TABLE OF CONTENTS

1. 2.7.1 生物薬剤学試験および関連する分析法の文献 2
2. 2.7.2 臨床薬理試験の文献 2
3. 2.7.3 臨床的有効性の文献 2
4. 2.7.4 臨床的安全性の文献 2

1. 2.7.1 生物薬剤学試験および関連する分析法の文献

該当なし

2. 2.7.2 臨床薬理試験の文献

M2.7.2.7　参考文献の項参照

3. 2.7.3 臨床的有効性の文献

M2.7.3 既治療.7　参考文献の項参照

4. 2.7.4 臨床的安全性の文献

M2.7.4.8　参考文献の項参照

臨床試験一覧表

試験の種類（資料の取り扱い）	治験実施計画書番号（実施国）	試験の目的	試験デザインおよび対照の種類	被験薬 投与方法 投与経路	被験者数（投与例数）	被験者（健康者・患者）	投与期間	試験の進行状況 報告書の種類 報告書添付場所
第 1 相（評価）	A5481015（英国）	バイオアベイラビリティ，安全性，忍容性	非盲検，固定投与順序，2 期，2 投与クロスオーバー	パルボシクリブ：カプセル剤，静脈内投与用製剤 投与期 1：パルボシクリブ 125 mg を絶食下で経口投与 投与期 2：パルボシクリブ 50 mg を静脈内投与	14 例（14 例）	健康被験者	単回投与	完了 完全な報告書 （5.3.1.1.1）
第 1 相（評価）	A5481021（米国）	食事の影響，安全性，忍容性	非盲検，無作為化，4 期，4 投与順，クロスオーバー	パルボシクリブ：カプセル剤 次の食事条件でパルボシクリブ 125 mg を経口投与 投与 A：絶食下 投与 B：高脂肪食摂取後 投与 C：低脂肪食摂取後 投与 D：中程度の脂肪食摂取後	28 例（28 例）	健康被験者	単回投与	完了 完全な報告書 （5.3.1.1.2）
第 1 相（参考）	A5481009（米国）	バイオアベイラビリティ，安全性，忍容性，代謝物の薬物動態	非盲検，無作為化，4 期，4 投与順，クロスオーバー	パルボシクリブ：カプセル剤，経口液剤 次の製剤でパルボシクリブ 125 mg を絶食下で経口投与 投与 A：イセチオン酸塩カプセル剤 投与 B：小粒子径遊離塩基カプセル剤 投与 C：大粒子径遊離塩基カプセル剤 次の製剤でパルボシクリブ 50 mg を絶食下で経口投与 投与 D：遊離塩基経口液剤	24 例（24 例）	健康被験者	単回投与	完了 完全な報告書 （5.3.1.2.1）
第 1 相（参考）	A5481020（米国）	生物学的同等性，安全性，忍容性	非盲検，無作為化，3 期，6 投与順，クロスオーバー	パルボシクリブ：カプセル剤 次の製剤でパルボシクリブ 125 mg を絶食下で経口投与 投与 A：イセチオン酸塩製剤 投与 B：第 3 相試験用初期遊離塩基製剤 投与 C：初期市販用遊離塩基製剤	73 例（71 例）	健康被験者	単回投与	完了 完全な報告書 （5.3.1.2.2）

試験の種類（資料の取り扱い）	治験実施計画書番号（実施国）	試験の目的	試験デザインおよび対照の種類	被験薬 投与方法 投与経路	被験者数（投与例数）	被験者（健康者・患者）	投与期間	試験の進行状況 報告書の種類 報告書添付場所
第 1 相（参考）	A5481022（米国）	バイオアベイラビリティ，安全性，忍容性	非盲検，無作為化，4 期，4 投与順，クロスオーバー	パルボシクリブ：カプセル剤 次の製剤でパルボシクリブ 125 mg を絶食下で経口投与 投与 A：原薬粒子径 [redacted] µm（溶出水準 1） 投与 B：原薬粒子径 [redacted] µm（溶出水準 1） 投与 C：原薬粒子径 [redacted] µm（溶出水準 2） 投与 D：原薬粒子径 [redacted] µm（溶出水準 3） ※溶出水準：製剤の[redacted]の程度の違い	24 例（24 例）	健康被験者	単回投与	完了 完全な報告書 （5.3.1.2.3）
第 1 相（評価）	A5481036（米国）	食事の影響，安全性，忍容性	非盲検，無作為化，3 期，6 投与順，クロスオーバー	パルボシクリブ：カプセル剤 次の食事条件・製剤でパルボシクリブ 125 mg を経口投与 投与 A：一晩の絶食下・イセチオン酸塩製剤 投与 B：最小限の絶食下・イセチオン酸塩製剤 投与 C：中程度の脂肪食摂取後・初期市販用遊離塩基製剤	36 例（36 例）	健康被験者	単回投与	完了 完全な報告書 （5.3.1.2.4）
第 1 相（参考）	A5481040（米国）	バイオアベイラビリティ，安全性，忍容性	非盲検，無作為化，3 期，6 投与順，クロスオーバー	パルボシクリブ：カプセル剤 次の製剤でパルボシクリブ 125 mg を食後に経口投与 投与 A：原薬粒子径 [redacted] µm（溶出水準 1） 投与 B：原薬粒子径 [redacted] µm（溶出水準 1） 投与 C：原薬粒子径 [redacted] µm（溶出水準 2） ※溶出水準：製剤の[redacted]の程度の違い	30 例（30 例）	健康被験者	単回投与	完了 完全な報告書 （5.3.1.2.5）
第 1 相（評価）	A5481011（米国）	主要消失経路の検討，代謝物の同定，薬物動態	非盲検	パルボシクリブ：[^{14}C]パルボシクリブ含有製剤 約 100µCi の[^{14}C]パルボシクリブを含有するパルボシクリブ 125 mg を絶食下で経口投与	6 例（6 例）	健康被験者	単回投与	完了 完全な報告書 （5.3.3.1.1）

試験の種類（資料の取り扱い）	治験実施計画書番号（実施国）	試験の目的	試験デザインおよび対照の種類	被験薬 投与方法 投与経路	被験者数（投与例数）	被験者（健康者・患者）	投与期間	試験の進行状況 報告書の種類 報告書添付場所
第 1 相（評価）	A5481001（米国）	用量制限毒性，最大投与量，最大耐量，第 2 相推奨用量，薬物動態，薬力学，抗腫瘍活性	非盲検，非比較，用量設定	パルボシクリブ：カプセル剤 スケジュール 2/1 またはスケジュール 3/1 でパルボシクリブ 5 mg，25 mg，100 mg を絶食下または高脂肪食摂取後に経口投与	211 例（74 例）	進行がん患者	反復投与	完了 完全な報告書 （5.3.3.2.1）
第 1 相（評価）	A5481032（米国）	用量比例性，薬物動態，安全性，忍容性	コホート 1 非盲検，4 期，4 用量，固定投与順序 コホート 2 非盲検	パルボシクリブ：カプセル剤 コホート 1（日本人被験者）： パルボシクリブの 4 用量（投与 A：75 mg，投与 B：125 mg，投与 C：100 mg，投与 D：150 mg）を中程度の脂肪食摂取後に経口投与 コホート 2（非アジア人被験者）： パルボシクリブ 125 mg を食後に経口投与	27 例（27 例）	健康被験者	単回投与	完了 完全な報告書 （5.3.3.3.1）
第 1 相（評価）	A5481012（米国）	ミダゾラムとの薬物相互作用，安全性，忍容性	無作為化，非盲検，2 期，2 投与順序，2way クロスオーバー	パルボシクリブ：カプセル剤 投与 A：ミダゾラム 2 mg を絶食下で経口投与 投与 B：パルボシクリブ 125 mg＋ミダゾラム 2 mg を絶食下で経口投与	26 例（26 例）	健康被験者	反復投与	完了 完全な報告書 （5.3.3.4.1）
第 1 相（評価）	A5481016（米国）	イトラコナゾールとの薬物相互作用，安全性，忍容性	非盲検，2 期，固定投与順序，クロスオーバー	パルボシクリブ：カプセル剤 投与 A：パルボシクリブ 125 mg を高脂肪食摂取後に経口投与 投与 B:イトラコナゾール 200 mg＋パルボシクリブ 125 mg を高脂肪食摂取後に経口投与	12 例（12 例）	健康被験者	単回投与	完了 完全な報告書 （5.3.3.4.2）

試験の種類（資料の取り扱い）	治験実施計画書番号（実施国）	試験の目的	試験デザインおよび対照の種類	被験薬 投与方法 投与経路	被験者数（投与例数）	被験者（健康者・患者）	投与期間	試験の進行状況 報告書の種類 報告書添付場所
第 1 相（評価）	A5481017（米国）	リファンピンとの薬物相互作用，安全性，忍容性	非盲検，2 期，固定投与順序	パルボシクリブ：カプセル剤 投与期 1：パルボシクリブ 125 mg を絶食下で経口投与 投与期 2：リファンピン 600 mg 反復投与＋パルボシクリブ 125 mg 絶食下で経口投与	15 例（15 例）	健康被験者	単回投与	完了 完全な報告書 （5.3.3.4.3）
第 1 相（評価）	A5481018（米国）	ラベプラゾールとの薬物相互作用，安全性，忍容性	非盲検，2 期，固定投与順序，クロスオーバー	パルボシクリブ：カプセル剤 投与 A：パルボシクリブ 125 mg を絶食下で経口投与 投与 B：ラベプラゾール 40 mg 反復投与＋パルボシクリブ 125 mg を絶食下で経口投与	26 例（26 例）	健康被験者	単回投与	完了 完全な報告書 （5.3.3.4.4）
第 1 相（評価）	A5481026（米国）	タモキシフェンとの薬物相互作用，安全性，忍容性	非盲検，2 期，固定投与順序，クロスオーバー	パルボシクリブ：カプセル剤 投与期 1：パルボシクリブ 125 mg を絶食下で経口投与（投与 A） 投与期 2：投与 B→ C 投与 B（1～4 日）：タモキシフェン 60 mg を経口投与 投与 C（5～27 日）：タモキシフェン 20 mg＋パルボシクリブ 125 mg を絶食下で経口投与	25 例（25 例）	健康被験者	単回投与	完了 完全な報告書 （5.3.3.4.5）

試験の種類（資料の取り扱い）	治験実施計画書番号（実施国）	試験の目的	試験デザインおよび対照の種類	被験薬 投与方法 投与経路	被験者数（投与例数）	被験者（健康者・患者）	投与期間	試験の進行状況 報告書の種類 報告書添付場所
第 1 相（評価）	A5481038（米国）	ファモチジン，ラベプラゾールおよび制酸剤との薬物相互作用，安全性，忍容性	非盲検，3 期，固定投与順序	パルボシクリブ：カプセル剤 コホート 1（投与 A→B→C）またはコホート 2（投与 A→D→E）でパルボシクリブを食後に経口投与 投与 A：パルボシクリブ 125 mg 投与 B：パルボシクリブ 125 mg＋ファモチジン（20 mg）をパルボシクリブ投与前 10 時間および投与後 2 時間に経口投与 投与 C：パルボシクリブ 125 mg＋ラベプラゾール 40 mg を第−5 日～第 0 日およびパルボシクリブ投与 4 時間前に投与 投与 D：パルボシクリブ 125 mg＋制酸剤（30 mL）をパルボシクリブ投与 2 時間前に投与 投与 E：パルボシクリブ 125 mg＋制酸剤（30 mL）をパルボシクリブ投与 2 時間後に投与	27 例（27 例）	健康被験者	単回投与	完了 完全な報告書 （5.3.3.4.6）
第 1 相（評価）	A5481039（米国）	モダフィニルおよびピオグリタゾンとの薬物相互作用，安全性，忍容性	非盲検，2 期，2 コホート，固定投与順序	パルボシクリブ：カプセル剤 コホート 1（投与 A→B）またはコホート 2（投与 A→C）で投与 A～C を経口投与 投与 A：パルボシクリブ 125 mg を食後投与 投与 B：モダフィニル 200 mg～400 mg 反復投与＋パルボシクリブ 125 mg 投与 C：ピオグリタゾン 45 mg 反復投与＋パルボシクリブ 125 mg	14 例（14 例）	健康被験者	単回投与	完了 完全な報告書 （5.3.3.4.7）
第 1 相（参考）	A5481002（米国）	バイオマーカー，抗腫瘍活性，薬物動態，安全性	多施設共同，非盲検	パルボシクリブ：カプセル剤 パルボシクリブ 125 mg（スケジュール 3/1）を絶食下で経口投与	17 例（17 例）	マントル細胞リンパ腫患者	反復投与	完了 完全な報告書 （5.3.4.2.1）

試験の種類（資料の取り扱い）	治験実施計画書番号（実施国）	試験の目的	試験デザインおよび対照の種類	被験薬 投与方法 投与経路	被験者数（投与例数）	被験者（健康者・患者）	投与期間	試験の進行状況 報告書の種類 報告書添付場所
第 1/2 相（評価）	A5481003 第 1 相（米国） 第 2 相（12 ヵ国）[a]	第 1 相 安全性，忍容性，薬物動態，QT 間隔に対する影響，抗腫瘍活性 第 2 相 有効性，安全性，忍容性，患者報告アウトカム，バイオマーカー	第 1 相 非盲検 第 2 相 無作為化，非盲検，レトロゾール単剤対照	パルボシクリブ：カプセル剤 第 1 相 サイクル 1：パルボシクリブ 125 mg（スケジュール 2/1）を絶食下で経口投与 サイクル 2 以降：パルボシクリブ 125 mg（スケジュール 3/1）を絶食下で経口投与＋レトロゾール 2.5 mg 連日経口投与 第 2 相 パルボシクリブ 125 mg（スケジュール 3/1）を絶食下で経口投与＋レトロゾール 2.5 mg 連日経口投与，またはレトロゾール 2.5 mg 単剤連日経口投与	第 1 相 12 例（12 例） 第 2 相 165 例（160 例）	進行乳癌患者	反復投与	完了 完全な報告書 （5.3.5.1.1）
第 3 相（評価）	A5481008 （17 ヵ国）[b]	有効性，安全性，忍容性，薬物動態，QT 間隔に対する影響，患者報告アウトカム，バイオマーカー	国際共同，多施設共同，無作為化，二重盲検，プラセボ対照	パルボシクリブ：カプセル剤 パルボシクリブ 125 mg（またはプラセボ）（スケジュール 3/1）経口投与＋レトロゾール 2.5 mg 連日経口投与	666 例（666 例）	進行乳癌患者	反復投与	完了 完全な報告書 （5.3.5.1.2）
第 3 相（評価）	A5481023 （17 ヵ国）[c]	有効性，安全性，忍容性，薬物動態，患者報告アウトカム	多施設共同，無作為化，二重盲検，プラセボ対照	パルボシクリブ：カプセル剤 パルボシクリブ 125 mg（またはプラセボ）（スケジュール 3/1）経口投与＋フルベストラント注射剤 500 mg	521 例（517 例）	進行乳癌患者	反復投与	完了 完全な報告書 （5.3.5.1.3）

試験の種類（資料の取り扱い）	治験実施計画書番号（実施国）	試験の目的	試験デザインおよび対照の種類	被験薬 投与方法 投与経路	被験者数（投与例数）	被験者（健康者・患者）	投与期間	試験の進行状況 報告書の種類 報告書添付場所
第 1/2 相（評価）	A5481010（日本）	第 1 相 P1：安全性，忍容性，薬物動態，最大耐量，抗腫瘍活性 P2：安全性，忍容性，薬物動態，有効性 第 2 相 有効性，安全性，忍容性，薬物動態，薬力学，患者報告アウトカム	第 1 相 P1：非無作為化，非盲検 P2：非無作為化，非盲検 第 2 相 非無作為化，非盲検，単群，多施設共同	パルボシクリブ：カプセル剤 第 1 相（絶食下投与） P1：パルボシクリブ単剤の用量漸増（100 mg，125 mg），（スケジュール 3/1） P2：パルボシクリブ 125 mg（スケジュール 3/1）経口投与＋レトロゾール 2.5 mg 連日経口投与 第 2 相（食後投与） パルボシクリブ 125 mg（スケジュール 3/1）経口投与＋レトロゾール 2.5 mg 連日経口投与	第 1 相 P1：12 例（12 例） P2：6 例（6 例） 第 2 相 43 例（42 例）	P1：進行固形癌患者 P2, 第 2 相：進行乳癌患者	第 1 相 完了 完全な報告書（5.3.3.2.2） 第 2 相 完了 完全な報告書（5.3.5.2.1）

試験の種類（資料の取り扱い）	治験実施計画書番号（実施国）	試験の目的	試験デザインおよび対照の種類	被験薬 投与方法 投与経路	被験者数（投与例数）	被験者（健康者・患者）	投与期間	試験の進行状況 報告書の種類 報告書添付場所
第 1/2 相（参考）	A5481004（3 ヵ国：米国，ドイツ，チェコ）	第 1 相 最大耐量，推奨用量，薬力学，薬物動態，抗腫瘍活性	第 1 相 多施設，非盲検，3＋3 用量漸増	パルボシクリブ：カプセル剤 第 1 相 パルボシクリブ：スケジュール A（21 日間投与 7 日間休薬）またはスケジュール B（12 日間投与 9 日間休薬）で，開始用量 100 mg から経口投与 スケジュール A および B いずれにおいても，ボルテゾミブ 1.0 mg/m^2（開始用量）静脈内ボーラス投与＋デキサメタゾン 20 mg 経口投与	第 1 相 21 例（21 例）	多発性骨髄腫患者		完了 完全な報告書（5.3.5.4.1）
		第 2 相 抗腫瘍活性，安全性，患者報告アウトカム	第 2 相 多施設，非盲検	第 2 相 第 1 相試験で決定した推奨用量およびスケジュールで投与	第 2 相 32 例（30 例）			
第 1 相（評価）	A5481013（米国）	薬物動態，安全性，忍容性	非盲検	パルボシクリブ：カプセル剤 パルボシクリブ 75 mg を食後経口投与	28 例（28 例）	健康被験者および肝機能障害を有する被験者	単回投与	完了 [d] 完全な報告書（5.3.3.3.2）
第 1 相（評価）	A5481014（米国）	薬物動態，安全性，忍容性	非盲検	パルボシクリブ：カプセル剤 パルボシクリブ 125 mg を食後経口投与	31 例（31 例）	健康被験者および腎機能障害を有する被験者	単回投与	完了 [d] 完全な報告書（5.3.3.3.3）

スケジュール 3/1：21 日間投与＋7 日間休薬，スケジュール 2/1：14 日間投与＋7 日間休薬，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，PR：プロゲステロン受容体

a 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

b 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

c 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

d パルボシクリブ国内承認申請後に完了した試験

1. A5481015 試験（評価資料：5.3.1.1.1）

治験の標題：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

1.1. 試験概要

治験実施施設：1 施設（英国）

公表文献：なし

治験期間：2013 年 5 月 14 日～2013 年 6 月 24 日

開発段階：第 1 相

1.1.1. 目的

主要目的：パルボシクリブの静脈内投与に対する即放性遊離塩基製剤を絶食下経口投与したときの絶対的バイオアベイラビリティを推定する。

副次目的：パルボシクリブの単回経口投与および静脈内投与の安全性と忍容性を評価する。

1.1.2. 治験デザイン

本治験は，健康成人被験者において，パルボシクリブの経口および静脈内投与用製剤を用いた非盲検，単回投与，固定投与順序，2 期 2 投与クロスオーバー試験として実施した。

健康な男性または女性（妊娠の可能性のない）被験者 14 例を試験に組み入れることとした。被験者は絶食条件下で Table 1-1 に示す 2 種類の治験薬投与を受け，各治験薬投与の間に 10 日間以上の休薬期間を設けた。

Table 1-1. 投与順序（A5481015 試験）

投与順序	投与期 1	休薬期間	投与期 2
1（n=14）	A	10 日間以上	B

投与 A（被験投与）：パルボシクリブ 125 mg を即放性遊離塩基硬カプセル剤として絶食下で単回経口投与
投与 B（対照投与）：パルボシクリブ 50 mg を 0.05 mg/mL 点滴静注液 1000 mL として 4 時間かけて定速で単回静脈内投与

予定被験者数：14 例

1.1.3. 診断および主な組み入れ基準

肥満指数 17.5～30.5 kg/m^2 で体重が 50 kg（110 lbs）超，年齢 18～55 歳の健康な男性または妊娠の可能性のない健康な女性とした。

1.1.4. 治験薬，ロット番号，用法および用量

1.1.4.1. 治験薬およびロット番号

治験薬の詳細を Table 1-2 に示す。

Table 1-2. 治験薬の詳細（A5481015 試験）

治験薬	含量	処方	ロット番号	処方番号
パルボシクリブ 125 mg サイズ#0 赤褐色カプセル	125 mg	カプセル	12-004709	D1200160
パルボシクリブ	1.000	原薬	GR06533	000007524

1.1.4.2. 用法および用量

10 時間絶食後，午前 8 時（±2 時間）に治験薬を投与した（Table 1-1）。治験実施施設の担当者が治験薬を 240 mL の常温水と共に投与した。投与 A では，パルボシクリブ 125 mg を即放性遊離塩基カプセル剤として経口投与し，嚥下前に薬剤の咀嚼は行わないものとした。

投与 B では，パルボシクリブ 50 mg を 0.05 mg/mL 点滴静注用の注射液 1000 mL として，4 時間かけて定速で単回静脈内投与した。その際，1 例目の点滴静脈内投与開始から少なくとも 30 分間観察した後に 2 例目の投与を開始することとした。

1.1.5. 評価項目

1.1.5.1. 薬物動態の評価項目

両投与ともに，薬物動態（PK）解析用に少なくとも 1.5 mL の血漿が得られる血液試料（4 mL）を適切なラベルを表示したエチレンジアミン四酢酸二カリウム（K_2EDTA）で処理した採血管中に採取した。投与 A では，投与前（0 時間），投与後 1，2，4，6，8，12，24，48，72，96，120 および 144 時間に採血し，投与 B では，投与前（0 時間），点滴静注開始後 1，2，3，4，4.25，4.5，5，6，8，12，24，48，72，96，120 および 144 時間に採血した。バリデーションされた高感度かつ特異的な高速液体クロマトグラフィー-タンデム質量分析法（HPLC-MS/MS）を用い，治験依頼者の標準業務手順書に従って，血漿中パルボシクリブ濃度を測定した。

Table 1-3 に示すパルボシクリブの PK パラメータは，濃度-時間データを用いノンコンパートメント解析により，被験者および投与ごとに算出した。PK 解析では定量下限未満の試料を 0 ng/mL とした。

Table 1-3. 薬物動態パラメータ（A5481015 試験）

パラメータ	定義	算出方法
C_{max}	最高血漿中濃度	実測値
T_{max}	最高血漿中濃度到達時間	初回の実測値
AUC_{last}	0時間から最終定量可能時間までの血漿中濃度-時間曲線下面積	線形／対数台形法
AUC_{inf}[a]	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	$AUC_{last} + (C_{last}*/k_{el})$, $C_{last}*$は，対数線形回帰分析から推定した最終定量可能時間の予測血漿中濃度とする。 k_{el}は，対数線形型の血漿中濃度-時間曲線の線形回帰により算出した消失相速度定数とする。
$t_{½}$[a]	終末相における血漿中消失半減期	$Log_e(2)/k_{el,}$
$C_{max}(dn)$	用量で補正したC_{max}	C_{max} / dose
$AUC_{last}(dn)$	用量で補正したAUC_{last}	AUC_{last} / dose
$AUC_{inf}(dn)$[a]	用量で補正したAUC_{inf}	AUC_{inf} / dose
CL/F[a]	見かけの経口クリアランス	Dose/ AUC_{inf}
V_z/F[a]	見かけの分布容積	Dose / (AUC_{inf}•k_{el})
CL[a]	全身クリアランス	Dose/ AUC_{inf}
V_{ss}[a]	分布容積	CL × MRT, なおここでMRTは, [$AUMC_{inf}$/AUC_{inf}－(点滴静注時間)/2)] で推定する平均滞留時間であり, ここでの$AUMC_{inf}$は0時間から無限大時間までの1次モーメント曲線下面積である。

a 算出可能な場合。
薬物動態パラメータ値は社内バリデーション済みのソフトウェアシステム eNCA（ver.2.2.4）を用いて算出した。

1.1.5.2. 有効性の評価項目（該当なし）

本治験では有効性の評価を行わなかった。

1.1.5.3. 安全性の評価項目

有害事象，重篤な有害事象，身体的検査，バイタルサイン，12 誘導心電図および臨床検査値測定により，パルボシクリブの安全性と忍容性を評価した。臨床検査，バイタルサインおよび心電図について臨床的に重要な検査値異常基準を予め定義した。[a]

[a] 治験総括報告書 9.5.7.3 および 9.5.7.4 項より追記

1.1.6. 統計解析方法

1.1.6.1. 解析対象集団

本治験で無作為化後に治験薬の投与を受け，いずれかの投与期で少なくとも 1 濃度が報告された全被験者を PK 濃度解析対象集団と定義し，少なくとも 1 つの主要 PK パラメータが得られた全被験者を PK パラメータ解析対象集団と定義した[a]。また，少なくとも 1 回の治験薬投与を受けた全被験者を安全性の解析対象とした[b]。

1.1.6.2. 統計解析

薬物動態：投与を固定効果とし，被験者をランダム効果とした混合効果モデルを使用して，用量で補正し 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}[dn]）（算出可能な場合）および用量で補正した 0 時間から最終定量可能濃度の時間までの血漿中濃度-時間曲線下面積（AUC_{last}[dn]）の対数変換値を解析した。本モデルから，調整済み平均値の差（試験投与−対照投与）の推定値および対応する 90%信頼区間を求めた。調整済み平均値の差および差の 90%信頼区間を逆対数変換し，調整済み幾何平均値の比（試験投与／対照投与）の推定値および比の 90%信頼区間を求めた。静脈内投与用パルボシクリブを対照投与，経口投与用パルボシクリブを試験投与とした。

経口および静脈内投与用パルボシクリブの用量で補正した AUC_{inf} の幾何平均値の比として，絶対的バイオアベイラビリティを推定した。

PK パラメータは，静脈内および経口投与時のそれぞれのパルボシクリブ AUC_{last}(dn), AUC_{inf}(dn), AUC_{last}，AUC_{inf}，最高血漿中濃度（C_{max}），用量で補正した C_{max}（C_{max}[dn]），C_{max} 到達時間（T_{max}）および終末相における消失半減期（$t_{½}$）；経口投与時のパルボシクリブの見かけのクリアランス（CL/F）および見かけの分布容積（V_z/F）；静脈内投与時の分布容積（V_{ss}）とした。これらのパラメータは，投与ごとに記述的に要約した。用量で補正した AUC_{inf} および AUC_{last} は，投与ごとに箱ひげ図を作成した。予定 PK 試料採取時間および投与ごとに濃度を一覧にし，記述的に要約した。個々の被験者および要約した（中央値および平均値）濃度-時間データ推移は，実測値および用量を 125 mg に標準化した後の値として投与ごとに図に示した。試料採取時間ごとの要約統計量および要約プロットには試料採取予定時間を用い，個々の被験者の投与ごとのプロットには，実際の試料採取時間を用いた。

安全性：安全性の評価は，治験依頼者の安全性報告基準に従って要約した。

1.2. 試験結果

1.2.1. 被験者の内訳および特性

被験者 14 例（すべて男性）に治験薬の投与を割り付け，全被験者が治験薬の投与を受けて本治験を完了した。全被験者が PK および安全性の解析対象となった。

---

[a] 治験総括報告書 9.7.3.1 項より追記

[b] 治験総括報告書 9.7.4 項より追記

Table 1-4. 被験者の内訳（A5481015 試験）

	バルボシクリブ 125 mg 経口	**バルボシクリブ 50 mg 静脈内**
割付け例（N=14）		
投与	14	14
治験完了	14	14
治験中止	0	0
PK 解析		
濃度	14	14
PK パラメータ	14	14
安全性解析		
有害事象	14	14
臨床検査データ	14	14

引用：治験総括報告書 Table 10 例数
PK = 薬物動態

全被験者が男性であった。被験者のほとんどが白人であった（11/14）。平均年齢は 38.1 歳（範囲：18～53 歳），平均体重は 82.7 kg（範囲：66.7～101.8 kg），平均肥満指数は 25.9 kg/m^2（範囲：22.2～30.3 kg/m^2）であった。

Table 1-5. 人口統計学的特性（A5481015 試験）

	全被験者 (N=14)
性別 （例数）	
男性	14
年齢（例数，歳）	
<18	0
18-44	10
45-64	4
≥65	0
平均 （標準偏差）	38.1 (10.2)
範囲	18-53
人種（例数）	
白人	11
黒人	2
その他	1
体重（kg）	
平均 （標準偏差）	82.7 (11.5)
範囲	66.7-101.8
肥満指数 [a] （kg/m^2）	
平均 （標準偏差）	25.9 (2.6)
範囲	22.2-30.3
身長（cm）	
平均 （標準偏差）	178.3 (5.8)
範囲	169-188

引用：治験総括報告書 Table 11
a. 肥満指数 = 体重/(身長 × 0.01)^2

1.2.2. 薬物動態の結果

PKパラメータをTable 1-6.に要約し，統計学的に比較した結果をTable 1-7.に示す。125 mg単回経口投与後のパルボシクリブ総血漿中曝露量，すなわち用量で補正したAUC_{inf}の幾何平均値は，50 mg 静脈内投与時の45.69%であった。よって，パルボシクリブ経口投与時の絶対的バイオアベイラビリティの推定値は45.69%（90%信頼区間：39.25%，53.19%）であった。

パルボシクリブの見かけの血漿中$t_{½}$の平均値は，静脈内および経口投与後で同様であり，それぞれ22.1および24.5時間であった。

経口投与後のパルボシクリブの見かけのクリアランス（CL/F）および分布容積（V_z/F）の幾何平均値は，それぞれ86.32 L/hrおよび3017 Lであった。静脈内投与後のパルボシクリブのクリアランス（CL）および分布容積（V_{ss}）の幾何平均値は，それぞれ39.46 L/hrおよび1008 Lであった。

経口投与ではパルボシクリブのAUC_{inf}およびC_{max}のバラツキが大きく，静脈内投与後のCV%値が25%～39%の範囲であるのに対して，経口投与後は41%～80%の範囲であった。

Table 1-6. 静脈内（50 mg 点滴静注）および経口（125 mg）投与後の血漿中パルボシクリブの PK パラメータの要約（A5481015 試験）

	治験薬投与ごとのパラメータの要約統計量 [a]	
パラメータ	パルボシクリブ 125 mg 経口 (N=14)	パルボシクリブ 50 mg 静脈内 (N=14)
AUC_{inf} [ng•h/mL]	1447 (41)	1268 (25)
AUC_{last} [ng•h/mL]	1396 (43)	1227 (26)
C_{max} [ng/mL]	46.8 (80)	88.73 (39)
T_{max} [h]	8.00 (4.00-12.0)	3.00 (1.00-6.00)
$t_{½}$ [h]	24.54 ± 4.23	22.14 ± 3.82
CL/F [L/h]	86.32 (41)	NA
V_z/F [L]	3017 (44)	NA
CL [L/h]	NA	39.46 (25)
V_{ss} [L]	NA	1008 (29)
AUC_{inf}(dn) [ng•h/mL/mg]	11.58 (41)	25.35 (25)
AUC_{last}(dn) [ng•h/mL/mg]	11.18 (43)	24.57 (26)
C_{max}(dn) [ng/mL/mg]	0.3745 (80)	1.776 (39)

%CV =変動係数（%），AUC_{inf} = 0 時間から無限大時間までの血漿中濃度-時間曲線下面積，AUC_{last} = 0 時間から最終定量可能時間までの血漿中濃度-時間曲線下面積，CL/F = 見かけの経口クリアランス，C_{max} = 最高血漿中濃度，PK = 薬物動態，$t_{½}$ = 終末相における消失半減期，T_{max} = C_{max} 到達時間，V_z/F = 見かけの分布容積，CL = 全身クリアランス，V_{ss} = 定常状態時の分布容積，NA=該当せず，C_{max}(dn) = 用量で補正した C_{max}，AUC_{last}(dn) = 用量で補正した AUC_{last}，AUC_{inf}(dn) = 用量で補正した AUC_{inf}

a T_{max} は中央値（範囲），$t_{½}$は算術平均値（± 標準偏差），その他は幾何平均値（幾何%CV）で示した。

Table 1-7. パルボシクリブの静脈内および経口投与時の PK パラメータ比較の統計学的要約（A5481015 試験）

パラメータ	調整済み幾何平均値		調整済み平均値の比（試験投与／対照投与）[a]	比の90%信頼区間[a]
	試験投与 パルボシクリブ 125 mg 経口	対照投与 パルボシクリブ 50 mg 静脈内		
AUC_{inf}(dn) [ng•h/mL/mg]	11.58	25.35	45.69	(39.25, 53.19)
AUC_{last}(dn) [ng•h/mL/mg]	11.18	24.57	45.49	(38.82, 53.29)

AUC_{inf}(dn) = 用量で補正した 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_{last}(dn) = 用量で補正した 0 時間から最終定量可能時間までの血漿中濃度-時間曲線下面積，PK = 薬物動態
薬物動態パラメータは Table 1-3 で定義する。
a 比およびその 90%信頼区間は百分率（%）で示した。

1.2.3. 有効性の結果（該当なし）

本治験では有効性の評価を実施しなかった。

1.2.4. 安全性の結果

本治験中に，死亡，重篤な有害事象，重度の有害事象，有害事象による投与中止および減量または休薬はなかった。治験責任医師によって治験薬と関連ありと判断された有害事象はなかった。

Table 1-8. 有害事象の要約（A5481015 試験）

	パルボシクリブ 125 mg 経口 (N=14)		パルボシクリブ 50 mg 静脈内 (N=14)	
	因果関係を問わない	治験薬と関連あり	因果関係を問わない	治験薬と関連あり
有害事象発現件数	4	0	1	0
有害事象発現例数	4	0	1	0
重篤な有害事象発現例数	0	0	0	0
重度の有害事象発現例数	0	0	0	0
有害事象により投与を中止した例数	0	0	0	0
有害事象により減量または休薬した例数	0	0	0	0

引用：治験総括報告書 Tables 14

1.2.4.1. 有害事象

治験中にパルボシクリブを投与した被験者 14 例中 5 例に因果関係を問わない有害事象が計 5 件報告され，その内訳は，パルボシクリブ 125 mg 経口投与期の 4 例に発現した擦過傷，背部痛，頭痛および発疹（各 1 例），ならびにパルボシクリブ 50 mg 静脈内投与期の 1 例に発現した季節性アレルギーであった。これらの有害事象のうち，治験責任医師によって治験薬と関連ありと判断されたものはなかった。重症度が中等度と報告された季節性アレルギーを除き，すべての有害事象の重症度は軽度であった。

Table 1-9. 有害事象（A5481015 試験）

器官別大分類 基本語 MedDRA/J v17.1[a]	パルボシクリブ 125 mg 経口 (N=14)		パルボシクリブ 50 mg 静脈内 (N=14)	
	因果関係を問わない	治験薬と関連あり	因果関係を問わない	治験薬と関連あり
免疫系障害	0	0	1	0
季節性アレルギー	0	0	1	0
傷害，中毒および処置合併症	1	0	0	0
擦過傷	1	0	0	0
筋骨格系および結合組織障害	1	0	0	0
背部痛	1	0	0	0
神経系障害	1	0	0	0
頭痛	1	0	0	0
皮膚および皮下組織障害	1	0	0	0
発疹	1	0	0	0

引用：治験総括報告書 Table 15 例数

a 解析時のコーディングには MedDRA (version 16.1)を用いた。

1.2.4.2. 死亡（該当なし）

本治験において，死亡例は認められなかった。

1.2.4.3. 重篤な有害事象（該当なし）

本治験において，重篤な有害事象は認められなかった。

1.2.4.4. 有害事象による投与中止（該当なし）

本治験において，有害事象による投与中止は認められなかった。

1.2.4.5. 臨床検査，バイタルサインおよび心電図検査

1.2.4.5.1. 臨床検査

パルボシクリブ 125 mg 経口投与期の被験者 4 例およびパルボシクリブ 50 mg 静脈内投与期の被験者 6 例に，臨床的に重要な検査値異常基準に該当する臨床検査値異常が認められた。これら臨床検査値異常のうち，治験責任医師によって有害事象として報告されたものはなかった。

1.2.4.5.2. バイタルサイン

パルボシクリブ 125 mg 経口投与期の被験者 3 例およびパルボシクリブ 50 mg 静脈内投与期の被験者 4 例において，バイタルサインの測定値またはベースラインからの変化が臨床的に重要な検査値異常基準に該当した。治験責任医師によって臨床的に重要と判断されたバイタルサインの変化および有害事象として報告されたバイタルサインの変化はなかった。

1.2.4.5.3. 心電図

パルボシクリブ 50 mg 静脈内投与後の被験者 2 例において，Fridericia 法を用いて心拍数で補正した QT 間隔（QTcF）の変化（30 msec 以上 60 msec 以下）が認められた。治験薬投与後に QTcF 間隔または QT 間隔が 500 msec 以上となった被験者および臨床的に重要な心電図異常の基準に該

当した被験者はいなかった。治験責任医師によって臨床的に重要と判断された心電図異常および有害事象として報告された心電図異常はなかった。

1.3. 結論

- パルボシクリブ 125 mg を即放性遊離塩基硬カプセル剤として絶食下で単回経口投与したときの絶対的バイオアベイラビリティは，45.69%（90%信頼区間：39.25%, 53.19%）であった。
- 本治験で評価した健康被験者において，経口または静脈内投与によるパルボシクリブ単回投与時の安全性と忍容性は良好であった。

2. A5481021 試験（評価資料：5.3.1.1.2）

治験の標題：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

2.1. 試験概要

治験実施施設：1 施設（米国）

公表文献：なし

治験期間：2013 年 7 月 22 日～2013 年 10 月 20 日

開発段階：第 1 相

2.1.1. 目的

主要目的：

- 健康被験者において，絶食下でパルボシクリブ 125 mg を単回投与したときに対する，高脂肪・高カロリー食摂取後 30 分にパルボシクリブ 125 mg を単回投与したときのバイオアベイラビリティを評価する。
- 健康被験者において，絶食下でパルボシクリブ 125 mg を単回投与したときに対する，低脂肪・低カロリー食摂取後 30 分にパルボシクリブ 125 mg を単回投与したときのバイオアベイラビリティを評価する。
- 健康被験者において，絶食下でパルボシクリブ 125 mg を単回投与したときに対する，中程度の脂肪・標準カロリー食をパルボシクリブ 125 mg 単回投与前 1 時間および投与後 2 時間の 2 回摂取したときのパルボシクリブ 125 mg 単回投与のバイオアベイラビリティを評価する。

副次目的：

- 健康被験者において，初期市販用遊離塩基硬カプセル剤の安全性および忍容性を評価する。

2.1.2. 治験デザイン

本治験は，健康被験者における無作為化，単回投与，非盲検，4 期，4 投与順クロスオーバー試験として実施した。28 例の被験者を組み入れ，それぞれが 4 種類の異なる条件または投与［一晩絶食（A），投与前に高脂肪食摂取（B），投与前に低脂肪食摂取（C），および投与前 1 時間および投与後 2 時間に中程度の脂肪食摂取（D）］でのパルボシクリブ 125 mg の単回投与を受けることとした。評価可能例数が 24 例を下回らない限り，中止した被験者の補充は行わないこととした。投与期 1～4 の投与順序を Table 2-1 に示す。

Table 2-1. 投与順序（A5481021 試験）

投与順序	投与期 1	投与期 2	投与期 3	投与期 4
1（N=7）	A	D	B	C
2（N=7）	B	A	C	D
3（N=7）	C	B	D	A
4（N=7）	D	C	A	B

各投与期の間に 10 日以上の休薬期間を設けた。
投与 A：絶食下のパルボシクリブ投与，投与 B：高脂肪食摂取後のパルボシクリブ投与，投与 C：低脂肪食摂取後のパルボシクリブ投与，投与 D：中程度の脂肪食摂取後のパルボシクリブ投与

予定被験者数：28 例

2.1.3. 診断および主な組み入れ基準

被験者は，肥満指数が 17.5～30.5 kg/m^2，体重が 50 kg（110 lbs）超，年齢 18～55 歳の健康な男性および妊娠の可能性のない健康な女性とした。

2.1.4. 治験薬，ロット番号，用法および用量

2.1.4.1. 治験薬およびロット番号

治験薬の詳細を Table 2-2 に示す。

Table 2-2. 治験薬の詳細（A5481021 試験）

治験薬	ロット番号	処方番号	含量	剤形
パルボシクリブ 125 mg サイズ#0 赤褐色カプセル	13-109097	D1306462	125 mg	カプセル

2.1.4.2. 用法および用量

絶食下投与（投与 A）では，10 時間（一晩）にわたる絶食下で，第 1 日の午前 8 時（±2 時間）に被験者に治験薬を投与した。食後投与（投与 B，C および D）では，10 時間（一晩）にわたる絶食後に各投与で規定した食事を摂取した後に，午前 8 時（±2 時間）に被験者に治験薬を投与した。治験実施施設のスタッフは，各投与期第 1 日のほぼ同時刻に常温の水（全量約 240 mL）とともに治験薬を投与した。

2.1.5. 評価項目

2.1.5.1. 薬物動態の評価項目

全試験期間を通して，薬物動態（PK）解析用に約 1.5 mL の血漿が得られる血液試料（4 mL）を，適切なラベルを表示したエチレンジアミン四酢酸二カリウム（K_2EDTA）で処理した採血管に採取した[a]。投与前（0）および投与後 1，2，4，6，8，12，24，48，72，96，120 および 144 時間に，PK 解析用試料を採取した。バリデーションされた高感度かつ特異的な高速液体クロマトグラ

[a] 治験総括報告書 9.5.4.1.1 項より追記

フィータンデム質量分析法（HPLC-MS/MS）を使用して，血漿中パルボシクリブ濃度を分析した。濃度 - 時間データを用いノンコンパートメント解析により，PK パラメータを算出した（Table 2-3）。PK 解析では，定量下限未満の試料を 0 ng/mL とした[a]。

Table 2-3. 薬物動態パラメータ（A5481021 試験）

パラメータ	定義	算出方法
C_{max}	最高血漿中濃度	実測値
T_{max}	最高血漿中濃度到達時間	初回の実測値
AUC_{last}	0 時間から最終定量可能時間までの血漿中濃度-時間曲線下面積	線形／対数台形法
AUC_t	0 時間から t 時間[b]までの血漿中濃度-時間曲線下面積	線形／対数台形法
AUC_{72}	0 時間から 72 時間までの血漿中濃度-時間曲線下面積	線形／対数台形法
T_{last}	最終定量可能時間	実測値
AUC_{inf}[a]	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	$AUC_{last} + (C_{last}^*/k_{el})$ Cl_{ast}*は，対数線形回帰分析から推定した最終定量可能時間の予測血漿中濃度とする。 k_{el} は，対数線形で表した血漿中濃度 - 時間曲線の線形回帰により算出した消失相速度定数とする。
$t_{½}$[a]	終末相における消失半減期	$Ln(2)/k_{el}$
CL/F[a]	見かけの経口クリアランス	$Dose/AUC_{inf}$
V_z/F[a]	見かけの分布容積	$Dose/(AUC_{inf} \bullet k_{el})$

薬物動態パラメータは eNCA ver. 2.2.4 を用いて算出した。
eNCA = ノンコンパートメント解析用ソフトウェア，ln = 自然対数変換
a. データが得られた場合
b. t 時間は，すべての投与期間において投与間隔の最終定量可能時点

2.1.5.2. 有効性の評価項目（該当なし）

本治験では有効性の評価を実施しなかった。

2.1.5.3. 安全性の評価項目

安全性は，有害事象，重篤な有害事象，バイタルサイン（血圧および脈拍），12 誘導心電図および安全性臨床検査のモニタリングにより評価した。臨床検査，バイタルサインおよび心電図について臨床的に重要な検査値異常基準を予め定義した[b]。

2.1.6. 統計解析方法

2.1.6.1. 解析対象集団

本治験への組み入れ後に投与を受け，いずれかの投与期に少なくとも 1 濃度が報告された全被験者を PK 濃度解析対象集団と定義し，いずれかの投与期に少なくとも 1 つの主要な PK パラメー

[a] 治験総括報告書 9.5.4.3.項より追記

[b] 治験総括報告書 9.5.7.3 項，9.5.7.4 項より追記

タが得られた全被験者を PK パラメータ解析対象集団と定義した。また，少なくとも 1 回の治験薬投与を受けた全被験者を安全性の解析対象とした。

2.1.6.2. 統計解析

薬物動態：投与順序，投与期および投与を固定効果とし，投与順序内の被験者をランダム効果とした混合効果モデルを使用して，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}）（算出可能なデータの場合），0 時間から最終定量可能時間までの血漿中濃度-時間曲線下面積（AUC_{last}）および最高血漿中濃度（C_{max}）の対数変換値を解析した。

本モデルから，調整済み平均値の差（試験投与 - 対照投与）の推定値およびその 90%信頼区間を求めた。調整済み平均値の差およびその 90%信頼区間を逆対数変換し，調整済み幾何平均値の比（試験投与／対照投与）の推定値およびその 90%信頼区間を求めた。投与 A（絶食下）を対照投与とし，投与 B（高脂肪食摂取後），投与 C（低脂肪食摂取後）および投与 D（中程度の脂肪食摂取後）を試験投与とした。さらに，異なる食事条件間での比較も同様の方法で（投与 D を対照投与とし，投与 B および投与 C を試験投与とする方法，ならびに投与 C を対照投与とし，投与 B を試験投与とする方法）実施した。

PK 評価項目は投与別に記述的に要約した。血漿中濃度は PK 試料採取時間および投与別に一覧表を作成し，記述的に要約した。血漿中濃度-時間の個々の被験者および要約プロファイル（中央値および平均値）は投与別にプロットした。試料採取時間別の要約統計量および要約プロットでは予定された PK 試料採取時間を用い，時間別の個々の被験者のプロットでは実際の PK 試料採取時間を用い投与前時間を 0 とした。

本報告での PK 解析は，FAS（上記で定義したとおり，PK 評価可能な全被験者を含めた。以降 FAS 集団とする）を用いた解析を行うとともに，著しく低い曝露量を示す被験者（low-liers）の血漿中パルボシクリブ濃度 - 時間データを除いた対象集団を用いた追加解析も行った。low-liers を除くデータを用いた追加解析では，low-liers に該当しない被験者の曝露に及ぼす食事の影響を評価した。

安全性：安全性の評価は治験依頼者の報告基準に従って要約した。

2.2. 試験結果

2.2.1. 被験者の内訳および特性

治験薬投与に割り付けられた全 28 例の被験者が治験薬の投与を受け，本治験を完了した。治験中止はなく，1 例を除く全被験者が予定どおりに 4 種類の投与（投与 A～D）を受けた。1 例が投与期 3 に誤って高脂肪食を提供されたため，高脂肪食摂取後のパルボシクリブの投与（投与 B）を 2 回受けることとなり，治験期間中に低脂肪食摂取後のパルボシクリブの投与（投与 C）は受けなかった（Table 2-4）。

Table 2-4. 被験者の内訳および解析対象集団（A5481021 試験）

	パルボシクリブ 125 mg			
	投与 A 絶食	投与 B 高脂肪食 [a]	投与 C 低脂肪食	投与 D 中程度の脂肪食
割り付け例 (N=28)				
PK 解析				
濃度	28	28	27	28
PK パラメータ	28	28	27	28
安全性解析				
有害事象	28	28	27	28
臨床検査	28	28	27	28

PK = 薬物動態 例数

a. 1 例は高脂肪食摂取後のパルボシクリブの投与（投与 B）を 2 回受けた（1 回は投与期 1 に計画どおりの投与を受け，他の 1 回は投与期 3 に誤って投与を受けた）。この被験者は両期間を合わせたデータで投与 B に 1 回集計された。

被験者の平均年齢は 37.8 歳（範囲：22～54 歳）であった。全被験者が男性であり，ほとんどの被験者が黒人（16 例）または白人（7 例）であった。ベースラインの平均体重は 85.4 kg，肥満指数および身長の平均値はそれぞれ 27.4 kg/m^2 および 176.4 cm であった[a]（Table 2-5）。

Table 2-5. 人口統計学的特性（A5481021 試験）

	全被験者 男性 (N=28)
年齢（歳）	
平均値±標準偏差	37.8±9.4
範囲	22-54
人種（例数）	
白人	7
黒人	16
アジア人	1
その他	4
体重（kg）	
平均値±標準偏差	85.4±10.1
範囲	62.8-108.2
肥満指数（kg/m^2） [a]	
平均値±標準偏差	27.4±2.3
範囲	23.0-30.4
身長（cm）	
平均値±標準偏差	176.4±7.8
範囲	159-195

a. 体重/(身長 × 0.01)^2

[a] 治験総括報告書 11.2 項より追記

2.2.2. 薬物動態の結果

FAS における血漿中パルボシクリブの PK パラメータの要約を Table 2-6 に，投与間比較を Table 2-7 に示す。

試験投与および対照投与の条件下，パルボシクリブを同じ投与量（125 mg）で単回経口投与したとき，血漿濃度（中央値）－時間曲線は試験投与と対照投与で同様であった。概して，吸収された割合や速度に明らかな差はみられなかった。T_{max} の中央値は全投与で 8.00 時間であった。C_{max} 到達後，血漿中パルボシクリブ濃度の中央値は全投与をとおして並行して低下しており，見かけの消失半減期（$t_{½}$）の平均値は全投与で 22～24 時間であった。絶食下のパルボシクリブ投与（A）で 3 例が定義された low-liers の基準を満たした。

FAS において，パルボシクリブの AUC_{inf} の調整済み幾何平均値の比（90%信頼区間）は，絶食下でのパルボシクリブ投与（A）と比較して，高脂肪食摂取後のパルボシクリブ投与（B）が 120.59%（112.61%, 129.14%），低脂肪食摂取後のパルボシクリブ投与（C）が 111.81%（104.29%, 119.87%），中程度の脂肪食摂取後のパルボシクリブ投与（D）が 113.13%（105.60%, 121.19%）であった。パルボシクリブを低脂肪食摂取（C）および中程度の脂肪食摂取（D）の条件下で投与したとき，それぞれの AUC_{inf} の調整済み幾何平均値の比の 90%信頼区間は生物学的同等性判定基準（80%～125%）の範囲内に含まれていた。パルボシクリブを高脂肪食摂取（B）の条件下で投与したときは，AUC_{inf} の調整済み幾何平均値の比の 90%信頼区間は生物学的同等性判定基準（80%～125%）の範囲の上限を上回っていた。

FAS において，パルボシクリブの C_{max} の調整済み幾何平均値の比（90%信頼区間）は，絶食下でのパルボシクリブ投与（A）と比較して，高脂肪食摂取後のパルボシクリブ投与（B）が 137.78%（120.55%, 157.47%），低脂肪食摂取後のパルボシクリブ投与（C）が 127.08%（110.92%, 145.60%），中程度の脂肪食摂取後のパルボシクリブ投与（D）が 124.04%（108.43%, 141.88%）であった。すべての C_{max} の調整済み幾何平均値の比の 90%信頼区間が生物学的同等性判定基準（80%～125%）の範囲の上限を上回っていた。

FAS において，食後投与でのパルボシクリブ曝露量の被験者間変動は，脂肪やカロリーの含有量に関係なく同様であり［変動係数（%CV）は AUC_{inf} で 23%～27%，C_{max} で 21%～24%］，絶食下での被験者間変動［変動係数（%CV）は AUC_{inf} で 39%，C_{max} で 73%］よりも小さかった。この結果から，食事摂取により，一晩にわたる絶食下でみられた low-liers の発現が解消されることが示唆された。

low-liers を除く集団において，パルボシクリブの AUC_{inf} の調整済み幾何平均値の比（90%信頼区間）は，絶食下でのパルボシクリブ投与（A）と比較して，高脂肪食摂取後のパルボシクリブ投与（B）が 112.48%（107.78%, 117.38%），低脂肪食摂取後のパルボシクリブ投与（C）が 104.30%（99.88%, 108.92%），中程度の脂肪食摂取後のパルボシクリブ投与（D）が 105.52%（101.10%, 110.14%）であった。すべての AUC_{inf} の調整済み幾何平均値の比の 90%信頼区間が生物学的同等性判定基準（80%～125%）の範囲内に含まれていた。

low-liers を除く集団において，パルボシクリブの C_{max} の調整済み幾何平均値の比（90%信頼区間）は，絶食下でのパルボシクリブ投与（A）と比較して，高脂肪食摂取後のパルボシクリブ投与（投与 B）が 113.69%（107.37%, 120.37%），低脂肪食摂取後のパルボシクリブ投与（C）が 105.18%

（99.24%, 111.46%），中程度の脂肪食摂取後のパルボシクリブ投与（投与 D）が 102.49%（96.77%, 108.55%）であった。すべての C_{max} の調整済み幾何平均値の比の 90%信頼区間が生物学的同等性判定基準（80%～125%）の範囲内に含まれており，low-liers に該当しない被験者の曝露量における食事の影響はないことが示唆された。

low-liers を除く集団において，パルボシクリブ曝露量の変動は食事摂取に関係なく全投与で同様であり，変動係数（%CV）は AUC_{inf} で 23%～27%，C_{max} で 21%～24%の範囲であった。

食後投与または食事間でのパルボシクリブの投与は，一晩にわたる絶食下での投与において本治験でみられた low-liers の発現を解消させ，AUC_{inf} および C_{max} の被験者間変動は，一晩にわたる絶食下ではそれぞれ 39%および 73%であったのに対し，食後投与では，食事の脂肪およびカロリーの含有量に関わらず，それぞれ 23%～27%および 21%～24%まで著しく減少した。

Table 2-6. パルボシクリブを単回経口投与したときの血漿中パルボシクリブの PK パラメータの要約（FAS）（A5481021 試験）

	パルボシクリブ 125 mg			
血漿中パルボシクリブの PK パラメータ [a]（単位）	**投与 A 絶食 (N=28)**	**投与 B 高脂肪食 (N=28)**	**投与 C 低脂肪食 (N=27)**	**投与 D 中程度の脂肪食 (N=28)**
n	28	28	27	28
AUC_{inf} (ng•h/mL)	1408 (39)	1672 (23)	1573 (23)	1580 (27)
AUC_{last} (ng•h/mL)	1284 (50)	1627 (23)	1524 (23)	1533 (26)
T_{last} (h)	119 (72.0-144)	119 (94.5-145)	118 (72.0-145)	119 (94.0-145)
C_{max} (ng/mL)	39.22 (73)	53.67 (21)	50.20 (24)	48.64 (21)
T_{max} (h)	8.00 (6.00-48.0)	8.00 (6.00-12.1)	8.00 (6.00-12.0)	8.00 (4.00-12.0)
$t_{½}$ (h)	23.90 ± 5.2784	22.14 ± 4.3877	22.03 ± 4.5747	22.91 ± 4.4890
CL/F (L/h)	88.77 (39)	74.74 (23)	79.45 (22)	79.10 (26)
V_z/F (L)	2993 (39)	2342 (17)	2475 (20)	2573 (18)

PK パラメータの定義を Table 2-3 に示した。
%CV =変動係数（%），FAS = 最大の解析対象集団，n = $t_{½}$，AUC_{inf}，CL/F および V_z/F の評価例数，PK = 薬物動態
a. T_{max} および T_{last} は中央値（範囲），$t_{½}$は算術平均値±標準偏差，その他は幾何平均値（幾何%CV）で示した。

Table 2-7. 血漿中パルボシクリブの PK パラメータの投与間比較の要約（FAS）（A5481021 試験）

血漿中パルボシクリブの PK パラメータ[a]（単位）	調整済み幾何平均値		調整済み幾何平均値の比（試験投与／対照投与）[a]	比の 90% CI[a]
	試験投与	対照投与		
絶食下パルボシクリブ投与（対照投与）に対する高脂肪食摂取後のパルボシクリブ投与（試験投与）				
AUC_{inf} (ng•h/mL)	1627	1349	120.59	(112.61, 129.14)
AUC_{last} (ng•h/mL)	1587	1242	127.74	(117.15, 139.29)
C_{max} (ng/mL)	52.99	38.46	137.78	(120.55, 157.47)
絶食下パルボシクリブ投与（対照投与）に対する低脂肪食摂取後のパルボシクリブ投与（試験投与）				
AUC_{inf} (ng•h/mL)	1509	1349	111.81	(104.29, 119.87)
AUC_{last} (ng•h/mL)	1462	1242	117.66	(107.74, 128.50)
C_{max} (ng/mL)	48.87	38.46	127.08	(110.92, 145.60)
絶食下パルボシクリブ投与（対照投与）に対する中程度の脂肪食摂取後のパルボシクリブ投与（試験投与）				
AUC_{inf} (ng•h/mL)	1527	1349	113.13	(105.60, 121.19)
AUC_{last} (ng•h/mL)	1483	1242	119.36	(109.40, 130.22)
C_{max} (ng/mL)	47.70	38.46	124.04	(108.43, 141.88)

PK パラメータの定義を Table 2-3 に示した。
CI = 信頼区間，FAS = 最大の解析対象集団，PK = 薬物動態
a. 比およびその 90% CI は百分率（%）で示した。

2.2.3. 有効性の結果（該当なし）

本治験では有効性の評価を実施しなかった。

2.2.4. 安全性および忍容性の結果

本治験中に死亡，重篤な有害事象，重度の有害事象，有害事象による投与中止，休薬または減量は認められなかった（Table 2-8）。

Table 2-8. 有害事象の要約（A5481021 試験）

	パルボシクリブ 125 mg							
	投与 A 絶食 (N=28)		投与 B 高脂肪食[a] (N=28)		投与 C 低脂肪食 (N=27)		投与 D 中程度の脂肪食 (N=28)	
	因果関係を問わない	治験薬と関連あり	因果関係を問わない	治験薬と関連あり	因果関係を問わない	治験薬と関連あり	因果関係を問わない	治験薬と関連あり
有害事象発現件数	8	1	1	0	0	0	3	0
有害事象発現例数	6	1	1	0	0	0	3	0
重篤な有害事象発現例数	0	0	0	0	0	0	0	0
重度の有害事象発現例数	0	0	0	0	0	0	0	0
有害事象により投与を中止した例数	0	0	0	0	0	0	0	0
有害事象により減量または休薬した例数	0	0	0	0	0	0	0	0

引用：治験総括報告書 Table 17
重篤な有害事象は治験責任医師の判断に基づいた。
a. 1 例は高脂肪食摂取後のパルボシクリブの投与（投与 B）を 2 回受けた（1 回は投与期 1 に計画どおりの投与を受け，他の 1 回は投与期 3 に誤って投与を受けた）。この被験者は両期間を合わせたデータで投与 B に 1 回集計された。

2.2.4.1. 有害事象

全 28 例中 10 例に 12 件の有害事象が発現した。

中等度の頭痛 1 件を除き，すべての有害事象の重症度は軽度であった。また，治験薬と関連のある有害事象は腹部不快感 1 件のみで，その他は治験責任医師により治験薬と関連なしと判断された。

絶食下でのパルボシクリブ投与（A）で 6 例 8 件，高脂肪食摂取後の投与（B）で 1 例 1 件，中程度の脂肪食摂取後の投与（D）で 3 例 3 件の有害事象が発現した。2 例以上に発現した有害事象は認められなかった。中程度の脂肪食摂取後のパルボシクリブ投与（D）で発現した中等度の頭痛 1 件を除き, すべての有害事象の重症度は軽度であった。絶食下でのパルボシクリブ投与（A）で発現した 1 件（腹部不快感）のみが治験責任医師により治験薬と関連ありと判断された[a]。本治験で発現した有害事象を Table 2-9 に示す。

[a] 治験総括報告書 12.2.2 項より追記

Table 2-9. 有害事象（A5481021 試験）

	パルボシクリブ 125 mg							
	投与 A 絶食 (N=28)		投与 B 高脂肪食 (N=28)[a]		投与 C 低脂肪食 (N=27)		投与 D 中程度の脂肪食 (N=28)	
器官別大分類 基本語 MedDRA/J v17.1[b]	因果関係を問わない	治験薬と関連あり	因果関係を問わない	治験薬と関連あり	因果関係を問わない	治験薬と関連あり	因果関係を問わない	治験薬と関連あり
有害事象発現例数	6	1	1	0	0	0	3	0
胃腸障害	2	1	1	0	0	0	0	0
腹部不快感	1	1	0	0	0	0	0	0
下痢	1	0	0	0	0	0	0	0
放屁	0	0	1	0	0	0	0	0
一般・全身障害および投与部位の状態	1	0	0	0	0	0	0	0
血管穿刺部位腫脹	1	0	0	0	0	0	0	0
感染症および寄生虫症	2	0	0	0	0	0	1	0
単純ヘルペス	1	0	0	0	0	0	0	0
鼻咽頭炎	0	0	0	0	0	0	1	0
膿疱性皮疹	1	0	0	0	0	0	0	0
傷害、中毒および処置合併症	0	0	0	0	0	0	1	0
口唇損傷	0	0	0	0	0	0	1	0
臨床検査	1	0	0	0	0	0	0	0
血中クレアチンホスホキナーゼ増加	1	0	0	0	0	0	0	0
トランスアミナーゼ上昇	1	0	0	0	0	0	0	0
筋骨格系および結合組織障害	1	0	0	0	0	0	0	0
筋肉痛	1	0	0	0	0	0	0	0
神経系障害	0	0	0	0	0	0	1	0
頭痛	0	0	0	0	0	0	1	0

引用：治験総括報告書 Table 17，Table 18 例数

a. 1 例は高脂肪食摂取後のパルボシクリブの投与（投与 B）を 2 回受けた（1 回は投与期 1 に計画どおりの投与を受け，他の 1 回は投与期 3 に誤って投与を受けた）。この被験者は両期間を合わせたデータで投与 B に 1 回集計された。また，両期間で同じ有害事象を 1 件以上発現した場合，最も重度な有害事象のみを集計した。

b. 解析時のコーディングには MedDRA (version 16.0) を用いた。

2.2.4.2. 死亡（該当なし）

本治験において，死亡例は認められなかった。

2.2.4.3. 重篤な有害事象（該当なし）

本治験において，重篤な有害事象は認められなかった。

2.2.4.4. 有害事象による投与中止（該当なし）

本治験において，有害事象による投与中止は認められなかった。

2.2.4.5. 臨床検査，バイタルサインおよび心電図

軽度の血中クレアチンホスホキナーゼおよび血中トランスアミナーゼの上昇が 1 例に認められ，いずれも治験責任医師により治験薬と関連なしと判断された。

その他，臨床的に重要な臨床検査値異常，バイタルサインおよび心電図の異常は認められなかった。

健康被験者において，パルボシクリブ 125 mg の初期市販用遊離塩基カプセル剤を投与したときの安全性および忍容性は良好であった。

2.3. 結論

- 絶食下でのパルボシクリブ投与（A）に対する，高脂肪食摂取後（B），低脂肪食摂取後（C），および中程度の脂肪食摂取後（D）にパルボシクリブ 125 mg を投与したときのバイオアベイラビリティは，AUC_{inf}（パルボシクリブの吸収量を評価）の調整済み幾何平均値の比で測定した場合，それぞれ 120.59%，111.81%および 113.13%であった。生物学的同等性判定基準の範囲の上限を上回っていた高脂肪食摂取後のパルボシクリブ 125 mg 投与（B）を除いて，AUC_{inf} の調整済み幾何平均値の比の 90%信頼区間はそれぞれ生物学的同等性判定基準（80%～125%）の範囲内に含まれていた。

- 絶食下でのパルボシクリブ投与（A）に対する，高脂肪食摂取後（B），低脂肪食摂取後（C）および中程度の脂肪食摂取後（D）にパルボシクリブ 125 mg を投与したときの C_{max}（パルボシクリブの吸収速度を評価）の調整済み幾何平均値の比は，それぞれ 137.78%，127.08%および 124.04%であった。すべての投与で，C_{max} の調整済み幾何平均値の比の 90%信頼区間は生物学的同等性判定基準の範囲の上限を上回っていた。

- 健康被験者において，パルボシクリブ 125 mg の初期市販用遊離塩基カプセル剤を投与したときの安全性および忍容性は良好であった。

3. A5481009 試験（参考資料：5.3.1.2.1）

治験の標題：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

3.1. 試験概要

治験実施施設：米国（1 施設）

公表文献：なし

治験期間：2012 年 5 月 24 日～2012 年 11 月 2 日

開発段階：第 1 相

3.1.1. 目的

主要目的：

- 即放性イセチオン酸塩カプセル剤（対照製剤）に対する，粒子径が小さいパルボシクリブ遊離塩基原薬ロットを使用した即放性遊離塩基カプセル剤（小粒子径遊離塩基カプセル剤：試験製剤）のバイオアベイラビリティを推定する。
- 即放性イセチオン酸塩カプセル剤（対照製剤）に対する，粒子径が大きいパルボシクリブ遊離塩基原薬ロットを使用した即放性遊離塩基カプセル剤（大粒子径遊離塩基カプセル剤：試験製剤）のバイオアベイラビリティを推定する。
- 即放性イセチオン酸塩カプセル剤（対照製剤）に対する，パルボシクリブ遊離塩基の経口液剤（遊離塩基経口液剤：試験製剤）の用量で補正した相対的バイオアベイラビリティを推定する。

副次目的：

- 健康成人被験者において，イセチオン酸塩カプセル剤，小粒子径遊離塩基カプセル剤，大粒子径遊離塩基カプセル剤および遊離塩基経口液剤としてパルボシクリブを単回投与したときの安全性および忍容性を評価する。
- パルボシクリブのラクタム代謝物である PF-05089326 の薬物動態（PK）を探索する。

3.1.2. 治験デザイン

本治験は，健康成人被験者において，絶食下で 4 種類のパルボシクリブ製剤を投与する，非盲検，無作為化，4 期，4 投与，4 投与順，クロスオーバー，単回投与試験として実施した（Table 3-1）。

Table 3-1. 投与順序（A5481009 試験）

投与順序	投与期 1	休薬期間	投与期 2	休薬期間	投与期 3	休薬期間	投与期 4
1（N=6）	A	10 日間以上	B	10 日間以上	C	10 日間以上	D
2（N=6）	B		D		A		C
3（N=6）	C		A		D		B
4（N=6）	D		C		B		A

引用：治験総括報告書 Table 1
投与 A：イセチオン酸塩カプセル剤によるパルボシクリブ 125 mg の単回投与
投与 B：小粒子径遊離塩基カプセル剤によるパルボシクリブ 125 mg の単回投与
投与 C：大粒子径遊離塩基カプセル剤によるパルボシクリブ 125 mg の単回投与
投与 D：遊離塩基経口液剤によるパルボシクリブ 50 mg の単回投与

予定被験者数：24 例

3.1.3. 診断および主な組み入れ基準

被験者は，肥満指数が 17.5～30.5 kg/m^2，体重が 50 kg 超で，既往歴の詳細，血圧および脈拍を含む身体的検査，12 誘導心電図，または臨床検査により臨床的に重要な異常が認められない，年齢 18～55 歳の健康な男性または妊娠の可能性のない健康な女性とした。

3.1.4. 治験薬，ロット番号，用法および用量

3.1.4.1. 治験薬およびロット番号

投与 A のイセチオン酸塩カプセル剤は 100 mg と 25 mg のカプセル剤を一つずつ組み合わせて 125 mg として使用した。投与 B および投与 C では，治験依頼者が製造した異なる粒子径のパルボシクリブ遊離塩基の充填末を Clinical Research Unit（CRU）にて[redacted]カプセル剤を使用した（投与 B：小粒子径，投与 C：大粒子径）。投与 D では，治験依頼者から提供されたパルボシクリブ遊離塩基を CRU にて液剤として使用した[a]。

治験薬の詳細を Table 3-2 に示す。

[a] 治験総括報告書 9.4.2 項より追記

Table 3-2. 治験薬の詳細（A5481009 試験）

治験薬	ロット番号	処方番号	含量	剤形
パルボシクリブイセチオン酸塩 100 mg #0 灰色／灰色カプセル	10-089175	D0501705	100 mg	カプセル
パルボシクリブイセチオン酸塩 25 mg #1 灰色／灰色カプセル	10-088815	D0401369	25 mg	カプセル
パルボシクリブ遊離塩基 277.8 mg/g	GR06239	D1200066	277.8 mg/g	カプセル充填末
パルボシクリブ遊離塩基 277.8 mg/g	GR06233	D1200066	277.8 mg/g	カプセル充填末
パルボシクリブ遊離塩基	GR06103	000007524	1.000	原薬
[redacted]	GR05928	000006010	該当なし	添加剤

3.1.4.2. 用法および用量

被験者に 4 種類の投与（A，B，C および D）を行い，各投与の間に 10 日間以上の休薬期間を設けた。投与 A はイセチオン酸塩カプセル剤によるパルボシクリブ 125 mg の単回経口投与，投与 B は小粒子径遊離塩基カプセル剤によるパルボシクリブ 125 mg の単回経口投与，投与 C は大粒子径遊離塩基カプセル剤によるパルボシクリブ 125 mg の単回経口投与，投与 D は遊離塩基経口液剤によるパルボシクリブ 50 mg の単回経口投与とした。

8 時間の絶食下で，午前 8 時（±2 時間）に治験薬を投与した。各投与期に治験実施施設のスタッフにより常温の水約 240 mL とともに治験薬を投与した。被験者は治験薬を噛まずにそのまま飲み込むこととした。

3.1.5. 評価項目

3.1.5.1. 薬物動態の評価項目

各投与期の期間中，投与前，投与後 1，2，4，6，8，12，24，48，72，96 および 120 時間に PK 解析用に少なくとも 1.5 mL の血漿が得られる血液試料（4 mL）を，適切なラベルを表示したエチレンジアミン四酢酸二カリウム（K_2EDTA）で処理した採血管に[a]採取した。

バリデーションされた高感度かつ特異的な高速液体クロマトグラフィータンデム質量分析法（HPLC-MS/MS）を用いて，血漿試料を分析した。PK パラメータを Table 3-3 に示す。濃度-時間データを用いノンコンパートメント解析により，各被験者および投与別にパルボシクリブおよび PF-05089326 の PK パラメータを算出した。PK 解析では，定量下限未満として報告された試料の濃度は 0 ng/mL として扱った[b]。

[a] 治験総括報告書 9.5.4.1 項より追記

[b] 治験総括報告書 9.5.4.3 項より追記

Table 3-3. 薬物動態パラメータ

パラメータ	定義	算出方法
C_{max}	最高血漿中濃度	実測値
T_{max}	最高血漿中濃度到達時間	初回の実測値
AUC_{last}	0 時間から最終定量可能時間までの血漿中濃度-時間曲線下面積	線形／対数台形法
AUC_{inf}[a]	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	$AUC_{last}+(C_{last}*/k_{el})$ $C_{last}*$は，対数線形回帰分析から推定した最終定量可能時間の予測血漿中濃度とする。 k_{el} は，対数線形型の血漿中濃度–時間曲線の線形回帰により算出した消失相速度定数とする。
$t_{½}$[a]	終末相における消失半減期	$Log_e(2)/k_{el}$
C_{max}DN125	125 mg の用量に補正した C_{max}	125 mg × (C_{max}/Dose)
AUC_{last}DN125	125 mg の用量に補正した AUC_{last}	125 mg × (AUC_{last}/Dose)
AUC_{inf}DN125[a]	125 mg の用量に補正した AUC_{inf}	125 mg × (AUC_{inf}/Dose)
CL/F[a]	見かけの経口クリアランス	Dose/AUC_{inf}
V_z/F[a]	見かけの分布容積	Dose/(AUC_{inf}•k_{el})
MRC_{max}	C_{max} の代謝物/未変化体の比	(C_{max}/461.22)[b]/(C_{max}/447.54)[c]
$MRAUC_{last}$	AUC_{last} の代謝物/未変化体の比	(AUC_{last}/461.22)[b]/(AUC_{last}/447.54)[c]
$MRAUC_{inf}$[a]	AUC_{inf}の代謝物/未変化体の比	(AUC_{inf}/461.22)[b]/(AUC_{inf}/447.54)[c]

薬物動態パラメータ値は社内バリデーション済みのソフトウェアシステム eNCA（ver.2.2.3）を用いて算出した。
a. 算出可能な場合
b. PF-05089326（パルボシクリブのラクタム代謝物）の分子量を用いて ng から nmol へ変換したデータを用いた。
c. パルボシクリブの分子量を用いて ng から nmol へ変換したデータを用いた。

3.1.5.2. 有効性の評価項目（該当なし）

本治験では有効性評価を実施しなかった。

3.1.5.3. 安全性の評価項目

安全性は，有害事象，安全性臨床検査（血液学的検査，血液生化学的検査，尿検査等），バイタルサイン，12 誘導心電図および身体的検査により評価した。臨床検査，バイタルサインおよび心電図について臨床的に重要な検査値異常基準を予め定義した[a]。

3.1.6. 統計解析方法

3.1.6.1. 解析対象集団

本治験で無作為化後に投与を受け，いずれかの投与期に少なくとも 1 濃度が報告されたすべての被験者を PK 濃度解析対象集団と定義し，いずれかの投与期に少なくとも 1 つの主要な PK パラメータが得られたすべての被験者を PK パラメータ解析対象集団と定義した[b]。また，少なくとも 1 回の治験薬投与を受けたすべての被験者を安全性の解析対象とした。

[a] 治験総括報告書 9.5.7.3 および 9.5.7.4 項より追記

[b] 治験総括報告書 9.7.3.1 項より追記

3.1.6.2. 統計解析

薬物動態：投与順序，投与期および投与を固定効果とし，投与順序内の被験者をランダム効果とした混合効果モデルを使用して，パルボシクリブの 0 時間から最終定量可能時間までの血漿中濃度-時間曲線下面積（AUC_{last}），0 時間から無限大時間までの血漿中濃度-時間曲線下面積（AUC_{inf}），および最高血漿中濃度（C_{max}）の対数変換値を解析した。本モデルから，調整済み平均値の差（試験製剤−対照製剤）の推定値および差の 90%信頼区間を求めた。調整済み平均値の差および差の 90%信頼区間を逆対数変換し，調整済み幾何平均値の比（試験製剤/対照製剤）の推定値および比の 90%信頼区間を求めた。イセチオン酸塩カプセル剤によるパルボシクリブ 125 mg（投与 A）を対照製剤とした。小粒子径遊離塩基カプセル剤によるパルボシクリブ 125 mg，大粒子径遊離塩基カプセル剤によるパルボシクリブ 125 mg および遊離塩基経口液剤によるパルボシクリブ 50 mg（それぞれ投与 B，C および D）を試験製剤とした。投与 D の AUC_{inf}，AUC_{last}，および C_{max} は解析時に 125 mg の用量に補正した。

PK パラメータ［パルボシクリブでは血漿中 AUC_{last}, AUC_{inf}, C_{max}, 最高血漿中濃度到達時間（T_{max}），見かけの経口クリアランス（CL/F），見かけの分布容積（V_z/F）および終末相における消失半減期（$t_{½}$），代謝物 PF-05089326 では AUC_{last}，AUC_{inf}，C_{max}，T_{max} および $t_{½}$，ならびに，AUC_{last} の代謝物/未変化体の比（$MRAUC_{last}$），AUC_{inf} の代謝物/未変化体の比（$MRAUC_{inf}$），および C_{max} の代謝物/未変化体の比（MRC_{max}）］を投与別に記述的に要約した。

安全性：安全性データは図表で示し，適宜，記述的に要約した。安全性の評価は治験依頼者の報告基準に従って要約した[a]。

3.2. 試験結果

3.2.1. 被験者の内訳および特性

24 例の被験者が無作為化され非盲検投与に割り付けられた。全 24 例の被験者が治験を完了しかつパルボシクリブおよびそのラクタム代謝物 PF-05089326 の評価可能な PK パラメータを有し，PK および安全性の解析対象となった（Table 3-4）。

[a] 治験総括報告書 9.7.4 項より追記

Table 3-4. 被験者の内訳および解析対象集団（A5481009 試験）

	パルボシクリブ			
	投与 A：125 mg イセチオン酸塩カプセル剤	投与 B：125 mg 小粒子径遊離塩基カプセル剤	投与 C：125 mg 大粒子径遊離塩基カプセル剤	投与 D：50 mg 遊離塩基経口液剤
割り付け例（N=24）				
投与	24	24	24	24
投与完了	24	24	24	24
投与中止	0	0	0	0
薬物動態解析				
濃度	24	24	24	24
薬物動態パラメータ	24	24	24	24
安全性解析				
有害事象	24	24	24	24
臨床検査	24	24	24	24

引用：治験総括報告書 Table 10，Table 11 例数

すべての被験者が男性であり，人種は白人 10 例，黒人 13 例，その他 1 例であった。年齢，体重および肥満指数の平均値は，それぞれ 38.7 歳（範囲 24～55 歳），81.1 kg（範囲 59.3～102.0 kg）および 26.1 kg/m^2（範囲 20.3～30.5 kg/m^2）であった。

Table 3-5. 人口統計学的特性（A5481009 試験）

	全被験者 (N=24)
性別（例数）	
男性	24
年齢（例数，歳）	
18～25	2
26～35	8
36～45	5
>45	9
平均値±標準偏差	38.7±9.5
範囲	24-55
人種（例数）	
白人	10
黒人	13
その他	1
体重（kg）	
平均値±標準偏差	81.1±10.7
範囲	59.3-102.0
肥満指数（kg/m^2）[a]	
平均値±標準偏差	26.1±3.0
範囲	20.3-30.5
身長（cm）	
平均値±標準偏差	176.1±6.8
範囲	163-188

引用：治験総括報告書 Table 12

a. 体重/(身長 × 0.01)^2

3.2.2. 薬物動態の結果

血漿中パルボシクリブの薬物動態：

血漿中パルボシクリブの PK パラメータの記述的要約を Table 3-6 に示す。対照製剤［パルボシクリブの 125 mg イセチオン酸塩カプセル剤（投与 A）］に対する試験製剤［125 mg 小粒子径遊離塩基カプセル剤（投与 B），125 mg 大粒子径遊離塩基カプセル剤（投与 C）および 50 mg 経口液剤（投与 D）］の統計学的比較の要約を Table 3-7 に示す。

パルボシクリブのイセチオン酸塩カプセル剤（対照製剤，投与 A）に対する小粒子径遊離塩基カプセル剤（試験製剤，投与 B）の比較では，パルボシクリブの AUC_{inf}，AUC_{last} および C_{max} の調整済み幾何平均値の比（試験製剤／対照製剤）は，それぞれ約 93.75%（90%信頼区間：86.55%，101.55%），87.32%（90%信頼区間：78.21%，97.48%）および 83.97%（90%信頼区間：73.91%，95.39%）であった。AUC_{inf} の試験製剤／対照製剤の比の 90%信頼区間は生物学的同等性判定基準（80%～125%）の範囲内に含まれていたが，AUC_{last} および C_{max} の試験製剤／対照製剤の比の 90%信頼区間の下限は，どちらも生物学的同等性判定基準の下限を下回っていた。T_{max} の中央値は，投与 B では 8 時間であり，投与 A（対照製剤）では 6 時間であった。見かけの $t_{½}$ の平均値は，投与 B では 22.6 時間，投与 A では 22.4 時間であり，両投与で同様の値を示した。

パルボシクリブの投与 A（対照製剤）に対する大粒子径遊離塩基カプセル剤（試験製剤，投与 C）の比較では，パルボシクリブの AUC_{inf}，AUC_{last} および C_{max} の調整済み幾何平均値の比（試験製剤/対照製剤）は，それぞれ約 91.29%（90%信頼区間：84.37%，98.77%），90.69%（90%信頼区間：81.23%，101.25%）および 91.11%（90%信頼区間：80.20%，103.51%）であった。いずれのパラメータも試験製剤／対照製剤の比の 90%信頼区間は生物学的同等性判定基準（80%～125%）の範囲内に含まれていた。T_{max} の中央値は，投与 C では 8 時間であり，投与 A（対照製剤）では 6 時間であった。$t_{½}$ の平均値は，投与 C では 22.6 時間，投与 A では 22.4 時間であり，両投与で同様の値を示した。

パルボシクリブの投与 A（対照製剤）に対する経口液剤（試験製剤，投与 D，関連する PK パラメータを 125 mg の用量に補正）の比較では，パルボシクリブ 125 mg の用量に補正した AUC_{inf}（AUC_{inf}DN125），同様に 125 mg の用量に補正した AUC_{last}（AUC_{last}DN125）および C_{max}（C_{max}DN125）の調整済み幾何平均値の比（試験製剤/対照製剤）は，それぞれ約 92.78%（90%信頼区間：85.65%，100.50%），86.42%（90%信頼区間：77.40%，96.48%）および 85.68%（90%信頼区間：75.42%，97.34%）であった。AUC_{inf}DN125 の試験製剤／対照製剤の比の 90%信頼区間は生物学的同等性判定基準（80%～125%）の範囲内に含まれていたが，AUC_{last}DN125 および C_{max}DN125 の試験製剤/対照製剤の比の 90%信頼区間の下限は，どちらも生物学的同等性判定基準の下限を下回っていた。T_{max} の中央値は，投与 D では 8 時間，投与 A（対照製剤）では 6 時間であった。$t_{½}$ の平均値は，投与 D では 22.7 時間，投与 A では 22.4 時間であり，両投与で同様の値を示した。

パルボシクリブの AUC_{inf}，AUC_{last}t および C_{max} のばらつきは，イセチオン酸塩カプセル剤（投与 A）および経口液剤（投与 D）に対して，小粒子径遊離塩基カプセル剤（投与 B）および大粒子径遊離塩基カプセル剤（投与 C）でやや大きく，変動係数（%CV）の値は AUC_{inf} と AUC_{last} を合わせて 22%～48%の範囲であり，C_{max} では 24%～58%の範囲であった（Table 3-6）。

Table 3-6. パルボシクリブの 125 mg イセチオン酸塩カプセル剤（投与 A），125 mg 小粒子径遊離塩基カプセル剤（投与 B），125 mg 大粒子径遊離塩基カプセル剤（投与 C）および 50 mg 経口液剤（投与 D）を単回経口投与したときの血漿中パルボシクリブの PK パラメータの要約（A5481009 試験）

	投与別パラメータの要約 [a]			
パラメータ（単位）	投与 A：125 mg イセチオン酸塩カプセル剤 (N=24)	投与 B：125 mg 小粒子径遊離塩基カプセル剤 (N=24)	投与 C：125 mg 大粒子径遊離塩基カプセル剤 (N=24)	投与 D：50 mg 経口液剤 (N=24)
n	24	23	24	23
AUC_{inf}DN125 (ng•h/mL)	1388 (24)	1322 (22)	1267 (38)	1302 (22)
AUC_{last}DN125 (ng•h/mL)	1337 (25)	1168 (48)	1213 (41)	1156 (26)
AUC_{inf} (ng•h/mL)	1388 (24)	1322 (22)	1267 (38)	520.8 (22)
AUC_{last} (ng•h/mL)	1337 (25)	1168 (48)	1213 (41)	462.0 (26)
C_{max}DN125 (ng/mL)	43.29 (24)	36.35 (58)	39.44 (52)	37.09 (27)
C_{max} (ng/mL)	43.29 (24)	36.35 (58)	39.44 (52)	14.82 (27)
T_{max} (h)	6.01 (5.98-12.0)	8.00 (5.98-12.0)	8.00 (4.00-12.0)	8.00 (6.00-12.0)
CL/F (L/h)	90.07 (24)	94.56 (22)	98.76 (38)	96.00 (21)
V_z/F (L)	2880 (19)	3049 (25)	3175 (46)	3123 (23)
$t_{½}$ (h)	22.40 (±3.329)	22.60 (±3.457)	22.57 (±3.688)	22.72 (±2.812)

PK パラメータの定義は Table 3-3 に示した。
%CV = 変動係数（%），PK = 薬物動態，n = AUC_{inf}，CL/F，V_z/F および $t_{½}$の評価例数
a. T_{max} は中央値（範囲），$t_{½}$は算術平均値（±標準偏差），その他は幾何平均値（幾何%CV）で示した。

Table 3-7. 投与間比較の要約：パルボシクリブ投与 A に対する投与 B，C および D（A5481009 試験）

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

PK パラメータの定義は Table 3-3 に示した。
投与 A：イセチオン酸塩カプセル剤によるパルボシクリブ 125 mg の単回投与
投与 B：小粒子径遊離塩基カプセル剤によるパルボシクリブ 125 mg の単回投与
投与 C：大粒子径遊離塩基カプセル剤によるパルボシクリブ 125 mg の単回投与
投与 D：遊離塩基経口液剤によるパルボシクリブ 50 mg の単回投与。PK パラメータは 125 mg の用量に補正した。
CI = 信頼区間，PK = 薬物動態
a. 比およびその 90% CI は百分率（%）で示した。

血漿中 PF-05089326 の薬物動態：

PK パラメータの記述的要約を Table 3-8 に示す。PF-05089326 の T_{max} の中央値は，いずれの製剤も 4.00 時間であり，代謝物の生成を表していた。$t_{½}$の平均値は投与間で同様であり，19.7～21.2 時間であった。

代謝物/未変化体の比である $MRAUC_{inf}$値は，いずれの投与でも約 0.08 であった。

PF-05089326 の AUC_{inf}および C_{max} のばらつきは，それぞれのパラメータの幾何%CV の値から，AUC_{inf}は 26%～28%の範囲であり，C_{max} では 33%～64%の範囲であった（Table 3-8）。

Table 3-8. パルボシクリブの 125 mg イセチオン酸塩カプセル剤（投与 A），125 mg 小粒子径遊離塩基カプセル剤（投与 B），125 mg 大粒子径遊離塩基カプセル剤（投与 C）および 50 mg 経口液剤（投与 D）を単回経口投与したときの PF-05089326 の PK パラメータの要約（A5481009 試験）

	投与別パラメータの要約 [a]			
パラメータ（単位）	投与 A：125 mg イセチオン酸塩カプセル剤 (N=24)	投与 B：125 mg 小粒子径遊離塩基カプセル剤 (N=24)	投与 C：125 mg 大粒子径遊離塩基カプセル剤 (N=24)	投与 D：50 mg 経口液剤 (N=24)
n	24	23	23	22
AUC_{inf} (ng•h/mL)	110.2 (26)	106.4 (28)	110.8 (26)	42.10 (28)
AUC_{last} (ng•h/mL)	106.1 (27)	94.49 (51)	98.38 (48)	37.71 (28)
C_{max} (ng/mL)	7.251 (35)	6.434 (62)	7.028 (64)	2.768 (33)
T_{max} (h)	4.00 (4.00-6.00)	4.00 (3.98-4.13)	4.00 (4.00-6.05)	4.00 (2.00-4.03)
$MRAUC_{inf}$	0.07701 (20)	0.07818 (21)	0.08013 (22)	0.07791 (21)
$MRAUC_{last}$	0.07694 (21)	0.07851 (21)	0.07867 (23)	0.07917 (24)
MRC_{max}	0.1625 (29)	0.1717 (33)	0.1729 (31)	0.1812 (30)
$t_{½}$ (h)	20.77 (±4.011)	21.22 (±3.263)	20.39 (±3.308)	19.71 (±3.498)

PK パラメータの定義は Table 3-3 に示した。
%CV = 変動係数（%），PK = 薬物動態，n = AUC_{inf}および $t_{½}$の評価例数
a. T_{max} は中央値（範囲），$t_{½}$は算術平均値（±標準偏差），その他は幾何平均値（幾何%CV）で示した。

3.2.3. 有効性の結果（該当なし）

本治験では有効性の評価を実施しなかった。

3.2.4. 安全性の結果

本治験中に死亡，重篤な有害事象，重度の有害事象，有害事象による減量または投与中止の報告はなかった（Table 3-9）。1 例の被験者で治験薬と関連なしと判断された有害事象（横紋筋融解症[a]）により，投与期 3 に割り当てられた治験薬の投与が遅延した。

[a] 治験総括報告書 12.2.3.2 項より追記

Table 3-9. 有害事象の要約（A5481009 試験）

	パルボシクリブ							
	投与 A：125 mg イセチオン酸塩カプセル剤 (N=24)		投与 B：125 mg 小粒子径遊離塩基カプセル剤 (N=24)		投与 C：125 mg 大粒子径遊離塩基カプセル剤 (N=24)		投与 D：50 mg 経口液剤 (N=24)	
	因果関係を問わない	治験薬と関連あり	因果関係を問わない	治験薬と関連あり	因果関係を問わない	治験薬と関連あり	因果関係を問わない	治験薬と関連あり
有害事象発現件数	13	9	10	8	14	11	13	10
有害事象発現例数	6	5	5	5	6	5	6	5
重篤な有害事象発現例数	0	0	0	0	0	0	0	0
重度の有害事象発現例数	0	0	0	0	0	0	0	0
有害事象により投与を中止した例数	0	0	0	0	0	0	0	0
有害事象により減量または休薬した例数	1	0	0	0	0	0	1	0

引用：治験総括報告書 Table 16

3.2.4.1. 有害事象

有害事象の要約を Table 3-10 に示す。

被験者 24 例中，合計 50 件の有害事象（因果関係を問わない）が報告され，そのうち 38 件は治験薬と関連があると判断された。主な有害事象は頭痛および傾眠であり，いずれの事象もすべて治験薬と関連があると判断された。有害事象の重症度は，50 件すべてが軽度または中等度であった。

Table 3-10. 有害事象（A5481009 試験）

	パルボシクリブ							
	投与 A：125 mg イセチオン酸塩カプセル剤 (N=24)		投与 B：125 mg 小粒子径遊離塩基カプセル剤 (N=24)		投与 C：125 mg 大粒子径遊離塩基カプセル剤 (N=24)		投与 D：50 mg 経口液剤 (N=24)	
器官別大分類 基本語 MedDRA/J v17.1[a]	因果関係を問わない	治験薬と関連あり	因果関係を問わない	治験薬と関連あり	因果関係を問わない	治験薬と関連あり	因果関係を問わない	治験薬と関連あり
有害事象発現例数	6	5	5	5	6	5	6	5
眼障害	1	1	1	1	1	1	0	0
眼充血	1	1	1	1	1	1	0	0
胃腸障害	1	1	2	2	2	1	1	1
上腹部痛	0	0	1	1	0	0	0	0
下痢	1	1	1	1	1	1	1	1
放屁	0	0	0	0	1	1	0	0
口の感覚鈍麻	0	0	0	0	1	0	0	0
悪心	0	0	0	0	0	0	1	1
一般・全身障害および投与部位の状態	3	2	2	1	1	1	1	1
疲労	2	2	2	1	1	1	1	1
空腹	1	0	0	0	0	0	0	0
傷害，中毒および処置合併症	1	0	0	0	0	0	1	0
体内異物	1	0	0	0	0	0	1	0
筋骨格系および結合組織障害	1	0	0	0	1	1	1	1
背部痛	0	0	0	0	1	1	1	1
筋骨格痛	1	0	0	0	0	0	0	0
横紋筋融解症	1	0	0	0	0	0	1	0
神経系障害	4	4	4	4	4	4	4	4
頭痛	4	4	2	2	2	2	2	2
傾眠	1	1	2	2	3	3	4	4
呼吸器，胸郭および縦隔障害	0	0	0	0	2	1	0	0
しゃっくり	0	0	0	0	1	1	0	0
口腔咽頭痛	0	0	0	0	1	0	0	0
鼻漏	0	0	0	0	1	0	0	0
皮膚および皮下組織障害	0	0	1	0	0	0	1	0
接触性皮膚炎	0	0	1	0	0	0	1	0

引用：治験総括報告書 Table 16 例数

a. 解析時のコーディングには MedDRA (version 15.1) を用いた。

3.2.4.2. 死亡（該当なし）

本治験において，死亡例は認められなかった。

3.2.4.3. 重篤な有害事象（該当なし）

本治験において，重篤な有害事象は認められなかった。

3.2.4.4. 有害事象による投与中止（該当なし）

本治験において，有害事象による投与中止は認められなかった。

3.2.4.5. 臨床検査，バイタルサインおよび心電図

3.2.4.5.1. 臨床検査

いずれの臨床検査値異常も，治験責任医師により臨床的に重要と判断された，または有害事象として報告されたものはなかった。

3.2.4.5.2. バイタルサインおよび心電図

いずれのバイタルサインおよび心電図も，治験責任医師により臨床的に重要と判断された，または有害事象として報告されたものはなかった。

3.3. 結論

- パルボシクリブのイセチオン酸塩カプセル剤（対照製剤，投与 A）に対する大粒子径遊離塩基カプセル剤（試験製剤，投与 C）は，AUC_{inf}，AUC_{last} および C_{max} の調整済み幾何平均値の比（試験製剤／対照製剤）の 90%信頼区間が，いずれも生物学的同等性判定基準（80%～125%）の範囲内に含まれており，両製剤は生物学的に同等であった。

- パルボシクリブのイセチオン酸塩カプセル剤（対照製剤，投与 A）に対する小粒子径遊離塩基カプセル剤（試験製剤，投与 B）および経口液剤（試験製剤，投与 D，関連する PK パラメータを 125 mg の用量に補正）では，AUC_{inf}（投与 D の AUC_{inf}DN125）の調整済み幾何平均値の比（試験製剤／対照製剤）の 90%信頼区間は，生物学的同等性判定基準（80%～125%）の範囲内に含まれていたが，AUC_{last}（投与 D の AUC_{last}DN125）および C_{max}（投与 D の C_{max}DN125）の調整済み幾何平均値の比（試験製剤／対照製剤）の 90%信頼区間の下限は，どちらも生物学的同等性判定基準の下限を下回っていた。

- パルボシクリブのラクタム代謝物である PF-05089326 とパルボシクリブで認められた代謝物／未変化体の比は，すべての投与での $MRAUC_{inf}$ 値から約 0.08 であった。

- 健康被験者において，パルボシクリブのイセチオン酸塩カプセル剤，小粒子径遊離塩基カプセル剤および大粒子径遊離塩基カプセル剤 125 mg を単回経口投与，ならびに経口液剤 50 mg を単回経口投与したときの安全性および忍容性は概して良好であった。

4. A5481020 試験（参考資料：5.3.1.2.2）

治験の標題：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[a]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

4.1. 試験概要

治験実施施設：1 施設（米国）

公表文献：なし

治験期間：2013 年 9 月 3 日～2014 年 1 月 3 日

開発段階：第 1 相

4.1.1. 目的

主要目的：

- 健康被験者において絶食下で，パルボシクリブ 125 mg のイセチオン酸塩製剤の単回投与（25 mg および 100 mg カプセル剤を各 1 カプセル）に対する初期市販用遊離塩基製剤の単回投与（125 mg カプセル剤を 1 カプセル）の生物学的同等性を検証する。
- 健康被験者において絶食下で，パルボシクリブ 125 mg の第 3 相試験用初期遊離塩基製剤[b]の単回投与（125 mg カプセル剤を 1 カプセル）に対する初期市販用遊離塩基製剤の単回投与（125 mg カプセル剤を 1 カプセル）の生物学的同等性を検証する。

副次目的：

- 健康被験者において，初期市販用遊離塩基製剤[c]の安全性および忍容性を評価する。

4.1.2. 治験デザイン

本治験は，健康被験者において，非盲検，無作為化，3 期，6 投与順クロスオーバー試験として実施した。本治験への組み入れは約 60 例としていたが，新たに A5481015 試験，A5481022 試験および A5481026 試験での被験者内変動が確認されたことから，本治験の薬物動態（PK）データのレビューおよび解析を開始する前に，生物学的同等性を検証する検出力を向上させることを目的として 13 例を追加で組み入れた。計 73 例を組み入れ，各試験期間の PK 解析用試料の収集を

[a] 治験総括報告書概要では「ICH Formulation」と表現されているが，解釈を容易にするために同製剤を「初期市販用遊離塩基製剤」に本 2.7.6 項を通して読み替えた。

[b] 治験総括報告書では「free base active pharmaceutical ingredients (API) as a dry granulation」と表現されているが，解釈を容易にするために同製剤を「第 3 相試験用初期遊離塩基製剤」に本 2.7.6 項を通して読み替えた。

[c] 治験総括報告書では「proposed formulations」と表現されているが，解釈を容易にするために同製剤を「初期市販用遊離塩基製剤」に読み替えた。

完了した。被験者は， 3 種類の製剤の投与（A，B，および C）の間に 10 日以上の休薬期間をとるように各投与を受けた（Table 4-1）。治験薬投与後，144 時間にわたり被験者の PK 解析用試料の採取を行った。3 種類の投与は以下のとおりであった。

- 投与 A（対照製剤 1）：第 1/2 相の A5481001 試験，A5481002 試験および A5481003 試験で使用したイセチオン酸塩製剤としてパルボシクリブ 125 mg（25 mg および 100 mg カプセル剤を各 1 カプセル）の単回経口投与
- 投与 B（対照製剤 2）：第 3 相の A5481008 試験で使用した第 3 相試験用初期遊離塩基製剤としてパルボシクリブ 125 mg（125 mg カプセル剤を 1 カプセル）の単回経口投与
- 投与 C（試験製剤）：初期市販用遊離塩基製剤としてパルボシクリブ 125 mg（125 mg カプセル剤を 1 カプセル）の単回経口投与

Table 4-1. 投与順序（A5481020 試験）

投与順序 [a]	投与期 1		投与期 2		投与期 3
1（N=10）	C		B		A
2（N=10）	A		C		B
3（N=10）	B	休薬期間	A	休薬期間	C
4（N=10）	A		B		C
5（N=10）	B		C		A
6（N=10）	C		A		B

投与 A = イセチオン酸塩製剤としてパルボシクリブ 125 mg（25 mg および 100 mg カプセルを各 1 カプセル）の単回投与
投与 B = 第 3 相試験用初期遊離塩基製剤としてパルボシクリブ 125 mg（125 mg カプセル剤を 1 カプセル）の単回投与
投与 C = 初期市販用遊離塩基製剤としてパルボシクリブ 125 mg（125 mg カプセル剤を 1 カプセル）の単回投与
a. N は当初の計画数を示した。

予定被験者数：73 例（当初の計画数：60 例）

4.1.3. 診断および主な組み入れ基準

被験者は，肥満指数が 17.5～30.5 kg/m^2，体重が 50 kg（110 lbs）超，年齢 18～55 歳の健康な男性および妊娠の可能性のない健康な女性とした。臨床的に重要な血液疾患，腎疾患，内分泌疾患，肺疾患，胃腸疾患，心疾患，肝疾患，精神疾患，神経疾患，またはアレルギー疾患（薬物アレルギーは含むが，投与時に無治療，無症状の季節性アレルギーは除く）を有する，またはこれらの既往を有する被験者，もしくはスクリーニング時に重要な臨床所見が認められた被験者は，不適格として除外した。

4.1.4. 治験薬，ロット番号，用法および用量

4.1.4.1. 治験薬およびロット番号

治験薬の詳細を Table 4-2 に示す。

Table 4-2. 治験薬の詳細（A5481020 試験）

治験薬	ロット番号	処方番号	含量	剤形
初期市販用パルボシクリブ遊離塩基 125 mg サイズ#0 赤褐色カプセル	13-109097	D1306462	125 mg	カプセル
第 3 相試験用初期パルボシクリブ遊離塩基 125 mg サイズ#0 赤褐色カプセル	12-004709	D1200160	125 mg	カプセル
パルボシクリブイセチオン酸塩 100 mg（遊離塩基として）#0 灰色／灰色カプセル	12-005417	D0501705	100 mg	カプセル
パルボシクリブイセチオン酸塩 25 mg（遊離塩基として）#1 灰色／灰色カプセル	12-005385	D0401369	25 mg	カプセル

4.1.4.2. 用法および用量

10 時間（一晩）にわたる絶食下で，午前 8 時（±2 時間）に治験薬を投与した。治験実施施設のスタッフは，各投与期第 1 日のほぼ同時刻に常温の水（全量約 240 mL）とともに治験薬を投与した。被験者は治験薬を噛まずにそのまま飲み込むこととした。

4.1.5. 評価項目

4.1.5.1. 薬物動態の評価項目

全試験期間を通して，約 1.5 mL の血漿が得られる血液試料（4 mL）を，適切なラベルを表示したエチレンジアミン四酢酸二カリウム（K_2EDTA）で処理した採血管に採取した[a]。全投与期の投与前，投与後 1，2，4，6，8，12，24，48，72，96，120 および 144 時間に PK 解析用血液試料を採取した。バリデーションされた高感度かつ特異的な高速液体クロマトグラフィータンデム質量分析法（HPLC-MS/MS）を使用して，血漿中パルボシクリブ濃度を分析した。濃度 - 時間データを用い標準的なノンコンパートメント解析により，PK パラメータを算出した。PK 解析では，定量下限未満の試料を 0 ng/mL とした[b]。

4.1.5.2. 有効性の評価項目（該当なし）

本治験では有効性評価を実施しなかった。

4.1.5.3. 安全性の評価項目

安全性は，臨床モニタリング，バイタルサイン（血圧および脈拍），12 誘導心電図，有害事象および安全性臨床検査により評価した。臨床検査，バイタルサインおよび心電図について臨床的に重要な検査値異常基準を予め定義した[c]。

[a] 治験総括報告書 9.5.4.1 項より追記

[b] 治験総括報告書 9.5.4.3 項より追記

[c] 治験総括報告書 9.5.7.3 および 9.5.7.4 項より追記

4.1.6. 統計解析方法

4.1.6.1. 解析対象集団

本治験で無作為化後に投与を受け，いずれかの投与期に少なくとも 1 濃度が報告された全被験者を PK 濃度解析対象集団と定義し，いずれかの投与期に少なくとも 1 つの主要な PK パラメータが得られた全被験者を PK パラメータ解析対象集団と定義した[a]。また，少なくとも 1 回の治験薬投与を受けた全被験者を安全性の解析対象とした。

4.1.6.2. 統計解析

薬物動態：投与順序，投与期および投与を固定効果とし，投与順序内の被験者をランダム効果とした混合効果モデルを使用して，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}）（算出可能なデータの場合），0 時間から最終定量可能時間までの血漿中濃度 - 時間曲線下面積（AUC_{last}）および最高血漿中濃度（C_{max}）の対数変換値を解析した。本モデルから，調整済み平均値の差（試験製剤－対照製剤）の推定値およびその 90%信頼区間を求めた。調整済み平均値の差およびその 90%信頼区間を逆対数変換し，調整済み幾何平均値の比（試験製剤／対照製剤）の推定値およびその 90%信頼区間を求めた。投与 C（初期市販用遊離塩基製剤）を試験製剤とし，投与 A（イセチオン酸塩製剤）および投与 B（第 3 相試験初期遊離塩基製剤）を対照製剤とした。AUC_{inf}および C_{max} それぞれの調整済み幾何平均値の比の 90%信頼区間が完全に 80%～125%の範囲内に含まれている場合，試験製剤は対照製剤と生物学的に同等であると結論することとした。

安全性：安全性の評価（有害事象，臨床検査，バイタルサインおよび心電図のデータ）を製剤別に治験依頼者の報告基準に従って報告した。

4.2. 試験結果

4.2.1. 被験者の内訳および特性

組み入れ後治験薬投与に割り付けられた全 73 例の被験者のうち，5 例が本治験を中止した。イセチオン酸塩製剤投与期（投与 A）に 2 例が中止した。このうち 1 例は就職により休薬期間に中止し，他の 1 例は家族の緊急事態により中止し治験実施施設で治験中止時の手順を受けなかった。第 3 相試験用初期遊離塩基製剤投与期（投与 B）に 2 例が中止した。このうち 1 例は追跡不能，他の 1 例は就職により中止した。初期市販用遊離塩基製剤投与期（投与 C）（第 3 期）に 1 例が家族の緊急事態により中止したが，治験実施施設で治験終了時の手順を受けた。

[a] 治験総括報告書 9.7.4 項より追記

Table 4-3. 被験者の内訳および解析対象集団（A5481020 試験）

	投与 A パルボシクリブ 125 mg イセチオン酸塩製剤	投与 B パルボシクリブ 125 mg 第 3 相試験用初期 遊離塩基製剤	投与 C パルボシクリブ 125 mg 初期市販用遊離塩基製剤
割り付け例 (N=73)			
投与	71	71	71
完了	69	69	70
中止 [a]	2	2	1
PK 解析			
濃度	71	71	71
PK パラメータ	71	71	71
安全性解析			
有害事象	71	71	71
臨床検査	71	71	71

引用：治験総括報告書 Table 10 例数

PK = 薬物動態

a. 中止は最後に受けた治験薬投与によるものとした。

被験者 73 例中男性が 71 例，女性が 2 例であった。平均年齢は 34.5 歳であり，ほとんどの被験者が黒人（42 例）であった。体重の範囲は 55.9～107.0 kg，身長の範囲は 160.5～192.0 cm，肥満指数範囲は 19.8～30.5 kg/m^2 あった（Table 4-4）。治験薬の投与を受けた全被験者を PK および安全性の解析対象とした。

Table 4-4. 人口統計学的特性（A5481020 試験）

	男性 (N=71)	女性 (N=2)	全被験者 (N=73)
年齢（例数，歳）			
18-25	18	0	18
26-35	24	0	24
36-45	16	0	16
>45	13	2	15
平均値±標準偏差	34.1±9.9	47.5±2.1	34.5±10.0
範囲	19-54	46-49	19-54
人種（例数）			
白人	26	2	28
黒人	42	0	42
アジア人	1	0	1
その他	2	0	2
体重（kg）			
平均値±標準偏差	83.0±12.0	76.4±4.8	82.8±11.9
範囲	55.9-107.0	73.0-79.8	55.9-107.0
肥満指数（kg/m^2）[a]			
平均値±標準偏差	26.4±2.8	28.5±0.4	26.4±2.8
範囲	19.8-30.5	28.2-28.8	19.8-30.5
身長（cm）			
平均値±標準偏差	177.1±6.6	163.8±3.9	176.7±6.9
範囲	160.5-192.0	161.0-166.5	160.5-192.0

引用：治験総括報告書 Table 11
a. 体重/(身長 $\times 0.01)^2$

4.2.2. 薬物動態の結果

PK 解析対象集団における血漿中パルボシクリブの PK パラメータの要約を投与別に Table 4-5 に示す。また，血漿中パルボシクリブの PK パラメータの投与間比較の要約を Table 4-6 に示す。第 3 相試験用初期遊離塩基製剤（対照製剤 2，投与 B）に対する初期市販用遊離塩基製剤（試験製剤，投与 C）のパルボシクリブの AUC_{inf} および C_{max} の調整済み幾何平均値の比（試験製剤／対照製剤，括弧内は比の 90%信頼区間）は，それぞれ 103.44%（98.14%, 109.03%）および 101.24%（91.19%, 112.39%）であった。AUC_{inf} および C_{max} それぞれの試験製剤／対照製剤の比の 90%信頼区間は完全に生物学的同等性判定基準（80%～125%）の範囲内に含まれていた（Table 4-6）。T_{max} の中央値は両製剤とも 6.00 時間であった。見かけの $t_{½}$ の平均値は，投与 C で 22.2 時間，投与 B で 22.7 時間であり，両製剤で類似していた（Table 4-5）。

イセチオン酸塩製剤（対照製剤 1，投与 A）に対する初期市販用遊離塩基製剤（試験製剤，投与 C）のパルボシクリブの AUC_{inf} および C_{max} の調整済み幾何平均値の比（試験製剤／対照製剤，括弧内は比の 90%信頼区間）は，それぞれ 94.80%（89.97%, 99.90%）および 84.78%（76.36%, 94.12%）であった。AUC_{inf} の試験製剤／対照製剤の比の 90%信頼区間は完全に生物学的同等性判定基準（80%～125%）の範囲内に含まれていたが，C_{max} の 90%信頼区間の下限が生物学的同等性判定基準の範囲の下限を下回っていた（Table 4-6）。T_{max} の中央値は両製剤とも 6.00 時間であり，投与 C（4.00～48.0 時間）の T_{max} の範囲は投与 A（4.00～8.02 時間）よりも大きかった。見かけの $t_{½}$ の平均値は，投与 C で 22.2 時間，投与 A で 22.4 時間であり，両製剤で類似していた（Table 4-5）。

各製剤のパルボシクリブの AUC_{inf} および C_{max} の変動係数（%CV）は，それぞれ 25%～36%および 25%～61%であった。

Table 4-5. パルボシクリブを単回経口投与したときの血漿中パルボシクリブの PK パラメータの要約（A5481020 試験）

	投与別 PK パラメータの要約 [a]		
血漿中パルボシクリブの PK パラメータ（単位）	投与 A パルボシクリブ 125 mg イセチオン酸塩製剤 (N=71)	投与 B パルボシクリブ 125 mg 第 3 相試験用初期遊離塩基製剤 (N=71)	投与 C パルボシクリブ 125 mg 初期市販用遊離塩基製剤 (N=71)
n	71	70	70
AUC_{inf} (ng•h/mL)	1521 (25)	1398 (36)	1427 (36)
AUC_{last} (ng•h/mL)	1472 (26)	1330 (39)	1355 (40)
T_{last} (h)	119 (71.5-145)	119 (71.6-145)	119 (48.0-145)
C_{max} (ng/mL)	53.63 (25)	44.82 (54)	45.24 (61)
T_{max} (h)	6.00 (4.00-8.02)	6.00 (4.00-48.0)	6.00 (4.00-48.0)
$t_{½}$ (h)	22.36 ± 4.76	22.66 ± 4.84	22.23 ± 4.67
CL/F (L/h)	82.17 (25)	89.41 (36)	87.58 (36)
V_z/F (L)	2596 (23)	2866 (37)	2751 (38)

%CV = 変動係数（%），AUC_{inf} = 0 時間から無限大時間までの血漿中濃度-時間曲線下面積，AUC_{last} = 0 時間から最終定量可能時間までの血漿中濃度-時間曲線下面積，CL/F = 見かけの経口クリアランス，C_{max} = 最高血漿中濃度，n = $t_{½}$，AUC_{inf}，CL/F および Vz/F の評価例数，PK = 薬物動態，$t_{½}$ = 終末相における消失半減期，T_{last} = 最終定量可能時間，T_{max} = 最高血漿中濃度到達時間，V_z/F = 見かけの分布容積

a. T_{max} および T_{last} は中央値（範囲），$t_{½}$は算術平均値（±標準偏差），その他は幾何平均値（幾何%CV）で示した。

Table 4-6. 血漿中パルボシクリブの PK パラメータの投与間比較の要約（A5481020 試験）

血漿中パルボシクリブの PK パラメータ（単位）	調整済み幾何平均値		調整済み幾何平均値の比（試験製剤／対照製剤） [a]	比の 90% CI
	試験製剤	対照製剤		
パルボシクリブ 125 mg 第 3 相試験用初期遊離塩基製剤（投与 B：対照製剤）に対する初期市販用遊離塩基製剤（投与 C：試験製剤）				
AUC_{inf} (ng•h/mL)	1437	1389	103.44	(98.14, 109.03)
AUC_{last} (ng•h/mL)	1363	1329	102.54	(96.57, 108.87)
C_{max} (ng/mL)	45.39	44.83	101.24	(91.19, 112.39)
パルボシクリブ 125 mg イセチオン酸塩製剤（投与 A：対照製剤 1）に対する初期市販用遊離塩基製剤（投与 C：試験製剤）				
AUC_{inf} (ng•h/mL)	1437	1516	94.80	(89.97, 99.90)
AUC_{last} (ng•h/mL)	1363	1466	92.94	(87.53, 98.69)
C_{max} (ng/mL)	45.39	53.54	84.78	(76.36, 94.12)

AUC_{inf} = 0 時間から無限大時間までの血漿中濃度-時間曲線下面積，AUC_{last} = 0 時間から最終定量可能時間までの血漿中濃度-時間曲線下面積，CI = 信頼区間，C_{max} = 最高血漿中濃度，PK = 薬物動態

a. 比およびその 90% CI は百分率（%）で示した。

4.2.3. 有効性の結果（該当なし）

本治験では有効性の評価を実施しなかった。

4.2.4. 安全性および忍容性の結果

本治験中に死亡，有害事象による投与中止，減量または休薬，重篤な有害事象および重度の有害事象の報告はなかった（Table 4-7）。パルボシクリブ 125 mg イセチオン酸塩製剤投与で 9 件の有害事象が 8 例で発現し，うち 6 件は治験責任医師により治験薬と関連ありと判断された。パルボシクリブ 125 mg 第 3 相試験用初期遊離塩基製剤投与により発現した有害事象は 7 例 7 件で，このうち 4 件は治験責任医師により治験薬と関連ありと判断された。パルボシクリブ 125 mg 初期市販用遊離塩基製剤投与で発現した有害事象は 9 例 13 件で，このうち 6 件は治験責任医師により治験薬と関連ありと判断された。

Table 4-7. 有害事象の要約（A5481020 試験）

	投与 A パルボシクリブ 125 mg イセチオン酸塩製剤 (N=71)		投与 B パルボシクリブ 125 mg 第 3 相試験用初期遊離塩基製剤 (N=71)		投与 C パルボシクリブ 125 mg 初期市販用遊離塩基製剤 (N=71)	
	因果関係を問わない	治験薬と関連あり	因果関係を問わない	治験薬と関連あり	因果関係を問わない	治験薬と関連あり
有害事象発現件数	9	6	7	4	13	6
有害事象発現例数	8	5	7	4	9	5
重篤な有害事象発現例数 [a]	0	0	0	0	0	0
重度の有害事象発現例数	0	0	0	0	0	0
有害事象により投与を中止した例数	0	0	0	0	0	0
有害事象により減量または休薬した例数	0	0	0	0	0	0

引用：治験総括報告書 Table 14
a. 重篤な有害事象は治験責任医師の判断に基づいた。

4.2.4.1. 有害事象

MedDRA 器官別大分類の神経系障害に分類される有害事象が最も多く報告され，3 種類すべてのパルボシクリブ投与で発現した（Table 4-8）。最も多く発現した因果関係を問わない有害事象（治験薬と関連あり）は頭痛であり，パルボシクリブ 125 mg のイセチオン酸塩製剤投与，第 3 相試験用初期遊離塩基製剤投与および初期市販用遊離塩基製剤投与により，それぞれ 4 例（3 例），3 例（3 例）および 5 例（4 例）で発現し，ほとんどの重症度は軽度であった。

パルボシクリブ 125 mg イセチオン酸塩製剤投与により発現した 9 件の有害事象の重症度は，いずれも軽度であり，そのうち 6 件は治験責任医師により治験薬と関連ありと判断された。パルボシクリブ 125 mg 第 3 相試験用初期遊離塩基製剤投与により発現した 7 件の有害事象の重症度は，中等度が 3 件（関節膿瘍，血中クレアチニン増加，頭痛）で，その他はすべて軽度であり，7 件のうち 4 件は治験責任医師により治験薬と関連ありと判断された。パルボシクリブ 125 mg 初期市販用遊離塩基製剤投与により発現した 13 件の有害事象の重症度は，中等度の 1 件（頭痛）を除きすべてが軽度であり，13 件のうち 6 件は治験責任医師により治験薬と関連ありと判断された。

Table 4-8. 有害事象（A5481020 試験）

器官別大分類 基本語 MedDRA/J v17.1[a]	投与 A パルボシクリブ 125 mg イセチオン酸塩製剤 (N=71) 因果関係を問わない	治験薬と関連あり	投与 B パルボシクリブ 125 mg 第 3 相試験用初期遊離塩基製剤 (N=71) 因果関係を問わない	治験薬と関連あり	投与 C パルボシクリブ 125 mg 初期市販用遊離塩基製剤 (N=71) 因果関係を問わない	治験薬と関連あり
有害事象発現例数	8	5	7	4	9	5
血液およびリンパ系障害	1	1	0	0	0	0
顆粒球減少症	1	1	0	0	0	0
胃腸障害	0	0	1	1	3	2
腹痛	0	0	0	0	1	1
下痢	0	0	1	1	0	0
痔核	0	0	0	0	1	0
悪心	0	0	0	0	1	1
感染症および寄生虫症	0	0	1	0	2	0
胃腸炎	0	0	0	0	1	0
関節膿瘍	0	0	1	0	0	0
上気道感染	0	0	0	0	1	0
傷害、中毒および処置合併症	0	0	0	0	1	0
節足動物咬傷	0	0	0	0	1	0
臨床検査	0	0	1	0	0	0
血中クレアチニン増加	0	0	1	0	0	0
筋骨格系および結合組織障害	1	1	0	0	1	0
背部痛	1	1	0	0	0	0
筋骨格系胸痛	0	0	0	0	1	0
神経系障害	4	3	3	3	5	4
浮動性めまい	1	1	0	0	0	0
頭痛	4	3	3	3	5	4
腎および尿路障害	0	0	1	0	0	0
膿尿	0	0	1	0	0	0
呼吸器、胸郭および縦隔障害	1	0	0	0	1	0
口腔咽頭痛	0	0	0	0	1	0
鼻漏	1	0	0	0	0	0
皮膚および皮下組織障害	1	0	0	0	0	0
皮膚乾燥	1	0	0	0	0	0

引用：治験総括報告書 Table 14，Table 15 例数

a. 解析時のコーディングには MedDRA (version 16.1) を用いた。

4.2.4.2. 死亡（該当なし）

本治験において，死亡例は認められなかった。

4.2.4.3. 重篤な有害事象（該当なし）

本治験において，重篤な有害事象は認められなかった。

4.2.4.4. 有害事象による投与中止（該当なし）

本治験において，有害事象による投与中止は認められなかった。

4.2.4.5. 臨床検査，バイタルサインおよび心電図

4.2.4.5.1. 臨床検査

臨床的に重要な臨床検査値異常基準に該当する異常値は，パルボシクリブ 125 mg のイセチオン酸塩製剤投与で 26 例，第 3 相試験用初期遊離塩基製剤投与で 22 例，および初期市販用遊離塩基製剤投与で 26 例に発現した[a]。本治験で報告された臨床検査値異常には，以下に述べる事象を除き，治験責任医師により臨床的に重要と判断された，または有害事象として報告されたものはなかった。

パルボシクリブの第 3 相試験用初期遊離塩基製剤 125 mg 投与を受けた 1 例に血清クレアチニン値の上昇が認められ，臨床的に重要な臨床検査値異常の基準（クレアチニン >1.3×基準値上限[b]）に該当しなかったが，治験責任医師により有害事象として報告された。この血中クレアチニン増加の重症度は中等度で一過性であり，治験責任医師により治験薬と関連なしと判断された。

4.2.4.5.2. バイタルサインおよび心電図

治験責任医師により臨床的に重要と判断された，または有害事象として報告されたバイタルサインおよび心電図異常はなかった。

4.3. 結論

- パルボシクリブの C_{max} の調整済み幾何平均値の比の 90%信頼区間の下限が生物学的同等性判定基準（80%～125%）の範囲の下限を下回っており，パルボシクリブのイセチオン酸塩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は示されなかった。パルボシクリブの AUC_{inf} および C_{max} の調整済み幾何平均値の比（初期市販用遊離塩基製剤／イセチオン酸塩製剤, 括弧内は比の 90%信頼区間）は, それぞれ 94.80%（89.97%, 99.90%）および 84.78%（76.36%, 94.12%）であった。

- パルボシクリブの第 3 相試験用初期遊離塩基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が示された。AUC_{inf} および C_{max} それぞれの調整済み幾何平均値の比の 90%信頼区間は完全に生物学的同等性判定基準（80%～125%）の範囲内に含まれていた。

- 健康被験者において, パルボシクリブ 125 mg のイセチオン酸塩製剤, パルボシクリブ 125 mg 第 3 相試験用初期遊離塩基製剤 125 mg，および初期市販用遊離塩基製剤 125 mg を単回投与したときの安全性および忍容性は概して良好であった。

[a] 治験総括報告書 12.4.2 項より追記

[b] 治験総括報告書 9.5.7.3 項より追記

5. A5481022 試験（参考資料：5.3.1.2.3）

治験の標題：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

5.1. 試験概要

治験実施施設：1 施設（米国）

公表文献：なし

治験期間：2013 年 6 月 3 日～2013 年 8 月 22 日

開発段階：第 1 相

5.1.1. 目的

主要目的：

- 健康被験者に, 絶食下で粒子径 [redacted] µm の原薬を使用したパルボシクリブ 125 mg 硬カプセル剤（溶出水準 1）を単回投与したときに対する粒子径がより大きな原薬（[redacted] µm）を使用したパルボシクリブ硬カプセル剤（溶出水準 1）のバイオアベイラビリティを評価する。
- 健康被験者に, 絶食下で粒子径 [redacted] µm の原薬を使用したパルボシクリブ 125 mg 硬カプセル剤（溶出水準 1）を単回投与したときに対する溶出水準の異なるパルボシクリブ硬カプセル剤（溶出水準 2 および 3）のバイオアベイラビリティを評価する。

副次目的：

- 本治験で使用したすべての治験薬の安全性と忍容性を評価する。

5.1.2. 治験デザイン

本治験では，血漿中パルボシクリブの薬物動態（PK）に対する粒子径（体積平均径または D[redacted]により測定）が異なる 2 種類の原薬（[redacted] µm および [redacted] µm）の影響を検討した。本試験の治験実施計画書では，原薬の粒子径を [redacted] µm および [redacted] µm としていた。治験に使われた原薬ロットの粒子径は後から測定されたため，本報告書では原薬粒子径を現行試験方法（TM100003050）による測定値である [redacted] µm および [redacted] µm とした。これらの粒子径は，それぞれ本治験実施計画書で規定される [redacted] µm および [redacted] µm に相当する。

また本治験では，製剤の[redacted]の程度が及ぼす影響についても，製造時の[redacted]との[redacted]を変化させることで得た[redacted]の程度が異なる3つの製剤を用いて検討した。これらの3つの製剤は[redacted]の程度の違いにより，*in vitro*溶出プロファイルに差異が生じている。本報告書ではこれらを溶出水準1，2および3とし，溶出水準1を対照製剤とした。溶出水準2および3は，[redacted]との[redacted]を[redacted]することで，[redacted]を[redacted]にした製剤である。

本治験では，以下の4種類の治験薬を用いた。

投与 A：粒子径 [redacted] μm（A5481022 治験実施計画書：粒子径 [redacted] μm）で溶出水準 1 のパルボシクリブ 125 mg の単回投与（原薬粒子径 [redacted] μm 原薬−溶出水準 1）。投与 A は対照製剤であり，粒子径および *in vitro* 溶出プロファイルが過去の治験薬（A5481009 試験の投与 C）および現行治験薬（第 3 相 A5481008 試験）と近似している。

投与 B：粒子径 [redacted] μm（A5481022 治験実施計画書：粒子径 [redacted] μm）で溶出水準 1 のパルボシクリブ 125 mg の単回投与（原薬粒子径 [redacted] μm 原薬−溶出水準 1）。

投与 C：粒子径 [redacted] μm（A5481022 治験実施計画書：粒子径 [redacted] μm）で溶出水準 2 のパルボシクリブ 125 mg の単回投与（原薬粒子径 [redacted] μm 原薬−溶出水準 2）。

投与 D：粒子径 [redacted] μm（A5481022 治験実施計画書：粒子径 [redacted] μm）および溶出水準 3 のパルボシクリブ 125 mg の単回投与（原薬粒子径 [redacted] μm 原薬−溶出水準 3）。

本治験は，健康被験者において非盲検，無作為化，単回投与，4 投与順，4 期クロスオーバー試験として実施した。少なくとも 20 例の試験完了被験者を確保するため 24 例の被験者を組み入れることとした。連続する治験薬の投与間に 10 日間以上の休薬期間を設定し，各被験者に 4 種類（A，B，C および D）の治験薬を投与した（Table 5-1）。

Table 5-1. 投与順序（A5481022 試験）

投与順序	投与期 1	休薬期間	投与期 2	休薬期間	投与期 3	休薬期間	投与期 4
1 (n=6)	A	10 日間以上	D	10 日間以上	B	10 日間以上	C
2 (n=6)	B		A		C		D
3 (n=6)	C		B		D		A
4 (n=6)	D		C		A		B

投与 A（対照製剤）：パルボシクリブ 125 mg の単回投与（原薬粒子径 [redacted] μm，溶出水準 1）
投与 B（試験製剤）：パルボシクリブ 125 mg の単回投与（原薬粒子径 [redacted] μm，溶出水準 1）
投与 C（試験製剤）：パルボシクリブ 125 mg の単回投与（原薬粒子径 [redacted] μm，溶出水準 2）
投与 D（試験製剤）：パルボシクリブ 125 mg の単回投与（原薬粒子径 [redacted] μm，溶出水準 3）

予定被験者数：24 例

5.1.3. 診断および主な組入れ基準

被験者は肥満指数 17.5～30.5 kg/m^2，体重が 50 kg（110 lbs）超であり，年齢が 18～55 歳の健康な男性および妊娠の可能性のない健康な女性とした。

5.1.4. 治験薬，ロット番号，用法および用量

5.1.4.1. 治験薬およびロット番号

治験薬の詳細を Table 5-2 に示す。

Table 5-2. 治験薬の詳細（A5481022 試験）

薬物	ロット番号	処方番号	含量	剤形
パルボシクリブ 125 mg サイズ 0 赤褐色カプセル 原薬粒子径 [redacted] µm-溶出水準 1	13-107781	D1200259	125 mg	カプセル
パルボシクリブ 125 mg サイズ 0 赤褐色カプセル 原薬粒子径 [redacted] µm -溶出水準 1	13-107704	D1200259	125 mg	カプセル
パルボシクリブ 125 mg サイズ 0 赤褐色カプセル 原薬粒子径 [redacted] µm -溶出水準 2	13-107870	D1200259	125 mg	カプセル
パルボシクリブ 125 mg サイズ 0 赤褐色カプセル 原薬粒子径 [redacted] µm -溶出水準 3	13-107871	D1200259	125 mg	カプセル

治験実施計画書の作成後に実施した試験方法 TM100003050 に示されるとおり，本報告書の原薬粒子径 [redacted] µm および [redacted] µm はそれぞれ治験実施計画書で規定された粒子径 [redacted] µm および [redacted] µm に相当する。

5.1.4.2. 用法および用量

10 時間（一晩）以上の絶食後，午前 8 時（±2 時間）に治験薬を投与した。治験実施施設の担当者が各期の治験薬を 240 mL の常温水と共に投与し，被験者は治験薬を咀嚼しないでそのまま嚥下することとした。被験者が治験薬を確実に服用したことを確認するため，投与後に各被験者の口腔内を確認した。

5.1.5. 評価項目

5.1.5.1. 薬物動態の評価項目

各試験期の期間中，投与前，投与後 1，2，4，6，8，12，24，48，72，96，120 および 144 時間に，PK 解析用に約 1.5 mL の血漿が得られる血液試料（4 mL）をエチレンジアミン四酢酸二カリウム（K_2EDTA）で処理した採血管中に採取した。試料は 4°C，1700 × g で約 10 分間遠心分離し，血漿を適切なラベルを表示した採血管に入れ，試料採取から 1 時間以内に約−20°C で保存した。バリデーションされた高感度かつ特異的な高速液体クロマトグラフィー-タンデム質量分析法（HPLC-MS/MS）を用いて，血漿中パルボシクリブ濃度を分析した。濃度-時間データを用い，ノンコンパートメント解析により被験者および投与ごとにパルボシクリブの PK パラメータを算出した。PK 解析では定量下限未満の試料を 0 ng/mL とした。

5.1.5.2. 有効性の評価項目（該当なし）

本治験では有効性の評価を実施しなかった。

5.1.5.3. 安全性の評価項目

パルボシクリブの安全性と忍容性は，有害事象，重篤な有害事象，潜在的な薬剤誘発性肝障害，バイタルサイン，12 誘導心電図および臨床検査値の測定により評価した。臨床検査，バイタルサインおよび心電図について臨床的に重要な検査値異常の基準を予め定義した。[a]

[a] 治験総括報告書　9.5.7.3 および 9.5.7.4 項より追記

5.1.6. 統計解析方法

5.1.6.1. 解析対象集団

本治験に組み入れられて投与を受け，少なくとも 1 つの投与期中に 1 血漿中パルボシクリブ濃度が報告された全被験者を PK 濃度解析対象集団と定義し，少なくとも 1 つの投与期中に 1 つの主要パルボシクリブ PK パラメータが得られた全被験者を PK パラメータ解析対象集団と定義した。

本治験に組み入れられて少なくとも 1 回の治験薬投与を受けた全被験者を安全性の解析対象とした[a]。

5.1.6.2. 統計解析

薬物動態：投与順序，投与期および投与を固定効果とし，投与順序内の被験者をランダム効果とした混合効果モデルを用い，対数変換した 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}）（算出可能な場合），最高血漿中濃度（C_{max}），0 時間から最終定量可能時間までの血漿中濃度-時間曲線下面積（AUC_{last}），および 0 時間から t 時間までの血漿中濃度-時間曲線下面積（AUC_t）を解析した。本モデルから，調整済み平均値の差（試験製剤−対照製剤）の推定値およびその 90%信頼区間を求めた。調整済み平均値の差および差の 90% 信頼区間を逆対数変換し，調整済み幾何平均値の比（試験製剤/対照製剤）の推定値および比の 90% 信頼区間を求めた。投与 A（原薬粒子径 [redacted] µm−溶出水準 1）を対照製剤とし，投与 B（原薬粒子径 [redacted] µm−溶出水準 1），投与 C（原薬粒子径 [redacted] µm−溶出水準 2）および投与 D（原薬粒子径 [redacted] µm−溶出水準 3）を試験製剤とした。

AUC_{inf}（算出不可能な場合はAUC_{last}），AUC_tおよびC_{max}について，それぞれ投与Aに対する投与B，CおよびDの調整済み幾何平均値の比として相対的にバイオアベイラビリティを推定した。

安全性：安全性の評価は，治験依頼者の報告基準に従って要約した。

5.2. 試験結果

5.2.1. 被験者の内訳および特性

全 24 例の被験者に治験薬を割り付けた。計 24 例の被験者がパルボシクリブ 125 mg（原薬粒子径 [redacted] µm−溶出水準 3）の投与を受け，各 23 例がパルボシクリブ 125 mg（原薬粒子径 [redacted] µm−溶出水準 1），パルボシクリブ 125 mg（原薬粒子径 [redacted] µm−溶出水準 1）およびパルボシクリブ 125 mg（原薬粒子径 [redacted] µm−溶出水準 2）の投与を受けた。第 1 期にパルボシクリブ 125 mg（原薬粒子径 [redacted] µm−溶出水準 3）の投与を受けた後に治験参加同意を撤回して治験を中止した 1 例を除く全被験者が試験を完了した。

[a] 治験総括報告書 9.7.4 項より追記

Table 5-3. 被験者の内訳（A5481022 試験）

	パルボシクリブ 125 mg			
	[redacted] µm 水準 1	[redacted] µm 水準 1	[redacted] µm 水準 2	[redacted] µm 水準 3
割り付け例 （N=24）				
投与	23	23	23	24
治験完了	23	23	23	23
治験中止	0	0	0	1
治験薬との関連なし	0	0	0	1
治験参加の同意撤回	0	0	0	1

引用：治験総括報告書 Table 11 例数

[redacted] µm 水準 1：原薬粒子径 [redacted] µm-溶出水準 1, [redacted] µm 水準 1：原薬粒子径 [redacted] µm-溶出水準 1, [redacted] µm 水準 2：原薬粒子径 [redacted] µm-溶出水準 2, [redacted] µm 水準 3：原薬粒子径 [redacted] µm-溶出水準 3

Table 5-4. 解析対象集団（A5481022 試験）

	パルボシクリブ 125 mg			
	[redacted] µm 水準 1 (N = 23)	[redacted] µm 水準 1 (N = 23)	[redacted] µm 水準 2 (N = 23)	[redacted] µm 水準 3 (N = 24)
薬物動態の解析				
濃度	23	23	23	24
PK パラメータ	23	23	23	24
安全性の解析				
有害事象	23	23	23	24
臨床検査データ	23	23	23	24

引用：治験総括報告書 Table 12 例数

[redacted] µm 水準 1：原薬粒子径 [redacted] µm-溶出水準 1, [redacted] µm 水準 1：原薬粒子径 [redacted] µm-溶出水準 1, [redacted] µm 水準 2：原薬粒子径 [redacted] µm-溶出水準 2, [redacted] µm 水準 3：原薬粒子径 [redacted] µm-溶出水準 3

全 24 例の被験者が健康男性被験者であった。11 例が黒人，9 例が白人，4 例がその他の民族的背景の被験者であった。平均年齢は 39.6 歳（範囲：21～55 歳）であり，平均肥満指数は 27.6 kg/m^2（範囲：21.0～30.5 kg/m^2）であった。

Table 5-5. 人口統計学的特性（A5481022 試験）

	全被験者 男性 (N = 24)
年齢（歳）	
18-25	2
26-35	5
36-45	10
>45	7
平均値±標準偏差	39.6±10.1
範囲	21-55
人種 （例数）	
白人	9
黒人	11
その他	4
体重 （kg）	
平均値±標準偏差	87.7± 9.3
範囲	66.5-105.1
肥満指数（kg/m^2）	
平均値±標準偏差	27.6±2.3
範囲	21.0-30.5
身長 （cm）	
平均値±標準偏差	178.3±5.6
範囲	162-187

引用：治験総括報告書 Table 13
肥満指数 = 体重/(身長 × 0.01)^2

5.2.2. 薬物動態の結果

同等の用量（125 mg）のパルボシクリブを含有する試験製剤および対照製剤の単回経口投与後の平均血漿中濃度-時間推移は，溶出水準3でパルボシクリブの最高濃度がわずかに低かったことを除き，試験製剤および対照製剤で同様であった。全般的に吸収速度に明らかな差は認められず，C_{max}到達時間（T_{max}）の中央値は，すべての粒子径および溶出水準を通して同様な値を示した。T_{max}中央値は原薬粒子径[redacted]μm−溶出水準1が6.00時間であり，原薬粒子径[redacted]μmについては，それぞれ溶出水準1が6.02時間，溶出水準2が8.00時間，溶出水準3が8.00時間であった。C_{max}に到達した後の血漿中パルボシクリブ濃度の中央値はすべての治験薬で並行して低下し，終末相における消失半減期（$t_{1/2}$）の平均値はすべての治験薬で約26時間であった。

統計学的比較により，パルボシクリブ原薬粒子径[redacted]μm−溶出水準 1 に対する各試験製剤のパルボシクリブの AUC_{inf} の調整済み幾何平均値の比（90%信頼区間）は，原薬粒子径[redacted]μm−溶出水準 1 が 101.66%（91.90%, 112.46%），原薬粒子径[redacted]μm−溶出水準 2 が 92.73%（83.82%, 102.58%），および原薬粒子径[redacted]μm−溶出水準 3 が 92.72%（83.70%, 102.71%）であることが示された。AUC_{inf} の調整済み幾何平均値の比の 90% 信頼区間は，生物学的同等性基準（80%～125%）の範囲内に含まれていた。

パルボシクリブ原薬粒子径[redacted]μm−溶出水準 1 に対する各試験製剤のパルボシクリブの C_{max} の調整済み幾何平均値の比（90%信頼区間）は，原薬粒子径[redacted]μm −溶出水準 1 が 111.29%（91.48%, 135.41%），原薬粒子径[redacted]μm−溶出水準 2 が 96.51%（79.32%, 117.42%），および原薬粒子径[redacted]μm−

溶出水準 3 が 83.77%（68.90%, 101.86%）であった。比較した C_{max} の調整済み幾何平均値の 90% 信頼区間は，すべて生物学的同等性基準の範囲外であった。

パルボシクリブの曝露量のばらつきはすべての治験薬で同様であり，変動係数（%CV）の値は AUC_{inf} の幾何平均値が 35%～49%の範囲および C_{max} の幾何平均値が 55%～88%の範囲となった。

5.2.3. 有効性の結果（該当なし）

本治験では有効性評価を実施しなかった。

5.2.4. 安全性の結果

本治験中に死亡例はなかった。重篤な有害事象，重度の有害事象，有害事象による治験の中止または有害事象による治験薬の減量または休薬した被験者はいなかった。

Table 5-6. 有害事象の要約（A5481022 試験）

	パルボシクリブ 125 mg							
	[redacted] µm 水準 1 (N = 23)		[redacted] µm 水準 1 (N = 23)		[redacted] µm 水準 2 (N = 23)		[redacted] µm 水準 3 (N = 24)	
	因果関係を問わない	治験薬と関連あり	因果関係を問わない	治験薬と関連あり	因果関係を問わない	治験薬と関連あり	因果関係を問わない	治験薬と関連あり
有害事象発現件数	3	1	7	1	11	6	8	0
有害事象発現例数	3	1	4	1	5	3	4	0
重篤な有害事象発現例数	0	0	0	0	0	0	0	0
重度の有害事象発現例数	0	0	0	0	0	0	0	0
有害事象により投与を中止した例数	0	0	0	0	0	0	0	0
有害事象により減量または休薬した例数	0	0	0	0	0	0	0	0

引用：治験総括報告書 Table 16
[redacted] µm 水準 1：原薬粒子径 [redacted] µm-溶出水準 1，[redacted] µm 水準 1：原薬粒子径 [redacted] µm-溶出水準 1，[redacted] µm 水準 2：原薬粒子径 [redacted] µm-溶出水準 2，[redacted] µm 水準 3：原薬粒子径 [redacted] µm-溶出水準 3

5.2.4.1. 有害事象

ほとんどの有害事象で治験薬との関連は否定された。原薬粒子径 [redacted] µm−溶出水準 3 を使用したパルボシクリブ 125 mg 投与後に発現した QT 間隔（電気的収縮時間に相当する心電図 Q 波から T 波終了までの時間）延長の中等度の有害事象 1 件を除き，すべての有害事象の重症度は軽度と判断された。

有害事象（因果関係を問わない）が報告された被験者数が最も多かった器官別大分類（SOC）は，「胃腸障害」，「感染症および寄生虫症」，「筋骨格系および結合組織障害」，および「神経系障害」であった（被験者は各 3 例）。最も多く報告された有害事象（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ともに）は，悪心，浮動性めまいおよび頭痛であり，いずれも 2 例の被験者で報告された。

Table 5-7. 有害事象（A5481022 試験）

器官別大分類	パルボシクリブ 125 mg							
	[redacted]µm 水準 1 (N=23)		[redacted]µm 水準 1 (N=23)		[redacted]µm 水準 2 (N=23)		[redacted]µm 水準 3 (N=24)	
基本語 MedDRA/J v17.1[a]	因果関係を問わない	治験薬と関連あり	因果関係を問わない	治験薬と関連あり	因果関係を問わない	治験薬と関連あり	因果関係を問わない	治験薬と関連あり
有害事象発現例数	3	1	4	1	5	3	4	0
耳および迷路障害	0	0	1	0	0	0	0	0
耳垢栓塞	0	0	1	0	0	0	0	0
眼障害	0	0	0	0	0	0	1	0
眼乾燥	0	0	0	0	0	0	1	0
胃腸障害	1	1	1	1	2	1	0	0
腹痛	0	0	0	0	1	0	0	0
便秘	0	0	0	0	1	0	0	0
下痢	0	0	1	1	0	0	0	0
悪心	1	1	0	0	1	1	0	0
一般・全身障害および投与部位の状態	0	0	0	0	1	0	0	0
血管穿刺部位出血	0	0	0	0	1	0	0	0
感染症および寄生虫症	0	0	2	0	1	0	0	0
毛包炎	0	0	1	0	0	0	0	0
膿疱性皮疹	0	0	0	0	1	0	0	0
上気道感染	0	0	1	0	0	0	0	0
傷害，中毒および処置合併症	0	0	0	0	0	0	2	0
擦過傷	0	0	0	0	0	0	1	0
転倒	0	0	0	0	0	0	1	0
臨床検査	0	0	0	0	0	0	1	0
血中クレアチンホスホキナーゼ増加	0	0	0	0	0	0	1	0
心電図 QT 延長	0	0	0	0	0	0	1	0
筋骨格系および結合組織障害	0	0	2	0	0	0	1	0
関節痛	0	0	1	0	0	0	0	0
筋骨格系胸痛	0	0	0	0	0	0	1	0
筋骨格痛	0	0	1	0	0	0	0	0
神経系障害	1	0	0	0	3	3	0	0
浮動性めまい	1	0	0	0	2	2	0	0
頭痛	0	0	0	0	2	2	0	0
傾眠	0	0	0	0	1	1	0	0
腎および尿路障害	1	0	0	0	0	0	0	0
頻尿	1	0	0	0	0	0	0	0
呼吸器，胸郭および縦隔障害	0	0	0	0	0	0	2	0
咽喉乾燥	0	0	0	0	0	0	1	0
くしゃみ	0	0	0	0	0	0	1	0
皮膚および皮下組織障害	0	0	1	0	1	0	0	0
紅斑	0	0	1	0	1	0	0	0

引用：治験総括報告書 Table 16，Table 17 例数

[redacted]µm 水準 1 ：原薬粒子径 [redacted]µm-溶出水準 1，[redacted]µm 水準 1：原薬粒子径 [redacted]µm-溶出水準 1，[redacted]µm 水準 2：原薬粒子径 [redacted]µm-溶出水準 2，[redacted]µm 水準 3：原薬粒子径 [redacted]µm-溶出水準 3

a. 解析時のコーディングには MedDRA (version 16.1)を用いた。

5.2.4.2. 死亡（該当なし）

本治験において，死亡例は認められなかった。

5.2.4.3. 重篤な有害事象（該当なし）

本治験において，重篤な有害事象は認められなかった。

5.2.4.4. 有害事象による投与中止（該当なし）

本治験において，有害事象による投与中止は認められなかった。

5.2.4.5. 臨床検査，バイタルサインおよび心電図

5.2.4.5.1. 臨床検査

原薬粒子径 [redacted] μm−溶出水準 1，原薬粒子径 [redacted] μm−溶出水準 1，原薬粒子径 [redacted] μm−溶出水準 2 および原薬粒子径 [redacted] μm −溶出水準 3 のパルボシクリブ 125 mg 投与後に，少なくとも 1 件の臨床検査値異常が認められた被験者数は，それぞれ 6，8，7 および 8 例であった。原薬粒子径 [redacted] μm−溶出水準 3 のパルボシクリブ 125 mg を投与した被験者 1 例において，治験第 14 日に基準値上限の 2 倍を超えるクレアチンキナーゼ値の上昇（3043 U/L）が認められ，軽度の有害事象として報告された。治験責任医師はこのクレアチンキナーゼ値の上昇は運動性労作によるものであると判断した。クレアチンキナーゼ値は治験第 18 日には速やかに基準値範囲内の 345 U/L まで回復し，その他に残存する副作用は認められなかった。したがって，上記の臨床検査値異常は臨床的に重要ではないと判断された。

5.2.4.5.2. バイタルサイン

バイタルサインについて，臨床的に重要な検査値異常の基準に該当する変化は認められなかった。

5.2.4.5.3. 心電図

原薬粒子径 [redacted] μm−溶出水準 3 のパルボシクリブ 125 mg を単回投与した被験者 1 例において，治験第 1 日に臨床的に重要な心電図異常が認められた。治験第 15 日に（治験第 1 日以降は投与を受けていないため，この日までにパルボシクリブは体内から完全に消失していると考えられる），Fridericia 式を用いて心拍数で補正した QT 間隔（QTcF）が 484 msec に延長した（治験薬投与前は 440 msec）。治験責任医師は，この QTcF 延長を中等度と判断し，QT 間隔の被験者内変動に起因するものと判断した。

5.3. 結論

- 原薬粒子径 [redacted] μm−溶出水準 1 のパルボシクリブ 125 mg 投与に対し，原薬粒子径 [redacted] μm−溶出水準 1，原薬粒子径 [redacted] μm−溶出水準 2 および原薬粒子径 [redacted] μm−溶出水準 3 のパルボシクリブ 125 mg を投与したときの AUC_{inf}（パルボシクリブの吸収の程度）の調整済み幾何平均値の比として求めた相対的バイオアベイラビリティは，それぞれ 101.66%，92.73%および 92.72%であり，これらの比の 90%信頼区間はすべて生物学的同等性基準（80%～125%）の範囲内に含まれていた。

- 原薬粒子径 [redacted] μm−溶出水準 1 のパルボシクリブ 125 mg 投与に対し，原薬粒子径 [redacted] μm−溶出水準 1，原薬粒子径 [redacted] μm−溶出水準 2 および原薬粒子径 [redacted] μm−溶出水準 3 のパルボシクリブ

125 mg を投与したときの C_{max} の調整済み幾何平均値の比は，それぞれ 111.29%，96.51%および 83.77%であった。これら C_{max} の調整済み幾何平均値の比の 90% 信頼区間は，いずれも生物学的同等性基準（80%～125%）の範囲に完全には含まれなかった。

- 全体的に原薬粒子径および溶出水準の違いは，吸収の程度および速度に対してわずかな影響はしか及ぼさなかった。

- 健康被験者に原薬粒子径 [redacted] µm−溶出水準 1 のパルボシクリブ 125 mg，原薬粒子径 [redacted] µm−溶出水準 1 のパルボシクリブ 125 mg，原薬粒子径 [redacted] µm−溶出水準 2 のパルボシクリブ 125 mg および原薬粒子径 [redacted] µm−溶出水準 3 のパルボシクリブ 125 mg を単回投与したときの安全性および忍容性は概して良好であった。

6. A5481036 試験（評価資料：5.3.1.2.4）

治験の標題：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

6.1. 試験概要

治験実施施設：1 施設（米国）

公表文献：なし

治験期間：2014 年 1 月 15 日～2014 年 3 月 11 日

開発段階：第 1 相

6.1.1. 目的

主要目的：

- 健康被験者において，一晩の絶食下でパルボシクリブ 125 mg を[redacted]イセチオン酸塩製剤（イセチオン酸塩製剤，25 mg および 100 mg カプセル剤を各 1 カプセル）として単回投与したときのバイオアベイラビリティに対する，パルボシクリブ 125 mg を初期市販用遊離塩基カプセル剤（以下，遊離塩基製剤，125 mg カプセル剤を 1 カプセル）として中程度の脂肪・標準カロリー食摂取後 25 分に単回投与したときのバイオアベイラビリティを推定する。

- 健康被験者において，最小限の絶食（すなわち中程度の脂肪・標準カロリー食を投与前 1 時間および投与後 2 時間の 2 回摂取）下でパルボシクリブ 125 mg をイセチオン酸塩製剤（25 mg および 100 mg カプセル剤を各 1 カプセル）として単回投与したときのバイオアベイラビリティに対する，中程度の脂肪・標準カロリー食摂取後 25 分にパルボシクリブ 125 mg を遊離塩基製剤（125 mg カプセル剤を 1 カプセル）として単回投与したときのバイオアベイラビリティを推定する。

副次目的：

- 健康被験者において，一晩の絶食下でパルボシクリブ 125 mg をイセチオン酸塩製剤（25 mg および 100 mg カプセル剤を各 1 カプセル）として単回投与したときのバイオアベイラビリティに対する，最小限の絶食（すなわち中程度の脂肪・標準カロリー食を投与前 1 時間および投与後 2 時間の 2 回摂取）下でパルボシクリブ 125 mg をイセチオン酸塩製剤（25 mg および 100 mg カプセル剤を各 1 カプセル）として単回投与したときのバイオアベイラビリティを推定する。

- 健康被験者において，遊離塩基製剤およびイセチオン酸塩製剤（25 mg および 100 mg カプセル剤を各 1 カプセル）の安全性および忍容性を評価する。

6.1.2. 治験デザイン

本治験は，健康被験者において，無作為化，単回投与，6 投与順，3 期クロスオーバー試験として実施した。約 36 例の被験者にそれぞれが 3 種類［投与 A（対照投与），投与 B（対照投与）

または投与 C（試験投与）］のパルボシクリブ 125 mg を単回投与した。各投与の間には 10 日間の休薬期間を設定した（Table 6-1）。

Table 6-1. 投与順序（A5481036 試験）

投与順序	投与期 1		投与期 2		投与期 3
1 (N=6)	C		B		A
2 (N=6)	A		C		B
3 (N=6)	B	休薬期間	A	休薬期間	C
4 (N=6)	A		B		C
5 (N=6)	B		C		A
6 (N=6)	C		A		B

投与 A：一晩絶食下でパルボシクリブ 125 mg を[redacted]イセチオン酸塩製剤（25 mg および 100 mg カプセル剤を各 1 カプセル）として投与
投与 B：最小限の絶食（中程度の脂肪食を投与前 1 時間および投与後 2 時間の 2 回摂取）下でパルボシクリブ 125 mg を[redacted]イセチオン酸塩製剤（25 mg および 100 mg カプセル剤を各 1 カプセル）として投与
投与 C：中程度の脂肪食摂取後 25 分にパルボシクリブ 125 mg を初期市販用遊離塩基カプセル剤（125 mg カプセル剤を 1 カプセル）として投与

投与 A：一晩の絶食下でパルボシクリブ 125 mg をイセチオン酸塩製剤（25 mg および 100 mg カプセル剤を各 1 カプセル）として投与。

10 時間（一晩）にわたる絶食下で，約 240 mL（8 oz）の常温水とともにパルボシクリブをイセチオン酸塩製剤(25 mg および 100 mg カプセル剤を各 1 カプセル)として単回投与した。投与後 1 時間からは制限なく飲水できることとした。投与後 4 時間以上は絶食を継続した。

投与 B：最小限の絶食（中程度の脂肪食を投与前 1 時間および投与後 2 時間の 2 回摂取）下でパルボシクリブ 125 mg をイセチオン酸塩製剤（25 mg および 100 mg カプセル剤を各 1 カプセル）として投与。

10 時間（一晩）にわたる絶食下で，1 回目の中程度の脂肪・標準カロリー食（500～700 カロリーで，タンパク質，炭水化物および脂肪のカロリー構成比率は，それぞれ約 15%，50%および 35%）をパルボシクリブのイセチオン酸塩製剤（25 mg および 100 mg カプセル剤を各 1 カプセル）として投与する 1 時間 20 分前に摂取し，食事は 20 分以内に完了し，食事完了後約 1 時間に治験薬を投与することとした。パルボシクリブは約 240 mL（8 oz）の常温水とともに投与した。パルボシクリブ投与後 2 時間に 2 回目の中程度の脂肪・標準カロリー食を摂取することとした。いずれの食事も 20 分以内に完了することとし，投与後 1 時間からは制限なく飲水できることとした。投与後の 2 回目の中程度の脂肪食摂取後 4 時間以上は絶食を継続した。

投与 C：中程度の脂肪食摂取後 25 分にパルボシクリブ 125 mg を遊離塩基製剤（125 mg カプセル 1 カプセル）として投与。

10 時間（一晩）にわたる絶食下で，パルボシクリブの投与前 25 分に推奨されている中程度の脂肪・標準カロリー食（500～700 カロリーで，タンパク質，炭水化物および脂肪のカロリー構成比率は，それぞれ約 15%，50%および 35%）の食事を開始した。食事は 20 分間で完了し，食事完了後約 5 分に治験薬を投与することとした。パルボシクリブ遊離塩基製剤は，約 240 mL（8 oz）の常温水とともに投与した。投与後 1 時間からは制限なく飲水できることとした。投与後 4 時間以上は絶食を継続した。

予定被験者数：36 例

6.1.3. 診断および主な組み入れ基準

被験者は，肥満指数が 17.5～30.5 kg/m^2，体重が 50 kg（110 lbs）超，年齢 18～55 歳の健康な男性または妊娠の可能性のない健康な女性とした。臨床的に重要な血液疾患，腎疾患，内分泌疾患，肺疾患，胃腸疾患，心疾患，肝疾患，精神疾患，神経疾患，アレルギー疾患（薬物アレルギーは含むが，投与時に無治療，無症状の季節性アレルギーは除く）を有する，またはこれらの既往を有する場合，もしくはスクリーニング時に臨床的に重要な臨床所見が認められた場合は，不適格として除外した。

6.1.4. 治験薬，ロット番号，用法および用量

6.1.4.1. 治験薬およびロット番号

治験薬の詳細を Table 6-2 に示す。

Table 6-2. 治験薬の詳細（A5481036 試験）

治験薬	ロット番号	処方番号	含量	剤形
パルボシクリブ 125 mg[a] サイズ#0 赤褐色カプセル	13-109097	D1306462	125 mg	カプセル
パルボシクリブイセチオン酸塩 100 mg[b] （遊離塩基として）サイズ#0 灰色／灰色カプセル	12-005417	D0501705	100 mg	カプセル
パルボシクリブイセチオン酸塩 25 mg[c] （遊離塩基として）サイズ#1 灰色／灰色カプセル	12-005385	D0401369	25 mg	カプセル

a. 初期市販用の遊離塩基 125 mg カプセル
b. [redacted]イセチオン酸塩 100 mg カプセル
c. [redacted]イセチオン酸塩 25 mg カプセル

6.1.4.2. 用法および用量

被験者に治験薬を噛まずにそのまま飲み込むよう指示した。薬物動態（PK）解析用試料の採取日の条件を標準化するために，投与 A および投与 C では，投与後 4 時間は仰臥位となること（血圧，脈拍および心電図測定時は除く）および水以外の飲食を禁止し，投与 B では，投与後の 2 回目の中程度の脂肪食摂取後 4 時間以上は絶食を継続することとした。

6.1.5. 評価項目

6.1.5.1. 薬物動態の評価項目

全試験期間を通して，PK 解析用に約 1.5 mL の血漿が得られる血液試料（4 mL）を，適切なラベルを表示し，かつエチレンジアミン四酢酸二カリウム（K_2EDTA）で処理した採血管に採取した[a]。投与前（0），投与後 1，2，4，6，8，12，24，48，72，96，120 および 144 時間に PK 解析用の血液試料を採取した。バリデーションされた高感度かつ特異的な高速液体クロマトグラフィー

[a] 治験総括報告書 9.5.4.1 項より追記

タンデム質量分析法（HPLC-MS/MS）を使用して，血漿中パルボシクリブ濃度を分析した。濃度－時間データを用い標準的なノンコンパートメント解析により，PK パラメータを算出した。PK 解析では，定量下限未満の試料を 0 ng/mL とした[a]。

6.1.5.2. 有効性の評価項目（該当なし）

本治験では有効性評価を実施しなかった。

6.1.5.3. 安全性の評価項目

安全性は，臨床モニタリング，バイタルサイン（血圧および脈拍），12 誘導心電図，有害事象，および安全性臨床検査により評価した。臨床検査，バイタルサインおよび心電図について臨床的に重要な検査値異常基準を予め定義した[b]。

6.1.6. 統計解析方法

6.1.6.1. 解析対象集団

本治験の組み入れ後に投与を受け，いずれかの投与期に少なくとも 1 濃度が報告された全被験者を PK 濃度解析対象集団と定義し，いずれかの投与期に少なくとも 1 つの主要な PK パラメータが得られた全被験者を PK パラメータ解析対象集団と定義した。また，少なくとも 1 回の治験薬投与を受けた全被験者を安全性の解析対象とした。

6.1.6.2. 統計解析

薬物動態：投与順序，投与期および投与を固定効果とし，投与順序内の被験者をランダム効果とした混合効果モデルを使用して，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}，算出可能な場合），0 時間から最終定量可能時間までの血漿中濃度-時間曲線下面積（AUC_{last}）および最高血漿中濃度（C_{max}）の対数変換値を解析した。本モデルから，調整済み平均値の差（試験投与–対照投与）の推定値および差の 90%信頼区間を求めた。調整済み平均値の差および差の 90%信頼区間を逆対数変換し，調整済み幾何平均値の比（試験投与／対照投与）の推定値および比の 90%信頼区間を求めた。投与 A および投与 B［パルボシクリブイセチオン酸塩製剤（25 mg および 100 mg カプセル剤を各 1 カプセル）を一晩の絶食下または 2 回の中程度の脂肪食の間に投与］を対照投与とし，投与 C（中程度の脂肪食摂取後にパルボシクリブ遊離塩基製剤を投与）を試験投与とした。また，副次解析では，投与 A を対照投与，投与 B を試験投与とした。

AUC_{inf}および C_{max} それぞれの調整済み幾何平均値の比の 90%信頼区間が完全に 80%～125%の範囲内に含まれている場合，試験投与は対照投与と生物学的に同等であると結論することとした。

安全性：安全性の評価（有害事象，臨床検査，バイタイルサインおよび心電図のデータ）を投与別に治験依頼者の報告基準に従って報告した。

---

[a] 治験総括報告書 9.5.4.3 項より追記

[b] 治験総括報告書 9.5.7.3 項および 9.5.7.4 項より追記

6.2. 試験結果

6.2.1. 被験者の内訳および特性

被験者の内訳および解析対象集団を Table 6-3 に示す。組み入れられた全 36 例の被験者が予定された治験薬の投与を受けたが，1 例の被験者は 3 種類のパルボシクリブの投与のうち 2 種類の投与後に有害事象により治験を中止した。

Table 6-3. 被験者の内訳および解析対象集団（A5481036 試験）

	パルボシクリブ 125 mg [redacted] 製剤（絶食）	パルボシクリブ 125 mg [redacted] 製剤（最小限の絶食）	パルボシクリブ 125 mg FB 製剤（食後）
割り付け例（N=36）			
投与	36	36	35
完了	35	36	35
中止 [a]	1	0	0
PK 解析			
濃度	36	36	35
PK パラメータ	36	36	35
安全性解析			
有害事象	36	36	35
臨床検査	36	36	35

引用：治験総括報告書 Table 10 例数
FB = 遊離塩基, [redacted] = [redacted]イセチオン酸塩
a. 中止例は該当被験者が最後に受けた治験薬投与の群として示した。

被験者の人口統計学的特性を Table 6-4 に示す。治験に組み入れられた全 36 例が男性であった。平均年齢は 37.5 歳であり，ほとんどの被験者が黒人（20 例）および白人（10 例）であった。体重の範囲は 57.0～106.0 kg, 身長の範囲は 165～189 cm, および肥満指数の範囲は 20.3～29.9 kg/m^2 であった。

Table 6-4. 人口統計学的特性（A5481036 試験）

	全被験者 男性（N=36）
年齢（例数，歳）	
18-44	26
45-64	10
平均値±標準偏差	37.5±9.7
範囲	21-55
人種（例数）	
白人	10
黒人	20
アジア人	1
その他	5
体重（kg)	
平均値±標準偏差	85.1±11.8
範囲	57.0-106.0
肥満指数（kg/m^2）[a]	
平均値±標準偏差	26.8±2.7
範囲	20.3-29.9
身長（cm）	
平均値±標準偏差	177.9±5.6
範囲	165-189

引用：治験総括報告書 Table 12
a. 体重/(身長 × 0.01)^2

6.2.2. 薬物動態の結果

投与 A（対照投与）は，一晩絶食下でのイセチオン酸塩製剤（25 mg および 100 mg カプセル剤を各 1 カプセル）投与であった。投与 B（対照投与）は，最小限の絶食（中程度の脂肪食を投与前 1 時間および投与後 2 時間の 2 回摂取）下でのイセチオン酸塩製剤（25 mg および 100 mg カプセル剤を各 1 カプセル）投与であった。投与 C（試験投与）は，中程度の脂肪食摂取後 25 分での遊離塩基製剤（125 mg カプセル剤を 1 カプセル）投与であった。PK パラメータの記述的要約を Table 6-5 に，パルボシクリブの PK パラメータの統計学的比較の要約を Table 6-6 に示す。

試験投与および対照投与の条件下で同用量（125 mg）のパルボシクリブを単回経口投与したとき，血漿中濃度の中央値の時間推移は，試験投与および対照投与で同様であった。全般的に，吸収速度に明らかな差は認められず，最高血漿中濃度到達時間（T_{max}）の中央値は，全投与で 6.01～8.00 時間の範囲であった（Table 6-5）。C_{max} 到達後の血漿中パルボシクリブ濃度の中央値は，全投与で平行して低下し，終末相における消失半減期（$t_{½}$）の平均値は全投与で約 22～23 時間であった（Table 6-5）。

絶食下でパルボシクリブ 125 mg をイセチオン酸塩製剤（25 mg および 100 mg カプセル剤を各 1 カプセル）として投与（対照投与，投与 A）したときに対して，食後（中程度の脂肪食摂取後 25 分）にパルボシクリブ 125 mg を遊離塩基製剤として投与（試験投与，投与 C）したときの，パルボシクリブの AUC_{inf} および C_{max} の調整済み幾何平均値（試験投与／対照投与）の比（90%信頼区間）は，それぞれ 110.93%（106.65%，115.38%）および 105.20%（100.54%，110.07%）であった。AUC_{inf} および C_{max} の調整済み幾何平均値の比の 90%信頼区間はいずれも生物学的同等性判定基準（80%～125%）の範囲内に含まれていた（Table 6-6）。

最小限の絶食（中程度の脂肪食を投与前 1 時間および投与後 2 時間の 2 回摂取）下でパルボシクリブ 125 mg をイセチオン酸塩製剤（25 mg および 100 mg カプセル剤を各 1 カプセル）として投与（対照投与，投与 B）したときに対して，食後（中程度の脂肪食摂取後 25 分）にパルボシクリブ 125 mg を遊離塩基製剤にて投与（試験投与，投与 C）したときの，パルボシクリブの AUC_{inf} および C_{max} の調整済み幾何平均値（試験投与／対照投与）の比（90%信頼区間）は，それぞれ 102.06%（98.12%，106.16%）および 97.78%（93.46%，102.31%）であった。AUC_{inf} および C_{max} の調整済み幾何平均値の比の 90%信頼区間はいずれも生物学的同等性判定基準（80%～125%）の範囲内に含まれていた（Table 6-6）。

絶食下でパルボシクリブ 125 mg をイセチオン酸塩製剤（25 mg および 100 mg カプセル剤を各 1 カプセル）として投与（対照投与，投与 A）したときに対して，最小限の絶食（中程度の脂肪食を投与前 1 時間および投与後 2 時間の 2 回摂取）下でパルボシクリブ 125 mg をイセチオン酸塩製剤（25 mg および 100 mg カプセル剤を各 1 カプセル）として投与（試験投与，投与 B）したときの，パルボシクリブの AUC_{inf} および C_{max} の調整済み幾何平均値（試験投与／対照投与）の比（90%信頼区間）は，それぞれ 108.69%（104.54%，113.00%）および 107.58%（102.87%，112.51%）であった。AUC_{inf} および C_{max} の調整済み幾何平均値の比の 90%信頼区間はいずれも生物学的同等性判定基準（80%～125%）の範囲内に含まれていた（Table 6-6）。

パルボシクリブの AUC_{inf} および C_{max} の被験者間のばらつき［変動係数（%CV）］はすべての投与にわたって 23%～33%の範囲であった（Table 6-5）。

Table 6-5. 単回経口投与したときの血漿中パルボシクリブの PK パラメータの要約（A5481036 試験）

	PK パラメータの投与別要約統計量 [a]		
パラメータ（単位）	投与 A パルボシクリブ 125 mg [redacted] 製剤（絶食） (N=36)	投与 B パルボシクリブ 125 mg [redacted] 製剤（最小限の絶食） (N=36)	投与 C パルボシクリブ 125 mg FB 製剤（食後） (N=35)
n	36	36	35
AUC_{inf} (ng•h/mL)	1468 (28)	1596 (23)	1624 (26)
AUC_{last} (ng•h/mL)	1425 (28)	1553 (23)	1580 (27)
T_{last} (h)	120 (72.0-144)	120 (96.0-144)	120 (96.0-144)
C_{max} (ng/mL)	50.51 (33)	54.34 (25)	52.98 (32)
T_{max} (h)	6.01 (4.02-12.0)	6.02 (4.00-8.02)	8.00 (6.00-12.0)
$t_{½}$ (h)	22.7 (4.09)	22.6 (4.45)	22.4 (3.64)
CL/F (L/h)	85.15 (28)	78.27 (23)	76.93 (26)
V_z/F (L)	2748 (28)	2510 (22)	2453 (26)

