラセボ＋レトロゾール投与 (N=222)		パルボシクリブ＋レトロゾール投与 (N=444)		プラセボ＋レトロゾール投与 (N=222)	
MedDRA/J v18.1[a] 基本語	グレード 3/4	全グレード	グレード 3/4	全グレード	グレード 3/4	全グレード	グレード 3/4	全グレード
全有害事象[b]	14 (3.2)	220 (49.5)	7 (3.2)	89 (40.1)	3 (0.7)	70 (15.8)	0	22 (9.9)
咳嗽	0	111 (25.0)	0	42 (18.9)	0	14 (3.2)	0	10 (4.5)
呼吸困難	5 (1.1)	66 (14.9)	3 (1.4)	30 (13.5)	1 (0.2)	10 (2.3)	0	5 (2.3)
鼻出血	0	41 (9.2)	0	14 (6.3)	0	28 (6.3)	0	6 (2.7)
口腔咽頭痛	0	41 (9.2)	0	7 (3.2)	0	7 (1.6)	0	0
鼻漏	0	19 (4.3)	0	4 (1.8)	0	4 (0.9)	0	0
鼻閉	0	16 (3.6)	0	7 (3.2)	0	2 (0.5)	0	1 (0.5)
労作性呼吸困難	0	14 (3.2)	0	7 (3.2)	0	2 (0.5)	0	2 (0.9)
肺炎[c]	5 (1.1)	13 (2.9)	1 (0.5)	4 (1.8)	1 (0.2)	3 (0.7)	0	0
胸水	2 (0.5)	12 (2.7)	1 (0.5)	3 (1.4)	0	1 (0.2)	0	1 (0.5)
湿性咳嗽	0	12 (2.7)	0	8 (3.6)	0	2 (0.5)	0	0
鼻乾燥	0	9 (2.0)	0	1 (0.5)	0	4 (0.9)	0	1 (0.5)
上気道咳症候群	0	9 (2.0)	0	1 (0.5)	0	1 (0.2)	0	0
発声障害	0	8 (1.8)	0	1 (0.5)	0	2 (0.5)	0	0
アレルギー性鼻炎	0	8 (1.8)	0	3 (1.4)	0	0	0	0
肺塞栓症	5 (1.1)	7 (1.6)	4 (1.8)	5 (2.3)	1 (0.2)	1 (0.2)	0	1 (0.5)
胸膜炎	0	5 (1.1)	0	0	0	0	0	0
副鼻腔うっ血	0	5 (1.1)	0	0	0	0	0	0
喘鳴	0	5 (1.1)	0	1 (0.5)	0	0	0	0

引用：A5481008 治験総括報告書（5.3.5.1.2）Table 14.3.1.1.2, Table 14.3.1.2.1.4　　例数（%）

データカットオフ日：2016 年 2 月 26 日

MedDRA：ICH 国際医薬用語集

a 解析時のコーディングには MedDRA v18.1 を用いた。

b MedDRA v18.1 の器官別大分類「呼吸器，胸郭および縦隔障害」に含まれる有害事象を発現した例数（基本語の肺炎は有害事象発現例に含まれず，器官別大分類「感染症および寄生虫症」に含まれる）。

c 「全有害事象」の発現例に含まれない。

2.1.5.5.1.2. A5481010 試験

2.1.5.5.1.2.1. 第 1 相パート 1（Ph1P1）

100 mg 投与群 6 例中 2 例（33.3%）に呼吸器系の有害事象が認められた。認められた有害事象はグレード 3 の咳嗽（1 例）およびグレード 1 の口腔咽頭痛（1 例）であり，いずれもパルボシクリブと関連なしと判断された。また，125 mg 投与群の 1 例（16.7%）にグレード 1 の鼻出血が認められ, パルボシクリブと関連があると判断された。肺炎は認められなかった［A5481010（Phase 1）治験総括報告書 Table 14.3.1.2.2.1.a，Table 14.3.1.3.2.1.a］。

2.1.5.5.1.2.2. 第 1 相パート 2（Ph1P2）

6 例中 2 例（33.3%）に呼吸器系の有害事象が認められた。認められた有害事象は発声障害（グレード 1）および上気道咳症候群（グレード 1）で，発声障害は治験薬と関連があると判断された。肺炎は認められなかった［A5481010（Phase 1）治験総括報告書 Table 14.3.1.2.2.1.a, Table 14.3.1.3.2.1.a］。

2.1.5.5.1.2.3. 第 2 相部分（Ph2）

呼吸器系の有害事象は 11 例（26.2%）に認められた。有害事象は鼻出血 6 例（14.3%），口腔咽頭痛 4 例（9.5%），咳嗽および過換気各 1 例（2.4%）であった。いずれも重篤な有害事象ではなかった［A5481010（Phase 2）治験総括報告書 Table 14.3.1.2.2.b，Table 14.3.2.2.1.b］。鼻出血 4 例（9.5%），口腔咽頭痛 3 例（7.1%）および咳嗽 1 例（2.4%）は治験薬と関連があると判断された。肺炎は認められなかった［A5481010（Phase 2）治験総括報告書 Table 14.3.1.3.3.1.b, Table 14.3.1.2.2.b］。

2.1.5.5.1.3. A5481003 試験

2.1.5.5.1.3.1. 第 1 相部分

MedDRA 器官別大分類「呼吸器，胸郭および縦隔障害」に分類される有害事象および「感染症および寄生虫症」に分類される肺炎の発現状況を Table 145 に要約した。

呼吸器系の有害事象が過半数の患者（58.3%）に認められ，1 例（8.3%）にグレード 1 の肺炎が発現した。主な呼吸器系の有害事象（3 例以上に発現）は，呼吸困難，咳嗽，および副鼻腔うっ血各 3 例（25.0%）であった。グレード 3 またはグレード 4 の有害事象（肺塞栓症）が 1 例に認められた。咳嗽，呼吸困難，鼻閉，気道うっ血および鼻漏各 1 例（すべてグレード 1）は治験薬と関連があると判断された（Table 145）。

Table 145. MedDRA 器官別大分類「呼吸器，胸郭および縦隔障害」の有害事象および「感染症および寄生虫症」の肺炎（全サイクル，グレード別）：全投与集団（A5481003 試験：第 1 相）

	パルボシクリブ＋レトロゾール投与 (N=12)			
	因果関係を問わない		治験薬と関連あり	
MedDRA/J v18.1[a] 基本語	グレード 3/4	全グレード	グレード 3/4	全グレード
全有害事象[b]	1 (8.3)	7 (58.3)	0	1 (8.3)
咳嗽	0	3 (25.0)	0	1 (8.3)
呼吸困難	0	3 (25.0)	0	1 (8.3)
副鼻腔うっ血	0	3 (25.0)	0	0
鼻閉	0	2 (16.7)	0	1 (8.3)
口腔咽頭痛	0	1 (8.3)	0	0
肺塞栓症	1 (8.3)	1 (8.3)	0	0
気道うっ血	0	1 (8.3)	0	1 (8.3)
アレルギー性鼻炎	0	1 (8.3)	0	0
鼻漏	0	1 (8.3)	0	1 (8.3)
いびき	0	1 (8.3)	0	0
肺炎[c]	0	1 (8.3)	0	0

引用：A5481003 臨床的安全性解析（5.3.5.3.2）Table 14.3.1.1.2.1.a，Table 14.3.1.2.2.1.a　例数（%）
データカットオフ日：2015 年 1 月 2 日
MedDRA：ICH 国際医薬用語集
a 解析時のコーディングには MedDRA v17.1 を用いた。
b MedDRA v18.1 の器官別大分類「呼吸器，胸郭および縦隔障害」に含まれる有害事象を発現した例数。
c 「全有害事象」の発現例に含まれない。

2.1.5.5.1.3.2. 第 2 相部分

MedDRA 器官別大分類「呼吸器，胸郭および縦隔障害」に分類される有害事象および「感染症および寄生虫症」に分類される肺炎の発現状況を Table 146 に要約した。

呼吸器系の有害事象の発現頻度は，レトロゾール単剤投与群（因果関係を問わない有害事象：26.0%，治験薬と関連のある有害事象：1.3%）と比較してパルボシクリブ＋レトロゾール投与群（因果関係を問わない有害事象：48.2%，治験薬と関連のある有害事象：14.5%）で高かった。

パルボシクリブ＋レトロゾール投与群の主な呼吸器系の有害事象（発現頻度 10%超）は，呼吸困難 15 例（18.1%），咳嗽 11 例（13.3%）および鼻出血 9 例（10.8%）であった。5 例（6.0%）にグレード 4 の有害事象（肺塞栓症）が認められ，4 例（4.8%）にグレード 3 の有害事象（呼吸困難 3 例，労作性呼吸困難 1 例）が認められた。また，グレード 2 およびグレード 3 の肺炎が各 1 例［計 2 例（2.4%）］に認められた［A5481003 臨床的安全性解析 Table 14.3.1.1.2.b］。

レトロゾール単剤投与群では，発現頻度が 10%を超える有害事象は咳嗽 8 例（10.4%）のみであった。レトロゾール単剤投与群でグレード 4 の有害事象が認められた患者はいなかったが，グレード 3 の有害事象（胸水，呼吸困難および気胸）が 2 例（2.6%）に認められた。肺炎は，グレード 1 およびグレード 2 が各 1 例［計 2 例（2.6%）］認められた［A5481003 臨床的安全性解析 Table 14.3.1.1.2.b］。

治験薬と関連のある呼吸器系の有害事象で 2 例以上に発現した事象は鼻出血 5 例（6.0%），呼吸困難 4 例（4.8%），咳嗽および口腔咽頭痛各 2 例（2.4%）であり，すべてパルボシクリブ＋レトロゾール投与群に認められた。いずれの投与群でも治験薬と関連のある肺炎は認められなかった。

Table 146. MedDRA 器官別大分類「呼吸器，胸郭および縦隔障害」の有害事象および「感染症および寄生虫症」の肺炎（全サイクル，グレード別）：全投与集団（A5481003 試験：第 2 相）

	因果関係を問わない				治験薬と関連あり			
	パルボシクリブ＋レトロゾール投与 (N=83)		レトロゾール単剤投与 (N=77)		パルボシクリブ＋レトロゾール投与 (N=83)		レトロゾール単剤投与 (N=77)	
MedDRA/J v18.1[a] 基本語	グレード 3/4	全グレード	グレード 3/4	全グレード	グレード 3/4	全グレード	グレード 3/4	全グレード
全有害事象[b]	9 (10.8)	40 (48.2)	2 (2.6)	20 (26.0)	1 (1.2)	12 (14.5)	0	1 (1.3)
呼吸困難	3 (3.6)	15 (18.1)	1 (1.3)	6 (7.8)	0	4 (4.8)	0	0
咳嗽	0	11 (13.3)	0	8 (10.4)	0	2 (2.4)	0	0
鼻出血	0	9 (10.8)	0	1 (1.3)	0	5 (6.0)	0	1 (1.3)
口腔咽頭痛	0	8 (9.6)	0	1 (1.3)	0	2 (2.4)	0	0
肺塞栓症	5 (6.0)	5 (6.0)	0	0	0	0	0	0
発声障害	0	2 (2.4)	0	1 (1.3)	0	0	0	0
肺炎[c]	1 (1.2)	2 (2.4)	0	2 (2.6)	0	0	0	0
湿性咳嗽	0	2 (2.4)	0	0	0	1 (1.2)	0	0
喘息	0	1 (1.2)	0	0	0	0	0	0
カタル	0	1 (1.2)	0	1 (1.3)	0	0	0	0
慢性閉塞性肺疾患	0	1 (1.2)	0	0	0	0	0	0
労作性呼吸困難	1 (1.2)	1 (1.2)	0	2 (2.6)	1 (1.2)	1 (1.2)	0	0
鼻閉	0	1 (1.2)	0	0	0	0	0	0
鼻乾燥	0	1 (1.2)	0	0	0	1 (1.2)	0	0
閉塞性気道障害	0	1 (1.2)	0	0	0	0	0	0
胸膜炎	0	1 (1.2)	0	1 (1.3)	0	0	0	0
気道うっ血	0	1 (1.2)	0	0	0	0	0	0
アレルギー性鼻炎	0	1 (1.2)	0	1 (1.3)	0	0	0	0
鼻漏	0	1 (1.2)	0	0	0	0	0	0
低音性連続性ラ音	0	1 (1.2)	0	0	0	0	0	0
副鼻腔うっ血	0	1 (1.2)	0	0	0	0	0	0
気管痛	0	1 (1.2)	0	0	0	0	0	0
上気道咳症候群	0	1 (1.2)	0	0	0	0	0	0
喘鳴	0	1 (1.2)	0	0	0	0	0	0

Table 146. MedDRA 器官別大分類「呼吸器，胸郭および縦隔障害」の有害事象および「感染症および寄生虫症」の肺炎（全サイクル，グレード別）：全投与集団（A5481003 試験：第 2 相）

	因果関係を問わない				治験薬と関連あり			
	パルボシクリブ＋レトロゾール投与 (N=83)		レトロゾール単剤投与 (N=77)		パルボシクリブ＋レトロゾール投与 (N=83)		レトロゾール単剤投与 (N=77)	
MedDRA/J v18.1[a] 基本語	グレード 3/4	全グレード	グレード 3/4	全グレード	グレード 3/4	全グレード	グレード 3/4	全グレード

引用：A5481003 臨床的安全性解析（5.3.5.3.2）Table 14.3.1.1.2.b，Table 14.3.1.2.1.4.b 例数（%）
データカットオフ日：2015 年 1 月 2 日
MedDRA：ICH 国際医薬用語集
a 解析時のコーディングには MedDRA v17.1 を用いた。
b MedDRA v17.1 の器官別大分類「呼吸器，胸郭および縦隔障害」に含まれる有害事象を発現した例数（基本語の肺炎は本器官別大分類に含まれず，器官別大分類「感染症および寄生虫症」に含まれる）。
c 「全有害事象」の発現例に含まれない。

2.1.5.5.2. パルボシクリブとフルベストラントを併用投与した試験

2.1.5.5.2.1. A5481023 試験

MedDRA 器官別大分類「呼吸器，胸郭および縦隔障害」に分類される有害事象および「感染症および寄生虫症」に分類される肺炎の発現状況を Table 147 に要約した。

呼吸器系の有害事象の発現頻度は，プラセボ＋フルベストラント投与群（因果関係を問わない有害事象：27.3%，治験薬と関連のある有害事象：7.0%）と比較してパルボシクリブ＋フルベストラント投与群（因果関係を問わない有害事象：35.4%，治験薬と関連のある有害事象：12.2%）で高かった。パルボシクリブ＋フルベストラント投与群（345 例）の主な呼吸器系の有害事象（発現頻度 5%超）は，咳嗽 45 例（13.0%），呼吸困難 37 例（10.7%），口腔咽頭痛 32 例（9.3%）および鼻出血 19 例（5.5%）であった。プラセボ＋フルベストラント投与群（172 例）でも咳嗽 18 例（10.5%），呼吸困難 11 例（6.4%）および口腔咽頭痛 9 例（5.2%）は発現頻度が高かった。

パルボシクリブ＋フルベストラント投与群では，1 例（0.3%）にグレード 4 の呼吸困難が認められ，5 例（1.4%）にグレード 3 の呼吸器系の有害事象が発現した。グレード 3 の呼吸器系の有害事象のうち 2 例以上に発現したのは肺塞栓症 3 例（0.9%）のみであり，肺塞栓症はすべて，治験薬と関連なしと判断された。プラセボ＋フルベストラント投与群では 2 例以上に発現したグレード 3 またはグレード 4 の呼吸器系の有害事象はなかった（A5481023 治験総括報告書 Table 14.3.1.1.2，Table 147）。

間質性肺疾患および肺臓炎

データカットオフ日時点で，間質性肺疾患および肺臓炎は認められなかった（Table 147）。

Table 147. MedDRA 器官別大分類「呼吸器，胸郭および縦隔障害」の有害事象および「感染症および寄生虫症」の肺炎（全サイクル，グレード別）：全投与集団（A5481023 試験）

	因果関係を問わない				治験薬と関連あり			
	パルボシクリブ＋フルベストラント投与 (N=345)		プラセボ＋フルベストラント投与 (N=172)		パルボシクリブ＋フルベストラント投与 (N=345)		プラセボ＋フルベストラント投与 (N=172)	
MedDRA/J v18.1[a] 基本語	グレード 3/4	全グレード	グレード 3/4	全グレード	グレード 3/4	全グレード	グレード 3/4	全グレード
全有害事象[b]	6 (1.7)	122 (35.4)	5 (2.9)	47 (27.3)	0	42 (12.2)	0	12 (7.0)
咳嗽	0	45 (13.0)	0	18 (10.5)	0	6 (1.7)	0	5 (2.9)
呼吸困難	1 (0.3)	37 (10.7)	1 (0.6)	11 (6.4)	0	12 (3.5)	0	4 (2.3)
口腔咽頭痛	0	32 (9.3)	0	9 (5.2)	0	10 (2.9)	0	2 (1.2)
鼻出血	0	19 (5.5)	0	2 (1.2)	0	9 (2.6)	0	1 (0.6)
鼻閉	0	6 (1.7)	0	2 (1.2)	0	0	0	0
湿性咳嗽	0	6 (1.7)	1 (0.6)	1 (0.6)	0	1 (0.3)	0	0
鼻漏	0	6 (1.7)	0	1 (0.6)	0	1 (0.3)	0	0
胸水	0	5 (1.4)	0	5 (2.9)	0	1 (0.3)	0	0
発声障害	0	4 (1.2)	0	2 (1.2)	0	2 (0.6)	0	1 (0.6)
労作性呼吸困難	0	4 (1.2)	0	0	0	3 (0.9)	0	0
鼻の炎症	0	3 (0.9)	0	0	0	3 (0.9)	0	0
肺炎[c]	1 (0.3)	3 (0.9)	1 (0.6)	4 (2.3)	0	0	0	1 (0.6)
肺塞栓症	3 (0.9)	3 (0.9)	0	0	0	0	0	0
副鼻腔うっ血	0	2 (0.6)	0	1 (0.6)	0	0	0	0
気管支閉塞	0	1 (0.3)	0	0	0	0	0	0
慢性閉塞性肺疾患	1 (0.3)	1 (0.3)	1 (0.6)	1 (0.6)	0	0	0	0
咽喉乾燥	0	1 (0.3)	0	0	0	0	0	0
発作性夜間呼吸困難	0	1 (0.3)	0	0	0	0	0	0
しゃっくり	0	1 (0.3)	0	0	0	0	0	0
低換気	0	1 (0.3)	0	0	0	0	0	0
喉頭出血	0	1 (0.3)	0	0	0	0	0	0
喉頭の炎症	0	1 (0.3)	0	0	0	1 (0.3)	0	0
鼻部不快感	0	1 (0.3)	0	0	0	1 (0.3)	0	0
鼻乾燥	0	1 (0.3)	0	0	0	0	0	0
咽頭紅斑	0	1 (0.3)	0	0	0	0	0	0
咽頭の炎症	0	1 (0.3)	0	0	0	1 (0.3)	0	0
咽頭浮腫	0	1 (0.3)	0	0	0	1 (0.3)	0	0
胸膜痛	1 (0.3)	1 (0.3)	0	0	0	0	0	0

Table 147. MedDRA 器官別大分類「呼吸器，胸郭および縦隔障害」の有害事象および「感染症および寄生虫症」の肺炎（全サイクル，グレード別）：全投与集団（A5481023 試験）

	因果関係を問わない				治験薬と関連あり			
	パルボシクリブ＋フルベストラント投与 (N=345)		プラセボ＋フルベストラント投与 (N=172)		パルボシクリブ＋フルベストラント投与 (N=345)		プラセボ＋フルベストラント投与 (N=172)	
MedDRA/J v18.1[a] 基本語	**グレード 3/4**	**全グレード**	**グレード 3/4**	**全グレード**	**グレード 3/4**	**全グレード**	**グレード 3/4**	**全グレード**
気道うっ血	0	1 (0.3)	0	0	0	0	0	0
アレルギー性鼻炎	0	1 (0.3)	0	0	0	0	0	0
副鼻腔障害	0	1 (0.3)	0	0	0	0	0	0
くしゃみ	0	1 (0.3)	0	1 (0.6)	0	0	0	0
上気道咳症候群	0	1 (0.3)	0	1 (0.6)	0	0	0	0
喘鳴	0	1 (0.3)	0	1 (0.6)	0	0	0	0

引用：A5481023 治験総括報告書（5.3.5.1.3）Table 14.3.1.1.2，Table 14.3.1.2.1.2. 例数（%）
データカットオフ日：2014 年 12 月 5 日
MedDRA：ICH 国際医薬用語集
a 解析時のコーディングには MedDRA v17.1 を用いた。
b MedDRA v17.1 の器官別大分類「呼吸器，胸郭および縦隔障害」に含まれる有害事象を発現した例数（基本語の肺炎は本器官別大分類に含まれず，器官別大分類「感染症および寄生虫症」に含まれる）。
c 「全有害事象」の発現例に含まれない。

2.1.5.5.3. 間質性肺疾患および肺臓炎を発現した進行乳癌を含む悪性疾患を有する患者の概略

A5481003 試験第 2 相に組み入れられたレトロゾール単剤投与群の進行乳癌患者に非重篤な有害事象として肺臓炎が認められた。また，A5481008 試験ではパルボシクリブ＋レトロゾール投与群に重篤な有害事象として肺臓炎および間質性肺疾患が認められ，プラセボ＋レトロゾール投与群にも肺臓炎が認められた（2.1.5.5.1.1 項，A5481003 臨床的安全性解析 Table 14.3.1.1.3.b, Table 14.3.1.3.2.b）。

2.1.5.6. 静脈血栓塞栓症

ファイザー社が治験依頼者として実施したパルボシクリブの臨床試験で発現した静脈血栓塞栓症（MedDRA 器官別大分類「血管障害」に含まれる静脈血栓塞栓症および「呼吸器，胸郭および縦隔障害」の肺塞栓症）を Table 148 および Table 149 に要約した。なお，A5481008 試験，A5481003 試験，A5481023 試験，A5481001 試験および A5481004 試験では有害事象，継続中の A5481034 試験および A5481027 試験では重篤な有害事象を要約した。A5481010 試験（第 1 相および第 2 相部分），A5481019 試験および A5481013 試験では，静脈血栓塞栓症は認められなかった。

静脈血栓塞栓症のうち，パルボシクリブ投与例でみられた主な事象は肺塞栓症 17 例［盲検薬（パルボシクリブまたはプラセボ）＋レトロゾール投与を受けている 1 例を除く］であった。このうち 1 例で肺塞栓症は治験薬と関連があると判断された。A5481008 試験では，パルボシクリブ＋レトロゾール投与群の 1 例［患者 ID 12861003（事象 ID 2014264662）］は肺塞栓症により死亡したが，治験薬と関連なしと判断された（Table 58）。

盲検薬投与例の 1 例に肺塞栓症が認められ，盲検薬と関連があると判断された。肺塞栓症はプラセボの投与を受けた 5 例（5 例全例が A5481008 試験のプラセボ＋レトロゾール投与群）にも認められ，このうち 1 例［患者 ID 12501001（事象 ID 2014264850）］で死亡に至った肺塞栓症が認められ，治験薬と関連があると判断された（Table 58）。

Table 148. ファイザー社が治験依頼者として実施したパルボシクリブの臨床試験で発現した静脈血栓塞栓症（因果関係を問わない）

	因果関係を問わない有害事象／重篤な有害事象 [b]							
	A5481008 (N=666)		A5481003	A5481034	A5481027	A5481023	A5481001	A5481004
MedDRA/J v18.1[a] 基本語	PB+LZ (N=444)	PL+LZ (N=222)	(N=95)[c]	(N=291)	(N=172)[d]	(N=345)[e]	(N=74)	(N=51)
肺塞栓症	7 (1.6)	5 (2.3)	6 (6.3)	0	1 (0.6)	3 (0.9)	1 (1.4)	0
深部静脈血栓症	4 (0.9)	1 (0.5)	0	1 (0.3)	0	1 (0.3)	0	1 (2.0)
塞栓症	1 (0.2)	1 (0.5)	0	0	0	0	0	0
骨盤静脈血栓症	0	1 (0.5)	0	0	0	0	0	0
末梢血管塞栓症	1 (0.2)	0	0	0	0	0	0	0
血栓後症候群	1 (0.2)	0	0	0	0	0	0	0
血栓性静脈炎	2 (0.5)	0	0	0	0	0	0	0
表在性血栓性静脈炎	1 (0.2)	0	0	0	0	0	0	0
鎖骨下静脈血栓症	0	0	0	0	0	1 (0.3)	0	0
大静脈血栓症	0	0	0	0	0	1 (0.3)	0	0

引用：Table 1，A5481008 治験総括報告書（5.3.5.1.2）Table 14.3.1.1.2，A5481003 臨床的安全性解析（5.3.5.3.2）Table 14.3.1.1.2.1.a, Table 14.3.1.1.2.b，A5481034 臨床的安全性解析（5.3.5.4.2）Table 4.4.1.1，A5481027 臨床的安全性解析（5.3.5.4.3）Table 4.3.1.1，A5481023 治験総括報告書（5.3.5.1.3）Table 14.3.1.1.2，A5481001 治験総括報告書（5.3.3.2.1）Table 10.3.3，A5481004 治験総括報告書（5.3.5.4.1）Table 14.3.1.2.9.1，Table 14.3.1.2.11.2.1.1

例数（%）

MedDRA：ICH 国際医薬用語集，PB：パルボシクリブ，LZ：レトロゾール，PL：プラセボ

a 解析時のコーディングには MedDRA v18.1（A5481008 試験，A5481027 試験，A5481034 試験），v17.1（A5481003 試験，A5481023 試験），v16.0（A5481004 試験），v11.0（A5481001 試験）を用いた。

b A5481008 試験，A5481003 試験，A5481023 試験，A5481001 試験および A5481004 試験では有害事象，A5481034 試験および A5481027 試験では重篤な有害事象を要約した。なお，A5481010 試験（第 1 相および第 2 相部分），A5481019 試験および A5481013 試験では，静脈血栓塞栓症は認められなかった。

c パルボシクリブ＋レトロゾール投与群（第 1 相および第 2 相部分）。レトロゾール単剤投与群（第 2 相部分）では静脈血栓塞栓症は認められなかった。

d 盲検薬（パルボシクリブまたはプラセボ）＋レトロゾール

e パルボシクリブ＋フルベストラント投与群。プラセボ＋フルベストラント投与群では静脈血栓塞栓症は認められなかった。

Table 149. ファイザー社が治験依頼者として実施したパルボシクリブの臨床試験で発現した静脈血栓塞栓症（治験薬と関連あり）

	治験薬と関連のある有害事象／重篤な有害事象 [b]							
	A5481008 (N=666)		A5481003	A5481034	A5481027	A5481023	A5481001	A5481004
MedDRA/J v18.1[a] 基本語	PB+LZ (N=444)	PL+LZ (N=222)	(N=95)[c]	(N=291)	(N=172)[d]	(N=345)[e]	(N=74)	(N=51)
肺塞栓症	1 (0.2)	1 (0.5)	0	0	1 (0.6)	0	0	0
深部静脈血栓症	3 (0.7)	0	0	0	0	0	0	0
塞栓症	0	0	0	0	0	0	0	0
骨盤静脈血栓症	0	0	0	0	0	0	0	0
末梢血管塞栓症	1 (0.2)	0	0	0	0	0	0	0
血栓後症候群	0	0	0	0	0	0	0	0
血栓性静脈炎	0	0	0	0	0	0	0	0
表在性血栓性静脈炎	0	0	0	0	0	0	0	0
鎖骨下静脈血栓症	0	0	0	0	0	0	0	0
大静脈血栓症	0	0	0	0	0	0	0	0

引用：Table 1，A5481008 治験総括報告書（5.3.5.1.2）Table 14.3.1.2.1.4，A5481003 臨床的安全性解析（5.3.5.3.2）Table 14.3.1.2.5.1.a, Table 14.3.1.2.4.b，A5481034 臨床的安全性解析（5.3.5.4.2）Table 4.4.1.2，A5481027 臨床的安全性解析（5.3.5.4.3）Table 4.3.1.2，A5481023 治験総括報告書（5.3.5.1.3）Table 14.3.1.2.1.2，A5481001 治験総括報告書（5.3.3.2.1）Table 10.3.3，A5481004 治験総括報告書（5.3.5.4.1）Table 14.3.1.2.9.1，Table 14.3.1.2.11.2.1.1

例数（%）

MedDRA：ICH 国際医薬用語集，PB：パルボシクリブ，LZ：レトロゾール，PL：プラセボ

a 解析時のコーディングには MedDRA v18.1（A5481008 試験，A5481027 試験，A5481034 試験），v17.1（A5481003 試験，A5481023 試験），v16.0（A5481004 試験），v11.0（A5481001 試験）を用いた。

b A5481008 試験，A5481003 試験，A5481023 試験，A5481001 試験および A5481004 試験では有害事象，A5481034 試験および A5481027 試験では重篤な有害事象を要約した。なお，A5481010 試験（第 1 相および第 2 相部分），A5481019 試験および A5481013 試験では，静脈血栓塞栓症は認められなかった。

c パルボシクリブ＋レトロゾール投与群（第 1 相および第 2 相部分）。レトロゾール単剤投与群（第 2 相部分）では静脈血栓塞栓症は認められなかった。

d 盲検薬（パルボシクリブまたはプラセボ）＋レトロゾール

e パルボシクリブ＋フルベストラント投与群。プラセボ＋フルベストラント投与群では静脈血栓塞栓症は認められなかった。

2.2. 個別有害事象の文章による説明

パルボシクリブの臨床試験に参加した患者の治験薬投与期間中および治験薬最終投与後 28 日間（A5481001 試験では 30 日間）の安全性に関して叙述を作成した。

ファイザー社が治験依頼者として実施した臨床試験および医師主導臨床試験において死亡を含む重篤な有害事象が発現した患者に関する叙述を国際医学団体協議会［Council for International Organization of Medical Sciences（CIOMS）］I 様式で作成し，第 5 部に添付した。

また，完了した試験において以下の事象を発現した患者について叙述を作成し，第 5 部のそれぞれ治験総括報告書内に提示した。

- 疾患進行または死亡以外の理由（有害事象，全般的な健康状態の低下，有害事象以外の理由による同意撤回など）により治験薬の投与を中止した患者
- 臨床的に特に注目すべき有害事象が発現した患者（2.1.5 項）
- MedDRA 基本語の「発熱」または「体温上昇」にコード化される有害事象が発現し，試験期間中に好中球数の減少（<1000 mm^3）を呈した患者
- グレード 4 の非血液学的有害事象が発現した患者

3. 臨床検査値の評価

3.1. パルボシクリブとレトロゾールを併用投与した試験

3.1.1. A5481008 試験

3.1.1.1. 全体集団

血液学的検査

有害事象として報告された血液学的検査値異常については 2.1.1.1.1 項に提示した。また，好中球減少症および血小板減少症については，それぞれ 2.1.5.1.1.1 項および 2.1.5.2.1.1 項に提示した。

血液学的検査値異常を Table 150 に要約した。血液学的検査値異常は，ヘモグロビン増加（パルボシクリブ＋レトロゾール投与群 2.5%，プラセボ＋レトロゾール投与群 9.0%）を除き，プラセボ＋レトロゾール投与群よりパルボシクリブ＋レトロゾール投与群で発現頻度が高かった。

パルボシクリブ＋レトロゾール投与群では，大部分の患者で白血球数（96.6%）および好中球数（95.3%）の異常および貧血（77.9%）が認められ，過半数の患者で血小板数（63.1%）の異常が認められた。好中球数を除くと，パルボシクリブ＋レトロゾール投与群の血液学的検査値異常の大部分はグレード 1 またはグレード 2 であった。また，グレード 3 の好中球数異常は過半数（55.6%）の患者に認められ，さらにグレード 4 の好中球数異常が 11.5%の患者に認められた。

Table 150. 血液学的検査値異常（全サイクル，グレード別）：全投与集団（A5481008 試験）

投与群	パルボシクリブ +レトロゾール投与						プラセボ +レトロゾール投与					
血液学的検査 CTCAE v4.0	N	グレード 1	グレード 2	グレード 3	グレード 4	合計	N	グレード 1	グレード 2	グレード 3	グレード 4	合計
貧血	444	226 (50.9)	94 (21.2)	26 (5.9)	NE	346 (77.9)	221	77 (34.8)	10 (4.5)	5 (2.3)	NE	92 (41.6)
ヘモグロビン増加	444	10 (2.3)	0	1 (0.2)	NE	11 (2.5)	221	20 (9.0)	0	0	NE	20 (9.0)
好中球（絶対数）	444	20 (4.5)	105 (23.6)	247 (55.6)	51 (11.5)	423 (95.3)	221	32 (14.5)	9 (4.1)	3 (1.4)	1 (0.5)	45 (20.4)
血小板	444	248 (55.9)	24 (5.4)	6 (1.4)	2 (0.5)	280 (63.1)	221	28 (12.7)	2 (0.9)	0	0	30 (13.6)
白血球	444	62 (14.0)	209 (47.1)	153 (34.5)	5 (1.1)	429 (96.6)	221	46 (20.8)	9 (4.1)	1 (0.5)	0	56 (25.3)

引用：A5481008 治験総括報告書（5.3.5.1.2）Table 14.3.4.1.5.1 例数（%）

データカットオフ日：2016 年 2 月 26 日

NE：CTCAE version 4.0 でグレードが定義されていない，または臨床検査値では当該 CTCAE グレードの基準に合致するか推定できない，CTCAE：有害事象共通用語規準

血液学的検査値のグレードシフトに関して，ベースライン時にグレード 2 以下の検査値がベースライン後にグレード 3 以上に変化した患者について検査項目別に Table 151 に要約した。全般的に, ベースライン時グレード 2 以下からベースライン後グレード 3 以上に変化した患者の割合は, プラセボ＋レトロゾール投与群と比較しパルボシクリブ＋レトロゾール投与群で高く，そのほとんどがグレード 3 への変化であった。パルボシクリブ＋レトロゾール投与群では, ベースライン時グレード 2 以下からベースライン後グレード 4 への変化の多くは，好中球数（11.5%）であった。

Table 151. 血液学的検査値のベースラインからのグレードシフト（グレード 2 以下からグレード 3 以上へのシフト）：全投与集団（A5481008 試験）

投与群	パルボシクリブ +レトロゾール投与			プラセボ +レトロゾール投与		
血液学的検査 CTCAE v4.0	N	グレード 3	グレード 4	N	グレード 3	グレード 4
貧血	444	26 (5.9)	NE	221	5 (2.3)	NE
ヘモグロビン増加	444	1 (0.2)	NE	221	0	NE
好中球（絶対数）	444	247 (55.6)	51 (11.5)	221	2 (0.9)	1 (0.5)
血小板	444	6 (1.4)	2 (0.5)	221	0	0
白血球	444	153 (34.5)	5 (1.1)	221	1 (0.5)	0

引用：A5481008 治験総括報告書（5.3.5.1.2）Table 14.3.4.1.5.4 例数（%）
データカットオフ日：2016 年 2 月 26 日
NE : CTCAE version 4.0 でグレードが定義されていない，または臨床検査値では当該 CTCAE グレードの基準に合致するか推定できない，CTCAE：有害事象共通用語規準

血液生化学検査

有害事象として報告された血液生化学検査値異常については 2.1.1.1.1 項に提示した。

血液生化学検査値異常を Table 152 に要約した。いずれの投与群でも血液生化学検査値異常のほとんどがグレード判定外またはグレード 1 であった。

パルボシクリブ＋レトロゾール投与群の主な血液生化学検査値異常（発現頻度 25%以上）は，クレアチニン増加（95.7%），AST 増加（51.6%），ALT 増加（43.0%），ALP 増加（37.2%），低カルシウム血症（33.1%）および低マグネシウム血症（25.0%）であった。概して，血液生化学検査値異常が認められた患者の割合は両投与群間で同程度であったが，ALT 増加，AST 増加および低カルシウム血症については，プラセボ＋レトロゾール投与群よりパルボシクリブ＋レトロゾール投与群で発現頻度が高かった（発現頻度の差が 10%超）。

Table 152. 血液生化学検査値異常（全サイクル，グレード別）：全投与集団（A5481008 試験）

投与群	パルボシクリブ+レトロゾール投与						プラセボ+レトロゾール投与					
血液生化学検査	N	グレード 1	グレード 2	グレード 3	グレード 4	合計	N	グレード 1	グレード 2	グレード 3	グレード 4	合計
ALT	444	161 (36.3)	19 (4.3)	10 (2.3)	1 (0.2)	191 (43.0)	221	63 (28.5)	3 (1.4)	0	0	66 (29.9)
ALP	444	138 (31.1)	21 (4.7)	6 (1.4)	0	165 (37.2)	221	80 (36.2)	12 (5.4)	0	0	92 (41.6)
AST	444	204 (45.9)	10 (2.3)	15 (3.4)	0	229 (51.6)	221	70 (31.7)	4 (1.8)	2 (0.9)	0	76 (34.4)
総ビリルビン	444	18 (4.1)	6 (1.4)	3 (0.7)	0	27 (6.1)	221	11 (5.0)	1 (0.5)	0	0	12 (5.4)
クレアチニン	444	355 (80.0)	64 (14.4)	5 (1.1)	1 (0.2)	425 (95.7)	221	181 (81.9)	19 (8.6)	0	0	200 (90.5)
高カルシウム血症	444	87 (19.6)	1 (0.2)	0	0	88 (19.8)	221	49 (22.2)	1 (0.5)	2 (0.9)	0	52 (23.5)
高カリウム血症	444	73 (16.4)	21 (4.7)	4 (0.9)	0	98 (22.1)	221	26 (11.8)	13 (5.9)	1 (0.5)	0	40 (18.1)
高マグネシウム血症	444	57 (12.8)	NE	4 (0.9)	1 (0.2)	62 (14.0)	221	25 (11.3)	NE	4 (1.8)	0	29 (13.1)
高ナトリウム血症	444	55 (12.4)	20 (4.5)	6 (1.4)	0	81 (18.2)	221	26 (11.8)	6 (2.7)	1 (0.5)	0	33 (14.9)
低アルブミン血症	444	81 (18.2)	13 (2.9)	1 (0.2)	NE	95 (21.4)	221	36 (16.3)	5 (2.3)	0	NE	41 (18.6)
低カルシウム血症	444	117 (26.4)	21 (4.7)	4 (0.9)	5 (1.1)	147 (33.1)	221	42 (19.0)	3 (1.4)	1 (0.5)	0	46 (20.8)
低カリウム血症	444	87 (19.6)	NE	9 (2.0)	0	96 (21.6)	221	32 (14.5)	NE	2 (0.9)	0	34 (15.4)
低マグネシウム血症	444	104 (23.4)	5 (1.1)	1 (0.2)	1 (0.2)	111 (25.0)	221	35 (15.8)	1 (0.5)	0	0	36 (16.3)
低ナトリウム血症	444	82 (18.5)	NE	9 (2.0)	0	91 (20.5)	221	31 (14.0)	NE	4 (1.8)	0	35 (15.8)

引用：A5481008 治験総括報告書（5.3.5.1.2）Table 14.3.4.1.6.1 例数（%）

データカットオフ日：2016 年 2 月 26 日

ALT：アラニンアミノトランスフェラーゼ，ALP：アルカリホスファターゼ，AST：アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ，CTCAE：有害事象共通用語規準，NE：CTCAE version 4.0 でグレードが定義されていない，または臨床検査値では当該 CTCAE グレードの基準に合致するか推定できない

血液生化学検査値のグレードシフトに関して，ベースライン時にグレード 2 以下の検査値がベースライン後にグレード 3 以上に変化した患者について検査項目別に Table 153 に要約した。ALT および AST がベースライン時グレード 2 以下からベースライン後グレード 3 以上に変化した患者は，パルボシクリブ＋レトロゾール投与群でそれぞれ 11 例（2.5%）および 15 例（3.4%）であり，プラセボ＋レトロゾール投与群ではそれぞれ 0 例および 2 例（0.9%）であった。ベースライン時グレード 2 以下からベースライン後グレード 3 以上に変化した患者の割合はプラセボ＋レトロゾール投与群と比較し，パルボシクリブ＋レトロゾール投与群で高かったが，いずれの投与群でもその割合は低かった。

Table 153. 血液生化学検査値のベースラインからのグレードシフト（グレード 2 以下からグレード 3 以上へのシフト）：全投与集団（A5481008 試験）