%CV = 変動係数（%），AUC_{inf} = 0 時間から無限大時間までの血漿中濃度-時間曲線下面積，AUC_{last} = 0 時間から最終定量可能時間までの血漿中濃度-時間曲線下面積，CL/F = 見かけの経口クリアランス，C_{max} = 最高血漿中濃度，FB = 遊離塩基，[redacted] = [redacted]イセチオン酸塩，n = $t_{½}$，AUC_{inf}，CL/F および V_z/F の評価例数，PK = 薬物動態，$t_{½}$ = 終末相における消失半減期，T_{last} = 最終定量可能時間，T_{max} = 最高血漿中濃度到達時間，V_z/F =見かけの分布容積

a. T_{max} および T_{last} は中央値（範囲），$t_{½}$は算術平均値（±標準偏差），その他は幾何平均値（幾何%CV）を示した。

Table 6-6. 血漿中パルボシクリブの PK パラメータの投与間比較の要約（A5481036 試験）

パラメータ（単位）	調整済み幾何平均値		調整済み幾何平均値の比（試験投与／対照投与）[a]	比の 90% CI [a]
	試験投与	対照投与		
パルボシクリブ 125 mg [redacted] 製剤（最小限の絶食）（投与 B：対照投与）に対するパルボシクリブ 125 mg FB 製剤（食後）（投与 C：試験投与）				
AUC_{inf} (ng•h/mL)	1629	1596	102.06	(98.12, 106.16)
AUC_{last} (ng•h/mL)	1584	1553	101.98	(97.92, 106.21)
C_{max} (ng/mL)	53.13	54.34	97.78	(93.46, 102.31)
パルボシクリブ 125 mg [redacted] 製剤（絶食）（投与 A：対照投与）に対するパルボシクリブ 125 mg FB 製剤（食後）（投与 C：試験投与）				
AUC_{inf} (ng•h/mL)	1629	1468	110.93	(106.65, 115.38)
AUC_{last} (ng•h/mL)	1584	1425	111.15	(106.72, 115.76)
C_{max} (ng/mL)	53.13	50.51	105.20	(100.54, 110.07)
パルボシクリブ 125 mg [redacted] 製剤（絶食）（投与 A：対照投与）に対するパルボシクリブ 125 mg [redacted] 製剤（最小限の絶食）（投与 B：試験投与）				
AUC_{inf} (ng•h/mL)	1596	1468	108.69	(104.54, 113.00)
AUC_{last} (ng•h/mL)	1553	1425	108.99	(104.69, 113.46)
C_{max} (ng/mL)	54.34	50.51	107.58	(102.87, 112.51)

AUC_{inf} = 0 時間から無限大時間までの血漿中濃度-時間曲線下面積，AUC_{last} = 0 時間から最終定量可能時間までの血漿中濃度-時間曲線下面積，C_{max} = 最高血漿中濃度，CI = 信頼区間，FB = 遊離塩基，[redacted] = [redacted]イセチオン酸塩

a. 比およびその 90% CI を百分率で示した。

6.2.3. 有効性の結果（該当なし）

本治験では有効性の評価を実施しなかった。

6.2.4. 安全性の結果

有害事象の要約を Table 6-7 に示す。本治験中に死亡，重篤な有害事象，重度の有害事象，有害事象による減量または休薬はなかった。1 例の被験者が有害事象［アラニンアミノトランスフェラーゼ増加：基準値上限（ULN）の 2 倍，中等度，治験薬と関連あり，回復］により投与期 2（絶食下でのパルボシクリブイセチオン酸塩製剤投与）の終了時に治験薬の投与を中止した。

Table 6-7. 有害事象の要約（A5481036 試験）

	パルボシクリブ 125 mg [redacted] 製剤（絶食）(N=36)		パルボシクリブ 125 mg [redacted] 製剤（最小限の絶食）(N=36)		パルボシクリブ 125 mg FB 製剤（食後）(N=35)	
	因果関係を問わない	治験薬と関連あり	因果関係を問わない	治験薬と関連あり	因果関係を問わない	治験薬と関連あり
有害事象発現件数	23	11	21	10	15	6
有害事象発現例数	11	8	9	5	10	4
重篤な有害事象発現例数 [a]	0	0	0	0	0	0
重度の有害事象発現例数	0	0	0	0	0	0
有害事象により投与を中止した例数	1	1	0	0	0	0
有害事象により減量または休薬した例数	0	0	0	0	0	0

引用：治験総括報告書 Table 15 例数

FB = 遊離塩基，[redacted] = [redacted]イセチオン酸塩

a. 重篤な有害事象は治験責任医師の判断に基づいた。

6.2.4.1. 有害事象

絶食下のパルボシクリブイセチオン酸塩製剤 125 mg 投与では，治験薬との因果関係を問わない有害事象は 11 例に 23 件発現し，そのうち治験責任医師により治験薬と関連があると判断された有害事象は 8 例 11 件であった。最小限の絶食下のパルボシクリブイセチオン酸塩製剤 125 mg 投与では，治験薬との因果関係を問わない有害事象は 9 例に 21 件発現し，そのうち治験責任医師により治験薬と関連があると判断された有害事象は 5 例 10 件であった。食後のパルボシクリブ遊離塩基製剤 125 mg 投与では，治験薬との因果関係を問わない有害事象は 10 例に 15 件発現し，そのうち治験責任医師により治験薬と関連があると判断された有害事象は 4 例 6 件であった。3 種類のいずれのパルボシクリブ製剤においても，主な有害事象は MedDRA 器官別大分類の胃腸障害であった。いずれの投与においても 4 例以上に報告された有害事象はなかった。本治験で発現した有害事象を Table 6-8 に示す。

Table 6-8. 有害事象（A5481036 試験）

	パルボシクリブ 125 mg					
	[redacted] 製剤（絶食） (N=36)		[redacted] 製剤（最小限の絶食） (N=36)		FB 製剤（食後） (N=35)	
器官別大分類 基本語 MedDRA/J v17.1[a]	因果関係を問わない	治験薬と関連あり	因果関係を問わない	治験薬と関連あり	因果関係を問わない	治験薬と関連あり
有害事象発現例数	11	8	9	5	10	4
眼障害	1	0	0	0	1	0
眼の異常感	1	0	0	0	0	0
霧視	0	0	0	0	1	0
胃腸障害	7	7	6	5	5	4
腹部不快感	1	1	2	2	0	0
腹部膨満	0	0	2	2	0	0
便通不規則	1	1	0	0	1	1
便習慣変化	1	1	0	0	0	0
便秘	2	2	1	1	1	1
下痢	1	1	1	1	2	2
口内乾燥	0	0	1	0	0	0
放屁	1	1	2	2	1	1
悪心	3	3	1	1	2	1
嘔吐	1	0	0	0	0	0
一般・全身障害および投与部位の状態	0	0	1	1	2	0
疲労	0	0	1	1	0	0
冷感	0	0	1	0	0	0
血管穿刺部位内出血	0	0	0	0	1	0
血管穿刺部位疼痛	0	0	0	0	1	0
感染症および寄生虫症	1	0	0	0	1	0
口腔ヘルペス	1	0	0	0	1	0
傷害，中毒および処置合併症	1	0	0	0	0	0
裂傷	1	0	0	0	0	0
臨床検査	1	1	0	0	0	0
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	1	1	0	0	0	0
代謝および栄養障害	0	0	1	0	0	0
食欲減退	0	0	1	0	0	0
筋骨格系および結合組織障害	1	0	1	0	1	0
背部痛	0	0	1	0	1	0

Table 6-8. 有害事象（A5481036 試験）

器官別大分類 基本語 MedDRA/J v17.1[a]	パルボシクリブ 125 mg [redacted]製剤（絶食）(N=36) 因果関係を問わない	 治験薬と関連あり	[redacted]製剤（最小限の絶食）(N=36) 因果関係を問わない	 治験薬と関連あり	FB 製剤（食後）(N=35) 因果関係を問わない	 治験薬と関連あり
筋痙縮	1	0	0	0	0	0
神経系障害	4	0	2	0	1	0
浮動性めまい	1	0	0	0	0	0
体位性めまい	1	0	0	0	0	0
頭痛	2	0	2	0	1	0
副鼻腔炎に伴う頭痛	1	0	0	0	0	0
呼吸器，胸郭および縦隔障害	1	0	1	0	1	0
咽喉乾燥	0	0	1	0	0	0
口腔咽頭痛	0	0	0	0	1	0
咽喉刺激感	1	0	0	0	0	0
皮膚および皮下組織障害	1	0	3	0	1	0
皮膚乾燥	0	0	1	0	0	0
そう痒症	0	0	2	0	0	0
発疹	1	0	0	0	0	0
痂皮	0	0	0	0	1	0
血管障害	0	0	1	0	0	0
潮紅	0	0	1	0	0	0

引用：治験総括報告書 Table 15, Table 16 例数
FB = 遊離塩基，[redacted] = [redacted]イセチオン酸塩
a. 解析時のコーディングには MedDRA (version 16.1) を用いた。

6.2.4.2. 死亡（該当なし）

本治験において，死亡例は認められなかった。

6.2.4.3. 重篤な有害事象（該当なし）

本治験において，重篤な有害事象は認められなかった。

6.2.4.4. 有害事象による投与中止

1 例の被験者が有害事象（アラニンアミノトランスフェラーゼ増加：ULN の 2 倍）により投与期 2（絶食下でのパルボシクリブイセチオン酸塩製剤投与）の終了時に治験薬の投与を中止した。

有害事象により投与を中止した被験者の一覧表を Table 6-9 に示す。

Table 6-9. 有害事象により投与を中止した被験者の一覧表（A5481036 試験）

投与群	被験者番号	性別	年齢(歳)	有害事象（基本語）[a]	発現日[b]	消失日[b]	重症度	転帰	因果関係	重篤／非重篤
[redacted]製剤（絶食）	10011010	男	29	アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	19	35	中等度	回復	あり	非重篤

引用：治験総括報告書 Table 14.3.1.1.1
[redacted] = [redacted]イセチオン酸塩
a. MedDRA/J v17.1［解析時のコーディングには MedDRA (version 16.1) を用いた。］
b. 治験薬投与初日を第 1 日とする。

6.2.4.5. 臨床検査，バイタルサインおよび心電図

6.2.4.5.1. 臨床検査

アラニンアミノトランスフェラーゼ増加（中等度，回復）を発現した 1 例を除き，いずれの臨床検査値異常も，治験責任医師により臨床的に重要と判断された，または有害事象として報告されたものはなかった。このアラニンアミノトランスフェラーゼ増加（ULN の 2 倍）は治験第 19 日に発現し（ALT 最高値：治験第 22 日に 84 IU/L），その他のアミノトランスフェラーゼまたは総ビリルビン上昇の併発は認められなかった。また，臨床的に重要な検査値異常基準（>3 × ULN）または Hy`s Law の基準は満たさなかったが，治験薬と関連のある有害事象として報告された。治験第 35 日に ALT 値（34 IU/L）が 0～41 IU/L の基準値内まで回復し，本事象は消失と判断された。

6.2.4.5.2. バイタルサインおよび心電図

いずれのバイタルサインおよび心電図異常も，治験責任医師により臨床的に重要と判断された，または有害事象として報告されたものはなかった。

6.3. 結論

- 絶食下でイセチオン酸塩製剤（25 mg および 100 mg カプセル剤を各 1 カプセル）を投与したとき（絶食下投与でのイセチオン酸塩製剤）に対して，中程度の脂肪食摂取後 25 分に遊離塩基製剤を投与（食後投与時の遊離塩基製剤）したときの，パルボシクリブの AUC_{inf} および C_{max} の調整済み幾何平均値の比（食後投与時の遊離塩基製剤／絶食下投与でのイセチオン酸塩製剤）の 90%信頼区間はいずれも生物学的同等性判定基準（80%～125%）の範囲内に含まれていたことから，食後投与時の遊離塩基製剤は絶食下投与でのイセチオン酸塩製剤と生物学的に同等であることが示された。

- 最小限の絶食下でイセチオン酸塩製剤（25 mg および 100 mg カプセル剤を各 1 カプセル）を投与したとき（最小限の絶食下投与でのイセチオン酸塩製剤）に対して，中程度の脂肪食摂取後 25 分に遊離塩基製剤を投与（食後投与時の遊離塩基製剤）したときの，パルボシクリブの AUC_{inf} および C_{max} の調整済み幾何平均値の比（食後投与時の遊離塩基製剤／最小限の絶食下投与でのイセチオン酸塩製剤）の 90%信頼区間はいずれも生物学的同等性判定基準（80%～125%）の範囲内に含まれていたことから，食後投与時の遊離塩基製剤は最小限の絶食下投与でのイセチオン酸塩製剤と生物学的に同等であることが示された。

- 本治験の結果から，食後投与時の遊離塩基製剤は，一晩絶食下および最小限の絶食下投与でのイセチオン酸塩製剤（25 mg および 100 mg カプセル剤を各 1 カプセル）と生物学的に同等であることが示され，食後投与する遊離塩基製剤を市販製剤とすることを支持する結果であった。

- 絶食下でイセチオン酸塩製剤（25 mg および 100 mg カプセル剤を各 1 カプセル）を投与したとき（絶食下投与でのイセチオン酸塩製剤）に対して，最小限の絶食下でイセチオン酸塩製剤（25 mg および 100 mg カプセル剤を各 1 カプセル）を投与（最小限の絶食下投与でのイセチオン酸塩製剤）したときの，パルボシクリブの AUC_{inf} および C_{max} の調整済み幾何平均値の比（最小限の絶食下投与でのイセチオン酸塩製剤／絶食下投与でのイセチオン酸塩製剤）の 90%信頼区間はいずれも生物学的同等性判定基準（80%～125%）の範囲内に含まれていたこ

とから，最小限の絶食下投与でのイセチオン酸塩製剤は絶食下投与でのイセチオン酸塩製剤と生物学的に同等であることが示された。

- 健康被験者において，パルボシクリブ 125 mg（絶食下投与でのイセチオン酸塩製剤，最小限の絶食下投与でのイセチオン酸塩製剤および食後投与時の遊離塩基製剤）の単回経口投与時の安全性および忍容性は概して良好であった。

7. A5481040 試験（参考資料：5.3.1.2.5）

治験の標題: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

7.1. 試験概要

治験実施施設：1 施設（米国）

公表文献：なし

治験期間：2014 年 3 月 18 日～2014 年 5 月 8 日

開発段階：第 1 相

7.1.1. 目的

主要目的：

- 健康被験者において, 食後にパルボシクリブ 125 mg を単回経口投与したときのパルボシクリブカプセル剤（原薬粒子径 [redacted] µm，溶出水準 1）に対するパルボシクリブカプセル剤（原薬粒子径 [redacted] µm，溶解水準 1）の相対的バイオアベイラビリティを評価する。
- 健康被験者において, 食後にパルボシクリブ 125 mg を単回経口投与したときのパルボシクリブカプセル剤（原薬粒子径 [redacted] µm，溶出水準 1）に対するパルボシクリブカプセル剤（原薬粒子径 [redacted] µm，溶出水準 2）の相対的バイオアベイラビリティを評価する。

副次目的：

- 健康被験者において，本治験で用いられたすべての種類のパルボシクリブ製剤の食後投与時の安全性と忍容性を評価する。

7.1.2. 治験デザイン

本治験は，健康被験者における，非盲検，無作為化，3 期，6 投与順，単回投与クロスオーバー試験として実施した。

- 投与 A（対照製剤）：パルボシクリブカプセル 125 mg 剤（原薬粒子径 [redacted] µm，溶出水準 1，第 3 相試験用最終遊離塩基カプセル剤）の単回投与。
- 投与 B（試験製剤）：パルボシクリブカプセル 125 mg 剤（原薬粒子径 [redacted] µm，溶出水準 1）の単回投与。
- 投与 C（試験製剤）：パルボシクリブカプセル 125 mg 剤（原薬粒子径 [redacted] µm，溶出水準 2）の単回投与。

各試験期間で定めた薬物動態（PK）解析用試料の採取を完了し評価可能となる被験者を約 24 例確保するため，約 30 例の被験者を組み入れることとした。治験は 3 種類の投与（A，B および C）から構成された。各被験者に治験薬を食後投与し，各投与の間は 10 日間以上の休薬期間を設け

ることとした。投与後 120 時間まで，PK 解析用試料を採取することとした。被験者は，6 つの投与順序のうちの 1 つに無作為に割り付けられた（Table 7-1）。

Table 7-1. 投与順序（A5481040 試験）

投与順序	投与期 1		投与期 2		投与期 3
1（N=5）	C		B		A
2（N=5）	A		C		B
3（N=5）	B	休薬期間	A	休薬期間	C
4（N=5）	A		B		C
5（N=5）	B		C		A
6（N=5）	C		A		B

投与 A（対照製剤）：パルボシクリブカプセル 125 mg 剤（原薬粒子径 [redacted] μm 溶出水準 1，第 3 相試験用最終遊離塩基カプセル剤）の単回投与
投与 B（試験製剤）：パルボシクリブカプセル 125 mg 剤（原薬粒子径 [redacted] μm 溶出水準 1）の単回投与
投与 C（試験製剤）：パルボシクリブカプセル 125mg 剤（原薬粒子径 [redacted] μm 溶出水準 2）の単回投与

7.1.3. 診断および主な組み入れ基準

被験者は，肥満指数が 17.5～30.5 kg/m^2，体重が 50 kg（110 lbs）超，年齢 18～55 歳の健康な男性または妊娠の可能性のない健康な女性とした。

7.1.4. 治験薬，ロット番号，用法および用量

7.1.4.1. 治験薬およびロット番号

治験薬の詳細を Table 7-2 に示す。

Table 7-2. 治験薬の詳細（A5481040 試験）

治験薬	ロット番号	処方番号	含量	剤形
パルボシクリブ 125 mg サイズ#0 赤褐色カプセル	13-107704	D1200259	125 mg	カプセル
パルボシクリブ 125 mg サイズ#0 赤褐色カプセル	13-107781	D1200259	125 mg	カプセル
パルボシクリブ 125 mg サイズ#0 赤褐色カプセル	13-107870	D1200259	125 mg	カプセル

7.1.4.2. 用法および用量

被験者は，10 時間（一晩）にわたる絶食下で，パルボシクリブ投与前約 30 分に，推奨されている中程度の脂肪を含む標準カロリー食（500～700 カロリーで，タンパク質，炭水化物および脂肪のカロリーの構成比率は，それぞれ約 15%，50%および 35%）の食事を開始した。被験者は食事を 20 分以内に完了し，治験薬は食事完了後約 10 分に投与された。パルボシクリブは約 240 mL（8 oz）の常温の水とともに投与した。

7.1.5. 評価項目

7.1.5.1. 薬物動態の評価項目

投与前（朝食前）および投与後 1，2，4，6，8，12，24，48，72，96 および 120 時間に，PK 解析用に約 1.5 mL の血漿が得られる血液試料（4 mL）を，適切なラベルを表示したエチレンジアミン四酢酸二カリウム（K_2EDTA）で処理した採血管に採取した[a]。バリデーションされた高感度かつ特異的な高速液体クロマトグラフィータンデム質量分析法（HPLC-MS/MS）を使用して血漿中パルボシクリブ濃度を分析した。濃度 - 時間データを用いた標準ノンコンパートメント解析により，PK パラメータを算出した。PK 解析では，定量下限未満の試料を 0 ng/mL とした[b]。

7.1.5.2. 有効性の評価項目（該当なし）

本治験では有効性の評価を実施しなかった。

7.1.5.3. 安全性の評価項目

安全性は，有害事象，臨床検査，身体的検査，バイタルサインおよび心電図により評価した。臨床検査，バイタルサインおよび心電図について臨床的に重要な検査値異常基準を予め定義した[c]。

7.1.6. 統計解析方法

7.1.6.1. 解析対象集団

本治験で無作為化後に投与を受け，いずれかの投与期に少なくとも 1 濃度が報告された全被験者を PK 濃度解析対象集団と定義し，いずれかの投与期に少なくとも 1 つの主要な PK パラメータが得られた全被験者を PK パラメータ解析対象集団と定義した。また，少なくとも 1 回の治験薬投与を受けた全被験者を安全性の解析対象とした。

7.1.6.2. 統計解析

薬物動態：投与順序，投与期および投与を固定効果とし，投与順序内の被験者をランダム効果とした混合効果モデルを使用して，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}）（算出可能なデータの場合），0 時間から最終定量可能時間までの血漿中濃度-時間曲線下面積（AUC_{last}）および最高血漿中濃度（C_{max}）の対数変換値を解析した。本モデルから，調整済み平均値の差（試験製剤−対照製剤）の推定値およびその 90%信頼区間を求めた。調整済み平均値の差およびその 90%信頼区間を逆対数変換し，調整済み幾何平均値の比（試験製剤／対照製剤）の推定値およびその 90%信頼区間を求めた。投与 A（原薬粒子径 [redacted] μm，溶出水準 1）を対照製剤とし，投与 B（原薬粒子径 [redacted] μm，溶出水準 1）および投与 C（原薬粒子径 [redacted] μm，溶出水準 2）を試験製剤とした。

[a] 治験総括報告書 9.5.4.1 項より追記

[b] 治験総括報告書 9.5.4.3 項より追記

[c] 治験総括報告書 9.5.7.3 項および 9.5.7.4 項より追記

パルボシクリブの AUC_{inf}，$AUC_{last,}$，C_{max}，最高血漿中濃度到達時間（T_{max}），最終定量可能時間（t_{last}），終末相における消失半減期（$t_{1/2}$），経口投与後の見かけの経口クリアランス（CL/F）および経口投与後の見かけの分布容積（V_z/F）は，投与別に記述的に要約した。濃度は予定の PK 解析用試料採取時間および投与別に一覧表を作成し，記述的に要約した。濃度 - 時間データの各被験者および要約プロファイル（中央値および平均値）は，投与別にプロットした。試料採取時間別の要約統計量および要約プロットでは予定の PK 解析用試料採取時間を用い，時間別および被験者別のプロットでは PK 解析用試料採取時間の実測値を用いた。

安全性：安全性の評価は治験依頼者の報告基準に従って要約した。

7.2. 試験結果

7.2.1. 被験者の内訳および特性

治験薬投与に割り付けられた全 30 例の被験者が治験薬の投与を受け，本治験を完了した。治験を中止した被験者はいなかった。全被験者が PK および安全性の解析対象となった（Table 7-3）。

Table 7-3. 被験者の内訳および解析対象集団（A5481040 試験）

	パルボシクリブ 125 mg（[redacted] µm，溶出水準 1）	パルボシクリブ 125 mg（[redacted] µm，溶出水準 1）	パルボシクリブ 125 mg（[redacted] µm，溶出水準 2）
割り付け例（N=30）			
投与	30	30	30
完了	30	30	30
中止	0	0	0
PK 解析			
濃度	30	30	30
PK パラメータ	30	30	30
安全性解析			
有害事象	30	30	30
臨床検査	30	30	30

PK = 薬物動態 例数

全 30 例の被験者が健康な男性であった。人種は黒人 18 例，白人 5 例，アジア人 1 例，その他 6 例であった。年齢および肥満指数の平均値は，それぞれ 38.5 歳（範囲 23～55 歳）および 26.8 kg/m^2（範囲 20.6～30.0 kg/m^2）であった（Table 7-4）。

Table 7-4. 人口統計学的特性（A5481040 試験）

	全被験者 男性 (N=30)
年齢（例数，歳）	
18-44	20
45-64	10
平均値±標準偏差	38.5±9.1
範囲	23-55
人種（例数）	
白人	5
黒人	18
アジア人	1
その他	6
体重（kg）	
平均値±標準偏差	84.3±11.5
範囲	62.9-103.7
肥満指数（kg/m^2）[a]	
平均値±標準偏差	26.8±3.0
範囲	20.6-30.0
身長（cm）	
平均値±標準偏差	177.2±6.7
範囲	160-189

引用：治験総括報告書 Table 11
a. 体重/(身長 × 0.01)^2

7.2.2. 薬物動態の結果

全投与の PK パラメータの記述的要約を Table 7-5 に示す。T_{max} の中央値は，全投与で同様（8 時間）であり，見かけの終末相における消失半減期（$t_{½}$）の平均値は全投与で同様（約 22 時間）であった。投与間の比較の統計解析結果を Table 7-6 に示す。パルボシクリブカプセル剤（原薬粒子径 [redacted] µm，溶出水準 1）に対するパルボシクリブの AUC_{inf} の調整済み幾何平均値の比（90%信頼区間）は，パルボシクリブカプセル剤（原薬粒子径 [redacted] µm，溶出水準 1）で 100.00%（96.87%, 103.23%），パルボシクリブカプセル剤（原薬粒子径 [redacted] µm，溶出水準 2）では 99.31%（96.20%, 102.52%）であった。

パルボシクリブカプセル剤（原薬粒子径 [redacted] µm，溶出水準 1）に対するパルボシクリブの C_{max} の調整済み幾何平均値の比（90%信頼区間）は，パルボシクリブカプセル剤（原薬粒子径 [redacted] µm，溶出水準 1）で 100.38%（95.97%, 104.99%），パルボシクリブカプセル剤（原薬粒子径 [redacted] µm，溶出水準 2）では 98.68%（94.35%, 103.22%）であった。

AUC_{inf} および C_{max} の被験者間のばらつきはすべての投与で低く，同様な値を示し，変動係数（%CV）は AUC_{inf} で 20%～23%，C_{max} で 21%～27%であった。

Table 7-5. 単回経口投与したときの血漿中パルボシクリブの PK パラメータの投与別要約（A5481040 試験）

	投与別パラメータ要約統計量 [a]		
パラメータ（単位）	パルボシクリブ 125 mg（[redacted] µm，溶出水準 1）(N=30)	パルボシクリブ 125 mg（[redacted] µm，溶出水準 1）(N=30)	パルボシクリブ 125 mg（[redacted] µm，溶出水準 2）(N=30)
n	30	30	30
AUC_{inf} (ng•h/mL)	1569 (20)	1569 (23)	1558 (21)
AUC_{last} (ng•h/mL)	1515 (20)	1511 (23)	1507 (21)
T_{last} (h)	120 (96.0-120)	120 (72.0-120)	120 (96.0-120)
C_{max} (ng/mL)	50.42 (21)	50.61 (22)	49.76 (27)
T_{max} (h)	8.00 (6.00-12.0)	8.00 (6.00-12.0)	8.00 (6.00-12.2)
$t_{½}$ (h)	22.35±3.7654	22.53±3.5950	22.40±3.5033
CL/F (L/h)	79.68 (20)	79.66 (23)	80.26 (21)
V_z/F (L)	2533 (17)	2559 (18)	2564 (22)

%CV =変動係数（%），AUC_{inf} = 0 時間から無限大時間までの血漿中濃度-時間曲線下面積，AUC_{last} = 0 時間から最終定量可能時間までの血漿中濃度-時間曲線下面積，CL/F=見かけの経口クリアランス，C_{max} = 最高血漿中濃度，n = $t_{½}$，AUC_{inf}，CL/F および V_z/F の評価例数，$t_{½}$ = 終末相における消失半減期，T_{last} =最終定量可能時間，T_{max} = 最高血漿中濃度到達時間，V_z/F=見かけの分布容積

a T_{max} および T_{last} は中央値（範囲），$t_{½}$は算術平均値（±標準偏差），その他は幾何平均値（幾何%CV）で示した。

Table 7-6. パルボシクリブの PK パラメータの投与間比較の要約（A5481040 試験）

パラメータ（単位）	調整済み幾何平均値		調整済み幾何平均値の比（試験製剤／対照製剤）[a]	比の 90%CI[a]
	試験製剤	対照製剤		
	パルボシクリブ 125 mg（[redacted] µm，溶出水準 1）（対照製剤）に対するパルボシクリブ 125 mg（[redacted] µm，溶出水準 1）（試験製剤）			
AUC_{inf} (ng•h/mL)	1569	1569	100.00	(96.87, 103.23)
AUC_{last} (ng•h/mL)	1511	1515	99.77	(96.44, 103.22)
C_{max} (ng/mL)	50.61	50.42	100.38	(95.97, 104.99)
	パルボシクリブ 125 mg（[redacted] µm，溶出水準 1）（対照製剤）に対するパルボシクリブ 125 mg（[redacted] µm，溶出水準 2）（試験製剤）			
AUC_{inf} (ng•h/mL)	1558	1569	99.31	(96.20, 102.52)
AUC_{last} (ng•h/mL)	1507	1515	99.47	(96.15, 102.91)
C_{max} (ng/mL)	49.76	50.42	98.68	(94.35, 103.22)

AUC_{inf} = 0 時間から無限大時間までの血漿中濃度-時間曲線下面積，AUC_{last} = 0 時間から最終定量可能時間までの血漿中濃度-時間曲線下面積，C_{max} =最高血漿中濃度，CI = 信頼区間，PK = 薬物動態

a 比およびその 90% CI は百分率（%）で示した。

7.2.3. 有効性の結果（該当なし）

本治験では有効性の評価を実施しなかった。

7.2.4. 安全性の結果

パルボシクリブ 125 mg 剤（原薬粒子径 [redacted] µm，溶出水準 1）で 2 例（6.7%）2 件，パルボシクリブ 125 mg 剤（原薬粒子径 [redacted] µm, 溶出水準 1）で 6 例（20.0%）13 件，およびパルボシクリブ 125 mg 剤（原薬粒子径 [redacted] µm，溶出水準 2）で 4 例（13.3%）6 件の有害事象が認められた。このうち，治験責任医師により治験薬と関連があると判断された有害事象は，パルボシクリブ 125 mg 剤（原薬粒子径 [redacted] µm, 溶出水準 1）で 1 例（3.3%）1 件，パルボシクリブ 125 mg 剤（原薬粒子径 [redacted] µm,

溶出水準 1）で 4 例（13.3%）8 件，パルボシクリブ 125 mg 剤（原薬粒子径 [redacted] μm，溶出水準 2）で 2 例（6.7%）2 件であった。本治験中に死亡，重篤な有害事象，重度の有害事象，有害事象による投与中止，減量または休薬の報告はなく，すべての有害事象の重症度は軽度であり，回復が認められた（Table 7-7）。

Table 7-7. 有害事象の要約（A5481040 試験）

	パルボシクリブ 125 mg（[redacted] μm，溶出水準 1）(N=30)		パルボシクリブ 125 mg（[redacted] μm，溶出水準 1）(N=30)		パルボシクリブ 125 mg（[redacted] μm，溶出水準 2）(N=30)	
	因果関係を問わない	治験薬と関連あり	因果関係を問わない	治験薬と関連あり	因果関係を問わない	治験薬と関連あり
有害事象発現件数	2	1	13	8	6	2
有害事象発現例数	2	1	6	4	4	2
重篤な有害事象発現例数	0	0	0	0	0	0
重度の有害事象発現例数	0	0	0	0	0	0
有害事象により投与を中止した例数	0	0	0	0	0	0
有害事象により減量または休薬した例数	0	0	0	0	0	0

引用：治験総括報告書 Table 14

7.2.4.1. 有害事象

最もよくみられた有害事象の器官別大分類は胃腸障害および神経系障害であった。パルボシクリブ 125 mg 剤（原薬粒子径 [redacted] μm，溶出水準 1）で悪心が 2 例に発現したが，これを除き，2 例以上の被験者で発現した有害事象はなかった。本治験で発現した有害事象を Table 7-8 に示す。

Table 7-8. 有害事象（A5481040 試験）

器官別大分類 基本語 MedDRA/J v17.1[a]	パルボシクリブ 125 mg（[redacted] μm，溶出水準 1）(N=30)		パルボシクリブ 125 mg（[redacted] μm，溶出水準 1）(N=30)		パルボシクリブ 125 mg（[redacted] μm，溶出水準 2）(N=30)	
	因果関係を問わない	治験薬と関連あり	因果関係を問わない	治験薬と関連あり	因果関係を問わない	治験薬と関連あり
有害事象発現例数	2	1	6	4	4	2
胃腸障害	0	0	3	3	3	2
アフタ性口内炎	0	0	0	0	1	0
便秘	0	0	0	0	1	1
下痢	0	0	1	0	0	0
放屁	0	0	1	1	1	1
悪心	0	0	2	2	0	0
嘔吐	0	0	1	1	0	0
一般・全身障害および投与部位の状態	1	0	0	0	1	0
血管穿刺部位内出血	1	0	0	0	0	0
血管穿刺部位血腫	0	0	0	0	1	0
血管穿刺部位腫脹	0	0	0	0	1	0
傷害，中毒および処置合併症	0	0	1	0	0	0
擦過傷	0	0	1	0	0	0
神経系障害	1	1	2	1	0	0
浮動性めまい	0	0	1	1	0	0
薬物離脱性頭痛	0	0	1	0	0	0
頭痛	1	1	1	1	0	0
副鼻腔炎に伴う頭痛	0	0	1	1	0	0
腎および尿路障害	0	0	1	1	0	0
頻尿	0	0	1	1	0	0
呼吸器，胸郭および縦隔障害	0	0	1	0	1	0
咳嗽	0	0	1	0	0	0
鼻出血	0	0	0	0	1	0
鼻閉	0	0	1	0	0	0

引用：治験総括報告書 Table 14，Table 15 例数

a. 解析時のコーディングには MedDRA (version 17.0) を用いた。

7.2.4.2. 死亡（該当なし）

本治験において，死亡例は認められなかった。

7.2.4.3. 重篤な有害事象（該当なし）

本治験において，重篤な有害事象は認められなかった。

7.2.4.4. 有害事象による投与中止（該当なし）

本治験において，有害事象による投与中止は認められなかった。

7.2.4.5. 臨床検査，バイタルサインおよび心電図

7.2.4.5.1. 臨床検査

1 件以上の臨床的に重要な臨床検査値異常が認められた被験者は，パルボシクリブ 125 mg 剤（原薬粒子径 [redacted] μm，溶出水準 1）で 5 例（16.7%），パルボシクリブ 125 mg 剤（原薬粒子径 [redacted] μm，溶出水準 1）で 4 例（13.3%），およびパルボシクリブ 125 mg 剤（原薬粒子径 [redacted] μm，溶出水準 2）で 4 例（13.3%）であった。しかしながら，これらの臨床検査値異常の大部分は，ベースライン値でも異常が認められており，治験責任医師により有害事象として報告されたものはなかった。

7.2.4.5.2. バイタルサインおよび心電図

治験責任医師により臨床的に重要と判断された，または有害事象として報告されたバイタルサインおよび心電図はなかった。

7.3. 結論

- 健康被験者において，パルボシクリブ 125 mg を食後に単回経口投与したとき，パルボシクリブカプセル剤（原薬粒子径 [redacted] μm，溶出水準 1）に対するパルボシクリブカプセル剤（原薬粒子径 [redacted] μm，溶出水準 1）の AUC_{inf} および C_{max} の調整済み幾何平均値の比（90%信頼区間）によって測定された相対的バイオアベイラビリティは，それぞれ 100.00%（96.87%, 103.23%）および 100.38%（95.97%, 104.99%）であった。AUC_{inf} および C_{max} それぞれの調整済み幾何平均値の比の 90%信頼区間は生物学的同等性判定基準（80%～125%）の範囲内に含まれていた。

- 健康被験者において，パルボシクリブ 125 mg を食後に単回経口投与したとき，パルボシクリブカプセル剤（原薬粒子径 [redacted] μm，溶出水準 1）に対するパルボシクリブカプセル剤（原薬粒子径 [redacted] μm，溶出水準 2）の AUC_{inf} および C_{max} の調整済み幾何平均値の比（90%信頼区間）によって測定された相対的バイオアベイラビリティは，それぞれ 99.31%（96.20%, 102.52%）および 98.68%（94.35%, 103.22%）であった。AUC_{inf} および C_{max} それぞれの調整済み幾何平均値の比の 90%信頼区間は生物学的同等性判定基準（80%～125%）の範囲内に含まれていた。

- 健康被験者において，パルボシクリブ 125 mg をパルボシクリブカプセル剤（原薬粒子径 [redacted] μm，溶出水準 1），パルボシクリブカプセル剤（原薬粒子径 [redacted] μm，溶出水準 1）およびパルボシクリブカプセル剤（原薬粒子径 [redacted] μm，溶出水準 2）として食後に単回経口投与したときの安全性および忍容性は概して良好であった。

8. A5481011 試験（評価資料：5.3.3.1.1）

治験の標題：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

8.1. 試験概要

治験実施施設：1 施設（米国）

公表文献：なし

治験期間：2013 年 1 月 31 日～2013 年 3 月 13 日

開発段階：第 1 相

8.1.1. 目的

- ヒトにおけるパルボシクリブおよびパルボシクリブ関連物質の主要消失経路を検討する。
- 約 100 μCi の[^{14}C]パルボシクリブを含有するパルボシクリブ 125 mg を単回経口投与したときの総放射能の薬物動態（PK）を検討し，パルボシクリブおよびその代謝物である PF-05089326 の PK と比較する。
- 可能な場合，血漿中，尿中および糞中のパルボシクリブの代謝物を同定する。

8.1.2. 治験デザイン

本治験は健康男性被験者 6 例に，約 100 μCi の[^{14}C]パルボシクリブを含有するパルボシクリブ 125 mg を単回経口投与したときのパルボシクリブのマスバランスおよびPK を評価する，非盲検，単回投与，単一施設試験として実施した。

被験者は第 0 日に一晩絶食し，投与後は絶食を少なくとも 4 時間継続した（治験薬の投与 1 時間前までおよび投与後 30 分以降は水の摂取可能）。第 1 日に各被験者に約 100 μCi の[^{14}C]パルボシクリブを含有するパルボシクリブ 125 mg を単回経口投与した。規定された時点に一連の血液試料を 9 日間採取した。投与直前および治験終了まで 24 時間間隔で全尿を採取した。第 0 日から治験終了時まで，便通時に糞便を採取した。以下の条件のいずれかを満たすまでは，第 9 日の朝までもしくは必要に応じてそれ以降も試料の採取を連日実施した。

- 排泄物（尿糞）中に回収された放射能量が投与放射能の 90%以上であった場合，または
- 連続 2 日間に排泄物（尿糞）中に回収された放射能量が投与放射能の 1%未満であった場合（連続 2 日間の尿糞中の合計が 1%未満）

予定被験者数：6 例

8.1.3. 診断および主な組み入れ基準

被験者は年齢 18～55 歳の健康な男性で，肥満指数が 17.5～30.5 kg/m^2 および体重が 50 kg（110 lbs）超であり，同意説明文書に署名し，治験手順を遵守する意思と能力を有する者とした。

8.1.4. 治験薬，ロット番号，用法および用量

8.1.4.1. 治験薬およびロット番号

治験薬の詳細を Table 8-1 に示す。

Table 8-1. 治験薬の詳細（A5481011 試験）

治験薬	組成	含量	処方番号	ロット番号
^{14}C パルボシクリブ	原薬	1.0000	000007718	PFX00139
メチルセルロース，A4M Premium, PhEur/USP	添加剤	該当なし	000006063	GRO6154

PhEur=欧州薬局方，USP=米国薬局方

8.1.4.2. 用法および用量

8 時間絶食後，午前 8 時（±2 時間）に治験薬（約 100 μCi の[^{14}C]パルボシクリブを含有するパルボシクリブ 125 mg）を投与した。治療実施医療機関の担当者が治験薬を計 240 mL の常温水と共に投与した。

8.1.5. 評価項目

8.1.5.1. 薬物動態，マスバランスおよび代謝プロファイリングの評価

パルボシクリブ，PF-05089326 および総放射能分析用の血漿

投与前（10 mL），投与後 1，2，4，6，8，12，24，36，48，72，96，120，144，168 および 192 時間（各 15 mL）に，留置カテーテルまたは静脈穿刺により，適切なラベルを表示したエチレンジアミン四酢酸二カリウム（K_2EDTA）で処理した真空採血管中に血液試料を採取した。

全血中総放射能分析用の血液試料

総放射能の評価用として，第 0 日，投与後 4，24，48 および 72 時間に留置カテーテルまたは静脈穿刺により，適切なラベルを表示した K_2EDTA 処理した真空採血管中に 1 mL の血液試料を採取した。

総放射能，薬物動態および代謝プロファイリング用の尿試料

投与前および治験終了まで 24 時間間隔で全尿を採取した。

総放射能および代謝プロファイリング用の糞便試料

第 0 日から第 1 日の投与前までおよび治験終了まで便通時に糞便を採取した。

8.1.5.2. 有効性の評価項目（該当なし）

本治験では有効性評価を実施しなかった。

8.1.5.3. 安全性の評価項目

有害事象，重篤な有害事象，身体的検査，安全性臨床検査，バイタルサイン（脈拍数，血圧）および心電図を評価した。臨床検査，バイタルサインおよび心電図について臨床的に重要な検査値異常の基準を予め定義し，該当した場合，有害事象として報告した。[a]

8.1.6. 統計解析方法

8.1.6.1. 解析対象集団

本治験で無作為化後に治験薬の投与を受け，少なくとも 1 濃度が報告された全被験者を PK 濃度解析対象集団と定義し，少なくとも 1 つの主要 PK パラメータが得られた全被験者を PK パラメータ解析対象集団と定義した。また，治験薬の投与を受けた全被験者を安全性の解析対象とした。[b]

8.1.6.2. 統計解析

PK パラメータの解析：血漿，全血および赤血球中の総放射能は，容積当たりの未変化体当量（ng-eq/mL）として算出した。可能な場合には，各時点での赤血球中の総放射能濃度（C_{RBC}）を次式：$[C_{WB} - C_P \bullet (1 - HCT)]/HCT$ より算出した。ここで C_{WB}，C_P および HCT は，それぞれ全血中放射能濃度，血漿中放射能濃度，および投与前と退院時のヘマトクリット値の平均値である。C_{RBC} が負の値を示した場合は 0 として報告した。パルボシクリブ，その代謝物 PF-05089326 および総放射能の（全血，血漿，赤血球中）濃度，並びに PK パラメータ（血漿中のみ）を一覧とし，記述統計量を要約した。パルボシクリブ，PF-05089326 および総放射能（全血，赤血球，血漿）の濃度-時間プロファイルをそれぞれの個々の被験者値および中央値を用いてグラフで示した。社内バリデーションされたノンコンパートメント解析（NCA）ソフトウェアを使用して，濃度-時間プロファイルから単回投与後の PK パラメータを算出した。PK パラメータの算出には，実際の PK 試料採取時間を使用した。

マスバランス：尿および糞試料を採取して総放射能を分析した。各時間間隔で排泄された放射能の投与放射能に対する割合（%）および尿および糞中に排泄された総放射能の投与放射能に対する割合（%）を算出した。本治験中に得られた数値データから群平均値を算出した。尿中，糞中およびこれらを合わせた尿糞中の累積放射能回収率を個々の被験者値および平均値の推移としてグラフで示した。算術平均値，中央値，標準偏差（SD）および変動係数（%CV）を要約表に，また尿中，糞中およびこれらを合わせた尿糞中の総放射能回収率を一覧および要約表に示した。

代謝プロファイリング： 血漿，尿および糞試料について，パルボシクリブの代謝プロファイリングの解析を行うこととした。可能な場合には，血漿，尿および糞中のパルボシクリブの主要な代謝物を同定することとした。

安全性：安全性データは図表で示し，適宜，記述的に要約した。[b]

---

[a] 治験総括報告書　9.5.7.3 項および 9.5.7.4 項より追記

[b] 治験総括報告書　9.7.5 項より追記

8.2. 試験結果

8.2.1. 被験者の内訳および特性

本治験に組み入れられた被験者全 6 例に約 100 μCi の[^{14}C]パルボシクリブを含有するパルボシクリブを 125 mg にて単回経口投与した。4 例が治験を完了し，2 例が同意を撤回して治験を中止した。全 6 例の被験者を対象に安全性および PK を評価した（Table 8-2）。

Table 8-2. 被験者内訳（A5481011 試験）

	[^{14}C]パルボシクリブ
割付け例	6
投与	6
治験完了	4
治験中止	2
薬物動態解析	
濃度	6
PK パラメータ	6
安全性解析	
有害事象	6
臨床検査データ	6

被験者2例が同意を撤回して治験第11日に早期退院し，治験の中止とみなされたが，後に「退院前に90% 例数以上の放射能の回収」との退院基準を満たしていたことが判明し，これら2例のデータをすべての解析に含めた。

被験者はすべて男性，年齢 22 歳～48 歳，肥満指数は 22.5～28.8 kg/m^2 であった（Table 8-3）。[a]

Table 8-3. 被験者背景（A5481011 試験）

	全被験者 男性 (N=6)
年齢（歳）	
平均値±標準偏差	33.5±10.0
範囲	22-48
人種（例数）	
白人	5
黒人	1
体重（kg）	
平均値±標準偏差	82.2±7.6
範囲	72.4-91.9
肥満指数（kg/m^2）[a]	
平均値±標準偏差	25.0±2.4
範囲	22.5-28.8
身長（cm）	
平均値±標準偏差	181.4±4.8
範囲	176.1-186.8

引用：治験総括報告書 Table 10
a. 肥満指数 = 体重/(身長 × 0.01)^2

[a] 治験総括報告書 11.2 項より追記

8.2.2. 薬物動態，マスバランスおよび代謝プロファイリングの結果

マスバランス： 6例すべての被験者で投与後少なくとも216時間までの排泄物（尿糞）試料が採取された。被験者2例では，投与後360時間まで排泄物（尿糞）の採取が続けられた。尿糞中の放射能の投与放射能に対する割合の総マスバランス（中央値）は，試料採取期間終了時に91.6%であり，そのうち17.5%は尿中，74.1%は糞中に回収された。

薬物動態の結果：血漿中のパルボシクリブは経口投与後6時間で最高濃度に達し，代謝物PF-05089326はパルボシクリブより早く投与後4時間程度で最高濃度に達した。最高血漿中濃度（C_{max}）および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}）値における代謝物PF-05089326のパルボシクリブ未変化体に対する比（すなわちMRC_{max}および$MRAUC_{inf}$）は，それぞれ0.18および0.10であった。血漿中パルボシクリブの終末相の見かけの消失半減期（$t_{½}$）は平均20.9時間であり，PF-05089326では平均20.6時間であった。血漿中総放射能は，パルボシクリブが最高濃度に達する2時間前の投与後4時間に最高濃度に達した。C_{max}の幾何平均値は血漿中パルボシクリブより総放射能の方が約2.7倍高値を示し，総曝露（AUC_{inf}）の幾何平均値は約5倍高値を示した。PF-05089326のAUC_{inf}の幾何平均値（149.5 ng•h/mL）の，血漿中総放射能（7162 ng-eq•h/mL）および血漿中パルボシクリブ（1424 ng•h/mL）のAUC_{inf}の幾何平均値の差に対する割合は3%未満であり，血漿中放射能のほとんどは血漿中を循環するPF-05089326以外の代謝物の存在に起因していることが示唆された。総放射能の$t_{½}$はパルボシクリブまたはPF-05089326の$t_{½}$より大幅に長く，平均値で約77.0時間であった。

パルボシクリブの消失経路に対する尿中排泄の寄与は小さく，192時間の尿採取期間中に尿中に未変化体として排泄されたパルボシクリブの投与量に対する割合は約6.9%であった。腎クリアランス（CL_r）の平均値は5.9 L/hであった。

投与後 72 時間までの全血中総放射能量は, 血漿中総放射能量と並行して推移していた。投与後 4, 24, 48 および 72 時間の全血中総放射能濃度に対する血漿中総放射能濃度の比は同様な値を示し, それぞれ平均値で 1.593，1.493，1.349 および 1.592 であった。血漿中および全血中と比較して赤血球中の放射能は低く，放射性標識された物質が赤血球中に移行する量は比較的少量であることが示された。

代謝プロファイリング：健康男性被験者 6 例に[^{14}C]パルボシクリブを約 100 μCi を含有するパルボシクリブを 125 mg にて経口投与したとき, パルボシクリブは吸収され, 広範囲に代謝を受け, 糞中（約 74%）および尿中（約 18%）に排泄された。ヒトでの[^{14}C]パルボシクリブの主要代謝経路は酸化およびスルホン化であり，一方，マイナーな代謝経路としてグルクロン酸抱合およびアシル化経路が寄与していた。

3 種類の代謝物が糞中に排泄され，投与量に対する割合は 45%（平均値）であった。全被験者ともパルボシクリブのスルファミン酸抱合体（M11，PF-06754233）が主要な代謝物であり，その投与量に対する割合は 25.8%であった。1 例の被験者で主な糞中代謝物として M11 が同定され、その投与量に対する割合は 46%であった。次に多い代謝物はピペラジン環の連続的な酸化的代謝に由来するカルボン酸である M16 とラクタム（M17）のシクロペンチル環-ヒドロキシル化代謝物である M20 であり，それぞれの投与量に対する割合は 14.2%および 5.0%であった。6 例中 5 例の被験者の糞中にパルボシクリブが存在し、その投与量に対する割合は 0.5%～5.1%の範囲（平均 2.3%）であった。パルボシクリブのホルミル誘導体およびアセチル誘導体である M26 および M12 の投与量に対する割合ははいずれも 1.3%であった。

尿中に排泄された主な成分はパルボシクリブおよびパルボシクリブの 2 種類の異性体モノヒドロキシル化代謝物（M23a，M23b）であり，それぞれの投与量に対する割合は 3.7%および 3.5%であった。尿中に存在していたパルボシクリブのグルクロン酸抱合体（M22）の投与量に対する割合は 1.5%であった。質量分析時の 30.2 分，45.5 分の 2 ヵ所に放射化学的ピーク（U）が認められたが，投与量に対する割合が 1.1%であり，同定できなかった。

0～120 時間の平均 AUC を求めるために，被験者の各時点での血漿試料をプールし 1 試料とした。循環血中ではパルボシクリブが主要なパルボシクリブ由来物質であり，血漿中放射能の 23.3%を占めていた。最も多く認められる代謝物は M22 であり，循環血中放射能の 14.8%を占めていた。その他の代謝物である M11，M26 および M12 の循環血中放射能に対する割合は低かった（それぞれ 1.3%，1.5%および 1.0%）。糞中の主要代謝物である M16 が血漿中に 2.6%存在したが，M20 は認められなかった。3 箇所認められた小さな放射化学的ピークはパルボシクリブのラクタム（M17，PF-05089326），パルボシクリブのジラクタム（M24）および開裂ピリド-ピペラジン構造を有する代謝物（M25）であり，それぞれ 4.7%，4.4%および 2.3%存在した。循環血中放射能の 6.2%を占める 1 箇所の放射化学的ピーク（U）からは，同定可能な質量スペクトルは得られなかった。

すべての試料において，投与量または循環血中放射能に対する割合が 2%未満を示す多数の放射化学的ピークが質量スペクトル上認められた（これらは電子的に記録し本報告書には含めていない）。以上より，ヒトに経口投与した[^{14}C]パルボシクリブは良好に吸収され，広範囲に代謝を受けることが示唆された。

8.2.3. 有効性の結果（該当なし）

本治験では有効性の評価は実施しなかった。

8.2.4. 安全性の結果

本治験において，死亡，その他の重篤な有害事象または重度の有害事象の報告はなかった。また有害事象の発現による投与中止，減量または休薬はなかった（Table 8-4）。

Table 8-4. 有害事象の要約（A5481011 試験）

	[^{14}C]パルボシクリブ (N=6)
有害事象発現件数	2
有害事象発現例数	2
重篤な有害事象発現例数	0
重度の有害事象発現例数	0
有害事象により投与を中止した例数	0
有害事象により減量または休薬した例数	0

引用：治験総括報告書 Table 13

8.2.4.1. 有害事象

被験者 2 例に有害事象が発現し，いずれも因果関係は否定された（Table 8-5）。

Table 8-5. 因果関係を問わない有害事象（A5481011 試験）

器官別大分類 基本語 MedDRA/J v17.1[a]	[^{14}C]パルボシクリブ (N=6)
有害事象発現例	2
神経系障害	1
頭痛	1
呼吸器，胸郭および縦隔障害	1
上気道咳症候群	1

引用：治験総括報告書 Table 14 例数

a. 解析時のコーディングには MedDRA (version 16.1)を用いた。

8.2.4.2. 死亡（該当なし）

本治験において，死亡例は認められなかった。

8.2.4.3. 重篤な有害事象（該当なし）

本治験において，重篤な有害事象は認められなかった。

8.2.4.4. 有害事象による投与中止（該当なし）

本治験において，有害事象による投与中止は認められなかった。

8.2.4.5. 臨床検査，バイタルサインおよび心電図

臨床検査，バイタルサインおよび心電図において，臨床的に重要な検査値異常基準に該当する異常は認められなかった。[a]

8.3. 結論

- 健康男性被験者 6 例に[^{14}C]パルボシクリブ約 100 μCi を含有するパルボシクリブを 125 mg にて経口投与したとき，パルボシクリブの吸収は良好であり，広範囲に代謝を受け，糞中（74.1%）および尿中（約 17.5%）に排泄された。[^{14}C]パルボシクリブの主要な代謝経路は酸化およびスルホン化であり，マイナーな代謝経路としてグルクロン酸抱合およびアシル化経路の寄与が認められた。

- 循環血中の代謝物としてパルボシクリブのグルクロニド抱合体（M22）が最も多く認められ，循環血中放射能の 14.8%を占めていた。

- パルボシクリブの 2 種類の主要な代謝物であるスルファミン酸抱合体（M11）およびカルボン酸（M16）が糞中に回収され，それぞれ投与量の 25.8%および 14.2%を占めていた。糞中での未変化体としてのパルボシクリブの回収率は非常に低く，平均回収率は投与量の 2.3%であった。

[a] 治験総括報告書 12.4 項および 12.5 項より追記

- 尿中に回収された主要なパルボシクリブ由来物質は，未変化体であるパルボシクリブであった。尿中に回収された個々の代謝物で投与量に対する割合が 10%を超える代謝物は認められなかった。

- パルボシクリブの消失経路における尿中排泄の寄与は小さく，192 時間の尿採取期間中に尿中に未変化体として排泄されたパルボシクリブの投与量に対する割合は約 6.9%であった。腎クリアランス（CL_r）の平均値は 5.9 L/h であった。

- 血漿中総放射能の総曝露（AUC_{last} および AUC_{inf}）の推定値は，血漿中パルボシクリブの総曝露の推定値よりそれぞれ 4.46 倍および 5 倍高値を示し，循環血中代謝物が存在することが示唆された。

- 代謝物 PF-05089326 およびパルボシクリブの C_{max} および AUC_{inf} 値の代謝物の未変化体に対する比（MRC_{max} および $MRAUC_{inf}$）は，それぞれ 0.18 および 0.10 であった。血漿中パルボシクリブの $t_{½}$は平均 20.9 時間であり，PF-05089326 では平均 20.6 時間であった。血漿中総放射能と血漿中パルボシクリブの AUC_{inf} の幾何平均値の差に対する代謝物 PF-05089326 の割合は 3%未満であり，血漿中放射能のほとんどは血漿中を循環する PF-05089326 以外の代謝物の存在に起因していることが示唆された。

- 血漿中および全血中と比較して赤血球中の放射能は低く，赤血球中に移行する放射性部分の量が比較的少量であることが示された。

- 本治験で評価した健康成人男性において，約 100 μCi の[^{14}C]パルボシクリブを含有するパルボシクリブを 125 mg にて単回経口投与したときの安全性および忍容性は良好であった。

9. A5481001 試験（評価資料：5.3.3.2.1）

治験の標題：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

9.1. 試験概要

治験実施施設：米国（3 施設）

公表文献：

- O'Dwyer PJ, LoRusso P, DeMichele A, et al. A phase I dose escalation trial of a daily oral CDK 4/6 inhibitor PD-0332991. J Clin Oncol 2007; 25: 3550.
- Schwartz GK, LoRusso PM, Dickson MA, et al. Phase I study of PD 0332991, a cyclin-dependent kinase inhibitor, administered in 3-week cycles (Schedule 2/1). Br J Cancer 2011; 104: 1862–8.[a]
- Flaherty KT, LoRusso PM, DeMichele A, et al. Phase I, dose-escalation trial of the oral cyclin-dependent kinase 4/6 inhibitor PD 0332991, administered using a 21-day schedule in patients with advanced cancer. Clin Cancer Res. 2012; 18: 568-76.[a]

治験期間：2004 年 9 月 2 日～2008 年 6 月 12 日（データカットオフ日：主要報告）
～2014 年 12 月 15 日（最終患者の最終観察日：追加報告）[a]

主要報告では，データカットオフ日までに得られた有効性，薬物動態，安全性データを示した。追加報告では主要報告時にパルボシクリブ投与を継続していた患者 5 例について，データカットオフ後から最終患者の最終観察日までのデータを含めた[a]。

開発段階：第 1 相

9.1.1. 目的

主要目的：

- 4 週のサイクルおよび 2 週または 3 週の短いサイクルの 2 投与スケジュールでパルボシクリブを投与したときの安全性プロファイルを検討し，用量制限毒性（DLT），最大投与量（MAD），最大耐量（MTD）および第 2 相の推奨用量（RP2D）を決定する。

副次目的：

- パルボシクリブのバイオアベイラビリティに対する食事の影響等，パルボシクリブの単回投与時および 1 日 1 回反復経口投与後の定常状態での薬物動態（PK）を評価する。

[a] 治験総括報告書補遺概要より追記

- 腫瘍組織におけるリン酸化網膜芽細胞腫（p-Rb）蛋白の減少に基づき，サイクリン依存性キナーゼ（CDK）4 および 6 の阻害作用を検討する。
- パルボシクリブの抗腫瘍活性の予備的なエビデンスを探索する。
- CDK4 および 6 の阻害とパルボシクリブの用量，曝露量，および抗腫瘍活性との関連性を探索する。

9.1.2. 治験デザイン

本治験は，進行がんの患者を対象として，非盲検，非比較，用量設定試験として実施した。患者は，疾患進行もしくは許容できない毒性が発現するまで，または治験責任医師もしくは患者が治験中止を決定するまで，3 週（14 日間投与／7 日間休薬，以下「スケジュール 14/21」という）または 4 週（21 日間投与／7 日間休薬，以下「スケジュール 21/28」という）のサイクルで反復投与を受けた。

各用量漸増コホートでは最初に 3 例の評価可能患者を組み入れることとし，第 1 サイクルの DLT が 1 件の場合にはコホートの評価可能患者を 6 例に拡大した。第 1 サイクルの DLT が 2 件認められた場合は，当該スケジュールの用量漸増は中止し，次に少ない用量または中間の用量（別途決定）で用量を探索した。用量探索は MTD が確認されるまで継続することとした[a]。

各スケジュールにおいて決定した MTD を RP2D と定義し，当該コホートを拡大して安全性の評価および Rb のリン酸化（腫瘍生検が利用可能な場合）について，RP2D の拡大コホートのそれぞれ 12 例で検討することとした（RP2D の拡大コホートは，試験において，125 mg 1 日 1 回をスケジュール 21/28 で投与するコホートおよび 200 mg 1 日 1 回をスケジュール 14/21 で投与するコホートと決定した[b]）。本試験における食事の影響試験（食事，特に高脂肪食がパルボシクリブの吸収に及ぼす影響を評価する試験[c]）は，RP2D の拡大コホートのそれぞれで 12 例中 6 例以上の患者の参加を必要とした。RP2D の拡大コホートのそれぞれの最少例数は 12 例であった[d]。

予定被験者数：MTD および RP2D を検討するための探索的試験であるため，各用量レベルに組み入れる患者数は観察された安全性プロファイルに基づき決定した[e]。

9.1.3. 診断および主な組み入れ基準

患者は，初期診断で組織学的もしくは細胞学的に進行固形癌［小細胞肺癌（SCLC）または網膜芽細胞腫を除く］または非ホジキンリンパ腫（NHL）と診断された，標準的治療に抵抗性であるか，標準的治療がない成人患者であった。また，過去の生検試料（利用可能な場合）または新た

[a] 治験総括報告書 5.1.1 項より追記

[b] 治験総括報告書 5.11.6 項より追記

[c] 治験総括報告書 5.6.3 項より追記

[d] 治験総括報告書 5.1.6 項より追記

[e] 治験総括報告書 5.11.1 項より追記

に採取した腫瘍試料で Rb 発現が認められること，過去に受けた細胞障害性化学療法レジメンが 3 つ以下であることとした。

9.1.4. 治験薬，ロット番号，用法および用量

9.1.4.1. 治験薬およびロット番号

治験薬の詳細を Table 9-1 に示す。

Table 9-1. 治験薬の詳細（A5481001 試験）

治験薬	ロット番号	処方番号	含量	剤形
パルボシクリブイセチオン酸塩	04-018601	D0401369	25 mg	カプセル
	05-031245[a]	D0401369[a]		
	09-078946[a]	D0401369[a]		
	08-065785[a]	D0401369[a]		
	11-008558[a]	D0401369[a]		
	10-088-15[a]	D0401369[a]		
パルボシクリブイセチオン酸塩	04-019055	D0401335	100 mg	カプセル
	06-040845[a]	D0501705[a]		
	10-089175[a]	D0501705[a]		
	08-066207[a]	D0501705[a]		
	11-008598[a]	D0501705[a]		
パルボシクリブイセチオン酸塩	04-009232	WL 332,991-2	5 mg	カプセル
パルボシクリブイセチオン酸塩	04-009233	WL 332,991-3	25 mg	カプセル

a. 主要報告のデータカットオフ後に使用（治験総括報告書補遺概要より追記）

9.1.4.2. 用法および用量

スケジュール 14/21 または 21/28 で 5 mg, 25 mg および 100 mg のカプセルのパルボシクリブを 1 日 1 回経口投与した。

パルボシクリブは 1 日 1 回経口投与し，投与前 2 時間および投与後 2 時間は水以外の飲食を禁止した。食事の影響試験に参加する患者で，絶食下投与に割り付けられた場合はサイクル 1 または 2 の初回投与前 10 時間（一晩）にわたり絶食することとし，食後投与に割り付けられた場合はサイクル 1 または 2 の第 1 日の投与前に高脂肪食を摂取し，パルボシクリブは食事開始から約 30 分の完食後に投与することとした。パルボシクリブの初回投与は治験実施施設で有害事象を確認しながら行い，その後は患者自身が服用することを可能とした。来院日の投与は治験実施施設で行った。カプセルはそのまま飲み込むこととした。患者は各日ともパルボシクリブをほぼ同じ時間に服用し，サイクル 1 ではパルボシクリブの各服用について治験薬日誌に記入することとした。[a]

パルボシクリブは，スケジュール 14/21（パルボシクリブを 1 日 1 回 14 日間連続経口投与後，7 日間休薬し，これを 1 サイクルとする）またはスケジュール 21/28（パルボシクリブを 1 日 1 回 21 日間連続経口投与後，7 日間休薬し，これを 1 サイクルとする）で投与した。

[a] 治験総括報告書 5.3.1 項より追記

9.1.4.3. 投与期間

患者は，疾患進行もしくは許容できない毒性が発現するまで，または治験責任医師もしくは患者が治験中止を決定するまで，3 週（スケジュール 14/21）または 4 週（スケジュール 21/28）のサイクルで反復投与を受けた。

9.1.5. 評価項目

9.1.5.1. 薬物動態の評価項目

食事の影響試験に参加していた患者を除き，サイクル 1 の第 1 日および第 8 日の投与前（0 時間），投与後 1，2，4，7 および 10 時間に PK 解析用に血液試料（3 mL）を，エチレンジアミン四酢酸三カリウム（K_3EDTA）で処理した採血管[a]に採取した。食事の影響試験に参加していた患者では，サイクル 1 および 2 の第 1 日ならびにサイクル 1 の第 21 日（またはスケジュール 14/21 の第 14 日）に（上記時間および投与後 24 時間に）血液試料を採取した。さらに，サイクル 1 では，食事の影響試験への参加の有無は問わず拡大コホートの患者は，各スケジュールで投与前血液試料を追加で 3 回（例えば，スケジュール 21/28 の患者で第 22 日，第 23 日および第 24 日，スケジュール 14/21 の患者で第 15 日，第 16 日および第 17 日）採取し，終末相の見かけの消失半減期（$t_{½}$）を評価した。尿試料は，RP2D コホートでサイクル 1 の第 1 日に 0～10 時間にわたり採取した。

バリデーションされた高速液体クロマトグラフィータンデム質量分析法（HPLC-MS/MS）を使用して，血漿中および尿中パルボシクリブ濃度を分析した。濃度 - 時間データを用いノンコンパートメント法により，PK パラメータを算出した（WinNonLin version 4.1）。

9.1.5.2. 有効性の評価項目

有効性の評価は副次目的とした。疾患および効果判定は固形がんの効果判定規準（RECIST）により定義した。腫瘍サイズの変化は，完全奏効（CR），部分奏効（PR），安定（SD），または疾患進行（PD）にカテゴリ化した。PD には新病変の出現を含めた。効果判定は効果が最初に記録されてから 4 週間以降に確定することとした。NHL の患者では骨髄評価を完了してから CR 判定を確定することとした。

9.1.5.3. 安全性の評価項目

安全性は，臨床モニタリング，12 誘導心電図，有害事象および安全性臨床検査により評価した。

9.1.6. 統計解析方法

9.1.6.1. 解析対象集団[b]

本治験への組み入れ後に少なくとも 1 回の治験薬の投与を受けた全患者を最大の解析対象集団（FAS）と定義し，安全性の解析対象集団も FAS と同一とした。治験実施計画書に適合した解析対象集団は設定しなかった。抗腫瘍効果解析対象集団は modified FAS として，本治験への組み入

[a] 治験総括報告書 5.6.1.1 項より追記

[b] 治験総括報告書 5.11.2 項より追記

れ後に，サイクル 1 で少なくとも 1 回の治験薬の投与を受け，効果判定用の投与後スキャンが得られた全患者と定義した。FAS のうち少なくとも 1 日の PK 用血液試料の採取が完了した全患者を PK 解析対象集団と定義した。

9.1.6.2. 統計解析

薬物動態：

PK パラメータは投与群，投与日およびサイクル別に記述的に要約した。用量比例性に関する予備的な評価として，サイクル 1 の第 1 日および第 8 日の用量で補正した最高血漿中濃度（C_{max}）および 0 時間から 10 時間までの血漿中濃度 - 時間曲線下面積（AUC_{0-10}）の患者ごとの値を 25～225 mg の用量別にプロットして検討した[a]。食事の影響試験では，分散分析（ANOVA）を使用して，対数変換した C_{max} および AUC_{0-10} を解析した。本分析から，最小二乗平均値の差の推定値およびその 90%信頼区間を求め，逆対数変換し，比［試験投与（食後）／対照投与（絶食下）］の推定値を求めた。

有効性：

有効性データは RECIST に基づく最良評価により要約した。投与期間中の最良評価について各カテゴリの患者数を診断されたがんの種類および用量別に要約した[b]。

安全性：

有害事象の発現例数および割合を器官別大分類，重症度，重篤性の有無および治験薬との関連の有無に基づいて要約した。

9.2. 試験結果

本結果は特記ない限り，主要報告に基づいて記載し，主要解析の時点で治験を継続していた患者 5 例については，主要報告のデータカットオフ後，治験終了までに得られた情報を追記した。

9.2.1. 被験者の内訳および特性

本治験へ組み入れられた 211 例の患者のうち，少なくとも 1 回の治験薬の投与を受けた患者は 74 例であった。治験薬の投与に至らなかった主な理由は，組み入れ基準または除外基準に抵触 37%であり，その他に，同意撤回 16%，致死的でない有害事象 1%，その他 9%および死亡 1%未満であった[c]。

患者の内訳および解析対象集団を Table 9-2 に示す。治験薬投与に割り付けられた全 74 例中 69 例（93%）が本治験を中止した。中止理由は，PD 54 例（78%），致死的でない有害事象 5 例（7%），

[a] 治験総括報告書 5.11.6 項より追記

[b] 治験総括報告書 5.11.5 項より追記

[c] 治験総括報告書 6.1.1 項より追記

治験薬と関連のない有害事象による死亡 2 例（3%）であった。5 例がデータカットオフ時点で治験を継続中であった。投与を受けた全 74 例を FAS とした[a]。

Table 9-2. 患者の内訳および解析対象集団（A5481001 試験）

	コホート										
	25 mg 21/28 (N=3)	**50 mg 21/28 (N=3)**	**75 mg 21/28 (N=7)**	**100 mg 21/28 (N=3)**	**125 mg 21/28 (N=22)**	**150 mg 21/28 (N=3)**	**100 mg 14/21 (N=3)**	**150 mg 14/21 (N=4)**	**200 mg 14/21 (N=20)**	**225 mg 14/21 (N=6)**	**合計 (N=74)**
投与	3	3	7	3	22	3	3	4	20	6	74
中止	3	3	6	3	21	3	3	4	18	5	69
PD	2	3	5	2	15	2	3	3	14	5	54 (78.3)[c]
死亡[a]	1	0	0	0	0	0	0	0	1	0	2 (2.9)[c]
致死的でない有害事象[b]	0	0	1	0	1	1	0	1	1	0	5 (7.2)[c]
追加治療拒否	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	1 (1.4)[c]
追跡不能	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
治験実施計画書からの逸脱	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
その他	0	0	0	1	5	0	0	0	1	0	7 (10.1)[c]
データカットオフ時点で継続中	0	0	1	0	1	0	0	0	2	1	5
FAS	3	3	7	3	22	3	3	4	20	6	74
Modified FAS	3	3	6	3	20	2	3	3	19	6	68 (91.9)[d]

引用：治験総括報告書 Table 7，Table 8 改変（一部集計） 例数［合計は例数（%）］

21/28 = スケジュール 21/28（パルボシクリブを 1 日 1 回 21 日間連続経口投与後，7 日間休薬し，これを 1 サイクルとする），14/21 = スケジュール 14/21（パルボシクリブを 1 日 1 回 14 日間連続経口投与後，7 日間休薬し，これを 1 サイクルとする），PD = 疾患進行，FAS = 最大の解析対象集団（本治験への組み入れ後に少なくとも 1 回の治験薬の投与を受けた全患者），modified FAS = 抗腫瘍効果解析対象集団（本治験への組み入れ後に，サイクル 1 で少なくとも 1 回の治験薬の投与を受け，効果判定用の投与後スキャンが得られた全患者）

a. 治験薬と関連があると判断された有害事象は認められなかった。
b. 治験薬と関連があると判断された有害事象は 1 例に認められた。
c. 中止例数に対する割合
d. 少なくとも 1 回の治験薬の投与を受けた患者数に対する割合

データカットオフ時点で継続中であった 5 例のうち，3 例は疾患進行により治験を中止し，他の 1 例は有害事象以外の理由により治験を中止，残りの 1 例は，人道的配慮による治験薬提供を目的とした試験に移行した[b]。

人口統計学的特性を Table 9-3 に示す。FAS において男性と女性はほぼ同数であった。ほとんどの患者が白人で，平均年齢は 56.5 歳であった。全患者が進行がんを有し，1 例を除き，治験対象疾患に対する薬剤療法，放射線療法または外科手術による治療歴を有していた。

[a] 治験総括報告書 6.1.2 項より追記

[b] 治験総括報告書補遺概要より追記

Table 9-3. 人口統計学的特性（FAS）（A5481001 試験）

	コホート												
	25 mg 21/28 (N=3)	**50 mg 21/28 (N=3)**	**75 mg 21/28 (N=7)**	**100 mg 21/28 (N=3)**	**125 mg 21/28 (N=22)**	**150 mg 21/28 (N=3)**	**100 mg 14/21 (N=3)**	**150 mg 14/21 (N=4[a])**	**200 mg 14/21 (N=20)**	**225 mg 14/21 (N=6)**	**合計 21/28 (N=41)**	**合計 14/21 (N=33[b])**	**合計 (N=74[c])**
年齢（歳）													
平均値	58.7	41.7	53.0	60.3	54.2	52.7	57.7	66.8	62.0	49.7	53.8	59.9	56.5
±標準偏差	±16.6	±9.45	±14.4	±7.77	±11.4	±26.9	±13.3	±9.22	±10.5	±11.1	±13.1	±11.5	±12.7
範囲	41.0-74.0	31.0-49.0	27.0-71.0	54.0-69.0	26.0-77.0	22.0-72.0	43.0-69.0	56.0-78.0	38.0-78.0	35.0-66.0	22-77	35-78	22.0-78.0
性別（例数）													
男性	3	0	3	1	11	2	2	1	10	3	20 (48.8)	16 (48.5)	36 (48.6)
女性	0	3	4	2	11	1	1	3	10	3	21 (51.2)	17 (51.5)	38 (51.4)
人種（例数）													
白人	3	3	7	3	21	2	3	3	18	6	39 (95.1)	30 (90.9)	69 (93.2)
黒人	0	0	0	0	0	1	0	1	1	0	1 (2.4)	2 (6.1)	3 (4.1)
アジア人	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	1 (3.0)	1 (1.4)
その他	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	1 (2.4)		1 (1.4)
身長（cm）													
平均値	173	167	172	164	170	177	167	169	169	171	170.1	169.2	170
±標準偏差	±8.07	±14.0	±8.11	±10.9	±10.1	±12.8	±10.8	±3.25	±12.8	±13.4	±9.9	±11.8	±10.7
範囲	164-178	157-183	160-185	151-171	155-191	165-191	155-176	166-173	148-196	152-191	151.1-190.5	148-196	148-196
体重（kg）													
平均値	74.2	65.8	75.2	90.9	72.5	67.6	77.1	65.0	78.3	78.5	73.6	77.0	75.1
±標準偏差	±6.16	±16.7	±20.5	±21.7	±15.2	±6.76	±14.0	±11.4	±15.7	±15.8	±16.0	±15.1	±15.6
範囲	67.1-78.0	52.2-84.4	56.2-107	75.0-116	37.9-101	60.9-74.4	63.0-91.0	54.8-77.3	46.4-111	56.0-99.5	37.9-115.7	46.4-111.1	37.9-116
ベースライン時の ECOG パフォーマンス・ステータス（例数）													
0	1	3	5	1	11	0	0	2	12	3	21 (51.2)	17 (51.5)	38 (52.1)
1	2	0	1	2	11	3	2	1	5	3	19 (46.3)	11 (33.3)	30 (41.1)
2	0	0	0	0	0	0	1	1	3	0	0	5 (15.2)	5 (6.8)

引用：治験総括報告書 Table 10

例数［合計は例数（%）[d]］

21/28 = スケジュール 21/28（パルボシクリブを 1 日 1 回 21 日間連続経口投与後，7 日間休薬し，これを 1 サイクルとする），14/21 = スケジュール 14/21（パルボシクリブを 1 日 1 回 14 日間連続経口投与後，7 日間休薬し，これを 1 サイクルとする），ECOG = Eastern Cooperative Oncology Group，FAS = 最大の解析対象集団（本治験への組み入れ後に少なくとも 1 回の治験薬の投与を受けた全患者）

a. 身長，体重：N=3
b. 身長，体重：N=32
c. 身長，体重：N=73
d. 各スケジュールの FAS のうち，データが得られた例数に対する割合

がん診断の要約を Table 9-4 に示す。診断されたがんの種類で最も多いのは黒色腫および脂肪肉腫（各 13.5%）で，次いで結腸癌（12.2%）であった。多くの患者で診断時に転移が認められた。組織型はさまざまで，腺癌が最も多く認められた（23.0%）[a]。

Table 9-4. がん診断の要約（FAS）（A5481001 試験）

パラメータ	合計（N=74）
がんの種類	
乳癌	6 (8.1)
結腸癌	9 (12.2)
肺癌	3 (4.1)
腎癌	5 (6.8)
非ホジキンリンパ腫	1 (1.4)
黒色腫	10 (13.5)
軟骨肉腫	2 (2.7)
脂肪肉腫	10 (13.5)
卵巣癌	5 (6.8)
膵癌	2 (2.7)
精巣癌	3 (4.1)
甲状腺癌	3 (4.1)
その他	15 (20.3)
診断時のステージ	
局所進行	11 (15.3)
転移	54 (75.0)
局所	7 (9.7)
組織型	
腺癌	17 (23.0)
大細胞癌	1 (1.4)
扁平上皮癌	3 (4.1)
その他	32 (43.2)
該当なし	21 (28.4)

引用：治験総括報告書 Table 12 例数（%）[a]
FAS = 最大の解析対象集団
a. FAS のうち，データが得られた例数に対する割合

9.2.2. 薬物動態の結果

治験実施計画書のとおりに試料が採取されなかったため，定常状態に到達するまでの評価および反復投与時の食事の影響の評価等，計画されていた PK 解析の一部が実施されなかった。

第 14 日の 200 mg 群および第 21 日の 125 mg 群の血漿中 PK パラメータの平均値および中央値を算出し，200 mg 群の PK パラメータは用量 125 mg で補正して報告した（Table 9-5）。

第 1 日の経口投与後の最初の血漿中濃度測定時点（1 時間）では，全患者の血漿中パルボシクリブ濃度が検出可能であった。パルボシクリブを 25～225 mg の用量範囲で投与したとき，第 1 日

[a] 治験総括報告書 6.3.2 項より追記

および第 8 日の曝露量（AUC_{0-10} および C_{max}）は用量に比例して増加したものの，用量間でばらつきが認められ，ばらつきは 150 mg 用量で顕著であった。

Table 9-5. パルボシクリブを経口投与したときの定常状態における平均血漿中 PK パラメータの要約：第 14 日（200 mg）および第 21 日（125 mg），用量 125 mg で補正，N = 13（A5481001 試験）

用量	C_{max}[a] (ng/mL)	T_{max}[b] (h)	AUC_{0-24}[a] (ng•h/mL)	AUC_{0-72}[a] (ng•h/mL)	$t_{1/2}$[a] (h)	CL/F[a] (L/h)	V_z/F[a] (L)	R_{ac}[b,c]
125 mg 1 日 1 回で補正 (N=13)	104 (48)	4.2 (2-9.8)	1863 (59)	3549 (71)	26.5 (26)	86.1 (50)	3103 (40)	2.4 (1.5-4.2)

%CV = 変動係数（%），AUC_{0-24} = 0 時間から 24 時間までの血漿中濃度−時間曲線下面積，AUC_{0-72} = 0 時間から 72 時間までの血漿中濃度−時間曲線下面積，C_{max} = 最高血漿中濃度，CL/F = 見かけの経口クリアランス，h = 時間，PK = 薬物動態，R_{ac} = 累積係数，$t_{½}$ = 終末相の見かけの消失半減期，T_{max} = 最高血漿中濃度到達時間，V_z/F = 見かけの分布容積

a. 平均値（%CV）
b. 中央値（範囲）
c. R_{ac} は N = 12（200 mg 群の患者 10021099 でサイクル 1 第 1 日の AUC_{0-24} を求められなかった。）

注：第 14 日（200 mg）および第 21 日（125 mg）の併合薬物動態パラメータを用量 125 mg で補正した。

反復投与後の定常状態時パルボシクリブの最高血漿中濃度到達時間（T_{max}）の中央値は約 4 時間であった（Table 9-5）。パルボシクリブの見かけの分布容積（V_z/F）の平均値は 3103 L であり，総体液量（42 L）より顕著に大きな値を示したことから，パルボシクリブは末梢組織に広範に分布することが示唆された。

パルボシクリブの消失は緩やかで，$t_{½}$の平均値は 26.5 時間，経口クリアランス（CL/F）の平均値は 86.1 L/h であった。反復投与時の累積係数（R_{ac}）の中央値は 2.4 であり，$t_{½}$が約 27 時間であったことと一致していた（第 14 日以前に定常状態に達したものと推定）。パルボシクリブの消失経路のうち腎排泄の寄与はごくわずかであり，125 mg 群および 200 mg 群における 10 時間までの尿中未変化体排泄率は投与量の約 1.7%で，腎クリアランスの平均値は 6.59 L/h であった。

食事の影響を評価する試験では，食後投与と絶食下投与の間で吸収速度に差はみられなかった（T_{max} 中央値：いずれも 7 時間，範囲：3.5〜23 時間）。食後投与時の AUC_{0-10} および C_{max} の調整済み幾何平均値は，絶食下投与に比べ高値を示した（AUC_{0-10} の平均値は食後投与および絶食下投与でそれぞれ 370.5 ng•h/mL および 290.5 ng•h/mL，C_{max} の平均値は食後投与および絶食下投与でそれぞれ 59.7 ng/mL および 42.8 ng/mL）。以上のデータから，全般的に高脂肪食摂取後にパルボシクリブを投与した際にはパルボシクリブの曝露量が増加する可能性があると判断された。但し，AUC_{0-10} という 10 時間までで区切ったデータに基づいていることから，曝露量の増加の程度についての解釈には注意を要する。食後投与および絶食下投与の AUC および C_{max} の投与間比較の要約を Table 9-6 に示す。

Table 9-6. 食事の影響試験の投与間比較の要約（A5481001 試験）

パラメータ（単位）	調整済み幾何平均値		調整済み平均値の比（試験投与／対照投与）[a]	比の 90%CI[a]
	食後（試験投与）(N=11)	絶食下（対照投与）(N=11)		
$AUC_{0\text{-}10}$ (ng•h/mL)	370.5	290.5	127.5	(103.7-156.9)
C_{max} (ng/mL)	59.7	42.8	139.5	(116.7-166.7)

$AUC_{0\text{-}10}$ = 0 時間から 10 時間までの血漿中濃度−時間曲線下面積，C_{max} = 最高血漿中濃度，CI = 信頼区間
1 例（患者 10021043）は，絶食下の $AUC_{0\text{-}10}$ を求められなかったため統計的比較の対象から除外した。
a. 比およびその 90% CI は百分率（%）で示した。

治験実施計画書改定第 [redacted] 版（20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日）以降，投与前後の腫瘍生検は不要となったため，投与後の腫瘍生検時の PK 評価は不要となった。

9.2.3. 有効性の結果

主要報告では，PR（確定）が 1 例の患者（精巣癌，スケジュール 14/21）に認められた。SD が 2 サイクル以上維持された患者の割合はスケジュール 21/28 で 35%，スケジュール 14/21 で 29%であり，SD が 4 サイクル以上維持された患者の割合はスケジュール 21/28 で 27%，スケジュール 14/21 で 19%であり，SD が 10 サイクル以上維持された患者の割合はスケジュール 21/28 で 16%，スケジュール 14/21 で 10%であった。データカットオフ時点で 5 例の患者（スケジュール 21/28 で 2 例，スケジュール 14/21 で 3 例）で SD が維持され（20～39 サイクル），治験を継続中であった。CR が認められた患者はいなかった。スケジュール 14/21 およびスケジュール 21/28 の間で治療効果に明らかな違いは認められなかった。

がんの種類別の有効性の差異については，それぞれの患者数が少なかったため，評価できなかった。

追加報告において，主要報告のデータカットオフ時点で治験を継続していた患者 5 例の最終観察日における抗腫瘍効果は，PD が 3 例，SD が 1 例，および PR が 1 例であった[a]。

9.2.4. 安全性の結果

有害事象の要約を Table 9-7（因果関係を問わない有害事象），Table 9-8（治験薬と関連がある有害事象）に示す。

[a] 治験総括報告書補遺概要より追記

Table 9-7. 因果関係を問わない有害事象の要約：FAS（A5481001 試験）

サイクル 1	25 mg 21/28 (N=3)	50 mg 21/28 (N=3)	75 mg 21/28 (N=7)	100 mg 21/28 (N=3)	125 mg 21/28 (N=22)	150 mg 21/28 (N=3)	100 mg 14/21 (N=3)	150 mg 14/21 (N=4)	200 mg 14/21 (N=20)	225 mg 14/21 (N=6)	合計 21/28 (N=41)	合計 14/21 (N=33)	合計 (N=74)
有害事象発現例数	1	3	7	3	20	3	3	4	20	5	37 (90.2)	32 (96.9)	69 (93.2)
重症度別有害事象発現例数													
グレード 1	0	2	1	0	7	1	2	2	6	1	11 (26.8)	11 (33.3)	22 (29.7)
グレード 2	1	1	2	1	5	0	0	1	6	1	10 (24.4)	8 (24.2)	18 (24.3)
グレード 3	0	0	3	2	7	1	0	0	8	2	13 (31.7)	10 (30.3)	23 (31.1)
グレード 4	0	0	1	0	1	1	0	1	0	1	3 (7.3)	2 (6.1)	5 (6.8)
グレード 5（死亡）	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	1 (3.0)	1 (1.4)
治験治療下の死亡例数 [a]	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	1 (3.0)[b]	1 (1.4)
重篤な有害事象発現例数	0	0	1	1	2	0	1	2	1	0	4 (9.8)	4 (12.1)	8 (10.8)
有害事象により休薬した例数	0	0	2	0	5	2	0	1	8	0	9 (21.9)	9 (27.3)	18 (24.3)
有害事象により投与を中止した例数	0	0	1	0	3	0	0	1	1	0	4 (9.8)	2 (6.1)	6 (8.1)
サイクル 2 以降													
有害事象発現例数	3	3	4	3	14	3	2	3	17	5	30 (73.1)	27 (81.8)	57 (77.0)
重症度別有害事象発現例数													
グレード 1	0	0	1	0	8	0	0	1	3	1	9 (21.9)	5 (15.2)	14 (18.9)
グレード 2	0	3	1	2	3	1	1	1	4	1	10 (24.4)	7 (21.2)	17 (23.0)
グレード 3	2	0	2	0	3	2	1	1	8	3	9 (21.9)	13 (39.4)	22 (29.7)
グレード 4	0	0	0	1	0	0	0	0	1	0	1 (2.4)	1 (3.0)	2 (2.7)
グレード 5（死亡）	1	0	0	0	0	0	0	0	1	0	1 (2.4)	1 (3.0)	2 (2.7)
治験治療下の死亡例数 [a]	1	0	0	0	0	0	0	0	1	0	1 (2.4)	1 (3.0)	2 (2.7)
重篤な有害事象発現例数	3	1	1	1	1	0	1	2	3	0	7 (17.1)	6 (18.2)	13 (17.6)
有害事象により休薬した例数	1	0	2	1	1	3	1	1	3	1	8 (19.5)	6 (18.2)	14 (18.9)
有害事象により投与を中止した例数	1	0	0	1	0	1	0	0	2	0	3 (7.3)	2 (6.1)	5 (6.8)

引用：治験総括報告書 Table 23，Table 24 例数［合計は例数（%）］

21/28 = スケジュール 21/28（パルボシクリブを 1 日 1 回 21 日間連続経口投与後，7 日間休薬し，これを 1 サイクルとする），14/21 = スケジュール 14/21（パルボシクリブを 1 日 1 回 14 日間連続経口投与後，7 日間休薬し，これを 1 サイクルとする），FAS = 最大の解析対象集団（本治験への組み入れ後に少なくとも 1 回の治験薬の投与を受けた全患者）

a. パルボシクリブの最終投与後 14 日以内，または治験薬と関連のある死亡

b. 疾患進行（PD）による投与中止後の死亡

Table 9-8. 治験薬と関連がある有害事象[a]の要約：：FAS（A5481001 試験）

サイクル 1	25 mg 21/28 (N=3)	50 mg 21/28 (N=3)	75 mg 21/28 (N=7)	100 mg 21/28 (N=3)	125 mg 21/28 (N=22)	150 mg 21/28 (N=3)	100 mg 14/21 (N=3)	150 mg 14/21 (N=4)	200 mg 14/21 (N=20)	225 mg 14/21 (N=6)	合計 21/28 (N=41)	合計 14/21 (N=33)	合計 (N=74)
有害事象発現例数	0	2	5	3	16	3	1	4	19	5	29 (70.7)	29 (87.9)	58 (78.4)
重症度別有害事象発現例数													
グレード 1	0	2	2	0	6	1	1	3	6	1	11 (26.8)	11 (33.3)	22 (29.1)
グレード 2	0	0	1	1	6	0	0	1	7	1	8 (19.5)	9 (27.3)	17 (23.0)
グレード 3	0	0	1	2	3	1	0	0	6	2	7 (17.1)	8 (24.2)	15 (20.3)
グレード 4	0	0	1	0	1	1	0	0	0	1	3 (7.3)	1 (3.0)	4 (5.4)
グレード 5（死亡）	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
重篤な有害事象発現例数	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
有害事象により休薬した例数	0	0	0	0	2	2	0	0	8	0	4 (9.8)	8 (24.2)	12 (16.2)
有害事象により投与を中止した例数	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
サイクル 2 以降													
有害事象発現例数	1	3	4	3	10	3	2	3	17	5	24 (58.5)	27 (81.8)	51 (68.9)
重症度別有害事象発現例数													
グレード 1	0	1	1	1	5	0	1	2	6	2	8 (19.5)	11 (33.3)	19 (25.7)
グレード 2	1	2	2	2	3	1	1	1	5	1	11 (26.8)	8 (24.2)	19 (25.7)
グレード 3	0	0	1	0	2	2	0	0	6	2	5 (12.2)	8 (24.2)	13 (17.6)
グレード 4	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
グレード 5（死亡）	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
重篤な有害事象発現例数	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
有害事象により休薬した例数	0	0	1	0	1	3	0	0	2	1	5 (12.2)	3 (9.1)	8 (10.8)
有害事象により投与を中止した例数	0	0	0	1	0	1	0	0	0	0	2 (4.9)	0	2 (2.7)

引用：治験総括報告書 Table 21，Table 22 例数［合計は例数（%）］

21/28 = スケジュール 21/28（パルボシクリブを 1 日 1 回 21 日間連続経口投与後，7 日間休薬し，これを 1 サイクルとする），14/21 = スケジュール 14/21（パルボシクリブを 1 日 1 回 14 日間連続経口投与後，7 日間休薬し，これを 1 サイクルとする），FAS = 最大の解析対象集団（本治験への組み入れ後に少なくとも 1 回の治験薬の投与を受けた全患者）

a. 治験薬と関連あり：治験薬との関連が「あり」または「不明」の有害事象

9.2.4.1. 用量制限毒性（DLT）

サイクル 1 で DLT が認められた患者は, 125 mg 1 日 1 回スケジュール 21/28 コホートで 1 例, 75 mg 1 日 1 回スケジュール 21/28 コホートで 2 例, 150 mg 1 日 1 回スケジュール 21/28 コホートで 2 例, 225 mg 1 日 1 回スケジュール 14/21 コホートで 2 例，および 200 mg 1 日 1 回スケジュール 14/21 コホートで 4 例であった[a]。

DLT が発現した 11 例中，グレード 4 の事象は 3 例［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］に発現し，その他の事象は 7 日を超える休薬（サイクル 2 の投与開始遅延）のグレード 3 の事象［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］であった。

MAD は, スケジュール 14/21 では 225 mg 1 日 1 回投与, スケジュール 21/28 では 150 mg 1 日 1 回投与であった。RP2D（および MTD）は, スケジュール 14/21 では 200 mg 1 日 1 回投与, スケジュール 21/28 では 125 mg 1 日 1 回投与と決定した[a]。

9.2.4.2. 有害事象

主要報告では，治験薬と関連のある有害事象が 1 件以上発現した患者の割合は，サイクル 2 以降（69%）と比較して，サイクル 1（78%）でわずかに高かった。治験薬と関連のある最もよくみられた有害事象は，サイクル 1 およびサイクル 2 以降とも好中球減少症であった。

治験薬と関連のある有害事象の重症度の多くは，サイクル 1 およびサイクル 2 以降ともにグレード 1 または 2 であった。治験薬と関連のある重篤な有害事象は認められず，治験薬と関連のある有害事象による投与中止は 2 例であった。サイクル 1 およびサイクル 2 以降において，治験薬と関連のある有害事象が発現した患者の割合は，スケジュール 21/28 と比較して，スケジュール 14/21 で高かった。治験薬と関連のある好中球減少症が発現した患者の割合は，サイクル 1 およびサイクル 2 以降とも両スケジュールで同様であった。治験薬と関連のある疲労が発現した患者の割合は，サイクル 1 ではスケジュール 14/21 はスケジュール 21/28 と同様であったが，サイクル 2 以降ではスケジュール 21/28 と比較して，スケジュール 14/21 で高かった。

治験薬と関連のある有害事象の結果と同様に，因果関係を問わない有害事象を発現した患者の割合は，サイクル 2 以降と比較して，サイクル 1 でわずかに高かった。因果関係を問わない有害事象の重症度の多くはグレード 3 以下であった。死亡および重篤な有害事象はすべて治験責任医師により治験薬と関連がないと判断された。全体で，因果関係を問わない有害事象による投与中止は，サイクル 1 では 6 例に，サイクル 2 以降では 5 例に報告された。

本治験の主要報告のデータカットオフまでに発現した有害事象を Table 9-10 に示す。

全サイクルの合計で，因果関係を問わない主な有害事象（全サイクルの合計で患者 30%以上で報告）は，疲労（42 例，56.8%），好中球減少症（35 例，47.3%），悪心（29 例，39.2%），貧血

[a] 治験総括報告書 9.1.1 項より追記

（25 例，33.8%），および下痢（24 例，32.4%）であった。治験薬と関連のある主な有害事象（全サイクルの合計で患者 30%以上で報告）は，疲労（35 例，47.3%）および好中球減少症（34 例，45.9%）であった[a]。

追加報告において，主要報告のデータカットオフ時点で治験を継続していた患者 5 例での安全性プロファイルは主要報告で報告された安全性プロファイルと同様であり，パルボシクリブの既知の安全性プロファイルと一致していた。治験薬と関連のある主な有害事象は好中球減少症であったが，本有害事象は全般的に減量および休薬により管理可能であり，本有害事象による投与中止は認められなかった[b]。

9.2.4.3. 死亡

主要報告において，治験中（最終投与後 30 日以内を含む）に 7 例の死亡が認められ，そのうち 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（Table 9-7），その内訳は心停止 1 例（25 mg 1 日 1 回スケジュール 21/28 コホート）および成長障害[c]1 例（125 mg 1 日 1 回スケジュール 21/28 コホート）であった。いずれの死亡も，治験責任医師により治験薬と関連がないと判断された。[d] その他，サイクル 1 で PD による投与中止後の死亡が 1 例認められた（Table 9-7）。

追加報告において，主要報告のデータカットオフ時点で治験を継続していた患者 5 例に死亡例は認められなかった[b]。

死亡例一覧を 2.7.4.7 項付録に記載した。

9.2.4.4. 重篤な有害事象

主要報告において，重篤な有害事象の多くは致死的でなかったが，スケジュール 21/28 で 1 例の患者が重篤な有害事象（心停止）により死亡した。いずれの重篤な有害事象も，治験責任医師によって治験薬と関連がないと判断された。重篤な有害事象の発現例数は，サイクル 1 に 8 例，サイクル 2 以降に 13 例であり，さらに，治験薬の投与中止後に 4 例であった[e]。

追加報告において，主要報告のデータカットオフ時点で治験を継続していた患者 5 例のうち 2 例で重篤な有害事象が発現した（アレルギー性胞隔炎およびヘモグロビン減少）。アレルギー性胞隔炎は治験責任医師によって治験薬と関連があると判断された。ヘモグロビン減少は治験責任医師によって併用薬であるイブプロフェンとの関連があると判断された。いずれの重篤な有害事象も回復した[b]。

---

[a] 治験総括報告書 Table 10.3.3 より追記

[b] 治験総括報告書補遺概要より追記

[c] 基本語（英）は Failure to Thrive（MedDRA 17.1）であり，死亡理由は「原疾患による死亡」と報告された。

[d] 治験総括報告書 9.3.1 項より追記

[e] 治験総括報告書 9.3.2 項より追記

治験薬と関連ありと判断された重篤な有害事象の叙述を 2.7.6 項付録 3.1 項に示し，重篤な有害事象一覧を 2.7.4.7 項付録に記載した。

9.2.4.5. 有害事象による投与中止

主要報告では，11 例の患者が有害事象により治験薬の投与を中止した（サイクル 1 に 6 例，サイクル 2 以降に 5 例）。そのうち，治験薬と関連がある有害事象による投与中止は 2 例で報告された（胸部 X 線異常および好中球減少症）[a]。

有害事象により投与を中止した患者の一覧表を Table 9-9 に示す。

Table 9-9. 有害事象により投与を中止した患者の一覧表（FAS）（A5481001 試験）

投与群	患者番号	性別	年齢(歳)	有害事象（基本語）[a]	重症度	転帰	因果関係	重篤性
25 mg 21/28	10011001[d]	男性	61	胃腸出血[c]	3	回復	なし	重篤
75 mg 21/28	10011015	女性	57	好中球減少症[b]	2	回復	なし	非重篤
100 mg 21/28	10011023[e]	女性	58	胸部 X 線異常[c]	2	未回復	あり	非重篤
125 mg 21/28	10011030[d]	男性	57	悪心[b]	3	回復	なし	重篤
				嘔吐[b]	2	回復	なし	重篤
				嚥下障害	3	回復	なし	非重篤
				体重減少	2	回復	なし	非重篤
				成長障害[f]	5	死亡	なし	非重篤
	10011048	女性	66	悪心[b]	3	回復	なし	重篤
				嘔吐[b]	2	回復	なし	重篤
	10031007[d]	男性	65	高ビリルビン血症	2	未回復	なし	非重篤
150 mg 21/28	10031003	女性	72	好中球減少症[c]	2	回復	あり	非重篤
150 mg 14/21	10021029	女性	56	急性腎不全[b]	3	回復	なし	重篤
				低血圧[b]	2	回復	なし	重篤
200 mg 14/21	10011069[d]	男性	56	腹痛[b]	3	回復	なし	重篤
				悪心[b]	2	回復	なし	重篤
				嘔吐[b]	2	回復	なし	重篤
	10011073[d]	女性	66	疾患進行[c]	5	死亡	なし	重篤
	10021056	女性	68	高ビリルビン血症[c]	3	未回復	なし	重篤

引用：治験総括報告書 Table 29，Listing 2.1
21/28 = スケジュール 21/28（パルボシクリブを 1 日 1 回 21 日間連続経口投与後，7 日間休薬し，これを 1 サイクルとする），14/21 = スケジュール 14/21（パルボシクリブを 1 日 1 回 14 日間連続経口投与後，7 日間休薬し，これを 1 サイクルとする），FAS = 最大の解析対象集団（本治験への組み入れ後に少なくとも 1 回の治験薬の投与を受けたすべての患者）

a. MedDRA/J v17.1［解析時のコーディングには MedDRA (version 11.0) を用いた。］
b. サイクル 1 の有害事象
c. サイクル 2 以降の有害事象
d. これらの投与中止に至った有害事象をさらに調査したところ，有害事象とは見なされない疾患進行により治験を中止したことが判明した。また，後日，患者の死因は疾患進行（膵癌）によるものと判断された。
e. 本事象について後日治験責任医師に照会したところ，患者の中止理由は本事象によるものではなく，医師の判断によるものであると回答された。
f. 基本語（英）は Failure to Thrive（MedDRA 17.1）

[a] 治験総括報告書 9.2.5 項より追記

追加報告において，主要報告のデータカットオフ時点で治験を継続していた患者 5 例では有害事象による投与中止は認められなかった[a]。

9.2.4.6. 臨床検査および心電図

9.2.4.6.1. 臨床検査

主要報告において，臨床検査値異常の多くはグレード 1 またはグレード 2 であり，グレード 3 およびグレード 4 は少なく，グレード 5 は認められなかった。最も多いグレード 1 の臨床検査値異常は血小板であったが，より高いグレードへの変化が認められた患者は少なかった。より高いグレードの臨床検査値異常は，ヘモグロビン，リンパ球数（絶対数），白血球および好中球数（絶対数）に多く認められた。がん患者を対象とした第 1 相試験において想定されるように，本試験においてもグルコース，アルブミンおよびカルシウム等の非特異的な臨床検査値異常が多く認められた。

追加報告において，主要報告のデータカットオフ時点で治験を継続していた患者 5 例の臨床検査値の多くはグレード 2 以下であった。グレード 4 の臨床検査値異常は認められずグレード 3 の臨床検査値異常は 2 例に認められた。全般的に，パルボシクリブの既知の安全性プロファイルに関して，臨床的に重要な新たな事項は認められなかった[b]。

9.2.4.6.2. 心電図[c]

Fridericia の補正式を用いて心拍数で補正した QT 間隔（QTcF）および Bazett の補正式を用いて心拍数で補正した QT 間隔（QTcB）のデータを 74 例から入手して解析したところ，RR 間隔に対する QTc 間隔のプロットから，QTcF がより適切であることが示された。QTcF において，ベースラインからの延長が最大 30 msec 未満の患者は 46 例，30～60 msec の患者は 11 例，60 msec 超の患者は 1 例であった。治験中の最大値が 500 msec 以上となった患者は認められなかった。60 msec 超の延長が認められた 1 例の女性患者はスケジュール 21/28 でパルボシクリブ 75 mg 1 日 1 回の投与を受け，サイクル 1 でベースラインからの QTcF 間隔延長が最大 67 msec であった。さらに，本患者のベースラインからの QTcF 間隔延長は，その後 5 サイクルの心電図測定期間を通して 39～51 msec の範囲で推移した。7 サイクル終了後，本患者の用量を 100 mg 1 日 1 回に増量し合計 39 サイクルを継続したが，心疾患系の有害事象は認められず，その後，アレルギー性胞隔炎により治験薬の投与を中止した。

スケジュール 14/21 とスケジュール 21/28 とで QTcF 間隔に顕著な差は認められなかった。

9.3. 結論

進行がんの患者において，第 1 相，非盲検，用量設定試験としてパルボシクリブを経口投与した結果，以下の結論が得られた。

---

[a] 治験総括報告書補遺概要より追記

[b] 治験総括報告書補遺概要より追記

[c] 治験総括報告書訂正報告書 9.5.3 項より追記

- 全般的に，安全性プロファイルはスケジュール 21/28 とスケジュール 14/21 とで同様であった。
- 治験薬と関連のある有害事象を発現した患者の割合は，サイクル 2 以降と比較して，サイクル 1 でわずかに高かった。治験薬と関連のある主な有害事象は疲労および好中球減少症であった。
- 心電図に対する顕著な影響は認められなかった。
- DLT は 11 例に発現し，そのうちグレード 4 の事象は 3 例［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］に発現し，その他の事象は 7 日を超える休薬（サイクル 2 の投与開始遅延）のグレード 3 の事象［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］であった。
- RP2D は，スケジュール 14/21 では 200 mg を 1 日 1 回投与，スケジュール 21/28 では 125 mg を 1 日 1 回投与と決定した。
- パルボシクリブの T_{max} の中央値は投与後約 4 時間であり，曝露量（AUC_{0-10} および C_{max}）は概して用量に比例して増加した。パルボシクリブは末梢組織に広範に分布し，消失は緩やかで，$t_{½}$の平均値は約 27 時間であった。パルボシクリブの消失経路のうち腎排泄の寄与はごくわずかであった。
- 高脂肪食摂取後にパルボシクリブを投与したときにパルボシクリブの曝露量が増加する可能性が認められた。
- 抗腫瘍効果について，精巣癌患者 1 例で PR（確定）が認められた。各種がん患者の約 3 分の 1 で SD が 2 サイクル以上持続した。データカットオフ時点で 5 例の患者で SD が維持され，治験を継続中であった。2 つの投与スケジュールで治療効果に明らかな違いは認められなかった。
- 追加報告の観察期間中にパルボシクリブの投与を継続していた患者 5 例において，主要報告のデータカットオフ後に新たな安全性シグナルは認められなかった。この 5 例の最終観察日における抗腫瘍効果は，PD が 3 例，SD が 1 例，および PR が 1 例であった[a]。

[a] 治験総括報告書補遺概要より追記

Table 9-10. 有害事象（全サイクル）（FAS）（A5481001 試験）

器官別大分類 基本語 MedDRA/J v17.1[a]	25 mg 21/28 (N=3)		50 mg 21/28 (N=3)		75 mg 21/28 (N=7)		100 mg 21/28 (N=3)		125 mg 21/28 (N=22)		150 mg 21/28 (N=3)		100 mg 14/21 (N=3)		150 mg 14/21 (N=4)		200 mg 14/21 (N=20)		225 mg 14/21 (N=6)		合計 (N=74)	
治験薬との因果関係	問わない	関連あり	問わない	関連あり	問わない	関連あり	問わない	関連あり	問わない	関連あり	問わない	関連あり	問わない	関連あり	問わない	関連あり	問わない	関連あり	問わない	関連あり	問わない	関連あり
有害事象発現例数	3	1	3	3	7	5	3	3	22	18	3	3	3	2	4	4	20	20	6	6	74	65
血液およびリンパ系障害	2	0	2	2	4	3	3	3	11	11	3	3	1	0	1	1	14	13	5	5	46	41
好中球減少症	0	0	2	2	4	3	3	3	8	8	3	3	0	0	0	0	12	12	3	3	35	34
貧血	2	0	0	0	2	2	1	1	6	6	1	1	1	0	1	1	8	6	3	3	25	20
血小板減少症	0	0	0	0	1	1	1	1	3	3	1	1	0	0	0	0	5	5	2	2	13	13
白血球減少症	0	0	0	0	0	0	2	2	2	2	1	1	0	0	0	0	3	3	2	2	10	10
心臓障害	1	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	2	0	1	0	1	1	1	0	7	1
動悸	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	1	0	1	0	1	1	0	0	4	1
上室性頻脈	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	1	0	0	0	0	0	2	0
不整脈	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	1	0
心房細動	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	1	0
心停止	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0
期外収縮	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	1	0
僧帽弁逸脱	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	1	0
洞性徐脈	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	1	0
洞性頻脈	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	1	0
上室性期外収縮	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0
頻脈	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	1	0
耳および迷路障害	0	0	0	0	1	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	2	0
耳不快感	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0
中耳障害	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0
中耳滲出液	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0

Table 9-10. 有害事象（全サイクル）（FAS）（A5481001 試験）

器官別大分類 基本語 MedDRA/J v17.1[a]	25 mg 21/28 (N=3)		50 mg 21/28 (N=3)		75 mg 21/28 (N=7)		100 mg 21/28 (N=3)		125 mg 21/28 (N=22)		150 mg 21/28 (N=3)		100 mg 14/21 (N=3)		150 mg 14/21 (N=4)		200 mg 14/21 (N=20)		225 mg 14/21 (N=6)		合計 (N=74)	
治験薬との因果関係	問わない	関連あり	問わない	関連あり	問わない	関連あり	問わない	関連あり	問わない	関連あり	問わない	関連あり	問わない	関連あり	問わない	関連あり	問わない	関連あり	問わない	関連あり	問わない	関連あり
回転性めまい	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0
内分泌障害	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	1	0
クッシング症候群	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	1	0
眼障害	0	0	1	0	1	1	0	0	1	0	0	0	1	0	0	0	0	0	1	0	5	1
眼乾燥	0	0	1	0	1	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	2	1
結膜炎	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	2	0
霧視	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	2	0
胃腸障害	1	0	3	3	3	2	3	3	18	12	2	1	3	2	4	4	17	15	4	2	58	44
悪心	0	0	2	0	2	1	2	1	7	5	2	1	1	0	1	1	11	10	1	1	29	20
下痢	0	0	2	2	3	2	1	1	4	3	0	0	2	1	1	1	9	8	2	2	24	20
便秘	0	0	2	1	2	1	1	0	5	1	0	0	2	0	2	2	6	4	1	0	21	9
嘔吐	0	0	1	0	1	0	2	1	6	3	1	0	1	0	2	1	4	3	0	0	18	8
放屁	0	0	0	0	1	1	2	0	2	1	0	0	2	2	0	0	3	3	0	0	10	7
腹痛	0	0	1	0	2	1	1	0	4	1	0	0	1	0	0	0	4	0	0	0	13	2
口内乾燥	0	0	1	1	0	0	1	1	1	1	0	0	0	0	0	0	1	1	0	0	4	4
腹部膨満	0	0	1	0	1	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	1	1	1	0	5	1
腹部不快感	0	0	0	0	1	0	1	0	1	1	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	4	1
胃食道逆流性疾患	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	2	2	0	0	3	2
消化不良	0	0	0	0	0	0	0	0	1	1	0	0	0	0	0	0	1	1	0	0	2	2
口内炎	0	0	0	0	0	0	0	0	1	1	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	2	1
下腹部痛	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	2	0	0	0	2	0
便習慣変化	0	0	0	0	0	0	0	0	1	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	1
嚥下障害	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	2	0
歯肉痛	0	0	0	0	0	0	0	0	1	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	1
口腔内潰瘍形成	0	0	0	0	1	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	1
口腔内痛	0	0	0	0	0	0	0	0	1	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	1

Table 9-10. 有害事象（全サイクル）（FAS）（A5481001 試験）

器官別大分類 基本語 MedDRA/J v17.1[a] 治験薬との因果関係	25 mg 21/28 (N=3)		50 mg 21/28 (N=3)		75 mg 21/28 (N=7)		100 mg 21/28 (N=3)		125 mg 21/28 (N=22)		150 mg 21/28 (N=3)		100 mg 14/21 (N=3)		150 mg 14/21 (N=4)		200 mg 14/21 (N=20)		225 mg 14/21 (N=6)		合計 (N=74)	
	問わない	関連あり	問わない	関連あり	問わない	関連あり	問わない	関連あり	問わない	関連あり	問わない	関連あり	問わない	関連あり	問わない	関連あり	問わない	関連あり	問わない	関連あり	問わない	関連あり
小腸閉塞	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	2	0
上腹部痛	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0
腹部圧痛	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0
排便回数増加	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	1	0
胃腸出血	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0
痔出血	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	1	0
腸閉塞	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0
食道痛	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	1	0
食道狭窄	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	1	0
レッチング	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0
歯の障害	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	1	0
一般・全身障害および投与部位の状態	2	1	3	2	3	3	2	2	12	9	3	3	3	1	3	3	17	15	4	3	52	42
疲労	1	1	2	2	3	3	2	1	10	8	3	3	2	1	1	1	15	13	3	2	42	35
末梢性浮腫	0	0	0	0	1	0	1	0	1	0	0	0	1	0	2	2	4	3	0	0	10	5
疼痛	0	0	3	0	1	1	1	0	0	0	0	0	2	0	0	0	4	1	0	0	11	2
粘膜の炎症	0	0	0	0	1	1	1	1	0	0	1	1	0	0	0	0	2	2	1	1	6	6
発熱	1	0	0	0	1	1	0	0	0	0	1	1	1	1	1	1	2	1	0	0	7	5
悪寒	0	0	0	0	1	1	0	0	0	0	1	0	0	0	1	1	2	1	0	0	5	3
無力症	0	0	0	0	0	0	0	0	2	0	0	0	1	0	0	0	1	1	0	0	4	1
胸部不快感	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	1	1	0	3	1
胸痛	1	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	1	0	0	0	1	0	0	0	4	0
インフルエンザ様疾患	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	2	2	0	0	2	2
浮腫	0	0	0	0	0	0	0	0	1	1	0	0	0	0	0	0	1	1	0	0	2	2
疾患進行	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	1	0	0	0	2	0
末梢冷感	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	1	0	0	1	1

Table 9-10. 有害事象（全サイクル）（FAS）（A5481001 試験）

器官別大分類 基本語 MedDRA/J v17.1[a]	25 mg 21/28 (N=3)		50 mg 21/28 (N=3)		75 mg 21/28 (N=7)		100 mg 21/28 (N=3)		125 mg 21/28 (N=22)		150 mg 21/28 (N=3)		100 mg 14/21 (N=3)		150 mg 14/21 (N=4)		200 mg 14/21 (N=20)		225 mg 14/21 (N=6)		合計 (N=74)	
治験薬との因果関係	問わない	関連あり	問わない	関連あり	問わない	関連あり	問わない	関連あり	問わない	関連あり	問わない	関連あり	問わない	関連あり	問わない	関連あり	問わない	関連あり	問わない	関連あり	問わない	関連あり
カテーテル留置部位紅斑	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0
早期満腹	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0
顔面浮腫	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	1	0
歩行障害	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0
易刺激性	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	1	0
局所腫脹	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	1	0
潰瘍	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0
肝胆道系障害	0	0	0	0	0	0	0	0	3	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	4	0
高ビリルビン血症	0	0	0	0	0	0	0	0	3	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	4	0
黄疸	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	1	0
感染症および寄生虫症	1	0	1	0	1	1	3	0	1	0	0	0	2	0	1	1	3	0	1	1	14	3
鼻咽頭炎	0	0	1	0	0	0	1	0	0	0	0	0	1	0	0	0	1	0	0	0	4	0
蜂巣炎	1	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	3	0
上気道感染	0	0	0	0	1	0	1	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	3	0
菌血症	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	1	0	0	0	0	1	1
単純ヘルペス	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	1	1	1
口腔カンジダ症	0	0	0	0	1	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	1
肺炎	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	2	0
尿路感染	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	2	0
気管支炎	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	1	0
皮膚真菌感染	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	1	0
ウイルス性胃腸炎	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0

Table 9-10. 有害事象（全サイクル）（FAS）（A5481001 試験）

器官別大分類 基本語 MedDRA/J v17.1[a]	25 mg 21/28 (N=3)		50 mg 21/28 (N=3)		75 mg 21/28 (N=7)		100 mg 21/28 (N=3)		125 mg 21/28 (N=22)		150 mg 21/28 (N=3)		100 mg 14/21 (N=3)		150 mg 14/21 (N=4)		200 mg 14/21 (N=20)		225 mg 14/21 (N=6)		合計 (N=74)	
治験薬との因果関係	問わない	関連あり	問わない	関連あり	問わない	関連あり	問わない	関連あり	問わない	関連あり	問わない	関連あり	問わない	関連あり	問わない	関連あり	問わない	関連あり	問わない	関連あり	問わない	関連あり
消化管感染	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0
腎感染	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0
限局性感染	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0
口腔真菌感染	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	1	0
中耳炎	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	1	0
副鼻腔炎	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0
歯膿瘍	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	1	0
歯感染	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0
ウイルス感染	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0
傷害, 中毒および処置合併症	0	0	0	0	0	0	1	0	1	0	0	0	1	0	1	1	2	0	0	0	6	1
挫傷	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	2	0	0	0	2	0
切開部位合併症	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	1	0	0	0	0	1	1
転倒	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0
栄養補給管合併症	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	1	0
処置後出血	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0
創離開	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	1	0
臨床検査	1	0	0	0	0	0	2	2	3	0	1	1	2	0	1	1	7	3	3	0	20	7
体重減少	1	0	0	0	0	0	0	0	2	0	1	1	1	0	0	0	1	0	1	0	7	1
血中クレアチニン増加	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	2	0	0	0	3	0
ヘモグロビン	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	2	1	0	0	2	1

Table 9-10. 有害事象（全サイクル）（FAS）（A5481001 試験）

器官別大分類 基本語 MedDRA/J v17.1[a]	25 mg 21/28 (N=3)		50 mg 21/28 (N=3)		75 mg 21/28 (N=7)		100 mg 21/28 (N=3)		125 mg 21/28 (N=22)		150 mg 21/28 (N=3)		100 mg 14/21 (N=3)		150 mg 14/21 (N=4)		200 mg 14/21 (N=20)		225 mg 14/21 (N=6)		合計 (N=74)	
治験薬との因果関係	問わない	関連あり	問わない	関連あり	問わない	関連あり	問わない	関連あり	問わない	関連あり	問わない	関連あり	問わない	関連あり	問わない	関連あり	問わない	関連あり	問わない	関連あり	問わない	関連あり
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	1	0	2	0
呼吸音異常	0	0	0	0	0	0	1	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	2	0
胸部 X 線異常	0	0	0	0	0	0	1	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	1
心電図 QT 補正間隔延長	0	0	0	0	0	0	1	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	1
心電図 T 波逆転	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	1	0	0	0	0	1	1
血小板数	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	1	0	0	1	1
血小板数減少	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	1	0	0	1	1
白血球数	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	1	0	0	1	1
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0
血中アルカリホスファターゼ	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	1	0
血中アルカリホスファターゼ増加	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	1	0
血圧上昇	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	1	0
血中尿酸増加	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0

Table 9-10. 有害事象（全サイクル）（FAS）（A5481001 試験）

器官別大分類 基本語 MedDRA/J v17.1[a]	25 mg 21/28 (N=3)		50 mg 21/28 (N=3)		75 mg 21/28 (N=7)		100 mg 21/28 (N=3)		125 mg 21/28 (N=22)		150 mg 21/28 (N=3)		100 mg 14/21 (N=3)		150 mg 14/21 (N=4)		200 mg 14/21 (N=20)		225 mg 14/21 (N=6)		合計 (N=74)	
治験薬との因果関係	問わない	関連あり	問わない	関連あり	問わない	関連あり	問わない	関連あり	問わない	関連あり	問わない	関連あり	問わない	関連あり	問わない	関連あり	問わない	関連あり	問わない	関連あり	問わない	関連あり
ヘモグロビン減少	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0
季肋下肝触知	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	1	0
ウエスト周囲径増加	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	1	0
代謝および栄養障害	2	0	1	1	2	2	1	1	5	1	0	0	3	1	3	2	8	7	2	0	27	15
食欲不振	0	0	0	0	1	1	0	0	4	0	0	0	2	1	1	1	3	2	0	0	11	5
食欲減退	1	0	1	1	1	1	0	0	1	1	0	0	0	0	2	2	2	2	0	0	8	7
高血糖	0	0	0	0	0	0	1	1	0	0	0	0	0	0	1	0	1	1	0	0	3	2
低アルブミン血症	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	1	1	1	0	3	1
低ナトリウム血症	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	1	1	0	3	1
低カリウム血症	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	1	1	0	0	2	1
悪液質	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	2	0	0	0	0	0	0	0	2	0
脱水	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	2	0
成長障害[b]	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0
筋骨格系および結合組織障害	0	0	1	0	3	1	2	0	4	2	1	1	1	0	1	0	12	9	3	0	28	13
関節痛	0	0	1	0	1	0	1	0	2	2	1	1	0	0	0	0	1	1	2	0	9	4
背部痛	0	0	1	0	0	0	1	0	2	0	0	0	0	0	1	0	2	1	2	0	9	1
筋痙縮	0	0	0	0	0	0	2	0	0	0	0	0	0	0	0	0	3	3	0	0	5	3
側腹部痛	0	0	0	0	0	0	0	0	2	1	0	0	0	0	0	0	3	0	0	0	5	1
筋力低下	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	2	2	0	0	4	2
筋肉痛	0	0	0	0	1	1	0	0	0	0	1	1	0	0	0	0	1	1	0	0	3	3
筋骨格硬直	0	0	0	0	0	0	0	0	1	1	0	0	0	0	0	0	2	1	0	0	3	2

Table 9-10. 有害事象（全サイクル）（FAS）（A5481001 試験）

器官別大分類 基本語 MedDRA/J v17.1[a]	25 mg 21/28 (N=3)		50 mg 21/28 (N=3)		75 mg 21/28 (N=7)		100 mg 21/28 (N=3)		125 mg 21/28 (N=22)		150 mg 21/28 (N=3)		100 mg 14/21 (N=3)		150 mg 14/21 (N=4)		200 mg 14/21 (N=20)		225 mg 14/21 (N=6)		合計 (N=74)	
治験薬との因果関係	問わない	関連あり	問わない	関連あり	問わない	関連あり	問わない	関連あり	問わない	関連あり	問わない	関連あり	問わない	関連あり	問わない	関連あり	問わない	関連あり	問わない	関連あり	問わない	関連あり
四肢痛	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	2	1	0	0	4	1
筋骨格系胸痛	0	0	1	0	1	0	0	0	1	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	4	0
筋骨格痛	0	0	1	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	3	0
頚部痛	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	1	0	0	2	1
四肢不快感	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	2	0
椎間板障害	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	1	0
脊柱後弯症	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	1	0
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）	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	2	0
上皮腫	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0
遠隔転移を伴う新生物	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	1	0
神経系障害	0	0	2	0	3	2	1	1	4	2	0	0	1	1	1	1	5	4	0	0	17	11
味覚異常	0	0	0	0	0	0	1	1	1	1	0	0	1	0	1	1	1	1	0	0	5	4
頭痛	0	0	1	0	2	2	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	2	2	0	0	5	4
感覚鈍麻	0	0	1	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	3	2	0	0	5	2
浮動性めまい	0	0	0	0	0	0	0	0	2	0	0	0	0	0	0	0	2	1	0	0	4	1
末梢性感覚ニューロパチー	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	1	1	0	0	0	0	0	0	2	1
味覚減退	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	1	0	0	1	1
嗅覚錯誤	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	1	0	0	1	1
感覚障害	0	0	0	0	0	0	0	0	1	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	1
傾眠	0	0	0	0	0	0	0	0	1	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	1
反射減弱	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0

Table 9-10. 有害事象（全サイクル）（FAS）（A5481001 試験）

器官別大分類 基本語 MedDRA/J v17.1[a]	25 mg 21/28 (N=3)		50 mg 21/28 (N=3)		75 mg 21/28 (N=7)		100 mg 21/28 (N=3)		125 mg 21/28 (N=22)		150 mg 21/28 (N=3)		100 mg 14/21 (N=3)		150 mg 14/21 (N=4)		200 mg 14/21 (N=20)		225 mg 14/21 (N=6)		合計 (N=74)	
治験薬との因果関係	問わない	関連あり	問わない	関連あり	問わない	関連あり	問わない	関連あり	問わない	関連あり	問わない	関連あり	問わない	関連あり	問わない	関連あり	問わない	関連あり	問わない	関連あり	問わない	関連あり
意識消失	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	1	0
神経系障害	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0
錯感覚	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0
振戦	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	1	0
精神障害	0	0	0	0	0	0	1	0	5	1	1	0	3	1	2	1	6	0	1	0	19	3
不眠症	0	0	0	0	0	0	0	0	4	0	0	0	2	1	0	0	2	0	0	0	8	1
不安	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	2	0	0	0	1	0	0	0	3	0
錯乱状態	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	1	1	0	0	0	2	1
うつ病	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	1	0	2	0
気分動揺	0	0	0	0	0	0	0	0	1	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	1
激越	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0
失見当識	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	1	0
精神状態変化	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	1	0
気分変化	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0
腎および尿路障害	0	0	0	0	1	0	1	0	0	0	0	0	1	0	1	0	2	2	0	0	6	2
頻尿	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	1	1	0	0	3	1
多尿	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	1	0	0	1	1
膀胱痙縮	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0
尿意切迫	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0
急性腎不全	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	1	0
生殖系および乳房障害	0	0	1	1	0	0	0	0	1	1	0	0	1	0	1	0	0	0	0	0	4	2
無月経	0	0	0	0	0	0	0	0	1	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	1
月経困難症	0	0	0	0	0	0	0	0	1	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	1
月経過多	0	0	0	0	0	0	0	0	1	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	1
外陰腟乾燥	0	0	1	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	1
勃起不全	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	1	0
骨盤不快感	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	1	0

Table 9-10. 有害事象（全サイクル）（FAS）（A5481001 試験）

器官別大分類 基本語 MedDRA/J v17.1[a]	25 mg 21/28 (N=3)		50 mg 21/28 (N=3)		75 mg 21/28 (N=7)		100 mg 21/28 (N=3)		125 mg 21/28 (N=22)		150 mg 21/28 (N=3)		100 mg 14/21 (N=3)		150 mg 14/21 (N=4)		200 mg 14/21 (N=20)		225 mg 14/21 (N=6)		合計 (N=74)	
治験薬との因果関係	問わない	関連あり	問わない	関連あり	問わない	関連あり	問わない	関連あり	問わない	関連あり	問わない	関連あり	問わない	関連あり	問わない	関連あり	問わない	関連あり	問わない	関連あり	問わない	関連あり
呼吸器, 胸郭および縦隔障害	2	0	1	0	1	0	1	0	11	4	3	0	3	1	2	2	9	4	3	1	36	12
呼吸困難	2	0	0	0	1	0	1	0	4	0	1	0	1	0	0	0	4	2	2	1	16	3
咳嗽	0	0	0	0	1	0	0	0	2	1	1	0	2	0	0	0	3	2	1	0	10	3
鼻出血	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	2	1	0	0	4	4	0	0	6	5
咽喉頭疼痛	0	0	0	0	0	0	0	0	1	1	1	0	0	0	1	1	2	0	0	0	5	2
鼻漏	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	1	0	1	1	0	0	1	0	2	0	6	1
湿性咳嗽	0	0	0	0	0	0	0	0	1	1	0	0	0	0	1	1	1	0	0	0	3	2
発声障害	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	1	1	0	0	0	0	2	1
喘鳴	0	0	1	0	0	0	1	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	3	0
労作性呼吸困難	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	2	0
鼻部不快感	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	1	0	0	0	0	1	1
胸水	1	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	2	0
後鼻漏	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	2	0
鼻痛	0	0	0	0	0	0	0	0	1	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	1
低音性連続性ラ音	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	2	0	0	0	0	0	0	0	2	0
副鼻腔うっ血	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	2	0
咽喉刺激感	0	0	0	0	0	0	0	0	1	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	1
無気肺	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0
喀血	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0
低酸素症	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0
鼻閉	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	1	0
鼻粘膜障害	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0
起坐呼吸	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	1	0
咽頭紅斑	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0
咽頭病変	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	1	0
胸膜痛	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	1	0

Table 9-10. 有害事象（全サイクル）（FAS）（A5481001 試験）

器官別大分類 基本語 MedDRA/J v17.1[a]	25 mg 21/28 (N=3)		50 mg 21/28 (N=3)		75 mg 21/28 (N=7)		100 mg 21/28 (N=3)		125 mg 21/28 (N=22)		150 mg 21/28 (N=3)		100 mg 14/21 (N=3)		150 mg 14/21 (N=4)		200 mg 14/21 (N=20)		225 mg 14/21 (N=6)		合計 (N=74)	
治験薬との因果関係	問わない	関連あり	問わない	関連あり	問わない	関連あり	問わない	関連あり	問わない	関連あり	問わない	関連あり	問わない	関連あり	問わない	関連あり	問わない	関連あり	問わない	関連あり	問わない	関連あり
肺うっ血	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0
肺塞栓症	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	1	0
上気道うっ血	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	1	0
皮膚および皮下組織障害	2	1	1	0	1	1	0	0	5	5	2	2	2	1	0	0	9	7	2	1	24	18
発疹	0	0	0	0	1	1	0	0	1	1	1	1	1	0	0	0	4	3	2	1	10	7
脱毛症	1	1	0	0	1	1	0	0	2	2	0	0	0	0	0	0	2	2	0	0	6	6
寝汗	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	2	2	1	1	3	3
そう痒症	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	1	1	0	0	0	0	3	0	0	0	5	1
皮膚乾燥	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	2	1	1	1	3	2
紅斑	1	0	0	0	0	0	0	0	1	1	0	0	0	0	0	0	1	1	0	0	3	2
点状出血	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	2	2	0	0	2	2
多汗症	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	1	1	0	2	1
ざ瘡様皮膚炎	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	1	0	0	0	0	0	0	1	1
毛髪成長異常	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	1	0	0	0	0	0	0	1	1
爪軟化症	0	0	0	0	0	0	0	0	1	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	1
皮膚病変	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	1	0	0	0	0	0	0	0	0	1	1
蕁麻疹	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	1	0	0	1	1
爪変色	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	1	0
皮膚障害	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	1	0
皮膚線条	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	1	0
外科および内科処置	0	0	1	0	1	0	1	0	1	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	5	0
ギプス包帯使用	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0
股関節形成	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0
副鼻腔手術	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0

Table 9-10. 有害事象（全サイクル）（FAS）（A5481001 試験）

器官別大分類 基本語 MedDRA/J v17.1[a]	25 mg 21/28 (N=3)		50 mg 21/28 (N=3)		75 mg 21/28 (N=7)		100 mg 21/28 (N=3)		125 mg 21/28 (N=22)		150 mg 21/28 (N=3)		100 mg 14/21 (N=3)		150 mg 14/21 (N=4)		200 mg 14/21 (N=20)		225 mg 14/21 (N=6)		合計 (N=74)	
治験薬との因果関係	問わない	関連あり	問わない	関連あり	問わない	関連あり	問わない	関連あり	問わない	関連あり	問わない	関連あり	問わない	関連あり	問わない	関連あり	問わない	関連あり	問わない	関連あり	問わない	関連あり
ステント装着	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0
抜歯	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0
血管障害	1	0	1	0	1	0	1	0	0	0	0	0	2	0	2	1	1	0	1	1	10	2
高血圧	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	1	0	1	0	0	0	3	0
拡張期高血圧	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	1	1	1
潮紅	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	1	0	0	0	0	1	1
出血	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	2	0
低血圧	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	2	0	0	0	0	0	2	0
起立性低血圧	1	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	2	0
充血	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	1	0

引用：治験総括報告書 Table 10.3.3 例数

21/28 = スケジュール 21/28（パルボシクリブを 1 日 1 回 21 日間連続経口投与後，7 日間休薬し，これを 1 サイクルとする），14/21 = スケジュール 14/21（パルボシクリブを 1 日 1 回 14 日間連続経口投与後，7 日間休薬し，これを 1 サイクルとする），FAS = 最大の解析対象集団（本治験への組み入れ後に少なくとも 1 回の治験薬の投与を受けたすべての患者）

a. 解析時のコーディングには MedDRA (version 11.0) を用いた。

b. 基本語（英）は Failure to Thrive（MedDRA 17.1）

10. A5481032 試験（評価資料：5.3.3.3.1）

治験の標題：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

10.1. 試験概要

治験実施施設：1 施設（米国）

公表文献：なし

治験期間：2014 年 3 月 19 日～2014 年 6 月 20 日

開発段階：第 1 相

10.1.1. 目的

主要目的：

- 日本人健康被験者において，4 用量のパルボシクリブを食後に単回経口投与したときの用量比例性を評価する。
- 日本人健康被験者および人口統計学的特性をマッチングさせた非アジア人健康被験者において，パルボシクリブ 125 mg を食後に単回経口投与したときの薬物動態（PK）に対する人種の影響を評価する。

副次目的：

- 日本人健康被験者および非アジア人健康被験者において，パルボシクリブを即放性の第 3 相試験用遊離塩基カプセル剤として単回投与したときの安全性および忍容性を評価する。

10.1.2. 治験デザイン

本治験は，1) 日本人健康被験者（祖父母 4 人がすべて日本生まれの日本人）において，4 用量のパルボシクリブを食後に単回経口投与したときの用量比例性，および 2) 日本人健康被験者および人口統計学的特性をマッチングさせた非アジア人健康被験者の 2 つの並行コホートにより，パルボシクリブ 125 mg を食後に単回経口投与したときの PK を評価する，第 1 相，非盲検，並行コホート試験として実施した。

治験完了時に各コホートで 12 例の評価可能被験者を確保するため，人種別コホートそれぞれに約 14 例の健康被験者を組み入れることとした。

コホート 1

日本人健康被験者（コホート 1）に，非盲検，4 期，固定投与順序試験として，4 用量のパルボシクリブを単回経口投与し，各投与の間に 10 日間以上の休薬期間を設けた（Table 10-1. 投与順序（A5481032 試験））。スクリーニング評価は投与期 1 の治験薬の初回投与前 28 日以内に行った。

コホート 1（日本人被験者）の全被験者のパルボシクリブの PK 解析用試料は，投与期 2 の完了後に，PK 中間解析のために分析施設に送付することとした（Table 10-1）。PK 中間解析は投与期 3 に実施され，解析結果は投与期 4 で投与する適切な用量を決定するために使用することとした（そのため，投与期 3 と投与期 4 の間の休薬期間は他の投与期よりも長期となる可能性があった）。

Table 10-1. 投与順序（A5481032 試験）

<table>
<tr><th>コホート 1</th><th>投与期 1</th><th rowspan="2">休薬期間</th><th>投与期 2</th><th rowspan="2">休薬期間</th><th>投与期 3</th><th rowspan="2">休薬期間</th><th>投与期 4</th></tr>
<tr><td rowspan="2">日本人，N=14</td><td rowspan="2">A</td><td rowspan="2">B</td><td rowspan="2">C</td><td rowspan="2">D</td></tr>
<tr><td colspan="3">PK 中間解析</td></tr>
</table>

PK = 薬物動態
投与 A = パルボシクリブ 75 mg をカプセル剤で単回経口投与
投与 B = パルボシクリブ 125 mg をカプセル剤で単回経口投与
投与 C = パルボシクリブ 100 mg をカプセル剤で単回経口投与
投与 D = パルボシクリブを 150 mg，175 mg または 200 mg のいずれかにてカプセル剤で単回経口投与。PK 中間解析により用量を決定する。（3 用量のうち，非臨床試験で認められた精巣変性に対して予測される 10 倍の安全マージンが維持できる最高用量を選択した。選択した用量は，パルボシクリブカプセル剤 2 カプセルを適切に組み合わせて同時投与した。）

コホート 2

非アジア人健康被験者（コホート 2）に，パルボシクリブ 125 mg を食後に単回経口投与した。コホート 2 はコホート 1 で組み入れられた日本人被験者と人口統計学的特性をマッチングさせた非アジア人被験者を組み入れることとし，コホート 1 の日本人被験者の平均値に対してコホート 2 の各非アジア人被験者の年齢範囲を±5 歳，体重範囲を±10 kg とし，コホート 2 の男性被験者および女性被験者のそれぞれの例数はコホート 1 に対して±1 例以内とすることとした。また，コホート 2 では少なくとも 4 例の白人被験者を組み入れることとした。いずれのコホートにおいても喫煙者は組み入れないこととした。

予定被験者数：約 28 例（各コホート約 14 例）

10.1.3. 診断および主な組み入れ基準

被験者は，肥満指数が 17.5～30.5 kg/m^2，体重が 50 kg（110 lbs）超，年齢 18～55 歳の健康な男性または妊娠の可能性のない健康な女性とした。臨床的に重要な血液疾患，腎疾患，内分泌疾患，肺疾患，胃腸疾患，心疾患，肝疾患，精神疾患，神経疾患，アレルギー疾患（薬物アレルギーは含むが，投与時に無治療，無症状の季節性アレルギーは除く）を有する，または既往を有する場合，もしくはスクリーニング時に重要な臨床所見が認められた場合は不適格として除外した。コホート 1 の日本人被験者は，第 1，第 2 または第 3 世代の日本人（実祖父母 4 人すべてが日本生まれの日本人であることと定義）であり，コホート 2 の非アジア人被験者は，非アジア系（アジア人またはポリネシア人ではない）で 10.1.2 項に規定した人口統計学的特性でのマッチング基準に該当することとした。

10.1.4. 治験薬，ロット番号，用法および用量

10.1.4.1. 治験薬およびロット番号

治験薬の詳細を Table 10-2 に示す。

Table 10-2. 治験薬の詳細（A5481032 試験）

治験薬	ロット番号	処方番号	含量	剤形
パルボシクリブ 75 mg サイズ#2 淡橙色カプセル	13-110248	D1200257	75 mg	カプセル
パルボシクリブ 100 mg サイズ#1 淡橙色/赤褐色カプセル	13-110283	D1200258	100 mg	カプセル
パルボシクリブ 125 mg サイズ#0 赤褐色カプセル	13-110402	D1200259	125 mg	カプセル

10.1.4.2. 用法および用量

10 時間（一晩）にわたる絶食下で，投与前のパルボシクリブの PK 解析用試料の採取後に，被験者は第 1 日のパルボシクリブ投与前 30 分に，推奨されている中程度の脂肪・標準カロリー（500～700 カロリーで，タンパク質，炭水化物および脂肪のカロリーの構成比率は，それぞれ約 15%，50%および 35%）の朝食を摂取した。朝食は 20 分以内に完了し，完了後約 10 分以内に治験薬を投与した。パルボシクリブ投与前に，提供された朝食の 80%以上を摂取しなければならないこととした。被験者は午前 8 時（±2 時間）に治験薬の投与を受けることとした。各投与期に治験実施施設のスタッフが約 240 mL（8 oz）の常温の水とともに治験薬を投与した。被験者は治験薬を噛まずにそのまま飲み込むこととした。投与後 4 時間以上絶食を継続した。PK 解析用試料の採取日の条件を標準化するために，投与後 4 時間は仰臥位となること（血圧，脈拍および心電図測定時は除く）および水以外の飲食を禁止した。

10.1.5. 評価項目

10.1.5.1. 薬物動態の評価項目

全試験期間を通して，約 1.5 mL の血漿が得られる血液試料（4 mL）を，適切なラベルを表示したエチレンジアミン四酢酸二カリウム（K_2EDTA）で処理した採血管に採取した[a]。投与前（0），投与後 1，2，4，6，8，12，24，48，72，96 および 120 時間に PK 解析用血液試料を採取した。バリデーションされた高感度かつ特異的な高速液体クロマトグラフィータンデム質量分析法（HPLC-MS/MS）を使用して，血漿中パルボシクリブ濃度を分析した。

濃度 - 時間データを用いノンコンパートメント法により，PK パラメータを算出した。PK 解析では，定量下限未満の試料を 0 ng/mL とした[b]。

[a] 治験総括報告書 9.5.4.1 項より追記
[b] 治験総括報告書 9.5.4.3 項より追記

10.1.5.2. 有効性の評価項目（該当なし）

本治験では有効性の評価を実施しなかった。

10.1.5.3. 安全性の評価項目

安全性は，臨床モニタリング，バイタルサイン（血圧および脈拍），12 誘導心電図，有害事象および安全性臨床検査により評価した。臨床検査，バイタルサインおよび心電図について臨床的に重要な検査値異常基準を予め定義した[a]。

10.1.6. 統計解析方法

10.1.6.1. 解析対象集団

本治験の組み入れ後に投与を受け，いずれかの投与期に少なくとも 1 濃度が報告された全被験者を PK 濃度解析対象集団と定義し，いずれかの投与期に少なくとも 1 つの主要評価項目として選択した主要な PK パラメータが得られた全被験者を PK パラメータ解析対象集団と定義した。また，少なくとも 1 回の治験薬投与を受けた全被験者を安全性の解析対象とした。

10.1.6.2. 統計解析

薬物動態: コホート 1 については, 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）の用量補正値［$AUC_{inf}(dn)$］，0 時間から最終定量可能時間までの血漿中濃度-時間曲線下面積の用量補正値［$AUC_{last}(dn)$］，および最高血漿中濃度の用量補正値［$C_{max}(dn)$］について各被験者のパラメータを用量別にプロットした。投与 B（パルボシクリブ 125 mg）については，AUC_{inf}，C_{max} および AUC_{last} の各被験者パラメータをコホート別にプロットした。濃度は一覧表にし，PK 解析用試料採取時間，コホートおよび投与別に要約した。濃度 - 時間データの各被験者の値，平均値および中央値のプロファイルをコホートおよび用量別にプロットした。用量により補正した濃度 - 時間データの各被験者の値，平均値および中央値のプロファイルをコホートおよび用量別にプロットした。試料採取時間ごとの要約統計量および中央値のプロットでは予定の PK 解析用試料採取時間を用い，時間別の各被験者別のプロットでは実際の PK 解析用試料採取時間を用いた。投与前時間は 0 とした。

本治験では，投与期 4 で投与する用量（パルボシクリブ 150 mg，175 mg または 200 mg のいずれか）を決定するために投与期 2 の後にコホート 1 の PK 中間解析も実施することとしていた。候補とした 3 用量のうち，非臨床試験で認められた精巣変性に対して最低でも予測された安全性マージンの 10 倍が維持できる最高用量を選択し，投与期 4 ではコホート 1 の全被験者に対してその同じ用量を投与することとした。PK 中間解析の結果，この被験者集団では 75～125 mg の用量範囲では用量比例性が認められた。この結果に基づき，各被験者についての予測された安全性マージンを，投与期 4 で投与する候補用量として治験実施計画書で規定した 3 用量に対して，各被験者の投与期 1 および投与期 2 で得られた用量補正した曝露量{0 時間から投与後 24 時間までの AUC の用量補正値［$AUC_{24}(dn)$］}のうちの最高値を用い，候補の 3 用量について用量比例性があることを仮定して，外挿した。しかしながら，中間解析の結果，候補となった用量のうちの

[a] 治験総括報告書 9.5.7.3 項および 9.5.7.4 項より追記

最低用量である 150 mg でも，非臨床試験で認められた精巣変性に対して治験実施計画書で規定した最低 10 倍の安全性マージンを超えることが予測される被験者は，治験継続中のコホート 1 の日本人健康被験者 13 例のうち 10 例のみであった。C_{max} より算出した安全性マージンが十分でないと予測された 3 例の被験者のうち，精巣変性のリスクのない女性 1 例を除いた 2 例を投与期 4 への参加から除外し，この 2 例は治験依頼者の判断によりその後の治験参加を中止した。この中止により，コホート 1 の全被験者のデータを解析に用いると，より低い用量で最高曝露量を示した 2 例の被験者が最高用量では投与を受けていないこととなり，パルボシクリブの曝露を受けた集団の用量ごとの分布に不均衡が生じるため，計画された用量比例性の評価にバイアスが生じる可能性があった。この用量比例性の評価にバイアスが生じる可能性を軽減するために，4 用量すべての投与を完了した被験者を対象として PK の追加解析を行い，このコホート 1 を完了した被験者からなる解析対象集団での解析を用量比例性の結論を導くために用いた。

コホート 1 およびコホート 2 の 125 mg の用量での PK の要約結果を定性的に比較すると，両コホートには明らかな差が認められ，パルボシクリブの PK において日本人という人種が影響することが示唆されたため，これらを補完するための定量解析が必要となった。そのため，差の程度を定量化する統計解析を実施した。

コホートを固定効果とし，一元配置分散分析法（ANOVA）を使用して，パルボシクリブの 125 mg の用量（投与 B）での対数変換した AUC_{inf}，AUC_{last} および C_{max} を解析した。本モデルから求めた調整済み平均値の差（試験投与–対照投与）の推定値および差の 90%信頼区間を逆対数変換し，調整済み幾何平均値の比（試験投与／対照投与）の推定値および比の 90%信頼区間を求めた。。非アジア人被験者（コホート 2）にパルボシクリブ 125 mg を投与したときの PK データを対照投与とし，日本人被験者（コホート 1）にパルボシクリブ 125 mg を投与したときの PK データを試験投与とした。統計解析は，コホート 1 では 125 mg 投与を完了した全 13 例の被験者を対象とし，コホート 2 では 13 例の被験者のうち 12 例を対象とした（1 例の被験者は C_{max} のスチューデント化周辺残差が-2 未満で，外れ値とされ，この統計解析からは除外された）。コホート 2 についての要約には，10.1.6.1 項に定義した最大の PK パラメータ解析対象集団を用いた解析，および外れ値を除外した対象集団を用いた補完的な要約のいずれをも含めた。

安全性：安全性の評価（有害事象，臨床検査，バイタルサインおよび心電図）は治験依頼者の報告基準に従って要約した。

10.2. 試験結果

10.2.1. 被験者の内訳および特性

被験者の内訳および解析対象集団を Table 10-3 に示す。コホート 1 では，治験投与に割り付けられた全 14 例が治験薬の投与を受けた。パルボシクリブ 75 mg（投与期 1）の投与後に 1 例が軽度のトランスアミナーゼ上昇により治験を中止したため，13 例が治験を継続した。パルボシクリブ 100 mg（投与期 3）を投与後（パルボシクリブ 75，100 および 125 mg の投与後），PK 中間解析の結果より，治験依頼者の判断で 2 例が治験を中止し，11 例が治験を完了した（10.1.6.2 項参照）。コホート 2 では，治験投与に割り付けられた全 13 例が治験薬の投与を受け治験を完了した。

PK 解析対象は，パルボシクリブを投与した全被験者とした[a]。

Table 10-3. 被験者の内訳および解析対象集団（A5481032 試験）

	パルボシクリブ				
	コホート 1				コホート 2
	75 mg	125 mg	100 mg	150 mg[a]	125 mg
割り付け例（N=27）	14				13
投与	14	13	13	11	13
完了	13	13	11	11	13
中止	1	0	2	0	0
治験薬と関連なし	0	0	2	0	0
理由：その他	0	0	2	0	0
治験薬と関連あり	1	0	0	0	0
理由：有害事象	1	0	0	0	0
PK 解析					
濃度	14	13	13	11	13
PK パラメータ	14	13	13	11	13
安全性解析					
有害事象	14	13	13	11	13
臨床検査	14	13	13	11	13

引用：治験総括報告書 Table 11 例数
PK = 薬物動態
コホート 1：日本人被験者，コホート 2：非アジア人被験者
a. 150 mg は 75 mg カプセルを 2 カプセル投与した。

被験者の人口統計学特性を Table 10-4 に示す。全被験者の性別は，コホート 1 の 1 例が女性であり，その他はすべて男性であった。全被験者の体重，肥満指数および身長の平均値は，それぞれ 70.5 kg（範囲 50.1～86.8 kg），23.5 kg/m^2（範囲 19.2～28.5 kg/m^2）および 173.1 cm（範囲 154～187 cm）であった。

[a] 治験総括報告書 11.1 項より追記

Table 10-4. 人口統計学的特性（A5481032 試験）

	パルボシクリブ		
	コホート 1 (N=14)	コホート 2 (N=13)	全被験者 (N=27)
性別			
男性	13	13	26
女性	1	0	1
ホルモン状態			
閉経後	1	該当なし	1
年齢（例数，歳）			
18-44	8	9	17
45-64	6	4	10
平均値±標準偏差	42.7±7.7	42.4±3.1	42.6±5.8
範囲	26-53	38-48	26-53
人種（例数）			
白人	0	5	5
黒人	0	7	7
アジア人	14	0	14
その他	0	1	1
体重（kg）			
平均値±標準偏差	68.6±12.0	72.5±5.6	70.5±9.5
範囲	50.1-86.8	61.7-78.0	50.1-86.8
肥満指数（kg/m^2）[a]			
平均値±標準偏差	23.7±2.7	23.3±1.8	23.5±2.3
範囲	19.2-28.5	19.6-26.4	19.2-28.5
身長（cm）			
平均値±標準偏差	169.8±8.3	176.7±7.7	173.1±8.6
範囲	154-183	162-187	154-187

引用：治験総括報告書 Table 12
コホート 1：日本人被験者，コホート 2：非アジア人被験者
a. 体重/(身長 $\times 0.01)^2$

10.2.2. 薬物動態の結果

日本人被験者における血漿中パルボシクリブの PK および用量比例性

コホート 1 の全被験者：パルボシクリブを 75～150 mg にて食後に単回経口投与したとき，パルボシクリブの最高血漿中濃度到達時間（T_{max}）の中央値は約 6 時間であった。パルボシクリブの終末相の見かけの消失半減期（$t_{½}$）はすべての投与について 22.5～23.6 時間であった。パルボシクリブの曝露量の被験者間のばらつき［変動係数（%CV）］は，AUC_{inf} は 22%～25%，C_{max} は 24%～33%であった。

コホート 1 完了被験者：コホート 1 完了被験者からなる解析対象集団では，パルボシクリブの曝露量（AUC_{inf} および C_{max}）は用量 75～150 mg の範囲では用量とともに増加し，その増加には用量比例性が認められた。用量により補正した濃度-時間データの中央値のプロファイルの用量別のプロットには重なりが見られ，また各被験者の $C_{max}(dn)$ および $AUC_{inf}(dn)$ の箱ひげ図では各用量でのパラメータの中央値および範囲が相互に一致し，いずれも日本人集団において 75～150 mg の用量範囲でのパルボシクリブの用量比例性を支持する結果であった。

パルボシクリブの PK に対する人種の影響（日本人被験者と非アジア人被験者の比較）

日本人健康被験者と人口統計学的特性をマッチングさせた非アジア人健康被験者に，パルボシクリブ 125 mg を食後に単回経口投与したとき，日本人被験者における血漿中曝露量は非アジア人被験者と比較して高値を示した。T_{max} は両コホートで同様な値を示し，T_{max} の中央値は日本人被験者で 6.05 時間，非アジア人被験者で 6.02 時間であった。$t_{½}$も両コホートで同様な値を示し，$t_{½}$ の平均値は日本人被験者で 22.82 時間，非アジア人被験者で 23.91 時間であった。

人口統計学的特性をマッチングさせた日本人被験者と非アジア人被験者（外れ値を除く）のパルボシクリブ曝露量について補完的に実施した統計解析の比較結果を Table 10-5 に示す。パルボシクリブ 125 mg を食後に単回経口投与したとき，日本人被験者におけるパルボシクリブの AUC_{inf} および C_{max} の幾何平均値は，人口統計学的特性をマッチングさせた非アジア人被験者と比較してそれぞれ 30%および 35%と高値を示した。食後投与したときの非アジア人被験者に対する日本人被験者の 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 129.83%（111.66%，150.96%）および 135.24%（110.53%，165.49%）であった。

パルボシクリブ PK パラメータのばらつきは両コホートで同様な値を示した。日本人被験者におけるパルボシクリブの曝露量の被験者間のばらつき（幾何%CV）は，AUC_{inf} で 24%，C_{max} で 33%であった。非アジア人被験者におけるパルボシクリブの曝露量の被験者間のばらつき（幾何%CV）は，AUC_{inf} で 26%，C_{max} で 39%であった。

Table 10-5. 人口統計学的特性をマッチングさせた日本人被験者と非アジア人被験者（外れ値を除く）にパルボシクリブ 125 mg を単回経口投与したときの PK パラメータの比較（A5481032 試験）

	調整済み幾何平均値			
パラメータ（単位）	コホート 1 日本人被験者（試験投与）	コホート 2 非アジア人被験者（対照投与）	調整済み幾何平均値の比（試験投与／対照投与）[a]	比の 90% CI[a]
AUC_{inf} (ng•hr/mL)	2136	1645	129.83	(111.66, 150.96)
AUC_{last} (ng•hr/mL)	2076	1591	130.53	(112.15, 151.91)
C_{max} (ng/mL)	72.05	53.28	135.24	(110.53, 165.49)

コホート 2 の 1 例の被験者が外れ値と判断され解析から除外された。
AUC_{inf} = 0 時間から無限大時間までの血漿中濃度-時間曲線下面積，AUC_{last} = 0 時間から最終定量可能時間までの血漿中濃度-時間曲線下面積，C_{max} = 最高血漿中濃度，CI = 信頼区間，PK = 薬物動態
a. 比およびその 90% CI を百分率で示した。

10.2.3. 有効性の結果（該当なし）

本治験では有効性の評価を実施しなかった。

10.2.4. 安全性の結果

有害事象の要約を Table 10-6 に示す。本治験中に，死亡，重篤な有害事象および重度の有害事象は認められなかった。有害事象による投与中止は 1 例，休薬は 2 例に認められた[a]。

Table 10-6. 有害事象の要約（A5481032 試験）

	パルボシクリブ									
	コホート 1								コホート 2	
	75 mg (N=14)		100 mg (N=13)		125 mg (N=13)		150 mg[a] (N=11)		125 mg (N=13)	
	因果関係を問わない	治験薬と関連あり	因果関係を問わない	治験薬と関連あり	因果関係を問わない	治験薬と関連あり	因果関係を問わない	治験薬と関連あり	因果関係を問わない	治験薬と関連あり
有害事象発現件数	17	6	1	0	2	1	0	0	3	1
有害事象発現例数	8	4	1	0	2	1	0	0	3	1
重篤な有害事象発現例数	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
重度の有害事象発現例数	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
有害事象により投与を中止した例数	1	1	0	0	0	0	0	0	0	0
有害事象により減量または休薬した例数	1	1	0	0	1	1	0	0	0	0

引用：治験総括報告書 Table 17
コホート 1：日本人被験者，コホート 2：非アジア人被験者
a. 150 mg は 75 mg カプセルを 2 カプセル投与した。

10.2.4.1. 有害事象

有害事象は，コホート 1 では 75 mg 用量で 8 例に 17 件，100 mg 用量で 1 例に 1 件，125 mg 用量で 2 例に 2 件，コホート 2 では 3 例に 3 件発現した。全体として，両コホートで治験薬と関連のある有害事象の発現頻度は低く，治験薬と関連のある主な有害事象はトランスアミナーゼ上昇（4 例）であった。すべての有害事象は軽度であり，トランスアミナーゼ上昇 1 件（治験薬と関連あり）を除き，すべての有害事象は最終来院である追跡調査までに回復が認められた。本治験で発現した有害事象を Table 10-7 に示す。

[a] 治験総括報告書 12.2.1 項より追記

Table 10-7. 有害事象（A5481032 試験）

	パルボシクリブ									
	コホート 1								コホート 2	
	75 mg (N=14)		100 mg (N=13)		125 mg (N=13)		150 mg[a] (N=11)		125 mg (N=13)	
器官別大分類 基本語 MedDRA/J v17.1[b]	因果関係を問わない	治験薬と関連あり	因果関係を問わない	治験薬と関連あり	因果関係を問わない	治験薬と関連あり	因果関係を問わない	治験薬と関連あり	因果関係を問わない	治験薬と関連あり
有害事象発現例数	8	4	1	0	2	1	0	0	3	1
胃腸障害	3	1	0	0	0	0	0	0	0	0
腹部不快感	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0
腹部膨満	1	1	0	0	0	0	0	0	0	0
下痢	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0
消化管運動障害	1	1	0	0	0	0	0	0	0	0
悪心	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0
一般・全身障害および投与部位の状態	3	1	0	0	1	0	0	0	1	0
局所腫脹	1	1	0	0	0	0	0	0	0	0
発熱	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0
血管穿刺部位内出血	1	0	0	0	1	0	0	0	0	0
血管穿刺部位疼痛	1	0	0	0	0	0	0	0	1	0
臨床検査	2	2	0	0	1	1	0	0	1	1
トランスアミナーゼ上昇	2	2	0	0	1	1	0	0	1	1
筋骨格系および結合組織障害	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0
筋肉痛	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0
神経系障害	1	1	0	0	0	0	0	0	0	0
傾眠	1	1	0	0	0	0	0	0	0	0
呼吸器，胸郭および縦隔障害	2	0	0	0	0	0	0	0	0	0
咳嗽	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0
鼻閉	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0
口腔咽頭痛	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0
咽喉刺激感	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0
皮膚および皮下組織障害	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0
丘疹	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0
血管障害	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0
血腫	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0

引用：治験総括報告書 Table 17，Table 18 例数

コホート 1：日本人被験者，コホート 2：非アジア人被験者

a. 150 mg は 75 mg カプセルを 2 カプセル投与した。

b. 解析時のコーディングには MedDRA (version 17.0) を用いた。

10.2.4.2. 死亡（該当なし）

本治験において，死亡例は認められなかった。

10.2.4.3. 重篤な有害事象（該当なし）

本治験において，重篤な有害事象は認められなかった。

10.2.4.4. 有害事象による投与中止

1 例の被験者が有害事象により投与を中止した。有害事象により投与を中止した被験者の一覧表を Table 10-8 に示す。

Table 10-8. 有害事象により投与を中止した被験者の一覧表（A5481032 試験）

投与群	被験者番号	性別	年齢(歳)	有害事象（基本語）MedDRA/J v17.1[a]	発現日[b]	消失日[b]	重症度	転帰	因果関係	重篤性
75 mg	10011014	男	49	トランスアミナーゼ上昇	5	27	軽度	回復	あり	非重篤

引用：治験総括報告書 Table 14.3.1.1.1

a. 解析時のコーディングには MedDRA (version 17.0) を用いた。

b. 治験薬投与初日を第 1 日とする。

10.2.4.5. 臨床検査，バイタルサインおよび心電図

10.2.4.5.1. 臨床検査

臨床的に重要な臨床検査値異常の発現頻度は，両コホートの投与全般で低く，いずれの投与においても 2 例以上の被験者で発現した臨床検査値異常は認められなかった。臨床的に重要な臨床検査値異常は，いずれも，治験責任医師により臨床的に重要と判断された，または有害事象として報告されたものはなかった。

3 例に発現したトランスアミナーゼ上昇は Hy`s Law の基準および臨床的に重要な臨床検査値異常の基準に該当しなかったが，治験薬と関連のある軽度の有害事象として報告された。

10.2.4.5.2. バイタルサイン

仰臥位の拡張期血圧 50 mm Hg 未満，仰臥位の拡張期血圧のベースラインからの上昇の最大値 20 mm Hg 以上，または仰臥位の収縮期血圧および拡張期血圧のベースラインからの低下の最大値の臨床的に重要な異常基準に該当した被験者はいなかった。バイタルサインで臨床的に重要な異常基準に該当した被験者のほとんどは仰臥位脈拍数 40 回／分未満の基準に該当した（コホート 1 の用量 75 mg，100 mg および 150 mg で各 1 例の計 3 例）。

いずれのバイタルサイン異常も，治験責任医師により臨床的に重要と判断された，または有害事象として報告されたものはなかった。

10.2.4.5.3. 心電図

コホート 1 の用量 75 mg および 125 mg で各 1 例が，Fridericia の補正式を用いて心拍数で補正した QT 間隔（QTcF）の測定値の最大値が 450 msec 以上 480 msec 未満のカテゴリーに該当した。

いずれの心電図異常も，治験責任医師により臨床的に重要と判断された，または有害事象として報告されたものはなかった。

10.3. 結論

- 日本人健康被験者にパルボシクリブを食後に単回経口投与したとき，パルボシクリブの曝露量（AUC_{inf} および C_{max}）は用量 75～150 mg の範囲では，ほぼ用量に比例して増加した。

- パルボシクリブ 125 mg を食後に単回経口投与したとき，日本人被験者におけるパルボシクリブの AUC_{inf} および C_{max} の幾何平均値は，人口統計学的特性をマッチングさせた非アジア人被験者と比較してそれぞれ 30%および 35%高値を示した。非アジア人被験者に対する日本人被験者の 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 129.83%（111.66%，150.96%）および 135.24%（110.53%，165.49%）であった。

- 日本人および非アジア人健康被験者において，パルボシクリブの第 3 相試験用即放性遊離塩基カプセル剤の単回投与時の安全性および忍容性は概して良好であった。

11. A5481012 試験（評価資料：5.3.3.4.1）

治験の標題：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

11.1. 試験概要

治験実施施設：1 施設（米国）

公表文献：なし

治験期間：2013 年 5 月 6 日～2013 年 7 月 11 日

開発段階：第 1 相

11.1.1. 目的

主要目的：

妊娠の可能性のない健康女性被験者において，ミダゾラム単回経口投与の薬物動態（PK）に対するパルボシクリブ反復投与の影響を評価する。

副次目的：

- 妊娠の可能性のない健康女性被験者において，パルボシクリブと併用投与したときのミダゾラム単回経口投与時の安全性と忍容性を評価する。
- 妊娠の可能性のない健康女性被験者において，パルボシクリブを反復投与したときの安全性と忍容性を評価する。

11.1.2. 治験デザイン

本治験は，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 PK に対するパルボシクリブ反復投与の影響を評価する，第 1 相，非盲検，無作為化，2 期，2 投与順序，2 way クロスオーバー試験として実施した。治験薬の初回投与前 28 日以内にスクリーニング評価を行った。少なくとも 24 例の評価可能被験者を確保するため，26 例の被験者を 2 種類の投与順序のいずれか一方に無作為に割り付けた（Table 11-1）。

Table 11-1. 投与順序（A5481012 試験）

投与順序	投与期 1	休薬期間	投与期 2
1（被験者数=13）	A	なし	B
2（被験者数=13）	B	≥14 日間	A

投与：A=ミダゾラム 2 mg 単回投与； B = パルボシクリブ反復投与（パルボシクリブ 125 mg を 1 日 1 回 8 日間経口投与）＋第 7 日にミダゾラム 2 mg 単回投与
投与期間：投与 A=36 時間；投与 B=9 日間

予定被験者数：26 例

11.1.3. 診断および主な組み入れ基準

被験者は，肥満指数が 17.5～32.0 kg/m^2 で体重が 50 kg（110 lbs）超の年齢 18～65 歳の妊娠の可能性のない健康な女性であった。

11.1.4. 治験薬，ロット番号，用法および用量

11.1.4.1. 治験薬およびロット番号

治験薬の詳細を Table 11-2 に示す。ミダゾラム 2 mg シロップ（内服用）は治験実施施設にある市販品を使用した[a]。

Table 11-2. 治験薬の詳細（A5481012 試験）

治験薬	ロット番号	処方番号	含量	剤形
パルボシクリブ 125 mg サイズ#0 赤褐色カプセル	12-004709	D1200160	125 mg	カプセル

11.1.4.2. 用法および用量

投与 A では，10 時間（一晩）にわたる絶食下で，治験第 1 日に被験者にミダゾラム 2 mg シロップ（内服用）を単回経口投与し，投与後 4 時間以上絶食を継続した。

投与 B では，被験者にパルボシクリブ 125 mg を計 8 日間反復投与した。第 7 日の朝，10 時間（一晩）にわたる絶食下で，パルボシクリブを投与した直後にミダゾラム 2 mg シロップ（内服用）を投与した。投与後は 4 時間以上絶食を継続した。

11.1.5. 評価項目

11.1.5.1. 薬物動態の評価項目

全試験期間を通して，最低 1.5 mL の血漿が得られる血液試料（4 mL）を，適切なラベルのヘパリンナトリウム（ミダゾラムの PK 解析用）およびエチレンジアミン四酢酸二カリウム（K_2EDTA，パルボシクリブの PK 解析用）で処理した採血管に採取した。投与 A では，投与前，投与後 30 分，投与後 1，2，3，4，6，8，10，12，16，24 および 36 時間に，ミダゾラムの血漿中 PK 解析用試料を採取した。投与 B では，ミダゾラムの投与前，投与後 30 分，投与後 1，2，3，4，6，8，10，12，16，24 および 36 時間に，血漿中ミダゾラムの PK 解析用試料を採取し，第 2，6，7 および 8 日のパルボシクリブ投与前にパルボシクリブの PK 解析用試料を採取した。バリデーションされた高感度かつ特異的な高速液体クロマトグラフィータンデム質量分析法（HPLC-MS/MS）を使用して，血漿中ミダゾラム濃度およびパルボシクリブ濃度を分析した。

[a] 治験総括報告書 9.4.2 項より追記

濃度-時間データを用いたノンコンパートメント解析により，被験者および投与別にミダゾラムおよびパルボシクリブの PK パラメータを算出した。PK 解析では，定量下限未満の試料を 0 ng/mL とした。

11.1.5.2. 有効性の評価項目（該当なし）

本治験では有効性評価を実施しなかった。

11.1.5.3. 安全性の評価項目

ミダゾラムおよびパルボシクリブの安全性および忍容性は，有害事象，重篤な有害事象，潜在的な薬剤誘発性肝障害，バイタルサイン，12 誘導心電図および安全性臨床検査により評価した。臨床検査，バイタルサインおよび心電図について臨床的に重要な検査値異常基準を予め定義した。[a]

11.1.6. 統計解析方法

11.1.6.1. 解析対象集団

本治験で無作為化後に投与を受け，どちらかの投与期に少なくとも 1 濃度が報告された全被験者を PK 濃度解析対象集団と定義し，どちらかの投与期に少なくとも 1 つの主要な PK パラメータが得られた全被験者を PK パラメータ解析対象集団と定義した。また，少なくとも 1 回の治験薬投与を受けた全被験者を安全性の解析対象とした。

11.1.6.2. 統計解析

薬物動態：投与順序，投与期および投与を固定効果とし，投与順序内の被験者をランダム効果とした混合効果モデルを使用して，対数変換したミダゾラムの 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}）（算出可能なデータの場合），0 時間から最終定量可能時間までの血漿中濃度-時間曲線下面積（AUC_{last}）および最高血漿中濃度（C_{max}）を解析した。本モデルから，調整済み平均値の差（試験投与–対照投与）の推定値および差の 90%信頼区間を求めた。調整済み平均値の差および差の 90%信頼区間を逆対数変換し，調整済み幾何平均値の比（試験投与／対照投与）の推定値および比の 90%信頼区間を求めた。ミダゾラム単剤投与（投与 A）を対照投与とし，ミダゾラム＋パルボシクリブ併用投与（投与 B）を試験投与とした。

AUC_{inf}および C_{max} それぞれの調整済み幾何平均値の比の 90%信頼区間が完全に 80%～125%の範囲内に含まれている場合，相互作用なしと結論することとした。

安全性：安全性の評価は治験依頼者の報告基準に従って要約した。

11.2. 試験結果

11.2.1. 被験者の内訳および特性

計26例の女性被験者を2種類の投与順序に割り付けた。全被験者が予定した投与順序で投与を受け試験を完了した。全被験者でPKおよび安全性（ミダゾラム単剤投与時の臨床検査データを除

[a] 治験総括報告書　9.5.7.3 項および 9.5.7.4 項より追記

く）の解析を行った。ミダゾラム単剤投与時に26例中8例の被験者において先行する投与期に発現した臨床検査値異常の追跡調査を実施し計画外の安全性評価のための臨床検査を実施した（Table 11-3）。

Table 11-3. 被験者の内訳および解析対象集団（A5481012 試験）

	ミダゾラム単剤	パルボシクリブ 125 mg ＋ミダゾラム
割り付け例 (n=26)		
投与	26	26
完了	26	26
中止	0	0
PK 解析		
濃度	26	26
PK パラメータ	26	26
安全性解析		
有害事象	26	26
臨床検査	8	26

引用：治験総括報告書 Table 13 例数

ほとんどの被験者が白人（26 例中 24 例）であり，26 例中 25 例の年齢は 45～64 歳の範囲内であった。年齢および肥満指数の平均値は，それぞれ 54.5 歳（範囲 42～63 歳）および 27.2 kg/m^2（範囲 22.7～30.1 kg/m^2）であった（Table 11-4）。

Table 11-4. 人口統計学的特性（A5481012 試験）

	全被験者　女性 (N=26)
年齢（例数，歳）	
18-44	1
45-64	25
平均値±標準偏差	54.5±4.9
範囲	42–63
人種（例数）	
白人	24
黒人	2
体重（kg）	
平均値±標準偏差	67.5±8.3
範囲	50.4–89.5
肥満指数（kg/m^2）[a]	
平均値±標準偏差	27.2±1.9
範囲	22.7–30.1
身長（cm）	
平均値±標準偏差	157.3±5.7
範囲	148.0–173.0

引用：治験総括報告書 Table 14
a. 肥満指数 = 体重/(身長 × 0.01)^2

11.2.2. 薬物動態の結果

パルボシクリブ投与前の濃度（トラフ濃度：C_{min}）の中央値が第 6 日～8 日まで同様な値を示していたことから，ミダゾラム併用投与前にはパルボシクリブ濃度は定常状態に達していたと考えられた。

パルボシクリブ 125 mg 1 日 1 回（QD）反復投与後，定常状態にあるパルボシクリブにミダゾラムを併用投与したとき，血漿中ミダゾラム濃度（中央値）はミダゾラム単剤投与後より上昇した。ミダゾラム単剤投与時と比較してパルボシクリブ併用投与時の，C_{max} および AUC_{inf} の幾何平均値がそれぞれ 37.5%および 61.1%上昇した。単剤投与またはパルボシクリブ併用投与にかかわらず，ミダゾラムの C_{max} 到達時間（T_{max}）中央値（0.5 時間）は同じであった。ミダゾラムの終末相の見かけの消失半減期（$t_{½}$）はパルボシクリブ併用投与時でわずかに長く，ミダゾラム単剤投与時およびパルボシクリブ併用投与時の平均値はそれぞれ 7.2 時間および 8.2 時間であった。

ミダゾラム単剤投与に対してパルボシクリブ併用投与時のミダゾラムの AUC_{inf} および C_{max} の調整済み幾何平均値の比（90%信頼区間）は，それぞれ 161.10%（146.26%, 177.45%）および 137.49%（124.47%, 151.87%）であった。

パルボシクリブ併用下または非併用下でミダゾラムを投与したときの AUC_{inf} および C_{max} のばらつきは同様な値を示し，変動係数（%CV）はミダゾラム単剤投与時がそれぞれ 40%および 38%であり，パルボシクリブ併用投与時が 40%および 42%であった。

11.2.3. 有効性の結果（該当なし）

本治験では有効性の評価を実施しなかった。

11.2.4. 安全性の結果

本治験中に死亡，重篤な有害事象，重度の有害事象，有害事象による投与中止，減量または休薬の報告はなかった（Table 11-5）。

Table 11-5. 有害事象の要約（A5481012 試験）

	ミダゾラム単剤 (N=26)		パルボシクリブ＋ミダゾラム (N=26)	
	因果関係を問わない	治験薬と関連あり	因果関係を問わない	治験薬と関連あり
有害事象発現件数	3	0	47	30
有害事象発現例数	2	0	20	18
重篤な有害事象発現例数	0	0	0	0
重度の有害事象発現例数	0	0	0	0
有害事象により投与を中止した例数	0	0	0	0
有害事象により減量または休薬した例数	0	0	0	0

引用：治験総括報告書 Table 17

11.2.4.1. 有害事象

パルボシクリブ＋ミダゾラム併用投与で 2 例の被験者に重要な有害事象（皮膚炎および不全片麻痺）が発現した。これらの有害事象の重症度は軽度または中等度で，回復が認められ治験責任医師によって治験薬と関連ありと判断された。

ミダゾラム単剤投与で 2 例（7.7%）の被験者に 3 件の有害事象が発現し，治験薬との関連は否定された。パルボシクリブ＋ミダゾラム併用投与で 20 例（76.9%）の被験者に計 47 件の有害事象が発現し，うち 30 件は治験責任医師によって治験薬と関連ありと判断された。

本治験で報告されたほとんどの有害事象の重症度は軽度であり，全有害事象で回復が認められた。重症度が中等度の有害事象は 9 件であり，いずれもパルボシクリブ＋ミダゾラム併用投与で発現した。その内訳は，好中球減少症および頭痛（各 2 件），アフタ性口内炎，疲労，耳下腺炎，肝機能検査値異常および皮膚炎（各 1 件）であった。頭痛を除き，これらすべての中等度の有害事象は，治験責任医師によって治験薬と関連ありと判断された。

因果関係を問わない主な有害事象（被験者2例以上で報告）は，好中球減少症（15例，57.7%），不眠症（4例，15.4%），頭痛（3例，11.5%），尿路感染（2例，7.7%）および鼻閉（2例，7.7%）であり，すべてパルボシクリブ＋ミダゾラム併用投与で発現した。有害事象の重症度はいずれも軽度から中等度であり，回復が認められた。

治験薬と関連のある主な有害事象（被験者 2 例以上で報告されたもの）は，好中球減少症（15 例，57.7%）であり，いずれもパルボシクリブ＋ミダゾラム併用投与中に発現した。治験薬に関連する有害事象の重症度は軽度から中等度であり，いずれも回復が認められた。

ミダゾラム単剤投与で報告された有害事象は，筋肉痛（1 例，3.8%），頭痛（1 例，3.8%）および鼻閉（1 例，3.8%）のみであり，重症度は軽度でかつ一過性で，治験責任医師によって治験薬と関連なしと判断された。本治験で発現した有害事象を Table 11-6 に示した。

Table 11-6. 有害事象（A5481012 試験）

器官別大分類 基本語 MedDRA/J v17.1[a]	ミダゾラム単剤 (N=26)		パルボシクリブ＋ミダゾラム (N=26)	
	因果関係を問わない	治験薬と関連あり	因果関係を問わない	治験薬と関連あり
有害事象発現例	3	0	47	30
血液およびリンパ系障害	0	0	15	15
好中球減少症	0	0	15	15
心臓障害	0	0	1	0
動悸	0	0	1	0
胃腸障害	0	0	2	1
アフタ性口内炎	0	0	1	1
便秘	0	0	1	0
悪心	0	0	1	1
全身障害および投与局所様態	0	0	1	1
疲労	0	0	1	1
感染症および寄生虫症	0	0	4	3
耳下腺炎	0	0	1	1
咽頭炎	0	0	1	1
鼻炎	0	0	1	0
尿路感染	0	0	2	1
傷害，中毒および処置合併症	0	0	1	0
転倒	0	0	1	0
臨床検査	0	0	1	1
肝機能検査異常	0	0	1	1
代謝および栄養障害	0	0	2	2
食欲減退	0	0	1	1
高血糖	0	0	1	1
筋骨格系および結合組織障害	1	0	3	0
背部痛	0	0	1	0
筋痙縮	0	0	1	0
筋骨格痛	0	0	1	0
筋肉痛	1	0	0	0
神経系障害	1	0	6	2
浮動性めまい	0	0	1	1
頭痛	1	0	3	0
不全片麻痺	0	0	1	1
失神寸前の状態	0	0	1	0
精神障害	0	0	4	1
不眠症	0	0	4	1
呼吸器，胸郭および縦隔障害	1	0	2	0
鼻閉	1	0	2	0
皮膚および皮下組織障害	0	0	3	3
皮膚炎	0	0	1	1
丘疹	0	0	1	1
そう痒性皮疹	0	0	1	1

引用：治験総括報告書 Table 14.3.1.2.2，Table 14.3.1.3.2 例数

a. 解析時のコーディングには MedDRA (version 16.0) を用いた。

11.2.4.2. 死亡（該当なし）

本治験において，死亡例は認められなかった。

11.2.4.3. 重篤な有害事象（該当なし）

本治験において，重篤な有害事象は認められなかった。

11.2.4.4. 有害事象による投与中止（該当なし）

本治験において，有害事象による投与中止は認められなかった。

11.2.4.5. 臨床検査，バイタルサインおよび心電図

11.2.4.5.1. 臨床検査

臨床的に重要な臨床検査値異常基準に該当する異常はパルボシクリブ＋ミダゾラム併用投与で20 例の被験者に報告され，ミダゾラム単剤投与ではいずれの被験者からも報告されなかった。パルボシクリブ＋ミダゾラム併用投与を受けた被験者 26 例中で最も高頻度に認められた臨床検査値異常（被験者 2 例以上で報告）は，好中球（絶対好中球数）減少（15 例，57.7%），尿中上皮細胞増加（6 例，23.1%），尿中白血球増加（6 例，23.1%），尿中白血球エステラーゼ陽性（6 例，23.1%），尿中血液／ヘモグロビン陽性（定性検査）（5 例，19.2%），尿中亜硝酸塩陽性（3 例，11.5%）および白血球数減少（2 例，7.7%）であった。

1 例の被験者で肝機能検査値異常［アラニンアミノトランスフェラーゼ（ALT）≥3×基準値上限］が発現した。この検査値異常は中等度の有害事象として報告され，治験責任医師によって治験薬と関連ありと判断された。この被験者は，アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ（AST）も異常値であった。ALT および AST の異常はいずれも治験第 7 日より発現し，治験第 22 日に基準値に回復した。これら肝機能検査値異常に総ビリルビン上昇の併発は認められず，Hy`s Law の基準に該当しなかった。

有害事象として報告された総好中球減少およびアミノトランスフェラーゼ上昇を除き，パルボシクリブ＋ミダゾラム併用投与で報告された臨床検査異常で治験責任医師によって臨床的に重要と判断されたものはなかった。

11.2.4.5.2. バイタルサインおよび心電図

各投与期に 6 例の被験者で臨床的に重要な検査値基準に該当するバイタルサイン異常が発現した。パルボシクリブ＋ミダゾラム併用投与で 2 例の被験者に臨床的に重要な検査値基準に該当する心電図異常値（30 msec 以上 60 msec 未満の延長[a]）が発現した。いずれのバイタルサイン異常および心電図異常も，治験責任医師によって臨床的に重要と判断される，または有害事象として報告されたものはなかった。

[a]治験総括報告書 9.7.5.3.2 項より追記

11.3. 結論

- ミダゾラム単回経口投与とパルボシクリブを 125 mg 1 日 1 回反復経口投与し定常状態に達したパルボシクリブとの併用により，ミダゾラム単剤経口投与時と比較してミダゾラムの AUC_{inf} および C_{max} がそれぞれ約 61.1%および 37.5%上昇した。本結果から，パルボシクリブは時間依存的な弱い CYP3A 阻害薬であることが示唆された。

- 妊娠の可能性のない健康女性被験者において，ミダゾラム 2 mg 単剤での単回経口投与またはミダゾラムと定常状態時のパルボシクリブ（125 mg）との併用投与したときの忍容性は良好であった。

12. A5481016 試験（評価資料：5.3.3.4.2）

治験の標題：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

12.1. 試験概要

治験実施施設：1 施設（米国）

公表文献：なし

治験期間：2014 年 5 月 20 日～2014 年 6 月 23 日

開発段階：第 1 相

12.1.1. 目的

主要目的：

- 健康被験者において，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（PK）に対するイトラコナゾールの反復投与の影響を評価する。

副次目的：

- 健康被験者において，イトラコナゾール反復投与の併用下または非併用下でパルボシクリブ 125 mg を食後に単回投与したときの安全性および忍容性を評価する。

12.1.2. 治験デザイン

本治験は，健康被験者において，パルボシクリブの PK に対するイトラコナゾール（強い CYP3A 阻害薬）の反復投与の影響を評価する第 1 相，非盲検，2 期，固定投与順序クロスオーバー試験として実施した。約 12 例を組み入れる計画とし，治験は 2 つの投与［投与 A（対照投与）：パルボシクリブ単回投与，投与 B（試験投与）：イトラコナゾール反復投与＋パルボシクリブ単回投与］から構成された。組み入れられた被験者は，第 1 期に投与 A を受け，第 2 期として，2 回のパルボシクリブ単回投与の間の休薬期間が 10 日間以上になるように，投与 B を受けた。各期のパルボシクリブ投与の後，一連のパルボシクリブの PK 解析用試料を採取した。被験者が治験を中止した場合には，治験依頼者の判断により代替被験者を組み入れることを可能とした。

スクリーニング評価は治験薬の投与前（パルボシクリブ単回投与前）28 日以内に行った。第 1 期では，被験者は第 0 日に Pfizer Clinical Research Unit（PCRU）に入院し，第 4 日の投与後 72 時間の PK 解析用試料採取が完了するまで，少なくとも 4 日間 PCRU に入院し，その後は退院することを可能とした。その後 2 回（第 5 日および第 6 日）は第 1 期の PK 解析用の試料を外来で採取した。また，治験責任医師の判断により，第 2 期の第 8 日まで，あるいは第 2 期の第 12 日まで入院を継続することも可能とした。

2 回のパルボシクリブ単回投与の間に 10 日間以上の休薬期間を設け，さらに 4 日間イトラコナゾールを事前投与するために，被験者は第 1 期の第 6 日の最後の PK 解析用試料採取後少なくとも 1 日あけて PCRU に来院し，第 2 期の投与 B を開始することとした。被験者は，治験責任医師

の判断により，第 2 期の第 4 日以前に PCRU に入院することも可能とし，第 2 期の少なくとも 4 日間（第 4 日から第 8 日まで），第 8 日の投与後 72 時間の PK 解析用試料採取が完了するまで，PCRU に入院し，その後は退院可能とした。その後 4 日間は外来で，第 2 期の第 9 日，第 10 日および第 11 日にイトラコナゾールの投与ならびに PK 解析用試料採取を行い，第 2 期の第 12 日に最後の PK 解析用試料採取を行った。また，治験責任医師の判断により，第 2 期の第 12 日まで入院を継続することも可能とした。各被験者の治験期間の合計は 18 日間であった。

予定被験者数：約 12 例

12.1.3. 診断および主な組み入れ基準

被験者は，肥満指数が 17.5～30.5 kg/m^2，体重が 50 kg（110 lb）超，年齢 18～55 歳の健康な男性および妊娠の可能性のない健康な女性とした。

12.1.4. 治験薬，ロット番号，用法および用量

12.1.4.1. 治験薬およびロット番号

治験薬の詳細を Table 12-1 に示す。イトラコナゾール 100 mg カプセルは PCRU にある市販品を使用した[a]。

Table 12-1. 治験薬の詳細（A5481016 試験）

治験薬	ロット番号	処方番号	含量	剤形
パルボシクリブ 125 mg サイズ#0 赤褐色カプセル	13-109097	D1306462	125 mg	カプセル

12.1.4.2. 用法および用量

第 1 期　投与 A：被験者は，10 時間以上（一晩）にわたる絶食下で，パルボシクリブ投与前の PK 解析用試料の採取後かつパルボシクリブ投与前 30 分に，推奨されている高脂肪（食事の総カロリー量の約 50%）高カロリーの朝食を開始した（約 800～1000 カロリーで，タンパク質，炭水化物および脂肪からのカロリーは，それぞれ 150 カロリー，250 カロリー，および 500～600 カロリー。以下，「高脂肪・高カロリーの朝食」または「朝食」という）。被験者は朝食を 20 分以内に完了し，治験薬は朝食の完了後約 10 分以内に投与された。被験者はパルボシクリブ投与前に，提供された朝食の 80%以上を摂取することとし，投与後 4 時間以上絶食を継続した。午前 8 時（±2 時間）に治験実施施設のスタッフが常温の水 240 mL とともに治験薬を投与した。被験者は治験薬を飲み込む前に加工または噛んだりせずにそのまま飲み込むこととした。

第 2 期　投与 B：被験者は，第 1 日，第 2 日，第 3 日および第 4 日に，高脂肪・高カロリーの朝食とともに，イトラコナゾール 100 mg カプセル 2 錠（200 mg 投与）の 1 日 1 回投与を受けた。イトラコナゾール投与前約 30 分に朝食が提供され，朝食は 20 分以内に完了し，治験薬（イトラ

[a] 治験総括報告書 9.4.2 項より追記

コナゾール）は朝食の完了後約 10 分以内に投与された。被験者はイトラコナゾール投与前に，朝食の 80%以上を摂取することとした。

第 5 日に，10 時間以上（一晩）にわたる絶食下で，パルボシクリブ投与前の PK 解析用試料の採取後かつイトラコナゾールおよびパルボシクリブの併用投与前 30 分に，高脂肪・高カロリーの朝食が提供された。被験者は朝食を 20 分以内に完了し，治験薬は朝食の完了後約 10 分以内に投与された。被験者はイトラコナゾール（100 mg カプセル 2 錠）およびパルボシクリブ（125 mg 単回投与）の投与前に，提供された朝食の 80%以上を摂取することとした。

治験薬（イトラコナゾールおよびパルボシクリブ）は常温の水約 240 mL（8 オンス）とともに投与された。各期ともパルボシクリブをほぼ同じ時間に投与され，被験者は投与後 4 時間以上絶食を継続した。

被験者は第 5 日のイトラコナゾールおよびパルボシクリブの投与後に 4 時間以上絶食を継続した。第 6 日から第 11 日は，高脂肪・高カロリーの朝食とともに，イトラコナゾール 200 mg の 1 日 1 回投与を継続した。

12.1.5. 評価項目

12.1.5.1. 薬物動態の評価項目

全試験期間を通して，PK 解析用に約 1.5 mL の血漿が得られる血液試料（4 mL）を，適切なラベルを表示したエチレンジアミン四酢酸二カリウム（K_2EDTA）で処理した採血管に採取した。投与 A では，投与前（朝食前），パルボシクリブ投与後 1，2，4，6，8，12，24，48，72，96 および 120 時間に試料を採取した。投与 B では，投与前，パルボシクリブ投与後 1，2，4，6，8，12，24，48，72，96，120，144 および 168 時間に試料を採取した。治験依頼者の標準作業手順書に従って，バリデーションされた高感度かつ特異的な高速液体クロマトグラフィータンデム質量分析法（HPLC-MS/MS）を使用して，血漿中パルボシクリブ濃度を分析した。

濃度–時間データを用いたノンコンパートメント解析により，被験者および投与別にパルボシクリブの PK パラメータを算出した。PK 解析では，定量下限未満の試料を 0 ng/mL とした[a]。

12.1.5.2. 有効性の評価項目（該当なし）

本治験では有効性評価を実施しなかった。

12.1.5.3. 安全性の評価項目

安全性は，有害事象，重篤な有害事象，薬剤誘発性肝障害，バイタルサイン，12 誘導心電図および安全性臨床検査により評価した。臨床検査，バイタルサインおよび心電図について臨床的に重要な検査値異常基準を予め定義した[b]。

---

[a] 治験総括報告書 9.5.4.3 項より追記

[b] 治験総括報告書 9.5.7.3 項および 9.5.7.4 項より追記

12.1.6. 統計解析方法

12.1.6.1. 解析対象集団

本治験への組み入れ後に投与を受け，いずれかの投与期に少なくとも 1 濃度が報告された全被験者を PK 濃度解析対象集団と定義し，いずれかの投与期に少なくとも 1 つの主要な PK パラメータが得られた全被験者を PK パラメータ解析対象集団と定義した。また，少なくとも 1 回の治験薬投与を受けた全被験者を安全性の解析対象とした。

12.1.6.2. 統計解析

薬物動態：投与を固定効果とし，被験者をランダム効果とした混合効果モデルを使用して，対数変換したパルボシクリブの 0 時間から無限大時間までの血漿中濃度-時間曲線下面積（AUC_{inf}），0 時間から最終定量可能時間までの血漿中濃度-時間曲線下面積（AUC_{last}）および最高血漿中濃度（C_{max}）を解析した。本モデルから，調整済み平均値の差（試験投与−対照投与）の推定値およびその 90%信頼区間を求めた。調整済み平均値の差およびその 90%信頼区間を逆対数変換し，調整済み幾何平均値の比（試験投与／対照投与）の推定値およびその 90%信頼区間を求めた。パルボシクリブ単剤投与（投与 A）を対照投与とし，パルボシクリブ＋イトラコナゾール併用投与（投与 B）を試験投与とした。

安全性：安全性の評価は治験依頼者の報告基準に従って要約した。

12.2. 試験結果

12.2.1. 被験者の内訳および特性

治験薬投与に割り付けられた全 12 例の被験者が治験薬の投与を受けた。イトラコナゾールを 3 日間受けた後にそう痒性皮疹の有害事象により中止した 1 例を除いた被験者全例が本治験を完了した。全被験者で PK および安全性の解析を行った（ただし，第 2 期の第 1 日～第 4 日イトラコナゾール単剤投与時の規定外の臨床検査データを除く）。12 例中 1 例は，第 1 期のパルボシクリブ単剤投与時に発現した臨床検査値異常の追跡調査を実施した。その他の 1 例は，パルボシクリブ＋イトラコナゾール併用投与開始前に中止したため，併用投与前の臨床検査を評価した（Table 12-2）。

Table 12-2. 被験者の内訳および解析対象集団（A5481016 試験）

	パルボシクリブ 単剤	イトラコナゾール 単剤	パルボシクリブ ＋イトラコナゾール
割り付け例 (N=12)			
投与	12	12	11
完了	12	11	11
中止	0	1	0
被験薬との関連なし	0	1	0
有害事象	0	1	0
PK 解析			
濃度	12	0	11
PK パラメータ	12	0	11
安全性解析			
有害事象	12	12	11
臨床検査	12	12	11

引用：治験総括報告書 Table 10 例数
PK = 薬物動態
中止は最後に受けた治験薬投与によるものとした。
2 期の第 1 日～第 4 日は「イトラコナゾール単剤」，第 2 期の第 5 日～治験終了は「パルボシクリブ 125 mg＋イトラコナゾール」に区分して表示した。

12 例の男性被験者が治験薬投与に割り付けられ，8 例が黒人，1 例が白人，3 例はその他の人種であった。年齢および肥満指数の平均値は，それぞれ 38.0 歳（範囲 22～54 歳）および 26.4 kg/m^2（範囲 23.5～29.6 kg/m^2）であった（Table 12-3）。

Table 12-3. 人口統計学的特性（A5481016 試験）

	全被験者 男性 (N=12)
年齢（例数，歳）	
18-44 歳	7
45-64 歳	5
平均値±標準偏差	38.0±13.2
範囲	22-54
人種（例数）	
白人	1
黒人	8
その他	3
体重（kg）	
平均値±標準偏差	80.3±8.8
範囲	68.0-100.2
肥満指数（kg/m^2）[a]	
平均値±標準偏差	26.4±2.2
範囲	23.5-29.6
身長（cm）	
平均値±標準偏差	174.3±8.1
範囲	159-189

引用：治験総括報告書 Table 11
a. 体重/(身長 × 0.01)^2

12.2.2. 薬物動態の結果

パルボシクリブの PK パラメータを投与別に Table 12-4 に示す。C_{max} 到達時間（T_{max}）の中央値は，パルボシクリブ単剤投与時で 8.08 時間（範囲 4.00～12.1 時間），パルボシクリブ＋イトラコナゾール併用投与時で 7.35 時間（範囲 5.35～11.4 時間）であった。C_{max} 到達後，血漿中パルボシクリブ濃度の低下は，パルボシクリブ単剤投与時よりもイトラコナゾール併用投与時の方が遅かった。パルボシクリブの終末相における消失半減期（$t_{½}$）はパルボシクリブ単剤投与時と比較してイトラコナゾール併用投与時に長くなり，推定平均値はそれぞれ 22.05 時間および 33.87 時間であった。パルボシクリブ単剤投与時に対するイトラコナゾール併用投与時のパルボシクリブの AUC_{inf}およびC_{max}の調整済み幾何平均値は，それぞれ約 87%および34%上昇した（Table 12-5）。パルボシクリブの見かけの経口クリアランスはパルボシクリブ単剤投与時に対してパルボシクリブ＋イトラコナゾール併用投与時では減少し，それぞれ 67.09 L/h および 36.18 L/h であった。

パルボシクリブの曝露量に関するパラメータを統計的に比較した結果の要約を Table 12-5 に示した。パルボシクリブ単剤投与（対照投与）時に対するイトラコナゾール反復投与併用投与（試験投与）時のパルボシクリブの AUC_{inf} および C_{max} の調整済み幾何平均値の比（90%信頼区間）は，それぞれ 186.84%（172.90%, 201.90%）および 134.30%（126.18%, 142.94%）であった。

イトラコナゾール併用下または非併用下でパルボシクリブを投与したときのパルボシクリブの AUC_{inf} および C_{max} の幾何平均値のばらつきは同様な値を示し，変動係数（%CV）はパルボシクリブ単剤投与時がそれぞれ 19%および 16%であり，イトラコナゾール反復投与との併用投与時が 18%および 26%であった。

Table 12-4. パルボシクリブ 125 mg を単剤で単回経口投与およびイトラコナゾール 200 mg 反復経口投与併用下で投与したときの血漿中パルボシクリブの PK パラメータの要約（A5481016 試験）

	投与別要約統計量 [a]	
血漿中パルボシクリブの PK パラメータ（単位）	パルボシクリブ 125 mg 単剤 (N=12)	パルボシクリブ 125 mg＋イトラコナゾール 200 mg 1 日 1 回 (N=11)
n	12	11
AUC_{inf} (ng•h/mL)	1864 (19)	3456 (18)
AUC_{last} (ng•h/mL)	1804 (18)	3341 (17)
C_{max} (ng/mL)	59.58 (16)	80.29 (26)
T_{max} (h)	8.08 (4.00-12.1)	7.35 (5.35-11.4)
$t_{½}$ (h)	22.05 ± 3.10	33.87 ± 3.85
CL/F (L/h)	67.09 (19)	36.18 (18)
Vz/F (L)	2114 (17)	1758 (19)

%CV =変動係数（%），AUC_{inf} = 0 時間から無限大時間までの血漿中濃度-時間曲線下面積，AUC_{last} = 0 時間から最終定量可能時間までの血漿中濃度-時間曲線下面積，CL/F = 見かけの経口クリアランス，C_{max} = 最高血漿中濃度，h = 時間，n = $t_{½}$，AUC_{inf}，CL/F および Vz/F の評価例数，PK = 薬物動態，$t_{½}$ = 終末相における消失半減期，T_{max} = C_{max} 到達時間，Vz/F = 見かけの分布容積

a. T_{max} は中央値（範囲），$t_{½}$は算術平均値（±標準偏差），その他は幾何平均値（幾何%CV）で示した。

Table 12-5. パルボシクリブの PK パラメータの投与間比較の要約（A5481016 試験）

血漿中パルボシクリブの PK パラメータ（単位）	調整済み幾何平均値		調整済み平均値の比（試験投与／対照投与）[a]	比の 90% CI [a]
	パルボシクリブ 125 mg ＋イトラコナゾール 200 mg 1 日 1 回（試験投与）	パルボシクリブ 125 mg 単剤（対照投与）		
AUC_{inf} (ng•h/mL)	3482	1864	186.84	(172.90, 201.90)
AUC_{last} (ng•h/mL)	3363	1804	186.42	(172.48, 201.49)
C_{max} (ng/mL)	80.02	59.58	134.30	(126.18, 142.94)

AUC_{inf} = 0 時間から無限大時間までの血漿中濃度-時間曲線下面積，AUC_{last} = 0 時間から最終定量可能時間までの血漿中濃度-時間曲線下面積，CI = 信頼区間，C_{max} = 最高血漿中濃度，h = 時間，PK = 薬物動態
a. 比およびその 90% CI は百分率（%）で示した。

12.2.3. 有効性の結果（該当なし）

本治験では有効性の評価を実施しなかった。

12.2.4. 安全性の結果

本治験中に死亡，重篤な有害事象，重度の有害事象，有害事象による休薬または減量はなかった（Table 12-6）。

パルボシクリブ単剤投与で，1 例（8.3%）に 1 件の有害事象（トランスアミナーゼ上昇）が発現し，治験薬と関連ありと判断された。イトラコナゾール単剤投与で他の 1 例（8.3%）に 1 件の有害事象（そう痒性皮疹）が発現し，治験責任医師により治験薬との関連は否定されたが，当該事象により治験を中止した。いずれの有害事象も重症度は軽度であり，治験終了までに回復が認められた。パルボシクリブ＋イトラコナゾール併用投与では有害事象は発現しなかった。

Table 12-6. 有害事象の要約（A5481016 試験）

	パルボシクリブ 単剤 (N=12)		イトラコナゾール 単剤 (N=12)		パルボシクリブ ＋イトラコナゾール (N=11)	
	因果関係を問わない	治験薬と関連あり	因果関係を問わない	治験薬と関連あり	因果関係を問わない	治験薬と関連あり
有害事象発現件数	1	1	1	0	0	0
有害事象発現例数	1	1	1	0	0	0
重篤な有害事象発現例数	0	0	0	0	0	0
重度の有害事象発現例数	0	0	0	0	0	0
有害事象により投与を中止した例数	0	0	1	0	0	0
有害事象により減量または休薬した例数	0	0	0	0	0	0

引用：治験総括報告書 Table 14
第 2 期の第 1 日～第 4 日は「イトラコナゾール単剤」，第 2 期の第 5 日～治験終了は「パルボシクリブ＋イトラコナゾール」に区分して表示した。

12.2.4.1. 有害事象

パルボシクリブ単剤投与で報告された有害事象はトランスアミナーゼ上昇（1 例，8.3%）のみであった。重症度は軽度で，治験責任医師により治験薬と関連ありと判断され，治験終了までに回復が認められた。イトラコナゾール単剤投与で報告された有害事象はそう痒性皮疹（1 例，8.3%）のみであった。重症度は軽度で，治験責任医師により治験薬との関連は否定されたが，イトラコナゾールに対するアレルギー反応である可能性があると判断された。そう痒性皮疹は第 8 日に発現し，第 14 日までに回復した。被験者は当該事象により治験を中止した（12.2.4.4 項　有害事象による投与中止参照）。本治験で発現した有害事象を Table 12-7 に示す。

Table 12-7. 有害事象（A5481016 試験）

器官別大分類 基本語 MedDRA/J v17.1[a]	パルボシクリブ 単剤 (N=12)		イトラコナゾール 単剤 (N=12)		パルボシクリブ ＋イトラコナゾール (N=11)	
	因果関係を問わない	治験薬と関連あり	因果関係を問わない	治験薬と関連あり	因果関係を問わない	治験薬と関連あり
有害事象発現例数	1	1	1	0	0	0
臨床検査	1	1	0	0	0	0
トランスアミナーゼ上昇	1	1	0	0	0	0
皮膚および皮下組織障害	0	0	1	0	0	0
そう痒性皮疹	0	0	1	0	0	0

引用：治験総括報告書 Table 14，Table 15 例数

a. 解析時のコーディングには MedDRA (version 17.0) を用いた。

第 2 期の第 1 日～第 4 日は「イトラコナゾール単剤」，第 2 期の第 5 日～治験終了は「パルボシクリブ＋イトラコナゾール」に区分して表示した。

12.2.4.2. 死亡（該当なし）

本治験において，死亡例は認められなかった。

12.2.4.3. 重篤な有害事象（該当なし）

本治験において，重篤な有害事象は認められなかった。

12.2.4.4. 有害事象による投与中止

有害事象により治験を中止した 1 例を Table 12-8 に示す。

Table 12-8. 有害事象により投与を中止した被験者一覧（A5481016 試験）

投与	症例番号	年齢/性別	MedDRA/J v17.1 [a] 基本語	発現日 [b]	消失日 [b]	重症度	転帰	因果関係	重篤性
イトラコナゾール単剤	10011002	49/男	そう痒性皮疹	8 (2)	14 (8)	軽度	回復	なし	非重篤

引用：治験総括報告書 Table 14.3.1.1.1

a. 解析時のコーディングには MedDRA (version 17.0) を用いた。

b. 治験薬投与開始からの日数（該当する投与期開始からの日数）。それぞれ開始日を 1 として起算した。

12.2.4.5. 臨床検査，バイタルサインおよび心電図

12.2.4.5.1. 臨床検査

治験中において，臨床的に重要な検査値異常基準に該当する臨床検査値異常が 4 例認められた。治験薬投与を受けた 12 例中 2 例以上で認められた臨床検査値異常は, 好酸球数増加の 2 例であった。本治験で報告された臨床検査値異常には，1 例に発現した以下に述べる事象を除き，治験責任医師により臨床的に重要と判断された，または有害事象として報告されたものはなかった。

パルボシクリブ単剤投与により，1 例でアラニンアミノトランスフェラーゼ（ALT）およびアスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ（AST）の基準値を超え（それぞれ，ベースライン値は 28 U/L および 46 U/L と基準値内であり, 第 6 日に 59 U/L および 64 U/L に達した), 総ビリルビンの上昇は認められなかったが，この ALT および AST の上昇は有害事象（トランスアミナーゼ上昇）として報告された。本事象の重症度は軽度で，治験責任医師により治験薬と関連ありと判断された。AST 上昇は第 7 日に回復したが（44 U/L），ALT 上昇はイトラコナゾール単剤投与中に回復せず，第 10 日に回復した（37 U/L）。これら肝機能検査値異常は臨床的に重要と考えられる基準（ALT ≥3 × 基準値上限，AST ≥3 × 基準値上限[a]）および Hy's Law の基準のいずれも該当しなかった。

12.2.4.5.2. バイタルサインおよび心電図

治験責任医師により臨床的に重要と判断された，または有害事象として報告されたバイタルサインの変化および心電図の所見はなかった。

12.3. 結論

- イトラコナゾール 200 mg の反復投与とパルボシクリブ 125 mg の単回投与の併用により，パルボシクリブ 125 mg 単剤での単回投与と比較してパルボシクリブの総曝露量（AUC_{inf}）および最高曝露量（C_{max}）がそれぞれ約 87%および約 34%上昇した。パルボシクリブ単剤投与（対照投与）時に対するパルボシクリブ＋イトラコナゾール反復併用投与（試験投与）時のパルボシクリブの AUC_{inf} および C_{max} の調整済み幾何平均値の比（90%信頼区間）は，それぞれ 186.84%（172.90%, 201.90%）および 134.30%（126.18%, 142.94%）であった。

- 健康男性被験者において，イトラコナゾール反復投与の併用下または非併用下でパルボシクリブ 125 mg を食後に単回投与したときの安全性および忍容性は概して良好であった。

[a] 治験総括報告書 Table 6 より追記

13. A5481017 試験（評価資料：5.3.3.4.3）

治験の標題：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

13.1. 試験概要

治験実施施設：1 施設（米国）

公表文献：なし

治験期間：2013 年 10 月 23 日～2014 年 1 月 9 日

開発段階：第 1 相

13.1.1. 目的

主要目的：

- 絶食下でパルボシクリブ 125 mg を単回経口投与したときの薬物動態（PK）に対するリファンピン反復投与の影響を検討する。

副次目的：

- 健康被験者において，リファンピン反復投与の併用下または非併用下でパルボシクリブ初期市販用遊離塩基硬カプセル 125 mg 製剤を単回投与したときの安全性および忍容性を評価する。

3 次目的：

- 健康被験者において，内因性バイオマーカーとして尿中 6-β-ヒドロキシコルチゾール／コルチゾール比を用いて，リファンピンを介したチトクローム P450（CYP）3A 誘導を評価する。

13.1.2. 治験デザイン

本治験は，健康被験者において，強い酵素誘導薬であるリファンピンの反復投与がパルボシクリブ単回投与の PK に及ぼす影響を評価する，第 1 相，非盲検，2 期，固定投与順序試験として実施した。投与期 1 に対照投与を行い，2 回のパルボシクリブ単回投与の間の休薬期間が 12 日以上になるように投与期 2 に試験投与を実施した。投与期 1（対照投与）の第 1 日にパルボシクリブ 125 mg を単回経口投与し，投与期 2（試験投与）の第 1 日から第 12 日まで（12 日間）リファンピン 600 mg を反復経口投与し, 投与期 2 の第 8 日にパルボシクリブ 125 mg を単回経口投与した。

予定被験者数：14 例[a]

13.1.3. 診断および主な組み入れ基準

被験者は，肥満指数が 17.5～30.5 kg/m^2，体重 50 kg（110 lbs）超，年齢 18～55 歳の健康な男性および妊娠の可能性のない健康な女性とした。

13.1.4. 治験薬，ロット番号，用法および用量

13.1.4.1. 治験薬およびロット番号

治験薬の詳細を Table 13-1 に示す。リファンピン 300 mg カプセルは治験実施施設にある市販品を使用した[b]。

Table 13-1. 治験薬の詳細（A5481017 試験）

治験薬	ロット番号	処方番号	含量	剤形
パルボシクリブ 125 mg サイズ#0 赤褐色カプセル	13-109097	D1306462	125 mg	カプセル

13.1.4.2. 用法および用量

投与期 1 では，第 1 日午前 8 時（±2 時間）にパルボシクリブ 125 mg を被験者に投与した。投与期 2 では，第 1 日から第 12 日にリファンピン 600 mg を 1 日 1 回投与し，また，第 8 日の午前 8 時（±2 時間），リファンピン投与直後にパルボシクリブ 125 mg を投与した。パルボシクリブは 10 時間（一晩）にわたる絶食下で投与し，投与後 4 時間以上絶食を継続した。リファンピンは 2 時間の絶食下で投与し，投与後 2 時間絶食を継続した。

13.1.5. 評価項目

13.1.5.1. 薬物動態および薬力学の評価項目

薬物動態：全試験期を通して，PK 解析用に約 1.5 mL の血漿が得られる血液試料（4 mL）を，投与期 1 および投与期 2 ともにパルボシクリブ投与前および投与後 120 時間まで採取した。バリデーションされた高感度かつ特異的な高速液体クロマトグラフィータンデム質量分析法（HPLC-MS/MS）を用いて，血漿試料を分析した。濃度 - 時間データを用いノンコンパートメント解析により，被験者および投与別にパルボシクリブの PK パラメータを算出した。パルボシクリブの PK パラメータを Table 13-2 に示す。

[a] 治験総括報告書 9.7.2 項より追記

[b] 治験総括報告書 9.4.2 項より追記

Table 13-2. 薬物動態パラメータ（A5481017 試験）

パラメータ	定義	算出方法
C_{max}	最高血漿中濃度	実測値
T_{max}	最高血漿中濃度到達時間	初回の実測値
AUC_{last}	0 時間から最終定量可能時間までの血漿中濃度（C_{last}） - 時間曲線下面積	線形／対数台形法
AUC_{inf}[a]	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	$AUC_{last} + (C_{last}*/k_{el})$ $C_{last}*$は，対数線形回帰分析から推定した最終定量可能時間の予測血漿中濃度とする。 k_{el} は，対数線形で表した血漿中濃度-時間曲線の線形回帰により算出した消失相速度定数とする。
$t_{½}$[a]	終末相における消失半減期	$Log_e(2)/k_{el}$
CL/F[a]	見かけの経口クリアランス	$Dose/AUC_{inf}$
V_z/F[a]	見かけの分布容積	$Dose/(AUC_{inf}•k_{el})$

PK = 薬物動態
PK パラメータは eNCA ver. 2.2.4 を用いて算出した。
a. データが得られた場合。

薬力学：投与期 1 の第 1 日および第 6 日ならびに投与期 2 の第 8 日および第 13 日目の午前 7 時頃，早朝第一尿排尿後に約 10 mL の尿を採取した。バリデーションされた高感度かつ特異的な HPLC-MS/MS を用いて尿試料を分析した。上記日程に採取した尿中 6-β-ヒドロキシコルチゾール／コルチゾール比を測定することにより，CYP3A 誘導を評価した。

13.1.5.2. 有効性の評価項目（該当なし）

本治験では有効性評価を実施しなかった。

13.1.5.3. 安全性の評価項目

安全性は，有害事象，安全性臨床検査，バイタルサイン，12 誘導心電図および身体的検査により評価した。

13.1.6. 統計解析方法

13.1.6.1. 解析対象集団[a]

本治験への組み入れ後に投与を受け，いずれかの投与期に少なくとも 1 濃度が報告された全被験者を PK 濃度解析対象集団と定義し，いずれかの投与期に少なくとも 1 つの主要な PK パラメータが得られた全被験者を PK パラメータ解析対象集団と定義した。

本治験への組み入れ後に投与を受け，いずれかの投与期に 1 つの尿中 6-β-ヒドロキシコルチゾール／コルチゾール比の投与後値が得られた全被験者を PD パラメータ解析集団と定義した。また，少なくとも 1 回の治験薬投与を受けた全被験者を安全性の解析対象とした。

[a] 治験総括報告書 9.7.3 項および 9.7.4 項より追記

13.1.6.2. 統計解析

薬物動態：投与を固定効果とし，被験者をランダム効果とした混合効果モデルを使用して，対数変換したパルボシクリブの 0 時間から無限大時間までの血漿中濃度-時間曲線下面積（AUC_{inf}），0 時間から最終定量可能時間までの血漿中濃度-時間曲線下面積（AUC_{last}）および最高血漿中濃度（C_{max}）を解析した。本モデルから，調整済み平均値の差（試験投与 - 対照投与）の推定値およびその 90%信頼区間を求めた。調整済み平均値の差およびその 90%信頼区間を逆対数変換し，調整済み幾何平均値の比（試験投与／対照投与）の推定値およびその 90%信頼区間を求めた。パルボシクリブ単剤投与を対照投与とし，パルボシクリブ＋リファンピン併用投与を試験投与とした。

パルボシクリブの PK パラメータを投与別に記述的に要約した。

薬力学：尿中 6-β-ヒドロキシコルチゾール／コルチゾール比を治験日別に記述的に要約した。各投与期での尿中 6-β-ヒドロキシコルチゾール／コルチゾール比の平均値は被験者別に比較し要約した。比の個々の値および中央値を治験日別にプロットした。また，治験日別に比の箱ひげ図を示した。

安全性：安全性の評価は 3 種類の投与（パルボシクリブ単剤投与，リファンピン単剤投与，パルボシクリブ＋リファンピン併用投与）に分けて要約した。

13.2. 試験結果

13.2.1. 被験者の内訳および特性

治験薬投与に割り付けられた全 15 例の被験者のうち，1 例が治験薬と関連しない有害事象により本治験を中止し，パルボシクリブ＋リファンピン併用投与を受けなかった。残りの 14 例は割り付けられた治験薬の投与を完了した（Table 13-3）。

Table 13-3. 被験者の内訳および解析対象集団（A5481017 試験）

	パルボシクリブ 単剤	リファンピン 単剤	パルボシクリブ ＋リファンピン
割り付け例 (N=15)			
投与	15	15	14
完了	15	14	14
中止	0	1	0
PD 解析			
バイオマーカー	15	1	14
PK 解析			
濃度	15	0	14
パラメータ	15	0	14
安全性解析			
有害事象	15	15	14
臨床検査	15	15	14

PD = 薬力学，PK = 薬物動態 例数

被験者 15 例中男性が 14 例，女性が 1 例であった。人種は黒人が 10 例，白人が 2 例，その他が 3 例であった。年齢，体重および肥満指数の平均値は，それぞれ 39.9 歳（範囲 22～55 歳），81.9 kg（範囲 64.9～102.2 kg）および 26.6 kg/m^2（範囲 22.6～29.5 kg/m^2）であった（Table 13-4）。

Table 13-4. 人口統計学的特性（A5481017 試験）

	全被験者 (N=15)
性別（例数）	
男性	14
女性	1
ホルモン状態：閉経後	1
年齢（例数，歳）	
<18	0
18-44	10
45-64	5
≥65	0
平均値±標準偏差	39.9±10.9
範囲	22-55
人種（例数）	
白人	2
黒人	10
その他	3
体重（kg）	
平均値±標準偏差	81.9±10.7
範囲	64.9-102.2
肥満指数（kg/m^2） [a]	
平均値±標準偏差	26.6±2.2
範囲	22.6-29.5
身長（cm）	
平均値±標準偏差	175.3±8.7
範囲	154-189

引用：治験総括報告書 Table 12
a. 体重/(身長 × 0.01)^2

13.2.2. 薬物動態の結果

パルボシクリブの PK パラメータの要約を投与別に Table 13-5 に示す。

パルボシクリブの最高血漿中濃度到達時間（T_{max}）の中央値は，パルボシクリブ単剤投与時では 8.00 時間（範囲 6.00～8.02 時間），リファンピン併用投与時では 3.01 時間（範囲 1.03～6.02 時間）であった。C_{max} 到達後，血漿中パルボシクリブ濃度の低下はパルボシクリブ単剤投与時よりもリファンピン併用投与時の方が速く，パルボシクリブの終末相における消失半減期（$t_{1/2}$）はパルボシクリブ単剤投与時と比較してリファンピン併用投与時に短くなり，推定平均値はそれぞれ 22.61 時間および 7.78 時間であった。パルボシクリブの見かけの経口クリアランス（CL/F）は，パルボシクリブ単剤投与時と比較してリファンピン併用投与時で約 6.3 倍高値を示した。

パルボシクリブの AUC_{inf} および C_{max} の幾何平均値の被験者間変動は，パルボシクリブ単剤投与時よりもリファンピン併用投与時の方が大きかった。AUC_{inf} および C_{max} の幾何変動係数（%CV）は，パルボシクリブ単剤投与時がそれぞれ 30%および 44%，パルボシクリブ＋リファンピン併用投与時が 47%および 76%であった。

Table 13-5. パルボシクリブ単剤投与およびパルボシクリブ＋リファンピン併用投与したときの血漿中パルボシクリブの PK パラメータの要約（A5481017 試験）

血漿中パルボシクリブの PK パラメータ（単位）	投与別要約統計量 [a]	
	パルボシクリブ 単剤 (N=15)	パルボシクリブ ＋リファンピン (N=14)
n	14	10
AUC_{inf} (ng•h/mL)	1565 (30)	246.6 (47)
AUC_{last} (ng•h/mL)	1518 (31)	176.6 (53)
C_{max} (ng/mL)	51.42 (44)	15.58 (76)
T_{max} (h)	8.00 (6.00-8.02)	3.01 (1.03-6.02)
$t_{½}$ (h)	22.61 ± 3.321	7.78 ± 0.631
CL/F (L/h)	79.88 (30)	506.7 (47)
V_z/F (L)	2580 (36)	5666 (49)

PK パラメータの定義を Table 13-2 に示した。
%CV = パーセント（%）n = AUC_{inf}，CL/F，V_z/F および $t_{½}$の評価例数，PK = 薬物動態
a. T_{max} は中央値（範囲），$t_{½}$は算術平均値（±標準偏差），その他は幾何平均値（幾何%CV）で示した。

パルボシクリブ単剤投与（対照投与）に対するパルボシクリブ＋リファンピン併用投与（試験投与）後のパルボシクリブの AUC_{inf}および C_{max} の調整済み幾何平均値の比（90%信頼区間）は，それぞれ 15.47%（12.03%, 19.88%）および 30.17%（23.51%, 38.72%）であった（Table 13-6）。

Table 13-6. パルボシクリブの PK パラメータの投与間比較の要約（A5481017 試験）

血漿中パルボシクリブの PK パラメータ（単位）	調整済み幾何平均値		調整済み幾何平均値の比（試験投与／対照投与）[a]	比の 90% CI
	パルボシクリブ ＋リファンピン （試験投与）	パルボシクリブ 単剤 （対照投与）		
AUC_{inf} (ng•h/mL)	242.5	1568	15.47	(12.03, 19.88)
AUC_{last} (ng•h/mL)	175.7	1518	11.57	(9.42, 14.22)
C_{max} (ng/mL)	15.52	51.42	30.17	(23.51, 38.72)

PK パラメータの定義を Table 13-2 に示した。
CI = 信頼区間，PK = 薬物動態
a. 比およびその 90% CI は百分率（%）で示した。

13.2.3. 薬力学の結果

投与期 1 の第 1 日および第 6 日の尿中 6-β-ヒドロキシコルチゾール／コルチゾール比の平均値(±標準偏差）は，それぞれ 5.519（±2.8172）および 5.605（±3.0439）であった［投与期 1 の平均値（±標準偏差）は 5.56（±2.364）］。リファンピン 7 日間投与後，尿中 6-β-ヒドロキシコルチゾール／コルチゾール比の平均値（±標準偏差）は，24.026（±15.1503）に上昇し，その後，リファンピンを 5 日間連続投与した後に，31.689（±19.3583）へ更に上昇した［投与期 2 の平均値（±標準偏差）は 27.86（±13.889）］。各投与期間の比（パルボシクリブ＋リファンピン併用投与／パルボシクリブ単剤投与）は約 5 倍上昇しており，リファンピンの連続投与は CYP3A4 活性を誘導することが示唆された。

13.2.4. 有効性の結果（該当なし）

本治験では有効性の評価を実施しなかった。

13.2.5. 安全性の結果

本治験において，死亡，重篤な有害事象，重度の有害事象，または有害事象による減量はなかった。血中クレアチンホスホキナーゼ増加およびトランスアミナーゼ上昇（いずれの事象も治験責任医師により治験薬と関連なしと判断された）により，1 例が治験を中止した（Table 13-7）。

Table 13-7. 有害事象の要約（A5481017 試験）

	パルボシクリブ 単剤 (N=15)		リファンピン 単剤 (N=15)		パルボシクリブ ＋リファンピン (N=14)	
	因果関係を問わない	治験薬と関連あり	因果関係を問わない	治験薬と関連あり	因果関係を問わない	治験薬と関連あり
有害事象発現件数	3	0	4	0	3	0
有害事象発現例数	2	0	1	0	3	0
重篤な有害事象発現例数	0	0	0	0	0	0
重度の有害事象発現例数	0	0	0	0	0	0
有害事象により投与を中止した例数	0	0	1	0	0	0
有害事象により減量または休薬した例数	0	0	0	0	0	0

引用：治験総括報告書 Table 18

13.2.5.1. 有害事象

本治験の 2 つの投与期間中に発現した有害事象は，15 例中 5 例で合計 10 件であった。すべての有害事象の重症度は軽度であり，治験責任医師により治験薬と関連なしと判断された。治験を中止した被験者に発現したトランスアミナーゼ上昇を除き，すべての有害事象は治験終了時までに回復が認められた[a]。

本治験で評価した健康被験者において，リファンピン反復投与の併用下または非併用下でパルボシクリブ初期市販用遊離塩基硬カプセル 125 mg 製剤としての単回投与は，安全性および忍容性は良好であった[b]。

本治験で発現した有害事象を Table 13-8 に示す。

[a] 治験総括報告書 12.2.2 項より追記

[b] 治験総括報告書 12.2.3 項より追記

Table 13-8. 有害事象（A5481017 試験）

器官別大分類 基本語 MedDRA/J v17.1[a]	パルボシクリブ 単剤 (N=15)		リファンピン 単剤 (N=15)		パルボシクリブ ＋リファンピン (N=14)	
	因果関係を問わない	治験薬と関連あり	因果関係を問わない	治験薬と関連あり	因果関係を問わない	治験薬と関連あり
有害事象発現例数	2	0	1	0	3	0
胃腸障害	1	0	1	0	1	0
腹部不快感	0	0	0	0	1	0
下痢	1	0	1	0	0	0
傷害、中毒および処置合併症	1	0	0	0	1	0
挫傷	0	0	0	0	1	0
引っかき傷	1	0	0	0	0	0
臨床検査	0	0	1	0	0	0
血中クレアチンホスホキナーゼ増加	0	0	1	0	0	0
トランスアミナーゼ上昇	0	0	1	0	0	0
筋骨格系および結合組織障害	0	0	1	0	0	0
筋痙縮	0	0	1	0	0	0
神経系障害	1	0	0	0	0	0
浮動性めまい	1	0	0	0	0	0
皮膚および皮下組織障害	0	0	0	0	1	0
発疹	0	0	0	0	1	0

引用：治験総括報告書 Table 18，Table 19 例数

a 解析時のコーディングには MedDRA (version 16.1) を用いた。

13.2.5.2. 死亡（該当なし）

本治験において，死亡例は認められなかった。

13.2.5.3. 重篤な有害事象（該当なし）

本治験において，重篤な有害事象は認められなかった。

13.2.5.4. 有害事象による投与中止

有害事象により治験を中止した 1 例を Table 13-9 に示す。

Table 13-9. 有害事象による投与中止（A5481017 試験）

投与	症例番号	年齢/性別	MedDRA/J v17.1[a] 基本語	発現日[b]	消失日[b]	重症度	転帰	因果関係	重篤性
リファンピン単剤	10011012	42/男	血中クレアチンホスホキナーゼ増加	12 (7)	18 (13)	軽度	回復	なし	非重篤
			トランスアミナーゼ上昇	12 (7)	>63 (>58)	軽度	未回復	なし	非重篤

引用：治験総括報告書 Table 14.3.1.1.1

a. 解析時のコーディングには MedDRA (version 16.1) を用いた。

b. 治験薬投与開始からの日数（該当する投与期開始からの日数）。それぞれ開始日を 1 として起算した。

13.2.5.5. 臨床検査，バイタルサインおよび心電図

13.2.5.5.1. 臨床検査

1 例の被験者が有害事象（血中クレアチンホスホキナーゼ増加およびトランスアミナーゼ上昇）により投与を中止した（13.2.5.4 項参照）。

13.2.5.5.2. バイタルサインおよび心電図

いずれのバイタルサインまたは心電図も，治験責任医師により臨床的に重要と判断された，または有害事象として報告されたものはなかった。

13.3. 結論

- リファンピンの反復併用投与（600 mg を 1 日 1 回 12 日間投与）により，パルボシクリブ単剤投与と比較してパルボシクリブ総曝露量（AUC_{inf}）および最高曝露量（C_{max}）がそれぞれ約 85%および 70%低下した。パルボシクリブ単剤投与（対照投与）時に対するパルボシクリブ＋リファンピン併用投与（試験投与）時のパルボシクリブの AUC_{inf}および C_{max} の調整済み幾何平均値の比（90%信頼区間）は，それぞれ 15.47%（12.03%, 19.88%）および 30.17%（23.51%, 38.72%）であった。

- 本治験の健康被験者に，リファンピン反復投与の併用下または非併用下でパルボシクリブ初期市販用遊離塩基硬カプセル 125 mg 製剤を単回投与したときの安全性および忍容性は良好であった。

- CYP3A 活性の内因性バイオマーカーとして知られている尿中 6-β-ヒドロキシコルチゾール／コルチゾール比が約 5 倍上昇したことから，リファンピンの連続投与により CYP3A4 活性が誘導されたことが示唆された。

14. A5481018 試験（評価資料：5.3.3.4.4）

治験の標題：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

14.1. 試験概要

治験実施施設：1 施設（米国）

公表文献：なし

治験期間：2013 年 9 月 4 日～2013 年 12 月 6 日

開発段階：第 1 相

14.1.1. 目的

主要目的：

- 絶食下でパルボシクリブ 125 mg を単回経口投与したときの薬物動態（PK）に対して，制酸剤［プロトンポンプ阻害薬（proton pump inhibitor：PPI）］の反復投与による胃内 pH 上昇が及ぼす影響を検討する。

副次目的：

- 健康被験者において，パルボシクリブ初期市販用製剤[a]をラベプラゾールの事前投与の併用下または非併用下で投与したときの安全性および忍容性を評価する。

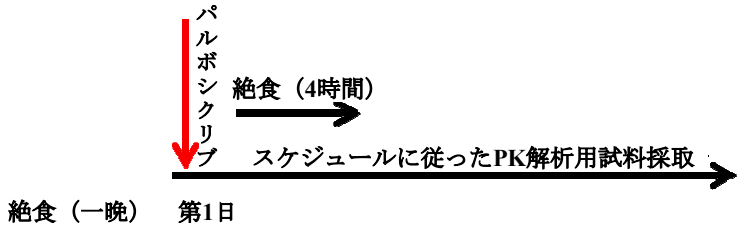
14.1.2. 治験デザイン

本治験は，健康被験者において，絶食下でパルボシクリブを投与したときの PK に対する PPI（ラベプラゾール）反復投与の影響を評価する，第 1 相，非盲検，2 期，固定投与順序クロスオーバー試験として実施した。本治験で定めた PK 解析用試料の採取を完了し評価可能となる被験者を少なくとも 24 例確保するため，26 例の被験者を組み入れた。治験はパルボシクリブ単回投与（投与 A：対照投与）およびラベプラゾール反復投与＋パルボシクリブ単回投与（投与 B：試験投与）の 2 つの投与により構成された（Figure 14-1）。各被験者に最初に投与 A を実施し（投与期 1），その後，2 回のパルボシクリブ単回投与の間に 10 日以上の休薬期間を設け，投与 B を実施した（投与期 2）。各投与期のパルボシクリブ投与後 120 時間まで PK 解析用試料を採取した。

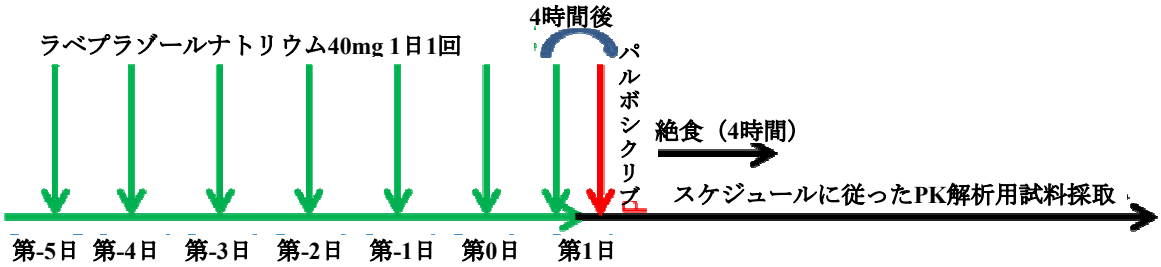
[a] 治験総括報告書では「palbociclib with the proposed International Conference on Harmonization (ICH) formulation」と表現

Figure 14-1. 治験デザイン（A5481018 試験）

投与 A（対照投与）：パルボシクリブ単剤単回投与



投与 B（試験投与）：ラベプラゾール反復投与＋パルボシクリブ単回投与



PK = 薬物動態

予定被験者数：26 例

14.1.3. 診断および主な組み入れ基準

被験者は，肥満指数が 17.5～30.5 kg/m^2，体重が 50 kg（110 lbs）超，年齢 18～55 歳の健康な男性および妊娠の可能性のない健康な女性とした。臨床的に重要な血液疾患，腎疾患，内分泌疾患，肺疾患，胃腸疾患，心疾患，肝疾患，精神疾患，神経疾患，またはアレルギー疾患（薬物アレルギーは含むが，投与時に無治療，無症状の季節性アレルギーは除く）を有する，またはこれらの既往を有する被験者，もしくはスクリーニング時に臨床的に重要な臨床所見が認められた被験者は，不適格として除外した。

14.1.4. 治験薬，ロット番号，用法および用量

14.1.4.1. 治験薬およびロット番号

治験薬の詳細を Table 14-1. に示す。ラベプラゾールナトリウム 20 mg 錠は治験実施施設にある市販品を使用した[a]。

[a] 治験総括報告書 9.4.2 項より追記

Table 14-1. 治験薬の詳細（A5481018 試験）

治験薬	ロット番号	処方番号	含量	剤形
パルボシクリブ 125 mg サイズ#0 赤褐色カプセル	13-109097	D1306462	125 mg	カプセル

14.1.4.2. 用法および用量

10 時間（一晩）にわたる絶食下で，午前 10 時（±2 時間）に治験実施施設のスタッフが常温の水 240 mL とともにパルボシクリブを投与した。各被験者の PK 解析用試料の採取日の条件を標準化するために，投与後 4 時間は仰臥位となること（血圧，脈拍および心電図測定時は除く）および水以外の飲食を禁止した。被験者はパルボシクリブ投与前にラベプラゾール 40 mg を 1 日 1 回 7 日間連続服用した[a]。

14.1.5. 評価項目

14.1.5.1. 薬物動態およびファーマコゲノミクスの評価項目

薬物動態: 全試験期間を通して, PK 解析用に少なくとも 1.5 mL の血漿が得られる血液試料（4 mL）を，適切なラベルを表示したエチレンジアミン四酢酸二カリウム（K_2EDTA）で処理した採血管に採取した[b]。投与期 1 および投与期 2 の投与前，投与後 1，2，4，6，8，12，24，48，72，96 および 120 時間に PK 解析用試料を採取した。バリデーションされた高感度かつ特異的な高速液体クロマトグラフィータンデム質量分析法（HPLC - MS/MS）を使用して，血漿中パルボシクリブ濃度を分析した。濃度 - 時間データを用い標準的なノンコンパートメント解析により，PK パラメータを算出した。PK 解析では，定量下限未満の試料を 0 ng/mL とした[c]。

ファーマコゲノミクス：遺伝子型解析用の血液試料（4 mL）を第 0 日（投与期 1）にエチレンジアミン 4 酢酸（EDTA）で処理したプラスチック採血管に採取した。試料を採取後，直ちに採血管を 10～15 回静かに転倒混和させ，採血管の内容物を十分に混和させた。試料は治験実施施設の安全な冷凍庫に-20°C で保管し，ドライアイスを詰めて発送した。

14.1.5.2. 有効性の評価項目（該当なし）

本治験では有効性評価を実施しなかった。

[a] 治験総括報告書 9.4.5 項より追記

[b] 治験総括報告書 9.5.4.1 項より追記

[c] 治験総括報告書 9.5.4.3 項より追記

14.1.5.3. 安全性の評価項目

安全性は，臨床モニタリング，バイタルサイン（血圧および脈拍），12 誘導心電図，有害事象および安全性臨床検査により評価した。臨床検査，バイタルサインおよび心電図について臨床的に重要な検査値異常基準を予め定義した[a]。

14.1.6. 統計解析方法

14.1.6.1. 解析対象集団

本治験への組み入れ後に投与を受け，いずれかの投与期に少なくとも 1 濃度が報告された全被験者を PK 濃度解析対象集団と定義し，いずれかの投与期に少なくとも 1 つの主要な PK パラメータが得られた全被験者を PK パラメータ解析対象集団と定義した[b]。また，少なくとも 1 回の治験薬投与を受けた全被験者を安全性の解析対象とした。

最大の解析対象集団（FAS）は，評価可能な PK データが得られた全被験者と定義した[c]。本報告書の PK 解析結果には FAS に加え，非常に低い曝露量を示す被験者（low-liers）の血漿中パルボシクリブ濃度 - 時間データを除いた対象集団で実施した追加解析も含めた。追加解析の結果はパルボシクリブに対するラベプラゾールの影響をより保守的に推測するものであり，本治験の結論に使用した。low-liers は最高血漿中濃度（C_{max}）が 21.4 ng/mL 以下または C_{max} の周辺スチューデント化残差が-2 未満の被験者と定義した。

14.1.6.2. 統計解析

<u>薬物動態</u>：投与を固定効果とし，被験者をランダム効果とした混合効果モデルを使用して，対数変換した 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}）（算出可能なデータの場合），0 時間から最終定量可能時間までの血漿中濃度-時間曲線下面積（AUC_{last}），0 時間から投与後 72 時間までの血漿中濃度-時間曲線下面積（AUC_{0-72}）および C_{max} を解析した。本モデルから，調整済み平均値の差（試験投与 - 対照投与）の推定値およびその 90%信頼区間を求めた。調整済み平均値の差およびその 90%信頼区間を逆対数変換し，調整済み幾何平均値の比（試験投与/対照投与）の推定値およびその 90%信頼区間を求めた。パルボシクリブ単剤投与（投与 A）を対照投与とし，パルボシクリブ＋ラベプラゾール併用投与（投与 B）を試験投与とした。また，本モデルはシトクロム P450（CYP）2C19 の代謝酵素活性が低い被験者（PM）を除いて適用した。AUC_{inf} および C_{max} それぞれの調整済み幾何平均値の比の 90%信頼区間が完全に 80%～125%の範囲内に含まれている場合，相互作用なしと結論することとした。

<u>ファーマコゲノミクス</u>：CYP2C19 の遺伝子型および表現型の解析結果を一覧表にした。CYP2C19 の遺伝子型は以下の 3 群に分類した：homozygous extensive metabolizer（EM）（*1/*1），heterozygous extensive metabolizer（HEM）（*1/*2 または*1/*3）および PM（*2/*2, *3/*3 または*2/*3）。CYP2C19 の表現型がパルボシクリブとラベプラゾールの相互作用に及ぼす影響については，CYP2C19 の遺

[a] 治験総括報告書 9.5.7.3 および 9.5.7.4 項より追記

[b] 治験総括報告書 9.7.4.1 項より追記

[c] 治験総括報告書 11.1 項より追記

伝子型（EM，HEM および PM）別の血漿中パルボシクリブの PK パラメータを比較することによって探索した。

安全性：安全性の評価（有害事象，臨床検査，バイタルサインおよび 12 誘導心電図）は治験依頼者の報告基準に従って要約した。

14.2. 試験結果

14.2.1. 被験者の内訳および特性

組み入れられた全 26 例の被験者を治験薬投与に割り付け，パルボシクリブの単剤投与を行った（投与 A：投与期 1）。1 例が，投与期 2 のラベプラゾールの初回投与前 7 日以内に別の処方薬を服用中であったため，両投与期の間の休薬期間中に治験中止となった。この治験中止は治験責任医師より治験薬と関連なしと報告された。25 例が投与期 2（投与 B）に移行し，治験を完了した（Table 14-2）。

Table 14-2. 被験者の内訳および解析対象集団（A5481018 試験）

	パルボシクリブ 単剤	パルボシクリブ ＋ラベプラゾール
割り付け例 (N=26)		
投与	26	25
完了	25	25
中止 [a]	1	0
PK 解析		
濃度	26	25
PK パラメータ	26	25
安全性解析		
有害事象	26	25
臨床検査	26	25

引用：治験総括報告書 Table 9 例数
PK = 薬物動態
a. 中止は最後に受けた治験投与によるものとした。

被験者 26 例中男性が 15 例，女性が 11 例であった。平均年齢は 45.4 歳であり，ほとんどの被験者が白人（25 例）であった。体重の範囲は 56.3～96.1 kg，身長の範囲は 152.5～182.5 cm，肥満指数の範囲は 22.1～30.4 g/m^2 であった（Table 14-3）。治験薬投与を受けた全被験者を PK および安全性の解析対象とした。

Table 14-3. 人口統計学的特性（A5481018 試験）

	男性 (N=15)	女性 (N=11)	全被験者 (N=26)
年齢（例数，歳）			
18-44	8	1	9
45-64	7	10	17
平均値±標準偏差	41.7±8.4	50.5±3.8	45.4±8.1
範囲	24-52	43-55	24-55
人種（例数）			
白人	14	11	25
黒人	1	0	1
体重（kg）			
平均値±標準偏差	82.4±9.4	67.8±6.0	76.2±10.9
範囲	56.3-96.1	58.5-79.4	56.3-96.1
肥満指数（kg/m^2）[a]			
平均値±標準偏差	27.5±2.1	27.6±2.5	27.5±2.2
範囲	22.1-30.4	23.7-30.3	22.1-30.4
身長（cm）			
平均値±標準偏差	172.8±5.9	156.9±4.2	166.1±9.6
範囲	159.5-182.5	152.5-167.0	152.5-182.5

引用：治験総括報告書 Table 10
a. 体重/(身長 × 0.01)^2

14.2.2. 薬物動態の結果

血漿中パルボシクリブの PK パラメータの要約を投与別に Table 14-4（FAS）および Table 14-6（low-liers を除く集団）に示す。また，血漿中パルボシクリブの PK パラメータの投与間比較の要約を Table 14-5（FAS）および Table 14-7（low-liers を除く集団）に示す。パルボシクリブ単剤投与（投与 A）において 4 例が low-liers の定義（14.1.6.1 項）に該当した。

ラベプラゾール 40 mg を 1 日 1 回 7 日間反復投与後，パルボシクリブ 125 mg を単回経口で併用投与したとき，血漿中パルボシクリブ濃度（中央値）はパルボシクリブ単剤投与時より大きく低下した。パルボシクリブの C_{max} 到達時間（T_{max}）中央値も，パルボシクリブ単剤投与時と比べ，ラベプラゾールの 1 日 1 回投与と併用投与したときはかなり遅延した。パルボシクリブの終末相における見かけの消失半減期（$t_{½}$）の平均値は，単剤投与またはラベプラゾール併用投与にかかわらず同様な値を示した。

FAS において，ラベプラゾールの 1 日 1 回投与後，パルボシクリブを併用投与したときのパルボシクリブ曝露量は，パルボシクリブ単剤投与時と比較して，AUC_{inf} および C_{max} がそれぞれ 56%および 75%低下した。パルボシクリブ単剤投与時に対するパルボシクリブ＋ラベプラゾール 1 日 1 回併用投与時のパルボシクリブの AUC_{inf} および C_{max} の調整済み幾何平均値の比（90%信頼区間）は，それぞれ 43.52%（36.85%, 51.39%）および 24.82%（19.44%, 31.70%）であった（Table 14-5）。パルボシクリブ単剤投与時およびパルボシクリブ＋ラベプラゾール併用投与時のパルボシクリブの T_{max} の中央値はそれぞれ 7.0 時間および 24.0 時間であった。パルボシクリブの $t_{½}$ の平均値はパルボシクリブ単剤投与時およびパルボシクリブ＋ラベプラゾール併用投与時とで同様な値を示し，それぞれ 21.97 時間および 22.45 時間であった。ラベプラゾール併用下または非併用下でパルボシクリブを投与したときの AUC_{inf} および C_{max} の変動係数（%CV）はパルボシクリブ単剤

投与時がそれぞれ 45%および 72%であり，ラベプラゾール併用投与時が 38%および 44%であった（Table 14-4）。

low-liers を除く集団において，ラベプラゾールを 1 日 1 回投与した後，パルボシクリブを併用投与したときのパルボシクリブ曝露量は，パルボシクリブ単剤投与時と比較して，AUC_{inf} および C_{max} がそれぞれ約 62%および約 80%低下した。パルボシクリブ単剤投与時に対するパルボシクリブ＋ラベプラゾール 1 日 1 回併用投与時のパルボシクリブの AUC_{inf} および C_{max} の調整済み幾何平均値の比（90%信頼区間）は，それぞれ 37.74%（33.53%, 42.47%）および 19.71%（16.76%, 23.17%）であった（Table 14-7）。パルボシクリブ単剤投与時およびパルボシクリブ＋ラベプラゾール併用投与時のパルボシクリブの T_{max} の中央値はそれぞれ 6.0 時間および 24.0 時間であった。パルボシクリブの $t_{½}$はパルボシクリブ単剤投与時およびパルボシクリブ＋ラベプラゾール 1 日 1 回併用投与時とで同様な値を示し，それぞれ 21.35 時間および 22.45 時間であった。ラベプラゾール 1 日 1 回併用下または非併用下でパルボシクリブを投与したときの AUC_{inf} および C_{max} の変動係数（%CV）はパルボシクリブ単剤投与時がそれぞれ 29%および 36%であり，ラベプラゾール 1 日 1 回併用投与時が 38%および 44%であった（Table 14-6）。low-liers を除く集団を用いたこの追加解析を本治験の結論に使用した。

26 例中 4 例のみが CYP2C19 の HEM であり，その他の被験者は EM であった。両解析において，パルボシクリブ曝露量を同一投与内および投与別に比較したとき，HEM の被験者の値は全体の平均値と同様であった。

Table 14-4. パルボシクリブ 125 mg を単回経口で単剤投与およびラベプラゾール投与との併用下で投与したときの血漿中パルボシクリブの PK パラメータの要約：FAS（A5481018 試験）

	投与別要約統計量 [a]	
血漿中パルボシクリブの PK パラメータ（単位）	**パルボシクリブ 125 mg 単剤 (N=26)**	**パルボシクリブ 125 mg ＋ラベプラゾール 40 mg 1 日 1 回 (N=25)**
n	26	23
AUC_{inf} (ng•h/mL)	1716 (45)	754.4 (38)
AUC_{last} (ng•h/mL)	1656 (47)	672.8 (40)
T_{last} (h)	120 (72.0-120)	96.0 (72.0-120)
C_{max} (ng/mL)	49.31 (72)	12.25 (44)
T_{max} (h)	7.00 (6.00-24.0)	24.0 (6.00-48.0)
$t_{½}$ (h)	21.97 ± 2.9721	22.45 ± 4.2139
CL/F (L/h)	72.85 (45)	165.7 (38)
V_z/F (L)	2290 (49)	5289 (31)

%CV = 変動係数（%），AUC_{inf} = 0 時間から無限大時間までの血漿中濃度-時間曲線下面積，AUC_{last} = 0 時間から最終定量可能時間までの血漿中濃度-時間曲線下面積，CL/F = 見かけの経口クリアランス，C_{max} = 最高血漿中濃度，FAS = 最大の解析対象集団， n = $t_{½}$，AUC_{inf}，CL/F および Vz/F の評価例数，PK = 薬物動態，$t_{½}$ = 終末相における消失半減期，T_{last} = 最終定量可能時間，T_{max} = C_{max} 到達時間，V_z/F =見かけの分布容積

a. T_{max} および T_{last} は中央値（範囲），$t_{½}$は算術平均値（±標準偏差），その他は幾何平均値（幾何%CV）で示した。

Table 14-5. 血漿中パルボシクリブの PK パラメータの投与間比較の要約：FAS（A5481018 試験）

血漿中パルボシクリブの PK パラメータ（単位）	調整済み幾何平均値		調整済み平均値の比（試験投与／対照投与）[a]	比の 90% CI[a]
	パルボシクリブ 125 mg ＋ラベプラゾール 40 mg 1 日 1 回（試験投与）	パルボシクリブ 125 mg 単剤（対照投与）		
AUC_{inf} (ng•h/mL)	747.0	1716	43.52	(36.85, 51.39)
AUC_{last} (ng•h/mL)	670.4	1656	40.49	(34.37, 47.70)
C_{max} (ng/mL)	12.24	49.31	24.82	(19.44, 31.70)

AUC_{inf} = 0 時間から無限大時間までの血漿中濃度-時間曲線下面積，AUC_{last} = 0 時間から最終定量可能時間までの血漿中濃度-時間曲線下面積，C_{max} = 最高血漿中濃度，CI = 信頼区間，FAS = 最大の解析対象集団
a. 比およびその 90% CI は百分率（%）で示した。

Table 14-6. パルボシクリブ 125 mg を単回経口で単剤投与およびラベプラゾール投与との併用下で投与したときの血漿中パルボシクリブの PK パラメータの要約：low-liers を除く（A5481018 試験）

血漿中パルボシクリブの PK パラメータ（単位）	投与別要約統計量[a]	
	パルボシクリブ 125 mg 単剤 (N=22)	パルボシクリブ 125 mg ＋ラベプラゾール 40 mg 1 日 1 回 (N=25)
n	22	23
AUC_{inf} (ng•h/mL)	1949 (29)	754.4 (38)
AUC_{last} (ng•h/mL)	1895 (30)	672.8 (40)
T_{last} (h)	120 (72.0-120)	96.0 (72.0-120)
C_{max} (ng/mL)	61.74 (36)	12.25 (44)
T_{max} (h)	6.00 (6.00-24.0)	24.0 (6.00-48.0)
$t_{½}$ (h)	21.35 ± 1.8598	22.45 ± 4.2139
CL/F (L/h)	64.15 (29)	165.7 (38)
V_z/F (L)	1968 (29)	5289 (31)

%CV =変動係数（%），AUC_{inf} = 0 時間から無限大時間までの血漿中濃度-時間曲線下面積，AUC_{last} = 0 時間から最終定量可能時間までの血漿中濃度-時間曲線下面積, CL/F = 見かけの経口クリアランス, C_{max} = 最高血漿中濃度, n = $t_{½}$，AUC_{inf}，CL/F および Vz/F の評価例数（low-liers を除く），PK = 薬物動態，$t_{½}$ = 終末相における消失半減期，T_{last} = 最終定量可能時間，T_{max} = C_{max} 到達時間，V_z/F =見かけの分布容積
a. T_{max} および T_{last} は中央値（範囲），$t_{½}$は算術平均値（±標準偏差），その他は幾何平均値（幾何%CV）で示した。

Table 14-7. 血漿中パルボシクリブの PK パラメータの投与間比較の要約：low-liers を除く（A5481018 試験）

血漿中パルボシクリブの PK パラメータ（単位）	調整済み幾何平均値		調整済み平均値の比（試験投与／対照投与）[a]	比の 90% CI[a]
	パルボシクリブ 125 mg ＋ラベプラゾール 40 mg 1 日 1 回（試験投与）	パルボシクリブ 125 mg 単剤（対照投与）		
AUC_{inf} (ng•h/mL)	745.4	1975	37.74	(33.53, 42.47)
AUC_{last} (ng•h/mL)	666.7	1902	35.05	(31.09, 39.52)
C_{max} (ng/mL)	12.19	61.84	19.71	(16.76, 23.17)

AUC_{inf} = 0 時間から無限大時間までの血漿中濃度-時間曲線下面積, AUC_{last} = 0 時間から最終定量可能時間までの血漿中濃度-時間曲線下面積，C_{max} = 最高血漿中濃度，CI = 信頼区間，PK = 薬物動態
a. 比およびその 90% CI は百分率（%）で示した。

14.2.3. 有効性の結果（該当なし）

本治験では有効性の評価を実施しなかった。

14.2.4. 安全性の結果

本治験中に死亡，重篤な有害事象，重度の有害事象，有害事象による投与中止，減量または休薬はなかった（Table 14-8）。

Table 14-8. 有害事象の要約（A5481018 試験）

	パルボシクリブ 単剤 (N=26)		パルボシクリブ ＋ラベプラゾール (N=25)	
	因果関係を問わない	治験薬と関連あり	因果関係を問わない	治験薬と関連あり
有害事象発現件数	5	1	3	0
有害事象発現例数	5	1	3	0
重篤な有害事象発現例数[a]	0	0	0	0
重度の有害事象発現例数	0	0	0	0
有害事象により投与を中止した例数	0	0	0	0
有害事象により減量または休薬した例数	0	0	0	0

引用：治験総括報告書 Table 15
a. 重篤な有害事象は治験責任医師の判断に基づいた。

14.2.4.1. 有害事象

26 例中 8 例に 8 件の有害事象が発現した。パルボシクリブ単剤投与で 5 件，パルボシクリブ＋ラベプラゾール併用投与で 3 件の有害事象が発現し，重症度はいずれも軽度であった。パルボシクリブ単剤投与で 5 例に 5 件の有害事象が発現し，そのうち 1 件（頭痛）は治験責任医師により治験薬と関連ありと判断された。パルボシクリブ＋ラベプラゾール併用投与で 3 例に発現した 3 件の有害事象は，いずれも治験責任医師により治験薬と関連なしと判断された。パルボシクリブ＋ラベプラゾール併用投与で発現した有害事象 3 件のうち 1 件（肝酵素上昇）はパルボシクリブ投与前に発現しており，治験責任医師によりラベプラゾールにのみ関連ありと判断された。

器官別大分類のうち，神経系障害（2 例）および臨床検査（2 例）の有害事象の発現例数が最も多かった。いずれの投与でも被験者 3 例以上で報告された有害事象はなかった。本治験で発現した有害事象を Table 14-9 に示す。

Table 14-9. 有害事象（A5481018 試験）

器官別大分類 基本語 MedDRA/J v17.1[a]	パルボシクリブ 単剤 (N=26)		パルボシクリブ ＋ラベプラゾール (N=25)	
	因果関係を問わない	治験薬と関連あり	因果関係を問わない	治験薬と関連あり
有害事象発現例数	5	1	3	0
耳および迷路障害	0	0	1	0
耳不快感	0	0	1	0
胃腸障害	1	0	0	0
嘔吐	1	0	0	0
感染症および寄生虫症	1	0	0	0
レンサ球菌性咽頭炎	1	0	0	0
臨床検査	1	0	1	0
肝酵素上昇	1	0	1	0
筋骨格系および結合組織障害	1	0	0	0
背部痛	1	0	0	0
神経系障害	1	1	1	0
頭痛	1	1	1	0

引用：治験総括報告書 Table 15，Table 16 例数

a. 解析時のコーディングには MedDRA (version 16.1) を用いた。

14.2.4.2. 死亡（該当なし）

本治験において，死亡例は認められなかった。

14.2.4.3. 重篤な有害事象（該当なし）

本治験において，重篤な有害事象は認められなかった。

14.2.4.4. 有害事象による投与中止（該当なし）

本治験において，有害事象による投与中止は認められなかった。

14.2.4.5. 臨床検査，バイタルサインおよび心電図

いずれの臨床検査値異常，バイタルサイン異常，心電図異常においても，治験責任医師により臨床的に重要と判断された，または有害事象として報告されたものはなかった。一方，2 例に認められたアラニンアミノトランスフェラーゼ（ALT）およびアスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ（AST）の上昇が，臨床的に重要な臨床検査値異常の基準（ALT >3×基準値上限，AST >3×

基準値上限[a]）に該当しなかったが有害事象として報告された。これらの有害事象（肝酵素上昇）は, 薬剤誘発性肝障害の可能性を示す Hy's Law の基準に該当せず, いずれも回復が認められた[b]。

14.3. 結論

- ラベプラゾール（PPI）の 1 日 1 回反復投与とパルボシクリブの単回投与を併用したときのパルボシクリブ単回投与による曝露量は，パルボシクリブ単剤投与時と比較して，AUC_{inf} および C_{max} でそれぞれ約 62%および約 80%低下した。パルボシクリブの AUC_{inf} および C_{max} の調整済み幾何平均値の比（90%信頼区間）は，それぞれ 37.74%（33.53%, 42.47%）および 19.71%（16.76%, 23.17%）であった。

- 健康被験者において，ラベプラゾール投与の併用下または非併用下でパルボシクリブを投与したときの安全性および忍容性は良好であった。

[a] 治験総括報告書 9.5.7.3 項より追記

[b] 治験総括報告書 12.2.2 項より追記

15. A5481026 試験（評価資料：5.3.3.4.5）

治験の標題：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

15.1. 試験概要

治験実施施設：米国（1 施設）（その他，ベルギーの 1 施設で実施予定だったが，治験薬搬入後にキャンセルとなり患者のスクリーニングは実施されなかった[a]。）

公表文献：Hoffman JT, Gorman M, Loi CM, et al. A phase 1 open-label fixed-sequence two-period crossover study of the effect of multiple doses of tamoxifen on palbociclib (PD-0332991) pharmacokinetics in healthy male volunteers. In: American Association for Cancer Research 2014 Annual Meeting; 5-9 Apr 2014; San Diego, CA. 2014: Poster LB-229.

治験期間：2013 年 6 月 14 日～2013 年 8 月 25 日

開発段階：第 1 相

15.1.1. 目的

主要目的：

- 健康男性被験者において，パルボシクリブ単回経口投与時の薬物動態（PK）に対するタモキシフェン反復投与の影響を評価する。

副次目的：

- 健康男性被験者において，タモキシフェンと併用投与したときのパルボシクリブ単回経口投与時の安全性および忍容性を評価する。

3 次目的：

- 内因性バイオマーカーとして尿中 6-β-ヒドロキシコルチゾール／コルチゾール比および血漿中 4-β-ヒドロキシコレステロール／コレステロール比を使用して，タモキシフェンのチトクローム P450（CYP）3A 誘導を評価する。

探索的目的：

- タモキシフェンとパルボシクリブの薬物相互作用に対する CYP2D6 表現型の影響を評価する。

15.1.2. 治験デザイン

本治験は，健康男性被験者において，パルボシクリブの PK 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，固定投与順序試験として実施した。少なくとも 24 例の評

[a] 治験総括報告書 1 項より追記

価可能被験者を確保するため，約 26 例の健康男性被験者を組み入れることとした。報告されている CYP2D6 遺伝子の遺伝的多型分布をもとに，また本治験の実施施設では白人被験者が大多数であると仮定して，この症例数の場合，CYP2D6 の代謝酵素活性が低い被験者（PM）が 2 例組み入れられると予想した。

本治験は 2 投与期 3 投与（投与期 1：投与 A=パルボシクリブ単剤，投与期 2：投与 B=タモキシフェン反復投与，投与 C=タモキシフェン反復投与＋パルボシクリブ）とした。タモキシフェンおよびその代謝物の半減期が非常に長いことから，各被験者に固定投与順（A→B→C）に投与した。パルボシクリブは投与 A（単剤）の後，タモキシフェンが定常状態に達するまでの投与期間を隔てて，投与 C（併用）を実施した。治験を中止した被験者は，治験依頼者の判断で補完可能とした。

投与期 1 の第 1 日に 10 時間(一晩)にわたる絶食下でパルボシクリブ 125 mg を単回経口投与し，投与後 4 時間以上絶食を継続した。パルボシクリブの PK は投与後 144 時間（第 7 日の朝）まで評価した。

投与期 2 の第 1 日の朝にタモキシフェンの負荷投与を開始し，タモキシフェン 60 mg を 4 日間 1 日 1 回経口投与し（第 1 日～第 4 日），その後タモキシフェン 20 mg を 23 日間 1 日 1 回経口投与した（投与期 2 の第 5 日～第 27 日）。投与期 2 の第 22 日の朝，10 時間（一晩）にわたる絶食下で，第 22 日のタモキシフェン投与の直後にパルボシクリブを投与し，投与後 4 時間以上絶食を継続した。パルボシクリブの PK は投与後 144 時間（第 28 日の朝）まで評価した。

予定被験者数：約 26 例

15.1.3. 診断および主な組み入れ基準

被験者は，肥満指数が 17.5～30.5 kg/m^2，体重が 50 kg 超で，既往歴の詳細，血圧および脈拍を含む身体的検査，12 誘導心電図，または臨床検査により臨床的に重要な異常が認められない，年齢 18～55 歳の健康な男性とした。

15.1.4. 治験薬，ロット番号，用法および用量

15.1.4.1. 治験薬およびロット番号

治験薬の詳細を Table 15-1 に示した。タモキシフェン 20 mg 錠は治験実施施設にある市販品を使用した[a]。

Table 15-1. 治験薬の詳細（A5481026 試験）

治験薬	ロット番号	処方番号	含量	剤形
パルボシクリブ 125 mg サイズ#0 赤褐色カプセル	12-004709	D12001060	125 mg	カプセル

[a] 治験総括報告書 9.4.2 項より追記

15.1.4.2. 用法および用量

各投与期に，10 時間（一晩）にわたる絶食下で，午前 8 時（±2 時間）に治験実施施設のスタッフが常温の水 240 mL とともにパルボシクリブを投与した。被験者は治験薬を噛まずにそのまま飲み込むこととした。各被験者の PK 解析用試料の採取日の条件を標準化するために，投与後 4 時間は仰臥位となること（血圧，脈拍および心電図測定時は除く）および水以外の飲食を禁止した。タモキシフェンの投与は，被験者が指示に従って各自服用した。

15.1.5. 評価項目

15.1.5.1. 薬物動態，薬力学またはその他の評価項目

薬物動態：

パルボシクリブ：パルボシクリブの PK 解析用に少なくとも 1.5 mL の血漿が得られる血液試料（4 mL）を，投与期 1 の第 1 日および投与期 2 の第 22 日のパルボシクリブの投与前，投与後 1，2，4，6，8，12，24，48，72，96，120 および 144 時間に，適切なラベルを表示したエチレンジアミン四酢酸二カリウム（K_2EDTA）で処理した採血管[a]に採取した。バリデーションされた高感度かつ特異的な高速液体クロマトグラフィータンデム質量分析法（HPLC-MS/MS）を用いて，血漿中パルボシクリブ濃度を分析した。

タモキシフェンおよび代謝物：タモキシフェンおよび代謝物（4-ヒドロキシタモキシフェン，N-デスメチルタモキシフェンおよび 4-ヒドロキシ-N-デスメチルタモキシフェンを含む）の PK 解析用として，少なくとも 1.5 mL の血漿が得られる血液試料（4 mL）を，投与期 2 の第 1 日，第 5 日，第 12 日，第 21 日および第 22 日のタモキシフェンの投与前，ならびに投与期 2 の第 22 日のタモキシフェン投与後 144 時間に，適切なラベルを表示した K_2EDTA で処理した採血管に採取した。バリデーションされた高感度かつ特異的な超高速液体クロマトグラフィータンデム質量分析法（UPLC-MS/MS）を用いて，タモキシフェンおよび代謝物（4-ヒドロキシタモキシフェン，N-デスメチルタモキシフェンおよび 4-ヒドロキシ-N-デスメチルタモキシフェンを含む）の血漿中濃度を分析した。

濃度-時間データを用いたノンコンパートメント解析により，各被験者および投与別にパルボシクリブ，タモキシフェン，4-ヒドロキシタモキシフェン，N-デスメチルタモキシフェンおよび 4-ヒドロキシ N-デスメチルタモキシフェンの PK パラメータを算出した（Table 15-2）。PK 解析では，定量下限未満と報告された試料の濃度を 0 ng/mL として扱い，実際の試料採取時間を使用した。

[a] 治験総括報告書 9.5.4.1.1 項より追記

Table 15-2. 薬物動態パラメータ（A5481026 試験）

パラメータ	定義	算出方法
パルボシクリブ		
C_{max}	最高血漿中濃度	実測値
T_{max}	最高血漿中濃度到達時間	初回の実測値
AUC_{last}	0 時間から最終定量可能時間までの血漿中濃度-時間曲線下面積	線形／対数台形法
AUC_{inf}[a]	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	$AUC_{last} + (C_{last}*/k_{el})$ $C_{last}*$は，対数線形回帰分析から推定した最終定量可能時間の予測血漿中濃度とする。k_{el} は，対数線形型の血漿中濃度-時間曲線の線形回帰により算出した消失相速度定数とする。
$t_{½}$[a]	終末相の消失半減期	$Log_e(2)/k_{el}$
CL/F[a]	見かけの経口クリアランス	$Dose/AUC_{inf}$
V_z/F[a]	見かけの分布容積	$Dose/(AUC_{inf} \times k_{el})$
タモキシフェン，4-ヒドロキシタモキシフェン，N-デスメチルタモキシフェンおよび 4-ヒドロキシ-N-デスメチルタモキシフェン		
C_{min}[b]	最低血漿中濃度	実測値
MRC_{min}[b]	C_{min} の代謝物/未変化体の比	$(C_{min}$/分子量)†/$(C_{min}$/分子量)‡ † 分子量で補正した代謝物のデータ ‡ 分子量で補正したタモキシフェンのデータ

薬物動態パラメータは，社内のノンコンパートメント解析用ソフトウェアである eNCA ver. 2.2.4 を用いて算出した。

a. 算出可能な場合。

b. eNCA を用いず，実測値より求めた。

<u>薬力学</u>：

4-β-ヒドロキシコレステロールおよびコレステロールの解析用として，約 1 mL の血漿が得られる血液試料（3 mL）を，投与期 1 の第 1 日のパルボシクリブ投与前および投与後 144 時間，投与期 2 の第 1 日および第 21 日のタモキシフェンの PK 用試料採取とほぼ同時間，ならびに投与期 2 の第 22 日のパルボシクリブ投与前および投与後 144 時間に，適切なラベルを表示したリチウムヘパリンで処理した採血管に採取した。バリデーションされた高感度かつ特異的な HPLC-MS/MS を用いて，4-β-ヒドロキシコレステロールおよびコレステロールの血漿中濃度を分析した。

6-β-ヒドロキシコルチゾールおよびコルチゾールの解析用として，尿試料（約 10 mL）を，投与期 1 の第 1 日のパルボシクリブ投与前および投与後 144 時間，投与期 2 の第 21 日の午前 7 時頃早朝第一尿の排尿時，ならびに投与期 2 の第 22 日のパルボシクリブ投与前および投与後 144 時間に，適切なラベルを表示したリチウムヘパリンで処理した試験管に採取した。バリデーションされた高感度かつ特異的な HPLC-MS/MS を用いて，6-β-ヒドロキシコルチゾールおよびコルチゾールを分析した。

薬力学解析では，定量下限未満の試料を定量下限未満として扱った[a]。

[a] 治験総括報告書 9.5.5.2 項より追記

ファーマコゲノミクス：

血液試料（4 mL）を，投与期 1 の第 0 日に，エチレンジアミン 4 酢酸（EDTA）で処理したプラスチック製の採血管に採取した。血液試料はすべて，治験依頼者の標準業務手順書に従って，[redacted]を用いたDNAの精製に供した。CYP2D6の17の遺伝的多型をイントロン6のコピー数多型を解析する[redacted]および[redacted]社のマトリックス支援レーザー脱離イオン化飛行時間型質量分析計プラットフォームを用いて評価した。代謝型は[redacted]社[redacted]の添付文書に基づいて推測した。

15.1.5.2. 有効性の評価項目（該当なし）

本治験では有効性評価を実施しなかった。

15.1.5.3. 安全性の評価項目

安全性は，臨床モニタリング，バイタルサイン（心拍数，血圧），12 誘導心電図，有害事象，および安全性臨床検査により評価した。臨床検査，バイタルサインおよび心電図について臨床的に重要な検査値異常基準を予め定義した[a]。

15.1.6. 統計解析方法

15.1.6.1. 解析対象集団

本治験で無作為化後に投与を受け，どちらかの投与期に少なくとも 1 濃度が報告されたすべての被験者を PK 濃度解析対象集団と定義し，どちらかの投与期に少なくとも 1 つの主要な PK パラメータが得られたすべての被験者を PK パラメータ解析対象集団［すなわち，最大の解析対象集団（FAS）］と定義した[b]。本治験で無作為化後に投与を受け，どちらかの投与期に少なくとも 1 つの薬力学パラメータが得られたすべての被験者を薬力学パラメータ解析対象集団と定義した[c]。本治験で無作為化されたすべての被験者の CYP2D6 表現型を探索的解析対象集団と定義した[d]。また，少なくとも 1 回の治験薬投与を受けたすべての被験者を安全性の解析対象とした[e]。

PK 解析は, PK の評価可能なすべての被験者を含む PK パラメータ解析対象集団（すなわち, FAS）を対象に行い，また，非常に低い曝露量を示した被験者（low-liers）のパルボシクリブ血漿中濃度-時間プロファイルを除いた対象集団を用いた補完解析も実施した。健康被験者を対象とした試験（A5481018 試験）から得られたデータによる予備的解析では，パルボシクリブの遊離塩基製剤を投与したときに，パルボシクリブの血漿中濃度-時間プロファイル全体の約 13%が非常に低い曝露量［最高血漿中濃度（C_{max}）および血漿中濃度-時間曲線下面積（AUC）］を示した。同一被験者内での low-liers 発現頻度の一貫性は不明である。PK の評価可能被験者を用いて主要目的

[a] 治験総括報告書 9.5.7.3 項および 9.5.7.4 項より追記

[b] 治験総括報告書 9.7.3.1 項より追記

[c] 治験総括報告書 9.7.3.2 項より追記

[d] 治験総括報告書 9.7.4 項より追記

[e] 治験総括報告書 9.7.5 項より追記

の解析を実施した場合，投与間および各被験者内での low-liers の発現頻度の不均衡により交絡が生じる可能性がある。そのため，主要評価項目（すなわち，薬物相互作用に対する影響）の評価における交絡因子（すなわち，製剤による影響）を除外するために，low-liers を除いた補完解析も実施した。low-liers は C_{max} が 21.4 ng/mL 以下または C_{max} のスチューデント化周辺残差が-2 未満の被験者と定義した[a]。補完解析（low-liers を除いた解析）では，主要評価項目に及ぼす low-lier の血漿中濃度-時間プロファイルにおいて吸収が低下するという交絡の影響を減少させていることから，この補完解析の結果を本試験の結論として用いた。

15.1.6.2. 統計解析

薬物動態：

投与を固定効果とし，被験者をランダム効果とした混合効果モデルを使用して，対数変換したパルボシクリブの 0 時間から無限大時間までの血漿中濃度-時間曲線下面積（AUC_{inf}），0 時間から最終定量可能時間までの血漿中濃度-時間曲線下面積（AUC_{last}）および C_{max} を解析した。本モデルから，調整済み平均値の差（試験投与−対照投与）の推定値および差の 90%信頼区間を求めた。調整済み平均値の差および差の 90%信頼区間を逆対数変換し，調整済み幾何平均値の比（試験投与／対照投与）の推定値および比の 90%信頼区間を求めた。パルボシクリブ単剤投与（投与 A）を対照投与とし，パルボシクリブ＋タモキシフェン併用投与（投与 C）を試験投与とした。さらに，CYP2D6 の PM を除いて本モデルを適用した。AUC_{inf} の調整済み幾何平均値の比の 90%信頼区間が完全に 80%～125%の範囲内に含まれている場合，相互作用なしと結論することとした。モデルからの残差について，残差と予測値を対比させたプロットおよび残差の正規確率プロットを視覚的に確認することにより，正規性および外れ値を検討した。正規性からの大きな逸脱や外れ値がある場合は，これらが結論に与える影響について他の変換または外れ値を除いた解析により検討することとした。

薬力学：

尿中 6-β-ヒドロキシコルチゾール／コルチゾール比および血漿中 4-β-ヒドロキシコレステロール／コレステロール比を治験日別に要約した。比の被験者別の値および中央値を治験日別にプロットした。比の箱ひげ図を，治験日別に各被験者の比をプロットして作成した。

ファーマコゲノミクス：

CYP2D6 の遺伝子型および表現型の解析結果を一覧表にした。CYP2D6 の表現型がタモキシフェンとの薬物相互作用に及ぼす影響について探索した。

安全性：

安全性は治験中継続して評価し，有害事象，心電図，血圧，脈拍数および安全性臨床検査データを要約した。臨床検査，心電図，血圧および脈拍数について臨床的に重要な検査値異常を記述し

[a] 治験総括報告書 9.8 項より追記

た。安全性データは適宜図表で示し，要約した。安全性の評価は治験依頼者の報告基準に従って要約した[a]。

15.2. 試験結果

15.2.1. 被験者の内訳および特性

全 25 例の被験者をパルボシクリブ単剤投与，タモキシフェン単剤投与およびパルボシクリブとタモキシフェン併用投与の順での投与に割り付けた（Table 15-3）。

1 例の被験者が治験第 8 日（投与期 2 の第 2 日）に治験投与を中止し，併用投与を受けなかった。その他のすべての被験者は治験を完了した。その結果，パルボシクリブ単剤投与が 25 例，タモキシフェン単剤投与が 25 例，およびパルボシクリブとタモキシフェン併用投与が 24 例であった。

Table 15-3. 被験者の内訳および解析対象集団（A5481026 試験）

	パルボシクリブ 単剤	タモキシフェン 単剤	パルボシクリブ ＋タモキシフェン
割り付け例 (N=25)			
投与	25	25	24
投与完了	25	24	24
投与中止	0	1	0
PK 解析			
濃度	25	25	24
PK パラメータ	25	24	24
薬力学解析			
バイオマーカー	25	25	24
安全性解析			
有害事象	25	25	24
臨床検査	25	25	24

PK = 薬物動態 例数

被験者 25 例中，白人が 8 例，黒人が 13 例およびその他の人種が 4 例であった。年齢および肥満指数の平均値は，それぞれ 35.6 歳（範囲 21～54 歳）および 26.2 kg/m^2（範囲 21.0～30.4 kg/m^2）であった（Table 15-4）。

[a] 治験総括報告書 9.7.5 項より追記

Table 15-4. 人口統計学的特性（A5481026 試験）

	全被験者 男性 (N=25)
年齢（歳）	
平均値±標準偏差	35.6±9.4
範囲	21-54
人種（例数）	
白人	8
黒人	13
その他	4
体重（kg）	
平均値±標準偏差	82.3±8.9
範囲	63.5-100.3
肥満指数（kg/m^2）[a]	
平均値±標準偏差	26.2±2.9
範囲	21.0-30.4
身長（cm）	
平均値±標準偏差	177.3±6.3
範囲	165-187

引用：治験総括報告書 Table 11
a. 体重/(身長 $\times 0.01)^2$

15.2.2. 薬物動態の結果

血漿中パルボシクリブの PK パラメータの要約を投与別に Table 15-5（FAS）および Table 15-7（low-liers を除く集団）に示した。FAS において，パルボシクリブ単剤投与時と比較してパルボシクリブをタモキシフェン（定常状態時）と併用投与した場合には，C_{max} および AUC_{inf} の幾何平均値がそれぞれ 1.20 倍および 1.13 倍上昇した。パルボシクリブ単剤投与時およびパルボシクリブとタモキシフェン（定常状態時）併用投与時のパルボシクリブの T_{max} の中央値はそれぞれ 6.10 時間および 7.98 時間であった。パルボシクリブの $t_{½}$ の平均値はパルボシクリブ単剤投与時およびパルボシクリブとタモキシフェン（定常状態時）併用投与時とで同様な値を示し，それぞれ 24.5 時間および 22.4 時間であった。

FAS におけるパルボシクリブ曝露量のパラメータの投与間比較の要約を Table 15-6 に示した。パルボシクリブ単剤投与（対照投与）に対するパルボシクリブ＋タモキシフェン（定常状態時）併用投与（試験投与）後のパルボシクリブの AUC_{inf} および C_{max} の調整済み幾何平均値の比（試験投与／対照投与）（90%信頼区間）は，それぞれ 113.44%（104.94%，122.62%）および 120.26%（96.06%，150.56%）であった。試験投与／対照投与の比の 90%信頼区間は AUC_{inf} については生物学的同等性判定基準（80%～125%）の範囲内に含まれていたが，C_{max} については上限が生物学的同等性判定基準範囲の上限を上回っていた。CYP2D6 の PM を除く集団で解析したときの結果によってもこれらの結果の解釈に変更はなかった。CYP2D6 の PM を除く集団におけるパルボシクリブ単剤投与に対するパルボシクリブ＋タモキシフェン（定常状態時）併用投与時のパルボシクリブの AUC_{inf} および C_{max} の調整済み幾何平均値の比（90%信頼区間）は，それぞれ 114.17%（104.94%，124.21%）および 117.11%（91.95%，149.16%）であった。

FAS において，タモキシフェン（定常状態時）併用下または非併用下でパルボシクリブを投与したときの AUC_{inf} および C_{max} のばらつきは同様な値を示し，幾何変動係数（%CV）はパルボシク

リブ単剤投与時がそれぞれ 33%および 66%であり，タモキシフェン（定常状態時）併用投与時が 29%および 71%であった（Table 15-5）。

low-liers を除く集団において，パルボシクリブ単剤投与時と比較してパルボシクリブをタモキシフェン（定常状態時）と併用投与した場合には，C_{max} および AUC_{inf} の幾何平均値がそれぞれ 1.16 倍および 1.08 倍上昇した。パルボシクリブ単剤投与時およびパルボシクリブとタモキシフェン（定常状態時）併用投与時のパルボシクリブの T_{max} の中央値はそれぞれ 6.03 時間および 7.07 時間であった。パルボシクリブの $t_{½}$の平均値はパルボシクリブ単剤投与時およびパルボシクリブとタモキシフェン（定常状態時）併用投与時とで同様な値を示し，それぞれ 23.5 時間および 22.5 時間であった。

low-liers を除く集団におけるパルボシクリブ曝露量のパラメータの投与間比較の要約を Table 15-8 に示した。パルボシクリブ単剤投与（対照投与）に対するパルボシクリブ＋タモキシフェン（定常状態時）併用投与（試験投与）後のパルボシクリブの AUC_{inf} および C_{max} の調整済み幾何平均値の比（試験投与／対照投与）（90%信頼区間）は，それぞれ 107.77%（104.17%, 111.49%）および 116.08%（104.73%, 128.65%）であった。試験投与／対照投与の比の 90%信頼区間は AUC_{inf} については生物学的同等性判定基準（80%～125%）の範囲内に含まれていたが，C_{max} については上限が生物学的同等性判定基準の範囲の上限を上回っていた。各被験者における C_{max} の投与間の比は 0.698～2.17 の範囲にあり，タモキシフェンがパルボシクリブの C_{max} に及ぼす影響には一貫した方向性がないことが示唆された。補完解析（low-liers を除いた解析）では，遊離塩基製剤が胃内 pH の影響を非常に受けやすいために low-liers において吸収が低下するという交絡の影響を減少させていることから，この補完解析の結果を本試験の結論として用いた。

CYP2D6 の PM を除く集団で解析したときの結果によってもこれらの結果の解釈に変更はなかった。CYP2D6 の PM を除く集団におけるパルボシクリブ単剤投与に対するパルボシクリブ＋タモキシフェン（定常状態時）併用投与時のパルボシクリブの AUC_{inf} および C_{max} の調整済み幾何平均値の比（90%信頼区間）は，それぞれ 108.06%（104.42%，111.83%）および 112.26%（102.17%，123.34%）であった。この集団における試験投与／対照投与の比の 90%信頼区間は AUC_{inf} および C_{max} のいずれについても生物学的同等性判定基準（80%～125%）の範囲内に含まれていた。

low-lier を除く集団において，タモキシフェン（定常状態時）併用下または非併用下でパルボシクリブを投与したときの AUC_{inf} および C_{max} のばらつきは同様な値を示し，幾何変動係数（%CV）はパルボシクリブ単剤投与時がそれぞれ 25%および 36%であり，タモキシフェン（定常状態時）併用投与時が 24%および 31%であった（Table 15-7）。

PK 解析の対象となった被験者 25 例中 17 例が CYP2D6 表現型の extensive metabolizer（EM）に分類された。また，intermediate metabolizer（IM）5 例，PM 2 例および ultra-rapid metabolizer（UM）1 例であった。両投与で low-liers として除かれたプロファイルはすべて CYP2D6 の EM に分類された被験者で観察されたものであった。FAS における解析および low-liers を除く集団における解析のいずれにおいても，CYP2D6 表現型別のパルボシクリブの曝露量（AUC_{inf} および C_{max}）が平均よりも高いか低いかについて，同一投与内および投与間で明確なパターンは認められなかった。

Table 15-5. パルボシクリブ 125 mg を単剤で単回経口投与およびタモキシフェン（定常状態時）と併用投与したときの血漿中パルボシクリブの PK パラメータの要約：FAS（A5481026 試験）

血漿中パルボシクリブの PK パラメータ（単位）	投与別要約統計量 [a]	
	パルボシクリブ 125 mg 単剤（対照投与） (N=25)	パルボシクリブ 125 mg +タモキシフェン（定常状態時）（試験投与） (N=24)
n	25	23[b]
AUC_{inf} (ng•h/mL)	1087 (33)	1208 (29)
AUC_{last} (ng•h/mL)	1036 (34)	1056 (59)
C_{max} (ng/mL)	30.71 (66)	36.44 (71)
T_{max} (h)	6.10 (4.00-48.0)	7.98 (5.98-23.8)
$t_{½}$ (h)	24.52 ± 4.52	22.38 ± 3.76
CL/F (L/h)	115.0 (33)	103.5 (29)
V_z/F (L)	4007 (41)	3302 (33)

PK パラメータは Table 15-2 に定義した。

%CV = 変動係数（%），FAS = 最大の解析対象集団，PK = 薬物動態，n = $t_{½}$，AUC_{inf}，CL/F および V_z/F の評価例数

a. T_{max} は中央値（範囲），$t_{½}$は算術平均値（±標準偏差），その他は幾何平均値（幾何%CV）で示した。

b. 1 例の被験者で終末相が明確ではなかったため，AUC_{last}，C_{max} および T_{max} の要約には含めたが，$t_{½}$，AUC_{inf}，CL/F および V_z/F の要約には含めなかった。

Table 15-6. 血漿中パルボシクリブの PK パラメータの投与間比較の要約 : FAS（A5481026 試験）

血漿中パルボシクリブの PK パラメータ（単位）	調整済み幾何平均値		調整済み平均値の比（試験投与／対照投与）[a]	比の 90% CI [a]
	パルボシクリブ 125 mg 単剤（対照投与）	パルボシクリブ 125 mg +タモキシフェン（定常状態時）（試験投与）		
FAS				
AUC_{inf} (ng•h/mL)	1233	1087	113.44	(104.94, 122.62)
AUC_{last} (ng•h/mL)	1065	1036	102.84	(85.83, 123.22)
C_{max} (ng/mL)	36.93	30.71	120.26	(96.06, 150.56)
CYP2D6 の PM を除く集団				
AUC_{inf} (ng•h/mL)	1232	1079	114.17	(104.94, 124.21)
AUC_{last} (ng•h/mL)	1055	1029	102.49	(84.10, 124.90)
C_{max} (ng/mL)	36.23	30.94	117.11	(91.95, 149.16)

PK パラメータは Table 15-2 に定義した。

CI = 信頼区間，CYP2D6 = チトクローム P450 2D6，FAS = 最大の解析対象集団，PK = 薬物動態，PM = 代謝酵素活性の低い被験者

a. 比およびその 90% CI は百分率（%）で示した。

Table 15-7. パルボシクリブ 125 mg を単剤で単回経口投与およびタモキシフェン（定常状態時）と併用投与したときの血漿中パルボシクリブの PK パラメータの要約：low-liers を除く（A5481026 試験）

血漿中パルボシクリブの PK パラメータ（単位）	投与別要約統計量 [a]	
	パルボシクリブ 125 mg 単剤（対照投与）(N=20)	パルボシクリブ 125 mg +タモキシフェン（定常状態時）（試験投与）(N=22)
n	20	22
AUC_{inf} (ng•h/mL)	1216 (25)	1253 (24)
AUC_{last} (ng•h/mL)	1166 (25)	1205 (24)
C_{max} (ng/mL)	38.74 (36)	43.08 (31)
T_{max} (h)	6.03 (4.00-12.0)	7.07 (5.98-12.0)
$t_{½}$ (h)	23.52 ± 3.49	22.46 ± 3.82
CL/F (L/h)	102.8 (25)	97.77 (24)
V_z/F (L)	3454 (26)	3194 (30)

PK パラメータは Table 15-2 に定義した。
%CV =変動係数（%），PK = 薬物動態，n = $t_{½}$，AUC_{inf}，CL/F および V_z/F の評価例数
a. T_{max} は中央値（範囲），$t_{½}$は算術平均値（±標準偏差），その他は幾何平均値（幾何%CV）で示した。

Table 15-8. 血漿中パルボシクリブの PK パラメータの投与間比較の要約：low-liers を除く（A5481026 試験）

血漿中パルボシクリブの PK パラメータ（単位）	調整済み幾何平均値		調整済み平均値の比（試験投与／対照投与）[a]	比の 90% CI [a]
	パルボシクリブ 125 mg 単剤（対照投与）	パルボシクリブ 125 mg +タモキシフェン（定常状態時）（試験投与）		
low-lier を除く集団				
AUC_{inf} (ng•h/mL)	1278	1186	107.77	(104.17, 111.49)
AUC_{last} (ng•h/mL)	1228	1136	108.12	(104.42, 111.95)
C_{max} (ng/mL)	43.59	37.56	116.08	(104.73, 128.65)
CYP2D6 の PM を除く集団				
AUC_{inf} (ng•h/mL)	1281	1185	108.06	(104.42, 111.83)
AUC_{last} (ng•h/mL)	1232	1136	108.42	(104.77, 112.18)
C_{max} (ng/mL)	43.36	38.63	112.26	(102.17, 123.34)

PK パラメータは Table 15-2 に定義した。
CI = 信頼区間，CYP2D6 = チトクローム P450 2D6，PK = 薬物動態，PM = 代謝酵素活性の低い被験者
a. 比およびその 90% CI は百分率（%）で示した。

15.2.3. 薬力学の結果

尿中 6-β-ヒドロキシコルチゾール／コルチゾール比において，全試験期間を通して大きな変化は認められなかった。尿中 6-β-ヒドロキシコルチゾール／コルチゾール比の中央値は，治験第 1 日および第 7 日（パルボシクリブ単剤投与の投与期 1 の第 1 日および投与期 1 の第 7 日）でそれぞれ 5.94 および 5.01 であった。タモキシフェンおよびその 3 つの代謝物（4-ヒドロキシタモキシフェン，N-デスメチルタモキシフェンおよび N-デスメチル-4-ヒドロキシタモキシフェン）の濃度が定常状態に達した後，尿中 6-β-ヒドロキシコルチゾール/コルチゾール比の中央値は，治験第 27 日，第 28 日および第 34 日（パルボシクリブ+タモキシフェン併用投与の投与期 2 の第 21 日，投与期 2 の第 22 日および投与期 2 の第 28 日）でそれぞれ 7.20，7.65 および 5.12 であった。

血漿中 4-β-ヒドロキシコレステロール／コレステロール比において，全試験期間をとおして大きな変化は認められなかった。血漿中 4-β-ヒドロキシコレステロール／コレステロール比（10^5 倍した値）の中央値は，治験第 1 日および第 7 日（パルボシクリブ単剤投与の投与期 1 の第 1 日および投与期 1 の第 7 日）でそれぞれ 1.50 および 1.41 であった。タモキシフェンおよびその 3 つの代謝物（4-ヒドロキシタモキシフェン，N-デスメチルタモキシフェンおよび N-デスメチル 4-ヒドロキシタモキシフェン）の濃度が定常状態に達した後，血漿中 4-β-ヒドロキシコレステロール/コレステロール比（10^5 倍した値）の中央値は，治験第 27 日，第 28 日および第 34 日（パルボシクリブ+タモキシフェン併用投与の投与期 2 の第 21 日，投与期 2 の第 22 日および投与期 2 の第 28 日）でそれぞれ 1.55，1.53 および 1.58 であった。

15.2.4. ファーマコゲノミクスの結果

UM 1 例，EM 17 例，IM 5 例，PM 2 例であった。

15.2.5. 有効性の結果（該当なし）

本治験では有効性の評価を実施しなかった。

15.2.6. 安全性の結果

本治験中に死亡，重篤な有害事象，重度の有害事象，有害事象による減量または休薬は認められなかった（Table 15-9）。

1 例の被験者に中等度の過敏症（全身性そう痒）がパルボシクリブ単剤投与中に発現し，治験責任医師によりパルボシクリブと関連があると判断された。当該被験者は本有害事象により次投与期のタモキシフェン単剤投与中に治験薬の投与を中止した。パルボシクリブ単剤投与，タモキシフェン単剤投与および併用投与を受けた被験者数はそれぞれ 25 例，25 例および 24 例であった。このうち有害事象はそれぞれ 7 例 9 件，9 例 12 件および 5 例 7 件発現した。治験薬と関連のある有害事象は，パルボシクリブを単剤投与した 5 例に 6 件発現したが，タモキシフェン単剤投与および併用投与では発現しなかった。

Table 15-9. 有害事象の要約（A5481026 試験）

	パルボシクリブ 単剤 (N=25)		タモキシフェン 単剤 (N=25)		パルボシクリブ ＋タモキシフェン (N=24)	
	因果関係を問わない	治験薬と関連あり	因果関係を問わない	治験薬と関連あり	因果関係を問わない	治験薬と関連あり
有害事象発現件数	9	6	12	0	7	0
有害事象発現例数	7	5	9	0	5	0
重篤な有害事象発現例数	0	0	0	0	0	0
重度の有害事象発現例数	0	0	0	0	0	0
有害事象により投与を中止した例数[a]	0	0	0	0	0	0
有害事象により減量または休薬した例数	0	0	0	0	0	0

引用：治験総括報告書 Table 16
投与期 1 の治験薬の初回投与（投与期 1 の第 1 日のパルボシクリブ単剤投与）以降および投与期 2（タモキシフェン単剤投与の 21 日間およびその後の併用投与）のすべてのデータを含む。投与期 1 に発現し，重症度が悪化することなく投与期 2 でも継続した事象は投与期 1 の有害事象としてのみ集計した。
a. 被験者 10011021 は中等度の過敏症（全身性そう痒）により治験薬の投与を中止したが，本表には集計されていない。この有害事象はパルボシクリブ単剤投与中に発現したが，この被験者はパルボシクリブ単剤投与中には中止することはなく，この有害事象の重症度の悪化が認められなかったタモキシフェン単剤投与中に中止したことから，（当該治験薬投与下で発現した）有害事象により投与を中止した例数としては集計されなかった。

15.2.6.1. 有害事象

3 種類の投与全体で，25 例の被験者中，因果関係を問わない有害事象は 13 例 28 件，治験薬と関連がある有害事象は 5 例 6 件発現した。パルボシクリブ単剤投与，タモキシフェン単剤投与および併用投与で，因果関係を問わない有害事象はそれぞれ 25 例中 9 例，25 例中 12 例および 24 例中 7 例に発現した。治験薬と関連がある有害事象はパルボシクリブ単剤投与で 25 例中 6 例に発現したが，タモキシフェン単剤投与および併用投与では，それぞれ 25 例および 24 例のいずれの被験者からも報告されなかった。これらすべての有害事象の重症度は，過敏症（全身性そう痒）の 1 件を除いて軽度であった。

主な有害事象は MedDRA 器官別大分類では，パルボシクリブ単剤投与で神経系障害，タモキシフェン単剤投与で胃腸障害および併用投与で一般・全身障害および投与部位の状態であった。

因果関係を問わない主な有害事象は，頭痛（パルボシクリブ単剤投与 25 例中 3 例およびタモキシフェン単剤投与 25 例中 2 例）および放屁（タモキシフェン単剤投与 25 例中 3 例）であった。被験者 2 例以上で報告されたその他の有害事象は悪夢（パルボシクリブ単剤投与 25 例中 2 例）のみであった。これらすべての有害事象の重症度は軽度であった。

治験薬と関連のある主な有害事象は，頭痛および悪夢（パルボシクリブ単剤投与 25 例中各 2 例），次いで過敏症（全身性そう痒）および浮動性めまい（パルボシクリブ単剤投与 25 例中各 1 例）であった。これらすべての治験薬と関連のある有害事象の重症度は，過敏症（全身性そう痒）の 1 件を除いて軽度であった。本治験で発現した有害事象を Table 15-10 に示す。

Table 15-10. 有害事象（A5481026 試験）

器官別大分類 基本語 MedDRA/J v17.1[a]	パルボシクリブ単剤 (N=25)		タモキシフェン単剤 (N=25)		パルボシクリブ＋タモキシフェン (N=24)	
	因果関係を問わない	治験薬と関連あり	因果関係を問わない	治験薬と関連あり	因果関係を問わない	治験薬と関連あり
有害事象発現例数	7	5	9	0	5	0
眼障害	0	0	0	0	1	0
霰粒腫	0	0	0	0	1	0
胃腸障害	0	0	4	0	0	0
腹部不快感	0	0	1	0	0	0
放屁	0	0	3	0	0	0
排便回数増加	0	0	1	0	0	0
一般・全身障害および投与部位の状態	0	0	0	0	4	0
適用部位刺激感	0	0	0	0	1	0
疲労	0	0	0	0	1	0
冷感	0	0	0	0	1	0
血管穿刺部位血腫	0	0	0	0	1	0
免疫系障害	1	1	0	0	0	0
過敏症	1	1	0	0	0	0
感染症および寄生虫症	0	0	1	0	0	0
ウイルス性上気道感染	0	0	1	0	0	0
筋骨格系および結合組織障害	0	0	1	0	1	0
背部痛	0	0	0	0	1	0
筋骨格不快感	0	0	1	0	0	0
神経系障害	4	3	2	0	0	0
浮動性めまい	1	1	0	0	0	0
頭痛	3	2	2	0	0	0
精神障害	2	2	1	0	1	0
不眠症	0	0	1	0	1	0
悪夢	2	2	0	0	0	0
呼吸器，胸郭および縦隔障害	0	0	1	0	0	0
口腔咽頭不快感	0	0	1	0	0	0
皮膚および皮下組織障害	0	0	1	0	0	0
紅斑	0	0	1	0	0	0
外科および内科処置	1	0	0	0	0	0
温熱療法	1	0	0	0	0	0
血管障害	1	0	0	0	0	0
末梢冷感	1	0	0	0	0	0

引用：治験総括報告書 Table 16，Table 17 例数

a. 解析時のコーディングには MedDRA (version 16.1) を用いた。

15.2.6.2. 死亡（該当なし）

本治験において，死亡例は認められなかった。

15.2.6.3. 重篤な有害事象（該当なし）

本治験において，重篤な有害事象は認められなかった。

15.2.6.4. 有害事象による投与中止[a]

1 例がパルボシクリブ単剤投与期に発現した中等度の過敏症（全身性そう痒）により，タモキシフェン単剤投与期に治験薬投与を中止した。当該被験者は不特定の薬剤過敏性を有し，皮膚科医により今後の治験には組み入れないことが推奨された。有害事象により治験を中止した 1 例を Table 15-11 に示す。

Table 15-11. 有害事象により投与を中止した被験者一覧（A5481026 試験）

投与	症例番号	年齢/性別	MedDRA/J v17.1 [a] 基本語	発現日 [b]	消失日 [b]	重症度	転帰	因果関係	重篤性
パルボシクリブ単剤	10011021	32/男	過敏症	3 (3)	9 (7)	中等度	回復	あり	非重篤
タモキシフェン単剤			過敏症	(1)	(3)	中等度	回復	なし	非重篤

引用：治験総括報告書 Table 14.3.1.1.1

a. 解析時のコーディングには MedDRA (version 16.1) を用いた。

b. 治験薬投与開始からの日数（該当する投与期開始からの日数）。それぞれ開始日を 1 として起算した。

15.2.6.5. 臨床検査，バイタルサインおよび心電図

いずれの臨床検査値異常，バイタルサインの異常，心電図の異常も，治験責任医師により臨床的に重要と判断された，または有害事象として報告されたものはなかった。

15.3. 結論

- タモキシフェンおよびその代謝物（4-ヒドロキシタモキシフェン，N-デスメチルタモキシフェンおよび 4-ヒドロキシ-N-デスメチルタモキシフェン）の定常状態下でパルボシクリブを併用投与したときのパルボシクリブの曝露量は，パルボシクリブ単剤投与時と同様な値を示した。パルボシクリブ単剤投与（対照投与）に対するパルボシクリブとタモキシフェン（定常状態時）併用投与（試験投与）後のパルボシクリブの AUC_{inf} および C_{max} の調整済み幾何平均値の比（試験投与／対照投与）（90%信頼区間）は，それぞれ 107.77%（104.17%，111.49%）および 116.08%（104.73%，128.65%）であった。

- パルボシクリブの PK パラメータ（AUC_{inf} および C_{max}）の統計的な比較の結果は，CYP2D6 の PM を除く集団で行った場合でも結果の解釈に変更はなかった。

- CYP3A バイオマーカーデータの解析より，尿中 6-β-ヒドロキシコルチゾール／コルチゾール比および血漿中 4-β-ヒドロキシコレステロール／コレステロール比のいずれにも全試験期間を通して大きな変化は認められず，タモキシフェンおよびその代謝物（4-ヒドロキシタモキ

[a] 治験総括報告書 12.2.3.1 項より追記

シフェン，N-デスメチルタモキシフェンおよび 4-ヒドロキシ N-デスメチルタモキシフェン）の定常状態下で，生体内で CYP3A 活性の著しい誘導はみられないことが示唆された。

- 健康男性被験者において，パルボシクリブ 125 mg を単剤で単回経口投与またはタモキシフェン（定常状態時）と併用投与したときの安全性および忍容性は概して良好であった。

16. A5481038 試験（評価資料：5.3.3.4.6）

治験の標題：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 H2 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

16.1. 試験概要

治験実施施設：1 施設（米国）

公表文献：なし

治験期間：2014 年 4 月 3 日～2014 年 6 月 4 日

開発段階：第 1 相

16.1.1. 目的

主要目的：

- 健康被験者において，パルボシクリブ 125 mg を食後に単回経口投与したときの相対的バイオアベイラビリティに対して以下の各投与方法が及ぼす影響を評価する。

    1. ファモチジン（H2 受容体拮抗薬）をパルボシクリブ投与前 10 時間および投与後 2 時間に投与

    2. ラベプラゾールナトリウム［プロトンポンプ阻害薬（proton-pump inhibitor：PPI）］をパルボシクリブ投与前 6 日間連日およびパルボシクリブ投与日はその投与前 4 時間に投与

    3. Mi-Acid Maximum Strength Liquid（制酸剤）をパルボシクリブ投与前 2 時間に投与

    4. Mi-Acid Maximum Strength Liquid（制酸剤）をパルボシクリブ投与後 2 時間に投与

副次目的：

- 上記のファモチジン，ラベプラゾールナトリウムまたは Mi-Acid Maximum Strength Liquid（制酸剤）の併用下または非併用下でパルボシクリブを食後に投与したときの安全性および忍容性を評価する。

16.1.2. 治験デザイン

本治験は，健康被験者の 2 つの並行コホートにおいて，第 1 相，非盲検，3 期，固定投与順序試験として実施した。薬物動態（PK）解析用試料の採取を完了し PK 評価可能となる被験者を少なくとも 12 例確保するため, 28 例の被験者を組み入れることとした（2 つのコホートに各 14 例）。

本治験は以下の 5 つの投与から構成された。

- 投与 A（対照投与）：パルボシクリブカプセル 125 mg 剤を常温の水約 240 mL（8 oz）とともに食後に単回経口投与した。

- 投与 B：パルボシクリブカプセル 125 mg 剤を常温の水約 240 mL（8 oz）とともに食後に単回経口投与する約 10 時間前に，ファモチジン（H2 受容体拮抗薬）20 mg 経口錠を常温の水約 240 mL（8 oz）とともに投与した。さらに，パルボシクリブ投与後約 2 時間にファモチジン（H2 受容体拮抗薬）20 mg 経口錠を室温の水約 240 mL（8 oz）とともに投与した。

- 投与 C：ラベプラゾール（PPI）20 mg 経口錠 2 錠を常温の水約 240 mL（8 oz）とともに反復投与した。コホート 1 の投与期 2 の第 6 日の手順は投与期 3 の第－5 日のラベプラゾール投与までに完了することとし，投与は適宜速やかに食事摂取の有無に関わらず実施した。第－4 日～第 0 日の投与は同時間（午前 5 時頃）に行った。第 1 日はパルボシクリブカプセル 125 mg 剤を常温の水約 240 mL（8 oz）とともに食後単回経口投与前 4 時間にラベプラゾールを投与した。

- 投与 D：Mi-Acid Maximum Strength Liquid（制酸剤）30 mL を投与後約 2 時間にパルボシクリブカプセル 125 mg 剤を常温の水約 240 mL（8 oz）とともに食後単回経口投与した。

- 投与 E：パルボシクリブカプセル 125 mg 剤を常温の水約 240 mL（8 oz）とともに食後に単回経口投与。その投与後約 2 時間に Mi-Acid Maximum Strength Liquid（制酸剤）30 mL を投与した。

Table 16-1 に示すとおり，コホート 1 の被験者には投与 A，B，C をこの固定投与順で投与し，各パルボシクリブ単回投与の間の休薬期間は 10 日間以上とした。コホート 2 の被験者には，投与 A，D，E をこの固定投与順で投与し，各パルボシクリブ単回投与の間の休薬期間は 10 日間以上とした。

Table 16-1. 投与順序（A5481038 試験）

	投与期 1	休薬期間	投与期 2	休薬期間	投与期 3
コホート 1（N=14）	A	各パルボシクリブ投与の間に 10 日間以上	B	各パルボシクリブ投与の間に 10 日間以上	C
コホート 2（N=14）	A		D		E

PPI = プロトンポンプ阻害薬
投与 A（対照投与）：パルボシクリブ 125 mg を食後に単回投与
投与 B：パルボシクリブ 125 mg を食後に単回投与＋ファモチジン（H2 受容体拮抗薬）20 mg 経口錠をパルボシクリブ投与前 10 時間および投与後 2 時間に投与
投与 C：パルボシクリブ 125 mg を食後に単回投与＋ラベプラゾール（PPI）20 mg 経口錠 2 錠を第－5 日～第 0 日およびパルボシクリブ投与前 4 時間に連日投与
投与 D：パルボシクリブ 125 mg を食後に単回投与＋Mi-Acid Maximum Strength Liquid（制酸剤）30 mL をパルボシクリブ投与前 2 時間に投与
投与 E：パルボシクリブ 125 mg を食後に単回投与＋Mi-Acid Maximum Strength Liquid（制酸剤）30 mL をパルボシクリブ投与後 2 時間に投与

予定被験者数：28 例（各コホート 14 例）

16.1.3. 診断および主な組み入れ基準

被験者は，肥満指数が 17.5～30.5 kg/m^2，体重が 50 kg（110 lbs）超，年齢 18～55 歳の健康な男性または妊娠の可能性のない女性とした。

16.1.4. 治験薬，ロット番号，用法および用量

16.1.4.1. 治験薬およびロット番号

治験薬の詳細を Table 16-2 に示す。ファモチジン，ラベプラゾールおよび Mi-Acid Maximum Strength Liquid は治験実施施設にある市販品を使用した[a]。

Table 16-2. 治験薬の詳細（A5481038 試験）

治験薬	ロット番号	処方番号	含量	剤形
パルボシクリブ 125 mg サイズ#0 赤褐色カプセル	13-109097	D1306462	125 mg	カプセル

16.1.4.2. 用法および用量

被験者は，10 時間以上（一晩）にわたる絶食下で，パルボシクリブ投与前の PK 解析用試料の採取後かつ第 1 日のパルボシクリブ投与前約 25 分に，推奨されている中程度の脂肪を含む標準カロリー（500～700 カロリーで，タンパク質，炭水化物および脂肪のカロリー構成比率は，それぞれ約 15%，50%および 35%）の朝食を摂取した。被験者は 20 分以内に朝食を完了し，治験薬は朝食の完了後約 5 分に投与された。被験者はパルボシクリブ投与前に，提供された朝食の 80%以上を摂取し，投与後 4 時間以上絶食を継続した。各投与期の午前 8 時（±2 時間）に治験実施施設のスタッフが常温の水 240 mL とともに治験薬を投与した。被験者は治験薬を噛まずにそのまま飲み込むこととした。

16.1.5. 評価項目

16.1.5.1. 薬物動態の評価項目

全試験期間を通して，パルボシクリブの PK 解析用に約 1.5 mL の血漿が得られる血液試料（4 mL）を，適切なラベルを表示したエチレンジアミン四酢酸二カリウム（K_2EDTA）で処理した採血管に採取した。パルボシクリブの投与前（0），投与後 1，2，4，6，8，12，24，48，72，96 および 120 時間にパルボシクリブの PK 解析用血液試料を採取した。治験依頼者の標準作業手順書（SOP）に従って，バリデーションされた高感度かつ特異的な高速液体クロマトグラフィータンデム質量分析法（HPLC-MS/MS）を使用して，血漿中パルボシクリブ濃度を分析した。

濃度－時間データを用いノンコンパートメント解析により PK パラメータを算出した。PK 解析では，定量下限未満の試料を 0 ng/mL とした[b]。

16.1.5.2. 有効性の評価項目（該当なし）

本治験では有効性の評価を実施しなかった。

[a] 治験総括報告書 9.4.2 項より追記

[b] 治験総括報告書 9.5.4.3 項より追記

16.1.5.3. 安全性の評価項目

パルボシクリブの安全性および忍容性は，有害事象，重篤な有害事象，薬剤誘発性肝障害，バイタルサイン，12 誘導心電図および安全性臨床検査により評価した。臨床検査，バイタルサインおよび心電図について臨床的に重要な検査値異常基準を予め定義した[a]。

16.1.6. 統計解析方法

16.1.6.1. 解析対象集団

本治験への組み入れ後に投与を受け，いずれかの投与期に少なくとも 1 濃度が報告された全被験者を PK 濃度解析対象集団と定義し，いずれかの投与期に少なくとも 1 つの主要な PK パラメータが得られた全被験者を PK パラメータ解析対象集団と定義した。また，少なくとも 1 回の治験薬投与を受けた全被験者を安全性の解析対象とした。

16.1.6.2. 統計解析

薬物動態：

コホート 1 とコホート 2 のデータは別々に解析することとした。

コホート 1 では, 投与を固定効果とし, 被験者をランダム効果とした混合効果モデルを使用して, 対数変換した 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}）（算出可能なデータの場合），0 時間から最終定量可能時間までの血漿中濃度-時間曲線下面積（AUC_{last}）および最高血漿中濃度（C_{max}）を解析した。本モデルから，調整済み平均値の差（試験投与−対照投与）の推定値およびその 90%信頼区間を求めた。調整済み平均値の差およびその 90%信頼区間を逆対数変換し，調整済み幾何平均値の比（試験投与／対照投与）の推定値およびその 90%信頼区間を求めた。投与 A を対照投与とし，投与 B および C を試験投与とした。

コホート 2 では, 投与を固定効果とし, 被験者をランダム効果とした混合効果モデルを使用して, 対数変換した AUC_{inf}（算出可能なデータの場合），AUC_{last} および C_{max} を解析した。本モデルから，調整済み平均値の差（試験投与−対照投与）の推定値およびその 90%信頼区間を求めた。調整済み平均値の差およびその 90%信頼区間を逆対数変換し，調整済み幾何平均値の比（試験投与／対照投与）の推定値およびその 90%信頼区間を求めた。投与 A を対照投与とし，投与 D および E を試験投与とした。

安全性：安全性の評価は治験依頼者の報告基準に従って要約した。

[a] 治験総括報告書 9.5.7.3 項および 9.5.7.4 項より追記

16.2. 試験結果

16.2.1. 被験者の内訳および特性

治験薬投与に割り付けられた全 27 例の被験者（コホート 1 は 14 例，コホート 2 は 13 例）が治験薬の投与を受け，本治験を完了した。全被験者について，PK および安全性の解析を行った（Table 16-3）。

Table 16-3. 被験者の内訳および解析対象集団（A5481038 試験）

	コホート 1		
	パルボシクリブ 単剤	ファモチジン ＋パルボシクリブ	ラベプラゾール ＋パルボシクリブ
割り付け例（N=14）			
投与	14	14	14
治験完了	14	14	14
治験中止	0	0	0
PK 解析			
濃度	14	14	14
PK パラメータ	14	14	14
安全性解析			
有害事象	14	14	14
臨床検査	14	14	14
	コホート 2		
	パルボシクリブ 単剤	パルボシクリブ ＋制酸剤（投与前 2 時間）	パルボシクリブ ＋制酸剤（投与後 2 時間）
割り付け例（N=13）			
投与	13	13	13
治験完了	13	13	13
治験中止	0	0	0
PK 解析			
濃度	13	13	13
PK パラメータ	13	13	13
安全性解析			
有害事象	13	13	13
臨床検査	13	13	13

引用：治験総括報告書 Table 10 例数
PK = 薬物動態

被験者の人口統計学的特性を Table 16-4 に示す。被験者の性別は，全例が男性で，被験者のほとんどが黒人（27 例中 15 例）であった。被験者の年齢および肥満指数の平均値は，それぞれ 34.9 歳（範囲 24～54 歳）および 26.6 kg/m^2（範囲 20.9～30.4 kg/m^2）であった。

Table 16-4. 人口統計学的特性（A5481038 試験）

	全被験者（男性）		
	コホート 1 (N=14)	**コホート 2 (N=13)**	**合計 (N=27)**
年齢（例数，歳）			
18～44	13	12	25
45～64	1	1	2
平均値±標準偏差	34.6±8.1	35.2±7.0	34.9±7.4
範囲	24-54	25-45	24-54
人種（例数）			
白人	1	2	3
黒人	8	7	15
その他	5	4	9
体重（kg）			
平均値±標準偏差	83.7±8.3	81.6±10.7	82.7±9.4
範囲	73.4-99.7	63.3-99.7	63.3-99.7
肥満指数（kg/m^2）[a]			
平均値±標準偏差	27.0±2.6	26.2±2.7	26.6±2.7
範囲	22.3-30.0	20.9-30.4	20.9-30.4
身長（cm）			
平均値±標準偏差	176.4±7.2	176.6±7.8	176.5±7.3
範囲	162-186	162-189	162-189

引用：治験総括報告書 Table 11
a. 体重/(身長 × 0.01)^2

16.2.2. 薬物動態の結果

血漿中パルボシクリブの薬物動態（コホート 1）：

最高血漿中濃度到達時間（T_{max}）の中央値は，パルボシクリブ 125 mg の食後の単回経口投与（対照投与）時で 6.01 時間，ファモチジン（H2 受容体拮抗薬）併用投与（試験投与）時で 6.05 時間，ラベプラゾール（PPI）併用投与（試験投与）時で 8.04 時間であった。終末相の見かけの消失半減期（$t_{½}$）は 3 つの投与で同様な値（23～25 時間）を示した（Table 16-5）。

血漿中パルボシクリブの PK パラメータの投与間比較の要約を Table 16-6 に示す。パルボシクリブ単剤投与（対照投与）時に対するファモチジン併用投与（試験投与）時のパルボシクリブの AUC_{inf} および C_{max} の調整済み幾何平均値の比（試験投与／対照投与）（90%信頼区間）は，それぞれ 96.02%（87.90%, 104.89%）および 95.00%（79.23%, 113.90%）であった。AUC_{inf} の比の 90%信頼区間は生物学的同等性判定基準（80%～125%）の範囲内に含まれていたが，C_{max} では生物学的同等性判定基準の範囲の下限を下回っていた。

パルボシクリブ単剤投与（対照投与）時に対するラベプラゾール併用投与（試験投与）時のパルボシクリブの AUC_{inf} および C_{max} の調整済み幾何平均値の比（試験投与／対照投与）（90%信頼区間）は，それぞれ 86.85%（79.50%, 94.87%）および 59.18%（49.36%, 70.95%）であった。AUC_{inf} および C_{max} の比の 90%信頼区間はいずれも生物学的同等性判定基準（80%～125%）の範囲内に含まれていなかった。

パルボシクリブを食後に単剤投与したときの AUC_{inf} および C_{max} のばらつきは低く，変動係数（%CV）はいずれも 15%～20%の範囲であった。パルボシクリブを食後にファモチジンまたはラ

ベプラゾールと併用投与したときのAUC_{inf}およびC_{max}のばらつきはやや上昇し，変動係数（%CV）はいずれも 28%～44%の範囲であった（Table 16-5）。

Table 16-5. 各投与方法で単回経口投与したときの血漿中パルボシクリブの PK パラメータの要約：コホート 1（A5481038 試験）

	投与別パラメータ要約統計量 [a]		
パラメータ（単位）	パルボシクリブ 単剤 (N=14)	ファモチジン ＋パルボシクリブ (N=14)	ラベプラゾール ＋パルボシクリブ (N=14)
n	14	14	14
AUC_{inf} (ng•h/mL)	1574 (20)	1512 (28)	1367 (29)
AUC_{last} (ng•h/mL)	1524 (20)	1455 (28)	1302 (28)
T_{last} (h)	120 (96.0-120)	120 (96.0-120)	120 (96.0-120)
C_{max} (ng/mL)	51.21 (15)	48.65 (38)	30.30 (44)
T_{max} (h)	6.01 (6.00-8.00)	6.05 (6.00-12.0)	8.04 (6.00-24.1)
$t_{½}$ (h)	22.64 ± 3.3475	23.44 ± 3.6441	24.99 ± 4.2411
CL/F (L/h)	79.31 (20)	82.69 (28)	91.37 (29)
V_z/F (L)	2567 (15)	2768 (28)	3260 (23)

%CV = 変動係数（%），AUC_{inf} = 0 時間から無限大時間までの血漿中濃度-時間曲線下面積，AUC_{last} = 0 時間から最終定量可能時間までの血漿中濃度-時間曲線下面積，CL/F = 見かけの経口クリアランス，C_{max} = 最高血漿中濃度， n = $t_{½}$，AUC_{inf}，CL/F および V_z/F の評価例数，PK = 薬物動態，$t_{½}$ = 終末相における消失半減期，T_{last} = 最終定量可能時間，T_{max} = 最高血漿中濃度到達時間，V_z/F = 見かけの分布容積

a. T_{max} および T_{last} は中央値（範囲），$t_{½}$は算術平均値（±標準偏差），その他は幾何平均値（幾何%CV）で示した。

Table 16-6. 血漿中パルボシクリブの PK パラメータの投与間比較の要約：コホート 1（A5481038 試験）

	調整済み幾何平均値		調整済み平均値の比	比の 90% CI [a]
パラメータ（単位）	試験投与	対照投与	（試験投与／対照投与）[a]	
パルボシクリブ単剤（対照投与）に対するファモチジン＋パルボシクリブ（試験投与）				
AUC_{inf} (ng•h/mL)	1512	1574	96.02	(87.90, 104.89)
AUC_{last} (ng•h/mL)	1455	1524	95.50	(87.25, 104.54)
C_{max} (ng/mL)	48.65	51.21	95.00	(79.23, 113.90)
パルボシクリブ単剤（対照投与）に対するラベプラゾール＋パルボシクリブ（試験投与）				
AUC_{inf} (ng•h/mL)	1367	1574	86.85	(79.50, 94.87)
AUC_{last} (ng•h/mL)	1302	1524	85.43	(78.05, 93.52)
C_{max} (ng/mL)	30.30	51.21	59.18	(49.36, 70.95)

AUC_{inf} = 0 時間から無限大時間までの血漿中濃度-時間曲線下面積，AUC_{last} = 0 時間から最終定量可能時間までの血漿中濃度-時間曲線下面積，C_{max} = 最高血漿中濃度，CI = 信頼区間，PK = 薬物動態

a. 比およびその 90% CI は百分率（%）で示した。

血漿中パルボシクリブの薬物動態（コホート 2）：

投与前 2 時間または投与後 2 時間における制酸剤の投与の併用下でパルボシクリブ 125 mg を食後に単回経口投与したときの T_{max} の中央値は，パルボシクリブの投与が制酸剤投与の前後にかかわらず，わずかに延長した。T_{max} の中央値は，パルボシクリブの食後の単剤投与時で 6.03 時間，投与前 2 時間の制酸剤併用投与時で 8.00 時間，投与後 2 時間の制酸剤併用投与時で 8.00 時間であった。$t_{½}$は 3 つの投与で同様な値（22～23 時間）を示した（Table 16-7）。

血漿中パルボシクリブの PK パラメータの投与間比較の要約を Table 16-8 に示す。パルボシクリブ単剤投与（対照投与）時に対する投与前 2 時間の制酸剤の併用投与（試験投与）時のパルボシクリブの AUC_{inf} および C_{max} の調整済み幾何平均値の比（試験投与／対照投与）（90%信頼区間）は，それぞれ 105.86%（100.53%, 111.47%）および 96.07%（89.93%, 102.62%）であった。AUC_{inf} および C_{max} の比の 90%信頼区間はいずれも生物学的同等性判定基準（80%～125%）の範囲内に含まれていた。

パルボシクリブ単剤投与（対照投与）時に対する投与後 2 時間の制酸剤の併用投与（試験投与）時のパルボシクリブの AUC_{inf} および C_{max} の調整済み幾何平均値の比（試験投与／対照投与）（90%信頼区間）は，それぞれ 105.15%（99.86%, 110.72%）および 95.79%（89.67%, 102.32%）であった。AUC_{inf} および C_{max} の比の 90%信頼区間はいずれも生物学的同等性判定基準（80%～125%）の範囲内に含まれていた。

AUC_{inf} および C_{max} のばらつきはすべての投与で低く，変動係数（%CV）はいずれも 15%～26%の範囲で同様な値を示した（Table 16-7）。

Table 16-7. 各投与方法で単回経口投与したときの血漿中パルボシクリブの PK パラメータの要約：コホート 2（A5481038 試験）

	投与別パラメータ要約統計量 [a]		
パラメータ（単位）	パルボシクリブ単剤 (N=13)	パルボシクリブ＋制酸剤（投与前 2 時間） (N=13)	パルボシクリブ＋制酸剤（投与後 2 時間） (N=13)
n	13	13	13
AUC_{inf} (ng•h/mL)	1787 (21)	1892 (16)	1879 (21)
AUC_{last} (ng•h/mL)	1738 (21)	1841 (15)	1823 (21)
T_{last} (h)	120 (96.0-120)	120 (96.0-120)	120 (96.1-120)
C_{max} (ng/mL)	62.48 (21)	60.02 (16)	59.84 (26)
T_{max} (h)	6.03 (6.00-12.0)	8.00 (6.00-8.00)	8.00 (6.00-12.0)
$t_{½}$ (h)	22.11 ± 2.3479	21.88 ± 2.3102	22.64 ± 2.5247
CL/F (L/h)	69.93 (21)	66.07 (16)	66.52 (21)
V_z/F (L)	2218 (22)	2073 (15)	2160 (21)

%CV = 変動係数（%），AUC_{inf} = 0 時間から無限大時間までの血漿中濃度−時間曲線下面積，AUC_{last} = 0 時間から最終定量可能時間までの血漿中濃度-時間曲線下面積，CL/F = 見かけの経口クリアランス，C_{max} = 最高血漿中濃度，n = $t_{½}$，AUC_{inf}，CL/F および V_z/F の評価例数，PK = 薬物動態，$t_{½}$ = 終末相における消失半減期，T_{last} = 最終定量可能時間，T_{max} = 最高血漿中濃度到達時間，V_z/F = 見かけの分布容積

a. T_{max} および T_{last} は中央値（範囲），$t_{½}$は算術平均値（±標準偏差），その他は幾何平均値（幾何%CV）で示した。

Table 16-8. 血漿中パルボシクリブの PK パラメータの投与間比較の要約（コホート 2, A5481038 試験）

パラメータ（単位）	調整済み幾何平均値		調整済み平均値の比（試験投与／対照投与）[a]	比の 90% CI [a]
	試験投与	対照投与		
パルボシクリブ単剤（対照投与）に対するパルボシクリブ＋制酸剤（投与前 2 時間）（試験投与）				
AUC_{inf} (ng•h/mL)	1892	1787	105.86	(100.53, 111.47)
AUC_{last} (ng•h/mL)	1841	1738	105.96	(100.58, 111.63)
C_{max} (ng/mL)	60.02	62.48	96.07	(89.93, 102.62)
パルボシクリブ単剤（対照投与）に対するパルボシクリブ＋制酸剤（投与後 2 時間）（試験投与）				
AUC_{inf} (ng•h/mL)	1879	1787	105.15	(99.86, 110.72)
AUC_{last} (ng•h/mL)	1823	1738	104.90	(99.57, 110.52)
C_{max} (ng/mL)	59.84	62.48	95.79	(89.67, 102.32)

AUC_{inf} = 0 時間から無限大時間までの血漿中濃度-時間曲線下面積，AUC_{last} = 0 時間から最終定量可能時間までの血漿中濃度-時間曲線下面積，C_{max} = 最高血漿中濃度，CI = 信頼区間，PK = 薬物動態
a. 比およびその 90% CI は百分率（%）で示した。

16.2.3. 有効性の結果（該当なし）

本治験では有効性の評価を実施しなかった。

16.2.4. 安全性の結果

本治験中に死亡，重篤な有害事象，重度の有害事象，有害事象による投与中止，減量または休薬はなかった（Table 16-9）。その他の有害事象として 1 例の被験者のパートナーの妊娠（MedDRA 基本語：父親経由の曝露）が発現した。本事象の重症度は軽度であり，治験責任医師により治験薬と関連なしと判断された。

Table 16-9. 有害事象の要約（A5481038 試験）

	コホート 1					
	パルボシクリブ 単剤 (N=14)		ファモチジン ＋パルボシクリブ (N=14)		ラベプラゾール ＋パルボシクリブ (N=14)	
	因果関係を問わない	治験薬と関連あり	因果関係を問わない	治験薬と関連あり	因果関係を問わない	治験薬と関連あり
有害事象発現件数	4	1	6	2	10	2
有害事象発現例数	2	1	5	2	5	2
重篤な有害事象発現例数	0	0	0	0	0	0
重度の有害事象発現例数	0	0	0	0	0	0
有害事象により投与を中止した例数	0	0	0	0	0	0
有害事象により減量または休薬した例数	0	0	0	0	0	0
	コホート 2					
	パルボシクリブ 単剤 (N=13)		パルボシクリブ ＋制酸剤（投与前 2 時間） (N=13)		パルボシクリブ ＋制酸剤（投与後 2 時間） (N=13)	
	因果関係を問わない	治験薬と関連あり	因果関係を問わない	治験薬と関連あり	因果関係を問わない	治験薬と関連あり
有害事象発現件数	2	2	2	1	1	1
有害事象発現例数	1	1	1	1	1	1
重篤な有害事象発現例数	0	0	0	0	0	0
重度の有害事象発現例数	0	0	0	0	0	0
有害事象により投与を中止した例数	0	0	0	0	0	0
有害事象により減量または休薬した例数	0	0	0	0	0	0

引用：治験総括報告書 Table 16

16.2.4.1. 有害事象

コホート 1 で発現した有害事象は，パルボシクリブ単剤投与で 2 例（14.3%）4 件であり，そのうち 1 件は治験責任医師により治験薬と関連があると判断された。ファモチジン＋パルボシクリブ併用投与により発現した有害事象は，5 例（35.7%）6 件であり，そのうち 2 件は治験責任医師により治験薬と関連があると判断された。また，ラベプラゾール＋パルボシクリブ併用投与により発現した有害事象は 5 例（35.7%）10 件であり，そのうち 2 件は治験責任医師により治験薬と関連があると判断された。

コホート 2 で発現した有害事象は，パルボシクリブ単剤投与で 1 例（7.7%）2 件であり，いずれも治験責任医師により治験薬と関連があると判断された。パルボシクリブ＋制酸剤（パルボシクリブ投与前 2 時間）併用投与により発現した有害事象は 1 例（7.7%）2 件であり，そのうち 1 件は治験責任医師により治験薬と関連があると判断された。パルボシクリブ＋制酸剤（パルボシクリブ投与後 2 時間）併用投与により発現した有害事象は 1 例（7.7%）1 件であり，治験責任医師により治験薬と関連があると判断された。

すべての有害事象の重症度は軽度であり，コホート 1 で発現した 1 例の父親経由の曝露（当該被験者のパートナーの妊娠が判明）を除き，回復が認められた。

コホート 1 では，因果関係を問わない主な有害事象（被験者 2 例以上で報告）は，腹部膨満［ファモチジン＋パルボシクリブ併用投与およびラベプラゾール＋パルボシクリブ併用投与，各 2 例（14.3%）］，下痢［パルボシクリブ単剤投与，ファモチジン＋パルボシクリブ併用投与およびラベプラゾール＋パルボシクリブ併用投与，各 1 例（7.1%）］，および肉離れ［パルボシクリブ単剤投与，2 例（14.3%）］であった。治験薬と関連がある主な有害事象（被験者 2 例以上で報告）は，腹部膨満［ファモチジン＋パルボシクリブ併用投与およびラベプラゾール＋パルボシクリブ併用投与，各 1 例（7.1%）］であった。

コホート 2 では，因果関係を問わない主な有害事象（被験者 2 例以上で報告）は，胃腸音異常［パルボシクリブ単剤投与およびパルボシクリブ＋制酸剤（パルボシクリブ投与後 2 時間）併用投与，各 1 例（7.7%）］であり，いずれも治験責任医師により治験薬と関連があると判断された。

本治験で発現した有害事象を Table 16-10 に示す。

Table 16-10. 有害事象（A5481038 試験）

器官別大分類 基本語 MedDRA/J v17.1[a]	コホート 1 パルボシクリブ 単剤 (N=14) 因果関係を問わない	治験薬と関連あり	ファモチジン＋パルボシクリブ (N=14) 因果関係を問わない	治験薬と関連あり	ラベプラゾール＋パルボシクリブ (N=14) 因果関係を問わない	治験薬と関連あり
有害事象発現例数	2	1	5	2	5	2
胃腸障害	1	0	3	2	3	1
腹部不快感	0	0	0	0	1	0
腹部膨満	0	0	2	1	2	1
肛門直腸不快感	0	0	0	0	1	0
下痢	1	0	1	1	1	0
悪心	0	0	0	0	1	0
一般・全身障害および投与部位の状態	1	1	0	0	1	0
疲労	1	1	0	0	0	0
熱感	0	0	0	0	1	0
感染症および寄生虫症	0	0	0	0	1	0
上気道感染	0	0	0	0	1	0
傷害，中毒および処置合併症	2	0	2	0	0	0
擦過傷	0	0	1	0	0	0
父親経由の曝露	0	0	1	0	0	0
肉離れ	2	0	0	0	0	0
代謝および栄養障害	0	0	1	0	0	0
食欲減退	0	0	1	0	0	0
神経系障害	0	0	0	0	1	1
体位性めまい	0	0	0	0	1	1
皮膚および皮下組織障害	0	0	0	0	1	0
そう痒症	0	0	0	0	1	0

器官別大分類 基本語 MedDRA/J v17.1[a]	コホート 2 パルボシクリブ 単剤 (N=13) 因果関係を問わない	治験薬と関連あり	パルボシクリブ＋制酸剤（投与前 2 時間） (N=13) 因果関係を問わない	治験薬と関連あり	パルボシクリブ＋制酸剤（投与後 2 時間） (N=13) 因果関係を問わない	治験薬と関連あり
有害事象発現例数	1	1	1	1	1	1
胃腸障害	1	1	1	1	1	1
腹部膨満	0	0	1	1	0	0
便習慣変化	1	1	0	0	0	0
胃腸音異常	1	1	0	0	1	1
神経系障害	0	0	1	0	0	0
頭痛	0	0	1	0	0	0

引用：治験総括報告書 Table 16，Table 17 例数

a. 解析時のコーディングには MedDRA (version 17.0) を用いた。

16.2.4.2. 死亡（該当なし）

本治験において，死亡例は認められなかった。

16.2.4.3. 重篤な有害事象（該当なし）

本治験において，重篤な有害事象は認められなかった。

16.2.4.4. 有害事象による投与中止（該当なし）

本治験において，有害事象による投与中止は認められなかった。

16.2.4.5. 臨床検査，バイタルサインおよび心電図

16.2.4.5.1. 臨床検査

コホート 1 では，臨床的に重要な臨床検査値異常が，パルボシクリブ単剤投与で 2 例，ファモチジン＋パルボシクリブ併用投与で 3 例およびラベプラゾール＋パルボシクリブ併用投与で 3 例に認められた。最もよくみられた臨床検査値異常は，好中球比低下（パルボシクリブ単剤投与 2 例，ファモチジン＋パルボシクリブ併用投与 2 例およびラベプラゾール＋パルボシクリブ併用投与 1 例），好中球（絶対好中球数）減少（3 つの投与で各 1 例），好酸球比増加（3 つの投与で各 1 例），好塩基球比増加（パルボシクリブ単剤投与およびラベプラゾール＋パルボシクリブ併用投与，各 1 例），単球比増加（ラベプラゾール＋パルボシクリブ併用投与 1 例），および尿中ビリルビン陽性（ファモチジン＋パルボシクリブ併用投与 1 例）であった。

コホート 2 では，臨床的に重要な臨床検査値異常が，3 つの投与で各 3 例に認められた。最もよくみられた臨床検査値異常は，好塩基球比増加［パルボシクリブ単剤投与 2 例，パルボシクリブ＋制酸剤（パルボシクリブ投与前 2 時間）併用投与 2 例，パルボシクリブ＋制酸剤（パルボシクリブ投与後 2 時間）併用投与 1 例］，好中球（絶対好中球数）減少（3 つの投与で各 1 例），ならびに平均血小板容積減少および尿中血液陽性［それぞれ，パルボシクリブ＋制酸剤（パルボシクリブ投与後 2 時間）併用投与 1 例］であった。

いずれの臨床検査値異常も，治験責任医師により臨床的に重要と判断された，または有害事象として報告されたものはなかった。

16.2.4.5.2. バイタルサインおよび心電図

いずれのバイタルサインも臨床的に重要な検査値異常基準に該当するものはなかった。いずれの心電図も，臨床的に重要な検査値異常基準または規定したカテゴリー基準を満たす心電図間隔の延長に該当するものはなかった。治験責任医師により有害事象として報告されたバイタルサインおよび心電図はなかった。

16.3. 結論

- ファモチジン（H2 受容体拮抗薬）のパルボシクリブ投与前 10 時間および投与後 2 時間での併用投与により，パルボシクリブ単剤投与時と比較してパルボシクリブの曝露量は影響されなかった。パルボシクリブ単剤投与（対照投与）時に対するファモチジンとパルボシクリブの併用投与（試験投与）時のパルボシクリブの AUC_{inf} および C_{max} の調整済み幾何平均値の比（試験投与／対照投与）（90%信頼区間）は，それぞれ 96.02%（87.90%, 104.89%）および 95.00%（79.23%, 113.90%）であった。

- ラベプラゾールナトリウム（PPI）のパルボシクリブ投与前 6 日間連日および投与前 4 時間での併用投与により，C_{max} は 41%低下したが，AUC_{inf} の減少は限定的（13%）であった。パルボシクリブ単剤投与（対照投与）時に対するラベプラゾールとパルボシクリブの併用投与（試験投与）時のパルボシクリブの AUC_{inf} および C_{max} の調整済み幾何平均値の比（試験投与／対

照投与）（90%信頼区間）は，それぞれ 86.85%（79.50%, 94.87%）および 59.18%（49.36%, 70.95%）であった。

- Mi-Acid Maximum Strength Liquid（制酸剤）のパルボシクリブ投与前 2 時間での併用投与により，パルボシクリブ単剤投与時と比較してパルボシクリブの曝露量は影響されなかった。AUC_{inf}およびC_{max}の調整済み幾何平均値の比の 90%信頼区間はいずれも完全に生物学的同等性判定基準（80%～125%）の範囲内に含まれていた。パルボシクリブ単剤投与（対照投与）時に対する投与前 2 時間の治験実施施設で入手可能な市販制酸剤の併用投与（試験投与）時のパルボシクリブの AUC_{inf}および C_{max}の調整済み幾何平均値の比（試験投与／対照投与）（90%信頼区間）は，それぞれ 105.86%（100.53%, 111.47%）および 96.07%（89.93%, 102.62%）であった。

- Mi-Acid Maximum Strength Liquid（制酸剤）のパルボシクリブ投与後 2 時間での併用投与により，パルボシクリブ単剤投与時と比較してパルボシクリブの曝露量は影響されなかった。AUC_{inf}およびC_{max}の調整済み幾何平均値の比の 90%信頼区間はいずれも完全に生物学的同等性判定基準（80%～125%）の範囲内に含まれていた。パルボシクリブ単剤投与（対照投与）時に対する投与後 2 時間の治験実施施設で入手可能な市販制酸剤の併用投与（試験投与）時のパルボシクリブの AUC_{inf}および C_{max}の調整済み幾何平均値の比（試験投与／対照投与）（90%信頼区間）は，それぞれ 105.15%（99.86%, 110.72%）および 95.79%（89.67%, 102.32%）であった。

- 健康被験者において，ファモチジン 20 mg，ラベプラゾールナトリウム 40 mg または Mi-Acid Maximum Strength Liquid 30 mL の併用下または非併用下でパルボシクリブ 125 mg を食後に単回経口投与したときの安全性および忍容性は良好であった。

17. A5481039 試験（評価資料：5.3.3.4.7）

治験の標題：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

17.1. 試験概要

治験実施施設：1 施設（米国）

公表文献：なし

治験期間：2014 年 10 月 17 日～2014 年 12 月 19 日

開発段階：第 1 相

17.1.1. 目的

主要目的：

- 健康被験者において，パルボシクリブ 125 mg を食後に単回経口投与したときの薬物動態（PK）に対するモダフィニル［中程度のチトクローム P450（CYP）3A 誘導薬］の反復投与の影響を評価する。
- 健康被験者において，パルボシクリブ 125 mg を食後に単回経口投与したときの PK に対するピオグリタゾン（弱い CYP3A 誘導薬）の反復投与の影響を評価する。

副次目的：

- 健康被験者において，モダフィニルまたはピオグリタゾン反復投与の併用下または非併用下でパルボシクリブ 125 mg を単回投与したときの安全性および忍容性を評価する。

探索的目的：

- 健康被験者において，内因性バイオマーカーとして尿中 6–β–ヒドロキシコルチゾール／コルチゾール比を用いて，モダフィニルまたはピオグリタゾンを介した CYP3A 誘導を評価する。

17.1.2. 治験デザイン

本治験は，健康被験者において，パルボシクリブの PK に対するモダフィニル（中程度の CYP3A 誘導薬）またはピオグリタゾン（弱い CYP3A 誘導薬）の反復投与の影響を評価する第 1 相，非盲検，2 コホート，2 期，固定投与順序試験として実施した。本治験は，初めにコホート 1（モダフィニル併用）を評価し，その後，コホート 1 の PK データの予備的解析を用いて，コホート 2（ピオグリタゾン併用）の評価の要否を決定する段階的アプローチで実施した。

コホート 1：パルボシクリブ単剤投与（第 1 期）およびパルボシクリブ＋モダフィニル併用投与（第 2 期）

スクリーニング評価は第 1 期のパルボシクリブの初回投与前 28 日以内に行った。被験者は治験第 0 日に Pfizer Clinical Research Unit（PCRU）に入院し，第 4 日の投与後 72 時間の PK 解析用試料採取が完了するまでの少なくとも 4 日間 PCRU に入院し，その後は退院することを可能とした。その後 2 回（第 5 日および第 6 日）は第 1 期の PK 解析用の試料を外来で採取した。また，治験責任医師の判断により，第 1 期の第 6 日まで入院を継続することも可能とした。コホート 1 の被験者の治験期間（スクリーニングを除く）は約 39 日を予定した。

コホート 2：パルボシクリブ単剤投与（第 1 期）およびパルボシクリブ＋ピオグリタゾン併用投与（第 2 期）

スクリーニング評価は第 1 期のパルボシクリブの初回投与前 28 日以内に行うこととした。被験者は治験第 0 日に PCRU に入院し，第 4 日の投与後 72 時間の PK 解析用試料採取が完了するまでの少なくとも 4 日間 PCRU に入院し，その後は退院することを可能とした。その後 2 回（第 5 日および第 6 日）は第 1 期の PK 解析用の試料を外来で採取することとした。また，治験責任医師の判断により，第 1 期の第 6 日まで入院を継続することも可能とした。コホート 2 の被験者の治験期間（スクリーニングを除く）は約 26 日を予定した。

予定被験者数：28 例（各コホート 14 例）

17.1.3. 診断および主な組入れ基準

被験者は，肥満指数が 17.5～30.5 kg/m^2，体重が 50 kg（110 lbs）超，年齢 18～55 歳の健康な男性および妊娠の可能性のない健康な女性とした。

17.1.4. 治験薬，ロット番号，用法および用量，投与期間

17.1.4.1. 治験薬およびロット番号

治験薬の詳細を Table 17-1 に示す。モダフィニル 200 mg 錠およびピオグリタゾン 45 mg 錠は PCRU にある市販品を使用した[a]。

Table 17-1. 治験薬の詳細（A5481039 試験）

治験薬	ベンダー ロット番号	ファイザー ロット番号	含量	剤形
パルボシクリブ 125 mg サイズ#0 赤褐色カプセル	G34566	13-109097	125 mg	カプセル

[a] 治験総括報告書 9.4.2 項より追記

17.1.4.2. 用法および用量

投与 A：パルボシクリブ単剤投与（第 1 期，コホート 1 およびコホート 2）

10 時間以上（一晩）にわたる絶食下で，パルボシクリブ投与前の PK 解析用試料を採取した。その後，第 1 期第 1 日のパルボシクリブ投与前約 30 分に，中程度の脂肪を含み，かつ標準カロリーの朝食の摂取を開始した。被験者は食事を 20 分以内に完了し，治験薬は食事の完了後約 10 分以内に投与した。被験者はパルボシクリブ投与前に，提供された朝食の 80%以上を摂取することとした。パルボシクリブ 125 mg は常温の水約 240 mL とともに単回経口投与した。被験者は治験薬を飲み込む前に加工または噛んだりせずにそのまま飲み込み，投与後 4 時間以上絶食を継続することとした。

投与 B：パルボシクリブ＋モダフィニル併用投与（第 2 期，コホート 1）

第 2 期に，コホート 1 の被験者は，第 1 日から第 7 日はモダフィニル 200 mg（200 mg 錠×1 錠）1 日 1 回, 第 8 日から第 32 日はモダフィニル 400 mg（200 mg 錠×2 錠）1 日 1 回にて投与された。モダフィニルは，第 2 期の第 28 日を除き，食事の前後を問わずに投与可能とした。第 2 期の第 28 日には, 中程度の脂肪を含み, かつ標準カロリーの食事後に, パルボシクリブと併用投与した。第 2 期第 1 日は，PCRU でコホート 1 の被験者にモダフィニル 200 mg 錠を経口投与する場合，外来（被験者が第 1 期の第 4 日に退院している場合）または第 1 期の第 6 日の退院前に投与した。第 2 期第 1 日のモダフィニル投与前に第 1 期の評価がすべて完了する場合は，治験責任医師の判断により，第 1 期の第 6 日と第 2 期の第 1 日を同一日とした。

第 1 日ならびに第 8 日，第 15 日，第 22 日および第 27 日から第 32 日までは，午前 8 時（±2 時間）に PCRU のスタッフの前で投与した。

その他の治験日（第 2 日から第 7 日まで，第 9 日から第 14 日まで，第 16 日から第 21 日まで，および第 23 日から第 26 日まで）のモダフィニルは 1 日 1 回，午前 10 時（±4 時間）に各被験者自身が自宅で服用し，被験者は，提供された投与日誌に投与した日，時間および錠数を記録することとした。

第 2 期の投与 B コホート 1 の被験者は，第 1 日から第 27 日までモダフィニルを 1 日 1 回投与され，引き続き，第 2 期第 32 日朝の投与までの 120 時間にわたるパルボシクリブの PK 解析用試料採取の期間中もモダフィニル 400 mg（200 mg 錠×2 錠）を 1 日 1 回経口投与された。

第 2 期第 28 日に，コホート 1 の被験者は，モダフィニル（200 mg 錠×2 錠）およびパルボシクリブ（125 mg 単回経口投与）の併用投与前約 30 分に，中程度の脂肪を含み，かつ標準カロリーの朝食の摂取を開始した。治験薬（モダフィニルおよびパルボシクリブ）は常温の水約 240 mL とともに投与した。各期のパルボシクリブはほぼ同時刻に投与した。被験者は治験薬を飲み込む前に加工または噛んだりせずにそのまま飲み込み，第 28 日は，モダフィニルおよびパルボシクリブ投与後 4 時間以上絶食を継続することとした。