投与群	パルボシクリブ +レトロゾール投与			プラセボ +レトロゾール投与		
血液生化学検査 CTCAE v4.0	N	グレード 3	グレード 4	N	グレード 3	グレード 4
ALT	444	10 (2.3)	1 (0.2)	221	0	0
ALP	444	6 (1.4)	0	221	0	0
AST	444	15 (3.4)	0	221	2 (0.9)	0
総ビリルビン	444	3 (0.7)	0	221	0	0
クレアチニン	444	5 (1.1)	1 (0.2)	221	0	0
高カルシウム血症	444	0	0	221	2 (0.9)	0
高カリウム血症	444	4 (0.9)	0	221	1 (0.5)	0
高マグネシウム血症	444	3 (0.7)	1 (0.2)	221	4 (1.8)	0
高ナトリウム血症	444	6 (1.4)	0	221	1 (0.5)	0
低アルブミン血症	444	1 (0.2)	NE	221	0	NE
低カルシウム血症	444	4 (0.9)	5 (1.1)	221	1 (0.5)	0
低カリウム血症	444	9 (2.0)	0	221	2 (0.9)	0
低マグネシウム血症	444	1 (0.2)	1 (0.2)	221	0	0
低ナトリウム血症	444	9 (2.0)	0	221	4 (1.8)	0

引用：A5481008 治験総括報告書（5.3.5.1.2）Table 14.3.4.1.6.4　例数（%）
データカットオフ日：2016 年 2 月 26 日
ALT : アラニンアミノトランスフェラーゼ，ALP : アルカリホスファターゼ，AST : アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ，CTCAE : 有害事象共通用語規準，NE : 推定不能（臨床検査値では当該 CTCAE グレードの基準に合致するか推定できない）

本治験で薬物性肝障害を疑わせるシグナルは認められなかった（A5481008 治験総括報告書 Table 16.2.8.1.4.2）。Hy's Law の基準を以下に示す。

- ベースライン時の AST または ALT および総ビリルビンが基準値内の場合：
  - ベースライン後に，AST または ALT が基準値上限の 3 倍以上に上昇。同時に，総ビリルビンが基準値上限の 2 倍以上で溶血を認めない，かつ ALP が基準値上限の 2 倍以下または不明。
- ベースライン時の AST，ALT または総ビリルビンが基準値上限を超えている場合：
  - AST または ALT のベースライン値がすでに基準値を超えている患者については，AST または ALT がベースライン値の 2 倍以上かつ基準値上限の 3 倍以上，または基準値上限の 8 倍以上に上昇（いずれか低い方の値で判定）。

同時に以下に該当する

- 総ビリルビンのベースライン値がすでに基準値を超えている患者については，総ビリルビンがベースライン値から基準値上限値分の上昇，または基準値上限の 3 倍以上に上昇（いずれか低い方の値で判定）。

パルボシクリブ＋レトロゾール投与群に Hy's Law が疑われる臨床検査値（ALT または AST と総ビリルビン）異常が 3 例（患者 ID 10281001，患者 ID 10561006，患者 ID 11261008）に認められたが, いずれの患者も Hy's Law に該当しなかった。プラセボ＋レトロゾール投与群には Hy's Law が疑われる臨床検査値異常がみられた患者はいなかった（A5481008 治験総括報告書 Table 16.2.8.1.4.2）。

3.1.1.2. 日本人集団

血液学的検査

血液学的検査値異常を Table 154 に要約した。血液学的検査値異常は，ヘモグロビン増加（パルボシクリブ＋レトロゾール投与群 0%，プラセボ＋レトロゾール投与群 14.3%）を除き，プラセボ＋レトロゾール投与群よりパルボシクリブ＋レトロゾール投与群で発現頻度が高かった。

パルボシクリブ＋レトロゾール投与群では, 大部分の患者で白血球数（96.9%）, 好中球数（93.8%）, 貧血（87.5%）および血小板数（78.1%）の異常が認められた。白血球数異常は過半数（62.5%）の患者にグレード 3 の検査値異常がみられたが，グレード 4 の検査値異常はみられなかった。好中球数異常は，大部分がグレード 3（53.1%）またはグレード 4（34.4%）であった。パルボシクリブ＋レトロゾール投与群の貧血および血小板数異常の大部分はグレード 1 またはグレード 2 であった。

Table 154. 日本人患者における血液学的検査値異常（全サイクル，グレード別）：全投与集団（A5481008 試験）

投与群	パルボシクリブ +レトロゾール投与						プラセボ +レトロゾール投与					
血液学的検査 CTCAE v4.0	N	グレード 1	グレード 2	グレード 3	グレード 4	合計	N	グレード 1	グレード 2	グレード 3	グレード 4	合計
貧血	32	18 (56.3)	7 (21.9)	3 (9.4)	NE	28 (87.5)	14	3 (21.4)	1 (7.1)	1 (7.1)	NE	5 (35.7)
ヘモグロビン増加	32	0	0	0	NE	0	14	2 (14.3)	0	0	NE	2 (14.3)
好中球（絶対数）	32	0	2 (6.3)	17 (53.1)	11 (34.4)	30 (93.8)	14	3 (21.4)	1 (7.1)	0	0	4 (28.6)
血小板	32	18 (56.3)	5 (15.6)	2 (6.3)	0	25 (78.1)	14	1 (7.1)	0	0	0	1 (7.1)
白血球	32	3 (9.4)	8 (25.0)	20 (62.5)	0	31 (96.9)	14	4 (28.6)	1 (7.1)	0	0	5 (35.7)

引用：A5481008 臨床的安全性解析（5.3.5.3.2）Table 14.3.4.1.5.1.j 例数（%）
データカットオフ日：2016 年 2 月 26 日
CTCAE：有害事象共通用語規準，NE：CTCAE version 4.0 でグレードが定義されていない，または臨床検査値では当該 CTCAE グレードの基準に合致するか推定できない

血液学的検査値のグレードシフトに関して，ベースライン時にグレード 2 以下の検査値がベースライン後にグレード 3 以上に変化した患者について検査項目別に Table 155 に要約した。全般的に, ベースライン時グレード 2 以下からベースライン後グレード 3 以上に変化した患者の割合は, プラセボ＋レトロゾール投与群と比較しパルボシクリブ＋レトロゾール投与群で高く，そのほとんどがグレード 3 への変化であった。パルボシクリブ＋レトロゾール投与群では, ベースライン時グレード 2 以下からベースライン後グレード 4 への変化は，好中球数（34.4%）であった。

Table 155. 日本人患者における血液学的検査値のベースラインからのグレードシフト（グレード 2 以下からグレード 3 以上へのシフト）：全投与集団（A5481008 試験）

投与群	パルボシクリブ +レトロゾール投与			プラセボ +レトロゾール投与		
血液学的検査 CTCAE v4.0	N	グレード 3	グレード 4	N	グレード 3	グレード 4
貧血	32	3 (9.4)	NE	14	1 (7.1)	NE
ヘモグロビン増加	32	0	NE	14	0	NE
好中球（絶対数）	32	17 (53.1)	11 (34.4)	14	0	0
血小板	32	2 (6.3)	0	14	0	0
白血球	32	20 (62.5)	0	14	0	0

引用：A5481008 臨床的安全性解析（5.3.5.3.2）Table 14.3.4.1.5.4.j　例数（%）
データカットオフ日：2016 年 2 月 26 日
NE : CTCAE version 4.0 でグレードが定義されていない，または臨床検査値では当該 CTCAE グレードの基準に合致するか推定できない，CTCAE：有害事象共通用語規準

血液生化学検査

血液生化学検査値異常を Table 156 に要約した。いずれの投与群でも血液生化学検査値異常のほとんどがグレード判定外またはグレード 1 であった。

パルボシクリブ＋レトロゾール投与群の主な血液生化学検査値異常（発現頻度 25%以上）は，クレアチニン増加（100%），AST 増加（62.5%），低アルブミン血症（59.4%），ALT 増加（53.1%），低カルシウム血症（43.8%）および低カリウム血症（28.1%）であった。血液生化学検査値異常のうち, ALT 増加, AST 増加, 総ビリルビン, 低カルシウム血症および低カリウム血症については, プラセボ＋レトロゾール投与群よりパルボシクリブ＋レトロゾール投与群で発現頻度が高かった（発現頻度の差が 10%超）。

Table 156. 日本人患者における血液生化学検査値異常（全サイクル，グレード別）：全投与集団（A5481008 試験）

投与群	パルボシクリブ +レトロゾール投与						プラセボ +レトロゾール投与					
血液生化学検査 CTCAE v4.0	N	グレード 1	グレード 2	グレード 3	グレード 4	合計	N	グレード 1	グレード 2	グレード 3	グレード 4	合計
ALT	32	12 (37.5)	3 (9.4)	2 (6.3)	0	17 (53.1)	14	4 (28.6)	0	0	0	4 (28.6)
ALP	32	5 (15.6)	1 (3.1)	1 (3.1)	0	7 (21.9)	14	4 (28.6)	0	0	0	4 (28.6)
AST	32	16 (50.0)	2 (6.3)	2 (6.3)	0	20 (62.5)	14	4 (28.6)	0	0	0	4 (28.6)
総ビリルビン	32	2 (6.3)	2 (6.3)	0	0	4 (12.5)	14	0	0	0	0	0
クレアチニン	32	26 (81.3)	5 (15.6)	1 (3.1)	0	32 (100)	14	14 (100)	0	0	0	14 (100)
高カルシウム血症	32	2 (6.3)	0	0	0	2 (6.3)	14	0	0	0	0	0
高カリウム血症	32	3 (9.4)	0	0	0	3 (9.4)	14	1 (7.1)	0	0	0	1 (7.1)
高マグネシウム血症	32	5 (15.6)	NE	1 (3.1)	0	6 (18.8)	14	3 (21.4)	NE	1 (7.1)	0	4 (28.6)
高ナトリウム血症	32	2 (6.3)	1 (3.1)	0	0	3 (9.4)	14	0	0	0	0	0
低アルブミン血症	32	17 (53.1)	2 (6.3)	0	NE	19 (59.4)	14	8 (57.1)	0	0	NE	8 (57.1)
低カルシウム血症	32	12 (37.5)	1 (3.1)	1 (3.1)	0	14 (43.8)	14	2 (14.3)	1 (7.1)	0	0	3 (21.4)
低カリウム血症	32	9 (28.1)	NE	0	0	9 (28.1)	14	1 (7.1)	NE	0	0	1 (7.1)
低マグネシウム血症	32	2 (6.3)	0	0	0	2 (6.3)	14	1 (7.1)	0	0	0	1 (7.1)
低ナトリウム血症	32	5 (15.6)	NE	0	0	5 (15.6)	14	1 (7.1)	NE	0	0	1 (7.1)

引用：A5481008 臨床的安全性解析（5.3.5.3.2）Table 14.3.4.1.6.1.j 例数（%）

データカットオフ日：2016 年 2 月 26 日

ALT：アラニンアミノトランスフェラーゼ，ALP：アルカリホスファターゼ，AST：アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ，CTCAE：有害事象共通用語規準，NE：CTCAE version 4.0 でグレードが定義されていない，または臨床検査値では当該 CTCAE グレードの基準に合致するか推定できない

血液生化学検査値のグレードシフトに関して，ベースライン時にグレード 2 以下の検査値がベースライン後にグレード 3 以上に変化した患者について検査項目別に Table 157 に要約した。ALT および AST がベースライン時グレード 2 以下からベースライン後グレード 3 以上に変化した患者は，パルボシクリブ＋レトロゾール投与群でそれぞれ 2 例（6.3%）であり，プラセボ＋レトロゾール投与群ではいなかった。ベースライン時グレード 2 以下からベースライン後グレード 3 以上に変化した患者の割合はプラセボ＋レトロゾール投与群と比較し，パルボシクリブ＋レトロゾール投与群で高かったが，いずれの投与群でもその割合は低かった。

Table 157. 日本人患者における血液生化学検査値のベースラインからのグレードシフト（グレード 2 以下からグレード 3 以上へのシフト）：全投与集団（A5481008 試験）

投与群	パルボシクリブ +レトロゾール投与			プラセボ +レトロゾール投与		
血液生化学検査 CTCAE v4.0	N	グレード 3	グレード 4	N	グレード 3	グレード 4
ALT	32	2 (6.3)	0	14	0	0
ALP	32	1 (3.1)	0	14	0	0
AST	32	2 (6.3)	0	14	0	0
総ビリルビン	32	0	0	14	0	0
クレアチニン	32	1 (3.1)	0	14	0	0
高カルシウム血症	32	0	0	14	0	0
高カリウム血症	32	0	0	14	0	0
高マグネシウム血症	32	0	0	14	1 (7.1)	0
高ナトリウム血症	32	0	0	14	0	0
低アルブミン血症	32	0	NE	14	0	NE
低カルシウム血症	32	1 (3.1)	0	14	0	0
低カリウム血症	32	0	0	14	0	0
低マグネシウム血症	32	0	0	14	0	0
低ナトリウム血症	32	0	0	14	0	0

引用：A5481008 臨床的安全性解析（5.3.5.3.2）Table 14.3.4.1.6.4.j　例数（%）
データカットオフ日：2016 年 2 月 26 日
ALT : アラニンアミノトランスフェラーゼ，ALP : アルカリホスファターゼ，AST : アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ, NE : 推定不能（臨床検査値では当該 CTCAE グレードの基準に合致するか推定できない）, CTCAE : 有害事象共通用語規準

3.1.2. A5481010 試験

3.1.2.1. 第 1 相パート 1（Ph1P1）

血液学的検査

有害事象として報告された血液学的検査値異常については 2.1.1.1.2 項に提示した。また，好中球減少症および血小板減少症については，それぞれ 2.1.5.1.1.2 項および 2.1.5.2.1.2 項に提示した。

血液学的検査値異常を Table 158 に要約した。パルボシクリブ 100 mg 投与群および 125 mg 投与群ともに，全例に貧血が認められ，大部分の患者に白血球数異常（パルボシクリブ 100 mg 投与群：83.3%，パルボシクリブ 125 mg 投与群：100%，以下同順），好中球数異常（66.7%，83.3%）およびリンパ球数減少（66.7%，83.3%）が認められた。ほとんどの血液学的検査値異常はグレード 3 以下であり，グレード 4 の血液学的検査値異常は 100 mg 投与群では好中球数 1 例（16.7%）に認められ，125 mg 投与群では好中球数および血小板数各 1 例（16.7%）に認められた。

Table 158. 血液学的検査値異常（全サイクル，グレード別）：（A5481010 試験：第 1 相パート 1）

投与群	パルボシクリブ 100 mgQD					パルボシクリブ 125 mgQD					
血液学的検査 CTCAE v4.0	N	グレード 1	グレード 2	グレード 3	グレード 4	合計	N	グレード 1	グレード 2	グレード 3	グレード 4	合計
貧血	6	3 (50.0)	3 (50.0)	0	NE	6 (100)	6	3 (50.0)	1 (16.7)	2 (33.3)	NE	6 (100)
血小板	6	1 (16.7)	0	0	0	1 (16.7)	6	1 (16.7)	0	0	1 (16.7)	2 (33.3)
白血球	6	1 (16.7)	2 (33.3)	2 (33.3)	0	5 (83.3)	6	2 (33.3)	2 (33.3)	2 (33.3)	0	6 (100)
好中球（絶対数）	6	0	0	3 (50.0)	1 (16.7)	4 (66.7)	6	1 (16.7)	2 (33.3)	1 (16.7)	1 (16.7)	5 (83.3)
リンパ球数増加	6	0	0	0	0	0	6	0	0	0	0	0
リンパ球数減少	6	2 (33.3)	1 (16.7)	1 (16.7)	0	4 (66.7)	6	1 (16.7)	2 (33.3)	2 (33.3)	0	5 (83.3)

引用：A5481010（Phase 1）治験総括報告書（5.3.3.2.2）Table 14.3.4.1.1.1.a 例数（%）
データカットオフ日：2015 年 3 月 31 日
QD：1 日 1 回，NE：推定不能（臨床検査値では当該 CTCAE グレードの基準に合致するか推定できない），CTCAE：有害事象共通用語規準

血液学的検査値のグレードシフトに関して，ベースライン時にグレード 2 以下の検査値がベースライン後にグレード 3 以上に変化した患者について検査項目別に Table 159 に要約した。いずれの投与群でも，グレードシフトの多くが，ベースライン時グレード 2 以下からベースライン後グレード 3 への変化であり，グレード 4 へ変化した患者は，100 mg 投与群では好中球数 1 例（16.7%），125 mg 投与群では血小板数および好中球数各 1 例（16.7%）であった。

Table 159. 血液学的検査値のベースラインからのグレードシフト（グレード 2 以下からグレード 3 以上）（A5481010 試験：第 1 相パート 1）

投与群	パルボシクリブ 100 mgQD			パルボシクリブ 125 mgQD		
血液学的検査 CTCAE v4.0	N	グレード 3	グレード 4	N	グレード 3	グレード 4
貧血	6	0	NE	6	2 (33.3)	NE
ヘモグロビン増加	6	0	NE	6	0	NE
血小板	6	0	0	6	0	1 (16.7)
白血球	6	2 (33.3)	0	6	2 (33.3)	0
好中球（絶対数）	6	3 (50.0)	1 (16.7)	6	1 (16.7)	1 (16.7)
リンパ球減少症	6	1 (16.7)	0	6	2 (33.3)	0

引用：A5481010（Phase 1）治験総括報告書（5.3.3.2.2）Table 14.3.4.1.2.1.a　例数（%）
データカットオフ日：2015 年 3 月 31 日
QD：1 日 1 回，NE：CTCAE version 4.0 でグレードが定義されていない，または臨床検査値では当該 CTCAE グレードの基準に合致するか推定できない，CTCAE：有害事象共通用語規準

血液生化学検査

データカットオフ日（2015 年 3 月 31 日）時点で，パルボシクリブの単剤投与を受けた進行固形癌の日本人患者に認められた血液生化学検査値異常をグレード別に要約した［A5481010（Phase 1）治験総括報告書 Table 14.3.4.1.3.1.a］。血液生化学検査値異常の多くは，いずれの投与群でもグレード 1 またはグレード 2 であった。

血液生化学検査値のグレードシフトに関して，ベースライン時にグレード 2 以下の検査値がベースライン後にグレード 3 以上に変化した患者について検査項目別に Table 160 に要約した。

ベースライン時グレード 2 以下からベースライン後にグレード 3 に変化した患者は少なく，ベースライン後にグレード 4 へ変化した患者も 100 mg 投与群の低カルシウム血症 1 例（16.7%）のみであった。

Table 160. 血液生化学検査値のベースラインからのグレードシフト（グレード2以下からグレード3以上）（A5481010 試験：第1相パート1）

投与群	パルボシクリブ 100 mgQD			パルボシクリブ 125 mgQD		
血液生化学検査 CTCAE v4.0	N	グレード3	グレード4	N	グレード3	グレード4
総ビリルビン	6	0	0	6	0	0
低アルブミン血症	6	0	NE	6	1 (16.7)	NE
AST	6	0	0	6	0	0
ALT	6	1 (16.7)	0	6	0	0
ALP	6	1 (16.7)	0	6	0	0
クレアチニン	6	0	0	6	0	0
高ナトリウム血症	6	0	0	6	0	0
低ナトリウム血症	6	0	0	6	0	0
高カリウム血症	6	0	0	6	0	0
低カリウム血症	6	0	0	6	0	0
高カルシウム血症	6	0	0	6	0	0
低カルシウム血症	6	0	0	6	0	0
低リン酸血症	6	0	0	6	1 (16.7)	0
高血糖	6	0	0	6	0	0
低血糖	6	0	0	6	0	0
高マグネシウム血症	6	0	0	6	0	0
低マグネシウム血症	6	0	0	6	0	0

引用：A5481010（Phase 1）治験総括報告書（5.3.3.2.2）Table 14.3.4.1.4.1.a　例数（%）
データカットオフ日：2015年3月31日
QD：1日1回，NE：推定不能（臨床検査値では当該CTCAEグレードの基準に合致するか推定できない），ALT：アラニンアミノトランスフェラーゼ，AST：アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ，ALP：アルカリホスファターゼ，CTCAE：有害事象共通用語規準

ALTおよびASTが基準値上限の3倍以上に増加し，総ビリルビンも基準値上限の2倍以上に増加した患者が100 mg投与群の1例（患者ID：10011003）に認められた。しかしながら，これらの検査値の増加は同時に発現しておらず，本患者の肝転移病変が大きくなっていることから，Hy's Law該当症例とは判定されなかった［A5481010（Phase 1）治験総括報告書 Figure 14.3.4.4.1.a, Figure 14.3.4.4.2.a，Table 16.2.6.2.a，Table 16.2.8.1.1.a］。

3.1.2.2. 第1相パート2（Ph1P2）

血液学的検査

データカットオフ日（2015年3月31日）時点で，パルボシクリブとレトロゾールの併用投与を受けた進行乳癌の日本人患者に認められた血液学的検査値異常をTable 161に要約した。6例中5例（83.3%）にグレード3以上の好中球数の異常（グレード3：3例，グレード4：2例）が認められ，患者の半数（3例）でグレード3の白血球数の異常が認められた。

Table 161. 血液学的検査値異常（全サイクル，グレード別）（A5481010 試験：第 1 相パート 2）

投与群	パルボシクリブ＋レトロゾール投与					
血液学的検査 CTCAE v4.0	N	グレード 1	グレード 2	グレード 3	グレード 4	合計
貧血	6	0	4 (66.7)	0	NE	4 (66.7)
血小板	6	3 (50.0)	2 (33.3)	0	0	5 (83.3)
白血球	6	0	3 (50.0)	3 (50.0)	0	6 (100)
好中球（絶対数）	6	0	1 (16.7)	3 (50.0)	2 (33.3)	6 (100)
リンパ球数増加	6	0	0	0	0	0
リンパ球数減少	6	2 (33.3)	2 (33.3)	1 (16.7)	0	5 (83.3)

引用：A5481010（Phase 1）治験総括報告書（5.3.3.2.2）Table 14.3.4.1.1.1.a 例数（%）
データカットオフ日：2015 年 3 月 31 日
CTCAE：有害事象共通用語規準，NE：推定不能（臨床検査値では当該 CTCAE グレードの基準に合致するか推定できない）

血液学的検査値のグレードシフトに関して，ベースライン時にグレード 2 以下の検査値がベースライン後にグレード 3 以上に変化した患者について検査項目別に Table 162 に要約した。

ベースライン時グレード 2 以下からベースライン後グレード 3 以上への変化は，好中球数で 5 例（83.3%）に認められ，白血球数でも 3 例（50.0%）に認められた。

Table 162. 血液学的検査値のベースラインからのグレードシフト（グレード 2 以下からグレード 3 以上）（A5481010 試験：第 1 相パート 2）

投与群	パルボシクリブ＋レトロゾール投与		
血液学的検査 CTCAE v4.0	N	グレード 3	グレード 4
貧血	6	0	NE
ヘモグロビン増加	6	0	NE
血小板	6	0	0
白血球	6	3 (50.0)	0
好中球（絶対数）	6	3 (50.0)	2 (33.3)
リンパ球数減少	6	1 (16.7)	0

引用：A5481010（Phase 1）治験総括報告書（5.3.3.2.2）Table 14.3.4.1.2.1.a 例数（%）
データカットオフ日：2015 年 3 月 31 日
CTCAE：有害事象共通用語規準，NE：CTCAE version 4.0 でグレードが定義されていない，または臨床検査値では当該 CTCAE グレードの基準に合致するか推定できない

<u>血液生化学検査</u>

データカットオフ日（2015 年 3 月 31 日）時点で，パルボシクリブとレトロゾールの併用投与を受けた進行乳癌の日本人患者に認められた血液生化学検査値異常をグレード別に要約した［A5481010（Phase 1）治験総括報告書 Table 14.3.4.1.3.1.a］。

グレード 3 の低リン酸血症が 1 例に認められたが，他の血液生化学検査値異常はグレード 1 またはグレード 2 であった。グレード 3 の低リン酸血症を認めた 1 例を除き，血液生化学検査値がベースライン時グレード 2 以下からベースライン後グレード 3 またはグレード 4 に変化した患者はいなかった［A5481010（Phase 1）治験総括報告書 Table 14.3.4.1.4.1.a］。

3.1.2.3. 第 2 相部分（Ph2）

血液学的検査

有害事象として報告された血液学的検査値異常については 2.1.1.1.2.3 項に提示した。また，好中球減少症および血小板減少症については，それぞれ 2.1.5.1.1.2.3 項および 2.1.5.2.1.2.3 項に提示した。

血液学的検査値異常を Table 163 に要約した。全例で好中球数の異常が認められ，1 例を除く全例（97.6%）で白血球数の異常が認められた。好中球数はほとんどの患者［42 例中 38 例（90.5%）］でグレード 3 またはグレード 4 であり，白血球数は過半数の患者［42 例中 23 例（54.8%）］でグレード 3 またはグレード 4 であった。貧血（81.0%）の異常も発現頻度が高かったが，ほとんどの患者［42 例中 31 例（73.8%）］でグレード 1 またはグレード 2 であった。

Table 163. 血液学的検査値異常（全サイクル，グレード別）：全投与集団（A5481010 試験：第 2 相部分）

投与群 血液学的検査 CTCAE v4.0	N	パルボシクリブ +レトロゾール投与 グレード 1	グレード 2	グレード 3	グレード 4	合計
貧血	42	26 (61.9)	5 (11.9)	3 (7.1)	NE	34 (81.0)
血小板	42	15 (35.7)	6 (14.3)	1 (2.4)	0	22 (52.4)
好中球（絶対数）	42	0	4 (9.5)	29 (69.0)	9 (21.4)	42 (100)
白血球	42	1 (2.4)	17 (40.5)	21 (50.0)	2 (4.8)	41 (97.6)

引用：A5481010（Phase 2）治験総括報告書（5.3.5.2.1）Table 14.3.4.1.1.b　例数（%）
データカットオフ日：2016 年 3 月 4 日
NE：推定不能（臨床検査値では当該 CTCAE グレードの基準に合致するか推定できない），CTCAE：有害事象共通用語規準

血液学的検査値のグレードシフトに関して，ベースライン時にグレード 2 以下の検査値がベースライン後にグレード 3 以上に変化した患者について検査項目別に Table 164 に要約した。ベースライン時グレード 2 以下からベースライン後グレード 3 またはグレード 4 への変化の多くは，好中球数および白血球数であった。

Table 164. 血液学的検査値のベースラインからのグレードシフト（グレード 2 以下からグレード 3 以上へのシフト）：全投与集団（A5481010 試験：第 2 相部分）

投与群 血液学的検査 CTCAE v4.0	N	パルボシクリブ +レトロゾール投与 グレード 3	グレード 4
貧血	42	3 (7.1)	NE
血小板	42	1 (2.4)	0
好中球（絶対数）	42	29 (69.0)	9 (21.4)
白血球	42	21 (50.0)	2 (4.8)

引用：A5481010（Phase 2）治験総括報告書（5.3.5.2.1）Table 14.3.4.1.2.b　例数（%）
データカットオフ日：2016 年 3 月 4 日
NE：推定不能（臨床検査値では当該 CTCAE グレードの基準に合致するか推定できない），CTCAE：有害事象共通用語規準

血液生化学検査

有害事象として報告された血液生化学検査値異常については 2.1.1.1.2.3 項に提示した。

血液生化学検査値異常を Table 165 に要約した。血液生化学検査値異常のほとんどがグレード判定外またはグレード 1 であった。主な血液生化学検査値異常（発現頻度 25%以上）は，クレアチニン増加（100%），ALT 増加および AST 増加（各 64.3%），低アルブミン血症（45.2%）であった。グレード 4 の血液生化学検査値異常は認められなかった。

Table 165. 血液生化学検査値異常（全サイクル，グレード別）：全投与集団（A5481010 試験：第 2 相部分）

投与群		パルボシクリブ +レトロゾール投与				
血液生化学検査 CTCAE v4.0	N	グレード 1	グレード 2	グレード 3	グレード 4	合計
ALT	42	19 (45.2)	4 (9.5)	4 (9.5)	0	27 (64.3)
ALP	42	9 (21.4)	0	0	0	9 (21.4)
AST	42	24 (57.1)	2 (4.8)	1 (2.4)	0	27 (64.3)
総ビリルビン	42	4 (9.5)	0	0	0	4 (9.5)
クレアチニン	42	39 (92.9)	3 (7.1)	0	0	42 (100)
高カルシウム血症	42	0	0	0	0	0
高カリウム血症	42	6 (14.3)	0	0	0	6 (14.3)
高マグネシウム血症	42	3 (7.1)	NE	1 (2.4)	0	4 (9.5)
高ナトリウム血症	42	1 (2.4)	0	0	0	1 (2.4)
低アルブミン血症	42	19 (45.2)	0	0	NE	19 (45.2)
低カルシウム血症	42	9 (21.4)	1 (2.4)	0	0	10 (23.8)
低カリウム血症	42	7 (16.7)	NE	0	0	7 (16.7)
低マグネシウム血症	42	6 (14.3)	0	0	0	6 (14.3)
低ナトリウム血症	42	6 (14.3)	NE	0	0	6 (14.3)

引用：A5481010（Phase 2）治験総括報告書（5.3.5.2.1）Table 14.3.4.1.3.b　例数（%）
データカットオフ日：2016 年 3 月 4 日
ALT : アラニンアミノトランスフェラーゼ，ALP : アルカリホスファターゼ，AST : アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ， NE : CTCAE version 4.0 でグレードが定義されていない，または臨床検査値では当該 CTCAE グレードの基準に合致するか推定できない，CTCAE : 有害事象共通用語規準

血液生化学検査値のグレードシフトに関して，ベースライン時にグレード 2 以下の検査値がベースライン後にグレード 3 以上に変化した患者について検査項目別に Table 166 に要約した。ベースライン時グレード 2 以下からベースライン後グレード 3 以上に変化した患者は少なかった。ベースライン時グレード 2 以下からベースライン後グレード 3 に変化した患者は，ALT 増加が 4 例（9.5%），AST 増加および高マグネシウム血症が各 1 例（2.4%）であった。ベースライン時グレード 2 以下からベースライン後グレード 4 に変化した患者は認められなかった。

Table 166. 血液生化学検査値のベースラインからのグレードシフト（グレード 2 以下からグレード 3 以上へのシフト）：全投与集団（A5481010 試験：第 2 相部分）

投与群		パルボシクリブ +レトロゾール投与	
血液生化学検査 CTCAE v4.0	N	グレード 3	グレード 4
ALT	42	4 (9.5)	0
ALP	42	0	0
AST	42	1 (2.4)	0
総ビリルビン	42	0	0
クレアチニン	42	0	0
高カルシウム血症	42	0	0
高カリウム血症	42	0	0
高マグネシウム血症	42	1 (2.4)	0
高ナトリウム血症	42	0	0
低アルブミン血症	42	0	NE
低カルシウム血症	42	0	0
低カリウム血症	42	0	0
低マグネシウム血症	42	0	0
低ナトリウム血症	42	0	0

引用：A5481010（Phase 2）治験総括報告書（5.3.5.2.1）Table 14.3.4.1.4.b 例数（%）
データカットオフ日：2016 年 3 月 4 日
ALT : アラニンアミノトランスフェラーゼ，ALP : アルカリホスファターゼ，AST : アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ, NE : 推定不能（臨床検査値では当該 CTCAE グレードの基準に合致するか推定できない）, CTCAE : 有害事象共通用語規準

本治験で薬物性肝障害を疑わせるシグナル（Hy's Law）は認められなかった［A5481010（Phase 2）治験総括報告書 Figure 14.3.4.4.1.b，Figure 14.3.4.4.2.b］。Hy's Law の基準は 3.1.1 項に示した。

3.1.3. A5481003 試験

3.1.3.1. 第 1 相部分

血液学的検査

データカットオフ日（2015 年 1 月 2 日）時点で，パルボシクリブとレトロゾールの併用投与を受けた進行乳癌患者に認められた血液学的検査値異常を Table 167 に要約した。

パルボシクリブとレトロゾールの併用投与を受けた患者において，ヘモグロビン，リンパ球数および血小板数の異常値はすべてグレード 1 またはグレード 2 であった。グレード 4 の異常値は好中球数で 3 例（25.0%）に認められ，グレード 3 の異常値は好中球数 8 例（66.7%）および白血球数 9 例（75.0%）に認められた。

Table 167. 血液学的検査値異常（全サイクル，グレード別）（A5481003 試験：第 1 相）

投与群	パルボシクリブ＋レトロゾール投与					
血液学的検査 CTCAE v3.0	N	グレード 1	グレード 2	グレード 3	グレード 4	合計
ヘモグロビン	12	6 (50.0)	4 (33.3)	0	0	10 (83.3)
リンパ球（絶対数）	12	3 (25.0)	8 (66.7)	0	0	11 (91.7)
好中球（絶対数）	12	1 (8.3)	0	8 (66.7)	3 (25.0)	12 (100)
血小板	12	7 (58.3)	1 (8.3)	0	0	8 (66.7)
白血球	12	1 (8.3)	2 (16.7)	9 (75.0)	0	12 (100)

引用：A5481003 臨床的安全性解析（5.3.5.3.2）Table 14.3.4.1.5.1.a　例数（%）
データカットオフ日：2015 年 1 月 2 日
CTCAE：有害事象共通用語規準

血液学的検査値のグレードシフトでは，好中球数のベースライン時グレード 2 以下からベースライン後グレード 3 への変化が 66.7%（8/12 例）の患者に認められ，グレード 4 への変化が 25.0%（3/12 例）の患者に認められた。また，白血球数のベースライン時グレード 2 以下からベースライン後グレード 3 への変化が 75.0%（9/12 例）の患者に認められた（A5481003 臨床的安全性解析 Table 14.3.4.1.5.4.a）。

血液生化学検査

血液生化学検査値異常をグレード別に要約した（A5481003 臨床的安全性解析 Table 14.3.4.1.6.1.a）。

パルボシクリブ＋レトロゾール投与群の血液生化学検査値異常は，大部分がグレード 1 またはグレード 2 であり，グレード 3 は低ナトリウム血症 1 例（8.3%）のみで，グレード 4 の血液生化学検査値異常は認められなかった。

血液生化学検査値のグレードシフトでは，低ナトリウム血症のベースライン時グレード 2 以下からベースライン後グレード 3 以上への変化が 1 例（8.3%）に認められた。この患者のベースライン値は異常値ではなかった。このほかに，血液生化学検査値のベースライン時グレード 2 以下からベースライン後グレード 3 以上への変化は認められなかった（A5481003 臨床的安全性解析 Table 14.3.4.1.6.4.a）。

本治験で薬物性肝障害を疑わせるシグナル（Hy's Law）は認められなかった（A5481003 臨床的安全性解析 Figure 14.5.1.a および Figure 14.5.2.a）。

3.1.3.2. 第 2 相部分

血液学的検査

データカットオフ日（2015 年 1 月 2 日）時点で，パルボシクリブとレトロゾールの併用投与またはレトロゾール単剤投与を受けた進行乳癌患者に認められた血液学的検査値異常を Table 168 に要約した。血液学的検査値異常はレトロゾール単剤投与群と比較し，パルボシクリブ＋レトロゾール投与群で発現頻度が高かった。

パルボシクリブ＋レトロゾール投与群の好中球数および白血球数を除くと，いずれの投与群でも血液学的検査値異常の大部分はグレード 1 またはグレード 2 であった（Table 168）。パルボシク

リブ＋レトロゾール投与群で認められたグレード 4 の異常値は，好中球数 5 例（6.1%），ヘモグロビン，リンパ球数各 1 例（1.2%）であり，グレード 3 の異常値は，好中球数 47 例（57.3%），白血球数 38 例（46.3%），リンパ球数 14 例（17.1%），ヘモグロビン 4 例（4.9%），血小板数 3 例（3.7%）であった。

Table 168. 血液学的検査値異常（全サイクル，グレード別）（A5481003 試験：第 2 相）

投与群	パルボシクリブ＋レトロゾール投与						レトロゾール単剤投与					
血液学的検査 CTCAE v3.0	N	グレード 1	グレード 2	グレード 3	グレード 4	合計	N	グレード 1	グレード 2	グレード 3	グレード 4	合計
ヘモグロビン	82	39 (47.6)	25 (30.5)	4 (4.9)	1 (1.2)	69 (84.1)	77	19 (24.7)	10 (13.0)	2 (2.6)	0	31 (40.3)
リンパ球（絶対数）	82	14 (17.1)	37 (45.1)	14 (17.1)	1 (1.2)	66 (80.5)	77	15 (19.5)	10 (13.0)	2 (2.6)	0	27 (35.1)
好中球（絶対数）	82	6 (7.3)	19 (23.2)	47 (57.3)	5 (6.1)	77 (93.9)	77	6 (7.8)	5 (6.5)	2 (2.6)	0	13 (16.9)
血小板	82	43 (52.4)	7 (8.5)	3 (3.7)	0	53 (64.6)	77	11 (14.3)	0	1 (1.3)	0	12 (15.6)
白血球	82	3 (3.7)	37 (45.1)	38 (46.3)	0	78 (95.1)	77	14 (18.2)	6 (7.8)	0	0	20 (26.0)

引用：A5481003 臨床的安全性解析（5.3.5.3.2）Table 14.3.4.1.5.1.b 例数（%）
データカットオフ日：2015 年 1 月 2 日
CTCAE：有害事象共通用語規準

血液学的検査値のグレードシフトに関して，ベースライン時にグレード 2 以下の検査値がベースライン後にグレード 3 以上に変化した患者について検査項目別に Table 169 に要約した。

全般的に，ベースライン時グレード 2 以下からベースライン後グレード 3 以上に変化した患者の割合は，レトロゾール単剤投与群と比較しパルボシクリブ＋レトロゾール投与群で高く，そのほとんどがグレード 3 への変化であった。パルボシクリブ＋レトロゾール投与群ではグレード 2 以下からグレード 4 に変化した患者も少数例に認められ，その内訳は好中球数 5 例（6.1%），ヘモグロビンおよびリンパ球絶対数各 1 例（1.2%）であった。レトロゾール単剤投与群では血液学的検査値がグレード 4 に変化した患者はみられなかった。

Table 169. 血液学的検査値のベースラインからのグレードシフト（グレード 2 以下からグレード 3 以上へのシフト）（A5481003 試験：第 2 相）

投与群	パルボシクリブ＋レトロゾール投与			レトロゾール単剤投与		
血液学的検査 CTCAE v3.0	N	グレード 3	グレード 4	N	グレード 3	グレード 4
ヘモグロビン	82	4 (4.9)	1 (1.2)	77	2 (2.6)	0
リンパ球（絶対数）	82	12 (14.6)	1 (1.2)	77	0	0
好中球（絶対数）	82	47 (57.3)	5 (6.1)	77	2 (2.6)	0
血小板	82	3 (3.7)	0	77	1 (1.3)	0
白血球	82	38 (46.3)	0	77	0	0

引用：A5481003 臨床的安全性解析（5.3.5.3.2）Table 14.3.4.1.5.4.b　例数（%）
データカットオフ日：2015 年 1 月 2 日
CTCAE：有害事象共通用語規準

血液生化学検査

データカットオフ日（2015 年 1 月 2 日）時点で，パルボシクリブとレトロゾールの併用投与またはレトロゾール単剤投与を受けた進行乳癌患者に認められた血液生化学検査値異常を要約した（A5481003 臨床的安全性解析 Table 14.3.4.1.6.1.b）。血液生化学検査値異常はレトロゾール単剤投与群と比較し，パルボシクリブ＋レトロゾール投与群で発現頻度が高かった。血液学的検査値異常と同様，血液生化学検査値異常のほとんどはいずれの投与群でもグレード 1 またはグレード 2 であった。

血液生化学検査値のグレードシフトに関して，ベースライン時にグレード 2 以下の検査値がベースライン後にグレード 3 以上に変化した患者について検査項目別に Table 170 に要約した。

パルボシクリブ＋レトロゾール投与群では，ベースライン時グレード 2 以下からベースライン後グレード 3 以上に変化した患者の多くが，グレード 3 への変化であり，グレード 4 への変化はクレアチニン，高カリウム血症各 1 例（1.2%）であった。レトロゾール単剤投与群では，グレード 4 に変化した患者はみられなかった。

パルボシクリブ＋レトロゾール投与群には，薬物性肝障害を疑わせるシグナル（Hy’s Law）は認められなかった（A5481003 臨床的安全性解析 Figure 14.5.1.b および Figure 14.5.2.b）。