投与 C：パルボシクリブ＋ピオグリタゾン併用投与（第 2 期，コホート 2）

第 2 期に，コホート 2 の被験者は，第 1 日から第 19 日はピオグリタゾン 45 mg（45 mg 錠×1 錠）1 日 1 回にて投与することとした。ピオグリタゾンは，第 2 期第 15 日を除き，食事の前後を問わ

ずに投与可能としたが，第 2 期第 15 日には，中程度の脂肪を含み，かつ標準カロリーの食事後に，パルボシクリブと併用投与することとした。

第 2 期第 1 日は，PCRU でコホート 2 の被験者にピオグリタゾン 45 mg 錠を経口投与する場合，外来（被験者が第 1 期の第 4 日に退院している場合）または第 1 期の第 6 日の退院前に投与することとした。第 2 期第 1 日，第 8 日，および第 14 日から第 19 日までは，午前 8 時（±2 時間）に PCRU のスタッフの前でピオグリタゾンを投与することとした。

その他の治験日（第 2 日から第 7 日までおよび第 9 日から第 13 日まで）のピオグリタゾンは 1 日 1 回午前 10 時（±4 時間）に，各被験者自身が自宅で服用することとした。

第 2 期第 15 日に，コホート 2 の被験者は，ピオグリタゾン（45 mg 錠×1 錠）およびパルボシクリブ（125 mg 単回経口投与）の併用投与前約 30 分に，中程度の脂肪を含み，かつ標準カロリーの朝食を開始することとした。治験薬（ピオグリタゾンおよびパルボシクリブ）は常温の水約 240 mL とともに投与することとした。各期のパルボシクリブはほぼ同時刻に投与することとした。被験者は治験薬を飲み込む前に加工または噛んだりせずにそのまま飲み込み，第 15 日は，ピオグリタゾンおよびパルボシクリブ投与後 4 時間以上絶食を継続することとした。

17.1.5. 評価項目

17.1.5.1. 薬物動態の評価項目

パルボシクリブ：

PK 解析用に約 1.5 mL の血漿が得られる血液試料（4 mL）を，適切なラベルを表示し，かつエチレンジアミン四酢酸二カリウム（K_2EDTA）で処理した採血管に採取した。コホート 1 およびコホート 2 の第 1 期には，投与前（朝食前），パルボシクリブ投与後 1，2，4，6，8，12，24，48，72, 96 および 120 時間に試料を採取することとした。コホート 1 およびコホート 2 の第 2 期には，投与前，パルボシクリブ投与後 1，2，4，6，8，12，24，36，48，60，72，96 および 120 時間に試料を採取することとした。治験依頼者の標準作業手順書に従って，バリデーションされた高感度かつ特異的な高速液体クロマトグラフィータンデム質量分析法（HPLC-MS/MS）を使用して，血漿中パルボシクリブ濃度を分析することとした。

モダフィニルおよびモダフィニルスルホン：

コホート 1 では第 2 期のみに，第 2 期の該当日（第 8 日，第 15 日，第 22 日，第 27 日および第 28 日）のモダフィニル投与前約 15 分にトラフ時の試料として約 1.5 mL の血漿が得られる血液試料（4 mL）を，適切なラベルを表示し，かつヘパリンリチウムで処理した採血管に採取した。治験依頼者の標準作業手順書に従って，バリデーションされた高感度かつ特異的な HPLC-MS/MS を使用して，血漿中モダフィニルおよびモダフィニルスルホン濃度を分析した。

濃度–時間データを用いノンコンパートメント解析により，各被験者および投与別にパルボシクリブ，モダフィニルおよびモダフィニルスルホンの PK パラメータを算出した。PK 解析では，定量下限未満の試料を 0 ng/mL とした[a]。

ピオグリタゾン，ピオグリタゾンのケト誘導体およびピオグリタゾンのヒドロキシ誘導体：

コホート 2 では第 2 期のみに，第 2 期の該当日（第 8 日，第 14 日および第 15 日）のピオグリタゾン投与前約 15 分にトラフ時の試料として約 1.5 mL の血漿が得られる血液試料（4 mL）を，適切なラベルを表示し，かつ K_2EDTA で処理した採血管に採取することとした。治験依頼者の標準作業手順書に従って，バリデーションされた高感度かつ特異的な HPLC-MS/MS を使用して，血漿中ピオグリタゾン，ピオグリタゾンのケト誘導体およびピオグリタゾンのヒドロキシ誘導体濃度を分析することとした。

17.1.5.2. 薬力学の評価項目

第 1 期の第 1 日および第 4 日（コホート 1 およびコホート 2），第 2 期の第 28 日および第 31 日（コホート 1），ならびに第 2 期の第 15 日および第 18 日（コホート 2）の午前 7 時頃，早朝第一尿排尿時に約 5 mL の尿を採取し，尿中 6–β–ヒドロキシコルチゾール／コルチゾール比を測定することとした。第 2 期の第 22 日（コホート 1）には，自宅で午前 7 時（±4 時間），早朝第一尿排尿時, および PCRU で第一尿排尿時に約 5 mL の尿を採取し, 尿中 6–β–ヒドロキシコルチゾール／コルチゾール比を測定した。尿は十分に混合し，適切なラベルを表示したスクリューキャップ付きポリプロピレン製試験管に移し，治験依頼者の標準作業手順書に従って，バリデーションされた高感度かつ特異的な HPLC-MS/MS を使用して，コルチゾールおよび 6–β–ヒドロキシコルチゾールを分析した。

17.1.5.3. 有効性の評価項目（該当なし）

本治験では有効性評価を実施しなかった。

17.1.5.4. 安全性の評価項目

安全性は，有害事象，重篤な有害事象，薬剤誘発性肝障害，身体的検査，バイタルサイン，12 誘導心電図および安全性臨床検査により評価した。臨床検査，バイタルサインおよび心電図について臨床的に重要な検査値異常基準を予め定義した[b]。

17.1.6. 統計解析方法

17.1.6.1. 解析対象集団

本治験への組み入れ後に投与を受け，少なくとも 1 つのパルボシクリブ濃度が報告されたすべての被験者を PK 濃度解析対象集団と定義し，少なくとも 1 つの主要な PK パラメータが得られた

[a] 治験総括報告書 9.5.4.3 項より追記

[b] 治験総括報告書 9.5.7.3 項および 9.5.7.4 項より追記

すべての被験者を PK パラメータ解析対象集団と定義した。また，少なくとも 1 回の治験薬投与を受けたすべての被験者を安全性の解析対象とした。

17.1.6.2. 統計解析

薬物動態：各コホートを別々に，投与を固定効果とし，被験者をランダム効果とした混合効果モデルを使用して，対数変換したパルボシクリブの 0 時間から無限大時間までの血漿中濃度-時間曲線下面積（AUC_{inf}），0 時間から最終定量可能時間までの血漿中濃度-時間曲線下面積（AUC_{last}）および最高血漿中濃度（C_{max}）を解析することとした。本モデルから，調整済み平均値の差（試験投与–対照投与）の推定値およびその 90%信頼区間を求めた。調整済み平均値の差およびその 90%信頼区間を逆対数変換し，調整済み幾何平均値の比（試験投与／対照投与）の推定値およびその 90%信頼区間を求めた。パルボシクリブ単剤投与（投与 A）を対照投与とし，パルボシクリブ＋モダフィニル併用投与（投与 B）またはパルボシクリブ＋ピオグリタゾン併用投与（投与 C）を試験投与とすることとした。

PK パラメータ［パルボシクリブの AUC_{inf}，C_{max}，AUC_{last}，C_{max} 到達時間（T_{max}），最終定量可能時間（T_{last}），終末相における消失半減期（$t_{½}$），見かけの経口クリアランス（CL/F），および見かけの分布容積（V_z/F）］は投与およびコホート別に記述的に要約することとした。AUC_{inf}，AUC_{last} および C_{max} については，個々の被験者のパラメータを投与およびコホート別にプロットした。血漿中濃度は PK 試料採取時間，投与およびコホート別に一覧表を作成し，記述的に要約した。個々の被験者および要約した血漿中濃度–時間プロファイル（中央値および平均値）は投与およびコホート別にプロットした。試料採取時間別の要約統計量および中央値のプロットでは予定された PK 試料採取時間を用い，時間別の個々の被験者のプロットでは PK 試料採取時間の実測値を用いた。

モダフィニルおよびモダフィニルスルホン（コホート 1）ならびにピオグリタゾン，ピオグリタゾンのケト誘導体およびピオグリタゾンのヒドロキシ誘導体（コホート 2）のトラフ濃度は治験日およびコホート別に記述的に要約することとした。未変化体トラフ濃度に対する代謝物トラフ濃度の各治験日での比率（MRC_{trough}）の個々の値および中央値を，各分析対象物の個々の代謝物ごとに，治験日およびコホート別にプロットすることとした。

薬力学：尿中 6–β–ヒドロキシコルチゾール／コルチゾール比を治験日およびコホート別に記述的に要約した。比の個々の値および中央値を治験日別にプロットした。治験日およびコホート別に比の箱ひげ図を示した。各投与期での尿中 6–β–ヒドロキシコルチゾール／コルチゾール比の平均値は被験者別に比較し要約した。

安全性：安全性の評価は治験依頼者の報告基準に従って要約した。

17.2. 試験結果

本治験は，2 コホート，2 期，固定投与順序試験で，段階的アプローチとして，初めにコホート 1［モダフィニル（中程度の CYP3A 誘導薬）］を実施し，コホート 1 の PK データの予備的解析を用いて，コホート 2［ピオグリタゾン（弱い CYP3A 誘導薬）］の実施の要否を決定した。コホート 1 の予備的解析の結果，モダフィニルの定常状態下でパルボシクリブの曝露量の減少は 40%未満であることが示され，パルボシクリブの PK に対するピオグリタゾンの影響は少ないと推測されたことから，コホート 2 は実施しないことと決定された。推奨用量を決定するためにコ

ホート 2 での評価は必要ないものと判断され，治験の第 2 の主要目的は評価しなかった。本治験はコホート 1 の完了をもって完了した。

コホート 1 の 1 例の被験者が第 2 期に外来でのモダフィニル単剤投与期間中に中止となり，パルボシクリブ＋モダフィニル併用投与を受けなかった。第 2 期の PK および安全性の評価可能被験者数が一致しないように見えることを避けるため，関連図表は投与期を 2 つに分けて表示した（モダフィニル単剤投与およびパルボシクリブ＋モダフィニル併用投与）。この変更は，透明性を高め，不一致とみられる可能性がある被験者の内訳を明確化するために行われた。

17.2.1. 被験者の内訳および特性

被験者の内訳および解析対象集団を Table 17-2 に示す。治験薬投与に割り付けられた全 14 例の被験者が治験薬の投与を受けた。パルボシクリブを 1 回（第 1 期）およびモダフィニル単剤投与 14 日間（第 2 期）受けた後に中等度の一過性の嘔吐の有害事象により中止した 1 例を除いた被験者全例が治験を完了した。PK 評価可能な全被験者で解析を行った。1 例の被験者がモダフィニル単剤投与期間中に中止となり，パルボシクリブ＋モダフィニル併用投与で計画されていた PK 解析から除外された。他の 1 例の被験者は，第 2 期の外来でのモダフィニルの投与レジメンを遵守しなかったため，第 2 期の統計解析，PK および薬力学の要約統計，ならびに要約プロットのいずれからも除外された。

Table 17-2. 被験者の内訳および解析対象集団（A5481039 試験）

	パルボシクリブ 単剤	モダフィニル 単剤	パルボシクリブ ＋モダフィニル
割り付け例（N=14）			
投与	14	14	13
完了	14	13	13
中止	0	1	0
PK 解析			
血漿中濃度	14	13	12
PK パラメータ	14	13	12
安全性解析			
有害事象	14	14	13
臨床検査	14	14	13

PK = 薬物動態 例数
中止例は該当被験者が最後に受けた治験薬投与の群として示した。

被験者の人口統計学的特性を Table 17-3 に示す。14 例の男性被験者が治験薬投与に割り付けられ，9 例が黒人，3 例が白人，2 例はその他の人種であった。年齢，体重および肥満指数の平均値は，それぞれ 36.3 歳（範囲 23～51 歳），81.2 kg（範囲 58.9 kg～98.6 kg）および 26.1 kg/m^2（範囲 21.1～29.7 kg/m^2）であった。

Table 17-3. 人口統計学的特性（A5481039 試験）

	全被験者 男性（N=14）
年齢（例数，歳）	
18-44	11
45-64	3
平均値±標準偏差	36.3±9.2
範囲	23-51
人種（例数）	
白人	3
黒人	9
その他	2
体重（kg）	
平均値±標準偏差	81.2±10.2
範囲	58.9-98.6
肥満指数（kg/m^2）[a]	
平均値±標準偏差	26.1±2.8
範囲	21.1-29.7
身長（cm）	
平均値±標準偏差	176.4±8.7
範囲	167-196

引用：治験総括報告書 Table 18
a. 体重/(身長 × 0.01)^2

17.2.2. 薬物動態の結果

血漿中パルボシクリブの薬物動態：

パルボシクリブの PK パラメータの要約を投与別に Table 17-4 に示す。

血漿中パルボシクリブ濃度の中央値はパルボシクリブ単剤投与時と比較してモダフィニル定常状態下での併用投与時に低下した。T_{max} の中央値は，パルボシクリブ単剤投与時では 6.00 時間，モダフィニル定常状態下での併用投与時では 8.00 時間であった（範囲はいずれも 6.00～12.0 時間）。C_{max} 到達後，血漿中パルボシクリブ濃度の低下はパルボシクリブ単剤投与時よりもモダフィニル定常状態下での併用投与時の方が速く，パルボシクリブの $t_{½}$ はパルボシクリブ単剤投与時と比較してモダフィニル定常状態下での併用投与時に短くなり，推定平均値はそれぞれ約 22.8 時間および 19.4 時間であった。パルボシクリブの CL/F はパルボシクリブ単剤投与時と比較してモダフィニル定常状態下での併用投与時に増加し，幾何平均値はそれぞれ 69.48 L/h および 102.5 L/h であった。

Table 17-4. パルボシクリブ 125 mg を単剤で単回経口投与およびモダフィニル 400 mg 1 日 1 回反復投与（定常状態下）と併用投与したときの血漿中パルボシクリブの PK パラメータの要約（A5481039 試験）

	投与別要約統計量 [a]	
血漿中パルボシクリブの PK パラメータ（単位）	パルボシクリブ 125 mg 単剤 (N=14)	パルボシクリブ 125 mg＋モダフィニル 400 mg 1 日 1 回 (N=12)
AUC_{inf} (ng•h/mL)	1799 (24)	1220 (25)
AUC_{last} (ng•h/mL)	1732 (25)	1169 (25)
C_{max} (ng/mL)	59.34 (30)	51.63 (26)
T_{max} (h)	6.00 (6.00-12.0)	8.00 (6.00-12.0)
T_{last} (h)	120 (96.0-120)	95.8 (71.8-120)
$t_{½}$ (h)	22.81±4.58	19.35±3.83
CL/F (L/h)	69.48 (24)	102.5 (25)
V_z/F (L)	2245 (30)	2814 (25)

1 例の被験者は，第 2 期の外来でのモダフィニルの投与レジメンを遵守しなかったため，パルボシクリブ＋モダフィニル併用投与の要約統計のいずれからも除外された。

%CV =変動係数（%），AUC_{inf} = 0 時間から無限大時間までの血漿中濃度-時間曲線下面積，AUC_{last} = 0 時 間から最終定量可能時間までの血漿中濃度-時間曲線下面積，CL/F = 見かけの経口クリアランス，C_{max} = 最高血漿中濃度，PK = 薬物動態，$t_{½}$ = 終末相における消失半減期，T_{last} = 最終定量可能時間，T_{max} = C_{max} 到達時間，V_z/F = 見かけの分布容積

a. T_{max} および T_{last} は中央値（範囲），$t_{½}$は算術平均値（±標準偏差），その他は幾何平均値（幾何%CV）で示した。

パルボシクリブ単剤投与（対照投与）に対するモダフィニル定常状態下での併用投与（試験投与）後のパルボシクリブの AUC_{inf} および C_{max} の調整済み幾何平均値の比（90%信頼区間）は，それぞれ 68.21%（61.62%，75.51%）および 88.51%（80.55%，97.25%）であった（Table 17-5）。モダフィニル併用下でパルボシクリブの AUC_{inf} および C_{max} の調整済み幾何平均値は，それぞれ約 32%および 11%低下した。

Table 17-5. パルボシクリブの PK パラメータの投与間比較の要約（A5481039 試験）

血漿中パルボシクリブの PK パラメータ（単位）	調整済み幾何平均値		調整済み平均値の比（試験投与／対照投与）[a]	比の 90%CI [a]
	パルボシクリブ 125 mg ＋モダフィニル 400 mg 1 日 1 回（試験投与）	パルボシクリブ 125 mg 単剤（対照投与）		
AUC_{inf} (ng•h/mL)	1227	1799	68.21	(61.62, 75.51)
AUC_{last} (ng•h/mL)	1177	1732	67.96	(61.15, 75.52)
C_{max} (ng/mL)	52.52	59.34	88.51	(80.55, 97.25)

1 例の被験者は，第 2 期の外来でのモダフィニルの投与レジメンを遵守しなかったため，パルボシクリブ＋モダフィニル併用投与の要約統計のいずれからも除外された。
AUC_{inf} = 0 時間から無限大時間までの血漿中濃度-時間曲線下面積，AUC_{last} = 0 時間から最終定量可能時間までの血漿中濃度-時間曲線下面積，CI = 信頼区間，C_{max} = 最高血漿中濃度，PK = 薬物動態
a. 比およびその 90% CI は百分率（%）で示した。

血漿中モダフィニルおよびモダフィニルスルホンの薬物動態：

第 2 期の第 8 日から第 28 日のトラフ（投与前）濃度の中央値から判断して，モダフィニルおよびモダフィニルスルホンの定常状態は，パルボシクリブ投与日（第 28 日）以前に達していると考えられた。

17.2.3. 薬力学の結果

尿中 6–β–ヒドロキシコルチゾール／コルチゾール比の要約を Table 17-6 に示す。

パルボシクリブ 125 mg 単剤投与では，第 1 日および第 4 日の尿中 6–β–ヒドロキシコルチゾール／コルチゾール比の平均値（±標準偏差）は，それぞれ 7.680（±4.8419）および 6.393（±2.9828）であった［この期の平均値（±標準偏差）は 7.04（±3.244）］。モダフィニル 27 日間投与後，尿中 6–β–ヒドロキシコルチゾール／コルチゾール比の平均値（±標準偏差）は，13.032（±11.2880）に上昇し，その後，モダフィニルを 3 日間連続投与した後に，16.804（±10.4492）へ更に上昇した［第 2 期の平均値（±標準偏差）は 14.92（±9.985）］。各投与期間の比（パルボシクリブ＋モダフィニル併用投与／パルボシクリブ単剤投与）は約 2 倍上昇しており，予測通りモダフィニルの連続投与により CYP3A 活性が誘導されることが示唆された。

Table 17-6. 尿中 6–β–ヒドロキシコルチゾール／コルチゾール比（A5481039 試験）

投与	治験日	時間	比 [a]
パルボシクリブ単剤（N=14）	第 1 日	0 時間（投与前）	7.680 (±4.8419)
	第 4 日	72 時間（投与後）	6.393 (±2.9828)
パルボシクリブ単剤（第 1 期）における被験者内の比の平均値			7.04 (±3.244)
パルボシクリブ＋モダフィニル（N=12）	第 33 日	0 時間（投与前）	13.032 (±11.2880)
	第 36 日	72 時間（投与後）	16.804 (±10.4492)
パルボシクリブ＋モダフィニル（第 2 期）における被験者内の比の平均値 [b]			14.92 (±9.985)
投与期間の比（パルボシクリブ＋モダフィニル／パルボシクリブ単剤）			1.91 (±0.689)

尿中 6–β–ヒドロキシコルチゾール／コルチゾール比は算術平均値（±標準偏差）で示した。尿中 6–β–ヒドロキシコルチゾールおよびコルチゾール濃度はそれぞれの分子量で補正した。

a. 6-β-ヒドロキシコルチゾール／コルチゾール比は以下の式で算出した：（6-β-ヒドロキシコルチゾール濃度／378.46）／コルチゾール濃度／362.46）。6–β–ヒドロキシコルチゾールおよびコルチゾールの分子量はそれぞれ 378.46 g/mol および 362.46 g/mol である。

b. 各期の間でパルボシクリブ投与に対する評価のタイミングを一致させるために第 28 日および第 31 日の評価のみを含めた。

17.2.4. 有効性の結果（該当なし）

本治験では有効性の評価を実施しなかった。

17.2.5. 安全性の結果

有害事象の要約を Table 17-7 に示す。本治験において，死亡，重度の有害事象，または有害事象による減量または休薬はなかった。

Table 17-7. 有害事象の要約（A5481039 試験）

	パルボシクリブ 単剤 (N=14)		モダフィニル 単剤 (N=14)		パルボシクリブ ＋モダフィニル (N=13)	
	因果関係を問わない	治験薬と関連あり	因果関係を問わない	治験薬と関連あり	因果関係を問わない	治験薬と関連あり
有害事象発現件数	3	2	21	16	6	1
有害事象発現例数	3	2	9	7	3	1
重篤な有害事象発現例数	0	0	0	0	1	0
重度の有害事象発現例数	0	0	0	0	0	0
有害事象により投与を中止した例数	0	0	1	1	0	0
有害事象により減量または休薬した例数	0	0	0	0	0	0

引用：治験総括報告書 Table 22

17.2.5.1. 有害事象

パルボシクリブ単剤投与で治験薬と関連のある有害事象が 2 例（14.3%）に 2 件発現した（軽度の排便回数増加，軽度の疲労）。モダフィニル単剤投与で治験薬と関連のある軽度の有害事象が 7 例に 16 件発現し，治験薬と関連のある中等度の嘔吐により 1 例（7.1%，1 件）が治験を中止した。パルボシクリブ＋モダフィニル併用投与で治験薬と関連がある有害事象が 1 例に 1 件発現した（軽度の不眠症）。重篤な有害事象（中等度のインフルエンザ）は 1 例に 1 件発現し，治験責

任医師により治験薬との関連がないと判断された。すべての有害事象の重症度は軽度から中等度であり，治験終了時までに回復した。

パルボシクリブ単剤投与で排便回数増加（1 例, 7.1%），疲労（1 例, 7.1%）および靭帯捻挫（1 例, 7.1%）が発現し，いずれも重症度は軽度であり，治験終了時までに回復した。靭帯捻挫を除き，排便回数増加および疲労は治験責任医師により治験薬との関連があると判断された。

モダフィニル単剤投与で 2 例以上に認められた有害事象は，浮動性めまいが 3 例（21.4%），口内乾燥が 2 例（14.3%），筋緊張が 2 例（14.3%）および過覚醒が 2 例（14.3%）であり，いずれも治験責任医師により治験薬との関連があると判断された。中等度の嘔吐を除き，すべての有害事象の重症度は軽度であり，治験終了時までに回復した。

パルボシクリブ＋モダフィニル併用投与での有害事象は，3 例に 6 件発現し，その内訳は軽度の異常便が 1 例（7.1%），中等度のインフルエンザ様疾患が 1 例（7.1%），中等度のインフルエンザが 1 例（7.1%），軽度の食欲減退が 1 例（7.1%），軽度の筋痙縮が 1 例（7.1%）および軽度の不眠症が 1 例（7.1%）であった。治験責任医師により治験薬との関連があると判断された事象は不眠症のみであった。重篤な有害事象は，中等度のインフルエンザが 1 例に 1 件発現し，治験責任医師により治験薬との関連がないと判断された。すべての有害事象は治験終了時までに回復した。

本治験で発現した有害事象を Table 17-8 に示す。

Table 17-8. 有害事象（A5481039 試験）

器官別大分類 基本語 MedDRA/J v17.1[a]	パルボシクリブ 単剤 (N=14)		モダフィニル 単剤 (N=14)		パルボシクリブ ＋モダフィニル (N=13)	
	因果関係を問わない	治験薬と関連あり	因果関係を問わない	治験薬と関連あり	因果関係を問わない	治験薬と関連あり
有害事象発現例数	3	2	9	7	3	1
胃腸障害	1	1	6	5	1	0
腹部不快感	0	0	1	1	0	0
異常便	0	0	0	0	1	0
アフタ性口内炎	0	0	1	0	0	0
下痢	0	0	1	1	0	0
口内乾燥	0	0	2	2	0	0
放屁	0	0	1	0	0	0
排便回数増加	1	1	0	0	0	0
悪心	0	0	1	1	0	0
嘔吐	0	0	1	1	0	0
一般・全身障害および投与部位の状態	1	1	0	0	1	0
疲労	1	1	0	0	0	0
インフルエンザ様疾患	0	0	0	0	1	0
感染症および寄生虫症	0	0	0	0	1	0
インフルエンザ	0	0	0	0	1	0
傷害，中毒および処置合併症	1	0	0	0	0	0
靭帯捻挫	1	0	0	0	0	0
代謝および栄養障害	0	0	0	0	1	0
食欲減退	0	0	0	0	1	0
筋骨格系および結合組織障害	0	0	2	2	1	0
背部痛	0	0	1	1	0	0
筋痙縮	0	0	0	0	1	0
筋緊張	0	0	2	2	0	0
神経系障害	0	0	3	3	0	0
浮動性めまい	0	0	3	3	0	0
頭痛	0	0	1	0	0	0
精神障害	0	0	3	3	1	1
過覚醒	0	0	2	2	0	0
不眠症	0	0	1	1	1	1
中期不眠症	0	0	1	1	0	0
呼吸器，胸郭および縦隔障害	0	0	2	0	0	0
鼻閉	0	0	1	0	0	0
呼吸障害	0	0	1	0	0	0

引用：治験総括報告書 Table 23 例数

a. 解析時のコーディングに MedDRA (version 17.1) を用いた。

17.2.5.2. 死亡（該当なし）

本治験において，死亡例は認められなかった。

17.2.5.3. 重篤な有害事象[a]

重篤な有害事象は，パルボシクリブ＋モダフィニル併用投与でインフルエンザが 1 例に 1 件発現した。この重篤な有害事象は，第 37 日（第 2 期の第 32 日）に発現し，第 39 日（第 2 期の第 34 日）に回復し，治験責任医師により治験薬との関連がないと判断された。重篤な有害事象一覧は 2.7.4.7 項付録に示した。

17.2.5.4. 有害事象による投与中止

モダフィニル単剤投与で中等度の嘔吐が 1 例に 1 件発現し，治験を中止した。有害事象により投与を中止した被験者の一覧表を Table 17-9 に示す。

Table 17-9. 有害事象により投与を中止した被験者一覧（A5481039 試験）

投与群	被験者番号	性別	年齢(歳)	有害事象（基本語）[a]	発現日[b]	消失日[b]	重症度	転帰	因果関係	重篤性
モダフィニル単剤	10011001	男	28	嘔吐	20	20	中等度	回復	あり	非重篤

引用：治験総括報告書 Table 14.3.1.1.1

a. MedDRA/J v17.1［解析時のコーディングに MedDRA（version 17.1）を用いた。］

b. 治験薬投与初日を第 1 日とする。

17.2.5.5. 臨床検査，バイタルサインおよび心電図

17.2.5.5.1. 臨床検査

治験中において，臨床的に重要な検査値異常基準に該当する臨床検査値異常が 11 例で認められた。パルボシクリブ単剤投与で 14 例中 2 例以上に認められた臨床検査値異常は，好中球絶対数減少が 3 例（21.4%）および尿中亜硝酸塩増加が 2 例（14.3%）であった。モダフィニル単剤投与で被験者 14 例中 2 例以上に認められた臨床検査値異常は，好塩基球値が 3 例（21.4%），好酸球値が 2 例（14.3%）および尿比重が 2 例（14.3%）であった。パルボシクリブ＋モダフィニル併用投与で 13 例中 2 例以上に認められた臨床検査値異常は，好中球絶対数減少が 3 例（21.4%）および尿中亜硝酸塩増加が 2 例（14.3%）であった。

パルボシクリブ＋モダフィニル併用投与で，1 例が A 型インフルエンザ感染により血清クレアチニンおよびクレアチンキナーゼが一過性に上昇したことを除き，治験責任医師によって臨床的に重要と判断された臨床検査値異常はなかった。

17.2.5.5.2. バイタルサインおよび心電図

治験責任医師によって臨床的に重要と判断された，または有害事象として報告されたバイタルサインおよび心電図異常はなかった。

[a] 治験総括報告書 12.3.1.2 項より追記

17.3. 結論

- パルボシクリブを単回投与したときの曝露量は，パルボシクリブ単剤投与時と比較して，モダフィニル（中程度の CYP3A 誘導薬）定常状態下での併用投与時でやや低下し，AUC_{inf} および C_{max} でそれぞれ約 32%および 11%の低下であった。パルボシクリブ単剤投与（対照投与）に対するモダフィニル定常状態下での併用投与（試験投与）後のパルボシクリブの AUC_{inf} および C_{max} の調整済み幾何平均値の比（90%信頼区間）は，それぞれ 68.21%（61.62%，75.51%）および 88.51%（80.55%，97.25%）であった。

- 健康被験者において，モダフィニル反復投与の併用下または非併用下でパルボシクリブ 125 mg を単回投与したときの安全性および忍容性は良好であった。

- 尿中 6–β–ヒドロキシコルチゾール／コルチゾール比（CYP3A 活性の内因性バイオマーカー）が約 2 倍上昇したことから，モダフィニルの反復投与により CYP3A4 活性が誘導されることが示唆された。

18. A5481002 試験（参考資料：5.3.4.2.1）

治験の標題：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

18.1. 試験概要

治験実施施設：米国（4 施設）

公表文献：Leonard JP, LaCasce AS, Smith MR, et al. Selective CDK4/6 inhibition with tumor responses by PD-0332991 in patients with mantle cell lymphoma. Blood 2012; 119(20):4597-607. Epub 2012 Mar 1.[a]

治験期間：2007 年 5 月 25 日～2010 年 6 月 7 日（データカットオフ日：主要報告）
～2012 年 4 月 29 日（最終患者の最終観察日：追加報告）[a]

主要報告では，ほぼすべてのデータを要約して治験の結論を述べた。追加報告では主に主要報告時に治験を継続中であった 2 例について最終的なデータベース固定までに収集された追加データをまとめた[a]。

開発段階：第 1 相

18.1.1. 目的

- 腫瘍の生検組織において，フルオロデオキシグルコース陽電子断層撮影法（[^{18}F]-FDG-PET）およびフルオロチミジン陽電子断層撮影法（[^{18}F]-FLT-PET）を用いて，サイクリン依存性キナーゼ 4/6 阻害のバイオマーカーを比較評価し，またマントル細胞リンパ腫患者においてパルボシクリブの抗腫瘍活性を比較評価する。

- パルボシクリブの濃度と作用との関連性を探索する。

- マントル細胞リンパ腫患者において，パルボシクリブの安全性を評価する。

18.1.2. 治験デザイン

本治験は，マントル細胞リンパ腫患者において，陽電子断層撮影法（PET）を用いた画像診断法，パルボシクリブによる標的の阻害，臨床的活性および安全性を評価する，多施設共同，非盲検，パイロット試験として実施した。マントル細胞リンパ腫に対して少なくとも 1 レジメンの治療歴のある患者を対象とし，約 16 例の患者を本治験に組み入れることとした。

パルボシクリブ 125 mg を 1 日 1 回 3 週間の連続経口投与後に 1 週間の休薬期間をおくことを 1 サイクルとするスケジュール（スケジュール 3/1）で反復投与した。毒性が発現した場合は減量を可能とし，患者の臨床状態を考慮してリスクとベネフィットを評価し，治験依頼者と相談したうえで，治験責任医師の判断によりパルボシクリブの投与量を減量前のレベルに戻すことを可能とした。

[a] 治験総括報告書補遺より追記

予定被験者数：16 例

18.1.3. 診断および主な組み入れ基準

組織学的にマントル細胞リンパ腫と診断され，CD20（または CD19）陽性，CD5 陽性および CD23 陰性であり，以下のうち少なくとも 1 つに該当する患者を対象とした：サイクリン D1 の免疫染色陽性，細胞遺伝学的分析により t（11;14）転座が認められる，または bcl 1 もしくは免疫グロブリン重鎖の再構成が分子学的に認められる。また，治験組み入れ前 4 週間以内に実施したコンピュータ断層撮影法（CT）または磁気共鳴画像法（MRI）により二次元的に測定可能な疾患部位を少なくとも 1 つ有すること，少なくとも 1 レジメンの治療歴があり（治験登録の 3 週間以上前に完了），放射線療法による治療歴を有してもよい（治験登録の 3 週間以上前に完了），Eastern Cooperative Oncology Group（ECOG）パフォーマンス・ステータスが 1 以下，少なくとも 1 つの腫瘍病変において[^{18}F]-FLT-PET および[^{18}F]-FDG-PET のいずれおいても単位体重あたりの投与量に対する集積比である standardized uptake value（SUV）が 5 以上であり，ならびに前治療または外科手術による急性毒性がグレード 1 以下に回復している（脱毛を除く）こととした。

18.1.4. 治験薬，ロット番号，用法および用量

18.1.4.1. 治験薬およびロット番号

治験薬の詳細を Table 18-1 に示す。

Table 18-1. 治験薬の詳細（A5481002 試験）

治験薬	ロット番号	処方番号	含量	剤形
パルボシクリブ [a]	06-040845 08-066207 09-079188	D0501705	100 mg	カプセル
パルボシクリブ [a]	04-018601 05-031245 08-065785 09-078946	D0401369	25 mg	カプセル

a. イセチオン酸塩を用いた製剤

18.1.4.2. 用法および用量

パルボシクリブを 1 日 1 回空腹時に経口投与した。投与前 2 時間および投与後 2 時間は絶飲食（水を除く）とした。パルボシクリブは，スケジュール 3/1（パルボシクリブ 125 mg を 1 日 1 回 3 週間連続経口投与後，1 週間休薬し，これを 1 サイクルとする）で投与した。

18.1.4.3. 投与期間

「非ホジキンリンパ腫の効果判定規準の標準化国際ワークショップレポート」に記載された基準に基づく疾患進行，許容できない毒性の発現，または同意撤回まで治験薬の投与を継続することとした。疾患進行前に投与を中止した患者については，疾患進行，新たな抗がん療法の開始（疾患進行が確認されていない場合も含む），または死亡のいずれか早い時点まで腫瘍評価を継続することとした。

18.1.5. 評価項目

18.1.5.1. 薬物動態および薬力学の評価項目

薬物動態：

静脈血 3 mL をエチレンジアミン四酢酸二カリウム（K_2EDTA）で処理した試験管に採取した[a]。治験の第 1 日，第 15 日および第 21 日に薬物動態（PK）用血液試料を採取した。第 1 日および第 15 日の試料は投与前に採取し，第 21 日の試料は腫瘍の生検の際に採取した。バリデーションされた高感度かつ特異的な高速液体クロマトグラフィータンデム質量分析法（HPLC-MS/MS）を使用してパルボシクリブ濃度を分析した[b]。

薬力学：

一連の腫瘍生検のペア検体の免疫組織化学分析を行い，蛋白バイオマーカーの変化量を測定した。測定するバイオマーカーは網膜芽細胞腫（Rb）蛋白質のリン酸化状態，細胞増殖マーカーである Ki-67 のレベルおよび細胞周期関連蛋白であるサイクリン D1 のレベルとした。総 Rb 蛋白量も評価した。本治験では全患者についてペア生検（スクリーニング時およびサイクル 1 の第 21 日）の採取を必須とした。

各患者において PET によるスクリーニングを実施し，評価可能な標的病変を決定した。背景集積に対する腫瘍部の集積の比である tumor background ratio（TBR）および新たに認められた異常部位を記録した。可能な限り，FLT-PET および FDG-PET によるスキャンは同一の時間枠で実施することとし，両スキャンともスクリーニング時および最初の投与サイクル時に実施した。

18.1.5.2. 有効性の評価項目

有効性の評価はすべて副次評価項目とした。抗腫瘍活性の予備的な評価として，「非ホジキンリンパ腫の効果判定規準の標準化国際ワークショップレポート」に基づき CT または MRI を用いて客観的に腫瘍評価を実施した。有効性の評価項目は，奏効率［ORR，完全奏効（CR）または部分奏効（PR）が確認された患者の割合と定義］，無増悪期間（TTP，治験薬の初回投与から疾患進行が確認された最初の日までの期間と定義），無増悪生存期間［PFS，治験薬の初回投与から疾患進行または死亡（死因は問わない）が確認された最初の日までの期間と定義］，および奏効期間［DR，奏効（CR または PR）が確認された最初の日から疾患進行または死亡（死因は問わない）が確認された最初の日までの期間と定義］とした。

18.1.5.3. 安全性の評価項目

安全性は，有害事象，臨床検査（血液学的検査，血液生化学検査および血液凝固検査），身体検査，ECOG パフォーマンス・ステータス，体重，身長（スクリーニング時のみ），バイタルサイン（口腔体温，血圧，脈拍数），および心電図により評価した。

[a] 治験総括報告書 5.6.1.1 項より追記

[b] 治験総括報告書 5.6.2 項より追記

18.1.6. 統計解析方法

18.1.6.1. 解析対象集団[a]

本治験への組み入れ後に治験薬を少なくとも 1 回投与された全患者を最大の解析対象集団（FAS）と定義し，安全性の解析対象集団も FAS と同一とした。本治験に組み入れ後にサイクル 1 で治験薬を少なくとも 1 回投与され，投与後に効果判定を実施した全患者を客観的効果解析対象集団と定義した。FAS のうち少なくとも 1 日の PK 用血液試料の採取が完了した全患者を PK 解析対象集団と定義した。FAS のうちベースラインの[^{18}F]-FDG-PET および[^{18}F]-FLT-PET の検査を実施し，投与中（第 21 日）にいずれかの PET 検査を実施した全患者を画像解析対象集団と定義した。FAS のうちベースラインおよび第 21 日の腫瘍バイオマーカー評価を実施した全患者を腫瘍解析対象集団と定義した。

18.1.6.2. 統計解析

<u>薬物動態</u>：

パルボシクリブの血漿中濃度 - 時間データを投与量，治験日および時間別に要約した。血漿中濃度を治験日別に箱ひげ図により図示した。Ki-67 合成スコア，サイクリン D1 合成スコアおよびリン酸化 Rb 陽性細胞についてのサイクル 1 の第 21 日におけるベースラインからの変化率とサイクル 1 の第 21 日のパルボシクリブの血漿中濃度の散布図を作成し，PK および薬力学（PD）の相関性を探索した。FLT-PET の最高 SUV（SUVmax）および FDG-PET の SUVmax についてのサイクル 1 の第 21 日におけるベースラインからの変化率の平均値とサイクル 1 の第 21 日のパルボシクリブの血漿中濃度の散布図も作成した。

<u>薬力学</u>：

バイオマーカー：スクリーニング時の腫瘍生検組織と比較して第 21 日の腫瘍生検組織におけるリン酸化 Rb の減少率を各患者について算出し，proof of mechanism の評価項目とした。Rb のセリン 780 におけるリン酸化の減少率が 50%以上である患者の割合が評価可能な患者の 30%超であった場合は proof of mechanism が達成されたものと判断した。リン酸化 Rb の減少率が 60%以上，50%以上，40%以上および 30%以上であった患者の割合を算出した。さらに，リン酸化 Rb 発現細胞の割合について第 21 日におけるベースラインからの変化量の平均値を対応のある差の t 検定により解析した。

ベースラインおよびサイクル 1 の第 21 日における[^{18}F]-FDG-PET および[^{18}F]-FLT-PET の SUVmax を要約した。可能な場合には，個々の病変のデータについて要約した。

階層的反復測定モデルを使用して，[^{18}F]-FDG-PET および[^{18}F]-FLT-PET の SUVmax の対数値のサイクル 1 の第 21 日におけるベースラインからの変化量の平均値について解析した。いずれかのパラメータにおいて，個々の信頼区間の少なくとも 30%が，それぞれの 60%信頼区間の上限が 0 を下回るという基準を満たした場合に，PET を用いた proof of mechanism の主要評価項目が達成

[a] 治験総括報告書 5.10.2 項より追記

されたものとした。ベースラインが，FLT-PET については SUVmax が 2.0 以上，FDG-PET の SUVmax については肝病変で 5.0 以上，その他の病変で 3.5 以上である場合に，そのすべての対応するベースラインおよびサイクル 1 の第 21 日の SUVmax の測定値を使用した。

[^{18}F]-FDG-PET と[^{18}F]-FLT-PET の SUVmax のベースライン, 第 21 日, およびサイクル 1 の第 21 日におけるベースラインからの変化量の平均値についての相関性を散布図とともに示した。PET（FDG および FLT）の定量分析に加え，以下の PET の定性分析も実施した。治験依頼者の汎用型 PET/CT による測定プロトコルに記載された基準に基づきそれぞれの効果測定時点において各患者をカテゴリー分けした。

ベースラインおよび第 21 日における PET のカテゴリーの要約表, ならびに第 21 日における PET の定性的カテゴリーと治験終了時点での客観的効果との対比表を示した。

Ki-67 およびサイクリン D1 の合成スコア（「各強度カテゴリー × 当該カテゴリーに含まれる細胞の割合」の合計）の第 21 日におけるベースラインからの変化量の平均値を対応のある差の t 検定により解析した。他の腫瘍生検組織のバイオマーカーを収集した場合には適宜（変化量，変化率の平均値等）要約した。

腫瘍生検組織のバイオマーカーの変化量と PET のバイオマーカーの変化量との関連性を評価した。それぞれについて相関係数を求め，プロット図を作成した。SUV のサイクル 1 の第 21 日におけるベースラインからの変化量の平均値を使用した。

リン酸化 Rb, Ki-67 およびサイクリン D1 の第 21 日におけるベースラインからの変化量の平均値と客観的効果カテゴリーとの関連性を評価した。また，散布図を作成した。

PET の第 21 日におけるベースラインからの変化量の平均値と客観的効果カテゴリーとの関連性を評価した。SUVmax のサイクル 1 の第 21 日におけるベースラインからの変化量の平均値を使用した。また，散布図を作成した。

パルボシクリブの濃度と作用との関連性：リン酸化 Rb，Ki-67 およびサイクリン D1 のサイクル 1 の第 21 日におけるベースラインからの変化量とサイクル 1 の第 21 日のパルボシクリブの濃度との相関性を要約し，散布図を作成した。

<u>有効性</u>：

ORR はベースラインで腫瘍評価が行われた患者の集団について計算した。両側 95%信頼区間を算出した。PFS，DR および TTP は Kaplan-Meier 法を用いて解析した。治験で奏効が認められた患者数が少なかったため, 奏効が認められた患者の部分集団について DR を要約しなかった。PFS および TTP はベースラインで疾患の評価がされた患者の集団について要約した。

<u>安全性</u>：

有害事象の重症度は米国国立がん研究所の有害事象共通用語規準（CTCAE）バージョン 3.0 に基づき判定した。各有害事象の基本語は，その詳細情報も含め，各患者につき 1 回のみ集計した。有害事象，重篤な有害事象，治験薬と関連のある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例数および割合を要約した。有害事象は各サイクルの用量別でも集計した。

死亡は発現時点（治験中または追跡調査中）および死因別に要約した。死亡データの一覧表を作成した。有害事象により治験投与を中止した患者の一覧表を作成した。

各臨床検査値について各患者の投与の進行に沿ってデータが確認できるように提示した。治験の推移に応じた結果が分かるように，適宜，要約表，図およびシフトテーブルを作成した。

バイタルサインおよび ECOG パフォーマンス・ステータスのデータを要約した。バイタルサインは予め定義したカテゴリーに従って要約した[a]。心電図は 3 回測定してその平均値を算出し，要約およびデータの提示にはその 3 回測定した平均値を使用した。QT 間隔，Fridericia 法の補正式を用いて心拍数で補正した QT 間隔（QTcF）およびその他の心電図パラメータ（必要に応じて）は，測定値およびベースライン（スクリーニング時の値と定義した）からの変化量を要約した。QTcF 間隔延長がみられた患者の割合を CTCAE バージョン 3.0 に基づく重症度のカテゴリー別に示した。また，各患者の心電図の結果を一覧にした。

18.2. 試験結果

本結果は，治験で収集されたほぼすべてのデータについて解析した主要報告をベースとし，主要解析の時点で治験を継続していた 2 例については，主要解析後，治験終了までに得られた情報を追記した[b]。

18.2.1. 被験者の内訳および特性

患者計 17 例が無作為化され，治験薬の投与を受けた。このうち，15 例（88.2%）が治験薬投与と関連のない理由（疾患進行または再発）により中止した。2 例（11.8%）がデータカットオフ日時点で治験を継続中であった。この 2 例は追加報告で疾患進行により中止したことが報告された[f]。投与を受けた全 17 例で有害事象，臨床検査および PK の解析を行った（Table 18-2）。

Table 18-2. 患者の内訳および解析対象集団（A5481002 試験）

	パルボシクリブ 125 mg
無作為化および割り付け例 (N=17)	
投与例	17
投与中止例	15
投与完了例	0
データカットオフ日時点で治験継続例	2
PK 解析	17
安全性解析	
有害事象	17
臨床検査	17

引用：治験総括報告書 Table 13.1.1，Table 13.5.1.1 例数
PK = 薬物動態

[a] 治験総括報告書 5.10.7.3 項より追記

[b] 治験総括報告書補遺より追記

ほとんどの患者が白人［15 例（88.2%）］，男性［14 例（82.4%）］であった。年齢，体重および身長の平均値は，それぞれ 66.1 歳（範囲 40～79 歳），85.7 kg（範囲 58.5～101.5 kg）および 175.2 cm（範囲 152.0～191.0 cm）であった（Table 18-3）。

ほとんどの患者における ECOG パフォーマンス・ステータスは 0 または 1（各 8 例）であったが，1 例（5.9%）の ECOG パフォーマンス・ステータスは 2 であり，治験実施計画書逸脱例であった。すべての投与例がマントル細胞リンパ腫と診断され，病理診断からの平均期間は 5.1 年（範囲 1.3～13.5 年）であった。すべての患者がマントル細胞リンパ腫に対する前治療として全身療法を受けており，最も多い前治療のレジメン数は 3 レジメン超（8 例, 47.1%）または 1 レジメン（6 例, 35.3%）であった。外科手術または放射線療法の治療歴がある患者数は，それらの治療歴のない患者数と同様であった。

すべての患者がベースライン時に何らかの疾患または症状を有しており，器官別大分類で最も多かったのは一般・全身障害および投与部位の状態（10 例）であった。

すべての患者がベースライン時に測定可能病変を有しており，適切なベースライン時評価を実施した患者は 16 例（94.1%）であった。また，病変部位が 3 個以下の患者は 12 例（70.6%）であった［1 個：2 例（11.8%），2 個：4 例（23.5%），3 個：6 例（35.3%）］。最も多くみられた病変部位はリンパ節（その他）であった［12 例（70.6%）］。

Table 18-3. 人口統計学的特性（A5481002 試験）

	男性 (N=14)	女性 (N=3)	全患者 (N=17)
年齢（例数，歳）			
18-44	1	0	1
45-64	6	0	6
≥65	7	3	10
平均値±標準偏差	64.8±9.5	72.0±6.1	66.1±9.2
範囲	40-78	68-79	40-79
人種（例数）			
白人	12	3	15
アジア人	1	0	1
その他	1	0	1
体重（kg）			
平均値±標準偏差	88.4±11.4	73.5±20.0	85.7±13.8
範囲	69.8-101.5	58.5-96.2	58.5-101.5
身長（cm）			
平均値±標準偏差	177.8±8.0	163.3±11.5	175.2±10.1
範囲	166.0-191.0	152.0-175.0	152.0-191.0

引用：治験総括報告書 Table 13.2.1.1

18.2.2. 薬物動態の結果

パルボシクリブ PK 解析の評価可能例数は，サイクル 1 の第 1 日では 16 例であり，サイクル 1 の第 15 日では 17 例，サイクル 1 の第 21 日では 16 例であった。サイクル 1 の第 15 日の血漿中トラフ濃度の範囲は 26.2～151 ng/mL であり，ヒト初回投与試験（A5481001 試験）でパルボシクリブ 125 mg を投与（スケジュール 3/1）したときの定常状態におけるトラフ濃度の範囲（23～

120 ng/mL）と一致しており，2 つの患者集団（固形癌およびマントル細胞リンパ腫）の間で曝露量に差がないことを示している。

18.2.3. 薬力学の結果

バイオマーカー：

FLT-PET および FDG-PET の SUVmax はベースラインおよびサイクル 1 の第 21 日のいずれにおいても相関性を示し，相関係数はそれぞれ r=0.615 および 0.766（いずれも p≤0.0001）であった。FLT-PET および FDG-PET の SUVmax のサイクル 1 の第 21 日におけるベースラインからの変化量も相関性を示し，相関係数は r=0.406（p≤0.0001）であった。

反復測定階層モデルを使用した PET の SUVmax のサイクル 1 の第 21 日におけるベースラインからの変化率を Table 18-4 に要約した。60%信頼区間の上限が 0 を下回るという基準を満たした患者は，FLT-PET では 17 例中 15 例（88.2%），FDG-PET では 17 例中 14 例（82.4%）であった。

Table 18-4. PET の SUVmax のサイクル 1 の第 21 日におけるベースラインからの変化率（反復測定階層モデル）（A5481002 試験）

	FLT-PET SUVmax			FDG-PET SUVmax		
患者番号	病変数	推定値 (%)	60% CI	病変数	推定値 (%)	60% CI
10011001	10	-47.3	(-53.1, -40.8)	10	-12.7	(-18.1, -7.0)
10011003	4	-78.2	(-81.7, -73.9)	3	-7.8	(-17.6, 3.1)
10011004	5	-79.1	(-82.2, -75.5)	4	-23.2	(-30.4, -15.3)
10011005	10	-77.5	(-80.0, -74.7)	10	-37.4	(-41.3, -33.3)
10011006	10	-83.3	(-85.2, -81.3)	9	-32.8	(-37.2, -28.2)
10021001	10	-73.3	(-76.2, -70.0)	10	-26.1	(-30.7, -21.3)
10021002	5	-70.2	(-74.6, -65.0)	6	-75.1	(-77.1, -73.0)
10021003	11	-70.8	(-73.9, -67.4)	11	-58.1	(-60.6, -55.5)
10021005	10	-68.1	(-71.6, -64.1)	10	-12.8	(-18.2, -7.1)
10031001	10	-48.6	(-54.3, -42.3)	10	-16.2	(-21.3, -10.7)
10031002	10	-49.9	(-55.4, -43.8)	10	-25	(-29.6, -20.1)
10031003	6	-12	(-24.1, 2.1)	6	4.1	(-4.1, 12.8)
10031004	2	-20.6	(-37.4, 0.7)	3	-32.4	(-39.5, -24.3)
10031005	10	-73	(-75.9, -69.6)	10	-49.6	(-52.7, -46.3)
10031006	9	-65.7	(-69.6, -61.2)	7	1.4	(-6.0, 9.3)
10041001	1	-48.2	(-61.6, -30.2)	1	-18	(-31.3, -2.1)
10041002	8	-60.3	(-65.1, -54.8)	8	-36	(-40.4, -31.3)

[^{18}F]-FLT-PET = フルオロチミジン陽電子断層撮影法，[^{18}F]-FDG-PET = フルオロデオキシグルコース陽電子断層撮影法，SUVmax = 最高標準摂取率，CI = 信頼区間
注：ベースラインの SUVmax が，FDG-PET については 3.5 以下，FLT-PET については 2.0 以下である場合は，解析から除外した。

FLT-PET または FDG-PET による効果判定の結果を Table 18-5 に要約した。

Table 18-5. PET による効果判定（A5481002 試験）

PET による効果判定 [a] – サイクル 1 の第 21 日 例数(%)	[^{18}F]-FLT-PET (N=17)[b]	[^{18}F]-FDG-PET (N=17)[b]
部分奏効	15 (88.2)	7 (41.2)
安定	2 (11.8)	10 (58.8)
疾患進行	0	0

PET = 陽電子断層撮影法，[^{18}F]-FLT-PET = フルオロチミジン陽電子断層撮影法，[^{18}F]-FDG-PET = フルオロデオキシグルコース陽電子断層撮影法，SUVmax = 最高標準摂取率

a. PET による効果判定の定義は次のとおりとした。完全奏効：平均 SUVmax が背景と同一，部分奏効：平均 SUVmax がベースラインの 75%未満, 疾患進行: 平均 SUVmax がベースラインの 125%超, 安定: 平均 SUVmax がベースラインの 75%以上 125%以下。背景の平均 SUVmax のデータがなかったため，完全奏効の評価はなされなかった。

b. ベースラインおよびサイクル 1 第 21 日のいずれにおいても SUVmax のデータを有する患者数

サイクル 1 第 21 日の PET（FLT-PET または FDG-PET）による効果判定と治験終了時の客観的効果判定の比較を Table 18-6 に要約した。サイクル 1 の第 21 日における PET による効果判定から，治験薬の投与後，抗腫瘍活性により SUV が減少する傾向が示された。サイクル 1 の第 21 日における PET による効果判定と治験終了時の客観的効果判定との対比では関連性は認められなかった（FLT-PET のカッパ係数=0.0638，FDG-PET のカッパ係数=0.1864）。

Table 18-6. サイクル 1 第 21 日の PET による効果判定と治験終了時の客観的効果判定の比較（A5481002 試験）

	客観的効果判定					
PET による効果判定 [a] – サイクル 1 の第 21 日 例数(%)	**完全奏効**	**部分奏効**	**安定**	**疾患進行**	**評価不能**	**合計**
[^{18}F]-FLT-PET						
部分奏効	1 (5.9)	2 (11.8)	7 (41.2)	4 (23.5)	1 (5.9)	15 (88.2)
安定	0	0	0	2 (11.8)	0	2 (11.8)
疾患進行	0	0	0	0	0	0
カッパ係数 （95%信頼区間）						0.0638 (-0.0449, 0.1726)
[^{18}F]-FDG-PET						
部分奏効	0	2 (11.8)	3 (17.6)	2 (11.8)	0	7 (41.2)
安定	1 (5.9)	0	4 (23.5)	4 (23.5)	1 (5.9)	10 (58.8)
疾患進行	0	0	0	0	0	0
カッパ係数 （95%信頼区間）						0.1864 (-0.2316, 0.6045)

PET = 陽電子断層撮影法，[^{18}F]-FLT-PET = フルオロチミジン陽電子断層撮影法，[^{18}F]-FDG-PET = フルオロデオキシグルコース陽電子断層撮影法，SUVmax = 最高標準摂取率

a. PET による効果判定の定義は次のとおりとした。完全奏効：平均 SUVmax が背景と同一，部分奏効：平均 SUVmax がベースラインの 75%未満, 疾患進行: 平均 SUVmax がベースラインの 125%超, 安定: 平均 SUVmax がベースラインの 75%以上 125%以下。背景の平均 SUVmax のデータがなかったため，完全奏効の評価はなされなかった。

ベースラインおよびサイクル 1 の第 21 日において，リン酸化 Rb 陽性細胞率が測定された患者は 10 例であった。いずれもベースラインから 50%以上の減少が認められ，このうち 9 例（90%）で

は 60%以上の減少が認められた。ベースラインからの変化率の平均値（標準偏差）は-89.49（14.80）であった。

FLT-PET および FDG-PET の SUVmax のサイクル 1 の第 21 日におけるベースラインからの変化量の平均値とリン酸化 Rb 陽性細胞率のサイクル 1 の第 21 日におけるベースラインからの変化量の平均値との相関係数は，それぞれ-0.250（p=0.4854）および 0.136（p=0.7090）であった。

FLT-PET および FDG-PET の SUVmax のサイクル 1 の第 21 日におけるベースラインからの変化量の平均値と Ki-67 の合成スコアのサイクル 1 の第 21 日におけるベースラインからの変化量の平均値との相関係数は，それぞれ 0.562（p=0.2454）および-0.265（p=0.6112）であった。

FLT-PET および FDG-PET の SUVmax のサイクル 1 の第 21 日におけるベースラインからの変化量の平均値とサイクリン D1 の合成スコアのサイクル 1 の第 21 日におけるベースラインからの変化量の平均値との相関係数は，それぞれ-0.083（p=0.8756）および 0.435（p=0.3891）であった。

リン酸化 Rb 陽性細胞率，Ki-67 の合成スコアおよびサイクリン D1 の合成スコアにおけるベースラインとサイクル 1 の第 21 日の比較を Table 18-7 に示す。リン酸化 Rb 陽性細胞率の平均値および Ki-67 の合成スコアの平均値において, サイクル 1 の第 21 日でベースラインから有意な変化が認められた。

Table 18-7. リン酸化 Rb 陽性細胞率，Ki-67 の合成スコアおよびサイクリン D1 の合成スコアにおけるベースラインとサイクル 1 第 21 日の比較（対応のある t 検定）（A5481002 試験）

対応のある t 検定	N	平均値	標準誤差	t	p 値
リン酸化 Rb					
ベースラインからの変化量	10	-40.7	5.92	-6.88	<.0001
Ki-67 の合成スコア					
ベースラインからの変化量	6	-112.7	29.16	-3.86	0.0118
サイクリン D1 の合成スコア					
ベースラインからの変化量	6	-40.8	37.38	-1.09	0.3245

Rb = 網膜芽細胞腫
注：ベースラインはスクリーニング時の値と定義した。

総 Rb 陽性細胞率の平均値は，ベースライン（87.8%）と比較してサイクル 1 の第 21 日（75.5%）で減少していた。統計学的に有意（p=0.0142）ではあるものの，変化量が小さいことから，リン酸化 Rb 陽性細胞率の平均値をベースラインとサイクル 1 の第 21 日で比較した際に認められた，大きく，そして有意な減少を説明できるものではなかった。

<u>血漿中パルボシクリブ濃度と PD の関係</u>：

サイクル 1 の第 21 日の散布図では，パルボシクリブの血漿中濃度とバイオマーカー（Ki-67 の合成スコア，サイクリン D1 の合成スコアおよびリン酸化 Rb 陽性細胞）のベースラインからの変化量との間に相関性は認められなかった。ただし，リン酸化 Rb において，血漿中濃度が高くなるにつれ変化量が大きくなる傾向がみられた（10 例）。相関係数は，Ki-67，サイクリン D1 およびリン酸化 Rb の変化量において，それぞれ 0.277，-0.691 および-0.555 であった。

同様に，サイクル 1 の第 21 日のパルボシクリブの血漿中濃度と FLT-PET の SUVmax または FDG-PET の SUVmax の変化率の平均値との間に相関性は示されなかった。相関係数は，それぞれ 0.288 および-0.185 であった。

18.2.4. 有効性の結果

計 3 例に最良総合効果として PR［2 例（12.5%）］または CR［1 例（6.3%）］が認められた。全体として ORR は 18.8%（95%信頼区間：4.0%，45.6%）であった。7 例（43.8%）に最良総合効果として安定または反応なしが認められた（Table 18-8）。

TTP および PFS の中央値はいずれも 5.5 ヵ月であり（95%信頼区間：2.0 ヵ月，18.6 ヵ月），12 ヵ月時点の無イベント率は 36.4%（95%信頼区間：11.1%, 61.6%）であった（Table 18-9, Table 18-10）。

Table 18-8. 最良総合効果の要約（A5481002 試験）

パラメータ	パルボシクリブ (N=16)[a]
ベースライン時に測定可能病変を有する例数	17
最良総合効果評価対象例数	16[a]
最良総合効果［例数 (%)］	
完全奏効 (CR)	1 (6.3)
部分奏効 (PR)	2 (12.5)
安定 (SD) または反応なし	7 (43.8)
疾患進行	6 (37.5)
奏効 (CR+PR)［例数 (%)］	3 (18.8)
95%信頼区間 (%)[b]	(4.0, 45.6)

引用：治験総括報告書 Table 5
a. 16 例の患者でベースラインの評価が適切に得られた。
b. 2 項分布に基づく正確法を用いて算出した。

Table 18-9. 無増悪期間（A5481002 試験）

パラメータ	パルボシクリブ (N=16)
イベント発生例数 (%)	11 (68.8)
打ち切り例数 (%)	5 (31.3)
打ち切り理由［例数 (%)］	
ベースライン時に適切な評価なし	1 (6.3)
疾患進行前に投与を終了	2 (12.5)
疾患進行の追跡調査中	2 (12.5)
12 ヵ月時点の無イベント率 [a] (95% CI)	36.4 (11.1, 61.6)
Kaplan-Meier 法によるイベント発生までの時間の推定値(月)	
四分位数 (95% CI)[b]	
25%	2.0 (1.5, 5.5)
50%	5.5 (2.0, 18.6)
75%	18.6 (4.2, NR)

引用：治験総括報告書 Table 6
CI = 信頼区間，NR = 到達していない
a. Kaplan-Meier 法により推定した。
b. Brookmeyer and Crowley の方法より算出した。

Table 18-10. 無増悪生存期間（A5481002 試験）

パラメータ	パルボシクリブ (N=16)
イベント発生例数 (%)	12 (75.0)
イベント	
疾患進行	12 (75.0)
疾患進行を伴わない死亡	0
打ち切り例数 (%)	4 (25.0)
打ち切り理由［例数 (%)］	
ベースライン時に適切な評価なし	1 (6.3)
疾患進行の追跡調査中	3 (18.8)
12 ヵ月時点の無イベント率 [a] (95% CI)	36.4 (11.1, 61.6)
Kaplan-Meier 法によるイベント発生までの時間の推定値（月）	
四分位数 (95% CI)[b]	
25%	2.0 (1.5, 5.5)
50%	5.5 (2.0, 18.6)
75%	18.6 (4.2, NR)

引用：治験総括報告書 Table 7
CI = 信頼区間，NR = 到達していない
a. Kaplan-Meier 法により推定した。
b. Brookmeyer and Crowley の方法より算出した。

18.2.5. 安全性の結果

有害事象の要約を Table 18-11 に示す。

治験中（治験薬投与開始から治験薬最終投与後 28 日までの間）に 1 例（5.9%）が心停止により死亡した。さらに，追跡調査中（最終投与後 28 日超後）に 7 例（41.2%）が死亡し，死因は，4 例（23.5%）が治験の対象疾患であり，3 例（17.7%）は不明であった。

重篤な有害事象が 3 例（17.6%）発現した（治験中の死亡を含む）。このうち 2 例（11.8%）は治験薬と関連があると判断され，いずれも回復した。

また追加報告において, 2010 年 7 月 7 日時点のデータのスナップショットでは未回復であった有害事象のほとんどは治験終了時点で回復したことが報告され, 2010 年 7 月 7 日時点のデータのスナップショット以降では，新たな重篤な有害事象，重度の有害事象または有害事象による休薬の報告はなかった[a]。

Table 18-11. 有害事象の要約（A5481002 試験）

	パルボシクリブ (N=17)	
	因果関係を問わない	治験薬と関連あり
有害事象発現件数	152	64
有害事象発現例数	17 (100)	16 (94.1)
重篤な有害事象発現例数	3 (17.6)	2 (11.8)
グレード 3 または 4 の有害事象発現例数	10 (58.8)	9 (52.9)
グレード 5 の有害事象発現例数	1 (5.9)	0
有害事象により投与を中止した例数	0	0
有害事象により減量した例数	1 (5.9)	1 (5.9)
有害事象により休薬した例数	8 (47.1)	7 (41.2)

例数（%）

18.2.5.1. 有害事象

最もよくみられた有害事象は好中球減少症（8 例）および疲労（6 例）であった。本治験で認められた発現率が 10%以上であった有害事象を Table 18-12 に示す。

[a] 治験総括報告書補遺より追記

Table 18-12. 発現率 10%以上の有害事象（全サイクル）（A5481002 試験）

器官別大分類 基本語 MedDRA/J v17.1[a]	パルボシクリブ (N=17)	
	因果関係を問わない	治験薬と関連あり
有害事象発現例数	17 (100.0)	16 (94.1)
血液およびリンパ系障害	10 (58.8)	9 (52.9)
貧血	3 (17.6)	2 (11.8)
白血球減少症	3 (17.6)	2 (11.8)
好中球減少症	8 (47.1)	7 (41.2)
血小板減少症	6 (35.3)	5 (29.4)
心臓障害	3 (17.6)	0
動悸	2 (11.8)	0
眼障害	3 (17.6)	2 (11.8)
霧視	2 (11.8)	1 (5.9)
胃腸障害	12 (70.6)	8 (47.1)
腹痛	2 (11.8)	0
便秘	3 (17.6)	1 (5.9)
下痢	4 (23.5)	3 (17.6)
消化不良	3 (17.6)	1 (5.9)
悪心	3 (17.6)	2 (11.8)
一般・全身障害および投与部位の状態	7 (41.2)	6 (35.3)
胸痛	2 (11.8)	0
疲労	6 (35.3)	6 (35.3)
末梢性浮腫	3 (17.6)	1 (5.9)
発熱	2 (11.8)	0
感染症および寄生虫症	8 (47.1)	2 (11.8)
上気道感染	3 (17.6)	0
代謝および栄養障害	5 (29.4)	4 (23.5)
食欲減退	2 (11.8)	0
低リン酸血症	2 (11.8)	2 (11.8)
筋骨格系および結合組織障害	5 (29.4)	2 (11.8)
筋力低下	2 (11.8)	1 (5.9)
筋肉痛	2 (11.8)	0
神経系障害	9 (52.9)	4 (23.5)
浮動性めまい	3 (17.6)	2 (11.8)
頭痛	3 (17.6)	2 (11.8)
呼吸器，胸郭および縦隔障害	6 (35.3)	1 (5.9)
咳嗽	2 (11.8)	0
呼吸困難	2 (11.8)	0
鼻出血	2 (11.8)	1 (5.9)
皮膚および皮下組織障害	9 (52.9)	3 (17.6)
寝汗	3 (17.6)	1 (5.9)
そう痒症	2 (11.8)	1 (5.9)
発疹	6 (35.3)	1 (5.9)
血管障害	4 (23.5)	1 (5.9)
低血圧	3 (17.6)	1 (5.9)

引用：治験総括報告書 Table 13.6.2.3.1，Table 13.6.3.3.1 例数（%）

a. 解析時のコーディングには MedDRA (version 13.0) を用いた。

18.2.5.2. 死亡[a]

治験中（治験薬投与開始から治験薬最終投与後 28 日までの間）に 1 例（5.9%）が心停止により死亡した。当該患者は 59 歳白人男性で，第 48 日までパルボシクリブ 125 mg の投与を受け，第 72 日に心停止（治験薬と関連なし，グレード 5，重篤な有害事象に該当）が発現し，死亡した。

さらに，追跡調査中（治験薬最終投与後 28 日超後）に 7 例（41.2%）が死亡した。死因は，4 例（23.5%）が治験の対象疾患によるものであり，3 例（17.7%）は不明であった。

死亡の一覧を 2.7.4.7 項付録に示した。

18.2.5.3. 重篤な有害事象[b]

重篤な有害事象が全 17 例中 3 例(17.6%)に発現した(治験中の死亡を含む)。このうち 2 例(11.8%)は治験薬と関連があると判断された。その概略を以下に示す。

- 66 歳白人男性　パルボシクリブ 125 mg の投与を受け，第 309 日に肺炎（治験薬と関連あり，グレード 3，重篤な有害事象に該当）が発現した。治験薬は中断され，処置を受け，第 314 日に回復が認められた。

- 79 歳白人女性　パルボシクリブ 100 mg の投与を受け，第 68 日に下痢（治験薬と関連あり，グレード 3，重篤な有害事象に該当）および脱水（治験薬と関連あり，グレード 2，重篤な有害事象に該当）が発現した。治験薬を減量し，救急治療室に搬送されて処置を受け，同日に回復が認められた。

重篤な有害事象の一覧を 2.7.4.7 項付録に示した。

18.2.5.4. 有害事象による投与中止（該当なし）[c]

本治験において，有害事象による投与中止は認められなかった。

18.2.5.5. 臨床検査，バイタルサインおよび心電図

18.2.5.5.1. 臨床検査

いずれかのサイクルで発現したグレード 4 の血液学的検査値異常は，血小板数減少（評価可能な 17 例中 2 例，11.8%），白血球数減少（評価可能な 17 例中 1 例，5.9%），好中球絶対数減少（評価可能な 16 例中 2 例，12.5%）およびリンパ球絶対数減少（評価可能な 16 例中 3 例，18.8%）であった。ベースラインがグレード 2 以下でベースライン後のいずれかのサイクルでグレード 3 以上に悪化した血液学的検査値は，リンパ球絶対数（評価可能な 16 例中 7 例，43.8%），好中球数（評価可能な 16 例中 7 例，43.8%），血小板数（評価可能な 17 例中 5 例，29.4%）および白血球数（評価可能な 17 例中 5 例，29.4%）であった。

---

[a] 治験総括報告書 9.3.1 項より追記

[b] 治験総括報告書 9.3.2 項より追記

[c] 治験総括報告書 9.2.2 項より追記

いずれかのサイクルでグレード 4 の血液生化学検査値異常は認められなかった。ベースラインがグレード 2 以下でベースライン後のいずれかのサイクルでグレード 3 以上に悪化した血液生化学検査値は，低リン酸血症（評価可能な 14 例中 3 例，21.4%），低カリウム血症（評価可能な 17 例中 1 例，5.9%），高血糖（17 例中 1 例，5.9%）および低血糖症（17 例中 1 例，5.9%）であった。

臨床検査値異常でグレード 4 と報告された有害事象は，好中球減少症が 2 例（11.8%，いずれも治験薬と関連があると判断された），血小板減少症が 2 例（1 例が治験薬と関連があると判断された）および白血球減少症が 2 例（1 例が治験薬と関連があると判断された）であった[a]。

18.2.5.5.2. バイタルサイン

いずれのバイタルサインの変化量の平均値についても臨床的に重要と判断されたものはなかった。

ベースライン後に座位収縮期血圧が 150 mm Hg 超であった患者は 3 例（17.6%）認められた。座位脈拍数においてベースラインから最大 30 bpm 以上増減した患者はいなかった。体重においてベースラインから 1 例（5.9%）で 5%以上の増加がみられ，7 例（41.2%）で 5%以上の減少がみられた。[b]

18.2.5.5.3. 心電図

いずれの心電図の変化量の平均値についても臨床的に重要と判断されたものはなかった。

また，治験中に QTcF の最大値がグレード 1 超となった患者はみられなかった。

18.3. 結論

- データカットオフ日時点で，パルボシクリブの安全性および忍容性は概して良好であると判断され，毒性プロファイルはヒト初回投与試験での所見と一致していた。抗腫瘍活性は患者 17 例中 1 例で CR，2 例で PR が認められた。

- 最もよくみられた治験薬と関連がある有害事象は血液学的検査に関連するもの（好中球減少症および血小板減少症）であり，蓄積性はなく，合併症を伴わず，可逆的であった。治験薬と関連がある重篤な有害事象として，グレード 3 の肺炎，グレード 3 の下痢およびグレード 2 の脱水が発現したが，すべて回復した。有害事象による投与中止は認めらず，治験中に治験薬と関連がある死亡はみられなかった。

- バイタルサインおよび心電図の変化量の平均値について臨床的に重要と判断されたものはなかった。治験中に QTcF の最大値が CTC グレード 1 超となった患者はみられなかった。

- 反復測定階層モデルを使用した PET の SUVmax のサイクル 1 の第 21 日におけるベースラインからの変化率の解析により，腫瘍増殖と腫瘍代謝に関して有意な抑制が認められた。腫瘍の

[a] 治験総括報告書 9.4.3 項より追記

[b] 治験総括報告書 9.5.1 項より追記

SUVmax についてサイクル 1 の第 21 日におけるベースラインからの変化率の 60%信頼区間の上限が 0 を下回るという基準を満たしたのは, FLT-PET では 17 例中 15 例（88.2%）, FDG-PET では 17 例中 14 例（82.4%）であった。これらのデータはパルボシクリブの proof of mechanism を支持するものとして使用した。

- サイクル 1 の第 21 日における PET による効果判定と治験終了時の奏効について関連性は認められなかった（FLT-PET のカッパ係数=0.0638，FDG-PET のカッパ係数=0.1864）。

- 腫瘍生検組織におけるリン酸化 Rb 陽性細胞率について，免疫組織化学分析により，ベースラインと比較してサイクル 1 の第 21 日で有意な減少が認められた。評価可能な 10 例の患者において，サイクル 1 の第 21 日におけるリン酸化 Rb 陽性細胞率は，ベースラインと比較して 50%以上減少した。これらのデータはパルボシクリブの proof of mechanism を支持するものとして使用した。

- 腫瘍生検組織における Ki-67 の合成スコアについて, 免疫組織化学分析により, ベースラインと比較してサイクル 1 の第 21 日で有意な減少が認められた。

- サイクリン D1 の合成スコアについては，ベースラインと比較してサイクル 1 の第 21 日で有意な差異は認められなかった。

- FLT-PET および FDG-PET の SUVmax のサイクル 1 の第 21 日におけるベースラインからの変化量の平均値とリン酸化 Rb 陽性細胞率のサイクル 1 の第 21 日におけるベースラインからの変化量の平均値との相関係数は，それぞれ-0.250（p=0.4854）および 0.136（p=0.7090）であった。

- FLT-PET および FDG-PET の SUVmax のサイクル 1 の第 21 日におけるベースラインからの変化量の平均値と Ki-67 の合成スコアのサイクル 1 の第 21 日におけるベースラインからの変化量の平均値との相関係数は，それぞれ 0.562（p=0.2454）および-0.265（p=0.6112）であった。

- FLT-PET および FDG-PET の SUVmax のサイクル 1 の第 21 日におけるベースラインからの変化量の平均値とサイクリン D1 の合成スコアのサイクル 1 の第 21 日におけるベースラインからの変化量の平均値との相関係数は，それぞれ-0.083（p=0.8756）および 0.435（p=0.3891）であった。

- パルボシクリブの血漿中濃度と Ki-67，サイクリン D1 およびリン酸化 Rb のベースラインからの変化量との間に相関性は認められなかった。

- 2010 年 7 月 7 日時点のデータのスナップショット後に入力された追加データによる, 2010 年 10 月 7 日付 A5481002 試験治験総括報告書の結論に変更はなかった[a]。

[a] 治験総括報告書補遺より追記

19. A5481003 試験（評価資料：5.3.5.1.1）

治験の標題：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を対象として，1 次治療におけるパルボシクリブ［経口サイクリン依存性キナーゼ（CDK）4/6 阻害薬］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

19.1. 試験概要

治験実施施設：

第 1 相試験　3 施設（米国）

第 2 相試験　全 12 ヵ国 50 施設［カナダ（2 施設），フランス（2 施設），ドイツ（8 施設），ハンガリー（7 施設），アイルランド（4 施設），イタリア（1 施設），ロシア（4 施設），南アフリカ（1 施設），韓国（2 施設），スペイン（5 施設），ウクライナ（4 施設），米国（10 施設）］

公表文献：なし

治験期間：2008 年 9 月 15 日～2013 年 11 月 29 日（データカットオフ日）

開発段階：第 1/2 相

19.1.1. 目的

19.1.1.1. 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と忍容性を評価する。

副次目的：

- 併用投与時のパルボシクリブおよびレトロゾールの血漿中 PK を評価する。
- 心拍数で補正した QT（QTc）間隔に対するパルボシクリブの影響を評価する。
- パルボシクリブとレトロゾール併用投与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質の発現［網膜芽細胞腫遺伝子産物（pRb），サイクリン依存性キナーゼ阻害 2A［CDKN2A（$p16^{INK4a}$）］，サイクリン D_1（CCND1），CDK4，CDK6 および Ki67（抗 Ki67 モノクローナル抗体により同定された核蛋白質）を含む］と腫瘍縮小効果との関連性を探索する。
- シトクロム P450 19A1（CYP19A1）および CCND1 の生殖細胞系列の遺伝子多型と腫瘍縮小効果との関連性を探索する。

19.1.1.2. 第 2 相試験

主要目的：

- ER 陽性，HER2 陰性の閉経後進行乳癌患者の 1 次治療として，パルボシクリブとレトロゾールの併用投与およびレトロゾール単剤投与の無増悪生存期間（PFS）を評価する。

副次目的：

- パルボシクリブ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有効性に関する副次評価項目を評価する。
- パルボシクリブ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と忍容性を評価する。
- パルボシクリブ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疼痛重症度および疼痛生活障害度の患者報告アウトカム（PRO）を評価する。
- 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質の発現（pRb，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。
- CYP19A1 および CCND1 の生殖細胞系列の遺伝子多型と腫瘍縮小効果との関連性を探索する。

19.1.2. 治験デザイン

本治験は，ER 陽性，HER2 陰性の閉経後進行乳癌女性患者を対象として，1 次治療におけるパルボシクリブ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有効性，安全性ならびに PK を評価する，第 1/2 相，無作為化，非盲検試験として実施した。本治験では，パルボシクリブをレトロゾールと併用投与したときの安全性および忍容性を評価し，併用投与による薬物相互作用（DDI）を検討するための第 1 相試験部分を設定した。また，無作為化試験である第 2 相試験部分は 2 つのコホートから構成され，コホート 1（Ph2P1）では ER 陽性，HER2 陰性の閉経後進行乳癌女性患者を対象として，また，コホート 2（Ph2P2）では ER 陽性，HER2 陰性の閉経後進行乳癌女性患者のうち，CCND1 遺伝子増幅または CDKN2A 欠損を有することが治験開始前の検査で確認された患者を対象として，1 次治療における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の有効性および安全性を評価した。Ph2P1 および Ph2P2 のいずれにおいても，治験薬の初回投与前 28 日以内にスクリーニング評価を行い，治験薬投与は中止基準に該当するまで継続し，治験薬の最終投与後約 28 日に追跡調査来院を実施することとした。

19.1.2.1. 第 1 相試験

サイクル 1（3 週間）では，パルボシクリブ 125 mg 単剤を 1 日 1 回 2 週間経口投与後に 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，パルボシクリブ 125 mg を 1 日 1 回 3 週間経口投与後に 1 週間休薬し，レトロゾール 2.5 mg を 1 日 1 回連日投与した。最初に 3 例が組み入れられ，2 サイクル投与した。最大耐量（MTD）は，サイクル 2 の期間に 3 例中 0 例または 6 例中 1 例で用量制限毒性（DLT）が認められたパルボシクリブとレトロゾールの併用投与用量レベルで，次の漸増用量レベルで 3 例中 2 例以上または 6 例中 2 例以上に DLT が認められた用量レベルと定義した。パルボシクリブとレトロゾールの併用投与における第 2 相試験推奨用量

（RP2D）は，DLT ならびに治験薬投与による全般的な安全性および忍容性プロファイルにより決定した。

予定被験者数：12～30 例

19.1.2.2. 第 2 相試験

Ph2P1 では，60 例の患者を組み入れ，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のいずれかに 1：1 の割付比で無作為に割り付けることとした。当初，Ph2P2 では，ER 陽性，HER2 陰性かつバイオマーカー陽性（CCND1 遺伝子増幅または $p16^{INK4a}$ 欠損が認められる）の患者約 150 例を組み入れ，Ph2P1 と同様に 1：1 の割付比で無作為割り付けを行う計画であった。2 つの層別因子（疾患部位および術後補助療法から再発までの無再発期間）を用いて患者を無作為に割り付けた。疾患進行，許容できない毒性，または同意撤回まで治験薬の投与を継続し，治験に関連する安全性および有効性の評価を実施した。

Ph2P1 データの中間解析から，ER 陽性，HER2 陰性の閉経後進行乳癌女性患者を対象に，1 次治療におけるパルボシクリブとレトロゾールの併用投与の臨床的活性は，バイオマーカー（CCND1 または $p16^{INK4a}$）の状態と関連しないことが示された。この中間解析の結果より，Ph2P2 への患者の組み入れを中止した。

治験実施計画書を改訂し（第[redacted]版：20[redacted]年[redacted]月[redacted]日付），Ph2P1 または Ph2P2 で無作為に割り付けられた患者を併合して臨床的ベネフィットを評価し，副次解析として Ph2P1 と Ph2P2 を個別に評価することとした。また，最終解析前に，すべての患者の放射線画像について盲検下独立中央評価（BICR）を実施し，複数の有効性評価項の目副次解析とした。

予定被験者数：Ph2P1 60 例，Ph2P2 150 例

19.1.3. 診断および組み入れ基準

19.1.3.1. 選択基準[a]

以下の選択基準をすべて満たす患者を組み入れることとした。

1. 組織学的または細胞学的に乳腺癌と診断され，1）根治的切除または放射線療法の適応とならない局所再発，または 2）転移を示す所見があること

2. ER 陽性腫瘍。陽性の定義は，デキストラン被覆活性炭法およびショ糖密度勾配法で細胞質蛋白質 1 mg あたり 10 fmol/以上のトリチウム標識（^{3}H-）エストロゲンの結合，または蛍光抗体法（IF）／酵素結合免疫吸着法（EIA）で DNA 1 mg あたり 0.10 fmol/mg 以上の ^{3}H-エストロゲンの結合のいずれかに該当することとした。免疫組織化学染色（IHC）を使用する場合には，検査室の標準的な結果の記載方法に従って受容体の陽性度を報告書に記載することとした。

3. HER2 陰性乳癌（蛍光 in situ ハイブリダイゼーション（FISH）または IHC による確認）

[a] 治験総括報告書 9.3.1 項より追記

4. pRb およびその他の細胞周期関連蛋白質の中央測定のためのパラフィン包埋腫瘍ブロックの提出が可能であること。Ph2P2 のみ：中央測定機関で CCND1 遺伝子増幅または CDKN2A 欠損と判定されていること

5. 固形癌の効果判定規準（RECIST）v.1.0 で定義された測定可能病変を有する，または骨病変のみの患者（第 2 相試験のみ）。放射線療法歴を有する腫瘍病変については，放射線療法終了後に当該病変の進行が記録されている場合にのみ測定可能病変とみなすこととした。

6. 18 歳以上の女性

7. 以下に定義する閉経後状態にある患者

   - 両側卵巣摘出術の既往
   - 60 歳以上で月経がない
   - 60 歳未満で，化学療法，タモキシフェンやトレミフェンの投与，または卵巣機能抑制を実施せずに 12 ヵ月以上月経がなく，濾胞刺激ホルモン（FSH）およびエストラジオール濃度が閉経後の範囲にあること

8. Eastern Cooperative Oncology Group（ECOG）パフォーマンス・ステータスが 0 または 1 である患者

9. 前治療または外科手術によるすべての急性毒性が米国国立がん研究所（NCI）の有害事象共通用語規準（CTCAE）のグレード 1 以下に回復していること（脱毛またはその他患者の安全性に対するリスクと判断されない毒性を除く）

10. 以下に定義する適切な臓器機能を有する患者

    - 好中球絶対数（ANC）が 1500/μL 以上
    - 血小板数が 100,000/μL 以上
    - 血清アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ（AST）および血清アラニンアミノトランスフェラーゼ（ALT）が基準値上限（ULN）の 3 倍以下，または原疾患による肝機能異常がある場合は AST および ALT が ULN の 5 倍以下
    - 血清総ビリルビンが ULN の 1.5 倍以下（腫瘍による肝障害の有無に関わらない）。ジルベール症候群により血清間接ビリルビンが上昇している患者の組み入れを許容した。
    - 血清クレアチニンが ULN の 1.5 倍以下
    - QTc が 470 msec 以下（心電図の 3 回測定した平均値）

11. 本治験に関する適切な情報が患者（または代諾者）にすべて伝えられ，同意文書に患者自身による署名および日付が記入されていること

12. 予定されている来院，治療計画，臨床検査，およびその他の治験の実施手順に従う意思および能力を有する患者

19.1.3.2. 除外基準[a]

以下のいずれかの除外基準に該当する患者は組み入れないこととした。

1. 脳転移（治療を実施し安定している場合も除外とした），脊髄圧迫（既往または合併），癌性髄膜炎または軟髄膜疾患

2. 治験薬の投与開始前 3 週間以内の大手術

3. 以下の前治療歴がある患者

    - 進行癌に対する抗癌療法。ただし，治験薬投与開始の 2 週間以上前に受けた骨髄の 25%未満に対する放射線療法を除く。
    - レトロゾールによる術前または術後補助療法から 12 ヵ月以内に再発（第 2 相試験のみ）
    - CDK 阻害薬

4. 以下の治療を実施中の患者

    - 進行癌に対する抗癌療法
    - 他の臨床試験で試験中の治療
    - 治療用量での抗凝固薬。深部静脈血栓症予防のための低用量での抗凝固薬は可とした。低分子ヘパリンは可とした。アスピリンは許容した。

5. 以下を使用中またはその使用が必要となることが予想される患者

    - 強力な CYP3A4 阻害作用があることが知られている食物または薬物（すなわち，グレープフルーツ, ベラパミル, ケトコナゾール, ミコナゾール, イトラコナゾール, posaconazole, エリスロマイシン，クラリスロマイシン，telithromycin，インジナビル，サキナビル，リトナビル，ネルフィナビル，ロピナビル，アタザナビル，amprenavir，ホスアンプレナビル，nefazodone，ジルチアゼム，および delavirdine）–第 1 相試験および第 2 相試験
    - 強力な CYP3A4 誘導作用があることが知られている食物または薬物（すなわち，カルバマゼピン，デキサメタゾン，felbamate，オメプラゾール，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，rifampin，rifapentin，およびセント・ジョーンズ・ワート）–第 1 相試験のみ

[a] 治験総括報告書 9.3.2 項より追記

6. 過去 3 年間に別の悪性腫瘍の診断を受けた患者。ただし，適切な治療を行った皮膚基底細胞癌もしくは皮膚扁平上皮癌，または子宮頸部上皮内癌を除く。

7. 過去 6 ヵ月に次のいずれかを経験した患者：心筋梗塞，重度／不安定狭心症，NCI CTCAE グレード 2 以上の不整脈の持続, グレードを問わない心房細動, 冠動脈／末梢動脈バイパス移植, 症候性うっ血性心不全，一過性脳虚血発作を含む脳血管発作，または症候性肺塞栓症

8. 活動性炎症性腸疾患または慢性下痢症，短腸症候群，または胃切除術を含む上部消化管手術

9. レトロゾールまたはその添加物に対する過敏症のある患者

10. ヒト免疫不全ウイルス感染症の患者

11. 他の重症の急性・慢性の身体的・精神的状態や臨床検査値異常があり，治験参加または治験薬の投与によって危険性が増す可能性のある, または治験結果の解釈に影響を及ぼす可能性のある患者，あるいは治験責任医師が本治験への参加が不適切と判断した患者

19.1.4. 治験薬，ロット番号，用法および用量

19.1.4.1. 治験薬およびロット番号

治験薬の詳細を Table 19-1 に示す。レトロゾール 2.5 mg 錠は市販薬を使用した[a]。

Table 19-1. 治験薬の詳細（A5481003 試験）

治験薬	ロット番号	処方番号	含量	剤形
パルボシクリブイセチオン酸塩 100 mg サイズ#0 灰色/灰色カプセル	06-040845 08-066207 09-079188 10-089175 11-008598	D0501705	100 mg	カプセル
パルボシクリブイセチオン酸塩 25 mg サイズ#1 灰色/灰色カプセル	05-031245 08-065785 09-078946 10-088815 11-008558	D0401369	25 mg	カプセル

引用：治験総括報告書 9.4.2.1 項

[a] 治験総括報告書 9.4.2.2 項より追記

19.1.4.2. 用法および用量[a]

19.1.4.2.1. 第 1 相試験

サイクル 1　パルボシクリブを 1 日 1 回朝投与し，投与前 1 時間および投与後 2 時間は絶食とした。第 14 日（PK 解析用試料の採取日）は，10 時間（一晩）にわたる絶食下でパルボシクリブを投与し，投与後 4 時間以上絶食を継続した。第 1 サイクルのみ，パルボシクリブを 2 週間投与後，1 週間休薬とした。

サイクル 1 では，レトロゾールは投与しなかった。

サイクル 2 以降　パルボシクリブを 1 日 1 回朝，レトロゾールと併用投与し，投与前 1 時間および投与後 2 時間は絶食とした。サイクル 2 の第 14 日および第 28 日（一連の PK 解析用試料の採取日）は，10 時間（一晩）にわたる絶食下で，パルボシクリブおよびレトロゾールを併用投与，またはレトロゾールのみを投与し，投与後 4 時間以上絶食を継続した。また，サイクル 2 以降では，パルボシクリブを 3 週間投与後，1 週間休薬とした。

レトロゾールは 1 日 1 回朝（サイクル中，パルボシクリブとの併用日はパルボシクリブと併用して）連日投与した。

19.1.4.2.2. 第 2 相試験

パルボシクリブをレトロゾールと併用投与し，投与前 1 時間および投与後 2 時間は絶食とした。パルボシクリブを 1 日 1 回 3 週間投与後，1 週間休薬とした。

レトロゾールは 1 日 1 回連日，パルボシクリブと併用して投与した。

19.1.4.3. 投与期間

第 1 相試験および第 2 相試験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。

19.1.5. 評価項目

19.1.5.1. 第 1 相試験

19.1.5.1.1. 薬物動態の評価項目[b]

副次評価項目として，パルボシクリブおよびレトロゾールの血漿中 PK パラメータを評価した。

パルボシクリブの PK 解析用に血液試料を，サイクル 1 第 8 日の投与前，第 12 日の投与前，第 14 日の投与前，投与後 1，2，4，8，12，24，48，96 および 120 時間，サイクル 2 第 8 日の投与前，第 12 日の投与前，第 14 日の投与前，投与後 1，2，4，8，12 および 24 時間，ならびに治験終了時に採取した。

[a] 治験総括報告書 9.4.1 項より追記

[b] 治験総括報告書 9.5.4.1 項より追記

レトロゾールの PK 解析用に血液試料を，サイクル 2 第 8 日の投与前，第 12 日の投与前，第 14 日の投与前，投与後 1，2，4，8，12 および 24 時間，ならびに治験終了時に採取した。

治験実施計画書に規定した時点で，パルボシクリブの PK 解析用に静脈血 3 mL をエチレンジアミン 4 酢酸（EDTA）で処理した試験管に採取した。また，治験実施計画書に規定した時点で，レトロゾールの PK 解析用に静脈血 3 mL を EDTA で処理した試験管に採取した。

19.1.5.1.2. 有効性の評価項目

副次評価項目として以下を評価した。

- 腫瘍縮小効果［奏効（OR）］
  OR は完全奏効（CR）または部分奏効（PR）と定義した。

- 臨床的有用性（CBR）
  CBR は CR，PR，または 24 週間以上の安定（SD）と定義した。

19.1.5.1.3. その他の評価項目

副次評価項目として以下を評価した。

- 腫瘍組織におけるバイオマーカーの発現量（pRb，CDKN2A，CCND1，CDK4，CDK6 および Ki67 等）
  スクリーニング時に組織マイクロアレイ用にパラフィンブロックを収集した。ブロックが入手できない場合には，少なくとも 10 枚の未染色組織切片スライドでも可とした。保管用腫瘍組織または新たに採取した腫瘍試料のいずれも可とした[a]。

- 生殖細胞における CYP19A1 および CCND1 の遺伝子多型
  スクリーニング時に，生殖細胞における CYP19A1 および CCND1 の遺伝子多型の分析用に 2 mL の血液試料を 1 回採取した[b]。

19.1.5.1.4. 安全性の評価項目

主要評価項目として，パルボシクリブとレトロゾールの併用投与時の DLT（MTD および RP2D の決定を含む）および全般的な安全性プロファイを評価した。副次評価項目として QTc 間隔を評価した。

[a] 治験総括報告書 Table 3 の脚注 6 より追記

[b] 治験総括報告書 9.5.1.3.3 項より追記

19.1.5.2. 第 2 相試験

19.1.5.2.1. 薬物動態の評価項目[a]

パルボシクリブの血漿試料は，サイクル 1 およびサイクル 2 の第 14 日の投与前（心電図と同時刻）および投与後 1～8 時間に採取した。レトロゾールの血漿試料は，サイクル 2 第 14 日の投与前（心電図と同時刻）に採取した。パルボシクリブおよびレトロゾールの血漿試料は治験終了時にも採取した。注：初期の治験実施計画書の改訂で，サイクル 3～サイクル 5 の第 1 日（パルボシクリブは投与前および投与後 1～8 時間，レトロゾールは投与前）に PK 解析用に試料を採取することを追加した。

治験実施計画書に規定した時点で，パルボシクリブの PK 解析用に静脈血 3 mL を EDTA で処理した試験管に採取した。

19.1.5.2.2. 有効性の評価項目

主要評価項目として，治験責任医師判定による PFS（RECIST v.1.0）を評価した。PFS は無作為割り付け日から疾患進行または死亡（死因を問わない）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。

副次評価項目として以下を評価した。

- OR
- CBR
- 無増悪期間（TTP）
  TTP は無作為割り付け日から疾患進行が最初に確認された日までの期間と定義した。
- 奏効期間（DOR）
  DOR は OR（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疾患進行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。
- 全生存期間（OS）
  OS は無作為割り付け日から死亡（死因は問わない）が確認された日までの期間と定義した。

19.1.5.2.3. その他の評価項目

副次評価項目として以下を評価した。

- 疼痛の PRO：簡易疼痛調査表（mBPI-sf）を使用
  患者は，検査や治療を受けたり，医師またはその他の医療スタッフと治療経過について話をする前に，自ら調査票に回答を記入した。mBPI-sf は疼痛の重症度と日常の活動に対する障害

[a] 治験総括報告書 9.5.4.2 項より追記

度を評価する 13 の調査項目を含む，バリデーションされた信頼性のある自己報告方式の質問票である[a]。

- 腫瘍組織におけるバイオマーカーの発現量（pRb，CDKN2A，CCND1，CDK4，CDK6 および Ki67 等）ならびに CCND1 および CDKN2A の遺伝子コピー数
  組織マイクロアレイ用にパラフィンブロックを収集した。ブロックが入手できない場合には，少なくとも 10 枚の未染色組織切片スライドでも可とした。保管用腫瘍組織または新たに採取した腫瘍試料のいずれも可とした[b]。

- CYP19A1 および CCND1 の生殖細胞系列の遺伝子多型
  スクリーニング時に，CYP19A1 および CCND1 の生殖細胞系列の遺伝子多型分析用に 2 mL の血液試料を 1 回採取した[c]。

19.1.5.2.4. 安全性の評価項目

副次評価項目として，全般的な安全性プロファイルを評価した。

19.1.6. 統計解析方法

第 1 相試験および第 2 相試験についてそれぞれについてデータを報告した。第 2 相試験では，Ph2P1＋Ph2P2 の併合データ，ならびに Ph2P1 と Ph2P2 のそれぞれのデータについてデータ解析を行った。連続量データは平均値，中央値，標準偏差および範囲等の記述統計量で示した。カテゴリカルデータは，頻度および割合を用いて要約した。Time-to-event は Kaplan-Meier 法を用いて解析した。

19.1.6.1. 症例数の設定[d]

19.1.6.1.1. 第 1 相試験

第 1 相試験では MTD および RP2D の決定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[e]）が MTD および RP2D である場合には，第 1 相試験では最大 12 例への治験薬の投与を予定した。別の用量レベルを探索する必要がある場合には，第 1 相試験の症例数は最大約 30 例まで増加することを想定した（MTD の定義は 19.1.2 項に記載した）。

19.1.6.1.2. 第 2 相試験

第 2 相試験は 2 つのコホート（Ph2P1 および Ph2P2）で構成した。Ph2P1 では，ER 陽性，HER2 陰性の進行乳癌患者集団全体での安全性および有効性データを収集することとした。Ph2P2 では，同じく ER 陽性，HER2 陰性の進行乳癌患者でかつ CCND1 遺伝子増幅または CDKN2A 欠損を有

[a] 治験総括報告書 9.5.1.3.1 項より追記

[b] 治験総括報告書 9.5.1.3.2 項より追記

[c] 治験総括報告書 9.5.1.3.3 項より追記

[d] 治験総括報告書 9.7.9 項より追記

[e] 治験総括報告書 9.4.5.4 項より追記

することが治験開始前の検査で確認された患者を対象としてパルボシクリブとレトロゾール併用投与の抗腫瘍活性を評価するデザインとした。

Ph2P2 では，約 150 例（各群 75 例）を約 13 ヵ月にわたって組み入れることとした。対照群の PFS 中央値を 9 ヵ月，試験（併用投与）群で PFS 中央値が 50%改善すると仮定した場合，少なくとも約 17 ヵ月の追跡期間（約 30 ヵ月の全体の試験期間）で，114 件の PFS イベントが発生すると予想した。無益性の中間解析を 1 回実施すると仮定した場合，対立仮説の下，片側有意水準 0.10 でハザード比 0.67（パルボシクリブ＋レトロゾール併用投与：レトロゾール単剤投与）を約 80%の検出力で検出すると設定した。しかしながら，治験実施計画書を改訂し，主要解析対象集団を Ph2P1 と Ph2P2 を併合した第 2 相試験 Intent-to-Treat（ITT）集団に変更した（19.1.2.2 項参照）。主要評価項目の PFS の評価は，イベントの累積が事前に規定した件数（約 95 件）に達したときに実施することとした。PFS イベントが 95 件の場合，片側有意水準 0.10 で，ハザード比 0.50 を 98%を超える検出力で検出し，ハザード比 0.67 を検出力 75%で検出すると設定した。

治験への組み入れを中止した時点で，165 例の無作為に割り付けを第 2 相試験で行った（Ph2P1：66 例，Ph2P2：99 例）。

19.1.6.2. 解析対象集団[a]

19.1.6.2.1. 第 1 相試験

All Enrolled 集団：組み入れられたすべての患者

MTD 解析対象集団：治験薬の投与を受け，第 2 サイクルの安全性評価における治験実施計画書からの重大な逸脱がなかったすべての患者

有効性解析対象集団：本治験に組み入れられた，治験の対象疾患およびベースライン時の適切な腫瘍評価を有する，治験薬の投与を受けたたすべての患者

安全性解析対象集団：本治験で少なくとも 1 回の治験薬投与を受けたすべての患者

19.1.6.2.2. 第 2 相試験

主要な解析集団［Intent-to-Treat（ITT）集団］：無作為に割り付けられたすべての患者（Ph2P1＋Ph2P2）。実際に投与された治験薬に関わらず，無作為割り付けにより割り当てられた治験薬に従って患者を分類した。

Ph2P1 コホート集団（ITT 集団）：無作為に割り付けられたすべての Ph2P1 コホート患者。実際に投与された治験薬に関わらず，無作為割り付けにより割り当てられた治験薬に従って患者を分類した。

Ph2P2 コホート集団（ITT 集団）：無作為に割り付けられたすべての Ph2P2 コホート患者。実際に投与された治験薬に関わらず，無作為割り付けにより割り当てられた治験薬に従って患者を分

[a] 治験総括報告書 9.7.3 項より追記

類した。Ph2P2 の患者は腫瘍に対する CCND1 増幅または CDKN2A 欠損を有することを治験開始前の検査で事前に確認した。

奏効率（ORR）解析対象集団：ITT 集団の部分集団であり，ベースラインにおいて測定可能病変を有する患者で構成した。

奏効期間（DOR）解析対象手段：DOR は OR（CR または PR）が認められた患者集団について判定した。

安全性解析対象集団：実際に投与された治験薬に従って分類したすべての患者（AT）集団

その他の解析対象対象集団

PK 解析対象集団：

- PK 濃度解析対象集団：治験薬の投与を受け，いずれかの PK 評価日に少なくとも 1 つの濃度報告があるすべての患者
- PK パラメータ解析対象集団：治験薬の投与を受け，少なくとも 1 つの主要な PK パラメータが得られたすべての患者
- DDI 評価対象集団：治験薬の投与を受け，パルボシクリブおよびレトロゾールのいずれについてもすべての PK 解析用試料が採取され，治験実施計画書の 5.4 項 併用薬および併用療法に従って治験薬の投与を受けたことが記録されたすべての患者

QTc 解析対象集団：

- QTc 解析対象集団：本治験に組み入れられ，パルボシクリブ投与後に少なくとも 1 回の心電図評価の報告があるすべての患者
- QTc 間隔と薬物濃度との関係を評価するための解析対象集団：本治験に組み入れられ，心電図結果とそれに対応する PK データが少なくとも 1 組得られたすべての患者。なお，QTc 間隔と薬物濃度との関係は，A5481001 試験，A5481002 試験および A5481003 試験の併合データを用いて評価し，別途報告した。

バイオマーカー解析対象集団：

- 本治験に組み入れられ，治験薬の投与を受けた，ベースラインにおけるバイオマーカーの評価結果が少なくとも 1 つあるすべての患者
- 遺伝子多型，遺伝子増幅，蛋白質バイオマーカーおよび Ki67 の解析対象集団を個別に定義した。これらは，安全性解析対象集団のうち，少なくとも 1 つの該当するバイオマーカーの評価結果があるすべての患者とした（例えば，遺伝子多型解析対象集団は，安全性解析対象集団のうち，少なくとも 1 つの遺伝子多型の評価結果があるすべての患者とした）。Ph2P1 コホートと Ph2P2 コホートのそれぞれで解析集団を定義した。

PRO 解析対象集団：本治験に無作為に割り付けられた患者のうち，ベースライン時の PRO 評価を完了し，少なくとも 1 回の治験薬投与を受け，かつ少なくとも 1 回のベースライン後の PRO 評価を完了したすべての患者

19.1.6.3. 統計解析

PK 解析[a]：

第 1 相試験：ノンコンパートメント解析により，定常状態におけるパルボシクリブおよびレトロゾールの血漿中 PK パラメータを算出した。DDI の可能性を検討するために，パルボシクリブについてはサイクル 1 第 14 日およびサイクル 2 第 14 日，レトロゾールについてはサイクル 2 第 14 日およびサイクル 2 第 28 日の PK パラメータ（C_{max} および AUC_{24}）を比較した。

第 1 相試験および第 2 相試験：パルボシクリブおよびレトロゾールの PK パラメータの患者ごとの測定値および記述統計量［例数，平均値，標準偏差，変動係数（%CV），中央値，最小値，最大値，幾何平均値とその 95%信頼区間］，ならびにパルボシクリブおよびレトロゾールの血漿中濃度データを，投与量，サイクル，治験日，および予定された測定時刻別に示した。

有効性の主解析

第 1 相試験：該当なし（第 1 相試験の主要評価項目は安全性であるため）。

第 2 相試験：PFS について，治験責任医師判定を Kaplan-Meier 法を用いて評価し，PFS の中央値とその 80%および 95%信頼区間を算出した。PFS の投与群間差を層別ログランク検定により比較した（感度分析は非層別ログランク検定により行った）。Cox 回帰モデルを用いて投与群間のハザード比（HR）の推定値ならびにその 80%および 95%信頼区間を算出した。

有効性の副次解析

第 1 相試験 : OR は CR または PR が認められた患者数，CBR は CR，PR または 24 週間以上の SD が認められた患者数と定義した。ORR（%）および CBR 率を算出し，それぞれの正確な 80%および 95%信頼区間を示した。最良総合効果を患者ごとに要約した。

第 2 相試験 : BICR 判定による腫瘍評価を用いた PFS を主解析と同様に解析した。OR および CBR の解析を上述の第 1 相試験と同様に解析した。2 つの無作為化投与群の ORR および CBR 率を正確検定を用いて比較した。

OS，TTP（治験責任医師判定および BICR 判定）および DOR（治験責任医師判定および BICR 判定）は，Kaplan-Meier 法を用いて評価し，Time-to-event の中央値ならびに中央値の 80%および 95%信頼区間を算出した。OS および TTP について，投与群間差をログランク検定により比較した。Cox 回帰モデルを用いて投与群間の HR の推定値ならびに HR の 80%および 95%信頼区間を算出した。

[a] 治験総括報告書 9.7.8.1 項より追記

PRO 解析：

第 2 相試験：mBPI-sf における疼痛の重症度および日常活動に対する障害度の尺度をサイクルごとに，観測値およびベースラインからの変化量について，平均値，中央値，標準偏差，および平均値の 95%信頼区間等の単変量統計値により要約した。経時測定データに対する混合効果モデルを用いて 2 つの投与群における全体的効果を比較した。各投与群の平均値の経時的推移を図で示した。

バイオマーカー解析：

ベースラインにおける連続データ項目について，記述統計量（平均値，標準偏差，中央値，最小値，および最大値）を投与群ごとに示した。また，ベースラインにおけるカテゴリーデータについて，各カテゴリーの患者数および割合を投与群ごとに示した。適切な統計手法を用いバイオマーカー量または生殖細胞系列変異とパルボシクリブとレトロゾールの併用投与の抗腫瘍効果との関連性を評価した。

安全性解析：

第 1 相試験：MTD（サイクル 2 で DLT 発現患者数が 33%未満であった最高用量）を決定した。

第 1 相試験および第 2 相試験：安全性については，すべての有害事象，体重，バイタルサイン，ECOG パフォーマンス・ステータス，12 誘導心電図，および臨床検査値を検討し，記述的に要約し，評価した。心電図データについては，QTc のベースライングレードに対する治験中の最高グレード（CTCAE 重症度グレードに基づく）をシフト表に要約した。各測定時点での QT ならびに QTc について，測定値およびベースラインからの変化量を要約した。

19.2. 試験結果

19.2.1. 被験者の内訳および特性

19.2.1.1. 第 1 相試験

計 12 例の女性患者を組み入れた。このうち，2 例（16.7%）がデータカットオフ日（2013 年 11 月 29 日）時点で治験薬の投与を継続中であった。主な治験薬投与の中止理由は，疾患進行または再発であった（58.3%）[a]（Table 19-2）。すべての患者で有効性，安全性，PK および QTc の解析を行った[b]。

[a] 治験総括報告書 10.1.1 項より追記

[b] 治験総括報告書 11.1.1 項より追記

Table 19-2. 患者の内訳 – 第 1 相試験：All Enrolled 集団（A5481003 試験）

	パルボシクリブ＋レトロゾール
組み入れ例数 N=12	
投与例数	12 (100.0)
データカットオフ日時点で治験薬投与継続例数	2 (16.7)
投与中止例数	10 (83.3)
疾患進行または再発	7 (58.3)
全身健康状態悪化	2 (16.7)
有害事象以外の理由による同意撤回	1 (8.3)

引用：治験総括報告書 Table 9 例数 (%)

ほとんどの患者が白人（91.7%）であり，年齢の中央値は 60.5 歳（範囲 43～74 歳）であった[a]（Table 19-3）。

Table 19-3. 人口統計学的特性 – 第 1 相試験：安全性解析対象集団（A5481003 試験）

	全患者 女性 (N=12)
年齢（歳）	
18-44	1 (8.3)
45-64	6 (50.0)
65 以上	5 (41.7)
平均値±標準偏差	61.7±9.65
中央値（範囲）	60.5 (43-74)
人種（例数）	
白人	11 (91.7)
その他	1 (8.3)
体重 (kg)	
平均値±標準偏差	69.8±17.03
範囲	55.3-107.0

引用：治験総括報告書 Table 14 例数 (%)

19.2.1.2. 第 2 相試験

患者の内訳および解析対象集団を Table 19-4 に示す。第 2 相試験（Ph2P1＋Ph2P2）では，女性患者計 165 例をパルボシクリブ＋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た。そのうち，パルボシクリブ＋レトロゾール投与群 1 例およびレトロゾール単剤投与群 4 例が治験薬の投与を受けなかった。データカットオフ日（2013 年 11 月 29 日）時点で，パルボシクリブ＋レトロゾール投与群 19 例（22.6%）およびレトロゾール単剤投与群 8 例（9.9%）が治験薬の投与を継続中であった。主な治験薬投与の中止理由は，疾患進行または再発であった。疾患進行または再発により投与中止した患者の割合は，レトロゾール単剤投与群（70.4%）と比較して，パルボシクリブ＋レトロゾール投与群（50.0%）で低かった。パルボシクリブ＋レトロゾール投与群 11 例およびレトロゾール単剤投与群 2 例の計 13 例（7.9%）が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[b]。

[a] 治験総括報告書 11.3.1 項より追記

[b] 治験総括報告書 10.2.1 項より追記

Table 19-4. 患者の内訳および解析対象集団 – 第 2 相試験：ITT 集団（A5481003 試験）

	第 2 相試験（Ph2P1＋Ph2P2）		Ph2P1		Ph2P2	
	パルボシクリブ＋レトロゾール	レトロゾール単剤	パルボシクリブ＋レトロゾール	レトロゾール単剤	パルボシクリブ＋レトロゾール	レトロゾール単剤
無作為割り付け例数	84	81	34	32	50	49
投与なし	1 (1.2)	4 (4.9)	1 (2.9)	3 (9.4)	0	1 (2.0)
投与	83	77	33	29	50	48
データカットオフ日時点で治験薬投与継続例数	19 (22.6)	8 (9.9)	7 (20.6)	1 (3.1)	12 (24.0)	7 (14.3)
投与中止例数	64 (76.2)	69 (85.2)	26 (76.5)	28 (87.5)	38 (76.0)	41 (83.7)
有害事象	11 (13.1)	2 (2.5)	8 (23.5)	1 (3.1)	3 (6.0)	1 (2.0)
全身健康状態悪化	5 (6.0)	3 (3.7)	0	1 (3.1)	5 (10.0)	2 (4.1)
疾患進行または再発	42 (50.0)	57 (70.4)	16 (47.1)	22 (68.8)	26 (52.0)	35 (71.4)
死亡	1 (1.2)	0	0	0	1 (2.0)	0
有害事象以外の理由による同意撤回	5 (6.0)	6 (7.4)	2 (5.9)	2 (6.3)	3 (6.0)	4 (8.2)
その他 [a]	1 (1.2)	5 (6.2)	1 (2.9)	5 (15.6)	0	0
ITT 集団	84	81	34	32	50	49
AT 集団	83	77	33	29	50	48
PRO 評価対象集団	76	74	29	27	47	47
QTc 解析対象集団	83	75	33	29	50	46
バイオマーカー解析対象集団						
遺伝子多型	76	74	30	28	46	46
遺伝子増幅	72	72	22	24	50	48
蛋白質バイオマーカー	45	35	12	16	33	19
Ki67	74	71	24	26	50	45

引用：治験総括報告書 Table 11，Table 13 例数 (%)

AT = As treated，ITT = Intent-to-treat，Ki67 = 抗 Ki67 モノクローナル抗体により同定された核蛋白質，PRO = 患者報告アウトカム，QTc = 心拍数による補正 QT

解析対象集団は 19.1.6.2 項に定義した。

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。

a. 割り付けられたが投与されなかった患者を含めた。

人口統計学的特性を Table 19-5 に示す。第 2 相試験（Ph2P1＋Ph2P2）の 2 つの投与群の年齢，人種および体重の構成は均衡がとれていた。ほとんどの患者が白人であり（148/165 例，89.7%），年齢の中央値は，パルボシクリブ＋レトロゾール投与群で 62.5 歳（範囲 41～89 歳），レトロゾール単剤投与群で 64.0 歳（範囲 38～84 歳）であった。Ph2P1 コホートと Ph2P2 コホートの人口統計学的特性は同様であったが，45～64 歳の患者の割合は，Ph2P2 コホートのパルボシクリブ＋レトロゾール投与群（60.0%）に比較して，Ph2P1 コホートのパルボシクリブ＋レトロゾール投与群（44.1%）で低かった。各コホートにおける投与群間の人口統計学的特性は均衡がとれていたが，Ph2P1 コホートでの白人の割合は，レトロゾール単剤投与群（81.3%）と比較して，パルボシクリブ＋レトロゾール投与群（91.2%）で高かった[a]。

Table 19-5. 人口統計学的特性 – 第 2 相試験：ITT 集団（A5481003 試験）

	第 2 相試験 Ph2P1＋Ph2P2		Ph2P1		Ph2P2	
	パルボシクリブ＋レトロゾール (N=84)	レトロゾール単剤 (N=81)	パルボシクリブ＋レトロゾール (N=34)	レトロゾール単剤 (N=32)	パルボシクリブ＋レトロゾール (N=50)	レトロゾール単剤 (N=49)
年齢（歳）						
18-44	2 (2.4)	4 (4.9)	2 (5.9)	2 (6.3)	0	2 (4.1)
45-64	45 (53.6)	38 (46.9)	15 (44.1)	15 (46.9)	30 (60.0)	23 (46.9)
65 以上	37 (44.0)	39 (48.1)	17 (50.0)	15 (46.9)	20 (40.0)	24 (49.0)
平均値 ±標準偏差	62.7±10.19	63.0±9.16	64.1±11.05	62.9±8.55	61.7±9.56	63.0±9.62
中央値（範囲）	62.5 (41-89)	64.0 (38-84)	65.5 (41-89)	64.0 (42-75)	62.0 (46-83)	63.0 (38-84)
人種						
白人	76 (90.5)	72 (88.9)	31 (91.2)	26 (81.3)	45 (90.0)	46 (93.9)
黒人	1 (1.2)	1 (1.2)	1 (2.9)	1 (3.1)	0	0
アジア人	6 (7.1)	4 (4.9)	2 (5.9)	1 (3.1)	4 (8.0)	3 (6.1)
ヒスパニック	1 (1.2)	4 (4.9)	0	4 (12.5)	1 (2.0)	0
体重（kg）						
平均値 ±標準偏差	71.0±15.68	68.1±13.34	70.1±15.11	67.3±12.43	71.6±16.17	68.5±14.01
範囲	42.2-123.0	46.0-106.0	45.0-102.0	48.1-101.5	42.2-123.0	46.0-106.0

引用：治験総括報告書 Table 18 例数 (%)

19.2.2. 薬物動態の結果

19.2.2.1. 第 1 相試験

パルボシクリブの単剤投与，またはレトロゾールとの併用投与において，サイクル 1（パルボシクリブ単剤投与）およびサイクル 2（パルボシクリブとレトロゾール併用投与）の第 8 日～第 14 日までパルボシクリブのトラフ（投与前）濃度が同様な値を示していたことから，パルボシクリブ濃度は第 8 日までに定常状態に達していたと考えられた。

パルボシクリブを単剤投与で定常状態まで反復投与したとき，パルボシクリブの定常状態時の見かけの経口クリアランス（CL/F）および終末相の見かけの分布容積（V_z/F）の幾何平均値はそれぞれ 63.08 L/時間および 2583 L であった。終末相の見かけの消失半減期（$t_{½}$）は 28.8 時間であった。

[a] 治験総括報告書 11.4.1 項より追記

パルボシクリブの定常状態時の曝露量（AUC_{24} および C_{max}）は，パルボシクリブ単剤投与時とパルボシクリブとレトロゾールの併用投与時で同様であり，併用による影響は認められなかった。パルボシクリブの AUC_{24} 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 97.54%（90.16%，105.52%）および 93.60%（84.24%，104.00%）であった。AUC_{24} および C_{max} それぞれの調整済み幾何平均値の比の 90%信頼区間は生物学的同等性の判定基準の範囲内（80%～125%）に含まれており，パルボシクリブの曝露に対するレトロゾールの影響はないことが確認された。

レトロゾールの曝露量（AUC_{24} および C_{max}）は，レトロゾール単剤投与時とパルボシクリブとレトロゾールの併用投与時で同様であり，併用による影響は認められなかった。レトロゾールの AUC_{24} 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 89.84%（84.54%，95.47%）および 91.30%（85.21%，97.83%）であった。AUC_{24} および C_{max} それぞれの 90%信頼区間は生物学的同等性の判定基準の範囲内（80%～125%）に含まれており，レトロゾールの曝露に対するパルボシクリブの影響はないことが確認された。

19.2.2.2. 第 2 相試験

パルボシクリブのトラフ（投与前）濃度の中央値は，サイクル 1 第 14 日で 61.85 ng/mL，サイクル 2 第 14 日で 60.90 ng/mL であった。第 1 相試験で確認されたパルボシクリブの $t_{½}$（28.8 時間）から予測される通り，サイクル 3～5 の第 1 日（1 週間の休薬後）のトラフ（投与前）濃度のほとんどは定量下限未満であった[a]。

レトロゾールのトラフ（投与前）濃度の中央値は，サイクル 2 第 14 日からサイクル 5 第 1 日の間同様であり（範囲：81.60 ng/mL～91.60 ng/mL,），レトロゾール濃度は最初のレトロゾールの PK 評価時点であるサイクル 2 第 14 日までに定常状態に達していたと考えられた[b]。

19.2.3. 有効性の結果

19.2.3.1. 第 1 相試験

患者 12 例の有効性結果を以下に示す。

PFS：12 ヵ月時点で PFS イベントが発生していない確率は 61.4%（95%信頼区間：26.6，83.5）であった。PFS の中央値は 24.8 ヵ月（95%信頼区間：6.1，未達）であった。

OR：CR は認められず，PR が 4 例（33.3%），SD が 8 例（66.7%）に認められ，ORR は 33.3%（95%信頼区間：9.9，65.1）であった。

CBR：CR は認められず，PR が 4 例（33.3%），24 週間以上の SD が 6 例（50.0%）に認められ，CBR 率は 83.3%（95%信頼区間：51.6，97.9）であった。

DOR：腫瘍縮小効果が認められた患者における DOR の中央値は 13.1 ヵ月（95%信頼区間：2.3，38.7）であった。

[a] 治験総括報告書 11.7.3 項より追記

[b] 治験総括報告書 11.7.4 項より追記

19.2.3.2. 第 2 相試験

第 2 相試験の ITT 集団である，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，計 165 例の結果を以下に示す。

PFS：ER 陽性，HER2 陰性の閉経後進行乳癌患者において，パルボシクリブ＋レトロゾール投与における PFS は，レトロゾールの単剤投与と比較して，統計学的に有意であり，頑健かつ臨床的に意義のある改善が認められた［PFS 中央値はそれぞれ 10.2 ヵ月および 20.2 ヵ月，ハザード比：0.488（95%信頼区間：0.319，0.748）；片側 p 値=0.0004］。第 2 相試験全体および第 2 相試験の各コホートにおける結果を Table 19-6 に示す。

Table 19-6　無増悪生存期間（PFS）– 第 2 相試験：ITT 集団（A5481003 試験）

	イベント件数 パルボシクリブ＋レトロゾール vs レトロゾール単剤	中央値（ヵ月）（95% CI）[a]		ハザード比（95% CI）	p 値（片側）
		パルボシクリブ＋レトロゾール	レトロゾール単剤		
PFS（治験責任医師判定）					
Ph2P1＋Ph2P2	41 vs 59	20.2 (13.8, 27.5)	10.2 (5.7, 12.6)	0.488[b] (0.319, 0.748)	0.0004[c]
Ph2P1	15 vs 25	26.1 (11.2, NR)	5.7 (2.6, 10.5)	0.299 (0.156, 0.572)	<0.0001[d]
Ph2P2	26 vs 34	18.1 (13.1, 27.5)	11.1 (7.1, 16.4)	0.508 (0.303, 0.853)	0.0046[d]
PFS（BICR 判定）					
Ph2P1＋Ph2P2	31 vs 33	25.7 (17.7, NR)	14.8 (9.3, 20.4)	0.621[b] (0.378, 1.019)	0.0286[e]
Ph2P1	11 vs 9	31.6 (11.2, NR)	38.6 (7.5, 38.6)	0.731 (0.300, 1.779)	0.2442[d]
Ph2P2	20 vs 24	20.3 (12.2, NR)	14.6 (8.1, 20.0)	0.576 (0.316, 1.050)	0.0342[d]

引用：治験総括報告書 Table 27，Table 28
BICR = 盲検下独立中央評価，CI = 信頼区間，ITT = Intent-to-Treat，NR = 未達，PFS = 無増悪生存期間
a. Brookmeyer-Crowley 法に基づく。
b. 比例ハザードの仮定のもと，ハザード比が 1 未満の場合，パルボシクリブ＋レトロゾール投与におけるハザード率の低下を示す。
c. 無作為割り付け層別因子およびコホートにより層別した片側ログランク検定により算出した p 値
d. ログランク検定により算出した片側 P 値
e. コホートにより層別した片側ログランク検定により算出した p 値

OR および CBR：副次評価項目である ORR および CBR 率についての第 2 相試験全体および第 2 相試験の各コホートにおける結果を Table 19-7 に示す。

Table 19-7. 腫瘍縮小効果（OR）および臨床的有用性（CBR）– 第 2 相試験 : ITT 集団（A5481003 試験）

	パルボシクリブ＋レトロゾール（95% CI[a]）	レトロゾール単剤（95% CI[a]）	オッズ比（95% CI）	p 値（片側）
ORR（治験責任医師判定）				
Ph2P1＋Ph2P2	42.9 (32.1, 54.1)	33.3 (23.2, 44.7)	1.50[b] (0.76, 2.97)	0.1347[c]
Ph2P1	44.1 (27.2, 62.1)	25.0 (11.5, 43.4)	2.37 (0.74, 7.84)	0.0849[d]
Ph2P2	42.0 (28.2, 56.8)	38.8 (25.2, 53.8)	1.14 (0.48, 2.76)	0.4515[d]
ORR（BICR 判定）				
Ph2P1＋Ph2P2	29.8 (20.3, 40.7)	21.0 (12.7, 31.5)	1.59[b] (0.74, 3.48)	0.1314[c]
Ph2P1	32.4 (17.4, 50.5)	12.5 (3.5, 29.0)	3.35 (0.83, 16.09)	0.0504[d]
Ph2P2	28.0 (16.2, 42.5)	26.5 (14.9, 41.1)	1.08 (0.41, 2.88)	0.5246[d]
CBR 率（治験責任医師判定）				
Ph2P1＋Ph2P2	81.0 (70.9, 88.7)	58.0 (46.5, 68.9)	3.18[b] (1.48, 6.98)	0.0009[c]
Ph2P1	76.5 (58.8, 89.3)	43.8 (26.4, 62.3)	4.18 (1.30, 13.90)	0.0065[d]
Ph2P2	84.0 (70.9, 92.8)	67.3 (52.5, 80.1)	2.55 (0.89, 7.70)	0.0442[d]
CBR 率（BICR 判定）				
Ph2P1＋Ph2P2	71.4 (60.5, 80.8)	50.6 (39.3, 61.9)	2.47[b] (1.23, 4.93)	0.0046[c]
Ph2P1	67.6 (49.5, 82.6)	43.8 (26.4, 62.3)	2.69 (0.89, 8.28)	0.0436[d]
Ph2P2	74.0 (59.7, 85.4)	55.1 (40.2, 69.3)	2.32 (0.92, 5.94)	0.0392[d]

引用：治験総括報告書 Table 35，Table 14.2.4.1.b，Table 41，Table 14.2.6.1.b
BICR = 盲検下独立中央評価，CBR = 臨床的有用性，CI = 信頼区間，OR= 腫瘍縮小効果
a. CI は正確な Clopper-Pearson 法を用いて算出した。
b. コホートにより層別した Cochran-Mantel-Haenszel 検定による層別解析。オッズ比が 1 を超える場合，パルボシクリブ＋レトロゾール投与における効果の方が大きいことを示す。
c. 層別した正確検定により算出した片側 p 値
d. 正確検定により算出した片側 p 値

OS : 副次評価項目である OS についての第 2 相試験全体および第 2 相試験の各コホートにおける結果を Table 19-8 に示す。

Table 19-8. 全生存期間（OS）– 第 2 相試験：ITT 集団（A5481003 試験）

	イベント件数 パルボシクリブ＋レトロゾール vs レトロゾール単剤	中央値（ヵ月）（95% CI）[a]		ハザード比（95% CI）	p 値（片側）
		パルボシクリブ＋レトロゾール	レトロゾール単剤		
OS					
Ph2P1＋Ph2P2	30 vs 31	37.5 (28.4, NR)	33.3 (26.4, NR)	0.813[b] (0.492, 1.345)	0.2105[c]
Ph2P1	16 vs 15	37.5 (27.6, NR)	33.3 (26.0, NR)	0.844 (0.417, 1.710)	0.3189[d]
Ph2P2	14 vs 16	NR (26.0, NR)	NR (23.4, NR)	0.783 (0.382, 1.606)	0.2520[d]

引用：治験総括報告書 Table 34
CI = 信頼区間，ITT = Intent-to-Treat，NR = 未達，OS = 全生存期間
a. Brookmeyer-Crowley 法に基づく。
b. 比例ハザードの仮定のもと，ハザード比が 1 未満の場合，パルボシクリブ＋レトロゾール投与におけるハザード率の低下を示す。
c. コホートにより層別した片側ログランク検定により算出した p 値
d. 非層別片側ログランク検定により算出した p 値

TTP および DOR：副次評価項目である TTP および DOR についての第 2 相試験全体および第 2 相試験の各コホートにおける結果を Table 19-9 に示す。

Table 19-9. 無増悪期間（TTP）および奏効期間（DOR）– 第 2 相試験 : ITT 集団（A5481003 試験）

	イベント件数 パルボシクリブ ＋レトロゾール vs レトロゾール 単剤	中央値（ヵ月）（95% CI）[a]		ハザード比（95% CI）	p 値（片側）
		パルボシクリブ ＋レトロゾール	レトロゾール 単剤		
TTP（治験責任医師判定）					
Ph2P1＋Ph2P2	40 vs 59	20.2 (13.8, 27.5)	10.2 (5.7, 12.6)	0.399[b] (0.265, 0.601)	<0.0001[c]
Ph2P1	15 vs 25	26.1 (11.2, NR)	5.7 (2.6, 10.5)	0.299 (0.156, 0.572)	<0.0001[d]
Ph2P2	25 vs 34	18.8 (13.1, 27.5)	11.1 (7.1, 16.4)	0.486 (0.288, 0.822)	0.0030[d]
TTP（BICR 判定）					
Ph2P1＋Ph2P2	31 vs 33	25.7 (17.7, NR)	14.8 (9.3, 20.4)	0.621[b] (0.378, 1.019)	0.0286[c]
Ph2P1	11 vs 9	31.6 (11.2, NR)	38.6 (7.5, 38.6)	0.731 (0.300, 1.779)	0.2442[d]
Ph2P2	20 vs 24	20.3 (12.2, NR)	14.6 (8.1, 20.0)	0.576 (0.316, 1.050)	0.0342[d]
DOR（治験責任医師判定）					
Ph2P1＋Ph2P2	18 vs 17	20.3 (13.4, 25.8)	11.1 (9.3, 31.6)	NA	NA
Ph2P1	8 vs 8	20.9 (6.2, 25.8)	10.8 (3.7, 31.6)	NA	NA
Ph2P2	10 vs 9	20.2 (13.0, NR)	14.8 (7.4, NR)	NA	NA
DOR（BICR 判定）					
Ph2P1＋Ph2P2	8 vs 7	NR (13.1, NR)	14.8 (5.8, NR)	NA	NA
Ph2P1	3 vs 1	NR (5.7, NR)	NR (11.1, NR)	NA	NA
Ph2P2	5 vs 6	NR (5.7, NR)	14.8 (5.6, NR)	NA	NA

引用：治験総括報告書 Table 42，Table 14.2.8.1.b，Table 40，Table 14.2.10.1.b
BICR = 盲検下独立中央評価，CI = 信頼区間，DOR = 奏効期間，ITT = Intent-to-Treat，NA = 該当なし，NR = 未達，TTP = 無増悪期間

a. Brookmeyer-Crowley に基づく。
b. 比例ハザードの仮定のもと，ハザード比が 1 未満の場合，パルボシクリブ＋レトロゾール投与におけるハザード率の低下を示す。
c. コホートにより層別した片側ログランク検定により算出した p 値
d. 片側ログランク検定により算出した p 値

19.2.4. その他の評価項目の結果

19.2.4.1. 第 1 相試験

バイオマーカー：試料がいずれの患者のものであるかが特定されず，バイオマーカーデータと患者の臨床情報とが関連付けられないことを条件として，10 例の患者が，分子バイオマーカー分析のための腫瘍組織および血液試料を採取することに同意した。このような条件であるため，CCND1 および CDKN2A のコピー数の分析を実施したが，臨床結果との関連性についての分析は実施しなかった。

19.2.4.2. 第 2 相試験

PRO : mBPI-sf の疼痛重症度の尺度は，観察例数が少なくなった後半のサイクル（サイクル 30 頃）までは，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スコアがより小さく，またベースラインからの減少もより大きかった。前半のいくつかのサイクルにおいて，2 つの投与群間のベースラインからの変化量の平均値に統計学的に有意な差が認められ（サイクル 5，6，7，8，10，12 ; p 値<0.05），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疼痛重症度の数値により大きな減少が認められた。投与終了時における投与群間のベースラインからの変化量の平均値の差は，0.2（95%信頼区間：-0.7，1.0 ; p 値=0.6900）であった。

mBPI-sf の疼痛の日常活動に対する障害度の尺度は，観察例数が少なくなった後半のサイクル（サイクル 30 頃）まで，いずれの投与群においても観測されたスコアの平均値は一定して見えた。また，疼痛の日常活動に対する障害度のベースラインからの変化量についても，いずれのサイクル時点においても統計学的な有意差が認められなかったが，パルボシクリブ＋レトロゾール投与群において一貫した数値的により大きな減少（疼痛による日常活動に対する障害の程度が減少）が全般に認められた。投与終了時における投与群間のベースラインからの変化量の平均値の差は，0.4（95%信頼区間：0.5，1.3 ; p 値=0.3346）であった。

バイオマーカー : 細胞周期に関連するバイオマーカーと腫瘍縮小効果との関連性についての探索的解析では，いずれの投与群においても，バイオマーカー陽性の乳癌患者とバイオマーカー陰性の乳癌患者との間に PFS に統計学的な有意差は認められなかった。バイオマーカー陽性およびバイオマーカー陰性のいずれの乳癌患者においてもパルボシクリブ＋レトロゾール投与によるベネフィットが認められた。副次目的に定義したその他のバイオマーカー解析では，いずれの投与群においても，CYP19A1 または CCND1 が野生型の乳癌患者と変異型／多様体の乳癌患者の間，ならびに Ki67 の発現が 20%以下の乳癌患者と 20%を超える乳癌患者の間に PFS の統計学的に有意な差は認められなかった。いずれの投与群においても，CBR が認められたほとんどの患者で乳癌の CYP19A1 の遺伝型は C/C であった。IHC による pRb の発現量の分析では，約 95%の患者の腫瘍で本マーカーが陽性であった。

19.2.5. 安全性の結果

有害事象の要約を Table 19-10 に示す。

第 1 相試験で死亡，有害事象による投与中止の報告はなかった[a]。

[a] 治験総括報告書 12.1.2.2 項より追記

Table 19-10. 有害事象の要約 – 第 1 相試験：安全性解析対象集団（A5481003 試験）

	パルボシクリブ＋レトロゾール (N=12)	
	因果関係を問わない	治験薬と関連あり
有害事象発現件数	197	100
有害事象発現例数	12 (100.0)	12 (100.0)
重篤な有害事象発現例数	2 (16.7)	0
グレード 3 または 4 の有害事象発現例数	11 (91.7)	11 (91.7)
グレード 5 の有害事象発現例数	0	0
有害事象により投与を中止した例数	0	0
有害事象によりパルボシクリブの投与を中止した例数	0	0
有害事象によりレトロゾールの投与を中止した例数	0	0
有害事象によりパルボシクリブを休薬した例数	10 (83.3)	8 (66.7)
有害事象によりレトロゾールを休薬した例数	3 (25.0)	2 (16.7)
有害事象によりパルボシクリブを減量した例数	3 (25.0)	3 (25.0)

引用：治験総括報告書 Table 55，Table 57 例数(%)
最終投与終了後 28 日までのデータを含む。
重篤な有害事象の因果関係は治験責任医師の判断に基づいた。
治験薬（パルボシクリブ，レトロゾール，パルボシクリブまたはレトロゾール）と関連がある有害事象は，治験責任医師の判断に基づいた。

第 2 相試験での有害事象の要約を Table 19-11 に示す。

Ph2P1 コホートおよび Ph2P2 コホートの安全性プロファイルはおおむね一致していたが，Ph2P1 コホートでは，Ph2P2 コホートと比較して，パルボシクリブ＋レトロゾール投与群で好中球減少症により投与を中止した患者の割合が高かった。

Table 19-11. 有害事象の要約 – 第 2 相試験：AT 集団（A5481003 試験）

	Ph2P1＋Ph2P2				Ph2P1				Ph2P2			
	パルボシクリブ＋レトロゾール (N=83)		レトロゾール単剤 (N=77)		パルボシクリブ＋レトロゾール (N=33)		レトロゾール単剤 (N=29)		パルボシクリブ＋レトロゾール (N=50)		レトロゾール単剤 (N=48)	
	因果関係を問わない	治験薬と関連あり	因果関係を問わない	治験薬と関連あり	因果関係を問わない	治験薬と関連あり	因果関係を問わない	治験薬と関連あり	因果関係を問わない	治験薬と関連あり	因果関係を問わない	治験薬と関連あり
有害事象発現件数	914	452	438	86	431	207	201	31	483	245	237	55
有害事象発現例数	83 (100.0)	78 (94.0)	65 (84.4)	32 (41.6)	33 (100.0)	32 (97.0)	25 (86.2)	13 (44.8)	50 (100.0)	46 (92.0)	40 (83.3)	19 (39.6)
重篤な有害事象発現例数	18 (21.7)	1 (1.2)	5 (6.5)	0	8 (24.2)	0	2 (6.9)	0	10 (20.0)	1 (2.0)	3 (6.3)	0
グレード 3 または 4 の有害事象発現例数	64 (77.1)	54 (65.1)	16 (20.8)	2 (2.6)	28 (84.8)	25 (75.8)	4 (13.8)	0	36 (72.0)	29 (58.0)	12 (25.0)	2 (4.2)
グレード 5 の有害事象発現例数	1 (1.2)	0	0	0	0	0	0	0	1 (2.0)	0	0	0
有害事象により投与を中止した例数	12 (14.5)	6 (7.2)	2 (2.6)	2 (2.6)	8 (24.2)	4 (12.1)	1 (3.4)	1 (3.4)	4 (8.0)	2 (4.0)	1 (2.1)	1 (2.1)
有害事象によりパルボシクリブの投与を中止した例数	12 (14.5)	6 (7.2)	0	0	8 (24.2)	4 (12.1)	0	0	4 (8.0)	2 (4.0)	0	0
有害事象によりレトロゾールの投与を中止した例数	12 (14.5)	6 (7.2)	2 (2.6)	2 (2.6)	8 (24.2)	4 (12.1)	1 (3.4)	1 (3.4)	4 (8.0)	2 (4.0)	1 (2.1)	1 (2.1)
有害事象によりパルボシクリブを休薬した例数	52 (62.7)	49 (59.0)	1 (1.3)	1 (1.3)	26 (78.8)	24 (72.7)	0	0	26 (52.0)	25 (50.0)	1 (2.1)[a]	1 (2.1)[a]
有害事象によりレトロゾールを休薬した例数	12 (14.5)	6 (7.2)	3 (3.9)	1 (1.3)	5 (15.2)	2 (6.1)	0	0	7 (14.0)	4 (8.0)	3 (6.3)	1 (2.1)
有害事象によりパルボシクリブを減量した例数	32 (38.6)	32 (38.6)	0	0	15 (45.5)	15 (45.5)	0	0	17 (34.0)	17 (34.0)	0	0

引用：治験総括報告書 Table 68，Table 70

例数(%)

a. 症例報告書の誤報告。

最終投与終了後 28 日までのデータを含む。

重篤な有害事象の因果関係は治験責任医師の判断に基づいた。

19.2.5.1. 用量制限毒性（DLT）：第 1 相試験のみ

第 1 相試験における MTD は，サイクル 2 で 33%未満の患者に DLT が認められた最高用量と定義した。パルボシクリブ 125 mg（1 日 1 回 3 週間経口投与後に 1 週間休薬）とレトロゾール 2.5 mg（1 日 1 回連日経口投与）の併用投与時の DLT 観察期（第 2 サイクル）に，DLT が 3 例に認められ，当該用量を MTD と決定した。認められた DLT は，グレード 4 の好中球減少症（2 例）およびグレード 2 の血中クレアチニン増加（1 例）であった。これらの DLT の評価および第 1 相試験における安全性プロファイルより，MTD をパルボシクリブ＋レトロゾール投与の RP2D に決定した。

19.2.5.2. 有害事象

19.2.5.2.1. 第 1 相試験

治験薬との因果関係を問わない主な有害事象（50%以上の患者に発現）は，好中球減少症（91.7%），疲労（83.3%），白血球減少症（58.3%），悪心（58.3%）および下痢（50.0%）であった。因果関係を問わないグレード 4 の有害事象は好中球減少症のみであった（2 例，16.7%）。因果関係を問わない主なグレード 3 の有害事象は好中球減少症（8 例, 66.7%）および白血球減少症（4 例, 33.3%）であった。治験薬と関連がある主な有害事象（50%以上の患者に発現）は，好中球減少症（91.7%），疲労（66.7%），白血球減少症（58.3%）および悪心（50%）であった。本治験の第 1 相試験で発現したすべての有害事象を Table 19-14 に示す。

19.2.5.2.2. 第 2 相試験

第 2 相試験（Ph2P1＋Ph2P2）では，レトロゾール単剤投与群（84.4%）と比較して，パルボシクリブ＋レトロゾール投与群（100%）で有害事象が発現した患者の割合が高かった。パルボシクリブ＋レトロゾール投与群における因果関係を問わない主な有害事象（20%以上の患者に発現）は，好中球減少症，白血球減少症，疲労，貧血，悪心，関節痛，脱毛症，下痢およびほてりであった。レトロゾール単剤投与群における因果関係を問わない主な有害事象（20%以上の患者に発現）は疲労であった。

パルボシクリブ＋レトロゾール投与群における治験薬と関連のある主な有害事象（15%以上の患者に発現）は，好中球減少症，白血球減少症，貧血，疲労，脱毛症，ほてり，関節痛，血小板減少症および悪心であった。レトロゾール単剤投与群における治験薬と関連がある主な有害事象（10%以上の患者に発現）は疲労，関節痛およびほてりであった。

パルボシクリブ＋レトロゾール投与群（77.1%）でグレード 3 以上の有害事象が発現した患者の割合は，レトロゾール単剤投与群（20.8%）と比較して高かった（Table 19-11）。パルボシクリブ＋レトロゾール投与群におけるグレード 3 または 4 の因果関係を問わない主な有害事象は，好中球減少症，白血球減少症および貧血であった。

本治験の第 2 相試験で発現したすべての有害事象を Table 19-15 に示す。

19.2.5.3. 死亡

死亡例の一覧は 2.7.4.7 項付録に示した。

19.2.5.3.1. 第 1 相試験

第 1 相試験において，死亡例は認められなかった。

19.2.5.3.2. 第 2 相試験

Ph2P2 において, パルボシクリブ＋レトロゾール投与群の 1 例の患者が疾患進行により死亡した。本事象は治験薬に関連しない重篤な有害事象と判断された。

19.2.5.4. 重篤な有害事象

治験薬と関連ありと判断された重篤な有害事象の叙述を 2.7.6 項付録 3.2 項に示し, 重篤な有害事象発現例の一覧は 2.7.4.7 項付録に示した。

19.2.5.4.1. 第 1 相試験

重篤な有害事象（グレード 4 の肺塞栓症およびグレード 4 の疼痛）が 2 例に発現した。これらの重篤な有害事象はいずれも治験責任医師により治験薬と関連なしと判断され，投与の中止または休薬に至らなかった。

19.2.5.4.2. 第 2 相試験

第 2 相試験（Ph2P1＋Ph2P2）では, 因果関係を問わない重篤な有害事象が発現した患者の割合は, 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（21.7%）で高かった（Table 19-12）。パルボシクリブ＋レトロゾール投与群で 2 例以上に発現した因果関係を問わない重篤な有害事象は，肺塞栓症，背部痛および下痢のみであった。パルボシクリブ＋レトロゾール投与群で発現した 1 件の重篤な有害事象（虚血性大腸炎）が治験責任医師により治験薬と関連があると判断された。

Table 19-12. 重篤な有害事象の要約 – 第 2 相試験：AT 集団（A5481003 試験）

	Ph2P1＋Ph2P2				Ph2P1				Ph2P2			
	パルボシクリブ＋レトロゾール (N=83)		レトロゾール単剤 (N=77)		パルボシクリブ＋レトロゾール (N=33)		レトロゾール単剤 (N=29)		パルボシクリブ＋レトロゾール (N=50)		レトロゾール単剤 (N=48)	
器官別大分類 基本語 MedDRA/J v17.1[a]	因果関係を問わない	治験薬と関連あり	因果関係を問わない	治験薬と関連あり	因果関係を問わない	治験薬と関連あり	因果関係を問わない	治験薬と関連あり	因果関係を問わない	治験薬と関連あり	因果関係を問わない	治験薬と関連あり
重篤な有害事象発現例数	18 (21.7)	1 (1.2)	5 (6.5)	0	8 (24.2)	0	2 (6.9)	0	10 (20.0)	1 (2.0)	3 (6.3)	0
血液およびリンパ系障害	0	0	1 (1.3)	0	0	0	0	0	0	0	1 (2.1)	0
貧血	0	0	1 (1.3)	0	0	0	0	0	0	0	1 (2.1)	0
心臓障害	0	0	1 (1.3)	0	0	0	0	0	0	0	1 (2.1)	0
心不全	0	0	1 (1.3)	0	0	0	0	0	0	0	1 (2.1)	0
胃腸障害	5 (6.0)	1 (1.2)	2 (2.6)	0	2 (6.1)	0	1 (3.4)	0	3 (6.0)	1 (2.0)	1 (2.1)	0
腹痛	1 (1.2)	0	0	0	0	0	0	0	1 (2.0)	0	0	0
虚血性大腸炎	1 (1.2)	1 (1.2)	0	0	0	0	0	0	1 (2.0)	1 (2.0)	0	0
下痢	2 (2.4)	0	0	0	1 (3.0)	0	0	0	1 (2.0)	0	0	0
イレウス	0	0	1 (1.3)	0	0	0	1 (3.4)	0	0	0	0	0
胃腸障害	1 (1.2)	0	0	0	1 (3.0)	0	0	0	0	0	0	0
食道アカラシア	0	0	1 (1.3)	0	0	0	0	0	0	0	1 (2.1)	0
一般・全身障害および投与部位の状態	4 (4.8)	0	0	0	3 (9.1)	0	0	0	1 (2.0)	0	0	0
無力症	1 (1.2)	0	0	0	1 (3.0)	0	0	0	0	0	0	0
胸痛	1 (1.2)	0	0	0	1 (3.0)	0	0	0	0	0	0	0
疾患進行	1 (1.2)	0	0	0	0	0	0	0	1 (2.0)	0	0	0
疼痛	1 (1.2)	0	0	0	1 (3.0)	0	0	0	0	0	0	0
感染症および寄生虫症	4 (4.8)	0	1 (1.3)	0	2 (6.1)	0	0	0	2 (4.0)	0	1 (2.1)	0
丹毒	0	0	1 (1.3)	0	0	0	0	0	0	0	1 (2.1)	0
壊疽	1 (1.2)	0	0	0	0	0	0	0	1 (2.0)	0	0	0
インフルエンザ	1 (1.2)	0	0	0	1 (3.0)	0	0	0	0	0	0	0
肺炎	1 (1.2)	0	0	0	0	0	0	0	1 (2.0)	0	0	0
ブドウ球菌性菌血症	1 (1.2)	0	0	0	1 (3.0)	0	0	0	0	0	0	0
上気道感染	1 (1.2)	0	0	0	1 (3.0)	0	0	0	0	0	0	0
傷害，中毒および処置合併症	2 (2.4)	0	1 (1.3)	0	0	0	0	0	2 (4.0)	0	1 (2.1)	0
仙骨骨折	1 (1.2)	0	0	0	0	0	0	0	1 (2.0)	0	0	0
股関節部骨折	0	0	1 (1.3)	0	0	0	0	0	0	0	1 (2.1)	0

Table 19-12. 重篤な有害事象の要約 – 第 2 相試験：AT 集団（A5481003 試験）

	Ph2P1＋Ph2P2				Ph2P1				Ph2P2			
	パルボシクリブ＋レトロゾール (N=83)		レトロゾール単剤 (N=77)		パルボシクリブ＋レトロゾール (N=33)		レトロゾール単剤 (N=29)		パルボシクリブ＋レトロゾール (N=50)		レトロゾール単剤 (N=48)	
器官別大分類 基本語 MedDRA/J v17.1[a]	因果関係を問わない	治験薬と関連あり	因果関係を問わない	治験薬と関連あり	因果関係を問わない	治験薬と関連あり	因果関係を問わない	治験薬と関連あり	因果関係を問わない	治験薬と関連あり	因果関係を問わない	治験薬と関連あり
上腕骨骨折	1 (1.2)	0	0	0	0	0	0	0	1 (2.0)	0	0	0
臨床検査	1 (1.2)	0	0	0	1 (3.0)	0	0	0	0	0	0	0
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	1 (1.2)	0	0	0	1 (3.0)	0	0	0	0	0	0	0
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	1 (1.2)	0	0	0	1 (3.0)	0	0	0	0	0	0	0
血中アルカリホスファターゼ増加	1 (1.2)	0	0	0	1 (3.0)	0	0	0	0	0	0	0
γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加	1 (1.2)	0	0	0	1 (3.0)	0	0	0	0	0	0	0
筋骨格系および結合組織障害	4 (4.8)	0	0	0	1 (3.0)	0	0	0	3 (6.0)	0	0	0
背部痛	2 (2.4)	0	0	0	1 (3.0)	0	0	0	1 (2.0)	0	0	0
骨痛	1 (1.2)	0	0	0	0	0	0	0	1 (2.0)	0	0	0
椎間板突出	1 (1.2)	0	0	0	0	0	0	0	1 (2.0)	0	0	0
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）	1 (1.2)	0	0	0	1 (3.0)	0	0	0	0	0	0	0
卵管癌	1 (1.2)	0	0	0	1 (3.0)	0	0	0	0	0	0	0
神経系障害	1 (1.2)	0	0	0	0	0	0	0	1 (2.0)	0	0	0
神経痛	1 (1.2)	0	0	0	0	0	0	0	1 (2.0)	0	0	0
腎および尿路障害	2 (2.4)	0	0	0	0	0	0	0	2 (4.0)	0	0	0
腎結石症	1 (1.2)	0	0	0	0	0	0	0	1 (2.0)	0	0	0
腎障害	1 (1.2)	0	0	0	0	0	0	0	1 (2.0)	0	0	0
尿道閉塞	1 (1.2)	0	0	0	0	0	0	0	1 (2.0)	0	0	0
呼吸器，胸郭および縦隔障害	3 (3.6)	0	1 (1.3)	0	3 (9.1)	0	0	0	0	0	1 (2.1)	0
胸水	0	0	1 (1.3)	0	0	0	0	0	0	0	1 (2.1)	0

Table 19-12. 重篤な有害事象の要約 – 第 2 相試験：AT 集団（A5481003 試験）

	Ph2P1＋Ph2P2				Ph2P1				Ph2P2			
	パルボシクリブ＋レトロゾール (N=83)		レトロゾール単剤 (N=77)		パルボシクリブ＋レトロゾール (N=33)		レトロゾール単剤 (N=29)		パルボシクリブ＋レトロゾール (N=50)		レトロゾール単剤 (N=48)	
器官別大分類 基本語 MedDRA/J v17.1[a]	因果関係を問わない	治験薬と関連あり	因果関係を問わない	治験薬と関連あり	因果関係を問わない	治験薬と関連あり	因果関係を問わない	治験薬と関連あり	因果関係を問わない	治験薬と関連あり	因果関係を問わない	治験薬と関連あり
肺塞栓症	3 (3.6)	0	0	0	3 (9.1)	0	0	0	0	0	0	0
皮膚および皮下組織障害	0	0	1 (1.3)	0	0	0	1 (3.4)	0	0	0	0	0
皮下気腫	0	0	1 (1.3)	0	0	0	1 (3.4)	0	0	0	0	0

引用：治験総括報告書 Table 14.3.1.3.1.b, Table 14.3.1.4.1.b 例数(%)

a. 解析時のコーディングには MedDRA (version 16.1) を用いた。

19.2.5.5. 有害事象による投与中止

19.2.5.5.1. 第 1 相試験

第 1 相試験において，有害事象による投与中止は認められなかった。

19.2.5.5.2. 第 2 相試験

レトロゾール単剤投与群（2 例，2.6%）と比較して，パルボシクリブ＋レトロゾール投与群（12 例，14.5%）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の割合が高かった（Table 19-11）。パルボシクリブ＋レトロゾール投与群で投与中止に至った主な有害事象は好中球減少症（5 例[a]，6.0%）であった。パルボシクリブ＋レトロゾール投与群で投与中止に至った有害事象を発現した 12 例のうち 6 例が治験責任医師により治験薬と関連があると判断され，これらは主に好中球減少症であった。

有害事象により治験薬の投与を中止した患者の一覧表を Table 19-13 に示す。

Table 19-13. 有害事象により治験薬の投与を中止した患者の一覧表（A5481003 試験）

投与群 患者番号	性別/ 年齢 (歳)	有害事象 (基本語) [a]	発現日 [b]	消失日 [b]	グレード	転帰	中止した治験薬	因果関係	重篤性
Ph2P1									
パルボシクリブ＋レトロゾール									
10012001	女/74	卵管癌	176	[>1068]	3	未回復	PAL, LET	なし	重篤
10062003	女/63	好中球減少症	659	[>666]	3	未回復	PAL, LET	あり（PAL）	非重篤
10092004	女/72	好中球減少症	798	[>809]	3	不明	PAL, LET	あり（PAL）	非重篤
10112006	女/76	疲労	481	705	4	回復	PAL, LET	なし	非重篤
10312001	女/78	肺塞栓症	32	56	4	回復	PAL, LET	なし	重篤
10332005	女/58	好中球減少症	231	237	3	後遺症を残して回復	PAL, LET	あり（PAL）	非重篤
10472002	女/61	好中球減少症	125	141	3	回復	PAL, LET	あり（PAL）	非重篤
10482001	女/81	無力症	305	311	2	回復	PAL, LET	なし	重篤
レトロゾール単剤									
10102001	女/59	悪心	1	29	2	回復	LET	あり（LET）	非重篤
Ph2P2									
パルボシクリブ＋レトロゾール									
10793003	女/74	好中球減少症	16	19	4	回復	PAL, LET	あり（PAL）	非重篤
10913002	女/55	虚血性大腸炎	142	148	3	回復	PAL, LET	あり（PAL）	重篤
11233003	女/63	脊椎痛	7	[>482]	3	未回復	PAL, LET	なし	非重篤
レトロゾール単剤									
10333010	女/75	関節痛	435	442	3	後遺症を残して回復	LET	あり（LET）	非重篤

引用：治験総括報告書 Table 14.3.2.3.1.b
PAL = パルボシクリブ，LET = レトロゾール
a. MedDRA/J v17.1［解析時のコーディングには MedDRA (version 16.1) を用いた。］
b. 治験薬投与初日を 1 日目とした。
[ ]内の数値は，回復日が未確認の事象について，最終確認日から計算した日数を表す。

[a] 治験総括報告書 12.2.3.1.3.1 項より追記

19.2.5.6. 有害事象による減量または休薬

19.2.5.6.1. 第 1 相試験

10 例の患者（83.3%）が有害事象により休薬し（Table 19-10），これらは主に好中球減少症（66.7%）であった。3 例の患者（25.0%）が有害事象によりパルボシクリブを減量した。このうち，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は好中球減少症（16.7%）のみであった。

19.2.5.6.2. 第 2 相試験

レトロゾール単剤投与群（3.9%）に比較して，パルボシクリブ＋レトロゾール投与群［63.9%（パルボシクリブを休薬した患者：62.7%］で有害事象により休薬した患者の割合が高かった（Table 19-11）。パルボシクリブ＋レトロゾール投与群で休薬に至った主な有害事象（10%を超える患者に発現）は好中球減少症（50.6%）および白血球減少症（12.0%）であった。パルボシクリブの減量に至った有害事象は 32 例（38.6%）に発現した。パルボシクリブ＋レトロゾール投与群で 2 例以上に発現したパルボシクリブの減量に至った有害事象は，好中球減少症（30.1%），白血球減少症（7.2%），血小板減少症（2.4%）および疲労（2.4%）であった。

19.2.5.7. 臨床検査，バイタルサインおよび心電図

19.2.5.7.1. 臨床検査

19.2.5.7.1.1. 第 1 相試験

ベースライン時にグレード 2 以下で，ベースライン後にグレード 3 以上に上昇した血液学的検査値は，好中球数（12 例中 11 例，91.7%）および白血球数（12 例中 9 例，75.0%）であった。ヘモグロビン，リンパ球および血小板については，ベースライン時にグレード 2 以下の患者にベースライン後にグレード 3 以上への上昇は認められなかった。第 1 相試験では，血液学的検査値における重篤な有害事象は認められなかった。ベースラインがグレード 0 で治験中にグレード 3 に上昇した低ナトリウム血症が 1 例に認められた。第 1 相試験では，血液生化学検査値について重篤な有害事象として報告されたものはなかった。

19.2.5.7.1.2. 第 2 相試験

第 2 相試験（Ph2P1＋Ph2P2）のパルボシクリブ＋レトロゾール投与群では，すべての血液学的検査項目においてベースライン時のグレードからグレード 3 または 4 への上昇が認められた。パルボシクリブ＋レトロゾール投与群で最もよく認められたグレード 3 または 4 の血液学的検査値異常は好中球減少であった。グレード 3（47 例）またはグレード 4（4 例）の絶対好中球数が少なくとも 1 回認められた患者は 51 例（62.2%）であった。グレード 3 の白血球数が少なくとも 1 回認められた患者は 36 例（43.9%）であった。レトロゾール単剤投与群では血液学的検査値のグレード 3 または 4 への上昇はほとんど認められず，ベースライン時のグレードからグレード 3 または 4 に上昇した患者は，ヘモグロビン，好中球および血小板でそれぞれ 2 例（2.6%）であった。第 2 相試験（Ph2P1＋Ph2P2）では，パルボシクリブ＋レトロゾール投与群で認められた血液学的検査値異常に関する重篤な有害事象はなかった。レトロゾール単剤投与群で 1 例に重篤な有害事象として貧血が発現した。

第 2 相試験（Ph2P1＋Ph2P2）では，血液生化学検査値の変化のほとんどはグレード 0 からグレード 1 または 2 への上昇であった。第 2 相試験（Ph2P1＋Ph2P2）では，血液生化学検査値異常に関する重篤な有害事象が報告された患者はパルボシクリブ＋レトロゾール投与群の 1 例のみであった（グレード 3 のγ-グルタミルトランスフェラーゼ増加，グレード 2 のアスパラギン酸トランスフェラーゼ増加，グレード 1 のアラニンアミノトランスフェラーゼ増加およびグレード 1 のアルカリホスファターゼ増加）。

19.2.5.7.2. バイタルサイン

19.2.5.7.2.1. 第 1 相試験

全般的に，パルボシクリブ＋レトロゾール投与により，バイタルサインに臨床的に重要な変化は認められなかった。第 1 相試験では，血圧，心拍数，呼吸数，または体温について重篤な有害事象となる臨床的に意義のある変化は認められなかった。

19.2.5.7.2.2. 第 2 相試験

全般的に，パルボシクリブ＋レトロゾール投与，またはレトロゾール単剤投与により，バイタルサインに臨床的に重要な変化は認められなかった。第 2 相試験（Ph2P1＋Ph2P2）では，いずれの投与群においても，血圧，心拍数，呼吸数，または体温について重篤な有害事象となる臨床的に意義のある変化は認められなかった。

19.2.5.7.3. 心電図

19.2.5.7.3.1. 第 1 相試験

Fridericia 法で補正した QT 間隔（QTcF）および本治験固有の補正式で補正した QT 間隔（QTcS）におけるベースラインからの延長の最大値は, すべての患者において 60 msec 未満であり, ほとんどの患者において 30 msec 未満であった。ベースライン後の QTcF または QTcS の平均値の最大値が 500 msec を超えた患者はいなかった。また，治験中にグレード 3 または 4 の QTcF または QTcS 間隔は報告されなかった。

19.2.5.7.3.2. 第 2 相試験

QTcF を用いた場合，ベースラインからの QTc 間隔延長の最大値が 60 msec 以上の患者は各投与群で 1 例ずつであった。QTcS を用いた場合, ベースラインからの QTc 間隔延長の最大値が 60 msec 以上の患者は各投与群で 2 例ずつであった。第 2 相試験（Ph2P1＋Ph2P2）では，ベースライン後の QTcF または QTcS の平均値の最大値が 500 msec を超えた患者はいなかった。第 2 相試験（Ph2P1＋Ph2P2）では，いずれの投与群においても，治験中に QTcF がグレード 1 を超えた患者はいなかった。

19.3. 結論

本治験で，パルボシクリブとレトロゾールの併用投与による統計学的に有意であり，頑健かつ臨床的に意義のある PFS の改善が認められた。また，安全性プロファイルは忍容可能，かつ管理可能なものであった。

19.3.1. 第 1 相試験

- RP2D として決定した用量（パルボシクリブ 125 mg を 1 日 1 回 3 週間投与後, 1 週間休薬し，レトロゾール 2.5 mg を 1 日 1 回連日投与）でのパルボシクリブとレトロゾール併用投与の安全性プロファイルは忍容可能であり，かつ管理可能なものであった。主な有害事象は，好中球減少症，疲労，白血球減少症，悪心および下痢であった。

- パルボシクリブとレトロゾールを併用投与したときの定常状態時の AUC_{24} および C_{max} より，パルボシクリブとレトロゾールの間に DDI がないことが確認された。

- パルボシクリブとレトロゾールを併用投与したときの QTc 間隔に対する臨床的に重要な影響は認められなかった。治験中にベースライン後の QTcF または QTcS の平均値の最大値が 500 msec を超えた患者はいなかった。

- パルボシクリブとレトロゾールを併用投与したときの抗腫瘍活性が認められた。

19.3.2. 第 2 相試験

- ER 陽性，HER2 陰性の閉経後進行乳癌女性患者において，パルボシクリブとレトロゾールの併用投与により，レトロゾールの単剤投与と比較して統計学的に有意で，頑健かつ臨床的に意義のある PFS の改善が認められた（それぞれ 10.2 ヵ月および 20.2 ヵ月，ハザード比=0.488，95%信頼区間：0.319，0.748，片側 p 値=0.0004）。

- パルボシクリブとレトロゾールの併用投与は，レトロゾールの単剤投与と比較して，すべての有効性の評価項目（PFS，ORR，CBR 率および OS の傾向を含む）で一貫して有効性の改善を示した。

- パルボシクリブとレトロゾールの併用投与は，レトロゾールの単剤投与と比較して，治験責任医師判定による ORR（33.3% vs 42.9%）および CBR 率（58.0% vs 81.0%）において改善を示した。

- PFS の最終解析時において，パルボシクリブとレトロゾールの併用投与では，レトロゾールの単剤投与と比較して，主要な副次評価項目である OS が延長する傾向が認められた（ハザード比=0.813，95%信頼区間：0.492，1.345；片側 p 値=0.2105）。解析実施時に ITT 集団の約 37%の患者に OS イベントが発生していた。

- パルボシクリブとレトロゾール併用投与の安全性プロファイルは忍容可能，かつ管理可能なものであった。主な有害事象は，パルボシクリブとレトロゾール併用投与群では好中球減少症，白血球減少症，疲労，貧血，悪心，関節痛，脱毛症，下痢およびほてりであり，レトロゾール単剤投与群では疲労であった。

- パルボシクリブとレトロゾール併用投与により QTc 間隔に臨床的に重大な影響は認められなかった。いずれの投与群においても，治験中にベースライン後の QTcF または QTcS の測定値の平均値の最大値が 500 msec を超えた患者はいなかった。

- パルボシクリブとレトロゾールの併用投与は，疼痛の重症度および日常活動に対する障害度に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。

- パルボシクリブとレトロゾールの併用投与は，細胞周期に関連するバイオマーカー（CCND1 増幅または CDKN2A 欠損）を有する患者集団および有しない患者集団のいずれに対しても，臨床的ベネフィットを示した。

Table 19-14. 有害事象 – 第 1 相試験：安全性解析対象集団（A5481003 試験）

器官別大分類 基本語 MedDRA/J v17.1[a]	パルボシクリブ＋レトロゾール (N=12) 因果関係を問わない	 治験薬と関連あり
有害事象発現例数	12 (100.0)	12 (100.0)
血液およびリンパ系障害	12 (100.0)	12 (100.0)
貧血	4 (33.3)	4 (33.3)
白血球減少症	7 (58.3)	7 (58.3)
好中球減少症	11 (91.7)	11 (91.7)
血小板減少症	3 (25.0)	3 (25.0)
眼障害	2 (16.7)	2 (16.7)
眼乾燥	1 (8.3)	1 (8.3)
流涙増加	1 (8.3)	1 (8.3)
視力障害	1 (8.3)	1 (8.3)
胃腸障害	9 (75.0)	8 (66.7)
腹部不快感	2 (16.7)	1 (8.3)
腹部膨満	1 (8.3)	1 (8.3)
便秘	3 (25.0)	2 (16.7)
下痢	6 (50.0)	4 (33.3)
口内乾燥	1 (8.3)	1 (8.3)
消化不良	3 (25.0)	1 (8.3)
食中毒	1 (8.3)	0
胃炎	1 (8.3)	0
胃食道逆流性疾患	1 (8.3)	1 (8.3)
歯肉痛	1 (8.3)	0
口腔内潰瘍形成	1 (8.3)	1 (8.3)
悪心	7 (58.3)	6 (50.0)
直腸出血	1 (8.3)	0
口内炎	2 (16.7)	1 (8.3)
嘔吐	3 (25.0)	1 (8.3)
一般・全身障害および投与部位の状態	11 (91.7)	8 (66.7)
無力症	1 (8.3)	0
顔面痛	1 (8.3)	1 (8.3)
疲労	10 (83.3)	8 (66.7)
インフルエンザ様疾患	1 (8.3)	0
非心臓性胸痛	1 (8.3)	0
末梢性浮腫	2 (16.7)	1 (8.3)
疼痛	2 (16.7)	1 (8.3)
温度変化不耐症	1 (8.3)	1 (8.3)
免疫系障害	3 (25.0)	0
複合アレルギー	1 (8.3)	0
季節性アレルギー	2 (16.7)	0
感染症および寄生虫症	6 (50.0)	2 (16.7)
気管支炎	1 (8.3)	0
ウイルス性胃腸炎	1 (8.3)	0
歯肉炎	1 (8.3)	0
単純ヘルペス	1 (8.3)	0
帯状疱疹	1 (8.3)	0
インフルエンザ	1 (8.3)	1 (8.3)
限局性感染	1 (8.3)	0
鼻咽頭炎	1 (8.3)	0
肺炎	1 (8.3)	0
副鼻腔炎	2 (16.7)	0
皮膚感染	1 (8.3)	0

Table 19-14. 有害事象 – 第 1 相試験：安全性解析対象集団（A5481003 試験）

器官別大分類 基本語 MedDRA/J v17.1[a]	パルボシクリブ＋レトロゾール (N=12) 因果関係を問わない	 治験薬と関連あり
歯感染	1 (8.3)	1 (8.3)
上気道感染	3 (25.0)	1 (8.3)
尿路感染	1 (8.3)	0
傷害，中毒および処置合併症	2 (16.7)	2 (16.7)
挫傷	2 (16.7)	2 (16.7)
熱傷	1 (8.3)	0
臨床検査	3 (25.0)	2 (16.7)
血中クレアチニン増加	2 (16.7)	1 (8.3)
体重減少	1 (8.3)	1 (8.3)
代謝および栄養障害	5 (41.7)	4 (33.3)
食欲減退	3 (25.0)	3 (25.0)
糖尿病	1 (8.3)	0
高カリウム血症	1 (8.3)	0
低カリウム血症	1 (8.3)	0
低ナトリウム血症	1 (8.3)	1 (8.3)
筋骨格系および結合組織障害	8 (66.7)	4 (33.3)
関節痛	4 (33.3)	3 (25.0)
背部痛	3 (25.0)	0
関節腫脹	2 (16.7)	1 (8.3)
筋骨格系胸痛	2 (16.7)	1 (8.3)
筋骨格痛	1 (8.3)	0
顎骨壊死	1 (8.3)	0
四肢痛	3 (25.0)	0
顎関節症候群	1 (8.3)	0
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）	2 (16.7)	0
甲状腺新生物	1 (8.3)	0
腫瘍疼痛	1 (8.3)	0
神経系障害	8 (66.7)	7 (58.3)
浮動性めまい	3 (25.0)	2 (16.7)
味覚異常	1 (8.3)	1 (8.3)
頭痛	4 (33.3)	2 (16.7)
記憶障害	1 (8.3)	1 (8.3)
末梢性ニューロパチー	2 (16.7)	1 (8.3)
錯感覚	1 (8.3)	0
副鼻腔炎に伴う頭痛	1 (8.3)	1 (8.3)
失神	1 (8.3)	0
精神障害	5 (41.7)	1 (8.3)
不安	1 (8.3)	0
うつ病	3 (25.0)	1 (8.3)
不眠症	3 (25.0)	0
気分変化	1 (8.3)	0
腎および尿路障害	4 (33.3)	1 (8.3)
排尿困難	3 (25.0)	1 (8.3)
頻尿	1 (8.3)	0
生殖系および乳房障害	2 (16.7)	1 (8.3)
骨盤痛	1 (8.3)	1 (8.3)
腟分泌物	1 (8.3)	0
外陰腟そう痒症	1 (8.3)	0
呼吸器，胸郭および縦隔障害	7 (58.3)	1 (8.3)

Table 19-14. 有害事象 – 第 1 相試験：安全性解析対象集団（A5481003 試験）

器官別大分類 基本語 MedDRA/J v17.1[a]	パルボシクリブ＋レトロゾール (N=12) 因果関係を問わない	 治験薬と関連あり
咳嗽	3 (25.0)	1 (8.3)
呼吸困難	3 (25.0)	1 (8.3)
鼻閉	2 (16.7)	1 (8.3)
口腔咽頭痛	1 (8.3)	0
肺塞栓症	1 (8.3)	0
気道うっ血	1 (8.3)	0
アレルギー性鼻炎	1 (8.3)	0
鼻漏	1 (8.3)	1 (8.3)
副鼻腔うっ血	3 (25.0)	0
いびき	1 (8.3)	0
皮膚および皮下組織障害	6 (50.0)	4 (33.3)
脱毛症	1 (8.3)	1 (8.3)
接触性皮膚炎	1 (8.3)	0
皮膚乾燥	2 (16.7)	1 (8.3)
内方発育毛	1 (8.3)	0
爪の障害	1 (8.3)	1 (8.3)
皮膚疼痛	1 (8.3)	1 (8.3)
発疹	3 (25.0)	1 (8.3)
皮膚障害	1 (8.3)	1 (8.3)
皮膚腫脹	1 (8.3)	0
顔面腫脹	1 (8.3)	0
血管障害	4 (33.3)	3 (25.0)
ほてり	3 (25.0)	3 (25.0)
末梢血管障害	1 (8.3)	0
静脈炎	1 (8.3)	0

引用：治験総括報告書 Table 14.3.1.1.2.1.a, Table 14.3.1.2.2.1.a 例数(%)

a. 解析時のコーディングには MedDRA (version 16.1) を用いた。

Table 19-15. 有害事象 – 第 2 相試験：AT 集団（A5481003 試験）

	Ph2P1＋Ph2P2				Ph2P1				Ph2P2			
	パルボシクリブ＋レトロゾール (N=83)		レトロゾール単剤 (N=77)		パルボシクリブ＋レトロゾール (N=33)		レトロゾール単剤 (N=29)		パルボシクリブ＋レトロゾール (N=50)		レトロゾール単剤 (N=48)	
器官別大分類 基本語 MedDRA/J v17.1[a]	因果関係を問わない	治験薬と関連あり	因果関係を問わない	治験薬と関連あり	因果関係を問わない	治験薬と関連あり	因果関係を問わない	治験薬と関連あり	因果関係を問わない	治験薬と関連あり	因果関係を問わない	治験薬と関連あり
有害事象発現例	83 (100.0)	78 (94.0)	65 (84.4)	32 (41.6)	33 (100.0)	32 (97.0)	25 (86.2)	13 (44.8)	50 (100.0)	46 (92.0)	40 (83.3)	19 (39.6)
血液およびリンパ系障害	72 (86.7)	68 (81.9)	11 (14.3)	2 (2.6)	29 (87.9)	28 (84.8)	2 (6.9)	0	43 (86.0)	40 (80.0)	9 (18.8)	2 (4.2)
貧血	29 (34.9)	23 (27.7)	5 (6.5)	0	13 (39.4)	12 (36.4)	1 (3.4)	0	16 (32.0)	11 (22.0)	4 (8.3)	0
顆粒球減少症	1 (1.2)	1 (1.2)	0	0	1 (3.0)	1 (3.0)	0	0	0	0	0	0
鉄欠乏性貧血	0	0	1 (1.3)	0	0	0	0	0	0	0	1 (2.1)	0
白血球減少症	36 (43.4)	34 (41.0)	2 (2.6)	0	16 (48.5)	16 (48.5)	1 (3.4)	0	20 (40.0)	18 (36.0)	1 (2.1)	0
リンパ球減少症	3 (3.6)	3 (3.6)	0	0	2 (6.1)	2 (6.1)	0	0	1 (2.0)	1 (2.0)	0	0
好中球減少症	62 (74.7)	61 (73.5)	4 (5.2)	2 (2.6)	26 (78.8)	26 (78.8)	1 (3.4)	0	36 (72.0)	35 (70.0)	3 (6.3)	2 (4.2)
血小板減少症	14 (16.9)	14 (16.9)	1 (1.3)	0	7 (21.2)	7 (21.2)	0	0	7 (14.0)	7 (14.0)	1 (2.1)	0
心臓障害	3 (3.6)	1 (1.2)	5 (6.5)	0	2 (6.1)	0	1 (3.4)	0	1 (2.0)	1 (2.0)	4 (8.3)	0
狭心症	1 (1.2)	0	0	0	1 (3.0)	0	0	0	0	0	0	0
不整脈	1 (1.2)	0	0	0	1 (3.0)	0	0	0	0	0	0	0
心房細動	0	0	1 (1.3)	0	0	0	0	0	0	0	1 (2.1)	0
心不全	0	0	1 (1.3)	0	0	0	0	0	0	0	1 (2.1)	0
チアノーゼ	0	0	1 (1.3)	0	0	0	0	0	0	0	1 (2.1)	0
代謝性心筋症	0	0	1 (1.3)	0	0	0	0	0	0	0	1 (2.1)	0
冠動脈疾患	1 (1.2)	1 (1.2)	0	0	0	0	0	0	1 (2.0)	1 (2.0)	0	0
動悸	1 (1.2)	0	1 (1.3)	0	1 (3.0)	0	1 (3.4)	0	0	0	0	0
上室性期外収縮	0	0	1 (1.3)	0	0	0	0	0	0	0	1 (2.1)	0
耳および迷路障害	5 (6.0)	0	2 (2.6)	1 (1.3)	3 (9.1)	0	0	0	2 (4.0)	0	2 (4.2)	1 (2.1)
耳痛	1 (1.2)	0	0	0	1 (3.0)	0	0	0	0	0	0	0
耳そう痒症	1 (1.2)	0	0	0	0	0	0	0	1 (2.0)	0	0	0
外耳痛	1 (1.2)	0	0	0	0	0	0	0	1 (2.0)	0	0	0
聴覚障害	1 (1.2)	0	0	0	1 (3.0)	0	0	0	0	0	0	0
回転性めまい	1 (1.2)	0	2 (2.6)	1 (1.3)	1 (3.0)	0	0	0	0	0	2 (4.2)	1 (2.1)
内分泌障害	0	0	1 (1.3)	0	0	0	1 (3.4)	0	0	0	0	0
甲状腺機能低下症	0	0	1 (1.3)	0	0	0	1 (3.4)	0	0	0	0	0
眼障害	17 (20.5)	9 (10.8)	4 (5.2)	1 (1.3)	5 (15.2)	3 (9.1)	4 (13.8)	1 (3.4)	12 (24.0)	6 (12.0)	0	0

Table 19-15. 有害事象 – 第 2 相試験：AT 集団（A5481003 試験）

	Ph2P1＋Ph2P2				Ph2P1				Ph2P2			
	パルボシクリブ＋レトロゾール (N=83)		レトロゾール単剤 (N=77)		パルボシクリブ＋レトロゾール (N=33)		レトロゾール単剤 (N=29)		パルボシクリブ＋レトロゾール (N=50)		レトロゾール単剤 (N=48)	
器官別大分類 基本語 MedDRA/J v17.1[a]	因果関係を問わない	治験薬と関連あり	因果関係を問わない	治験薬と関連あり	因果関係を問わない	治験薬と関連あり	因果関係を問わない	治験薬と関連あり	因果関係を問わない	治験薬と関連あり	因果関係を問わない	治験薬と関連あり
失明	1 (1.2)	0	0	0	0	0	0	0	1 (2.0)	0	0	0
白内障	1 (1.2)	0	0	0	0	0	0	0	1 (2.0)	0	0	0
結膜炎	4 (4.8)	4 (4.8)	0	0	1 (3.0)	1 (3.0)	0	0	3 (6.0)	3 (6.0)	0	0
複視	1 (1.2)	1 (1.2)	0	0	1 (3.0)	1 (3.0)	0	0	0	0	0	0
眼乾燥	0	0	1 (1.3)	1 (1.3)	0	0	1 (3.4)	1 (3.4)	0	0	0	0
眼刺激	0	0	1 (1.3)	0	0	0	1 (3.4)	0	0	0	0	0
眼そう痒症	2 (2.4)	1 (1.2)	0	0	1 (3.0)	0	0	0	1 (2.0)	1 (2.0)	0	0
眼部腫脹	0	0	1 (1.3)	0	0	0	1 (3.4)	0	0	0	0	0
流涙増加	3 (3.6)	1 (1.2)	0	0	1 (3.0)	1 (3.0)	0	0	2 (4.0)	0	0	0
羞明	1 (1.2)	1 (1.2)	0	0	0	0	0	0	1 (2.0)	1 (2.0)	0	0
霧視	2 (2.4)	1 (1.2)	0	0	1 (3.0)	0	0	0	1 (2.0)	1 (2.0)	0	0
視力低下	2 (2.4)	1 (1.2)	0	0	0	0	0	0	2 (4.0)	1 (2.0)	0	0
視力障害	3 (3.6)	0	1 (1.3)	0	1 (3.0)	0	1 (3.4)	0	2 (4.0)	0	0	0
硝子体浮遊物	1 (1.2)	0	0	0	0	0	0	0	1 (2.0)	0	0	0
胃腸障害	52 (62.7)	31 (37.3)	34 (44.2)	8 (10.4)	23 (69.7)	14 (42.4)	15 (51.7)	3 (10.3)	29 (58.0)	17 (34.0)	19 (39.6)	5 (10.4)
腹部不快感	0	0	1 (1.3)	0	0	0	0	0	0	0	1 (2.1)	0
腹部膨満	0	0	1 (1.3)	0	0	0	1 (3.4)	0	0	0	0	0
腹痛	7 (8.4)	1 (1.2)	4 (5.2)	2 (2.6)	6 (18.2)	1 (3.0)	0	0	1 (2.0)	0	4 (8.3)	2 (4.2)
下腹部痛	1 (1.2)	0	1 (1.3)	0	1 (3.0)	0	1 (3.4)	0	0	0	0	0
上腹部痛	2 (2.4)	1 (1.2)	4 (5.2)	1 (1.3)	1 (3.0)	0	1 (3.4)	1 (3.4)	1 (2.0)	1 (2.0)	3 (6.3)	0
アフタ性口内炎	1 (1.2)	0	0	0	0	0	0	0	1 (2.0)	0	0	0
腹部圧痛	0	0	1 (1.3)	0	0	0	1 (3.4)	0	0	0	0	0
虚血性大腸炎	1 (1.2)	1 (1.2)	0	0	0	0	0	0	1 (2.0)	1 (2.0)	0	0
便秘	10 (12.0)	6 (7.2)	7 (9.1)	2 (2.6)	6 (18.2)	3 (9.1)	4 (13.8)	1 (3.4)	4 (8.0)	3 (6.0)	3 (6.3)	1 (2.1)
下痢	17 (20.5)	7 (8.4)	8 (10.4)	1 (1.3)	9 (27.3)	3 (9.1)	2 (6.9)	0	8 (16.0)	4 (8.0)	6 (12.5)	1 (2.1)
憩室	1 (1.2)	0	0	0	1 (3.0)	0	0	0	0	0	0	0
口内乾燥	3 (3.6)	3 (3.6)	4 (5.2)	3 (3.9)	2 (6.1)	2 (6.1)	2 (6.9)	1 (3.4)	1 (2.0)	1 (2.0)	2 (4.2)	2 (4.2)
細菌叢異常症	0	0	1 (1.3)	0	0	0	0	0	0	0	1 (2.1)	0
消化不良	5 (6.0)	1 (1.2)	3 (3.9)	0	2 (6.1)	0	0	0	3 (6.0)	1 (2.0)	3 (6.3)	0

Table 19-15. 有害事象 – 第 2 相試験：AT 集団（A5481003 試験）

	Ph2P1＋Ph2P2				Ph2P1				Ph2P2			
	パルボシクリブ＋レトロゾール (N=83)		レトロゾール単剤 (N=77)		パルボシクリブ＋レトロゾール (N=33)		レトロゾール単剤 (N=29)		パルボシクリブ＋レトロゾール (N=50)		レトロゾール単剤 (N=48)	
器官別大分類 基本語 MedDRA/J v17.1[a]	因果関係を問わない	治験薬と関連あり	因果関係を問わない	治験薬と関連あり	因果関係を問わない	治験薬と関連あり	因果関係を問わない	治験薬と関連あり	因果関係を問わない	治験薬と関連あり	因果関係を問わない	治験薬と関連あり
嚥下障害	0	0	2 (2.6)	0	0	0	0	0	0	0	2 (4.2)	0
おくび	1 (1.2)	1 (1.2)	0	0	1 (3.0)	1 (3.0)	0	0	0	0	0	0
放屁	2 (2.4)	1 (1.2)	0	0	2 (6.1)	1 (3.0)	0	0	0	0	0	0
食中毒	1 (1.2)	0	1 (1.3)	0	0	0	0	0	1 (2.0)	0	1 (2.1)	0
胃炎	0	0	4 (5.2)	0	0	0	2 (6.9)	0	0	0	2 (4.2)	0
びらん性胃炎	1 (1.2)	0	0	0	0	0	0	0	1 (2.0)	0	0	0
胃腸障害	1 (1.2)	0	0	0	1 (3.0)	0	0	0	0	0	0	0
胃食道逆流性疾患	1 (1.2)	1 (1.2)	1 (1.3)	0	1 (3.0)	1 (3.0)	1 (3.4)	0	0	0	0	0
歯肉出血	1 (1.2)	0	0	0	1 (3.0)	0	0	0	0	0	0	0
歯肉痛	4 (4.8)	2 (2.4)	0	0	0	0	0	0	4 (8.0)	2 (4.0)	0	0
痔核	0	0	1 (1.3)	0	0	0	1 (3.4)	0	0	0	0	0
裂孔ヘルニア	1 (1.2)	0	1 (1.3)	0	1 (3.0)	0	1 (3.4)	0	0	0	0	0
イレウス	0	0	1 (1.3)	0	0	0	1 (3.4)	0	0	0	0	0
口腔内潰瘍形成	2 (2.4)	1 (1.2)	1 (1.3)	0	2 (6.1)	1 (3.0)	1 (3.4)	0	0	0	0	0
悪心	21 (25.3)	13 (15.7)	10 (13.0)	1 (1.3)	10 (30.3)	6 (18.2)	7 (24.1)	1 (3.4)	11 (22.0)	7 (14.0)	3 (6.3)	0
食道アカラシア	0	0	1 (1.3)	0	0	0	0	0	0	0	1 (2.1)	0
食道痛	0	0	1 (1.3)	0	0	0	0	0	0	0	1 (2.1)	0
食道炎	0	0	1 (1.3)	0	0	0	0	0	0	0	1 (2.1)	0
慢性膵炎	0	0	1 (1.3)	0	0	0	0	0	0	0	1 (2.1)	0
口の錯感覚	1 (1.2)	0	0	0	0	0	0	0	1 (2.0)	0	0	0
歯周病	1 (1.2)	0	0	0	0	0	0	0	1 (2.0)	0	0	0
腹膜癒着	0	0	1 (1.3)	0	0	0	0	0	0	0	1 (2.1)	0
直腸出血	1 (1.2)	0	1 (1.3)	0	1 (3.0)	0	0	0	0	0	1 (2.1)	0
レッチング	1 (1.2)	0	0	0	1 (3.0)	0	0	0	0	0	0	0
歯の知覚過敏	1 (1.2)	1 (1.2)	0	0	1 (3.0)	1 (3.0)	0	0	0	0	0	0
口内炎	10 (12.0)	8 (9.6)	2 (2.6)	0	5 (15.2)	3 (9.1)	1 (3.4)	0	5 (10.0)	5 (10.0)	1 (2.1)	0
歯痛	6 (7.2)	0	2 (2.6)	0	1 (3.0)	0	1 (3.4)	0	5 (10.0)	0	1 (2.1)	0
嘔吐	12 (14.5)	6 (7.2)	3 (3.9)	0	6 (18.2)	3 (9.1)	2 (6.9)	0	6 (12.0)	3 (6.0)	1 (2.1)	0

Table 19-15. 有害事象 – 第 2 相試験：AT 集団（A5481003 試験）

	Ph2P1＋Ph2P2				Ph2P1				Ph2P2			
	パルボシクリブ＋レトロゾール (N=83)		レトロゾール単剤 (N=77)		パルボシクリブ＋レトロゾール (N=33)		レトロゾール単剤 (N=29)		パルボシクリブ＋レトロゾール (N=50)		レトロゾール単剤 (N=48)	
器官別大分類 基本語 MedDRA/J v17.1[a]	因果関係を問わない	治験薬と関連あり	因果関係を問わない	治験薬と関連あり	因果関係を問わない	治験薬と関連あり	因果関係を問わない	治験薬と関連あり	因果関係を問わない	治験薬と関連あり	因果関係を問わない	治験薬と関連あり
一般・全身障害および投与部位の状態	53 (63.9)	32 (38.6)	36 (46.8)	14 (18.2)	22 (66.7)	10 (30.3)	14 (48.3)	5 (17.2)	31 (62.0)	22 (44.0)	22 (45.8)	9 (18.8)
無力症	11 (13.3)	7 (8.4)	3 (3.9)	1 (1.3)	2 (6.1)	0	0	0	9 (18.0)	7 (14.0)	3 (6.3)	1 (2.1)
胸部不快感	0	0	1 (1.3)	0	0	0	0	0	0	0	1 (2.1)	0
胸痛	3 (3.6)	2 (2.4)	3 (3.9)	0	1 (3.0)	0	2 (6.9)	0	2 (4.0)	2 (4.0)	1 (2.1)	0
疾患進行	1 (1.2)	0	0	0	0	0	0	0	1 (2.0)	0	0	0
顔面浮腫	2 (2.4)	0	1 (1.3)	0	1 (3.0)	0	0	0	1 (2.0)	0	1 (2.1)	0
疲労	34 (41.0)	20 (24.1)	18 (23.4)	11 (14.3)	15 (45.5)	9 (27.3)	7 (24.1)	4 (13.8)	19 (38.0)	11 (22.0)	11 (22.9)	7 (14.6)
全身健康状態低下	1 (1.2)	0	0	0	0	0	0	0	1 (2.0)	0	0	0
全身性浮腫	1 (1.2)	1 (1.2)	0	0	0	0	0	0	1 (2.0)	1 (2.0)	0	0
インフルエンザ様疾患	4 (4.8)	1 (1.2)	2 (2.6)	0	3 (9.1)	1 (3.0)	1 (3.4)	0	1 (2.0)	0	1 (2.1)	0
局所腫脹	4 (4.8)	1 (1.2)	2 (2.6)	1 (1.3)	2 (6.1)	0	0	0	2 (4.0)	1 (2.0)	2 (4.2)	1 (2.1)
限局性浮腫	0	0	1 (1.3)	0	0	0	0	0	0	0	1 (2.1)	0
倦怠感	1 (1.2)	1 (1.2)	0	0	0	0	0	0	1 (2.0)	1 (2.0)	0	0
医療機器合併症	1 (1.2)	0	0	0	0	0	0	0	1 (2.0)	0	0	0
医療機器による疼痛	1 (1.2)	0	0	0	0	0	0	0	1 (2.0)	0	0	0
粘膜の炎症	7 (8.4)	7 (8.4)	2 (2.6)	0	2 (6.1)	2 (6.1)	0	0	5 (10.0)	5 (10.0)	2 (4.2)	0
末梢性浮腫	6 (7.2)	1 (1.2)	7 (9.1)	2 (2.6)	3 (9.1)	0	5 (17.2)	1 (3.4)	3 (6.0)	1 (2.0)	2 (4.2)	1 (2.1)
疼痛	4 (4.8)	0	3 (3.9)	0	2 (6.1)	0	2 (6.9)	0	2 (4.0)	0	1 (2.1)	0
発熱	7 (8.4)	1 (1.2)	2 (2.6)	0	6 (18.2)	1 (3.0)	0	0	1 (2.0)	0	2 (4.2)	0
不活発	1 (1.2)	0	0	0	0	0	0	0	1 (2.0)	0	0	0
恥骨上痛	0	0	1 (1.3)	0	0	0	1 (3.4)	0	0	0	0	0
潰瘍	0	0	1 (1.3)	0	0	0	1 (3.4)	0	0	0	0	0
肝胆道系障害	1 (1.2)	1 (1.2)	1 (1.3)	0	0	0	1 (3.4)	0	1 (2.0)	1 (2.0)	0	0
肝臓痛	0	0	1 (1.3)	0	0	0	1 (3.4)	0	0	0	0	0
高ビリルビン血症	1 (1.2)	1 (1.2)	0	0	0	0	0	0	1 (2.0)	1 (2.0)	0	0
免疫系障害	3 (3.6)	1 (1.2)	2 (2.6)	0	2 (6.1)	1 (3.0)	2 (6.9)	0	1 (2.0)	0	0	0

Table 19-15. 有害事象 – 第 2 相試験：AT 集団（A5481003 試験）

	Ph2P1＋Ph2P2				Ph2P1				Ph2P2			
	パルボシクリブ＋レトロゾール (N=83)		レトロゾール単剤 (N=77)		パルボシクリブ＋レトロゾール (N=33)		レトロゾール単剤 (N=29)		パルボシクリブ＋レトロゾール (N=50)		レトロゾール単剤 (N=48)	
器官別大分類 基本語 MedDRA/J v17.1[a]	因果関係を問わない	治験薬と関連あり	因果関係を問わない	治験薬と関連あり	因果関係を問わない	治験薬と関連あり	因果関係を問わない	治験薬と関連あり	因果関係を問わない	治験薬と関連あり	因果関係を問わない	治験薬と関連あり
アレルギー性浮腫	1 (1.2)	1 (1.2)	0	0	1 (3.0)	1 (3.0)	0	0	0	0	0	0
造影剤アレルギー	1 (1.2)	0	0	0	0	0	0	0	1 (2.0)	0	0	0
過敏症	0	0	1 (1.3)	0	0	0	1 (3.4)	0	0	0	0	0
季節性アレルギー	1 (1.2)	0	1 (1.3)	0	1 (3.0)	0	1 (3.4)	0	0	0	0	0
感染症および寄生虫症	46 (55.4)	8 (9.6)	26 (33.8)	2 (2.6)	24 (72.7)	8 (24.2)	13 (44.8)	0	22 (44.0)	0	13 (27.1)	2 (4.2)
急性扁桃炎	0	0	1 (1.3)	0	0	0	0	0	0	0	1 (2.1)	0
気管支炎	3 (3.6)	0	2 (2.6)	0	3 (9.1)	0	1 (3.4)	0	0	0	1 (2.1)	0
蜂巣炎	2 (2.4)	0	1 (1.3)	0	2 (6.1)	0	1 (3.4)	0	0	0	0	0
感染性結膜炎	1 (1.2)	0	0	0	1 (3.0)	0	0	0	0	0	0	0
膀胱炎	3 (3.6)	0	1 (1.3)	0	0	0	0	0	3 (6.0)	0	1 (2.1)	0
歯瘻	1 (1.2)	0	0	0	0	0	0	0	1 (2.0)	0	0	0
憩室炎	0	0	2 (2.6)	0	0	0	2 (6.9)	0	0	0	0	0
耳感染	3 (3.6)	0	0	0	2 (6.1)	0	0	0	1 (2.0)	0	0	0
丹毒	0	0	1 (1.3)	0	0	0	0	0	0	0	1 (2.1)	0
皮膚真菌感染	1 (1.2)	0	0	0	1 (3.0)	0	0	0	0	0	0	0
壊疽	1 (1.2)	0	0	0	0	0	0	0	1 (2.0)	0	0	0
胃感染	1 (1.2)	0	0	0	0	0	0	0	1 (2.0)	0	0	0
胃腸炎	1 (1.2)	0	0	0	0	0	0	0	1 (2.0)	0	0	0
ノロウイルス性胃腸炎	1 (1.2)	0	0	0	1 (3.0)	0	0	0	0	0	0	0
ウイルス性胃腸炎	1 (1.2)	0	1 (1.3)	1 (1.3)	0	0	0	0	1 (2.0)	0	1 (2.1)	1 (2.1)
単純ヘルペス	1 (1.2)	0	0	0	1 (3.0)	0	0	0	0	0	0	0
ヘルペスウイルス感染	1 (1.2)	1 (1.2)	0	0	1 (3.0)	1 (3.0)	0	0	0	0	0	0
帯状疱疹	1 (1.2)	0	1 (1.3)	0	0	0	1 (3.4)	0	1 (2.0)	0	0	0
感染	1 (1.2)	0	1 (1.3)	0	1 (3.0)	0	1 (3.4)	0	0	0	0	0
インフルエンザ	9 (10.8)	1 (1.2)	1 (1.3)	0	5 (15.2)	1 (3.0)	1 (3.4)	0	4 (8.0)	0	0	0
下気道感染	1 (1.2)	0	2 (2.6)	0	1 (3.0)	0	1 (3.4)	0	0	0	1 (2.1)	0

Table 19-15. 有害事象 – 第 2 相試験：AT 集団（A5481003 試験）

	Ph2P1＋Ph2P2				Ph2P1				Ph2P2			
	パルボシクリブ＋レトロゾール (N=83)		レトロゾール単剤 (N=77)		パルボシクリブ＋レトロゾール (N=33)		レトロゾール単剤 (N=29)		パルボシクリブ＋レトロゾール (N=50)		レトロゾール単剤 (N=48)	
器官別大分類 基本語 MedDRA/J v17.1[a]	因果関係を問わない	治験薬と関連あり	因果関係を問わない	治験薬と関連あり	因果関係を問わない	治験薬と関連あり	因果関係を問わない	治験薬と関連あり	因果関係を問わない	治験薬と関連あり	因果関係を問わない	治験薬と関連あり
肺感染	1 (1.2)	0	0	0	0	0	0	0	1 (2.0)	0	0	0
鼻咽頭炎	13 (15.7)	0	8 (10.4)	0	6 (18.2)	0	3 (10.3)	0	7 (14.0)	0	5 (10.4)	0
口腔ヘルペス	3 (3.6)	1 (1.2)	0	0	3 (9.1)	1 (3.0)	0	0	0	0	0	0
咽頭炎	2 (2.4)	0	1 (1.3)	1 (1.3)	0	0	0	0	2 (4.0)	0	1 (2.1)	1 (2.1)
肺炎	2 (2.4)	0	3 (3.9)	0	0	0	2 (6.9)	0	2 (4.0)	0	1 (2.1)	0
気道感染	0	0	1 (1.3)	0	0	0	1 (3.4)	0	0	0	0	0
ウイルス性気道感染	1 (1.2)	0	1 (1.3)	0	0	0	0	0	1 (2.0)	0	1 (2.1)	0
鼻炎	1 (1.2)	0	0	0	1 (3.0)	0	0	0	0	0	0	0
副鼻腔炎	2 (2.4)	1 (1.2)	2 (2.6)	0	1 (3.0)	1 (3.0)	2 (6.9)	0	1 (2.0)	0	0	0
皮膚感染	2 (2.4)	0	1 (1.3)	1 (1.3)	2 (6.1)	0	0	0	0	0	1 (2.1)	1 (2.1)
ブドウ球菌性菌血症	1 (1.2)	0	0	0	1 (3.0)	0	0	0	0	0	0	0
扁桃炎	1 (1.2)	0	0	0	1 (3.0)	0	0	0	0	0	0	0
歯感染	2 (2.4)	0	0	0	1 (3.0)	0	0	0	1 (2.0)	0	0	0
上気道感染	9 (10.8)	3 (3.6)	2 (2.6)	0	8 (24.2)	3 (9.1)	2 (6.9)	0	1 (2.0)	0	0	0
尿路感染	7 (8.4)	1 (1.2)	4 (5.2)	0	5 (15.2)	1 (3.0)	3 (10.3)	0	2 (4.0)	0	1 (2.1)	0
細菌性膣炎	0	0	1 (1.3)	0	0	0	0	0	0	0	1 (2.1)	0
ウイルス感染	0	0	1 (1.3)	0	0	0	0	0	0	0	1 (2.1)	0
外陰部膣カンジダ症	1 (1.2)	1 (1.2)	0	0	1 (3.0)	1 (3.0)	0	0	0	0	0	0
外陰膣真菌感染	0	0	1 (1.3)	0	0	0	1 (3.4)	0	0	0	0	0
傷害，中毒および処置合併症	12 (14.5)	1 (1.2)	12 (15.6)	0	4 (12.1)	0	5 (17.2)	0	8 (16.0)	1 (2.0)	7 (14.6)	0
節足動物咬傷	1 (1.2)	0	1 (1.3)	0	0	0	1 (3.4)	0	1 (2.0)	0	0	0
擦過傷	2 (2.4)	1 (1.2)	0	0	1 (3.0)	0	0	0	1 (2.0)	1 (2.0)	0	0
眼外傷	1 (1.2)	0	0	0	1 (3.0)	0	0	0	0	0	0	0
転倒	6 (7.2)	0	3 (3.9)	0	3 (9.1)	0	1 (3.4)	0	3 (6.0)	0	2 (4.2)	0
仙骨骨折	1 (1.2)	0	0	0	0	0	0	0	1 (2.0)	0	0	0

Table 19-15. 有害事象 – 第 2 相試験：AT 集団（A5481003 試験）

	Ph2P1＋Ph2P2				Ph2P1				Ph2P2			
	パルボシクリブ＋レトロゾール (N=83)		レトロゾール単剤 (N=77)		パルボシクリブ＋レトロゾール (N=33)		レトロゾール単剤 (N=29)		パルボシクリブ＋レトロゾール (N=50)		レトロゾール単剤 (N=48)	
器官別大分類 基本語 MedDRA/J v17.1[a]	因果関係を問わない	治験薬と関連あり	因果関係を問わない	治験薬と関連あり	因果関係を問わない	治験薬と関連あり	因果関係を問わない	治験薬と関連あり	因果関係を問わない	治験薬と関連あり	因果関係を問わない	治験薬と関連あり
足骨折	0	0	1 (1.3)	0	0	0	1 (3.4)	0	0	0	0	0
股関節部骨折	0	0	1 (1.3)	0	0	0	0	0	0	0	1 (2.1)	0
上腕骨骨折	1 (1.2)	0	0	0	0	0	0	0	1 (2.0)	0	0	0
裂傷	1 (1.2)	0	1 (1.3)	0	0	0	0	0	1 (2.0)	0	1 (2.1)	0
四肢損傷	0	0	1 (1.3)	0	0	0	0	0	0	0	1 (2.1)	0
過量投与	1 (1.2)	0	0	0	0	0	0	0	1 (2.0)	0	0	0
眼窩周囲出血	0	0	1 (1.3)	0	0	0	1 (3.4)	0	0	0	0	0
術後創合併症	1 (1.2)	0	0	0	0	0	0	0	1 (2.0)	0	0	0
処置による疼痛	0	0	1 (1.3)	0	0	0	0	0	0	0	1 (2.1)	0
肋骨骨折	1 (1.2)	0	0	0	1 (3.0)	0	0	0	0	0	0	0
漿液腫	0	0	1 (1.3)	0	0	0	0	0	0	0	1 (2.1)	0
皮膚損傷	1 (1.2)	0	0	0	0	0	0	0	1 (2.0)	0	0	0
ストレス骨折	0	0	1 (1.3)	0	0	0	1 (3.4)	0	0	0	0	0
胸椎骨折	0	0	1 (1.3)	0	0	0	1 (3.4)	0	0	0	0	0
上肢骨折	0	0	3 (3.9)	0	0	0	1 (3.4)	0	0	0	2 (4.2)	0
創傷	2 (2.4)	0	0	0	0	0	0	0	2 (4.0)	0	0	0
創合併症	0	0	1 (1.3)	0	0	0	0	0	0	0	1 (2.1)	0
手首関節骨折	1 (1.2)	0	0	0	1 (3.0)	0	0	0	0	0	0	0
臨床検査	26 (31.3)	16 (19.3)	13 (16.9)	1 (1.3)	10 (30.3)	9 (27.3)	7 (24.1)	0	16 (32.0)	7 (14.0)	6 (12.5)	1 (2.1)
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	6 (7.2)	2 (2.4)	1 (1.3)	0	3 (9.1)	1 (3.0)	1 (3.4)	0	3 (6.0)	1 (2.0)	0	0
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	6 (7.2)	2 (2.4)	1 (1.3)	0	2 (6.1)	1 (3.0)	1 (3.4)	0	4 (8.0)	1 (2.0)	0	0
血中アルカリホスファターゼ増加	7 (8.4)	1 (1.2)	2 (2.6)	0	2 (6.1)	1 (3.0)	1 (3.4)	0	5 (10.0)	0	1 (2.1)	0
血中カルシウム減少	2 (2.4)	2 (2.4)	0	0	1 (3.0)	1 (3.0)	0	0	1 (2.0)	1 (2.0)	0	0

Table 19-15. 有害事象 – 第 2 相試験：AT 集団（A5481003 試験）

	Ph2P1＋Ph2P2				Ph2P1				Ph2P2			
	パルボシクリブ＋レトロゾール (N=83)		レトロゾール単剤 (N=77)		パルボシクリブ＋レトロゾール (N=33)		レトロゾール単剤 (N=29)		パルボシクリブ＋レトロゾール (N=50)		レトロゾール単剤 (N=48)	
器官別大分類 基本語 MedDRA/J v17.1[a]	因果関係を問わない	治験薬と関連あり	因果関係を問わない	治験薬と関連あり	因果関係を問わない	治験薬と関連あり	因果関係を問わない	治験薬と関連あり	因果関係を問わない	治験薬と関連あり	因果関係を問わない	治験薬と関連あり
血中クレアチニン増加	4 (4.8)	2 (2.4)	5 (6.5)	0	1 (3.0)	1 (3.0)	3 (10.3)	0	3 (6.0)	1 (2.0)	2 (4.2)	0
血中乳酸脱水素酵素増加	3 (3.6)	1 (1.2)	0	0	1 (3.0)	1 (3.0)	0	0	2 (4.0)	0	0	0
血中リン減少	2 (2.4)	2 (2.4)	0	0	2 (6.1)	2 (6.1)	0	0	0	0	0	0
血中カリウム減少	1 (1.2)	1 (1.2)	0	0	1 (3.0)	1 (3.0)	0	0	0	0	0	0
血圧上昇	1 (1.2)	0	1 (1.3)	0	0	0	1 (3.4)	0	1 (2.0)	0	0	0
血中甲状腺刺激ホルモン増加	0	0	1 (1.3)	0	0	0	0	0	0	0	1 (2.1)	0
血中尿素増加	1 (1.2)	1 (1.2)	0	0	1 (3.0)	1 (3.0)	0	0	0	0	0	0
血中尿酸増加	2 (2.4)	0	0	0	0	0	0	0	2 (4.0)	0	0	0
体温上昇	0	0	1 (1.3)	0	0	0	0	0	0	0	1 (2.1)	0
呼吸音異常	1 (1.2)	0	0	0	0	0	0	0	1 (2.0)	0	0	0
フィブリンDダイマー増加	1 (1.2)	0	0	0	1 (3.0)	0	0	0	0	0	0	0
γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加	3 (3.6)	3 (3.6)	1 (1.3)	0	2 (6.1)	2 (6.1)	0	0	1 (2.0)	1 (2.0)	1 (2.1)	0
グロブリン増加	1 (1.2)	1 (1.2)	0	0	0	0	0	0	1 (2.0)	1 (2.0)	0	0
ヘマトクリット減少	1 (1.2)	1 (1.2)	0	0	1 (3.0)	1 (3.0)	0	0	0	0	0	0
ヘモグロビン減少	3 (3.6)	3 (3.6)	3 (3.9)	0	1 (3.0)	1 (3.0)	1 (3.4)	0	2 (4.0)	2 (4.0)	2 (4.2)	0
好中球数減少	1 (1.2)	1 (1.2)	0	0	1 (3.0)	1 (3.0)	0	0	0	0	0	0
血小板数減少	3 (3.6)	3 (3.6)	0	0	1 (3.0)	1 (3.0)	0	0	2 (4.0)	2 (4.0)	0	0
赤血球数減少	2 (2.4)	2 (2.4)	0	0	2 (6.1)	2 (6.1)	0	0	0	0	0	0
体重減少	3 (3.6)	1 (1.2)	1 (1.3)	0	0	0	1 (3.4)	0	3 (6.0)	1 (2.0)	0	0
体重増加	3 (3.6)	1 (1.2)	3 (3.9)	1 (1.3)	1 (3.0)	0	1 (3.4)	0	2 (4.0)	1 (2.0)	2 (4.2)	1 (2.1)
白血球数減少	2 (2.4)	2 (2.4)	0	0	2 (6.1)	2 (6.1)	0	0	0	0	0	0
代謝および栄養障害	23 (27.7)	9 (10.8)	14 (18.2)	1 (1.3)	11 (33.3)	4 (12.1)	7 (24.1)	1 (3.4)	12 (24.0)	5 (10.0)	7 (14.6)	0
食欲障害	0	0	1 (1.3)	0	0	0	1 (3.4)	0	0	0	0	0

Table 19-15. 有害事象 – 第 2 相試験：AT 集団（A5481003 試験）

	Ph2P1＋Ph2P2				Ph2P1				Ph2P2			
	パルボシクリブ＋レトロゾール (N=83)		レトロゾール単剤 (N=77)		パルボシクリブ＋レトロゾール (N=33)		レトロゾール単剤 (N=29)		パルボシクリブ＋レトロゾール (N=50)		レトロゾール単剤 (N=48)	
器官別大分類 基本語 MedDRA/J v17.1[a]	因果関係を問わない	治験薬と関連あり	因果関係を問わない	治験薬と関連あり	因果関係を問わない	治験薬と関連あり	因果関係を問わない	治験薬と関連あり	因果関係を問わない	治験薬と関連あり	因果関係を問わない	治験薬と関連あり
悪液質	0	0	1 (1.3)	0	0	0	0	0	0	0	1 (2.1)	0
食欲減退	13 (15.7)	8 (9.6)	5 (6.5)	0	7 (21.2)	3 (9.1)	2 (6.9)	0	6 (12.0)	5 (10.0)	3 (6.3)	0
高コレステロール血症	0	0	1 (1.3)	0	0	0	1 (3.4)	0	0	0	0	0
高血糖	1 (1.2)	0	1 (1.3)	0	0	0	1 (3.4)	0	1 (2.0)	0	0	0
高マグネシウム血症	1 (1.2)	0	0	0	1 (3.0)	0	0	0	0	0	0	0
高尿酸血症	3 (3.6)	0	2 (2.6)	0	0	0	1 (3.4)	0	3 (6.0)	0	1 (2.1)	0
低カルシウム血症	4 (4.8)	1 (1.2)	2 (2.6)	1 (1.3)	2 (6.1)	1 (3.0)	1 (3.4)	1 (3.4)	2 (4.0)	0	1 (2.1)	0
低血糖症	1 (1.2)	0	0	0	1 (3.0)	0	0	0	0	0	0	0
低カリウム血症	1 (1.2)	0	1 (1.3)	0	0	0	1 (3.4)	0	1 (2.0)	0	0	0
低マグネシウム血症	1 (1.2)	0	0	0	0	0	0	0	1 (2.0)	0	0	0
低ナトリウム血症	0	0	1 (1.3)	0	0	0	1 (3.4)	0	0	0	0	0
鉄欠乏	0	0	1 (1.3)	0	0	0	0	0	0	0	1 (2.1)	0
2 型糖尿病	0	0	1 (1.3)	0	0	0	0	0	0	0	1 (2.1)	0
テタニー	1 (1.2)	0	0	0	1 (3.0)	0	0	0	0	0	0	0
筋骨格系および結合組織障害	47 (56.6)	21 (25.3)	35 (45.5)	12 (15.6)	20 (60.6)	9 (27.3)	12 (41.4)	5 (17.2)	27 (54.0)	12 (24.0)	23 (47.9)	7 (14.6)
強直性脊椎炎	0	0	1 (1.3)	0	0	0	0	0	0	0	1 (2.1)	0
関節痛	19 (22.9)	14 (16.9)	12 (15.6)	8 (10.4)	8 (24.2)	7 (21.2)	4 (13.8)	3 (10.3)	11 (22.0)	7 (14.0)	8 (16.7)	5 (10.4)
関節炎	2 (2.4)	1 (1.2)	0	0	2 (6.1)	1 (3.0)	0	0	0	0	0	0
背部痛	12 (14.5)	3 (3.6)	12 (15.6)	0	4 (12.1)	0	5 (17.2)	0	8 (16.0)	3 (6.0)	7 (14.6)	0
骨痛	10 (12.0)	1 (1.2)	3 (3.9)	0	6 (18.2)	0	2 (6.9)	0	4 (8.0)	1 (2.0)	1 (2.1)	0
滑液包炎	0	0	1 (1.3)	0	0	0	0	0	0	0	1 (2.1)	0
側腹部痛	0	0	1 (1.3)	0	0	0	1 (3.4)	0	0	0	0	0
鼡径部痛	2 (2.4)	0	1 (1.3)	0	0	0	1 (3.4)	0	2 (4.0)	0	0	0
椎間板突出	1 (1.2)	0	1 (1.3)	0	0	0	0	0	1 (2.0)	0	1 (2.1)	0
関節可動域低下	0	0	1 (1.3)	0	0	0	0	0	0	0	1 (2.1)	0

Table 19-15. 有害事象 – 第 2 相試験：AT 集団（A5481003 試験）

	Ph2P1＋Ph2P2				Ph2P1				Ph2P2			
	パルボシクリブ＋レトロゾール (N=83)		レトロゾール単剤 (N=77)		パルボシクリブ＋レトロゾール (N=33)		レトロゾール単剤 (N=29)		パルボシクリブ＋レトロゾール (N=50)		レトロゾール単剤 (N=48)	
器官別大分類 基本語 MedDRA/J v17.1[a]	因果関係を問わない	治験薬と関連あり	因果関係を問わない	治験薬と関連あり	因果関係を問わない	治験薬と関連あり	因果関係を問わない	治験薬と関連あり	因果関係を問わない	治験薬と関連あり	因果関係を問わない	治験薬と関連あり
関節硬直	3 (3.6)	2 (2.4)	2 (2.6)	1 (1.3)	1 (3.0)	0	1 (3.4)	0	2 (4.0)	2 (4.0)	1 (2.1)	1 (2.1)
関節腫脹	1 (1.2)	0	0	0	1 (3.0)	0	0	0	0	0	0	0
四肢不快感	0	0	1 (1.3)	0	0	0	1 (3.4)	0	0	0	0	0
筋痙縮	3 (3.6)	3 (3.6)	3 (3.9)	1 (1.3)	1 (3.0)	1 (3.0)	2 (6.9)	1 (3.4)	2 (4.0)	2 (4.0)	1 (2.1)	0
筋緊張	1 (1.2)	0	0	0	0	0	0	0	1 (2.0)	0	0	0
筋力低下	1 (1.2)	1 (1.2)	1 (1.3)	0	0	0	1 (3.4)	0	1 (2.0)	1 (2.0)	0	0
筋骨格系胸痛	3 (3.6)	0	3 (3.9)	0	1 (3.0)	0	2 (6.9)	0	2 (4.0)	0	1 (2.1)	0
筋骨格不快感	2 (2.4)	0	0	0	1 (3.0)	0	0	0	1 (2.0)	0	0	0
筋骨格痛	9 (10.8)	1 (1.2)	5 (6.5)	2 (2.6)	3 (9.1)	0	3 (10.3)	1 (3.4)	6 (12.0)	1 (2.0)	2 (4.2)	1 (2.1)
筋骨格硬直	2 (2.4)	2 (2.4)	0	0	1 (3.0)	1 (3.0)	0	0	1 (2.0)	1 (2.0)	0	0
筋肉痛	4 (4.8)	1 (1.2)	3 (3.9)	2 (2.6)	1 (3.0)	0	0	0	3 (6.0)	1 (2.0)	3 (6.3)	2 (4.2)
頚部痛	0	0	2 (2.6)	0	0	0	1 (3.4)	0	0	0	1 (2.1)	0
変形性関節症	0	0	1 (1.3)	0	0	0	0	0	0	0	1 (2.1)	0
顎骨壊死	1 (1.2)	0	0	0	0	0	0	0	1 (2.0)	0	0	0
骨減少症	0	0	1 (1.3)	1 (1.3)	0	0	1 (3.4)	1 (3.4)	0	0	0	0
骨粗鬆症	1 (1.2)	0	1 (1.3)	0	1 (3.0)	0	0	0	0	0	1 (2.1)	0
四肢痛	8 (9.6)	4 (4.8)	6 (7.8)	1 (1.3)	2 (6.1)	2 (6.1)	1 (3.4)	0	6 (12.0)	2 (4.0)	5 (10.4)	1 (2.1)
顎痛	2 (2.4)	1 (1.2)	0	0	1 (3.0)	0	0	0	1 (2.0)	1 (2.0)	0	0
病的骨折	1 (1.2)	0	0	0	0	0	0	0	1 (2.0)	0	0	0
関節周囲炎	0	0	1 (1.3)	0	0	0	0	0	0	0	1 (2.1)	0
骨膜炎	1 (1.2)	0	0	0	0	0	0	0	1 (2.0)	0	0	0
重感	0	0	1 (1.3)	0	0	0	1 (3.4)	0	0	0	0	0
脊椎痛	4 (4.8)	0	3 (3.9)	0	1 (3.0)	0	0	0	3 (6.0)	0	3 (6.3)	0
腱障害	1 (1.2)	1 (1.2)	0	0	1 (3.0)	1 (3.0)	0	0	0	0	0	0
斜頚	1 (1.2)	0	0	0	1 (3.0)	0	0	0	0	0	0	0
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）	2 (2.4)	0	2 (2.6)	0	1 (3.0)	0	1 (3.4)	0	1 (2.0)	0	1 (2.1)	0
癌疼痛	1 (1.2)	0	0	0	1 (3.0)	0	0	0	0	0	0	0

Table 19-15. 有害事象 – 第 2 相試験：AT 集団（A5481003 試験）

	Ph2P1＋Ph2P2				Ph2P1				Ph2P2			
	パルボシクリブ＋レトロゾール (N=83)		レトロゾール単剤 (N=77)		パルボシクリブ＋レトロゾール (N=33)		レトロゾール単剤 (N=29)		パルボシクリブ＋レトロゾール (N=50)		レトロゾール単剤 (N=48)	
器官別大分類 基本語 MedDRA/J v17.1[a]	因果関係を問わない	治験薬と関連あり	因果関係を問わない	治験薬と関連あり	因果関係を問わない	治験薬と関連あり	因果関係を問わない	治験薬と関連あり	因果関係を問わない	治験薬と関連あり	因果関係を問わない	治験薬と関連あり
卵管癌	1 (1.2)	0	0	0	1 (3.0)	0	0	0	0	0	0	0
腫瘍出血	0	0	2 (2.6)	0	0	0	1 (3.4)	0	0	0	1 (2.1)	0
腫瘍疼痛	1 (1.2)	0	0	0	0	0	0	0	1 (2.0)	0	0	0
神経系障害	37 (44.6)	23 (27.7)	17 (22.1)	4 (5.2)	17 (51.5)	12 (36.4)	8 (27.6)	2 (6.9)	20 (40.0)	11 (22.0)	9 (18.8)	2 (4.2)
灼熱感	1 (1.2)	0	0	0	0	0	0	0	1 (2.0)	0	0	0
浮動性めまい	8 (9.6)	3 (3.6)	3 (3.9)	1 (1.3)	2 (6.1)	0	3 (10.3)	1 (3.4)	6 (12.0)	3 (6.0)	0	0
体位性めまい	1 (1.2)	1 (1.2)	0	0	0	0	0	0	1 (2.0)	1 (2.0)	0	0
味覚異常	6 (7.2)	6 (7.2)	0	0	4 (12.1)	4 (12.1)	0	0	2 (4.0)	2 (4.0)	0	0
頭痛	12 (14.5)	4 (4.8)	8 (10.4)	1 (1.3)	6 (18.2)	2 (6.1)	3 (10.3)	0	6 (12.0)	2 (4.0)	5 (10.4)	1 (2.1)
過眠症	0	0	1 (1.3)	0	0	0	0	0	0	0	1 (2.1)	0
感覚鈍麻	0	0	2 (2.6)	0	0	0	1 (3.4)	0	0	0	1 (2.1)	0
嗜眠	3 (3.6)	3 (3.6)	0	0	1 (3.0)	1 (3.0)	0	0	2 (4.0)	2 (4.0)	0	0
記憶障害	2 (2.4)	1 (1.2)	1 (1.3)	1 (1.3)	1 (3.0)	1 (3.0)	1 (3.4)	1 (3.4)	1 (2.0)	0	0	0
ミオクローヌス	1 (1.2)	0	0	0	0	0	0	0	1 (2.0)	0	0	0
神経痛	1 (1.2)	0	0	0	0	0	0	0	1 (2.0)	0	0	0
末梢性ニューロパチー	8 (9.6)	6 (7.2)	4 (5.2)	2 (2.6)	6 (18.2)	5 (15.2)	2 (6.9)	1 (3.4)	2 (4.0)	1 (2.0)	2 (4.2)	1 (2.1)
錯感覚	0	0	2 (2.6)	0	0	0	2 (6.9)	0	0	0	0	0
末梢性感覚ニューロパチー	3 (3.6)	3 (3.6)	0	0	0	0	0	0	3 (6.0)	3 (6.0)	0	0
神経根障害	0	0	1 (1.3)	0	0	0	0	0	0	0	1 (2.1)	0
坐骨神経痛	2 (2.4)	0	0	0	2 (6.1)	0	0	0	0	0	0	0
鎮静	1 (1.2)	0	0	0	0	0	0	0	1 (2.0)	0	0	0
傾眠	2 (2.4)	2 (2.4)	0	0	1 (3.0)	1 (3.0)	0	0	1 (2.0)	1 (2.0)	0	0
血管性脳症	0	0	1 (1.3)	0	0	0	0	0	0	0	1 (2.1)	0
第 7 脳神経麻痺	1 (1.2)	0	0	0	1 (3.0)	0	0	0	0	0	0	0
精神障害	15 (18.1)	5 (6.0)	12 (15.6)	2 (2.6)	8 (24.2)	2 (6.1)	6 (20.7)	1 (3.4)	7 (14.0)	3 (6.0)	6 (12.5)	1 (2.1)
不安	2 (2.4)	0	3 (3.9)	0	2 (6.1)	0	3 (10.3)	0	0	0	0	0
抑うつ気分	1 (1.2)	1 (1.2)	0	0	0	0	0	0	1 (2.0)	1 (2.0)	0	0

Table 19-15. 有害事象 – 第 2 相試験：AT 集団（A5481003 試験）

	Ph2P1＋Ph2P2				Ph2P1				Ph2P2			
	パルボシクリブ＋レトロゾール (N=83)		レトロゾール単剤 (N=77)		パルボシクリブ＋レトロゾール (N=33)		レトロゾール単剤 (N=29)		パルボシクリブ＋レトロゾール (N=50)		レトロゾール単剤 (N=48)	
器官別大分類 基本語 MedDRA/J v17.1[a]	因果関係を問わない	治験薬と関連あり	因果関係を問わない	治験薬と関連あり	因果関係を問わない	治験薬と関連あり	因果関係を問わない	治験薬と関連あり	因果関係を問わない	治験薬と関連あり	因果関係を問わない	治験薬と関連あり
うつ病	3 (3.6)	0	6 (7.8)	0	2 (6.1)	0	4 (13.8)	0	1 (2.0)	0	2 (4.2)	0
不眠症	6 (7.2)	3 (3.6)	6 (7.8)	1 (1.3)	3 (9.1)	1 (3.0)	3 (10.3)	1 (3.4)	3 (6.0)	2 (4.0)	3 (6.3)	0
気分変化	4 (4.8)	2 (2.4)	1 (1.3)	0	2 (6.1)	1 (3.0)	0	0	2 (4.0)	1 (2.0)	1 (2.1)	0
心的外傷後ストレス障害	0	0	1 (1.3)	0	0	0	1 (3.4)	0	0	0	0	0
睡眠障害	3 (3.6)	1 (1.2)	1 (1.3)	1 (1.3)	0	0	0	0	3 (6.0)	1 (2.0)	1 (2.1)	1 (2.1)
腎および尿路障害	10 (12.0)	3 (3.6)	7 (9.1)	1 (1.3)	4 (12.1)	2 (6.1)	6 (20.7)	1 (3.4)	6 (12.0)	1 (2.0)	1 (2.1)	0
排尿困難	4 (4.8)	2 (2.4)	2 (2.6)	0	2 (6.1)	2 (6.1)	2 (6.9)	0	2 (4.0)	0	0	0
血尿	0	0	1 (1.3)	1 (1.3)	0	0	1 (3.4)	1 (3.4)	0	0	0	0
水腎症	0	0	1 (1.3)	0	0	0	1 (3.4)	0	0	0	0	0
腎結石症	1 (1.2)	0	1 (1.3)	0	0	0	1 (3.4)	0	1 (2.0)	0	0	0
腎症	1 (1.2)	0	0	0	0	0	0	0	1 (2.0)	0	0	0
頻尿	3 (3.6)	1 (1.2)	1 (1.3)	0	3 (9.1)	1 (3.0)	1 (3.4)	0	0	0	0	0
腎嚢胞	0	0	1 (1.3)	0	0	0	0	0	0	0	1 (2.1)	0
腎障害	1 (1.2)	0	0	0	0	0	0	0	1 (2.0)	0	0	0
腎機能障害	0	0	1 (1.3)	0	0	0	1 (3.4)	0	0	0	0	0
尿道閉塞	1 (1.2)	0	0	0	0	0	0	0	1 (2.0)	0	0	0
尿失禁	0	0	1 (1.3)	0	0	0	1 (3.4)	0	0	0	0	0
尿閉	1 (1.2)	1 (1.2)	0	0	0	0	0	0	1 (2.0)	1 (2.0)	0	0
尿臭異常	1 (1.2)	0	0	0	1 (3.0)	0	0	0	0	0	0	0
生殖系および乳房障害	6 (7.2)	3 (3.6)	8 (10.4)	1 (1.3)	4 (12.1)	2 (6.1)	5 (17.2)	1 (3.4)	2 (4.0)	1 (2.0)	3 (6.3)	0
乳房不快感	2 (2.4)	0	0	0	2 (6.1)	0	0	0	0	0	0	0
乳房痛	2 (2.4)	1 (1.2)	4 (5.2)	1 (1.3)	2 (6.1)	1 (3.0)	3 (10.3)	1 (3.4)	0	0	1 (2.1)	0
乳房圧痛	1 (1.2)	0	0	0	1 (3.0)	0	0	0	0	0	0	0
骨盤痛	2 (2.4)	0	2 (2.6)	0	1 (3.0)	0	0	0	1 (2.0)	0	2 (4.2)	0
腟分泌物	0	0	1 (1.3)	0	0	0	1 (3.4)	0	0	0	0	0
外陰腟灼熱感	1 (1.2)	1 (1.2)	0	0	0	0	0	0	1 (2.0)	1 (2.0)	0	0
外陰腟痛	1 (1.2)	1 (1.2)	1 (1.3)	0	1 (3.0)	1 (3.0)	1 (3.4)	0	0	0	0	0

Table 19-15. 有害事象 – 第 2 相試験：AT 集団（A5481003 試験）

	Ph2P1＋Ph2P2				Ph2P1				Ph2P2			
	パルボシクリブ＋レトロゾール (N=83)		レトロゾール単剤 (N=77)		パルボシクリブ＋レトロゾール (N=33)		レトロゾール単剤 (N=29)		パルボシクリブ＋レトロゾール (N=50)		レトロゾール単剤 (N=48)	
器官別大分類 基本語 MedDRA/J v17.1[a]	因果関係を問わない	治験薬と関連あり	因果関係を問わない	治験薬と関連あり	因果関係を問わない	治験薬と関連あり	因果関係を問わない	治験薬と関連あり	因果関係を問わない	治験薬と関連あり	因果関係を問わない	治験薬と関連あり
外陰腟発疹	1 (1.2)	0	0	0	1 (3.0)	0	0	0	0	0	0	0
呼吸器，胸郭および縦隔障害	39 (47.0)	11 (13.3)	21 (27.3)	1 (1.3)	20 (60.6)	5 (15.2)	7 (24.1)	0	19 (38.0)	6 (12.0)	14 (29.2)	1 (2.1)
無呼吸	0	0	1 (1.3)	0	0	0	0	0	0	0	1 (2.1)	0
喘息	1 (1.2)	0	0	0	0	0	0	0	1 (2.0)	0	0	0
無気肺	0	0	1 (1.3)	0	0	0	0	0	0	0	1 (2.1)	0
慢性気管支炎	0	0	1 (1.3)	0	0	0	0	0	0	0	1 (2.1)	0
慢性閉塞性肺疾患	1 (1.2)	0	0	0	1 (3.0)	0	0	0	0	0	0	0
咳嗽	10 (12.0)	2 (2.4)	8 (10.4)	0	8 (24.2)	2 (6.1)	4 (13.8)	0	2 (4.0)	0	4 (8.3)	0
発声障害	2 (2.4)	0	1 (1.3)	0	1 (3.0)	0	0	0	1 (2.0)	0	1 (2.1)	0
呼吸困難	13 (15.7)	3 (3.6)	6 (7.8)	0	4 (12.1)	0	3 (10.3)	0	9 (18.0)	3 (6.0)	3 (6.3)	0
労作性呼吸困難	1 (1.2)	1 (1.2)	2 (2.6)	0	0	0	1 (3.4)	0	1 (2.0)	1 (2.0)	1 (2.1)	0
鼻出血	9 (10.8)	5 (6.0)	1 (1.3)	1 (1.3)	4 (12.1)	2 (6.1)	0	0	5 (10.0)	3 (6.0)	1 (2.1)	1 (2.1)
胸水症	0	0	1 (1.3)	0	0	0	0	0	0	0	1 (2.1)	0
鼻閉	1 (1.2)	0	0	0	1 (3.0)	0	0	0	0	0	0	0
鼻乾燥	1 (1.2)	1 (1.2)	0	0	1 (3.0)	1 (3.0)	0	0	0	0	0	0
口腔咽頭痛	8 (9.6)	2 (2.4)	1 (1.3)	0	4 (12.1)	1 (3.0)	0	0	4 (8.0)	1 (2.0)	1 (2.1)	0
胸水	0	0	2 (2.6)	0	0	0	1 (3.4)	0	0	0	1 (2.1)	0
胸膜炎	1 (1.2)	0	1 (1.3)	0	0	0	0	0	1 (2.0)	0	1 (2.1)	0
肺臓炎	0	0	1 (1.3)	0	0	0	0	0	0	0	1 (2.1)	0
気胸	0	0	1 (1.3)	0	0	0	1 (3.4)	0	0	0	0	0
湿性咳嗽	2 (2.4)	1 (1.2)	0	0	1 (3.0)	0	0	0	1 (2.0)	1 (2.0)	0	0
肺塞栓症	4 (4.8)	0	0	0	4 (12.1)	0	0	0	0	0	0	0
アレルギー性鼻炎	1 (1.2)	0	1 (1.3)	0	0	0	1 (3.4)	0	1 (2.0)	0	0	0
鼻漏	1 (1.2)	0	0	0	0	0	0	0	1 (2.0)	0	0	0
低音性連続性ラ音	1 (1.2)	0	0	0	0	0	0	0	1 (2.0)	0	0	0
副鼻腔うっ血	1 (1.2)	0	0	0	1 (3.0)	0	0	0	0	0	0	0
気管痛	1 (1.2)	0	0	0	1 (3.0)	0	0	0	0	0	0	0
上気道咳症候群	1 (1.2)	0	0	0	1 (3.0)	0	0	0	0	0	0	0

Table 19-15. 有害事象 – 第 2 相試験：AT 集団（A5481003 試験）

	Ph2P1＋Ph2P2				Ph2P1				Ph2P2			
	パルボシクリブ＋レトロゾール (N=83)		レトロゾール単剤 (N=77)		パルボシクリブ＋レトロゾール (N=33)		レトロゾール単剤 (N=29)		パルボシクリブ＋レトロゾール (N=50)		レトロゾール単剤 (N=48)	
器官別大分類 基本語 MedDRA/J v17.1[a]	因果関係を問わない	治験薬と関連あり	因果関係を問わない	治験薬と関連あり	因果関係を問わない	治験薬と関連あり	因果関係を問わない	治験薬と関連あり	因果関係を問わない	治験薬と関連あり	因果関係を問わない	治験薬と関連あり
上気道うっ血	0	0	1 (1.3)	0	0	0	1 (3.4)	0	0	0	0	0
喘鳴	1 (1.2)	0	0	0	0	0	0	0	1 (2.0)	0	0	0
皮膚および皮下組織障害	37 (44.6)	31 (37.3)	18 (23.4)	13 (16.9)	18 (54.5)	14 (42.4)	8 (27.6)	3 (10.3)	19 (38.0)	17 (34.0)	10 (20.8)	10 (20.8)
脱毛症	18 (21.7)	18 (21.7)	2 (2.6)	2 (2.6)	8 (24.2)	8 (24.2)	1 (3.4)	1 (3.4)	10 (20.0)	10 (20.0)	1 (2.1)	1 (2.1)
水疱	1 (1.2)	1 (1.2)	0	0	1 (3.0)	1 (3.0)	0	0	0	0	0	0
アレルギー性皮膚炎	1 (1.2)	0	1 (1.3)	0	1 (3.0)	0	1 (3.4)	0	0	0	0	0
水疱性皮膚炎	1 (1.2)	0	0	0	1 (3.0)	0	0	0	0	0	0	0
接触性皮膚炎	0	0	1 (1.3)	0	0	0	1 (3.4)	0	0	0	0	0
薬疹	1 (1.2)	0	0	0	1 (3.0)	0	0	0	0	0	0	0
皮膚乾燥	4 (4.8)	4 (4.8)	4 (5.2)	3 (3.9)	2 (6.1)	2 (6.1)	1 (3.4)	0	2 (4.0)	2 (4.0)	3 (6.3)	3 (6.3)
紅斑	2 (2.4)	0	3 (3.9)	2 (2.6)	0	0	1 (3.4)	1 (3.4)	2 (4.0)	0	2 (4.2)	1 (2.1)
多汗症	4 (4.8)	3 (3.6)	1 (1.3)	1 (1.3)	1 (3.0)	0	0	0	3 (6.0)	3 (6.0)	1 (2.1)	1 (2.1)
爪の障害	5 (6.0)	4 (4.8)	1 (1.3)	1 (1.3)	3 (9.1)	2 (6.1)	0	0	2 (4.0)	2 (4.0)	1 (2.1)	1 (2.1)
爪甲点状凹窩	1 (1.2)	1 (1.2)	0	0	1 (3.0)	1 (3.0)	0	0	0	0	0	0
爪線状隆起	2 (2.4)	1 (1.2)	0	0	1 (3.0)	1 (3.0)	0	0	1 (2.0)	0	0	0
寝汗	2 (2.4)	2 (2.4)	1 (1.3)	1 (1.3)	1 (3.0)	1 (3.0)	0	0	1 (2.0)	1 (2.0)	1 (2.1)	1 (2.1)
爪破損	0	0	1 (1.3)	0	0	0	1 (3.4)	0	0	0	0	0
爪甲離床症	1 (1.2)	1 (1.2)	0	0	1 (3.0)	1 (3.0)	0	0	0	0	0	0
皮膚疼痛	1 (1.2)	1 (1.2)	0	0	1 (3.0)	1 (3.0)	0	0	0	0	0	0
点状出血	1 (1.2)	1 (1.2)	0	0	0	0	0	0	1 (2.0)	1 (2.0)	0	0
そう痒症	5 (6.0)	4 (4.8)	1 (1.3)	1 (1.3)	1 (3.0)	1 (3.0)	0	0	4 (8.0)	3 (6.0)	1 (2.1)	1 (2.1)
全身性そう痒症	0	0	2 (2.6)	2 (2.6)	0	0	0	0	0	0	2 (4.2)	2 (4.2)
発疹	7 (8.4)	5 (6.0)	4 (5.2)	1 (1.3)	3 (9.1)	2 (6.1)	1 (3.4)	0	4 (8.0)	3 (6.0)	3 (6.3)	1 (2.1)
紅斑性皮疹	0	0	1 (1.3)	1 (1.3)	0	0	0	0	0	0	1 (2.1)	1 (2.1)
そう痒性皮疹	0	0	1 (1.3)	1 (1.3)	0	0	1 (3.4)	1 (3.4)	0	0	0	0
皮膚潰瘍	1 (1.2)	0	0	0	0	0	0	0	1 (2.0)	0	0	0
皮膚熱感	1 (1.2)	0	0	0	1 (3.0)	0	0	0	0	0	0	0

Table 19-15. 有害事象 – 第 2 相試験：AT 集団（A5481003 試験）

	Ph2P1＋Ph2P2				Ph2P1				Ph2P2			
	パルボシクリブ＋レトロゾール (N=83)		レトロゾール単剤 (N=77)		パルボシクリブ＋レトロゾール (N=33)		レトロゾール単剤 (N=29)		パルボシクリブ＋レトロゾール (N=50)		レトロゾール単剤 (N=48)	
器官別大分類 基本語 MedDRA/J v17.1[a]	因果関係を問わない	治験薬と関連あり	因果関係を問わない	治験薬と関連あり	因果関係を問わない	治験薬と関連あり	因果関係を問わない	治験薬と関連あり	因果関係を問わない	治験薬と関連あり	因果関係を問わない	治験薬と関連あり
皮下気腫	0	0	1 (1.3)	0	0	0	1 (3.4)	0	0	0	0	0
顔面腫脹	1 (1.2)	0	0	0	0	0	0	0	1 (2.0)	0	0	0
外科および内科処置	1 (1.2)	0	0	0	0	0	0	0	1 (2.0)	0	0	0
抜歯	1 (1.2)	0	0	0	0	0	0	0	1 (2.0)	0	0	0
血管障害	25 (30.1)	16 (19.3)	16 (20.8)	10 (13.0)	11 (33.3)	6 (18.2)	7 (24.1)	5 (17.2)	14 (28.0)	10 (20.0)	9 (18.8)	5 (10.4)
潮紅	0	0	1 (1.3)	1 (1.3)	0	0	0	0	0	0	1 (2.1)	1 (2.1)
血腫	2 (2.4)	0	0	0	2 (6.1)	0	0	0	0	0	0	0
ほてり	17 (20.5)	15 (18.1)	9 (11.7)	8 (10.4)	8 (24.2)	6 (18.2)	5 (17.2)	5 (17.2)	9 (18.0)	9 (18.0)	4 (8.3)	3 (6.3)
高血圧	6 (7.2)	2 (2.4)	5 (6.5)	1 (1.3)	1 (3.0)	0	2 (6.9)	0	5 (10.0)	2 (4.0)	3 (6.3)	1 (2.1)
低血圧	0	0	1 (1.3)	0	0	0	0	0	0	0	1 (2.1)	0
リンパ浮腫	4 (4.8)	0	0	0	2 (6.1)	0	0	0	2 (4.0)	0	0	0

引用：治験総括報告書 Table 14.3.1.1.2.b, Table 14.3.1.2.1.4.b　　例数(%)

a. 解析時のコーディングには MedDRA (version 16.1) を用いた。

20. A5481008 試験（評価資料：5.3.5.1.2）

治験の標題：進行癌に対する全身抗癌療法歴のない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を対象とし，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

20.1. 試験概要

治験実施施設：全 17 ヵ国 186 施設［オーストラリア（10 施設），ベルギー（8 施設），カナダ（14 施設），ドイツ（11 施設），スペイン（21 施設），フランス（10 施設），英国（6 施設），ハンガリー（3 施設），アイルランド（7 施設），イタリア（6 施設），日本（15 施設），韓国（6 施設），ポーランド（2 施設），ロシア（10 施設），台湾（2 施設），ウクライナ（7 施設），米国（48 施設）］

このほか，51 施設では患者の無作為割り付けを実施しなかった。

公表文献：公表文献なし

治験期間：2013 年 2 月 22 日～2016 年 2 月 26 日（データカットオフ日）

開発段階：第 3 相

20.1.1. 目的

主要目的：

- 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において，パルボシクリブとレトロゾールの併用投与がプラセボとレトロゾールの併用投与に比べ無増悪生存期間（PFS）を延長することを検証する。

副次目的：

- 抗腫瘍活性に関する指標および全生存期間（OS）を投与群間で比較する。
- 安全性および忍容性を投与群間で比較する。
- 健康関連 QOL（Quality of life）を投与群間で比較する。
- 本患者集団に対し治療用量のパルボシクリブとレトロゾールを併用投与した場合の補正 QT 間隔に及ぼす影響を明らかにする。
- 本患者集団を対象に，パルボシクリブの血漿中トラフ濃度を測定し，曝露量と有効性／安全性評価から得られた所見との相関を検討する。
- 腫瘍組織における細胞周期［サイクリン D1（CCND1）増幅，サイクリン依存性キナーゼ阻害 2A（CDKN2A）欠失など］，薬剤標的（CDK 4/6 など）ならびに腫瘍の感受性または抵抗

性［Ki67，網膜芽細胞腫蛋白（pRb）など］に関連する遺伝子の変異，蛋白質およびリボ核酸（RNA）の発現の変化を明らかにする。

20.1.2. 治験デザイン

本治験は，ER 陽性 HER2 陰性の閉経後進行乳癌患者を対象に，パルボシクリブ＋レトロゾール併用投与時とプラセボ＋レトロゾール併用投与時の有効性および安全性を比較する多施設，無作為化，二重盲検，プラセボ対照，並行群間比較，国際共同第 3 相試験であった。組織学的または細胞学的に乳腺癌と診断され，局所再発または転移を示す所見を有し，進行癌に対する一次治療としてレトロゾールの投与対象となる患者を適格とした。

少なくとも 650 例の適格患者を 2 : 1 の割り付け比で，パルボシクリブ＋レトロゾール投与群（少なくとも 433 例）またはプラセボ＋レトロゾール投与群（少なくとも 217 例）のいずれかに無作為に割り付けることとした。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終了後の無再発期間（de novo 転移／12 ヵ月以内／12 ヵ月超）」「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）」とした。なお「内臓」とは，肺（胸膜を含む）および肝臓とした[a]。

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 を各サイクル（28 日間）の第 1 日～第 21 日に 1 日 1 回経口投与し，その後 7 日間を休薬期間とした。併用薬として，レトロゾール 2.5 mg を 1 日 1 回経口投与（連続投与）した。プラセボ＋レトロゾール投与群では，プラセボを各サイクル（28 日間）の第 1 日～第 21 日に 1 日 1 回経口投与し，その後 7 日間を休薬期間とした。併用薬として，レトロゾール 2.5 mg を 1 日 1 回経口投与（連続投与）した。

患者は，客観的な疾患進行，病状悪化，許容できない毒性，死亡または同意撤回のいずれかが最初に発生するまで，割り付けられた投与群にて投与を受けることとした。投与群間のクロスオーバーを不可とした。

有効性の解析には，治験実施施設の放射線科医あるいは治験責任医師による腫瘍評価を主要な評価データとして用いた。ただし，治験実施計画書で規定した評価項目である奏効および進行に関して治験責任医師の判定の妥当性を確認するため，治験期間中に収集した放射線画像および臨床情報を独立第三者中央画像評価機関（BICR）が盲検下でレトロスペクティブに評価した。

予定被験者数：約 650 例

20.1.3. 診断および組み入れ基準

20.1.3.1. 組み入れ基準[b]

以下の組み入れ基準をすべて満たす患者を組み入れた。

[a] 治験総括報告書 9.1 項より追記

[b] 治験総括報告書 9.3.1 項より追記

1. 乳腺癌と診断され，局所再発または転移を示す所見を有し，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 18 歳以上の成人女性患者

2. 各実施医療機関の臨床検査機関の評価結果に基づき，組織学的または細胞学的に ER 陽性乳癌の確定診断を受け，その記録がある患者

3. 局所再発または転移性 ER 陽性乳癌に対する全身療法による抗癌療法歴のない患者

4. 以下に定義する閉経後女性：

   - 過去に両側卵巣摘出術を受けた女性
   - 「病理学的原因および生理学的原因が他になく，月経が自然に停止してから 12 ヵ月以上経過している，または血液中の卵巣刺激ホルモン（FSH）値およびエストラジオール値が閉経後の範囲にある」と定義された閉経後の状態が医学的に確認された女性

5. 固形がんの治療効果判定のためのガイドライン（RECIST）1.1 版で定義された測定可能病変を有する，または骨病変（CT, MRI あるいは X 線により確定した骨病変）のみを有する患者。放射線照射歴または他の局所療法による治療歴を有する腫瘍病変については，治療終了後に治療部位の進行が明確に記録されている場合に限り測定可能病変とみなした。

6. Eastern Cooperative Oncology Group（ECOG）パフォーマンス・ステータスが 0～2 の患者

7. 以下に定義する適切な臓器機能および骨髄機能を有する患者：

   - 好中球絶対数（ANC）：1,500/mm^3（1.5 × 10^9/L）以上
   - 血小板数：100,000/mm^3（100 × 10^9/L）以上
   - ヘモグロビン：9 g/dL（90 g/L）以上
   - 血清クレアチニンが基準値上限（ULN）の 1.5 倍以下，または治験実施医療機関の標準的方法により算出したクレアチニン・クリアランス推定値が 60 mL/min 以上
   - 総血清ビリルビン値：ULN の 1.5 倍以下（ジルベール症候群の場合は ULN の 3 倍以下）
   - アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ（AST）値およびアラニン･アミノトランスフェラーゼ（ALT）値：ULN の 3 倍以下（肝転移を認める場合は ULN の 5 倍以下）
   - アルカリホスファターゼ：ULN の 2.5 倍以下（骨転移または肝転移を認める場合は ULN の 5 倍以下）

8. 以前に実施した抗癌治療または外科的処置によるあらゆる急性毒性が有害事象共通用語規準（NCI-CTCAE）v4.0 のグレード 1 以下にまで回復している患者。ただし，脱毛症を含め，治験責任医師の判断により，患者に対する安全性上のリスクと考えられない毒性を除く。

9. 予定されている来院日，治療計画，臨床検査および他の治験実施手順に従う意思があり，かつその能力がある患者

10. 腫瘍組織の提出に同意する患者。この腫瘍組織は，中央検査機関において ER のステータスのレトロスペクティブな確認ならびに細胞周期経路に関連する遺伝子, 蛋白質および RNA と治験薬に対する感受性／抵抗性との相関を検討するために使用した。実施可能な場合，新たに生検を実施し，採取した再発／転移腫瘍病変の組織検体を提出することとした。生検が適切でなく安全に実施することができない場合，保存腫瘍組織検体を提出してもよいこととした。いずれの場合でも，治験の参加にはホルマリン固定パラフィン包埋（FFPE）ブロックまたは未染色 FFPE スライド 12 枚を必要とした。

11. 治験に関する手順の実施前に，治験に関する適切な情報が患者（または法的に認められた代諾者）にすべて伝えられ，同意文書に患者自身（または法的に認められた代諾者）が署名して日付を記入した患者

20.1.3.2. 除外基準[a]

以下のいずれかに該当する患者は組み入れないこととした。

1. 治験依頼者が承認した以下の測定法のいずれかを用いた治験実施施設の検査結果に基づき，HER2 陽性の腫瘍が確認された患者：

   1） 蛍光 in situ ハイブリダイゼーション（FISH）による HER2 遺伝子増幅の確認［HER2/17 番染色体セントロメア領域プローブ（CEP17）比が 2 以上と定義］

   2） 発色 in situ ハイブリダイゼーション（CISH）による HER2 遺伝子増幅の確認（製造元のキット使用説明書の陽性定義に従う）

   3） INFORM HER2 dual ISH による HER2 遺伝子増幅の確認（製造元のキット使用説明書の陽性定義に従う）

   4） 免疫組織化学染色（IHC）による HER2 過剰発現の確認（IHC3＋または 2＋の判定に加えて FISH もしくは CISH による確定）

   HER2 ステータスが不明, または治験依頼者が承認した測定法以外の検査により HER2 ステータスを確認した場合は，無作為割り付け前に上記測定法のいずれかを用いて検査または再検査を実施することとした。原発腫瘍の組織検体および再発／転移病変の組織検体がともに入手できる場合は，適切であれば，直近に採取した腫瘍検体（再発／転移病変の組織検体）を用いた HER2 評価により適格性を判断した。

2. 短期的に生命を脅かす合併症を発症するリスクがある，進行性，症候性の内臓転移を認める患者［コントロール不良の大量の体腔液（胸水，心嚢液，腹水）を認める患者，肺リンパ管炎を伴う患者および肝病変の割合が肝臓の 50%を超える患者を含む］

[a]. 治験総括報告書 9.3.2 項より追記

3. 臨床症状，脳浮腫，進行性の増悪などが認められる活動性でコントロール不良または症候性の中枢神経系（CNS）転移，癌性髄膜炎または軟髄膜疾患が確認された患者。CNS 転移または脊髄圧迫の既往を有する患者については，局所療法（放射線治療，定位脳手術など）により確実に治療され，無作為割り付け前 4 週間以上にわたって抗痙攣薬およびステロイドを投与せず臨床的に安定している場合は適格とした。

4. 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歴を有し，同療法中または治療終了後 12 ヵ月以内に再発を認めた患者

5. CDK4/6 阻害薬による治療歴を有する患者

6. 無作為割り付け前 7 日以内に以下に記載する食品または薬剤を摂取した患者：

   - CYP3A4 阻害物質であることが知られている薬剤または食品（amprenavir, アタザナビル, boceprevir，クラリスロマイシン，conivaptan，delavirdine，ジルチアゼム，エリスロマイシン，ホスアンプレナビル，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，mibefradil，ミコナゾール，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，telithromycin，ベラパミル，ボリコナゾール，グレープフルーツ，グレープフルーツジュース）

   - CYP3A4 誘導物質であることが知られている薬剤（カルバマゼピン, felbamate, ネビラピン, フェノバルビタール，フェニトイン，プリミドン，リファブチン，rifampin，rifapentin およびセントジョーンズワート）

   - QT 間隔を延長させることが知られている薬剤

7. 無作為割り付け前 2 週間以内に，大手術，化学療法，放射線治療，あらゆる治験薬，または他の抗癌治療を受けた患者。骨髄の 25%以上に放射線治療歴を有する患者については，治療時期にかかわらず不適格とした。

8. 無作為割り付け前 3 年以内に別の悪性腫瘍の診断を受けた患者（適切に治療を行った基底細胞癌，扁平上皮皮膚癌，子宮頸部上皮内癌を除く）

9. 心拍数による補正 QT（QTc）が 480 msec を超える（3 回測定した心電図の平均値），QT 延長症候群または QT 短縮症候群の家族歴あるいは既往歴を有する, ブルガダ症候群または QTc 延長の既往歴を有する，あるいはトルサード・ド・ポアントを認める患者

10. QTc 延長を引き起こす薬剤の作用を増大させるおそれのあるコントロール不良の電解質代謝異常（低カルシウム血症，低カリウム血症，低マグネシウム血症など）を有する患者

11. 無作為割り付け前 6 ヵ月以内に次のいずれかを認めた患者：心筋梗塞, 重度／不安定狭心症, NCI-CTCAE v4.0 でグレード 2 以上の不整脈の持続，心房細動（グレードを問わない），冠動脈／末梢動脈バイパス移植，症候性うっ血性心不全，一過性脳虚血発作を含む脳血管発作, 症候性肺塞栓症

12. 活動性の炎症性腸疾患または慢性下痢症，短腸症候群または胃切除術を含む上部消化管手術歴を有する患者

13. レトロゾールまたはその添加物，あるいはパルボシクリブ／プラセボの添加物に対する過敏症を有する患者

14. ヒト免疫不全ウイルス感染症患者

15. 他の重症の急性・慢性の身体的・精神的状態や臨床検査値異常があり，治験参加または治験薬の投与によって危険性が増大する可能性のある，または治験結果の解釈に影響を及ぼす可能性のある患者，あるいは治験責任（分担）医師が本治験への参加を不適切と判断した患者

16. 治験実施医療機関のスタッフまたはその親類縁者，あるいは本治験実施業務に直接関わっているファイザー社員

17. 無作為割り付け前 2 週間以内または本治験の治験薬投与期間中に，治験薬を投与する他の治験（第 1 相～第 4 相試験）に参加した患者

18. 最近または現在，自殺念慮または自殺行為が認められる患者

20.1.4. 治験薬，ロット番号，用法および用量，投与期間

20.1.4.1. 治験薬およびロット番号

治験薬の詳細を Table 20-1 に示す。パルボシクリブは，パルボシクリブ遊離塩基として 75 mg，100 mg または 125 mg を含有する経口カプセルを，レトロゾールは，市販のレトロゾール 2.5 mg フィルムコート錠を治験依頼者が提供した。

Table 20-1. 治験薬の詳細（A5481008 試験）

治験薬	Vendor ロット番号	ファイザー ロット番号	含量	剤形
パルボシクリブ 75 mg サイズ#02 淡橙色／淡橙色	CM-13612 CM-01813 G39579 H76603 J19974	12-004765 13-107814 13-109348 13-111143 14-002491	75 mg	カプセル
パルボシクリブ 75 mg のプラセボ サイズ#02 淡橙色／淡橙色	CM-12812	12-004486	0 mg	カプセル
パルボシクリブ 100 mg サイズ#01 赤褐色／淡橙色	CM-13712 9812733000 G36723 H94860 J19975	12-004766 13-107411 13-109347 13-111139 14-002490	100 mg	カプセル
パルボシクリブ 100 mg のプラセボ サイズ#01 赤褐色／淡橙色	CM-12912 CM-11413	12-004533 13-110084	0 mg	カプセル
パルボシクリブ 125 mg サイズ#0 赤褐色／赤褐色	CM-13812 CM-03013 H36269 H86814 J19976	12-004709 13-107788 13-109759 13-111135 14-002487	125 mg	カプセル
パルボシクリブ 125 mg のプラセボ サイズ#0 赤褐色／赤褐色	CM-13012 CM-11513	12-004572 13-111536	0 mg	カプセル

Table 20-1. 治験薬の詳細（A5481008 試験）

治験薬	Vendor ロット番号	ファイザー ロット番号	含量	剤形
レトロゾール 2.5 mg	CL12009A	12-004022	2.5 mg	フィルムコート錠
	CL13028A	14-000095		
	JKL2798A	12-004139		
	JKM2634A	13-109761		
	JKM4623A	13-110961		
	KV4660	14-002712		
	L74051	15-003507		

20.1.4.2. 用法および用量

パルボシクリブ 125 mg またはプラセボのいずれかを各サイクル（1 サイクル 28 日間）の 21 日間，1 日 1 回経口投与し，その後 7 日間を休薬期間とした。併用薬として，レトロゾール 2.5 mg を 1 日 1 回経口投与（連続投与）した[a]。

20.1.4.3. 投与期間

客観的な疾患進行，病状悪化，許容できない毒性，死亡または同意撤回のいずれかが最初に発生するまで，割り付けられた投与群での投与を継続した。

20.1.5. 評価項目

20.1.5.1. 薬物動態の評価項目[b]

副次評価項目として，パルボシクリブの血漿中トラフ濃度を評価した。サイクル 1 およびサイクル 2 の第 14 日の治験薬投与前に，薬物動態（PK）評価の対象とした患者全例から PK 用血液検体を採取した。サイクル 1 およびサイクル 2 の第 14 日に予定通り投与前検体を採取できなかった場合は，代替として，同一サイクルの第 15 日～第 21 日の間またはサイクル 3 以降のいずれかのサイクルの第 14 日～第 21 日の間に投与前検体を採取することとした。

また，QTc 評価解析グループに登録した患者については，上記に加え，サイクル 1 第 14 日の投与後 2，4，6 および 8 時間に PK 用血液検体を採取した[c]。

これらパルボシクリブおよびレトロゾールを併用投与時のパルボシクリブの濃度–時間データから，以下の PK パラメータをノンコンパートメント法で算出した。

最高血漿中濃度（C_{max}），C_{max} 到達時間（T_{max}），0 時間から 24 時間までの血漿中濃度–時間曲線下面積（AUC_{24}），経口クリアランス（CL/F）および反復投与時の血漿中薬物のトラフ濃度（投与前値）（C_{trough}）

[a] 治験総括報告書 9.4.5 項より追記

[b] 治験総括報告書 9.5.4 項より追記

[c] 治験総括報告書 Table 2 より追記

20.1.5.2. 有効性の評価項目

腫瘍評価をベースライン時，および無作為割り付けから 12 週ごと（毒性またはその他の理由による投与延期の有無に関わらず）に実施した。また，該当する場合，骨スキャンを 24 週ごとに実施した。腫瘍評価は，疾患進行（PD）が RECIST v1.1 に従った放射線画像上または臨床的（写真による評価病変または触知可能な病変に対する評価）に認められるまで，あるいは治験薬の投与中止（RECIST で定義された PD が認められた以降も治験薬の投与を継続している患者について），次治療の開始，または治験参加の中止（死亡，患者希望，追跡不能など）まで実施した。RECIST v1.1 に従った放射線画像上または臨床的な PD 以外の理由により治験薬の投与を中止した場合，追跡調査期間中に PD，次治療の開始，または治験参加の中止（死亡，患者希望，追跡不能など）のいずれか最初に認められた時点まで腫瘍評価を実施した。臨床的に必要な場合，追加で腫瘍評価を実施することを可能とした[a]。

主要評価項目として，PFS を評価した。

副次評価項目として以下を評価した。

- 奏効（OR）：完全奏効（CR）または部分奏効（PR）
- 奏効期間（DOR）：奏効（CR または PR）が初めて記録された日から，最初に客観的な疾患進行が記録された日，または死因を問わない死亡の日のいずれか早い時点までの期間
- 病勢コントロール（DC）／臨床的有用性（CBR）：CR，PR または 24 週以上にわたる安定（SD）
- OS

20.1.5.3. 安全性の評価項目

重篤な有害事象を含む有害事象の種類，発現頻度，重症度（NCI-CTCAE v4.0 に基づくグレード分類），重篤度および治験薬との関連性，ならびに臨床検査値異常，眼科的検査，心電図検査および QTc の分析，身体所見，バイタルサイン，ECOG パフォーマンス・ステータスについて評価した。

集積用語（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患者の総数）は Table 20-2 の通り定義した。

[a] 治験総括報告書 9.5.2 項より追記

Table 20-2. 集積用語の定義（A5481008 試験）

口内炎（集）	次のPTを含む：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
好中球減少症（集）	次のPTを含む：好中球減少症，好中球数減少
白血球減少症（集）	次のPTを含む：白血球減少症，白血球数減少
リンパ球減少症（集）	次のPTを含む：リンパ球数減少，リンパ球減少症
血小板減少症（集）	次のPTを含む：血小板数減少，血小板減少症
貧血（集）	次のPTを含む：貧血，ヘマトクリット減少，ヘモグロビン減少
高血糖（集）	次のPTを含む：血中ブドウ糖増加，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，1型糖尿病，2型糖尿病
肺塞栓症（集）	次のPTを含む：肺動脈血栓症，肺塞栓症，肺血栓症
発疹（集）	次のPTを含む：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
感染症（集）	SOC「感染症および寄生虫症」に含まれるPTを含む

PT = 基本語，SOC = 器官別大分類

20.1.5.4. その他の評価項目

20.1.5.4.1. 患者報告アウトカム（PRO）

Functional Assessment of Cancer Therapy-Breast（FACT-B）総合スコア，FACT-General（G）サブスケール，乳癌サブスケール（BCS），FACT-G 総合スコア，試験結果インデックス（TOI），EuroQOL (EQ)-5D インデックススコア，EQ-Visual Analog Scale（VAS）全般的健康状態スコアについて評価を実施した。また，FACT-B，FACT-G，BCS，および TOI スコアにおける健康状態悪化までの期間（Time To Deterioration：TTD）について群間比較を実施した。

サイクル 1～3 の第 1 日の投与前，それ以降は 2 サイクルごと（サイクル 5，7，9 など）の第 1 日の投与前および投与終了来院時に各質問票を記入した。治験薬の投与中止後の追跡調査期間中は，治験薬最終投与日（パルボシクリブ／プラセボまたはレトロゾールのいずれか遅い方の最終投与日）から 6 ヵ月（±7 日）ごとに FACT-B 質問票を収集し，治験中止または追跡調査期間の終了のいずれか早い日まで収集を継続した[a]。

20.1.5.4.2. バイオマーカー解析

治験に参加するすべての患者に腫瘍組織の提供を求めた。治験依頼者が指定した中央検査機関にて，バリデーション済みの試験法により，腫瘍組織の ER ステータスの確認検査をレトロスペクティブに実施することとした。検査結果は治験実施施設には提供せず，感度分析に用いることとした。また，腫瘍組織のバイオマーカー（CCND1 および CDKN2A の遺伝子コピー数，CDK 4/6 RNA の発現状況，Ki67，pRb，p16 蛋白の発現状況）を解析し，治験薬に対する感受性／抵抗性との関連を検討することとした[b]。

[a] 治験総括報告書 9.5.6 項より追記

[b] 治験総括報告書 9.5.8.1 項より追記

20.1.6. 統計解析方法

20.1.6.1. 症例数の設定

本治験の症例数は,一次治療におけるプラセボ＋レトロゾール投与群の PFS 中央値を 9 ヵ月とし,パルボシクリブ＋レトロゾール投与群において 31%のリスク低下（ハザード比：0.69）が達成される，すなわち PFS 中央値が 44%改善（13 ヵ月）することが臨床的に意義があるとする仮説に基づいて設定した。最終解析に必要な PFS イベント件数の 65%が発生した時点で中間解析を 1 回実施し，非層別片側ログランク検定によりパルボシクリブ＋レトロゾール投与群の優越性（ハザード比 0.69）を有意水準 0.025，検出力 90%で検出するためには，2：1 の割付けで両投与群で合計 347 件の PFS イベントが必要である。両投与群を併せた脱落率を 15%，15 ヵ月間にわたる不均一な症例集積，最終患者の登録後の追跡期間を約 10 ヵ月間と仮定して，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）とした。

PFS の層別片側ログランク検定により，中間解析時の有意水準が 0.000013 または最終解析時の有意水準が 0.025 で有意であった場合に，本治験において，パルボシクリブ＋レトロゾール併用投与の優越性が証明されたとみなすこととした。

また，上述の症例数によって副次評価項目である OS の群間差も評価可能となるよう設定した。同様の患者集団を対象に実施した第 3 相試験では，レトロゾール群の OS の中央値が 34 ヵ月であったことから，この結果に基づきパルボシクリブ＋レトロゾール投与群のリスク低下率を 26%（ハザード比 0.74），すなわち OS 中央値が 35%改善（34 ヵ月から 46 ヵ月に延長）すると仮定し, 追跡期間約 68 ヵ月で, この差を非層別片側ログランク検定により有意水準 0.025, 検出力 80%で検出するには，390 件の OS イベントが必要である。

なお，食事の影響または制酸薬との併用による影響を検討した臨床薬理試験の結果に基づき，20[redacted]年[redacted]月に治験実施計画書を改訂し，パルボシクリブの投与を絶食下投与（パルボシクリブ投与前 1 時間および投与後 2 時間絶食）から食後投与に変更するとともにプロトンポンプ阻害薬の併用を禁止した。これらの投与条件の変更により，治験実施計画書の改訂前と後では患者のパルボシクリブの曝露量は異なっていることが予測され，ITT 集団において真の治療効果を検証するための検出力が低下している可能性があった。そのため，中間解析実施前に治験実施計画書を改訂し，検出力を維持できるよう目標症例数を 450 例から 650 例に増やした[a]。

<u>QTc 解析の症例数の設定</u>

QTc 解析を非劣性仮説検定の枠組みに基づき実施した（グループ 1）。サイクル 1 第 14 日の全 5 回の QTc 測定時点において，投与後とベースライン（ΔQTc）の非劣性（パルボシクリブ＋レトロゾール併用投与により許容できない QTc 延長が認められない）を検出力 90%で証明するには，パルボシクリブ＋レトロゾールの投与を受けた約 40 例の患者を必要とした。検定は，対応のあるΔQTc 平均値の差の片側 t 検定に基づき実施し，有意水準を 0.05 とした。A5481003 試験に基づ

[a] 治験総括報告書 9.8.1.3 項より追記

き非劣性マージンを 20 msec，対応のある差の標準偏差を 16 msec と仮定すると，対立仮説下ではΔQTc 間の平均値の差は 10 msec であった。全 5 回の QTc 測定時点でのΔQTc の片側 95%信頼区間の上限値が 20 msec 未満であれば，投与後の QTc 間隔はベースラインに対して「非劣性」であると考えられ, パルボシクリブとレトロゾールの併用投与による QTc への影響は臨床的に許容できると結論づけられるとした。本治験は 2：1 の割り付け比で無作為割り付けする二重盲検試験であるため，QTc の評価にパルボシクリブ＋レトロゾール投与群の患者約 40 例を確保するには約 60 例を必要とした。

20.1.6.2. 解析対象集団[a]

Intent-to-Treat（ITT）集団（最大の解析対象集団）：無作為割り付けされたすべての患者とし，治験薬の投与の有無，あるいは割り付けられた治験薬の投与を受けたかどうかにかかわらず，最初に無作為割り付けされた治験薬群の患者として扱った。すべての有効性評価項目および患者背景を評価する主要解析集団とした。

Modified Intent-to-Treat 集団

有効性評価項目および患者背景を評価する副次的解析集団とした。

Modified Intent-to-Treat-1（mITT1）集団：無作為割り付けされ，治験依頼者が指定した中央検査機関で ER 陽性と判定されたすべての患者とした。

Modified Intent-to-Treat-2（mITT2）集団：ITT 集団のうち，パルボシクリブの食後投与への変更およびプロトンポンプ阻害薬（PPI）の併用禁止についてのガイダンスを治験実施施設に通知した 20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日以降に無作為割り付けされたすべての患者とした。

As-Treated（AT）集団（安全性解析対象集団）：少なくとも1回の治験薬投与を受けたすべての患者とし，実際に投与された治験薬の投与群として扱った。治験薬の投与および安全性を評価する主要解析集団とした。

QTc評価解析対象集団：AT集団の部分集団であり，指定の治験実施施設に組み入れられた患者（グループ1）のうち，パルボシクリブのQT間隔への影響を検討するためにPK用採血時に合わせて3回連続して実施した心電図測定によりQTcを測定し，ベースライン時（第0日）およびパルボシクリブ投与後（サイクル1第14日）の心電図測定結果が少なくとも一組ある患者とした。

眼科的評価解析対象集団：AT集団の部分集団であり，眼科的安全性評価データを収集した患者集団とした。両眼の水晶体のグレード判定を妨げる眼疾患（無眼球症，眼球萎縮，無水晶体症，偽水晶体症など）を認める患者は，眼科的検査を実施しないこととしたため，眼科的評価可能例としなかった。

PK解析対象集団：AT集団の部分集団であり，1回パルボシクリブ投与を受け，血漿中パルボシクリブ濃度の測定結果が少なくとも一つある患者集団とした。

[a] 治験総括報告書 9.7.3 項より追記

バイオマーカー解析対象集団：AT集団の部分集団であり，少なくとも1種類のバイオマーカーについてベースライン結果がある患者集団とした。

PRO解析対象集団：ITT集団の部分集団であり，ベースライン時および投与期間中に少なくとも1回のPRO評価を実施した患者集団とした。本治験に組み入れたすべての患者でPRO評価を行うこととしたため，サイクルごとの調査票記入率の算出にはITT集団を用いた。

20.1.6.3. 統計解析

PK 解析[a]

PK パラメータ：

C_{trough} を用いた PK 評価を，服薬および PK 用検体の採血時間に関し，定常状態時の基準に合致した PK データ（定常状態時の C_{trough}）を対象として実施した。また，PK 用検体採取日の投与条件［制酸薬の使用およびパルボシクリブ投与条件（絶食下または食後）］に基づき，本治験で得られた PK 濃度および PK パラメータをさらに次の 4 つの投与グループに分類した。

- 投与グループ A（絶食下，制酸薬併用）：PK 用検体採取時に，絶食下でパルボシクリブの投与を受け，制酸薬（局所制酸薬，H2 受容体拮抗薬または PPI）を併用した患者
- 投与グループ B（絶食下，制酸薬非併用）：PK 用検体採取時に，絶食下でパルボシクリブ投与を受け，制酸薬を併用しなかった患者
- 投与グループ C（制酸薬使用の有無を問わず食後投与）：PK 用検体採取時に，パルボシクリブ食後投与を受けた患者
- 投与グループ D：投与グループ B＋投与グループ C の患者

パルボシクリブの C_{trough} を，患者ごとに実際の採取日および時間ごとに一覧表に示した。また，PK データが定常状態時の基準に適合しているか否かを判断する情報も記載した。PK 解析対象集団および定常状態時 C_{trough} について，血漿中パルボシクリブ濃度の要約統計量を予定採取時間，サイクルおよび投与グループごとに示した。PK 解析対象集団および定常状態時 C_{trough} について，2 回のパルボシクリブ投与前濃度（サイクル 1 および 2 の第 14 日）から算出した C_{trough} の患者内平均値を患者ごとに投与グループ別に一覧表に示した。得られた C_{trough} が 1 データのみの患者については，その C_{trough} を患者内平均値として記載した。

定常状態時 C_{trough} を用いて，サイクル別，投与グループ別の患者内平均 C_{trough} の要約統計量を示した。

サイクル 1 第 14 日に QTc 測定を実施するグループ 1 の患者を対象に，PK パラメータを算出した。PK パラメータ算出時には，定常状態にあると想定し，サイクル 1 第 14 日の投与前濃度データを

[a] 治験総括報告書 9.7.6.1 項より追記

投与前値と投与後 24 時間値として用いた。PK パラメータの要約統計量を投与グループごとに示した。

有効性解析

有効性の解析には，治験実施施設の放射線科医あるいは治験責任医師による腫瘍評価を主要な評価データとして用いた。治験実施期間中に収集した放射線画像および臨床情報を，BICR が盲検下でレトロスペクティブに評価し，治験実施計画書に定義した評価項目である奏効および腫瘍の進行の治験責任医師判定の妥当性を検証した。この BICR 判定に基づく解析は補助的なものとした。PFS データに関する治験責任医師判定と BICR 判定の不一致率を評価し記載した。また，腫瘍縮小効果の評価に関する治験責任医師判定と BICR 判定の一致率を要約した。主要解析，副次解析および補助的解析の検定（片側検定）はすべて，有意水準を 0.025 とした。OS 以外の副次的・補助的な仮説検定では，多重検定／多重比較に対する調整を計画しなかった。連続変数の評価項目については，平均値，標準偏差，中央値，最小値および最大値を含む記述統計量を示し，カテゴリ変数の評価項目については各カテゴリの患者数とその割合を示した。

Time-to-event の評価項目に関する投与群間の比較には層別因子の 1 つである病変部位（内臓転移あり／内臓転移なし）により調整した片側ログランク検定（有意水準 0.025）を用いた。ハザード比および 95%信頼区間（PFS 最終解析時の多重性の調整を受ける）を Cox 回帰モデルを用いて推定した[a]。

主要評価項目の解析：

PFS の主要解析は治験責任医師評価を基に実施した。PFS 最終解析では，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の治療効果を，ITT 集団および mITT-2 集団の 2 集団で評価した。治験責任医師評価および BICR 判定による PFS を Kaplan Meier 法により要約し，図示した。PFS の投与群間の比較には PFS 最終解析時の多重性を調整をした片側ログランク検定（有意水準 0.025）を用いた。ハザード比および 95%信頼区間を推定し，PFS 中央値およびその 95%信頼区間を算出した。また，PFS の層別因子と他のベースライン特性の一貫性を評価する目的で部分集団解析を実施した[b]。

副次評価項目の解析：

OS : 無作為割り付けされたすべての患者を OS の評価対象とした。主要評価項目の PFS が統計学的に有意であった場合に，OS の有意性を階層的に検定することとした。投与群間の OS の比較には，PFS の解析と同じ層別因子による層別ログランク検定を用いた。両投与群の OS 中央値およびその 95%信頼区間を Kaplan Meier 法により評価し，必要に応じて図示した。ハザード比およびその 95%信頼区間を Cox 回帰モデルを用いて算出した[c]。

---

[a] 治験総括報告書 9.7.4 項より追記

[b] 治験総括報告書 9.7.4.3.1 項より追記

[c] 治験総括報告書 9.7.4.4.1 項より追記

ORR：各投与群の ORR を奏効（CR＋PR）例数を無作為割り付け例数で除して算出した。ITT 集団およびベースライン時に測定可能病変を有する ITT 集団サブグループにおける奏効（CR＋PR）例数およびその割合を，Clopper-Pearson 法に基づく手法を用いて算出した二項検定の両側 95%信頼区間とともに要約した。投与群間の ORR の比較には，有意水準を 0.025 として，病変部位により層別した片側 Cochran Mantel Haenszel（CMH）検定を用いた。オッズ比およびその 95%信頼区間を算出した[a]。

DC／CBR：ITT 集団およびベースライン時に測定可能病変を有する ITT 集団サブグループにおける DC／CBR（CR，PR または 24 週以上の SD）例数およびその割合を，Clopper-Pearson 法に基づく手法を用いて算出した両側 95%信頼区間とともに要約した。投与群間の DC 率／CBR 率の比較には，有意水準を 0.025 として，病変部位により層別した片側 CMH 検定および正確二項検定を用いた。オッズ比およびその 95%信頼区間を算出した[b]。

DOR：奏効が確認された患者のみを対象に，DOR を算出した。両投与群の DOR を Kaplan-Meier 法を用いて要約し，必要に応じて図示した。中央値およびその 95%信頼区間を算出した[c]。

PRO 解析：FACT-G は，投与群内および投与群間のスコアならびにベースラインからの変化量について，各評価時点の平均値，中央値，標準偏差および 95%信頼区間により要約した。投与群間の比較には，反復測定混合効果モデルを用いた解析を実施した。また，FACT-G サブスケール，BCS，FACT-B および TOI について同様の解析を実施した。EQ-5D 指数および EQ-VAS については，記述統計量を算出し，投与群間の比較には反復測定混合効果モデルを用いた。加えて，TTD について Kaplan-Meier 法およびログランク検定等の生存時間解析の手法を用いて 2 群の比較を実施した。TTD のイベント（健康状態の悪化）は最小重要差（MID）に基づき事前に設定したポイント数の減少と定義し，BCS，FACT-B，FACT-G および TOI の MID をそれぞれ 2，7，5 および 5 ポイントとした。ハザード比およびその 95%信頼区間を算出し，ログランク検定により 2 群間比較を行った[d]。

<u>バイオマーカー解析</u>[e]：

ベースラインのバイオマーカーデータのうち，連続変数の評価項目には平均値，標準偏差，中央値，最小値および最大値を含めた記述統計量を，カテゴリ変数の評価項目では各カテゴリの患者数とその割合を投与群別に示した。Kaplan-Meier 法を用い，バイオマーカー値とパルボシクリブ＋レトロゾール併用投与の有効性との関係の有無を検討した。

[a] 治験総括報告書 9.7.4.4.2 項より追記

[b] 治験総括報告書 9.7.4.4.3 項より追記

[c] 治験総括報告書 9.7.4.4.4 項より追記

[d] 治験総括報告書 9.7.6.3 項より追記

[e] 治験総括報告書 9.7.6.2 項より追記

安全性解析：

少なくとも 1 回の治験薬投与（パルボシクリブ／プラセボまたはレトロゾール）を受けたすべての患者を，すべての安全性解析の対象とした。

有害事象は，ICH 国際医薬用語集（MedDRA）v18.1 の分類に基づき，器官別大分類（SOC）および基本語（PT：PT は先頭文字を大文字とする）を用いて，有害事象発現例数を投与群ごとに要約した。有害事象の重症度を NCI-CTCAE v4.0 により，最も高いグレードにより分類した。有害事象をサイクル別および治験薬との関連性別に要約した。[a]

臨床検査値については，血液学的検査データおよび生化学的検査データをサイクルごとに要約した。可能なものについては，血液学的検査値および生化学的検査値を NCI-CTCAE v4.0 の重症度分類に従って分類した。NCI-CTCAE v4.0 の重症度定義がないパラメータについては，治験実施施設ごとに定められた基準値に基づき，基準値未満，基準値内および基準値を超えた例数を要約した。個別の臨床検査値について，各患者において観察された最高重症度に基づき，全サイクルおよびサイクル別に要約した。また，臨床検査値異常の分布を検討するため，シフトテーブルを示した[b]。

眼科的検査については，最小分離閾視角の対数（logMAR）を用いてスネレン視力データを解析し，logMAR のベースラインからの最大変化量を報告した。ベースラインと比較して 10 mmHg を超える眼圧上昇または眼圧が 25 mmHg を超えた場合について投与群ごとに一覧表に示した。細隙灯顕微鏡検査，水晶体のグレード判定（Lens Grading）および眼底検査で認められた新たな所見あるいはベースライン所見からの増悪を投与群ごとに一覧表に示した[c]。

心電図に関する解析および結果の解釈には QTc を用いた。一般的に用いられる Bazett 法（QTcB）および Fridericia 法（QTcF）のほか，グループ 1 の ECG 評価には本治験に特異的な補正（QTcS）を用いた。QTc の主要解析には，QTcF を用いた。独立した心臓病評価機関において，治験期間中に得られたすべての心電図測定結果について盲検下による中央判定を実施し，判定結果を ECG および QTc 解析の要約に用いた。AT 集団のすべての患者について，QTc（QTcF，QTcB および QTcS）の投与後の各名目測定時点における変化量を患者ごとに算出し，記述統計量を用いて要約した。また，QTc についてカテゴリ解析を実施し，要約した。グループ 1 のサイクル 1 第 14 日の QTc 解析では，変量効果モデルを用いて QTc，QRS 波形，PR 間隔および RR 間隔のベースラインからの平均変化量ならびに各平均値の両側 90%信頼区間を投与群ごとに算出した[d]。

[a] 治験総括報告書 9.7.7.1 項より追記

[b] 治験総括報告書 9.7.7.4 項より追記

[c] 治験総括報告書 9.7.7.5 項より追記

[d] 治験総括報告書 9.7.7.6 項より追記

20.2. 試験結果

20.2.1. 患者の内訳および特性

患者の内訳および解析対象集団を Table 20-3 に示した。2013 年 2 月 28 日から 20[redacted]年[redacted]月[redacted]日の間に，17 ヵ国 186 施設で患者 666 例を無作為に割り付けた。444 例をパルボシクリブ＋レトロゾール投与群に，222 例をプラセボ＋レトロゾール投与群に無作為に割り付け，無作為割り付けした患者全例に治験薬を投与した。

心電図の解析を実施するサブグループ（グループ 1）には，合計 125 例の患者が組み入れられた。125 例の無作為割付の内訳は，77 例がパルボシクリブ＋レトロゾール投与群，48 例がプラセボ＋レトロゾール投与群であった。グループ 1 に参加した治験実施施設の患者組み入れ速度の差，また，第 0 日および第 14 日の両日に PK 用検体採取に合わせた ECG 測定を実施できなかった患者の補完が生じたため，このサブグループに予定例数の 60 例を超える患者が組み入れられた。

Table 20-3. 患者の内訳および解析対象集団（A5481008 試験）

	パルボシクリブ＋レトロゾール	プラセボ＋レトロゾール	合計
無作為割り付け例数	444	222	666
投与なし	0	0	0
投与あり	444	222	666
投与中止 [a]	239 (53.8)	161 (72.5)	400 (60.1)
データカットオフ日時点で投与継続中	205 (46.2)	61 (27.5)	266 (39.9)
有効性の解析			
ITT 集団	444	222	666
mITT1 集団	338 (76.1)	166 (74.8)	504 (75.7)
mITT2 集団	294 (66.2)	143 (64.4)	437 (65.6)
安全性の解析			
有害事象	444 (100)	222 (100)	666 (100)
臨床検査	444 (100)	221 (99.5)	665 (99.8)
QTc 評価解析	77 (17.3)	48 (21.6)	125 (18.8)
バイオマーカー解析	379 (85.4)	189 (85.1)	568 (85.3)
PRO 解析			
EQ-5D	437 (98.4)	218 (98.2)	655 (98.3)
FACT-B	439 (98.9)	218 (98.2)	657 (98.6)

引用：治験総括報告書 Table 12，Table 16 例数 (%)

EQ-5D = EuroQoL 5D，FACT-B = Functional Assessment of Cancer Therapy-Breast，ITT = intent-to-treat，mITT1 = modified intent-to-treat-1 population，mITT2 = modified intent-to-treatment-2 population，PRO = 患者報告アウトカム，QTc = 心拍数による補正 QT

患者の割合は，無作為割り付け例に対する割合として算出した。

a. 中止は，症例報告書（CRF）の治験中止時の記載頁に基づき，パルボシクリブ／プラセボおよびレトロゾールの両方を中止した患者を示した。

2016 年 2 月 26 日のデータカットオフ時点において，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治験薬投与中止例の割合は，それぞれ 53.8%および 72.5%であり，治験薬投与継続例の割合はそれぞれ 46.2%および 27.5%であった（Table 20-3）。パルボシクリブまたはプラセボの投与中止後も治療目的のためレトロゾール単独投与により治験を継続した患者は，「治験継続中」とみなした。

主な投与中止理由は疾患進行または再発であった（Table 20-4）[a]。

Table 20-4. 治験中止時の患者の内訳：パルボシクリブ＋レトロゾールまたはプラセボ＋レトロゾール：ITT 集団（A5481008 試験）

	パルボシクリブ＋レトロゾール (N=444)	プラセボ＋レトロゾール (N=222)	合計 (N=666)
投与継続	205 (46.2)	61 (27.5)	266 (39.9)
投与中止	239 (53.8)	161 (72.5)	400 (60.1)
中止理由			
疾患進行または再発	172 (38.7)	125 (56.3)	297 (44.6)
有害事象	20 (4.5)	9 (4.1)	29 (4.4)
全身健康状態悪化	16 (3.6)	9 (4.1)	25 (3.8)
有害事象以外の理由による同意撤回	12 (2.7)	9 (4.1)	21 (3.2)
その他	6 (1.4)	4 (1.8)	10 (1.5)
死亡	6 (1.4)	2 (<1.0)	8 (1.2)
治験実施計画書からの逸脱	5 (1.1)	3 (1.4)	8 (1.2)
追跡不能	1 (<1.0)	0	1 (<1.0)
治験依頼者による治験中止	1 (<1.0)	0	1 (<1.0)

引用：治験総括報告書 Table 13 例数 (%)
ITT = intent-to-treat
中止および継続は CRF の治験終了時の記載頁に基づいた。

本試験の患者の人口統計学的特性およびベースライン特性は，両群間でよく均衡が取れていた（Table 20-5）。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多くは白人［それぞれ，344 例（77.5%）および 172 例（77.5%）］であり，年齢の中央値はそれぞれ 62.0 歳および 61.0 歳であった。

Table 20-5. 人口統計学的特性およびベースライン特性：ITT 集団（A5481008 試験）

	パルボシクリブ＋レトロゾール (N=444)	プラセボ＋レトロゾール (N=222)	合計 (N=666)
年齢（歳）			
65 歳未満［例数（%）］	263 (59.2)	141 (63.5)	404 (60.7)
65 歳以上［例数（%）］	181 (40.8)	81 (36.5)	262 (39.3)
中央値（範囲）	62.0 (30-89)	61.0 (28-88)	62.0 (28-89)
平均値（標準偏差）	61.7 (10.6)	60.6 (11.2)	61.3 (10.8)
人種［例数（%）］			
白人	344 (77.5)	172 (77.5)	516 (77.5)
黒人	8 (1.8)	3 (1.4)	11 (1.7)
アジア人	65 (14.6)	30 (13.5)	95 (14.3)
その他 [a]	27 (6.1)	17 (7.7)	44 (6.6)
民族［例数（%）］			
ヒスパニック／ラテン系	39 (8.8)	15 (6.8)	54 (8.1)
非ヒスパニック／ラテン系	386 (86.9)	193 (86.9)	579 (86.9)

[a] 治験総括報告書 10.1 項より追記

Table 20-5. 人口統計学的特性およびベースライン特性：ITT 集団（A5481008 試験）

	パルボシクリブ＋レトロゾール (N=444)	プラセボ＋レトロゾール (N=222)	合計 (N=666)
不明	19 (4.3)	14 (6.3)	33 (5.0)
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)
平均値（標準偏差）	70.7 (16.7)	70.7 (17.0)	70.7 (16.8)
身長（cm）			
中央値（範囲）	160.7 (134.6-187.0)[b]	161.0 (138.2-177.8)	160.9 (134.6-187.0)[b]
平均値（標準偏差）	160.5 (7.5)[b]	160.9 (6.6)	160.6 (7.2)[b]
病理組織学的分類			
びまん性腺癌	1 (0.2)	0	1 (0.2)
混合腺癌	9 (2.0)	8 (3.6)	17 (2.6)
腺癌	33 (7.4)	18 (8.1)	51 (7.7)
乳管癌	313 (70.5)	158 (71.2)	471 (70.7)
小葉癌	68 (15.3)	30 (13.5)	98 (14.7)
不明	2 (0.5)	5 (2.3)	7 (1.1)
その他[c]	17 (3.8)	3 (1.4)	20 (3.0)
欠測	1 (0.2)	0	1 (0.2)
病理組織学的グレード			
グレード 1	52 (11.7)	18 (8.1)	70 (10.5)
グレード 2	205 (46.2)	108 (48.6)	313 (47.0)
グレード 3	100 (22.5)	49 (22.1)	149 (22.4)
グレード 4	4 (0.9)	3 (1.4)	7 (1.1)
評価せず	13 (2.9)	8 (3.6)	21 (3.2)
不明	68 (15.3)	36 (16.2)	104 (15.6)
欠測	2 (0.5)	0	2 (0.3)
初診断時の病期分類			
Stage I	43 (9.7)	28 (12.6)	71 (10.7)
Stage IB	8 (1.8)	2 (0.9)	10 (1.5)
Stage II	20 (4.5)	18 (8.1)	38 (5.7)
Stage IIA	49 (11.0)	21 (9.5)	70 (10.5)
Stage IIB	68 (15.3)	29 (13.1)	97 (14.6)
Stage III	41 (9.2)	28 (12.6)	69 (10.4)
Stage IIIB	15 (3.4)	7 (3.2)	22 (3.3)
Stage IIIC	16 (3.6)	4 (1.8)	20 (3.0)
Stage IV	138 (31.1)	72 (32.4)	210 (31.5)
不明	36 (8.1)	12 (5.4)	48 (7.2)
その他	8 (1.8)	1 (0.5)	9 (1.4)
欠測	2 (0.5)	0	2 (0.3)
再発の種類			
局所領域再発	2 (0.5)	2 (0.9)	4 (0.6)
局所再発	6 (1.4)	3 (1.4)	9 (1.4)
領域リンパ節再発	3 (0.7)	1 (0.5)	4 (0.6)
遠隔再発	294 (66.2)	145 (65.3)	439 (65.9)
新規診断	139 (31.3)	71 (32.0)	210 (31.5)
病変部位[d]			
乳房	137 (30.9)	74 (33.3)	211 (31.7)
骨	325 (73.2)	162 (73.0)	487 (73.1)
肝臓	75 (16.9)	46 (20.7)	121 (18.2)
肺	150 (33.8)	71 (32.0)	221 (33.2)
リンパ節	212 (47.7)	110 (49.5)	322 (48.3)
その他	115 (25.9)	64 (28.8)	179 (26.9)
病変部位数[d]			

Table 20-5. 人口統計学的特性およびベースライン特性：ITT 集団（A5481008 試験）

	パルボシクリブ＋レトロゾール (N=444)	プラセボ＋レトロゾール (N=222)	合計 (N=666)
1	138 (31.1)	66 (29.7)	204 (30.6)
2	117 (26.4)	52 (23.4)	169 (25.4)
3	112 (25.2)	61 (27.5)	173 (26.0)
4	52 (11.7)	29 (13.1)	81 (12.2)
>4	25 (5.6)	14 (6.3)	39 (5.9)
ECOG パフォーマンス・ステータス			
0	257 (57.9)	102 (45.9)	359 (53.9)
1	178 (40.1)	117 (52.7)	295 (44.3)
2	9 (2.0)	3 (1.4)	12 (1.8)
病変部位			
内臓転移[f]あり	217 (48.9)	111 (50.0)	328 (49.2)
内臓転移なし	227 (51.1)	111 (50.0)	338 (50.8)
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[g]			
de novo 転移	148 (33.3)	74 (33.3)	222 (33.3)
≤12 ヵ月	89 (20.0)	44 (19.8)	133 (20.0)
>12 ヵ月	207 (46.6)	104 (46.8)	311 (46.7)
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)
ホルモン療法歴なし	191 (43.0)	95 (42.8)	286 (42.9)

引用：治験総括報告書 Table 17，Table 18，Table 19
ITT = intent-to-treat，SD：標準偏差，de novo 転移：初診時に転移巣あり
a. 不明の患者を含む。
b. 1 例が欠測
c. 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。
d. 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。
f. 内臓転移とは肺（胸膜を含む）または肝臓の病変を指す。
g. 無再発期間は術前また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。

20.2.2. 薬物動態および薬力学の結果

有効性および安全性の評価項目に関するポピュレーション曝露－反応モデル解析を補助することを主な目的として，本治験実施中にパルボシクリブの PK 解析用検体を採取した。パルボシクリブ 125 mg 1 日 1 回をレトロゾールと併用投与した場合の定常状態におけるパルボシクリブの AUC_{24} および C_{max} の幾何平均値は，それぞれ 1992 ng•hr/mL および 110.4 ng/mL であった。定常状態におけるパルボシクリブの C_{trough} の患者内平均値の幾何平均値は 64.9 ng/mL であった。パルボシクリブ投与の条件（絶食下／食後）および制酸薬の併用について，治験実施計画書の記載が変更されたため，PK 用検体採取日のパルボシクリブの投与条件に基づくサブグループ別の要約も提示した。

パルボシクリブ 125 mg 1 日 1 回（絶食下，制酸薬の併用なし）をレトロゾールと併用投与した場合のパルボシクリブの定常状態における AUC_{24} および C_{max} の幾何平均値は，それぞれ 2076 ng•hr/mL および 113.1 ng/mL であった。パルボシクリブ［絶食下，制酸薬（H_2 受容体拮抗薬または PPI）

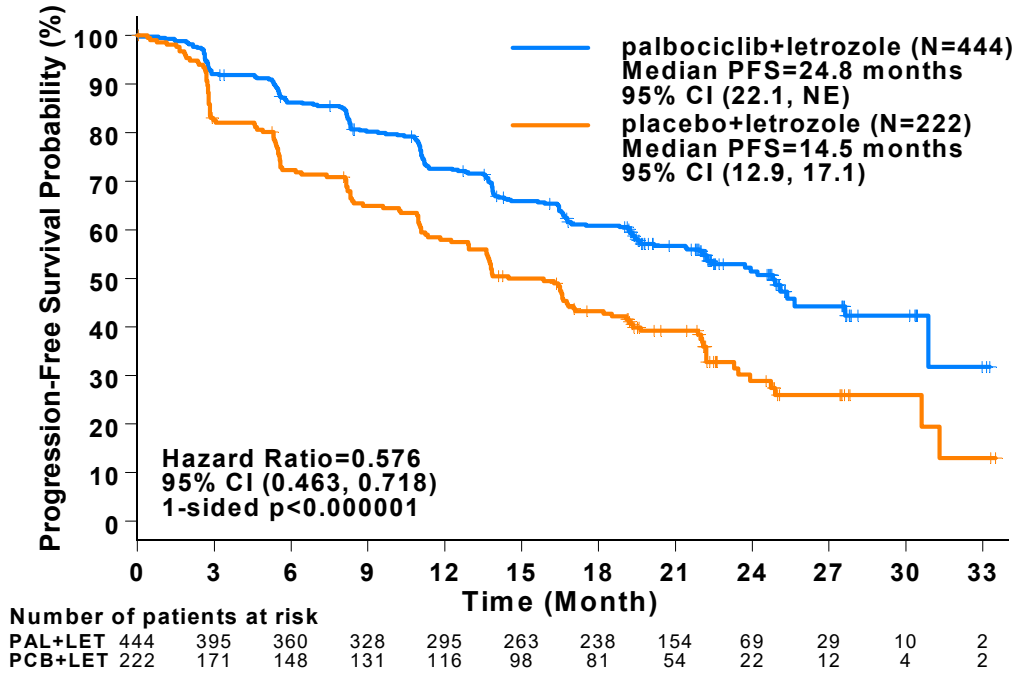
と併用］をレトロゾールと併用投与した場合の定常状態におけるパルボシクリブの AUC_{24} および C_{max} の幾何平均値は，それぞれ 1721 ng•hr/mL および 100.7 ng/mL であり，PK 用血液採取時に制酸薬を併用しなかった場合に比べ低値であった。定常状態におけるパルボシクリブの C_{trough} の患者内平均値を比較したところ，投与グループ間の代表値および実測値の範囲について相対的な一貫性が明らかになった。定常状態におけるパルボシクリブの C_{trough} の患者内平均値の幾何平均値は，絶食下で制酸薬を併用した場合，絶食下で制酸薬を併用しなかった場合および制酸薬併用の有無を問わず食後投与の場合で，それぞれ 58.6，58.1，67.4 ng/mL であった。本試験で認められた投与条件間におけるパルボシクリブの PK パラメータの差異は，これらの投与条件がパルボシクリブの PK に与える影響を検討することを目的として過去に実施した臨床薬理試験の結果と傾向は同様であったが，認められた差の程度は顕著ではなかった。これは，本試験の PK データが，過去に実施した臨床薬理試験と比べて，条件管理が厳格ではない，またはそれほど極端な条件下ではない中で収集されたためであると考えられる（たとえば，臨床薬理試験では一晩絶食であったのに対し本試験では最小限の絶食であったこと，プロトコル改訂前にパルボシクリブを最小限の絶食下で投与することとしていた際に，様々な薬効の制酸薬を日常診療的に選択し，潜在的な影響を最大化すると考えられるパルボシクリブの投与と制酸薬服薬の間の時間を管理してなかったことなど）。

20.2.3. 有効性の結果

主要有効性評価項目：

無増悪生存期間（PFS）：ITT 集団を対象とした PFS の主要解析では，パルボシクリブ＋レトロゾール投与群において，統計的に有意な PFS の延長が示され，臨床的に意義のある治療効果が示された［層別ハザード比：0.576（95%信頼区間：0.463～0.718，片側 p 値<0.000001）］。治験責任医師判定による PFS 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（Figure 20-1）。

Figure 20-1. PFS（治験責任医師判定）の Kaplan-Meier 曲線：ITT 集団（A5481008 試験）

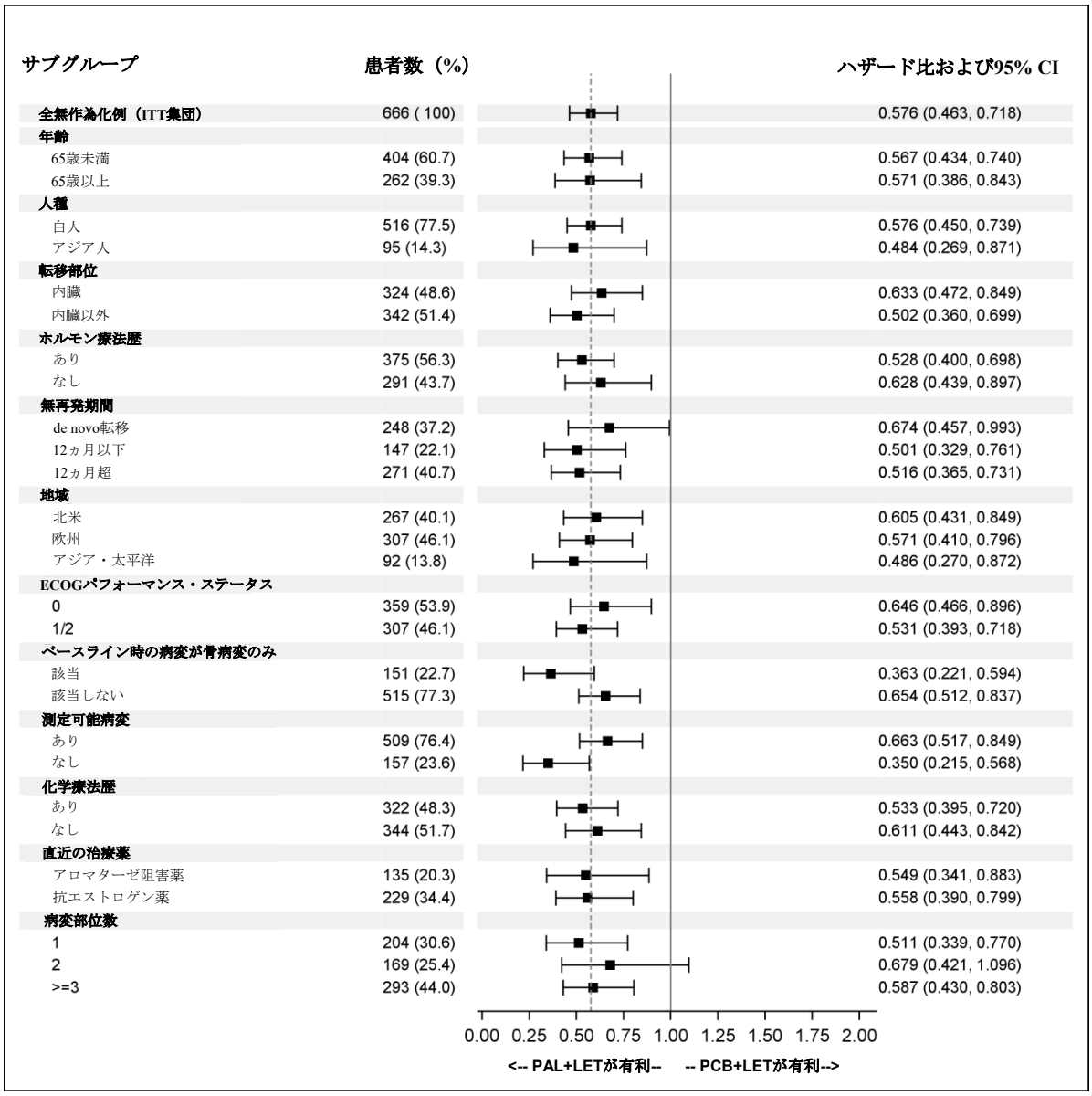


CI = 信頼区間，ITT = intent-to-treat，LET = レトロゾール，NE = 推定不能，PAL = パルボシクリブ，PCB = プラセボ，PFS = 無増悪生存期間

mITT-2 集団を対象とした治験責任医師判定による PFS の解析では，パルボシクリブ遊離塩基カプセルを食後条件下で投与した患者においてもプラセボ＋レトロゾール投与群に対するパルボシクリブ＋レトロゾール投与群の PFS 延長における優越性が示された。パルボシクリブ＋レトロゾール投与群（294 例）のプラセボ＋レトロゾール投与群（143 例）に対する層別ハザード比は 0.521（95%信頼区間：0.393～0.693，片側 p 値=0.000002）であり，治験責任医師判定による PFS 中央値は，パルボシクリブ＋レトロゾール投与群で 23.7 ヵ月（95%信頼区間：22.2 ヵ月～推定不能）およびプラセボ＋レトロゾール投与群で 13.9 ヵ月（95%信頼区間：11.8～19.1 ヵ月）であった。

パルボシクリブ＋レトロゾール投与群における PFS の延長は，複数の感度分析においても示され，層別因子，人口統計学的特性およびベースライン特性で定義したサブグループすべてにおいて，PFS の延長が一貫して示された。これは，本治験で認められた PFS の延長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（Figure 20-2）。

Figure 20-2. 無増悪生存期間（治験責任医師判定）の部分集団解析のフォレストプロット：ITT 集団（A5481008 試験）



CI = 信頼区間，ECOG = Eastern Cooperative Oncology Group，LET = レトロゾール，ITT = intent-to-treat，PAL = パルボシクリブ，PCB = プラセボ
ハザード比は Cox 比例ハザードモデルに基づく。1 未満のハザード比は，パルボシクリブ＋レトロゾール投与群のハザードがより低いことを示す。
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。直近の治療薬：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，トレミフェンクエン酸塩またはフルベストラント

治験責任医師判定で認められた治療効果は，BICR 判定の解析によって裏付けられた。BICR 判定の PFS 解析において，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よ

りも良好であった［ハザード比：0.653（95%信頼区間：0.505～0.844，層別片側 p 値=0.000532，PFS 中央値：プラセボ＋レトロゾール投与群 19.3 ヵ月（95%信頼区間：16.4～30.6 ヵ月）対パルボシクリブ＋レトロゾール投与群 30.5 ヵ月（95%信頼区間：27.4 ヵ月～推定不能）］。治験責任医師判定と BICR 判定における投与群間の早期不一致率（EDR）および後期不一致率（LDR）は，それぞれ-4.1%および 5.4%であった。不一致率の投与群間差は少なく，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[a]。

副次評価項目：

パルボシクリブ＋レトロゾール併用の臨床的有用性は，以下の奏効に基づく副次評価項目においても認められた。

ORR[b]：治験責任医師判定による奏効（確定および未確定奏効を含む）において，パルボシクリ＋レトロゾール投与群はプラセボ＋レトロゾール投与群よりも統計的に有意に高い ORR を示した［オッズ比：1.428（95%信頼区間：1.008～2.030，層別片側 p 値=0.0224）］。確定奏効または未確定奏効を含む ORR 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：41.7%～51.2%），プラセボ＋レトロゾール投与群で 38.3%（95%信頼区間：31.9%～45.0%）であった。

DOR[c]：パルボシクリブ＋レトロゾール投与群における奏効は，プラセボ＋レトロゾール投与群よりも長期にわたり持続した。治験責任医師判定による DOR 中央値は，確定奏効および未確定奏効を認めた患者と確定奏効を認めた患者のみのいずれも同程度であり，パルボシクリブ＋レトロゾール投与群では，それぞれ 20.1 ヵ月（95%信頼区間：19.3～28.0 ヵ月）および 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は，それぞれ 16.7 ヵ月（95%信頼区間：13.8～22.5 ヵ月）および 16.8 ヵ月（95%信頼区間：14.2～28.5 ヵ月）であった。

DC／CBR[d]：治験責任医師判定による確定奏効および未確定奏効を含む CBR（CR＋PR＋24 週以上の SD）は，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よりも統計学的に有意な改善が認められた［オッズ比：2.451（95%信頼区間：1.619～3.722，層別片側 p 値<0.0001）］。CBR 率は，パルボシクリブ＋レトロゾール投与群で 85.8%（95%信頼区間：82.2%～88.9%），プラセボ＋レトロゾール投与群で 71.2%（95%信頼区間：64.7%～77.0%）であった。

OS：PFS の主要解析において，パルボシクリブ＋レトロゾール投与群で PFS の統計的に有意な延長が認められ，666 例中 133 例の死亡（OS の最終解析で想定している 390 件の OS イベントの 34%）が認められていたことから，計画されていた OS の中間解析を PFS の最終解析時に実施した。しかしながら，事前に規定した中間解析時の有意水準を満たさなかった。生存調査を継続し，

[a] 治験総括報告書 11.4.1.1.5.2 項より追記

[b] 治験総括報告書 11.4.2.1.1.1 項より追記

[c] 治験総括報告書 11.4.2.2 項より追記

[d] 治験総括報告書 11.4.2.3 項より追記

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。データカットオフ時点での追跡調査期間中央値は，パルボシクリブ＋レトロゾール投与群で 23.0 ヵ月（95%信頼区間：22.6～23.4 ヵ月），プラセボ＋レトロゾール投与群で 22.3 ヵ月（95%信頼区間：21.9～22.9 ヵ月）であった[a]。

20.2.4. その他の評価項目の結果

20.2.4.1. 患者報告アウトカム（PRO）の結果

PRO の結果から，本試験で対象とした進行乳癌患者集団に対するパルボシクリブ＋レトロゾール併用投与の良好なベネフィットプロファイルが支持された。

FACT-B 調査票の評価による乳癌に特化した健康関連 Quality of life（QOL）のベースラインスコアは両群間で同様であった。パルボシクリブ＋レトロゾール投与群の健康関連 QOL スコアは維持され，ベースラインからの FACT-B 総スコアの全体的な変化量については，プラセボ＋レトロゾール投与群と比較して統計的な有意差は認められなかった。同様に，TTD の解析においても，FACT-B，FACT-G，BCS および TOI について，両群間に統計的な有意差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「身体症状」，「社会的・家族との関係」，「活動状況」，「精神的状態」の各項目のスコアは維持され，プラセボ＋レトロゾール投与群と比較して統計的な有意差は認められなかった。

EQ-5D の評価による全般的健康状態についても同様の結果が認められ，ベースラインスコアからの VAS 変化量について両群間に統計的な有意差は認められなかった。

20.2.4.2. バイオマーカー解析の結果

中央検査機関判定に基づく ER 陽性例の PFS は，ITT 集団と同様であった。本治験の対象集団において，51 例（9.1%）の患者が腫瘍細胞における Rb 発現が IHC により陰性と判定された。この Rb 陰性患者集団におけるパルボシクリブ＋レトロゾール投与群の PFS にプラセボ＋レトロゾール投与群と比較して数値的な改善［ハザード比：0.675（95%信頼区間：0.308～1.481，両側 p 値=0.3237）］が示され，パルボシクリブの投与は Rb 陰性患者集団においても良好であった。IHC により p16 発現量が高値と判定された患者（H-スコア≥175）においても，パルボシクリブ＋レトロゾール併用投与の有用性が認められた［ハザード比：0.255（95%信頼区間：0.100～0.650，両側 p 値=0.0022）］。また，Ki67 発現量が高値（>20%）あるいは低値（≤20%）の患者のいずれにおいても，パルボシクリブ＋レトロゾール併用投与の有用性が認められた［それぞれ，ハザード比：0.569（95%信頼区間：0.409～0.791，両側 p 値=0.0007）および 0.530（95%信頼区間：0.379～0.742，両側 p 値=0.0002］。同様に，IHC により CCND1 陽性腫瘍と判定された患者においてもパルボシクリブ＋レトロゾール併用投与の有用性が認められた［ハザード比：0.555（95%信頼区間：0.437～0.705，両側 p 値<0.0001）］。ただし，IHC による CCND1 陰性例は，両投与群併せて 15 例（2.7%）のみであり，比較検討を実施するには症例数が不十分であった。

[a] 治験総括報告書 11.4.2.4 項より追記

20.2.5. 安全性の結果

概して，パルボシクリブ＋レトロゾール併用投与の忍容性は良好であり，サイクル延期を含む休薬（335 例，75.5%），減量（160 例，36.0%），または標準的な薬物療法によって毒性の管理が可能であった。観察された有害事象は，パルボシクリブ＋レトロゾール併用投与時およびレトロゾール単剤投与時の既知の安全性プロファイルとおおむね一致しており，本治験の患者集団において，予期しない重要な所見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投与期間の中央値は 603 日と，プラセボ＋レトロゾール投与群の 413 日よりも長かったが，有害事象の解析ではこの投与期間の差に対する調整を加えなかった。

有害事象の要約を Table 20-6 に示す。因果関係を問わない有害事象が 1 件以上発現した患者の割合は，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様であり，それぞれ 98.9%（439 例）および 95.5%（212 例）であった（Table 20-6）[a]。

Table 20-6. 有害事象の要約（全サイクル）：AT 集団（A5481008 試験）

	パルボシクリブ＋レトロゾール (N=444)		プラセボ＋レトロゾール (N=222)		合計 (N=666)	
	因果関係を問わない	治験薬と関連あり	因果関係を問わない	治験薬と関連あり	因果関係を問わない	治験薬と関連あり
有害事象発現件数	6081	2973	2136	842	8217	3815
有害事象発現例数	439 (98.9)	428 (96.4)	212 (95.5)	179 (80.6)	651 (97.7)	607 (91.1)
重篤な有害事象発現例数	87 (19.6)	24 (5.4)	28 (12.6)	2 (0.9)	115 (17.3)	26 (3.9)
グレード 3 または 4 の有害事象発現例数	344 (77.5)	319 (71.8)	56 (25.2)	14 (6.3)	400 (60.1)	333 (50.0)
グレード 5 の有害事象発現例数	10 (2.3)	0	4 (1.8)	1 (0.5)	14 (2.1)	1 (0.2)
有害事象により治験を中止した例数	11 (2.5)	1 (0.2)	4 (1.8)	1 (0.5)	15 (2.3)	2 (0.3)
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例数	41 (9.2)	25 (5.6)	12 (5.4)	3 (1.4)	53 (8.0)	28 (4.2)
有害事象によりレトロゾールの投与を中止した例数	27 (6.1)	11 (2.5)	11 (5.0)	3 (1.4)	38 (5.7)	14 (2.1)
有害事象によりパルボシクリブまたはプラセボを休薬した例数	332 (74.8)	311 (70.0)	35 (15.8)	12 (5.4)	367 (55.1)	323 (48.5)
有害事象によりレトロゾールを休薬した例数	77 (17.3)	44 (9.9)	22 (9.9)	9 (4.1)	99 (14.9)	53 (8.0)
有害事象によりパルボシクリブまたはプラセボを減量した例数	160 (36.0)	158 (35.6)	3 (1.4)	2 (0.9)	163 (24.5)	160 (24.0)

引用：治験総括報告書 Table 37，Table 39 例数 (%)
AT = as-treated
最終投与終了後 28 日までのデータを含む。
重篤な有害事象の因果関係は治験責任医師の判断に基づいた。

[a] 治験総括報告書 12.2.2 項より追記

20.2.5.1. 有害事象

因果関係を問わない有害事象のうち，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べて発現頻度が 10%以上高かった有害事象は，好中球減少症（集）（79.5% vs 6.3%），感染症（集）（59.7% vs 42.3%），白血球減少症（集）（39.0% vs 2.3%），脱毛症（32.9% vs 15.8%），口内炎（集）（30.4% vs 13.5%），貧血（集）（24.1% vs 9.0%）および血小板減少症（集）（15.5% vs 1.4%）であった。因果関係を問わない有害事象のうち，プラセボ＋レトロゾール投与群でパルボシクリブ＋レトロゾール投与群と比べて発現頻度が 10%以上高かった有害事象は認められなかった。

予測される血液学的有害事象（好中球減少症，白血球減少症およびこれらの集積用語に含まれる事象）を除き，グレード 3 以上の因果関係を問わない非血液学的有害事象の発現頻度は低かった（3.0%以下）。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 3 の因果関係を問わない主な有害事象（10%以上に発現）は，好中球減少症（集）（249 例，56.1%）および白血球減少症（集）（107 例，24.1%）であり，グレード 4 の因果関係を問わない主な有害事象は，好中球減少症（集）（46 例，10.4%）であった。発現頻度 2%以上のグレード 3 の因果関係を問わない非血液学的有害事象として，高血圧（15 例，3.4%），アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加（11 例，2.5%）およびアラニンアミノトランスフェラーゼ増加（9 例，2.0%）が報告された。発現頻度 1%以上のグレード 4 の因果関係を問わない非血液学的有害事象は報告されなかった。プラセボ＋レトロゾール投与群で認められたグレード 3 の因果関係を問わない主な有害事象は，高血圧（13 例，5.9%），感染症（集）（7 例，3.2%），頭痛，悪心および貧血（集）（各 4 例，1.8%）であった。グレード 4 の因果関係を問わない有害事象は，好中球減少症（集）（3 例，1.4%），肺塞栓症（集）および全身健康状態低下（各 1 例，0.5%）であった[a]。

治験薬との関連がある主な有害事象（10%以上に発現，集積用語または基本語ごと）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（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%），悪心（96 例，21.6%），関節痛（87 例，19.6%），貧血（集）（85 例，19.1%），感染症（集）（85 例，19.1%），ほてり（79 例，17.8%），下痢（66 例，14.9%），血小板減少症（集）（65 例，14.6%），無力症（55 例，12.4%）および発疹（集）（48 例，10.8%）であった。プラセボ＋レトロゾール投与群では，ほてり（62 例，27.9%），関節痛（48 例，21.6%），疲労（44 例，19.8%），悪心（37 例，16.7%），脱毛症（34 例，15.3%），下痢（26 例，11.7%）および頭痛（23 例，10.4%）であった[b]。

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 3 の治験薬との関連がある主な有害事象は，好中球減少症（集）（249 例，56.1%）および白血球減少症（集）（106 例，23.9%）であった。グレード 4 の治験薬との関連がある主な有害事象は，好中球減少症（集）（46 例，10.4%）であった。プラセボ＋レトロゾール投与群で認められたグレード 3 の治験薬との関連がある主な有害事象は，好中球減少症（集），高血圧および下痢（各 2 例，0.9%）であった。プラセボ＋レ

[a] 治験総括報告書 12.2.4.1 項より追記

[b] 治験総括報告書 12.2.3 項より追記

トロゾール投与群で認められたグレード4の治験薬との関連がある有害事象は好中球減少症(集)（1例，0.5%）であった[a]。

本治験で発現したすべての有害事象を Table 20-9 に示す。

20.2.5.2. 死亡[b]

治験薬投与期間中（パルボシクリブまたはプラセボの最終投与後28日までの期間を含む），パルボシクリブ＋レトロゾール投与群では10例（2.3%）が，プラセボ＋レトロゾール投与群では4例（1.8%）が死亡した。この他，2016年2月26日のデータカットオフ時点で，追跡調査期間中（最終投与後28日以降）にパルボシクリブ＋レトロゾール投与群では85例（19.1%），プラセボ＋レトロゾール投与群では34例（15.3%）が死亡した。

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いて，治験薬と関連があるグレード5の有害事象は認められなかった。治験薬と関連がない呼吸不全により1例が死亡し，呼吸不全は肺炎に関連があると判断された。データカットオフ時点で，肺炎は治験薬と関連ありと判断され，重症度はグレード3と報告されたが，データカットオフ後に肺炎の重症度はグレード5に変更された。プラセボ＋レトロゾール投与群において，1例にグレード5の有害事象が2件（肺塞栓症および下気道感染）発現し，いずれの有害事象も治験責任医師により治験薬との関連ありと判断された。

死亡例の一覧は2.7.4.7項付録に示した。

20.2.5.3. 重篤な有害事象[c]

因果関係を問わない重篤な有害事象を Table 20-7 に示す。因果関係を問わない重篤な有害事象の発現頻度は，パルボシクリブ＋レトロゾール投与群がプラセボ＋レトロゾール投与群よりも高く，それぞれ87例（19.6%）および28例（12.6%）であった。発現頻度が5%以上の因果関係を問わない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認められた因果関係を問わない主な重篤な有害事象は，発熱性好中球減少症（7例，1.6%）であり，プラセボ＋レトロゾール投与群では肺塞栓症（3例，1.4%）であった。その他の因果関係を問わない重篤な有害事象の発現頻度は1%未満であった。

治験薬との関連がある重篤な有害事象の発現頻度は，パルボシクリブ＋レトロゾール投与群がプラセボ＋レトロゾール投与群よりも高かった（5.4% vs 0.9%）。パルボシクリブ＋レトロゾール投与群で認められた治験薬との関連がある主な重篤な有害事象は発熱性好中球減少症（5例，1.1%）であった。プラセボ＋レトロゾール投与群では，2例以上に発現した治験薬との関連がある重篤な有害事象は認められなかった。

---

[a] 治験総括報告書 12.2.4.2 項より追記

[b] 治験総括報告書 12.3.1.1 項より追記

[c] 治験総括報告書 12.3.1.2 項より追記

治験薬と関連ありと判断された重篤な有害事象の叙述を 2.7.6 項付録 1.1 項に示し, 重篤な有害事象発現例の一覧は 2.7.4.7 項付録に示した。

Table 20-7. 因果関係を問わない重篤な有害事象：AT 集団（A5481008 試験）

器官別大分類 基本語 MedDRA/J v18.1	**パルボシクリブ ＋レトロゾール (N=444)**	**プラセボ ＋レトロゾール (N=222)**
有害事象発現例数	87 (19.6)	28 (12.6)
血液およびリンパ系障害	9 (2.0)	0
貧血	2 (0.5)	0
発熱性好中球減少症	7 (1.6)	0
心臓障害	10 (2.3)	1 (0.5)
急性心筋梗塞	1 (0.2)	0
大動脈弁狭窄	1 (0.2)	0
心房細動	2 (0.5)	0
房室ブロック	1 (0.2)	0
心停止	0	1 (0.5)
心原性ショック	1 (0.2)	0
心肺不全	1 (0.2)	0
心血管不全	1 (0.2)	0
心筋梗塞	1 (0.2)	0
心嚢液貯留	1 (0.2)	0
内分泌障害	0	2 (0.9)
悪性腫瘍に伴う高カルシウム血症	0	1 (0.5)
甲状腺機能亢進症	0	1 (0.5)
眼障害	1 (0.2)	0
白内障	1 (0.2)	0
胃腸障害	13 (2.9)	3 (1.4)
上腹部痛	1 (0.2)	0
便秘	1 (0.2)	0
大腸炎	0	1 (0.5)
下痢	1 (0.2)	0
胃食道逆流性疾患	1 (0.2)	0
痔核	1 (0.2)	0
腸閉塞	1 (0.2)	0
大腸閉塞	1 (0.2)	0
機械的イレウス	1 (0.2)	0
悪心	0	1 (0.5)
膵炎	1 (0.2)	0
急性膵炎	2 (0.5)	0
小腸閉塞	1 (0.2)	0
嘔吐	2 (0.5)	2 (0.9)
一般・全身障害および投与部位の状態	12 (2.7)	4 (1.8)
胸痛	1 (0.2)	1 (0.5)
死亡	1 (0.2)	0
医療機器位置異常	0	1 (0.5)
疾患進行	3 (0.7)	0
全身健康状態低下	1 (0.2)	1 (0.5)
非心臓性胸痛	1 (0.2)	0
疼痛	2 (0.5)	1 (0.5)
穿刺部位疼痛	1 (0.2)	0
発熱	3 (0.7)	0
肝胆道系障害	2 (0.5)	0

Table 20-7. 因果関係を問わない重篤な有害事象：AT 集団（A5481008 試験）

器官別大分類 基本語 MedDRA/J v18.1	パルボシクリブ ＋レトロゾール (N=444)	プラセボ ＋レトロゾール (N=222)
胆管狭窄	1 (0.2)	0
胆道仙痛	1 (0.2)	0
感染症および寄生虫症	19 (4.3)	8 (3.6)
虫垂炎	1 (0.2)	0
乳房蜂巣炎	1 (0.2)	0
細気管支炎	1 (0.2)	0
気管支炎	1 (0.2)	0
蜂巣炎	2 (0.5)	0
クロストリジウム・ディフィシレ感染	1 (0.2)	0
膀胱炎	1 (0.2)	0
憩室炎	0	2 (0.9)
丹毒	1 (0.2)	0
インフルエンザ	1 (0.2)	0
下気道感染	0	1 (0.5)
細菌性下気道感染	0	1 (0.5)
細菌性腹膜炎	0	1 (0.5)
レンサ球菌性咽頭炎	1 (0.2)	0
肺炎	4 (0.9)	2 (0.9)
腎盂腎炎	1 (0.2)	0
気道感染	0	1 (0.5)
敗血症	2 (0.5)	0
ブドウ球菌性菌血症	1 (0.2)	0
気管気管支炎	1 (0.2)	0
尿路感染	3 (0.7)	0
尿路性敗血症	1 (0.2)	0
傷害，中毒および処置合併症	8 (1.8)	1 (0.5)
足関節部骨折	1 (0.2)	0
転倒	1 (0.2)	0
大腿骨頚部骨折	0	1 (0.5)
大腿骨骨折	1 (0.2)	0
足骨折	1 (0.2)	0
転位骨折	1 (0.2)	0
放射線胃腸炎	1 (0.2)	0
下肢骨折	1 (0.2)	0
半月板損傷	1 (0.2)	0
骨盤骨折	1 (0.2)	0
脊椎骨折	0	1 (0.5)
創部分泌	1 (0.2)	0
臨床検査	3 (0.7)	0
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	2 (0.5)	0
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	2 (0.5)	0
好中球数減少	1 (0.2)	0
代謝および栄養障害	1 (0.2)	1 (0.5)
食欲減退	1 (0.2)	0
高血糖	0	1 (0.5)
筋骨格系および結合組織障害	3 (0.7)	1 (0.5)
骨痛	1 (0.2)	0
顎痛	0	1 (0.5)
病的骨折	2 (0.5)	0
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）	5 (1.1)	4 (1.8)

Table 20-7. 因果関係を問わない重篤な有害事象：AT 集団（A5481008 試験）

器官別大分類 基本語 MedDRA/J v18.1	パルボシクリブ ＋レトロゾール (N=444)	プラセボ ＋レトロゾール (N=222)
急性白血病	0	1 (0.5)
基底細胞癌	1 (0.2)	0
子宮頚部癌	0	1 (0.5)
子宮内膜癌	0	1 (0.5)
悪性黒色腫	3 (0.7)	0
卵巣胚細胞良性奇形腫	1 (0.2)	0
乳頭様甲状腺癌	0	1 (0.5)
神経系障害	8 (1.8)	3 (1.4)
馬尾症候群	0	1 (0.5)
脳出血	1 (0.2)	0
脳血管発作	1 (0.2)	0
頭痛	1 (0.2)	1 (0.5)
不全片麻痺	1 (0.2)	0
錯感覚	0	1 (0.5)
痙攣発作	1 (0.2)	0
失神	2 (0.5)	0
血栓性脳梗塞	1 (0.2)	0
精神障害	0	1 (0.5)
うつ病	0	1 (0.5)
腎および尿路障害	6 (1.4)	1 (0.5)
急性腎不全	3 (0.7)	0
水腎症	1 (0.2)	0
腎尿細管壊死	0	1 (0.5)
鹿角状結石	1 (0.2)	1 (0.5)
尿路閉塞	1 (0.2)	0
生殖系および乳房障害	2 (0.5)	0
乳房血腫	1 (0.2)	0
子宮腟脱	1 (0.2)	0
呼吸器，胸郭および縦隔障害	11 (2.5)	5 (2.3)
慢性閉塞性肺疾患	1 (0.2)	0
呼吸困難	1 (0.2)	0
間質性肺疾患	1 (0.2)	0
胸水	4 (0.9)	1 (0.5)
肺臓炎	1 (0.2)	0
肺塞栓症	4 (0.9)	3 (1.4)
呼吸不全	1 (0.2)	0
気管軟化症	0	1 (0.5)
皮膚および皮下組織障害	2 (0.5)	0
皮膚炎	1 (0.2)	0
斑状丘疹状皮疹	1 (0.2)	0
血管障害	2 (0.5)	1 (0.5)
深部静脈血栓症	2 (0.5)	1 (0.5)

引用：治験総括報告書 Table 14.3.1.3.1 例数（%）
AT = as-treated
最終投与終了後 28 日までのデータを含む。

20.2.5.4. 有害事象による投与中止[a]

いずれか一方または両方の治験薬（パルボシクリブ，レトロゾール）の投与中止に至った因果関係を問わない有害事象は，パルボシクリブ＋レトロゾール投与群で 43 例（9.7%）に，プラセボ＋レトロゾール投与群で 13 例（5.9%）に認められた（Table 20-8）。

パルボシクリブ＋レトロゾール投与群で認められた因果関係を問わない投与中止に至った主な有害事象（基本語）は好中球減少症（5 例，1.1%），アラニンアミノトランスフェラーゼ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認められた因果関係を問わない投与中止に至った主な有害事象は疲労（2 例，0.9%）であった。

Table 20-8. 投与中止に至った因果関係を問わない有害事象：AT 集団（A5481008 試験）

器官別大分類 基本語 MedDRA/J v18.1	**パルボシクリブ＋レトロゾール (N=444)**	**プラセボ＋レトロゾール (N=222)**
有害事象発現例数	43 (9.7)	13 (5.9)
血液およびリンパ系障害	5 (1.1)	0
好中球減少症	5 (1.1)	0
心臓障害	5 (1.1)	1 (0.5)
急性心筋梗塞	1 (0.2)	0
心停止	0	1 (0.5)
心原性ショック	1 (0.2)	0
心肺不全	1 (0.2)	0
心血管不全	1 (0.2)	0
心嚢液貯留	1 (0.2)	0
内分泌障害	0	1 (0.5)
悪性腫瘍に伴う高カルシウム血症	0	1 (0.5)
胃腸障害	2 (0.5)	0
下痢	2 (0.5)	0
一般・全身障害および投与部位の状態	7 (1.6)	2 (0.9)
死亡	1 (0.2)	0
疾患進行	3 (0.7)	0
疲労	2 (0.5)	2 (0.9)
全身健康状態低下	1 (0.2)	0
感染症および寄生虫症	2 (0.5)	3 (1.4)
細気管支炎	1 (0.2)	0
下気道感染	1 (0.2)	1 (0.5)
細菌性腹膜炎	0	1 (0.5)
肺炎	0	1 (0.5)
傷害，中毒および処置合併症	0	1 (0.5)
脊椎骨折	0	1 (0.5)
臨床検査	7 (1.6)	0
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	3 (0.7)	0
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	2 (0.5)	0
肝酵素上昇	1 (0.2)	0
好中球数減少	2 (0.5)	0
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）	2 (0.5)	3 (1.4)

[a] 治験総括報告書 12.2.5.1 項より追記

Table 20-8. 投与中止に至った因果関係を問わない有害事象：AT 集団（A5481008 試験）

器官別大分類 基本語 MedDRA/J v18.1	パルボシクリブ ＋レトロゾール (N=444)	プラセボ ＋レトロゾール (N=222)
急性白血病	0	1 (0.5)
子宮頚部癌	0	1 (0.5)
悪性黒色腫	2 (0.5)	0
乳頭様甲状腺癌	0	1 (0.5)
神経系障害	2 (0.5)	0
脳出血	1 (0.2)	0
脳血管発作	1 (0.2)	0
精神障害	0	1 (0.5)
うつ病	0	1 (0.5)
腎および尿路障害	3 (0.7)	0
急性腎不全	2 (0.5)	0
腎機能障害	1 (0.2)	0
生殖系および乳房障害	1 (0.2)	0
女性生殖器瘻	1 (0.2)	0
呼吸器，胸郭および縦隔障害	5 (1.1)	2 (0.9)
発声障害	1 (0.2)	0
肺臓炎	1 (0.2)	0
肺塞栓症	1 (0.2)	1 (0.5)
肺線維症	1 (0.2)	0
呼吸不全	1 (0.2)	0
気管軟化症	0	1 (0.5)
皮膚および皮下組織障害	3 (0.7)	0
皮膚炎	1 (0.2)	0
発疹	1 (0.2)	0
全身性皮疹	1 (0.2)	0
血管障害	1 (0.2)	0
側頭動脈炎	1 (0.2)	0

引用：治験総括報告書 Table 14.3.1.5.1 例数（%）
AT = as-treated
最終投与終了後 28 日までのデータを含む。

20.2.5.5. 有害事象による減量または休薬

有害事象による減量[a]

減量に至った因果関係を問わない有害事象がパルボシクリブ＋レトロゾール投与群で 160 例（36.0%），プラセボ＋レトロゾール投与群で 3 例（1.4%）に認められた。減量に至った因果関係を問わない主な有害事象（発現頻度 1%以上，基本語）は，パルボシクリブ＋レトロゾール投与群で好中球減少症（108 例，24.3%），好中球数減少（23 例，5.2%），無力症（7 例，1.6%），発熱性好中球減少症（6 例，1.4%），白血球減少症および疲労（各 5 例，1.1%）であり，プラセ

[a] 治験総括報告書 12.2.5.2.2 項より追記

ボ＋レトロゾール投与群での発現頻度 1%以上の減量に至った因果関係を問わない有害事象は認められなかった。

有害事象による休薬[a]

休薬（サイクル延期を含む）に至った因果関係を問わない有害事象がパルボシクリブ＋レトロゾール投与群で 335 例（75.5%），プラセボ＋レトロゾール投与群で 38 例（17.1%）に認められた。パルボシクリブ＋レトロゾール投与群で認められた休薬に至った因果関係を問わない主な有害事象（発現頻度 10%以上，集積用語または基本語）は，好中球減少症（集）（286 例，64.4%），感染症（集）（52 例，11.7%）および白血球減少症（集）（45 例，10.1%）であった。プラセボ＋レトロゾール投与群で最も発現頻度が高かった休薬に至った因果関係を問わない有害事象は感染症（集）（7 例，3.2%）であった。

20.2.5.6. 特に注目すべき有害事象

特に注目すべき有害事象（AESI）として，骨髄抑制，QT 間隔延長，水晶体障害［高血糖（集）との関連性を含む］，呼吸障害（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評価した（心電図 QT 延長については，20.2.5.7.2.2 項参照）。

パルボシクリブ＋レトロゾール投与群において認められた因果関係を問わない主な骨髄抑制は，好中球減少症（集）（79.5%）および白血球減少症（集）（39.0%）であり，これらは治験薬との関連がある主な有害事象でもあった。パルボシクリブ＋レトロゾール投与群における血小板減少症（集）の発現頻度は 15.5%であった。因果関係を問わない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（2.5%）にのみ認められた。因果関係を問わない感染症（集）の発現頻度は，パルボシクリブ＋レトロゾール投与群（59.7%）がプラセボ＋レトロゾール投与群（42.3%）よりも高かった。

眼障害に分類される因果関係を問わない AESI の発現頻度は，プラセボ＋レトロゾール投与群（13.1%）よりもパルボシクリブ＋レトロゾール投与群（21.6%）で高かった。パルボシクリブ＋レトロゾール投与群において白内障または核性白内障を発現した 15 例の患者では，糖尿病の病歴を有していた 3 例を含めて，高血糖（集）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およびプラセボ＋レトロゾール投与群において認められた呼吸障害に関連する因果関係を問わない主な AESI は，咳嗽（それぞれ 25.0%および 18.9%）および呼吸困難（それぞれ 14.9%および 13.5%）であった。パルボシクリブ＋レトロゾール投与群において 1 例が肺塞栓症，1 例が呼吸不全により死亡し，いずれの有害事象も治験薬との関連はないと判断された。なお，データカットオフ時点で呼吸不全は肺炎に関連があると判断され，肺炎はグレード 3 かつ治験薬と関連ありと報告されたが，データカットオフ後に肺炎の重症度はグレード 5 に変更された。パルボシクリブ＋レトロゾール投与群において，肺臓炎および間質性肺疾患が各 1 例（0.2%）に認められた。プラセボ＋レトロゾール投与群において，1 例が肺塞栓

[a] 治験総括報告書 12.2.5.2.1 項より追記

症および下気道感染，1 例が肺炎により死亡し，このうち，肺塞栓症および下気道感染は治験薬との関連ありと判断された。

パルボシクリブ＋レトロゾール投与群において，次の静脈血栓塞栓障害が認められたが，発現頻度は低かった : 肺塞栓症 (1.6%) , 深部静脈血栓症 (0.9%) , 血栓性静脈炎 (0.5%) , 塞栓症 (0.2%) , 末梢血管塞栓症（0.2%），血栓後症候群（0.2%）および表在性血栓性静脈炎（0.2%）。プラセボ＋レトロゾール投与群において，以下の静脈血栓塞栓障害が認められた : 肺塞栓症（2.3%），深部静脈血栓症（0.5%），塞栓症（0.5%）および骨盤静脈血栓症（0.5%）。これらのうち治験薬との関連ありと判断されたのは, パルボシクリブ＋レトロゾール投与群では深部静脈血栓症 (0.7%) , 肺塞栓症（0.2%）および末梢血管塞栓症（0.2%），プラセボ＋レトロゾール投与群では肺塞栓症（0.5%）であった。

20.2.5.7. 臨床検査，バイタルサインおよび心電図

20.2.5.7.1. 臨床検査

臨床検査値異常の評価において，安全性に関する予測しない所見は認められなかった。ヘモグロビン（貧血），好中球，血小板および白血球の減少，ならびに ALT および AST 増加について，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。

20.2.5.7.2. バイタルサインおよび心電図

20.2.5.7.2.1. バイタルサイン[a]

パルボシクリブ＋レトロゾール投与群およびプラセボ＋レトロゾール投与群において，収縮期血圧が 150 mmHg または拡張期血圧が 100 mmHg を超えた患者の割合は同程度であった（それぞれ 32.0% および 37.7%）。いずれの投与群においても収縮期血圧が 200 mmHg または拡張期血圧が 110 mmHg を超えた患者の割合は 1.8%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において，脈拍が 120 bpm を超えた患者はほとんどいなかった（それぞれ 1.4%および 2.3%）。また，両投与群において脈拍 50 bpm 未満を認めた患者はいなかった。

20.2.5.7.2.2. 心電図

AESI である QT 間隔延長を評価した。パルボシクリブ＋レトロゾール投与群において QTc 延長と関連する可能性がある有害事象として，失神，心電図異常および痙攣発作が報告されたが，いずれも QTc 間隔 500 msec 以上またはベースライン値からの最大延長が 60 msec 以上を伴うものではなかった。プラセボ＋レトロゾール投与群で QTc 延長と関連する可能性がある有害事象として報告されたのは，心電図 QT 延長，心電図異常および失神であった。AT 集団および QTc 解析集団における検討の結果，QT 間隔に対する心拍数の影響を評価する上で QTcS が最良の補正因

[a] 治験総括報告書 12.5.1 項より追記

子であり，ついで QTcF および QTcB であった。AT 集団において，パルボシクリブ＋レトロゾール投与群では，投与後の QTcF または QTcS の平均値の最大値が 500 msec 以上，またはベースライン値からの最大延長が 60 msec 以上となった患者は 1%未満であった。プラセボ＋レトロゾール投与群では，投与後の QTcF または QTcS の平均値の最大値が 500 msec 以上，またはベースライン値からの QTcF または QTcS の最大延長が 60 msec 以上となった患者は認められなかった。

QTc 解析集団において，投与後の QTcF 間隔または QTcS 間隔の平均値の最大値が 500 msec 以上，またはベースライン値からの QTcF または QTcS の最大増延長が 60 msec 以上であった患者は認められなかった。

QTc 解析集団における QTc データの変量効果解析から，QTc 評価期間のすべての測定時点において，QTcF，QTcS および QTcB のベースライン値からの変化の平均値の片側 95%信頼区間の上限値は 8 msec 未満であることが示された。以上から，推奨投与レジメンでのパルボシクリブ＋レトロゾール併用投与による QT 間隔の延長は臨床的に意義のある程度ではないことが示された。

20.3. 結論

- 進行または転移乳癌に対する全身療法歴のない ER 陽性 HER2 陰性の閉経後進行乳癌患者において，パルボシクリブ＋レトロゾール併用投与はプラセボ＋レトロゾール併用投与と比べて統計学的に有意で，頑健かつ臨床的に意義のある 10 ヵ月の PFS 中央値の延長（42%のリスク低下）を示した（PFS 中央値：パルボシクリブ＋レトロゾール投与群 24.8 ヵ月およびプラセボ＋レトロゾール投与群 14.5 ヵ月，層別ハザード比 0.576，95%信頼区間：0.463～0.718，片側 p 値<0.000001）。

- PFS の部分集団解析結果は PFS の主要解析結果と一致しており，また，本治験における PFS の主要解析結果の頑健性は感度分析により支持された。

- パルボシクリブ＋レトロゾール併用投与の全般的な有用性は，副次評価項目である OR，CBR および DOR によっても支持された。

- 進行または転移乳癌に対する全身療法歴のない ER 陽性 HER2 陰性の閉経後進行乳癌患者において，概して，パルボシクリブ＋レトロゾール併用投与の忍容性は良好であり，休薬，減量または標準的な薬物療法によって管理可能であった。