Table 170. 血液生化学検査値のベースラインからのグレードシフト（グレード2以下からグレード3以上へのシフト）（A5481003 試験：第 2 相）

投与群	パルボシクリブ＋レトロゾール投与			レトロゾール単剤投与		
血液生化学検査 CTCAE v3.0	N	グレード3	グレード4	N	グレード3	グレード4
ALT	82	1 (1.2)	0	77	1 (1.3)	0
ALP	82	0	0	77	3 (3.9)	0
AST	82	2 (2.4)	0	77	1 (1.3)	0
総ビリルビン	82	0	0	77	0	0
クレアチニン	82	0	1 (1.2)	77	0	0
高カルシウム血症	82	0	0	77	0	0
高カリウム血症	82	1 (1.2)	1 (1.2)	77	0	0
高マグネシウム血症	81	5 (6.2)	0	77	2 (2.6)	0
高ナトリウム血症	82	0	0	77	0	0
低アルブミン血症	82	0	NE	77	0	NE
低カルシウム血症	82	1 (1.2)	0	77	1 (1.3)	0
低カリウム血症	82	1 (1.2)	0	77	0	0
低マグネシウム血症	81	0	0	77	0	0
低ナトリウム血症	82	1 (1.2)	0	77	1 (1.3)	0
低リン酸血症	81	3 (3.7)	0	77	1 (1.3)	0

引用：A5481003 臨床的安全性解析（5.3.5.3.2）Table 14.3.4.1.6.4.b 例数（%）
データカットオフ日：2015 年 1 月 2 日
ALT：アラニンアミノトランスフェラーゼ，ALP：アルカリホスファターゼ，AST：アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ，NE：CTCAE version 3.0 でグレードが定義されていない，CTCAE：有害事象共通用語規準

3.2. パルボシクリブとフルベストラントを併用投与した試験

3.2.1. A5481023 試験

3.2.1.1. 全体集団

血液学的検査

有害事象として報告された血液学的検査値異常については 2.1.1.2.1 項に提示した。また，好中球減少症および血小板減少症については，それぞれ 2.1.5.1.2.1 項および 2.1.5.2.2.1 項に提示した。

血液学的検査値異常を Table 171 に要約した。血液学的検査値異常は，ヘモグロビン増加を除き，プラセボ＋フルベストラント投与群よりパルボシクリブ＋フルベストラント投与群で発現頻度が高かった。

パルボシクリブ＋フルベストラント投与群では，ほぼすべての患者で白血球数（97.7%）および好中球数（95.3%）の異常が認められた。

好中球数を除くと，パルボシクリブ＋フルベストラント投与群の血液学的検査値異常の大部分はグレード 1 またはグレード 2 であった。また，好中球数異常は，グレード 3 が過半数（53.2%）の患者に，グレード 4 が 9.1%の患者に認められた。

Table 171. 血液学的検査値異常（全サイクル，グレード別）：A5481023 試験

投与群	パルボシクリブ＋フルベストラント投与						プラセボ＋フルベストラント投与					
血液学的検査 CTCAE v4.0	N	グレード 1	グレード 2	グレード 3	グレード 4	合計	N	グレード 1	グレード 2	グレード 3	グレード 4	合計
貧血	342	179 (52.3)	71 (20.8)	10 (2.9)	NE	260 (76.0)	171	47 (27.5)	12 (7.0)	3 (1.8)	NE	62 (36.3)
ヘモグロビン増加	342	2 (0.6)	0	1 (0.3)	NE	3 (0.9)	171	3 (1.8)	0	0	NE	3 (1.8)
好中球（絶対数）	340	15 (4.4)	97 (28.5)	181 (53.2)	31 (9.1)	324 (95.3)	169	9 (5.3)	2 (1.2)	0	2 (1.2)	13 (7.7)
血小板	341	165 (48.4)	19 (5.6)	7 (2.1)	4 (1.2)	195 (57.2)	171	14 (8.2)	0	0	0	14 (8.2)
白血球	342	37 (10.8)	158 (46.2)	135 (39.5)	4 (1.2)	334 (97.7)	171	31 (18.1)	5 (2.9)	0	1 (0.6)	37 (21.6)

引用：A5481023 治験総括報告書（5.3.5.1.3）Table 14.3.4.1.5.1 例数（%）

データカットオフ日：2014 年 12 月 5 日

NE：CTCAE version 4.0 でグレードが定義されていない，または臨床検査値では当該 CTCAE グレードの基準に合致するか推定できない，CTCAE：有害事象共通用語規準

血液学的検査値のグレードシフトに関して，ベースライン時にグレード 2 以下の検査値がベースライン後にグレード 3 以上に変化した患者について検査項目別に Table 172 に要約した。全般的に, ベースライン時グレード 2 以下からベースライン後グレード 3 以上に変化した患者の割合は, プラセボ＋フルベストラント投与群と比較しパルボシクリブ＋フルベストラント投与群で高く, そのほとんどがグレード 3 への変化であった。ベースライン時グレード 2 以下からベースライン後グレード 4 への変化の多くは，好中球数であり，パルボシクリブ＋フルベストラント投与群では 31 例（9.1%），プラセボ＋フルベストラント投与群では 2 例（1.2%）に認められた。

Table 172. 血液学的検査値のベースラインからのグレードシフト（グレード 2 以下からグレード 3 以上へのシフト）：A5481023 試験

投与群	パルボシクリブ＋フルベストラント投与			プラセボ＋フルベストラント投与		
血液学的検査 CTCAE v4.0	N	グレード 3	グレード 4	N	グレード 3	グレード 4
貧血	342	10 (2.9)	NE	171	3 (1.8)	NE
ヘモグロビン増加	342	1 (0.3)	NE	171	0	NE
好中球（絶対数）	340	181 (53.2)	31 (9.1)	169	0	2 (1.2)
血小板	341	7 (2.1)	4 (1.2)	171	0	0
白血球	342	135 (39.5)	4 (1.2)	171	0	1 (0.6)

引用：A5481023 治験総括報告書（5.3.5.1.3）Table 14.3.4.1.5.4 例数（%）
データカットオフ日：2014 年 12 月 5 日
NE : CTCAE version 4.0 でグレードが定義されていない，または臨床検査値では当該 CTCAE グレードの基準に合致するか推定できない，CTCAE：有害事象共通用語規準

血液生化学検査

有害事象として報告された血液生化学検査値異常については 2.1.1.2.1 項に提示した。

血液生化学検査値異常を Table 173 に要約した。いずれの投与群でも血液生化学検査値異常のほとんどがグレード判定外またはグレード 1 であり，グレード 2 またはグレード 3 の検査値異常は少数で，グレード 4 の検査値異常は認められなかった。

概して，血液生化学検査値異常が認められた患者の割合は両投与群間で同程度であった。パルボシクリブ＋フルベストラント投与群およびプラセボ＋フルベストラント投与群の両投与群においてよくみられた血液生化学検査値異常（発現頻度 25%超）は，クレアチニン増加（パルボシクリブ＋フルベストラント投与群 : 93.9%, プラセボ＋フルベストラント投与群 : 80.2%, 以下同順），AST 増加（34.7%，43.5%），ALP 増加（30.3%，36.6%），ALT 増加（28.9%，31.4%）であった。

Table 173. 血液生化学検査値異常（全サイクル，グレード別）：全投与集団（A5481023 試験）

投与群	パルボシクリブ +フルベストラント投与						プラセボ +フルベストラント投与					
血液生化学検査 CTCAE v4.0	N	グレード 1	グレード 2	グレード 3	グレード 4	合計	N	グレード 1	グレード 2	グレード 3	グレード 4	合計
ALT	343	82 (23.9)	11 (3.2)	6 (1.7)	0	99 (28.9)	172	49 (28.5)	5 (2.9)	0	0	54 (31.4)
ALP	343	93 (27.1)	9 (2.6)	2 (0.6)	0	104 (30.3)	172	49 (28.5)	13 (7.6)	1 (0.6)	0	63 (36.6)
AST	343	99 (28.9)	13 (3.8)	7 (2.0)	0	119 (34.7)	170	63 (37.1)	7 (4.1)	4 (2.4)	0	74 (43.5)
総ビリルビン	343	19 (5.5)	3 (0.9)	2 (0.6)	0	24 (7.0)	172	5 (2.9)	3 (1.7)	2 (1.2)	0	10 (5.8)
クレアチニン	343	290 (84.5)	30 (8.7)	2 (0.6)	0	322 (93.9)	172	133 (77.3)	5 (2.9)	0	0	138 (80.2)
高カルシウム血症	343	35 (10.2)	1 (0.3)	1 (0.3)	0	37 (10.8)	172	13 (7.6)	2 (1.2)	0	0	15 (8.7)
高カリウム血症	343	23 (6.7)	4 (1.2)	2 (0.6)	0	29 (8.5)	172	7 (4.1)	5 (2.9)	1 (0.6)	0	13 (7.6)
高マグネシウム血症	343	27 (7.9)	NE	1 (0.3)	0	28 (8.2)	172	15 (8.7)	NE	1 (0.6)	0	16 (9.3)
高ナトリウム血症	343	29 (8.5)	6 (1.7)	0	0	35 (10.2)	172	9 (5.2)	3 (1.7)	0	0	12 (7.0)
低アルブミン血症	343	44 (12.8)	12 (3.5)	0	NE	56 (16.3)	172	21 (12.2)	9 (5.2)	3 (1.7)	NE	33 (19.2)
低カルシウム血症	343	60 (17.5)	9 (2.6)	0	0	69 (20.1)	172	14 (8.1)	4 (2.3)	1 (0.6)	0	19 (11.0)
低カリウム血症	343	42 (12.2)	NE	0	0	42 (12.2)	172	24 (14.0)	NE	0	0	24 (14.0)
低マグネシウム血症	343	57 (16.6)	1 (0.3)	0	0	58 (16.9)	172	21 (12.2)	0	0	0	21 (12.2)
低ナトリウム血症	343	48 (14.0)	NE	7 (2.0)	0	55 (16.0)	172	22 (12.8)	NE	2 (1.2)	0	24 (14.0)

引用：A5481023 治験総括報告書（5.3.5.1.3）Table 14.3.4.1.6.1 例数（%）

データカットオフ日：2014 年 12 月 5 日

NE：CTCAE version 4.0 でグレードが定義されていない，または臨床検査値では当該 CTCAE グレードの基準に合致するか推定できない，ALT：アラニンアミノトランスフェラーゼ，ALP：アルカリホスファターゼ，AST：アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ，CTCAE：有害事象共通用語規準

血液生化学検査値のグレードシフトに関して，ベースライン時にグレード 2 以下の検査値がベースライン後にグレード 3 以上に変化した患者について検査項目別に Table 174 に要約した。ベースライン時グレード 2 以下からベースライン後グレード 3 以上に変化した患者は少なく，グレード 4 に変化した患者はいなかった。

Table 174. 血液生化学検査値のベースラインからのグレードシフト（グレード 2 以下からグレード 3 以上へのシフト）：A5481023 試験

投与群	パルボシクリブ＋フルベストラント投与			プラセボ＋フルベストラント投与		
血液生化学検査 CTCAE v4.0	N	グレード 3	グレード 4	N	グレード 3	グレード 4
ALT	343	6 (1.7)	0	172	0	0
ALP	343	2 (0.6)	0	172	1 (0.6)	0
AST	343	6 (1.7)	0	170	3 (1.8)	0
総ビリルビン	343	2 (0.6)	0	172	2 (1.2)	0
クレアチニン	343	2 (0.6)	0	172	0	0
高カルシウム血症	343	1 (0.3)	0	172	0	0
高カリウム血症	343	2 (0.6)	0	172	1 (0.6)	0
高マグネシウム血症	343	1 (0.3)	0	172	1 (0.6)	0
高ナトリウム血症	343	0	0	172	0	0
低アルブミン血症	343	0	NE	172	3 (1.7)	NE
低カルシウム血症	343	0	0	172	1 (0.6)	0
低カリウム血症	343	0	0	172	0	0
低マグネシウム血症	343	0	0	172	0	0
低ナトリウム血症	343	7 (2.0)	0	172	2 (1.2)	0

引用：A5481023 治験総括報告書（5.3.5.1.3）Table 14.3.4.1.6.4 例数（%）
データカットオフ日：2014 年 12 月 5 日
ALT : アラニンアミノトランスフェラーゼ，ALP : アルカリホスファターゼ，AST : アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ, NE : 推定不能（臨床検査値では当該 CTCAE グレードの基準に合致するか推定できない）, CTCAE : 有害事象共通用語規準

本治験で薬物性肝障害を疑わせるシグナルは認められなかった。各投与群 1 例（パルボシクリブ＋フルベストラント投与群の患者 ID : 11371014，プラセボ＋フルベストラント投与群の患者 ID : 11291002）に AST 増加，ALT 増加および総ビリルビン増加が認められ，Hy's Law に該当する可能性があったが，2 例とも ALP の増加も同時に認められており，また検査値異常は別の理由（治験対象疾患）によるものであることが確認されたため，Hy's Law には該当しないと判断した（A5481023 治験総括報告書 9.5.2.3.3.2 項，12.3.1.3.3 項，Table 16.2.8.1.4.2）。

3.2.1.2. 日本人集団

血液学的検査

データカットオフ日（2014 年 12 月 5 日）時点で，パルボシクリブとフルベストラントの併用投与またはプラセボとフルベストラントの併用投与を受けた進行乳癌日本人患者に認められた血液学的検査値異常を Table 175 に要約した。

血液学的検査値異常は，ヘモグロビン増加を除き，プラセボ＋フルベストラント投与群よりパルボシクリブ＋フルベストラント投与群で発現頻度が高く，パルボシクリブ＋フルベストラント投与群では，すべての患者で白血球数および好中球数の異常が認められた。

好中球数および白血球数を除き，パルボシクリブ＋フルベストラント投与群の血液学的検査値異常の大部分はグレード 1 またはグレード 2 であった。好中球数の異常は，グレード 3 が過半数の 18 例（66.7%）に，グレード 4 が 7 例（25.9%）に認められた。白血球数の異常はグレード 3 が約半数の 13 例（48.1%）に，グレード 4 が 1 例（3.7%）に認められた。

血液学的検査値のグレードシフトに関して，ベースライン時にグレード 2 以下の検査値がベースライン後にグレード 3 以上に変化した患者について検査項目別に Table 176 に要約した。ベースライン時グレード 2 以下からベースライン後グレード 3 以上に変化した患者の割合は，プラセボ＋フルベストラント投与群と比較し，パルボシクリブ＋フルベストラント投与群で高く，そのほとんどがグレード 3 への変化であった。

ベースライン時グレード 2 以下からベースライン後グレード 4 への変化は，パルボシクリブ＋フルベストラント投与群の好中球数で多く，7 例（25.9%）に認められた。

Table 175. 日本人集団における血液学的検査値異常（全サイクル，グレード別）：全投与集団（A5481023 試験）

投与群	パルボシクリブ＋フルベストラント投与						プラセボ＋フルベストラント投与					
血液学的検査 CTCAE v4.0	N	グレード 1	グレード 2	グレード 3	グレード 4	合計	N	グレード 1	グレード 2	グレード 3	グレード 4	合計
貧血	27	17 (63.0)	4 (14.8)	1 (3.7)	NE	22 (81.5)	8	3 (37.5)	0	1 (12.5)	NE	4 (50.0)
ヘモグロビン増加	27	0	0	1 (3.7)	NE	1 (3.7)	8	0	0	0	NE	0
好中球（絶対数）	27	0	2 (7.4)	18 (66.7)	7 (25.9)	27 (100)	8	1 (12.5)	0	0	0	1 (12.5)
血小板	27	17 (63.0)	2 (7.4)	2 (7.4)	0	21 (77.8)	8	0	0	0	0	0
白血球	27	0	13 (48.1)	13 (48.1)	1 (3.7)	27 (100)	8	2 (25.0)	1 (12.5)	0	0	3 (37.5)

引用：A5481023 臨床的安全性解析（5.3.5.3.2）Table 14.3.4.1.5.1.j 例数（%）
データカットオフ日：2014 年 12 月 5 日
NE：CTCAE version 4.0 でグレードが定義されていない，または臨床検査値では当該 CTCAE グレードの基準に合致するか推定できない，CTCAE：有害事象共通用語規準

Table 176. 日本人集団における血液学的検査値のベースラインからのグレードシフト（グレード 2 以下からグレード 3 以上へのシフト）：全投与集団（A5481023 試験）

投与群	パルボシクリブ＋フルベストラント投与			プラセボ＋フルベストラント投与		
血液学的検査 CTCAE v4.0	N	グレード 3	グレード 4	N	グレード 3	グレード 4
貧血	27	1 (3.7)	NE	8	1 (12.5)	NE
ヘモグロビン増加	27	1 (3.7)	NE	8	0	NE
好中球（絶対数）	27	18 (66.7)	7 (25.9)	8	0	0
血小板	27	2 (7.4)	0	8	0	0
白血球	27	13 (48.1)	1 (3.7)	8	0	0

引用：A5481023 臨床的安全性解析（5.3.5.3.2）Table 14.3.4.1.5.4.j 例数（%）
データカットオフ日：2014 年 12 月 5 日
NE：CTCAE version 4.0 でグレードが定義されていない，または臨床検査値では当該 CTCAE グレードの基準に合致するか推定できない，CTCAE：有害事象共通用語規準

血液生化学検査

データカットオフ日（2014 年 12 月 5 日）時点で，パルボシクリブとフルベストラントの併用投与またはプラセボとフルベストラントの併用投与を受けた進行乳癌日本人患者に認められた血液生化学検査値異常を Table 177 に要約した。

いずれの投与群でも血液生化学検査値異常のほとんどがグレード判定外またはグレード 1 であり，グレード 2 またはグレード 3 の検査値異常は少数で，グレード 4 の検査値異常は認められなかった。

概して，血液生化学検査値異常が認められた患者の割合は両投与群間で同程度であった。パルボシクリブ＋フルベストラント投与群およびプラセボ＋フルベストラント投与群の両投与群においてよくみられた血液生化学検査値異常（発現頻度 25%超）は，クレアチニン増加（パルボシクリブ＋フルベストラント投与群：100%, プラセボ＋フルベストラント投与群：87.5%, 以下同順），ALT 増加（29.6%，12.5%），ALP 増加（25.9%，37.5%），AST 増加（29.6%，25.0%），低アルブミン血症（29.6%，25.0%），低カルシウム血症（29.6%，25.0%），総ビリルビン（3.7%，37.5%）であった。

Table 177. 日本人集団における血液生化学検査値異常（全サイクル，グレード別）：全投与集団（A5481023 試験）

投与群	パルボシクリブ +フルベストラント投与						プラセボ +フルベストラント投与					
血液生化学検査 CTCAE v4.0	N	グレード 1	グレード 2	グレード 3	グレード 4	合計	N	グレード 1	グレード 2	グレード 3	グレード 4	合計
ALT	27	6 (22.2)	0	2 (7.4)	0	8 (29.6)	8	1 (12.5)	0	0	0	1 (12.5)
ALP	27	6 (22.2)	1 (3.7)	0	0	7 (25.9)	8	2 (25.0)	1 (12.5)	0	0	3 (37.5)
AST	27	5 (18.5)	2 (7.4)	1 (3.7)	0	8 (29.6)	8	2 (25.0)	0	0	0	2 (25.0)
総ビリルビン	27	1 (3.7)	0	0	0	1 (3.7)	8	2 (25.0)	1 (12.5)	0	0	3 (37.5)
クレアチニン	27	26 (96.3)	1 (3.7)	0	0	27 (100)	8	7 (87.5)	0	0	0	7 (87.5)
高カルシウム血症	27	2 (7.4)	0	0	0	2 (7.4)	8	1 (12.5)	0	0	0	1 (12.5)
高カリウム血症	27	1 (3.7)	0	0	0	1 (3.7)	8	1 (12.5)	0	1 (12.5)	0	2 (25.0)
高マグネシウム血症	27	2 (7.4)	NE	0	0	2 (7.4)	8	1 (12.5)	NE	1 (12.5)	0	2 (25.0)
高ナトリウム血症	27	1 (3.7)	0	0	0	1 (3.7)	8	2 (25.0)	0	0	0	2 (25.0)
低アルブミン血症	27	8 (29.6)	0	0	NE	8 (29.6)	8	1 (12.5)	1 (12.5)	0	NE	2 (25.0)
低カルシウム血症	27	6 (22.2)	2 (7.4)	0	0	8 (29.6)	8	1 (12.5)	1 (12.5)	0	0	2 (25.0)
低カリウム血症	27	5 (18.5)	NE	0	0	5 (18.5)	8	1 (12.5)	NE	0	0	1 (12.5)
低マグネシウム血症	27	1 (3.7)	0	0	0	1 (3.7)	8	0	0	0	0	0
低ナトリウム血症	27	1 (3.7)	NE	0	0	1 (3.7)	8	2 (25.0)	NE	0	0	2 (25.0)

引用：A5481023 臨床的安全性解析（5.3.5.3.2）Table 14.3.4.1.6.1.j 例数（%）
データカットオフ日：2014 年 12 月 5 日
ALT：アラニンアミノトランスフェラーゼ，ALP：アルカリホスファターゼ，AST：アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ，CTCAE：有害事象共通用語規準，
NE：CTCAE version 4.0 でグレードが定義されていない，または臨床検査値では当該 CTCAE グレードの基準に合致するか推定できない

日本人患者の血液生化学検査値において，ベースライン時にグレード 2 以下の検査値がベースライン後にグレード 3 以上に変化した患者について検査項目別に Table 178 に要約した。

パルボシクリブ＋フルベストラント投与群で，ベースライン時にグレード 2 以下であった血液生化学検査値がベースライン後にグレード 3 に変化した患者は，ALT で 2 例（7.4%），AST で 1 例（3.7%）であり，プラセボ＋フルベストラント投与群では高カリウム血症および高マグネシウム血症各 1 例（12.5%）であった。いずれの投与群でもグレード 4 の臨床検査値異常は認められなかった。

Table 178. 日本人集団における血液生化学検査値のベースラインからのグレードシフト（グレード 2 以下からグレード 3 以上へのシフト）：A5481023 試験

投与群	パルボシクリブ＋フルベストラント投与			プラセボ＋フルベストラント投与		
血液生化学検査 CTCAE v4.0	N	グレード 3	グレード 4	N	グレード 3	グレード 4
ALT	27	2 (7.4)	0	8	0	0
ALP	27	0	0	8	0	0
AST	27	1 (3.7)	0	8	0	0
総ビリルビン	27	0	0	8	0	0
クレアチニン	27	0	0	8	0	0
高カルシウム血症	27	0	0	8	0	0
高カリウム血症	27	0	0	8	1 (12.5)	0
高マグネシウム血症	27	0	0	8	1 (12.5)	0
高ナトリウム血症	27	0	0	8	0	0
低アルブミン血症	27	0	NE	8	0	NE
低カルシウム血症	27	0	0	8	0	0
低カリウム血症	27	0	0	8	0	0
低マグネシウム血症	27	0	0	8	0	0
低ナトリウム血症	27	0	0	8	0	0

引用：A5481023 臨床的安全性解析（5.3.5.3.2）Table 14.3.4.1.6.4.j 例数（%）
データカットオフ日：2014 年 12 月 5 日
ALT : アラニンアミノトランスフェラーゼ，ALP : アルカリホスファターゼ，AST : アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ, NE : CTCAE version 4.0 でグレードが定義されていない, または臨床検査値では当該 CTCAE グレードの基準に合致するか推定できない，CTCAE：有害事象共通用語規準

4. バイタルサイン，身体的所見および安全性に関連する他の観察項目

4.1. バイタルサイン

4.1.1. パルボシクリブとレトロゾールを併用投与した試験

4.1.1.1. A5481008 試験

ベースラインの血圧（収縮期および拡張期），脈拍数および体重の平均値および中央値は，全般的に，パルボシクリブ＋レトロゾール投与群とプラセボ＋レトロゾール投与群で差は認められなかった。各投与サイクルでのバイタルサインの平均値および中央値は両投与群で類似しており，全般的に，臨床的に意味のあるベースラインからの変化は認められなかった（A5481008 治験総括報告書 Table 14.3.4.2.1，Table 14.3.4.2.2）。

4.1.1.2. A5481010 試験

4.1.1.2.1. 第 1 相部分

パルボシクリブの単剤投与またはパルボシクリブとレトロゾールの併用投与を受けた日本人患者のバイタルサインには臨床的に意味のあるベースラインからの変化は認められなかった［A5481010（Phase 1）治験総括報告書 Table 14.3.4.2.2.a，Table 14.3.4.2.1.a］。

4.1.1.2.2. 第 2 相部分

バイタルサインのベースラインからの変化を要約した結果，全般的に，臨床的に意味のあるベースラインからの変化は認められなかった［A5481010（Phase 2）治験総括報告書 Table 14.3.4.2.2.b, Table 14.3.4.2.1.b］。

4.1.1.3. A5481003 試験

4.1.1.3.1. 第 1 相部分

パルボシクリブとレトロゾールの併用投与を受けた進行乳癌患者の血圧（収縮期および拡張期）および脈拍数の平均値に意味のあるベースラインからの変化は認められなかった（A5481003 臨床的安全性解析 Table 14.3.4.2.2.a）。全般的に，A5481003 試験の第 1 相部分の患者には，治験薬投与後のバイタルサインに臨床的に意味のあるベースラインからの変化は認められなかった。

4.1.1.3.2. 第 2 相部分

A5481003 試験の第 2 相部分でパルボシクリブとレトロゾールの併用投与またはレトロゾールの単剤投与を受けた進行乳癌患者の血圧（収縮期および拡張期），脈拍数および体重の平均値に意味のあるベースラインからの変化は認められなかった（A5481003 臨床的安全性解析 Table 14.3.4.2.2.b）。全般的に，A5481003 試験の第 2 相部分では両投与群の患者においても，治験薬投与後のバイタルサインに臨床的に意味のあるベースラインからの変化は認められなかった。

4.1.2. パルボシクリブとフルベストラントを併用投与した試験

4.1.2.1. A5481023 試験

ベースラインの血圧（収縮期および拡張期），脈拍数および体重の平均値および中央値は，パルボシクリブ＋フルベストラント投与群とプラセボ＋フルベストラント投与群で差は認められなかった。各投与サイクルでのバイタルサインの平均値および中央値は両投与群で類似しており，全般的に臨床的に意味のあるベースラインからの変化は認められなかった（A5481023 治験総括報告書 Table 14.3.4.2.1，Table 14.3.4.2.2）。

4.2. 心電図所見

心電図 QTc 間隔のデータおよび関連する有害事象については 2.1.5.3 項に要約した。

5. 特別な患者集団および状況下における安全性

5.1. 内因性要因

A5481008 試験，A5481010 試験，A5481003 試験，A5481023 試験および A5481001 試験で得られたデータを用いて年齢および人種について解析した。性別については A5481001 試験で得られたデータを用いて解析した。

5.1.1. 年齢

A5481008 試験，A5481003 試験，A5481023 試験および A5481001 試験では 18 歳未満の患者は除外された。A5481010 試験では 20 歳未満の患者は除外された。

5.1.1.1. A5481008 試験

A5481008 試験から得られた安全性データを年齢群別（水準 : 65 歳未満，65 歳以上）に解析した。ベースライン時点で 65 歳未満の患者の割合は，パルボシクリブ＋レトロゾール投与群が 59.2%，プラセボ＋レトロゾール投与群が 63.5%であった（A5481008 治験総括報告書 Table 14.1.2.1）。

有害事象の要約を年齢群別に Table 179 に示した。

いずれの投与群でも，因果関係を問わない有害事象および治験薬と関連のある有害事象の発現頻度は，両年齢群でおおむね同程度であった。パルボシクリブ＋レトロゾール投与群では，死亡に至った有害事象（グレード 5）の発現頻度は，65 歳未満の患者（0.8%）より 65 歳以上の患者（4.4%）で高かった。また，因果関係を問わない重篤な有害事象，治験薬と関連のある重篤な有害事象，治験薬の投与中止に至った因果関係を問わない有害事象および治験薬の投与中止に至った治験薬と関連のある有害事象の発現頻度も，65 歳未満の患者より 65 歳以上の患者で高かった。

Table 179. 有害事象の要約（年齢群別）：全投与集団（A5481008 試験）

カテゴリー[a]	パルボシクリブ＋レトロゾール投与 (N=444)		プラセボ＋レトロゾール投与 (N=222)	
	65 歳未満 (N=263)	65 歳以上 (N=181)	65 歳未満 (N=141)	65 歳以上 (N=81)
因果関係を問わない	259 (98.5)	180 (99.4)	134 (95.0)	78 (96.3)
グレード 3 または 4 の有害事象	198 (75.3)	146 (80.7)	38 (27.0)	18 (22.2)
グレード 5 の有害事象	2 (0.8)	8 (4.4)	3 (2.1)	1 (1.2)
重篤な有害事象	38 (14.4)	49 (27.1)	15 (10.6)	13 (16.0)
有害事象によるパルボシクリブまたはプラセボの投与中止	13 (4.9)	28 (15.5)	5 (3.5)	7 (8.6)
有害事象によるレトロゾールの投与中止	8 (3.0)	19 (10.5)	5 (3.5)	6 (7.4)
治験薬と関連あり	253 (96.2)	175 (96.7)	119 (84.4)	60 (74.1)
グレード 3 または 4 の有害事象	184 (70.0)	135 (74.6)	11 (7.8)	3 (3.7)
グレード 5 の有害事象	0	0	0	1 (1.2)
重篤な有害事象	9 (3.4)	15 (8.3)	0	2 (2.5)
治験薬と関連のある有害事象によるパルボシクリブまたはプラセボの投与中止	8 (3.0)	17 (9.4)	1 (0.7)	2 (2.5)
治験薬と関連のある有害事象によるレトロゾールの投与中止	3 (1.1)	8 (4.4)	1 (0.7)	2 (2.5)

引用：A5481008 臨床的安全性解析（5.3.5.3.2）Table 1008.402.1，Table 1008.402.8　　例数（%）
データカットオフ日：2016 年 2 月 26 日
a 患者は報告された最大グレードで 1 回のみ集計された。

65 歳未満または 65 歳以上の年齢群いずれかで発現頻度 10%以上の有害事象を Table 180 に要約した。パルボシクリブ＋レトロゾール投与群の有害事象の発現頻度は，年齢群間でおおむね同程度であり，食欲減退を除き，発現頻度に 15%以上の差が認められた有害事象はなかった。

好中球減少症（集），白血球減少症（集）および脱毛症は，いずれの年齢群でもプラセボ＋レトロゾール投与群よりパルボシクリブ＋レトロゾール投与群で発現頻度が高かった（発現頻度の差が 15%超）。また，感染症（集），口内炎（集），血小板減少症（集），下痢および貧血（集）は，65 歳以上の患者において，プラセボ＋レトロゾール投与群よりパルボシクリブ＋レトロゾール投与群で発現頻度が高かった。

Table 180. パルボシクリブ＋レトロゾール投与群またはプラセボ＋レトロゾール投与群いずれかの投与群の65歳以上または65歳未満いずれかの年齢群で発現頻度10%以上の因果関係を問わない有害事象（全サイクル，年齢群別）：全投与集団（A5481008試験）

	パルボシクリブ＋レトロゾール投与 (N=444)				プラセボ＋レトロゾール投与 (N=222)			
集積用語/ MedDRA/J v18.1[a]	65歳未満 (N=263)		65歳以上 (N=181)		65歳未満 (N=141)		65歳以上 (N=81)	
基本語	グレード3以上	全グレード	グレード3以上	全グレード	グレード3以上	全グレード	グレード3以上	全グレード
全有害事象	198 (75.3)	259 (98.5)	148 (81.8)	180 (99.4)	40 (28.4)	134 (95.0)	18 (22.2)	78 (96.3)
好中球減少症（集）	171 (65.0)	208 (79.1)	124 (68.5)	145 (80.1)	3 (2.1)	13 (9.2)	0	1 (1.2)
感染症（集）	14 (5.3)	143 (54.4)	15 (8.3)	122 (67.4)	2 (1.4)	61 (43.3)	6 (7.4)	33 (40.7)
白血球減少症（集）	71 (27.0)	102 (38.8)	39 (21.5)	71 (39.2)	0	4 (2.8)	0	1 (1.2)
疲労	4 (1.5)	99 (37.6)	4 (2.2)	67 (37.0)	1 (0.7)	39 (27.7)	0	22 (27.2)
関節痛	3 (1.1)	96 (36.5)	0	52 (28.7)	1 (0.7)	55 (39.0)	0	20 (24.7)
悪心	0	88 (33.5)	1 (0.6)	68 (37.6)	2 (1.4)	34 (24.1)	2 (2.5)	24 (29.6)
脱毛症	0	82 (31.2)	0	64 (35.4)	0	22 (15.6)	0	13 (16.0)
口内炎（集）	3 (1.1)	80 (30.4)	1 (0.6)	55 (30.4)	0	22 (15.6)	0	8 (9.9)
頭痛	1 (0.4)	64 (24.3)	0	31 (17.1)	3 (2.1)	39 (27.7)	1 (1.2)	19 (23.5)
下痢	4 (1.5)	63 (24.0)	2 (1.1)	53 (29.3)	2 (1.4)	32 (22.7)	1 (1.2)	11 (13.6)
咳嗽	0	59 (22.4)	0	52 (28.7)	0	23 (16.3)	0	19 (23.5)
ほてり	0	56 (21.3)	0	37 (20.4)	0	43 (30.5)	0	25 (30.9)
背部痛	2 (0.8)	55 (20.9)	4 (2.2)	41 (22.7)	0	32 (22.7)	0	16 (19.8)
貧血（集）	12 (4.6)	48 (18.3)	12 (6.6)	59 (32.6)	3 (2.1)	15 (10.6)	1 (1.2)	5 (6.2)
便秘	1 (0.4)	46 (17.5)	1 (0.6)	40 (22.1)	1 (0.7)	22 (15.6)	0	12 (14.8)
不眠症	0	46 (17.5)	0	20 (11.0)	0	17 (12.1)	0	9 (11.1)
無力症	7 (2.7)	44 (16.7)	3 (1.7)	31 (17.1)	0	12 (8.5)	0	14 (17.3)
発疹（集）	1 (0.4)	42 (16.0)	3 (1.7)	37 (20.4)	1 (0.7)	17 (12.1)	0	9 (11.1)
筋肉痛	0	39 (14.8)	0	14 (7.7)	0	13 (9.2)	0	7 (8.6)
四肢痛	1 (0.4)	38 (14.4)	0	30 (16.6)	2 (1.4)	24 (17.0)	1 (1.2)	15 (18.5)
呼吸困難	4 (1.5)	37 (14.1)	1 (0.6)	29 (16.0)	3 (2.1)	18 (12.8)	0	12 (14.8)
嘔吐	2 (0.8)	36 (13.7)	0	33 (18.2)	2 (1.4)	27 (19.1)	1 (1.2)	10 (12.3)
血小板減少症（集）	3 (1.1)	34 (12.9)	4 (2.2)	35 (19.3)	0	3 (2.1)	0	0
発熱	0	33 (12.5)	0	22 (12.2)	0	13 (9.2)	0	6 (7.4)
皮膚乾燥	0	32 (12.2)	0	23 (12.7)	0	7 (5.0)	0	6 (7.4)
ALT増加	8 (3.0)	31 (11.8)	2 (1.1)	13 (7.2)	0	7 (5.0)	0	2 (2.5)
AST増加	9 (3.4)	31 (11.8)	2 (1.1)	12 (6.6)	2 (1.4)	10 (7.1)	0	1 (1.2)

Table 180. パルボシクリブ＋レトロゾール投与群またはプラセボ＋レトロゾール投与群いずれかの投与群の65歳以上または65歳未満いずれかの年齢群で発現頻度10%以上の因果関係を問わない有害事象（全サイクル，年齢群別）：全投与集団（A5481008試験）

集積用語/ MedDRA/J v18.1[a] 基本語	パルボシクリブ＋レトロゾール投与 (N=444)				プラセボ＋レトロゾール投与 (N=222)			
	65歳未満 (N=263)		65歳以上 (N=181)		65歳未満 (N=141)		65歳以上 (N=81)	
	グレード3以上	全グレード	グレード3以上	全グレード	グレード3以上	全グレード	グレード3以上	全グレード
浮動性めまい	2 (0.8)	31 (11.8)	0	32 (17.7)	0	19 (13.5)	0	14 (17.3)
腹痛	0	28 (10.6)	4 (2.2)	22 (12.2)	0	4 (2.8)	0	8 (9.9)
骨痛	0	28 (10.6)	1 (0.6)	10 (5.5)	1 (0.7)	17 (12.1)	0	5 (6.2)
消化不良	0	25 (9.5)	0	16 (8.8)	1 (0.7)	20 (14.2)	0	7 (8.6)
末梢性浮腫	0	25 (9.5)	0	25 (13.8)	0	8 (5.7)	0	6 (7.4)
食欲減退	1 (0.4)	23 (8.7)	2 (1.1)	43 (23.8)	0	15 (10.6)	0	5 (6.2)
鼻出血	0	20 (7.6)	0	21 (11.6)	0	10 (7.1)	0	4 (4.9)
不安	0	19 (7.2)	0	17 (9.4)	0	20 (14.2)	0	5 (6.2)
筋痙縮	0	19 (7.2)	0	18 (9.9)	0	2 (1.4)	0	10 (12.3)
味覚異常	0	18 (6.8)	0	27 (14.9)	0	5 (3.5)	0	6 (7.4)
筋骨格痛	0	17 (6.5)	0	20 (11.0)	0	10 (7.1)	0	6 (7.4)
転倒	0	15 (5.7)	2 (1.1)	20 (11.0)	0	6 (4.3)	0	5 (6.2)

引用：A5481008 臨床的安全性解析（5.3.5.3.2）Table 1008.4024.1 例数（%）
データカットオフ日：2016年2月26日
MedDRA：ICH国際医薬用語集，ALT：アラニンアミノトランスフェラーゼ，AST：アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ，集：集積用語（Table 6）
a 解析時のコーディングにはMedDRA v18.1を用いた。

治験薬と関連のある有害事象をグレード別および年齢群別に要約した（A5481008 臨床的安全性解析 Table 1008.4024.3）。パルボシクリブ＋レトロゾール投与群で報告された治験薬と関連のある有害事象の発現頻度は，全般的に両年齢群で同程度であった。

パルボシクリブ＋レトロゾール投与群では，因果関係を問わない重篤な有害事象の発現頻度は 65 歳未満の患者（14.4%）より 65 歳以上の患者（27.1%）で高かった。いずれの年齢群でも，因果関係を問わない重篤な有害事象の大部分は 1 例のみに認められた。パルボシクリブ＋レトロゾール投与群の 65 歳未満の患者で 2 例以上に発現した因果関係を問わない重篤な有害事象は，感染症（集）（3.8%），発熱性好中球減少症（1.5%）および病的骨折（0.8%）であった。パルボシクリブ＋レトロゾール投与群の 65 歳以上の患者で 2 例以上に発現した因果関係を問わない重篤な有害事象は，感染症（集）（5.0%），肺塞栓症（集）（2.2%），疾患進行（死亡に至った有害事象），発熱性好中球減少症，悪性黒色腫および胸水（各 1.7%），急性腎不全，貧血（集），深部静脈血栓症，疼痛，発熱および発疹（集）（各 1.1%）であった（A5481008 臨床的安全性解析 Table 1008.4024.5）。

パルボシクリブ＋レトロゾール投与群では，治験薬の投与中止に至った因果関係を問わない有害事象の発現頻度は 65 歳未満の患者（4.9%）より 65 歳以上の患者（16.6%）で高かった。パルボシクリブ＋レトロゾール投与群の 65 歳未満の患者で 2 例以上に発現した治験薬の投与中止に至った因果関係を問わない有害事象は，ALT 増加および疲労（各 0.8%）であった。パルボシクリブ＋レトロゾール投与群の 65 歳以上の患者で 2 例以上に発現した治験薬の投与中止に至った因果関係を問わない有害事象は，好中球減少症（集）（3.3%），疾患進行（1.7%），下痢，悪性黒色腫および発疹（集）（各 1.1%）であった（A5481008 臨床的安全性解析 Table 1008.4024.9）。

5.1.1.2. A5481010 試験

A5481010 試験（第 2 相部分）から得られた安全性データを年齢群別（水準：65 歳未満，65 歳以上）に解析した。ベースライン時に過半数の患者が 65 歳未満［42 例中 26 例（61.9%）］であった［A5481010（Phase 2）治験総括報告書 Table 14.1.2.3.b］。

有害事象の要約を年齢群別に Table 181 に示した。

因果関係を問わない有害事象，治験薬と関連のある有害事象，因果関係を問わない重篤な有害事象および治験薬と関連のある重篤な有害事象の発現頻度は，両年齢群でおおむね同程度であった。一方，治験薬の投与中止に至った因果関係を問わない有害事象および治験薬の投与中止に至った治験薬と関連のある有害事象の発現頻度は，65 歳未満の患者より 65 歳以上の患者で高かった。