- 因果関係を問わない有害事象のうちパルボシクリブ＋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べて発現頻度が 10%以上高かった有害事象は，好中球減少症（集），感染症（集），白血球減少症（集），脱毛症，口内炎（集），貧血（集）および血小板減少症（集）であった。因果関係を問わない有害事象のうちプラセボ＋レトロゾール投与群でパルボシクリブ＋レトロゾール投与群と比べて発現頻度が 10%以上高かった有害事象は認められなかった。

- 発熱性好中球減少症の発現頻度はパルボシクリブ＋レトロゾール投与群で 2.5%，プラセボ＋レトロゾール投与群で 0%であった。

- 主な重篤な有害事象（発現頻度 1%以上）は，パルボシクリブ＋レトロゾール投与群では感染症（集）（4.3%）および発熱性好中球減少症（1.6%）であり，プラセボ＋レトロゾール投与群では感染症（集）（3.6%）および肺塞栓症（集）（1.4%）であった。

- パルボシクリブ＋レトロゾール併用投与により，臨床的に意義のある QT 間隔の延長は認められなかった。

- パルボシクリブ＋レトロゾール併用投与による効果は，生検腫瘍におけるバイオマーカー（ER，Rb，p16 および Ki67）の発現ステータスを問わず認められた。CCND1 陽性腫瘍患者についてもパルボシクリブ投与による効果が認められたが, CCND1 陰性腫瘍患者については症例数が少なかったため，確定的な結論は得られなかった。

- パルボシクリブ＋レトロゾール併用投与において, 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，ベースラインスコアからの変化について投与群間で統計学的な有意差は認められなかった。

Table 20-9. 有害事象：AT 集団（A5481008 試験）

器官別大分類 基本語 MedDRA/J v18.1	パルボシクリブ＋レトロゾール (N=444)		プラセボ＋レトロゾール (N=222)	
	因果関係を問わない	治験薬と関連あり	因果関係を問わない	治験薬と関連あり
有害事象発現例数	439 (98.9)	428 (96.4)	212 (95.5)	179 (80.6)
血液およびリンパ系障害	325 (73.2)	315 (70.9)	30 (13.5)	20 (9.0)
貧血	103 (23.2)	81 (18.2)	20 (9.0)	14 (6.3)
大球性貧血	1 (0.2)	1 (0.2)	0	0
発熱性好中球減少症	11 (2.5)	9 (2.0)	0	0
内出血発生の増加傾向	1 (0.2)	0	0	0
白血球減少症	106 (23.9)	105 (23.6)	1 (0.5)	0
リンパ節痛	0	0	1 (0.5)	0
リンパ節炎	0	0	1 (0.5)	0
リンパ節症	2 (0.5)	0	3 (1.4)	0
リンパ系障害	1 (0.2)	0	0	0
リンパ球減少症	4 (0.9)	4 (0.9)	0	0
大赤血球症	3 (0.7)	2 (0.5)	0	0
好中球減少症	294 (66.2)	291 (65.5)	7 (3.2)	6 (2.7)
赤血球増加症	1 (0.2)	1 (0.2)	0	0
血小板減少症	44 (9.9)	40 (9.0)	2 (0.9)	2 (0.9)
心臓障害	60 (13.5)	12 (2.7)	20 (9.0)	6 (2.7)
急性心筋梗塞	1 (0.2)	0	0	0
狭心症	2 (0.5)	0	0	0
大動脈弁狭窄	1 (0.2)	0	0	0
心房細動	5 (1.1)	0	1 (0.5)	0
心房粗動	2 (0.5)	1 (0.2)	0	0
房室ブロック	1 (0.2)	0	0	0
徐脈	1 (0.2)	0	0	0
左脚ブロック	1 (0.2)	1 (0.2)	0	0
右脚ブロック	2 (0.5)	1 (0.2)	0	0
心停止	0	0	1 (0.5)	0
心障害	1 (0.2)	0	0	0
心不全	0	0	2 (0.9)	0
心原性ショック	1 (0.2)	0	0	0
心筋症	2 (0.5)	0	0	0
心肺不全	1 (0.2)	0	0	0
心血管障害	1 (0.2)	0	1 (0.5)	0
心血管不全	1 (0.2)	0	0	0
伝導障害	1 (0.2)	0	0	0
冠動脈疾患	1 (0.2)	0	2 (0.9)	0
心室内伝導障害	4 (0.9)	0	1 (0.5)	0
拡張機能障害	0	0	1 (0.5)	0
左室肥大	3 (0.7)	0	0	0
心筋梗塞	2 (0.5)	0	0	0
動悸	11 (2.5)	5 (1.1)	7 (3.2)	5 (2.3)
心嚢液貯留	2 (0.5)	0	0	0
洞性徐脈	6 (1.4)	1 (0.2)	0	0
洞性頻脈	10 (2.3)	2 (0.5)	2 (0.9)	0
上室性期外収縮	2 (0.5)	0	1 (0.5)	0
上室性頻脈	0	0	1 (0.5)	0

Table 20-9. 有害事象：AT 集団（A5481008 試験）

器官別大分類 基本語 MedDRA/J v18.1	パルボシクリブ＋レトロゾール (N=444)		プラセボ＋レトロゾール (N=222)	
	因果関係を問わない	治験薬と関連あり	因果関係を問わない	治験薬と関連あり
頻脈性不整脈	1 (0.2)	0	0	0
頻脈	10 (2.3)	2 (0.5)	3 (1.4)	2 (0.9)
心室性期外収縮	1 (0.2)	0	1 (0.5)	0
先天性，家族性および遺伝性障害	2 (0.5)	0	0	0
デュアン症候群	1 (0.2)	0	0	0
肥大型心筋症	1 (0.2)	0	0	0
耳および迷路障害	23 (5.2)	3 (0.7)	15 (6.8)	7 (3.2)
片耳難聴	1 (0.2)	0	0	0
耳痛	6 (1.4)	0	2 (0.9)	0
耳垢分泌過多	2 (0.5)	0	0	0
聴力低下	3 (0.7)	0	1 (0.5)	0
乗物酔い	1 (0.2)	0	0	0
耳鳴	6 (1.4)	1 (0.2)	2 (0.9)	0
回転性めまい	9 (2.0)	2 (0.5)	10 (4.5)	7 (3.2)
頭位性回転性めまい	0	0	1 (0.5)	0
内分泌障害	2 (0.5)	1 (0.2)	3 (1.4)	0
クッシング様症状	1 (0.2)	0	0	0
甲状腺腫	0	0	1 (0.5)	0
悪性腫瘍に伴う高カルシウム血症	0	0	1 (0.5)	0
甲状腺機能亢進症	0	0	1 (0.5)	0
甲状腺機能低下症	1 (0.2)	1 (0.2)	1 (0.5)	0
眼障害	96 (21.6)	55 (12.4)	29 (13.1)	11 (5.0)
一過性黒内障	1 (0.2)	1 (0.2)	0	0
眼瞼炎	2 (0.5)	1 (0.2)	0	0
失明	1 (0.2)	1 (0.2)	0	0
白内障	14 (3.2)	7 (1.6)	1 (0.5)	0
核性白内障	1 (0.2)	1 (0.2)	0	0
霰粒腫	1 (0.2)	1 (0.2)	0	0
脈絡網膜障害	1 (0.2)	0	0	0
結膜出血	2 (0.5)	0	1 (0.5)	0
結膜充血	0	0	1 (0.5)	1 (0.5)
結膜浮腫	1 (0.2)	1 (0.2)	0	0
アレルギー性結膜炎	0	0	1 (0.5)	0
後天性涙道狭窄	2 (0.5)	1 (0.2)	0	0
複視	2 (0.5)	0	1 (0.5)	0
眼乾燥	18 (4.1)	10 (2.3)	7 (3.2)	3 (1.4)
眼脂	1 (0.2)	0	1 (0.5)	1 (0.5)
眼の障害	1 (0.2)	0	1 (0.5)	0
眼出血	2 (0.5)	0	0	0
眼の炎症	1 (0.2)	0	0	0
眼刺激	0	0	1 (0.5)	0
眼球浮腫	1 (0.2)	0	0	0
眼痛	3 (0.7)	3 (0.7)	2 (0.9)	1 (0.5)
眼そう痒症	5 (1.1)	2 (0.5)	1 (0.5)	0
眼部腫脹	2 (0.5)	0	1 (0.5)	1 (0.5)
眼瞼浮腫	1 (0.2)	1 (0.2)	0	0
眼瞼下垂	1 (0.2)	0	1 (0.5)	0

Table 20-9. 有害事象：AT 集団（A5481008 試験）

器官別大分類 基本語 MedDRA/J v18.1	パルボシクリブ ＋レトロゾール (N=444) 因果関係を問わない	パルボシクリブ ＋レトロゾール (N=444) 治験薬と関連あり	プラセボ ＋レトロゾール (N=222) 因果関係を問わない	プラセボ ＋レトロゾール (N=222) 治験薬と関連あり
眼の異物感	0	0	1 (0.5)	1 (0.5)
緑内障	1 (0.2)	0	0	0
涙液分泌低下	1 (0.2)	1 (0.2)	0	0
流涙増加	25 (5.6)	15 (3.4)	2 (0.9)	1 (0.5)
水晶体混濁	1 (0.2)	1 (0.2)	0	0
黄斑変性	1 (0.2)	0	1 (0.5)	0
眼部不快感	2 (0.5)	1 (0.2)	0	0
眼充血	3 (0.7)	1 (0.2)	3 (1.4)	1 (0.5)
眼毒性	1 (0.2)	1 (0.2)	0	0
視神経萎縮	1 (0.2)	0	0	0
視神経障害	1 (0.2)	0	0	0
眼窩周囲浮腫	2 (0.5)	1 (0.2)	0	0
羞明	1 (0.2)	1 (0.2)	1 (0.5)	1 (0.5)
光視症	1 (0.2)	1 (0.2)	0	0
後嚢部混濁	1 (0.2)	0	0	0
翼状片	1 (0.2)	0	0	0
網膜静脈閉塞	1 (0.2)	0	0	0
ぶどう膜炎	0	0	1 (0.5)	1 (0.5)
霧視	16 (3.6)	10 (2.3)	6 (2.7)	1 (0.5)
視力低下	5 (1.1)	4 (0.9)	0	0
視力障害	8 (1.8)	2 (0.5)	2 (0.9)	2 (0.9)
硝子体変性	1 (0.2)	1 (0.2)	0	0
硝子体剥離	2 (0.5)	1 (0.2)	1 (0.5)	0
硝子体浮遊物	9 (2.0)	3 (0.7)	0	0
硝子体出血	1 (0.2)	0	0	0
眼球乾燥症	0	0	1 (0.5)	1 (0.5)
胃腸障害	316 (71.2)	226 (50.9)	125 (56.3)	81 (36.5)
腹部不快感	8 (1.8)	1 (0.2)	5 (2.3)	3 (1.4)
腹部膨満	18 (4.1)	12 (2.7)	12 (5.4)	7 (3.2)
腹痛	50 (11.3)	20 (4.5)	12 (5.4)	4 (1.8)
下腹部痛	7 (1.6)	1 (0.2)	4 (1.8)	0
上腹部痛	26 (5.9)	12 (2.7)	17 (7.7)	7 (3.2)
腹部圧痛	3 (0.7)	1 (0.2)	0	0
裂肛	6 (1.4)	0	0	0
肛門出血	1 (0.2)	0	0	0
肛門の炎症	1 (0.2)	1 (0.2)	0	0
アフタ性潰瘍	6 (1.4)	5 (1.1)	4 (1.8)	3 (1.4)
腹水	3 (0.7)	0	1 (0.5)	0
バレット食道	1 (0.2)	0	0	0
口唇炎	5 (1.1)	4 (0.9)	0	0
慢性胃炎	1 (0.2)	0	0	0
大腸炎	2 (0.5)	1 (0.2)	2 (0.9)	0
便秘	86 (19.4)	35 (7.9)	34 (15.3)	14 (6.3)
齲歯	5 (1.1)	1 (0.2)	1 (0.5)	0
歯不快感	0	0	1 (0.5)	0
下痢	116 (26.1)	66 (14.9)	43 (19.4)	26 (11.7)
血性下痢	0	0	1 (0.5)	0

Table 20-9. 有害事象：AT 集団（A5481008 試験）

器官別大分類 基本語 MedDRA/J v18.1	パルボシクリブ ＋レトロゾール (N=444)		プラセボ ＋レトロゾール (N=222)	
	因果関係を問わない	治験薬と関連あり	因果関係を問わない	治験薬と関連あり
憩室	1 (0.2)	0	1 (0.5)	0
口内乾燥	25 (5.6)	21 (4.7)	11 (5.0)	9 (4.1)
十二指腸狭窄	1 (0.2)	0	0	0
十二指腸潰瘍	2 (0.5)	1 (0.2)	0	0
十二指腸炎	0	0	1 (0.5)	1 (0.5)
十二指腸胃逆流	1 (0.2)	1 (0.2)	0	0
消化不良	41 (9.2)	17 (3.8)	27 (12.2)	9 (4.1)
嚥下障害	9 (2.0)	3 (0.7)	4 (1.8)	1 (0.5)
小腸炎	1 (0.2)	0	0	0
腸膀胱瘻	1 (0.2)	1 (0.2)	0	0
心窩部不快感	2 (0.5)	1 (0.2)	2 (0.9)	2 (0.9)
おくび	3 (0.7)	1 (0.2)	0	0
便失禁	1 (0.2)	0	1 (0.5)	0
変色便	1 (0.2)	0	0	0
放屁	9 (2.0)	4 (0.9)	6 (2.7)	1 (0.5)
食中毒	0	0	5 (2.3)	0
排便回数増加	1 (0.2)	1 (0.2)	0	0
胃障害	3 (0.7)	3 (0.7)	0	0
胃粘膜病変	1 (0.2)	0	0	0
胃炎	4 (0.9)	2 (0.5)	3 (1.4)	0
胃腸障害	1 (0.2)	1 (0.2)	1 (0.5)	0
消化管運動障害	0	0	1 (0.5)	1 (0.5)
胃腸粘膜障害	0	0	1 (0.5)	0
消化器痛	1 (0.2)	1 (0.2)	0	0
胃食道逆流性疾患	27 (6.1)	12 (2.7)	7 (3.2)	3 (1.4)
歯肉出血	3 (0.7)	2 (0.5)	0	0
歯肉水疱	1 (0.2)	1 (0.2)	0	0
歯肉障害	2 (0.5)	0	0	0
歯肉浮腫	1 (0.2)	0	0	0
歯肉痛	12 (2.7)	4 (0.9)	5 (2.3)	2 (0.9)
歯肉腫脹	1 (0.2)	1 (0.2)	0	0
歯肉潰瘍	1 (0.2)	1 (0.2)	1 (0.5)	0
舌炎	1 (0.2)	1 (0.2)	0	0
舌痛	2 (0.5)	2 (0.5)	3 (1.4)	2 (0.9)
吐血	1 (0.2)	1 (0.2)	0	0
血便排泄	1 (0.2)	0	0	0
痔出血	1 (0.2)	0	0	0
痔核	15 (3.4)	1 (0.2)	4 (1.8)	1 (0.5)
裂孔ヘルニア	0	0	1 (0.5)	0
口の感覚鈍麻	3 (0.7)	2 (0.5)	0	0
鼠径ヘルニア	1 (0.2)	0	0	0
腸閉塞	1 (0.2)	0	0	0
腹腔内血腫	1 (0.2)	0	0	0
過敏性腸症候群	1 (0.2)	1 (0.2)	1 (0.5)	1 (0.5)
大腸閉塞	2 (0.5)	1 (0.2)	0	0
口唇水疱	1 (0.2)	1 (0.2)	0	0
口唇障害	1 (0.2)	0	0	0

Table 20-9. 有害事象：AT 集団（A5481008 試験）

	パルボシクリブ＋レトロゾール (N=444)		プラセボ＋レトロゾール (N=222)	
器官別大分類 基本語 MedDRA/J v18.1	因果関係を問わない	治験薬と関連あり	因果関係を問わない	治験薬と関連あり
口唇乾燥	3 (0.7)	2 (0.5)	1 (0.5)	1 (0.5)
口唇出血	0	0	1 (0.5)	0
口唇痛	1 (0.2)	0	0	0
口唇腫脹	1 (0.2)	1 (0.2)	0	0
口唇潰瘍	1 (0.2)	1 (0.2)	0	0
機械的イレウス	1 (0.2)	0	0	0
メレナ	1 (0.2)	0	1 (0.5)	0
口腔内出血	1 (0.2)	1 (0.2)	0	0
口腔内潰瘍形成	19 (4.3)	13 (2.9)	0	0
粘液便	1 (0.2)	1 (0.2)	0	0
悪心	156 (35.1)	96 (21.6)	58 (26.1)	37 (16.7)
非感染性唾液腺炎	1 (0.2)	0	0	0
嚥下痛	2 (0.5)	1 (0.2)	1 (0.5)	0
食道障害	0	0	1 (0.5)	1 (0.5)
食道痛	2 (0.5)	0	1 (0.5)	0
食道狭窄	0	0	1 (0.5)	1 (0.5)
食道炎	5 (1.1)	2 (0.5)	0	0
口腔障害	3 (0.7)	1 (0.2)	0	0
口腔知覚不全	1 (0.2)	1 (0.2)	1 (0.5)	1 (0.5)
口腔内痛	11 (2.5)	5 (1.1)	4 (1.8)	2 (0.9)
口腔そう痒症	0	0	1 (0.5)	0
排便痛	1 (0.2)	0	0	0
膵炎	2 (0.5)	0	0	0
急性膵炎	2 (0.5)	0	0	0
口の錯感覚	1 (0.2)	1 (0.2)	0	0
耳下腺腫大	0	0	1 (0.5)	0
肛門周囲紅斑	1 (0.2)	1 (0.2)	0	0
歯周病	1 (0.2)	0	0	0
肛門周囲痛	3 (0.7)	0	1 (0.5)	0
直腸出血	2 (0.5)	0	1 (0.5)	0
直腸しぶり	1 (0.2)	0	0	0
レッチング	1 (0.2)	1 (0.2)	0	0
後腹膜嚢胞	0	0	1 (0.5)	0
歯の知覚過敏	2 (0.5)	0	0	0
小腸閉塞	1 (0.2)	0	0	0
口内炎	68 (15.3)	59 (13.3)	13 (5.9)	10 (4.5)
舌腫脹	1 (0.2)	1 (0.2)	0	0
舌変色	2 (0.5)	1 (0.2)	0	0
舌障害	1 (0.2)	1 (0.2)	1 (0.5)	1 (0.5)
舌粘膜剥脱	0	0	1 (0.5)	1 (0.5)
歯の障害	1 (0.2)	0	0	0
歯痛	16 (3.6)	1 (0.2)	5 (2.3)	0
嘔吐	69 (15.5)	32 (7.2)	37 (16.7)	11 (5.0)
一般・全身障害および投与部位の状態	297 (66.9)	217 (48.9)	130 (58.6)	80 (36.0)
医薬品副作用	1 (0.2)	0	0	0
適用部位反応	0	0	1 (0.5)	0
無力症	75 (16.9)	55 (12.4)	26 (11.7)	19 (8.6)

Table 20-9. 有害事象：AT 集団（A5481008 試験）

器官別大分類 基本語 MedDRA/J v18.1	パルボシクリブ＋レトロゾール (N=444)		プラセボ＋レトロゾール (N=222)	
	因果関係を問わない	治験薬と関連あり	因果関係を問わない	治験薬と関連あり
腋窩痛	4 (0.9)	0	6 (2.7)	1 (0.5)
カテーテル留置部位出血	1 (0.2)	0	0	0
カテーテル留置部位疼痛	2 (0.5)	0	0	0
胸部不快感	3 (0.7)	0	0	0
胸痛	22 (5.0)	5 (1.1)	6 (2.7)	2 (0.9)
悪寒	19 (4.3)	5 (1.1)	7 (3.2)	2 (0.9)
捻髪音	1 (0.2)	0	0	0
泣き	1 (0.2)	1 (0.2)	0	0
死亡	1 (0.2)	0	0	0
活動性低下	0	0	1 (0.5)	1 (0.5)
医療機器位置異常	0	0	1 (0.5)	0
医療機器の問題	0	0	1 (0.5)	0
不快感	1 (0.2)	0	0	0
疾患進行	3 (0.7)	0	0	0
疾患感受性	1 (0.2)	0	0	0
早期満腹	1 (0.2)	1 (0.2)	0	0
活力増進	0	0	1 (0.5)	1 (0.5)
顔面浮腫	1 (0.2)	0	1 (0.5)	0
顔面痛	2 (0.5)	1 (0.2)	0	0
疲労	166 (37.4)	134 (30.2)	61 (27.5)	44 (19.8)
異常感	1 (0.2)	0	0	0
冷感	3 (0.7)	2 (0.5)	1 (0.5)	0
熱感	1 (0.2)	0	2 (0.9)	2 (0.9)
びくびく感	1 (0.2)	0	0	0
歩行障害	5 (1.1)	2 (0.5)	2 (0.9)	0
全身健康状態低下	7 (1.6)	1 (0.2)	1 (0.5)	0
全身性浮腫	0	0	1 (0.5)	0
高熱	0	0	1 (0.5)	0
不明確な障害	1 (0.2)	1 (0.2)	0	0
治癒不良	2 (0.5)	0	0	0
炎症	1 (0.2)	1 (0.2)	0	0
インフルエンザ様疾患	25 (5.6)	9 (2.0)	10 (4.5)	2 (0.9)
注入部位血管外漏出	1 (0.2)	0	0	0
注入部位疼痛	1 (0.2)	0	0	0
局所腫脹	2 (0.5)	0	0	0
限局性浮腫	2 (0.5)	0	0	0
倦怠感	11 (2.5)	5 (1.1)	3 (1.4)	2 (0.9)
粘膜乾燥	4 (0.9)	3 (0.7)	1 (0.5)	0
粘膜出血	0	0	1 (0.5)	0
粘膜の炎症	41 (9.2)	38 (8.6)	8 (3.6)	7 (3.2)
小結節	1 (0.2)	0	0	0
非心臓性胸痛	5 (1.1)	0	4 (1.8)	0
浮腫	3 (0.7)	2 (0.5)	0	0
末梢性浮腫	50 (11.3)	14 (3.2)	14 (6.3)	4 (1.8)
疼痛	36 (8.1)	5 (1.1)	20 (9.0)	9 (4.1)
活動状態低下	0	0	1 (0.5)	1 (0.5)
末梢腫脹	10 (2.3)	2 (0.5)	3 (1.4)	1 (0.5)

Table 20-9. 有害事象：AT 集団（A5481008 試験）

器官別大分類 基本語 MedDRA/J v18.1	パルボシクリブ＋レトロゾール (N=444)		プラセボ＋レトロゾール (N=222)	
	因果関係を問わない	治験薬と関連あり	因果関係を問わない	治験薬と関連あり
穿刺部位疼痛	1 (0.2)	0	0	0
発熱	55 (12.4)	17 (3.8)	19 (8.6)	7 (3.2)
異物感	1 (0.2)	1 (0.2)	0	0
口渇	2 (0.5)	1 (0.2)	0	0
潰瘍性出血	1 (0.2)	0	0	0
血管穿刺部位内出血	1 (0.2)	0	0	0
乾燥症	2 (0.5)	2 (0.5)	1 (0.5)	1 (0.5)
肝胆道系障害	6 (1.4)	2 (0.5)	4 (1.8)	1 (0.5)
胆管狭窄	1 (0.2)	0	0	0
胆道仙痛	1 (0.2)	0	1 (0.5)	0
胆石症	1 (0.2)	0	0	0
肝機能異常	0	0	1 (0.5)	0
肝臓痛	1 (0.2)	1 (0.2)	1 (0.5)	1 (0.5)
肝腫大	1 (0.2)	0	0	0
高ビリルビン血症	1 (0.2)	1 (0.2)	1 (0.5)	0
免疫系障害	15 (3.4)	0	4 (1.8)	0
造影剤アレルギー	3 (0.7)	0	1 (0.5)	0
過敏症	5 (1.1)	0	1 (0.5)	0
複合アレルギー	1 (0.2)	0	0	0
季節性アレルギー	7 (1.6)	0	2 (0.9)	0
感染症および寄生虫症	265 (59.7)	85 (19.1)	94 (42.3)	18 (8.1)
アデノウイルス結膜炎	1 (0.2)	0	0	0
肛門膿瘍	1 (0.2)	0	0	0
口角口唇炎	3 (0.7)	2 (0.5)	0	0
虫垂炎	1 (0.2)	0	0	0
菌血症	1 (0.2)	1 (0.2)	0	0
細菌性鼻炎	1 (0.2)	0	0	0
細菌性膣症	0	0	1 (0.5)	0
細菌尿	1 (0.2)	1 (0.2)	0	0
乳房蜂巣炎	1 (0.2)	1 (0.2)	0	0
細気管支炎	1 (0.2)	1 (0.2)	0	0
気管支炎	17 (3.8)	2 (0.5)	5 (2.3)	0
細菌性気管支炎	1 (0.2)	0	0	0
ウイルス性気管支炎	1 (0.2)	0	0	0
カンジダ感染	3 (0.7)	1 (0.2)	2 (0.9)	0
蜂巣炎	10 (2.3)	1 (0.2)	3 (1.4)	1 (0.5)
チクングニヤウイルス感染	0	0	1 (0.5)	0
クロストリジウム・ディフィシレ感染	2 (0.5)	0	0	0
結膜炎	12 (2.7)	5 (1.1)	4 (1.8)	3 (1.4)
膀胱炎	9 (2.0)	4 (0.9)	4 (1.8)	0
憩室炎	2 (0.5)	0	2 (0.9)	0
耳感染	3 (0.7)	0	2 (0.9)	0
感染性腸炎	1 (0.2)	1 (0.2)	0	0
丹毒	1 (0.2)	0	1 (0.5)	0
大腸菌性菌血症	1 (0.2)	1 (0.2)	0	0
眼感染	3 (0.7)	1 (0.2)	1 (0.5)	0
毛包炎	5 (1.1)	4 (0.9)	1 (0.5)	1 (0.5)

Table 20-9. 有害事象：AT 集団（A5481008 試験）

器官別大分類 基本語 MedDRA/J v18.1	パルボシクリブ＋レトロゾール (N=444)		プラセボ＋レトロゾール (N=222)	
	因果関係を問わない	治験薬と関連あり	因果関係を問わない	治験薬と関連あり
真菌感染	3 (0.7)	1 (0.2)	1 (0.5)	0
皮膚真菌感染	4 (0.9)	1 (0.2)	0	0
せつ	3 (0.7)	0	0	0
胃腸炎	13 (2.9)	1 (0.2)	1 (0.5)	0
ウイルス性胃腸炎	6 (1.4)	0	2 (0.9)	0
消化管感染	1 (0.2)	0	0	0
歯肉膿瘍	1 (0.2)	0	0	0
歯肉炎	8 (1.8)	7 (1.6)	1 (0.5)	1 (0.5)
ヘリコバクター感染	0	0	1 (0.5)	0
ヘルペス性皮膚炎	1 (0.2)	0	0	0
単純ヘルペス	4 (0.9)	1 (0.2)	0	0
ヘルペスウイルス感染	0	0	2 (0.9)	1 (0.5)
帯状疱疹	11 (2.5)	7 (1.6)	4 (1.8)	0
麦粒腫	1 (0.2)	0	0	0
咬傷感染	0	0	1 (0.5)	0
感染性腱膜瘤	1 (0.2)	0	0	0
感染性皮膚嚢腫	1 (0.2)	1 (0.2)	0	0
感染	3 (0.7)	0	0	0
インフルエンザ	17 (3.8)	2 (0.5)	3 (1.4)	0
喉頭炎	3 (0.7)	1 (0.2)	4 (1.8)	0
口唇感染	0	0	1 (0.5)	0
限局性感染	2 (0.5)	0	2 (0.9)	0
下気道感染	9 (2.0)	3 (0.7)	2 (0.9)	1 (0.5)
細菌性下気道感染	0	0	1 (0.5)	0
肺感染	3 (0.7)	1 (0.2)	0	0
ライム病	1 (0.2)	0	0	0
乳腺炎	4 (0.9)	1 (0.2)	3 (1.4)	1 (0.5)
真菌性乳腺炎	1 (0.2)	0	0	0
粘膜感染	2 (0.5)	1 (0.2)	0	0
爪感染	2 (0.5)	2 (0.5)	1 (0.5)	0
鼻ヘルペス	1 (0.2)	0	1 (0.5)	0
鼻咽頭炎	62 (14.0)	7 (1.6)	22 (9.9)	1 (0.5)
乳頭感染	1 (0.2)	1 (0.2)	0	0
爪真菌症	3 (0.7)	1 (0.2)	0	0
口腔カンジダ症	3 (0.7)	0	2 (0.9)	0
口腔ヘルペス	28 (6.3)	10 (2.3)	3 (1.4)	1 (0.5)
口腔感染	3 (0.7)	1 (0.2)	1 (0.5)	1 (0.5)
中耳炎	1 (0.2)	0	0	0
急性中耳炎	1 (0.2)	0	0	0
爪囲炎	3 (0.7)	0	1 (0.5)	0
軟骨膜炎	1 (0.2)	0	0	0
歯周炎	2 (0.5)	0	0	0
細菌性腹膜炎	0	0	1 (0.5)	0
咽頭炎	10 (2.3)	1 (0.2)	2 (0.9)	0
レンサ球菌性咽頭炎	3 (0.7)	0	1 (0.5)	0
胸膜感染	1 (0.2)	0	0	0
肺炎	13 (2.9)	3 (0.7)	4 (1.8)	0

Table 20-9. 有害事象：AT 集団（A5481008 試験）

器官別大分類 基本語 MedDRA/J v18.1	パルボシクリブ＋レトロゾール (N=444)		プラセボ＋レトロゾール (N=222)	
	因果関係を問わない	治験薬と関連あり	因果関係を問わない	治験薬と関連あり
処置後感染	1 (0.2)	0	0	0
術後創感染	1 (0.2)	0	1 (0.5)	0
歯髄炎	3 (0.7)	0	0	0
化膿性分泌物	1 (0.2)	0	0	0
腎盂腎炎	1 (0.2)	1 (0.2)	0	0
慢性腎盂腎炎	1 (0.2)	0	0	0
膿疱性皮疹	3 (0.7)	0	0	0
気道感染	6 (1.4)	1 (0.2)	3 (1.4)	0
ウイルス性気道感染	6 (1.4)	0	0	0
鼻炎	19 (4.3)	2 (0.5)	0	0
敗血症	2 (0.5)	1 (0.2)	0	0
ブドウ球菌性化膿性関節炎	0	0	1 (0.5)	0
副鼻腔炎	23 (5.2)	2 (0.5)	7 (3.2)	1 (0.5)
皮膚カンジダ	1 (0.2)	0	1 (0.5)	0
皮膚感染	7 (1.6)	0	2 (0.9)	0
軟部組織感染	1 (0.2)	0	0	0
ブドウ球菌性菌血症	1 (0.2)	0	0	0
ブドウ球菌感染	1 (0.2)	1 (0.2)	1 (0.5)	0
ブドウ球菌皮膚感染	1 (0.2)	0	0	0
扁桃炎	2 (0.5)	0	0	0
歯膿瘍	3 (0.7)	0	3 (1.4)	0
歯感染	9 (2.0)	1 (0.2)	3 (1.4)	0
気管気管支炎	1 (0.2)	0	0	0
上気道感染	59 (13.3)	11 (2.5)	25 (11.3)	1 (0.5)
尿路感染	53 (11.9)	17 (3.8)	17 (7.7)	4 (1.8)
尿路性敗血症	1 (0.2)	0	0	0
腟感染	3 (0.7)	0	1 (0.5)	1 (0.5)
細菌性腟炎	0	0	1 (0.5)	0
ウイルス感染	2 (0.5)	2 (0.5)	4 (1.8)	2 (0.9)
ウイルス性上気道感染	0	0	2 (0.9)	1 (0.5)
外陰腟真菌感染	3 (0.7)	1 (0.2)	0	0
創傷感染	2 (0.5)	0	0	0
傷害，中毒および処置合併症	90 (20.3)	12 (2.7)	37 (16.7)	3 (1.4)
寛骨臼骨折	0	0	1 (0.5)	0
動物咬傷	1 (0.2)	0	0	0
足関節部骨折	1 (0.2)	0	0	0
節足動物咬傷	4 (0.9)	0	2 (0.9)	0
骨挫傷	0	0	1 (0.5)	0
第 2 度熱傷	1 (0.2)	0	0	0
鎖骨骨折	1 (0.2)	0	1 (0.5)	0
挫傷	18 (4.1)	5 (1.1)	5 (2.3)	1 (0.5)
擦過傷	1 (0.2)	0	0	0
眼挫傷	1 (0.2)	0	0	0
眼外傷	1 (0.2)	0	0	0
転倒	35 (7.9)	1 (0.2)	11 (5.0)	1 (0.5)
大腿骨頚部骨折	0	0	1 (0.5)	0
大腿骨骨折	1 (0.2)	0	0	0

Table 20-9. 有害事象：AT 集団（A5481008 試験）

器官別大分類 基本語 MedDRA/J v18.1	パルボシクリブ＋レトロゾール (N=444)		プラセボ＋レトロゾール (N=222)	
	因果関係を問わない	治験薬と関連あり	因果関係を問わない	治験薬と関連あり
足骨折	1 (0.2)	1 (0.2)	3 (1.4)	0
転位骨折	1 (0.2)	0	0	0
放射線胃腸炎	1 (0.2)	0	0	0
生殖器挫傷	1 (0.2)	1 (0.2)	0	0
手骨折	1 (0.2)	0	0	0
頭部損傷	0	0	1 (0.5)	0
熱射病	0	0	1 (0.5)	0
切開部位痛	1 (0.2)	0	0	0
創部炎症	1 (0.2)	0	0	0
注入に伴う反応	1 (0.2)	0	0	0
関節脱臼	2 (0.5)	2 (0.5)	0	0
関節損傷	0	0	1 (0.5)	0
裂傷	1 (0.2)	0	0	0
靭帯捻挫	4 (0.9)	0	2 (0.9)	0
四肢損傷	0	0	1 (0.5)	0
下肢骨折	1 (0.2)	0	1 (0.5)	0
半月板損傷	4 (0.9)	0	0	0
肉離れ	3 (0.7)	0	3 (1.4)	0
爪損傷	1 (0.2)	0	0	0
過量投与	1 (0.2)	0	0	0
骨盤骨折	2 (0.5)	0	0	0
眼窩周囲血腫	1 (0.2)	0	0	0
処置後挫傷	1 (0.2)	0	0	0
処置後分泌物	1 (0.2)	0	0	0
処置後出血	1 (0.2)	0	0	0
術後発熱	1 (0.2)	0	0	0
処置による悪心	1 (0.2)	0	0	0
処置による疼痛	7 (1.6)	0	2 (0.9)	0
処置による嘔吐	1 (0.2)	0	0	0
放射線性肺臓炎	0	0	1 (0.5)	0
放射線皮膚損傷	1 (0.2)	0	1 (0.5)	0
肋骨骨折	5 (1.1)	0	2 (0.9)	0
交通事故	1 (0.2)	0	1 (0.5)	0
引っかき傷	1 (0.2)	1 (0.2)	0	0
漿液腫	1 (0.2)	0	0	0
皮膚擦過傷	5 (1.1)	0	1 (0.5)	0
脊椎圧迫骨折	1 (0.2)	0	0	0
脊椎骨折	0	0	1 (0.5)	0
熱傷	3 (0.7)	0	0	0
歯牙破折	7 (1.6)	1 (0.2)	3 (1.4)	0
腟裂傷	1 (0.2)	0	0	0
創傷	1 (0.2)	0	3 (1.4)	1 (0.5)
創部分泌	1 (0.2)	0	1 (0.5)	0
手首関節骨折	1 (0.2)	0	1 (0.5)	0
臨床検査	225 (50.7)	179 (40.3)	58 (26.1)	33 (14.9)
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	44 (9.9)	30 (6.8)	9 (4.1)	4 (1.8)
アミラーゼ増加	1 (0.2)	0	0	0

Table 20-9. 有害事象：AT 集団（A5481008 試験）

器官別大分類 基本語 MedDRA/J v18.1	パルボシクリブ＋レトロゾール (N=444)		プラセボ＋レトロゾール (N=222)	
	因果関係を問わない	治験薬と関連あり	因果関係を問わない	治験薬と関連あり
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	43 (9.7)	30 (6.8)	11 (5.0)	6 (2.7)
血中アルブミン減少	1 (0.2)	0	0	0
血中アルカリホスファターゼ増加	12 (2.7)	5 (1.1)	7 (3.2)	0
血中ビリルビン増加	4 (0.9)	1 (0.2)	3 (1.4)	3 (1.4)
血中カルシウム減少	1 (0.2)	0	0	0
血中コレステロール増加	1 (0.2)	0	0	0
血中クロール増加	0	0	1 (0.5)	0
血中クレアチニン減少	0	0	1 (0.5)	0
血中クレアチニン増加	21 (4.7)	7 (1.6)	6 (2.7)	0
血中ブドウ糖増加	0	0	1 (0.5)	1 (0.5)
血中乳酸脱水素酵素増加	2 (0.5)	1 (0.2)	0	0
血中マグネシウム減少	1 (0.2)	0	0	0
血中リン減少	1 (0.2)	1 (0.2)	0	0
血圧低下	1 (0.2)	0	0	0
拡張期血圧上昇	1 (0.2)	0	1 (0.5)	1 (0.5)
血圧上昇	2 (0.5)	0	1 (0.5)	0
収縮期血圧上昇	2 (0.5)	0	0	0
血中ナトリウム減少	1 (0.2)	1 (0.2)	0	0
血中尿素増加	4 (0.9)	1 (0.2)	3 (1.4)	2 (0.9)
尿中血陽性	1 (0.2)	0	0	0
体温上昇	4 (0.9)	1 (0.2)	0	0
心雑音	4 (0.9)	1 (0.2)	0	0
創傷培養陽性	1 (0.2)	0	0	0
ECOG パフォーマンスステータス悪化	2 (0.5)	0	1 (0.5)	0
心電図 QT 間隔	1 (0.2)	1 (0.2)	0	0
心電図 QT 延長	5 (1.1)	5 (1.1)	3 (1.4)	2 (0.9)
心電図 U 波異常	1 (0.2)	1 (0.2)	0	0
心電図異常	1 (0.2)	0	1 (0.5)	0
心電図再分極異常	6 (1.4)	0	0	0
上皮成長因子受容体減少	1 (0.2)	0	0	0
γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加	3 (0.7)	3 (0.7)	4 (1.8)	1 (0.5)
消化管ストーマ排液増加	1 (0.2)	0	0	0
グリコヘモグロビン増加	6 (1.4)	5 (1.1)	7 (3.2)	3 (1.4)
ヘマトクリット減少	2 (0.5)	2 (0.5)	0	0
ヘモグロビン減少	5 (1.1)	5 (1.1)	0	0
心拍数増加	0	0	2 (0.9)	0
肝酵素上昇	1 (0.2)	0	0	0
打聴診音減弱	1 (0.2)	0	0	0
眼圧上昇	1 (0.2)	0	0	0
リパーゼ増加	2 (0.5)	2 (0.5)	0	0
肝機能検査異常	1 (0.2)	1 (0.2)	0	0
リンパ球数減少	2 (0.5)	2 (0.5)	2 (0.9)	1 (0.5)
リンパ球数増加	1 (0.2)	0	0	0
平均赤血球容積増加	2 (0.5)	2 (0.5)	0	0
好中球数減少	87 (19.6)	83 (18.7)	7 (3.2)	6 (2.7)
血小板数減少	27 (6.1)	26 (5.9)	1 (0.5)	1 (0.5)
肺の理学的検査異常	2 (0.5)	0	0	0

Table 20-9. 有害事象：AT 集団（A5481008 試験）

	パルボシクリブ＋レトロゾール (N=444)		プラセボ＋レトロゾール (N=222)	
器官別大分類 基本語 MedDRA/J v18.1	因果関係を問わない	治験薬と関連あり	因果関係を問わない	治験薬と関連あり
赤血球数減少	3 (0.7)	3 (0.7)	0	0
トランスアミナーゼ上昇	3 (0.7)	3 (0.7)	0	0
視力検査異常	0	0	1 (0.5)	1 (0.5)
体重減少	23 (5.2)	7 (1.6)	10 (4.5)	3 (1.4)
体重増加	18 (4.1)	7 (1.6)	8 (3.6)	7 (3.2)
白血球数減少	72 (16.2)	71 (16.0)	4 (1.8)	3 (1.4)
白血球数増加	1 (0.2)	0	0	0
代謝および栄養障害	115 (25.9)	64 (14.4)	51 (23.0)	22 (9.9)
食欲障害	1 (0.2)	0	0	0
細胞死	1 (0.2)	0	0	0
食欲減退	66 (14.9)	44 (9.9)	20 (9.0)	10 (4.5)
脱水	9 (2.0)	1 (0.2)	1 (0.5)	0
葉酸欠乏	1 (0.2)	1 (0.2)	0	0
体液貯留	0	0	1 (0.5)	0
痛風	2 (0.5)	0	0	0
高カルシウム血症	5 (1.1)	2 (0.5)	4 (1.8)	2 (0.9)
高コレステロール血症	3 (0.7)	0	2 (0.9)	1 (0.5)
高血糖	2 (0.5)	0	7 (3.2)	1 (0.5)
高カリウム血症	13 (2.9)	9 (2.0)	4 (1.8)	2 (0.9)
高マグネシウム血症	2 (0.5)	0	0	0
高ナトリウム血症	1 (0.2)	1 (0.2)	0	0
過食	1 (0.2)	0	0	0
高リン酸塩血症	0	0	1 (0.5)	1 (0.5)
高トリグリセリド血症	1 (0.2)	0	0	0
高尿酸血症	2 (0.5)	1 (0.2)	0	0
低アルブミン血症	2 (0.5)	1 (0.2)	0	0
低カルシウム血症	11 (2.5)	4 (0.9)	5 (2.3)	1 (0.5)
低血糖	0	0	1 (0.5)	0
低カリウム血症	20 (4.5)	4 (0.9)	8 (3.6)	2 (0.9)
低マグネシウム血症	14 (3.2)	9 (2.0)	5 (2.3)	4 (1.8)
低ナトリウム血症	4 (0.9)	1 (0.2)	2 (0.9)	0
低リン酸血症	5 (1.1)	2 (0.5)	3 (1.4)	2 (0.9)
食欲亢進	1 (0.2)	1 (0.2)	1 (0.5)	1 (0.5)
多飲症	0	0	2 (0.9)	2 (0.9)
栄養障害	1 (0.2)	0	0	0
2 型糖尿病	1 (0.2)	1 (0.2)	0	0
ビタミン D 欠乏	1 (0.2)	0	1 (0.5)	0
筋骨格系および結合組織障害	280 (63.1)	150 (33.8)	147 (66.2)	82 (36.9)
関節痛	148 (33.3)	87 (19.6)	75 (33.8)	48 (21.6)
関節炎	5 (1.1)	1 (0.2)	4 (1.8)	2 (0.9)
関節障害	2 (0.5)	0	1 (0.5)	0
腋窩腫瘤	2 (0.5)	1 (0.2)	0	0
背部痛	96 (21.6)	17 (3.8)	48 (21.6)	13 (5.9)
骨痛	38 (8.6)	10 (2.3)	22 (9.9)	8 (3.6)
骨腫脹	1 (0.2)	1 (0.2)	1 (0.5)	1 (0.5)
滑液包炎	2 (0.5)	1 (0.2)	1 (0.5)	0
尾骨痛	1 (0.2)	0	0	0

Table 20-9. 有害事象：AT 集団（A5481008 試験）

器官別大分類 基本語 MedDRA/J v18.1	パルボシクリブ ＋レトロゾール (N=444) 因果関係を問わない	パルボシクリブ ＋レトロゾール (N=444) 治験薬と関連あり	プラセボ ＋レトロゾール (N=222) 因果関係を問わない	プラセボ ＋レトロゾール (N=222) 治験薬と関連あり
外骨腫	1 (0.2)	0	0	0
四肢拘縮	1 (0.2)	0	0	0
側腹部痛	4 (0.9)	0	2 (0.9)	1 (0.5)
鼡径部痛	5 (1.1)	1 (0.2)	5 (2.3)	0
出血性関節症	0	0	1 (0.5)	0
椎間板変性症	1 (0.2)	0	0	0
椎間板障害	0	0	1 (0.5)	0
椎間板突出	1 (0.2)	0	0	0
顎障害	1 (0.2)	0	0	0
関節滲出液	1 (0.2)	0	0	0
関節可動域低下	1 (0.2)	1 (0.2)	1 (0.5)	0
関節硬直	9 (2.0)	9 (2.0)	10 (4.5)	7 (3.2)
関節腫脹	6 (1.4)	2 (0.5)	4 (1.8)	1 (0.5)
四肢不快感	2 (0.5)	1 (0.2)	2 (0.9)	2 (0.9)
運動性低下	1 (0.2)	0	0	0
筋萎縮	0	0	1 (0.5)	0
筋拘縮	1 (0.2)	0	0	0
筋痙縮	37 (8.3)	16 (3.6)	12 (5.4)	8 (3.6)
筋緊張	1 (0.2)	1 (0.2)	1 (0.5)	1 (0.5)
筋攣縮	0	0	2 (0.9)	0
筋力低下	10 (2.3)	3 (0.7)	8 (3.6)	1 (0.5)
筋骨格系胸痛	25 (5.6)	5 (1.1)	9 (4.1)	0
筋骨格不快感	3 (0.7)	0	1 (0.5)	0
筋骨格痛	37 (8.3)	8 (1.8)	16 (7.2)	6 (2.7)
筋骨格硬直	5 (1.1)	3 (0.7)	6 (2.7)	6 (2.7)
筋肉痛	53 (11.9)	35 (7.9)	20 (9.0)	12 (5.4)
筋炎	1 (0.2)	0	0	0
頚部痛	23 (5.2)	5 (1.1)	10 (4.5)	3 (1.4)
結節性変形性関節症	1 (0.2)	0	0	0
骨炎	1 (0.2)	0	1 (0.5)	0
変形性関節症	6 (1.4)	0	2 (0.9)	1 (0.5)
骨端症	0	0	1 (0.5)	0
骨壊死	2 (0.5)	0	0	0
顎骨壊死	0	0	2 (0.9)	0
骨減少症	2 (0.5)	0	1 (0.5)	0
骨粗鬆症	0	0	1 (0.5)	1 (0.5)
骨硬化症	1 (0.2)	0	0	0
四肢痛	68 (15.3)	25 (5.6)	39 (17.6)	9 (4.1)
顎痛	12 (2.7)	1 (0.2)	5 (2.3)	1 (0.5)
膝蓋大腿関節痛症候群	1 (0.2)	0	0	0
病的骨折	2 (0.5)	0	0	0
関節周囲炎	1 (0.2)	0	2 (0.9)	0
骨膜炎	1 (0.2)	0	0	0
足底筋膜炎	2 (0.5)	0	2 (0.9)	1 (0.5)
恥骨痛	1 (0.2)	0	1 (0.5)	0
肩回旋筋腱板症候群	0	0	1 (0.5)	0
変形性脊椎症	1 (0.2)	0	2 (0.9)	1 (0.5)

Table 20-9. 有害事象：AT 集団（A5481008 試験）

器官別大分類 基本語 MedDRA/J v18.1	パルボシクリブ＋レトロゾール (N=444)		プラセボ＋レトロゾール (N=222)	
	因果関係を問わない	治験薬と関連あり	因果関係を問わない	治験薬と関連あり
脊椎痛	7 (1.6)	1 (0.2)	1 (0.5)	0
滑液嚢腫	2 (0.5)	0	1 (0.5)	1 (0.5)
全身性エリテマトーデス	1 (0.2)	0	0	0
顎関節症候群	0	0	1 (0.5)	0
腱炎	5 (1.1)	1 (0.2)	1 (0.5)	0
弾発指	2 (0.5)	1 (0.2)	3 (1.4)	2 (0.9)
開口障害	0	0	1 (0.5)	0
上肢腫瘤	1 (0.2)	0	0	0
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）	19 (4.3)	1 (0.2)	14 (6.3)	0
急性白血病	0	0	1 (0.5)	0
基底細胞癌	1 (0.2)	0	0	0
骨新生物	1 (0.2)	1 (0.2)	0	0
乳房新生物	0	0	1 (0.5)	0
子宮頚部癌	0	0	1 (0.5)	0
子宮内膜癌	0	0	1 (0.5)	0
眼の母斑	1 (0.2)	0	0	0
線維性組織球腫	1 (0.2)	0	0	0
皮膚血管腫	1 (0.2)	0	0	0
良性毛包腫瘍	1 (0.2)	0	0	0
感染性新生物	0	0	1 (0.5)	0
悪性黒色腫	3 (0.7)	0	0	0
メラノサイト性母斑	2 (0.5)	0	0	0
転移部痛	3 (0.7)	0	0	0
骨髄異形成症候群	1 (0.2)	0	0	0
皮膚の新生物	0	0	4 (1.8)	0
卵巣胚細胞良性奇形腫	1 (0.2)	0	0	0
乳頭様甲状腺癌	0	0	1 (0.5)	0
咽頭新生物	1 (0.2)	0	0	0
脂漏性角化症	1 (0.2)	0	2 (0.9)	0
皮膚乳頭腫	0	0	1 (0.5)	0
甲状腺新生物	1 (0.2)	0	0	0
子宮平滑筋腫	0	0	1 (0.5)	0
外陰新生物	1 (0.2)	0	0	0
神経系障害	217 (48.9)	124 (27.9)	93 (41.9)	47 (21.2)
味覚消失	2 (0.5)	0	0	0
健忘	3 (0.7)	0	3 (1.4)	1 (0.5)
失語症	2 (0.5)	0	1 (0.5)	0
失声症	2 (0.5)	0	1 (0.5)	0
運動失調	0	0	1 (0.5)	0
平衡障害	1 (0.2)	0	1 (0.5)	1 (0.5)
灼熱感	3 (0.7)	1 (0.2)	2 (0.9)	1 (0.5)
頚動脈狭窄	1 (0.2)	0	0	0
手根管症候群	1 (0.2)	0	0	0
馬尾症候群	0	0	1 (0.5)	0
脳出血	1 (0.2)	0	0	0
脳血管発作	1 (0.2)	0	0	0

Table 20-9. 有害事象：AT 集団（A5481008 試験）

器官別大分類 基本語 MedDRA/J v18.1	パルボシクリブ ＋レトロゾール (N=444)		プラセボ ＋レトロゾール (N=222)	
	因果関係を問わない	治験薬と関連あり	因果関係を問わない	治験薬と関連あり
認知障害	2 (0.5)	2 (0.5)	1 (0.5)	1 (0.5)
協調運動異常	0	0	1 (0.5)	0
注意力障害	4 (0.9)	3 (0.7)	0	0
浮動性めまい	63 (14.2)	27 (6.1)	33 (14.9)	15 (6.8)
体位性めまい	0	0	2 (0.9)	0
異常感覚	2 (0.5)	2 (0.5)	1 (0.5)	0
構語障害	3 (0.7)	0	0	0
味覚異常	45 (10.1)	37 (8.3)	11 (5.0)	9 (4.1)
ジストニア	0	0	1 (0.5)	0
顔面神経障害	1 (0.2)	0	0	0
頭部不快感	1 (0.2)	0	1 (0.5)	1 (0.5)
頭痛	95 (21.4)	37 (8.3)	58 (26.1)	23 (10.4)
不全片麻痺	2 (0.5)	1 (0.2)	0	0
感覚鈍麻	21 (4.7)	7 (1.6)	3 (1.4)	0
味覚減退	0	0	1 (0.5)	0
筋緊張低下	1 (0.2)	0	0	0
記憶障害	7 (1.6)	4 (0.9)	5 (2.3)	1 (0.5)
片頭痛	3 (0.7)	2 (0.5)	3 (1.4)	0
運動機能障害	1 (0.2)	0	0	0
不随意性筋収縮	2 (0.5)	0	0	0
神経系障害	1 (0.2)	0	0	0
神経痛	7 (1.6)	2 (0.5)	5 (2.3)	1 (0.5)
末梢性ニューロパチー	18 (4.1)	8 (1.8)	8 (3.6)	3 (1.4)
錯感覚	20 (4.5)	11 (2.5)	8 (3.6)	4 (1.8)
嗅覚錯誤	1 (0.2)	1 (0.2)	0	0
末梢性運動ニューロパチー	2 (0.5)	1 (0.2)	0	0
末梢性感覚ニューロパチー	11 (2.5)	5 (1.1)	3 (1.4)	0
腓骨神経麻痺	1 (0.2)	0	1 (0.5)	0
多発ニューロパチー	1 (0.2)	0	1 (0.5)	0
失神寸前の状態	1 (0.2)	0	2 (0.9)	0
神経根痛	0	0	1 (0.5)	0
神経根障害	0	0	1 (0.5)	0
下肢静止不能症候群	3 (0.7)	0	0	0
坐骨神経痛	4 (0.9)	0	5 (2.3)	0
痙攣発作	1 (0.2)	0	0	0
感覚障害	2 (0.5)	1 (0.2)	0	0
副鼻腔炎に伴う頭痛	2 (0.5)	0	2 (0.9)	0
傾眠	3 (0.7)	1 (0.2)	0	0
会話障害	0	0	1 (0.5)	0
失神	8 (1.8)	2 (0.5)	3 (1.4)	1 (0.5)
血栓性脳梗塞	1 (0.2)	0	0	0
一過性脳虚血発作	1 (0.2)	0	0	0
振戦	7 (1.6)	3 (0.7)	1 (0.5)	0
視野欠損	2 (0.5)	1 (0.2)	0	0
精神障害	134 (30.2)	47 (10.6)	65 (29.3)	17 (7.7)
適応障害	1 (0.2)	0	0	0
感情不安定	2 (0.5)	1 (0.2)	0	0

Table 20-9. 有害事象：AT 集団（A5481008 試験）

器官別大分類 基本語 MedDRA/J v18.1	パルボシクリブ＋レトロゾール (N=444)		プラセボ＋レトロゾール (N=222)	
	因果関係を問わない	治験薬と関連あり	因果関係を問わない	治験薬と関連あり
激越	2 (0.5)	1 (0.2)	2 (0.9)	0
怒り	1 (0.2)	1 (0.2)	0	0
不安	36 (8.1)	5 (1.1)	25 (11.3)	4 (1.8)
不安障害	1 (0.2)	0	0	0
錯乱状態	6 (1.4)	2 (0.5)	4 (1.8)	1 (0.5)
抑うつ気分	7 (1.6)	1 (0.2)	4 (1.8)	1 (0.5)
うつ病	34 (7.7)	6 (1.4)	20 (9.0)	6 (2.7)
不快気分	1 (0.2)	1 (0.2)	0	0
推理力低下	0	0	1 (0.5)	1 (0.5)
不眠症	66 (14.9)	24 (5.4)	26 (11.7)	7 (3.2)
易刺激性	2 (0.5)	2 (0.5)	0	0
リビドー減退	3 (0.7)	2 (0.5)	0	0
精神障害	1 (0.2)	0	0	0
精神状態変化	1 (0.2)	0	0	0
気分変化	5 (1.1)	4 (0.9)	4 (1.8)	1 (0.5)
気分動揺	3 (0.7)	1 (0.2)	0	0
神経過敏	1 (0.2)	0	1 (0.5)	0
悪夢	1 (0.2)	0	0	0
パニック発作	1 (0.2)	0	0	0
心身症	0	0	1 (0.5)	0
落ち着きのなさ	0	0	1 (0.5)	0
睡眠障害	3 (0.7)	2 (0.5)	3 (1.4)	2 (0.9)
ストレス	0	0	1 (0.5)	0
涙ぐむ	2 (0.5)	1 (0.2)	1 (0.5)	0
緊張	0	0	1 (0.5)	0
腎および尿路障害	38 (8.6)	11 (2.5)	20 (9.0)	4 (1.8)
急性腎不全	4 (0.9)	2 (0.5)	0	0
膀胱脱	1 (0.2)	0	0	0
膀胱痙縮	1 (0.2)	0	0	0
尿管結石	1 (0.2)	0	0	0
非感染性膀胱炎	2 (0.5)	2 (0.5)	3 (1.4)	0
排尿困難	6 (1.4)	2 (0.5)	3 (1.4)	1 (0.5)
遺尿	1 (0.2)	0	0	0
血尿	5 (1.1)	2 (0.5)	1 (0.5)	0
水腎症	3 (0.7)	0	1 (0.5)	0
排尿異常	1 (0.2)	0	0	0
尿意切迫	0	0	1 (0.5)	0
腎結石症	0	0	1 (0.5)	0
中毒性ネフロパシー	1 (0.2)	0	0	0
夜間頻尿	1 (0.2)	0	0	0
頻尿	10 (2.3)	2 (0.5)	3 (1.4)	0
多尿	0	0	1 (0.5)	1 (0.5)
腎不全	3 (0.7)	2 (0.5)	3 (1.4)	1 (0.5)
腎機能障害	2 (0.5)	0	0	0
腎臓痛	3 (0.7)	0	0	0
腎尿細管壊死	0	0	1 (0.5)	0
鹿角状結石	1 (0.2)	0	1 (0.5)	0

Table 20-9. 有害事象：AT 集団（A5481008 試験）

	パルボシクリブ＋レトロゾール (N=444)		プラセボ＋レトロゾール (N=222)	
器官別大分類 基本語 MedDRA/J v18.1	因果関係を問わない	治験薬と関連あり	因果関係を問わない	治験薬と関連あり
尿失禁	3 (0.7)	1 (0.2)	1 (0.5)	0
尿閉	3 (0.7)	0	0	0
尿路閉塞	3 (0.7)	0	0	0
尿路痛	1 (0.2)	1 (0.2)	0	0
尿臭異常	0	0	2 (0.9)	1 (0.5)
生殖系および乳房障害	63 (14.2)	29 (6.5)	24 (10.8)	8 (3.6)
子宮付属器痛	1 (0.2)	0	0	0
萎縮性外陰腟炎	1 (0.2)	1 (0.2)	0	0
乳房障害	0	0	1 (0.5)	0
乳房線維化	0	0	1 (0.5)	0
乳房血腫	1 (0.2)	0	0	0
乳房出血	0	0	1 (0.5)	0
乳房炎症	1 (0.2)	0	0	0
乳房腫瘤	2 (0.5)	0	0	0
乳房壊死	0	0	1 (0.5)	0
乳房浮腫	1 (0.2)	0	2 (0.9)	0
乳房痛	17 (3.8)	1 (0.2)	7 (3.2)	2 (0.9)
乳房腫脹	1 (0.2)	0	0	0
乳房圧痛	1 (0.2)	0	1 (0.5)	1 (0.5)
乳房潰瘍形成	1 (0.2)	0	0	0
性交困難	1 (0.2)	1 (0.2)	2 (0.9)	2 (0.9)
子宮内膜肥厚	1 (0.2)	0	1 (0.5)	0
女性生殖器瘙	1 (0.2)	1 (0.2)	0	0
閉経期症状	1 (0.2)	1 (0.2)	0	0
卵巣嚢胞	1 (0.2)	0	0	0
骨盤底筋力低下	1 (0.2)	0	0	0
骨盤痛	3 (0.7)	1 (0.2)	4 (1.8)	1 (0.5)
会陰発疹	1 (0.2)	1 (0.2)	0	0
子宮頚部潰瘍	1 (0.2)	0	0	0
子宮腟脱	1 (0.2)	0	0	0
腟分泌物	2 (0.5)	1 (0.2)	2 (0.9)	0
腟出血	9 (2.0)	7 (1.6)	3 (1.4)	1 (0.5)
腟の炎症	2 (0.5)	1 (0.2)	0	0
腟潰瘍	2 (0.5)	1 (0.2)	0	0
外陰部障害	1 (0.2)	1 (0.2)	1 (0.5)	0
外陰腟不快感	1 (0.2)	1 (0.2)	1 (0.5)	1 (0.5)
外陰腟乾燥	15 (3.4)	13 (2.9)	2 (0.9)	2 (0.9)
外陰腟そう痒症	2 (0.5)	0	0	0
呼吸器，胸郭および縦隔障害	220 (49.5)	70 (15.8)	89 (40.1)	22 (9.9)
アレルギー性咳嗽	2 (0.5)	0	0	0
無呼吸	1 (0.2)	0	0	0
喘息	0	0	1 (0.5)	0
無気肺	1 (0.2)	0	0	0
慢性気管支炎	1 (0.2)	0	0	0
気管支痙攣	0	0	1 (0.5)	0
カタル	4 (0.9)	0	1 (0.5)	0
慢性閉塞性肺疾患	1 (0.2)	0	0	0

Table 20-9. 有害事象：AT 集団（A5481008 試験）

器官別大分類 基本語 MedDRA/J v18.1	パルボシクリブ＋レトロゾール (N=444)		プラセボ＋レトロゾール (N=222)	
	因果関係を問わない	治験薬と関連あり	因果関係を問わない	治験薬と関連あり
咳嗽	111 (25.0)	14 (3.2)	42 (18.9)	10 (4.5)
咽喉乾燥	3 (0.7)	1 (0.2)	0	0
発声障害	8 (1.8)	2 (0.5)	1 (0.5)	0
呼吸困難	66 (14.9)	10 (2.3)	30 (13.5)	5 (2.3)
労作性呼吸困難	14 (3.2)	2 (0.5)	7 (3.2)	2 (0.9)
肺気腫	0	0	1 (0.5)	0
鼻出血	41 (9.2)	28 (6.3)	14 (6.3)	6 (2.7)
喀血	1 (0.2)	0	0	0
しゃっくり	2 (0.5)	0	0	0
低酸素症	0	0	1 (0.5)	0
高粘稠性上気道分泌物	1 (0.2)	0	0	0
間質性肺疾患	1 (0.2)	1 (0.2)	0	0
喉頭の炎症	1 (0.2)	1 (0.2)	1 (0.5)	0
喉頭痛	1 (0.2)	0	0	0
肺嚢胞	0	0	1 (0.5)	1 (0.5)
鼻閉	16 (3.6)	2 (0.5)	7 (3.2)	1 (0.5)
鼻部不快感	1 (0.2)	1 (0.2)	0	0
鼻部障害	2 (0.5)	2 (0.5)	0	0
鼻乾燥	9 (2.0)	4 (0.9)	1 (0.5)	1 (0.5)
鼻の炎症	2 (0.5)	2 (0.5)	0	0
鼻粘膜障害	1 (0.2)	1 (0.2)	0	0
鼻閉塞	1 (0.2)	0	0	0
鼻浮腫	2 (0.5)	0	0	0
口腔咽頭不快感	0	0	1 (0.5)	1 (0.5)
口腔咽頭痛	41 (9.2)	7 (1.6)	7 (3.2)	0
咽頭の炎症	0	0	1 (0.5)	0
胸水	12 (2.7)	1 (0.2)	3 (1.4)	1 (0.5)
胸膜炎	5 (1.1)	0	0	0
胸膜痛	2 (0.5)	0	1 (0.5)	0
肺臓炎	1 (0.2)	1 (0.2)	1 (0.5)	0
気胸	2 (0.5)	0	0	0
湿性咳嗽	12 (2.7)	2 (0.5)	8 (3.6)	0
肺塞栓症	7 (1.6)	1 (0.2)	5 (2.3)	1 (0.5)
肺線維症	1 (0.2)	1 (0.2)	0	0
肺水腫	1 (0.2)	0	0	0
ラ音	1 (0.2)	0	0	0
呼吸障害	2 (0.5)	0	0	0
呼吸不全	1 (0.2)	0	1 (0.5)	0
呼吸器症状	1 (0.2)	0	0	0
気道うっ血	2 (0.5)	0	0	0
鼻痛	1 (0.2)	0	0	0
アレルギー性鼻炎	8 (1.8)	0	3 (1.4)	0
鼻漏	19 (4.3)	4 (0.9)	4 (1.8)	0
副鼻腔うっ血	5 (1.1)	0	0	0
副鼻腔ポリープ	1 (0.2)	0	0	0
睡眠時無呼吸症候群	1 (0.2)	0	0	0
くしゃみ	0	0	2 (0.9)	0

Table 20-9. 有害事象：AT 集団（A5481008 試験）

	パルボシクリブ＋レトロゾール (N=444)		プラセボ＋レトロゾール (N=222)	
器官別大分類 基本語 MedDRA/J v18.1	因果関係を問わない	治験薬と関連あり	因果関係を問わない	治験薬と関連あり
変色痰	0	0	2 (0.9)	0
咽喉刺激感	2 (0.5)	0	1 (0.5)	0
扁桃結石	1 (0.2)	1 (0.2)	0	0
気管軟化症	0	0	1 (0.5)	0
上気道うっ血	1 (0.2)	0	2 (0.9)	0
上気道咳症候群	9 (2.0)	1 (0.2)	1 (0.5)	0
喘鳴	5 (1.1)	0	1 (0.5)	0
皮膚および皮下組織障害	245 (55.2)	204 (45.9)	87 (39.2)	57 (25.7)
ざ瘡	4 (0.9)	2 (0.5)	2 (0.9)	2 (0.9)
日光角化症	1 (0.2)	0	1 (0.5)	0
脱毛症	146 (32.9)	140 (31.5)	35 (15.8)	34 (15.3)
水疱	3 (0.7)	0	1 (0.5)	0
皮膚エリテマトーデス	1 (0.2)	0	0	0
皮膚嚢腫	0	0	1 (0.5)	0
皮膚炎	6 (1.4)	4 (0.9)	2 (0.9)	0
ざ瘡様皮膚炎	3 (0.7)	2 (0.5)	0	0
アレルギー性皮膚炎	1 (0.2)	0	1 (0.5)	0
アトピー性皮膚炎	1 (0.2)	0	0	0
接触性皮膚炎	3 (0.7)	0	0	0
皮膚乾燥	55 (12.4)	41 (9.2)	13 (5.9)	11 (5.0)
斑状出血	4 (0.9)	0	1 (0.5)	0
湿疹	5 (1.1)	1 (0.2)	1 (0.5)	0
紅斑	8 (1.8)	4 (0.9)	9 (4.1)	5 (2.3)
毛質異常	2 (0.5)	2 (0.5)	0	0
多汗症	12 (2.7)	9 (2.0)	1 (0.5)	0
過角化	2 (0.5)	0	0	0
扁平苔癬	0	0	1 (0.5)	1 (0.5)
硬化性苔癬	0	0	1 (0.5)	0
斑	1 (0.2)	1 (0.2)	0	0
睫毛眉毛脱落症	1 (0.2)	1 (0.2)	0	0
汗疹	1 (0.2)	1 (0.2)	1 (0.5)	1 (0.5)
爪床出血	1 (0.2)	1 (0.2)	0	0
爪床障害	1 (0.2)	1 (0.2)	0	0
爪変色	1 (0.2)	0	0	0
爪の障害	15 (3.4)	11 (2.5)	3 (1.4)	2 (0.9)
爪ジストロフィー	1 (0.2)	1 (0.2)	1 (0.5)	0
爪線状隆起	6 (1.4)	3 (0.7)	0	0
爪毒性	2 (0.5)	2 (0.5)	0	0
寝汗	13 (2.9)	12 (2.7)	4 (1.8)	3 (1.4)
爪痛	1 (0.2)	0	0	0
爪破損	5 (1.1)	4 (0.9)	3 (1.4)	2 (0.9)
爪甲離床症	3 (0.7)	3 (0.7)	2 (0.9)	2 (0.9)
爪甲脱落症	2 (0.5)	1 (0.2)	0	0
皮膚疼痛	6 (1.4)	4 (0.9)	3 (1.4)	1 (0.5)
手掌紅斑	1 (0.2)	0	0	0
手掌・足底発赤知覚不全症候群	9 (2.0)	9 (2.0)	0	0
丘疹	1 (0.2)	1 (0.2)	1 (0.5)	1 (0.5)

Table 20-9. 有害事象：AT 集団（A5481008 試験）

	パルボシクリブ＋レトロゾール (N=444)		プラセボ＋レトロゾール (N=222)	
器官別大分類 基本語 MedDRA/J v18.1	因果関係を問わない	治験薬と関連あり	因果関係を問わない	治験薬と関連あり
点状出血	1 (0.2)	0	0	0
光線過敏性反応	1 (0.2)	0	0	0
痒疹	1 (0.2)	0	0	0
そう痒症	39 (8.8)	26 (5.9)	8 (3.6)	5 (2.3)
全身性そう痒症	2 (0.5)	1 (0.2)	3 (1.4)	3 (1.4)
乾癬	0	0	1 (0.5)	0
発疹	61 (13.7)	37 (8.3)	22 (9.9)	9 (4.1)
紅斑性皮疹	2 (0.5)	1 (0.2)	0	0
毛孔性皮疹	1 (0.2)	1 (0.2)	0	0
全身性皮疹	2 (0.5)	2 (0.5)	0	0
斑状皮疹	3 (0.7)	2 (0.5)	0	0
斑状丘疹状皮疹	7 (1.6)	5 (1.1)	2 (0.9)	2 (0.9)
丘疹性皮疹	4 (0.9)	3 (0.7)	0	0
そう痒性皮疹	3 (0.7)	2 (0.5)	2 (0.9)	1 (0.5)
酒さ	0	0	1 (0.5)	0
痂皮	1 (0.2)	0	0	0
瘢痕痛	1 (0.2)	0	1 (0.5)	0
皮膚萎縮	1 (0.2)	1 (0.2)	0	0
皮膚変色	3 (0.7)	1 (0.2)	1 (0.5)	0
皮膚障害	2 (0.5)	1 (0.2)	3 (1.4)	0
皮膚剥脱	3 (0.7)	1 (0.2)	0	0
皮膚亀裂	3 (0.7)	3 (0.7)	2 (0.9)	1 (0.5)
皮膚色素過剰	0	0	1 (0.5)	1 (0.5)
皮膚肥厚	1 (0.2)	1 (0.2)	1 (0.5)	0
皮膚病変	11 (2.5)	4 (0.9)	4 (1.8)	1 (0.5)
皮膚腫瘤	4 (0.9)	0	0	0
皮膚浮腫	1 (0.2)	0	0	0
皮膚潰瘍	5 (1.1)	1 (0.2)	0	0
うっ滞性皮膚炎	1 (0.2)	0	0	0
顔面腫脹	1 (0.2)	0	0	0
中毒性皮疹	1 (0.2)	1 (0.2)	0	0
裂毛	1 (0.2)	1 (0.2)	0	0
蕁麻疹	6 (1.4)	4 (0.9)	3 (1.4)	1 (0.5)
外科および内科処置	3 (0.7)	0	0	0
副鼻腔手術	3 (0.7)	0	0	0
血管障害	135 (30.4)	95 (21.4)	86 (38.7)	66 (29.7)
動脈瘤	1 (0.2)	1 (0.2)	0	0
血管障害	0	0	1 (0.5)	0
深部静脈血栓症	4 (0.9)	3 (0.7)	1 (0.5)	0
塞栓症	1 (0.2)	0	1 (0.5)	0
本態性高血圧症	0	0	1 (0.5)	0
潮紅	7 (1.6)	5 (1.1)	2 (0.9)	2 (0.9)
血腫	2 (0.5)	0	2 (0.9)	0
出血	0	0	1 (0.5)	0
ほてり	93 (20.9)	79 (17.8)	68 (30.6)	62 (27.9)
充血	2 (0.5)	1 (0.2)	0	0
高血圧	28 (6.3)	5 (1.1)	21 (9.5)	3 (1.4)

Table 20-9. 有害事象：AT 集団（A5481008 試験）

器官別大分類 基本語 MedDRA/J v18.1	パルボシクリブ＋レトロゾール (N=444)		プラセボ＋レトロゾール (N=222)	
	因果関係を問わない	治験薬と関連あり	因果関係を問わない	治験薬と関連あり
低血圧	2 (0.5)	0	1 (0.5)	0
間欠性跛行	1 (0.2)	0	0	0
不安定血圧	1 (0.2)	0	0	0
リンパ浮腫	9 (2.0)	1 (0.2)	4 (1.8)	0
リンパうっ滞	1 (0.2)	0	0	0
起立性低血圧	1 (0.2)	0	0	0
末梢血管塞栓症	1 (0.2)	1 (0.2)	0	0
末梢静脈疾患	3 (0.7)	1 (0.2)	0	0
骨盤静脈血栓症	0	0	1 (0.5)	0
血栓後症候群	1 (0.2)	0	0	0
側頭動脈炎	1 (0.2)	0	0	0
血栓性静脈炎	2 (0.5)	0	0	0
表在性血栓性静脈炎	1 (0.2)	0	0	0
静脈瘤	2 (0.5)	0	1 (0.5)	0
血管痛	1 (0.2)	0	0	0

引用：治験総括報告書 Table 14.3.1.1.2, Table 14.3.1.2.1.4 例数（%）
AT = as-treated

21. A5481023 試験（評価資料：5.3.5.1.3）

治験の標題：内分泌療法に抵抗性を示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

21.1. 試験概要

治験実施施設：全 17 ヵ国 144 施設［オーストラリア（11 施設），ベルギー（11 施設），カナダ（11 施設），ドイツ（2 施設），アイルランド（1 施設），イタリア（9 施設），日本（8 施設），オランダ（6 施設），ポルトガル（2 施設），ルーマニア（4 施設），ロシア（5 施設），韓国（5 施 設），台湾（2 施設），トルコ（1 施設），ウクライナ（6 施設），英国（4 施設），米国（56 施設）］

公表文献：Turner NC, Ro J, André F, et al. Palbociclib in Hormone-Receptor–Positive Advanced Breast Cancer. N Engl J Med. 2015;373(3):209-19.

治験期間：2013 年 9 月 26 日～2014 年 12 月 5 日（データカットオフ日）

開発段階：第 3 相

21.1.1. 目的

主要目的：

- 内分泌療法を受け，疾患進行を認めたホルモン受容体（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。

副次目的：

- 抗腫瘍活性に関する指標［PFS，奏効（OR），奏効期間（DR），臨床的有用性（CBR）を含む］を投与群間で比較する。
- 安全性および忍容性を投与群間で比較する。
- フルベストラント（±ゴセレリン）併用投与時のパルボシクリブのトラフ濃度を，過去に得られたパルボシクリブのデータと比較し評価する。
- パルボシクリブ併用時と非併用時のフルベストラントおよびゴセレリンのトラフ濃度を比較する。
- 本患者集団におけるパルボシクリブの曝露量と有効性／安全性所見との関係を探索する。
- 患者報告アウトカム（PRO）を投与群間で比較する。

- 腫瘍における細胞周期，薬剤標的ならびに腫瘍感受性または腫瘍抵抗性に関連する遺伝子の変異，タンパク質およびリボ核酸（RNA）の発現の変化を明らかにする。

- 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サブグループ解析を実施する。

21.1.2. 治験デザイン

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 陰性の転移乳癌女性患者を対象としてフルベストラント単剤投与に対するパルボシクリブ＋フルベストラント（フェソロデックス®）併用投与の優越性を検証することを主要目的とした，多施設，無作為化（2：1 の割付比），二重盲検，プラセボ対照，並行群間比較，国際共同第 3 相試験として実施した。安全性についても投与群間で比較した。閉経前および閉経周辺期の女性には黄体形成ホルモン放出ホルモン（LHRH）作動薬であるゴセレリン（ゾラデックス®またはジェネリック）も併用投与することとした。

約 417 例を 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（約 278 例，試験群）またはプラセボ＋フルベストラント投与群（約 139 例，対照群）のいずれかに無作為に割り付けることとした。

次の層別因子による層別無作為割り付けを実施した：過去に実施したホルモン療法に対する感受性（あり vs.なし），治験組入れ時点の閉経状態（閉経前／閉経周辺期 vs.閉経後）および内臓転移（あり vs.なし）。内蔵転移は肺，肝，脳，胸膜および腹膜転移とした。過去に実施したホルモン療法に対する感受性を次のいずれかに該当する場合と定義した：（i）転移腫瘍に対する少なくとも 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 SD）が確認された，または（ii）再発前に術後ホルモン療法が 24 ヵ月以上行われた[a]。

本治験は，無作為割り付け前 28 日以内のスクリーニング，治験薬の投与期間（1 サイクルは 28 日とした），投与終了時の来院および追跡調査期間から構成された。追跡調査期間では，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。

各サイクル（1 サイクル 28 日）では，パルボシクリブまたはプラセボを 1 日 1 回 21 日間経口投与し，その後 7 日間休薬することとした。サイクル 1 では，フルベストラントを第 1 日と第 15 日，その後はサイクル 1 第 1 日から起算して 28 日（±7 日）ごとに筋肉内投与することとした。閉経前または閉経周辺期の女性は，治験薬投与の 4 週間以上前にゴセレリンまたは代替の LHRH 作動薬の投与を開始し，治験薬投与期間中はゴセレリンを 28 日ごとに皮下投与し，卵巣機能を継続して抑制した。

患者は，疾患進行，病状悪化，許容できない毒性，死亡または同意撤回のいずれかが最初に発生するまで，割り付けられた群の投与を受けた。

[a] 治験総括報告書 9.1 項より追記

PFS については，盲検下独立中央評価（BICR）も実施し，治験責任医師判定による PFS と比較した。

予定被験者数：約 417 例

21.1.3. 診断および組み入れ基準

21.1.3.1. 組み入れ基準[a]

以下の組み入れ基準をすべて満たす患者を組み入れることとした。

1. 以下のいずれかに該当する 18 歳以上の女性

   閉経後（以下の基準の少なくとも 1 つを満たす）

   - 60 歳以上
   - 60 歳未満であり，規則的月経が 12 ヵ月以上停止しており，病理学的または生理学的原因が他にない。また，血清中のエストラジオールおよび卵胞刺激ホルモン（FSH）の値が閉経後女性における検査基準値範囲内である。
   - 両側卵巣摘出術を受けた記録がある。
   - 卵巣機能不全が医学的に確認されている。

   閉経前／閉経周辺期（閉経後の基準を満たしていない）

   - 閉経前／閉経周辺期の女性は，LHRH 作動薬であるゴセレリンによる治療に適している場合に参加を許可した。ゴセレリンまたは代替の LHRH 作動薬による治療は無作為割り付けの 4 週間以上前に開始していることとした。患者が治験参加前に代替の LHRH 作動薬を投与されていた場合，本治験期間中はゴセレリンに変更することとした。

2. 組織学的または細胞学的に，転移または局所進行乳癌と診断されており，根治目的の切除または放射線療法が適さない。

3. 各国の標準的なアッセイ法により，直近の腫瘍生検組織（骨病変のみを除く，下記参照）においてエストロゲン受容体（ER）陽性またはプロゲステロン受容体（PR）陽性の腫瘍（染色細胞の 1%以上が陽性）が確認されている。

4. 各治験実施医療機関における検査方法により，直近の腫瘍生検において HER2 陰性の腫瘍が確認されている。HER2 陰性腫瘍は，免疫組織化学染色スコア 0/1＋，または in situ ハイブリダイゼーション［FISH（fluorescent in situ hybridization）/CISH（chromogenic in situ hybridization）/SISH（silver fluorescent in situ hybridization）/DISH（dual fluorescent in situ hybridization）］に

[a] 治験総括報告書 9.3.1 項より追記

て陰性［HER2/17 番染色体セントロメア領域プローブ（CEP17）比が 2 未満もしくは単一プローブ評価で HER2 のコピー数が 4 未満］と定義した。

5. 以下の治療歴に関する基準を満たす患者

   - アロマターゼ阻害薬（閉経後の場合）またタモキシフェン（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，または

   - 過去に受けた進行・転移乳癌に対するアロマターゼ阻害薬（閉経後の場合），または進行・転移乳癌に対する内分泌療法（閉経前／閉経周辺期の場合）の治療期間中または終了後 1 ヵ月以内に疾患進行を認めた。

   - 内分泌療法に加えて，進行・転移乳癌に対する 1 レジメンの化学療法歴は許容された。

6. 各地域の規制により禁止されている場合を除き，すべての患者は再発または転移時に採取したホルマリン固定パラフィン包埋（FFPE）組織検体の提供に同意し，かつ提供可能な状態でなければならないこととした。再発または転移時に採取した組織検体が提出できない場合は，新たに生検を実施することを必要とした。例外として骨病変のみを有する患者については，過去に採取した組織検体のみの提供を許容した。3 年以内に手術を受け（ただし，術前補助化学療法を受けた場合は除く），術後補助療法中に再発した患者は，その手術で採取した腫瘍検体を提供することも可能とした。

7. 固形がんの効果判定規準（RECIST）version 1.1 で定義された測定可能病変を有する，または骨病変のみを有する患者。骨転移病変のみを有する患者は，コンピュータ断層撮影法（CT）または磁気共鳴画像法（MRI）で適切に評価できる溶骨性病変または溶骨性造骨性混合病変を有していなければならないこととした。骨転移病変のみで，かつ造骨性のみである場合は不適格とした。放射線治療または他の局所療法を実施した腫瘍病変については，治療終了後に治療部位の進行が明確に記録されている場合に限り測定可能病変とみなした。

8. Eastern Cooperative Oncology Group（ECOG）パフォーマンス・ステータスが 0～1

9. 以下に定義する適切な臓器機能および骨髄機能を有する患者：

   - 絶対好中球数：1,500/mm^3（1.5×10^9/L）以上

   - 血小板数：100,000/mm^3（100×10^9/L）以上

   - ヘモグロビン：9 g/dL（90 g/L）以上

   - 血清クレアチニン：基準値上限（ULN）の 1.5 倍以下，または治験実施医療機関の標準的方法を用いて算出したクレアチニン・クリアランス推定値が 60 mL/min 以上

   - 総血清ビリルビン：ULN の 1.5 倍以下（ジルベール症候群の場合は ULN の 3 倍未満）

   - アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ（AST）またはアラニン・アミノトランスフェラーゼ（ALT）：ULN の 3 倍以下（肝転移がある場合は ULN の 5 倍以下）

- アルカリホスファターゼ：ULN の 2.5 倍以下（骨転移または肝転移がある場合は ULN の 5 倍以下）

10. 過去に実施した抗癌治療または外科的処置の急性毒性がすべて米国国立がん研究所（NCI）の有害事象共通用語規準（CTCAE）のグレード 1 以下にまで回復していること（脱毛症を除く）

11. 本治験に関する適切な情報が患者（または法的に認められた代諾者）にすべて伝えられ，同意文書に患者本人（または法的に認められた代諾者）による署名および日付が記入されていること

12. 予定されている来院，治療計画，臨床検査およびその他の治験実施手順に従う意思および能力を有する患者

21.1.3.2. 除外基準[a]

以下のいずれかに該当する患者は組み入れないこととした。

1. サイクリン依存性キナーゼ（CDK）阻害薬，フルベストラント，エベロリムス，または phosphoinositide 3-kinase（PI3K）-mammalian target of rapamycin（mTOR）経路を阻害する作用機序を有する薬剤による治療歴のある患者

2. 短期的に生命を脅かす合併症を発症するリスクがある，進行／転移性，症候性の内臓への伸展を認める患者［コントロール不良な大量の貯留液（胸水，心嚢液，腹水）を認める患者，肺リンパ管炎および肝病変の割合が肝臓の 50%を超える患者を含む］

3. 臨床症状，脳浮腫または進行性の増悪などが認められる，活動性でコントロール不良または症候性の中枢神経系（CNS）転移，癌性髄膜炎または軟髄膜疾患が確認された患者。CNS 転移または脊髄圧迫の病歴がある患者については，確実に治療されており（例えば，放射線治療，定位脳手術），無作為割り付け前 4 週間以上にわたって抗痙攣薬およびステロイドを投与せずに臨床的に安定している患者は適格とした。

4. 強力なチトクローム P450（CYP）3A4 阻害作用があることが知られている薬剤または食物，強力な CYP3A4 誘導作用があることが知られている薬剤（例として，治験総括報告書 9.4.8.2.1 項「併用禁止薬」の項を参照），および QT 間隔を延長させることが知られている薬剤を組み入れ時点で使用していた患者

5. 無作為割り付け前 2 週間以内に，大手術，化学療法，放射線治療，またはその他の抗癌治療を受けた患者。骨髄の 25%以上に放射線治療を受けた経験がある患者については，治療時期に関係なく不適格とした。

[a] 治験総括報告書 9.3.2 項より追記

6. 無作為割り付け前 3 年以内に別の悪性腫瘍を認めた患者（十分な治療を行った基底細胞癌または皮膚扁平上皮癌または子宮頚部上皮内癌を除く）

7. QT 間隔の補正値（QTc）が 480 msec を超える（3 回測定した心電図の平均値による），QT 延長または QT 短縮症候群の家族歴または既往歴，ブルガダ症候群または QTc 延長，あるいはトルサード・ド・ポアントの既往歴を有する患者

8. 無作為割り付け前 6 ヵ月以内に次のいずれかを認めた患者：心筋梗塞，重度／不安定狭心症，NCI CTCAE グレード 2 以上の不整脈の持続，心房細動（グレードを問わない），冠動脈／末梢動脈バイパス移植，症候性うっ血性心不全，一過性脳虚血発作を含む脳血管発作または症候性肺塞栓症

9. パルボシクリブの吸収を著しく変化させる可能性のある，消化管機能障害または消化管疾患（例，盲係蹄症候群に至る可能性のある消化管手術歴，および臨床的に重要な胃不全麻痺，短腸症候群，改善を認めない悪心，嘔吐，活動性炎症性腸疾患，または CTCAE グレード 2 以上の下痢）を有する患者

10. 造血幹細胞移植歴または骨髄移植歴を有する患者

11. 出血性素因などの血液凝固に関連する異常を有する患者，あるいはフルベストラントまたはゴセレリン（該当する場合）の筋肉内注射が不可となる抗凝固薬の投与を受けている患者

12. フルベストラント，ゴセレリンおよびそれらの添加物，パルボシクリブまたはプラセボの添加物に対する過敏症を有する，または有する可能性のある患者

13. ヒト免疫不全ウイルス感染症の患者

14. 他の重症の急性・慢性の医学的・精神的状態（最近のまたは積極的な自殺念慮あるいは自殺行為を含む）や臨床検査値異常があり，治験参加・治験薬投与によって危険性が増す可能性のある，または治験結果の解釈に影響を及ぼす可能性のある患者，あるいは治験責任医師が本治験への参加を不適切と判断した患者

15. 治験実施業務に直接関わっている治験実施医療機関のスタッフおよびその親類縁者，治験責任医師の監視下にある治験実施医療機関のスタッフ，または治験実施業務に直接関わっているファイザー社員

16. 本治験の無作為割り付け前 4 週間以内に別の治験（第 1～4 相試験）に参加していた患者

21.1.4. 治験薬，ロット番号，用法および用量，投与期間

21.1.4.1. 治験薬およびロット番号

治験薬の詳細を Table 21-1 に示す。プラセボおよび市販のフルベストラント注射剤（250 mg/5 mL）は治験依頼者が提供した[a]。

Table 21-1. 治験薬の詳細（A5481023 試験）

治験薬	ロット番号	含量	剤形
パルボシクリブ 75 mg サイズ#2 淡橙色カプセル	13-109348 13-107814 13-111143	75 mg	カプセル
パルボシクリブ 100 mg サイズ#1 淡橙色／茶褐色カプセル	13-107411 13-109347 13-111139	100 mg	カプセル
パルボシクリブ 125 mg サイズ#0 赤褐色カプセル	13-107781 13-109759 13-109346 13-111134	125 mg	カプセル
プラセボ　サイズ#2 淡橙色カプセル	12-004486	該当なし	カプセル
プラセボ　サイズ#1 淡橙色／赤褐色カプセル	12-004533	該当なし	カプセル
プラセボ　サイズ#0 赤褐色カプセル	12-004572	該当なし	カプセル
フルベストラント	13-110227 13-109742 14-001237 13-109468 14-002736 13-110724	250 mg/5 mL	注射剤

引用：治験総括報告書 Table 1，9.4.2.2 項

21.1.4.2. 用法および用量

パルボシクリブ（またはプラセボ）125 mg を，各 28 日サイクルの最初の 21 日間に 1 日 1 回経口投与し，その後 7 日間休薬するスケジュール（スケジュール 3/1）で投与した。また，パルボシクリブ（またはプラセボ）を 100 mg 1 日 1 回経口投与（スケジュール 3/1）もしくは 75 mg 1 日 1 回経口投与（スケジュール 3/1），または 75 mg を最初の 2 週間経口投与し，その後 2 週間休薬するスケジュール（スケジュール 2/2）に減量することを可能とした。

フルベストラント 500 mg はサイクル 1 の第 1 日と第 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，フルベストラントの承認されている処方情報に従って，筋肉内投与した。

[a] 治験総括報告書 9.4.2 項より追記

21.1.4.3. 投与期間

患者は，疾患進行，病状悪化，許容できない毒性，死亡または同意撤回のいずれかが最初に発生するまで，割り付けられた群の投与を受けた。

21.1.5. 評価項目

21.1.5.1. 薬物動態の評価項目

早期安全性レビューの対象となった患者集団（約 40 例）においてパルボシクリブ，フルベストラントおよびゴセレリン（該当する場合）の血漿中トラフ濃度，ならびにその後に組み入れられた残りの全患者においてパルボシクリブの血漿中トラフ濃度を評価した。

早期安全性レビューの対象となる最初の患者約 40 例において，薬物相互作用（DDI）評価のために，サイクル 1 およびサイクル 2 の第 1 日および第 15 日，ならびにサイクル 3 の第 1 日の治験薬投与前に PK 用の血漿試料を採取した。これらの患者約 40 例に計画されたすべての PK 用試料の分析が実施された段階で，外部データモニタリング委員会（E-DMC）が PK データをレビューした。その他のすべての患者（早期安全性レビュー対象外の患者）において，パルボシクリブ血漿中濃度解析用試料を，サイクル 1 およびサイクル 2 の第 15 日に採取した[a]。

21.1.5.2. 有効性の評価項目

ベースライン以降の腫瘍評価を，無作為割り付けから起算して最初の 1 年間は 8 週ごと（± 7 日），その後 12 週ごと（± 7 日）に，RECIST v1.1 に従った放射線画像上での疾患進行または臨床的な疾患進行（写真による評価病変または触知可能な病変に対する評価），治験薬の投与中止（RECIST で定義された疾患進行が認められて以降も治験薬の投与を継続している患者について），次治療の開始，または治験参加の中止（死亡，患者希望，追跡不能など）のいずれかが認められるまで実施した。RECIST v1.1 に従った放射線画像上または臨床的な疾患進行以外の理由により治験薬の投与を中止した場合，追跡調査期間中，最初の 1 年間は 8 週ごと（± 7 日），その後 12 週ごと（± 7 日）に，腫瘍評価を疾患進行，次治療の開始，または治験参加の中止（死亡，患者希望，追跡不能など）のいずれか最初に認められた時点まで腫瘍評価を実施した。臨床的に必要な場合，追加で腫瘍評価を実施することを可能とした[b]。

主要評価項目として PFS（治験責任医師判定）を評価した。

副次評価項目として以下を評価した。

- OS
- 1 年生存率，2 年生存率および 3 年生存率
- OR［完全奏効（CR）または部分奏効（PR）］

---

[a] 治験総括報告書 9.5.4.1 項より追記

[b] 治験総括報告書 9.5.2.2.1 項より追記

- DR

- CBR［CR，PR または 24 週以上の安定（SD）］

21.1.5.3. 安全性の評価項目

有害事象の種類，発現率，重症度（グレードは NCI CTCAE v4.0 を用いた），重篤度および治験薬との因果関係，ならびに臨床検査値異常，心電図，身体検査，バイタルサイン，眼科的検査により評価した。

21.1.5.4. その他の評価項目

21.1.5.4.1. 患者報告アウトカム（PRO）

PRO として全般的 Quality of life（QOL）, 機能および胸部の症状, 疼痛の悪化までの期間（TTD）, EuroQol-5D（EQ-5D）ならびに全般的健康状態を評価した。

European Organization for Research and Treatment of Cancer（EORTC）Quality of Life Questionnaire（QLQ）-C30，EORTC Breast Cancer Module（EORTC QLQ-BR23），EQ-5D スコアを用いて機能，全般的 QOL，全般的健康状態を評価した。

サイクル 1～サイクル 4 の第 1 日の投与前，サイクル 6 以降の隔サイクル（サイクル 6，サイクル 8，サイクル 10 など）の第 1 日の投与前，および投与終了来院時に，患者がそれぞれの調査票に記入した[a]。

21.1.5.4.2. HR および HER2 ステータス

HR および HER2 ステータスを評価した。

HR および HER2 ステータスに関する患者の適格性確認および有効性評価項目の報告については，各治験実施医療機関の基準に従って実施した検査法に基づく結果を用いた。腫瘍組織検体の ER，PR および HER2 についての中央評価を精度管理した中央検査機関にてレトロスペクティブに評価した[b]。

21.1.6. 統計解析方法

21.1.6.1. 症例数の設定

本治験の主要目的は，閉経状態にかかわらず，内分泌療法を受け，疾患進行が認められた HR 陽性 HER2 陰性の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）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，治験責任医師判定による PFS を有意に延長することを検証することであった。

---

[a] 治験総括報告書 9.5.2.4 項より追記

[b] 治験総括報告書 9.5.2.5 項より追記

本治験の症例数は「アロマターゼ阻害剤による治療歴のある HR 陽性の転移乳癌を有する閉経後患者を対象に，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」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対照薬投与群の PFS 中央値を 6.0 ヵ月と仮定した。このとき，治験薬投与群の 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，両群で合計 238 件であった。

検出力 90%および片側有意水準α=0.025 としたときに必要な 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 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およびフルベストラント単剤投与による治療を受けた進行／転移乳癌女性患者の OS 中央値を 24 ヵ月と仮定した。計画された PFS の最終解析時点（約 97 例の死亡）で試験全体の片側有意水準をα=0.025，OS の中間解析を 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。

21.1.6.2. 解析対象集団[a]

Intent-to-Treat（ITT）集団：無作為割り付けしたすべての患者とし，最初の無作為割り付けに従って治験薬の割り当てが指定された集団とした。ITT 集団は，すべての有効性評価項目および患者背景を評価するための主要解析対象集団とした。

As-Treated（AT）集団：AT集団は治験薬（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回受けたすべての患者とし，実際に投与された治験薬に従って治験薬の割り当てが指定された集団とした。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要解析対象集団とした。有効性評価項目についてもこの解析対象集団を対象に評価する場合があることとした。

PK解析対象集団：2つのPK解析対象集団を定義した。

- 早期安全性レビュー対象集団：早期安全性レビューの対象となり，パルボシクリブ＋フルベストラント（±ゴセレリン）投与またはプラセボ＋フルベストラント（±ゴセレリン）投与を受け，少なくとも 1 濃度が報告された 40 例と定義した。

- パルボシクリブ解析対象集団：パルボシクリブの PK 解析用試料が採取され，少なくとも 1 濃度が報告された全患者（早期安全性レビュー対象集団を含む）と定義した。

[a] 治験総括報告書 9.7.1.1 項より追記

PK/有害事象解析対象集団（該当する場合）：予期しないまたは重篤な有害事象または中止に至った有害事象を発現し，パルボシクリブおよびフルベストラント［およびゴセレリン（該当する場合）］の PK 解析用試料を採取され，少なくとも 1 濃度が報告された患者と定義した。

PRO解析対象集団：ITTのサブセットで，PROについてベースラインの評価が完了し，治験投与の終了までにベースライン後のPRO評価が少なくとも1回報告された患者と定義した。

21.1.6.3. 統計解析

PK 解析[a]

PK パラメータ：

パルボシクリブ, フルベストラントおよびゴセレリンの濃度データを, 分析物, 患者, 採取時刻, 採取日および投与群（併用）別に一覧表に示した。濃度の要約統計量は，分析物，採取時刻，採取日および投与群（併用）別に示した。パルボシクリブの 2 つのトラフ濃度（サイクル 1 およびサイクル 2 の第 15 日）の患者内平均値を併用投与ごとに患者別に一覧にし，要約することとした。パルボシクリブのトラフ濃度と潜在的共変量の関係を評価することとした。パルボシクリブの投与を受けた患者で，（少なくとも 1 回の来院時の）血漿中薬物濃度の測定結果が入手可能な全例を解析対象とした。フルベストラントおよびゴセレリンの 2 つのトラフ濃度（サイクル 2 およびサイクル 3 の第 1 日）の患者内平均値を併用投与ごとに患者別に一覧にし，要約することとした。

パルボシクリブ, フルベストラントおよびゴセレリンの併用における DDI の可能性を検討するために，投与群を固定効果とし，一元配置分散分析（ANOVA）を使用して，対数変換した定常状態におけるトラフ濃度を解析した。本モデルから，差（試験投与–対照投与）の推定値および差の 90%信頼区間を求めた。また, パルボシクリブの PK に対する DDI の可能性を検討するために，投与群を主効果とし，ベースラインの年齢および体重（過去のパルボシクリブのポピュレーション PK モデルで唯一統計的に有意とされた共変量）を共変量とした共分散分析（ANCOVA）のフルモデルを使用して，対数変換したトラフ濃度を解析した。投与群に対する対数変換したトラフ濃度の回帰分析を行い，フルモデルから有意水準を 10%として後退的選択法により特定した共変量を ANCOVA の最終モデルに含めることとした。

パルボシクリブについては，A5481023 試験で得られたトラフ濃度を試験投与，過去に得られたパルボシクリブのトラフ濃度（A5481001 試験，A5481002 試験および A5481003 試験）を対照投与とした。フルベストラントについては，パルボシクリブ＋フルベストラント±ゴセレリン投与を試験投与，プラセボ＋フルベストラント±ゴセレリン投与を対照投与とした。ゴセレリンについては，パルボシクリブ＋フルベストラント＋ゴセレリン投与を試験投与，プラセボ＋フルベストラント＋ゴセレリン投与を対照投与とした。調整済み平均値の差および差の 90%信頼区間を逆対数変換し，調整済み幾何平均値の比（試験投与／対照投与）の推定値および比の 90%信頼区間を求めた。

[a] 治験総括報告書 9.7.1.4.1 項より追記

曝露量／反応解析：必要に応じて，新たな有効性データおよび安全性データに基づいて，パルボシクリブの曝露量と有効性／安全性の評価項目との関係を探索的に検討することとした。パルボシクリブを投与した患者で，（少なくとも 1 回の来院時の）血漿中薬物濃度の測定結果が入手可能な全例を解析対象とした。これらのモデリング解析の結果は，治験総括報告書とは別に報告する。

有効性解析

有効性解析は ITT 集団を対象として実施した。DR の解析は，ITT 集団のうち奏効例（CR または PR）を対象として実施した。すべての主要評価項目および副次評価項目のうち，腫瘍径の放射線学的評価（該当する場合，写真による評価）に基づく評価項目（PFS，OR，DR，CBR）には，治験実施医療機関の放射線科医／治験責任医師判定を用いた。また，治験中に収集した放射線画像（約 40%の患者，無作為に選択）について独立した第三者である中央画像評価機関にて BICR 判定を実施した。判定結果は補助的な解析に使用した。治験の目的のための解析に加えて，例えば，年齢，地域，人種，パフォーマンス・ステータス，転移癌における治療ライン，バイオマーカー，およびその他適切と考えられる因子別の PFS（治験責任医師判定および BICR 判定），OS および OR の部分集団解析を実施した。上述の副次解析はすべて片側有意水準α=0.025 で実施した[a]。

主要評価項目の解析：

主要評価項目を PFS とし，無作為割り付け日から疾患進行（PD）が最初に確認された日または死亡（PD が確認される前の死亡，死因を問わない）が確認された日のいずれか早い方までの期間と定義した。PFS の主要解析は ITT 集団を対象として実施した。中間解析および最終解析における 2 群間の PFS 期間の比較には，内臓転移の有無および過去のホルモン療法への感受性を層別因子とした層別ログランク検定（片側）を使用し，試験全体の有意水準は 0.025（片側）に維持した。各群の PFS を ITT 集団を対象として Kaplan-Meier 法を用いて要約し，必要に応じて図で示した。PFS の 25，50 および 75 パーセンタイルの信頼区間を示した。Cox 比例ハザードモデルを用いて，治験治療のハザード比およびその 95%信頼区間を算出した[b]。

主要評価項目の監査の手段として，無作為に選択した患者の PFS について第三者である中央画像評価機関による BICR 判定を実施した。本治験への無作為割り付けの際に，別途無作為抽出により，BICR 判定のための患者を選択した（全患者の約 40%）。治験責任医師の潜在的なバイアスを最小化するため，患者が BICR による監査の対象として選択されたか否かについては，治験責任医師に知らせなかった。独立した第三者である中央画像評価機関は，放射線画像の判定，無作為に選択された患者の最終データセットの身体測定データおよびその他のデータに基づき腫瘍の進行を評価した。

[a] 治験総括報告書 9.7.1.2 項より追記

[b] 治験総括報告書 9.7.1.2.1 項より追記

本治験は主要評価項目について中間解析を 1 回実施するようにデザインした。中間解析の目的は，有効性を理由とする治験の早期中止を可能にすること，または主要評価項目である PFS に基づいて症例数の調整を可能にすることであった。PFS の中間解析は，約 143 例に PD または死亡（予定の総イベント件数の約 60%）が確認された後に実施することとした。中間解析を実施するイベント数は必要に応じて調整することとした。OS の有意性の検討は，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った場合に階層的に行うこととした。階層的検定を行う主な目的は，PFS（主要評価項目）および OS（副次評価項目）の仮説検定について family-wise error rate（FWER）を有意水準α=0.025 で厳格に管理することであった。パルボシクリブ＋フルベストラント投与の安全性についても中間解析で評価した。

副次評価項目の解析[a]：

OS：OS は無作為割り付け日から死亡日（死因は問わない）までの期間と定義した。無作為割り付けしたすべての患者を OS の評価可能例とした。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，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。投与群間の OS の比較には PFS の解析と同じ層別因子を用いた層別ログランク検定を用いた。2 群の OS を Kaplan-Meier 法を用いて評価し，必要に応じて図で示した。イベント期間の中央値および 95%信頼区間を推定した。ハザード比およびその 95%信頼区間の推定には Cox 回帰モデルを用いた。Kaplan-Meier 法を用いて 1 年生存率を推定し，log［－log（1 年生存率）］に対する両側 95%信頼区間を Greenwood の公式を用いた正規近似により算出した値を逆変換することにより，1 年生存率の信頼区間を算出した。2 年生存率および 3 年生存率も同様に推定した。

OR：OR は無作為割り付け日から疾患進行または死亡（死因は問わない）までに記録された RECIST v1.1 による CR または PR と定義した。各投与群の奏効率（ORR）は，OR（CR または PR）が得られた患者数をそれぞれの投与群に無作為割り付けした患者数で除して算出した。ORR の 95%信頼区間も算出した。無作為割り付けを行った 2 群間の ORR の比較は，PFS の解析と同じ層別因子を使用した Cochran-Mantel-Haenszel（CMH）検定を用いて評価した。ORR の解析は，ITT 集団（治験責任医師判定），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），および ITT 集団から無作為に選択した監査用の部分集団（BICR 判定）を対象として実施した。さらに，各患者の最良総合効果を投与群ごとに要約した。

CBR：CBR は無作為割り付け日から疾患進行または死亡（死因は問わない）までに記録された RECIST v1.1 による CR，PR または 24 週間以上の SD と定義した。各投与群の CBR 率は，CR，PR または 24 週間以上の SD が記録された患者数をそれぞれの投与群に無作為割り付けした患者数で除して算出した。CBR 率の 95%信頼区間を算出した。無作為割り付けを行った 2 群間の CBR 率の比較は，PFS の解析と同じ層別因子を使用した CMH 検定を用いて評価した。CBR の解析は ITT 集団（治験責任医師判定）および ITT 集団から無作為に選択した監査用の部分集団（BICR 判定）を対象として実施した。

[a] 治験総括報告書 9.7.2.2 項より追記

DR：DR は OR（CR または PR）が最初に確認された時点から疾患進行または死亡（死因を問わない）が最初に確認された時点のいずれか早い方までの期間と定義した。DR は OR が認められた患者の部分集団についてのみ算出した。Kaplan-Meier 法を用いて各投与群の DR を要約し，必要に応じて図示した。イベント発生までの期間の中央値および 95%信頼区間を算出した。

PRO 解析[a]：

サイクルごとの回答率を要約した。EORTC QLQ-C30 および EORTC QLQ-BR23 を用いて，患者報告による全般的 QOL，機能および胸部の症状スコアならびにベースラインからの変化量を，あらかじめ規定した共変量で調整する反復測定混合モデルを用いて比較した。投与群内におけるベースラインからの変化量の統計的な有意性をベースラインからの平均変化量の 95%信頼区間を用いて判断した。

上述の解析に加えて，生存時間解析法を用いて疼痛に関する TTD の検討を行った。悪化はベースラインスコアから 10 ポイント以上の上昇と定義した。投与群間の TTD の比較にはログランク検定（片側）を用いた。各投与群の TTD を Kaplan-Meier 法を用いて要約し，図示した。Cox 比例ハザードモデルを用いて，投与群間のハザード比とその 95%信頼区間を算出した。

EQ-5D の全般的健康状態およびインデックススコアを反復測定混合モデルを用いて投与群間で比較した。

多重比較の調整は行わなかった。

バイオマーカー解析[b]：

ベースライン時の連続データについては，平均値，標準偏差，中央値，最小値および最大値などの記述統計量を投与群別に示した。ベースラインのカテゴリカルデータについては，各項目の患者数および患者の割合を投与群別に示した。バイオマーカーステータスとパルボシクリブ＋フルベストラント投与による抗腫瘍効果との関連性の検討には適切な統計手法を用いることを可能とした。

安全性解析[c]：

安全性解析では，AT 集団を主要解析対象集団とした。有害事象およびその他の安全性パラメータについて適切に要約した。

有害事象の重症度は可能な限り NCI CTCAE v4.0 に基づいてグレード分類した。有害事象について，投与群別に器官分類および MedDRA の基本語を用いて AE を発現した患者の頻度を要約した。臨床検査値異常について，血液学的検査データおよび生化学的検査データを投与群別およびサイ

[a] 治験総括報告書 9.7.1.4.1.3 項より追記

[b] 治験総括報告書 9.7.1.4.2 項より追記

[c] 治験総括報告書 9.7.1.5 項より追記

クル別に要約した。NCI CTCAE v4.0 の重症度に基づいて臨床検査値を分類した。観察された最大グレードの頻度を投与群別に示した。

心電図のベースラインを治験薬の初回投与前の直近の 3 回測定平均値と定義した。RR 間隔，PR 間隔，QT 間隔，QTc，Fridericia 補正法を使用した QTc（QTcF），QRS 波および心拍数のベースラインならびにベースラインからの変化量を投与群別および投与後の測定時点別に要約した。

21.2. 試験結果

21.2.1. 患者の内訳および特性

2013 年 9 月 26 日から 20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日の間, 閉経前／閉経周辺期および閉経後の女性患者 521 例を 17 ヵ国（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，英国および米国）の 144 施設において本治験に無作為に割り付けた（2：1 の割付比）。347 例の患者をパルボシクリブ＋フルベストラント投与群に，174 例の患者をプラセボ＋フルベストラント投与群に無作為に割り付け，このうち両群合計で 99 例の閉経前および閉経周辺期の患者はゴセレリンの投与も受けた（Table 21-2）。

E-DMC が，本治験の有効性および安全性を継続してモニタリングした。20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日に開催された E-DMC による事前に規定した中間解析結果のレビューにおいて，事前に規定した有効性に関する中止限界を満たしたことから，著しい有効性の改善が認められたことによる本治験の早期中止が勧告された。治験依頼者は E-DMC の勧告を受け入れた。

主要評価項目である PFS の中間解析は，治験責任医師評価による PD または死亡が 195 例（収集予定の PFS イベント数の約 82%）に確認された後に実施した。

Table 21-2. 患者の内訳および解析対象集団（A5481023 試験）

	パルボシクリブ＋フルベストラント	プラセボ＋フルベストラント	合計
割り付け例 (N=521)	347	174	521
治験薬投与なし	2 (0.6)	2 (1.1)	4 (0.8)
治験薬投与あり	345 (99.4)	172 (98.9)	517 (99.2)
データカットオフ日現在で継続中	107 (30.8)	97 (55.7)	204 (39.2)
治験薬の投与中止 [a]	238 (68.6)	75 (43.1)	313 (60.1)
中止理由			
有害事象（パルボシクリブ／プラセボの中止）	9 (2.6)	3 (1.7)	12 (2.3)
有害事象（フルベストラントの中止）	7 (2.0)	3 (1.7)	10 (1.9)
全身健康状態悪化	8 (2.3)	3 (1.7)	11 (2.1)
疾患進行または再発	85 (24.5)	87 (50.0)	172 (33.0)
死亡	0	1 (0.6)	1 (0.2)
有害事象以外の理由による投与継続拒否	1 (0.3)	1 (0.6)	2 (0.4)
同意撤回	4 (1.2)	2 (1.1)	6 (1.2)
ITT集団	347	174	521
ベースライン時に測定可能病変を有するITT集団	268	138	
AT（安全性解析）集団	345	172	517
BICR解析対象集団	147 (42.4)	64 (36.8)	211 (40.5)
PRO解析対象集団	335 (96.5)	166 (95.4)	501 (96.2)
PK解析対象集団：	345 (99.4)	172 (98.9)	
早期安全性レビュー対象集団[b]	38 (11.8)	21 (61.8)	
ゴセレリン併用患者	9 (12.7)	5 (55.6)	14 (17.5)
ゴセレリン非併用患者	29 (11.6)	16 (64.0)	45 (16.4)
パルボシクリブ解析対象集団[c]	321 (100.0)	34 (100.0)	
ゴセレリン併用患者	71 (100.0)	9 (100.0)	80 (100.0)
ゴセレリン非併用患者	250 (100.0)	25 (100.0)	275 (100.0)

引用：治験総括報告書 Table 11，Table 12，Table 14 例数（%）

AT = as-treated，BICR = 盲検下独立中央評価，ITT = intent-to-treat，PK = 薬物動態，PRO = 患者報告アウトカム

a. パルボシクリブ／プラセボ投与を疾患進行またはその他の理由で中止した患者を含めた。

b. パルボシクリブ解析対象集団（分母）に対する割合を示した。

c. パルボシクリブの PK 解析用試料が採取され，少なくとも 1 濃度が報告された全患者と定義した。

両投与群の年齢，人種および民族の構成は良くバランスがとれていた。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患者の多くが白人（それぞれ 72.6%および 76.4%）であった。年齢の中央値はそれぞれ 57.0 歳および 56.0 歳であった。身長および体重も両投与群で類似していた[a]（Table 21-3）。

[a] 治験総括報告書 11.2.1 項より追記

Table 21-3. 人口統計学的特性およびベースライン特性：ITT 集団（A5481023 試験）

	パルボシクリブ＋フルベストラント (N=347)	プラセボ＋フルベストラント (N=174)	合計 (N=521)
年齢（歳）			
<65［例数（%）］	261 (75.2)	131 (75.3)	392 (75.2)
≥65	86 (24.8)	43 (24.7)	129 (24.8)
中央値（範囲）	57.0 (30-88)	56.0 (29-80)	57.0 (29-88)
平均値（標準偏差）	56.9 (11.7)	56.8 (10.4)	56.9 (11.3)
人種［例数（%）］			
白人	252 (72.6)	133 (76.4)	385 (73.9)
黒人	12 (3.5)	8 (4.6)	20 (3.8)
アジア人	74 (21.3)	31 (17.8)	105 (20.2)
その他	8 (2.3)	1 (0.6)	9 (1.7)
不明	1 (0.3)	1 (0.6)	2 (0.4)
民族［例数（%）］			
ヒスパニック／ラテン系	17 (4.9)	11 (6.3)	28 (5.4)
非ヒスパニック／ラテン系	329 (94.8)	161 (92.5)	490 (94.0)
不明	1 (0.3)	2 (1.1)	3 (0.6)
体重（kg）			
［例数（%）］	347 (100)	171 (98.3)	518 (99.4)
中央値（範囲）	67.2 (35.6-142.0)	69.8 (35.1-126.8)	68.5 (35.1-142.0)
平均値（標準偏差）	70.4 (17.5)	72.0 (17.6)	70.9 (17.6)
身長（cm）			
［例数（%）］	347 (100)	174 (100)	521 (100)
中央値（範囲）	161.5 (139.8-182.9)	162.0 (121.9-180.3)	162.0 (121.9-182.9)
平均値（標準偏差）	161.1 (7.0)	161.3 (7.6)	161.2 (7.2)
測定可能病変の有無 [a]			
あり	268 (77.2)	138 (79.3)	406 (77.9)
なし	79 (22.8)	36 (20.7)	115 (22.1)
病理組織学的分類			
びまん性腺癌	2 (0.6)	0	2 (0.4)
混合腺癌	3 (0.9)	3 (1.7)	6 (1.2)
腺癌	33 (9.5)	11 (6.3)	44 (8.4)
乳管癌	233 (67.1)	106 (60.9)	339 (65.1)
小葉癌	40 (11.5)	22 (12.6)	62 (11.9)
その他	34 (9.8)	25 (14.4)	59 (11.3)
不明	2 (0.6)	7 (4.0)	9 (1.7)
病理組織学的グレード			
グレード 1	22 (6.3)	1 (9.2)	38 (7.3)
グレード 2	162 (46.7)	79 (45.4)	241 (46.3)
グレード 3	93 (26.8)	40 (23.0)	133 (25.5)
グレード 4	3 (0.9)	0	3 (0.6)
評価せず	9 (2.6)	9 (5.2)	18 (3.5)
不明	58 (16.7)	29 (16.7)	87 (16.7)
欠測	0	1 (0.6)	1 (0.2)
初診断時の病期分類			
Stage I	23 (6.6)	11 (6.3)	34 (6.5)
Stage IB	3 (0.9)	2 (1.1)	5 (1.0)
Stage II	22 (6.3)	15 (8.6)	37 (7.1)
Stage IIA	59 (17.0)	20 (11.5)	79 (15.2)
Stage IIB	39 (11.2)	21 (12.1)	60 (11.5)
Stage III	42 (12.1)	29 (16.7)	71 (13.6)
Stage IIIB	13 (3.7)	7 (4.0)	20 (3.8)

Table 21-3. 人口統計学的特性およびベースライン特性：ITT 集団（A5481023 試験）

	パルボシクリブ＋フルベストラント (N=347)	プラセボ＋フルベストラント (N=174)	合計 (N=521)
Stage IIIC	14 (4.0)	11 (6.3)	25 (4.8)
Stage IV	86 (24.8)	36 (20.7)	122 (23.4)
その他	13 (3.7)	8 (4.6)	21 (4.0)
不明	33 (9.5)	14 (8.0)	47 (9.0)
再発形式			
局所領域再発	16 (4.6)	10 (5.7)	26 (5.0)
局所再発	18 (5.2)	8 (4.6)	26 (5.0)
領域再発	15 (4.3)	7 (4.0)	22 (4.2)
遠隔再発	229 (66.0)	121 (69.5)	350 (67.2)
新規診断	67 (19.3)	25 (14.4)	92 (17.7)
不明	2 (0.6)	2 (1.1)	4 (0.8)
欠測	0	1 (0.6)	1 (0.2)
病変部位 [b]			
骨	263 (75.8)	129 (74.1)	392 (75.2)
乳房	61 (17.6)	19 (10.9)	80 (15.4)
肝臓	127 (36.6)	81 (46.6)	208 (39.9)
肺	103 (29.7)	44 (25.3)	147 (28.2)
リンパ節	138 (39.8)	63 (36.2)	201 (38.6)
その他	109 (31.4)	46 (26.4)	155 (29.8)
病変部位数 [b]			
1	111 (32.0)	60 (34.5)	171 (32.8)
2	99 (28.5)	50 (28.7)	149 (28.6)
3	73 (21.0)	36 (20.7)	109 (20.9)
4	45 (13.0)	18 (10.3)	63 (12.1)
>4	17 (4.9)	8 (4.6)	25 (4.8)
報告なし	2 (0.6)	2 (1.1)	4 (0.8)
ECOG パフォーマンス・ステータス			
0	207 (59.7)	115 (66.1)	322 (61.8)
1	140 (40.3)	59 (33.9)	199 (38.2)
内臓転移			
あり	206 (59.4)	105 (60.3)	311 (59.7)
なし	141 (40.6)	69 (39.7)	210 (40.3)
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)
なし	73 (21.0)	38 (21.8)	111 (21.3)
閉経状態			
閉経前／閉経周辺期	72 (20.7)	36 (20.7)	108 (20.7)
閉経後	275 (79.3)	138 (79.3)	413 (79.3)

引用：治験総括報告書 Table 15，Table 16，Table 17

ITT = intent-to-treatt，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。

21.2.2. 薬物動態の結果

ゴセレリン非併用時に対するゴセレリン併用時のパルボシクリブの定常状態におけるトラフ濃度（C_{trough}）の調整済み幾何平均値の比は，ANOVA モデルでは 90.35%（90%信頼区間：80.20%，101.79%），ベースラインの体重のみを共変量とした ANCOVA の最終モデルでは 88.28%（90%信頼区間：78.64%，99.12%）であった。パルボシクリブ非併用時に対するパルボシクリブ併用時のゴセレリンの定常状態における C_{trough} の調整済み幾何平均値の比は，ANOVA モデルでは 110.41%（90%信頼区間：54.16%，225.05%）であった。これらの結果より，パルボシクリブとゴセレリンの併用投与による臨床的に重要な DDI がないことが確認された。

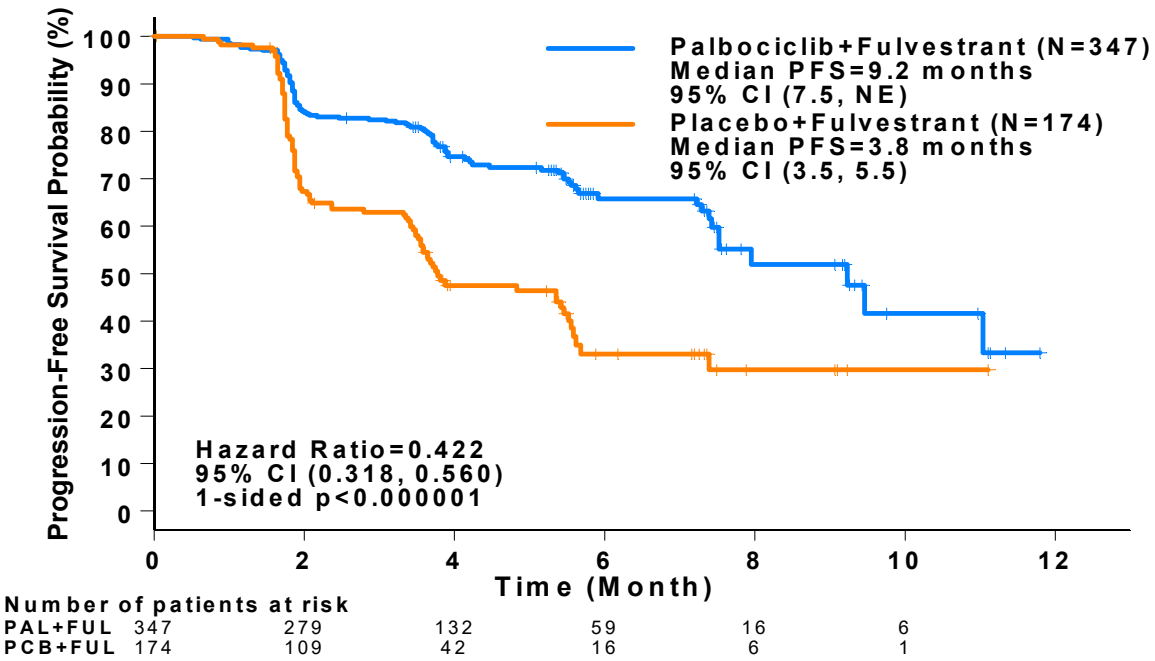
フルベストラント非併用時に対するフルベストラント併用時のパルボシクリブの定常状態における C_{trough} の調整済み幾何平均値の比は，ANOVA モデルでは 128.96%（90%信頼区間：117.57%，141.46%），ベースラインの体重のみを共変量とした最終の ANCOVA モデルでは 127.61%（90%信頼区間：116.67%，139.57%）であった。パルボシクリブ非併用時に対するパルボシクリブ併用時のフルベストラントの定常状態における C_{trough} の調整済み幾何平均値の比は，ANOVA モデルでは 122.06%（90%信頼区間：101.06%，147.42%）であった。これらの結果より，パルボシクリブとフルベストラントの併用投与による臨床的に重要な DDI がないことが確認された。

ゴセレリン非併用時に対するゴセレリン併用時のフルベストラントの定常状態における C_{trough} の調整済み幾何平均値の比は，パルボシクリブ併用時の ANOVA モデルでは 103.11%（90%信頼区間：79.61%，133.55%），パルボシクリブ非併用時の ANOVA モデルでは 123.88%（90%信頼区間：87.14%，176.09%）であった。これらの結果より，ゴセレリンの併用投与はフルベストラントの血漿中 PK に臨床的に重要な影響を及ぼさないことが示唆された。

21.2.3. 有効性の結果

データカットオフ時点（2014 年 12 月 5 日）で，パルボシクリブ＋フルベストラント投与群では 347 例中 102 例（29.4%），プラセボ＋フルベストラント投与群では 174 例中 93 例（53.4%）に PD または死亡が認められた。データカットオフ時点の中間解析において，PFS（治験責任医師判定）の延長が認められ，主要目的が達成された。中間解析の結果は事前に規定した Haybittle-Peto 法による棄却限界値（α=0.00135）を下回り，これにより統計的に有意な PFS の延長および臨床的に意義のある効果が示された。パルボシクリブ＋フルベストラント投与はプラセボ＋フルベストラント投与に対して優越性を示し，PFS（治験責任医師判定）の中央値はそれぞれ 9.2 ヵ月（95%信頼区間：7.5 ヵ月～推定不能）および 3.8 ヵ月（95%信頼区間：3.5～5.5 ヵ月）であり，ハザード比は 0.422（95%信頼区間：0.318，0.560，片側 p 値<0.000001）であった（Figure 21-1）。

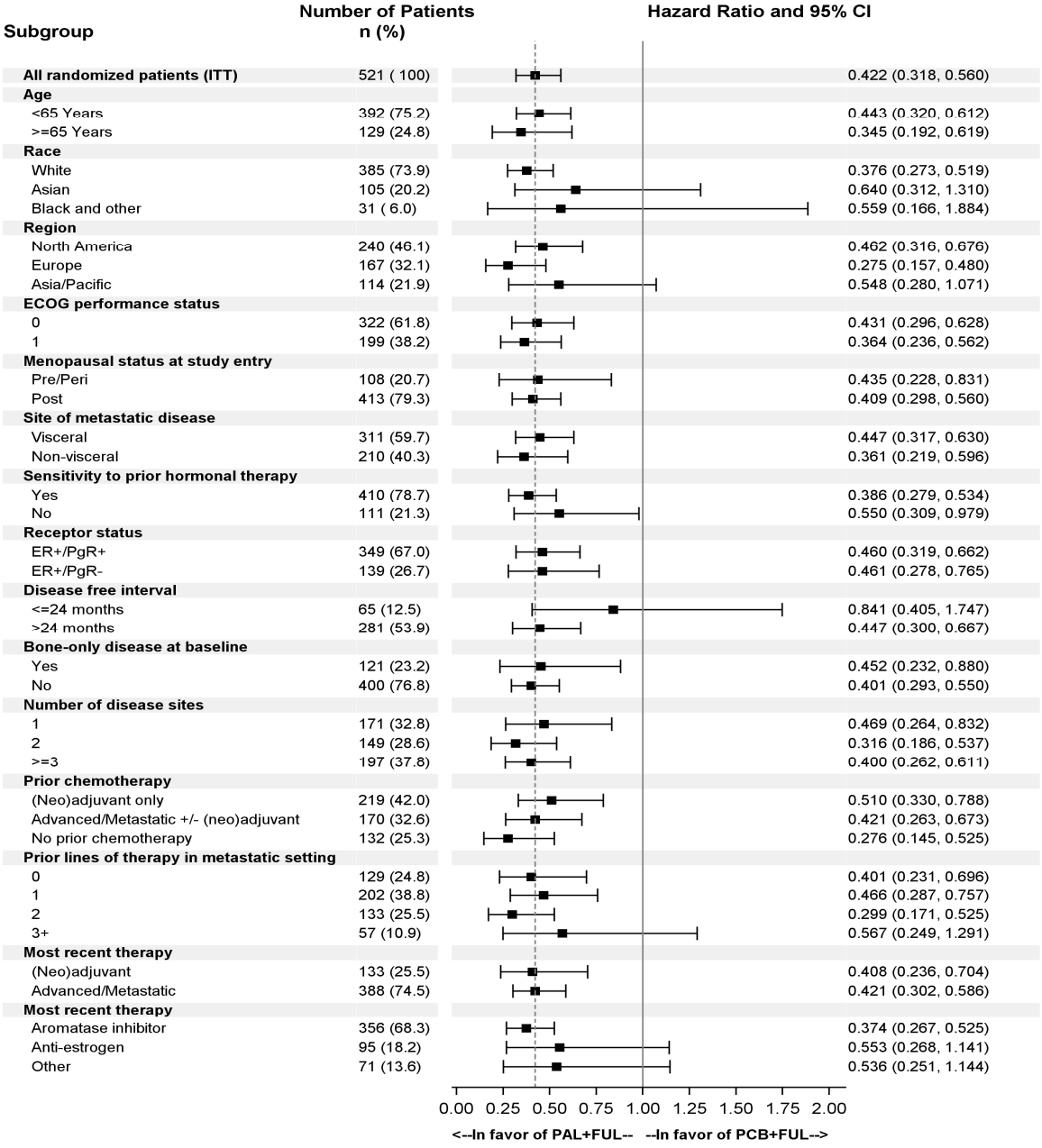
Figure 21-1. PFS（治験責任医師判定）の Kaplan-Meier 曲線 - ITT 集団（A5481023 試験）



CI = 信頼区間，FUL = フルベストラント，ITT = intent-to-treat 集団，N = 患者数，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

PFS の主要解析と同様に，事前に規定したいずれのサブグループにおいても一貫して，パルボシクリブ＋フルベストラント投与ではプラセボ＋フルベストラント投与と比較して PFS の延長が認められた（Figure 21-2）。

Figure 21-2. PFS（治験責任医師判定）のベースライン特性によるフォレストプロット - ITT 集団（A5481023 試験）



CI = 信頼区間，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，n = 患者数，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

パルボシクリブ＋フルベストラント投与による臨床的ベネフィットは，抗腫瘍効果に関する副次評価項目（ORR，CBR および DR）においても認められた。治験責任医師判定による ORR は，パルボシクリブ＋フルベストラント投与群で数値的に良好な結果が得られたが，プラセボ＋フル

ベストラント投与群に対する統計的な有意差はなかった［ORR：10.4%（95%信頼区間：7.4%～14.1%）および 6.3%（95%信頼区間：3.2%～11.0%），オッズ比：1.725（95%信頼区間：0.835，3.896，片側層別 p 値=0.0791）］。

パルボシクリブ＋フルベストラント投与により DR の延長が認められた（DR 中央値：9.3 ヵ月および 5.7 ヵ月）。パルボシクリブ＋フルベストラント投与により治験責任医師判定による CBR 率の統計的に有意な改善が認められた［CBR 率：34.0%（95%信頼区間：29.0%～39.3%）および 19.0%（95%信頼区間：13.4%～25.6%），オッズ比：2.189（95%信頼区間：1.391，3.523，片側層別 p 値=0.0002）］。

以上の結果より，本治験で対象とした進行乳癌患者において，パルボシクリブ＋フルベストラント投与は一貫して意義のある臨床的ベネフィットを示した。

21.2.4. その他の評価項目の結果

21.2.4.1. 患者報告アウトカムの結果

両投与群間の比較において，全般的 QOL スケールのベースラインスコアからの変化量について，統計的に有意な差が認められ，パルボシクリブ＋フルベストラント投与群に良好であった（p=0.0313）。情緒機能スケールのベースラインスコアからの変化量についても，パルボシクリブ＋フルベストラント投与群に良好な統計的に有意な差が認められた（p=0.0016）。身体，役割，認知および社会生活スケールでは統計的に有意な差は認められなかった。悪心および嘔吐ならびに疼痛の悪化については，ベースラインスコアからの変化量から評価した両投与群間の比較では，パルボシクリブ＋フルベストラント投与群において統計的に有意に少なかった（p=0.0369 ならびに p=0.0011）。その他の EORTC QLQ-C30 の症状スケール（疲労感，呼吸困難，睡眠障害，食欲の喪失，便秘，下痢および経済的困難）のいずれについても，ベースラインスコアからの変化量には両投与群間での統計的に有意な差は認められなかった。パルボシクリブ＋フルベストラント投与群ではプラセボ＋フルベストラント投与群と比較して，疼痛の症状スケールにおける TTD が有意に延長した［それぞれ，8.0 ヵ月および 2.8 ヵ月，ハザード比：0.642（95%信頼区間：0.487，0.846），p<0.001］。

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，EORTC QLQ-BR23 の機能スケール（容姿，性生活，性生活の満足度および将来への展望）のいずれにおいてもベースラインスコアからの変化量に統計的な有意差は認められなかった。脱毛による気持ちの落ち込みの症状スケールでは，ベースラインスコアからの変化量に統計的に有意な差が認められ（p=0.0255），プラセボ＋フルベストラント投与で良好であった。EORTC QLQ-BR23 のその他の症状スケール（全身性の副作用，乳房の症状および腕／手の症状）のいずれにおいても両投与群間に統計学的に有意な差は認められなかった。

治験薬の投与中における EQ-5D の全体的なインデックススコアは，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統計的に有意に高かった（p=0.0308）。EQ-5D のビジュアルアナログスケール（VAS）スコアでは両投与群間で統計的に有意な差は認められなかった。

21.2.4.2. HR および HER2 ステータス

各治験実施施設の検査機関による評価における ER 陽性腫瘍を有する患者の割合は，パルボシクリブ＋フルベストラント投与群およびプラセボ＋フルベストラント投与群でそれぞれ 97.7%および 96.0%であり，PR 陽性腫瘍を有する患者の割合は，それぞれ 70.0%および 67.2%であった。HER2 ステータスが欠測している 1 例を除き，すべての患者で HER2 陰性であった。

中央検査機関による評価における ER 陽性腫瘍を有する患者は，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 224 例（64.6%）および 115 例（66.1%）であった。全体では 41 例の患者が ER 陰性腫瘍を有し，パルボシクリブ＋フルベストラント投与群 26 例（7.5%）およびプラセボ＋フルベストラント投与群 15 例（8.6%）であった。パルボシクリブ＋フルベストラント投与群では，PR 陽性腫瘍を有する患者は 154 例（44.4%），PR 陰性腫瘍を有する患者は 92 例（26.5%）であり，プラセボ＋フルベストラント投与群では，PR 陽性腫瘍を有する患者は 90 例（51.7%），PR 陰性腫瘍を有する患者は 39 例（22.4%）であった。HER2 陰性腫瘍を有することが免疫組織化学染色により確認された患者は，パルボシクリブ＋フルベストラント投与群 166 例（47.8%）およびプラセボ＋フルベストラント投与群 90 例（51.7%）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における中央検査機関評価に基づき分類した HR および HER2 ステータス別の PFS 中央値は，ER 陽性腫瘍では，それぞれ 9.2 ヵ月および 3.7 ヵ月，ER 陰性腫瘍では，それぞれ推定不能および 3.8 ヵ月，PR 陽性腫瘍では，それぞれ 9.2 ヵ月および 5.4 ヵ月，PR 陰性腫瘍では，それぞれ 5.9 ヵ月および 3.5 ヵ月，HER2 陽性腫瘍では，それぞれ 7.5 ヵ月および推定不能，ならびに HER2 陰性腫瘍では，それぞれ 9.2 ヵ月および 3.7 ヵ月であった。全体として，中央検査機関評価により ER または PR 陽性が確認された患者における有効性の結果は ITT 集団と類似していた。

21.2.5. 安全性の結果

有害事象の要約を Table 21-4 に示す。

パルボシクリブ＋フルベストラント投与の安全性プロファイルは忍容かつ管理可能であった。

パルボシクリブ＋フルベストラント投与群において，有害事象により治験薬を休薬した患者の割合は 64.9%であり，好中球減少症（45.2%）および好中球数減少（14.5%）が主な原因であった。

パルボシクリブ＋フルベストラント投与群において，有害事象により治験薬を減量（調節）した患者の割合は 31.0%であり，好中球減少症（21.2%）および好中球数減少（5.8%）が主な原因であった。

Table 21-4. 有害事象の要約：AT 集団（A5481023 試験）

	パルボシクリブ＋フルベストラント (N=345)		プラセボ＋フルベストラント (N=172)		合計 (N=517)	
	因果関係を問わない	治験薬と関連あり	因果関係を問わない	治験薬と関連あり	因果関係を問わない	治験薬と関連あり
有害事象発現件数	3045	1736	1051	416	4096	2152
有害事象発現例数	337 (97.7)	317 (91.9)	153 (89.0)	109 (63.4)	490 (94.8)	426 (82.4)
重篤な有害事象発現例数 [a]	33 (9.6)	12 (3.5)	24 (14.0)	3 (1.7)	57 (11.0)	15 (2.9)
グレード 3 または 4 の有害事象発現例数	242 (70.1)	226 (65.5)	31 (18.0)	10 (5.8)	273 (52.8)	236 (45.6)
グレード 5 の有害事象発現例数 [b]	3 (0.9)	0	2 (1.2)	0	5 (1.0)	0
有害事象により治験を中止した例数	2 (0.6)	0	3 (1.7)	0	5 (1.0)	0
有害事象によりパルボシクリブ／プラセボを中止した例数	13 (3.8)	9 (2.6)	7 (4.1)	0	20 (3.9)	9 (1.7)
有害事象によりフルベストラントを中止した例数	11 (3.2)	7 (2.0)	5 (2.9)	0	16 (3.1)	7 (1.4)
有害事象によりパルボシクリブ／プラセボを休薬した例数	223 (64.6)	210 (60.9)	14 (8.1)	2 (1.2)	237 (45.8)	212 (41.0)
有害事象によりフルベストラントを休薬した例数	83 (24.1)	73 (21.2)	6 (3.5)	0	89 (17.2)	73 (14.1)
有害事象によりパルボシクリブ／プラセボを減量した例数	107 (31.0)	105 (30.4)	3 (1.7)	3 (1.7)	110 (21.3)	108 (20.9)
有害事象によりフルベストラントを調節した例数	3 (0.9)	2 (0.6)	0	0	3 (0.6)	2 (0.4)

引用：治験総括報告書 Table 37，Table 39 例数（%）

AT = as-treated

a. 重篤な有害事象は治験責任医師の判断に基づいた。

b. 患者 10791002 は治験中に死亡したが, 症例報告書の有害事象ページにグレード 5 の有害事象の記録はなかった。

21.2.5.1. 有害事象

パルボシクリブ＋フルベストラント投与群における主な有害事象（25%以上に発現）は，好中球減少症，疲労，悪心，白血球数減少および貧血であった。プラセボ＋フルベストラント投与群における主な有害事象（25%以上に発現）は，疲労および悪心であった。これらの有害事象の多くは治験責任医師によって治験薬と関連ありと判断された。

脱毛症は，プラセボ＋フルベストラント投与群（5.8%）と比較して，パルボシクリブ＋フルベストラント投与群(14.8%)でより高い頻度で発現したが, その多くはグレード 1 であった(13.6%)。

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有害事象の発現率の高かった MedDRA 器官別大分類（全グレード）は，感染症および寄生虫症（それぞれ 34.2%および 24.4%），皮膚および皮下組織障害（それぞれ 42.0%および 18.0%），および眼

障害（それぞれ 17.1%および 9.3%）であった。これらの器官別大分類に含まれる有害事象のうちグレード 3 およびグレード 4 の有害事象の発現率は低く（1.7%以下），両投与群で同様であった。

パルボシクリブ＋フルベストラント投与群におけるグレード 3 の主な有害事象（10%以上に発現）は，好中球減少症，白血球減少症，好中球数減少および白血球数減少であり，グレード 3 の非血液学的有害事象の発現率は 2.0%以下であった。グレード 4 の主な有害事象は，好中球減少症，好中球数減少および白血球数減少であり，グレード 4 の非血液学的有害事象の発現率は 1.0%以下であった。パルボシクリブ＋フルベストラント投与群におけるグレード 3 およびグレード 4 の好中球減少症の発現率はそれぞれ 42.3%および 6.1%であった。プラセボ＋フルベストラント投与群ではグレード 3 およびグレード 4 の好中球減少症の発現は認められなかった。

本治験で発現した有害事象を Table 21-7 に示す。

21.2.5.2. 死亡

パルボシクリブ＋フルベストラント投与群で 4 例が有害事象により死亡し（死因はすべて治験の対象疾患），プラセボ＋フルベストラント投与群で 2 例が死亡した（死因は治験の対象疾患が 1 例，脳内出血が 1 例）。治験薬と関連ありと判断された死亡はなかった（Table 21-4）。

死亡例の一覧は 2.7.4.7 項　付録に示す。

21.2.5.3. 重篤な有害事象

パルボシクリブ＋フルベストラント投与群で 1%以上の患者で発現した重篤な有害事象はなく，重篤な有害事象の全体の発現率は，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低かった（Table 21-5）。

パルボシクリブ＋フルベストラント投与群における主な重篤な有害事象は，肺塞栓症，発熱および疾患進行であり，プラセボ＋フルベストラント投与群では胸水，腹水，背部痛および肺炎であった。

治験薬と関連ありと判断された重篤な有害事象の叙述を 2.7.6 項付録 1.2 項に示し，重篤な有害事象発現例の一覧は 2.7.4.7 項付録に示した。

Table 21-5. 重篤な有害事象の要約：AT 集団（A5481023 試験）

	パルボシクリブ＋フルベストラント (N=345)		プラセボ＋フルベストラント (N=172)	
基本語 MedDRA/J v17.1[a]	因果関係を問わない	治験薬と関連あり	因果関係を問わない	治験薬と関連あり
重篤な有害事象発現例数	33 (9.6)	12 (3.5)	24 (14.0)	3 (1.7)
肺塞栓症	3 (0.9)	0	0	0
発熱	3 (0.9)	0	1 (0.6)	0
疾患進行	2 (0.6)	0	0	0
胸水	1 (0.3)	0	3 (1.7)	0
背部痛	1 (0.3)	0	2 (1.2)	0

Table 21-5. 重篤な有害事象の要約：AT 集団（A5481023 試験）

	パルボシクリブ＋フルベストラント (N=345)		プラセボ＋フルベストラント (N=172)	
基本語 MedDRA/J v17.1[a]	因果関係を問わない	治験薬と関連あり	因果関係を問わない	治験薬と関連あり
肺炎	1 (0.3)	0	2 (1.2)	0
発熱性好中球減少症	1 (0.3)	1 (0.3)	1 (0.6)	0
慢性閉塞性肺疾患	1 (0.3)	0	1 (0.6)	0
呼吸困難	1 (0.3)	0	1 (0.6)	0
末梢性浮腫	1 (0.3)	0	1 (0.6)	0
嘔吐	1 (0.3)	0	1 (0.6)	0
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	1 (0.3)	1 (0.3)	0	0
菌血症	1 (0.3)	1 (0.3)	0	0
心電図QT延長	1 (0.3)	1 (0.3)	0	0
丹毒	1 (0.3)	1 (0.3)	0	0
肝不全	1 (0.3)	1 (0.3)	0	0
腸閉塞	1 (0.3)	1 (0.3)	0	0
片頭痛	1 (0.3)	1 (0.3)	0	0
好中球減少症	1 (0.3)	1 (0.3)	0	0
好中球数	1 (0.3)	1 (0.3)	0	0
急性中耳炎	1 (0.3)	1 (0.3)	0	0
心膜炎	1 (0.3)	1 (0.3)	0	0
咽頭炎	1 (0.3)	1 (0.3)	0	0
斑状丘疹状皮疹	1 (0.3)	1 (0.3)	0	0
腹痛	1 (0.3)	0	0	0
心房細動	1 (0.3)	0	0	0
蜂巣炎	1 (0.3)	0	0	0
胆石症	1 (0.3)	0	0	0
深部静脈血栓症	1 (0.3)	0	0	0
脱水	1 (0.3)	0	0	0
うつ病	1 (0.3)	0	0	0
医療機器閉塞	1 (0.3)	0	0	0
播種性血管内凝固	1 (0.3)	0	0	0
十二指腸胃逆流	1 (0.3)	0	0	0
全身健康状態低下	1 (0.3)	0	0	0
甲状腺機能亢進症	1 (0.3)	0	0	0
疼痛	1 (0.3)	0	0	0
四肢痛	1 (0.3)	0	0	0
精神病性障害	1 (0.3)	0	0	0
鎮静	1 (0.3)	0	0	0
傾眠	1 (0.3)	0	0	0

Table 21-5. 重篤な有害事象の要約：AT 集団（A5481023 試験）

	パルボシクリブ＋フルベストラント (N=345)		プラセボ＋フルベストラント (N=172)	
基本語 MedDRA/J v17.1[a]	因果関係を問わない	治験薬と関連あり	因果関係を問わない	治験薬と関連あり
トロポニン増加	1 (0.3)	0	0	0
上気道感染	1 (0.3)	0	0	0
尿路感染	1 (0.3)	0	0	0
腹水	0	0	2 (1.2)	0
胆嚢炎	0	0	1 (0.6)	1 (0.6)
非心臓性胸痛	0	0	1 (0.6)	1 (0.6)
腎盂腎炎	0	0	1 (0.6)	1 (0.6)
急性呼吸窮迫症候群	0	0	1 (0.6)	0
失語症	0	0	1 (0.6)	0
脳出血	0	0	1 (0.6)	0
脳血管発作	0	0	1 (0.6)	0
胸痛	0	0	1 (0.6)	0
構語障害	0	0	1 (0.6)	0
顔面不全麻痺	0	0	1 (0.6)	0
大腿骨骨折	0	0	1 (0.6)	0
骨折	0	0	1 (0.6)	0
消化管感染	0	0	1 (0.6)	0
上腕骨骨折	0	0	1 (0.6)	0
悪心	0	0	1 (0.6)	0
顎骨壊死	0	0	1 (0.6)	0
膵炎	0	0	1 (0.6)	0
病的骨折	0	0	1 (0.6)	0
肺高血圧症	0	0	1 (0.6)	0
交通事故	0	0	1 (0.6)	0

引用：治験総括報告書 Table 41，Table 42 例数（%）
AT = as-treated
a. 解析時のコーディングには MedDRA (version 17.1) を用いた。

21.2.5.4. 有害事象による投与中止

有害事象により治験薬を投与中止した患者の割合は両投与群で同様であり，パルボシクリブ＋フルベストラント投与群 3.8%，プラセボ＋フルベストラント投与群 4.7%であった。治験薬の投与中止に至った有害事象のうち，患者 3 例以上に報告されたものはなかった。

有害事象によりパルボシクリブまたはプラセボを投与中止した患者の割合は両投与群で同様であり（それぞれ 3.8%および 4.1%），いずれの投与群においても有害事象により治験を中止した患者はほとんどなかった（0.6%および 1.7%）。

有害事象により治験薬の投与を中止した患者の一覧表を Table 21-6 に示す。

Table 21-6. 有害事象により治験薬の投与を中止した患者の一覧表：AT 集団（A5481023 試験）

投与群 患者番号	性別/ 年齢 (歳)	有害事象 （基本語）[a]	発現日[b]	消失日[b]	グレード	転帰	中止した治験薬	因果関係	重篤性
パルボシクリブ＋フルベストラント									
10141001	女/56	薬物性肝障害	50	[>121]	3	未回復	PAL／PLB, FUL	あり（FUL）	非重篤
10601003	女/40	貧血	24	58	2	回復	PAL／PLB, FUL	あり（PAL／PLB）	非重篤
		血小板減少症	24	58	3	回復	PAL／PLB, FUL	なし	非重篤
10841003	女/57	呼吸困難	10	[>51]	2	未回復	PAL／PLB, FUL	なし	非重篤
11141003	女/59	悪心	2	16	2	回復	PAL／PLB, FUL	あり（FUL）	非重篤
		骨痛	2	16	3	回復	PAL／PLB, FUL	あり（FUL）	非重篤
11241001	女/52	好中球減少症	15	30	4	後遺症を残して回復	PAL／PLB	あり（PAL／PLB）	非重篤
11471008	女/51	アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	33	52	3	回復	PAL／PLB, FUL	あり（PAL／PLB，FUL）	重篤
11581002	女/69	丹毒	127	154	3	回復	PAL／PLB	あり（PAL／PLB）	重篤
12011006	女/42	貧血	85	92	2	後遺症を残して回復	PAL／PLB, FUL	なし	非重篤
		血小板減少症	85	92	2	後遺症を残して回復	PAL／PLB, FUL	あり（PAL／PLB）	非重篤
12901002	女/53	声帯麻痺	171	[>185]	3	未回復	PAL／PLB, FUL	あり（PAL／PLB，FUL）	非重篤
プラセボ＋フルベストラント									
11361006	女/48	腹水	15	[>27]	3	未回復	PAL／PLB, FUL	なし	重篤
12171001	女/65	疼痛	174	[>174]	2	未回復	PAL／PLB, FUL	なし	非重篤
		不安	174	[>174]	2	未回復	PAL／PLB, FUL	なし	非重篤
12891002	女/72	脳出血	37	39	2	回復	PAL／PLB, FUL	なし	重篤
		脳出血	40	[>40]	5	未回復	PAL／PLB, FUL	なし	重篤

引用：治験総括報告書 Table 14.3.2.3.1
AT = as-treated，FUL = フルベストラント，PLB = プラセボ，PAL = パルボシクリブ
a. MedDRA/J v17.1
b. 治験薬投与初日を 1 日目とした。
[ ]内の数値は不完全な日時のデータからの計算値。

21.2.5.5. 臨床検査，バイタルサインおよび心電図

21.2.5.5.1. 臨床検査

臨床検査値異常の評価において安全性に関する予期しない所見は認められなかった。有害事象として報告された主な臨床検査値異常は，パルボシクリブ＋フルベストラント投与群では貧血，好中球数減少，血小板数減少および白血球数減少であり，プラセボ＋フルベストラント投与群では貧血であった[a]。

21.2.5.5.2. バイタルサインおよび心電図

血圧，脈拍または体重について臨床的に重要な異常所見は認められず，重篤な有害事象として報告された所見はなかった[b]。

心膜炎を有する患者でグレード 3 の QTc 延長が 1 件報告されたことを除き, QTc 間隔にパルボシクリブ＋フルベストラント投与による臨床的に重要な影響は認められなかった。報告された QTc 延長は治験責任医師により重篤かつ治験薬と関連ありと判断されたが，2 日後に回復した。

21.3. 結論

- 過去に内分泌療法を受け，疾患進行を認めた HR 陽性 HER2 陰性の閉経前／閉経周辺期および閉経後転移乳癌女性患者において，フルベストラント単剤投与と比較して，パルボシクリブとフルベストラントの併用投与により統計学的に有意で臨床的に意義のある PFS の延長が示された［PFS 中央値 : それぞれ 9.2 ヵ月および 3.8 ヵ月，ハザード比=0.422（95%信頼区間 : 0.318，0.560）；片側 p 値<0.000001］。

- データカットオフ時点において，抗腫瘍効果に関する解析（補助的な PFS 解析，ORR，DR および CBR を含む）の結果は一貫しており，PFS の主要解析の頑健性を支持するものであった。

- パルボシクリブとフルベストラントの併用投与の忍容性は良好であり，有害事象のほとんどは非重篤かつ管理可能であり，治験薬と関連のある有害事象により中止した患者の割合は低かった。血液およびリンパ系障害の器官別大分類に含まれる有害事象を除き，多くの有害事象の重症度は軽度から中等度であった。

- パルボシクリブとゴセレリンの併用投与による臨床的に重要な DDI は認められなかった。

- パルボシクリブとフルベストラントの併用投与による臨床的に重要な DDI は認められなかった。

- PRO の結果はパルボシクリブとフルベストラントの併用投与によるベネフィットを支持するものであり，投与中の全般的 QOL は維持され，フルベストラント単剤投与と比較して，投与

[a] 治験総括報告書 13.1 項より追記

[b] 治験総括報告書 12.5.1.3 項より追記

中の全般的 QOL は統計学的に有意に高かった。また，パルボシクリブとフルベストラントの併用投与により，情緒機能および疼痛についてベースラインからの統計学的に有意な改善が認められた。パルボシクリブとフルベストラントの併用投与はフルベストラント単剤投与と比較して，疼痛の症状スケールにおける TTD を有意に延長させた。

- 中央検査機関による評価により ER 陽性または PR 陽性および HER2 陰性と判定された乳癌患者における PFS 中央値は主要解析結果と同様であった。

Table 21-7. 有害事象：AT 集団（A5481023 試験）

	パルボシクリブ＋フルベストラント (N=345)		プラセボ＋フルベストラント (N=172)	
器官別大分類 基本語 MedDRA/J v17.1[a]	因果関係を問わない	治験薬と関連あり	因果関係を問わない	治験薬と関連あり
有害事象発現例数	337 (97.7)	317 (91.9)	153 (89.0)	109 (63.4)
血液およびリンパ系障害	250 (72.5)	244 (70.7)	22 (12.8)	15 (8.7)
貧血	88 (25.5)	80 (23.2)	17 (9.9)	12 (7.0)
播種性血管内凝固	1 (0.3)	0	0	0
好酸球増加症	1 (0.3)	1 (0.3)	0	0
発熱性好中球減少症	2 (0.6)	2 (0.6)	1 (0.6)	0
顆粒球減少症	1 (0.3)	1 (0.3)	0	0
血液毒性	1 (0.3)	1 (0.3)	0	0
白血球増加症	0	0	1 (0.6)	0
白血球減少症	70 (20.3)	70 (20.3)	2 (1.2)	2 (1.2)
リンパ節痛	2 (0.6)	0	0	0
リンパ節症	0	0	2 (1.2)	1 (0.6)
リンパ球減少症	2 (0.6)	2 (0.6)	1 (0.6)	1 (0.6)
好中球減少症	212 (61.4)	209 (60.6)	3 (1.7)	2 (1.2)
好中球増加症	1 (0.3)	1 (0.3)	0	0
血小板減少症	40 (11.6)	39 (11.3)	0	0
心臓障害	14 (4.1)	2 (0.6)	6 (3.5)	1 (0.6)
狭心症	1 (0.3)	0	0	0
心房細動	1 (0.3)	0	0	0
徐脈	1 (0.3)	0	0	0
うっ血性心不全	1 (0.3)	0	0	0
動悸	2 (0.6)	0	2 (1.2)	1 (0.6)
心膜炎	1 (0.3)	1 (0.3)	0	0
心嚢液貯留	0	0	1 (0.6)	0
洞性頻脈	1 (0.3)	0	1 (0.6)	0
頻脈	5 (1.4)	0	3 (1.7)	0

Table 21-7. 有害事象：AT 集団（A5481023 試験）

	パルボシクリブ＋フルベストラント (N=345)		プラセボ＋フルベストラント (N=172)	
器官別大分類 **基本語** **MedDRA/J v17.1[a]**	**因果関係を問わない**	**治験薬と関連あり**	**因果関係を問わない**	**治験薬と関連あり**
心室性期外収縮	1 (0.3)	1 (0.3)	0	0
耳および迷路障害	8 (2.3)	1 (0.3)	4 (2.3)	1 (0.6)
両耳難聴	1 (0.3)	0	0	0
耳不快感	1 (0.3)	0	0	0
耳の障害	1 (0.3)	0	0	0
耳そう痒症	0	0	1 (0.6)	1 (0.6)
聴覚障害	0	0	1 (0.6)	0
聴力低下	0	0	1 (0.6)	0
中耳の炎症	0	0	1 (0.6)	0
乗物酔い	1 (0.3)	0	0	0
耳鳴	1 (0.3)	1 (0.3)	1 (0.6)	0
回転性めまい	4 (1.2)	0	1 (0.6)	0
内分泌障害	2 (0.6)	0	0	0
クッシング様症状	1 (0.3)	0	0	0
甲状腺機能亢進症	1 (0.3)	0	0	0
眼障害	59 (17.1)	26 (7.5)	16 (9.3)	5 (2.9)
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
複視	3 (0.9)	1 (0.3)	0	0
眼乾燥	10 (2.9)	7 (2.0)	2 (1.2)	1 (0.6)
上強膜炎	0	0	1 (0.6)	0
眼のアレルギー	0	0	1 (0.6)	0
眼脂	1 (0.3)	0	0	0
眼の障害	1 (0.3)	0	0	0
眼出血	0	0	1 (0.6)	0
眼の炎症	1 (0.3)	1 (0.3)	0	0
眼刺激	6 (1.7)	4 (1.2)	0	0
眼痛	3 (0.9)	1 (0.3)	2 (1.2)	1 (0.6)
眼そう痒症	1 (0.3)	0	0	0
眼部腫脹	1 (0.3)	0	1 (0.6)	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
流涙増加	15 (4.3)	4 (1.2)	2 (1.2)	1 (0.6)

Table 21-7. 有害事象：AT 集団（A5481023 試験）

	パルボシクリブ＋フルベストラント (N=345)		プラセボ＋フルベストラント (N=172)	
器官別大分類 **基本語** **MedDRA/J v17.1[a]**	**因果関係を問わない**	**治験薬と関連あり**	**因果関係を問わない**	**治験薬と関連あり**
黄斑線維症	1 (0.3)	1 (0.3)	0	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)	1 (0.3)	0	0
眼窩周囲浮腫	1 (0.3)	1 (0.3)	0	0
羞明	1 (0.3)	0	0	0
光視症	1 (0.3)	0	0	0
網膜変性	2 (0.6)	0	0	0
網膜出血	1 (0.3)	0	0	0
網膜裂孔	0	0	1 (0.6)	0
強膜炎	0	0	1 (0.6)	0
霧視	17 (4.9)	7 (2.0)	3 (1.7)	1 (0.6)
視力低下	2 (0.6)	1 (0.3)	0	0
視力障害	5 (1.4)	2 (0.6)	1 (0.6)	0
硝子体障害	0	0	1 (0.6)	0
硝子体浮遊物	3 (0.9)	2 (0.6)	2 (1.2)	1 (0.6)
胃腸障害	220 (63.8)	159 (46.1)	97 (56.4)	64 (37.2)
腹部不快感	3 (0.9)	3 (0.9)	4 (2.3)	3 (1.7)
腹部膨満	14 (4.1)	6 (1.7)	8 (4.7)	2 (1.2)
腹痛	21 (6.1)	7 (2.0)	9 (5.2)	3 (1.7)
下腹部痛	3 (0.9)	1 (0.3)	0	0
上腹部痛	12 (3.5)	7 (2.0)	11 (6.4)	2 (1.2)
腹部圧痛	0	0	2 (1.2)	0
肛門性器異形成	1 (0.3)	0	0	0
肛門直腸障害	1 (0.3)	0	0	0
アフタ性口内炎	1 (0.3)	0	1 (0.6)	1 (0.6)
腹水	4 (1.2)	1 (0.3)	4 (2.3)	0
口唇炎	2 (0.6)	1 (0.3)	0	0
大腸炎	1 (0.3)	1 (0.3)	0	0
便秘	58 (16.8)	28 (8.1)	24 (14.0)	13 (7.6)
齲歯	1 (0.3)	1 (0.3)	0	0
下痢	66 (19.1)	37 (10.7)	30 (17.4)	20 (11.6)
口内乾燥	22 (6.4)	18 (5.2)	14 (8.1)	10 (5.8)
十二指腸胃逆流	2 (0.6)	1 (0.3)	0	0
消化不良	25 (7.2)	13 (3.8)	7 (4.1)	1 (0.6)

Table 21-7. 有害事象：AT 集団（A5481023 試験）

	パルボシクリブ＋フルベストラント (N=345)		プラセボ＋フルベストラント (N=172)	
器官別大分類 **基本語** **MedDRA/J v17.1[a]**	**因果関係を問わない**	**治験薬と関連あり**	**因果関係を問わない**	**治験薬と関連あり**
嚥下障害	5 (1.4)	4 (1.2)	4 (2.3)	0
腸炎	1 (0.3)	0	0	0
心窩部不快感	1 (0.3)	1 (0.3)	0	0
おくび	1 (0.3)	1 (0.3)	0	0
白色便	0	0	1 (0.6)	0
放屁	7 (2.0)	3 (0.9)	1 (0.6)	0
食中毒	4 (1.2)	0	0	0
胃障害	1 (0.3)	1 (0.3)	0	0
胃ポリープ	0	0	1 (0.6)	0
胃炎	2 (0.6)	2 (0.6)	1 (0.6)	0
胃腸障害	1 (0.3)	0	0	0
胃食道逆流性疾患	12 (3.5)	7 (2.0)	3 (1.7)	1 (0.6)
歯肉出血	1 (0.3)	1 (0.3)	0	0
歯肉紅斑	0	0	1 (0.6)	0
舌炎	2 (0.6)	1 (0.3)	0	0
舌痛	4 (1.2)	3 (0.9)	0	0
血便排泄	0	0	1 (0.6)	0
痔出血	1 (0.3)	1 (0.3)	1 (0.6)	0
痔核	6 (1.7)	2 (0.6)	1 (0.6)	0
口の感覚鈍麻	1 (0.3)	0	1 (0.6)	0
腸閉塞	1 (0.3)	1 (0.3)	0	0
過敏性腸症候群	0	0	1 (0.6)	1 (0.6)
口唇障害	0	0	1 (0.6)	0
口唇潰瘍	2 (0.6)	1 (0.3)	0	0
口腔内潰瘍形成	8 (2.3)	6 (1.7)	1 (0.6)	0
悪心	100 (29.0)	77 (22.3)	45 (26.2)	34 (19.8)
嚥下痛	0	0	1 (0.6)	0
食道痛	1 (0.3)	1 (0.3)	0	0
口腔内不快感	1 (0.3)	0	0	0
口腔内痛	8 (2.3)	5 (1.4)	1 (0.6)	0
膵炎	0	0	1 (0.6)	0
歯周病	3 (0.9)	0	0	0
ひだ舌	1 (0.3)	1 (0.3)	0	0
肛門周囲痛	2 (0.6)	1 (0.3)	0	0
直腸出血	2 (0.6)	0	1 (0.6)	0

Table 21-7. 有害事象：AT 集団（A5481023 試験）

	パルボシクリブ＋フルベストラント (N=345)		プラセボ＋フルベストラント (N=172)	
器官別大分類 基本語 MedDRA/J v17.1[a]	因果関係を問わない	治験薬と関連あり	因果関係を問わない	治験薬と関連あり
吐き戻し	1 (0.3)	1 (0.3)	0	0
歯の知覚過敏	1 (0.3)	1 (0.3)	0	0
口内炎	40 (11.6)	37 (10.7)	4 (2.3)	2 (1.2)
舌障害	1 (0.3)	1 (0.3)	0	0
歯の脱落	0	0	1 (0.6)	0
歯痛	6 (1.7)	3 (0.9)	3 (1.7)	0
嘔吐	50 (14.5)	27 (7.8)	21 (12.2)	9 (5.2)
一般・全身障害および投与部位の状態	209 (60.6)	145 (42.0)	93 (54.1)	59 (34.3)
無力症	23 (6.7)	15 (4.3)	8 (4.7)	4 (2.3)
腋窩痛	3 (0.9)	0	0	0
乳房インプラント関連被膜拘縮	1 (0.3)	0	0	0
カテーテル留置部位疼痛	0	0	1 (0.6)	0
胸部不快感	3 (0.9)	2 (0.6)	1 (0.6)	0
胸痛	6 (1.7)	1 (0.3)	10 (5.8)	3 (1.7)
悪寒	6 (1.7)	0	1 (0.6)	0
医療機器接続不具合	0	0	1 (0.6)	0
医療機器閉塞	2 (0.6)	0	0	0
疾患進行	2 (0.6)	0	0	0
早期満腹	3 (0.9)	1 (0.3)	1 (0.6)	1 (0.6)
顔面浮腫	2 (0.6)	2 (0.6)	0	0
疲労	131 (38.0)	99 (28.7)	46 (26.7)	34 (19.8)
歩行障害	2 (0.6)	0	1 (0.6)	0
全身健康状態低下	1 (0.3)	0	0	0
全身性浮腫	1 (0.3)	0	0	0
インフルエンザ様疾患	17 (4.9)	3 (0.9)	3 (1.7)	0
注射部位内出血	1 (0.3)	1 (0.3)	2 (1.2)	2 (1.2)
注射部位不快感	4 (1.2)	4 (1.2)	0	0
注射部位紅斑	0	0	1 (0.6)	1 (0.6)
注射部位腫瘤	1 (0.3)	1 (0.3)	0	0
注射部位疼痛	19 (5.5)	17 (4.9)	16 (9.3)	13 (7.6)
注射部位そう痒感	1 (0.3)	1 (0.3)	3 (1.7)	3 (1.7)
注射部位発疹	1 (0.3)	1 (0.3)	0	0
注射部位反応	11 (3.2)	11 (3.2)	3 (1.7)	3 (1.7)
限局性浮腫	0	0	1 (0.6)	0
倦怠感	10 (2.9)	8 (2.3)	6 (3.5)	4 (2.3)

Table 21-7. 有害事象：AT 集団（A5481023 試験）

	パルボシクリブ＋フルベストラント (N=345)		プラセボ＋フルベストラント (N=172)	
器官別大分類 **基本語** **MedDRA/J v17.1[a]**	**因果関係を問わない**	**治験薬と関連あり**	**因果関係を問わない**	**治験薬と関連あり**
粘膜の炎症	11 (3.2)	11 (3.2)	5 (2.9)	4 (2.3)
非心臓性胸痛	2 (0.6)	0	2 (1.2)	1 (0.6)
浮腫	3 (0.9)	2 (0.6)	1 (0.6)	1 (0.6)
末梢性浮腫	26 (7.5)	13 (3.8)	9 (5.2)	2 (1.2)
疼痛	16 (4.6)	5 (1.4)	12 (7.0)	1 (0.6)
乳頭炎	1 (0.3)	0	0	0
末梢腫脹	6 (1.7)	2 (0.6)	2 (1.2)	0
発熱	30 (8.7)	10 (2.9)	7 (4.1)	1 (0.6)
恥骨上痛	1 (0.3)	0	0	0
温度変化不耐症	1 (0.3)	0	0	0
乾燥症	1 (0.3)	1 (0.3)	0	0
肝胆道系障害	7 (2.0)	3 (0.9)	4 (2.3)	1 (0.6)
胆嚢炎	0	0	2 (1.2)	1 (0.6)
胆石症	1 (0.3)	0	0	0
薬物性肝障害	1 (0.3)	1 (0.3)	0	0
肝不全	1 (0.3)	1 (0.3)	0	0
肝機能異常	1 (0.3)	1 (0.3)	0	0
肝臓痛	2 (0.6)	0	0	0
肝細胞損傷	1 (0.3)	1 (0.3)	0	0
肝臓痛	0	0	1 (0.6)	0
肝腫大	0	0	1 (0.6)	0
高ビリルビン血症	0	0	1 (0.6)	0
黄疸	1 (0.3)	0	0	0
免疫系障害	6 (1.7)	1 (0.3)	3 (1.7)	0
造影剤アレルギー	1 (0.3)	0	1 (0.6)	0
過敏症	3 (0.9)	1 (0.3)	1 (0.6)	0
季節性アレルギー	2 (0.6)	0	1 (0.6)	0
感染症および寄生虫症	118 (34.2)	33 (9.6)	42 (24.4)	7 (4.1)
菌血症	1 (0.3)	1 (0.3)	0	0
乳房蜂巣炎	0	0	1 (0.6)	0
気管支炎	6 (1.7)	0	1 (0.6)	0
ウイルス性気管支炎	0	0	1 (0.6)	0
カンジダ感染	2 (0.6)	0	0	0
カテーテル留置部位感染	0	0	1 (0.6)	0
蜂巣炎	2 (0.6)	0	0	0