Table 181. 有害事象の要約（全サイクル，年齢群別）：全投与集団（A5481010 試験：第 2 相部分）

	パルボシクリブ＋レトロゾール投与 (N=42)	
カテゴリー[a]	**65 歳未満 (N=26)**	**65 歳以上 (N=16)**
因果関係を問わない	26 (100)	16 (100)
グレード 3 または 4 の有害事象	24 (92.3)	15 (93.8)
グレード 5 の有害事象	0	1 (6.3)
重篤な有害事象	2 (7.7)	1 (6.3)
有害事象によるパルボシクリブの投与中止	2 (7.7)	5 (31.3)
有害事象によるレトロゾールの投与中止	1 (3.8)	3 (18.8)
治験薬と関連あり	26 (100)	16 (100)
グレード 3 または 4 の有害事象	24 (92.3)	15 (93.8)
グレード 5 の有害事象	0	1 (6.3)
重篤な有害事象	1 (3.8)	1 (6.3)
治験薬と関連のある有害事象によるパルボシクリブの投与中止	1 (3.8)	5 (31.3)
治験薬と関連のある有害事象によるレトロゾールの投与中止	0	3 (18.8)

引用：A5481010（Phase 2）臨床的安全性解析（5.3.5.3.2）Table 1010.402.1.b，Table 1010.402.8.b　例数（%）
データカットオフ日：2016 年 3 月 4 日
a 報告された最大グレードの事象に対して 1 回のみ集計した。

65 歳未満または 65 歳以上の年齢群いずれかで発現頻度 10%以上の有害事象を Table 182 に要約した。

65 歳以上の患者数は少なかったが，65 歳未満と 65 歳以上の有害事象の発現頻度の差に明らかな傾向は認められなかった。一部の有害事象で両年齢群間に発現頻度の差（15%以上）が認められた。65 歳未満と比較し 65 歳以上で発現頻度が高かった有害事象は鼻咽頭炎，倦怠感，血小板数減少および転倒で，65 歳以上と比較し 65 歳未満で発現頻度が高かった有害事象は高血圧および上気道感染であった。

Table 182. いずれかの年齢群で発現頻度 10%以上の因果関係を問わない有害事象（全サイクル，年齢群別）：全投与集団（A5481010 試験：第 2 相部分）

MedDRA/J v18.1[a] 基本語	パルボシクリブ＋レトロゾール投与 (N=42)			
	65 歳未満 (N=26)		65 歳以上 (N=16)	
	グレード 3 以上	全グレード	グレード 3 以上	全グレード
全有害事象	24 (92.3)	26 (100)	15 (93.8)	16 (100)
好中球数減少	20 (76.9)	21 (80.8)	11 (68.8)	13 (81.3)
口内炎	0	20 (76.9)	0	11 (68.8)
白血球数減少	10 (38.5)	15 (57.7)	8 (50.0)	11 (68.8)
鼻咽頭炎	0	8 (30.8)	0	8 (50.0)
便秘	0	6 (23.1)	0	4 (25.0)
ALT 増加	1 (3.8)	5 (19.2)	3 (18.8)	5 (31.3)
AST 増加	0	5 (19.2)	1 (6.3)	3 (18.8)
頭痛	0	5 (19.2)	0	2 (12.5)
好中球減少症	4 (15.4)	5 (19.2)	3 (18.8)	3 (18.8)
貧血	2 (7.7)	4 (15.4)	1 (6.3)	5 (31.3)
食欲減退	1 (3.8)	4 (15.4)	0	1 (6.3)
高血圧	1 (3.8)	4 (15.4)	0	0
倦怠感	0	4 (15.4)	0	5 (31.3)
血小板数減少	0	4 (15.4)	0	5 (31.3)
発疹	0	4 (15.4)	0	3 (18.8)
上気道感染	0	4 (15.4)	0	0
脱毛症	0	3 (11.5)	0	4 (25.0)
口角口唇炎	0	3 (11.5)	0	1 (6.3)
味覚異常	0	3 (11.5)	0	1 (6.3)
湿疹	0	3 (11.5)	0	3 (18.8)
鼻出血	0	3 (11.5)	0	3 (18.8)
白血球減少症	2 (7.7)	3 (11.5)	1 (6.3)	1 (6.3)
悪心	0	3 (11.5)	0	2 (12.5)
動悸	0	3 (11.5)	0	1 (6.3)
咽頭炎	0	3 (11.5)	0	1 (6.3)
嘔吐	0	3 (11.5)	0	2 (12.5)
皮膚乾燥	0	2 (7.7)	0	2 (12.5)
インフルエンザ様疾患	0	2 (7.7)	0	2 (12.5)
筋肉痛	0	2 (7.7)	0	2 (12.5)
口腔咽頭痛	0	2 (7.7)	0	2 (12.5)
転倒	0	1 (3.8)	0	5 (31.3)
蜂巣炎	0	1 (3.8)	0	2 (12.5)
結膜炎	0	1 (3.8)	0	2 (12.5)
体重減少	0	1 (3.8)	0	2 (12.5)
ざ瘡様皮膚炎	0	0	0	2 (12.5)
疲労	0	0	0	2 (12.5)
痔核	0	0	0	2 (12.5)
リンパ球数減少	0	0	0	2 (12.5)

引用：A5481010（Phase 2）臨床的安全性解析（5.3.5.3.2）Table 1010.402.22.b　例数（%）
データカットオフ日：2016 年 3 月 4 日
MedDRA：ICH 国際医薬用語集，ALT：アラニンアミノトランスフェラーゼ，AST：アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ
a 解析時のコーディングには MedDRA v18.1 を用いた。

治験薬と関連のある有害事象をグレード別および年齢群別に要約した（A5481010 臨床的安全性解析 Table 1010.402.10.b）。パルボシクリブ＋レトロゾール投与群で報告された治験薬と関連のある有害事象の発現頻度は，一部の事象で発現頻度の差が認められたものの，全般的に両年齢群で同程度であった。

因果関係を問わない重篤な有害事象は 65 歳未満の患者で 2 例（7.7%），65 歳以上の患者で 1 例（6.3%）に認められた。65 歳未満の患者で発現した因果関係を問わない重篤な有害事象は，脳出血および発熱性好中球減少症（各 1 例）であった。65 歳以上の患者 1 例で発現した因果関係を問わない重篤な有害事象は，浮動性めまい，倦怠感，くも膜下出血（死亡に至った有害事象）および嘔吐であった［A5481010（Phase 2）臨床的安全性解析 Table 1010.402.14.b，A5481010（Phase 2）治験総括報告書 Table 16.2.7.3.b］。

治験薬の投与中止に至った因果関係を問わない有害事象の発現頻度は 65 歳未満の患者［2 例（7.7%）］より 65 歳以上の患者［5 例（31.3%）］で高かった。65 歳以上の患者では，好中球数減少（2 例）を除き，治験薬の投与中止に至った因果関係を問わない有害事象は 1 例のみに発現した。65 歳未満の患者では，治験薬の投与中止に至った因果関係を問わない有害事象はいずれも 1 例のみに発現した［A5481010（Phase 2）臨床的安全性解析 Table 1010.402.18.b］。

5.1.1.3. A5481003 試験

A5481003 試験の第 2 相部分で得られた安全性データを年齢群別（水準：65 歳未満，65 歳以上）に解析した。65 歳未満の患者の割合は，パルボシクリブ＋レトロゾール投与群が 55.4%（46/83 例），レトロゾール単剤投与群が 51.9%（40/77 例）であった。

有害事象の要約を年齢群別に Table 183 に示した。

パルボシクリブ＋レトロゾール投与群では，因果関係を問わない有害事象，治験薬と関連のある有害事象，有害事象による治験薬の投与中止について，発現頻度は両年齢群でおおむね同程度であったが，重篤な有害事象の発現頻度は 65 歳未満（17.4%）と比較し 65 歳以上（32.4%）で高かった。

Table 183. 有害事象の要約（年齢群別）：全投与集団（A5481003 試験，第 2 相）

カテゴリー	パルボシクリブ＋レトロゾール投与 (N=83)		レトロゾール単剤投与 (N=77)	
	65 歳未満 (N=46)	65 歳以上 (N=37)	65 歳未満 (N=40)	65 歳以上 (N=37)
因果関係を問わない	46 (100)	37 (100)	33 (82.5)	33 (89.2)
グレード 3 または 4 の有害事象 [a]	39 (84.8)	28 (75.7)	5 (12.5)	13 (35.1)
グレード 5 の有害事象 [a]	1 (2.2)	0	0	0
重篤な有害事象	8 (17.4)	12 (32.4)	1 (2.5)	5 (13.5)
有害事象による治験薬の投与中止	6 (13.0)	7 (18.9)	1 (2.5)	1 (2.7)
治験薬と関連あり	42 (91.3)	36 (97.3)	16 (40.0)	17 (45.9)
グレード 3 または 4 の有害事象 [a]	29 (63.0)	26 (70.3)	0	2 (5.4)
グレード 5 の有害事象 [a]	0	0	0	0
重篤な有害事象	1 (2.2)	0	0	0
治験薬と関連のある有害事象による治験薬の投与中止	4 (8.7)	3 (8.1)	1 (2.5)	1 (2.7)

引用：A5481003 臨床的安全性解析（5.3.5.3.2）Table 14.3.1.1.1.1.b，Table 14.3.1.2.1.1.b　例数（%）
データカットオフ日：2015 年 1 月 2 日
a 同一患者でいずれの基準も満たした場合，両方のカテゴリーで集計した。

パルボシクリブ＋レトロゾール投与群で，65 歳未満または 65 歳以上の年齢群いずれかで発現頻度 10%以上の有害事象をグレード別および年齢群別に Table 184 に要約した。

パルボシクリブ＋レトロゾール投与群の 65 歳未満の患者に発現した主な因果関係を問わない有害事象（発現頻度 20%以上）は，好中球減少症 32 例（69.6%），疲労および白血球減少症各 16 例（34.8%），貧血および悪心各 13 例（28.3%），関節痛およびほてり各 12 例（26.1%）であった。また，65 歳以上の患者に発現した主な因果関係を問わない有害事象（発現頻度 20%以上）は，好中球減少症 30 例（81.1%），白血球減少症 20 例（54.1%），疲労 18 例（48.6%），貧血 16 例（43.2%），悪心および嘔吐各 12 例（32.4%），脱毛症，食欲減退，下痢，および血小板減少症各 10 例（27.0%），背部痛 9 例（24.3%），ならびに関節痛および便秘各 8 例（21.6%）であった。

パルボシクリブ＋レトロゾール投与群で，65 歳未満の患者と比較して，65 歳以上の患者で発現頻度が高かった（発現頻度の差が 10%超）因果関係を問わない有害事象は，好中球減少症（65 歳以上：81.1%，65 歳未満：69.6%，以下同順），疲労（48.6%，34.8%），白血球減少症（54.1%，34.8%），貧血（43.2%，28.3%），食欲減退（27.0%，15.2%），下痢（27.0%，15.2%），血小板減少症（27.0%，13.0%），便秘（21.6%，8.7%），嘔吐（32.4%，6.5%），鼻出血（18.9%，4.3%），発熱（18.9%，4.3%），皮膚乾燥（13.5%，2.2%）であった。一方，65 歳以上の患者と比較し，65 歳未満の患者で発現頻度が高かった事象は不眠症（0%，15.2%）であった。

Table 184. パルボシクリブ＋レトロゾール投与群の 65 歳以上または 65 歳未満いずれかの年齢群で発現頻度 10%以上の因果関係を問わない有害事象（年齢群別）：全投与集団（A5481003 試験，第 2 相部分）

MedDRA/J v18.1[a] 基本語	パルボシクリブ＋レトロゾール投与 (N=83)				レトロゾール単剤投与 (N=77)			
	65 歳未満 (N=46)		65 歳以上 (N=37)		65 歳未満 (N=40)		65 歳以上 (N=37)	
	グレード 3/4	全グレード[b]	グレード 3/4	全グレード	グレード 3/4	全グレード	グレード 3/4	全グレード
全有害事象	38 (82.6)	46 (100)	28 (75.7)	37 (100)	5 (12.5)	33 (82.5)	13 (35.1)	33 (89.2)
好中球減少症	24 (52.2)	32 (69.6)	22 (59.5)	30 (81.1)	0	3 (7.5)	1 (2.7)	1 (2.7)
疲労	0	16 (34.8)	6 (16.2)	18 (48.6)	1 (2.5)	10 (25.0)	0	8 (21.6)
白血球減少症	5 (10.9)	16 (34.8)	11 (29.7)	20 (54.1)	0	2 (5.0)	0	1 (2.7)
貧血	3 (6.5)	13 (28.3)	1 (2.7)	16 (43.2)	0	3 (7.5)	1 (2.7)	2 (5.4)
悪心	1 (2.2)	13 (28.3)	1 (2.7)	12 (32.4)	0	7 (17.5)	1 (2.7)	4 (10.8)
関節痛	2 (4.3)	12 (26.1)	0	8 (21.6)	0	7 (17.5)	2 (5.4)	7 (18.9)
ほてり	0	12 (26.1)	0	7 (18.9)	0	8 (20.0)	0	2 (5.4)
脱毛症	0	8 (17.4)	0	10 (27.0)	0	1 (2.5)	0	1 (2.7)
呼吸困難	2 (4.3)	8 (17.4)	1 (2.7)	7 (18.9)	0	2 (5.0)	1 (2.7)	4 (10.8)
鼻咽頭炎	0	8 (17.4)	0	4 (10.8)	0	3 (7.5)	0	4 (10.8)
背部痛	0	7 (15.2)	2 (5.4)	9 (24.3)	0	9 (22.5)	0	3 (8.1)
食欲減退	0	7 (15.2)	1 (2.7)	10 (27.0)	0	3 (7.5)	0	2 (5.4)
下痢	0	7 (15.2)	3 (8.1)	10 (27.0)	0	4 (10.0)	0	5 (13.5)
不眠症	0	7 (15.2)	0	0	0	3 (7.5)	0	3 (8.1)
無力症	2 (4.3)	6 (13.0)	0	5 (13.5)	0	3 (7.5)	0	1 (2.7)
頭痛	0	6 (13.0)	0	6 (16.2)	0	7 (17.5)	0	1 (2.7)
インフルエンザ	0	6 (13.0)	1 (2.7)	3 (8.1)	0	1 (2.5)	0	0
口内炎	0	6 (13.0)	0	4 (10.8)	0	1 (2.5)	0	1 (2.7)
血小板減少症	1 (2.2)	6 (13.0)	1 (2.7)	10 (27.0)	1 (2.5)	1 (2.5)	0	1 (2.7)
上気道感染	0	6 (13.0)	1 (2.7)	5 (13.5)	0	1 (2.5)	0	1 (2.7)
骨痛	0	5 (10.9)	2 (5.4)	5 (13.5)	0	2 (5.0)	0	1 (2.7)
咳嗽	0	5 (10.9)	0	6 (16.2)	0	3 (7.5)	0	5 (13.5)
腹痛	0	4 (8.7)	3 (8.1)	4 (10.8)	0	3 (7.5)	0	1 (2.7)
便秘	0	4 (8.7)	0	8 (21.6)	0	4 (10.0)	0	3 (8.1)
浮動性めまい	0	4 (8.7)	0	5 (13.5)	0	2 (5.0)	0	1 (2.7)
筋骨格痛	1 (2.2)	4 (8.7)	0	5 (13.5)	0	3 (7.5)	0	2 (5.4)
末梢性ニューロパチー	0	4 (8.7)	0	5 (13.5)	0	3 (7.5)	0	1 (2.7)

Table 184. パルボシクリブ＋レトロゾール投与群の 65 歳以上または 65 歳未満いずれかの年齢群で発現頻度 10%以上の因果関係を問わない有害事象（年齢群別）：全投与集団（A5481003 試験，第 2 相部分）

MedDRA/J v18.1[a] 基本語	パルボシクリブ＋レトロゾール投与 (N=83)				レトロゾール単剤投与 (N=77)			
	65 歳未満 (N=46)		65 歳以上 (N=37)		65 歳未満 (N=40)		65 歳以上 (N=37)	
	グレード 3/4	全グレード[b]	グレード 3/4	全グレード	グレード 3/4	全グレード	グレード 3/4	全グレード
四肢痛	0	4 (8.7)	0	4 (10.8)	0	3 (7.5)	0	4 (10.8)
口腔咽頭痛	0	3 (6.5)	0	5 (13.5)	0	1 (2.5)	0	0
尿路感染	0	3 (6.5)	0	5 (13.5)	0	1 (2.5)	0	3 (8.1)
嘔吐	0	3 (6.5)	0	12 (32.4)	0	0	1 (2.7)	3 (8.1)
味覚異常	0	2 (4.3)	0	4 (10.8)	0	0	0	0
鼻出血	0	2 (4.3)	0	7 (18.9)	0	0	0	1 (2.7)
転倒	0	2 (4.3)	0	4 (10.8)	0	1 (2.5)	0	3 (8.1)
高血圧	0	2 (4.3)	0	4 (10.8)	1 (2.5)	5 (12.5)	0	0
末梢性浮腫	0	2 (4.3)	0	4 (10.8)	0	4 (10.0)	0	3 (8.1)
発熱	0	2 (4.3)	0	7 (18.9)	0	1 (2.5)	0	0
発疹	0	2 (4.3)	0	5 (13.5)	0	3 (7.5)	0	1 (2.7)
皮膚乾燥	0	1 (2.2)	0	5 (13.5)	0	2 (5.0)	0	2 (5.4)

引用：A5481003 臨床的安全性解析（5.3.5.3.2）Table 14.3.1.1.2.1.b 例数（%）
データカットオフ日：2015 年 1 月 2 日
MedDRA：ICH 国際医薬用語集
a 解析時のコーディングには MedDRA v17.1 を用いた。
b 1 例にグレード 5 の疾患進行が認められた。

パルボシクリブ＋レトロゾール投与群の 65 歳未満の患者 1 例にグレード 5 の有害事象として疾患進行がみられた。

治験薬と関連のある有害事象をグレード別および年齢群別に要約した（A5481003 臨床的安全性解析 Table 14.3.1.2.1.4.1.b）。パルボシクリブ＋レトロゾール投与群で報告された治験薬と関連のある有害事象の発現頻度は，一部の事象で発現頻度の差が認められたものの，全般的に両年齢群で同程度であった。治験薬と関連のある血液学的有害事象の発現頻度は，65 歳未満の患者と比較し，65 歳以上の患者で高い傾向であった。

パルボシクリブ＋レトロゾール投与群では，因果関係を問わない重篤な有害事象の発現頻度は 65 歳未満の患者（17.4%）と比較し，65 歳以上の患者（32.4%）で高かった（Table 183）。いずれの年齢群でも 2 例以上に発現した重篤な有害事象はほとんどなかった。治験薬と関連のある重篤な有害事象として，65 歳未満の患者 1 例に虚血性大腸炎が発現した（A5481003 臨床的安全性解析 Table 14.3.1.3.1.1.b，Table 14.3.1.4.1.1.b）。

パルボシクリブ＋レトロゾール投与群の治験薬の投与中止に至った有害事象の発現頻度は，65 歳未満の患者（13.0%）と 65 歳以上の患者（18.9%）で同程度であった（Table 183）。治験薬の投与中止に至った有害事象で，65 歳未満の患者の 2 例以上に認められた事象は好中球減少症 3 例（6.5%）のみで，65 歳以上の患者の 2 例以上に認められた事象は，好中球減少症および疲労各 2 例（5.4%）であった（A5481003 臨床的安全性解析 Table 14.3.1.5.1.1.b）。

5.1.1.4. A5481023 試験

A5481023 試験から得られた安全性データを年齢群別（水準 : 65 歳未満，65 歳以上）に解析した。65 歳未満の患者の割合は，パルボシクリブ＋フルベストラント投与群が 75.1%（259/345 例），プラセボ＋フルベストラント投与群が 75.0%（129/172 例）であった。

有害事象の要約を年齢群別に Table 185 に示した。

パルボシクリブ＋フルベストラント投与群では，因果関係を問わない有害事象，治験薬と関連のある有害事象および重篤な有害事象の発現頻度は，両年齢群でおおむね同程度であった。さらに，有害事象のため治験薬を減量または用量調節もしくは休薬した患者の割合は，両年齢群でおおむね同程度であった（A5481003 臨床的安全性解析 Table 1023.402.1，Table 1023.402.8）。

プラセボ＋フルベストラント投与群では，因果関係を問わない有害事象，治験薬と関連のある有害事象および重篤な有害事象の発現頻度は，両年齢群でおおむね同程度であった。しかしながら，グレード 3 またはグレード 4 の因果関係を問わない有害事象および治験薬と関連のある有害事象の発現頻度は，65 歳以上の患者（グレード 3 またはグレード 4 の因果関係を問わない有害事象 : 11.6%，グレード 3 またはグレード 4 の治験薬と関連のある有害事象 : 2.3%，以下同順）と比べ，65 歳未満の患者（20.2%，7.0%）で高かった。

65 歳未満の患者では，パルボシクリブまたはフルベストラントの投与中止に至った有害事象の発現頻度（それぞれ 4.6%および 4.2%）は，プラセボまたはフルベストラントの投与中止に至った有害事象の発現頻度（それぞれ 2.3%および 1.6%）よりも高かった。一方，65 歳以上の患者では，パルボシクリブまたはフルベストラントの投与中止に至った有害事象の発現頻度（それぞれ 1.2%

および 0%）は，プラセボまたはフルベストラントの投与中止に至った有害事象の発現頻度（それぞれ 9.3%および 7.0%）よりも低かった。

Table 185. 有害事象の要約（年齢群別）：全投与集団（A5481023 試験）

	パルボシクリブ＋フルベストラント投与 (N=345)		プラセボ＋フルベストラント投与 (N=172)	
カテゴリー[a]	65 歳未満 (N=259)	65 歳以上 (N=86)	65 歳未満 (N=129)	65 歳以上 (N=43)
因果関係を問わない	252 (97.3)	85 (98.8)	114 (88.4)	39 (90.7)
グレード 3 または 4 の有害事象	188 (72.6)	54 (62.8)	26 (20.2)	5 (11.6)
グレード 5 の有害事象	2 (0.8)	1 (1.2)	1 (0.8)	1 (2.3)
重篤な有害事象	23 (8.9)	10 (11.6)	17 (13.2)	7 (16.3)
有害事象によるパルボシクリブまたはプラセボの投与中止	12 (4.6)	1 (1.2)	3 (2.3)[b]	4 (9.3)
有害事象によるフルベストラントの投与中止	11 (4.2)	0	2 (1.6)	3 (7.0)
治験薬と関連あり	237 (91.5)	80 (93.0)	85 (65.9)	24 (55.8)
グレード 3 または 4 の有害事象	175 (67.6)	51 (59.3)	9 (7.0)	1 (2.3)
グレード 5 の有害事象	0	0	0	0
重篤な有害事象	8 (3.1)	4 (4.7)	3 (2.3)	0
パルボシクリブまたはプラセボと関連のある有害事象による治験薬の投与中止	8 (3.1)	1 (1.2)	0	0
フルベストラントと関連のある有害事象による治験薬の投与中止	7 (2.7)	0	0	0

引用：A5481023 臨床的安全性解析（5.3.5.3.2）Table 1023.402.1，Table 1023.402.8　　例数（%）
データカットオフ日：2014 年 12 月 5 日
a 報告された最大グレードの事象に対して 1 回のみ集計した。
b 61 歳の患者 1 例（患者 ID：10511002）が急性呼吸窮迫症候群によりプラセボの投与を中止したが，Table 1023.402.1（Table 185）には含まれていない。この患者はプラセボ+フルベストラント投与群で因果関係を問わない有害事象により治験薬の投与を中止した患者 8 例には含まれている（総括報告書 Table 14.3.1.5.1）。

パルボシクリブ＋フルベストラント投与群で，65 歳未満または 65 歳以上の年齢群いずれかで発現頻度 10%以上の有害事象をグレード別および年齢群別に Table 186 に要約した。

パルボシクリブ＋フルベストラント投与群の 65 歳未満の患者に発現した主な因果関係を問わない有害事象（発現頻度 25%以上）は，好中球減少症（集）205 例（79.2%），白血球減少症（集）117 例（45.2%），疲労 101 例（39.0%），感染症（集）87 例（33.6%），悪心 83 例（32.0%），口内炎（集）70 例（27.0%）および貧血（集）68 例（26.3%）であった。また，65 歳以上の患者に発現した主な因果関係を問わない有害事象（発現頻度 25%以上）は，好中球減少症（集）67 例（77.9%），白血球減少症（集）40 例（46.5%），感染症（集）31 例（36.0%），疲労 30 例（34.9%）および貧血（集）22 例（25.6%）であり，これらの発現頻度は 65 歳未満の患者での頻度と同程度であった。

パルボシクリブ＋フルベストラント投与群において，多くの有害事象の発現頻度が両年齢群間でおおむね同程度であった。65 歳未満の患者と比較して，65 歳以上の患者で発現頻度が高かった（発現頻度の差が 10%超）有害事象は，四肢痛（65 歳以上：18.6%，65 歳未満：6.9%，以下同順）

であった。一方，65 歳未満の患者で発現頻度が高かった有害事象は悪心（19.8%，32.0%）であった。

65 歳以上，65 歳未満いずれの年齢群においても，好中球減少症（集），白血球減少症（集），貧血（集）および血小板減少症（集）といった血液学的有害事象は，プラセボ＋フルベストラント投与群と比較し，パルボシクリブ＋フルベストラント投与群で発現頻度が高かった。

Table 186. パルボシクリブ＋フルベストラント投与群の65歳以上または65歳未満いずれかの年齢群で発現頻度10%以上の因果関係を問わない有害事象（全サイクル，年齢群別）：全投与集団（A5481023試験）

集積用語/ MedDRA/J v18.1[a] 基本語	パルボシクリブ＋フルベストラント投与 (N=345)				プラセボ＋フルベストラント投与 (N=172)			
	65歳未満 (N=259)		65歳以上 (N=86)		65歳未満 (N=129)		65歳以上 (N=43)	
	グレード3/4	全グレード[b]	グレード3/4	全グレード[c]	グレード3/4	全グレード[d]	グレード3/4	全グレード[e]
全有害事象	186 (71.8)	252 (97.3)	53 (61.6)	85 (98.8)	26 (20.2)	114 (88.4)	5 (11.6)	39 (90.7)
好中球減少症（集）	165 (63.7)	205 (79.2)	49 (57.0)	67 (77.9)	1 (0.8)	6 (4.7)	0	0
白血球減少症（集）	68 (26.3)	117 (45.2)	19 (22.1)	40 (46.5)	1 (0.8)	6 (4.7)	0	1 (2.3)
疲労	4 (1.5)	101 (39.0)	3 (3.5)	30 (34.9)	2 (1.6)	32 (24.8)	0	14 (32.6)
感染症（集）	3 (1.2)	87 (33.6)	3 (3.5)	31 (36.0)	3 (2.3)	34 (26.4)	0	8 (18.6)
悪心	0	83 (32.0)	0	17 (19.8)	1 (0.8)	35 (27.1)	0	10 (23.3)
口内炎（集）	2 (0.8)	70 (27.0)	0	17 (19.8)	0	17 (13.2)	0	2 (4.7)
貧血（集）	7 (2.7)	68 (26.3)	2 (2.3)	22 (25.6)	2 (1.6)	11 (8.5)	1 (2.3)	6 (14.0)
頭痛	1 (0.4)	60 (23.2)	0	13 (15.1)	0	24 (18.6)	0	6 (14.0)
下痢	0	53 (20.5)	0	13 (15.1)	1 (0.8)	21 (16.3)	0	9 (20.9)
血小板減少症（集）	7 (2.7)	49 (18.9)	1 (1.2)	18 (20.9)	0	0	0	0
便秘	0	45 (17.4)	0	13 (15.1)	0	19 (14.7)	0	5 (11.6)
ほてり	0	42 (16.2)	0	9 (10.5)	0	21 (16.3)	0	7 (16.3)
発疹（集）	1 (0.4)	41 (15.8)	1 (1.2)	7 (8.1)	0	5 (3.9)	0	3 (7.0)
嘔吐	1 (0.4)	39 (15.1)	0	11 (12.8)	1 (0.8)	17 (3.2)	0	4 (9.3)
関節痛	1 (0.4)	37 (14.3)	0	8 (9.3)	0	20 (15.5)	0	8 (18.6)
脱毛症	0	35 (13.5)	0	16 (8.6)	0	8 (6.2)	0	2 (4.7)
浮動性めまい	1 (0.4)	34 (13.1)	0	3 (3.5)	0	12 (9.3)	0	4 (9.3)
食欲減退	3 (1.2)	33 (12.7)	0	11 (12.8)	0	10 (7.8)	0	3 (7.0)
咳嗽	0	32 (12.4)	0	13 (15.1)	0	11 (8.5)	0	7 (16.3)
背部痛	3 (1.2)	30 (11.6)	0	9 (10.5)	4 (3.1)	21 (16.3)	0	5 (11.6)
呼吸困難	1 (0.4)	22 (8.5)	0	15 (17.4)	1 (0.8)	9 (7.0)	0	2 (4.7)
四肢痛	0	18 (6.9)	0	16 (18.6)	3 (2.3)	16 (12.4)	0	3 (7.0)
末梢性浮腫	0	16 (6.2)	0	10 (11.6)	0	7 (5.4)	0	2 (4.7)
消化不良	0	15 (5.8)	0	10 (11.6)	0	5 (3.9)	0	2 (4.7)

Table 186. パルボシクリブ＋フルベストラント投与群の 65 歳以上または 65 歳未満いずれかの年齢群で発現頻度 10%以上の因果関係を問わない有害事象（全サイクル，年齢群別）：全投与集団（A5481023 試験）

集積用語/ MedDRA/J v18.1[a] 基本語	パルボシクリブ ＋フルベストラント投与 (N=345)				プラセボ ＋フルベストラント投与 (N=172)			
	65 歳未満 (N=259)		65 歳以上 (N=86)		65 歳未満 (N=129)		65 歳以上 (N=43)	
	グレード 3/4	全グレード[b]	グレード 3/4	全グレード[c]	グレード 3/4	全グレード[d]	グレード 3/4	全グレード[e]

引用：A5481023 臨床的安全性解析（5.3.5.3.2）Table 1023.402.6 例数（%）
データカットオフ日：2014 年 12 月 5 日
MedDRA：ICH 国際医薬用語集，集：集積用語（Table 6）
a 解析時のコーディングには MedDRA v17.1 を用いた。
b 2 例にグレード 5 の疾患進行が認められた。
c 1 例にグレード 5 の全身健康状態低下が認められた。
d 1 例にグレード 5 の急性呼吸窮迫症候群が認められた。
e 1 例にグレード 5 の脳出血が認められた。

治験薬と関連のある有害事象をグレード別および年齢群別に要約した（A5481023 臨床的安全性解析 Table 1023.402.24）。パルボシクリブ＋フルベストラント投与群で報告された治験薬と関連のある有害事象の発現頻度は，両年齢群で同程度（65 歳未満：91.5%，65 歳以上：93.0%）であった。また，主な治験薬と関連のある有害事象の発現頻度は両年齢群でおおむね同程度であった。

パルボシクリブ＋フルベストラント投与群において，重篤な有害事象の発現頻度は両年齢群で同程度（65 歳未満：8.9%，65 歳以上：11.6%）であった。2 例以上に発現した重篤な有害事象は，65 歳未満の患者に発現した疾患進行（グレード 4 およびグレード 5 が各 1 例），肺塞栓症（グレード 3 が 2 例）および発熱（グレード 1 が 2 例）で，他の重篤な有害事象はいずれの年齢群でも 1 例のみに発現した（A5481023 臨床的安全性解析 Table 1023.402.14）。

パルボシクリブ＋フルベストラント投与群において，パルボシクリブまたはフルベストラントの投与中止に至った有害事象の発現頻度は，65 歳未満の患者（パルボシクリブの投与中止：4.6%，フルベストラントの投与中止：4.2%，以下同順）のほうが，65 歳以上の患者（1.2%，0%）よりも高かった。治験薬の投与中止に至った有害事象のうち，65 歳未満の患者で 2 例以上に発現した事象は，血液学的有害事象（グレード 2 の貧血，グレード 4 の好中球減少症およびグレード 2 または 3 の血小板減少症）であった。一方，65 歳以上の患者で治験薬の投与中止に至った有害事象はグレード 3 の丹毒（1 例）のみであった（A5481023 臨床的安全性解析 Table 1023.402.18）。

5.1.2. 人種

5.1.2.1. A5481008 試験

A5481008 試験から得られた安全性データを人種別（水準：白人，黒人，アジア人，その他）に要約した。本治験では大部分の患者が白人（各投与群で 77.5%）であり，その次にアジア人（パルボシクリブ＋レトロゾール投与群 14.6%，プラセボ＋レトロゾール投与群 13.5%）が多かった（Table 14）。

有害事象の要約を人種別に Table 187 に示した。黒人の患者数はいずれの投与群でも 10 例未満（パルボシクリブ＋レトロゾール投与群 8 例，プラセボ＋レトロゾール投与群 3 例）であり，「その他」の人種の患者数も少なかったことから，人種別の安全性の比較は白人とアジア人で行った。

パルボシクリブ＋レトロゾール投与群では，因果関係を問わない有害事象および治験薬と関連のある有害事象の発現頻度は白人患者（それぞれ 98.5%および 95.6%）とアジア人患者（いずれも 100%）で同程度であったが，グレード 3 またはグレード 4 の因果関係を問わない有害事象および治験薬と関連のある有害事象の発現頻度は白人患者（それぞれ 74.7%，68.0%）よりアジア人患者（それぞれ 92.3%および 90.8%）で高かった。因果関係を問わない重篤な有害事象の発現頻度は白人患者（20.6%）よりアジア人患者（13.8%）で低かったが，治験薬と関連のある重篤な有害事象の発現頻度は白人患者（5.5%）とアジア人患者（4.6%）で同程度であった。プラセボ＋レトロゾール投与群では，アジア人患者は 30 例と少なかったが，これらの事象の発現頻度に白人患者とアジア人患者に差は認められなかった。

Table 187. 有害事象の要約（人種別）：全投与集団（A5481008 試験）

	パルボシクリブ＋レトロゾール投与 (N=444)				プラセボ＋レトロゾール投与 (N=222)			
カテゴリー[a]	白人 (N=344)	黒人 (N=8)	アジア人 (N=65)	その他 (N=27)[b]	白人 (N=172)	黒人 (N=3)	アジア人 (N=30)	その他 (N=17)[b]
因果関係を問わない	339 (98.5)	8 (100)	65 (100)	27 (100)	165 (95.9)	3 (100)	29 (96.7)	15 (88.2)
グレード 3 または 4 の有害事象	257 (74.7)	6 (75.0)	60 (92.3)	21 (77.8)	45 (26.2)	1 (33.3)	7 (23.3)	3 (17.6)
グレード 5 の有害事象	10 (2.9)	0	0	0	3 (1.7)	0	1 (3.3)	0
重篤な有害事象	71 (20.6)	1 (12.5)	9 (13.8)	6 (22.2)	20 (11.6)	1 (33.3)	5 (16.7)	2 (11.8)
有害事象によるパルボシクリブまたはプラセボの投与中止	31 (9.0)	0	7 (10.8)	3 (11.1)	10 (5.8)	0	1 (3.3)	1 (5.9)
有害事象によるレトロゾールの投与中止	22 (6.4)	0	3 (4.6)	2 (7.4)	9 (5.2)	0	1 (3.3)	1 (5.9)
治験薬と関連あり	329 (95.6)	7 (87.5)	65 (100)	27 (100)	138 (80.2)	2 (66.7)	25 (83.3)	14 (82.4)
グレード 3 または 4 の有害事象	234 (68.0)	6 (75.0)	59 (90.8)	20 (74.1)	11 (6.4)	0	3 (10.0)	0
グレード 5 の有害事象	0	0	0	0	1 (0.6)	0	0	0
重篤な有害事象	19 (5.5)	0	3 (4.6)	2 (7.4)	2 (1.2)	0	0	0
治験薬と関連のある有害事象によるパルボシクリブまたはプラセボの投与中止	17 (4.9)	0	5 (7.7)	3 (11.1)	3 (1.7)	0	0	0
治験薬と関連のある有害事象によるレトロゾールの投与中止	8 (2.3)	0	1 (1.5)	2 (7.4)	3 (1.7)	0	0	0

引用：A5481008 臨床的安全性解析（5.3.5.3.2）Table 1008.402.2，Table 1008.402.9　　例数（%）
データカットオフ日：2016 年 2 月 26 日
a 患者は各カテゴリーで 1 回のみ集計した。
b 報告なしまたは欠測を含む。

パルボシクリブ＋レトロゾール投与群の白人またはアジア人のいずれかの人種で発現頻度 10%以上の有害事象を Table 188 に要約した。

パルボシクリブ＋レトロゾール投与群において，白人患者とアジア人患者の有害事象の発現頻度の差に明らかな傾向は認められなかった。両人種間に発現頻度の差（15%以上）が認められた有害事象は，アジア人患者と比較して白人患者で発現頻度が高かった事象は下痢（白人：29.7%，アジア人：6.2%，以下同順）および無力症（18.0%，0%）であり，白人患者と比較してアジア人患者で発現頻度が高かった事象は好中球減少症（集）（75.9%, 95.4%）および口内炎（集）（27.3%，49.2%）であった。

Table 188. パルボシクリブ＋レトロゾール投与群の白人またはアジア人で発現頻度 10%以上の因果関係を問わない有害事象（全サイクル，人種別）：全投与集団（A5481008 試験）

	パルボシクリブ＋レトロゾール投与 (N=444)				プラセボ＋レトロゾール投与 (N=222)			
	白人 (N=344)		アジア人 (N=65)		白人 (N=172)		アジア人 (N=30)	
集積用語/ MedDRA/J v18.1[a] 基本語	グレード3以上	全グレード	グレード3以上	全グレード	グレード3以上	全グレード	グレード3以上	全グレード
全有害事象	259 (75.3)	339 (98.5)	60 (92.3)	65 (100)	46 (26.7)	165 (95.9)	8 (26.7)	29 (96.7)
好中球減少症（集）	211 (61.3)	261 (75.9)	58 (89.2)	62 (95.4)	2 (1.2)	9 (5.2)	1 (3.3)	4 (13.3)
感染症（集）	23 (6.7)	198 (57.6)	3 (4.6)	43 (66.2)	7 (4.1)	67 (39.0)	1 (3.3)	15 (50.0)
白血球減少症（集）	79 (23.0)	134 (39.0)	21 (32.3)	28 (43.1)	0	3 (1.7)	0	2 (6.7)
疲労	7 (2.0)	133 (38.7)	0	16 (24.6)	1 (0.6)	51 (29.7)	0	6 (20.0)
悪心	0	127 (36.9)	0	18 (27.7)	2 (1.2)	47 (27.3)	1 (3.3)	4 (13.3)
関節痛	3 (0.9)	117 (34.0)	0	20 (30.8)	1 (0.6)	57 (33.1)	0	10 (33.3)
脱毛症	0	114 (33.1)	0	23 (35.4)	0	31 (18.0)	0	2 (6.7)
下痢	5 (1.5)	102 (29.7)	0	4 (6.2)	3 (1.7)	38 (22.1)	0	2 (6.7)
咳嗽	0	94 (27.3)	0	9 (13.8)	0	30 (17.4)	0	5 (16.7)
口内炎（集）	4 (1.2)	94 (27.3)	0	32 (49.2)	0	22 (12.8)	0	6 (20.0)
貧血（集）	20 (5.8)	87 (25.3)	4 (6.2)	16 (24.6)	2 (1.2)	15 (8.7)	2 (6.7)	4 (13.3)
ほてり	0	77 (22.4)	0	6 (9.2)	0	52 (30.2)	0	10 (33.3)
背部痛	3 (0.9)	76 (22.1)	3 (4.6)	13 (20.0)	0	37 (21.5)	0	7 (23.3)
頭痛	0	74 (21.5)	0	11 (16.9)	4 (2.3)	49 (28.5)	0	4 (13.3)
便秘	1 (0.3)	66 (19.2)	0	11 (16.9)	1 (0.6)	30 (17.4)	0	2 (6.7)
無力症	10 (2.9)	62 (18.0)	0	0	0	17 (9.9)	0	0
発疹（集）	4 (1.2)	61 (17.7)	0	13 (20.0)	1 (0.6)	17 (9.9)	0	4 (13.3)
四肢痛	1 (0.3)	58 (16.9)	0	4 (6.2)	3 (1.7)	30 (17.4)	0	3 (10.0)
呼吸困難	4 (1.2)	57 (16.6)	1 (1.5)	3 (4.6)	2 (1.2)	25 (14.5)	0	0
嘔吐	1 (0.3)	56 (16.3)	0	6 (9.2)	2 (1.2)	29 (16.9)	1 (3.3)	3 (10.0)
浮動性めまい	2 (0.6)	52 (15.1)	0	8 (12.3)	0	26 (15.1)	0	3 (10.0)
不眠症	0	52 (15.1)	0	5 (7.7)	0	19 (11.0)	0	6 (20.0)
食欲減退	2 (0.6)	51 (14.8)	1 (1.5)	9 (13.8)	0	14 (8.1)	0	4 (13.3)
血小板減少症（集）	4 (1.2)	47 (13.7)	3 (4.6)	18 (27.7)	0	3 (1.7)	0	0
末梢性浮腫	0	43 (12.5)	0	3 (4.6)	0	12 (7.0)	0	1 (3.3)
発熱	0	43 (12.5)	0	6 (9.2)	0	13 (7.6)	0	1 (3.3)
筋肉痛	0	41 (11.9)	0	4 (6.2)	0	17 (9.9)	0	1 (3.3)
腹痛	3 (0.9)	40 (11.6)	0	4 (6.2)	0	11 (6.4)	0	0