Table 21-7. 有害事象：AT 集団（A5481023 試験）

	パルボシクリブ＋フルベストラント (N=345)		プラセボ＋フルベストラント (N=172)	
器官別大分類 **基本語** **MedDRA/J v17.1[a]**	**因果関係を問わない**	**治験薬と関連あり**	**因果関係を問わない**	**治験薬と関連あり**
子宮頚管炎	1 (0.3)	0	0	0
結膜炎	6 (1.7)	3 (0.9)	2 (1.2)	1 (0.6)
膀胱炎	4 (1.2)	0	2 (1.2)	0
丹毒	1 (0.3)	1 (0.3)	0	0
眼感染	4 (1.2)	1 (0.3)	0	0
眼瞼毛包炎	0	0	1 (0.6)	0
毛包炎	1 (0.3)	0	0	0
真菌感染	1 (0.3)	0	0	0
せつ	2 (0.6)	1 (0.3)	0	0
胃腸炎	3 (0.9)	0	0	0
消化管感染	2 (0.6)	1 (0.3)	1 (0.6)	0
歯肉炎	3 (0.9)	3 (0.9)	0	0
単純ヘルペス	4 (1.2)	1 (0.3)	0	0
ヘルペスウイルス感染	1 (0.3)	0	0	0
帯状疱疹	2 (0.6)	2 (0.6)	1 (0.6)	0
インフルエンザ	3 (0.9)	0	8 (4.7)	1 (0.6)
腎感染	0	0	1 (0.6)	0
迷路炎	1 (0.3)	0	0	0
喉頭炎	0	0	1 (0.6)	0
口唇感染	1 (0.3)	0	0	0
リンパ管炎	1 (0.3)	0	0	0
粘膜感染	1 (0.3)	0	0	0
鼻咽頭炎	25 (7.2)	2 (0.6)	9 (5.2)	0
口腔カンジダ症	1 (0.3)	1 (0.3)	0	0
口腔ヘルペス	4 (1.2)	2 (0.6)	0	0
急性中耳炎	1 (0.3)	1 (0.3)	0	0
爪囲炎	3 (0.9)	1 (0.3)	0	0
耳下腺炎	1 (0.3)	1 (0.3)	0	0
咽頭炎	4 (1.2)	2 (0.6)	0	0
肺炎	3 (0.9)	0	4 (2.3)	1 (0.6)
腎盂腎炎	0	0	1 (0.6)	1 (0.6)
膿疱性皮疹	1 (0.3)	1 (0.3)	0	0
気道感染	2 (0.6)	1 (0.3)	1 (0.6)	0
鼻炎	7 (2.0)	2 (0.6)	2 (1.2)	1 (0.6)
副鼻腔炎	6 (1.7)	1 (0.3)	2 (1.2)	1 (0.6)

Table 21-7. 有害事象：AT 集団（A5481023 試験）

	パルボシクリブ＋フルベストラント (N=345)		プラセボ＋フルベストラント (N=172)	
器官別大分類 **基本語** **MedDRA/J v17.1[a]**	**因果関係を問わない**	**治験薬と関連あり**	**因果関係を問わない**	**治験薬と関連あり**
股部白癬	0	0	1 (0.6)	0
歯膿瘍	2 (0.6)	0	0	0
歯感染	2 (0.6)	2 (0.6)	0	0
上気道感染	21 (6.1)	1 (0.3)	7 (4.1)	0
尿路感染	18 (5.2)	5 (1.4)	8 (4.7)	2 (1.2)
腟感染	1 (0.3)	0	0	0
細菌性腟炎	1 (0.3)	1 (0.3)	0	0
ウイルス感染	0	0	1 (0.6)	0
ウイルス性咽頭炎	1 (0.3)	0	0	0
ウイルス性上気道感染	1 (0.3)	0	0	0
外陰部腟カンジダ症	1 (0.3)	0	0	0
外陰腟真菌感染	1 (0.3)	0	0	0
創傷感染	1 (0.3)	0	0	0
傷害，中毒および処置合併症	28 (8.1)	3 (0.9)	17 (9.9)	2 (1.2)
足関節部骨折	1 (0.3)	0	0	0
節足動物咬傷	1 (0.3)	0	0	0
圧迫骨折	1 (0.3)	0	0	0
挫傷	14 (4.1)	3 (0.9)	3 (1.7)	1 (0.6)
転倒	7 (2.0)	0	8 (4.7)	0
大腿骨骨折	0	0	1 (0.6)	0
足骨折	1 (0.3)	0	0	0
骨折	1 (0.3)	0	1 (0.6)	0
上腕骨骨折	1 (0.3)	0	1 (0.6)	0
関節損傷	0	0	1 (0.6)	0
裂傷	3 (0.9)	0	0	0
四肢損傷	2 (0.6)	0	0	0
筋断裂	1 (0.3)	0	0	0
肉離れ	0	0	1 (0.6)	0
過量投与	1 (0.3)	0	0	0
処置による疼痛	0	0	2 (1.2)	0
肋骨骨折	1 (0.3)	0	1 (0.6)	1 (0.6)
交通事故	1 (0.3)	0	1 (0.6)	0
骨格損傷	0	0	1 (0.6)	0
歯牙損傷	0	0	1 (0.6)	0
血管確保合併症	1 (0.3)	0	0	0

Table 21-7. 有害事象：AT 集団（A5481023 試験）

	パルボシクリブ＋フルベストラント (N=345)		プラセボ＋フルベストラント (N=172)	
器官別大分類 **基本語** **MedDRA/J v17.1[a]**	**因果関係を問わない**	**治験薬と関連あり**	**因果関係を問わない**	**治験薬と関連あり**
創傷出血	1 (0.3)	0	0	0
臨床検査	150 (43.5)	133 (38.6)	26 (15.1)	12 (7.0)
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	16 (4.6)	10 (2.9)	6 (3.5)	1 (0.6)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ減少	1 (0.3)	0	0	0
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	19 (5.5)	11 (3.2)	8 (4.7)	2 (1.2)
血中アルブミン増加	0	0	1 (0.6)	0
血中アルカリホスファターゼ増加	7 (2.0)	2 (0.6)	8 (4.7)	1 (0.6)
血中ビリルビン増加	2 (0.6)	0	4 (2.3)	2 (1.2)
血中カルシウム増加	1 (0.3)	0	1 (0.6)	1 (0.6)
血中クレアチン増加	1 (0.3)	1 (0.3)	0	0
血中クレアチニン増加	12 (3.5)	5 (1.4)	2 (1.2)	1 (0.6)
血液培養陽性	1 (0.3)	1 (0.3)	0	0
血中マグネシウム減少	4 (1.2)	2 (0.6)	0	0
血圧上昇	3 (0.9)	1 (0.3)	1 (0.6)	0
血中ナトリウム減少	1 (0.3)	1 (0.3)	1 (0.6)	1 (0.6)
呼吸音異常	0	0	1 (0.6)	0
血中尿素増加	3 (0.9)	0	0	0
血中尿酸増加	1 (0.3)	0	0	0
心雑音	2 (0.6)	0	1 (0.6)	0
尿培養陽性	1 (0.3)	1 (0.3)	0	0
心電図QT延長	1 (0.3)	1 (0.3)	0	0
γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加	1 (0.3)	0	0	0
ヘマトクリット減少	1 (0.3)	1 (0.3)	0	0
ヘモグロビン減少	5 (1.4)	5 (1.4)	0	0
心拍数	1 (0.3)	0	0	0
肝機能検査異常	1 (0.3)	1 (0.3)	2 (1.2)	1 (0.6)
リンパ球数減少	2 (0.6)	1 (0.3)	2 (1.2)	2 (1.2)
好中球数	1 (0.3)	1 (0.3)	0	0
好中球数減少	73 (21.2)	72 (20.9)	3 (1.7)	2 (1.2)
好中球数増加	0	0	2 (1.2)	0
血小板数減少	27 (7.8)	27 (7.8)	0	0
肺の身体的診察結果異常	1 (0.3)	0	0	0
赤血球数減少	1 (0.3)	1 (0.3)	0	0
トランスアミナーゼ上昇	1 (0.3)	1 (0.3)	0	0
トロポニン増加	1 (0.3)	0	0	0

Table 21-7. 有害事象：AT 集団（A5481023 試験）

	パルボシクリブ＋フルベストラント (N=345)		プラセボ＋フルベストラント (N=172)	
器官別大分類 **基本語** **MedDRA/J v17.1[a]**	**因果関係を問わない**	**治験薬と関連あり**	**因果関係を問わない**	**治験薬と関連あり**
体重減少	11 (3.2)	4 (1.2)	4 (2.3)	1 (0.6)
体重増加	1 (0.3)	0	3 (1.7)	1 (0.6)
白血球数減少	92 (26.7)	92 (26.7)	5 (2.9)	4 (2.3)
白血球数増加	0	0	1 (0.6)	0
代謝および栄養障害	74 (21.4)	34 (9.9)	26 (15.1)	13 (7.6)
食欲減退	44 (12.8)	26 (7.5)	13 (7.6)	10 (5.8)
脱水	5 (1.4)	0	1 (0.6)	0
高カルシウム血症	5 (1.4)	1 (0.3)	2 (1.2)	0
高コレステロール血症	1 (0.3)	1 (0.3)	0	0
高血糖	3 (0.9)	1 (0.3)	2 (1.2)	1 (0.6)
高カリウム血症	1 (0.3)	1 (0.3)	5 (2.9)	1 (0.6)
高マグネシウム血症	0	0	1 (0.6)	0
高ナトリウム血症	1 (0.3)	0	0	0
低アルブミン血症	3 (0.9)	0	6 (3.5)	2 (1.2)
低カルシウム血症	5 (1.4)	0	2 (1.2)	1 (0.6)
低血糖症	1 (0.3)	0	1 (0.6)	0
低カリウム血症	5 (1.4)	2 (0.6)	3 (1.7)	2 (1.2)
低マグネシウム血症	5 (1.4)	3 (0.9)	2 (1.2)	1 (0.6)
低ナトリウム血症	4 (1.2)	1 (0.3)	2 (1.2)	0
過小食	1 (0.3)	1 (0.3)	0	0
過少体重	1 (0.3)	0	0	0
ビタミンD欠乏	0	0	1 (0.6)	0
筋骨格系および結合組織障害	150 (43.5)	58 (16.8)	93 (54.1)	36 (20.9)
関節痛	45 (13.0)	23 (6.7)	28 (16.3)	13 (7.6)
関節炎	2 (0.6)	2 (0.6)	2 (1.2)	0
関節障害	0	0	1 (0.6)	0
背部痛	39 (11.3)	5 (1.4)	26 (15.1)	4 (2.3)
骨痛	16 (4.6)	8 (2.3)	7 (4.1)	2 (1.2)
滑液包炎	0	0	1 (0.6)	0
側腹部痛	3 (0.9)	0	5 (2.9)	1 (0.6)
鼡径部痛	1 (0.3)	1 (0.3)	4 (2.3)	1 (0.6)
関節可動域低下	1 (0.3)	0	0	0
関節硬直	1 (0.3)	1 (0.3)	1 (0.6)	0
関節腫脹	1 (0.3)	0	2 (1.2)	1 (0.6)
四肢不快感	1 (0.3)	0	0	0

Table 21-7. 有害事象：AT 集団（A5481023 試験）

	パルボシクリブ＋フルベストラント (N=345)		プラセボ＋フルベストラント (N=172)	
器官別大分類 **基本語** **MedDRA/J v17.1[a]**	**因果関係を問わない**	**治験薬と関連あり**	**因果関係を問わない**	**治験薬と関連あり**
運動性低下	0	0	1 (0.6)	0
筋痙縮	21 (6.1)	10 (2.9)	11 (6.4)	5 (2.9)
筋緊張	1 (0.3)	1 (0.3)	1 (0.6)	0
筋攣縮	0	0	1 (0.6)	1 (0.6)
筋力低下	4 (1.2)	3 (0.9)	2 (1.2)	0
筋骨格系胸痛	9 (2.6)	3 (0.9)	9 (5.2)	2 (1.2)
筋骨格不快感	3 (0.9)	1 (0.3)	1 (0.6)	0
筋骨格痛	20 (5.8)	1 (0.3)	11 (6.4)	1 (0.6)
筋骨格硬直	6 (1.7)	4 (1.2)	1 (0.6)	1 (0.6)
筋肉痛	23 (6.7)	16 (4.6)	12 (7.0)	9 (5.2)
頚部腫瘤	1 (0.3)	0	0	0
頚部痛	9 (2.6)	2 (0.6)	5 (2.9)	1 (0.6)
顎骨壊死	1 (0.3)	0	1 (0.6)	0
骨粗鬆症	0	0	2 (1.2)	1 (0.6)
四肢痛	34 (9.9)	7 (2.0)	19 (11.0)	2 (1.2)
顎痛	6 (1.7)	0	3 (1.7)	0
病的骨折	0	0	2 (1.2)	0
関節周囲炎	1 (0.3)	1 (0.3)	0	0
恥骨痛	0	0	1 (0.6)	0
脊椎痛	7 (2.0)	1 (0.3)	0	0
開口障害	1 (0.3)	0	0	0
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）	2 (0.6)	1 (0.3)	2 (1.2)	0
良性新生物	1 (0.3)	1 (0.3)	0	0
癌疼痛	0	0	1 (0.6)	0
腫瘍疼痛	0	0	1 (0.6)	0
腫瘍の潰瘍形成	1 (0.3)	0	0	0
神経系障害	131 (38.0)	63 (18.3)	61 (35.5)	30 (17.4)
味覚消失	2 (0.6)	0	0	0
健忘	2 (0.6)	1 (0.3)	0	0
無嗅覚	1 (0.3)	0	0	0
失語症	0	0	1 (0.6)	0
平衡障害	2 (0.6)	0	1 (0.6)	0
灼熱感	0	0	1 (0.6)	1 (0.6)
脳出血	0	0	1 (0.6)	0

Table 21-7. 有害事象：AT 集団（A5481023 試験）

	パルボシクリブ＋フルベストラント (N=345)		プラセボ＋フルベストラント (N=172)	
器官別大分類 **基本語** **MedDRA/J v17.1[a]**	**因果関係を問わない**	**治験薬と関連あり**	**因果関係を問わない**	**治験薬と関連あり**
脳血管発作	0	0	1 (0.6)	0
注意力障害	0	0	1 (0.6)	1 (0.6)
認知障害	1 (0.3)	0	0	0
注意力障害	1 (0.3)	1 (0.3)	0	0
浮動性めまい	37 (10.7)	13 (3.8)	16 (9.3)	6 (3.5)
構語障害	1 (0.3)	0	1 (0.6)	0
味覚異常	22 (6.4)	16 (4.6)	3 (1.7)	2 (1.2)
顔面不全麻痺	0	0	1 (0.6)	0
頭部不快感	1 (0.3)	0	0	0
頭痛	73 (21.2)	27 (7.8)	30 (17.4)	13 (7.6)
過眠症	1 (0.3)	1 (0.3)	1 (0.6)	1 (0.6)
感覚鈍麻	6 (1.7)	1 (0.3)	3 (1.7)	0
嗜眠	2 (0.6)	2 (0.6)	4 (2.3)	1 (0.6)
記憶障害	4 (1.2)	3 (0.9)	0	0
片頭痛	5 (1.4)	2 (0.6)	2 (1.2)	1 (0.6)
前兆を伴う片頭痛	1 (0.3)	0	0	0
神経痛	1 (0.3)	0	1 (0.6)	0
末梢性ニューロパチー	2 (0.6)	1 (0.3)	3 (1.7)	3 (1.7)
錯感覚	11 (3.2)	2 (0.6)	3 (1.7)	0
嗅覚錯誤	0	0	1 (0.6)	0
末梢性感覚ニューロパチー	4 (1.2)	2 (0.6)	3 (1.7)	3 (1.7)
失神寸前の状態	3 (0.9)	0	0	0
下肢静止不能症候群	1 (0.3)	0	0	0
坐骨神経痛	2 (0.6)	0	2 (1.2)	0
鎮静	1 (0.3)	0	0	0
副鼻腔炎に伴う頭痛	3 (0.9)	0	0	0
傾眠	3 (0.9)	1 (0.3)	2 (1.2)	1 (0.6)
会話障害	0	0	1 (0.6)	0
失神	0	0	3 (1.7)	2 (1.2)
振戦	3 (0.9)	1 (0.3)	1 (0.6)	0
声帯麻痺	2 (0.6)	1 (0.3)	0	0
精神障害	59 (17.1)	17 (4.9)	33 (19.2)	9 (5.2)
感情不安定	1 (0.3)	1 (0.3)	1 (0.6)	1 (0.6)
激越	2 (0.6)	1 (0.3)	0	0
不安	14 (4.1)	3 (0.9)	9 (5.2)	1 (0.6)

Table 21-7. 有害事象：AT 集団（A5481023 試験）

	パルボシクリブ＋フルベストラント (N=345)		プラセボ＋フルベストラント (N=172)	
器官別大分類 **基本語** **MedDRA/J v17.1[a]**	**因果関係を問わない**	**治験薬と関連あり**	**因果関係を問わない**	**治験薬と関連あり**
不安障害	0	0	1 (0.6)	0
錯乱状態	2 (0.6)	0	0	0
抑うつ気分	1 (0.3)	1 (0.3)	2 (1.2)	0
うつ病	16 (4.6)	3 (0.9)	10 (5.8)	1 (0.6)
情動障害	1 (0.3)	0	0	0
不眠症	27 (7.8)	8 (2.3)	12 (7.0)	5 (2.9)
易刺激性	3 (0.9)	0	2 (1.2)	0
リビドー減退	0	0	2 (1.2)	2 (1.2)
精神状態変化	0	0	1 (0.6)	0
気分変化	1 (0.3)	1 (0.3)	1 (0.6)	1 (0.6)
気分動揺	2 (0.6)	0	2 (1.2)	2 (1.2)
パニック発作	1 (0.3)	0	0	0
精神病性障害	1 (0.3)	0	0	0
落ち着きのなさ	1 (0.3)	0	1 (0.6)	1 (0.6)
睡眠障害	3 (0.9)	1 (0.3)	0	0
ストレス	1 (0.3)	0	0	0
離脱症候群	1 (0.3)	1 (0.3)	0	0
腎および尿路障害	19 (5.5)	6 (1.7)	6 (3.5)	1 (0.6)
高窒素血症	1 (0.3)	1 (0.3)	0	0
膀胱痛	0	0	1 (0.6)	0
着色尿	2 (0.6)	0	0	0
非感染性膀胱炎	1 (0.3)	0	0	0
排尿困難	3 (0.9)	1 (0.3)	3 (1.7)	1 (0.6)
血尿	0	0	1 (0.6)	0
水腎症	3 (0.9)	0	1 (0.6)	0
失禁	1 (0.3)	0	0	0
尿意切迫	2 (0.6)	1 (0.3)	0	0
頻尿	1 (0.3)	1 (0.3)	0	0
急性腎不全	1 (0.3)	0	1 (0.6)	0
慢性腎不全	3 (0.9)	1 (0.3)	0	0
腹圧性尿失禁	0	0	1 (0.6)	0
尿細管間質性腎炎	1 (0.3)	1 (0.3)	0	0
尿失禁	1 (0.3)	0	0	0
尿臭異常	2 (0.6)	1 (0.3)	0	0
生殖系および乳房障害	20 (5.8)	8 (2.3)	10 (5.8)	3 (1.7)

Table 21-7. 有害事象：AT 集団（A5481023 試験）

	パルボシクリブ＋フルベストラント (N=345)		プラセボ＋フルベストラント (N=172)	
器官別大分類 **基本語** **MedDRA/J v17.1[a]**	**因果関係を問わない**	**治験薬と関連あり**	**因果関係を問わない**	**治験薬と関連あり**
無月経	1 (0.3)	1 (0.3)	0	0
乳房炎症	1 (0.3)	0	0	0
乳房浮腫	1 (0.3)	0	0	0
乳房痛	5 (1.4)	0	1 (0.6)	0
性交困難	0	0	1 (0.6)	1 (0.6)
性器出血	0	0	1 (0.6)	1 (0.6)
月経過多	1 (0.3)	0	0	0
乳頭痛	0	0	1 (0.6)	0
骨盤痛	3 (0.9)	1 (0.3)	2 (1.2)	0
腟分泌物	2 (0.6)	1 (0.3)	1 (0.6)	0
腟出血	0	0	1 (0.6)	1 (0.6)
腟の炎症	1 (0.3)	1 (0.3)	0	0
腟痙	0	0	1 (0.6)	0
外陰腟不快感	1 (0.3)	1 (0.3)	0	0
外陰腟乾燥	5 (1.4)	4 (1.2)	1 (0.6)	0
外陰腟そう痒症	2 (0.6)	1 (0.3)	0	0
呼吸器，胸郭および縦隔障害	122 (35.4)	42 (12.2)	47 (27.3)	12 (7.0)
急性呼吸窮迫症候群	0	0	1 (0.6)	0
アレルギー性副鼻腔炎	0	0	1 (0.6)	0
気管支閉塞	1 (0.3)	0	0	0
気管支痙攣	0	0	1 (0.6)	0
慢性閉塞性肺疾患	1 (0.3)	0	1 (0.6)	0
咳嗽	45 (13.0)	6 (1.7)	18 (10.5)	5 (2.9)
咽喉乾燥	1 (0.3)	0	0	0
発声障害	4 (1.2)	2 (0.6)	2 (1.2)	1 (0.6)
呼吸困難	37 (10.7)	12 (3.5)	11 (6.4)	4 (2.3)
労作性呼吸困難	4 (1.2)	3 (0.9)	0	0
発作性夜間呼吸困難	1 (0.3)	0	0	0
鼻出血	19 (5.5)	9 (2.6)	2 (1.2)	1 (0.6)
喀血	0	0	1 (0.6)	0
しゃっくり	1 (0.3)	0	0	0
低換気	1 (0.3)	0	0	0
低酸素症	0	0	2 (1.2)	0
喉頭出血	1 (0.3)	0	0	0
喉頭の炎症	1 (0.3)	1 (0.3)	0	0

Table 21-7. 有害事象：AT 集団（A5481023 試験）

	パルボシクリブ＋フルベストラント (N=345)		プラセボ＋フルベストラント (N=172)	
器官別大分類 **基本語** **MedDRA/J v17.1[a]**	**因果関係を問わない**	**治験薬と関連あり**	**因果関係を問わない**	**治験薬と関連あり**
喉頭痛	0	0	1 (0.6)	0
鼻閉	6 (1.7)	0	2 (1.2)	0
鼻部不快感	1 (0.3)	1 (0.3)	0	0
鼻乾燥	1 (0.3)	0	0	0
鼻の炎症	3 (0.9)	3 (0.9)	0	0
口腔咽頭痛	32 (9.3)	10 (2.9)	9 (5.2)	2 (1.2)
咽頭紅斑	1 (0.3)	0	0	0
咽頭の炎症	1 (0.3)	1 (0.3)	0	0
咽頭浮腫	1 (0.3)	1 (0.3)	0	0
胸水	5 (1.4)	1 (0.3)	5 (2.9)	0
胸膜炎	0	0	1 (0.6)	0
胸膜痛	1 (0.3)	0	0	0
湿性咳嗽	6 (1.7)	1 (0.3)	1 (0.6)	0
肺塞栓症	3 (0.9)	0	0	0
肺高血圧症	0	0	1 (0.6)	0
気道うっ血	1 (0.3)	0	0	0
アレルギー性鼻炎	1 (0.3)	0	0	0
鼻漏	6 (1.7)	1 (0.3)	1 (0.6)	0
副鼻腔うっ血	2 (0.6)	0	1 (0.6)	0
副鼻腔障害	1 (0.3)	0	0	0
くしゃみ	1 (0.3)	0	1 (0.6)	0
咽喉刺激感	0	0	1 (0.6)	1 (0.6)
上気道咳症候群	1 (0.3)	0	1 (0.6)	0
喘鳴	1 (0.3)	0	1 (0.6)	0
皮膚および皮下組織障害	145 (42.0)	105 (30.4)	31 (18.0)	23 (13.4)
ざ瘡	2 (0.6)	0	0	0
脱毛症	51 (14.8)	45 (13.0)	10 (5.8)	9 (5.2)
水疱	3 (0.9)	1 (0.3)	0	0
冷汗	0	0	1 (0.6)	1 (0.6)
褥瘡性潰瘍	0	0	1 (0.6)	0
皮膚炎	2 (0.6)	0	1 (0.6)	0
ざ瘡様皮膚炎	2 (0.6)	1 (0.3)	0	0
アレルギー性皮膚炎	1 (0.3)	0	0	0
皮膚乾燥	17 (4.9)	13 (3.8)	1 (0.6)	0
湿疹	0	0	1 (0.6)	1 (0.6)

Table 21-7. 有害事象：AT 集団（A5481023 試験）

	パルボシクリブ＋フルベストラント (N=345)		プラセボ＋フルベストラント (N=172)	
器官別大分類 **基本語** **MedDRA/J v17.1[a]**	**因果関係を問わない**	**治験薬と関連あり**	**因果関係を問わない**	**治験薬と関連あり**
紅斑	6 (1.7)	2 (0.6)	0	0
多汗症	5 (1.4)	3 (0.9)	2 (1.2)	2 (1.2)
嵌入爪	1 (0.3)	0	0	0
瘢痕そう痒感	0	0	1 (0.6)	1 (0.6)
睫毛眉毛脱落症	1 (0.3)	1 (0.3)	0	0
爪の障害	1 (0.3)	0	0	0
爪線状隆起	1 (0.3)	1 (0.3)	0	0
寝汗	7 (2.0)	5 (1.4)	1 (0.6)	1 (0.6)
爪痛	1 (0.3)	1 (0.3)	0	0
爪破損	2 (0.6)	1 (0.3)	0	0
爪甲離床症	0	0	1 (0.6)	1 (0.6)
爪甲脱落症	0	0	1 (0.6)	0
皮膚疼痛	5 (1.4)	3 (0.9)	0	0
手掌・足底発赤知覚不全症候群	4 (1.2)	4 (1.2)	0	0
光線過敏性反応	1 (0.3)	0	0	0
そう痒症	19 (5.5)	12 (3.5)	10 (5.8)	6 (3.5)
全身性そう痒症	0	0	1 (0.6)	1 (0.6)
紫斑	1 (0.3)	1 (0.3)	0	0
発疹	31 (9.0)	24 (7.0)	7 (4.1)	4 (2.3)
紅斑性皮疹	1 (0.3)	1 (0.3)	0	0
斑状丘疹状皮疹	10 (2.9)	9 (2.6)	0	0
丘疹性皮疹	1 (0.3)	0	0	0
そう痒性皮疹	2 (0.6)	1 (0.3)	0	0
皮膚肥厚	1 (0.3)	0	0	0
皮膚硬結	1 (0.3)	1 (0.3)	0	0
皮膚刺激	2 (0.6)	1 (0.3)	0	0
皮膚病変	4 (1.2)	2 (0.6)	0	0
皮膚臭異常	1 (0.3)	1 (0.3)	0	0
皮膚潰瘍	4 (1.2)	1 (0.3)	0	0
顔面腫脹	1 (0.3)	0	0	0
中毒性皮疹	1 (0.3)	1 (0.3)	0	0
蕁麻疹	2 (0.6)	1 (0.3)	1 (0.6)	0
外科および内科処置	2 (0.6)	0	1 (0.6)	0
デンタルケア	0	0	1 (0.6)	0
酸素補充	1 (0.3)	0	0	0

Table 21-7. 有害事象：AT 集団（A5481023 試験）

	パルボシクリブ＋フルベストラント (N=345)		プラセボ＋フルベストラント (N=172)	
器官別大分類 **基本語** **MedDRA/J v17.1[a]**	**因果関係を問わない**	**治験薬と関連あり**	**因果関係を問わない**	**治験薬と関連あり**
創部ドレナージ	1 (0.3)	0	0	0
血管障害	73 (21.2)	47 (13.6)	34 (19.8)	23 (13.4)
大動脈炎	1 (0.3)	0	0	0
深部静脈血栓症	1 (0.3)	0	0	0
潮紅	4 (1.2)	3 (0.9)	1 (0.6)	1 (0.6)
血腫	3 (0.9)	1 (0.3)	0	0
ほてり	51 (14.8)	39 (11.3)	28 (16.3)	21 (12.2)
高血圧	10 (2.9)	2 (0.6)	3 (1.7)	1 (0.6)
低血圧	4 (1.2)	2 (0.6)	1 (0.6)	0
リンパ浮腫	5 (1.4)	1 (0.3)	2 (1.2)	0
末梢冷感	1 (0.3)	1 (0.3)	0	0
末梢静脈疾患	1 (0.3)	0	0	0
鎖骨下静脈血栓症	1 (0.3)	0	0	0
大静脈血栓症	1 (0.3)	0	0	0

引用：治験総括報告書 Table 14.3.1.1.2, Table 14.3.1.2.1.2 例数（%）
AT = as-treated
a. 解析時のコーディングには MedDRA (version 17.1) を用いた。

22. A5481010 試験（評価資料：第 1 相 5.3.3.2.2，第 2 相 5.3.5.2.1）

治験の標題：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 PD-0332991（パルボシクリブ：サイクリン依存性キナーゼ 4/6 阻害薬）の第 1/2 相臨床試験

22.1. 試験概要

治験実施施設：

第 1 相試験　2 施設（日本）

第 2 相試験　16 施設（日本）

公表文献：Phase I study of palbociclib, a cyclin-dependent kinase 4/6 inhibitor, in Japanese patients. Tamura K, Mukai H, Naito Y et al. Cancer Sci. 2016;107:755-63.

治験期間：

第 1 相試験　2012 年 10 月 19 日～2015 年 3 月 31 日（データカットオフ日）

第 2 相試験　2014 年 6 月 24 日～2016 年 3 月 4 日（データカットオフ日）

開発段階：第 1/2 相

22.1.1. 目的

22.1.1.1. 第 1 相試験

パート 1

主要目的：

- 日本人進行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。

副次目的：

- 日本人進行固形癌患者にパルボシクリブを単剤投与した際の全般的な安全性プロファイルを評価する。
- 日本人進行固形癌患者にパルボシクリブを単剤投与した際の単回および反復投与時の薬物動態（PK）プロファイルを評価する。
- 日本人進行固形癌患者にパルボシクリブを単剤投与した際の抗腫瘍活性を検討する。

パート 2

主要目的：

- 日本人エストロゲン受容体（ER 陽性）陽性ヒト上皮増殖因子受容体 2（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。

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パルボシクリブおよびレトロゾールの PK を検討する。
- 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。

22.1.1.2. 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。

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奏効率（ORR），病勢コントロール率［DCR；完全奏効（CR）+ 部分奏効（PR）+ 24 週以上の安定（SD）］，奏効期間（DOR），無増悪生存期間（PFS），1 年生存率および全生存期間（OS）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安全性および忍容性を評価する。
- 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 Quality of life（QOL）を評価する。
- 一部の患者（6 例）において，パルボシクリブとレトロゾールを併用投与した際のパルボシクリブの PK プロファイルを評価する。
- すべての患者において，パルボシクリブとレトロゾールを併用投与した際のパルボシクリブの血漿中トラフ濃度（C_{trough}）を評価する。
- 腫瘍組織における細胞周期［サイクリン D1（CCND1）増幅，サイクリン依存性キナーゼ阻害 2A（CDKN2A）欠失など］，薬剤標的［cyclin-dependent kinase（CDK）4/6 など］および腫瘍の感受性または抵抗性［Ki67，網膜芽細胞腫蛋白（pRb）など］に関連する遺伝子の変異，蛋白質およびリボ核酸（RNA）の発現の変化を検討する。

22.1.2. 治験デザイン

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た。

第 1 相試験部分は，非無作為化，非盲検試験であり，以下の 2 つのパートから構成されていた。

パート 1：進行固形癌患者を対象としたパルボシクリブ単剤の用量漸増パート

パート 2：ER 陽性 HER2 陰性進行乳癌患者に対する一次治療としてパルボシクリブ（パート 1 で決定した MTD）とレトロゾールの併用を検討するパート

パート 1 では，各用量レベルにつき 3～6 例の日本人進行固形癌患者を対象として，標準的な 3＋3 用量漸増法を用い，パルボシクリブの忍容性および安全性を検討した。2 つの用量（100 mg QD および 125 mg QD）を逐次コホートにより検討した。100 mg コホート，第 1 サイクルの評価期間において，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。本治験は日本人における MTD が決定するまで継続した。ただし，海外第 1 相試験（A5481001）で決定された MTD/RP2D（125 mg QD，スケジュール 3/1）を超える用量の検討は，本治験では行わないこととした[a]。さらにパート 1 ではパルボシクリブ単剤投与の予備的な有効性および PK プロファイルを検討した[b]。

パート 2 では ER 陽性 HER2 陰性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とレトロゾールの併用投与の安全性，忍容性，予備的な有効性および PK プロファイルを検討した。

第 2 相試験部分は，非無作為化，非盲検，単群，多施設共同試験で， 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とレトロゾールの併用投与の有効性および安全性を検討した。

予定被験者数：

第 1 相試験：パート 1　6～12 例，パート 2　6 例[c]

第 2 相試験：40 例

22.1.3. 診断および組み入れ基準

22.1.3.1. 組み入れ基準[d]

以下の組み入れ基準をすべて満たす患者を組み入れることとした。

22.1.3.1.1. 第 1 相試験

1. パート 1：組織学的また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）と診断され，標準治療に抵抗性のある，または標準治療法がない患者

[a] 治験総括報告書 9.1.1 項より追記

[b] 治験総括報告書 9.1 項より追記

[c] 治験総括報告書 9.7.2 項より追記

[d] 治験総括報告書 9.3.1 項より追記

パート 2：ER 陽性 HER2 陰性乳腺癌と診断され，局所再発または転移病変（骨転移のみの場合を含む）を示す所見があり，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

(1) 閉経後女性を以下のように定義した。

- 両側卵巣摘出術を受けた，または
- 「月経が自然に停止してから 12 ヵ月以上経過しており，病理学的原因および生理学的原因が他にない」と定義する閉経後の状態が医学的に確認された

(2) 検査によって組織学的または細胞学的に ER 陽性乳癌と診断した記録がある

(3) 検査によって HER2 陰性乳癌と診断した記録がある

2. 年齢が 20 歳以上の患者

3. Eastern Cooperative Oncology Group（ECOG）パフォーマンス・ステータス（PS）が 0 または 1 の患者

4. 以下に定義する適切な臓器機能を有する患者

適切な骨髄機能を有する患者：

a. 絶対好中球数（ANC）が 1,500/mm^3 以上または 1.5 ×10^9/L 以上

b. 血小板数が 100,000/mm^3 以上または 100 ×10^9/L 以上

c. ヘモグロビン値が 9 g/dL 以上

適切な腎機能を有する患者：

a. 血清クレアチニン値が基準値上限（ULN）の 1.5 倍以下，または治験実施医療機関の標準的方法を用いて算出した推定クレアチニン・クリアランス値が 50 mL/min 以上

適切な肝機能を有する患者：

a. 血清総ビリルビン値が ULN の 1.5 倍以下（ジルベール症候群でない場合）

b. アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ（AST）値およびアラニン・アミノトランスフェラーゼ（ALT）値が ULN の 2.5 倍以下，肝転移が認められる場合は ULN の 5.0 倍以下

c. アルカリホスファターゼ値が ULN の 2.5 倍以下（骨転移または肝転移がある場合，ULN の 5 倍以下）

5. 治験責任医師の判断により安全性上のリスクとならない有害事象を除き，前治療または外科的処置の急性毒性がベースライン値まで，または米国国立がん研究所（NCI）有害事象共通毒性規準（CTCAE）のグレード 1 以下まで回復している患者

6. パート 1 のみ: 治験薬の投与開始前（スクリーニング時および PK lead-in 投与の 72 時間以内）に 2 回実施する尿／血清妊娠検査（妊娠の可能性がある女性）の結果が陰性である患者

7. パート 1 のみ：妊娠可能な女性および生殖可能な男性の患者は，本治験期間中および割り付けられた治療薬の最終投与後 180 日の間，効果の高い 2 種類の避妊法を使用することに同意しなければならないとした。妊娠可能な女性および生殖可能な男性の患者とは，治験責任医師の判断により，生物学的に子供を作る能力があり，性的な活動があることを指した。

8. 本治験参加前に本治験に関する適切な情報が伝えられたことを示す同意文書に，患者本人（またはその法的代諾者）による署名および日付が記入されていること

9. 本治験に参加し，予定されている来院，治療計画，検査およびその他の治験手順に従う意志および能力を有している患者

22.1.3.1.2. 第 2 相試験

1. 乳腺癌と診断され，局所再発または転移を示す所見があり，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成人女性（20 歳以上）

2. 各地域の臨床検査で ER 陽性乳癌の診断を組織学的または細胞学的に確認した記録がある。

3. 腫瘍組織の提出に同意する患者。この腫瘍組織は，中央検査機関におけるレトロスペクティブな ER ステータスの確認，および細胞周期経路に関連する遺伝子，蛋白および RNA と治験薬に対する感受性／抵抗性との相関を検討するために使用した。実施可能な場合，新たに生検を実施し，採取した再発／転移腫瘍病変の組織検体を提出することとした。生検が適切でなく安全に実施することができない場合，保存腫瘍組織検体を提出してもよいこととした。いずれの場合においても，治験の参加にはホルマリン固定パラフィン包埋（FFPE）ブロック，もしくは 12 枚の未染色 FFPE スライドを必要とした。

4. 局所再発または転移 ER 陽性乳癌に対し全身抗癌治療による治療歴がない。

5. 以下に定義する閉経後女性 ：

   - 両側卵巣摘出術を受けた女性，または

   - 「病理学的原因および生理学的原因が他になく，月経が自然に停止してから 12 ヵ月以上経過している［必要な場合，血中卵巣刺激ホルモン（FSH）値および血中エストラジオール値が閉経後女性の範囲内にあることを確認する］」と定義された閉経後の状態が医学的に確認された女性

6. 固形がんの治療効果判定のためのガイドライン（RECIST）v.1.1 で定義された測定可能病変を有する，または骨病変［コンピュータ断層撮影法（CT），磁気共鳴画像法（MRI）または X 線により確定した骨病変］のみを有する患者。放射線照射歴または他の局所療法による治

療歴を有する腫瘍病変については，治療終了後に治療部位の進行が明確に記録されている場合に限り測定可能病変とみなした。

7. ECOG PS が 0～2

8. 以下に定義する適切な骨髄機能および臓器機能を有する患者：

   - ANC：1,500/mm^3（1.5×10^9/L）以上
   - 血小板数：100,000/mm^3（100×10^9/L）以上
   - ヘモグロビン：9 g/dL（90 g/L）以上
   - 血清クレアチニン：ULN の 1.5 倍以下，または治験実施医療機関の標準的方法を用いて算出したクレアチニン・クリアランス推定値が 60 mL/min 以上
   - 総血清ビリルビン：ULN の 1.5 倍以下（ジルベール症候群の場合は ULN の 3 倍以下）
   - AST 値および ALT 値：ULN の 3 倍以下（肝転移がある場合は ULN の 5 倍以下）
   - アルカリホスファターゼ：ULN の 2.5 倍以下（骨転移または肝転移がある場合は ULN の 5 倍以下）

9. 過去に実施した抗癌治療または外科的処置による急性毒性がすべて消失しているまたは NCI CTCAE version 4.0 のグレード 1 以下になっている（脱毛症を含め，治験責任医師の判断により，患者に対する安全性上のリスクと考えられない毒性を除く）。

10. 予定されている来院，治療計画，臨床検査およびその他の治験の実施手順に従う意思および能力を有する患者

11. 治験にかかわる手順を実施する前に，治験に関する適切な情報が患者（または法的に認められた代諾者）にすべて伝えられ，同意文書に患者自身（または法的に認められた代諾者）が署名して日付を記入している。

22.1.3.2. 除外基準[a]

以下のいずれかの除外基準に該当する患者は組み入れないこととした。

22.1.3.2.1. 第 1 相試験

1. 活動性で，コントロール不能または症候性の中枢神経系（CNS）転移を有する患者。たとえば，臨床症状，脳浮腫，脊髄圧迫，癌性髄膜炎，軟髄膜疾患または疾患進行による浸潤などを伴う場合がある。ただし，CNS 転移や脊髄圧迫の既往歴があっても，確実に治療され，治

[a] 治験総括報告書 9.3.2 項より追記

験薬の初回投与前（パート 1）または本治験への登録前（パート 2）4 週間に抗痙攣薬やステロイド薬を使用せず臨床的に安定している場合は，組み入れることが可能とした。

2. 以下に規定する期間に大手術を受けた患者

   パート 1：治験薬の初回投与前 3 週間以内

   パート 2：本治験への登録前 2 週間以内

3. 以下に規定する期間に治療を受けた患者

   パート 1：

   - 治験薬の初回投与前 3 週間以内に細胞障害性化学療法（マイトマイシン C やニトロソウレア系については 8 週間）および放射線療法を受けた患者。初回投与前 14 日以内にホルモン療法，放射免疫療法，免疫療法，またはその他の生物学的療法を受けた患者。治験薬の初回投与前 7 日以内に骨病変に対する疼痛治療目的で緩和的放射線療法を受けた患者

   パート 2：

   - 局所再発または転移性 ER 陽性乳癌に対する全身抗癌療法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剤（アナストロゾールまたはレトロゾール）によるネオアジュバント療法またはアジュバント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
   - 本治験への登録前 2 週間以内に，化学療法，放射線治療，治験薬，抗癌療法を受けた患者。骨髄の 25%以上に放射線治療を受けた経験がある患者については，治療時期に関係なく不適格とした。

4. 補正 QT（QTc）間隔が 470 msec を超える患者（スクリーニング時に 3 回測定した心電図の平均値に基づく），QT 延長症候群の既往または QT 延長症候群の家族歴がある患者，臨床的意義がある心室性律動異常の既往のある患者，現在抗不整脈薬または除細動埋め込みデバイスにより治療中の患者

5. 悪性腫瘍に対する治療として CDK 阻害薬による前治療歴を有する患者

6. 吸収不良症候群またはパルボシクリブの吸収を低下させる可能性がある医学的状態にある患者

7. 現在，以下の治療を受けている患者

   - 進行癌に対する既承認の抗癌療法
   - 他の治験における試験的治療

8. 以下の薬物または食物を現在使用中または治験期間中に必要とすると予想される患者：

    - 強力なシトクロム P450 3A4（CYP3A4）阻害薬であることが知られている薬物や食物（例えば, amprenavir, アタザナビル, boceprevir, クラリスロマイシン, conivaptan, delavirdine, ジルチアゼム，エリスロマイシン，ホスアンプレナビル，インジナビル，イトラコナゾール，ketoconazole，ロピナビル，mibefradil，ミコナゾール，nefazodone，ネルフィナビル，posaconazole，リトナビル，サキナビル，telaprevir，telithromycin，ベラパミル，ボリコナゾール, グレープフルーツ, グレープフルーツジュースが含まれるがこれらに限らない。）

    - 強力な CYP3A4 誘導薬であることが知られている薬物（例えば，カルバマゼピン，デキサメタゾン, felbamate, nevirapine, オメプラゾール, 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，リファンピン，rifapentin，セントジョーンズワートが含まれるがこれらに限らない。）

    - QT 間隔を延長することが知られている薬剤

9. 治験薬の初回投与前（パート 1）または本治験への登録前（パート 2）6 ヵ月間に次の症状のいずれかを認める患者：心筋梗塞，重症／不安定狭心症，NCI CTCAE グレードが 2 以上の心律動異常の持続，グレードを問わない心房細動，冠動脈／末梢動脈バイパス移植，症候性のうっ血性心不全，一過性の虚血発作を含む脳血管発作，症候性肺塞栓症

10. 次に示すような活動性および臨床的に意義のある細菌，真菌またはウイルス感染を有する患者：B 型肝炎（HBV），C 型肝炎（HCV），既知のヒト免疫不全ウイルス（HIV）またはヒト免疫不全症候群（AIDS）関連疾患

11. パート 1 のみ：授乳中の患者（授乳を一時中断している場合を含む）。妊娠が可能な女性および生殖能力を有する男性で効果の高い 2 種類の避妊法を使用していない者，あるいは治験薬の最終投与後 180 日の間，効果の高い 2 種類の避妊法を継続して使用することに同意しない患者。

12. 他の重症の急性・慢性の身体的・精神的状態や臨床検査値異常があり，治験参加または治験薬投与によって危険性が増す可能性のある，もしくは治験結果の解釈に影響を及ぼす可能性のある患者，または治験責任医師が本治験への参加を不適切と判断した患者

13. 最近のまたは積極的な希死念慮または自殺行為

14. パート 2 のみ：本治験への登録前 3 年以内に別の悪性腫瘍の診断を受けた患者。ただし，十分な治療を行った皮膚基底細胞癌，皮膚扁平上皮癌または子宮頸部上皮内癌を除く。

22.1.3.2.2. 第 2 相試験

1. 治験依頼者が認めた以下の測定法のいずれかを用いた治験実施医療機関での検査結果により HER2 陽性腫瘍が確認された患者
   蛍光 in situ ハイブリダイゼーション（FISH）［HER2/17 番染色体セントロメア領域プローブ（CEP17）比が 2 以上］，発色 in situ ハイブリダイゼーション（CISH）または INFORM HER2 dual ISH による HER2 遺伝子増幅の確認（製造元のキット使用説明書の陽性定義に従う），

または免疫組織化学染色（IHC）による HER2 過剰発現の確認（IHC3+または IHC2+に加えて FISH もしくは CISH による確定）。HER2 ステータスが不明，または治験依頼者が認めた測定法以外の検査によって HER2 ステータスを確認した場合は，登録前に治験依頼者が認めた測定法のいずれかを用いて検査または再検査を実施することとした。原発腫瘍および再発／転移病変の両者が入手可能な場合，実施可能であれば適格性を確認するための HER2 検査には直近に採取した腫瘍検体（再発／転移性病変の検体）を用いることとした。

2. 短期的に生命を脅かす合併症を発症するリスクがある，進行性，症候性の内臓転移を認める患者［コントロール不良な大量の貯留液（胸水，心嚢液，腹水）を認める患者，肺リンパ管炎および肝病変の割合が肝臓の 50%を超える患者を含む］

3. 臨床症状，脳浮腫または進行性の増悪などが認められる活動性でコントロール不良または症候性の CNS 転移，癌性髄膜炎または軟髄膜疾患が確認されている患者。CNS 転移または脊髄圧迫の病歴がある患者については，局所療法（例えば，放射線治療，定位脳手術）によって確実に治療され，登録前 4 週間以上にわたって抗痙攣薬およびステロイドを投与せず臨床的に安定している患者は適格とした。

4. 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）による術前補助療法または術後補助療法歴を有し，同療法の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

5. CDK4/6 阻害剤による治療歴がある患者

6. 登録前 7 日以内に以下の薬剤または食物を摂取した患者：

   - CYP3A4 阻害物質であることが知られている薬剤または食物（amprenavir, アタザナビル，boceprevir，クラリスロマイシン，conivaptan，delavirdine，ジルチアゼム，エリスロマイシン，ホスアンプレナビル，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，mibefradil，ミコナゾール，nefazodone，ネルフィナビル，posaconazole，リトナビル，サキナビル，suboxone，テラプレビル，telithromycin，ベラパミル，ボリコナゾールおよびグレープフルーツまたはグレープフルーツジュース）

   - CYP3A4 誘導物質であることが知られている薬剤（カルバマゼピン, felbamate, ネビラピン, フェノバルビタール, フェニトイン, プリミドン, リファブチン, リファンピシン, rifapentin およびセントジョーンズワート）

   - QT 間隔を延長させることが知られている薬剤

7. 登録前 2 週間以内に，大手術，化学療法，放射線治療，あらゆる治験薬，またはその他の抗癌治療を受けた患者。骨髄の 25%以上に放射線治療を受けた経験がある患者については，治療時期に関係なく不適格とした。

8. 登録前 3 年以内に別の悪性腫瘍の診断を受けた患者。ただし，十分な治療を行った基底細胞癌，皮膚扁平上皮癌または子宮頸部上皮内癌を除く。

9. QTc が 480 msec を超える（3 回測定した心電図の平均値による），QT 延長または QT 短縮症候群の家族歴または既往歴を有する，ブルガダ症候群または QTc 延長の既往歴を有する，またはトルサード・ド・ポアント（TdP）を認める患者

10. QTc 延長を引き起こす薬剤の作用を増大させるおそれのあるコントロール不良の電解質代謝異常（例えば，低カルシウム血症，低カリウム血症，低マグネシウム血症）を有する患者

11. 登録前 6 ヵ月以内に次のいずれかを認めた患者 : 心筋梗塞, 重度／不安定狭心症, NCI CTCAE v4.0 でグレード 2 以上の不整脈の持続，心房細動（グレードを問わない），冠動脈／末梢動脈バイパス移植，症候性うっ血性心不全，一過性脳虚血発作を含む脳血管発作，症候性肺塞栓症

12. 活動性炎症性腸疾患または慢性下痢症，短腸症候群または胃切除術を含む上部消化管手術歴を有する患者

13. レトロゾールやその添加物，またはパルボシクリブの添加物に過敏症のある患者

14. ヒト免疫不全ウイルス感染症の患者

15. 他の重症の急性・慢性の身体的・精神的状態や臨床検査値異常があり，治験参加または治験薬の投与によって危険性が増す可能性のある，もしくは治験結果の解釈に影響を及ぼす可能性のある患者，または治験責任（分担）医師が本治験への参加を不適切と判断した患者

16. 治験実施医療機関のスタッフまたはその親類縁者，あるいは治験実施業務に直接関わっているファイザー社員

17. 登録前 2 週間以内または本治験の治験薬投与期間中に治験薬を投与する別の治験（第 1 相～第 4 相試験）に参加した患者

18. 最近のまたは積極的な自殺念慮または自殺行為が認められる患者

22.1.4. 治験薬，ロット番号，用法および用量，投与期間

22.1.4.1. 治験薬およびロット番号

第 1 相試験パート 1 ではパルボシクリブを 2 用量（100 mg 1 日 1 回，125 mg 1 日 1 回），第 1 相試験パート 2 と第 2 相試験では 1 用量（パルボシクリブの MTD + レトロゾール 2.5 mg）を検討した。治験薬のロット番号を Table 22-1 に示す。

レトロゾール（フェマーラ®）はフィルムコート錠として市販されており，市販品を用いた。有効成分として各錠剤に 2.5 mg のレトロゾールを含有する。

Table 22-1. 治験薬（A5481010 試験）

治験薬	Vendor ロット番号	ファイザー ロット番号	含量
第 1 相試験			
パルボシクリブイセチオン酸塩 100 mg（遊離塩基として）	CM-1290911	11-008598	100 mg
#0 灰色/灰色カプセル	CM-15312	12-005417	100 mg
パルボシクリブイセチオン酸塩 25 mg（遊離塩基として）	CM-1610910	10-088815	25 mg
#1 灰色/灰色カプセル	CM-15212	12-005385	25 mg
第 2 相試験			
パルボシクリブ（遊離塩基）125 mg	CM-12813	13-110946	125 mg
#0 赤褐色/赤褐色カプセル	G44233	13-109346	125 mg
パルボシクリブ（遊離塩基）100 mg	CM-11713	13-110283	100 mg
#1 淡橙色/赤褐色カプセル	G36723	13-109347	100 mg
パルボシクリブ（遊離塩基）75 mg	CM-11613	13-110248	75 mg
#2 淡橙色/淡橙色カプセル	G39579	13-109348	75 mg

引用：第 1 相試験　治験総括報告書 Table 7，第 2 相試験　治験総括報告書 Table 5

22.1.4.2. 用法および用量[a]

パルボシクリブの投与は，3 週間の 1 日 1 回経口投与後 1 週間休薬とし（スケジュール 3/1），各治療サイクルは 28 日間とした。1 サイクルは投与第 1 日目から次のサイクルの投与第 1 日目までと定義した。投与の延期がある場合，1 サイクルは 28 日間よりも長くなった。第 1 相試験パート 1 のサイクル 1 のみ PK lead-in の期間を設定し，サイクル 1 第 1 日の 7 日前に単回経口投与を実施した。

第 1 相試験ではパルボシクリブイセチオン酸塩を 1 日 1 回，午前中に絶食下で経口投与した。パルボシクリブの投与前後 2 時間は，水以外の飲食を禁止した。

第 2 相試験ではパルボシクリブ（遊離塩基）を食後に経口投与した。

レトロゾールは第 1 相試験パート 2 および第 2 相試験のみ, 2.5 mg を 1 日 1 回連続経口投与した。

22.1.4.3. 投与期間

第 1 相試験および第 2 相試験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。

22.1.5. 評価項目

22.1.5.1. 薬物動態の評価項目

22.1.5.1.1. 第 1 相試験

パート 1 では PK lead-in の期間とサイクル 1 第 8 日に，血液試料をパルボシクリブの PK 評価のために採取した。

[a] 治験総括報告書 9.4.1 項より追記

パルボシクリブ単剤投与時の PK パラメータ

単回投与：PK lead-in 投与後（第−7 日に実施）に得られたパルボシクリブの濃度 - 時間データから，各患者について次の PK パラメータをノンコンパートメント法で算出した。

0 時間から最終定量可能時間までの血漿中濃度 - 時間曲線下面積（AUC_{last}），0 時間から 24 時間までの血漿中濃度 - 時間曲線下面積（AUC_{24}），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}），最高血漿中濃度（C_{max}），C_{max} 到達時間（T_{max}），終末相における消失半減期（$t_{½}$），経口クリアランス（CL/F）および終末相における見かけの分布容積（V_z/F）

反復投与（定常状態）：サイクル 1 第 8 日投与後に得られたパルボシクリブの濃度 - 時間データから，各患者について次の PK パラメータをノンコンパートメント法で算出した。

C_{trough}，投与間隔τの血漿中濃度 - 時間曲線下面積（AUC_{tau}），C_{max}，投与後 4 時間での血漿中濃度（C_4），T_{max}，$t_{½}$，CL/F，累積係数（R_{ac}）および線形性を推定する定常状態時の累積係数（R_{ss}）。R_{ss} は AUC_{tau}（反復投与後）/ AUC_{inf}（単回投与後）の比として算出した。

パルボシクリブ 100 mg を反復投与したときの AUC_{last}，AUC_{24}，AUC_{inf}，AUC_{tau} および C_{max} については，125 mg に用量補正した値を算出した。

パート 2 ではサイクル 1〜3 において, パルボシクリブおよびレトロゾールの PK 評価のために血液試料を採取した。C_{trough} および C_4 の個別値を算出した。

22.1.5.1.2. 第 2 相試験

パルボシクリブの PK 評価のために, サイクル 1 およびサイクル 2 の第 15 日の治験薬投与前に全例から PK 用血液試料を採取した。予め選定した治験実施施設で最初に組み入れられた 6 例の患者については，治験実施スケジュールに示す通りサイクル 1 の第 15 日に，パルボシクリブの経時的な PK 評価のための血液試料を採取した。

サイクル 1 第 15 日の投与後に収集したパルボシクリブの濃度 - 時間データについて，ノンコンパートメント法で PK パラメータを算出した。PK パラメータとして C_{trough}，AUC_{tau}，C_{max}，T_{max}，$t_{½}$および CL/F を含めた。

22.1.5.2. 有効性の評価項目

22.1.5.2.1. 第 1 相試験

パート 1 ではパルボシクリブ単剤投与での RECIST version 1.1 に従った奏効（OR）および DOR を副次評価項目として評価した。

パート 2 ではパルボシクリブとレトロゾール併用投与での RECIST version 1.1 に従った OR, DOR および PFS を副次評価項目として評価した。

22.1.5.2.2. 第 2 相試験

治験責任医師判定に基づく 1 年無増悪生存率を主要評価項目，治験責任医師判定に基づく OR, DC，DOR，PFS，1 年生存率および OS を副次評価項目とした。また，治療成功期間（TTF）および無増悪期間（TTP）をその他の評価項目とした。

22.1.5.3. 安全性の評価項目

安全性の評価項目は有害事象，臨床検査値異常，心電図，理学的検査，動脈血酸素飽和度，ECOG PS とした。第 1 相試験のパート 1 では，サイクル 1 における用量制限毒性（DLT）を主要評価項目として評価した。

有害事象の重症度は CTCAE version 4.0 に従って分類した。パルボシクリブと関連のある有害事象のうち，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。

- 8 日以上続くグレード 4 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）
- 出血を伴うグレード 3 以上の血小板減少症
- グレード 4 の血小板減少症
- グレード 3 以上の非血液毒性（ただし，適切な支持療法によりコントロール可能な悪心，嘔吐，下痢，電解質異常および臨床上問題となる症状を伴わない電解質異常は除く）
- 可逆的要因の補正後も継続するグレード 3 の QTc 延長
- 未回復の血液毒性（血小板数 50,000/μL 未満，ANC 1,000/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
- パルボシクリブと関連のある毒性のため，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

22.1.5.4. その他の評価項目（第 2 相のみ）

以下を副次評価項目として評価した。

- 腫瘍組織バイオマーカー : 遺伝子（CCND1 および CDKN2A のコピー数など），蛋白（Ki67，pRb，p16 など）および RNA の発現（cdk4，cdk6 など）等を含む。
- 患者報告アウトカム（PRO）：Functional Assessment of Cancer Therapy-Breast（FACT-B）を用いた健康関連 QOL および健康状態

22.1.6. 統計解析方法

データは第 1 相試験と第 2 相試験で別々に報告した。

22.1.6.1. 症例数の設定[a]

第 1 相試験

パルボシクリブ単剤投与の用量漸増パート（パート 1）

標準的な 3＋3 用量漸増デザインを用い，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。パート 1 全体で，約 6～12 例の登録を予定した。

パルボシクリブとレトロゾールの併用投与パート（パート 2）

パート 2 の目標症例数は 6 例とし，パルボシクリブをパート 1 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

本試験の第 2 相試験部分の症例数は，パルボシクリブとレトロゾールを併用した患者の PFS の中央値を 18 ヵ月と仮定し，これ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，目標患者数を 40 例と設定した。

22.1.6.2. 解析対象集団

最大の解析対象集団（FAS）[b]：

第 1 相試験，第 2 相試験ともに，本治験への組み入れ後，少なくとも 1 回の治験薬（パルボシクリブ）の投与を受けた全患者

抗腫瘍効果評価対象（RE）集団[c]：

FAS のうち，少なくとも 1 つの測定可能病変を有し，適切なベースライン腫瘍評価が実施されている患者

PK 濃度解析対象集団[d]：

第 1 相試験，第 2 相試験ともに，本治験への組み入れ後に治験薬の投与を受け，いずれかの投与期に少なくとも 1 濃度が報告された全患者

---

[a] 治験総括報告書 9.7.2 項より追記

[b] 治験総括報告書 16.1.9 項　統計解析計画書 5.2 項より追記

[c] 治験総括報告書 16.1.9 項　統計解析計画書 5.1 項より追記

[d] 治験総括報告書 16.1.9 項　統計解析計画書 5.4.2.1 項より追記

PK パラメーター解析対象集団[a]：

第 1 相試験，第 2 相試験ともに，本治験で治験薬の投与を受け，いずれかの解析用試料の採取時期に少なくとも 1 つの主要な PK パラメータが報告された全患者

PRO 解析対象集団[b]：

FAS のうち，ベースライン時の PRO 評価があり，かつベースライン後に少なくとも 1 回の PRO 評価がある患者

安全性解析対象集団[c]：

第 1 相試験，第 2 相試験ともに，本治験への組み入れ後，少なくとも 1 回の治験薬（パルボシクリブ）の投与を受けた全患者

22.1.6.3. 統計解析

PK 解析

パルボシクリブの濃度 - 時間データを記述的に要約し，図示した。PK パラメータの個別値および記述統計量を示した。

有効性解析

第 1 相試験

投与パート，腫瘍の種類，開始投与量，各時点の抗腫瘍効果，最良総合効果などについて，抗腫瘍効果の患者一覧表を作成した。パート 2 では ORR および DCR を推定し，PFS を一覧表で示した。

第 2 相試験

腫瘍の放射線画像評価（該当する場合には写真）に基づく全ての主要評価および副次評価項目（PFS，OR，DOR，DC）は，治験責任医師判定（RECIST に従った奏効判定）を用いて算出した。

1 年無増悪生存率：投与後 12 ヵ月時点の無増悪生存率を Kaplan-Meier 法を用いて推定し，その 90%信頼区間は log［-log（1 年無増悪生存率）］の 90%信頼区間を正規近似により算出した後，逆変換して求めた。PFS イベント発生までの時間の 25，50，75 パーセンタイル，およびその 95%信頼区間は Kaplan-Meier 法および Brookmeyer-Crowley 法により推定した。

[a] 治験総括報告書 16.1.9 項　統計解析計画書 5.4.2.2 項より追記

[b] 治験総括報告書 16.1.9 項　統計解析計画書 5.4.3 項より追記

[c] 治験総括報告書 16.1.9 項　統計解析計画書 5.3 項より追記

ORR：客観的腫瘍縮小効果（CR または PR）が得られた患者数を，解析対象集団の患者数で除して算出し，その 95%信頼区間を示した。さらに，各患者の最良総合効果を要約した。FAS および RE 集団に基づき，ORR の解析を実施した。

DCR : CR，PR または 24 週以上の SD が得られた患者数を，解析対象集団の患者数で除して算出し，その 95%信頼区間を示した。FAS および RE 集団に基づき，DCR の解析を実施した。

DOR : Kaplan-Meier 法を用いて要約し，必要に応じて図で示した。DOR の中央値およびその 95%信頼区間を示した。FAS の部分集団（奏効を認めた患者集団）に基づき，DOR の解析を実施した。

OS：Kaplan-Meier 法を用いて要約し，必要に応じて図で示した。OS の中央値およびその 95%信頼区間を示した。FAS に基づき，OS の解析を実施した。

TTF：Kaplan-Meier 法を用いて要約した。

TTP：Kaplan-Meier 法を用いて要約した。

PRO：乳癌患者用の QOL の各評価時点のスコアおよびベースラインスコアからの変化量について，平均値および 95%信頼区間と中央値により要約した。さらに，ベースラインスコアからの変化量が，その尺度における適切な最小重要差（Minimal Important Difference：MID）のカットオフに達するかどうかを判定する解析を実施した。上記解析のほか，生存時間解析を用いて QOL の悪化までの期間（Time to Deterioration：TTD）を検討した。

バイオマーカー解析 : ER ステータス，Rb，CCND1，p16 および Ki67 のベースライン測定結果について記述統計量を示した。ベースライン時の ER ステータス，Rb，CCND1 および p16 について，各カテゴリーの患者数およびその割合を示した。

安全性解析

第 1 相試験

DLT となった有害事象の一覧表を投与量別に作成した。有害事象，重篤な有害事象，治験薬と関連のある有害事象，ならびに治験薬と関連のある重篤な有害事象の発現例数および発現頻度を，最高重症度別（同一患者に同一事象が複数発現した場合は，発現した当該事象の最高グレードで集計）に要約した。同様に各臨床検査項目において，検査値異常が認められた例数および割合を，最高重症度別に要約した。

第 2 相試験

有害事象，重篤な有害事象，治験薬と関連のある有害事象，ならびに治験薬と関連のある重篤な有害事象の発現例数および発現頻度を，最高重症度別に要約した。同様に各臨床検査項目において，検査値異常が認められた例数および割合を，最高重症度別に要約した。

22.2. 試験結果

22.2.1. 患者の内訳および特性

第 1 相試験の PK 解析以外のデータカットオフ日は 2015 年 3 月 31 日であった。PK 解析のデータカットオフ日は 2013 年 11 月 29 日であった。第 2 相試験のデータカットオフ日は 2016 年 3 月 4 日であった。

22.2.1.1. 第 1 相試験

パート 1（パルボシクリブ単剤の用量漸増）

パルボシクリブ 100 mg 投与コホートおよびパルボシクリブ 125 mg 投与コホートにそれぞれ 6 例（計 12 例）の患者を組み入れた。データカットオフ日までにすべての患者が治験薬の投与を中止していた。治験薬の投与中止理由は，パルボシクリブ 100 mg を投与した 1 例は有害事象（16.7%），その他の患者は客観的進行または再発であった（83.3%）（Table 22-2）。

パルボシクリブ 100 mg 投与コホートの患者は，男性 1 例女性 5 例で，年齢の中央値は 59.0 歳（範囲 44～65 歳）であった。パルボシクリブ 125 mg 投与コホートの患者は，男性 4 例女性 2 例で，年齢の中央値は 48.5 歳（範囲 24～69 歳）であった（Table 22-3）。治験登録時の病期はほとんどの患者で IV 期であった。全患者がベースライン時に測定可能病変を有し，ECOG PS は 0 または 1 であった（Table 22-3）。全患者で有効性，PK および安全性の解析を行った。

パート 2（パルボシクリブとレトロゾールの併用）

計 6 例の患者を組み入れ，パート 1 で決定した MTD であるパルボシクリブ 125 mg とレトロゾールを併用投与した。全 6 例が投与を受け，このうち，4 例（66.7%）の患者がデータカットオフ時点で治験薬の投与を継続中であった。治験薬の投与を中止した患者は 2 例であり，投与中止理由は有害事象とその他（患者の希望）であった（Table 22-2）。

全 6 例の患者が IV 期の浸潤性乳管癌であり，年齢の中央値は 62.0 歳（範囲 59～76 歳）であった。全患者がベースライン時に測定可能病変を有し，ECOG PS が 0 または 1 であった（Table 22-3）。全患者で有効性，PK および安全性の解析を行った。

Table 22-2. 治験終了時の患者の内訳および解析対象集団（A5481010 試験：第 1 相試験）

	パート 1		パート 2
	パルボシクリブ 100 mg	パルボシクリブ 125 mg	パルボシクリブ 125 mg +レトロゾール
登録患者	6 (100.0)	6 (100.0)	6 (100.0)
治験薬投与	6 (100.0)	6 (100.0)	6 (100.0)
治験薬投与完了	0	0	0
データカットオフ時点で投与継続中	0	0	4 (66.7)
治験薬の投与中止	6 (100.0)	6 (100.0)	2 (33.3)
有害事象	1 (16.7)	0	1 (16.7)
客観的進行または再発	5 (83.3)	6 (100.0)	0
患者希望	0	0	1 (16.7)
有効性解析対象集団	6 (100.0)	6 (100.0)	6 (100.0)
薬物動態解析対象集団	6 (100.0)	6 (100.0)	6 (100.0)
安全性解析対象集団			
有害事象	6 (100.0)	6 (100.0)	6 (100.0)
臨床検査	6 (100.0)	6 (100.0)	6 (100.0)

引用：治験総括報告書 Table 14，Table 14.1.1.1.a，Table 14.1.1.2.1.a 例数（%）

Table 22-3. 人口統計学的特性およびベースライン特性（A5481010 試験：第 1 相試験）

	パート 1		パート 2
	パルボシクリブ 100 mg (N = 6)	パルボシクリブ 125 mg (N = 6)	パルボシクリブ 125 mg/ +レトロゾール (N = 6)
性別，例数			
男性	1	4	0
女性	5	2	6
年齢（歳），例数			
18-44	1	3	0
45-64	3	2	4
65 以上	2	1	2
中央値	59.0	48.5	62.0
平均値（標準偏差）	56.8（8.8）	45.3（18.6）	66.0（7.8）
範囲	44-65	24-69	59-76
人種，例数			
アジア人	6	6	6
体重（kg）			
中央値	64.8	57.8	55.4
平均値（標準偏差）	66.4（16.1）	55.9（16.0）	54.6（6.7）
範囲	46.5-93.9	35.6-80.9	42.0-62.3
身長（cm）			
中央値	160.5	165.7	152.1
平均値（標準偏差）	161.3（5.7）	163.0（6.9）	151.3（4.6）
範囲	154.2-170.8	150.8-169.8	142.7-155.6
治験登録時の病期分類，例数（%）			
ステージ III C	1 (16.7)	0	0
ステージ IV	5 (83.3)	5 (83.3)	6 (100.0)
ステージ IV B	0	1 (16.7)	0
病理組織学的悪性度，例数（%）			
グレード 2	2 (33.3)	1 (16.7)	2 (33.3)
グレード 3	1 (16.7)	0	1 (16.7)
不明	3 (50.0)	5 (83.3)	3 (50.0)
ECOG パフォーマンス・ステータス，例数（%）			
0	5 (83.3)	4 (66.7)	3 (50.0)
1	1 (16.7)	2 (33.3)	3 (50.0)

引用：治験総括報告書 Table 15
ECOG = Eastern Cooperative Oncology Group

22.2.1.2. 第 2 相試験

合計 43 例をパルボシクリブ 125 mg とレトロゾールの併用投与に組み入れ，このうち 42 例が投与を受けた。42 例のうち，4 例が治験を中止した。治験中止理由は，3 例が死亡，1 例が患者の希望による追跡調査の中止であった（Table 22-4）。なお，死亡例には，治験薬投与期間中（治験薬の最終投与日後 28 日間を含む）の死亡および生存調査期間中の死亡の両方を含めた。

本治験に組み入れた 43 例のうち，治験薬の投与を受けた 42 例を FAS，PRO 解析対象集団，PK 解析対象集団および安全性評価対象集団とした。RE 集団は，測定可能病変を少なくとも 1 つ有し，適切なベースライン時の腫瘍評価を実施した 36 例とした。

Table 22-4. 患者の内訳および解析対象集団（5481010 試験：第 2 相試験）

	パルボシクリブ+レトロゾール
登録患者	43
治験薬投与	42
治験の中止 [a]	4
死亡	3
患者の希望による追跡調査の中止	1
データカットオフ時点で治験継続中 [b]	38
データカットオフ時点で投与継続中	27
有効性解析対象集団	
最大の解析対象集団	42
抗腫瘍効果評価対象集団	36
PRO 解析対象集団	42
薬物動態解析対象集団	42
安全性解析対象集団	
有害事象	42
臨床検査	42

引用：治験総括報告書 Table 16，Table 14.1.1.2.3.1.b，Table 14.1.1.2.5.b 例数
PRO＝患者報告アウトカム
a. 各患者の主な中止理由について集計した。
b. 治験中または追跡調査中の患者を含めた。

42 例全例が女性であり，年齢の中央値は 62.5 歳（範囲 43～84 歳），体重の中央値は 50.4 kg（範囲 38.6～74.5 kg）であった。本治験組み入れ時の病期は，42 例中 12 例（28.6%）で IV 期であった。ECOG パフォーマンス・ステータスはすべての患者で 0 または 1 であった（Table 22-5）。

Table 22-5. 人口統計学的特性およびベースライン特性（A5481010 試験：第 2 相試験）

	パルボシクリブ+レトロゾール (N = 42)
性別，例数	
男性	0
女性	42
年齢（歳］，例数（%）	
18-44	2 (4.8)
45-64	24 (57.1)
65 以上	16 (38.1)
中央値	62.5
平均値（標準偏差）	60.9（8.7）
範囲	43-84
人種，例数（%）	
アジア人	42 (100)
体重 (kg)	
中央値	50.4
平均値（標準偏差）	51.3（8.2）
範囲	38.6-74.5
ECOG パフォーマンス・ステータス，例数（%）	
0	39 (92.9)
1	3 (7.1)

Table 22-5. 人口統計学的特性およびベースライン特性（A5481010 試験：第 2 相試験）

	パルボシクリブ+レトロゾール (N = 42)
病変部位（内臓／内臓以外），例数（%）[a]	
内臓	20 (47.6)
内臓以外	22 (52.4)
病変部位（骨のみ／その他），例数（%）	
骨のみ	6 (14.3)
その他	36 (85.7)
病変部位，例数（%）[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)
病変部位の数，例数（%）	
1	12 (28.6)
2	13 (31.0)
3	12 (28.6)
4	2 (4.8)
5	2 (4.8)
6	1 (2.4)
無病期間，例数（%）[c]	
12 ヵ月以内	8 (19.0)
12 ヵ月超	20 (47.6)
de novo 転移病変	14 (33.3)
初診断時の病期分類，例数（%）	
I 期	5 (11.9)
IA 期	1 (2.4)
IIA 期	8 (19.0)
IIB 期	9 (21.4)
IIIA 期	2 (4.8)
IIIB 期	1 (2.4)
IIIC 期	1 (2.4)
IV 期	12 (28.6)
不明	3 (7.1)

引用：治験総括報告書 Table 17
ECOG = Eastern Cooperative Oncology Group

a. 内臓には，肺（胸膜を含む）および肝臓の病変を含めた。
b. ベースライン時の病変部位およびベースライン時／スクリーニング時の腫瘍評価に関する症例報告書の記載を統合した集計。病変部位には標的および非標的の両部位を含めた。同一の部位に複数の病変がある場合は，1 回のみ集計した。同一の患者が複数のカテゴリ（病変部位）に含まれている可能性がある。
c. 無病期間は，術後補助療法または術前補助療法が終了してから転移または再発までの期間とした。

22.2.2. 薬物動態の結果

22.2.2.1. 第 1 相試験

日本人進行固形癌患者に 100 mg または 125 mg のパルボシクリブを単回経口投与したとき，いずれの投与量においても T_{max} の中央値はおおむね投与後 4～5 時間あった。血漿中パルボシクリブ濃度は C_{max} に達した後，経時的に減少し，$t_{½}$の平均値は 100 mg 投与コホートおよび 125 mg 投与コホートでそれぞれ 25.7 時間および 23.9 時間であった。CL/F の幾何平均値は 100 mg 投与コホートおよび 125 mg 投与群でそれぞれ 96.4 L/hr および 50.3 L/hr, V_z/F の幾何平均値はそれぞれ 3514 L および 1730 L であった。

日本人進行固形癌患者にパルボシクリブを 1 日 1 回 100 mg または 125 mg 反復経口投与したとき，いずれの投与量においても T_{max} の中央値はおおむね投与後 4 時間であり，単回投与したときと同様であった。血漿中パルボシクリブ濃度は C_{max} に達した後，経時的に減少し，$t_{½}$の平均値は 100 mg 投与コホートおよび 125 mg 投与コホートでそれぞれ 23.8 時間および 23.2 時間であった。R_{ac} は 100 mg 投与コホートおよび 125 mg 投与コホートでそれぞれ 2.1 および 1.9 であり，$t_{½}$から予測される値と一致した。R_{ss} の中央値はいずれの投与コホートでも 1.1 であり，CL/F は反復投与により変化しないことが示された。

パルボシクリブ 125 mg を単回経口投与および反復経口投与したときの AUC および C_{max} の幾何平均値は，パルボシクリブ 100 mg を投与したときと比較して，2.2～2.5 倍高値を示したが，T_{max} および $t_{½}$は 100 mg 投与コホートおよび 125 mg 投与コホートで同様な値を示していた。

日本人 ER 陽性 HER2 陰性の閉経後進行乳癌患者にパルボシクリブとレトロゾールを併用投与したとき，パルボシクリブとレトロゾールの間に薬物相互作用は認められなかった。

22.2.2.2. 第 2 相試験

パルボシクリブ 125 mg（1 日 1 回経口投与）とレトロゾールの併用投与開始後の定常状態（サイクル 1 第 15 日）におけるパルボシクリブの AUC_{tau} および C_{max} の幾何平均値は，それぞれ 1979 ng•hr/mL および 124.7 ng/mL であった。パルボシクリブの見かけの CL/F の幾何平均値は 63.2 L/hr であった。T_{max} の中央値は 4.90 時間であった。

定常状態におけるパルボシクリブの AUC_{tau} および C_{max} の患者内変動（幾何変動係数［%］）は，それぞれ 16%および 26%であった。

サイクル 1 およびサイクル 2 の第 15 日投与前の血漿中パルボシクリブ濃度は同程度であり，患者内平均トラフ濃度（C_{trough}）の幾何平均値は 90.1 ng/mL であった。

22.2.3. 有効性の結果

22.2.3.1. 第 1 相試験

<u>パート 1</u>

客観的奏効（CR または PR）は認められなかった。パルボシクリブ 100 mg 投与コホートの 3 例およびパルボシクリブ 125 mg 投与コホートの 1 例の最良総合効果は，SD であった。そのうち，パルボシクリブ 100 mg 投与コホートの直腸癌患者 1 例およびパルボシクリブ 125 mg 投与コホー

トの食道癌患者 1 例では 24 週以上の SD が認められた。パルボシクリブ 100 mg 投与コホートの疾患進行以外の理由で治験を中止した 1 例の最良総合効果は，評価不能であった（Table 22-6）。

パート 2

客観的奏効は 2 例（33.3%）に認められ，ともに PR であった（Table 22-6）。他の 2 例の最良総合効果は 24 週以上の SD であり，疾患進行以外の理由で治験を中止した 2 例の最良総合効果は，評価不能であった（Table 22-6）。データカットオフ時点において，PR が認められた 2 例の PFS はそれぞれ 505 日および 582 日，奏効期間はそれぞれ 421 日および 498 日であった。SD と判定された 2 例の PFS はそれぞれ 582 日および 592 日であった。

Table 22-6. 最良総合腫瘍効果の要約（A5481010 試験：第 1 相試験）

	パート 1		パート 2
	パルボシクリブ 100 mg (N=6)	パルボシクリブ 125 mg (N=6)	パルボシクリブ 125 mg +レトロゾール (N=6)
CR	0	0	0
PR	0	0	2 (33.3)
SD	3 (50.0)	1 (16.7)	2 (33.3)
客観的疾患進行	2 (33.3)	5 (83.3)	0
全身状態の悪化	0	0	0
早期死亡	0	0	0
評価不能	1 (16.7) [a]	0	2 (33.3) [a]
奏効率（CR + PR）	0	0	2 (33.3)
奏効率に対する 95%信頼区間 [b]	0.0, 45.9	0.0, 45.9	4.3, 77.7

引用：治験総括報告書 Table 17 例数（%）

CR = 完全奏効，PR = 部分奏効，SD = 安定

a. 疾患進行以外の理由で治験薬の投与を中止した。

b. 2 項分布に基づく正確法を用いて算出した。

22.2.3.2. 第 2 相試験

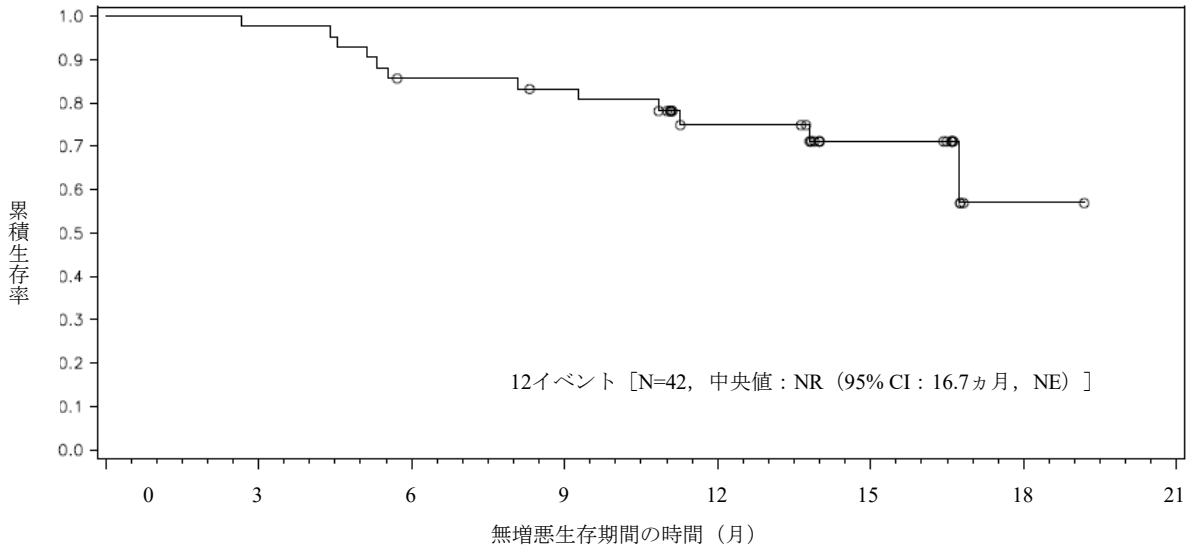
1 年無増悪生存率：治験責任医師判定に基づく 1 年無増悪生存率は 75.0%（90%信頼区間：61.3～84.4）であった。FAS において，42 例中 12 例（28.6%）に PFS イベントが発生した。PFS イベントのほとんど（12 例中 11 例）は，腫瘍の進行であった。PFS 中央値は未達であった（95%信頼区間：16.7 ヵ月～推定不能）。データカットオフ時点で 27 例（64.3%）が PFS の追跡を継続中であった。「全身状態の悪化」を PFS イベントに含めた感度分析の結果は，主解析と同様の結果であり，治験責任医師判定に基づく 1 年無増悪生存率は 71.8%（90%信頼区間：57.7～81.9%）であった。

Table 22-7. 無増悪生存期間 – 最大の解析対象集団（A5481010 試験：第 2 相試験）

	パルボシクリブ+レトロゾール (N = 42)
PFS イベント件数	12 (28.6)
イベントの種類	
客観的疾患進行	11 (26.2)
客観的疾患進行を伴わない死亡	1 (2.4)
打ち切り例数	30 (71.4)
打ち切り理由	
イベントが認められる前の治験薬の投与中止	3 (7.1)
イベント追跡中	27 (64.3)
1 年無増悪生存率（%）[a]（90%信頼区間 [b]）	75.0（61.3, 84.4）
PFS の Kaplan-Meier 推定値（ヵ月）	
四分位数（95%信頼区間）[c]	
25%	11.3（5.3, NE）
50%	NR（16.7, NE）
75%	NE

引用：治験総括報告書 Table 19 例数（%）
NR = 未達，NE = 推定不能
a. Kaplan-Meier 法を用いて推定した。
b. Kaplan-Meier 法を用いて算出した。
c. Brookmeyer-Crowley 法により推定した。

Figure 22-1. 無増悪生存期間の Kaplan-Meier 曲線：最大の解析対象集団（A5481010 試験）



引用：治験総括報告書 Figure 1
CI = 信頼区間，NR = 未達，NE = 推定不能

奏効率（ORR）：FAS（42 例）において，17 例（40.5%）に最良総合効果として客観的奏効（全例が PR），24 例（57.1%）に SD が認められた。ORR は 40.5%（95%信頼区間：25.6～56.7%）であった。

RE 集団（36 例）では，17 例（47.2%）に客観的奏効（全例とも PR）が，18 例（50.0%）に SD が認められた。ORR は 47.2%（95%信頼区間：30.4～64.5%）であった。

Table 22-8. 最良総合腫瘍効果の要約（A5481010 試験：第 2 相試験）

	パルボシクリブ+レトロゾール	
	最大の解析対象集団 (N = 42)	抗腫瘍効果評価対象集団 (N = 36)
CR	0	0
PR	17 (40.5)	17 (47.2)
SD	24 (57.1)	18 (50.0)
客観的疾患進行	1 (2.4)	1 (2.8)
全身状態の悪化	0	0
早期死亡	0	0
評価不能	0	0
奏効率（CR + PR）	17 (40.5)	17 (47.2)
奏効率に対する 95%信頼区間	25.6, 56.7	30.4, 64.5

引用：治験総括報告書 Table 20 例数（%）
CR = 完全奏効，PR = 部分奏効，SD = 安定
a. 2 項分布に基づく正確法を用いて算出した。

病勢コントロール率（DCR）：DCR は，FAS（42 例）で 85.7%（95%信頼区間：71.5～94.6%），RE 集団（36 例）で 83.3%（95%信頼区間：67.2～93.6%）であった（Table 22-9）。

Table 22-9. 病勢コントロール（A5481010 試験：第 2 相試験）

	パルボシクリブ+レトロゾール	
	最大の解析対象集団 (N = 42)	抗腫瘍効果評価対象集団 (N = 36)
CR	0	0
PR	17 (40.5)	17 (47.2)
24 週間以上の SD	19 (45.2)	13 (36.1)
24 週間未満の SD	5 (11.9)	5 (13.9)
病勢コントロール率	36 (85.7)	30 (83.3)
病勢コントロール率に対する 95%信頼区間	71.5, 94.6	67.2, 93.6

引用：治験総括報告書 Table 21 例数（%）
CR = 完全奏効，PR = 部分奏効，SD = 安定
a. 2 項分布に基づく正確法を用いて算出した。

奏効期間（DOR）：ほとんどの客観的奏効例（17 例中 14 例）において，奏効後に疾患進行または死亡は認められなかった。Kaplan-Meier 法による DR の中央値は未達であった（95%信頼区間：6.5 ヵ月～推定不能）。

Table 22-10. 奏効期間 – 最大の解析対象集団（A5481010 試験：第 2 相試験）

	パルボシクリブ+レトロゾール (N = 42)
客観的奏効例数	17 (100)
イベント件数	3 (17.6)
イベントの種類	
客観的疾患進行	3 (17.6)
客観的疾患進行を伴わない死亡	0
打ち切り例数	14 (82.4)
打ち切り理由	
疾患進行に対する追跡調査中	14 (82.4)
12 ヵ月時点での奏効持続率（%）[a]（95%信頼区間 [b]）	55.4（8.6, 86.7）
奏効期間の Kaplan-Meier 推定値（ヵ月）	
四分位数（95%信頼区間）[c]	
25%	11.1（5.7, NE）
50%	NR（6.5, NE）
75%	NR（11.1, NE）

引用：治験総括報告書 Table 22 例数（%）
NR = 未達，NE = 推定不能
a. Kaplan-Meier 法を用いて推定した。
b. Kaplan-Meier 法を用いて算出した。
c. Brookmeyer-Crowley 法により推定した。

全生存期間（OS）：カットオフ時点で死亡例は 3 例のみであり，ほとんどの患者（90.5%）が OS の追跡調査中であった。OS 中央値は未達であり，1 年生存率は 92.9%であった（95%信頼区間：79.5～97.6%）。

Table 22-11. 全生存期間 – 最大の解析対象集団（A5481010 試験：第 2 相試験）

	パルボシクリブ+レトロゾール (N = 42)
死亡例数	3 (7.1)
死亡理由	
原疾患	2 (4.8)
治験薬の毒性	1 (2.4)
不明	0
その他	0
打ち切り例数	39 (92.9)
打ち切り理由	
生存調査を継続中	38 (90.5)
生存調査を中止	1 (2.4)
最後の生存確認日からデータカットオフまでの期間が 1 年を超えている例数	0
1 年生存率 [a]（95% CI[b]）	92.9（79.5, 97.6）
OS の Kaplan-Meier 推定値（ヵ月）	
四分位数（95%信頼区間）[c]	
25%	NR
50%	NR
75%	NR

引用：治験総括報告書 Table 23 例数（%）
NR = 未達，NE = 推定不能
a. Kaplan-Meier 法を用いて推定した。
b. Kaplan-Meier 法を用いて算出した。
c. Brookmeyer-Crowley 法により推定した。

治療成功期間（TTF）：15 例（35.7%）の患者が治験薬投与を中止し，その多くは疾患進行（11 例）によるものであった。TTF 中央値は未達（95%信頼区間：13.8 ヵ月～推定不能）であった。

無増悪期間（TTP）：42 例中 11 例（26.2%）に疾患進行が認められた。TTP 中央値は未達（95%信頼区間：16.7 ヵ月～推定不能）であった。

患者報告アウトカム（PRO）：多くの患者が本治験への参加を継続していたサイクル 11 までを評価対象とした。FACT-B，FACT-G および TOI の平均スコアに数値の低下が認められたが，サイクル 5 までの 95%信頼区間に基づき評価した場合, その変化量は統計学的に有意ではなかった。サイクル 7（FACT-B，FACT-G，TOI の各スコア ），サイクル 9（FACT-B，TOI）およびサイクル 11（FACT-B，FACT-G）の 95%信頼区間に基づき評価した場合，統計学的な有意性が認められたが，各評価項目の平均スコアが MID の閾値を超えていないことから，臨床的な意義は認められなかった。

FACT-B，FACT-G および TOI の各スコアについて，投与期間中にベースラインからの改善（MID に該当する改善）が認められた患者の割合は，サイクル 11 までの各評価時点でそれぞれ 11.43～31.71%，15.15～28.95%および 11.43～26.83%の範囲であった。

FACT-B，FACT-G および TOI のスコア悪化までの期間の中央値（95%信頼区間）は，それぞれ 3.0 ヵ月（1.9～6.2 ヵ月），3.0 ヵ月（1.9～5.5 ヵ月），3.8 ヵ月（2.3～7.9 ヵ月）であった。

バイオマーカー解析：CCND1 陽性例は 42 例（100%），ER，Rb および p16 の陽性例は各 41 例（97.6%）であった。また，23 例（54.8%）は Ki67 陽性細胞が 20%を超えていた。PFS 中央値は，Ki67 陽性細胞が 20%を超えていた患者で 16.7 ヵ月（95%信頼区間：9.3 ヵ月～測定不能），Ki67 陽性細胞が 20%以下の患者で未達であった。

22.2.4. 安全性の結果

第 1 相試験

用量制限毒性：

サイクル 1 における DLT をパート 1 の主要評価項目として評価した。パルボシクリブ 100 mg 投与コホートの 6 例中 1 例に DLT が発現し（好中球減少症により投与量が規定投与量の 75%未満となった），パルボシクリブ 125 mg 投与コホートの 6 例中 1 例に DLT が発現した（グレード 4 の血小板減少症）。これらの結果から，日本人におけるパルボシクリブ単剤投与時の MTD を 125 mg（スケジュール 3/1，1 日 1 回）と決定し，パート 2 における推奨投与量とした。

治験薬の曝露：

パート 1

パルボシクリブ 100 mg 投与コホートの投与期間の中央値は 62.0 日で，投与サイクルの中央値は 2.5 サイクルであった。パルボシクリブ 125 mg 投与群の投与期間の中央値は 30.5 日で，投与サイクルの中央値は 2.0 サイクルであった。相対的用量強度の中央値は，パルボシクリブ 100 mg 投与コホートで 96.2%，パルボシクリブ 125 mg 投与コホートで 100%であった。

パート 2

データカットオフ時点（4 例の患者が治験薬の投与を継続中）における投与期間の中央値は 584.5 日で，投与サイクルの中央値は 20.5 サイクルであった。相対的用量強度の中央値は，パルボシクリブで 71.2%，レトロゾールで 91.5%であった。

有害事象の要約：

パート 1

パート 1 の有害事象の要約を Table 22-12 に示す。

12 例の患者すべて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 100 mg 投与コホートの 6 例すべて，パルボシクリブ 125 mg 投与コホートの 6 例中 5 例に治験薬と関連のある有害事象が認められた。死亡および重篤な有害事象の報告はなかった。パルボシクリブ 100 mg 投与コホートの 1 例の患者に有害事象による投与中止（好中球数減少）が発現し，治験責任医師によって治験薬と関連ありと判断された。

Table 22-12. 有害事象の要約（A5481010 試験：第 1 相試験パート 1）

	パルボシクリブ 100 mg (N = 6)		パルボシクリブ 125 mg (N = 6)	
	因果関係を問わない	治験薬と関連あり	因果関係を問わない	治験薬と関連あり
有害事象発現件数	53	28	49	30
有害事象発現例数	6	6	6	5
重篤な有害事象発現例数	0	0	0	0
グレード 3 または 4 の有害事象発現例数	6	4	4	4
グレード 5 の有害事象発現例数	0	0	0	0
有害事象により投与を中止した例数	1	1	0	0
有害事象により減量した例数	0	0	1	1
有害事象により休薬した例数	4	4	1	1

引用：治験総括報告書 Table 24
最終投与終了後 28 日までのデータを含む。
重篤な有害事象は治験責任医師の判断に基づいた。
有害事象により治験薬を休薬および減量した場合は減量として扱った。

パート 2

パート 2 の有害事象の要約を Table 22-13 に示す。

6 例の患者すべてに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が認められた。死亡の報告はなかった。1 例の患者に重篤な有害事象（消化管穿孔）が発現し，治験責任医師によって治験薬と関連なしと判断された。1 例の患者が有害事象（好中球数減少）により投与を中止し，治験責任医師によって治験薬と関連ありと判断された。

Table 22-13. 有害事象の要約（A5481010 試験：第 1 相試験パート 2）

	パルボシクリブ 125 mg + レトロゾール (N = 6)	
	因果関係を問わない	治験薬と関連あり
有害事象発現件数	58	35
有害事象発現例数	6	6
重篤な有害事象発現例数	1	0
グレード 3 または 4 の有害事象発現例数	6	5
グレード 5 の有害事象発現例数	0	0
有害事象によりパルボシクリブの投与を中止した例数	1	1
有害事象によりレトロゾールの投与を中止した例数	0	0
有害事象によりパルボシクリブを減量した例数	2	2
有害事象によりレトロゾールを減量した例数	0	0
有害事象によりパルボシクリブを休薬した例数	5	4
有害事象によりレトロゾールを休薬した例数	2	1

引用：治験総括報告書 Table 25
最終投与終了後 28 日までのデータを含む。
重篤な有害事象は治験責任医師の判断に基づいた。
有害事象により治験薬を休薬および減量した場合は減量として扱った。

第 2 相試験

治験薬の曝露：

投与期間中央値は 438.0 日（範囲 56～585 日），投与サイクル数の中央値は 14.0 サイクル（範囲 2～21 サイクル）であった。全体として，相対的用量強度はパルボシクリブが 74.2%，レトロゾールが 99.7%であった。

有害事象の要約：

第 2 相試験での有害事象の要約を Table 22-14 に示す。

42 例全例に，少なくとも 1 件の因果関係を問わない有害事象および治験薬との関連がある有害事象が認められた。有害事象による死亡（くも膜下出血）が 1 例（2.4%）に認められ，本事象は治験責任医師により治験薬との関連ありと判断された。重篤な有害事象は 3 例（7.1%）に認められ，このうち 2 例は治験責任医師により治験薬との関連ありと判断された。パルボシクリブの投与中止に至った有害事象は 7 例（16.7%）に認められ，このうち 6 例は治験責任医師により治験薬との関連ありと判断された。4 例がパルボシクリブおよびレトロゾール両剤の投与を中止した。

Table 22-14. 有害事象の要約 – 安全性の解析対象集団（A5481010 試験：第 2 相試験）

	パルボシクリブ+レトロゾール (N = 42)	
	因果関係を問わない	治験薬と関連あり
有害事象発現件数	391	276
有害事象発現例数	42 (100)	42 (100)
重篤な有害事象発現例数	3 (7.1)	2 (4.8)
グレード 3 または 4 の有害事象発現例数	39 (92.9)	39 (92.9)
グレード 5 の有害事象発現例数	1 (2.4)	1 (2.4)
有害事象によりパルボシクリブおよびレトロゾールの投与を中止した例数	4 (9.5)	3 (7.1)
有害事象によりパルボシクリブの投与を中止した例数	7 (16.7)	6 (14.3)
有害事象によりレトロゾールの投与を中止した例数	4 (9.5)	3 (7.1)
有害事象によりパルボシクリブを休薬した例数	40 (95.2)	39 (92.9)
有害事象によりレトロゾールを休薬した例数	8 (19.0)	5 (11.9)
有害事象によりパルボシクリブを減量した例数	25 (59.5)	25 (59.5)

引用：治験総括報告書 Table 31
治験薬の最終投与後 28 日までのデータを含む。
重篤な有害事象の因果関係は治験責任医師の判断に基づいた。
有害事象により治験薬を休薬および減量した場合は減量として扱った。

22.2.4.1. 有害事象

22.2.4.1.1. 第 1 相試験

本試験の第 1 相試験で発現したすべての有害事象を Table 22-15 に示す。

パート 1

パルボシクリブ 100 mg 投与コホートで認められた因果関係を問わない主な有害事象（患者 3 例以上で報告）は，好中球数減少（5 例）および白血球数減少（4 例）であった。パルボシクリブ 125 mg 投与コホートで認められた因果関係を問わない主な有害事象（患者 3 例以上で報告）は，白血球数減少（5 例），下痢（4 例），好中球数減少（4 例）およびリンパ球数減少（3 例）であった。パルボシクリブ 100 mg 投与コホートで認められた因果関係を問わないグレード 3 またはグレード 4 の主な有害事象（患者 2 例以上で報告）は，好中球数減少（4 例）および白血球数減少（2 例）であり，そのすべてが治験薬と関連ありと判断された。パルボシクリブ 125 mg 投与コホートで認められた因果関係を問わないグレード 3 またはグレード 4 の主な有害事象（患者 2 例以上で報告）は，貧血，リンパ球数減少，好中球数減少および白血球数減少（それぞれ 2 例）であり，リンパ球数減少，好中球数減少および白血球数減少（それぞれ 2 例）が治験薬と関連ありと判断された。

パート 2

因果関係を問わない主な有害事象（患者 3 例以上で報告）は，好中球数減少（6 例），白血球数減少（6 例）および血小板数減少（4 例）であった。因果関係を問わないグレード 3 またはグレード 4 の主な有害事象（患者 2 例以上で報告）は，好中球数減少（5 例）および白血球数減少（3 例）であり，すべて治験薬と関連ありと判断された。

パート 1 およびパート 2 のいずれにも認められた治験薬と関連のある主な有害事象は好中球減少症および白血球減少症（MedDRA の基本語ではそれぞれ好中球数減少および白血球数減少）であった。

Table 22-15. 有害事象（A5481010 試験：第 1 相試験）

器官別大分類 基本語 MedDRA/J v17.1[a]	パート 1 パルボシクリブ 100 mg (N = 6)				パート 1 パルボシクリブ 125 mg (N = 6)				パート 2 パルボシクリブ 125 mg ＋レトロゾール (N = 6)			
	合計		グレード 3-4 [b]		合計		グレード 3-4 [b]		合計		グレード 3-4 [b]	
	因果関係を問わない	治験薬と関連あり	因果関係を問わない	治験薬と関連あり	因果関係を問わない	治験薬と関連あり	因果関係を問わない	治験薬と関連あり	因果関係を問わない	治験薬と関連あり	因果関係を問わない	治験薬と関連あり
有害事象発現例数	6 (100.0)	6 (100.0)	6 (100.0)	4 (66.7)	6 (100.0)	5 (83.3)	4 (66.7)	4 (66.7)	6 (100.0)	6 (100.0)	6 (100.0)	5 (83.3)
血液およびリンパ系障害	0	0	0	0	2 (33.3)	0	2 (33.3)	0	0	0	0	0
貧血	0	0	0	0	2 (33.3)	0	2 (33.3)	0	0	0	0	0
眼障害	0	0	0	0	0	0	0	0	2 (33.3)	0	0	0
結膜出血	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (16.7)	0	0	0
霧視	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (16.7)	0	0	0
胃腸障害	4 (66.7)	3 (50.0)	0	0	4 (66.7)	4 (66.7)	0	0	5 (83.3)	4 (66.7)	1 (16.7)	0
腹痛	0	0	0	0	1 (16.7)	0	0	0	0	0	0	0
上腹部痛	1 (16.7)	0	0	0	0	0	0	0	1 (16.7)	1 (16.7)	0	0
肛門出血	0	0	0	0	1 (16.7)	0	0	0	0	0	0	0
便秘	1 (16.7)	1 (16.7)	0	0	2 (33.3)	1 (16.7)	0	0	1 (16.7)	1 (16.7)	0	0
下痢	1 (16.7)	0	0	0	4 (66.7)	2 (33.3)	0	0	1 (16.7)	1 (16.7)	0	0
消化不良	1 (16.7)	1 (16.7)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
胃炎	0	0	0	0	1 (16.7)	1 (16.7)	0	0	0	0	0	0
消化管穿孔	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (16.7)	0	1 (16.7)	0
悪心	1 (16.7)	1 (16.7)	0	0	1 (16.7)	1 (16.7)	0	0	0	0	0	0
口腔内不快感	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (16.7)	1 (16.7)	0	0
口内炎	0	0	0	0	2 (33.3)	1 (16.7)	0	0	1 (16.7)	0	0	0
嘔吐	1 (16.7)	1 (16.7)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
一般・全身障害および投与部位の状態	3 (50.0)	1 (16.7)	1 (16.7)	0	3 (50.0)	2 (33.3)	0	0	4 (66.7)	2 (33.3)	1 (16.7)	0
疲労	0	0	0	0	2 (33.3)	2 (33.3)	0	0	2 (33.3)	2 (33.3)	0	0
全身健康状態低下	1 (16.7)	0	1 (16.7)	0	0	0	0	0	0	0	0	0
倦怠感	2 (33.3)	1 (16.7)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
粘膜の炎症	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (16.7)	1 (16.7)	0	0
非心臓性胸痛	0	0	0	0	1 (16.7)	0	0	0	0	0	0	0
末梢性浮腫	1 (16.7)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
発熱	0	0	0	0	1 (16.7)	0	0	0	2 (33.3)	0	1 (16.7)	0

Table 22-15. 有害事象（A5481010 試験：第 1 相試験）

器官別大分類 基本語 MedDRA/J v17.1[a]	パート 1 パルボシクリブ 100 mg (N = 6) 合計		パート 1 パルボシクリブ 100 mg (N = 6) グレード 3-4 [b]		パート 1 パルボシクリブ 125 mg (N = 6) 合計		パート 1 パルボシクリブ 125 mg (N = 6) グレード 3-4 [b]		パート 2 パルボシクリブ 125 mg ＋レトロゾール (N = 6) 合計		パート 2 パルボシクリブ 125 mg ＋レトロゾール (N = 6) グレード 3-4 [b]	
	因果関係を問わない	治験薬と関連あり	因果関係を問わない	治験薬と関連あり	因果関係を問わない	治験薬と関連あり	因果関係を問わない	治験薬と関連あり	因果関係を問わない	治験薬と関連あり	因果関係を問わない	治験薬と関連あり
感染症および寄生虫症	2 (33.3)	0	0	0	0	0	0	0	3 (50.0)	0	1 (16.7)	0
膀胱炎	1 (16.7)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
インフルエンザ	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (16.7)	0	0	0
肺感染	1 (16.7)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
鼻咽頭炎	1 (16.7)	0	0	0	0	0	0	0	1 (16.7)	0	0	0
上気道感染	0	0	0	0	0	0	0	0	2 (33.3)	0	0	0
尿路感染	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (16.7)	0	1 (16.7)	0
傷害，中毒および処置合併症	1 (16.7)	0	1 (16.7)	0	0	0	0	0	1 (16.7)	0	0	0
転倒	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (16.7)	0	0	0
大腿骨骨折	1 (16.7)	0	1 (16.7)	0	0	0	0	0	0	0	0	0
臨床検査	6 (100.0)	5 (83.3)	5 (83.3)	4 (66.7)	5 (83.3)	5 (83.3)	4 (66.7)	4 (66.7)	6 (100.0)	6 (100.0)	5 (83.3)	5 (83.3)
活性化部分トロンボプラスチン時間延長	0	0	0	0	1 (16.7)	0	0	0	0	0	0	0
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	1 (16.7)	0	1 (16.7)	0	1 (16.7)	0	0	0	1 (16.7)	1 (16.7)	0	0
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	2 (33.3)	1 (16.7)	0	0	1 (16.7)	0	0	0	1 (16.7)	1 (16.7)	0	0
血中アルカリホスファターゼ増加	2 (33.3)	0	1 (16.7)	0	2 (33.3)	1 (16.7)	0	0	0	0	0	0
血中ビリルビン増加	1 (16.7)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
血中クレアチニン増加	2 (33.3)	2 (33.3)	0	0	0	0	0	0	1 (16.7)	0	0	0
心電図 QT 延長	1 (16.7)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加	1 (16.7)	0	1 (16.7)	0	0	0	0	0	0	0	0	0
リンパ球数減少	1 (16.7)	1 (16.7)	1 (16.7)	1 (16.7)	3 (50.0)	3 (50.0)	2 (33.3)	2 (33.3)	0	0	0	0
好中球数減少	5 (83.3)	5 (83.3)	4 (66.7)	4 (66.7)	4 (66.7)	4 (66.7)	2 (33.3)	2 (33.3)	6 (100.0)	6 (100.0)	5 (83.3)	5 (83.3)
血小板数減少	1 (16.7)	1 (16.7)	0	0	2 (33.3)	2 (33.3)	1 (16.7)	1 (16.7)	4 (66.7)	3 (50.0)	0	0
体重減少	1 (16.7)	0	0	0	1 (16.7)	1 (16.7)	0	0	1 (16.7)	1 (16.7)	0	0
白血球数減少	4 (66.7)	4 (66.7)	2 (33.3)	2 (33.3)	5 (83.3)	5 (83.3)	2 (33.3)	2 (33.3)	6 (100.0)	6 (100.0)	3 (50.0)	3 (50.0)
代謝および栄養障害	2 (33.3)	1 (16.7)	2 (33.3)	0	1 (16.7)	1 (16.7)	1 (16.7)	0	2 (33.3)	1 (16.7)	0	0
食欲減退	1 (16.7)	1 (16.7)	1 (16.7)	0	0	0	0	0	1 (16.7)	1 (16.7)	0	0

Table 22-15. 有害事象（A5481010 試験：第 1 相試験）

器官別大分類 基本語 MedDRA/J v17.1[a]	パート 1 パルボシクリブ 100 mg (N = 6)				パート 1 パルボシクリブ 125 mg (N = 6)				パート 2 パルボシクリブ 125 mg ＋レトロゾール (N = 6)			
	合計		グレード 3-4 [b]		合計		グレード 3-4 [b]		合計		グレード 3-4 [b]	
	因果関係を問わない	治験薬と関連あり	因果関係を問わない	治験薬と関連あり	因果関係を問わない	治験薬と関連あり	因果関係を問わない	治験薬と関連あり	因果関係を問わない	治験薬と関連あり	因果関係を問わない	治験薬と関連あり
高カルシウム血症	0	0	0	0	1 (16.7)	1 (16.7)	0	0	0	0	0	0
高マグネシウム血症	1 (16.7)	1 (16.7)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
低アルブミン血症	0	0	0	0	1 (16.7)	0	1 (16.7)	0	0	0	0	0
低カルシウム血症	1 (16.7)	0	1 (16.7)	0	0	0	0	0	1 (16.7)	0	0	0
低血糖症	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (16.7)	0	0	0
筋骨格系および結合組織障害	3 (50.0)	0	0	0	1 (16.7)	0	0	0	1 (16.7)	0	0	0
関節痛	1 (16.7)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
背部痛	1 (16.7)	0	0	0	1 (16.7)	0	0	0	0	0	0	0
筋骨格系胸痛	1 (16.7)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
筋骨格硬直	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (16.7)	0	0	0
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）	0	0	0	0	2 (33.3)	0	0	0	0	0	0	0
癌疼痛	0	0	0	0	1 (16.7)	0	0	0	0	0	0	0
腫瘍疼痛	0	0	0	0	1 (16.7)	0	0	0	0	0	0	0
神経系障害	2 (33.3)	2 (33.3)	0	0	1 (16.7)	1 (16.7)	0	0	2 (33.3)	1 (16.7)	0	0
浮動性めまい	0	0	0	0	1 (16.7)	1 (16.7)	0	0	0	0	0	0
異常感覚	1 (16.7)	1 (16.7)	0	0	0	0	0	0	1 (16.7)	1 (16.7)	0	0
味覚異常	1 (16.7)	1 (16.7)	0	0	0	0	0	0	1 (16.7)	1 (16.7)	0	0
頭痛	0	0	0	0	1 (16.7)	0	0	0	1 (16.7)	0	0	0
末梢性感覚ニューロパチー	1 (16.7)	1 (16.7)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
精神障害	1 (16.7)	0	0	0	2 (33.3)	2 (33.3)	0	0	2 (33.3)	1 (16.7)	0	0
不安	0	0	0	0	1 (16.7)	1 (16.7)	0	0	0	0	0	0
不安障害	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (16.7)	0	0	0
不眠症	1 (16.7)	0	0	0	1 (16.7)	1 (16.7)	0	0	1 (16.7)	1 (16.7)	0	0
腎および尿路障害	0	0	0	0	1 (16.7)	1 (16.7)	0	0	1 (16.7)	0	0	0
尿路結石	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (16.7)	0	0	0
蛋白尿	0	0	0	0	1 (16.7)	1 (16.7)	0	0	0	0	0	0

Table 22-15. 有害事象（A5481010 試験：第 1 相試験）

器官別大分類 基本語 MedDRA/J v17.1[a]	パート 1 パルボシクリブ 100 mg (N = 6)				パート 1 パルボシクリブ 125 mg (N = 6)				パート 2 パルボシクリブ 125 mg ＋レトロゾール (N = 6)			
	合計		グレード 3-4 [b]		合計		グレード 3-4 [b]		合計		グレード 3-4 [b]	
	因果関係を問わない	治験薬と関連あり	因果関係を問わない	治験薬と関連あり	因果関係を問わない	治験薬と関連あり	因果関係を問わない	治験薬と関連あり	因果関係を問わない	治験薬と関連あり	因果関係を問わない	治験薬と関連あり
生殖系および乳房障害	1 (16.7)	1 (16.7)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
性器出血	1 (16.7)	1 (16.7)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
呼吸器，胸郭および縦隔障害	2 (33.3)	0	1 (16.7)	0	1 (16.7)	1 (16.7)	0	0	2 (33.3)	1 (16.7)	0	0
咳嗽	1 (16.7)	0	1 (16.7)	0	0	0	0	0	0	0	0	0
発声障害	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (16.7)	1 (16.7)	0	0
鼻出血	0	0	0	0	1 (16.7)	1 (16.7)	0	0	0	0	0	0
口腔咽頭痛	1 (16.7)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
上気道咳症候群	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (16.7)	0	0	0
皮膚および皮下組織障害	3 (50.0)	2 (33.3)	0	0	0	0	0	0	2 (33.3)	2 (33.3)	0	0
脱毛症	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (16.7)	1 (16.7)	0	0
皮膚嚢腫	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (16.7)	1 (16.7)	0	0
皮膚乾燥	2 (33.3)	1 (16.7)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
皮下出血	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (16.7)	0	0	0
爪の障害	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (16.7)	1 (16.7)	0	0
手掌・足底発赤知覚不全症候群	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (16.7)	1 (16.7)	0	0
発疹	1 (16.7)	1 (16.7)	0	0	0	0	0	0	1 (16.7)	0	0	0
斑状丘疹状皮疹	1 (16.7)	1 (16.7)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
血管障害	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (16.7)	1 (16.7)	0	0
高血圧	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (16.7)	1 (16.7)	0	0

引用：治験総括報告書 Table 14.3.1.2.4.1.a，Table 28

例数（%）

PK lead-in の期間に発現した有害事象を含めなかった。

a. 解析時のコーディングには MedDRA（version 17.1）を用いた。

b. グレード 5 の有害事象はなかった。

22.2.4.1.2. 第 2 相試験

本試験の第 2 相で発現したすべての有害事象を Table 22-16 に示す。

主な因果関係を問わない有害事象（発現頻度 20%以上）は，好中球数減少（34 例，81.0%），口内炎（31 例，73.8%），白血球数減少（26 例，61.9%），鼻咽頭炎（16 例，38.1%），アラニンアミノトランスフェラーゼ増加（10 例，23.8%），便秘（10 例，23.8%），貧血（9 例，21.4%），倦怠感（9 例，21.4%）および血小板数減少（9 例，21.4%）であった。

グレード 3 または 4 の因果関係を問わない有害事象は 38 例（90.5%）に認められた。主なグレード 3 および 4 の因果関係を問わない有害事象（発現頻度 10%以上）は，好中球数減少（31 例，73.8%），白血球数減少（18 例，42.9%）および好中球減少症（7 例，16.7%）であった。グレード 5 の因果関係を問わない有害事象（くも膜下出血）は 1 例（2.4 例）に認められた。

主な治験薬との関連がある有害事象（発現頻度 20%以上）は，好中球数減少（34 例，81.0%），口内炎（30 例，71.4%），白血球数減少（26 例，61.9%），便秘（9 例，21.4%）および血小板数減少（9 例，21.4%）であった[a]。

グレード 3 または 4 の治験薬との関連がある有害事象（発現頻度 10%）は，38 例（90.5%）に認められた。主なグレード 3 および 4 の治験薬との関連がある有害事象は，好中球数減少（31 例，73.8%），白血球数減少（18 例，42.9%）および好中球減少症（7 例，16.7%）であった[a]。

Table 22-16. 有害事象（A5481010 試験：第 2 相試験）

器官別大分類 基本語 MedDRA/J v18.1 [a]	パルボシクリブ 125 mg ＋レトロゾール (N = 42)			
	合計		グレード 3-4	
	因果関係を問わない	治験薬と関連あり	因果関係を問わない	治験薬と関連あり
有害事象発現例数	42 (100)	42 (100)	38 (90.5)	38 (90.5)
血液およびリンパ系障害	16 (38.1)	16 (38.1)	9 (21.4)	9 (21.4)
貧血	9 (21.4)	8 (19.0)	3 (7.1)	2 (4.8)
発熱性好中球減少症	1 (2.4)	1 (2.4)	1 (2.4)	1 (2.4)
白血球減少症	4 (9.5)	4 (9.5)	3 (7.1)	3 (7.1)
好中球減少症	8 (19.0)	8 (19.0)	7 (16.7)	7 (16.7)
血小板減少症	2 (4.8)	2 (4.8)	1 (2.4)	1 (2.4)
心臓障害	4 (9.5)	3 (7.1)	0	0
動悸	4 (9.5)	3 (7.1)	0	0
先天性，家族性および遺伝性障害	1 (2.4)	1 (2.4)	0	0
表皮融解	1 (2.4)	1 (2.4)	0	0
耳および迷路障害	3 (7.1)	2 (4.8)	0	0
耳鳴	1 (2.4)	1 (2.4)	0	0
回転性めまい	1 (2.4)	1 (2.4)	0	0
頭位性回転性めまい	1 (2.4)	0	0	0
内分泌障害	1 (2.4)	0	0	0

[a] 治験総括報告書 12.2.2.2 項より追記

Table 22-16. 有害事象（A5481010 試験：第 2 相試験）

器官別大分類 基本語 MedDRA/J v18.1 [a]	パルボシクリブ 125 mg ＋レトロゾール (N = 42)			
	合計		グレード 3-4	
	因果関係を問わない	治験薬と関連あり	因果関係を問わない	治験薬と関連あり
尿崩症	1 (2.4)	0	0	0
眼障害	3 (7.1)	0	0	0
アレルギー性結膜炎	1 (2.4)	0	0	0
眼乾燥	1 (2.4)	0	0	0
流涙増加	1 (2.4)	0	0	0
胃腸障害	38 (90.5)	33 (78.6)	0	0
上腹部痛	1 (2.4)	0	0	0
肛門の炎症	1 (2.4)	1 (2.4)	0	0
口唇炎	3 (7.1)	3 (7.1)	0	0
便秘	10 (23.8)	9 (21.4)	0	0
齲歯	1 (2.4)	0	0	0
下痢	2 (4.8)	2 (4.8)	0	0
口内乾燥	2 (4.8)	2 (4.8)	0	0
腸炎	1 (2.4)	0	0	0
胃潰瘍	1 (2.4)	1 (2.4)	0	0
胃炎	1 (2.4)	1 (2.4)	0	0
胃食道逆流性疾患	1 (2.4)	0	0	0
舌炎	1 (2.4)	1 (2.4)	0	0
痔出血	1 (2.4)	1 (2.4)	0	0
痔核	2 (4.8)	2 (4.8)	0	0
悪心	5 (11.9)	2 (4.8)	0	0
口腔知覚不全	1 (2.4)	1 (2.4)	0	0
口内炎	31 (73.8)	30 (71.4)	0	0
嘔吐	5 (11.9)	1 (2.4)	0	0
一般・全身障害および投与部位の状態	16 (38.1)	11 (26.2)	0	0
疲労	2 (4.8)	2 (4.8)	0	0
インフルエンザ様疾患	4 (9.5)	1 (2.4)	0	0
倦怠感	9 (21.4)	7 (16.7)	0	0
浮腫	1 (2.4)	1 (2.4)	0	0
発熱	1 (2.4)	0	0	0
肝胆道系障害	1 (2.4)	1 (2.4)	0	0
肝機能異常	1 (2.4)	1 (2.4)	0	0
免疫系障害	1 (2.4)	0	0	0
節足動物刺傷アレルギー	1 (2.4)	0	0	0
感染症および寄生虫症	30 (71.4)	10 (23.8)	0	0
口角口唇炎	4 (9.5)	4 (9.5)	0	0
気管支炎	1 (2.4)	0	0	0
蜂巣炎	3 (7.1)	1 (2.4)	0	0
結膜炎	3 (7.1)	0	0	0
膀胱炎	1 (2.4)	0	0	0
胃腸炎	1 (2.4)	0	0	0
歯肉炎	2 (4.8)	1 (2.4)	0	0
帯状疱疹	1 (2.4)	0	0	0
麦粒腫	1 (2.4)	0	0	0
インフルエンザ	1 (2.4)	0	0	0
喉頭炎	1 (2.4)	1 (2.4)	0	0
口唇感染	1 (2.4)	1 (2.4)	0	0

Table 22-16. 有害事象（A5481010 試験：第 2 相試験）

器官別大分類 基本語 MedDRA/J v18.1 [a]	パルボシクリブ 125 mg ＋レトロゾール (N = 42)			
	合計		グレード 3-4	
	因果関係を問わない	治験薬と関連あり	因果関係を問わない	治験薬と関連あり
鼻咽頭炎	16 (38.1)	2 (4.8)	0	0
口腔ヘルペス	3 (7.1)	3 (7.1)	0	0
中耳炎	1 (2.4)	1 (2.4)	0	0
眼窩周囲感染	1 (2.4)	0	0	0
咽頭炎	4 (9.5)	1 (2.4)	0	0
膿疱性皮疹	1 (2.4)	0	0	0
上気道感染	4 (9.5)	1 (2.4)	0	0
傷害，中毒および処置合併症	11 (26.2)	1 (2.4)	0	0
節足動物咬傷	1 (2.4)	0	0	0
節足動物刺傷	1 (2.4)	0	0	0
挫傷	1 (2.4)	0	0	0
転倒	6 (14.3)	0	0	0
橈骨骨折	1 (2.4)	0	0	0
脊椎圧迫骨折	1 (2.4)	0	0	0
熱傷	1 (2.4)	0	0	0
創合併症	2 (4.8)	1 (2.4)	0	0
臨床検査	36 (85.7)	35 (83.3)	33 (78.6)	33 (78.6)
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	10 (23.8)	8 (19.0)	4 (9.5)	4 (9.5)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	8 (19.0)	7 (16.7)	1 (2.4)	1 (2.4)
血中クレアチニン増加	2 (4.8)	2 (4.8)	0	0
リンパ球数減少	2 (4.8)	2 (4.8)	0	0
好中球数減少	34 (81.0)	34 (81.0)	31 (73.8)	31 (73.8)
血小板数減少	9 (21.4)	9 (21.4)	0	0
体重減少	3 (7.1)	2 (4.8)	0	0
体重増加	2 (4.8)	2 (4.8)	0	0
白血球数減少	26 (61.9)	26 (61.9)	18 (42.9)	18 (42.9)
代謝および栄養障害	7 (16.7)	4 (9.5)	1 (2.4)	0
食欲減退	5 (11.9)	3 (7.1)	1 (2.4)	0
高コレステロール血症	1 (2.4)	0	0	0
高トリグリセリド血症	1 (2.4)	1 (2.4)	0	0
筋骨格系および結合組織障害	16 (38.1)	8 (19.0)	0	0
関節痛	2 (4.8)	2 (4.8)	0	0
背部痛	2 (4.8)	0	0	0
関節硬直	1 (2.4)	1 (2.4)	0	0
筋痙縮	1 (2.4)	1 (2.4)	0	0
筋骨格痛	1 (2.4)	1 (2.4)	0	0
筋骨格硬直	3 (7.1)	0	0	0
筋肉痛	4 (9.5)	4 (9.5)	0	0
頚部痛	1 (2.4)	0	0	0
骨粗鬆症	2 (4.8)	2 (4.8)	0	0
四肢痛	2 (4.8)	0	0	0
関節周囲炎	1 (2.4)	1 (2.4)	0	0
顎関節症候群	1 (2.4)	0	0	0
腱鞘炎	1 (2.4)	0	0	0
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）	2 (4.8)	0	0	0
癌疼痛	1 (2.4)	0	0	0

Table 22-16. 有害事象（A5481010 試験：第 2 相試験）

器官別大分類 基本語 MedDRA/J v18.1 [a]	パルボシクリブ 125 mg ＋レトロゾール (N = 42)			
	合計		グレード 3-4	
	因果関係を問わない	治験薬と関連あり	因果関係を問わない	治験薬と関連あり
扁桃の良性新生物	1 (2.4)	0	0	0
神経系障害	14 (33.3)	10 (23.8)	1 (2.4)	0
脳出血	1 (2.4)	0	1 (2.4)	0
浮動性めまい	3 (7.1)	0	0	0
味覚異常	4 (9.5)	4 (9.5)	0	0
頭痛	7 (16.7)	6 (14.3)	0	0
感覚障害	1 (2.4)	1 (2.4)	0	0
くも膜下出血	1 (2.4)	1 (2.4)	0	0
腎および尿路障害	1 (2.4)	0	0	0
排尿困難	1 (2.4)	0	0	0
生殖系および乳房障害	2 (4.8)	1 (2.4)	1 (2.4)	0
骨盤痛	1 (2.4)	0	1 (2.4)	0
外陰腟そう痒症	1 (2.4)	1 (2.4)	0	0
呼吸器，胸郭および縦隔障害	11 (26.2)	7 (16.7)	0	0
咳嗽	1 (2.4)	1 (2.4)	0	0
鼻出血	6 (14.3)	4 (9.5)	0	0
過換気	1 (2.4)	0	0	0
口腔咽頭痛	4 (9.5)	3 (7.1)	0	0
皮膚および皮下組織障害	26 (61.9)	21 (50.0)	0	0
脱毛症	7 (16.7)	7 (16.7)	0	0
皮膚炎	1 (2.4)	1 (2.4)	0	0
ざ瘡様皮膚炎	2 (4.8)	1 (2.4)	0	0
皮膚乾燥	4 (9.5)	4 (9.5)	0	0
湿疹	3 (7.1)	0	0	0
皮脂欠乏性湿疹	1 (2.4)	1 (2.4)	0	0
皮下出血	1 (2.4)	0	0	0
多汗症	1 (2.4)	1 (2.4)	0	0
爪の障害	1 (2.4)	1 (2.4)	0	0
爪線状隆起	1 (2.4)	1 (2.4)	0	0
そう痒症	1 (2.4)	0	0	0
発疹	7 (16.7)	4 (9.5)	0	0
斑状丘疹状皮疹	2 (4.8)	2 (4.8)	0	0
皮膚びらん	1 (2.4)	1 (2.4)	0	0
皮膚亀裂	2 (4.8)	2 (4.8)	0	0
血管障害	8 (19.0)	6 (14.3)	1 (2.4)	1 (2.4)
ほてり	3 (7.1)	3 (7.1)	0	0
高血圧	4 (9.5)	3 (7.1)	1 (2.4)	1 (2.4)
リンパ浮腫	1 (2.4)	0	0	0

引用：治験総括報告書 Table 14.3.1.2.4.b，Table 14.3.1.3.4.b

a. 解析時のコーディングには MedDRA (version 18.1) を用いた。

22.2.4.2. 死亡

22.2.4.2.1. 第 1 相試験

第 1 相試験において，死亡例は認められなかった。

22.2.4.2.2. 第 2 相試験

1 例（2.4%）が有害事象（くも膜下出血）により死亡した。本事象は治験責任医師により治験薬との関連ありと判断された。この死亡例は 73 歳の患者で，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。死亡に至った有害事象の叙述を 2.7.6 項付録 2.1 項に示し，死亡例の一覧は 2.7.4.7 項付録に示した。

22.2.4.3. 重篤な有害事象

22.2.4.3.1. 第 1 相試験

パート 1

重篤な有害事象は認められなかった。

パート 2

1 例の患者に重篤な有害事象（消化管穿孔）が発現し，治験責任医師によって治験薬と関連なしと判断された。

22.2.4.3.2. 第 2 相試験

第 2 相試験において，3 例（7.1%）に重篤な有害事象が認められた。1 例（患者番号 10092003）に嘔吐，倦怠感，浮動性めまいおよびくも膜下出血，1 例（患者番号 10112003）に発熱性好中球減少症，1 例（患者番号 10142003）に脳出血が発現した。このうち，くも膜下出血および発熱性好中球減少症は治験薬との関連ありと判断された。

治験薬と関連ありと判断された重篤な有害事象の叙述を 2.7.6 項付録 2.1 項に示し, 重篤な有害事象発現例の一覧は 2.7.4.7 項付録に示した。

22.2.4.4. 有害事象による投与中止

22.2.4.4.1. 第 1 相試験

有害事象による中止例一覧を Table 22-17 に示す。

パート 1

パルボシクリブ 100 mg 投与コホートの 1 例の患者が有害事象（好中球数減少）により投与を中止し，当該事象は治験責任医師によって治験薬と関連ありと判断された。

パート 2

1 例の患者が有害事象（好中球数減少）により投与を中止し，当該事象は治験責任医師によって治験薬と関連ありと判断された。

Table 22-17. 有害事象による中止例一覧（A5481010 試験：第 1 相試験）

投与群	患者番号	性別	年齢（歳）	有害事象名（基本語）[a]	発現日	消失日	グレード	転帰	因果関係	重篤／非重篤
パルボシクリブ 100 mg	10011002	女	65	好中球数減少	17	35	3	回復	あり	非重篤
パルボシクリブ 125 mg +レトロゾール	10021008	女	76	好中球数減少	15	>31[b]	3	未回復	あり	非重篤

引用：治験総括報告書 Table 30
a. MedDRA version 17.1
b. 治験第 31 日時点で未回復。

22.2.4.4.2. 第 2 相試験

有害事象によるパルボシクリブまたはレトロゾールの投与中止例一覧を Table 22-18 に示す。

パルボシクリブ投与中止に至った有害事象は 7 例（16.7%）に認められ，これらの有害事象は好中球数減少（2 例），アラニンアミノトランスフェラーゼ増加，アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加，倦怠感，くも膜下出血，脳出血および好中球減少症（各 1 例）であった。脳出血が発現した 1 例を除き，いずれも治験薬との関連ありと判断された。パルボシクリブ投与中止例 7 例のうち，3 例（患者番号：10042004，10052004 および 10142005）はレトロゾール投与を継続した。

Table 22-18. 有害事象によるパルボシクリブまたはレトロゾールの投与中止例一覧 -安全性評価対象集団（A5481010 試験：第 2 相試験）

患者番号	年齢（歳）／性別	有害事象名（基本語）[a]	発現日	消失日	グレード	転帰	治験薬の投与中止	因果関係	重篤／非重篤
10022002	66／女	ALT 増加	146	162	3	回復	PAL，LET	あり（PAL，LET）	非重篤
		AST 増加	146	162	3	回復	PAL，LET	あり（PAL，LET）	非重篤
10042004	70／女	好中球数減少	484	490	4	回復	PAL	あり（PAL）	非重篤
10052004	65／女	好中球数減少	85	98	4	回復	PAL	あり（PAL）	非重篤
10062001	84／女	倦怠感	117	>225	2	未回復	PAL，LET	あり（PAL）	非重篤
10092003	73／女	くも膜下出血	138	138	5	死亡	PAL，LET	あり（PAL）	重篤
10142003	52／女	脳出血	296	>298	3	未回復	PAL，LET	なし	重篤
10142005	60／女	好中球減少症	232	238	4	回復	PAL	あり（PAL）	非重篤

引用：治験総括報告書 Table 35
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，LET＝ レトロゾール，PAL＝ パルボシクリブ
a. MedDRA v18.1

治験薬の減量に至った因果関係を問わない有害事象が 25 例（59.5%）に発現した。治験薬の減量に至った因果関係を問わない主な有害事象（発現頻度 3%以上）は，好中球数減少（18 例，42.9%），

アラニンアミノトランスフェラーゼ増加（3 例，7.1%）および好中球減少症（2 例，4.8%）であり，いずれも治験薬との関連ありと判断された[a]。

治験薬の休薬に至った因果関係を問わない有害事象は，40 例（95.2%）に発現した。治験薬の休薬に至った因果関係を問わない主な有害事象（発現頻度 3%以上）は，好中球数減少（31 例，73.8%），好中球減少症（7 例，16.7%），アラニンアミノトランスフェラーゼ増加（3 例，7.1%），白血球数減少（3 例，7.1%），嘔吐（2 例，4.8%）およびインフルエンザ様疾患（2 例，4.8%）であり，これらのほとんどは治験薬との関連ありと判断された[a]。

特に注目すべき有害事象が 1 例（患者番号 10112003，発熱性好中球減少症）に認められ，重篤かつ治験薬との関連ありと判断された[b]。

22.2.4.5. 臨床検査，バイタルサインおよび心電図

22.2.4.5.1. 臨床検査

22.2.4.5.1.1. 第 1 相試験

主なグレード 3 またはグレード 4 の臨床検査値異常は，好中球数および白血球数に認められた。

22.2.4.5.1.2. 第 2 相試験

血液学的検査では，グレード 4 の臨床検査値異常が好中球（9 例，21.4%）および白血球（2 例，4.8%），グレード 3 の臨床検査値異常が好中球（29 例，69.0%），白血球（21 例，50.0%），貧血（3 例，7.1%）および血小板（21 例，4%）に認められた。血液生化学検査では，グレード 4 の臨床検査値異常は認められず，グレード 3 の臨床検査値異常がアラニンアミノトランスフェラーゼ増加（4 例，9.5%），アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加（1 例，2.4%）および高マグネシウム血症（1 例，2.4%）に認められた。

Hy's Law（アラニンアミノトランスフェラーゼ／アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼが ULN の 3 倍を超えかつ総ビリルビンが ULN の 2 倍以上）の該当例は認められなかった[c]。

22.2.4.5.2. バイタルサインおよび心電図

22.2.4.5.2.1. 第 1 相試験

バイタルサインに臨床的に意義のある変化は認められなかった。QTc 間隔が 500 msec を超えた患者または QTc 間隔がベースラインから 30 msec 以上延長した患者は認められなかった。

[a] 治験総括報告書 12.2.3.2 項より追記

[b] 治験総括報告書 12.3.1.3.1 項より追記

[c] 治験総括報告書 12.4.2.1 項より追記

22.2.4.5.2.2. 第 2 相試験

治験実施期間中，バイタルサインの明らかな上昇あるいは低下の傾向は認められなかった。QTc 間隔が 500 msec 以上を示した患者または QTc がベースラインから 60 msec 以上延長した患者は認められなかった。

22.3. 結論

22.3.1. 第 1 相試験

第 1 相試験のパート 1 では計 12 例の固形癌患者にパルボシクリブ 100 mg および 125 mg の 2 用量を単剤投与し，パート 2 では計 6 例の ER 陽性 HER2 陰性の閉経後進行乳癌患者にパルボシクリブ 125 mg （1 日 1 回）をレトロゾールと併用投与した。

- パルボシクリブ 100 mg 投与コホートの 6 例中 1 例に DLT が発現し（好中球数減少症により投与量が規定投与量の 75%未満となった），パルボシクリブ 125 mg 投与コホートの 6 例中 1 例に DLT が発現した（グレード 4 の血小板数減少症）。日本人におけるパルボシクリブ単剤投与時の MTD を 125 mg（スケジュール 3/1，1 日 1 回）と決定した。

- パルボシクリブ 100 mg および 125 mg の単剤投与（1 日 1 回，スケジュール 3/1），およびパルボシクリブ 125 mg（1 日 1 回，スケジュール 3/1）とレトロゾール 2.5 mg（1 日 1 回）の併用投与の日本人患者における安全性プロファイルは忍容であり，管理可能なものであった。本治験のパート 1 およびパート 2 で検討した 3 つの投与コホートにおける安全性プロファイルに臨床的に意義のある違いは認められなった。それぞれの投与コホートで共通して認められた治験薬と関連のある主な有害事象は，好中球減少症および白血球減少症であり，その多くがグレード 3 またはグレード 4 であった。有害事象のほとんどは管理可能なものであり，薬物治療をせずに回復した。データカットオフ時点で死亡および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 125 mg を単回投与および反復投与したときの AUC および C_{max} の幾何平均値は, 100 mg 投与したときの 2.2～2.5 倍高値を示したが, T_{max} および $t_{½}$ は 100 mg 投与投与コホートと 125 mg 投与投与コホートで類似していた。

- 日本人患者にパルボシクリブとレトロゾールを併用投与したとき，薬物相互作用は認められなかった。

- パルボシクリブを単剤投与したパート 1 の 12 例の患者における最良総合効果は，4 例で SD であり，そのうち 2 例で 24 週以上の SD が認められた。パルボシクリブとレトロゾールを併用投与したパート 2 の ER 陽性 HER2 陰性の閉経後進行乳癌患者 6 例のうち, 2 例で奏効（PR 2 例）が，2 例で 24 週以上の SD が認められた。この 4 例はいずれもデータカットオフ時点で治験を継続中であり，PFS は 500 日を超えていた。

以上より，パルボシクリブ 125 mg（スケジュール 3/1，1 日 1 回）は，日本人患者における単剤投与およびレトロゾールの標準的治療レジメンとの併用投与の際の推奨用量であると考えられた。

22.3.2. 第 2 相試験

- パルボシクリブをレトロゾールと併用投与したときの治験責任医師判定による 1 年無増悪生存率は 75.0%（90%信頼区間：61.3～84.4%）であり，治験実施計画書に定めた 90%信頼区間下限値の 40%を大幅に上回った。PFS の中央値は未達であった。

- 奏効例は 17 例（全例 PR）であり，ORR は 40.5%であった（95%信頼区間：25.6～56.7%）。DCR は 85.7%であった。DOR の中央値は未達であったが，データカットオフ時点の 95%信頼区間下限値が 6.5 ヵ月であり，奏効が長期にわたって持続することが示された。

- OS 中央値は未達であった。1 年生存率は 92.9%（95%信頼区間：79.5～97.6%）であった。

- FACT-B，FACT-G および TOI の各平均スコアの数値は低下したが，その変化量は MID 以下であった（サイクル 11 までの評価）。パルボシクリブとレトロゾールの併用投与時における QOL の低下に臨床的な意義は認められなかった。

- 第 2 相試験において，日本人 ER 陽性 HER2 陰性進行乳癌患者に対しパルボシクリブとレトロゾールを併用投与したとき，定常状態におけるパルボシクリブの AUC_{tau} および C_{max} の平均値は，それぞれ 1979 ng· hr/mL および 124.7 ng/mL であった。

- サイクル 1 および 2 の第 15 日の投与前血漿中パルボシクリブ濃度は同程度であり，サイクル 1 および 2 の第 15 日のデータから得られた患者内平均トラフ濃度（C_{trough}）の幾何平均値は 90.1 ng/mL であった。

- パルボシクリブ 125 mg 1 日 1 回（スケジュール 3/1）＋レトロゾール 2.5 mg 1 日 1 回投与はおおむね忍容であり，休薬，減量または標準的な薬物療法によって管理可能であった。主な治験薬との関連がある有害事象は，好中球減少症，口内炎および白血球減少症［いずれも集積用語（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患者の総数）］であった。

結論として，日本人の ER 陽性 HER2 陰性閉経後乳癌患者に対する一次治療において，パルボシクリブとレトロゾールの併用投与は有効であることが示唆され，全般的に忍容かつ管理可能な安全性プロファイルであった。

23. A5481004 試験（参考資料：5.3.5.4.1）

治験の標題：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

23.1. 試験概要

治験実施施設：全 3 ヵ国 14 施設［米国（11 施設），ドイツ（2 施設），チェコ共和国（1 施設）］

公表文献：なし

治験期間：2008 年 2 月 13 日～2012 年 8 月 5 日（データカットオフ日：主要報告）
～2013 年 3 月 16 日（最終患者の最終観察日：追加報告）[a]

主要報告には本治験の目的とする結果を含めた。追加報告では主要報告時にパルボシクリブ投与を継続していた 1 例および追跡調査中の 13 例について，最終のデータベース固定までに得られたデータを含めた[a]。

開発段階：第 1/2 相

23.1.1. 目的

23.1.1.1. 第 1 相試験

主要目的：

- 再発／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最大耐量（MTD）および第 2 相試験推奨投与量を決定する。

副次目的：

- 再発／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薬力学（PD），薬物動態（PK）および抗腫瘍活性を決定する。

23.1.1.2. 第 2 相試験

主要目的：

- 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抗腫瘍活性を，International Myeloma Working Group Uniform Response Criteria（IMWGURC，2006 年）で定義された奏効率（ORR）に基づき評価する。

[a] 治験総括報告書補遺概要より追記

副次目的：

- 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抗腫瘍活性の追加エビデンス［奏効期間（DR），無増悪生存期間（PFS），無増悪期間（TTP），および全生存期間（OS）］を評価する。また，潜在的バイオマーカーと治験薬に関連するアウトカムおよび患者報告アウトカム（PRO）との関連性を探索する。

23.1.2. 治験デザイン

本治験は，再発／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, PK および PD を評価する, 多施設, 非盲検, 用量漸増, 第 1 相試験，ならびに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有効性を評価する，第 2 相試験から構成される，第 1/2 相試験として実施した。

第 1 相試験および第 2 相試験とも, 治験薬の初回投与前 28 日以内にスクリーニング評価を行い，治験薬投与は投与中止基準に該当するまで継続し，追跡調査来院はパルボシクリブの最終投与後約 28 日に完了することとした。

23.1.2.1. 第 1 相試験

パルボシクリブは 2 種類の投与スケジュール（スケジュール A およびスケジュール B）で投与し，逐次的に評価した。各スケジュールの治験デザインは，3＋3 用量漸増デザインに従い，パルボシクリブおよびボルテゾミブは, それぞれ 100 mg／1.0 mg/m^2 で開始し, 最大用量 125 mg／1.3 mg/m^2 まで漸増する計画とした。いずれのスケジュールにおいても，MTD は，第 1 サイクルで用量制限毒性（DLT）を発現した患者が 6 例中 0 例または 1 例であり，次の段階の用量に増量したときに DLT を発現した患者が 3～6 例中 2 例以上であった場合に，その漸増前の用量と定義した。第 2 相試験推奨用量は, MTD ならびに治験薬投与の全般的な安全性および忍容性のプロファイルに基づいて決定した。

23.1.2.2. 第 2 相試験

Simon のミニマックス 2 段階法デザインを用い，第 2 相試験の患者数を決定し，治験薬投与の有効性を評価した。最初の有効性評価可能患者 25 例において，ORR［厳格な完全奏効（sCR），完全奏効（CR），最良部分奏効（VGPR）または部分奏効（PR）］が 25%以下であった場合，この治験薬投与のさらなる評価は実施しないと判断することとした（ステージ 1）。このステージ 1 の基準を満たさなかった場合，第 2 相試験のステージ 2 として，有効性評価可能患者約 17 例を追加で組み入れ，有効性評価可能患者の組み入れ例数を合計で約 42 例とすることとした。治験終了時点で，観察された ORR が 38.1%以上（すなわち，効果が認められた患者が 42 例中 16 例以上）を達成した場合に，この患者集団におけるさらなる試験を推奨することとした。

予定被験者数：

第 1 相試験：15～20 例

第 2 相試験：42 例（有効性評価可能例数，ステージ 1：25 例，ステージ 2：17 例）

23.1.3. 診断および主な組み入れ基準

以下の基準を満たす 18 歳以上の男性および女性：

1. IMWG が定義した症候性の多発性骨髄腫であると診断された患者

2. 第 1 相試験：少なくとも 1 回の前治療を受け，余命 3 ヵ月以上の再発性または再発／難治性骨髄腫の患者

   第 2 相試験：少なくとも 1 回の前治療を受け，疾患進行した，測定可能病変（IMWGURC 基準）を有する患者

3. 過去の生検検体（該当する場合）または新たに採取した腫瘍検体を用いた評価により，腫瘍で網膜芽細胞腫（Rb）が発現している患者。本治験の第 1 相試験でスクリーニングされた患者の 90%以上で Rb 陽性の場合，本治験の第 2 相試験の選択基準に含めない。

4. Eastern Cooperative Oncology Group（ECOG）パフォーマンス・ステータスが 0～2

5. 血液学的検査：ヘモグロビンが 8.0 g/dL 以上，好中球絶対数が 750/μL 以上，血小板数が 75,000/μL 以上

6. クレアチニンクリアランスが 30 mL/min 以上

7. アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼまたはアラニンアミノトランスフェラーゼが基準値上限（ULN）の 3 倍以下（肝障害のある患者の場合は ULN の 5 倍以下）

8. 総ビリルビンが ULN の 1.5 倍以下

9. 心拍数で補正した QT（QTc）間隔が 470 msec 以下

23.1.4. 治験薬，ロット番号，用法および用量

23.1.4.1. 治験薬およびロット番号

治験薬の詳細を Table 23-1 に示す。ボルテゾミブおよびデキサメタゾンは治験実施施設にある市販品を使用した。

Table 23-1. 治験薬の詳細（A5481004 試験）

治験薬	ロット番号	処方番号	含量	剤形
パルボシクリブイセチオン酸塩 100 mg #0 灰色／灰色カプセル	09-079188 08-066207 10-089175 06-040845	D0501705	100 mg	カプセル
パルボシクリブイセチオン酸塩 25 mg #1 灰色／灰色カプセル	09-078946 05-031245 10-088815	D0401369	25 mg	カプセル

引用：治験総括報告書 9.4.2 項

23.1.4.2. 用法および用量

パルボシクリブは 25 mg または 100 mg カプセルで経口投与した。ボルテゾミブは各国の添付文書に従って 0.7～1.3 mg/m^2 の用量範囲で，静脈内ボーラス投与（3～5 秒間かけて投与）した。デキサメタゾンは 20 mg の錠剤で各ボルテゾミブ注投与前約 30 分に経口投与した。

第 1 相試験

スケジュール A : パルボシクリブは，各サイクルの第 1 日に投与を開始し，1 日 1 回 3 週間（21 日間）経口投与し，その後 1 週間（7 日間）休薬とした。ボルテゾミブおよびデキサメタゾンは，各サイクルの第 8 日，第 11 日，第 15 日および第 18 日に投与した。1 サイクルは 4 週間（28 日間）と定義した。

スケジュール B : パルボシクリブは，各サイクルの第 1 日に投与を開始し，1 日 1 回 12 日間経口投与し，その後 9 日間休薬とした。ボルテゾミブおよびデキサメタゾンは，各サイクルの第 8 日，第 11 日，第 15 日および第 18 日に投与した。1 サイクルは 3 週間（21 日間）と定義した。

第 2 相試験

本治験の第 1 相試験部分で決定した第 2 相試験推奨用量およびスケジュール（スケジュール A または B）で，ボルテゾミブおよびデキサメタゾン併用下でパルボシクリブを投与した。患者は治験中止基準に該当するまで，割り当てられた治験薬の投与を継続した。

23.1.4.3. 投与期間

治験薬投与は中止基準に該当するまで継続した。

23.1.5. 評価項目

23.1.5.1. 第 1 相試験

23.1.5.1.1. 薬物動態の評価項目

副次評価項目：

パルボシクリブの血漿中 PK パラメータ

スケジュール A では，サイクル 1 の第 13 日（または第 14 日）および第 18 日の投与前（0 時間），投与後 2，4，8 および 12 時間にパルボシクリブ濃度解析用試料を採取した。パルボシクリブ濃度解析用試料は，血漿中バイオマーカー，心電図および骨髄生検または吸引採取とほぼ同時点（すなわち，サイクル 1 の第 8 日および第 21 日，ならびに骨髄生検が実施された際）にも採取した[a]。

スケジュール B では，パルボシクリブ濃度解析用試料は，血漿中バイオマーカー，心電図および骨髄生検または吸引採取とほぼ同時点（すなわち，サイクル 1 の第 8 日および第 18 日，ならびに骨髄生検が実施された際）に採取した。さらに，スケジュール B を第 2 相試験よりも先に実施

[a] 治験総括報告書 9.5.4.1 項より追記

する場合には，サイクル 1 の第 10 日および第 11 日の投与前（0 時間），投与後 2，4，8 および 24 時間にパルボシクリブ濃度解析用試料を採取することとした。また，サイクル 2 の第 11 日には，3 回連続の心電図と同時刻（±1 時間）に投与前（0 時間）の採取を行った[a]。

治験依頼者の標準作業手順書に従って，バリデーションされた分析法を使用して，試料を分析した[b]。濃度 - 時間データを用いノンコンパートメント解析により，PK パラメータを算出した。PK 解析では，定量下限未満の試料を 0 ng/mL とした[c]。

23.1.5.1.2. 有効性の評価項目

副次評価項目：

- ORR（有効性評価可能例数の総数に対する，sCR，CR，VGPR または PR が確定された例数の比）

- 骨髄腫細胞における Rb 蛋白のリン酸化状態の変化量，治験薬投与前後の腫瘍マーカーおよび可溶性バイオマーカー（腫瘍増殖の阻害およびアポトーシスの誘導が予測されるマーカー）の変化量：バイオマーカーは骨髄生検またはその他の腫瘍試料の骨髄腫細胞で評価し，Rb，リン酸化 Rb（セリン 807/811），Ki67，サイクリン依存性キナーゼ（CDK）4，CDK6，サイクリン 1，サイクリン D2，サイクリン D3，および p18（INK4c）などを含めた。骨髄スペース単位当たりの骨髄腫細胞数は CD138 および多発性骨髄腫がん遺伝子蛋白 1（MUM-1）の発現を免疫組織化学により確認した。血漿（5 mL）中バイオマーカーにはインターロイキン（IL）6 および可溶性 CD138 を含めた。各試料はアプローチ可能な病変からコアニードル（直径 16 ゲージ以上が望ましい）または切除生検により採取した[d]。

23.1.5.1.3. 安全性の評価項目

主要評価項目：

第 1 サイクルの DLT（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 MTD および第 2 相試験推奨用量を決定するため）。

副次評価項目：

全般的な安全性プロファイル，QTc 間隔を含む心電図パラメータ

[a] 治験総括報告書 9.5.4.1 項より追記

[b] 治験総括報告書 9.5.4.3 項より追記

[c] 治験総括報告書 9.5.4.4 項より追記

[d] 治験総括報告書 9.5.5 項より追記

23.1.5.2. 第 2 相試験

23.1.5.2.1. 薬物動態の評価項目

パルボシクリブ濃度解析用試料は，血漿中バイオマーカー，骨髄生検または吸引採取とほぼ同時点に採取した。サイクル 1 および 2 の第 11 日には，3 回連続の心電図と同時刻（±1 時間）に投与前（0 時間）の採取を行った[a]。

23.1.5.2.2. 有効性の評価項目

主要評価項目：

ORR（有効性評価可能例数の総数に対する，sCR，CR，VGPR または PR が確定された例数の比。すべての効果カテゴリーで 2 つの連続した評価を必要とした。）

副次評価項目：

- DR［治験薬の初回投与後に奏効（sCR，CR，VGPR または PR）が確認された最初の日から疾患進行または死亡（死因は問わない）が確認された最初の日までの期間と定義］，PFS［治験薬の初回投与から疾患進行または死亡（死因は問わない）が確認された最初の日までの期間と定義］, TTP［治験薬の初回投与から疾患進行が確認された最初の日までの期間と定義］, OS［治験薬の初回投与から死亡（死因は問わない）が確認された最初の日までの期間と定義。生存状況は 3 ヵ月ごとにパルボシクリブの最終投与 1 年後まで確認した。］[b]

- PRO［European Organization for Research And Treatment of Cancer（EORTC）による QOL 調査票（EORTC QLQ-C30），QOL 調査票多発性骨髄腫モジュール（EORTC QLQ-MY20）および簡易疼痛調査票（mBPI-sf）により測定］：いずれもバリデーションされた信頼性のある自己報告方式の調査票である。EORTC QLQ-C30 は 9 項目からなる尺度［機能の 5 尺度（身体，心理，役割，認知，社会生活），症状の 3 尺度（悪心・嘔吐，疼痛，倦怠感）ならびに全般的健康状態および QOL の 1 尺度）を含み，また，いくつかの単一項目からなら症状の測定も含む。EORTC QLQ-MY20 は健康関連 QOL の 4 つの領域に関する 20 項目からなる調査票である［将来の展望（2 項目），疼痛／疾患の症状（6 項目），社会的支援（2 項目），治療の副作用（10 項目）］。mBPI-sf は疼痛重症度（最悪の痛み，最小の痛み，平均的痛み，目下の痛み）および生活障害度（日常生活の全般的活動，気分・情緒，歩行能力，通常の仕事，対人関係，睡眠，生活を楽しむこと）を評価する調査項目を含んでおり，各項目は 0「痛くない」から 10「これ以上の痛みは考えられない」の段階の数値評価スケールで評価し，疼痛重症度の 4 項目の合計から疼痛重症度の指標を，生活障害度の 7 項目の合計から生活障害度の指標を算出した[c]。

[a] 治験総括報告書 9.5.4.2 項より追記

[b] 治験総括報告書 9.5.1.1 項より追記

[c] 治験総括報告書 9.5.1.1.1 項より追記

23.1.5.2.3. 安全性の評価項目

副次評価項目：

全般的な安全性プロファイル，QTc 間隔を含む心電図パラメータ

23.1.6. 統計解析方法

23.1.6.1. 解析対象集団

- DLT 解析対象集団（第 1 相試験のみ）：本治験に組み入れ後に治験薬を少なくとも 1 回投与され，サイクル 1 で重要な逸脱がみられなかった全患者
- 最大の解析対象集団：本治験に組み入れられた全患者
- 効果解析対象集団（RAS）：本治験に組み入れ後に治験薬を投与され，適切なベースラインの腫瘍評価および測定可能な病変（測定可能病変が必要なのは第 2 相試験のみ）を有する全患者
- 安全性の解析対象集団：本治験に組み入れ後に治験薬を少なくとも 1 回投与された全患者
- PRO 解析対象集団：本治験に組み入れ後に治験薬を投与され，ベースラインの PRO 評価，および PRO の評価を少なくとも 1 回完了した全患者
- PK 解析対象集団：本治験に組み入れ後に治験薬を少なくとも 1 回投与され，パルボシクリブの PK プロファイル用のすべての試料が採取され，治験実施計画書に規定された制限を遵守したことが記録された全患者
- QTc 解析対象集団：本治験に組み入れ後に治験薬を投与され，パルボシクリブ投与後に心電図の評価を少なくとも 1 回報告された全患者
- 探索的バイオマーカー解析対象集団：本治験に組み入れ後に治験薬を投与され，ベースライン値のみを有する細胞遺伝学的検査を除くいずれかの探索的バイオマーカーに対してベースラインおよび治験中のバイオマーカー試料が正しく解析された全患者
- 主要効果解析対象集団（PRAS）：効果の評価可能な RAS における，最初の投与日が早い患者から数えて連続して，ステージ 1 では 25 例まで，ステージ 2 では 42 例までの患者

23.1.6.2. 統計解析

第 1 相試験では，全体および必要に応じて用量またはスケジュールごとに要約した。第 2 相試験では，全体について報告した。連続したデータには平均値，中央値，標準偏差および範囲等の記述的統計を示した。カテゴリーデータの要約には頻度および割合を用いた。Time-to-event データは Kaplan-Meier 法で解析した。

薬物動態：薬物動態の解析は PK 解析対象集団を対象とした。

第 1 相試験：パルボシクリブの PK パラメータをノンコンパートメント解析により算出した。パルボシクリブの PK パラメータを以下に示した。

- 最高血漿中濃度（C_{max}）
- 125 mg に用量補正した C_{max}（C_{max}DN125）
- 最高血漿中濃度到達時間（T_{max}）
- 0 時間から 24 時間までの血漿中濃度 - 時間曲線下面積（AUC_{24}）
- 125 mg に用量補正した AUC_{24}（AUC_{24}DN125）

血漿中パルボシクリブ濃度の記述的統計を投与コホート，治験サイクル，治験日および予定測定時間ごとに表で示した。PK 試料採取日におけるパルボシクリブの予定測定時間ごとの血漿中濃度の中央値のプロット（線形および片対数）を用量コホート別に作成した。個々の患者別に血漿中濃度のプロットを同様に作成した。パルボシクリブの PK パラメータの一覧表を作成し，投与コホートまたは用量，治験サイクル，および治験日別に記述的統計を用いて要約した。

第 1 相試験および第 2 相試験：パルボシクリブの濃度，個々の値および記述的統計を治験日および治験サイクル別に示した。

探索的薬力学：探索的薬力学の解析は探索的バイオマーカー解析対象集団を対象とした。

すべての探索的バイオマーカーに関して，ベースライン値，投与中の値，ベースラインからの変化率またはベースラインに対する比率の変化（必要に応じて）の一覧表を示した。細胞遺伝学的検査および免疫表現型検査のデータに関して，ベースラインおよび治験中の結果（可能な場合）を，治験の最良総合効果の結果と共に，患者一覧表で示した（細胞遺伝学的検査はベースラインのデータのみ）。

有効性：

第 1 相試験および第 2 相試験：

副次評価項目である最良総合効果は PRAS を対象とした。sCR，CR，VGPR，PR，安定（SD），疾患進行，全身状態の悪化，早期死亡，判定不能の患者数および患者の割合を求め，ORR の推定値およびその正確な信頼区間を算出した。

第 2 相試験：

主要評価項目である ORR は PRAS を対象とし，奏効が認められた例数，ORR およびその正確な 95%信頼区間を算出した。

副次評価項目である DR は RAS を対象とし，期間の中央値，その 95%信頼区間および範囲（最小値，最大値）を算出した。

副次評価項目である PFS（中央値および 1 年時点で無増悪生存である確率），TTP（中央値および 1 年時点で無増悪である確率）および OS（中央値および 1 年時点で生存している確率）は安全性の解析対象集団を対象とし，推定値の範囲および 95%信頼区間を算出した。

患者報告アウトカム：

患者報告アウトカムは数値化して解析し，平均値および標準誤差（SE）を経時的に折れ線グラフで示した。ベースラインからの変化量の平均値（および SE），変化量の中央値（および範囲），およびベースライン後の各評価時点において調査票のサブスケールに回答した患者数を要約した。すべての調査票のスケールについて，各評価時点での変化量の平均値および SE をグラフに示した。

安全性：

第 1 相試験の主解析は DLT 解析対象集団を対象とした。その他は安全性の解析対象集団を対象とした。安全性は，有害事象，身体的検査，体重，バイタルサイン，ECOG パフォーマンス・ステータス，12 誘導心電図，および臨床検査により要約し，評価した。心電図データは，QTc のベースラインに対する治験中の最悪のグレード［有害事象共通用語規準（CTCAE）グレードに基づく］のシフトテーブルを作成し，要約した。QTc 解析は QTc 解析対象集団を対象とした。QT および QTc について，用量別に各測定時点での測定値および時間を一致させたベースラインからの変化量を要約した。

23.2. 試験結果

主要報告のデータカットオフの時点で，第 2 相試験継続中の 1 例を除くすべての患者は治験薬を中止していた。追加報告では，データカットオフ時に治験継続中であった 1 例の有効性および安全性のデータならびに 13 例の長期追跡調査について，データカットオフ日から最終のデータベース固定までに得られたデータを示した。[a] 本結果は特記ない限り，主要報告に基づいて記載した。

23.2.1. 被験者の内訳および特性

23.2.1.1. 第 1 相試験

第 1 相試験の患者の内訳および解析対象集団を Table 23-2（スケジュール A）および Table 23-3（スケジュール B）に，人口統計学的特性を Table 23-4 に示す。

9 例の患者がスケジュール A に従って治験薬の投与を受けた。そのうち 3 例がパルボシクリブ 100 mg＋ボルテゾミブ 1.0 mg/m^2＋デキサメタゾン 20 mg 群であり，6 例がパルボシクリブ 75 mg＋ボルテゾミブ 1.0 mg/m^2＋デキサメタゾン 20 mg 群であった。スケジュール A の全患者が治験を中止した。主な中止理由は，疾患進行または再発であった（9 例中 8 例）[b]。

両群の全患者を対象として安全性（有害事象および臨床検査）の解析を行った。DLT の評価可能例数は 8 例（パルボシクリブ 100 mg＋ボルテゾミブ 1.0 mg/m^2＋デキサメタゾン 20 mg 群の患者 3 例中 3 例，パルボシクリブ 75 mg＋ボルテゾミブ 1.0 mg/m^2＋デキサメタゾン 20 mg 群の患者 6 例中 5 例）であり，有効性の評価可能例数は 6 例（パルボシクリブ 100 mg＋ボルテゾミブ 1.0 mg/m^2

[a] 治験総括報告書補遺概要より追記

[b] 治験総括報告書 10.1.1 項より追記

＋デキサメタゾン 20 mg 群の患者 3 例中 1 例，パルボシクリブ 75 mg＋ボルテゾミブ 1.0 mg/m^2 ＋デキサメタゾン 20 mg 群の患者 6 例中 5 例）であった[a]。

Table 23-2. 患者の内訳および解析対象集団 – 第 1 相試験スケジュール A（A5481004 試験）

	パルボシクリブ 100 mg＋ボルテゾミブ 1.0 mg/m^2＋デキサメタゾン 20 mg	パルボシクリブ 75 mg＋ボルテゾミブ 1.0 mg/m^2＋デキサメタゾン 20 mg	合計
投与	3	6	9
投与完了	0	0	0
投与中止	3	6	9
疾患進行または再発［例数（%）］	3 (100)	5 (83.3)	
全身健康状態低下［例数（%）］	0	1 (16.7)	
安全性解析対象例数			
有害事象	3	6	9
臨床検査	3	6	9
評価可能例数			
用量制限毒性	3	5	8
有効性	1	5	6

引用：治験総括報告書 Table 6，Table 11 例数
1 サイクルの規定期間外における中止は，最終投与として集計した。

12 例の患者がスケジュール B に従って治験薬の投与を受けた。そのうち 5 例がパルボシクリブ 125 mg＋ボルテゾミブ 1.0 mg/m^2＋デキサメタゾン 20 mg 群であり，7 例がパルボシクリブ 100 mg ＋ボルテゾミブ 1.0 mg/m^2＋デキサメタゾン 20 mg 群であった。スケジュール B の全患者が治験を中止した。主な中止理由は有害事象であった（12 例中 5 例）[b]。

両群の全患者で安全性（有害事象および臨床検査）の解析を行い，全患者で有効性の評価が可能であった。DLT の評価可能例数は 10 例（パルボシクリブ 100 mg＋ボルテゾミブ 1.0 mg/m^2＋デキサメタゾン 20 mg 群の患者 7 例中 6 例，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 群の患者 5 例中 4 例）であった[c]。

[a] 治験総括報告書 11.1.1 項より追記

[b] 治験総括報告書 10.1.1 項より追記

[c] 治験総括報告書 11.1.1 項より追記

Table 23-3. 患者の内訳および解析対象集団 – 第 1 相試験スケジュール B（A5481004 試験）

	パルボシクリブ 100 mg＋ボルテゾミブ 1.0 mg/m^2＋デキサメタゾン 20 mg	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	合計
投与	7	5	12
投与完了	0	0	0
投与中止	7	5	12
有害事象以外の理由による継続拒否［例数（%）］	0	1 (20.0)	
疾患進行または再発［例数（%）］	3 (42.9)	1 (20.0)	
有害事象［例数（%）］	3 (42.9)	2 (40.0)	
全身健康状態低下［例数（%）］	1 (14.3)	1 (20.0)	
安全性解析対象例数			
有害事象	7	5	12
臨床検査	7	5	12
評価可能例数			
用量制限毒性	6	4	10
有効性	7	5	12

引用：治験総括報告書 Table 7，Table 12 例数
1 サイクルの規定期間外における中止は，最終投与として集計した。

全体の年齢の中央値（範囲）は 60.0 歳（37～72 歳）であり，ほとんどの患者が白人（21 例中 17 例）であった。全体で 21 例中 15 例が男性であった[a]。

[a] 治験総括報告書 11.2.1.1 項より追記

Table 23-4. 人口統計学的特性 – 第 1 相試験（A5481004 試験）

	スケジュール A			スケジュール B			全体		
	男性 (N=4)	女性 (N=5)	全体 (N=9)	男性 (N=11)	女性 (N=1)	全体 (N=12)	男性 (N=15)	女性 (N=6)	全体 (N=21)
年齢（例数, 歳）									
18～44	1	1	2	1	0	1	2	1	3
45～64	2	2	4	6	1	7	8	3	11
≥65	1	2	3	4	0	4	5	2	7
中央値	59.5	60.0	60.0	63.0	57.0	61.0	60.0	58.5	60.0
平均値	55.3	57.8	56.7	60.4	57.0	60.1	59.0	57.7	58.6
± 標準偏差	±12.4	±12.6	±11.8	±10.2	±0.0	±9.8	±10.6	±11.2	±10.5
範囲	37-65	38-71	37-71	38-72	57-57	38-72	37-72	38-71	37-72
人種（例数）									
白人	4	3	7	9	1	10	13	4	17
黒人	0	1	1	2	0	2	2	1	3
その他	0	1	1	0	0	0	0	1	1
体重（kg）									
中央値	86.9	69.8	77.7	88.4	57.2	87.4	88.4	68.0	85.6
平均値	90.9	72.9	81.9	93.4	57.2	90.4	92.8	69.8	87.0
± 標準偏差	±16.7	±9.9	±16.0	±20.7	±0.0	±22.3	±19.2	±11.1	±20.0
範囲	77.5-112.6	64.9-87.2	64.9-112.6	68.0-144.9	57.2-57.2	57.2-144.9	68.0-144.9	57.2-87.2	57.2-144.9
例数	4	4	8	11	1	12	15	5	20
身長（cm）									
中央値	171.5	162.6	167.6	176.5	161.0	175.8	175.0	161.8	170.2
平均値	173.4	162.0	167.0	174.5	161.0	173.4	174.2	161.8	170.6
± 標準偏差	±6.7	±5.0	±8.1	±8.3	±0.0	±8.8	±7.7	±4.5	±8.9
範囲	167.6-182.9	156.2-167.6	156.2-182.9	162.5-185.0	161.0-161.0	161.0-185.0	162.5-185.0	156.2-167.6	156.2-185.0
例数	4	5	9	11	1	12	15	6	21

引用：治験総括報告書 Table 14

23.2.1.2. 第 2 相試験

第 2 相試験（スケジュール B）の患者の内訳および解析対象集団を Table 23-5 に，人口統計学的特性を Table 23-6 示す。

32 例の患者が組み入れられ，30 例が治験薬の投与を受けた[a]。

主要報告のデータカットオフ時点で，1 例（3.3%）の患者が治験を継続し，その他の 29 例（96.7%）が治験を中止した。主な中止理由は，疾患進行または再発［16 例（53.3%）］であった[a]。

全 30 投与例で安全性（臨床検査および有害事象）の解析を行った。すべての患者が Time-to-event 評価が可能であり，30 例中 25 例で効果判定が可能であった。効果判定が不可能であった 5 例の

[a] 治験総括報告書 10.2.1 項より追記

うち，3 例は疾患進行または再発，1 例は全身健康状態低下，および 1 例は「その他」の理由で治験を中止した[a]。

Table 23-5. 患者の内訳および解析対象集団 - 第 2 相試験スケジュール B（A5481004 試験）

	パルボシクリブ 100 mg＋ボルテゾミブ 1.0 mg/m^2＋デキサメタゾン 20 mg (N=30)
継続中，例数 (%)	1 (3.3)
中止理由，例数 (%)	
有害事象	4 (13.3)
全身健康状態低下	2 (6.7)
疾患進行または再発	16 (53.3)
有害事象以外の理由による継続拒否	2 (6.7)
その他	5 (16.7)
合計	29 (96.7)
安全性解析	
有害事象	30
臨床検査	30
評価可能例数	
Time-to-event	30
効果	25

引用：治験総括報告書 Table 9，Table 13 例数

追加報告より，主要報告のデータカットオフ時に治験を継続していた 1 例はパルボシクリブ，ボルテゾミブおよびデキサメタゾンの投与をさらに 4 サイクル（計 22 サイクル）受け，治験責任医師が治験継続は患者にとって最大の利益にならないと判断したため治験を中止，その後に死亡した[b]。長期追跡調査を継続していた 13 例のうち 10 例は追跡調査を完了，2 例は死亡，1 例は追跡調査の継続を拒否した[c]。

全体の年齢の中央値（範囲）は 67.0 歳（53～85 歳）であり，ほとんどの患者が白人（32 例中 27 例）であった。32 例中 15 例が男性であった。体重および年齢のデータは男女間で同様であったが，身長は男性の方が高かった（Table 23-6）[d]。

[a] 治験総括報告書 11.1.2 項より追記

[b] 治験総括報告書補遺概要より追記

[c] 治験総括報告書補遺 10 項より追記

[d] 治験総括報告書 11.2.2.1 項より追記

Table 23-6. 人口統計学的特性 – 第 2 相試験スケジュール B（A5481004 試験）

	男性 (N=15)	女性 (N=17)	全体 (N=32)
年齢（例数，歳）			
45～64	7	6	13
≥65	8	11	19
中央値	68.0	67.0	67.0
平均値±標準偏差	66.8±10.4	65.3±5.4	66.0±8.1
範囲	53-85	54-75	53-85
人種（例数）			
白人	13	14	27
黒人	1	3	4
その他	1	0	1
体重（kg）			
中央値	81.5	78.9	81.3
平均値±標準偏差	86.6±19.8	81.1±16.6	83.7±18.1
範囲	56.0-131.5	54.9-113.4	54.9-131.5
例数	15	17	32
身長（cm）			
中央値	170.2	160.0	166.5
平均値±標準偏差	172.0±8.0	158.9±9.0	165.0±10.7
範囲	155.0-186.0	142.0-177.8	142.0-186.0
例数	15	17	32