Table 188. パルボシクリブ＋レトロゾール投与群の白人またはアジア人で発現頻度 10%以上の因果関係を問わない有害事象（全サイクル，人種別）：全投与集団（A5481008 試験）

集積用語/ MedDRA/J v18.1[a] 基本語	パルボシクリブ＋レトロゾール投与 (N=444)				プラセボ＋レトロゾール投与 (N=222)			
	白人 (N=344)		アジア人 (N=65)		白人 (N=172)		アジア人 (N=30)	
	グレード3以上	全グレード	グレード3以上	全グレード	グレード3以上	全グレード	グレード3以上	全グレード
皮膚乾燥	0	38 (11.0)	0	7 (10.8)	0	9 (5.2)	0	1 (3.3)
消化不良	0	37 (10.8)	0	3 (4.6)	0	22 (12.8)	1 (3.3)	3 (10.0)
ALT 増加	6 (1.7)	31 (9.0)	2 (3.1)	9 (13.8)	0	8 (4.7)	0	1 (3.3)
AST 増加	7 (2.0)	30 (8.7)	2 (3.1)	9 (13.8)	2 (1.2)	9 (5.2)	0	1 (3.3)

引用：A5481008 臨床的安全性解析（5.3.5.3.2）Table 1008.4024.2 例数（%）
データカットオフ日：2016 年 2 月 26 日
MedDRA：ICH 国際医薬用語集，ALT：アラニンアミノトランスフェラーゼ，AST：アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ，集：集積用語（Table 6）
a 解析時のコーディングには MedDRA v18.1 を用いた。

パルボシクリブ＋レトロゾール投与群では，因果関係を問わない重篤な有害事象の発現頻度はアジア人患者（13.8%）より白人患者（20.6%）で高かった。いずれの人種でも，因果関係を問わない重篤な有害事象の大部分は 1 例のみに認められた。パルボシクリブ＋レトロゾール投与群の白人患者で 2 例以上に発現した因果関係を問わない重篤な有害事象は，感染症（集）（3.5%），発熱性好中球減少症（2.0%），肺塞栓症（集）（1.2%），急性腎不全，疾患進行（死亡に至った有害事象），悪性黒色腫，胸水および発熱（各 0.9%），貧血（集），心房細動，疼痛，急性膵炎，病的骨折，発疹（集）および嘔吐（各 0.6%）であった。パルボシクリブ＋レトロゾール投与群のアジア人患者で 2 例以上に発現した因果関係を問わない重篤な有害事象は，感染症（集）（6.2%）であった（A5481008 臨床的安全性解析 Table 1008.4024.6）。

パルボシクリブ＋レトロゾール投与群では，治験薬の投与中止に至った因果関係を問わない有害事象の発現頻度は白人患者（9.6%）とアジア人患者（10.8%）で同程度であった。パルボシクリブ＋レトロゾール投与群の白人患者で 2 例以上に発現した治験薬の投与中止に至った因果関係を問わない有害事象は，疾患進行（死亡に至った有害事象）および好中球減少症（集）（各 0.9%），急性腎不全，下痢，疲労，悪性黒色腫および発疹（集）（各 0.6%）であった。パルボシクリブ＋レトロゾール投与群のアジア人患者で 2 例以上に発現した治験薬の投与中止に至った因果関係を問わない有害事象は，好中球減少症（集）（4.6%）であった（A5481008 臨床的安全性解析 Table 1008.4024.10）。

5.1.2.2. A5481010 試験

本治験の患者はすべてアジア人であり，人種別の安全性データの解析は実施していない。

5.1.2.3. A5481003 試験

A5481003 試験の第 2 相部分で得られた安全性データを人種別（水準：白人，黒人，アジア人，その他）に要約した。本治験では大部分の患者が白人（パルボシクリブ＋レトロゾール投与群：90.5%，レトロゾール単独投与群：88.9%）であった（Table 19）。パルボシクリブ＋レトロゾール投与群（全投与集団）では白人患者 75 例全例に有害事象が発現し，レトロゾール単剤投与群（全投与集団）では白人患者 69 例中 59 例（85.5%）に有害事象が発現した（A5481003 臨床的安全性解析 Table 14.3.1.1.1.2.b）。本治験の第 2 相部分ではいずれの投与群でも白人以外の患者は少数であったことから，本治験においては進行乳癌の閉経後女性におけるパルボシクリブとレトロゾールの併用投与の安全性に及ぼす人種の影響について，意味のある結論を導きだすことはできなかった。

第 2 相部分の患者に発現した因果関係を問わない有害事象，重篤な有害事象および治験薬の投与中止に至った有害事象の人種別の要約は，それぞれ A5481003 臨床的安全性解析 Table 14.3.1.1.2.2.b，Table 14.3.1.3.1.2.b および Table 14.3.1.5.1.2.b に示した。また，治験薬と関連のある有害事象，重篤な有害事象および治験薬の投与中止に至った有害事象の人種別の要約は，それぞれ A5481003 臨床的安全性解析 Table 14.3.1.2.1.4.2.b，Table 14.3.1.4.1.2.b および Table 14.3.1.6.1.2.b に示した。

5.1.2.4. A5481023 試験

A5481023 試験から得られた安全性データを人種別（水準：白人，黒人，アジア人，その他）に要約した。本治験では大部分の患者が白人（パルボシクリブ＋フルベストラント投与群 72.6%，

プラセボ＋フルベストラント投与群 76.4%）であり，その次にアジア人（パルボシクリブ＋フルベストラント投与群 21.3%，プラセボ＋フルベストラント投与群 17.8%）が多かった（Table 20）。

有害事象の要約を人種別に Table 189 に示した。いずれの人種でも大部分の患者に因果関係を問わない有害事象が認められた。

パルボシクリブ＋フルベストラント投与群では，グレード 3 またはグレード 4 の因果関係を問わない有害事象の発現頻度は白人患者（66.1%）よりアジア人患者（86.3%）で高かったが，因果関係を問わない重篤な有害事象およびパルボシクリブまたはフルベストラントの投与中止に至った因果関係を問わない有害事象の発現頻度は，アジア人患者（それぞれ 5.5%，1.4%および 1.4%）より白人患者（それぞれ 10.8%，4.0%および 3.6%）で高かった。

黒人の患者数は少なかったため（パルボシクリブ＋フルベストラント投与群 12 例，プラセボ＋フルベストラント投与群 8 例），パルボシクリブ＋フルベストラント投与群の黒人患者における安全性の評価ならびに黒人患者と白人およびアジア人患者における安全性の比較は困難であった。

Table 189. 有害事象の要約（人種別）：全投与集団（A5481023 試験）

	パルボシクリブ＋フルベストラント投与 (N=345)[b]				プラセボ＋フルベストラント投与 (N=172)[b]			
カテゴリー[a]	**白人 (N=251)**	**黒人 (N=12)**	**アジア人 (N=73)**	**その他 (N=8)**	**白人 (N=131)**	**黒人 (N=8)**	**アジア人 (N=31)**	**その他 (N=1)**
因果関係を問わない	243 (96.8)	12 (100)	73 (100)	8 (100)	114 (87.0)	8 (100)	29 (93.5)	1 (100)
グレード 3 または 4 の有害事象	166 (66.1)	7 (58.3)	63 (86.3)	6 (75.0)	23 (17.6)	3 (37.5)	5 (16.1)	0
グレード 5 の有害事象	1 (0.4)	1 (8.3)	1 (1.4)	0	2 (1.5)	0	0	0
重篤な有害事象	27 (10.8)	1 (8.3)	4 (5.5)	1 (12.5)	15 (11.5)	4 (50.0)	5 (16.1)	0
有害事象によるパルボシクリブまたはプラセボの投与中止	10 (4.0)	1 (8.3)	1 (1.4)	1 (12.5)	5 (3.8)[c]	2 (25.0)	0	0
有害事象によるフルベストラントの投与中止	9 (3.6)	1 (8.3)	1 (1.4)	0	3 (2.3)	2 (25.0)	0	0
治験薬と関連あり	224 (89.2)	11 (91.7)	73 (100)	8 (100)	81 (61.8)	4 (50.0)	23 (74.2)	1 (100)
グレード 3 または 4 の有害事象	151 (60.2)	6 (50.0)	63 (86.3)	6 (75.0)	8 (6.1)	1 (12.5)	1 (3.2)	0
グレード 5 の有害事象	0	0	0	0	0	0	0	0
重篤な有害事象	9 (3.6)	0	2 (2.7)	1 (12.5)	2 (1.5)	0	1 (3.2)	0
治験薬と関連のある有害事象によるパルボシクリブまたはプラセボの投与中止	6 (2.4)	1 (8.3)	1 (1.4)	1 (12.5)	0	0	0	0
治験薬と関連のある有害事象によるフルベストラントの投与中止	5 (2.0)	1 (8.3)	1 (1.4)	0	0	0	0	0

引用：A5481023 臨床的安全性解析（5.3.5.3.2）Table 1023.402.2，Table 1023.402.9　　例数（%）

データカットオフ日：2014 年 12 月 5 日

a 報告された最大グレードの事象に対して 1 回のみ集計した。

b 人種が不特定であった各群 1 例の患者（Table 20）は本表には含まれていない。

c 白人の患者 1 例（患者 ID：10511002）が急性呼吸窮迫症候群によりプラセボの投与を中止したが，Table 1023.402.2（Table 189）には含まれていない。この患者はプラセボ+フルベストラント投与群で因果関係を問わない有害事象により治験薬の投与を中止した患者 8 例には含まれている（総括報告書 Table 14.3.1.5.1）。

パルボシクリブ＋フルベストラント投与群の白人またはアジア人のいずれかの人種で発現頻度10%以上の有害事象を Table 190 に要約した。

パルボシクリブ＋フルベストラント投与群において，白人患者とアジア人患者の有害事象の発現頻度の差に明らかな傾向は認められなかった。両人種間に発現頻度の差（15%以上）が認められた有害事象として，アジア人患者と比較し白人患者で発現頻度が高かった事象は疲労（白人：42.6%，アジア人：19.2%，以下同順）であり，白人患者と比較しアジア人患者で発現頻度が高かった事象は口内炎（6.4%，26.0%）であった。

Table 190. パルボシクリブ＋フルベストラント投与群の白人またはアジア人で発現頻度 10%以上の因果関係を問わない有害事象（全サイクル，人種別）：全投与集団（A5481023 試験）

	パルボシクリブ＋フルベストラント投与 (N=345)				プラセボ＋フルベストラント投与 (N=172)			
	白人 (N=251)		アジア人 (N=73)		白人 (N=131)		アジア人 (N=31)	
MedDRA/J v18.1[a] 基本語	グレード 3/4	全グレード[b]	グレード 3/4	全グレード[b]	グレード 3/4	全グレード[c]	グレード 3/4	全グレード
全有害事象	165 (65.7)	243 (96.8)	62 (84.9)	73 (100)	23 (17.6)	114 (87.0)	5 (16.1)	29 (93.5)
好中球減少症	116 (46.2)	155 (61.8)	44 (60.3)	44 (60.3)	0	3 (2.3)	0	0
疲労	7 (2.8)	107 (42.6)	0	14 (19.2)	2 (1.5)	36 (27.5)	0	6 (19.4)
悪心	0	71 (28.3)	0	19 (26.0)	1 (0.8)	35 (26.7)	0	7 (22.6)
貧血	6 (2.4)	64 (25.5)	2 (2.7)	18 (24.7)	1 (0.8)	14 (10.7)	2 (6.5)	3 (9.7)
白血球数減少	22 (8.8)	60 (23.9)	13 (17.8)	24 (32.9)	1 (0.8)	3 (2.3)	0	1 (3.2)
白血球減少症	39 (15.5)	59 (23.5)	6 (8.2)	7 (9.6)	0	2 (1.5)	0	0
頭痛	1 (0.4)	57 (22.7)	0	11 (15.1)	0	22 (16.8)	0	7 (22.6)
下痢	0	50 (19.9)	0	12 (16.4)	1 (0.8)	24 (18.3)	0	3 (9.7)
好中球数減少	29 (11.6)	46 (18.3)	21 (28.8)	22 (30.1)	1 (0.8)	1 (0.8)	0	2 (6.5)
便秘	0	39 (15.5)	0	13 (17.8)	0	19 (14.5)	0	3 (9.7)
脱毛症	0	38 (15.1)	0	11 (15.1)	0	8 (6.1)	0	2 (6.5)
ほてり	0	35 (13.9)	0	10 (13.7)	0	26 (19.8)	0	1 (3.2)
嘔吐	0	34 (13.5)	1 (1.4)	10 (13.7)	1 (0.8)	20 (15.3)	0	1 (3.2)
咳嗽	0	33 (13.1)	0	9 (12.3)	0	10 (7.6)	0	2 (6.5)
関節痛	0	32 (12.7)	0	6 (8.2)	0	24 (18.3)	0	3 (9.7)
食欲減退	3 (1.2)	32 (12.7)	0	8 (11.0)	0	10 (7.6)	0	2 (6.5)
血小板減少症	4 (1.6)	31 (12.4)	1 (1.4)	7 (9.6)	0	0	0	0
背部痛	3 (1.2)	30 (12.0)	0	6 (8.2)	4 (3.1)	22 (16.8)	0	3 (9.7)
呼吸困難	1 (0.4)	29 (11.6)	0	6 (8.2)	1 (0.8)	7 (5.3)	0	2 (6.5)
浮動性めまい	0	25 (10.0)	1 (1.4)	9 (12.3)	0	13 (9.9)	0	3 (9.7)
口腔咽頭痛	0	25 (10.0)	0	5 (6.8)	0	7 (5.3)	0	1 (3.2)
四肢痛	0	23 (9.2)	0	8 (11.0)	3 (2.3)	16 (12.2)	0	1 (3.2)
発熱	1 (0.4)	19 (7.6)	0	10 (13.7)	0	6 (4.6)	0	1 (3.2)
血小板数減少	2 (0.8)	16 (6.4)	1 (1.4)	11 (15.1)	0	0	0	0
口内炎	0	16 (6.4)	1 (1.4)	19 (26.0)	0	2 (1.5)	0	2 (6.5)
鼻咽頭炎	0	15 (6.0)	0	9 (12.3)	0	7 (5.3)	0	2 (6.5)
発疹	0	15 (6.0)	1 (1.4)	15 (20.5)	0	6 (4.6)	0	0

Table 190. パルボシクリブ＋フルベストラント投与群の白人またはアジア人で発現頻度 10%以上の因果関係を問わない有害事象（全サイクル，人種別）：全投与集団（A5481023 試験）

	パルボシクリブ＋フルベストラント投与 (N=345)				プラセボ＋フルベストラント投与 (N=172)			
	白人 (N=251)		アジア人 (N=73)		白人 (N=131)		アジア人 (N=31)	
MedDRA/J v18.1[a] 基本語	グレード 3/4	全グレード[b]	グレード 3/4	全グレード[b]	グレード 3/4	全グレード[c]	グレード 3/4	全グレード

引用：A5481023 臨床的安全性解析（5.3.5.3.2）Table 1023.402.23
データカットオフ日：2014 年 12 月 5 日
MedDRA：ICH 国際医薬用語集
a 解析時のコーディングには MedDRA v18.1 を用いた。
b グレード 5 の疾患進行が 1 例に報告された。
c グレード 5 の急性呼吸窮迫症候群およびグレード 5 の脳出血が各 1 例に報告された。

パルボシクリブ＋フルベストラント投与群では，因果関係を問わない重篤な有害事象の発現頻度はアジア人患者（5.5%）より白人患者（10.8%）で高かった。いずれの人種でも，因果関係を問わない重篤な有害事象の大部分は 1 例のみに認められた。2 例以上に発現した因果関係を問わない重篤な有害事象は白人患者で 3 例（1.2%）に発現した肺塞栓症および発熱のみであった。重篤な有害事象として報告された肺塞栓症は 3 例全例がグレード 3 であり，発熱は 1 例がグレード 3 で，2 例がグレード 1 であった（A5481023 臨床的安全性解析 Table 1023.402.15）。

パルボシクリブ＋フルベストラント投与群では，治験薬の投与中止に至った因果関係を問わない有害事象の発現頻度はアジア人患者と比較し白人患者で高かった（パルボシクリブおよびフルベストラントの投与を中止した患者の割合は，アジア人患者がいずれも 1.4%で，白人患者がそれぞれ 4.0%および 3.6%であった）。白人患者で 2 例以上に発現した治験薬の投与中止に至った因果関係を問わない有害事象は好中球減少症であり，アジア人患者には治験薬の投与中止に至った因果関係を問わない有害事象で 2 例以上に発現した事象は認められなかった（A5481023 臨床的安全性解析 Table 1023.402.19）。

5.1.2.5. パルボシクリブへの曝露に対する日本人の民族性の影響

民族的要因の影響を評価する目的で，日本人および非アジア人の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薬物動態を比較する第 1 相試験（A5481032 試験）を実施した。非アジア人被験者に対する日本人被験者の 0 時間から無限大時間までの血漿中濃度 - 時間曲線下面積（AUC_{inf}）および C_{max} の調整済み幾何平均値の比（90%信頼区間）は，それぞれ 130%（112%，151%）および 135%（111%，165%）であり，非アジア人被験者と比較して日本人被験者でそれぞれ 30%および 35%高値を示した。

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，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投与間隔の血漿中濃度－時間曲線下面積（AUC_{tau}），C_{max}，トラフ濃度（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 mgQD 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 mgQD（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（M2.7.2.3.4.3.1 項）。

5.1.3. 性別

5.1.3.1. A5481001 試験（悪性疾患を有する患者に対するパルボシクリブ単剤投与 First-in-Patient 試験）

本治験の概要は「2.7.6 個々の試験のまとめ」に提示した。

パルボシクリブを単剤投与した悪性疾患を有する患者の安全性データを性別ごとに解析した。各用量群の性別は全般的に均衡がとれていた（A5481001 治験総括報告書本文 Table 10）。

男性 36 例（48.6%）および女性 38 例（51.4%）に治験薬を投与した。各性別で患者の過半数（男性：55.6%，女性：55.3%，以下同順）がスケジュール 3/1 でパルボシクリブの投与を受けた。因果関係を問わない有害事象および重篤な有害事象の発現頻度は男女間で同程度であったが，治験薬と関連のある有害事象（83.3%，92.1%），因果関係を問わない有害事象による治験薬の投与中止（11.1%，18.4%）および治験薬と関連のある有害事象による治験薬の投与中止（0%，5.3%）の発現頻度は男性と比較し女性で高かった（Table 191）。

Table 191. 有害事象の要約（性別）：全投与集団（A5481001 試験）

	パルボシクリブ単剤投与 (N=74)	
カテゴリー	**男性 (N=36)**	**女性 (N=38)**
因果関係を問わない	36 (100)	38 (100)
グレード 3 または 4 の有害事象 [a]	21 (58.3)	25 (65.8)
グレード 5 の有害事象 [a]	2 (5.6)	1 (2.6)
重篤な有害事象	9 (25.0)	10 (26.3)
有害事象による治験薬の投与中止	4 (11.1)	7 (18.4)
治験薬と関連あり	30 (83.3)	35 (92.1)
グレード 3 または 4 の有害事象 [a]	10 (27.8)	14 (36.8)
グレード 5 の有害事象 [a]	0	0
重篤な有害事象	0	0
治験薬と関連のある有害事象による治験薬の投与中止	0	2 (5.3)

引用：A5481001 臨床的安全性解析（5.3.5.3.2）Table 14.3.1.1.1.3，Table 14.3.1.2.1.3　例数（%）
治験薬投与後 14 日までのデータを含む。
a 同一患者でいずれの基準も満たした場合，両方のカテゴリーで集計した。

男性または女性いずれかの性別で発現頻度 10%以上の有害事象をグレード別に Table 192 に要約した。男性に発現した主な因果関係を問わない有害事象（発現頻度 20%以上）は疲労（63.9%），好中球減少症，下痢，悪心（各 36.1%），呼吸困難（27.8%），貧血（25.0%），便秘，嘔吐（22.2%）であり，女性に発現した主な因果関係を問わない有害事象（発現頻度 20%以上）は好中球減少症（57.9%），疲労（50.0%），悪心，貧血（各 42.1%），便秘（34.2%），下痢（28.9%），嘔吐（26.3%）および血小板減少症（23.7%）であった。

男性と比較し女性で発現頻度が高かった因果関係を問わない有害事象（発現頻度の差が 10%超）は，貧血（女性：42.1%，男性：25.0%，以下同順），好中球減少症（57.9%，36.1%），血小板減少症（23.7%，11.1%），便秘（34.2%，22.2%），腹部不快感（10.5%，0%），口内乾燥（10.5%，0%），感覚鈍麻（13.2%，0%），放屁（18.4%，8.3%）および不眠症（15.8%，5.6%）であった。一方，男性で発現頻度が高かった事象は，疲労（50.0%，63.9%）および呼吸困難（15.8%，27.8%）であった。

グレード 5 の有害事象が男性 2 例（心停止および疾患進行），女性 1 例（疾患進行）に発現したが，いずれの事象も治験薬と関連なしと判断された（A5481001 臨床的安全性解析 Table 14.3.1.2.1.4.3，Table 14.3.1.1.2.3）。

治験薬と関連のある有害事象を性別に要約した（A5481001 臨床的安全性解析 Table 14.3.1.2.1.4.3）。治験薬と関連のある有害事象の発現頻度は，男性（83.3%）と比較し女性（92.1%）で高かった。男性と比較し女性で発現頻度が高かった治験薬と関連のある有害事象は，貧血（女性：36.8%，男性：16.7%，以下同順），好中球減少症（55.3%，36.1%），血小板減少症（23.7%，11.1%）であり，男性で発現頻度が高かった事象は，疲労（55.6%，39.5%）であった。

Table 192. いずれかの部分集団で発現頻度 10%以上の因果関係を問わない有害事象（性別）：全投与集団（A5481001 試験）

MedDRA/J v18.1[a] 基本語	パルボシクリブ単剤投与 (N=74)			
	男性 (N=36)		女性 (N=38)	
	グレード 3/4	全グレード	グレード 3/4	全グレード
全有害事象	20 (55.6)	36 (100)	24 (63.2)	38 (100)
疲労	4 (11.1)	23 (63.9)	2 (5.3)	19 (50.0)
好中球減少症	7 (19.4)	13 (36.1)	13 (34.2)	22 (57.9)
下痢	1 (2.8)	13 (36.1)	0	11 (28.9)
悪心	2 (5.6)	13 (36.1)	1 (2.6)	16 (42.1)
呼吸困難	3 (8.3)	10 (27.8)	1 (2.6)	6 (15.8)
貧血	2 (5.6)	9 (25.0)	5 (13.2)	16 (42.1)
便秘	0	8 (22.2)	0	13 (34.2)
嘔吐	1 (2.8)	8 (22.2)	1 (2.6)	10 (26.3)
腹痛	3 (8.3)	6 (16.7)	1 (2.6)	7 (18.4)
咳嗽	0	6 (16.7)	0	4 (10.5)
末梢性浮腫	0	5 (13.9)	0	5 (13.2)
発疹	0	5 (13.9)	0	5 (13.2)
白血球減少症	2 (5.6)	4 (11.1)	3 (7.9)	6 (15.8)
血小板減少症	0	4 (11.1)	3 (7.9)	9 (23.7)
疼痛	1 (2.8)	4 (11.1)	0	7 (18.4)
体重減少	0	4 (11.1)	0	3 (7.9)
食欲不振	0	4 (11.1)	0	7 (18.4)
食欲減退	0	4 (11.1)	0	4 (10.5)
背部痛	0	4 (11.1)	0	5 (13.2)
鼻出血	0	4 (11.1)	0	2 (5.3)
鼻漏	0	4 (11.1)	0	2 (5.3)
放屁	0	3 (8.3)	0	7 (18.4)
発熱	0	3 (8.3)	0	4 (10.5)
関節痛	0	3 (8.3)	0	6 (15.8)
粘膜の炎症	0	2 (5.6)	0	4 (10.5)
不眠症	0	2 (5.6)	0	6 (15.8)
脱毛症	0	2 (5.6)	0	4 (10.5)
腹部膨満	0	1 (2.8)	0	4 (10.5)
側腹部痛	0	1 (2.8)	0	4 (10.5)
筋痙縮	0	1 (2.8)	0	4 (10.5)
味覚異常	0	1 (2.8)	0	4 (10.5)
そう痒症	0	1 (2.8)	0	4 (10.5)
腹部不快感	0	0	0	4 (10.5)
口内乾燥	0	0	0	4 (10.5)
感覚鈍麻	0	0	0	5 (13.2)

引用：A5481001 臨床的安全性解析（5.3.5.3.2）Table 14.3.1.1.2.3　例数（%）
治験薬最終投与後 14 日までのデータを含む。
MedDRA：ICH 国際医薬用語集
a 解析時のコーディングには MedDRA v11.0 を用いた。

因果関係を問わない重篤な有害事象の発現頻度は男性（25.0%）と女性（26.3%）で同程度であった（Table 191）。いずれの性別でも 3 例以上に発現した重篤な有害事象はなく，治験薬と関連のある重篤な有害事象も認められなかった（A5481001 臨床的安全性解析 Table 14.3.1.3.1.3，Table 14.3.1.4.1.3）。

治験薬の投与中止に至った有害事象の発現頻度は男性と比較し女性で高かった（因果関係を問わない有害事象による投与中止―女性：18.4%，男性：11.1%），（治験薬と関連のある有害事象による投与中止―女性：5.3%，男性：0%）（Table 191）。

パルボシクリブの安全性データを性別で解析すると，一部で差が認められたが，これらの差はパルボシクリブの用量調節が必要であることを示唆するものではなかった。A5481001 試験，A5481002 試験および A5481003 試験の併合データを用いた薬物動態解析で，主要な薬物動態パラメータの共変量として性別を評価した結果，性別は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（M5.3.3.5 項 PMAR-EQDD-A548b-DP4-269）。

5.2. 外因性要因

5.2.1. 食事の影響

A5481021 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健康被験者に投与し，パルボシクリブのバイオアベイラビリティに及ぼす食事の影響を評価した（M2.7.1.2.3.1 項）。パルボシクリブを食後投与したとき（高脂肪食後投与，低脂肪食後投与または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，その間絶食）のパルボシクリブの曝露量は，絶食下で投与したときと比較して，経口投与後の吸収量がより安定し，曝露量における被験者間変動（%CV）が有意に低下した（M2.7.2.2.3.2.4 項）。

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と，イセチオン酸塩カプセル剤を一晩絶食後および最小限の絶食下（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，その間絶食）で投与した場合の相対的バイオアベイラビリティを A5481036 試験で検討した。食後投与したパルボシクリブの遊離塩基カプセル剤と，一晩絶食後および最小限の絶食下の 2 つの条件下で投与したイセチオン酸塩カプセル剤は，生物学的に同等であることが示された（M2.7.2.2.3.2.6 項）。

これらの結果から，パルボシクリブの市販用遊離塩基カプセル剤は食後投与することが推奨される。

5.2.2. 地域

5.2.2.1. A5481008 試験

A5481008 試験で得られた安全性データ，すなわち，有害事象，重篤な有害事象および投与中止に至った有害事象を地域別に Table 193 に要約した。治験薬の投与を受けた患者の地域別（北米，欧州およびアジア太平洋）での割合は，パルボシクリブ＋レトロゾール投与群とプラセボ＋レトロゾール投与群で類似していた。

いずれの投与群でも，因果関係を問わない有害事象が認められた患者の割合は地域間で同程度であった。パルボシクリブ＋レトロゾール投与群では，グレード 3 またはグレード 4 の因果関係を

問わない有害事象の発現頻度が，北米（79.2%）および欧州（71.7%）と比較して，アジア太平洋（92.2%）で高かった。この差はプラセボ＋レトロゾール投与群では認められなかった。他のカテゴリー（全有害事象，重篤な有害事象，投与中止に至った有害事象）の発現頻度は，いずれの投与群においても地域間で同程度であった。

Table 193. 有害事象の要約（地域別）：全投与集団（A5481008 試験）

カテゴリー[a]	パルボシクリブ＋レトロゾール投与 (N=444)			プラセボ＋レトロゾール投与 (N=222)		
	北米 (N=168)	欧州 (N=212)	アジア太平洋 (N=64)	北米 (N=99)	欧州 (N=95)	アジア太平洋 (N=28)
因果関係を問わない	167 (99.4)	208 (98.1)	64 (100)	98 (99.0)	87 (91.6)	27 (96.4)
グレード 3 または 4 の有害事象	133 (79.2)	152 (71.7)	59 (92.2)	27 (27.3)	23 (24.2)	6 (21.4)
グレード 5 の有害事象	2 (1.2)	8 (3.8)	0	2 (2.0)	1 (1.1)	1 (3.6)
重篤な有害事象	36 (21.4)	38 (17.9)	13 (20.3)	12 (12.1)	13 (13.7)	3 (10.7)
因果関係を問わない有害事象によるパルボシクリブまたはプラセボの投与中止	17 (10.1)	17 (8.0)	7 (10.9)	7 (7.1)	5 (5.3)	0
因果関係を問わない有害事象によるレトロゾールの投与中止	12 (7.1)	12 (5.7)	3 (4.7)	6 (6.1)	5 (5.3)	0

引用：A5481008 臨床的安全性解析（5.3.5.3.2）Table 1008.402.3 例数（%）
データカットオフ日：2016 年 2 月 26 日
a 報告された最大グレードの事象に対して 1 回のみ集計した。

5.2.2.2. A5481003 試験

A5481003 試験の第 2 相部分で得られた安全性データを地域別（欧州，北米およびその他）に要約した。欧州で治験薬の投与を受けた患者の割合は，パルボシクリブ＋レトロゾール投与群が 79.5%（66/83 例），レトロゾール単剤投与群が 70.1%（54/77 例）であり，北米で治験薬の投与を受けた患者の割合は，パルボシクリブ＋レトロゾール投与群が 16.9%（14/83 例），レトロゾール単剤投与群が 26.0%（20/77 例）であった。欧州および北米以外の地域で投与を受けた患者は各投与群 3 例であった（A5481003 臨床的安全性解析 Table 14.3.1.1.1.3.b，Table 14.3.1.2.1.3.b）。このように地域間の患者数に不均衡があることおよび患者数が比較的少ないことから，パルボシクリブの安全性に及ぼす地域の影響に関して，本治験からは意味のある結論を導きだすことはできなかった。

因果関係を問わない有害事象，重篤な有害事象および治験薬の投与中止に至った有害事象の地域別の要約は，それぞれ A5481003 臨床的安全性解析 Table 14.3.1.1.2.3.b，Table 14.3.1.3.1.3.b および Table 14.3.1.5.1.3.b に示した。また，治験薬と関連のある有害事象，重篤な有害事象および治験薬の投与中止に至った有害事象の地域別の要約は，それぞれ A5481003 臨床的安全性解析 Table 14.3.1.2.1.4.3.b，Table 14.3.1.4.1.3.b および Table 14.3.1.6.1.3.b に示した。

5.2.2.3. A5481023 試験

A5481023 試験から得られた安全性データを地域別に要約した。試験全体で, 患者の 46.0%（238/517 例）が北米，32.1%（166/517 例）が欧州，21.9%（113/517 例）がアジア太平洋で治験薬の投与を受けた（A5481003 臨床的安全性解析 Table 1023.402.3）。

有害事象, 重篤な有害事象および治験薬の投与中止に至った有害事象の要約を地域別に Table 194 に示した。

Table 194. 有害事象の要約（地域別）：全投与集団（A5481023 試験）

カテゴリー[a]	パルボシクリブ＋フルベストラント投与 (N=345)			プラセボ＋フルベストラント投与 (N=172)		
	北米 (N=157)	欧州 (N=111)	アジア太平洋 (N=77)	北米 (N=81)	欧州 (N=55)	アジア太平洋 (N=36)
因果関係を問わない	156 (99.4)	104 (93.7)	77 (100)	79 (97.5)	41 (74.5)	33 (91.7)
グレード 3 または 4 の有害事象	102 (65.0)	72 (64.9)	68 (88.3)	18 (22.2)	7 (12.7)	6 (16.7)
グレード 5 の有害事象	2 (1.3)	1 (0.9)	0	0	1 (1.8)	1 (2.8)
重篤な有害事象	16 (10.2)	10 (9.0)	7 (9.1)	14 (17.3)	4 (7.3)	6 (16.7)
因果関係を問わない有害事象によるパルボシクリブまたはプラセボの投与中止	6 (3.8)	4 (3.6)	3 (3.9)	6 (7.4)	0[b]	1 (2.8)
因果関係を問わない有害事象によるフルベストラントの投与中止	6 (3.8)	2 (1.8)	3 (3.9)	4 (4.9)	0	1 (2.8)

引用：A5481023 臨床的安全性解析（5.3.5.3.2）Table 1023.402.3　例数（%）
データカットオフ日：2014 年 12 月 5 日
a 報告された最大グレードの事象に対して 1 回のみ集計した。
b 欧州の患者 1 例（患者 ID: 10511002）が急性呼吸窮迫症候群によりプラセボの投与を中止したが, Table 1023.402.3（Table 194）には含まれていない。この患者はプラセボ+フルベストラント投与群で因果関係を問わない有害事象により投与を中止した患者 8 例には含まれている（A5481023 治験総括報告書 Table 14.3.1.5.1）。

いずれの投与群でも大部分の患者に因果関係を問わない有害事象が認められた。パルボシクリブ＋フルベストラント投与群では，全般的に地域間で有害事象の発現頻度は同程度であったが，グレード 3 またはグレード 4 の有害事象の発現頻度は北米（65.0%）および欧州（64.9%）と比較してアジア太平洋（88.3%）で高かった。この差はアジア人（86.3%）および白人（66.1%）での発現頻度の差とも一致していた（Table 189）。因果関係を問わない有害事象によるパルボシクリブ投与中止の発現頻度は地域間で同程度であった（北米 : 3.8%, 欧州 : 3.6%, アジア太平洋 : 3.9%）。

5.3. 薬物相互作用

非臨床試験において，パルボシクリブおよびその活性ラクタム代謝物（PF-05089326）は，シトクロム P450（CYP）1A2，CYP2B6，CYP2C8，CYP2C9，CYP2C19 または CYP2D6 酵素活性をほとんど，もしくは全く阻害しなかったことから，これらの CYP の基質である薬物との相互作用の可能性は低いことが示された。しかしながら，パルボシクリブおよび PF-05089326 は，CYP3A を介するミダゾラム 1'-水酸化活性およびテストステロン 6β-水酸化活性に対して時間依存的阻害

を示すことから，CYP3A による代謝が主な消失経路である薬物との相互作用を起こす可能性がある。

パルボシクリブはヒトでの臨床推奨用量にて投与したときの定常状態時の C_{max}（非結合型濃度）の 50 倍の濃度で，ヒト肝細胞において in vitro で CYP1A2，CYP2B6，CYP2C8 および CYP3A4 を誘導しなかった。このことから，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の CYP を誘導する可能性は低いと考えられる。

また，特定の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）の活性に対するパルボシクリブの阻害作用を評価した結果，臨床推奨用量で投与したときのパルボシクリブは，これらの UGT 阻害による薬物相互作用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-糖蛋白質（P-gp）および乳癌耐性蛋白質（BCRP）］，肝取り込みトランスポーター［有機アニオン輸送ポリペプチド（OATP）1B1 および OATP1B3］，肝排出トランスポーター（胆汁酸塩排出ポンプ）および腎トランスポーター［有機アニオントランスポーター（OAT）1，OAT3 および有機カチオントランスポーター2］に対するパルボシクリブの阻害作用を 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のトランスポーター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（P-gp および BCRP）および肝取り込みトランスポーター（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 および硫酸転移酵素 2A1 によって代謝される。これらの酵素の活性を誘導または阻害することが知られている薬物との併用により，パルボシクリブのクリアランスおよび全身曝露量が影響を受ける可能性がある。

5.3.1. CYP3A 阻害薬との薬物相互作用

A5481016 試験では，健康被験者 12 例を対象にパルボシクリブ 125 mg を食後単回経口投与したときのパルボシクリブの薬物動態に対するイトラコナゾール（200 mg QD）反復投与の影響を評価した（M2.7.2.2.3.1.3 項および M2.7.2.3.5.3 項）。パルボシクリブ単剤での単回投与時と比較して，イトラコナゾールと併用投与したときのパルボシクリブの AUC_{inf} および C_{max} はそれぞれ約 87%および 34%増加した。この結果から，CYP3A 阻害作用のない，または弱い薬剤への代替を考慮し，CYP3A に対する強い阻害薬（boceprevir，クラリスロマイシン，conivaptan，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，ミベフラジル，nefazodone，ネルフィナビル，posaconazole，リトナビル，サキナビル，テラプレビル，テリスロマイシン，ボリコナゾールなど）との併用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との併用投与は可能な限り避けることが望ましい（M2.7.2.3.9.2.3 項）。

5.3.2. CYP3A 誘導剤との薬物相互作用

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 を絶食下で単回経口投与したときのパルボシクリブの薬物動態に対するリファンピン（600 mg QD）反復投与の影響を評価した（M2.7.2.2.3.1.4 項および M2.7.2.3.5.4 項）。リファンピン併用下での血漿中パルボシクリブ濃度（中央値）は，リファンピン非併用下での値より顕著に低かった。パルボシクリブ単剤での単回投与時と比較して，リファンピンと併用投与したときのパルボシクリブの AUC_{inf} および

C_{max} はそれぞれ約 85%および約 70%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，CYP3A の強い誘導薬（フェニトイン，カルバマゼピン，エンザルタミド，フェルバメート，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，セントジョーンズワートなど）との併用投与は可能な限り避けることが望ましい（M2.7.2.3.9.2.3 項）。

A5481039 試験では，健康被験者 14 例を対象にパルボシクリブ 125 mg を食後単回投与したときのパルボシクリブの薬物動態に対するモダフィニル（200 mg QD）反復投与の影響を評価した（M2.7.2.2.3.1.9 項および M2.7.2.3.5.4 項）。パルボシクリブ単剤での単回投与時と比較して，モダフィニルと併用投与したときのパルボシクリブの AUC_{inf} および C_{max} はそれぞれ約 32%および 11%減少した。このことから，CYP3A の中程度の誘導薬（ボセンタン，エファビレンツ，etravirine，モダフィニル，nafcillin など）とは慎重に併用することが推奨される（M2.7.2.3.9.2.3 項）。

5.3.3. CYP3A の時間依存的阻害

パルボシクリブおよびその活性ラクタム代謝物 PF-05089326 の CYP3A に対する時間依存的な阻害作用を要約した。

A5481012 試験では，妊娠する可能性のない健康女性 26 例を対象に CYP3A4/5 の基質であるミダゾラム（2 mg）を単回経口投与したときのミダゾラムの薬物動態に対するパルボシクリブ（125 mg QD）反復投与の影響を評価した（M2.7.2.2.3.1.2 項および M2.7.2.3.5.2 項）。ミダゾラムの単回投与時と比較して，パルボシクリブを併用投与したときのミダゾラムの AUC_{inf} および C_{max} はそれぞれ約 61%および約 37%増加した。この結果から，パルボシクリブは CYP3A に対する時間依存的な弱い阻害薬であることが示された。

5.3.4. P-糖蛋白質および BCRP を用いた in vitro 試験

排出トランスポーターである P-gp および BCRP に対するパルボシクリブの阻害作用を in vitro で評価した結果，臨床用量で投与したときのパルボシクリブがこれらのトランスポーター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（P-gp および BCRP）および肝取り込みトランスポーター（OCT1）を阻害する可能性がある（M2.7.2.3.2.1.4 項）。

5.3.5. 制酸剤

A5481038 試験では，健康被験者を対象に，食後にプロトンポンプ阻害薬（PPI）であるラベプラゾールの反復投与とパルボシクリブ 125 mg を単回併用投与（第 3 相試験用最終遊離塩基カプセル剤）した。この結果，パルボシクリブ単剤での単回投与時と比較して，パルボシクリブの C_{max} は 41%低下したが，AUC_{inf} に及ぼす影響は小さかった（13%）（M2.7.2.2.3.1.8 項）。H_2 受容体拮抗薬および局所性制酸薬が胃内 pH に及ぼす影響は PPI よりも小さいことから [2, 3]，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，食後投与した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（M2.7.2.3.2.1.3 項）。

また，健康被験者において，絶食下で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薬物動態に対する制酸剤投与が及ぼす影響を検討する試験（A5481018 試験）から，絶食下でラベプラゾールの反復投与と併用してパルボシクリブ 125 mg を単回投与（第 3 相試験用最終遊離

塩基カプセル剤）した結果，パルボシクリブの AUC_{inf} および C_{max} は，パルボシクリブ単剤での単回投与時と比較して，それぞれ約 62%および約 80%減少した（M2.7.2.2.3.1.5 項）。

これらの結果から，パルボシクリブの市販用遊離塩基カプセル剤は食後投与とする。

5.4. 妊娠および授乳時の使用

複数の非臨床試験で，妊娠ラットおよび妊娠ウサギの器官形成期にパルボシクリブを投与した結果，AUC に基づくヒト臨床曝露量の 4 倍以上の母体内曝露量で胚・胎児発生毒性が認められた（M2.6.6.6 項）。パルボシクリブの妊婦への投与に関するデータは限られている。

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

5.5. 過量投与

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

5.5.1. A5481008 試験

治験薬（パルボシクリブ，プラセボまたはレトロゾール）を過量服用した患者の一覧表を治験総括報告書に示した（A5481008 治験総括報告書 Table 16.2.5.1.6）。パルボシクリブ＋レトロゾール投与群では 16.4%（73/444 例）の患者でパルボシクリブの過量服用がみられ，このうち 5 例にパルボシクリブの過量服用と関連のある有害事象が発現した。いずれも骨髄抑制に関連する事象で，好中球減少症（または好中球数減少）4 例（患者 ID：10051005，13101002，10651003，13241003）および貧血・白血球減少症・好中球減少症・血小板減少症 1 例（患者 ID：13011007）であった（A5481008 治験総括報告書 Table 16.2.5.1.6，Table 16.2.7.1）。

また，パルボシクリブ＋レトロゾール併用群では，有害事象として過量投与（グレード 1）が 1 例（患者 ID：10131001）に報告された。この患者は不注意からレトロゾールを倍量で服用した（A5481008 治験総括報告書 Table 16.2.7.1）。プラセボ＋レトロゾール投与群では過量服用に関連する有害事象は認められなかった。

5.5.2. A5481010 試験

第 1 相部分ではパルボシクリブの過量服用はみられなかった。レトロゾールの過量服用として，第 1 相パート 2 で 1 例（患者 ID：10011011）が 2.5 mg ではなく 5 mg のレトロゾールを 1 回服用したことが報告されたが，これに伴う有害事象は認められなかった［A5481010（Phase 1）治験総括報告書 Table 16.2.7.7.a，Table 16.2.5.1.2.a］。

第 2 相部分では 1 例（患者 ID：10142005）にレトロゾールの過量服用が報告されたが，これに関連する有害事象は認められなかった［A5481010（Phase 2）治験総括報告書 Table 16.2.5.1.1.b，Table 16.2.7.7.b］。

5.5.3. A5481003 試験

第 1 相部分では 1 例（患者 ID : 10011008）がパルボシクリブを 125 mg ではなく 200 mg の用量で 13 日間服用した（A5481003 臨床的安全性解析 Table 16.2.5.1.2.1.a）。この患者には，この過量服用に伴う嘔吐および浮動性めまいが認められたがいずれも回復した。臨床的に重要な所見はみられなかった（A5481003 臨床的安全性解析 Table 16.2.7.1.a）。

第 2 相部分では 3 例に過量服用が報告された。1 例（患者 ID : 10553003）はパルボシクリブを 125 mg ではなく 200 mg の用量で 21 日間服用した。別の 1 例（患者 ID : 10793003）はパルボシクリブを 125 mg ではなく 250 mg の用量で 16 日間，その後 400 mg の用量で 2 日間服用した。残る 1 例（患者 ID : 11053004）はパルボシクリブを 100 mg 服用後に嘔吐したため，さらに 100 mg を服用した（A5481003 臨床的安全性解析 Table 16.2.5.1.1.b）。

パルボシクリブの過量投与に伴う有害事象は 2 例（患者 ID : 10553003 および 11053004）には認められなかった（A5481003 臨床的安全性解析 Table 16.2.7.6.b）。1 例（患者 ID : 10793003）はパルボシクリブの過量投与に伴うグレード 4 の好中球減少症により治験薬の投与を中止した（A5481003 臨床的安全性解析 Table 16.2.7.1.b）。好中球減少症に対して処置はとられなかったが，好中球減少症はフォローアップ期間の 11 日目（治験第 29 日目）に回復した。この患者には非重篤な有害事象として，血小板減少症，下痢，悪心，嘔吐，粘膜の炎症，末梢性ニューロパチーおよび鼻出血が認められた。

5.5.4. A5481023 試験

過量服用（1 日量を超えた服用）が 20 例に報告された。これらの患者では過量服用による有害事象は認められなかった（A5481023 治験総括報告書 Table 16.2.5.1.6）。20 例について以下に簡潔に述べる。

1 例（患者 ID : 10801006）がパルボシクリブを 625 mg（125 mg×5 カプセル）服用した。この患者は不眠症に対し睡眠効果を期待して過量のパルボシクリブを服用した。救急医療サービスが到着したときに意識状態に問題はなく，患者は自殺念慮を否定した。救急外来は受診せず，翌日かかりつけ医（プライマリーケア）を受診し検査を受けた。過量服用した翌日の臨床検査では，グレード 1 の好中球減少症（好中球数 1550/μL）およびグレード 1 の貧血が認められ，4 日後にはグレード 2 の好中球減少症（好中球数 1400/μL）が認められたが，臨床生化学検査結果からは重要な所見は認められなかった。報告時点で患者は治験継続中であった。

2 例（患者 ID : 10151003，11511002）がパルボシクリブを 125 mgQD で服用するところを 2 日連続で 250 mgQD で服用した。3 例（患者 ID : 10031005，10841010，12281002）がパルボシクリブ 125 mgQD で服用するところを 1 サイクルに 1 回（2 サイクル）250 mgQD で服用した。

その他の 14 例は，1 日でパルボシクリブ 125 mg を 2 カプセル（250 mgQD）服用した。最も多かった過量服用の理由は患者の失念によるものであった。

5.5.5. A5481004 試験

1 例（患者 ID : 10334002）がパルボシクリブ 75 mgQD で服用するところを 150 mgQD で 12 日間服用した。この期間中，この患者には，関連する有害事象または重篤な有害事象は認められなかった［A5481004 治験総括報告書 10.2.2 項および Table 16.2.7.1 Phase 2）。

5.6. 薬物乱用

これまでにパルボシクリブの薬物乱用および薬物依存の可能性を示す情報は得られていない。組織分布試験の結果から，パルボシクリブが血液脳関門を通過し，中枢神経系組織へ移行する量はごくわずかであることが予測される（M2.6.4.4 項）。また，パルボシクリブは乱用傾向の可能性に関連する副次的薬理活性を有していない（M2.6.2.3 項）。

5.7. 離脱症状および反跳現象

これまでにパルボシクリブ投与に関連した離脱症状を検討する試験は実施していない。離脱症状および反跳現象はともに臨床試験からは報告されていない。

5.8. 自動車運転および機械操作に対する影響または精神機能の障害

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

6. 市販後データ

2016 年 8 月末現在，パルボシクリブは米国，カナダおよび韓国を含む世界 20 ヵ国で承認されており，EU，オーストラリアおよびスイスなど 70 を超える国で承認申請中である。

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

本項では, 2015 年 2 月 3 日から 2016 年 2 月 26 日までにファイザー社の安全性データベースに医学的に確認され登録された市販後の安全性データを要約した。

市販後の有害事象報告はファイザー社の安全性データベースに登録されるが，その情報源は，ファイザー社への自発報告，規制当局からの報告，医学文献からの情報，ファイザー社が実施する市販後プログラム（solicited 報告）であり，有害事象と市販医薬品との因果関係は問われていない。市販後の自発報告を含む安全性データベースの結果の解釈にはデータベースの限界を考慮する必要がある。データベースの限界を以下に要約した。

- 市販後に自発的に報告されるもので，過小報告の程度は不明である。有害事象が報告されるかどうかに影響を及ぼす要因としては，市販されている期間，市場占有率，医薬品または有害事象の認知度，副作用の重篤性，薬事規制，有害事象報告および訴訟に対する患者または医療専門家の認知度などがある。

- 有害事象が報告されるかどうかは多くの外部要因が影響しており，自発報告制度では，報告された集団での割合は得られるが，発現頻度は得られない。したがって，このような限界とバイアスの可能性を考慮すると, 一般的には, 薬剤間で結果を比較することは適切ではない。自発報告の結果はシグナル検出に使用すべきであり，仮説検証には不適切である。

- 一部の報告では，臨床的情報（病歴，診断の根拠，服薬開始から事象が発現するまでの期間，用量，併用薬）が不足しているか不完全である。また，追加情報が得られないことがある（依頼しても法的な拘束力がない）。

- 有害事象報告の集積は，必ずしもどの医薬品が有害事象を惹起したかを示す必要はなく，医薬品曝露の相対用量強度，患者集団，医薬品を使用した対象疾患，合併症，その他既往歴や併用薬を考慮する必要がある。

6.1. 医学的に確認された市販後のパルボシクリブ安全性報告の特性

安全性データベースから，医療専門家により確認され，ファイザー社に報告されたパルボシクリブの安全性報告（臨床試験からの報告を除く）を検索した。検索対象とした期間は 2015 年 2 月 3 日から 2016 年 2 月 26 日とした。検索の結果，2726 例 6607 件の安全性報告が得られた。大部分（98.1%）が米国からの報告であった（Table 195）。

ほぼすべての報告が自発報告（99.9%）であった。患者の 75.5%が女性で，パルボシクリブ初回投与量（1 日 1 回投与）は 48.9%の患者が 100 mg 超～250 mg の範囲であった。安全性報告の約 3 分の 1 が重篤な有害事象の報告であった（報告された有害事象が一つでも重篤であれば，重篤な有害事象の報告として扱った）。死亡に至った有害事象 263 件において，最も多く報告された事象は「死亡」（27.8%）であり，次いで疾患進行（14.5%），遠隔転移を伴う乳癌（7.2%）であった。

Table 195. 医学的に確認された市販後のパルボシクリブ安全性報告の特性（2015 年 2 月 3 日～2016 年 2 月 26 日）

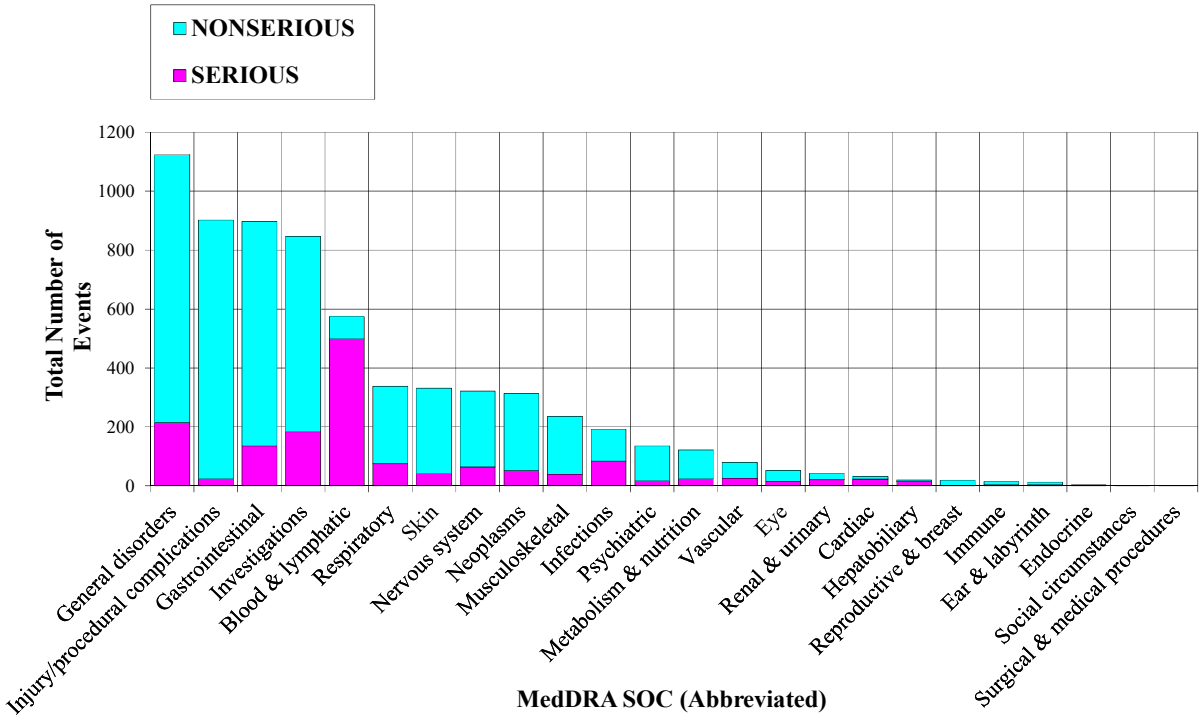
特性		報告例数（%）(N=2726)[a]
性別	女性	2057 (75.5)
	男性	328 (12.0)
	不明	341 (12.5)
年齢（歳） 中央値（範囲）：64.0（0.25-96）	≤17	9 (0.3)
	18-30	9 (0.3)
	31-50	220 (8.1)
	51-64	681 (25.0)
	65-74	500 (18.3)
	≥75	333 (12.2)
	不明	974 (35.7)
初回投与量（mg）	>0-≤25	3 (0.1)
	>50-≤100	325 (11.9)
	>100-≤250	1332 (48.9)
	>250-≤1000	1 (<0.1)
	その他	11 (0.4)
	不明	1052 (38.6)
使用理由（上位 10 件）	乳癌	622 (22.8)
	転移乳癌	388 (14.2)
	女性の乳癌	169 (6.2)
	悪性新生物	113 (4.1)
	乳癌ステージ IV	56 (2.1)
	多発性	35 (1.3)
	乳房の新生物	18 (0.7)
	男性の乳癌	16 (0.6)
	HER2 陽性乳癌	11 (0.4)
	脂肪肉腫	11 (0.4)
報告症例の転帰	死亡	121 (4.4)
	未回復	219 (8.0)
	回復	217 (8.0)
	回復するも後遺症あり	1 (<0.1)
	軽快	87 (3.2)
	不明	2081 (76.3)
情報源	自発報告	2724 (99.9)
	Solicited 報告	1 (<0.1)
	文献（臨床試験データ以外）	1 (<0.1)
重篤性[b]	重篤	909 (33.3)
	非重篤	1817 (66.7)
有害事象発現国（報告例 3 例以上）	米国	2673 (98.1)
	イスラエル	14 (0.5)
	プエルトリコ	14 (0.5)
	チリ	9 (0.3)
	フィンランド	3 (0.1)
	マカオ	3 (0.1)

引用：Postmarketing Medically-Confirmed Safety Data of Palbociclib (03 February 2015 – 26 February 2016) (5.3.6.1)
HER2：ヒト上皮増殖因子受容体 2
a 発現例数（件数）は 2726 例（6607 件）。
b 報告された有害事象が一つでも重篤であれば，重篤な有害事象の報告として扱った。

6.2. 医学的に確認された市販後のパルボシクリブ有害事象報告

重篤および非重篤な有害事象の報告件数を MedDRA 器官別大分類別に Figure 1 に示した。有害事象の報告割合が高かった器官別大分類は「一般・全身障害および投与部位の状態」，「傷害，中毒および処置合併症」，「胃腸障害」，「臨床検査」および「血液およびリンパ系障害」であり，「血液およびリンパ系障害」を除き，有害事象の多くは非重篤な事象であった。「血液およびリンパ系障害」では大部分の事象が重篤な有害事象であった。

Figure 1.　医学的に確認された市販後のパルボシクリブ有害事象報告件数（MedDRA 器官別大分類別，重篤性別）（2015 年 2 月 3 日～2016 年 2 月 26 日）

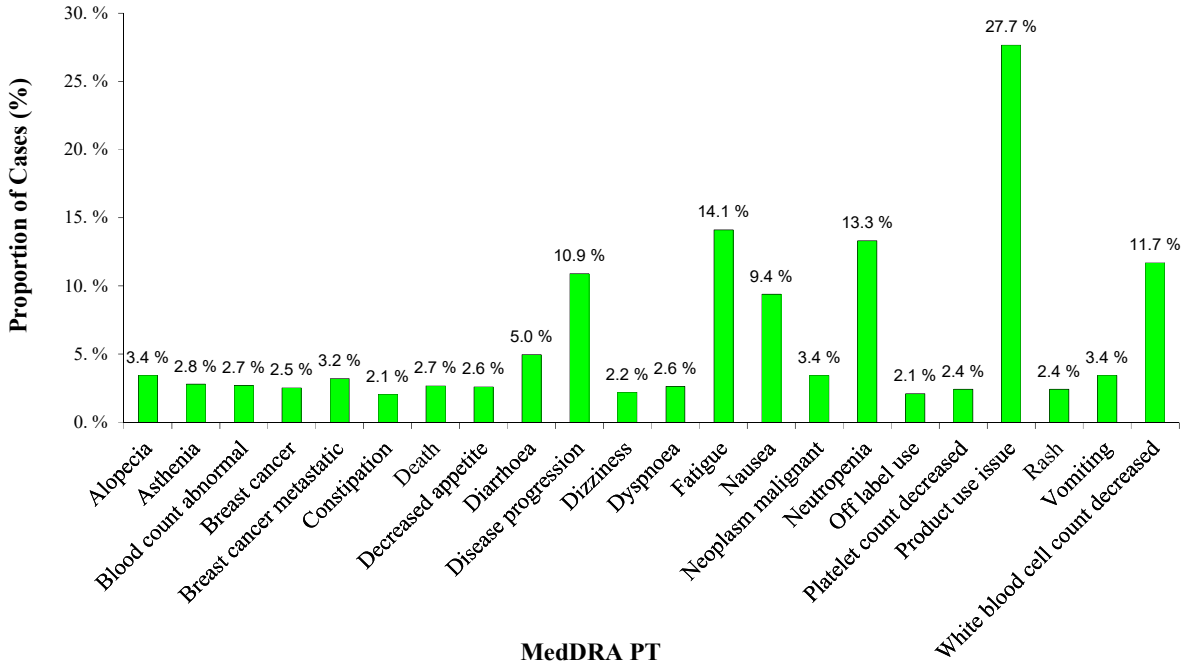


引用：Postmarketing Medically-Confirmed Safety Data of Palbociclib (03 February 2015 – 26 February 2016) (5.3.6.1) MedDRA/J v18.1
MedDRA：ICH 国際医薬用語集，SOC：器官別大分類，nonserious：非重篤，serious：重篤，General disorders：一般・全身障害および投与部位の状態，Injury/procedural complications：傷害，中毒および処置合併症，Gastrointestinal：胃腸障害，Investigations：臨床検査，Blood and lymphatic：血液およびリンパ系障害，Respiratory：呼吸器，胸郭および縦隔障害，Skin：皮膚および皮下組織障害，Nervous system：神経系障害，Neoplasms：良性，悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む），Musculoskeletal：筋骨格系および結合組織障害，Infections：感染症および寄生虫症，Psychiatric：精神障害，Metabolism and nutrition：代謝および栄養障害，Vascular：血管障害，Eye：眼障害，Renal and urinary：腎および尿路障害，Cardiac：心臓障害，Hepatobiliary：肝胆道系障害，Reproductive and breast：生殖系および乳房障害，Immune：免疫系障害，Ear and labyrinth：耳および迷路障害，Endocrine：内分泌障害，Social circumstances：社会環境，Surgical and medical procedures：外科および内科処置

医学的に確認された市販後のパルボシクリブ有害事象のうち，報告割合が 2%超の有害事象について Figure 2 に示した。報告割合が 10%超の有害事象は製品使用の問題（27.7%），疲労（14.1%），

好中球減少症（13.3%），白血球数減少（11.7%），疾患進行（10.9%）であった。最も報告の多かった「製品使用の問題」とは，パルボシクリブの適応外使用を反映した用語であった。

Figure 2.　医学的に確認された市販後のパルボシクリブ有害事象（報告割合 2%超）（2015 年 2 月 3 日～2016 年 2 月 26 日）



引用：Postmarketing Medically-Confirmed Safety Data of Palbociclib (03 February 2015 – 26 February 2016) (5.3.6.1)
MedDRA/J v18.1
MedDRA：ICH 国際医薬用語集，PT：基本語，Alopecia：脱毛症，Asthenia：無力症，Blood count abnormal：血球数異常，Breast cancer：乳癌，Breast cancer metastatic：遠隔転移を伴う乳癌，Constipation：便秘，Death：死亡，Decreased appetite：食欲減退，Diarrhoea：下痢，Disease progression：疾患進行，Dizziness：浮動性めまい，Dyspnoea：呼吸困難，Fatigue：疲労，Nausea：悪心，Neoplasm malignant：悪性新生物，Neutropenia：好中球減少症，Off label use：適応外使用，Platelet count decreased：血小板数減少，Product use issue：製品使用の問題，Rash：発疹，Vomiting：嘔吐，White blood cell count decreased：白血球数減少

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

承認申請後に完了した臨床試験情報

パルボシクリブ国内承認申請後に肝機能障害を有する被験者を対象とした試験（A5481013 試験）および腎機能障害を有する被験者を対象とした試験（A5481014 試験）が完了した。これら 2 試験の安全性情報を含む試験の要約は「2.7.6 個々の試験のまとめ」に提示した。

また，A5481013 試験および A5481014 試験の概略を Table 196 に示した。なお，A5481013 試験は承認申請時，「その他の臨床試験報告書（添付資料番号：5.3.5.4）」に分類していたが，現時点では「内因性要因を検討した PK 試験報告書（添付資料番号：5.3.3.3）」に再分類し，A5481013 試験および A5481014 試験の資料番号をそれぞれ 5.3.3.3.2 および 5.3.3.3.3 とした。

Table 196. 承認申請後に完了した試験：A5481013 試験および A5481014 試験

試験番号（実施国） 試験の進捗	開発相	試験名	パルボシクリブ投与例数
肝機能障害を有する被験者を対象とした試験			
A5481013（米国） 完了 [a]	第 1 相	肝機能障害を有する被験者を対象として，パルボシクリブの薬物動態を検討する並行群間，単回投与，非盲検，第 1 相試験	パルボシクリブ（75 mg）：28 例 [a]
腎機能障害を有する被験者を対象とした試験			
A5481014（米国） 完了	第 1 相	腎機能障害を有する被験者を対象として，パルボシクリブの薬物動態を検討する並行群間，単回投与，非盲検，第 1 相試験	パルボシクリブ（125 mg）：31 例

a. Table 1 から更新

7. 付録

付録 1. 死亡例一覧および重篤な有害事象発現症例一覧

死亡例一覧

A5481001 試験（評価資料）

Appendix Table 1 死亡例一覧：A5481001試験

投与群	症例番号	人種	性別	年齢（歳）	死亡時投与量 [PB] (mg)	有害事象	死亡日 (Days)	因果関係
パルボシクリブ25 mg QD 21/28 days	10011004	白人	男	74	25	心停止	209	関連なし
パルボシクリブ125 mg QD 21/28 days	10011030	白人	男	57	125	成長障害	49	関連なし
パルボシクリブ125 mg QD 21/28 days	10011048	白人	女	66	125	疾患進行	36	関連なし
パルボシクリブ125 mg QD 21/28 days	10031007	白人	男	65	125	疾患進行	32	関連なし
パルボシクリブ100 mg QD 14/21 days	10031005	白人	男	69	100	疾患進行	34	関連なし
パルボシクリブ200 mg QD 14/21 days	10011073	白人	女	66	200	疾患進行	77	関連なし
パルボシクリブ225 mg QD 14/21 days	10011038	白人	女	66	225	疾患進行	55	関連なし

A5481001 治験総括報告書本文 Table 30，Listing 2.1，Listing 13.3，Table 10.5.2
有害事象の日本語訳には MedDRA/J ver18.1 を用いた。
死亡日：投与開始日を 1 日目として起算。
QD：1 日 1 回，PB：パルボシクリブ

A5481002 試験（参考資料）

Appendix Table 2 死亡例一覧：A5481002試験

投与群	症例番号	人種	性別	年齢（歳）	死亡時投与量 [PB] (mg)	有害事象	死亡日 (Days)	因果関係
パルボシクリブ125 mg	10011001	白人	男	59	125	心停止	72	関連なし

有害事象の日本語訳には MedDRA/J ver18.1 を用いた。
死亡日：投与開始日を 1 日目として起算。
PB：パルボシクリブ

A5481003 試験（評価資料）

第 1 相：該当症例なし

Appendix Table 3 死亡例一覧：A5481003試験（第2相，カットオフ日：2016/2/26）

投与群	症例番号	人種	性別	年齢（歳）	死亡時投与量 [PB] (mg)	死亡時投与量 [LZ] (mg)	有害事象	死亡日 (Days)	因果関係
PB＋LZ	11183017	白人	女	59	125	2.5	疾患進行	68	関連なし

有害事象の日本語訳には MedDRA/J ver18.1 を用いた。
死亡日：投与開始日を 1 日目として起算。
PB：パルボシクリブ，LZ：レトロゾール

A5481004 試験（参考資料）

Appendix Table 4 死亡例一覧：A5481004試験（第1相）

投与群	症例番号	人種	性別	年齢（歳）	死亡時投与量 [PB] (mg)	死亡時投与量 [Bor] (mg)	死亡時投与量 [Dex] (mg)	有害事象	死亡日 (Days)	因果関係
パルボシクリブ125 mg / ボルテゾミブ1.0 mg/m^2 / デキサメタゾン20 mg	10103002	白人	女	57	125	1.6	20	敗血症	20	関連なし

有害事象の日本語訳には MedDRA/J ver18.1 を用いた。
死亡日：投与開始日を 1 日目として起算。
PB：パルボシクリブ，Bor：ボルテゾミブ，Dex：デキサメタゾン

Appendix Table 5 死亡例一覧：A5481004試験（第2相）

投与群	症例番号	人種	性別	年齢（歳）	死亡時投与量[PB] (mg)	死亡時投与量[Bor] (mg)	死亡時投与量[Dex] (mg)	有害事象	死亡日 (Days)	因果関係
Schedule B	10024001	白人	男	69	100	1.8	20	疾患進行	24	関連なし

有害事象の日本語訳には MedDRA/J ver18.1 を用いた。
死亡日：投与開始日を 1 日目として起算。
Schedule B：パルボシクリブ 12 days/21days，ボルテゾミブ，デキサメタゾン
PB：パルボシクリブ，Bor：ボルテゾミブ，Dex：デキサメタゾン

A5481008 試験（評価資料）

Appendix Table 6 死亡例一覧：A5481008試験（カットオフ日：2016/2/26）

投与群	症例番号	人種	性別	年齢（歳）	死亡時投与量[PB] (mg)	死亡時投与量[PL] (mg)	死亡時投与量[LZ] (mg)	有害事象	死亡日 (Days)	因果関係
PB＋LZ	10551006	白人	女	69	125		2.5	心血管不全	435	関連なし
PB＋LZ	10561010	白人	女	56	125		2.5	死亡	728	関連なし
PB＋LZ	10561020	白人	女	74	0		2.5	疾患進行	190	関連なし
PB＋LZ	11421010	白人	女	77	125		2.5	呼吸不全	424	関連なし
PB＋LZ	11921004	白人	女	67	125		2.5	心原性ショック	2	関連なし
PB＋LZ	12131001	白人	女	81	0		2.5	心肺不全	214	関連なし
PB＋LZ	12311001	白人	女	68	125		2.5	疾患進行	72	関連なし
PB＋LZ	12621002	白人	女	74	75		2.5	疾患進行	514	関連なし
PB＋LZ	12861003	白人	女	73	125		2.5	肺塞栓症	178	関連なし
PB＋LZ	12871001	白人	女	50	100		2.5	急性心筋梗塞	317	関連なし
PL＋LZ	10101005	白人	女	57		125	2.5	心停止	11	関連なし
PL＋LZ	10121002	白人	女	60		125	2.5	細菌性腹膜炎	708	関連なし
PL＋LZ	11721002	アジア人	女	54		0	2.5	肺炎	79	関連なし
PL＋LZ	12501001	白人	女	67		125	2.5	下気道感染	251	関連あり
						125	2.5	肺塞栓症	251	関連あり

有害事象の日本語訳には MedDRA/J ver18.1 を用いた。
死亡時投与量：死亡日以前 28 日以内に投与されていない場合は，0 mg とした。
死亡日：投与開始日を 1 日目として起算。
PB：パルボシクリブ，PL：プラセボ，LZ：レトロゾール

A5481010 試験（評価資料）

第 1 相：該当症例なし

Appendix Table 7 死亡例一覧：A5481010試験（第2相，カットオフ日：2016/3/4）

投与群	症例番号	人種	性別	年齢（歳）	死亡時投与量 [PB] (mg)	死亡時投与量 [LZ] (mg)	有害事象	死亡日 (Days)	因果関係
PB＋LZ	10092003	アジア人（日本人）	女	73	100	2.5	くも膜下出血	138	関連あり

有害事象の日本語訳には MedDRA/J ver18.1 を用いた。
死亡日：投与開始日を 1 日目として起算。
PB：パルボシクリブ，LZ：レトロゾール

A5481023 試験（評価資料）

Appendix Table 8 死亡例一覧：A5481023試験（カットオフ日：2016/2/26）

投与群	症例番号	人種	性別	年齢（歳）	死亡時投与量 [PB] (mg)	死亡時投与量 [PL] (mg)	死亡時投与量 [FL] (mg)	有害事象	死亡日 (Days)	因果関係
PB＋FL	10011002	白人	女	37	125		500	疾患進行	75	関連なし
PB＋FL	10791002	白人	女	57	125		500	播種性血管内凝固	52	関連なし
PB＋FL	11371014	アジア人	女	36	125		500	肝不全	50	関連なし
					125		500	疾患進行	50	関連なし
PB＋FL	11411001	白人	女	65	125		0	下垂体機能低下症	539	関連なし
PB＋FL	11661006	黒人	女	69	125		0	好中球減少性敗血症	76	関連なし
					125		0	多臓器機能不全症候群（Multiple organ dysfunction syndrome）	76	関連なし
PL＋FL	10511002	白人	女	61		125	500	急性呼吸窮迫症候群	27	関連なし
PL＋FL	11791007	アジア人（日本人）	女	63		125	500	乳癌	219	関連なし
PL＋FL	12891002	白人	女	72		125	500	脳出血	40	関連なし

有害事象の日本語訳には MedDRA/J ver18.1 を用いた。
死亡時投与量：死亡日以前 28 日以内に投与されていない場合は，0 mg とした。
死亡日：投与開始日を 1 日目として起算。
PB：パルボシクリブ，PL：プラセボ，FL：フルベストラント

A5481039 試験（評価資料）

該当症例なし

重篤な有害事象発現症例一覧

A5481001 試験（評価資料）

Appendix Table 9 重篤な有害事象発現症例一覧：A5481001 試験

投与群	症例番号	人種	性別	年齢（歳）	有害事象	発現日 (days)	治験薬との因果関係	CTCAE グレード	処置	転帰
25 mg QD 21/28 days	10011001	白人	男	61	胃腸出血	45	関連なし	3	投与中止	回復
25 mg QD 21/28 days	10011004	白人	男	74	心停止	209	関連なし	5	処置なし	死亡
25 mg QD 21/28 days	10011005	白人	男	41	貧血	49	関連なし	1	処置なし	回復
					呼吸困難	49	関連なし	3	処置なし	回復
50 mg QD 21/28 days	10011008	白人	女	45	便秘	589	関連なし	2	処置なし	回復
75 mg QD 21/28 days	10011012	白人	男	51	便秘	13	関連なし	2	休薬	回復
75 mg QD 21/28 days	10011013	白人	女	71	股関節形成	476	関連なし	3	休薬	回復
75 mg QD 21/28 days	10011022	白人	女	64	上腕骨骨折	70	関連なし	3	処置なし	回復
100 mg QD 21/28 days	10011023	白人	女	58	腸閉塞	984	関連なし	2	処置なし	回復
					小腸閉塞	459	関連なし	2	休薬	回復
					腸閉塞	22	関連なし	2	処置なし	回復
125 mg QD 21/28 days	10011030	白人	男	57	悪心	26	関連なし	3	投与中止	回復
					嘔吐	26	関連なし	2	投与中止	回復
					嚥下障害	29	関連なし	3	休薬	回復
					体重減少	29	関連なし	2	休薬	回復
					成長障害	29	関連なし	3	休薬	回復
125 mg QD 21/28 days	10011046	白人	女	52	脱水	73	関連なし	2	処置なし	回復
					ステント装着	74	関連なし	2	処置なし	回復
125 mg QD 21/28 days	10011048	白人	女	66	疾患進行	36	関連なし	5	処置なし	死亡
					悪心	11	関連なし	3	投与中止	回復
					嘔吐	11	関連なし	2	投与中止	回復
125 mg QD 21/28 days	10031007	白人	女	65	疾患進行	32	関連なし	5	処置なし	死亡
100 mg QD 14/21 days	10021020	白人	女	61	腹痛	206	関連なし	2	休薬	回復
					発熱	206	関連なし	1	処置なし	回復

Appendix Table 9 重篤な有害事象発現症例一覧：A5481001 試験

投与群	症例番号	人種	性別	年齢（歳）	有害事象	発現日 (days)	治験薬との因果関係	CTCAE グレード	処置	転帰
100 mg QD 14/21 days	10031005	白人	男	69	食道狭窄	17	関連なし	3	処置なし	未回復
					疾患進行	18	関連なし	5	処置なし	死亡
					心房細動	22	関連なし	2	処置なし	未回復
					胸痛	22	関連なし	3	処置なし	回復
					呼吸困難	22	関連なし	3	処置なし	未回復
150 mg QD 14/21 days	10021029	黒人	女	56	急性腎不全	4	関連なし	3	投与中止	回復
					低血圧	4	関連なし	2	投与中止	回復
150 mg QD 14/21 days	10021030	白人	男	78	動悸	20	関連なし	2	休薬	回復
					高血圧	20	関連なし	1	休薬	回復
					洞性徐脈	22	関連なし	2	休薬	回復
					上室性頻脈	22	関連なし	2	休薬	回復
					低血圧	22	関連なし	1	休薬	回復
150 mg QD 14/21 days	10021034	白人	女	64	便秘	37	関連なし	2	処置なし	回復
					小腸閉塞	39	関連なし	3	処置なし	死亡
					嘔吐	39	関連なし	3	処置なし	回復
200 mg QD 14/21 days	10011069	白人	男	56	腹痛	12	関連なし	3	投与中止	回復
					悪心	12	関連なし	2	投与中止	回復
					嘔吐	12	関連なし	2	投与中止	回復
200 mg QD 14/21 days	10011073	白人	女	67	疾患進行	77	関連なし	5	投与中止	死亡
200 mg QD 14/21 days	10021056	白人	女	68	黄疸	115	関連なし	3	休薬	回復
					そう痒症	115	関連なし	2	処置なし	回復
					腹痛	116	関連なし	3	処置なし	回復
					高ビリルビン血症	116	関連なし	3	投与中止	未回復
200 mg QD 14/21 days	10021108	白人	男	66	肺塞栓症	78	関連なし	4	処置なし	回復
225 mg QD 14/21 days	10011038	白人	女	66	疾患進行	55	関連なし	5	処置なし	死亡
75 mg QD 21/28 days	10011013	白人	女	71	アレルギー性胞隔炎	1428	関連あり	2	処置なし	回復
225 mg QD 14/21 days	10021044	白人	男	43	ヘモグロビン	1508	関連なし	4	休薬	回復

A5481001 治験総括報告書 Listing 13.2，Listing 2.1，Table 10.5.1，治験総括報告書補遺 Table 16.2.7.1.2
有害事象の日本語訳には MedDRA/J ver18.1 を用いた。
発現日：投与開始日を 1 日目として起算。
CTCAE：有害事象共通用語規準，PB：パルボシクリブ

A5481002 試験（参考資料）

Appendix Table 10 重篤な有害事象発現症例一覧：A5481002 試験

投与群	症例番号	人種	性別	年齢（歳）	発現時投与量 [PB] (mg)	有害事象	発現日 (Days)	持続期間 (Days)	治験薬との因果関係	CTCAE グレード	処置	転帰
パルボシクリブ125 mg	10011001	白人	男	59	125	心停止	72	1	関連なし	5	処置なし	回復
パルボシクリブ125 mg	10011006	白人	男	66	125	肺炎	309	6	関連あり	3	投与中止	回復
パルボシクリブ125 mg	10021002	白人	女	79	100	脱水	68	1	関連あり	2	減量	回復
					100	下痢	68	1	関連あり	3	減量	回復

転帰「回復」は当該事象が回復または消失したことを意味する。死亡の原因となった事象については死亡時点で消失したとの観点から転帰を「回復」としている。
有害事象の日本語訳には MedDRA/J ver18.1 を用いた。
発現日：投与開始日を 1 日目として起算。
CTCAE：有害事象共通用語規準，PB：パルボシクリブ

A5481003 試験（評価資料）

Appendix Table 11 重篤な有害事象発現症例一覧：A5481003 試験（第 1 相，カットオフ日：2016/2/26）

投与群	症例番号	人種	性別	年齢（歳）	発現時投与量 [PB] (mg)	発現時投与量 [LZ] (mg)	有害事象	発現日 (Days)	持続期間 (Days)	治験薬との因果関係	CTCAE グレード	処置 [PB]	処置 [LZ]	転帰
PB＋LZ	10011002	白人	女	68	125	2.5	肺塞栓症	773	23	関連なし	4	処置なし	処置なし	回復
PB＋LZ	10011008	白人	女	68	125	2.5	悪心	369	21	関連なし	3	処置なし	処置なし	回復
					125	2.5	疼痛	158	18	関連なし	4	処置なし	処置なし	回復
					125	2.5	嘔吐	369	21	関連なし	3	処置なし	処置なし	回復

有害事象の日本語訳には MedDRA/J ver18.1 を用いた。
発現日：投与開始日を 1 日目として起算。
CTCAE：有害事象共通用語規準，PB：パルボシクリブ，LZ：レトロゾール

Appendix Table 12 重篤な有害事象発現症例一覧：A5481003 試験（第 2 相，カットオフ日：2016/2/26）

投与群	症例番号	人種	性別	年齢（歳）	発現時投与量 [PB] (mg)	発現時投与量 [LZ] (mg)	有害事象	発現日 (Days)	持続期間 (Days)	治験薬との因果関係	CTCAE グレード	処置 [PB]	処置 [LZ]	転帰
PB＋LZ	10012001	白人	女	74	125	2.5	卵管癌	176	C	関連なし	3	試験中止	試験中止	未回復
					125	2.5	ブドウ球菌性菌血症	190	6	関連なし	3	処置なし	処置なし	回復
PB＋LZ	10012004	白人	女	89	125	2.5	呼吸困難	1404	C	関連なし	3	投与中止	投与中止	未回復
PB＋LZ	10083003	白人	女	62	125	2.5	壊疽	743	49	関連なし	4	処置なし	処置なし	回復
PB＋LZ	10092003	白人	女	67	125	2.5	カンピロバクター感染	488	6	関連なし	3	処置なし	処置なし	回復
PB＋LZ	10112006	白人	女	76	125	2.5	胸痛	44	2	関連なし	4	処置なし	処置なし	回復
PB＋LZ	10113001	白人	女	67	125	2.5	背部痛	283	6	関連なし	4	処置なし	処置なし	回復
PB＋LZ	10152001	白人	女	54	125	2.5	胃腸障害	5	21	関連なし	3	投与中止	投与中止	回復
PB＋LZ	10312001	白人	女	78	125	2.5	肺塞栓症	32	25	関連なし	4	試験中止	試験中止	回復
PB＋LZ	10333002	白人	女	71	125	2.5	神経痛	298	7	関連なし	3	処置なし	処置なし	回復
PB＋LZ	10333004	白人	女	72	125	2.5	下痢	64	3	関連なし	3	処置なし	投与中止	回復
					100	2.5	胃炎	931	9	関連なし	2	処置なし	処置なし	回復
PB＋LZ	10422001	白人	女	72	125	2.5	ALT増加	721	8	関連なし	1	投与中止	処置なし	回復
					125	2.5	関節痛	1644	12	関連なし	2	処置なし	処置なし	回復
					0	2.5	AST増加	742	3	関連なし	2	投与中止	処置なし	回復
					125	2.5	背部痛	672	3	関連なし	2	処置なし	処置なし	回復
					125	2.5	GGT増加	721	50	関連なし	3	投与中止	処置なし	回復
					125	2.5	インフルエンザ	935	7	関連なし	3	処置なし	処置なし	回復
					125	2.5	乳様突起炎	1282	15	関連なし	2	処置なし	処置なし	回復
					125	2.5	肺塞栓症	1317	63	関連なし	4	投与中止	処置なし	回復
					125	2.5	上気道感染	1157	5	関連なし	3	処置なし	処置なし	回復
					0	2.5	血中ALP増加	750	21	関連なし	1	投与中止	処置なし	回復
PB＋LZ	10482001	白人	女	81	100	2.5	無力症	305	7	関連なし	2	試験中止	試験中止	回復
					125	2.5	肺塞栓症	168	12	関連なし	4	投与中止	処置なし	回復
PB＋LZ	10542005	白人	女	74	125	2.5	脳幹梗塞	1892	3	関連なし	4	処置なし	投与中止	回復
PB＋LZ	10553003	白人	女	83	200	2.5	腹痛	334	25	関連なし	3	投与中止	処置なし	回復
					125	2.5	仙骨骨折	507	10	関連なし	3	処置なし	処置なし	回復
					200	2.5	腎障害	334	25	関連なし	3	投与中止	処置なし	回復
					125	2.5	椎間板突出	483	15	関連なし	3	処置なし	処置なし	回復

Appendix Table 12 重篤な有害事象発現症例一覧：A5481003 試験（第 2 相，カットオフ日：2016/2/26）

投与群	症例番号	人種	性別	年齢（歳）	発現時投与量 [PB] (mg)	発現時投与量 [LZ] (mg)	有害事象	発現日 (Days)	持続期間 (Days)	治験薬との因果関係	CTCAE グレード	処置 [PB]	処置 [LZ]	転帰
PB＋LZ	10562001	白人	女	52	125	2.5	疼痛	15	19	関連なし	3	処置なし	処置なし	回復
					125	2.5	肺塞栓症	56	19	関連なし	4	処置なし	処置なし	回復
PB＋LZ	10913002	白人	女	55	125	2.5	虚血性大腸炎	142	7	関連あり	3	試験中止	試験中止	回復
PB＋LZ	10933002	白人	女	59	125	2.5	顎骨壊死	1396	40	関連なし	3	投与中止	投与中止	回復
PB＋LZ	11053004	白人	女	73	100	2.5	骨痛	32	54	関連なし	4	投与中止	処置なし	回復
					0	2.5	上腕骨骨折	89	62	関連なし	4	処置なし	処置なし	回復
PB＋LZ	11183017	白人	女	59	125	2.5	疾患進行	68	1	関連なし	5	試験中止	試験中止	回復
PB＋LZ	11203006	白人	女	54	100	2.5	腎結石症	203	10	関連なし	3	投与中止	処置なし	回復
					100	2.5	尿道閉塞	203	10	関連なし	3	投与中止	処置なし	回復
PB＋LZ	11453002	白人	女	59	125	2.5	肺炎	22	20	関連なし	2	投与中止	処置なし	回復
PB＋LZ	11483001	白人	女	62	125	2.5	急性腎不全	966	41	関連なし	3	投与中止	投与中止	回復
LZ	10062001	白人	女	73		2.5	イレウス	722	3	関連なし	3		処置なし	回復
LZ	10123004	白人	女	66		2.5	股関節部骨折	30	7	関連なし	3		処置なし	回復
LZ	10332008	白人	女	63		2.5	皮下気腫	459	37	関連なし	3		処置なし	回復
LZ	10563001	白人	女	84		2.5	貧血	54	7	関連なし	3		処置なし	回復
						2.5	心不全	134	11	関連なし	3		処置なし	回復
						2.5	丹毒	21	9	関連なし	2		処置なし	回復
						2.5	形質細胞性骨髄腫	84	192	関連なし	2		処置なし	回復
LZ	10823010	白人	女	74		2.5	食道アカラシア	54	18	関連なし	3		処置なし	回復
LZ	10933003	白人	女	70		2.5	上肢骨折	852	5	関連なし	3		処置なし	回復

転帰「回復」は当該事象が回復または消失したことを意味する。死亡の原因となった事象については死亡時点で消失したとの観点から転帰を「回復」としている。
有害事象の日本語訳には MedDRA/J ver18.1 を用いた。
発現時投与量：死亡日以前 28 日以内に投与されていない場合は，0 mg とした。
発現日：投与開始日を 1 日目として起算。
発現時投与量，発現日，持続期間：C - 継続，NC - 算出不可
CTCAE：有害事象共通用語規準，PB：パルボシクリブ，LZ：レトロゾール，ALT：アラニンアミノトランスフェラーゼ，AST：アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ，GGT：γ－グルタミルトランスフェラーゼ，ALP：アルカリホスファターゼ

A5481004 試験（参考資料）

Appendix Table 13 重篤な有害事象発現症例一覧：A5481004（第1相）

投与群	症例番号	人種	性別	年齢（歳）	発現時投与量 [PB] (mg)	発現時投与量 [Bor] (mg)	発現時投与量 [Dex] (mg)	有害事象	発現日 (Days)	持続期間 (Days)	治験薬との因果関係	CTCAEグレード	処置 [PB]	処置 [Bor]	処置 [Dex]	転帰
PB 75 mg / Bor 1.0 mg/m^2 / Dex 20 mg	10011007	白人	男	60	75	1.9	20	呼吸不全	30	9	関連なし	3	投与中止	投与中止	投与中止	回復
PB 75 mg / Bor 1.0 mg/m^2 / Dex 20 mg	10011009	白人	女	71	75	1.22	20	菌血症	83	6	関連なし	3	投与中止	投与中止	投与中止	回復
PB 75 mg / Bor 1.0 mg/m^2 / Dex 20 mg	10021001	黒人	女	65	75	1.8	20	背部痛	39	C	関連なし	3	処置なし	処置なし	処置なし	未回復
PB 125 mg / Bor 1.0 mg/m^2 / Dex 20 mg	10013001	白人	男	56	125	2.07	20	発熱性好中球減少症	17	3	関連あり	4	試験中止	試験中止	試験中止	回復
PB 125 mg / Bor 1.0 mg/m^2 / Dex 20 mg	10013002	白人	男	64	125	1.5	20	嚥下障害	159	25	関連あり	2	試験中止	試験中止	試験中止	回復
PB 125 mg / Bor 1.0 mg/m^2 / Dex 20 mg	10063009	黒人	男	63	125	2.7	20	心房細動	207	11	関連なし	3	投与中止	投与中止	投与中止	回復
PB 125 mg / Bor 1.0 mg/m^2 / Dex 20 mg	10063011	黒人	男	59	125	2	20	血中クレアチニン増加	39	57	関連なし	2	処置なし	処置なし	処置なし	回復
					125	2	20	発熱	37	11	関連なし	1	処置なし	投与中止	投与中止	回復
					125	2.1	20	深部静脈血栓症	316	3	関連あり	3	投与中止	投与中止	投与中止	回復
					125	2	20	中枢神経系出血	14	6	関連なし	3	投与中止	投与中止	投与中止	回復
PB 125 mg / Bor 1.0 mg/m^2 / Dex 20 mg	10103002	白人	女	57	125	1.6	20	血中クレアチニン増加	8	11	関連なし	3	投与中止	投与中止	投与中止	回復
					125	1.6	20	代謝性アシドーシス	9	4	関連あり	3	投与中止	投与中止	投与中止	回復
					125	1.6	20	敗血症	19	1	関連なし	4	処置なし	処置なし	処置なし	回復
					125	1.6	20	敗血症	20	1	関連なし	5	処置なし	処置なし	処置なし	回復
					125	1.6	20	血小板減少症	17	C	関連なし	4	処置なし	処置なし	処置なし	未回復

転帰「回復」は当該事象が回復または消失したことを意味する。死亡の原因となった事象については死亡時点で消失したとの観点から転帰を「回復」としている。
有害事象の日本語訳には MedDRA/J ver18.1 を用いた。
発現日：投与開始日を 1 日目として起算。
発現時投与量，発現日，持続期間：C - 継続，NC - 算出不可
CTCAE：有害事象共通用語規準，PB：パルボシクリブ，Bor：ボルテゾミブ，Dex：デキサメタゾン

Appendix Table 14 重篤な有害事象発現症例一覧：A5481004（第2相）

投与群	症例番号	人種	性別	年齢（歳）	発現時投与量 [PB] (mg)	発現時投与量 [Bor] (mg)	発現時投与量 [Dex] (mg)	有害事象	発現日 (Days)	持続期間 (Days)	治験薬との因果関係	CTCAEグレード	処置 [PB]	処置 [Bor]	処置 [Dex]	転帰
Schedule B	10014004	白人	女	70	100	0	0	無力症	47	5	関連なし	3	処置なし	処置なし	処置なし	回復
					100	0	0	錯乱状態	47	1	関連なし	3	処置なし	処置なし	処置なし	回復
					100	1.7	20	疲労	32	C	関連なし	3	処置なし	処置なし	処置なし	未回復
Schedule B	10024001	白人	男	69	100	0	0	発熱	3	3	関連あり	2	処置なし	処置なし	処置なし	回復
					100	1.8	20	疾患進行	24	1	関連なし	5	処置なし	処置なし	処置なし	回復
Schedule B	10134005	白人	女	67	100	1.8	20	肺炎	435	17	関連あり	3	処置なし	処置なし	処置なし	回復
Schedule B	10144001	白人	女	60	100	1.9	20	慢性閉塞性肺疾患	239	3	関連なし	3	投与中止	投与中止	投与中止	回復
					100	1.9	20	発熱性好中球減少症	417	7	関連なし	4	処置なし	処置なし	処置なし	回復
Schedule B	10144006	黒人	女	54	75	1.26	20	菌血症	95	5	関連なし	3	投与中止	投与中止	投与中止	回復
					100	1.8	20	発熱性好中球減少症	25	5	関連あり	3	処置なし	処置なし	処置なし	回復
					50	1.3	20	肺炎	207	9	関連なし	3	処置なし	処置なし	処置なし	回復
					50	1.3	20	誤嚥性肺炎	172	5	関連なし	4	投与中止	投与中止	投与中止	回復
Schedule B	10154003	白人	女	71	100	1.9	20	高血糖	19	4	関連あり	4	投与中止	投与中止	試験中止	回復
Schedule B	10314001	白人	男	53	100	1.9	20	不安定狭心症	72	4	関連あり	3	処置なし	投与中止	投与中止	回復
					75	1.35	20	骨痛	405	11	関連なし	3	処置なし	処置なし	処置なし	回復
Schedule B	10314003	白人	男	73	100	1.95	20	自殺企図	154	90	関連あり	3	試験中止	試験中止	試験中止	回復
Schedule B	10334003	白人	男	59	100	2.1	20	肺炎	45	8	関連あり	3	減量	処置なし	処置なし	回復
Schedule B	10354002	白人	男	85	50	1.07	20	不安定狭心症	481	7	関連なし	3	投与中止	投与中止	投与中止	回復
					50	1.07	20	肺炎	457	8	関連なし	3	投与中止	投与中止	投与中止	回復

Appendix Table 14 重篤な有害事象発現症例一覧：A5481004（第2相）

投与群	症例番号	人種	性別	年齢（歳）	発現時投与量 [PB] (mg)	発現時投与量 [Bor] (mg)	発現時投与量 [Dex] (mg)	有害事象	発現日 (Days)	持続期間 (Days)	治験薬との因果関係	CTCAE グレード	処置 [PB]	処置 [Bor]	処置 [Dex]	転帰
Schedule B	10354003	白人	男	80	100	1.53	20	肺炎	15	5	関連あり	3	処置なし	投与中止	投与中止	回復
					100	1.53	20	肺炎	46	6	関連なし	3	処置なし	投与中止	投与中止	回復
					100	1.73	20	肺炎	190	31	関連なし	4	投与中止	投与中止	投与中止	回復
					100	1.53	20	発熱性好中球減少症	15	5	関連あり	3	処置なし	投与中止	投与中止	回復
					100	1.73	20	過敏症	190	1	関連なし	4	処置なし	処置なし	処置なし	回復
					100	1.73	20	気胸	190	2	関連なし	3	処置なし	処置なし	処置なし	回復
					100	1.53	20	発熱	45	1	関連なし	2	処置なし	処置なし	処置なし	回復
					100	1.53	20	嘔吐	45	2	関連あり	2	処置なし	処置なし	処置なし	回復

転帰「回復」は当該事象が回復または消失したことを意味する。死亡の原因となった事象については死亡時点で消失したとの観点から転帰を「回復」としている。
有害事象の日本語訳には MedDRA/J ver18.1 を用いた。
発現時投与量：発現日以前 28 日以内に投与されていない場合は，0 mg とした。
発現日：投与開始日を 1 日目として起算。
発現時投与量，発現日，持続期間：C - 継続，NC - 算出不可
CTCAE：有害事象共通用語規準，PB：パルボシクリブ，Bor：ボルテゾミブ，Dex：デキサメタゾン
Schedule B：パルボシクリブ 12 days/21 days，ボルテゾミブ，デキサメタゾン

A5481008 試験（評価資料）

Appendix Table 15 重篤な有害事象発現症例一覧：A5481008試験（カットオフ日：2016/2/26）

投与群	症例番号	人種	性別	年齢（歳）	発現時投与量[PB] (mg)	発現時投与量[PL] (mg)	発現時投与量[LZ] (mg)	有害事象	発現日 (Days)	持続期間 (Days)	治験薬との因果関係	CTCAEグレード	処置[PB]	処置[PL]	処置[LZ]	転帰
PB＋LZ	10031002	白人	女	48	125		2.5	乳房血腫	8	5	関連なし	2	投与中止		処置なし	回復
PB＋LZ	10031009	白人	女	72	75		2.5	腎盂腎炎	487	3	関連あり	3	投与中止		処置なし	回復
					75		2.5	敗血症	487	3	関連あり	4	投与中止		処置なし	回復
					75		2.5	尿路感染	487	9	関連あり	3	投与中止		処置なし	回復
PB＋LZ	10051002	白人	女	75	125		2.5	発熱性好中球減少症	24	3	関連あり	3	減量		投与中止	回復
PB＋LZ	10091001	白人	女	44	125		2.5	急性膵炎	326	5	関連なし	3	投与中止		投与中止	回復
PB＋LZ	10091002	白人	女	85	125		2.5	気管支炎	896	2	関連なし	3	処置なし		処置なし	回復
					125		2.5	鹿角状結石	467	2	関連なし	3	投与中止		処置なし	回復
					125		2.5	鹿角状結石	554	2	関連なし	3	処置なし		処置なし	回復
PB＋LZ	10091009	その他	女	47	100		2.5	頭痛	164	2	関連なし	3	処置なし		処置なし	回復
PB＋LZ	10101002	白人	女	64	125		2.5	水腎症	311	6	関連なし	3	処置なし		処置なし	回復
					125		2.5	心筋梗塞	311	6	関連なし	3	処置なし		処置なし	回復
PB＋LZ	10121004	白人	女	64	125		2.5	病的骨折	210	8	関連なし	4	投与中止		処置なし	回復
PB＋LZ	10131001	白人	女	82	125		2.5	失神	570	3	関連なし	3	処置なし		処置なし	回復
					125		2.5	失神	682	4	関連なし	3	処置なし		処置なし	回復
					125		2.5	失神	755	6	関連なし	3	処置なし		処置なし	回復
PB＋LZ	10141003	白人	女	58	125		2.5	病的骨折	15	3	関連なし	3	処置なし		処置なし	回復
PB＋LZ	10261006	白人	女	80	125		2.5	発熱	191	21	関連なし	2	投与中止		処置なし	回復
					125		2.5	尿路閉塞	193	15	関連なし	3	投与中止		処置なし	回復
PB＋LZ	10281001	白人	女	61	75		2.5	膵炎	759	19	関連なし	2	処置なし		処置なし	回復
					75		2.5	膵炎	777	C	関連なし	3	投与中止		処置なし	未回復
					75		2.5	胆管狭窄	777	5	関連なし	3	処置なし		処置なし	回復
PB＋LZ	10331002	白人	女	76	125		2.5	悪性黒色腫	195	NC	関連なし	3	試験中止		試験中止	不明
PB＋LZ	10351002	白人	女	66	125		2.5	発熱	157	2	関連なし	1	処置なし		処置なし	回復
					125		2.5	斑状丘疹状皮疹	157	13	関連あり	2	処置なし		処置なし	回復
					125		2.5	尿路感染	157	7	関連なし	2	処置なし		処置なし	回復
					125		2.5	ブドウ球菌性菌血症	157	6	関連なし	4	処置なし		処置なし	回復
PB＋LZ	10361001	白人	女	65	125		2.5	悪性黒色腫	97	29	関連なし	3	処置なし		処置なし	回復
PB＋LZ	10421002	白人	女	66	125		2.5	疼痛	74	6	関連なし	2	処置なし		処置なし	回復
					125		2.5	胸水	50	9	関連なし	2	処置なし		処置なし	回復
					125		2.5	穿刺部位疼痛	12	2	関連なし	3	処置なし		処置なし	回復

Appendix Table 15 重篤な有害事象発現症例一覧：A5481008試験（カットオフ日：2016/2/26）

投与群	症例番号	人種	性別	年齢（歳）	発現時投与量[PB] (mg)	発現時投与量[PL] (mg)	発現時投与量[LZ] (mg)	有害事象	発現日 (Days)	持続期間 (Days)	治験薬との因果関係	CTCAEグレード	処置[PB]	処置[PL]	処置[LZ]	転帰
PB＋LZ	10551006	白人	女	69	125		2.5	心血管不全	435	1	関連なし	5	試験中止		試験中止	回復
PB＋LZ	10561010	白人	女	56	125		2.5	死亡	728	1	関連なし	5	試験中止		試験中止	回復
PB＋LZ	10561020	白人	女	74	0		2.5	疾患進行	190	1	関連なし	5	処置なし		処置なし	回復
PB＋LZ	10561022	白人	女	61	125		2.5	子宮腟脱	570	42	関連なし	2	投与中止		処置なし	回復
PB＋LZ	10641001	その他	女	55	125		2.5	不全片麻痺	182	C	関連なし	3	処置なし		処置なし	未回復
PB＋LZ	10661006	-	女	63	125		2.5	丹毒	212	9	関連なし	3	投与中止		投与中止	回復
					125		2.5	敗血症	213	8	関連なし	3	投与中止		投与中止	回復
PB＋LZ	10761005	白人	女	84	125		2.5	房室ブロック	184	12	関連なし	3	投与中止		処置なし	回復
					125		2.5	肺塞栓症	169	50	関連なし	4	処置なし		処置なし	回復
					125		2.5	肺塞栓症	218	145	関連なし	3	処置なし		処置なし	回復
PB＋LZ	10781011	白人	女	72	100		2.5	転倒	641	1	関連なし	3	処置なし		処置なし	回復
					125		2.5	発熱性好中球減少症	14	16	関連あり	3	投与中止及び減量		投与中止	回復
					100		2.5	足骨折	641	63	関連あり	2	処置なし		処置なし	回復
					100		2.5	骨盤骨折	290	141	関連なし	2	処置なし		処置なし	回復
PB＋LZ	10821004	白人	女	61	125		2.5	蜂巣炎	380	8	関連なし	3	処置なし		処置なし	回復
					125		2.5	慢性閉塞性肺疾患	333	3	関連なし	3	処置なし		処置なし	回復
					125		2.5	慢性閉塞性肺疾患	398	8	関連なし	3	処置なし		処置なし	回復
					125		2.5	気管気管支炎	347	12	関連なし	3	処置なし		処置なし	回復
PB＋LZ	10851004	白人	女	60	125		2.5	痔核	141	240	関連あり	3	投与中止		処置なし	回復
PB＋LZ	10851006	白人	女	66	75		2.5	胆道仙痛	321	6	関連なし	2	処置なし		処置なし	回復
					125		2.5	急性膵炎	23	5	関連なし	3	処置なし		投与中止	回復
					100		2.5	急性膵炎	227	10	関連なし	4	投与中止		投与中止	回復
PB＋LZ	10861001	白人	女	56	125		2.5	転位骨折	96	60	関連なし	3	投与中止		投与中止	回復
PB＋LZ	11011004	白人	女	75	125		2.5	非心臓性胸痛	421	10	関連なし	2	投与中止		処置なし	回復
PB＋LZ	11101001	白人	女	78	75		2.5	大動脈弁狭窄	360	78	関連なし	4	処置なし		処置なし	回復
					0		2.5	脳血管発作	438	18	関連なし	3	処置なし		試験中止	回復
					75		2.5	皮膚炎	317	86	関連あり	2	試験中止		処置なし	回復
PB＋LZ	11101002	白人	女	48	125		2.5	心房細動	435	2	関連なし	2	処置なし		処置なし	回復
PB＋LZ	11161001	白人	女	66	125		2.5	急性腎不全	84	7	関連なし	3	投与中止		投与中止	回復
PB＋LZ	11251004	白人	女	45	125		2.5	蜂巣炎	37	8	関連あり	3	投与中止		処置なし	回復
					125		2.5	好中球数減少	40	3	関連あり	4	投与中止		処置なし	回復
PB＋LZ	11261002	白人	女	74	100		2.5	心房細動	906	C	関連なし	2	処置なし		処置なし	未回復

Appendix Table 15 重篤な有害事象発現症例一覧：A5481008試験（カットオフ日：2016/2/26）

投与群	症例番号	人種	性別	年齢（歳）	発現時投与量[PB] (mg)	発現時投与量[PL] (mg)	発現時投与量[LZ] (mg)	有害事象	発現日 (Days)	持続期間 (Days)	治験薬との因果関係	CTCAEグレード	処置[PB]	処置[PL]	処置[LZ]	転帰
PB＋LZ	11261004	白人	女	60	125		2.5	発熱性好中球減少症	24	3	関連なし	2	処置なし		処置なし	回復
PB＋LZ	11261005	白人	女	67	125		2.5	骨痛	35	3	関連なし	3	処置なし		処置なし	回復
					125		2.5	放射線胃腸炎	38	8	関連なし	3	投与中止		投与中止	回復
					125		2.5	肺臓炎	76	C	関連あり	3	試験中止		試験中止	未回復
PB＋LZ	11261008	白人	女	62	125		2.5	ALT 増加	41	11	関連なし	2	投与中止		処置なし	回復
					125		2.5	AST 増加	41	11	関連なし	3	投与中止		処置なし	回復
					125		2.5	尿路性敗血症	41	10	関連なし	4	投与中止		処置なし	回復
PB＋LZ	11321001	白人	女	71	125		2.5	悪性黒色腫	548	1	関連なし	1	試験中止		試験中止	回復
PB＋LZ	11421003	白人	女	84	125		2.5	深部静脈血栓症	71	281	関連あり	2	処置なし		処置なし	回復
PB＋LZ	11421010	白人	女	77	125		2.5	貧血	416	8	関連あり	3	投与中止		投与中止	回復
					125		2.5	肺炎	416	C	関連あり	3	投与中止		投与中止	未回復
					125		2.5	肺塞栓症	336	C	関連あり	3	処置なし		処置なし	未回復
					125		2.5	呼吸不全	416	8	関連なし	4	投与中止		投与中止	回復
					125		2.5	呼吸不全	424	1	関連なし	5	試験中止		試験中止	回復
					125		2.5	嘔吐	370	5	関連なし	2	投与中止		処置なし	回復
PB＋LZ	11421013	白人	女	69	125		2.5	小腸閉塞	335	4	関連なし	3	投与中止		投与中止	回復
PB＋LZ	11451002	白人	女	43	125		2.5	発熱性好中球減少症	473	3	関連あり	3	投与中止及び減量		処置なし	回復
PB＋LZ	11451003	白人	女	61	125		2.5	急性腎不全	406	5	関連あり	3	投与中止		処置なし	回復
					125		2.5	急性腎不全	411	C	関連あり	2	試験中止		試験中止	未回復
PB＋LZ	11521002	白人	女	67	100		2.5	卵巣胚細胞良性奇形腫	104	38	関連なし	3	投与中止		処置なし	回復
PB＋LZ	11531001	白人	女	47	125		2.5	発熱	85	6	関連なし	2	処置なし		処置なし	回復
PB＋LZ	11531002	白人	女	65	125		2.5	呼吸困難	60	10	関連なし	2	処置なし		処置なし	回復
					125		2.5	胸水	28	4	関連なし	2	処置なし		処置なし	回復
PB＋LZ	11601003	白人	女	83	100		2.5	上腹部痛	345	5	関連なし	2	処置なし		処置なし	回復
PB＋LZ	11621007	白人	女	36	100		2.5	発熱性好中球減少症	249	2	関連あり	3	処置なし		処置なし	回復
PB＋LZ	11621010	白人	女	69	100		2.5	基底細胞癌	448	86	関連なし	3	処置なし		処置なし	回復
					125		2.5	発熱性好中球減少症	15	2	関連なし	3	投与中止		処置なし	回復
PB＋LZ	11621018	黒人	女	81	125		2.5	胸痛	177	1	関連なし	3	処置なし		処置なし	回復
					75		2.5	胃食道逆流性疾患	630	2	関連なし	3	処置なし		処置なし	回復
PB＋LZ	11641001	白人	女	78	125		2.5	大腿骨骨折	2	86	関連なし	3	処置なし		処置なし	回復
					100		2.5	疼痛	164	13	関連なし	3	処置なし		処置なし	回復

Appendix Table 15 重篤な有害事象発現症例一覧：A5481008試験（カットオフ日：2016/2/26）

投与群	症例番号	人種	性別	年齢（歳）	発現時投与量[PB] (mg)	発現時投与量[PL] (mg)	発現時投与量[LZ] (mg)	有害事象	発現日 (Days)	持続期間 (Days)	治験薬との因果関係	CTCAEグレード	処置[PB]	処置[PL]	処置[LZ]	転帰
PB＋LZ	11771003	アジア人	女	72	125		2.5	下肢骨折	141	40	関連なし	2	投与中止		処置なし	回復
PB＋LZ	11771006	アジア人	女	66	75		2.5	半月板損傷	749	C	関連なし	2	処置なし		処置なし	未回復
PB＋LZ	11771008	アジア人	女	50	125		2.5	失神	109	1	関連なし	3	処置なし		処置なし	回復
PB＋LZ	11921001	白人	女	56	100		2.5	下痢	131	3	関連なし	3	投与中止		処置なし	回復
PB＋LZ	11921004	白人	女	67	125		2.5	心原性ショック	2	1	関連なし	5	試験中止		試験中止	回復
PB＋LZ	11941001	白人	女	65	125		2.5	肺炎	118	106	関連なし	3	投与中止		投与中止	回復
PB＋LZ	12071001	白人	女	58	125		2.5	創部分泌	103	4	関連なし	3	投与中止		処置なし	回復
PB＋LZ	12071004	白人	女	63	125		2.5	全身健康状態低下	24	6	関連なし	3	処置なし		投与中止	回復
PB＋LZ	12131001	白人	女	81	100		2.5	貧血	167	2	関連あり	3	処置なし		処置なし	回復
					0		2.5	心肺不全	214	1	関連なし	5	処置なし		処置なし	回復
					100		2.5	急性腎不全	167	C	関連あり	3	試験中止		処置なし	未回復
PB＋LZ	12261001	白人	女	59	125		2.5	足関節部骨折	91	48	関連なし	3	処置なし		処置なし	回復
					125		2.5	痙攣発作	240	6	関連なし	3	処置なし		処置なし	回復
					125		2.5	嘔吐	16	6	関連なし	2	処置なし		処置なし	回復
					125		2.5	嘔吐	153	6	関連なし	2	投与中止		処置なし	回復
PB＋LZ	12281001	白人	女	58	125		2.5	発熱性好中球減少症	15	15	関連あり	4	投与中止及び減量		処置なし	回復
PB＋LZ	12291001	白人	女	69	125		2.5	間質性肺疾患	83	344	関連あり	2	処置なし		処置なし	回復
PB＋LZ	12291003	白人	女	70	125		2.5	機械的イレウス	156	2	関連なし	3	投与中止		投与中止	回復
PB＋LZ	12291004	白人	女	70	125		2.5	肺炎	253	85	関連なし	2	処置なし		処置なし	回復
PB＋LZ	12311001	白人	女	68	125		2.5	疾患進行	72	1	関連なし	5	試験中止		試験中止	回復
PB＋LZ	12311006	白人	女	66	125		2.5	便秘	435	21	関連あり	2	投与中止及び減量		処置なし	回復
					125		2.5	大腸閉塞	435	21	関連あり	3	投与中止及び減量		処置なし	回復
PB＋LZ	12321008	アジア人	女	52	125		2.5	細気管支炎	85	86	関連あり	1	試験中止		処置なし	回復
PB＋LZ	12481005	白人	女	63	125		2.5	心嚢液貯留	233	7	関連なし	4	試験中止		試験中止	回復
					125		2.5	肺炎	232	11	関連なし	3	投与中止		投与中止	回復
PB＋LZ	12511002	白人	女	66	125		2.5	腸閉塞	141	C	関連なし	3	処置なし		処置なし	未回復
PB＋LZ	12621002	白人	女	74	75		2.5	疾患進行	514	1	関連なし	5	試験中止		試験中止	回復
PB＋LZ	12791003	その他	女	61	100		2.5	インフルエンザ	403	17	関連あり	3	投与中止及び減量		処置なし	回復
PB＋LZ	12811003	白人	女	47	75		2.5	レンサ球菌性咽頭炎	233	2	関連なし	2	処置なし		処置なし	回復

Appendix Table 15 重篤な有害事象発現症例一覧：A5481008試験（カットオフ日：2016/2/26）

投与群	症例番号	人種	性別	年齢（歳）	発現時投与量[PB] (mg)	発現時投与量[PL] (mg)	発現時投与量[LZ] (mg)	有害事象	発現日 (Days)	持続期間 (Days)	治験薬との因果関係	CTCAEグレード	処置[PB]	処置[PL]	処置[LZ]	転帰
PB＋LZ	12821013	-	女	66	100		2.5	ALT 増加	86	21	関連あり	3	試験中止		試験中止	回復
					100		2.5	AST 増加	86	21	関連あり	3	試験中止		処置なし	回復
PB＋LZ	12861003	白人	女	73	125		2.5	肺塞栓症	178	1	関連なし	5	処置なし		処置なし	回復
PB＋LZ	12871001	白人	女	50	100		2.5	急性心筋梗塞	317	1	関連なし	5	試験中止		試験中止	回復
PB＋LZ	12911006	白人	女	76	125		2.5	肺塞栓症	166	338	関連なし	3	処置なし		処置なし	回復
PB＋LZ	13101001	アジア人	女	73	125		2.5	胸水	29	6	関連なし	3	処置なし		処置なし	回復
PB＋LZ	13101002	白人	女	65	100		2.5	乳房蜂巣炎	202	5	関連あり	3	減量		処置なし	回復
PB＋LZ	13181002	-	女	54	0		2.5	クロストリジウム・ディフィシレ感染	47	39	関連なし	4	処置なし		処置なし	回復
PB＋LZ	13201001	白人	女	53	125		2.5	白内障	360	182	関連あり	3	投与中止		処置なし	回復
PB＋LZ	13251003	アジア人（日本人）	女	76	100		2.5	虫垂炎	527	56	関連なし	3	投与中止		投与中止	回復
PB＋LZ	13261004	アジア人（日本人）	女	67	125		2.5	尿路感染	348	7	関連あり	3	投与中止		処置なし	回復
PB＋LZ	13271002	アジア人（日本人）	女	58	100		2.5	膀胱炎	193	11	関連なし	2	投与中止及び減量		処置なし	回復
PB＋LZ	13331001	アジア人（日本人）	女	77	100		2.5	脳出血	106	C	関連なし	2	試験中止		試験中止	未回復
					125		2.5	深部静脈血栓症	82	9	関連あり	3	投与中止及び減量		投与中止	回復
					125		2.5	食欲減退	7	31	関連あり	2	処置なし		処置なし	回復
PB＋LZ	13501003	白人	女	60	125		2.5	血栓性脳梗塞	229	C	関連なし	4	投与中止		投与中止	未回復
PB＋LZ	13501004	白人	女	51	125		2.5	胸水	7	3	関連なし	2	処置なし		処置なし	回復
PL＋LZ	10051013	黒人	女	65		125	2.5	肺炎	621	3	関連なし	3		処置なし	処置なし	回復
PL＋LZ	10091005	白人	女	51		0	2.5	胸水	110	3	関連なし	3		処置なし	処置なし	回復
PL＋LZ	10101005	白人	女	57		125	2.5	心停止	11	1	関連なし	5		試験中止	試験中止	回復
PL＋LZ	10121002	白人	女	60		125	2.5	甲状腺機能亢進症	589	3	関連なし	3		投与中止	処置なし	回復
						125	2.5	全身健康状態低下	694	15	関連なし	4		処置なし	処置なし	回復
						125	2.5	細菌性腹膜炎	694	14	関連なし	3		試験中止	試験中止	回復
						125	2.5	細菌性腹膜炎	708	1	関連なし	5		処置なし	処置なし	回復
PL＋LZ	10131003	白人	女	59		125	2.5	錯感覚	469	2	関連なし	3		処置なし	処置なし	回復
PL＋LZ	10141004	アジア人	女	61		125	2.5	深部静脈血栓症	49	C	関連なし	2		処置なし	投与中止	未回復

Appendix Table 15 重篤な有害事象発現症例一覧：A5481008試験（カットオフ日：2016/2/26）

投与群	症例番号	人種	性別	年齢（歳）	発現時投与量 [PB] (mg)	発現時投与量 [PL] (mg)	発現時投与量 [LZ] (mg)	有害事象	発現日 (Days)	持続期間 (Days)	治験薬との因果関係	CTCAEグレード	処置 [PB]	処置 [PL]	処置 [LZ]	転帰
PL＋LZ	10261002	白人	女	50		125	2.5	大腿骨頚部骨折	544	100	関連なし	3		処置なし	処置なし	回復
						125	2.5	肺塞栓症	553	C	関連なし	3		処置なし	処置なし	未回復
						125	2.5	脊椎骨折	544	C	関連なし	3		試験中止	試験中止	未回復
PL＋LZ	10371006	-	女	74		125	2.5	腎尿細管壊死	455	3	関連なし	1		処置なし	処置なし	回復
						125	2.5	鹿角状結石	471	5	関連なし	1		投与中止	投与中止	回復
PL＋LZ	10421001	白人	女	54		125	2.5	胸痛	55	3	関連なし	3		処置なし	処置なし	回復
						125	2.5	頭痛	55	3	関連なし	3		処置なし	処置なし	回復
						125	2.5	顎痛	55	3	関連なし	3		処置なし	処置なし	回復
PL＋LZ	10561003	白人	女	66		125	2.5	子宮頚部癌	326	78	関連なし	2		試験中止	試験中止	回復
PL＋LZ	10561017	白人	女	51		125	2.5	子宮内膜癌	97	C	関連なし	2		処置なし	処置なし	未回復
PL＋LZ	10641007	-	女	84		125	2.5	憩室炎	339	6	関連なし	3		処置なし	処置なし	回復
						125	2.5	悪性腫瘍に伴う高カルシウム血症	339	23	関連なし	2		処置なし	処置なし	回復
						125	2.5	悪性腫瘍に伴う高カルシウム血症	392	23	関連なし	3		試験中止	試験中止	回復
PL＋LZ	10781004	アジア人	女	68		125	2.5	乳頭様甲状腺癌	10	C	関連なし	1		試験中止	試験中止	未回復
PL＋LZ	10831004	白人	女	59		125	2.5	気道感染	642	C	関連なし	2		投与中止	投与中止	未回復
PL＋LZ	10851007	白人	女	68		125	2.5	高血糖	44	2	関連なし	3		処置なし	処置なし	回復
PL＋LZ	11011001	白人	女	61		125	2.5	嘔吐	317	2	関連なし	2		処置なし	処置なし	回復
PL＋LZ	11071001	白人	女	66		125	2.5	馬尾症候群	693	21	関連なし	3		処置なし	処置なし	回復
PL＋LZ	11071005	白人	女	62		125	2.5	急性白血病	92	C	関連なし	4		試験中止	試験中止	未回復
PL＋LZ	11291004	白人	女	71		125	2.5	気管軟化症	80	4	関連なし	4		試験中止	投与中止	回復
						125	2.5	細菌性下気道感染	81	9	関連なし	3		処置なし	処置なし	回復
PL＋LZ	11721002	アジア人	女	54		0	2.5	肺炎	79	1	関連なし	5		処置なし	処置なし	回復
PL＋LZ	12091001	白人	女	72		125	2.5	疼痛	18	5	関連あり	2		処置なし	処置なし	回復
PL＋LZ	12311002	白人	女	73		0	2.5	大腸炎	613	6	関連なし	3		処置なし	処置なし	回復
PL＋LZ	12331002	白人	女	56		125	2.5	肺塞栓症	159	78	関連なし	4		処置なし	処置なし	回復
PL＋LZ	12461001	白人	女	78		125	2.5	憩室炎	37	4	関連なし	3		投与中止	投与中止	回復
PL＋LZ	12501001	白人	女	67		125	2.5	下気道感染	251	1	関連あり	5		試験中止	試験中止	回復
						125	2.5	肺塞栓症	10	8	関連なし	3		処置なし	処置なし	回復
						125	2.5	肺塞栓症	246	5	関連あり	3		処置なし	処置なし	回復
						125	2.5	肺塞栓症	251	1	関連あり	5		試験中止	試験中止	回復
PL＋LZ	12651001	白人	女	74		125	2.5	うつ病	476	20	関連なし	4		処置なし	処置なし	回復
PL＋LZ	13261005	アジア人（日本人）	女	51		125	2.5	悪心	317	15	関連なし	3		処置なし	処置なし	回復
						125	2.5	嘔吐	317	15	関連なし	3		処置なし	処置なし	回復

Appendix Table 15 重篤な有害事象発現症例一覧：A5481008試験（カットオフ日：2016/2/26）

投与群	症例番号	人種	性別	年齢（歳）	発現時投与量 [PB] (mg)	発現時投与量 [PL] (mg)	発現時投与量 [LZ] (mg)	有害事象	発現日 (Days)	持続期間 (Days)	治験薬との因果関係	CTCAE グレード	処置 [PB]	処置 [PL]	処置 [LZ]	転帰
PL＋LZ	13371001	アジア人（日本人）	女	60		125	2.5	医療機器位置異常	85	15	関連なし	3		投与中止	処置なし	回復

転帰「回復」は当該事象が回復または消失したことを意味する。死亡の原因となった事象については死亡時点で消失したとの観点から転帰を「回復」としている。
有害事象の日本語訳には MedDRA/J ver18.1 を用いた。
発現時投与量：発現日以前 28 日以内に投与されていない場合は，0 mg とした。
発現日：投与開始日を 1 日目として起算。
発現時投与量，発現日，持続期間：C - 継続，NC - 算出不可
CTCAE：有害事象共通用語規準，PB：パルボシクリブ，PL：プラセボ，LZ：レトロゾール，ALT：アラニンアミノトランスフェラーゼ，AST：アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ

A5481010 試験（評価資料）

Appendix Table 16 重篤な有害事象発現症例一覧：A5481010 試験（第 1 相，カットオフ日：2015/3/31）

投与群	症例番号	人種	性別	年齢（歳）	発現時投与量 [PB] (mg)	発現時投与量 [LZ] (mg)	有害事象	発現日 (Days)	持続期間 (Days)	治験薬との因果関係	CTCAE グレード	処置 [PB]	処置 [LZ]	転帰
PB＋LZ	10021007	アジア人（日本人）	女	59	125	2.5	消化管穿孔	29	C	関連なし	4	処置なし	処置なし	未回復

有害事象の日本語訳には MedDRA/J ver18.1 を用いた。
発現日：投与開始日を 1 日目として起算。
発現時投与量，発現日，持続期間：C - 継続，NC - 算出不可
CTCAE：有害事象共通用語規準，PB：パルボシクリブ，LZ：レトロゾール

Appendix Table 17　重篤な有害事象発現症例一覧：A5481010 試験（第 2 相，カットオフ日：2016/3/4）

投与群	症例番号	人種	性別	年齢（歳）	発現時投与量 [PB] (mg)	発現時投与量 [LZ] (mg)	有害事象	発現日 (Days)	持続期間 (Days)	治験薬との因果関係	CTCAE グレード	処置 [PB]	処置 [LZ]	転帰
PB＋LZ	10092003	アジア人（日本人）	女	73	100	2.5	浮動性めまい	92	9	関連なし	2	処置なし	処置なし	回復
					100	2.5	倦怠感	92	9	関連なし	2	処置なし	処置なし	回復
					100	2.5	くも膜下出血	137	1	関連あり	3	処置なし	投与中止	回復
					100	2.5	くも膜下出血	138	1	関連あり	5	試験中止	試験中止	回復
					100	2.5	嘔吐	92	9	関連なし	2	投与中止	投与中止	回復
PB＋LZ	10112003	アジア人（日本人）	女	62	125	2.5	発熱性好中球減少症	18	12	関連あり	3	処置なし	処置なし	回復
PB＋LZ	10142003	アジア人（日本人）	女	52	125	2.5	脳出血	296	C	関連なし	3	試験中止	試験中止	未回復

転帰「回復」は当該事象が回復または消失したことを意味する。死亡の原因となった事象については死亡時点で消失したとの観点から転帰を「回復」としている。
有害事象の日本語訳には MedDRA/J ver18.1 を用いた。
発現日：投与開始日を 1 日目として起算。
発現時投与量，発現日，持続期間：C - 継続，NC - 算出不可
CTCAE：有害事象共通用語規準，PB：パルボシクリブ，LZ：レトロゾール

A5481023 試験（評価資料）

Appendix Table 18　重篤な有害事象発現症例一覧：A5481023 試験（カットオフ日：2016/2/26）

投与群	症例番号	人種	性別	年齢（歳）	発現時投与量 [PB] (mg)	発現時投与量 [PL] (mg)	発現時投与量 [FL] (mg)	有害事象	発現日 (Days)	持続期間 (Days)	治験薬との因果関係	CTCAE グレード	処置 [PB]	処置 [PL]	処置 [FL]	転帰
PB＋FL	10011002	白人	女	37	125		500	疾患進行	72	3	関連なし	4	処置なし		処置なし	回復
					125		500	疾患進行	75	1	関連なし	5	処置なし		処置なし	回復
PB＋FL	10061002	白人	女	62	100		500	閉塞性裂孔ヘルニア	293	5	関連なし	3	投与中止		処置なし	回復
PB＋FL	10071003	白人	女	44	0		500	蜂巣炎	44	13	関連なし	4	投与中止		処置なし	回復
PB＋FL	10071006	白人	女	62	125		500	心房細動	202	2	関連なし	3	投与中止		処置なし	回復
					125		500	慢性閉塞性肺疾患	192	5	関連なし	3	投与中止		処置なし	回復
					125		500	甲状腺機能亢進症	202	94	関連なし	3	投与中止		処置なし	回復
					125		500	鎮静	192	5	関連なし	4	処置なし		処置なし	回復
					125		500	トロポニン増加	192	5	関連なし	4	処置なし		処置なし	回復
PB＋FL	10081004	白人	女	75	100		500	好中球減少症	166	5	関連あり	3	投与中止及び減量		処置なし	回復
PB＋FL	10081005	白人	女	53	100		500	直腸癌	191	C	関連なし	3	試験中止		試験中止	未回復
PB＋FL	10101005	白人	女	65	125		500	肺塞栓症	109	3	関連なし	3	処置なし		処置なし	回復
PB＋FL	10141001	白人	女	56	100		0	肝不全	77	22	関連あり	3	処置なし		処置なし	回復
PB＋FL	10151001	白人	女	33	125		500	発熱	4	2	関連なし	1	投与中止		処置なし	回復
PB＋FL	10151003	その他	女	44	125		500	馬尾症候群	246	197	関連なし	3	投与中止		処置なし	回復
PB＋FL	10171004	白人	女	77	125		500	胸水	52	57	関連なし	2	処置なし		処置なし	回復
PB＋FL	10231001	白人	女	72	100		500	副鼻腔炎	391	5	関連なし	3	処置なし		処置なし	回復
PB＋FL	10241007	白人	女	66	125		500	腸閉塞	70	72	関連あり	3	投与中止及び減量		投与中止	回復
PB＋FL	10351005	白人	女	73	125		500	深部静脈血栓症	200	369	関連あり	2	投与中止		投与中止	回復
PB＋FL	10571003	白人	女	65	125		500	頚動脈狭窄	441	46	関連あり	3	試験中止		投与中止	回復
PB＋FL	10691014	白人	女	70	75		500	筋力低下	484	12	関連なし	2	処置なし		処置なし	回復
PB＋FL	10731014	白人	女	52	125		500	精神病性障害	92	17	関連なし	4	投与中止		処置なし	回復
PB＋FL	10771007	アジア人	女	36	125		500	尿路感染	2	1	関連なし	2	投与中止		処置なし	回復
PB＋FL	10791002	白人	女	57	125		500	播種性血管内凝固	52	1	関連なし	5	処置なし		処置なし	回復
PB＋FL	10841003	白人	女	57	125		500	肺炎	11	7	関連なし	3	処置なし		処置なし	回復
PB＋FL	10851001	白人	女	73	125		500	深部静脈血栓症	37	8	関連なし	3	投与中止		処置なし	回復

Appendix Table 18　重篤な有害事象発現症例一覧：A5481023 試験（カットオフ日：2016/2/26）

投与群	症例番号	人種	性別	年齢（歳）	発現時投与量 [PB] (mg)	発現時投与量 [PL] (mg)	発現時投与量 [FL] (mg)	有害事象	発現日 (Days)	持続期間 (Days)	治験薬との因果関係	CTCAE グレード	処置 [PB]	処置 [PL]	処置 [FL]	転帰
PB＋FL	10851004	アジア人	女	62	75		500	白内障	155	425	関連あり	2	処置なし		処置なし	回復
PB＋FL	10851005	白人	女	61	125		0	錯感覚	254	4	関連なし	3	処置なし		処置なし	回復
PB＋FL	11031005	アジア人	女	50	75		0	自殺企図	187	3	関連なし	3	処置なし		処置なし	回復
PB＋FL	11061001	白人	女	57	125		500	末梢性浮腫	169	C	関連なし	2	処置なし		処置なし	未回復
					125		500	四肢痛	169	C	関連なし	2	処置なし		処置なし	未回復
					125		500	傾眠	169	3	関連なし	2	処置なし		処置なし	回復
PB＋FL	11121006	白人	女	58	100		500	虫垂炎	513	1	関連なし	4	投与中止		投与中止	回復
					100		500	蜂巣炎	520	4	関連なし	4	投与中止		投与中止	回復
PB＋FL	11131006	白人	女	44	125		500	背部痛	36	3	関連なし	3	処置なし		処置なし	回復
					125		500	疼痛	65	2	関連なし	3	処置なし		処置なし	回復
					125		500	疼痛	68	53	関連なし	3	処置なし		処置なし	回復
PB＋FL	11161003	アジア人	女	82	100		500	胆管結石	615	6	関連なし	3	投与中止		処置なし	回復
PB＋FL	11161004	白人	女	66	125		0	一過性脳虚血発作	510	3	関連あり	3	処置なし		処置なし	回復
PB＋FL	11171002	白人	女	43	100		500	薬物離脱性痙攣	476	1	関連なし	3	処置なし		処置なし	回復
					100		500	胃食道逆流性疾患	265	4	関連なし	3	投与中止及び減量		処置なし	回復
					125		500	片頭痛	144	4	関連なし	3	投与中止		投与中止	回復
PB＋FL	11331002	白人	女	38	100		500	菌血症	49	7	関連あり	3	処置なし		処置なし	回復
PB＋FL	11371014	アジア人	女	36	125		500	肝不全	50	1	関連なし	5	処置なし		処置なし	回復
					125		500	疾患進行	50	1	関連なし	5	処置なし		処置なし	回復
PB＋FL	11411001	白人	女	65	125		0	無力症	537	C	関連なし	4	処置なし		処置なし	未回復
					125		0	下垂体機能低下症	539	1	関連なし	5	試験中止		試験中止	回復
					125		500	尿路性敗血症	522	C	関連なし	4	処置なし		処置なし	未回復
PB＋FL	11471005	アジア人	女	34	75		500	発熱性好中球減少症	238	3	関連あり	3	投与中止及び減量		処置なし	回復
PB＋FL	11471008	白人	女	51	125		500	ALT 増加	33	20	関連あり	3	試験中止		投与中止	回復
PB＋FL	11481004	アジア人	女	53	125		500	自殺企図	325	4	関連なし	4	試験中止		処置なし	回復
PB＋FL	11481006	アジア人	女	48	125		500	急性中耳炎	59	8	関連あり	2	投与中止及び減量		投与中止	回復
					125		500	咽頭炎	59	8	関連あり	2	投与中止及び減量		投与中止	回復

Appendix Table 18　重篤な有害事象発現症例一覧：A5481023 試験（カットオフ日：2016/2/26）

投与群	症例番号	人種	性別	年齢（歳）	発現時投与量 [PB] (mg)	発現時投与量 [PL] (mg)	発現時投与量 [FL] (mg)	有害事象	発現日 (Days)	持続期間 (Days)	治験薬との因果関係	CTCAE グレード	処置 [PB]	処置 [PL]	処置 [FL]	転帰
PB＋FL	11481012	アジア人	女	58	125		500	好中球減少症	54	3	関連あり	3	減量		処置なし	回復
PB＋FL	11491005	アジア人	女	50	100		500	好中球減少症	226	2	関連あり	4	投与中止		処置なし	回復
					100		500	発熱	226	1	関連なし	1	処置なし		処置なし	回復
PB＋FL	11491014	アジア人	女	48	100		500	複視	326	C	関連なし	2	処置なし		処置なし	未回復
					100		500	第 7 脳神経麻痺	326	C	関連なし	2	処置なし		処置なし	未回復
					100		500	無菌性髄膜炎	284	8	関連なし	3	投与中止		投与中止	回復
PB＋FL	11501004	アジア人	女	65	100		500	皮膚障害	295	41	関連なし	2	処置なし		処置なし	回復
PB＋FL	11501007	アジア人	女	51	100		500	発熱性好中球減少症	154	4	関連あり	3	投与中止		投与中止	回復
PB＋FL	11581002	その他	女	69	100		500	丹毒	127	28	関連あり	3	試験中止		投与中止	回復
PB＋FL	11661005	白人	女	50	125		500	うつ病	50	37	関連なし	3	処置なし		処置なし	回復
					125		500	肺塞栓症	87	132	関連なし	3	処置なし		処置なし	回復
PB＋FL	11661006	黒人	女	69	125		0	好中球減少性敗血症	73	C	関連なし	4	処置なし		処置なし	未回復
					125		0	好中球減少性敗血症	76	1	関連なし	5	処置なし		処置なし	回復
					125		0	全身健康状態低下	73	3	関連なし	3	処置なし		処置なし	回復
					125		0	多臓器機能不全症候群（Multiple organ dysfunction syndrome）	73	C	関連なし	4	処置なし		処置なし	未回復
					125		0	多臓器機能不全症候群（Multiple organ dysfunction syndrome）	76	1	関連なし	5	処置なし		処置なし	回復
PB＋FL	11821002	アジア人（日本人）	女	36	75		500	倦怠感	608	2	関連あり	2	処置なし		処置なし	回復
					75		500	倦怠感	610	C	関連あり	1	処置なし		処置なし	未回復
					75		500	悪心	623	2	関連あり	3	処置なし		処置なし	回復
					75		500	悪心	625	C	関連あり	1	処置なし		処置なし	未回復
PB＋FL	11831003	アジア人（日本人）	女	53	125		500	熱中症	381	8	関連なし	2	処置なし		処置なし	回復

Appendix Table 18　重篤な有害事象発現症例一覧：A5481023 試験（カットオフ日：2016/2/26）

投与群	症例番号	人種	性別	年齢（歳）	発現時投与量 [PB] (mg)	発現時投与量 [PL] (mg)	発現時投与量 [FL] (mg)	有害事象	発現日 (Days)	持続期間 (Days)	治験薬との因果関係	CTCAE グレード	処置 [PB]	処置 [PL]	処置 [FL]	転帰
PB＋FL	11981001	白人	女	74	125		500	胆石症	45	11	関連なし	3	投与中止		処置なし	回復
					125		500	大腸菌性敗血症	256	8	関連なし	3	投与中止		投与中止	回復
					125		500	下気道感染	186	9	関連なし	3	処置なし		処置なし	回復
					125		500	発熱	101	3	関連なし	3	投与中止		処置なし	回復
					125		500	発熱	233	4	関連なし	3	処置なし		処置なし	回復
					125		500	発熱	343	3	関連なし	3	処置なし		処置なし	回復
					125		500	上気道感染	13	9	関連なし	3	処置なし		処置なし	回復
					125		500	ウイルス感染	220	9	関連なし	3	処置なし		処置なし	回復
					125		500	医療機器閉塞	69	12	関連なし	3	投与中止		処置なし	回復
PB＋FL	12011003	白人	女	62	75		500	咽頭炎	305	72	関連あり	3	投与中止		投与中止	回復
PB＋FL	12141001	白人	女	75	125		500	嘔吐	35	2	関連なし	2	投与中止		処置なし	回復
PB＋FL	12141002	白人	女	73	125		500	心電図 QT 延長	29	3	関連あり	3	投与中止及び減量		処置なし	回復
					125		500	心膜炎	29	4	関連あり	2	投与中止及び減量		投与中止	回復
PB＋FL	12141003	白人	女	45	125		500	斑状丘疹状皮疹	8	8	関連あり	3	減量		処置なし	回復
PB＋FL	12371001	白人	女	65	125		500	血中クレアチニン増加	375	6	関連なし	1	処置なし		処置なし	回復
PB＋FL	12491003	白人	女	63	125		500	脱水	44	3	関連なし	3	処置なし		処置なし	回復
PB＋FL	12571004	白人	女	59	0		500	甲状腺機能低下症	493	9	関連なし	3	投与中止		投与中止	回復
PB＋FL	12611004	白人	女	58	125		500	腹痛	43	4	関連なし	3	投与中止		処置なし	回復
					125		0	肺塞栓症	57	C	関連なし	3	処置なし		処置なし	未回復
PB＋FL	12851002	白人	女	61	100		500	小腸閉塞	313	3	関連なし	2	処置なし		処置なし	回復
PB＋FL	12861004	黒人	女	66	125		500	呼吸困難	390	130	関連なし	3	試験中止		試験中止	回復
PB＋FL	12891003	白人	女	46	75		500	乳房腫瘤	138	C	関連なし	3	試験中止		試験中止	未回復
					75		500	好中球減少症	115	2	関連あり	3	投与中止		処置なし	回復
					125		500	好中球数減少	69	13	関連あり	3	投与中止及び減量		処置なし	回復
					75		500	好中球数減少	128	12	関連あり	4	投与中止		処置なし	回復
					75		0	胸水	174	1	関連なし	3	処置なし		処置なし	回復
					75		500	発熱	114	2	関連なし	1	投与中止及び減量		処置なし	回復

Appendix Table 18　重篤な有害事象発現症例一覧：A5481023 試験（カットオフ日：2016/2/26）

投与群	症例番号	人種	性別	年齢（歳）	発現時投与量 [PB] (mg)	発現時投与量 [PL] (mg)	発現時投与量 [FL] (mg)	有害事象	発現日 (Days)	持続期間 (Days)	治験薬との因果関係	CTCAE グレード	処置 [PB]	処置 [PL]	処置 [FL]	転帰
PB＋FL	12901005	白人	女	67	125		0	子宮内膜癌	210	29	関連なし	3	試験中止		試験中止	回復
PB＋FL	12911002	白人	女	58	125		0	呼吸困難	117	2	関連なし	4	処置なし		処置なし	回復
PB＋FL	12941001	白人	女	56	100		500	インフルエンザ	372	3	関連あり	2	処置なし		処置なし	回復
					100		500	発熱	369	2	関連なし	1	処置なし		処置なし	回復
PL＋FL	10011001	黒人	女	62		125	500	脳血管発作	237	5	関連なし	3		処置なし	処置なし	回復
						125	500	肺高血圧症	237	5	関連なし	3		処置なし	処置なし	回復
PL＋FL	10021001	白人	女	70		125	500	胸痛	321	8	関連なし	2		処置なし	処置なし	回復
PL＋FL	10021003	白人	女	50		125	500	背部痛	49	4	関連なし	3		処置なし	処置なし	回復
						125	500	胆嚢炎	182	3	関連あり	4		処置なし	処置なし	回復
PL＋FL	10171001	白人	女	54		125	500	食道狭窄	428	22	関連なし	2		処置なし	処置なし	回復
						125	500	声帯不全麻痺	158	47	関連なし	2		投与中止	投与中止	回復
PL＋FL	10351006	白人	女	66		125	500	大腿骨骨折	122	7	関連なし	3		投与中止	投与中止	回復
PL＋FL	10431001	白人	女	66		125	0	病的骨折	186	16	関連なし	4		-	-	回復
PL＋FL	10511002	白人	女	61		125	500	急性呼吸窮迫症候群	27	1	関連なし	5		試験中止	試験中止	回復
PL＋FL	10571007	白人	女	48		125	500	上腕骨骨折	163	32	関連なし	3		投与中止	処置なし	回復
PL＋FL	10841004	アジア人	女	48		125	500	交通事故	41	144	関連なし	3		処置なし	処置なし	回復
PL＋FL	10951001	白人	女	48		125	500	消化管感染	83	7	関連なし	3		処置なし	処置なし	回復
PL＋FL	11061002	白人	女	41		125	500	非心臓性胸痛	34	1	関連あり	2		処置なし	処置なし	回復
PL＋FL	11121002	白人	女	54		125	500	腹水	104	3	関連なし	3		処置なし	処置なし	回復
						125	500	膵炎	94	7	関連なし	3		投与中止	処置なし	回復
PL＋FL	11131005	白人	女	68		125	500	慢性閉塞性肺疾患	47	3	関連なし	3		試験中止	試験中止	回復
PL＋FL	11141001	白人	女	49		125	500	肺炎	5	3	関連なし	2		処置なし	処置なし	回復
						125	500	肺炎	20	6	関連なし	2		投与中止	処置なし	回復
PL＋FL	11161005	白人	女	60		125	500	異型肺炎	296	3	関連なし	3		投与中止	処置なし	回復
PL＋FL	11171001	黒人	女	49		125	500	胸水	71	65	関連なし	2		処置なし	処置なし	回復
PL＋FL	11291002	白人	女	57		125	500	病的骨折	19	10	関連なし	3		投与中止	処置なし	回復
PL＋FL	11351001	白人	女	69		125	500	胸水	31	C	関連なし	2		処置なし	処置なし	未回復

Appendix Table 18　重篤な有害事象発現症例一覧：A5481023 試験（カットオフ日：2016/2/26）

投与群	症例番号	人種	性別	年齢（歳）	発現時投与量 [PB] (mg)	発現時投与量 [PL] (mg)	発現時投与量 [FL] (mg)	有害事象	発現日 (Days)	持続期間 (Days)	治験薬との因果関係	CTCAE グレード	処置 [PB]	処置 [PL]	処置 [FL]	転帰
PL＋FL	11361006	白人	女	48		125	500	腹水	21	2	関連なし	3		投与中止	投与中止	回復
						125	500	腹水	26	5	関連なし	3		試験中止	試験中止	回復
						125	500	呼吸困難	26	2	関連なし	3		処置なし	処置なし	回復
						125	500	悪心	21	2	関連なし	3		処置なし	投与中止	回復
						125	500	末梢性浮腫	26	2	関連なし	2		処置なし	処置なし	回復
						125	500	嘔吐	21	2	関連なし	3		投与中止	投与中止	回復
PL＋FL	11371012	アジア人	女	43		125	500	肺炎	98	2	関連なし	3		投与中止	処置なし	回復
PL＋FL	11481014	アジア人	女	69		125	500	顎骨壊死	42	18	関連なし	3		投与中止	処置なし	回復
PL＋FL	11491011	アジア人	女	49		125	0	ウイルス性上気道感染	187	4	関連なし	3		処置なし	処置なし	回復
PL＋FL	11661008	白人	女	47		125	500	疼痛	43	42	関連なし	3		処置なし	処置なし	回復
						125	500	発熱	39	5	関連なし	1		処置なし	処置なし	回復
PL＋FL	11791007	アジア人（日本人）	女	63		125	500	乳癌	219	1	関連なし	5		-	-	回復
						125	500	骨折	102	C	関連なし	3		処置なし	処置なし	未回復
PL＋FL	11821005	アジア人（日本人）	女	79		125	500	鼻咽頭炎	406	5	関連なし	2		処置なし	処置なし	回復
PL＋FL	11821006	アジア人（日本人）	女	49		125	500	腎盂腎炎	239	8	関連あり	2		処置なし	処置なし	回復
						125	500	尿路感染	366	7	関連なし	2		処置なし	処置なし	回復
PL＋FL	12491001	黒人	女	67		125	500	胸水	29	5	関連なし	2		投与中止	投与中止	回復
						125	500	胸水	54	3	関連なし	3		投与中止	処置なし	回復
						125	500	胸水	143	3	関連なし	3		処置なし	処置なし	回復
PL＋FL	12731004	白人	女	47		125	500	胃腺癌	52	179	関連なし	3		試験中止	試験中止	回復
PL＋FL	12891002	白人	女	72		125	500	脳出血	37	3	関連なし	2		試験中止	試験中止	回復
						125	500	脳出血	40	1	関連なし	5		処置なし	処置なし	回復
PL＋FL	12941003	白人	女	53		125	500	下痢	277	26	関連なし	3		処置なし	処置なし	回復

転帰「回復」は当該事象が回復または消失したことを意味する。死亡の原因となった事象については死亡時点で消失したとの観点から転帰を「回復」としている。
有害事象の日本語訳には MedDRA/J ver18.1 を用いた。
発現時投与量：発現日以前 28 日以内に投与されていない場合は，0 mg とした。
発現日：投与開始日を 1 日目として起算。
発現時投与量，発現日，持続期間：C - 継続, NC - 算出不可
CTCAE：有害事象共通用語規準，PB：パルボシクリブ，FL：フルベストラント，PL：プラセボ，ALT：アラニンアミノトランスフェラーゼ

A5481013 試験（評価資料）

Appendix Table 19　重篤な有害事象発現症例一覧：A5481013 試験 [a]

投与群	症例番号	人種	性別	年齢（歳）	発現時投与量 (mg)	有害事象	発現日 (Days)	持続期間 (Days)	治験薬との因果関係	重症度	処置	転帰
中等度肝機能障害	10011009	白人	男	66	75	肺炎	4	23	関連あり	重度	該当なし	回復

有害事象の日本語訳には MedDRA/J ver19.0 を用いた。
発現日：投与開始日を 1 日目として起算。
a.　本試験は承認申請後に完了した。ただし，本試験で発現した重篤な有害事象は既に承認申請時に報告されている（2.1.3.3.4 項）。

A5481039 試験（評価資料）

Appendix Table 20　重篤な有害事象発現症例一覧：A5481039 試験

投与群	症例番号	人種	性別	年齢（歳）	発現時投与量 [PB] (mg)	発現時投与量 [Moda] (mg)	有害事象	発現日 (Days)	持続期間 (Days)	治験薬との因果関係	重症度	処置 [PB]	処置 [Moda]	転帰
PB＋Moda	10011014	黒人	男	27	125	400	インフルエンザ	37	8	関連なし	中等度	処置なし	処置なし	回復

有害事象の日本語訳には MedDRA/J ver18.1 を用いた。
発現日：投与開始日を 1 日目として起算。
PB：パルボシクリブ，Moda：モダナフィル

付録 2. パルボシクリブ＋レトロゾール投与群における疾患進行以外の死亡例の叙述（A5481008 試験）

試験期間中の死亡

2016 年 4 月 7 日時点で, パルボシクリブ＋レトロゾール投与群で, 死因が「その他／不明」であった死亡例は 7 例で, いずれも治験責任医師により死亡と治験薬は関連なしと判断された（Appendix Table 21）。7 例の死因の内訳は，4 例（患者 ID 10551006，11921004，12131001，12871001）が心血管系の有害事象（剖検で心筋梗塞と確認された 1 例を含む）であり，1 例（患者 ID 12861003）は肺塞栓症，1 例（患者 ID 11421010）は呼吸不全，残る 1 例（患者 ID 10561010）は原因不明であった。なお，呼吸不全の死亡例（患者 ID 11421010）は，死亡時，グレード 3 の治験薬と関連のある肺炎が発現しており，この肺炎は，データカットオフ後に，グレード 3 からグレード 5 に変更された。

Appendix Table 21 パルボシクリブ＋レトロゾール投与群における試験期間中の死因が「その他／不明」の死亡（A5481008 試験）

患者 ID	死因 [a]	死亡日 [a]	パルボシクリブの投与開始日／終了日 [b]	投与期間（サイクル）[b]	治験責任医師による治験薬との因果関係 [a]
10551006	他院で肩痛緩和のための薬剤注射による治療中に死亡	2015 年 8 月 10 日	2014 年 6 月 2 日/ 2015 年 8 月 9 日	16	関連なし
10561010	急性呼吸器ウイルス感染と多分関連あり	2016 年 2 月 25 日	2014 年 2 月 28 日/ 2016 年 2 月 23 日	26	関連なし
11421010	肺炎／呼吸不全	2015 年 5 月 23 日	2014 年 3 月 26 日/ 2015 年 5 月 15 日	13	関連なし [c]
11921004	原因不明の心原性ショック（剖検に基づく）	2014 年 1 月 4 日	2014 年 1 月 3 日/ 2014 年 1 月 3 日	1 日	関連なし
12131001	心肺不全（ホスピスケアの報告書に基づく）	2014 年 6 月 15 日	2013 年 11 月 14 日/ 2014 年 4 月 23 日	6	関連なし
12861003	肺動脈血栓症および部位不明の血栓	2014 年 9 月 24 日	2014 年 3 月 31 日/ 2014 年 9 月 16 日	6	関連なし
12871001	左心室後壁の急性貫壁性心筋梗塞	2015 年 3 月 11 日	2014 年 4 月 29 日/ 2015 年 2 月 17 日	11	関連なし

a A5481008臨床的安全性解析Table 1008.4027.1（症例報告書の「Notice of Death」頁に基づいて作成）
b A5481008治験総括報告書Listing 16.2.5.1.1.1（Listing of Daily Dosing Including Dose Modification Status and Day - As Treated Set, Date of Data Cutoff: 26-Feb-2016）
c 患者ID 11421010に認められたグレード5の呼吸不全は, 治験責任医師によりグレード3の治験薬と関連のある肺炎と関連があると判断された。治験責任医師はその後，肺炎をグレード3からグレード5に変更した。

死亡例 7 例の叙述を以下に要約した。

患者 ID 10551006（事象 ID 2015282979）：
骨病変のみを有する 70 歳の白人女性。2015 年 8 月 10 日に病院の処置室で待機中に急性心血管不全のため死亡した。患者は外来で肩痛に対しメロキシカムの筋肉内注射を 2 回（2015 年 8 月 6 日および 7 日）受けていた。2015 年 8 月 10 日，クリニックのホールで患者は突然失神した。このため，メロキシカムの注射は行われなかった。蘇生は成功せず，患者は 1 時間以内に死亡した。患者は病歴として動脈性高血圧およびアテローム動脈硬化性心血管疾患を有していた。治験薬投

与は 2014 年 6 月 2 日から 16 サイクル行われ，死亡時点で継続中であった。剖検時の法医学検査で，死因は急性心血管不全を伴うアテローム動脈硬化性心疾患（3 分の 1 から 2 分の 1 の冠動脈閉塞）と診断された。治験責任医師は，死亡と治験薬の関連はなく，心血管系リスクを上昇させることが知られている併用薬のメロキシカムと関連があると判断した。

患者 ID 10561010（事象 ID 2016128463）：
骨病変のみを有する 56 歳の白人女性。2016 年 2 月 24 日に脱力感および冷感を伴う急性呼吸器ウイルス感染を発現し，翌日，突然死亡した。本事象に関する追加情報は入手不能であり，正確な死因は不明であった。死亡時の剖検および臨床検査は実施されなかった。治験薬投与は 2014 年 2 月 28 日から 26 サイクル行われ，死亡時点で継続中であった。治験薬最終投与日は死亡の 2 日前の 2016 年 2 月 23 日であった。患者は病歴として，左心室の再分極異常および心室内伝導障害を有していた。2016 年 2 月 12 日の白血球数は 8.68×10^9/L，好中球数は 7.09×10^9/L であった。治験責任医師は，死亡と治験薬の関連はなく，急性呼吸器ウイルス感染と関連があると判断した。ただし，呼吸器ウイルス感染は診断されたものではなく，患者の親族の報告から推定されたものであるため，死因は不明と記録された。

患者 ID 11421010（事象 ID 2015169497）：
肺およびリンパ節転移を有する 78 歳の白人女性。2015 年 5 月 15 日に肺炎および呼吸不全のため入院し，2015 年 5 月 23 日にこれらの事象のため死亡した。他にグレード 3 の治験薬と関連のある貧血も認められていた。治験薬投与は 2014 年 3 月 26 日から 13 サイクル行われ，入院時点で継続中であった。パルボシクリブおよびレトロゾールの最終投与日はいずれも 2015 年 5 月 15 日であった。患者は病歴として，肺塞栓症，気管支感染，高コレステロール血症，高血圧および高脂血症を有していた。入院当初から C-反応性蛋白増加，好中球減少症の悪化（2015 年 5 月 15 日：2.5×10^9/L，2015 年 5 月 19 日：0.4×10^9/L）および呼吸困難を伴う全身状態の悪化が認められた。気管支鏡検査では気管支内皮の炎症が認められ，気管支肺胞洗浄検査ではカンジダ・アルビカンス，ニューモシスチス・イロベチイおよび単純ヘルペスに陽性であった。抗生物質（患者は入院前から気道感染のためアモキシシリン・クラブラン酸を投与されていた）および赤血球輸血による治療を行ったが，患者は集中治療室で死亡した。治験責任医師は，肺炎は治験薬と関連があると判断したが，呼吸不全は治験薬と関連なし（肺炎と関連あり）と判断した。肺炎はその後に，治験責任医師によりグレード 5 に変更された。

患者 ID 11921004（事象 ID 2014003876）：
骨病変のみを有する 67 歳の白人女性。治験第 2 日（2014 年 1 月 4 日）に原因不明の心原性ショックのため突然死亡した。患者は病歴として，甲状腺機能低下症および高血圧を有していた。2014 年 1 月 4 日，患者は朝食後の降圧薬投与後，倦怠感が現れ，意識消失することなく倒れた。直ちに病院に搬送された。患者は心停止となり，1 回目の心停止はアドレナリン投与と心マッサージにより回復したが，2 回目の心停止により死亡した。蘇生中，代謝性アシドーシス，肺塞栓症（疑い），呼吸窮迫，肝機能の変化，換気の最適化でも改善しない動脈血酸素の進行性変化，動脈性低血圧，徐脈および低酸素血症が認められた。2014 年 1 月 7 日に行われた剖検の結果，死因は特定されなかった。治験責任医師は，原因不明の心原性ショックは治験薬と関連がないと判断した。

患者 ID 12131001（事象 ID 2014234552）：
骨，肝，肺およびリンパ節転移を有する 81 歳の白人女性。2014 年 6 月 15 日（レトロゾールの投与中止後 28 日以内）に心肺不全のため死亡した。治験薬投与は 2013 年 11 月 14 日から 6 サイク

ル行われ，パルボシクリブは 2014 年 4 月 23 日に，レトロゾールは 2014 年 5 月 22 日にそれぞれ中止された。治験薬投与中止後，患者は状態が悪化し，自宅でのホスピスケアへ移行した。患者は病歴として，喘息，慢性閉塞性肺疾患，高血圧，高脂血症および呼吸困難を有していた。治験責任医師は，心肺不全は治験薬と関連がないと判断した。剖検の有無は不明である。

患者 ID 12861003（事象 ID 2014264662）：
乳房，リンパ節および皮膚転移を有する 74 歳の白人女性。2014 年 9 月 24 日に肺塞栓症のため死亡した。治験薬投与は 2014 年 3 月 31 日から 6 サイクル行われ，死亡時点で継続中であった。パルボシクリブの最終投与日は 2014 年 9 月 16 日，レトロゾールの最終投与日は 2014 年 9 月 23 日であった。患者は病歴として，高血圧を有していた。臨床的に重要ではない合併症として，びまん性の肝臓の変化，びまん性の膵臓の変化および胆石症を有していたが，このほかに患者の病歴に心疾患，肝障害または膵臓障害はなかった。患者はサイクル 7 の開始時来院を予定していたが，突然死亡したと 2014 年 9 月 24 日に報告された。死亡前に肺塞栓症の診断を確定する検査は行われなかった。疾患進行の徴候は認められなかった。肺動脈の血栓塞栓症は当初は臨床所見に基づき診断され，2014 年 11 月 27 日に行われた剖検で確認された。治験責任医師は，肺塞栓症は治験薬と関連がないと判断した。

患者 ID 12871001（事象 ID 2015119260）：
骨および副腎転移を有する 51 歳の白人女性。2015 年 3 月 11 日に急性心筋梗塞のため死亡した。治験薬投与は 2014 年 4 月 29 日から 11 サイクル行われ，死亡時点で継続中であった。患者は病歴として，冠動脈性心疾患，グレード 2 の動脈性高血圧および労作性狭心症を有していた。2015 年 3 月 17 日に予定された来院がなく，2015 年 4 月 6 日に患者の夫から患者が 2015 年 3 月 11 日に突然死亡したことが報告された。剖検の結果，左心室後壁の急性貫壁性心筋梗塞および心原性肺水腫が認められた。心原性肺水腫は左心室後壁の心筋梗塞によるものと考えられ，別個の重篤な有害事象とは判断されなかった。なお，患者は心臓の定期検査を行っていなかった。治験責任医師は，心筋梗塞は治験薬と関連がないと判断した。

追跡調査期間中の死亡

パルボシクリブ＋レトロゾール投与群において，死因が「その他／不明」であった追跡調査期間中（治験薬最終投与 28 日以降，2016 年 2 月 26 日まで）の死亡例 7 例を Appendix Table 22 に要約した。7 例の死因の内訳は，4 例（患者 ID 10261007，11421003，12351001，13101001）が原因不明，1 例（患者 ID 11421002）が肺癌，1 例（患者 ID 11641001）が肺炎，1 例（患者 ID 11911001）が B 型肝炎の合併症であった。

Appendix Table 22 パルボシクリブ＋レトロゾール投与群における追跡調査期間中の死因が「その他／不明」の死亡（A5481008 試験）

患者 ID	死因 [a]	死亡日 [a]	パルボシクリブの投与開始日／終了日 [b]	投与期間（サイクル）[b]	追跡調査期間の全身治療 [c]	治験責任医師による治験薬との因果関係 [a]
10261007	不明	2014 年 7 月 15 日	2014 年 3 月 5 日/ 2014 年 3 月 25 日	1	なし	関連なし
11421002	肺癌	2015 年 4 月 23 日	2013 年 11 月 13 日/ 2014 年 2 月 2 日	3	カルボプラチン エトポシド シクロホスファミド エピルビシン ビンクリスチン	関連なし
11421003	不明	2016 年 1 月 26 日	2013 年 12 月 10 日/ 2015 年 9 月 1 日	21	なし	関連なし
11641001	右下葉肺炎	2014 年 12 月 29 日	2014 年 2 月 3 日/ 2014 年 10 月 8 日	9	なし	関連なし
11911001	B 型肝炎の合併症	2015 年 11 月 27 日	2014 年 5 月 13 日/ 2015 年 9 月 23 日	18	エキセメスタン エベロリムス	関連なし
12351001	不明	2015 年 2 月 8 日	2013 年 11 月 27 日/ 2014 年 8 月 20 日	9	レトロゾール エキセメスタン	関連なし
13101001	不明	2015 年 3 月 30 日	2014 年 3 月 7 日/ 2014 年 11 月 26 日	9	なし	関連なし

a A5481008臨床的安全性解析Table 1008.4027.2（症例報告書の「Notice of Death」頁に基づいて作成）
b A5481008治験総括報告書Listing 16.2.5.1.1.1（Listing of Daily Dosing Including Dose Modification Status and Day - As Treated Set, Date of Data Cutoff: 26-Feb-2016）
c A5481008治験総括報告書Listing 16.2.5.2.4.4（Follow-up Cancer Related Systemic Therapies for Primary Diagnosis - Intent to Treat Set, Date of Data Cutoff: 26-Feb-2016）

患者 ID 10261007：
乳房，肝，リンパ節および脾臓転移を有する 50 歳の白人女性。原因不明の死亡が報告された。治験薬投与は 2014 年 3 月 5 日から 1 サイクルのみ行われ，2014 年 3 月 31 日に疾患進行のため中止された。2014 年 4 月 1 日にグレード 3 の好中球減少症が認められた。患者は病歴として，グレード 3 の高血圧（治療中）を有していた。治験薬投与中止後の追跡調査期間に全身抗がん治療は行われず，2014 年 7 月 15 日に患者は死亡した。

患者 ID 11421002：
骨および肺転移を有する 51 歳の白人女性。肺癌のため死亡した。治験薬投与は 2013 年 11 月 13 日から 3 サイクル行われ，2014 年 2 月 3 日に疾患進行のため中止された。追跡調査期間に全身抗

がん治療（カルボプラチン，エトポシド，シクロホスファミド，エピルビシン，ビンクリスチン）が 2014 年 3 月から 2014 年 12 月 8 日まで行われたが，2015 年 4 月 23 日に患者は死亡した。

患者 ID 11421003：
骨，肝，肺，リンパ節および胸膜転移を有する 86 歳の白人女性。原因不明の死亡が報告された。患者は病歴として，高血圧（治療中）および高脂血症を有していた。治験薬投与は 2013 年 12 月 10 日から 21 サイクル行われ，2015 年 9 月 1 日に疾患進行のため中止された。2016 年 1 月 26 日に患者は死亡した。

患者 ID 11641001：
肺転移を有する 78 歳の白人女性。肺炎（右下葉）のため死亡した。患者は病歴として，虚血性心疾患および間欠性狭心症を有していた。治験薬投与は 2014 年 2 月 3 日から 9 サイクル行われた。2014 年 2 月に患者は治験薬と関連のない大腿骨骨折のため入院した。2014 年 4 月に大腿骨骨折は回復したが後遺症が残った。治験薬投与中，治験薬と関連のないグレード 2 の胸部感染が数件発現した。2014 年 10 月 8 日に患者の希望（治験薬と関連のないグレード 2 の下気道感染のため）により治験薬の投与は中止された。追跡調査期間に全身抗がん治療は行われず，2014 年 12 月 29 日に患者は死亡した。死亡時に下気道感染は持続していた。

患者 ID 11911001：
骨，肝，肺およびリンパ節転移を有する 51 歳の白人女性。B 型肝炎の合併症（詳細不明）のため死亡した。治験薬投与は 2014 年 5 月 13 日から 18 サイクル行われ，2015 年 9 月 23 日に疾患進行のため中止された。追跡調査期間中，全身抗がん治療（エキセメスタンおよびエベロリムス）が 2015 年 10 月 8 日から行われたが，2015 年 11 月 27 日に患者は死亡した。

患者 ID 12351001：
乳房，骨，リンパ節，胸壁および頭蓋骨転移を有する 67 歳の白人女性。原因不明の死亡が報告された。治験薬投与は 2013 年 11 月 27 日から 9 サイクル行われ，2014 年 8 月 20 日に治験薬と関連のあるグレード 4 の好中球減少症（2014 年 9 月 8 日に回復）のため中止された。追跡調査期間に全身抗がん治療としてレトロゾール（2014 年 8 月 28 日～2014 年 12 月 1 日）およびエキセメスタン（2014 年 12 月～）が投与されたが，2015 年 2 月 8 日に患者は死亡した。

患者 ID 13101001：
骨，肺およびリンパ節転移を有する 74 歳のアジア人女性。原因不明の死亡が報告された。治験薬投与は 2014 年 3 月 7 日から 9 サイクル行われ，2014 年 11 月 26 日に有害事象以外の理由（詳細不明）のため中止された。追跡調査期間に全身抗がん治療は行われず，2015 年 3 月 30 日に患者は死亡した。これ以上の情報は得られなかった。

8. 参考文献

1. International Conference on Harmonisation. ICH Guideline E14, published by US FDA as Guidance for Industry: E14 Clinical Evaluation of QT/QTc Interval Prolongation and Proarrhythmic Potential for Non-Antiarrhythmic Drugs, October 2005.

2. Miner PB Jr, Allgood LD, Grender JM. Comparison of gastric pH with omeprazole magnesium 20.6 mg (Prilosec OTC) o.m. famotidine 10 mg (Pepcid AC) b.d. and famotidine 20 mg b.d. over 14 days of treatment. Aliment Pharmacol Ther 2007;25(1):103-9.

3. Weberg R, Berstad A, Osnes M. Comparison of low-dose antacids, cimetidine, and placebo on 24-hour intragastric acidity in healthy volunteers. Dig Dis Sci 1992;37(12):1810-14.