引用：治験総括報告書 Table 25

23.2.2. 薬物動態の結果

23.2.2.1. 第 1 相試験

スケジュール A：パルボシクリブ 100 mg および 75 mg を単剤で反復経口投与したとき（サイクル 1 の第 13 日）の曝露量は，AUC_{0-24} の幾何平均値でそれぞれ 1213 ng•h/mL および 572.8 ng•h/mL であり，C_{max} の幾何平均値でそれぞれ 74.00 ng/mL および 39.07 ng/mL であった。T_{max} はそれぞれ 4.00 時間および 6.00 時間であった。ボルテゾミブ（1.0 mg/m^2）およびデキサメタゾン（20 mg）併用下でパルボシクリブ 75 mg を投与したとき（サイクル 1 の第 18 日），AUC_{0-24} の中央値は 412.5 ng•h/mL であり，C_{max} の中央値は 33.20 ng/mL であった。T_{max} の中央値は 8.00 時間であった。

スケジュール B：パルボシクリブ 100 mg および 125 mg を単剤で反復経口投与したとき（サイクル 1 の第 10 日）の曝露量は，AUC_{0-24} の幾何平均値でそれぞれ 787.0 ng•h/mL および 1236 ng•h/mL であり，C_{max} の幾何平均値でそれぞれ 44.07 ng/mL および 74.65 ng/mL であった。T_{max} の中央値はそれぞれ 4.00 時間および 8.00 時間であった。ボルテゾミブ（1.0 mg/m^2）およびデキサメタゾン（20 mg）併用下でパルボシクリブ 100 mg および 125 mg を投与したとき（サイクル 1 の第 11 日）の曝露量は，AUC_{0-24} の幾何平均値でそれぞれ 977.9 ng•h/mL および 937.0 ng•h/mL であり，C_{max} の幾何平均値でそれぞれ 55.55 ng/mL および 82.79 ng/mL であった。T_{max} の中央値は両投与群で 4.00 時間であった。

23.2.2.2. 第 2 相試験

パルボシクリブ 100 mg を 1 日 1 回反復投与したとき，パルボシクリブのトラフ（投与前）濃度の平均値は，サイクル 1 の第 8 日で 45.33 ng/mL，サイクル 1 の第 11 日で 44.09 ng/mL，およびサイクル 2 の第 11 日で 32.00 ng/mL であった。

23.2.3. 薬力学の結果

23.2.3.1. バイオマーカー

23.2.3.1.1. 第 1 相試験

サイクル 1 の第 8 日において，両スケジュールのすべての用量で，1 例の患者を除いて，リン酸化 Rb がベースライン値と比べて非常に低い値を示した。サイクル 1 において，両スケジュールのすべての用量で IL6 データの経時的な変化に明確なパターンはみられなかった。いずれの用量またはスケジュールにおいても，各来院時の IL6 値と最良総合効果との間に関連性は示されなかった。

23.2.3.1.2. 第 2 相試験

投与前およびサイクル 1 の第 8 日のリン酸化 Rb データが得られたほとんどの患者（5 例中 4 例）で，ベースライン値から非常に低い値または 0 に低下した。サイクル 1 の第 18 日までにリン酸化 Rb はおおむね，投与時の 0 に近い最低値から上昇していた。

サイクル 1 の第 8 日および第 18 日において, 50%強の患者で IL6 値の投与前値からの減少がみられた。おおむね，IL6 の患者内での変化は，サイクル 1 の第 8 日と第 18 日とで一致していた。各来院時の IL6 値と最良総合効果との間に関連性は示されなかった。

23.2.4. 有効性の結果

23.2.4.1. 第 1 相試験

スケジュール A:パルボシクリブ 100 mg＋ボルテゾミブ 1.0 mg/m^2＋デキサメタゾン 20 mg 群で，評価可能な 1 例の最良総合効果は疾患進行（100%）であり，OR は認められなかった。パルボシクリブ 75 mg＋ボルテゾミブ 1.0 mg/m^2＋デキサメタゾン 20 mg 群で，最良総合効果は，疾患進行 3 例（60.0%），VGPR および SD 各 1 例（20.0%）であり，ORR は 20.0%であった。スケジュール A 全体の ORR は 16.7%であった。

スケジュール B:パルボシクリブ 100 mg＋ボルテゾミブ 1.0 mg/m^2＋デキサメタゾン 20 mg 群で，最良総合効果は，SD 4 例（57.1%），疾患進行 3 例（42.9%）であり，OR は認められなかった。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 群で, 最良総合効果は，SD 2 例（40.0%），ならびに疾患進行，VGPR および判定不能各 1 例（20.0%）であり，ORR は 20.0%であった。スケジュール B 全体の ORR は 8.3%であった。

23.2.4.2. 第 2 相試験

第 2 相試験推奨用量において，OR は評価可能な 25 例中 5 例（PR 3 例，CR 1 例，VGPR 1 例）に認められ，ORR は 20.0%であった。

OS：12 ヵ月時点での生存率は 68.1%（95%信頼区間：47.6%，82.0%）であった。主要報告のデータカットオフ時点では患者の最終投与後 1 年間の生存に関する追跡調査を含めたが，OS の中央値の Kaplan−Meier 推定値は算出できなかった。最終データベース固定時点（追加報告）で OS の中央値の推定値は 21.1 ヵ月（95%信頼区間：11.8 ヵ月，推定不能）であった[a]。

TTP：12 ヵ月時点での無増悪率は，26.1%（95%信頼区間：7.7%，49.6%）であった。TTP の中央値の Kaplan−Meier 推定値は 3.9 ヵ月（95%信頼区間：1.4 ヵ月，7.4 ヵ月）であった。

PFS：12 ヵ月時点での無増悪生存率は 26.1%（95%信頼区間：7.7%，49.6%）であった。PFS の中央値の Kaplan−Meier 推定値は 3.9 ヵ月（95%信頼区間：1.4 ヵ月，7.4 ヵ月）であった。

DR：中央値の Kaplan−Meier 推定値は 4.63 ヵ月（95%信頼区間：1.643 ヵ月，推定不能）であった。

追加報告において TTP，PFS および DR の結果の更新はなかった[a]。

PRO アウトカム：EORTC QLQ-MY20 の疾患の症状スケールでは，症状／障害において改善傾向がみられた。EORTC QLQ-MY20 のその他の項目，EORTC QLQ-C30 および mBPI-sf の各項目では，患者数が数例にまで減少した後半のサイクルまで，結果の値およびベースラインからの変化量は安定していた。

23.2.5. 安全性の結果

23.2.5.1. 用量制限毒性（第 1 相試験のみ）

スケジュール A：パルボシクリブ 100 mg＋ボルテゾミブ 1.0 mg/m^2＋デキサメタゾン 20 mg では，DLT 評価可能な 3 例のうち 2 例に DLT が認められた（グレード 3 の好中球減少症／グレード 4 の血小板減少症ならびにグレード 3 の好中球減少症および発熱のため，第 1 サイクルのパルボシクリブまたはボルテゾミブの投与量が規定投与量の 80%未満）。パルボシクリブ 75 mg＋ボルテゾミブ 1.0 mg/m^2＋デキサメタゾン 20 mg では，6 例の患者で DLT の評価が可能であり，そのうち 2 例に DLT が認められた（グレード 3 の血小板減少症，グレード 4 の血小板減少症のため，第 1 サイクルのパルボシクリブまたはボルテゾミブの投与量が規定投与量の 80%未満）。これらの DLT および全般的な安全性データを評価した結果，スケジュール A の投与は中止し，スケジュール B の投与を開始した。

スケジュール B：パルボシクリブ 100 mg＋ボルテゾミブ 1.0 mg/m^2＋デキサメタゾン 20 mg では，DLT 評価可能は 7 例であり，そのうち 1 例に DLT が認められた（事象は不明の毒性のため，第 1 サイクルのパルボシクリブまたはボルテゾミブの投与量が規定投与量の 80%未満）。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 では，DLT 評価可能例数は 5 例であり，そのうち 2 例に DLT が認められた［グレード 4 の血小板減少症，グレード 3 の好中球減少症およびグレード 3 以上の治験薬と関連がある非血液学的毒性（代謝性アシドーシス）のため，第 1 サイクルのパルボシクリブまたはボルテゾミブの投与量が規定投与量の 80%未満］。これらの DLT および全般的な安全性データを評価した結果，MTD および第 2 相試験推奨用量をパ

[a] 治験総括報告書補遺概要より追記

ルボシクリブ 100 mg＋ボルテゾミブ 1.0 mg/m^2＋デキサメタゾン 20 mg と決定し，1 サイクルを 21 日とし，パルボシクリブを 12 日間経口投与する投与スケジュール（スケジュール B）で投与することとした。

23.2.5.2. 有害事象の要約

第 1 相試験

スケジュール A：

9 例の患者に 125 件の有害事象が発現した。

Table 23-7. 有害事象の要約 – 第 1 相試験スケジュール A（A5481004 試験）

	パルボシクリブ 100 mg＋ボルテゾミブ 1.0 mg/m^2＋デキサメタゾン 20 mg (N=3)		パルボシクリブ 75 mg＋ボルテゾミブ 1.0 mg/m^2＋デキサメタゾン 20 mg (N=6)		全体 (N=9)	
	因果関係を問わない	治験薬と関連あり [a]	因果関係を問わない	治験薬と関連あり [a]	因果関係を問わない	治験薬と関連あり [a]
有害事象発現件数	34	11	91	12	125	23
有害事象発現例数	3	3	6	5	9	8
重篤な有害事象発現例数	0	0	3	0	3	0
グレード 3 または 4 の有害事象発現例数	3	3	6	5	9	8
グレード 5 の有害事象発現例数	0	0	0	0	0	0
有害事象により投与を中止した例数	0	0	0	0	0	0
有害事象によりパルボシクリブの投与を中止した例数	0	0	0	0	0	0
有害事象によりボルテゾミブの投与を中止した例数	0	0	0	0	0	0
有害事象によりデキサメタゾンの投与を中止した例数	0	0	0	0	0	0
有害事象によりパルボシクリブを休薬した例数	2	2	3	2	5	4
有害事象によりボルテゾミブを休薬した例数	3	3	4	1	7	4
有害事象によりデキサメタゾンを休薬した例数	3	3	3	2	6	5
有害事象によりパルボシクリブを減量した例数	3	3	1	1	4	4
有害事象によりボルテゾミブを減量した例数	0	0	1	1	1	1

引用：治験総括報告書 Table 44，Table 47
最終投与終了後 28 日までのデータを含む。
重篤な有害事象は治験責任医師により因果関係を判断した。
有害事象による中止例数は，有害事象に対する処置として「治験中止」が選択された例数とした。
a. パルボシクリブ，パルボシクリブ＋ボルテゾミブ，パルボシクリブ＋デキサメタゾン，またはパルボシクリブ＋ボルテゾミブ＋デキサメタゾンに関連する。

スケジュール B：

12 例の患者に 143 件の有害事象が発現した。

Table 23-8. 有害事象の要約 – 第 1 相試験スケジュール B（A5481004 試験）

	パルボシクリブ 100 mg＋ボルテゾミブ 1.0 mg/m^2＋デキサメタゾン 20 mg (N=7)		パルボシクリブ 75 mg＋ボルテゾミブ 1.0 mg/m^2＋デキサメタゾン 20 mg (N=5)		全体 (N=12)	
	因果関係を問わない	治験薬と関連あり [a]	因果関係を問わない	治験薬と関連あり [a]	因果関係を問わない	治験薬と関連あり [a]
有害事象発現件数	64	33	79	19	143	52
有害事象発現例数	7	7	5	5	12	12
重篤な有害事象発現例数	0	0	5	2	5	2
グレード 3 または 4 の有害事象発現例数	6	6	5	4	11	10
グレード 5 の有害事象発現例数	0	0	1	0	1	0
有害事象により投与を中止した例数	3	3	2	1	5	4
有害事象によりパルボシクリブの投与を中止した例数	3	3	2	1	5	4
有害事象によりボルテゾミブの投与を中止した例数	3	3	2	1	5	4
有害事象によりデキサメタゾンの投与を中止した例数	3	3	2	1	5	4
有害事象によりパルボシクリブを休薬した例数	4	4	4	4	8	8
有害事象によりボルテゾミブを休薬した例数	4	4	4	4	8	8
有害事象によりデキサメタゾンを休薬した例数	4	4	4	4	8	8
有害事象によりパルボシクリブを減量した例数	4	4	0	0	4	4
有害事象によりボルテゾミブを減量した例数	1	1	1	0	2	1

引用：治験総括報告書 Table 45，Table 48
最終投与終了後 28 日までのデータを含む。
重篤な有害事象は治験責任医師により因果関係を判断した。
有害事象による中止例数は，有害事象に対する処置として「治験中止」が選択された例数とした。
a. パルボシクリブ，パルボシクリブ＋ボルテゾミブ，パルボシクリブ＋デキサメタゾン，またはパルボシクリブ＋ボルテゾミブ＋デキサメタゾンに関連する。

第 2 相試験

30 例の患者に 445 件の有害事象が発現した。

Table 23-9. 有害事象の要約 – 第 2 相試験スケジュール B（A5481004 試験）

	パルボシクリブ 100 mg＋ボルテゾミブ 1.0 mg/m^2＋デキサメタゾン 20 mg (N=30)	
	因果関係を問わない	治験薬と関連あり [a]
有害事象発現件数	445	177
有害事象発現例数	30	27
重篤な有害事象発現例数	10	7
グレード 3 または 4 の有害事象発現例数	28	22
グレード 5 の有害事象発現例数	1	0
有害事象により投与を中止した例数	4	2
有害事象によりパルボシクリブの投与を中止した例数	4	2
有害事象によりボルテゾミブの投与を中止した例数	4	2
有害事象によりデキサメタゾンの投与を中止した例数	5	2
有害事象によりパルボシクリブを休薬した例数	16	8
有害事象によりボルテゾミブを休薬した例数	17	8
有害事象によりデキサメタゾンを休薬した例数	16	8
有害事象によりパルボシクリブを減量した例数	12	10
有害事象によりボルテゾミブを減量した例数	10	7

引用：治験総括報告書 Table 55，Table 57
最終投与終了後 28 日までのデータを含む。
重篤な有害事象は治験責任医師により因果関係を判断した。
有害事象による中止例数は，有害事象に対する処置として「治験中止」が選択された例数とした。
a. パルボシクリブ，パルボシクリブ＋ボルテゾミブ，パルボシクリブ＋デキサメタゾン，またはパルボシクリブ＋ボルテゾミブ＋デキサメタゾンに関連する。

23.2.5.3. 有害事象

23.2.5.3.1. 第 1 相試験

スケジュール A：主な有害事象は好中球減少症および血小板減少症（各 8 例，88.9%）であった。血液学的検査に関連する有害事象が多くみられ，治験薬と関連がある有害事象および因果関係を問わない有害事象ともに，血液学的検査に関連する有害事象がグレード 3 以上の有害事象のほとんどを占めていた。パルボシクリブ 75 mg＋ボルテゾミブ 1.0 mg/m^2＋デキサメタゾン 20 mg 群で 3 例の患者に重篤な有害事象が発現した。これらの重篤な有害事象は治験責任医師により治験薬と関連なしと判断された。

Table 23-10. 2 例以上の患者に発現した因果関係を問わない有害事象– 第 1 相試験スケジュール A（A5481004 試験）

基本語 MedDRA/J v17.1[a]	全体 (N=9)
有害事象発現例数	9 (100.0)
好中球減少症	8 (88.9)
血小板減少症	8 (88.9)
便秘	5 (55.6)
悪心	5 (55.6)
背部痛	3 (33.3)
咳嗽	3 (33.3)
不眠症	3 (33.3)
疼痛	3 (33.3)
嘔吐	3 (33.3)
腹痛	2 (22.2)
貧血	2 (22.2)
悪寒	2 (22.2)
食欲減退	2 (22.2)
疲労	2 (22.2)
頭痛	2 (22.2)
感覚鈍麻	2 (22.2)
低カリウム血症	2 (22.2)
末梢性ニューロパチー	2 (22.2)
四肢痛	2 (22.2)
発熱	2 (22.2)

引用：治験総括報告書 Table 46 例数（%）
最終投与終了後 28 日までのデータを含む。
a. 解析時のコーディングには MedDRA (version 16.0) を用いた。

Table 23-11. 2 例以上の患者に発現した治験薬と関連のある有害事象– 第 1 相試験スケジュール A（A5481004 試験）

基本語 MedDRA/J v17.1[a]	全体 (N=9)
パルボシクリブ 100 mg＋ボルテゾミブ 1.0 mg/m^2＋デキサメタゾン 20 mg (N=3)	
有害事象発現例数	3 (100.0)
血小板減少症	3 (100.0)
好中球減少症	2 (66.7)
咳嗽	1 (33.3)
浮動性めまい	1 (33.3)
頭痛	1 (33.3)
鼻閉	1 (33.3)
発熱	1 (33.3)
くしゃみ	1 (33.3)
パルボシクリブ 75 mg＋ボルテゾミブ 1.0 mg/m^2＋デキサメタゾン 20 mg (N=6)	
有害事象発現例数	5 (83.3)
好中球減少症	5 (83.3)
血小板減少症	5 (83.3)
貧血	2 (33.3)

引用：治験総括報告書 Table 49 例数（%）
最終投与終了後 28 日までのデータを含む。
a. 解析時のコーディングには MedDRA (version 16.0) を用いた。

スケジュール B：主な有害事象は血小板減少症（9 例，75.0%）および好中球減少症（7 例，58.3%）であった。血液学的検査に関連する有害事象が多くみられ，治験薬と関連がある有害事象および因果関係を問わない有害事象ともに，血液学的検査に関連する有害事象がグレード 3 以上の有害事象のほとんどを占めていた。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 群で 5 例の患者に重篤な有害事象が発現した。これらの患者に発現した 11 件の重篤な有害事象のうち 7 件は治験薬と関連なしと判定された。また，5 例（パルボシクリブ 100 mg＋ボルテゾミブ 1.0 mg/m^2＋デキサメタゾン 20 mg 群の 3 例およびパルボシクリブ 125 mg＋ボルテゾミブ 1.0 mg/m^2＋デキサメタゾン 20 mg 群の 2 例）は有害事象により投与を中止した。

Table 23-12. 2 例以上の患者に発現した因果関係を問わない有害事象– 第 1 相試験スケジュール B（A5481004 試験）

基本語 MedDRA/J v17.1[a]	全体 (N=12)
有害事象発現例数	12 (100.0)
血小板減少症	9 (75.0)
好中球減少症	7 (58.3)
血中クレアチニン増加	5 (41.7)
リンパ球減少症	5 (41.7)
好中球数減少	5 (41.7)
疲労	4 (33.3)
貧血	3 (25.0)
背部痛	3 (25.0)
血中重炭酸塩増加	3 (25.0)
血中リン増加	3 (25.0)
呼吸困難	3 (25.0)
ヘモグロビン減少	3 (25.0)
高血糖	3 (25.0)
白血球減少症	3 (25.0)
末梢性浮腫	3 (25.0)
上気道感染	3 (25.0)
白血球数減少	3 (25.0)
関節痛	2 (16.7)
血中ブドウ糖増加	2 (16.7)
血中乳酸脱水素酵素増加	2 (16.7)
血中カリウム減少	2 (16.7)
咳嗽	2 (16.7)
下痢	2 (16.7)
高カルシウム血症	2 (16.7)
末梢性ニューロパチー	2 (16.7)
発疹	2 (16.7)

引用：治験総括報告書 Table 46 例数（%）
最終投与終了後 28 日までのデータを含む。
a. 解析時のコーディングには MedDRA (version 16.0) を用いた。

Table 23-13. 2 例以上の患者に発現した治験薬と関連がある有害事象– 第 1 相試験スケジュール B（A5481004 試験）

基本語 MedDRA/J v17.1[a]	全体 (N=12)
パルボシクリブ 100 mg＋ボルテゾミブ 1.0 mg/m^2＋デキサメタゾン 20 mg (N=7)	
有害事象発現例数	7 (100.0)
血小板減少症	5 (71.4)
リンパ球減少症	3 (42.9)
好中球減少症	3 (42.9)
好中球数減少	3 (42.9)
貧血	2 (28.6)
ヘモグロビン減少	2 (28.6)
白血球減少症	2 (28.6)
発疹	2 (28.6)
無力症	1 (14.3)
血中クレアチニン増加	1 (14.3)
下痢	1 (14.3)
疲労	1 (14.3)
喀血	1 (14.3)
高血糖	1 (14.3)
低カリウム血症	1 (14.3)
低酸素症	1 (14.3)
末梢性ニューロパチー	1 (14.3)
血小板数減少	1 (14.3)
白血球数減少	1 (14.3)
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 (N=5)	
有害事象発現例数	5 (100.0)
好中球減少症	3 (60.0)
血小板減少症	3 (60.0)
リンパ球減少症	2 (40.0)
好中球数減少	2 (40.0)
白血球数減少	2 (40.0)
眼感染	1 (20.0)
発熱性好中球減少症	1 (20.0)
ヘモグロビン減少	1 (20.0)
白血球減少症	1 (20.0)
代謝性アシドーシス	1 (20.0)
過量投与	1 (20.0)
上気道感染	1 (20.0)

引用：治験総括報告書 Table 49 例数（%）
最終投与終了後 28 日までのデータを含む。
a. 解析時のコーディングには MedDRA (version 16.0) を用いた。

23.2.5.3.2. 第 2 相試験

主な有害事象は血小板減少症（23 例，76.7%）および疲労（22 例，73.3%）であった。血液学的検査に関連する有害事象が多くみられ，グレード 3 以上の有害事象のほとんどを占めていた。重篤な有害事象は 10 例で認められた。ほとんどの重篤な有害事象は治験薬と関連なしと判断された。5 例の患者が有害事象により投与を中止した。

Table 23-14. 3 例以上の患者に発現した因果関係を問わない有害事象 – 第 2 相試験スケジュール B（A5481004 試験）

基本語 MedDRA/J v17.1[a]	全体 (N=30)
有害事象発現例数	30 (100.0)
血小板減少症	23 (76.7)
疲労	22 (73.3)
貧血	17 (56.7)
下痢	12 (40.0)
悪心	11 (36.7)
好中球減少症	11 (36.7)
背部痛	9 (30.0)
便秘	9 (30.0)
末梢性ニューロパチー	9 (30.0)
発熱	9 (30.0)
呼吸困難	8 (26.7)
頭痛	8 (26.7)
末梢性浮腫	8 (26.7)
四肢痛	8 (26.7)
咳嗽	7 (23.3)
関節痛	6 (20.0)
血中クレアチニン増加	6 (20.0)
胸痛	6 (20.0)
浮動性めまい	6 (20.0)
低カリウム血症	5 (16.7)
白血球減少症	5 (16.7)
筋痙縮	5 (16.7)
気管支炎	4 (13.3)
食欲減退	4 (13.3)
高血糖	4 (13.3)
高血圧	4 (13.3)
筋骨格系胸痛	4 (13.3)
鼻咽頭炎	4 (13.3)
肺炎	4 (13.3)
湿性咳嗽	4 (13.3)
口内炎	4 (13.3)
霧視	4 (13.3)
嘔吐	4 (13.3)
悪寒	3 (10.0)
労作性呼吸困難	3 (10.0)
発熱性好中球減少症	3 (10.0)
筋骨格痛	3 (10.0)
口腔咽頭痛	3 (10.0)
疼痛	3 (10.0)
上気道感染	3 (10.0)
ウイルス感染	3 (10.0)
体重減少	3 (10.0)

引用：治験総括報告書 Table 56 例数（%）
最終投与終了後 28 日までのデータを含む。
a. 解析時のコーディングには MedDRA (version 16.0) を用いた。

Table 23-15. 2 例以上の患者に発現した治験薬と関連がある有害事象 – 第 2 相試験スケジュール B（A5481004 試験）

基本語 MedDRA/J v17.1[a]	全体 (N=30)
有害事象発現例数	27 (90.0)
血小板減少症	15 (50.0)
貧血	12 (40.0)
疲労	12 (40.0)
悪心	9 (30.0)
下痢	6 (20.0)
好中球減少症	6 (20.0)
発熱	6 (20.0)
浮動性めまい	5 (16.7)
呼吸困難	4 (13.3)
白血球減少症	4 (13.3)
末梢性ニューロパチー	4 (13.3)
頭痛	3 (10.0)
鼻咽頭炎	3 (10.0)
末梢性浮腫	3 (10.0)
血中クレアチニン増加	2 (6.7)
悪寒	2 (6.7)
結膜出血	2 (6.7)
便秘	2 (6.7)
咳嗽	2 (6.7)
食欲減退	2 (6.7)
注意力障害	2 (6.7)
発熱性好中球減少症	2 (6.7)
ヘモグロビン減少	2 (6.7)
口腔咽頭痛	2 (6.7)
肺炎	2 (6.7)
発疹	2 (6.7)
口内炎	2 (6.7)
霧視	2 (6.7)
視力障害	2 (6.7)
嘔吐	2 (6.7)
白血球数減少	2 (6.7)

引用：治験総括報告書 Table 58 例数（%）
最終投与終了後 28 日までのデータを含む。
a. 解析時のコーディングには MedDRA (version 16.0) を用いた。

追加報告として，主要報告のデータカットオフの時点で継続中であった 1 例においてデータカットオフ後に新規の有害事象が 9 件発現した。そのうち血小板減少症 2 件はグレード 4 であり，いずれも回復した。9 件の有害事象のうち，血小板減少症（2 件）および血腫は治験責任医師により治験薬と関連があると判断され，他の 6 件は治験薬と関連なしと判断された。[a]

[a] 治験総括報告書補遺概要より追記

23.2.5.4. 死亡

死亡例の一覧を 2.7.4.7 項付録に示した。

23.2.5.4.1. 第 1 相試験

治験中（治験投与開始から最終投与後 28 日まで）に 1 例が死亡し，追跡調査中に 6 例が死亡した。治験中に死亡した 1 例（スケジュール B）の死因は敗血症であり，治験責任医師により治験薬と関連なしと判断された。

追跡調査中の死亡例の死因は，不明（4 例），治験の対象疾患（2 例）およびその他［1 例（多巣性白質脳症）］あった[a]。

23.2.5.4.2. 第 2 相試験

治験中（最終投与後 28 日以内を含む）に 1 例（3.3%）が疾患進行により死亡し，追跡調査中に 9 例（30.0%）が死亡した。追跡調査中の死亡例の死因は，治験の対象疾患（6 例），その他［4 例（低酸素性呼吸不全，多臓器不全，冠動脈疾患，ならびに肺炎および敗血症性ショック）］および不明（1 例）であった[b]。

23.2.5.4.3. 追加報告

主要報告のデータカットオフから最終データベース固定（追加報告）までの期間に 2 例（主要報告のデータカットオフの時点で継続中であった 1 例を含む）が死亡し，いずれも死因は治験の対象疾患であった[c]。

23.2.5.5. 重篤な有害事象

重篤な有害事象の一覧を 2.7.4.7 項付録に示した。

23.2.5.5.1. 第 1 相試験

治験薬投与中に死亡に至った有害事象である敗血症はいずれの治験薬とも関連なしと判断された。また，ほとんどの重篤な有害事象は回復が認められ，いずれの治験薬とも関連なしと判断された。治験薬と関連があると判断された重篤な有害事象は，デキサメタゾンと関連あり 2 件（嚥下障害および深部静脈血栓症），パルボシクリブと関連あり 1 件（代謝性アシドーシス），パルボシクリブおよびボルテゾミブと関連あり 1 件（発熱性好中球減少症）であった。重篤な有害事象が発現した患者のほとんどは治験薬を休薬し，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 群の 2 例はそれぞれ嚥下障害および発熱性好中球減少症により治験薬の投与を中止した[d]。

---

[a] 治験総括報告書 12.1.3.1.1 項より追記

[b] 治験総括報告書 12.2.3.1.1 項より追記

[c] 治験総括報告書補遺 12.2.1 項より追記

[d] 治験総括報告書 12.1.3.3 項より追記

23.2.5.5.2. 第 2 相試験

治験薬投与中に死亡に至った有害事象である疾患進行はいずれの治験薬とも関連なしと判断された。ほとんどの重篤な有害事象は回復が認められ，いずれの治験薬とも関連なしと判断された。治験薬と関連があると判断された重篤な有害事象は，すべての治験薬と関連あり 3 件（肺炎 2 件および自殺企図 1 件），ボルテゾミブおよびパルボシクリブと関連あり 4 件（発熱性好中球減少症 2 件，不安定狭心症 1 件，気管支肺炎 1 件），パルボシクリブのみと関連あり 1 件（発熱），ボルテゾミブおよびデキサメタゾンと関連があり 1 件（嘔吐）およびデキサメタゾンのみと関連あり 1 件（高血糖）であった。ほとんどの患者は，重篤な有害事象により治験薬の休薬または処置「該当せず」（多くが治験薬投与終了後に発現したため）であった。すべての治験薬が投与中止となったのは 1 件（自殺企図）のみであった[a]。

追加報告として，主要報告のデータカットオフの時点で継続中であった 1 例において 2 件の重篤な有害事象（グレード 3 の不安定狭心症およびグレード 3 の肺炎）が発現した。いずれの重篤な有害事象も回復し，治験責任医師により治験薬と関連なしと判断された。[b]

23.2.5.6. 有害事象による投与中止

23.2.5.6.1. 第 1 相試験

5 例の患者が有害事象により治験薬の投与を中止した。5 例すべてがスケジュール B であり，パルボシクリブ 100 mg＋ボルテゾミブ 1.0 mg/m^2＋デキサメタゾン 20 mg 群が 3 例，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 群が 2 例であった。血液学的毒性は 3 件であり，いずれの重症度もグレード 4 であった。4 件はボルテゾミブおよびパルボシクリブと関連があり，その他の 1 件（嚥下障害）はデキサメタゾンのみと関連があると判断された[c]。

治験薬の中断または投与量調整が必要とされたほとんどの事象は，血液学的毒性であった[c]。

有害事象により治験薬の投与を中止した患者の一覧表を Table 23-16 に示す。

[a] 治験総括報告書 12.2.3.4 項より追記

[b] 治験総括報告書補遺 12.2 項より追記

[c] 治験総括報告書 12.1.3.3 項より追記

Table 23-16. 有害事象により治験薬の投与を中止した患者の一覧表 - 第 1 相試験（A5481004 試験）

発現時の投与量	患者番号	性別	年齢(歳)	有害事象（基本語）[a]	発現日	消失日	グレード	転帰	因果関係	重篤性
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	10013001	男	56	発熱性好中球減少症	17	19	4	回復	あり（パルボシクリブ，ボルテゾミブ）	重篤
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	10013002	男	64	嚥下障害	159	183	2	回復	あり（デキサメタゾン）	重篤
パルボシクリブ 100 mg＋ボルテゾミブ 1.0 mg/m^2＋デキサメタゾン 20 mg	10033001	男	38	好中球減少症	106	110	4	回復	あり（パルボシクリブ，ボルテゾミブ）	非重篤
パルボシクリブ 100 mg＋ボルテゾミブ 1.0 mg/m^2＋デキサメタゾン 20 mg	10033002	男	66	血小板減少症	50	60	4	回復	あり（パルボシクリブ，ボルテゾミブ）	非重篤
パルボシクリブ 100 mg＋ボルテゾミブ 1.0 mg/m^2＋デキサメタゾン 20 mg	10033003	男	72	末梢性ニューロパチー	73	未回復	1	未回復	あり（パルボシクリブ，ボルテゾミブ）	非重篤

引用：治験総括報告書 Table 52
a. MedDRA/J v17.1［解析時のコーディングには MedDRA (version 16.0) を用いた。］

23.2.5.6.2. 第 2 相試験

5 例の患者が有害事象により治験薬の投与を中止した。このうち 2 例は末梢性ニューロパチーによる中止であり，いずれの事象もボルテゾミブのみと関連があると判断された。疲労はパルボシクリブのみと関連があり，高血糖はデキサメタゾンのみと関連があると判断された。自殺企図は 3 つのすべての治験薬と関連があると判断された[a]。

治験薬の中断また減量が必要とされたほとんどの事象は，血液学的毒性であった[a]。

有害事象により治験薬の投与を中止した患者の一覧表を Table 23-17 に示す。

[a] 治験総括報告書 12.2.3.4 項より追記

Table 23-17. 有害事象により治験薬の投与を中止した患者の一覧表 - 第 2 相試験（A5481004 試験）

発現時の投与量	患者番号	性別	年齢(歳)	有害事象（基本語）[b]	発現日	消失日	グレード	転帰	因果関係	重篤性
パルボシクリブ（第 398 日[a]）＋ボルテゾミブ（第 403 日[a]）＋デキサメタゾン（第 403 日[a]）	10064002	女	67	末梢性ニューロパチー	411	487	3	回復	あり（ボルテゾミブ）	非重篤
パルボシクリブ（第 55 日[a]）＋ボルテゾミブ（第 61 日[a]）＋デキサメタゾン（第 61 日[a]）	10134001	女	68	末梢性ニューロパチー	82	114	2	回復	あり（ボルテゾミブ）	非重篤
パルボシクリブ 75 mg＋ボルテゾミブ 2.2 mg/m^2＋デキサメタゾン 20 mg	10154001	女	56	疲労	179	204	2	回復	あり（パルボシクリブ）	非重篤
パルボシクリブ 100 mg＋ボルテゾミブ 1.9 mg/m^2＋デキサメタゾン 20 mg	10154003	女	71	高血糖	19	22	4	回復	あり（デキサメタゾン）	重篤
パルボシクリブ 100 mg＋ボルテゾミブ 1.95 mg/m^2＋デキサメタゾン 20 mg	10314003	男	73	自殺企図	154	243	3	回復	あり（パルボシクリブ，ボルテゾミブ，デキサメタゾン）	重篤

引用：治験総括報告書 Table 60

a. 最終投与日

b. MedDRA/J v17.1［解析時のコーディングには MedDRA (version 16.0) を用いた。］

23.2.5.7. 臨床検査，バイタルサインおよび心電図

23.2.5.7.1. 臨床検査

23.2.5.7.1.1. 第 1 相試験

血液生化学的検査ではグレード 3 はほとんど認められず，概して各投与群で単発的な発現であった。血液学的検査では，両投与スケジュールおよび各用量において，血小板減少症，好中球減少症および貧血の有害事象報告と一致していた。スケジュール A およびスケジュール B において，ヘモグロビンの重症度の変化は概して 1 グレードの悪化であったが，その他の血液学的検査のパラメータ（血小板，白血球数，好中球絶対数およびリンパ球絶対数）では，両投与スケジュールにおいてグレードの変化がより顕著であり，2～3 グレードの悪化やグレード 4 への悪化が複数認められた。血液生化学的検査パラメータの変化は少なく，患者 1 例あたりグレード 1 または 2 への 1 グレードの悪化が 1 件認められる程度であった。

23.2.5.7.1.2. 第 2 相試験

臨床検査においてグレード 4 はすべて血液学的検査パラメータであり，血小板が 8 例（26.7%），リンパ球絶対数が 4 例（13.3%），好中球絶対数が 2 例（6.7%），白血球数が 2 例（6.7%）であった。血液学的検査ではグレード 3 が多く，患者の 25%～50%に認められた。血液生化学的検査においてグレード 3 はほとんど認められず，概して単発的な発現であった。ヘモグロビンの重症度の変化は概して 1 グレードの悪化であったが（21 例），その他の血液学的検査パラメータ（血小板，白血球数，好中球絶対数およびリンパ球絶対数）では，重症度の悪化は顕著であった。血液生化学的検査パラメータにおいて，変化は少なく，患者 1 例あたりグレード 1 または 2 への 1 グレードの悪化が 1 件認められる程度でグレード 4 への悪化は認められなかった。

23.2.5.7.2. バイタルサインおよび心電図

23.2.5.7.2.1. 第 1 相試験および第 2 相試験

バイタルサインおよび心電図について，特筆すべき影響は認められなかった。

23.3. 結論

- MTD および第 2 相試験推奨用量は，第 1 相試験で観察された DLT および全般的な安全性データに基づき，スケジュール B のパルボシクリブ 100 mg＋ボルテゾミブ 1.0 mg/m^2＋デキサメタゾン 20 mg に決定した。

- 第 2 相試験において，ORR は 20.0%（5 例，うち CR 1 例，VGPR 1 例，および PR 3 例）であったが，この ORR（20.0%）はステージ 2 に移行するために事前に規定した基準を満たさなかった。

- 第 1 相試験および第 2 相試験のデータから，スケジュール A（1 サイクルを 28 日とし，21 日間パルボシクリブを経口投与する投与スケジュール）の安全性プロファイルはスケジュール B（1 サイクルを 21 日とし，12 日間パルボシクリブを経口投与する投与スケジュール）と同様であった。

- 主な有害事象は，第 1 相試験では好中球減少症および血小板減少症，第 2 相試験では血小板減少症および疲労であった。血液学的毒性は，パルボシクリブおよびボルテゾミブの安全性プロファイルと一致していた。

- スケジュール A およびスケジュール B ともに，血液毒性が多く認められ，治験薬と関連性に関わらず，血液毒性がグレード 3 以上の有害事象のほとんどを占めていた。

- 心電図に関して特筆すべき影響はなかった。

- バイタルサインに関して特筆すべき影響はなかった。

- 臨床検査の血液生化学的検査のパラメータに関して特筆すべき影響はなかった。

- ベースラインと比較して，治験薬投与後にリン酸化 Rb 値が非常に低い値または 0 まで低下したことは，パルボシクリブの既知の作用機序に一致した。

- IL6 値と最良総合効果との間に関連性は示されなかった。

- PRO の結果は概して変化がなく，試験中止により患者数が減少するまで安定していた。

- 第 1 相試験のスケジュール A において，パルボシクリブ 100 mg および 75 mg を単剤で反復経口投与したとき（サイクル 1 の第 13 日）の曝露量は，$AUC_{0\text{-}24}$ の幾何平均値でそれぞれ 1213 ng•h/mL および 572.8 ng•h/mL であり，C_{max} の幾何平均値でそれぞれ 74.00 ng/mL および 39.07 ng/mL であった。

- 第 1 相試験のスケジュール A において，ボルテゾミブ（1.0 mg/m^2）およびデキサメタゾン（20 mg）併用下でパルボシクリブ 75 mg を投与したとき（サイクル 1 の第 18 日）の AUC_{0-24} の中央値は 412.5 ng•h/mL であり，C_{max} の中央値は 33.20 ng/mL であった。

- 第 1 相試験のスケジュール B において，パルボシクリブ 100 mg および 125 mg を単剤で反復経口投与したとき（サイクル 1 の第 10 日）の曝露量は，AUC_{0-24} の幾何平均値でそれぞれ 787.0 ng•h/mL および 1236 ng•h/mL であり，C_{max} の幾何平均値でそれぞれ 44.07 ng/mL および 74.65 ng/mL であった。

- 第 1 相試験のスケジュール B において，ボルテゾミブ（1.0 mg/m^2）およびデキサメタゾン（20 mg）併用下でパルボシクリブ 100 mg および 125 mg を投与したとき（サイクル 1 の第 11 日）の曝露量は，AUC_{0-24} の幾何平均値でそれぞれ 977.9 ng•h/mL および 937.0 ng•h/mL であり，C_{max} の幾何平均値でそれぞれ 55.55 ng/mL および 82.79 ng/mL であった。

- 第 2 相試験において, パルボシクリブ 100 mg を 1 日 1 回反復投与したときのパルボシクリブのトラフ（投与前）濃度の平均値は，サイクル 1 の第 8 日で 45.33 ng/mL，サイクル 1 の第 11 日で 44.09 ng/mL，およびサイクル 2 の第 11 日で 32.00 ng/mL であった。

- 主要報告のデータカットオフ後，試験の終了までに得られたデータに基づく追加報告において，Time-to-event および腫瘍縮小効果の解析は，主要報告と同一であった。報告された有害事象より，ボルテゾミブおよびデキサメタゾンとパルボシクリブの併用投与は忍容であり，主要報告の内容と一致していた[a]。

[a] 治験総括報告書補遺概要より追記

24. A5481013 試験（5.3.3.3.2，評価資料）

治験の標題：肝機能障害を有する被験者を対象にパルボシクリブの薬物動態を評価する並行群間，単回投与，非盲検，第 1 相試験

24.1. 試験概要

治験実施施設：1 施設（米国）

公表文献：なし

治験期間：2015 年 3 月 31 日～2016 年 10 月 09 日

開発段階：第 1 相

24.1.1. 目的

主要目的：

パルボシクリブ 75 mg を食後に単回経口投与したときの薬物動態（PK）に対する慢性肝機能障害の重症度の違いによる影響を評価する。

副次目的：

健康被験者および異なる重症度の慢性肝機能障害を有する被験者を対象に，パルボシクリブ 75 mg を単回経口投与したときの安全性および忍容性を評価する。

24.1.2. 治験デザイン

本治験は，第 3 相試験用の即放性遊離塩基カプセル製剤のパルボシクリブ 75 mg を食後に単回経口投与したときの血漿中パルボシクリブ濃度（総濃度および非結合型濃度）の PK に及ぼす肝機能障害の影響を検討する非盲検，並行群間試験として実施した。4 つの投与群に治験完了時の PK 評価可能被験者が各 6 例確保できるように，肝機能の程度が異なる被験者を合計約 28 例（各投与群 7 例以上）組み入れることとした。Table 24-1 に示す Child-Pugh スコアに基づき患者を選択した。最初に肝機能障害群の被験者を組み入れ後，併合した肝機能障害群の被験者の人口統計学特性（年齢，体重，性別および人種）の平均値に対応するように正常肝機能群の被験者を組み入れた。

Table 24-1. Child-Pugh スコアによる肝機能分類（A5481013 試験）

投与群	内訳	Child-Pugh スコア
1	正常肝機能	NA
2	軽度の肝機能障害	分類 A（5～6 点）
3	中等度の肝機能障害	分類 B（7～9 点）
4	重度の肝機能障害	分類 C（10～15 点）

NA = 該当なし

予定被験者数：約 28 例（各投与群 7 例以上）

24.1.3. 診断および主な組み入れ基準

被験者は肥満指数（BMI）が 18～40 kg/m^2，体重が 50 kg（110 lbs）超で，全般的な健康状態が良好または肝機能障害を有する，年齢 18～75 歳の男性および妊娠の可能性のない女性とした。

24.1.4. 治験薬，ロット番号，用法および用量，投与期間

24.1.4.1. 治験薬およびロット番号

パルボシクリブは第 3 相試験用即放性遊離塩基カプセル 75 mg 製剤を治験依頼者が提供した。治験薬の詳細を Table 24-2 に示す。

Table 24-2. 治験薬の詳細（A5481013 試験）

治験薬の性状	処方番号	ロット番号	含量	剤形
パルボシクリブ 75 mg サイズ#02 淡橙色／淡橙色	H76603	13-111143	75 mg	カプセル

24.1.4.2. 用法および用量

被験者は 10 時間以上（一晩）の絶食後，中程度の脂肪・標準カロリー食を摂取した。食事完了の約 10 分後に被験者は約 240 mL（8 oz）の常温水とともに治験薬を噛まずにそのまま飲み込むこととした。

24.1.5. 評価項目

24.1.5.1. 薬物動態の評価項目

パルボシクリブ解析用の血漿：投与前，投与後 1，2，4，6，8，12，24，48，72，96 および 120 時間に，全被験者から約 1.5 mL の血漿を得るために血液試料（4 mL）を，適切なラベルを表示したエチレンジアミン四酢酸二カリウム（K_2EDTA）で処理した採血管に採取した。肝機能障害群（投与群 2，3 および 4）の被験者からは，投与後 144，168 および 192 時間に血液試料（4 mL）を追加採取した。治験依頼者の標準業務手順書（SOP）に従って，バリデート済みの高感度および特異性の高い高速液体クロマトグラフィ・タンデム型質量分析（HPLC-MS/MS）法を用いて血漿試料中のパルボシクリブ濃度を測定した。

パルボシクリブの血漿中蛋白結合：投与前および投与後 8 時間に約 4 mL の血漿を得るために血液試料（10 mL）を，適切なラベルを表示した K_2EDTA で処理した採血管に採取することとした。治験依頼者の SOP に従って，バリデート済みの高感度および特異性の高い HPLC-MS/MS 法を用いて，パルボシクリブの血漿試料中の蛋白結合を測定した。

濃度-時間データ（Table 24-3）を用いてノンコンパートメント解析により，パルボシクリブの PK パラメータを被験者別に算出した。

Table 24-3. 薬物動態パラメータ（A5481013 試験）

パラメータ	定義	算出方法
AUC_{last}	0時間から最終定量可能時間（C_{last}）までの血漿中濃度-時間曲線下面積	線形／対数台形法
AUC_{inf}[a]	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	$AUC_{last} + (C_{last}/k_{el})$, C_{last}は，対数線形回帰分析から推定した最終定量可能時間の予測血漿中濃度とする。 k_{el}は，対数線形で示した血漿中濃度-時間曲線の線形回帰により算出した終末相における消失速度定数とする。
C_{max}	最高血漿中濃度	実測値
T_{max}	C_{max}到達時間	初回の実測値
$t_{½}$[a]	終末相における消失半減期	$Log_e(2) / k_{el}$
CL/F[a]	見かけの経口クリアランス	$Dose / AUC_{inf}$
V_z/F[a]	見かけの分布容積	$Dose / (AUC_{inf} \bullet k_{el})$
f_u	血漿中非結合型分率	蛋白結合率より算出する。
$AUC_{last,u}$	非結合型AUC_{last}	$f_u \bullet AUC_{last}$
$AUC_{inf,u}$[a]	非結合型AUC_{inf}	$f_u \bullet AUC_{inf}$[a]
$C_{max,u}$	非結合型C_{max}	$f_u \bullet C_{max}$
CL_u/F[a]	非結合型CL/F	$Dose / AUC_{inf,u}$
$V_{z,u}/F$[a]	非結合型V_z/F	$Dose / (AUC_{inf,u} \bullet k_{el})$

薬物動態パラメータは，分析施設で測定したf_uを除き，社内バリデーション済みのソフトウェアシステムeNCA（version 2.2.4）を用いて算出した。

eNCA = 電子的ノンコンパートメント解析，f_u = 血漿中非結合型分率，PK = 薬物動態

a. データが得られた場合

24.1.5.2. 有効性の評価項目（該当なし）

本治験では有効性評価を実施しなかった。

24.1.5.3. 安全性の評価項目

安全性は有害事象，重篤な有害事象，臨床検査，身体的検査，バイタルサインおよび心電図により評価した。

24.1.6. 統計解析方法

24.1.6.1. 解析対象集団

本治験で治験薬の投与を受け，少なくとも 1 濃度が報告された全被験者を PK 濃度解析対象集団と定義し，主要評価項目として設定した主要 PK パラメータ［0 時間から無限大時間までの血漿中濃度-時間曲線下面積（AUC_{inf}）および最高血漿中濃度（C_{max}）］が少なくとも 1 つ得られた全

被験者を PK パラメータ解析対象集団と定義した。また，少なくとも 1 回の治験薬投与を受けた全被験者を安全性の解析対象とした。

24.1.6.2. 統計解析

薬物動態：自然対数変換値に基づく一元配置分散分析（ANOVA）モデルを用いて，試験群（肝機能障害群）と対照群（正常肝機能群）との差の推定値およびその 90%信頼区間（CI）を求め，PK パラメータに及ぼす肝機能障害の影響を評価した。

一元配置 ANOVA を用いて，各試験群／対照群としてデータが得られた場合，パルボシクリブの AUC_{inf}，0 時間から最終定量可能時間までの血漿中濃度-時間曲線下面積（AUC_{last}），C_{max}，非結合型 AUC_{inf}（$AUC_{inf,u}$），非結合型 AUC_{last}（$AUC_{last,u}$）および非結合型 C_{max}（$C_{max,u}$）の自然対数変換値を解析した。調整済み平均値の差（試験群／対照群）およびその 90% CI を本モデルから得た。調整済み平均値の差およびその 90% CI を逆対数変換し，調整済み幾何平均値の比（試験群／対照群）の推定値およびその比の 90% CI を求めた。

パルボシクリブの PK パラメータである C_{max}，AUC_{last}，AUC_{inf}，C_{max} 到達時間（T_{max}），終末相における消失半減期（$t_{½}$），見かけの経口クリアランス（CL/F），見かけの分布容積（V_z/F），$AUC_{inf,u}$，$AUC_{last,u}$，$C_{max,u}$，非結合型 CL/F（CL_u/F）および非結合型 V_z/F（$V_{z,u}$/F）を肝機能群別に要約した。個々のパルボシクリブ濃度の一覧表を PK 用試料採取時間別および肝機能群別に作成し要約した。血漿中総および非結合型パルボシクリブ濃度について，血漿中濃度-時間データの要約プロファイル（平均値および中央値）を投与群別にプロットした。また，各被験者の血漿中濃度-時間プロファイルを示した。試料採取時間別の要約統計量および要約プロットには PK 用試料採取予定時間を用い，試料採取時間別の各被験者のプロットには実採取時間を用いた。血漿中非結合型分率（f_u）の一覧表を作成するとともに，肝機能群別に記述的に要約した。各被験者のパラメータ（パルボシクリブの AUC_{inf}，AUC_{last}，C_{max}，$AUC_{inf,u}$，$AUC_{last,u}$ および $C_{max,u}$）を肝機能群別にプロットした。

安全性：安全性の解析対象被験者を一覧表として提示した。パルボシクリブ投与の安全性および忍容性と関連する潜在的なリスクを評価するために肝機能群別の要約表を作成した。

24.2. 試験結果

24.2.1. 被験者の内訳および特性

被験者の内訳および解析対象集団を Table 24-4 に示す。合計 28 例の被験者が治験薬に割り付けられ，全例が治験薬の投与を受け，全例が本治験を完了した。全例を PK および安全性の解析対象とした。

Table 24-4. 被験者の内訳および解析対象集団（A5481013 試験）

	パルボシクリブ 75 mg			
	正常 肝機能	軽度 肝機能障害	中等度 肝機能障害	重度 肝機能障害
割り付け例（N=28）				
投与	7	7	7	7
完了	7	7	7	7
中止	0	0	0	0
PK 解析				
PK パラメータ	7	7	7	7
血漿中濃度	7	7	7	7
安全性解析				
有害事象	7	7	7	7
臨床検査	7	7	7	7

引用：治験総括報告書本文 Table 9 例数
PK = 薬物動態

被験者の人口統計学的特性を Table 24-5 に示す。正常肝機能群の人口統計学的特性は，併合した肝機能障害群とよく対応していた。また，正常肝機能群と各肝機能障害群とで，人口統計学的特性に不均衡はなかった。年齢，体重および BMI の平均値の範囲は群間でそれぞれ 53.9～57.9 歳，81.4～91.0 kg および 27.8～30.8 kg/m^2 であった。被験者のほとんどは白人（28 例中 26 例）および男性（28 例中 18 例）であった。

Table 24-5. 人口統計学的特性（A5481013 試験）

	パルボシクリブ 75 mg				
	正常 肝機能 （N=7）	軽度 肝機能障害 （N=7）	中等度 肝機能障害 （N=7）	重度 肝機能障害 （N=7）	肝機能障害 併合 （N=21）
性別（例数）					
男性	4	6	5	3	14
女性	3	1	2	4	7
年齢（例数，歳）					
45-64	7	7	6	7	20
≥ 65	0	0	1	0	1
平均値±標準偏差	57.6 ±2.6	53.9 ±5.1	57.9 ±4.2	57.0 ±5.3	56.2 ±5.0
範囲	53-61	47-60	53-66	52-64	47-66
人種（例数）					
白人	7	6	7	6	19
アジア人	0	1	0	0	1
その他	0	0	0	1	1
体重（kg）					
平均値±標準偏差	83.1±6.4	81.8±13.9	91.0±31.2	81.4±14.1	84.7±20.7
範囲	75.7-93.2	63.7-102.8	51.6-134.1	55.8-96.3	51.6-134.1
肥満指数（kg/m^2）[a]					
平均値±標準偏差	30.8±2.3	27.8±4.8	29.4±6.6	29.2±5.3	28.8±5.4
範囲	26.8-33.5	20.7-34.8	19.3-36.6	19.7-36.1	19.3-36.6
身長（cm）					
平均値±標準偏差	164.3±5.3	171.6±8.4	173.5±13.6	167.1±6.9	170.8±9.9
範囲	157.5-171.5	158.5-181.0	159.0-199.5	157.8-179.5	157.8-199.5

引用：治験総括報告書本文 Table 10
a. 体重/(身長 × 0.01)^2

24.2.2. 薬物動態の結果

パルボシクリブの PK パラメータを肝機能群別に Table 24-6 に要約した。パルボシクリブの血漿中曝露量は，正常肝機能被験者と比較して中等度および重度の肝機能障害を有する被験者で高値を示した。軽度の肝機能障害を有する被験者の曝露量は，正常肝機能被験者と比較してわずかに低値を示した。パルボシクリブの C_{max} 到達時間は，全被験者（正常肝機能および肝機能障害を有する被験者）でほぼ同様であり，T_{max} の中央値は 6～8 時間であった。AUC_{inf} および C_{max} の幾何平均値は，正常肝機能被験者と比較して中等度および重度の肝機能障害を有する被験者で高値を示した。$t_{½}$は，中等度および重度の肝機能障害を有する被験者で延長したと考えられ，$t_{½}$の平均値は正常肝機能および軽度の肝機能障害を有する被験者でそれぞれ 26 時間および 27 時間に対して，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 35 時間および 34 時間であった。CL/F の幾何平均値は，正常肝機能被験者と比較して中等度および重度の肝機能障害を有する被験者で低値を示した。CL/F の幾何平均値は，正常肝機能被験者と比較して軽度の肝機能障害を有する被験者で高値を示した。

血漿中非蛋白結合率（f_u）および非結合型濃度から求めた PK パラメータを Table 24-6 に示す。概して，血漿中パルボシクリブの f_u の平均値は肝機能の悪化に伴い上昇した。正常肝機能被験者の f_u の平均値は 0.1910 であり，軽度，中等度および重度の肝機能障害を有する被験者でそれぞれ 0.2157，0.2236 および 0.2546 であった。

Table 24-6. 血漿中パルボシクリブの PK パラメータの要約（A5481013 試験）

パラメータ（単位）	肝機能群別 PK パラメータの要約統計量 [a]			
	パルボシクリブ 75 mg			
	正常 肝機能	軽度 肝機能障害	中等度 肝機能障害	重度 肝機能障害
N, n	7, 7	7, 7	7, 7	7, 7
AUC_{inf} (ng•hr/mL)	1031 (24)	758.9 (31)	1189 (22)	1378 (29)
AUC_{last} (ng•hr/mL)	973.3 (24)	708.6 (34)	1125 (24)	1311 (31)
C_{max} (ng/mL)	28.64 (20)	27.20 (37)	33.72 (28)	37.20 (48)
T_{max} (hr)	8.00 (6.00-12.0)	6.00 (6.00-6.00)	6.00 (2.00-6.00)	6.00 (2.00-8.00)
$t_{½}$ (hr)	25.84 ± 4.22	27.23 ± 5.49	35.03 ± 4.61	33.84 ± 5.39
CL/F (L/hr)	72.64 (24)	98.84 (31)	63.15 (22)	54.42 (29)
V_z/F (L)	2679 (18)	3814 (36)	3168 (26)	2627 (29)
f_u	0.1910 (8)	0.2157 (6)	0.2236 (11)	0.2546 (14)
$AUC_{inf,u}$ (ng•hr/mL)	196.6 (26)	163.2 (32)	264.1 (25)	347.8 (23)
$AUC_{last,u}$ (ng•hr/mL)	185.5 (26)	152.4 (35)	250.3 (26)	331.0 (24)
$C_{max,u}$ (ng/mL)	5.456 (23)	5.858 (37)	7.501 (34)	9.399 (47)
CL_u/F (L/hr)	381.3 (26)	459.2 (32)	283.8 (25)	215.8 (23)
$V_{z,u}$/F (L)	14060 (24)	17730 (36)	14260 (32)	10410 (30)

PK パラメータは Table 24-3 に定義した。

%CV = 変動係数（%），n = $t_{½}$, AUC_{inf}, $AUC_{inf,u}$, CL/F, CL_u/F, V_z/F および $V_{z,u}$/F が評価可能であった被験者数，N = 評価例数，PK = 薬物動態，SD = 標準偏差

a. T_{max} は中央値（範囲），$t_{½}$は算術平均値±標準偏差，血漿中非結合型分率 f_u は算術平均値（%CV），その他は幾何平均値（幾何%CV）で示した。

AUC_{inf}，AUC_{last} および C_{max} の ANOVA による統計学的比較結果を Table 24-7 に要約する。AUC_{inf} の調整済み幾何平均値の比（肝機能障害群／正常肝機能群）より，パルボシクリブの血漿中総曝露量は正常肝機能被験者と比較して，軽度の肝機能障害を有する被験者では約 26%減少し，中等度および重度の肝機能障害を有する被験者ではそれぞれ約 15%および 34%増加した。C_{max} の調整済み幾何平均値の比より，パルボシクリブの最高曝露量は軽度の肝機能障害を有する被験者では約 5%減少し，中等度および重度の肝機能障害を有する被験者ではそれぞれ約 18%および 30%増加した。

Table 24-7. 肝機能群間比較の統計学的要約（パルボシクリブ 75 mg 単回経口投与したときの血漿中総濃度から求めた PK パラメータ）（A5481013 試験）

パラメータ（単位）	群間比較（試験群 vs 対照群）	調整済み幾何平均値		調整済み幾何平均値の比（試験群／対照群）[a]	比の 90% CI [a]
		試験群	対照群		
AUC_{inf} (ng•hr/mL)	軽度 vs 正常	758.9	1031	73.60	(57.81, 93.71)
	中等度 vs 正常	1189	1031	115.30	(90.57, 146.79)
	重度 vs 正常	1378	1031	133.68	(105.00, 170.19)
AUC_{last} (ng•hr/mL)	軽度 vs 正常	708.6	973.3	72.81	(56.43, 93.93)
	中等度 vs 正常	1125	973.3	115.57	(89.58, 149.11)
	重度 vs 正常	1311	973.3	134.66	(104.38, 173.73)
C_{max} (ng/mL)	軽度 vs 正常	27.20	28.64	94.99	(69.93, 129.03)
	中等度 vs 正常	33.72	28.64	117.75	(86.69, 159.95)
	重度 vs 正常	37.20	28.64	129.89	(95.63, 176.43)

PK パラメータは Table 24-3 に定義した。
CI = 信頼区間，PK = 薬物動態
a. 比およびその 90% CI は百分率（%）で示した。

非結合型濃度から求めた PK パラメータである $AUC_{inf,u}$，$AUC_{last,u}$ および $C_{max,u}$ の ANOVA による統計学的比較の結果を Table 24-8 に示す。パルボシクリブの非結合型濃度から求めた $AUC_{inf,u}$ の調整済み幾何平均値の比（肝機能障害群／正常肝機能群）より，正常肝機能被験者と比較して，軽度の肝機能障害を有する被験者の $AUC_{inf,u}$ は約 17%減少し，中等度および重度の肝機能障害を有する被験者ではそれぞれ約 34%および 77%増加した。パルボシクリブの非結合型濃度から求めた $C_{max,u}$ の調整済み幾何平均値の比より，非結合型パルボシクリブの最高曝露量は正常肝機能被験者と比較して，軽度，中等度および重度の肝障害を有する被験者の $C_{max,u}$ はそれぞれ約 7%，38%および 72%増加した。

Table 24-8. 肝機能群間比較の統計学的要約（パルボシクリブ 75 mg 単回経口投与したときの血漿中非結合型濃度から求めた PK パラメータ）（A5481013 試験）

パラメータ（単位）	群間比較（試験群 vs 対照群）	調整済み幾何平均値		調整済み幾何平均値の比（試験群／対照群）[a]	比の 90% CI[a]
		試験群	対照群		
$AUC_{inf,u}$ (ng•hr/mL)	軽度 vs 正常	163.2	196.6	83.01	(65.37, 105.43)
	中等度 vs 正常	264.1	196.6	134.28	(105.73, 170.53)
	重度 vs 正常	347.8	196.6	176.88	(139.28, 224.63)
$AUC_{last,u}$ (ng•hr/mL)	軽度 vs 正常	152.4	185.5	82.14	(63.83, 105.71)
	中等度 vs 正常	250.3	185.5	134.90	(104.82, 173.60)
	重度 vs 正常	331.0	185.5	178.39	(138.62, 229.57)
$C_{max,u}$ (ng/mL)	軽度 vs 正常	5.858	5.456	107.37	(78.06, 147.68)
	中等度 vs 正常	7.501	5.456	137.50	(99.96, 189.12)
	重度 vs 正常	9.399	5.456	172.27	(125.25, 236.96)

PK パラメータは Table 24-3 に定義した。
CI = 信頼区間，PK = 薬物動態
a. 比およびその 90% CI は百分率（%）で示した。

24.2.3. 有効性の結果（該当なし）

24.2.4. 安全性の結果

有害事象の要約を Table 24-9 に示す。本治験で死亡例または有害事象による中止例は認められなかった。

Table 24-9. 有害事象の要約（A5481013 試験）

	パルボシクリブ 75 mg							
	正常肝機能 (N=7)		軽度肝機能障害 (N=7)		中等度肝機能障害 (N=7)		重度肝機能障害 (N=7)	
	因果関係を問わない	治験薬と関連あり	因果関係を問わない	治験薬と関連あり	因果関係を問わない	治験薬と関連あり	因果関係を問わない	治験薬と関連あり
有害事象発現件数	3	0	0	0	4[a]	1[a]	1	0
有害事象発現例数	2	0	0	0	2	1	1	0
重篤な有害事象発現例数	0	0	0	0	1	1	0	0
重度の有害事象発現例数	0	0	0	0	1	1	0	0
有害事象により投与を中止した例数	0	0	0	0	0	0	0	0
有害事象により減量または休薬した例数	0	0	0	0	0	0	0	0

引用：治験総括報告書本文 Table 14 例数
a. 中等度肝機能障害群の 1 例（被験者 ID 10011009）に報告された，非重篤かつ治験薬と関連ありの下痢は，データベース固定後の報告であったため，本表に含めていない（治験総括報告書 正誤表参照）。

24.2.4.1. 有害事象

本治験で発現した有害事象を Table 24-10 に示す。有害事象の多くは，軽度または中等度の事象であり，治験責任医師により治験薬との関連なしと判断された。

Table 24-10. 有害事象（A5481013 試験）

	パルボシクリブ 75 mg							
	正常肝機能 (N=7)		軽度肝機能障害 (N=7)		中等度肝機能障害 (N=7)		重度肝機能障害 (N=7)	
器官別大分類 基本語 MedDRA/J v19.0[a]	因果関係を問わない	治験薬と関連あり	因果関係を問わない	治験薬と関連あり	因果関係を問わない	治験薬と関連あり	因果関係を問わない	治験薬と関連あり
有害事象発現例数	3	0	0	0	4	1	1	0
胃腸障害	1	0	0	0	0[b]	0[b]	0	0
悪心	1	0	0	0	0	0	0	0
嘔吐	1	0	0	0	0	0	0	0
一般・全身障害および投与部位の状態	1	0	0	0	1	0	0	0
注入部位内出血	0	0	0	0	1	0	0	0
注入部位反応	1	0	0	0	0	0	0	0
感染症および寄生虫症	0	0	0	0	1	1	0	0
肺炎	0	0	0	0	1	1	0	0
神経系障害	0	0	0	0	2	0	1	0
頭痛	0	0	0	0	1	0	1	0
橈骨神経圧迫	0	0	0	0	1	0	0	0

引用：治験総括報告書本文 Table 15 例数

a. 解析時のコーディングには MedDRA (version 19.0) を用いた。
b. 中等度肝機能障害群の 1 例（被験者 ID 10011009）に報告された，非重篤かつ治験薬と関連ありの下痢は，データベース固定後の報告であったため，本表に含めていない（治験総括報告書 正誤表参照）。

24.2.4.2. 死亡（該当なし）

本治験において，死亡例は認められなかった。

24.2.4.3. 重篤な有害事象

中等度肝機能障害群1例に重篤な有害事象として肺炎が報告された。この肺炎は重度の有害事象であり，治験責任医師により治験薬と関連があると判断された。本有害事象の叙述を2.7.6項付録3.3項に示し，重篤な有害事象一覧を2.7.4.7項付録に記載した。

24.2.4.4. 有害事象による投与中止（該当なし）

本治験において，有害事象による投与中止は認められなかった。

24.2.4.5. バイタルサイン，心電図，臨床検査およびその他の検査

報告された臨床検査値異常は，概して，本治験対象集団の基礎疾患である肝機能障害によるものと考えられた。主な臨床検査値異常（ベースライン値異常の有無に関わらず）は，プロトロンビン時間［基準値上限（ULN）の 1.1 倍超］が 12 例，総ビリルビン［ULN の 1.5 倍超］が 8 例，尿中白血球エステラーゼ（1 以上）が 8 例であった。治験責任医師により臨床的に重要と判断された，臨床検査値異常，バイタルサインまたは心電図結果はなかった。

24.3. 結論

- パルボシクリブを単回経口投与したときの AUC_{inf} の調整済み幾何平均値は正常肝機能被験者と比較して，軽度の肝機能障害を有する被験者で約 26%減少し，中等度および重度の肝機能障害を有する被験者でそれぞれ約 15%および 34%増加した。

- パルボシクリブを単回経口投与したときの C_{max} の調整済み幾何平均値は正常肝機能被験者と比較して，軽度の肝機能障害を有する被験者で約 5%減少し，中等度および重度の肝機能障害を有する被験者でそれぞれ約 18%および 30%増加した。

- 正常肝機能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パルボシクリブの f_u の平均値が上昇したことから，肝機能障害がパルボシクリブの PK に及ぼす影響を評価するために非結合型 PK パラメータ解析も実施する必要があることが示唆された。

- パルボシクリブを単回経口投与したときの $AUC_{inf,u}$ の調整済み幾何平均値は正常肝機能被験者と比較して，軽度の肝機能障害を有する被験者で約 17%減少し，中等度および重度の肝機能障害を有する被験者でそれぞれ約 34%および 77%増加した。

- パルボシクリブを単回経口投与したときの $C_{max,u}$ の調整済み幾何平均値は正常肝機能被験者と比較して，軽度，中等度および重度の肝機能障害を有する被験者でそれぞれ約 7%，38%および 72%増加した。

- 正常肝機能被験者および肝機能障害を有する被験者にパルボシクリブ 75 mg 単回経口投与したときの安全性および忍容性は良好であった。

25. A5431014 試験（5.3.3.3.3，評価資料）

治験の標題：腎機能障害を有する被験者を対象にパルボシクリブの薬物動態を評価する並行群間，単回投与，非盲検，第 1 相試験

25.1. 試験概要

治験実施施設：3 施設（米国）

公表文献：なし

治験期間： 2014 年 5 月 8 日～2016 年 5 月 15 日

開発段階：第 1 相

25.1.1. 目的

主要目的：

パルボシクリブ 125 mg を食後に単回経口投与したときの薬物動態（PK）に対する腎機能障害の影響を評価する。

副次目的：

健康被験者および腎機能障害を有する被験者にパルボシクリブ 125 mg を単回経口投与したときの安全性および忍容性を評価する。

25.1.2. 治験デザイン

本治験は，パルボシクリブ 125 mg を単回経口投与したときの PK に腎機能障害が及ぼす影響を検討する非盲検，並行群間試験として実施した。4 投与群のいずれにおいても治験完了時に評価可能被験者が確実に 6 例確保できるよう，腎機能の程度が異なる被験者を合計約 28 例（各投与群 7 例）組み入れることとした（Table 25-1）。Table 25-1 に示したように，クレアチニンクリアランス（CL_{cr}）の推定値に基づき被験者を選択した。

Table 25-1. クレアチニンクリアランスの推定値による腎機能分類（A5481014 試験）

投与群	内訳	クレアチニンクリアランス推定値（mL/min）
1	正常腎機能	≥90
2	軽度の腎機能障害	60-89
3	中等度の腎機能障害	30-59
4	重度の腎機能障害	<30

予定被験者数：約 28 例（各投与群 7 例）

25.1.3. 診断および主な組み入れ基準

被験者は，肥満指数（BMI）が 18～40 kg/m^2，体重が 50 kg（110 lbs）超で，全般的な健康状態が良好または腎機能障害を有する，年齢 18～75 歳の男性および妊娠の可能性のない女性とした。

25.1.4. 治験薬，ロット番号，用法および用量，投与期間

25.1.4.1. 治験薬およびロット番号

治験薬の詳細を Table 25-2 に示す。

Table 25-2. 治験薬の詳細（A5481014 試験）

サイズ／色	ベンダーロット番号	ファイザーロット番号	含量	剤形
Size 0／淡褐色	CM-12213	13-110402	125 mg	カプセル
Size 0／淡褐色	H76600	13-111132	125 mg	カプセル

25.1.4.2. 用法および用量

10 時間以上（一晩）の絶食後，パルボシクリブ 125 mg 投与の 30 分前に，被験者は推奨される中程度の脂肪・標準カロリー食（500～700 カロリー，タンパク質，炭水化物および脂肪のカロリー構成比率は，それぞれ約 15%，50%および 35%）を摂取した。朝食は 20 分以内に完了し，食事完了の約 10 分後に治験薬を投与することとした。提供された食事は，80%以上摂取することとした。治験実施施設のスタッフが約 240 mL（8 oz）の常温水とともに治験薬を投与し，被験者は治験薬を噛まずにそのまま飲み込むこととした。治験薬投与後 4 時間以上は絶食を継続した。

PK 解析用試料採取日の条件を標準化するため，被験者全例に，投与後 4 時間は仰臥位となること（血圧，脈拍および心電図測定時は除く）および水以外の飲食を禁じた。

25.1.5. 評価項目

25.1.5.1. 薬物動態の評価項目

投与前，投与後 1，2，4，6，8，12，24，48，72，96，120，144 および 168 時間に，約 1.5 mL の血漿が得られる血液試料（4 mL）を，適切なラベルを表示したエチレンジアミン四酢酸二カリウム（K_2EDTA）で処理した採血管に採取した。

実際の試料採取時間は規定の時間と異なる場合もあったが，試料採取回数は同一であった。投与時間に対して正確な採取予定時間に PK 用試料を採取するため，あらゆる努力を講じ，採取予定時間の前後 10%以内に採取した試料（投与 60 分後の場合はその前後 6 分以内）については，原資料およびデータ収集ツール（CRF/DCT）に正確な採取時間が記載されている場合には，治験実施計画書から逸脱したとはみなさなかった。

濃度-時間データを用いノンコンパートメント解析により，Table 25-3 に示したパルボシクリブの PK パラメータを各被験者および投与群別に算出した。PK 解析では，定量下限未満の試料は 0 ng/mL とした。PK 解析には，実際の試料採取時間を用いた。

Table 25-3. 薬物動態パラメータ（A5481014 試験）

パラメータ	定義	算出方法
AUC_{last}	0時間から最終定量可能時間（C_{last}）までの血漿中濃度-時間曲線下面積	線形／対数台形法
AUC_{inf}[a]	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	$AUC_{last} + (C_{last}*/k_{el})$, C_{last}*は，対数線形回帰分析から推定した最終定量可能時間の予測血漿中濃度とする。
C_{max}	最高血漿中濃度	実測値
T_{max}	最高血漿中濃度到達時間	初回の実測値
T_{last}	最終定量可能時間（C_{last}）	実測値
$t_{½}$[a]	終末相における消失半減期	$Log_e(2)/k_{el}$ k_{el}は，対数線形で示した血漿中濃度-時間曲線の線形回帰により算出した終末相における消失速度定数とする。
CL/F[a]	見かけの経口クリアランス	Dose / AUC_{inf}
V_z/F[a]	見かけの分布容積	Dose / (AUC_{inf}•k_{el})
f_u	血漿中非結合型分率	蛋白結合率より算出する。
$AUC_{last,u}$	非結合型AUC_{last}	f_u•AUC_{last}
$AUC_{inf,u}$[a]	非結合型AUC_{inf}	f_u•AUC_{inf}[a]
$C_{max,u}$	非結合型C_{max}	f_u•C_{max}
CL_u/F	非結合型CL/F	Dose / $AUC_{inf,u}$
$V_{z,u}$/F	非結合型Vz/F	Dose / ($AUC_{inf,u}$•k_{el})

eNCA=electronic non-compartmental analysis
薬物動態パラメータ値は，分析施設で測定した fu を除き，社内バリデーション済みのソフトウェアシステム eNCA（ver.2.2.4）を用いて算出した。
a. データが得られた場合

25.1.5.2. 有効性の評価項目（該当なし）

本治験では有効性評価を実施しなかった。

25.1.5.3. 安全性の評価項目

安全性は，有害事象，重篤な有害事象，臨床検査，身体的検査，バイタルサイン，心電図および臨床的徴候の判定により評価した。

25.1.6. 統計解析方法

25.1.6.1. 解析対象集団

本治験で治験薬の投与を受け，少なくとも 1 濃度が報告された全被験者を PK 濃度解析対象集団と定義し，本治験で治験薬の投与を受け，主要評価項目として設定した主要 PK パラメータが少なくとも 1 つ得られた全被験者を PK パラメータ解析対象集団と定義した。また，少なくとも 1 回の治験薬投与を受けた全被験者を安全性の解析対象とした。

25.1.6.2. 統計解析

薬物動態

PK パラメータ［見かけのクリアランス（CL/F），非結合 CL/F（CL_u/F），見かけの分布容積（V_z/F）］と腎機能（CL_{cr}）との関係を，線形回帰モデルを用いて検討した。PK 回帰分析には，第 1 日（投与日）の CL_{cr} の値を用いた。本モデルにより，傾きと切片の推定値およびその 90%信頼区間ならびに決定係数を求めた。CL/F，CL_u/F および V_z/F の各 PK パラメータ-腎機能データ（第 1 日の CL_{cr} 測定値）をプロットした。適切と判断した場合には，PK パラメータならびに CL_{cr} に対する回帰直線および 90%信頼区間を含めた。プロットには，腎機能別のカットオフ値を表す直線も示した。腎機能の異なる投与群別に被験者を識別するため，異なる記号を用いた。

一元配置分散分析法（ANOVA）を用いて，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}），0 時間から最終定量可能時間までの血漿中濃度-時間曲線下面積（AUC_{last}）および最高血漿中濃度（C_{max}）の対数変換値を解析した。本モデルから，試験群（腎機能障害を有する被験者群）と対照群（正常腎機能被験者群）の差の推定値およびその 90%信頼区間を求め，腎機能障害が PK パラメータに及ぼす影響を評価した。調整済み平均値の差およびその 90%信頼区間を逆対数変換し，調整済み幾何平均値の比（試験群／対照群）の推定値およびその比の 90%信頼区間を求めた。

PK パラメータを腎機能の程度別に記述的に要約した。AUC_{inf}，AUC_{last} および C_{max} について，平均値，中央値および各被験者のパラメータの箱ひげ図を投与群ごとに作成した。血漿中パルボシクリブ濃度の一覧表を PK 用試料採取時間別および腎機能の程度別に作成し，記述的に要約した。濃度-時間データの要約プロファイル（平均値および中央値）を異なる投与群ごとにプロットした。また，各被験者の濃度-時間プロファイルを示した。試料採取時間別の要約統計量および要約プロットには PK 用試料採取予定時間を用い，試料採取時間別の各被験者のプロットには実際の採取時間を用いた。

安全性

安全性の解析対象被験者を一覧表として提示した。パルボシクリブ投与の安全性および忍容性に関連する潜在的なリスクを評価するために腎機能群別の要約表を作成した。[a]

25.2. 試験結果

25.2.1. 被験者の内訳および特性

被験者の内訳および解析対象集団を Table 25-4 に示す。合計 31 例の被験者が治験薬に割り付けられ，全例が治験薬の投与を受けた。軽度腎機能障害群の 1 例が，有害事象のため本治験を中止した。31 例全例を PK および安全性の解析対象とした。

[a] 治験総括報告書 9.7.4 項より追記

Table 25-4. 被験者の内訳および解析対象集団（A5481014 試験）

被験者数	正常 腎機能	軽度 腎機能障害	中等度 腎機能障害	重度 腎機能障害	合計
割り付け例	8	10	7	6	31
投与	8	10	7	6	31
投与完了	8	9	7	6	30
投与中止	0	1	0	0	1
PK 解析					
PK パラメータ	8	10	7	6	31
濃度	8	10	7	6	31
安全性解析					
有害事象	8	10	7	6	31
臨床検査	8	10	7	6	31

PK = 薬物動態

被験者の人口統計学的特性を Table 25-5 に示す。割り付けられた計 31 例は，男性 13 例および女性 18 例，年齢の範囲は 36～75 歳（平均 64.1 歳）であり，ほとんどが白人（31 例中 26 例）であった。体重，身長および BMI の平均値 80.0 kg，164.8 cm および 29.5 kg/m^2 であった。人口統計学的特性は正常腎機能群と腎機能障害群で同様であった。[a]

[a] 治験総括報告書 11.2 項より追記

Table 25-5. 人口統計学的特性（A5481014 試験）

	正常 腎機能 (N=8)	軽度 腎機能障害 (N=10)	中等度 腎機能障害 (N=7)	重度 腎機能障害 (N=6)	合計 (N=31)
性別（例数）					
男性	3	4	3	3	13
女性	5	6	4	3	18
年齢（例数，歳）					
18-44	0	0	0	1	1
45-64	6	3	1	2	12
≥ 65	2	7	6	3	18
平均値±標準偏差	62.9 (2.7)	65.2 (6.9)	66.9 (9.0)	60.5 (12.7)	64.1 (7.8)
範囲	60-67	54-73	48-75	36-70	36-75
人種（例数）					
白人	7	8	7	4	26
黒人	1	1	0	2	4
その他	0	1	0	0	1
体重（kg）					
平均値±標準偏差	80.8 (6.8)	80.8 (10.7)	80.8 (12.8)	76.9 (17.0)	80.0 (11.4)
範囲	70.2-88.8	67.9-102.2	65.6-95.4	60.2-104.0	60.2-104.0
肥満指数（kg/m^2）[a]					
平均値±標準偏差	29.2 (2.9)	29.9 (3.4)	28.9 (2.7)	29.8 (6.0)	29.5 (3.7)
範囲	23.8-33.0	26.5-37.5	25.6-32.6	20.0-36.1	20.0-37.5
身長（cm）					
平均値±標準偏差	166.6 (6.1)	164.2 (3.7)	166.7 (8.8)	160.9 (12.0)	164.8 (7.5)
範囲	154.9-174.0	159.7-170.6	156.4-181.0	145.0-173.5	145.0-181.0
CLcr (第 1 日目)					
平均値±標準偏差	124.06 (32.161)[b]	75.03 (7.282)	44.85 (9.661)	20.30 (4.289)	算出せず
範囲	97.1-181.0[b]	61.2-85.1	30.6-57.8	16.1-27.7	算出せず

引用：治験総括報告書本文 Table 8
CLcr = クレアチニンクリアランス
a. 体重/(身長 × 0.01)^2
b. N=7，1 例（被験者 ID 10011023）は第 1 日目の CLcr を測定しなかった。

25.2.2. 薬物動態の結果

パルボシクリブの PK パラメータの記述的要約を Table 25-6 に示す。パルボシクリブの血漿中曝露量は，腎機能障害を有する被験者では正常腎機能被験者よりも高値を示したが，軽度，中等度および重度の腎機能障害を有する被験者間の曝露量には著明な差異は認められなかった。

パルボシクリブの最高血漿中濃度到達時間は，全被験者（正常腎機能被験者および腎機能障害を有する被験者）でほぼ同様であり，T_{max} 中央値は 7～8 時間であった。C_{max} および AUC_{inf} の幾何平均値は，正常腎機能被験者と比較して，腎機能障害を有する被験者の 3 群いずれも高値を示した。終末相における消失半減期（$t_{½}$）は，腎機能障害を有する被験者では正常腎機能被験者よりも長く，$t_{½}$の平均値は軽度，中等度および重度の腎機能障害を有する被験者ではそれぞれ 33，39，36 時間，正常腎機能被験者では 26 時間であった。見かけのクリアランス（CL/F）の幾何平均値は，正常腎機能被験者と比較して，腎機能障害を有する被験者では低値を示したが，見かけの分布容積（V_z/F）は全被験者群で概して同様であった。

パルボシクリブの総濃度および非結合型濃度から求めた PK パラメータを Table 25-6 に示す。パルボシクリブの血漿中非蛋白結合率（f_u）の平均値と腎機能の悪化の間に一定の傾向は認められなかった。正常腎機能被験者における f_u の平均値は，腎機能障害を有する被験者の平均値の範囲内であった。f_u の平均値は，正常腎機能被験者および重度の腎機能障害を有する被験者では同様（それぞれ 0.1559 および 0.1679）であり，軽度および中等度の腎機能障害を有する被験者では正常腎機能被験者および重度の腎機能障害を有する被験者よりも低値であった（それぞれ 0.1052 および 0.1230）。この結果，非結合パルボシクリブの推定曝露量（$C_{max,u}$ および $AUC_{inf,u}$）の幾何平均値は，重度腎機能障害を有する被験者では最大となったのに対し，軽度および中等度の腎機能障害を有する被験者（f_u が低値の被験者）では正常腎機能被験者と同様であった。

ANOVA により解析した C_{max}，AUC_{inf} および AUC_{last} の統計学的比較の結果を Table 25-7 に示す。AUC_{inf} の調整済み幾何平均値の比［試験群（腎機能障害を有する被験者群）／対照群（正常腎機能被験者群）］から，正常腎機能被験者と比較して，軽度，中等度および重度の腎機能障害を有する被験者の AUC_{inf} はそれぞれ 39%, 42%および 31%増加し，C_{max} の増加は 20%未満であった（軽度，中等度および重度の腎機能障害を有する被験者でそれぞれ 17%，12%および 15%）。

Table 25-6. 血漿中パルボシクリブの薬物動態パラメータの要約（A5481014 試験）

パラメータ（単位）	腎機能群別薬物動態パラメータの要約 [a]			
	正常 腎機能	軽度 腎機能障害	中等度 腎機能障害	重度 腎機能障害
評価例数	8, 8	10, 9[b]	7, 7	6, 6
AUC_{inf} (ng•h/mL)	1744 (27)	2425 (18)	2485 (32)	2284 (52)
AUC_{last} (ng•h/mL)	1663 (26)	2346 (18)	2348 (31)	2171 (51)
C_{max} (ng/mL)	50.72 (26)	59.59 (35)	56.92 (34)	58.47 (22)
T_{max} (h)	8.00 (6.00-12.0)	7.00 (4.00-12.0)	8.00 (4.00-8.00)	8.00 (6.00-12.0)
T_{last} (h)	120 (96.0-121)	168 (24-168)	168 (144-168)	168 (96.0-168)
$t_{½}$ (h)	26.38 ± 4.26	32.67 ± 5.20	38.51 ± 7.86	35.82 ± 9.94
CL/F (L/h)	71.65 (27)	51.57 (18)	50.32 (32)	54.73 (52)
V_z/F (L)	2693 (27)	2402 (19)	2745 (32)	2727 (31)
fu	0.1559 (10)	0.1052 (28)	0.1230 (39)	0.1679 (31)
$AUC_{inf,u}$ (ng•h/mL)	271.0 (31)	248.6 (25)	287.9 (47)	365.1 (43)
$AUC_{last,u}$ (ng•h/mL)	258.1 (30)	240.5 (26)	272.1 (45)	347.0 (43)
$C_{max,u}$ (ng/mL)	7.875 (30)	6.060 (50)	6.593 (35)	9.354 (36)
CL_u/F (L/h)	461.4 (31)	502.8 (25)	434.0 (48)	342.5 (43)
$V_{z,u}$/F (L)	17350 (33)	23410 (34)	23720 (31)	17090 (39)

薬物動態パラメータの定義を Table 25-3 に示した。

n = AUC_{inf}, $AUC_{inf,u}$, AUC_{last}, $AUC_{last,u}$, $t_{½}$, CL/F, CL_u/F, V_z/F および $V_{z,u}$/F が評価可能であった被験者数

a. T_{max} および T_{last} は中央値（範囲），$t_{½}$は算術平均値±標準偏差，f_u は算術平均値（%CV），その他は幾何平均値（幾何%CV）で示した。.

b. $C_{max,u}$，T_{last} および f_u の評価例数は 10 例，その他のパラメータの評価例数は 9 例［濃度-時間プロファイルが不完全であった 1 例（被験者 ID 10011006）を除外した。］

Table 25-7. 腎機能群間比較の統計的要約（A5481014 試験）

パラメータ（単位）	群間比較（試験群 vs 対照群）	調整済み幾何平均値		調整済み幾何平均値の比（試験群／対照群）[a]	比の 90% CI [a]
		試験群	対照群		
AUC_{inf} (ng•h/mL)	軽度 vs 正常	2425	1744	139.02	107.24, 180.21
	中等度 vs 正常	2485	1744	142.43	108.04, 187.78
	重度 vs 正常	2284	1744	130.94	98.13, 174.72
AUC_{last} (ng•h/mL)	軽度 vs 正常	2346	1663	141.10	109.59, 181.66
	中等度 vs 正常	2348	1663	141.23	107.91, 184.85
	重度 vs 正常	2171	1663	130.58	98.61, 172.92
C_{max} (ng/mL)	軽度 vs 正常	59.59	50.72	117.49	92.26, 149.61
	中等度 vs 正常	56.92	50.72	112.22	86.21, 146.08
	重度 vs 正常	58.47	50.72	115.29	87.56, 151.81

薬物動態パラメータの定義を Table 25-3 に示した。
CI = 信頼区間
a. 比およびその 90% CI は百分率（%）で示した。

25.2.3. 有効性の結果（該当なし）

25.2.4. 安全性の結果

有害事象の要約を Table 25-8 に示す。本治験において，死亡，重篤な有害事象，重度の有害事象，有害事象による休薬または減量は報告されなかった。有害事象のため，1 例が本治験を中止した。

Table 25-8. 有害事象の要約（A5481014 試験）

	正常腎機能 (N=8)		軽度の腎機能障害 (N=10)		中等度の腎機能障害 (N=7)		重度の腎機能障害 (N=6)	
	因果関係を問わない	治験薬と関連あり	因果関係を問わない	治験薬と関連あり	因果関係を問わない	治験薬と関連あり	因果関係を問わない	治験薬と関連あり
有害事象発現件数	3	3	3	2	4	0	5	5
有害事象発現例数	3	3	2	1	3	0	3	3
重篤な有害事象発現例数	0	0	0	0	0	0	0	0
重度の有害事象発現例数	0	0	0	0	0	0	0	0
有害事象により投与を中止した例数	0	0	1	0	0	0	0	0

引用：治験総括報告書本文 Table 12 例数

25.2.4.1. 有害事象

本治験で発現した有害事象を Table 25-9 に示す。治験全体では，4 投与群において計 15 件の有害事象が報告された。有害事象が最も多く報告された器官別大分類は胃腸障害であり，正常腎機能被験者 1 例，軽度腎機能障害を有する被験者 1 例，重度腎機能障害を有する被験者 2 例に発現した。2 例以上に報告された有害事象はなかった。有害事象の多く（10/15 件）は，治験責任医師により治験薬と関連ありと判断された。有害事象の重症度は，5 件が中等度で，その他の 10 件は軽度であった。いずれの有害事象も消失した。

Table 25-9. 有害事象（A5481014 試験）

	正常 腎機能 (N=8)		軽度の 腎機能障害 (N=10)		中等度の 腎機能障害 (N=7)		重度の 腎機能障害 (N=6)	
器官別大分類 基本語 MedDRA/J v19.0[a]	因果関係を問わない	治験薬と関連あり	因果関係を問わない	治験薬と関連あり	因果関係を問わない	治験薬と関連あり	因果関係を問わない	治験薬と関連あり
有害事象発現例数	3	3	3	2	4	0	5	5
眼障害	0	0	1	1	0	0	0	0
霧視	0	0	1	1	0	0	0	0
胃腸障害	1	1	1	1	0	0	2	2
便秘	0	0	0	0	0	0	1	1
胃食道逆流性疾患	0	0	0	0	0	0	1	1
悪心	1	1	0	0	0	0	1	1
歯の知覚過敏	0	0	1	1	0	0	0	0
嘔吐	0	0	0	0	0	0	1	1
感染症および寄生虫症	0	0	0	0	1	0	0	0
感染性皮膚嚢腫	0	0	0	0	1	0	0	0
臨床検査	0	0	0	0	0	0	1	1
肝機能検査値上昇	0	0	0	0	0	0	1	1
代謝および栄養障害	0	0	0	0	1	0	0	0
痛風	0	0	0	0	1	0	0	0
筋骨格系および結合組織障害	2	2	0	0	0	0	0	0
背部痛	1	1	0	0	0	0	0	0
筋肉痛	1	1	0	0	0	0	0	0
精神障害	0	0	1	0	0	0	0	0
不安	0	0	1	0	0	0	0	0
呼吸器，胸郭および縦隔障害	0	0	0	0	1	0	0	0
口腔咽頭痛	0	0	0	0	1	0	0	0
皮膚および皮下組織障害	0	0	0	0	1	0	0	0
斑状出血	0	0	0	0	1	0	0	0

引用：治験総括報告書本文 Table 12，Table 13 例数
被験者は一つの集計項目につき 1 回のみ集計した。
治験薬投与後のすべてのデータを含めた。
a. 解析時のコーディングには MedDRA (version 19.0) を用いた。

25.2.4.2. 死亡（該当なし）

本治験において，死亡例は認められなかった。

25.2.4.3. 重篤な有害事象（該当なし）

本治験において，重篤な有害事象は認められなかった。

25.2.4.4. 有害事象による投与中止

1 例（被験者 ID 10011006）が有害事象（事象名：不安）により治験を中止した[a]。有害事象により治験を中止した被験者の一覧表を Table 25-10 に示す。

Table 25-10. 有害事象により治験を中止した被験者の一覧表（A5481014 試験）

投与群	被験者番号	性別	年齢(歳)	有害事象（基本語）[a]	発現日[b]	消失日[b]	重症度	転帰	因果関係	重篤／非重篤
軽度の腎機能障害	10011006	女	68	不安	1	3	中等度	回復	なし	非重篤

引用：治験総括報告書 Table 14.3.1.1.1

a. MedDRA/J v19.0［解析時のコーディングに MedDRA (version 19.0) を用いた。］

b. 治験薬投与初日を第 1 日とする。

25.2.4.5. バイタルサイン，心電図，臨床検査およびその他の検査

臨床検査値異常，心電図異常およびバイタルサインの異常は，いずれも治験責任医師により臨床的に重要ではないと判断された。

25.3. 結論

- パルボシクリブ 125 mg を単回経口投与したとき，正常腎機能被験者と比較して，軽度，中等度および重度の腎機能障害を有する被験者の血漿中パルボシクリブの AUC_{inf} の増加は 31%～42%の範囲であり，C_{max} の増加は 12%～17%の範囲であった。

- 正常腎機能被験者におけるパルボシクリブの f_u の平均値は，腎機能障害を有する被験者の平均値の範囲内であった。

- 正常腎機能被験者ならびに軽度，中等度および重度の腎機能障害を有する被験者にパルボシクリブ 125 mg を単回経口投与したときの忍容性は良好であった。

[a] 治験総括報告書 12.2.3.1 項より追記

付録

1. 国際共同試験 3
1.1. A5481008 試験 3
1.1.1. 被験者 ID 10031009（安全性参照番号：2015251711） 3
1.1.2. 被験者 ID 10051002（安全性参照番号：2013157336） 4
1.1.3. 被験者 ID 10351002（安全性参照番号：2014083677） 6
1.1.4. 被験者 ID 10781011（安全性参照番号：2013310430） 8
1.1.5. 被験者 ID 10851004（安全性参照番号：2015103655） 9
1.1.6. 被験者 ID 11101001（安全性参照番号：2014150623） 10
1.1.7. 被験者 ID 11251004（安全性参照番号：2014189858） 12
1.1.8. 被験者 ID 11261005（安全性参照番号：2013355830） 13
1.1.9. 被験者 ID 11421003（安全性参照番号：2014232686） 16
1.1.10. 被験者 ID 11421010（安全性参照番号：2015169497） 17
1.1.11. 被験者 ID 11451002（安全性参照番号：2015246060） 19
1.1.12. 被験者 ID 11451003（安全性参照番号：2015217034） 20
1.1.13. 被験者 ID 11621007（安全性参照番号：2014207113） 21
1.1.14. 被験者 ID 12131001（安全性参照番号：2014120831） 22
1.1.15. 被験者 ID 12281001（安全性参照番号：2014122050） 25
1.1.16. 被験者 ID 12291001（安全性参照番号：2014036526） 26
1.1.17. 被験者 ID 12311006（安全性参照番号：2015162163） 27
1.1.18. 被験者 ID 12321008（安全性参照番号：2014211127） 30
1.1.19. 被験者 ID 12791003（安全性参照番号：2015238578） 32
1.1.20. 被験者 ID 12821013（安全性参照番号：2014264010） 33
1.1.21. 被験者 ID 13101002（安全性参照番号：2014291520） 35
1.1.22. 被験者 ID 13201001（安全性参照番号：2015150528） 36
1.1.23. 被験者 ID 13261004（安全性参照番号：2015068603） 37
1.1.24. 被験者 ID 13331001（安全性参照番号：2014057447，2014136603） 39
安全性参照番号：2014057447 39
安全性参照番号：2014136603 40
1.2. A5481023 試験 42
1.2.1. 被験者 ID 10081004（安全性参照番号：2014288836） 42

1.2.2. 被験者 ID 10141001（安全性参照番号：2014264161） 43
1.2.3. 被験者 ID 10241007（安全性参照番号：2014274182） 45
1.2.4. 被験者 ID 11171002（安全性参照番号：2014172163） 47
1.2.5. 被験者 ID 11331002（安全性参照番号：2014193186） 48
1.2.6. 被験者 ID 11471008（安全性参照番号：2014259614） 50
1.2.7. 被験者 ID 11481006（安全性参照番号：2014183672） 52
1.2.8. 被験者 ID 11481012（安全性参照番号：2014223758） 53
1.2.9. 被験者 ID 11581002（安全性参照番号：2014204580） 54
1.2.10. 被験者 ID 12141002（安全性参照番号：2014197856） 56
1.2.11. 被験者 ID 12141003（安全性参照番号：2014190249） 58
1.2.12. 被験者 ID 12891003（安全性参照番号：2014341979） 60
2. 国内試験 61
2.1. A5481010 試験 61
2.1.1. 被験者 ID 10092003（安全性参照番号：2015096199） 61
2.1.2. 被験者 ID 10112003（安全性参照番号：2015045697） 63
3. 外国試験 65
3.1. A5481001 試験 65
3.1.1. 被験者 ID 10011013（安全性参照番号：2008158631） 65
3.2. A5481003 試験 66
3.2.1. 被験者 ID 10913002（安全性参照番号：2012157474） 66
3.3. A5481013 試験 67
3.3.1. 被験者 ID 10011009 67

評価試験のうち，パルボシクリブと関連ありと判断された重篤な有害事象（死亡を含む）が 5 試験（A5481008 試験，A5481023 試験，A5481010 試験，A5481001 試験および A5481003 試験）で発現した。これらの症例の叙述を以下に要約する。

1. 国際共同試験

1.1. A5481008 試験

1.1.1. 被験者 ID 10031009（安全性参照番号：2015251711）

重篤な有害事象名（MedDRA 基本語）	腎盂腎炎，敗血症，尿路感染
性別・年齢・人種	女・73 歳・白人
治験薬投与量･投与経過	パルボシクリブ（スケジュール 3/1）：125 mg 1 日 1 回経口投与 2014/03/24～2014/05/05，100 mg 1 日 1 回経口投与 2014/05/06～2014/11/11，75 mg 1 日 1 回経口投与 2014/11/12～2016/02/23 レトロゾール：2.5 mg 1 日 1 回経口投与 2014/03/24～2016/02/26
経過・処置	2014/03/24，進行乳癌に対しレトロゾール 2.5 mg の経口投与および二重盲検下でパルボシクリブ 125 mg の経口投与を開始した。 2015/07/21，全血球数（CBC）を測定し，臨床検査値は基準値の範囲外であったが，臨床的に重要ではなかった。なお，CBC のベースライン値は基準値の範囲内であった。 2015/07/23，尿路感染（グレード 3），腎盂腎炎（グレード 4）および敗血症（グレード 4）が発現し，同日救急治療室に入院した。悪心とともに二次性の悪寒が認められた。低血圧，頻脈，発熱および白血球減少症を呈していたため，敗血症であると考えられた。 2015/07/23，尿検査は陽性，胸部 X 線検査は陰性，CBC は正常，生化学検査は正常であった。細菌感染に対して vancomycin を経口投与したが，培養検査にてグラム陰性桿菌であることが確認されたため vancomycin は中止した。 また，細菌感染に対して cefepime および ceftriaxone を静脈内投与（2015/07/23）および ciprofloxacin 500 mg を 1 日 2 回経口投与（2015/07/26～2015/08/05）した。 2015/07/25，腎盂腎炎および敗血症から回復した。 2015/07/30，退院後，経過観察のため治験責任医師の診察を受けた。 2015/07/31，尿検査にて陰性となり，尿路感染から回復した。 2015/08/05，治験薬と関連のある未知・重篤の事象のため，盲検化コードを開鍵した。 治験薬に対する措置：パルボシクリブは 2015/07/25 から休薬し，2015/07/31 に投与再開した。レトロゾールの投与については変更せず，投与継続した。
治験担当医師の見解	治験薬と関連あり
治験依頼者の見解	治験薬と関連あり
病歴	糖尿病，高血圧，血中トリグリセリド増加，副鼻腔炎
併用薬	filgrastim, levothyroxine, atorvastatin calcium, fluticasone propionate, linagliptin, ranitidine, docusate sodium, lisinopril, hyoscine butylbronmide, fexofenadine hydrochloride

1.1.2. 被験者 ID 10051002（安全性参照番号：2013157336）

重篤な有害事象名（MedDRA 基本語）	発熱性好中球減少症
性別・年齢・人種	女・75 歳・白人
治験薬投与量･投与経過	パルボシクリブ（スケジュール 3/1）：125 mg 1 日 1 回経口投与 2013/04/26～2013/05/29，100 mg 1 日 1 回経口投与 2013/05/30～2016/02/26 レトロゾール：2.5 mg 1 日 1 回経口投与 2013/04/26～2016/02/26
経過・処置	2013/04/26，進行乳癌に対しレトロゾール 2.5 mg の経口投与および盲検下でパルボシクリブ 125 mg の経口投与を開始した。 2013/05/16，パルボシクリブの最初の 3 週間の投薬期間を終え，2013/05/17 から 1 週間の休薬期間を開始した。 2013/05/19，38.6°C の発熱のため救急診療を受診し，臨床検査にて好中球減少症（好中球絶対数：$0.8 \times 10^3/\mu L$）が認められ入院となった。また，貧血と血小板数減少も認められた。抗生物質の静脈内投与（IV）および IV による水分補給を開始した。入院中，患者から右肋骨痛，左上背部痛，および排尿困難の訴えがあった。 2013/05/20，胸部 X 線検査は異常なしであった。 2013/05/21，増殖因子を使用せず，好中球減少症から回復した。尿培養は陰性であったが，血液培養は大腸菌が陽性（グラム陰性桿菌，1）であった。レトロゾールの投与は継続していたが，退院まで休薬するよう医師の指導を受け，2013/05/21 から休薬した。 2013/05/22，右肋骨（右上腹部）痛のため入院を継続した。肝胆道スキャンにて胆嚢管閉塞は認められなかったが，胆嚢超音波検査にて複数の胆石が認められた。胆石症による腹部不快感に対して鎮痛剤を投与した。同日，生化学検査を実施した。低カルシウム血症および低カリウム血症が認められたため，calcium gluconate 1 g を静脈内投与および potassium chloride 60 mEq を経口投与した。 2013/05/23，生化学検査の再検査では，血清カルシウムおよび血清カリウムの上昇が認められた。また，3 日間安定していた好中球絶対数が $0.8 \times 10^3/\mu L$ に減少したため，filgrastim 480 µg を皮下投与した。胆石による腹部痛，排尿困難および発熱が回復したため，退院した。 2013/05/24，経過観察のため主治医を受診し，全血球数算定および生化学検査を実施した。好中球絶対数および白血球数は回復した。貧血も改善し，血清カリウムおよび血清カルシウムも回復した。入院時，血液培養で陽性となった大腸菌は，その後悪化は認められなかった。 2013/05/19～2013/5/24 の臨床検査およびその他の検査結果は次の通りであった。

検査項目	基準値	2013/5/19	5/20	5/21	5/22	5/23	5/24
血小板数（× 10^3/μL）	150-450	114	115	124	123	139	189
赤血球数（× 10^6/μL）	4.0-5.50	2.72	-	-	-	-	-
白血球数（× 10^3/μL）	3.5-10	1.1	1.5	2.4	2.6	1.7	7.6
ヘマトクリット値（%）	32.8-45.6	27.7	29.2	28.2	26.2	26.6	33.2
ヘモグロビン量（g/dL）	11.4-15.4	9.6	10.0	9.6	8.9	8.9	10.8
好中球絶対数（× 10^3/μL）	1.5-8.5	0.8	1.0	1.6	1.6	0.8	6.2
ALT（IU/L）	9-52	-	45	-	-	51	-
AST（IU/L）	14-36	-	37	-	-	54	-
抱合ビリルビン（mg/dL）	0.0-0.4	-	0.1	-	-	-	-
アルブミン（g/dL）	3.5-5.0	-	3.7	-	2.7	3.3	-
ALP（IU/L）	38-126	-	56	-	-	-	-
血中ビリルビン（mg/dL）	0.2-1.3	-	0.6	-	-	-	-
クロール（mmol/L）	98-107	-	102	-	-	-	-
カルシウム（mg/dL）	8.4-10.2	-	-	-	6.7	8.1	9.7
クレアチニン（mg/dL）	0.60-1.00	-	0.88	-	-	0.62	-
グルコース（mg/dL）	70-140	-	106	-	-	-	-
カリウム（mmol/L）	3.6-5.0	-	3.9	-	3.1	3.9	4.5
ナトリウム（mmol/L）	137-145	-	132	-	-	146	-
血中尿素（mg/dL）	7-17	-	16	-	-	7	-
二酸化炭素（mmol/L）	22-30	-	24	-	-	-	-
タンパク質（g/dL）	6.3-8.2	-	6.7	-	-	-	-
尿中白血球エステラーゼ	0	-	3+	-	-	-	-
リパーゼ（IU/L）	23-300	-	-	85	-	-	-
アミラーゼ（IU/L）	30-110	-	-	59	-	-	-

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

入院から退院までの体温（℃）の推移（朝から夜の順）

入院日 2013/05/19	38.6	37.3				
第 2 日目 2013/05/20	37.3	37.6	37.4	38.1		
第 3 日目 2013/05/21	37.1	37.2	37.4	37.8		
第 4 日目 2013/05/22	36.9	36.9	37.5	37.0	36.7	38.2
第 5 日目 2013/05/23	36.6	37.6	36.8			

治験薬に対する措置：パルボシクリブは 2013/05/29 まで休薬し，2013/5/30 に 100 mg/日に減量して再開した。レトロゾールも 2013/05/30 から投与再開した。

治験担当医師の見解	治験薬と関連あり
治験依頼者の見解	治験薬と関連あり
病歴	骨転移，高血圧，高脂血症，骨減少症，椎間板突出，手首関節骨折
併用薬	simvastatin，amlodipine besilate，calcium carbonate/colecalciferol, colecalciferol，ketorolac tromethamine，morphine sulfate，prochlorperazine edisylate，multivitamin，paracetamol

1.1.3. 被験者 ID 10351002（安全性参照番号：2014083677）

重篤な有害事象名（MedDRA 基本語）	発疹，尿路感染，発熱，ブドウ球菌性菌血症
性別・年齢・人種	女・67 歳・白人
治験薬投与量･投与経過	パルボシクリブ（スケジュール 3/1）：125 mg 1 日 1 回経口投与 2013/10/14～2014/06/02 レトロゾール：2.5 mg 1 日 1 回経口投与 2013/10/14～2014/06/02
経過・処置	2013/10/14，進行乳癌に対しレトロゾール 2.5 mg の経口投与および盲検下でパルボシクリブ 125 mg の経口投与を開始した。 2014/03/19，発疹，尿路感染，発熱，表皮ブドウ球菌性菌血症を認め，入院した。尿路感染への抗生物質の予防的投与は行われていなかった。発熱および軽度の尿の濁り以外に尿路感染の症状は認められなかった。発疹および出血／滲出箇所が認められたため，救急診療を受診した。38.4°C の発熱（前日は 37.8°C），斑状，紅斑性の発疹が右大腿の膝内側から大腿上方，右臀部，腰背部に認められた。生化学検査および血液学的検査を実施した（検査結果は不明）。血液培養では表皮ブドウ球菌陽性であり，血液培養ボトル 4 本中 2 本で表皮ブドウ球菌が認められた。尿培養では細菌増殖は認められなかった。同日の尿検査では，尿潜血+2 であった。発熱に加えて尿路感染の既往歴もあったため，尿路感染と診断された。右大腿部上部内側の軟性線維腫と出血していた 2 ヵ所の軟性線維腫を除去した。 2014/03/20，軟性線維腫による出血と滲出は回復し，治験薬と関連なしと判断した。尿は濁っており，尿検査では潜血陽性，白血球数> 100，赤血球数> 44，白血球エステラーゼ 3+, 上皮細胞は 0.2 であった。2014/03/20 から 12 日間 vancomycin 2000 mg を，2014/03/19～2014/03/22 に piperacillin sodium/tazobactam sodium 3.375 mg を，また 2014/03/22～2014/03/25 に ceftriaxone sodium 1000 mg をそれぞれ静脈内投与した。胸部 X 線，腹部・臀部のコンピュータ断層撮影（CT）および胸部・腹部・臀部の CT，超音波ドプラーを実施した（実施日および結果は不明）。同日，vancomycin および piperacillin sodium/tazobactam sodium の投与により発熱は回復した。好中球減少症は認められなかった。尿培養は陰性であった。膀胱鏡検査により右尿管ステントを留置した。左尿道口の観察は行われなかった。 2014/03/24，血液培養を再度実施したが，結果は陰性であった。また生化学検査および血液学的検査を実施した（結果は不明）。尿路感染および表皮ブドウ球菌性菌血症は回復した。 2014/03/25, 左腎瘻造設チューブを留置した。C-反応性蛋白は 0.8 であった（単位は不明）。同日，治験薬との関連がある未知・重篤の事象のため，盲検化コードを開鍵した。 2014/03/31，発疹は回復した。同日，サイクル 7 開始のため受診した。発現した有害事象により，パルボシクリブおよびレトロゾール投与に変更はなかった。 2014/04/07，尿培養は陰性であった。 治験担当医師は，発疹とパルボシクリブおよびレトロゾールには合理的な因果関係があるが，併用薬および治験手順との関連はないと判断した。また，尿路感染，発熱および表皮ブドウ球菌性菌血症については，パルボシクリブ，レトロゾール，併用薬および治験手順との関連はないと判断した。 治験依頼者は，表皮ブドウ球菌性菌血症および尿路感染はパルボシクリブと関連なしと

	判断した。菌血症および尿路感染が発現した原因として，2014/03/02 および 2014/03/04 に実施した腎瘻造設によるカテーテル留置が考えられる。発熱も感染に伴う症状と考えられ，パルボシクリブと関連なしと考える。患者は肥満であり，両下肢のリンパ浮腫により，大腿部，臀部および腰背部に発疹が発現したと考える。このことから，治験依頼者は，発疹はパルボシクリブと関連なしと判断した。また，すべての事象は，レトロゾールおよび治験手順と関連なしと判断した。
治験担当医師の見解	治験薬と関連あり
治験依頼者の見解	治験薬と関連なし
病歴	慢性閉塞性肺疾患，リンパ浮腫，水腎症，腎瘻造設，腎結石，尿路感染
併用薬	paracetamol，hydrocodone bitartrate/pareacetamol，ondansetron hydrochloride，bumetanide，alprazolam，potassium chloride，phenazopyridine hydrochloride

1.1.4. 被験者 ID 10781011（安全性参照番号：2013310430）

<table>
<tr><td>重篤な有害事象名
（MedDRA 基本語）</td><td>発熱性好中球減少症</td></tr>
<tr><td>性別・年齢・人種</td><td>女・73 歳・白人</td></tr>
<tr><td>治験薬投与量･投与経過</td><td>パルボシクリブ（スケジュール 3/1）：125 mg 1 日 1 回経口投与 2013/10/15～2013/11/11，100 mg 1 日 1 回経口投与 2013/11/12～2015/07/23，75 mg 1 日 1 回経口投与 2015/07/24～2016/02/08
レトロゾール：2.5 mg 1 日 1 回経口投与 2013/10/15～2016/02/17</td></tr>
<tr><td>経過・処置</td><td>2013/10/15，進行乳癌に対しレトロゾール 2.5 mg の経口投与および盲検下でパルボシクリブ 125 mg の経口投与を開始した。
2013/10/26，39.6°C の発熱のため救急外来を受診した。原因不明の発熱を繰り返し，急激な好中球数の減少が認められたため，観察入院となった。感染の除外診断のため，胸部Ｘ線，尿検査，尿培養，血液培養および頭部単純 CT 検査，ならびに血栓の除外診断のため右腕部の超音波検査を実施した。検査結果はすべて陰性または所見なしであった。全血球数算定（CBC）の結果，白血球減少症が認められたが好中球減少症はみられなかった。しかしながら，その後 18 時間以内にグレード 3 の好中球減少症を呈した。
2013/10/28，filgrastim の投与を開始した。
2013/10/29，発熱および好中球減少症のため，入院継続中であった。
2013/11/01，患者は退院した。
2013/11/12，サイクル 2 第 1 日のため再受診し，パルボシクリブを 100 mg/日に減量して投与を再開した。レトロゾールの投与量は変更しなかった。本事象は 2013/11/12 に回復と判断された。

<table>
<tr><th>検査項目</th><th>基準値</th><th>2013/10/26</th><th>10/27</th><th>10/27</th><th>10/28</th><th>10/29</th><th>10/30</th></tr>
<tr><td>好中球絶対数（× 10^9/L）</td><td>3.4-10</td><td>2.36</td><td>1.56</td><td>0.98</td><td>0.80</td><td>0.82</td><td>2.67</td></tr>
<tr><td>白血球数（× 10^9/L）</td><td>3.4-10</td><td>2.7</td><td>1.8</td><td>1.2</td><td>1.0</td><td>1.2</td><td>3.3</td></tr>
</table>
<table>
<tr><th>検査項目</th><th>基準値</th><th>10/31</th><th>11/01</th><th>11/04</th><th>11/05</th><th>11/12</th></tr>
<tr><td>好中球絶対数（× 10^9/L）</td><td>3.4-10</td><td>2.38</td><td>1.53</td><td>0.71</td><td>0.91</td><td>1.20</td></tr>
<tr><td>白血球数（× 10^9/L）</td><td>3.4-10</td><td>3.2</td><td>2.7</td><td>2.5</td><td>2.5</td><td>2.9</td></tr>
</table></td></tr>
<tr><td>治験担当医師の見解</td><td>治験薬と関連あり</td></tr>
<tr><td>治験依頼者の見解</td><td>治験薬と関連あり</td></tr>
<tr><td>病歴</td><td>深部静脈血栓症，蜂巣炎，腕神経叢障害，カンジダ感染，疲労，末梢性ニューロパチー，甲状腺機能低下症</td></tr>
<tr><td>併用薬</td><td>clotrimazole，methadone</td></tr>
</table>

1.1.5. 被験者 ID 10851004（安全性参照番号：2015103655）

重篤な有害事象名（MedDRA 基本語）	痔核
性別・年齢・人種	女・61 歳・白人
治験薬投与量･投与経過	パルボシクリブ（スケジュール 3/1）：125 mg 1 日 1 回経口投与 2014/03/07～2014/07/31，100 mg 1 日 1 回経口投与 2014/08/01～2016/02/26 レトロゾール：2.5 mg 1 日 1 回経口投与 2014/03/07～2016/02/17
経過・処置	2014/03/07，進行乳癌に対しレトロゾール 2.5 mg の経口投与および盲検下でパルボシクリブ 125 mg の経口投与を開始した。患者は，2011 年より痔核（グレード 2）の既往があった。 2014/07/25，治験薬投与期間中に痔核がグレード 3 に悪化したため，痔核切除を実施することとなった。重篤な有害事象発現日は 2014/07/25 とした。 2015/03/13，痔核切除のため，パルボシクリブを休薬した。レトロゾールについては変更せず投与を継続した。 2015/03/19，痔核切除のため入院した。 2015/03/20，痔核切除を施行した。循環障害予防のため heparin sodium を，痔核切除のため paracetamol，dexketoprofen trometamol および metamizol magnesium を，胃の保護のため esomeprazole および ranitidine を投与した。合併症はなかった。 2015/03/21，後遺症なく回復し，同日退院した。 2015/03/29 から便秘予防のため paraffin liquid を投与した。 2015/04/09，治験薬との関連がある未知・重篤の事象のため，盲検化コードを開鍵した。 治験担当医師は，本事象とパルボシクリブには合理的な因果関係があるが，レトロゾール，治験手順および併用薬との関連はないと判断した。 治験依頼者は，本事象とパルボシクリブ，レトロゾールおよび治験手順と関連があると判断する十分な根拠はないと判断した。4 年前より痔核の既往があったこと，また過敏性腸症候群を合併していたことが，体重の重い患者にとって痔核を悪化させる要因となった可能性があると考える。
治験担当医師の見解	治験薬と関連あり
治験依頼者の見解	治験薬と関連なし
病歴	期外収縮，過敏性腸症候群，不眠症，高コレステロール血症，皮膚炎，痔核，薬物過敏症
併用薬	alprazolam，lorazepam

1.1.6. 被験者 ID 11101001（安全性参照番号：2014150623）

重篤な有害事象名（MedDRA 基本語）	皮膚炎
性別・年齢・人種	女・79 歳・白人
治験薬投与量･投与経過	パルボシクリブ（スケジュール 3/1）：125 mg 1 日 1 回経口投与 2013/07/03～2014/01/23，100 mg 1 日 1 回経口投与 2014/01/24～2014/02/20，75 mg 1 日 1 回経口投与 2014/02/21～2014/07/03 レトロゾール：2.5 mg 1 日 1 回経口投与 2013/07/03～2014/09/13
経過・処置	2013/07/03，進行乳癌に対しレトロゾール 2.5 mg の経口投与および盲検下でパルボシクリブ 125 mg の経口投与を開始した。 治験開始後に次に記載する複数の「皮膚関連事象」を発現した（治験開始前に皮膚関連事象は認められていなかった）：サイクル 1 にグレード 1 の舌炎（発現日：2013/07/06）およびグレード 1 の黄斑丘疹性皮疹（間欠的），サイクル 2 にグレード 2 のそう痒症を発現した。これらの事象は，各サイクルの休薬期間中に若干回復がみられたものの持続していた。サイクル 4 以降，そう痒症に伴う擦過傷を手足に認めたが，発疹は認められなかった。 2014/05/15，皮膚炎が発現したが，本事象は非重篤と判断された。本報告の約 2 週間前，右膝前部に水疱が発現したが非感染性とみられた。救急診療を受診し水疱の排膿を受けたものの，排膿後に水疱は再発した。担当医は感染との関連性を疑い，埋め込み型人工膝関節への影響を懸念したことから，患者は 2014/05/29 に入院した。 2014/05/29，右膝創部の培養検査では白血球の所見はみられず，また微生物も確認されなかった。同日実施した右膝部の単純 CT 検査の結果，皮膚肥厚および皮下脂肪の密度亢進を認めた。また，同日実施した右膝部の X 線画像により，人工関節の関与は否定された。水疱発現時，好中球絶対数は 2000（単位不明）であり，好中球数の減少はみられなかった。 2014/05/30，尿酸値が 10.7 mg/dL に上昇（基準値：2.0-7.0 mg/dL）していたため局所性の抗生物質を投与した。 患者は triamcinolone cream 1%を処方され退院した（日付不明）。 サイクル 13 には，体幹および手足（前肘窩部，胸部，左膝部および右膝部）の水疱性皮膚炎が報告された。新たにみられた病変部分および以前報告のあった病変部分は水疱が破れて滲出液を認め，ジクジクした状態（わずかに悪化）であった。また，前胸部に紅斑を認めた。右膝部には 5 cm の水疱を認め，その周囲を以前報告された水疱が取り囲んでいたが自然落屑し徐々に治癒しつつある状態であった。これら病変のひとつを生検したところ，水疱性類天疱瘡であることが確認された。 2014/07/03，パルボシクリブの投与を中止し，レトロゾールの投与は変更なく継続した。 2014/09/05，皮膚炎は回復した。 2014/12/05，皮膚炎はすべて回復したが，手足には後遺症として極めて大きな色素残渣がいくつか残った。 2015/01/23，治験依頼者は治験薬との関連がある未知の重篤な事象のため，盲検化コードを開鍵した。

	治験担当医師は，パルボシクリブの投与中止後に皮膚炎が完全に消失したことから，本事象が治験薬に関連する合理的な可能性があると判断した。また，本事象とレトロゾール，他の併用薬または治験手順とに関連はないと判断した。 治験担当医師は本事象の因果関係を 7 回目の追加報告にて「関連なし」から「関連あり」に変更したが，治験薬の投与と皮膚炎との因果関係に当初と異なる判断を下す新たな情報はなかった。 治験依頼者は，皮膚炎が治験薬，レトロゾールあるいは治験手順のいずれかに関連があると判断する根拠が十分でないとした当初の因果関係の評価（治験薬との関連なし）を確定とした。患者に好中球減少症が認められなかったことは重要な点であり，過去に受けた外科的手術部位に発現した糖尿病に伴う皮膚合併症であることを除外することはできないと考えた。これらのことから，治験依頼者は追加報告に基づく臨床的評価の変更を行わなかった。
治験担当医師の見解	治験薬と関連あり
治験依頼者の見解	治験薬と関連なし
病歴	腎細胞癌，腎摘除，糖尿病，痛風，膝関節形成（左右），変形性関節症
併用薬	insulin，metoprolol，valsartan，amlodipine besilate，famotidine，potassium

1.1.7. 被験者 ID 11251004（安全性参照番号：2014189858）

<table>
<tr><td>重篤な有害事象名
（MedDRA 基本語）</td><td>蜂巣炎，好中球数減少</td></tr>
<tr><td>性別・年齢・人種</td><td>女・45 歳・白人</td></tr>
<tr><td>治験薬投与量･投与経過</td><td>パルボシクリブ（スケジュール 3/1）：125 mg 1 日 1 回経口投与 2014/05/28～2014/07/21，
100 mg 1 日 1 回経口投与 2014/07/22～2014/08/11
レトロゾール：2.5 mg 1 日 1 回経口投与 2014/05/28～2014/08/18</td></tr>
<tr><td>経過・処置</td><td>2014/05/28，進行乳癌に対しレトロゾール 2.5 mg および盲検下でパルボシクリブ 125 mg の経口投与を開始した。
2014/07/03，右腕の蜂巣炎（グレード 3）が発現した。
2014/07/04，蜂巣炎のため入院した。2014/07/04～2014/07/10 の好中球絶対数の推移を以下に示す。
<table>
<tr><th></th><th>基準値</th><th>2014/07/04</th><th>07/05</th><th>07/06</th><th>07/07</th><th>07/08</th><th>07/09</th><th>07/10</th></tr>
<tr><td>好中球絶対数
（× 10^3/μL）</td><td>2.07-8.80</td><td>2.89</td><td>1.63</td><td>0.45</td><td>840×10^9*</td><td>0.40</td><td>0.53</td><td>0.91</td></tr>
</table>
*単位不明

2014/07/05，体温は 37.8°C であった。悪心に対して，必要に応じて lorazepam 1 mg を静脈内投与した。
2014/07/06，好中球数減少（グレード 4）が発現した。
2014/07/07，有害事象の発現のため，パルボシクリブを休薬した。レトロゾールについては投与を継続した。clindamycin の静脈内投与を開始し，その後 vancomycin および meropenem の静脈内投与に変更した。
2014/07/10，蜂巣炎から回復したと判断され，抗生物質の経口投与後，退院した。同日，治験薬と関連のある未知・重篤の事象のため，盲検化コードを開鍵した。
2014/07/11，血液学的検査の結果，白血球 3.5 × 10^3/μL，ヘモグロビン 11.6 g/dL，好中球絶対数 1 × 10^3/μL（基準値：1.5-6.5）となり，好中球数減少から回復した。
2014/07/22，グレード 4 の好中球数減少および感染症の発現を受け，パルボシクリブの用量を 100 mg/日に減量して投与再開した。</td></tr>
<tr><td>治験担当医師の見解</td><td>治験薬と関連あり</td></tr>
<tr><td>治験依頼者の見解</td><td>治験薬と関連あり</td></tr>
<tr><td>病歴</td><td>リンパ浮腫，乳腺炎，肝転移</td></tr>
<tr><td>併用薬</td><td>granisetron，ibuprofen，chondroitin/glucosamine，hydrocodone/ibuprofen，prochlorperazine edisylate，ondansetron hydrochloride，tramadol，naproxen sodium，diazepam，alprazolam，lorazepam，colecalciferol，bupropion hydrochloride，clonazepam，temazepam，pyridoxine hydrochloride，cyanocobalamin，cyclobenzaprine</td></tr>
</table>

1.1.8. 被験者 ID 11261005（安全性参照番号：2013355830）

重篤な有害事象名（MedDRA 基本語）	肺臓炎
性別・年齢・人種	女・67 歳・白人
治験薬投与量･投与経過	パルボシクリブ：125 mg 1 日 1 回経口投与（スケジュール 3/1） 2013/09/26～2013/12/11 レトロゾール：2.5 mg 1 日 1 回経口投与 2013/09/26～2013/12/11
経過・処置	2013/09/26，進行乳癌に対しレトロゾール 2.5 mg および盲検下でパルボシクリブ 125 mg の経口投与を開始した。ベースライン時に，腹部・骨盤部コンピュータ断層撮影（CT）にて複数の骨転移が認められた。右仙骨後部および軟部組織に溶骨性の骨病変が顕著にみられていた。胸部 CT では胸部のリンパ節腫脹はみられなかった。ベースラインの胸部 X 線は不明，呼吸数は 20 であった。 2013/12/04，CT 血管造影にて，すりガラス様陰影を認めた（鑑別診断は実施せず）。 2013/12/10，サイクル 2 の期間中，持続する胸部圧迫感およびコントロール不良の仙骨痛のため，受診した。2013/12/04 の CT の結果を考慮し，同日入院となった。胸部，腹部，および骨盤部の CT 検査では，腹部および骨盤部に急性の所見はみられず，複数の腸管壁肥厚の消散が認められた。骨転移は安定していた。すりガラス様陰影は両肺の前方および上方にみられ，右肺がより明確な症状を呈しており，2013/12/10 を発現日として肺臓炎と診断した。なお，診断時に肺臓炎の症状として呼吸困難もあった。入院後，広域性抗生物質である oseltamivir および cefpodixime による治療を行った。疼痛に対して hydromorphone hydrochloride および自己調節鎮痛法（PCA）を開始し，肺臓炎に対して 2013/12/11～2014/01/03 に prednisone 60 mg を連日経口投与した。また，prednisone に加えて，肺臓炎に対して以下のステロイドを投与した；2013/12/12 hydrocortisone sodium succinate（静脈内投与，100 mg，8 時間ごと），2013/12/19～2014/01/03 methylprednisolone（筋肉内投与，80 mg，1 日 1 回），2013/12/13～2014/01/03 methylprednisolone（静脈内投与，60 mg，1 時間ごと），2013/12/26 levalbuterol（吸入，1.25 mg，1 日 1 回）。 2013/12/10 夜，酸素飽和度が 83%となり，酸素吸入を行った。軽度の好中球減少症を認め， 38°C の発熱がみられた。cefepime および azithromycin の投与を開始し，ステロイド剤の投与を継続した。 2013/12/11，骨スキャンにて，肋骨，鎖骨，胸骨，胸椎・腰椎椎体および右頭蓋冠に，多数の病変を認めた。パルボシクリブおよびレトロゾールの投与は同日を最終投与日として，中止した。 2013/12/12，気管支鏡検査にて，反応性の気管支上皮細胞および組織マクロファージ，急性および慢性の炎症を認めた。多核巨細胞はあまりみられず，抗酸菌陰性，グラム染色陰性，ウイルスによる細胞変性は認められなかった。回復は非常に遅かった。ニューモシスチス肺炎菌を含む感染検査では陰性であった。組織生検では炎症およびわずかな表皮ブドウ球菌が認められた。 2013/12/16，治験薬と関連のある未知・重篤の事象のため，盲検化コードを開鍵した。 2014/01/02，退院し，高度看護施設へ転院した。この時点でも 3L の酸素吸入が必要であった。疼痛は依然として残り，改善はみられなかった。血球減少はすべて安定または回復した。 2014/02/26，2 回目の気管支鏡検査にて中程度の表皮ブドウ球菌の増殖がみられ，培養でも陽性となった。

2014/02/28，理学療法および作業療法が依然として必要であり，リハビリテーション施設にて酸素吸入を行っていた。体力は低下し，衰弱していた。
2014/03/19，肺臓炎は依然として回復途中であった。2013/12 以降，CT は実施していない。
2014/05/01，疾患進行は認められなかった。

検査項目	基準値	2013/12/10
白血球数（× 10^3/mm^3）	4.8-10.8	1.2
赤血球数（× 10^6/mm^3）	4.2-5.4	2.86
ヘモグロビン（g/dL）	12.0-16.0	9.1
ヘマトクリット（%）	37.0-47.0	27.9
平均赤血球容積（FL）	81.0-99.0	97.6
平均赤血球ヘモグロビン（Pg）	27.0-31.0	31.8
平均赤血球ヘモグロビン濃度（g/dL）	32.0-36.0	32.6
赤血球分布幅（%）	11.5-14.5	18.2
血小板数（× 10^3/mm^3）	130-400	90
平均血小板容積（FL）	7.4-10.4	11.2
顆粒球（%）	42.2-75.2	86.6
リンパ球（%）	15.0-40.0	11.0
単球（%）	0.0-15.0	0.8
好酸球（%）	0.0-10.0	0.0
好塩基球（%）	0.0-0.8	0.8
未熟顆粒球（%）	0.0-0.4	0.8
顆粒球数（10^3/mm^3）	1.8-7.0	1.0
リンパ球数（10^3/mm^3）	1.6-3.7	0.1
単球数（× 10^3/mm^3）	0.0-1.6	0.0
好酸球数（× 10^3/mm^3）	0.0-0.7	0.0
好塩基球数（× 10^3/mm^3）	0.0-0.2	0.0
未熟顆粒球数（× 10^3/mm^3）	0.0-0.03	0.01

	血液ガス分析の結果を以下の表に示す。 パラメータ / 基準値 / 2013/12/11 / 12/12 pH / 7.350-7.450 / 7.418 / 7.444 二酸化炭素分圧（mmHg） / 35-60 / 38.5 / 35.2 酸素分圧（mmHg） / 80-100 / 52.5 / 70.8 重炭酸イオン（mEq/L） / 22.0-26.0 / 24.3 / 23.6 塩基過剰（単位不明） / -0.3-3.0 / -0.2 / -0.1 酸素飽和度（%） / 95-100 / 88.3 / 95 動脈血ガス（ABG）タイプ / - / O_2 Adjuncts / O_2 Adjuncts 吸入酸素濃度（%） / - / 40 / 40 ABG L/M / - / 5L/分 / - ABG DEL / - / N/C / - ABG site / - / LR / LR ABG コメント / - / Possible Mixed A/V / - 吸入酸素濃度（%） / - / 87.5 / 40 総ヘモグロビン濃度（g/dL） / 12.0-18.0 / 7.5 / 11.6 酸素飽和度（%） / 90-100 / 87.5 / 94.3 カルボキシヘモグロビン（% THGB） / - / 0.5 / 0.6 メトヘモグロビン（%） / - / 0.4 / 0.1 CO O_2 content（%Vol） / 15-23 / 9.3 / 15.4
治験担当医師の見解	治験薬と関連あり
治験依頼者の見解	治験薬と関連あり
病歴	骨転移
併用薬	granisetron

1.1.9. 被験者 ID 11421003（安全性参照番号：2014232686）

重篤な有害事象名（MedDRA 基本語）	深部静脈血栓症
性別・年齢・人種	女・85 歳・白人
治験薬投与量･投与経過	パルボシクリブ：125 mg 1 日 1 回経口投与（スケジュール 3/1） 2013/12/10～2015/09/01 レトロゾール：2.5 mg 1 日 1 回経口投与 2013/12/10～2015/09/01
経過・処置	2013/12/10，進行乳癌に対しレトロゾール 2.5 mg および盲検下でパルボシクリブ 125 mg の経口投与を開始した。 2014/02/18, サイクル 3 第 1 日目の受診時に左腕および右脚に腫れがみられた。デュプレックス超音波検査にて，右下肢膝窩静脈に深部静脈血栓症が認められた。左腕については，デュプレックス超音波検査は実施しなかった。同日から着圧ソックスの着用と，heparin-fraction/sodium salt 10000 IU/mL（1 日 1 回）の投与を開始した。 2014/02/26，心筋梗塞の除外診断のため心臓超音波検査を実施したが，検査結果は不明である。 2014/04/01，動脈性高血圧に対し amlodipine の経口投与を開始した。 2014/08/26，治験薬と関連のある未知・重篤の事象のため，盲検化コードを開鍵した。 2014/11/25，デュプレックス超音波検査を実施したところ，被験者は後遺症なく事象から回復した。同日，heparin-fraction/sodium salt の投与を中止した。 治験担当医師は，右下肢膝窩静脈の深部静脈血栓症を重篤な有害事象（医学的に重要な状態）と判断した。本事象に対し治験薬投与は変更しなかった。 症例についての意見：右下肢膝窩静脈の深部静脈血栓症は治験薬パルボシクリブの安全性参照文書には記載されておらず，本事象は企業評価に対して関連性がないとした。 悪性腫瘍により血栓塞栓症の発現リスクが増大するように，患者でも原疾患の進行乳癌により深部静脈血栓症が発現したと考えた。また，患者は高齢であり，凝固亢進状態および運動性の低下も本事象の発現に寄与した可能性も考えられる。
治験担当医師の見解	治験薬と関連あり
治験依頼者の見解	治験薬と関連なし
病歴	高血圧，高脂血症，疲労，骨転移
併用薬	denosumab，amlodipine besilate

1.1.10. 被験者 ID 11421010（安全性参照番号：2015169497）

重篤な有害事象名（MedDRA 基本語）	貧血，肺炎
性別・年齢・人種	女・78 歳・白人
治験薬投与量･投与経過	パルボシクリブ（スケジュール 3/1）：125 mg 1 日 1 回経口投与 2014/03/26～2015/05/15 レトロゾール：2.5 mg 1 日 1 回経口投与 2014/03/26～2015/05/15
経過・処置	2014/03/26，進行乳癌に対しレトロゾール 2.5 mg および盲検下でパルボシクリブ 125 mg の経口投与を開始した。 2015/05/15，肺炎，呼吸不全および貧血が発現し，同日入院した。入院直後から全身状態の悪化がみられ，C-反応性蛋白の増加とともに好中球減少症の増悪および呼吸困難を認めた。aspirin，diclofenac および enoxaparin の長期投与による出血はみられなかった。本事象発現前の直近の全血球数は赤血球数 2.0×10^{12}/L および白血球数 2.66×10^{9}/L であった。肺炎は好中球減少症および白血球減少症の増悪に関連すると報告された。同日実施した CT 検査の結果，両肺に小結節を認め，肺胞プロテアーゼ，間質性肺疾患，器質化肺炎および異型肺炎の鑑別診断により，慢性好酸球性肺炎と診断された。同日実施した胸郭 X 線にて肺炎の徴候を認めた。濃縮血液 2 パック，amoxicillin/clarithromycin および酸素 2L を投与した。本事象に対して，パルボシクリブおよびレトロゾールを休薬した。その後，投与は再開されなかった。 2015/05/16，胸郭 X 線にて両肺小結節が確認された。血液培養の結果は陰性であった。酸素を 3L に増やし，amoxicillin/clarithromycin を trimethoprim/sulfamethoxazole 320 mg 4 回／日に切り換えた。 患者は集中治療室に移された（日付不明）。 2015/05/17，6L の酸素吸入にもかかわらず酸素飽和度は 92%であった。 tazobactam/piperacillin，eusaprim および clarithromycin を投与した。 2015/05/18，気管支鏡検査にて気管支内に炎症を認め，気管支肺胞洗浄検査にてカンジダ・アルビカンス陽性，ニューモシスチス・ジロヴェチ陽性（PCR）および単純ヘルペスウイルス 1 陽性（PCR）が確認された。入院前に，気道感染（呼吸困難以外の症状を認めず）のため，数日間 amoxicillin/clavulanate を投与した。また，tazobactam/piperacillin，trimethoprim/sulfamethoxazole および methylprednisolone（2 × 40 mg）を投与した。 2015/05/20，2015/05/21，2015/05/22 および 2015/05/23，胸部 X 線にて両肺の肥厚および左肺に胸水の貯留が確認された。 2015/05/20，tazobactam/piperacillin，clindamycin，primaquine および methylprednisolone を投与した。 2015/05/22，meropenem，vancomycin，clindamycin，primaquine および methylprednisolone を投与した。 2015/05/23，肺炎および呼吸不全のため集中治療室にて死亡が確認された。剖検は実施されなかった。貧血について，重篤と判断した基準は入院のみであった。2015/05/22 にグレード 3 の貧血が発現したが，2015/05/23 には回復した。 2015/05/28，治験薬と関連のある未知の重篤な事象のため，盲検化コードを開鍵した。

	検査項目 / 基準値 / 2015/05/15 / 05/16 / 05/17 / 05/19 / 05/22 / 05/23 白血球数（× 10^9/L） / - / 2.66 / - / - / 0.57 / - / 0.18 赤血球数（× 10^{12}/L） / 3.90-5.60 / 2.08 / - / - / - / - / - ヘモグロビン（g/dL） / 16.0-12.0 / 7.3 / 9.9 / - / - / 7.1 / 9.1 好中球数（× 10^9/L） / - / 2.5 / - / - / 0.4 / - / - CRP（mg/L） / 5.0 / 142.2 / - / - / - / - / 360.3 総肺気量（L） / - / 2 / 3 / 6 / - / - / -
治験担当医師の見解	治験薬と関連あり
治験依頼者の見解	治験薬と関連あり
病歴	高コレステロール血症，高血圧，高脂血症，末梢静脈疾患，肺塞栓症，痛風，気管支炎，肺転移，縦隔リンパ節腫脹
併用薬	fenofibrate，rutoside，altizide/spironolactone，carvedilol，acetylsalicylic acid，calcium denosumab，alizapride，ranitidine hydrochloride，enoxaparin sodium，methylprednisolone，diclofenac sodium，amoxicillin/clavulanate potassium

1.1.11. 被験者 ID 11451002（安全性参照番号：2015246060）

重篤な有害事象名（MedDRA 基本語）	発熱性好中球減少症
性別・年齢・人種	女・45 歳・白人
治験薬投与量･投与経過	パルボシクリブ（スケジュール 3/1）：125 mg 1 日 1 回経口投与 2014/04/01～2015/07/22, 100 mg 1 日 1 回経口投与 2015/07/23～2016/02/22 レトロゾール：2.5 mg 1 日 1 回経口投与 2014/04/01～2016/02/26
経過・処置	2014/04/01，進行乳癌に対しレトロゾール 2.5 mg の経口投与および盲検下でパルボシクリブ 125 mg の経口投与を開始した。 2015/07/17，38.8 ℃ の発熱が認められたため，同日および翌日に ibuprofen 200 mg 1 錠と metamizole sodium 500 mg 1/2 錠をそれぞれ経口投与した。また，下痢（グレード 1）も認められた。 2015/07/18，入院した。臨床検査にて好中球減少症（グレード 3）が認められ（白血球 1.47×10^9/L 好中球数 0.93×10^9/L），血小板数は 110×10^9/L（グレード 1）であった。発熱性好中球減少症（事象発現日：2015/07/17）を重篤な有害事象として報告した。 2015/07/18～2015/07/21，filgrastim 48 million IU を皮下投与した。 2015/07/18～2015/07/22，抗生物質として metamizole 500 mg の静脈内投与（1 日 2 回）および ceftriaxone 2 g（1 日 1 回）の投与を受けた。便細菌検査の結果は報告されていない。不明日，盲検化コードを開鍵した。 2015/07/22，本事象は回復し，同日退院となった。 2015/07/23，パルボシクリブの投与量を 100 mg に減量して投与再開した。レトロゾールの投与量は変更しなかった。
治験担当医師の見解	治験薬と関連あり
治験依頼者の見解	治験薬と関連あり
病歴	骨転移
併用薬	特になし

1.1.12. 被験者 ID 11451003（安全性参照番号：2015217034）

<table>
<tr><td>重篤な有害事象名
（MedDRA 基本語）</td><td>急性腎不全</td></tr>
<tr><td>性別・年齢・人種</td><td>女・63 歳・白人</td></tr>
<tr><td>治験薬投与量･投与経過</td><td>パルボシクリブ（スケジュール 3/1）：125 mg 1 日 1 回経口投与 2014/05/13～2015/06/29
レトロゾール：2.5 mg 1 日 1 回経口投与 2014/05/13～2015/07/22</td></tr>
<tr><td>経過・処置</td><td>2014/05/13，進行乳癌に対しレトロゾール 2.5 mg の経口投与および盲検下でパルボシクリブ 125 mg の経口投与を開始した。
2015/06/22，急性腎機能障害が発現した。血液検査にてカルバミドおよびクレアチニンが急増しており，腎機能低下が疑われたため eGFR を評価した。その結果，eGFR の低下（グレード 3）および高カリウム血症（グレード 1）がみられた。2015/06/24，入院した。悪心，嘔吐，下痢，経口摂取の減少などは認められなかった。その他に自覚症状について特に訴えはなかった。点滴と強制利尿にて腎機能改善を図り，治験実施計画書に従い治験薬を休薬した。
2015/06/30，体調が良好なため退院した。
2015/07/14，治験薬と関連のある未知の重篤な有害事象のため，盲検化コードを開鍵した。腎機能は回復傾向であったが（2015/06/22~2016/06/26：グレード 3，2016/06/27~：グレード 2），回復には至らなかった。
2015/07/22，パルボシクリブおよびレトロゾールの投与を中止した。パルボシクリブおよびレトロゾールの最終投与日は，それぞれ 2015/06/24 および 2015/07/22 であった。
治験担当医師は，有害事象共通用語規準（CTCAE）v4.0 に基づき，本事象による入院および本事象に対する治療を踏まえてグレード 3 と判定したが，クレアチニンの上昇は基準値上限の 3 倍には満たなかった。
<table>
<tr><th>検査項目</th><th>基準値</th><th>2015/6/22</th><th>06/24</th><th>06/26</th><th>06/27</th><th>06/30</th><th>07/07</th><th>07/14</th></tr>
<tr><td>クレアチニン（μmol/L）</td><td>53-106</td><td>198</td><td>208</td><td>148</td><td>135</td><td>113</td><td>118</td><td>128</td></tr>
<tr><td>尿素（mmol/L）</td><td>2.9-11.1</td><td>10.9</td><td>12.9</td><td>7.0</td><td>5.8</td><td>3.9</td><td>4.9</td><td>6.6</td></tr>
<tr><td>eGFR（mL/分）</td><td>＞60</td><td>24*</td><td>20.9</td><td>30.9</td><td>34.5</td><td>42.2</td><td>43</td><td>36.5</td></tr>
<tr><td>ナトリウム（mmol/L）</td><td>136-145</td><td>139</td><td>136</td><td>135</td><td>140</td><td>142</td><td>139</td><td>140</td></tr>
<tr><td>カリウム（mmol/L）</td><td>3.5-5.2</td><td>5.8</td><td>5.2</td><td>4.5</td><td>5.1</td><td>4.8</td><td>5.3</td><td>6.2</td></tr>
</table>
*単位：24 mL/min/1.73 m^2

治験担当医師は，急性腎不全とパルボシクリブには合理的な因果関係があるが，レトロゾール，治験手順および併用薬との関連はないと判断した。
治験依頼者は，急性腎不全はパルボシクリブ，レトロゾールおよび治験手順との関連はないと判断した。本事象発現の約 1.5 ヵ月前から腎機能障害が認められており，合併症である腹水および利尿剤による治療により体液量が減少し，症状を増悪させた可能性があると考える。</td></tr>
<tr><td>治験担当医師の見解</td><td>治験薬と関連あり</td></tr>
<tr><td>治験依頼者の見解</td><td>治験薬と関連なし</td></tr>
<tr><td>病歴</td><td>腹水，腎機能障害</td></tr>
<tr><td>併用薬</td><td>pantoprazole，furosemide，spironolactone，clindamycin hydrochloride</td></tr>
</table>

1.1.13. 被験者 ID 11621007（安全性参照番号：2014207113）

<table>
<tr><td>重篤な有害事象名
（MedDRA 基本語）</td><td>発熱性好中球減少症</td></tr>
<tr><td>性別・年齢・人種</td><td>女・37 歳・白人</td></tr>
<tr><td>治験薬投与量･投与経過</td><td>パルボシクリブ（スケジュール 3/1）：125 mg 1 日 1 回経口投与 2013/10/31～2013/12/27, 100 mg 1 日 1 回経口投与 2013/12/28～2015/03/16
レトロゾール：2.5 mg 1 日 1 回経口投与 2013/10/31～2015/03/23</td></tr>
<tr><td>経過・処置</td><td>2013/10/31，進行乳癌に対しレトロゾール 2.5 mg の経口投与および盲検下でパルボシクリブ 125 mg の経口投与を開始した。
2014/07/06 を発現日として発熱性好中球減少症が報告された。
2014/07/07，前夜より 39°C 前後の発熱がみられ，救急診療を受診した。輸液および piperacillin/tazobactam を静脈内投与した。2014/07/07～2014/07/08 の期間，発熱性好中球減少症に対して filgrastim 300 mg を皮下投与した。グレード 3 の好中球数減少は発熱性好中球減少症の症状であると考えられた。同日，clavulin 875 mg（1 日 2 回経口投与）を 7 日分処方され，退院した。事象が継続したのは 1 日のみで，救急診療滞在中に再発は見られず，2014/07/07 に本事象は回復したと判断された。
2014/07/08，経過観察のため治験担当医師を受診し，filgrastim を投与した。発熱と悪寒は回復し，再発は認められなかった。
2014/07/09，臨床検査にて好中球絶対数が基準値範囲内となったため，2014/07/10 から次サイクルを開始することとした。パルボシクリブおよびレトロゾールいずれの投与量も変更せず継続することとなった。なお，2014/06/30 にパルボシクリブの 21 日間の投与期間が終了し，2014/07/01 から 7 日間の休薬期間に入っていたため，本事象発現時にパルボシクリブは休薬していた。

<table>
<tr><th>検査項目</th><th>基準値</th><th>2014/07/06</th><th>07/07</th></tr>
<tr><td>好中球絶対数（× 10^9/L）</td><td>1.70-7.30</td><td>0.97</td><td>0.58</td></tr>
<tr><td>白血球数（× 10^9/L）</td><td>4.0-11.0</td><td>1.5</td><td>1.0</td></tr>
</table>
</td></tr>
<tr><td>治験担当医師の見解</td><td>治験薬と関連あり</td></tr>
<tr><td>治験依頼者の見解</td><td>治験薬と関連あり</td></tr>
<tr><td>病歴</td><td>甲状腺機能亢進症，骨痛，疲労，単純ヘルペス，貧血，便秘，筋肉痛，うつ病，片頭痛，ほてり，腟乾燥，顎関節機能不全，頭痛，口内乾燥，不眠症，口腔粘膜炎，末梢性ニューロパチー</td></tr>
<tr><td>併用薬</td><td>aciclovir，oxycodone，levothyroxine sodium，tramadol hydrochloride，denosumab，docusate sodium，macrogol，paracetamol，ibuprofen，carbomer/glycerol/paraffin/liquid/polycarbophil, fish oil，diphenhydramine hydrochloride</td></tr>
</table>

1.1.14. 被験者 ID 12131001（安全性参照番号：2014120831）

重篤な有害事象名（MedDRA 基本語）	急性腎不全，貧血
性別・年齢・人種	女・81 歳・白人
治験薬投与量･投与経過	パルボシクリブ（スケジュール 3/1）：125 mg 1 日 1 回経口投与 2013/11/14～2014/01/15，100 mg 1 日 1 回経口投与 2014/01/16～2014/04/23 レトロゾール：2.5 mg 1 日 1 回経口投与 2013/11/14～2014/05/22
経過・処置	2013/11/14，進行乳癌に対しレトロゾール 2.5 mg の経口投与および盲検下でパルボシクリブ 125 mg の経口投与を開始した。 2014/04/03, 患者から右鎖骨の痛みおよび鎖骨上の膨満の訴えがあった。担当医によると，患者の気分は優れており，発熱，悪寒，出血，悪心，嘔吐，ほてり，便秘は認められなかった。また患者によると，しばらく水分摂取量が少なかったとのことであった。同日の臨床検査でクレアチニン値が 1.4 に増加していたため，zoledronic acid および輸液 1L を静脈内投与した（クレアチニン上昇を脱水症状によるものと判断された）。同日の血圧は 112/51，心拍は 73 であり，降圧剤は調整されなかった。汎血球減少傾向が認められたため，2014/04/11 に全血球数を再度検査するよう医師が手配した。 2014/04/06，血圧 148/61，心拍 82 であった。 2014/04/10，臨床検査の予約のため来院し，2014/04/03 からサイクル 6 を開始して以降，めまい，疲労感および脚の脱力感があることを訴えた（いずれも以前のサイクルから同様の症状がみられていた）。 2014/04/11，臨床検査のため来院し，新たな症状はないものの同様の症状が続いていた。体位はゆっくり変えること，また水分摂取量を増やすよう指導した。患者によると，下肢の浮腫や息切れはないとのことであった。 2014/04/29，サイクル 7 の画像検査［胸部・腹部・骨盤部のコンピュータ断層撮影（CT），骨スキャン，単純 X 線］のため来院したが，気分不良のため，サイクル 7 の診察日（予定日：2014/05/01）を同日に早めたいことを希望した。患者によると，浮動性めまい，疲労の増大，気力低下，食欲減退および悪心が 4 日間継続しており，1 日につき 950 mL 程度の水分しか摂取していないとのことであった。血圧 133/65，心拍 78 であった。体重が減少し，移動に車椅子が必要であった。パフォーマンス・ステータスは 1 から 2 へ悪化していた。顔色が悪く，1 日中寝たきりで外出もしていないとのことであった。断続的な悪心があり，サイクル 7 の胸部・腹部・骨盤部 CT のため，静注および経口造影剤としてバリウムを投与した際に嘔吐した。同日の CT および骨スキャンでは，病状は安定しており，特に明確な進行は認められなかった。しかしながら，臨床検査の結果，貧血と腎機能低下が認められたため入院し（入院日は不明），輸血および輸液を施行し臨床検査値をモニタリングすることとなった。同日，赤血球 2 単位を注入したところ，ヘモグロビン値は上昇した。また，輸液の静脈内投与を開始し，入院中水分補給を少しずつ進め腎機能は緩やかな回復がみられた。これらの事象を急性腎不全（グレード 3）および貧血（グレード 3）として報告した。その他の事象として，同日に咳嗽が悪化した。患者には慢性咳嗽および喘息があり，病院医師はその悪化を認め，肺炎および喘息を疑った。 azithromycin 500 mg（2014/04/29 に 1 回静注，その後は経口投与），ceftriaxone 2 g（24 時間ごと，静注）および guaifenesin 600 mg（1 日 2 回，経口）の投与を開始し，2014/05/06 まで継続した。

	2014/04/29，本事象の被疑薬とされた併用薬 irbesartan を中止した。 2014/04/30，貧血はグレード 3 からグレード 2 に改善した（グレード 2 の貧血は死亡時まで継続していた）。同日，尿路感染を認めた。尿培養にて，100000 cfu/mL 以上の肺炎桿菌を認めた。 脱力感および錯乱がみられた。錯乱は尿路感染によるものと判断された。 2014/05/01，一過性脳虚血発作（TIA）の検査のため頭部 CT を実施した結果，前回の結果（2009/11/27）と有意な変化は認められなかった。症状の原因として，原疾患，感染，腎不全が考えられた。事象発現前と同様，acetylsalicylic acid 1 mg（1 日 1 回）の投与を継続した。同日，発語が不明瞭となり，錯乱のほか視覚的な変化および低カルシウム血症も認められた。 2014/05/03，低カルシウム血症に対して calcium gluconate の静脈内投与を開始し， 2014/05/05 まで継続した。同日，低カリウム血症が認められた。 2014/05/04, 低カリウム血症に対して potassium chloride SA 経口投与を開始し，2014/05/06 まで継続した。同日，右腕および肘が腫れ，腕の上端の打撲が認められた。痛みはなく，可動域も正常範囲内であった。深部静脈血栓症（DVT）の除外診断のため，超音波検査を実施した。その結果，右上腕に表在性血栓性静脈炎が認められたが，急性の深部静脈血栓症は認められなかった。acetylsalicylic acid の投与を継続した。 2014/05/05，治験薬と関連のある未知・重篤の事象のため，盲検下コードを開鍵した。 2014/05/06，脱力感，錯乱および尿路感染は回復した。同日，退院して介護施設に転院したが，急性腎不全は回復途中であった。疲労，呼吸困難，咳嗽および食欲減退は継続していた。移動には介助が必要であった。同日，パルボシクリブの投与中止を決定した。レトロゾールの投与について変更はなかった。 2014/05/14，低カルシウム血症，血栓性静脈炎および咳嗽は軽快した（酸素は要）。低カリウム血症より回復した（回復日は不明）。 2014/05/22，レトロゾールの投与を中止した（最終投与日は 2014/05/22）。 2014/05/23，在宅ホスピスのため退院した。 2014/05/29，治験を中止した。 2014/06/06，在宅ホスピスでの介護を継続していた。臨床検査値の結果，ならびに輸液および輸血が不要であったことを考慮すると，急性腎不全はグレード 3 からグレード 2 に改善したと考えられる。 治験担当医師は，急性腎不全とパルボシクリブ，irbesartan および治験手順（CT スキャンのため，絶食下でバリウムを経口投与したことによる脱水症状）には合理的な因果関係があると判断した。また，急性腎不全はレトロゾールとの関連はないと判断した。 治験担当医師は，貧血とパルボシクリブには合理的な因果関係があるが，レトロゾール，irbesartan，併用薬および治験手順との関連はないと判断した。 治験依頼者は，急性腎不全とパルボシクリブおよびレトロゾールに合理的な関連はないと判断した。合併症である高血圧は腎不全の重要なリスク因子であるとともに，irbesartan を含むアンジオテンシン受容体拮抗薬への長期曝露と腎機能障害の関連性はよく知られている。水分摂取が不十分であったこと（バリウム投与後の悪心および嘔吐による）および感染症が併発していたことが，腎機能障害のきっかけとなった可能性はある。造影剤の静脈内投与が急性腎障害の原因となった可能性も否定できない。補液および感染症の管理により，腎機能が改善したことは注目すべきである。

<table>
<tr><td></td><td>治験依頼者は，パルボシクリブの安全性プロファイルを考慮し，貧血はパルボシクリブと関連ありと判断した。合併症である鉄欠乏性貧血の寄与も考えられる。貧血はレトロゾール，irbesartan および治験手順と関連はないと判断した。

<table>
<tr><th>検査項目</th><th>基準値</th><th>2014/04/29</th><th>04/30</th><th>05/01</th><th>05/02</th><th>05/03</th><th>05/04</th></tr>
<tr><td>血清クレアチニン（mg/dL）</td><td>0.4-1.3</td><td>5.5</td><td>5.2</td><td>4.6</td><td>4.2</td><td>4.0</td><td>3.6</td></tr>
</table>
<table>
<tr><th>検査項目</th><th>基準値</th><th>05/05</th><th>05/06</th></tr>
<tr><td>血清クレアチニン（mg/dL）</td><td>0.4-1.3</td><td>3.2</td><td>3.0</td></tr>
</table>
<table>
<tr><th>検査項目</th><th>基準値</th><th>2014/04/29</th><th>04/30</th><th>05/06</th></tr>
<tr><td>ヘモグロビン（g/dL）</td><td>11.8-15.5</td><td>8.5</td><td>10.6</td><td>9.2</td></tr>
<tr><td>白血球（× 10^3/mm^3）</td><td>3.8-11.0</td><td>2.2</td><td>2.7</td><td>2.9</td></tr>
<tr><td>赤血球（× 10^6/mm^3）</td><td>3.70-5.20</td><td>2.44</td><td>3.22</td><td>2.79</td></tr>
<tr><td>ヘマトクリット（%）</td><td>35.0-46.0</td><td>25.3</td><td>30.9</td><td>27.1</td></tr>
<tr><td>MCV（fL）</td><td>80-100</td><td>103.7</td><td>-</td><td>97.1</td></tr>
<tr><td>RDW（%）</td><td>-</td><td>19.7</td><td>20.8</td><td>19.0</td></tr>
<tr><td>血小板（× 10^3/mm^3）</td><td>140-450</td><td>91</td><td>74</td><td>90</td></tr>
<tr><td>好中球絶対数（× 10^3/mm^3）</td><td>1.8-8.0</td><td>1.3</td><td>-</td><td>1.5</td></tr>
<tr><td>リンパ球絶対数（× 10^3/mm^3）</td><td>1.1-4.0</td><td>0.7</td><td>0.5</td><td>0.6</td></tr>
<tr><td>未熟顆粒球（%）</td><td>0.0-0.5</td><td>-</td><td>-</td><td>2.0</td></tr>
<tr><td>カリウム（mEq/L）</td><td>3.5-5.2</td><td>-</td><td>5.4</td><td>3.7</td></tr>
<tr><td>ナトリウム（mEq/L）</td><td>137-147</td><td>133</td><td>-</td><td>138</td></tr>
<tr><td>重炭酸塩（mmol/L）</td><td>23-33</td><td>12</td><td>11</td><td>-</td></tr>
<tr><td>塩化物（mEq/L）</td><td>98-110</td><td>-</td><td>112</td><td>-</td></tr>
<tr><td>BUN（mg/dL）</td><td>5-26</td><td>58</td><td>56</td><td>29</td></tr>
<tr><td>カルシウム（mg/dL）</td><td>8.5-10.5</td><td>-</td><td>-</td><td>7.9</td></tr>
<tr><td>eGFR（mL/min/1.73 m^2）</td><td>>60</td><td>7</td><td>8</td><td>15</td></tr>
</table>
</td></tr>
<tr><td>治験担当医師の見解</td><td>治験薬と関連あり（急性腎不全，貧血）</td></tr>
<tr><td>治験依頼者の見解</td><td>治験薬と関連なし（急性腎不全）
治験薬と関連あり（貧血）</td></tr>
<tr><td>病歴</td><td>喘息，慢性閉塞性肺疾患，背部痛，難聴，高血圧，高脂血症，痔核，ビタミン B12 欠乏性貧血，鉄欠乏性貧血，不安，呼吸困難，白内障，白内障手術，変形性関節症，骨粗鬆症，関節痛，下痢，咳嗽，労作性呼吸困難，疲労，悪心，筋骨格痛，骨痛</td></tr>
<tr><td>併用薬</td><td>paracetamol，salbutamol，acetylsalicylic acid，atorvastatin，benzonatate，calcium carbonate/colecalciferol，carvedilol，cyanocobalamin，fluticasone propionate/salmeterol xinafoate，gabapentin，dextromethorphan hydrobromide/ethanol/guaifenesin/hydromorphone hydrochloride，ipratropium bromide，ipratropium bromide/salbutamol sulfate，lorazepam，methylphenidate hydrochloride，prochlorperazine edisylate，senna</td></tr>
</table>

1.1.15. 被験者 ID 12281001（安全性参照番号：2014122050）

<table>
<tr><td>重篤な有害事象名
（MedDRA 基本語）</td><td>発熱性好中球減少症</td></tr>
<tr><td>性別・年齢・人種</td><td>女・58 歳・白人</td></tr>
<tr><td>治験薬投与量･投与経過</td><td>パルボシクリブ（スケジュール 3/1）：125 mg 1 日 1 回経口投与 2014/02/21～2014/03/20,
100 mg 1 日 1 回経口投与 2014/03/21～2016/02/03
レトロゾール：2.5 mg 1 日 1 回経口投与 2014/02/21～2016/02/10</td></tr>
<tr><td>経過・処置</td><td>2014/02/21，進行乳癌に対しレトロゾール 2.5 mg の経口投与および盲検下でパルボシクリブ 125 mg の経口投与を開始した。
定期診察にて特に訴えはなく，身体所見にも変化はみられなかったが，臨床検査にて白血球減少症および好中球減少症（いずれもグレード 4）が認められた。
2014/03/07，発熱性好中球減少症と診断された。
2014/03/08 夜，戦慄に続き 39.0°C の発熱が発現した。paracetamol 500 mg を服用し，解熱した。
2014/03/10，解熱したものの戦慄が継続したため，近医の救急診療を受診した。胸部 X 線を施行したが肺炎は認められず，前回（2013/11/11）の結果からも変化はなかった。身体所見も問題なかった。診療医から電話にて治験担当医師に連絡し，グレード 4 の白血球減少症および好中球減少症のため，パルボシクリブの投与を中断した。予防的投与として，amoxicillin trihydrate/clavulanate potassium 2 x 875 mg を開始した。レトロゾールの投与について変更はなかった。
2014/03/21，定期診察にて全身状態は良好，主訴もなく，発熱もなかった。白血球減少症および好中球減少症はいずれもグレード 1 であり，発熱性好中球減少症は回復したと判断した。同日，パルボシクリブの投与量を 100 mg に減量して投与再開した。

<table><tr><td></td><td>基準値</td><td>2014/03/07</td><td>03/10</td><td>03/21</td></tr><tr><td>白血球数（× 10^9/L）</td><td>4.0-10.0</td><td>0.9</td><td>0.60</td><td>3.23</td></tr><tr><td>好中球数（× 10^9/L）</td><td>2.04-7.5</td><td>0.41</td><td>0.2</td><td>2.11</td></tr><tr><td>血小板数（× 10^9/L）</td><td>120-350</td><td>195</td><td>130</td><td>-</td></tr></table></td></tr>
<tr><td>治験担当医師の見解</td><td>治験薬と関連あり</td></tr>
<tr><td>治験依頼者の見解</td><td>治験薬と関連あり</td></tr>
<tr><td>病歴</td><td>脳血管発作，高血圧，静脈瘤，静脈瘤手術，子宮摘出，両側卵巣摘出術，子宮平滑筋腫，</td></tr>
<tr><td>併用薬</td><td>acetylsalicylic acid，diosmin/hesperidin，indapamide，atorvastatin calcium，betahistine</td></tr>
</table>

1.1.16. 被験者 ID 12291001（安全性参照番号：2014036526）

重篤な有害事象名（MedDRA 基本語）	間質性肺疾患
性別・年齢・人種	女・70 歳・白人
治験薬投与量･投与経過	パルボシクリブ（スケジュール 3/1）：125 mg 1 日 1 回経口投与 2013/10/18～2016/02/24, レトロゾール：2.5 mg 1 日 1 回経口投与 2013/10/18～2016/02/26
経過・処置	2013/10/18，進行乳癌に対しレトロゾール 2.5 mg の経口投与および盲検下でパルボシクリブ 125 mg の経口投与を開始した。 2014/01/08，CT にて薬剤誘発性の間質性肺疾患／肺線維症が認められた。症状として呼吸困難があった。投与開始前（2013/09/24）に実施した CT で肺の腺維化がみられたが，以前に実施した放射線療法との関連は不明であり，また肺の腺維化に対する治療も行われていなかった。本事象は，肺の線維構造の変化による肺線維症の悪化と判断された。 2014/02/13，治験薬と関連のある未知・重篤の事象のため，盲検化コードを開鍵した。 2014/02/21，肺機能検査の結果，異常は認められなかった。 2014/02/26，CT にて間質性肺疾患が安定していることが確認された。 2014/03/05，白血球数は 2.9 g/L（基準値：4-9 g/L）であった。自己免疫検査，感染検査，培養，C-反応性蛋白検査は実施しなかった。 2014/03/21，肺機能検査の結果，前回（2014/02/21）の検査から変化はなかった。 2014/04/09，CT にて，前回（2014/01/08 および 2014/02/26）からの変化はみられなかった。肺生検および動脈血ガス検査は実施しなかった。本事象に対し，パルボシクリブおよびレトロゾールの投与は変更しなかった。肺線維症の悪化に対し，治療は不要であった。 2014/12/17，間質性肺疾患から回復した。
治験担当医師の見解	治験薬と関連あり
治験依頼者の見解	治験薬と関連あり
病歴	高血圧，甲状腺障害，骨転移，腫瘍疼痛，憩室炎，肺線維症，口腔ヘルペス，呼吸困難，疲労，鼻出血
併用薬	zoledronic acid，tramadol hydrochloride，levothyroxine sodium

1.1.17. 被験者 ID 12311006（安全性参照番号：2015162163）

重篤な有害事象名（MedDRA 基本語）	便秘，大腸閉塞
性別・年齢・人種	女・67 歳・白人
治験薬投与量･投与経過	パルボシクリブ（スケジュール 3/1）：125 mg 1 日 1 回経口投与 2014/02/13～2015/07/08，100 mg 1 日 1 回経口投与 2015/07/09～2015/07/29 レトロゾール：2.5 mg 1 日 1 回経口投与 2014/02/13～2016/02/26
経過・処置	2014/02/13，進行乳癌に対しレトロゾール 2.5 mg の経口投与および盲検下でパルボシクリブ 125 mg の経口投与を開始した。 2014/10/10，便秘（グレード 1）が発現し，下剤を適宜投与した。 2015/04/09，市中肺炎が発現し，doxycycline 100 mg の経口投与（1 日 2 回）を開始した。 2015/04/15，気分は良く，咳嗽も改善がみられた。バイタルも安定しており，発熱はなく，体調は安定していた。しかしその後，発熱が発現し継続したため，近医の感染症緊急診療を受診した。なお，インフルエンザおよび肺炎球菌の予防接種は受けており，直近の旅行歴もなかった。食欲減退および急激な体重減少がみられた。発熱のため救急診療を数回受診したものの，好中球数の減少はみられなかった。血液培養は陰性，白血球 8.5，好中球 7.2，クレアチニン 102（単位不明）であった。 感染症専門医による診察でも感染部位は両肺を除いて特定されず，ウイルス感染後の続発性細菌性肺炎と診断された。治験薬と併用禁止の経口抗生物質が多いため, 外来で 5 日間, ceftriaxone を静脈内投与した。発熱は改善したが，食欲が低下し，便秘が悪化した。 2015/04/23，入院を要する重篤な便秘（グレード 2）および大腸閉塞が認められた。 2015/04/23～2015/04/26 に，便秘に対して lactulose 30 mL の経口投与（1 日 2 回）を，2015/04/27 以降は glycerol 坐薬 1 錠を必要に応じて投与した。 2015/04/27，感染症専門医を再受診した。発熱の再発はなく，鼻漏はあるものの咳嗽はほぼ回復した。呼吸困難はみられず，呼吸音は正常，白血球正常，好中球 4.9，クレアチニン 84 であった。しかしながら，C-反応性蛋白が 169 mg/L と高く，以前の検査値（2015/04/22，105 mg/L）からさらに上昇していた。感染症専門医による診察の結果，ceftriaxone 投与をさらに 2 日間継続した。尿中には大腸菌コロニーが 15×10^6 観察された。 2015/04/29 以降は必要に応じて phosphoric acid sodium/sodium phosphate dibasic（浣腸液），2015/04/29～2015/05/04 は senna alexandrina 1～2 単位（1 日 2 回，頓服），2015/04/30 は phosphoric acid sodium/sodium phosphate dibasic（浣腸液）を 1 回，2015/05/01～2015/05/02 は citric acid，magnesium oxide，および sodium picosulfate 1 包（1 日 1 回）を，2015/05/04 以降は bisacodyl 2 単位（1 日 1 回）を投与した。 2015/04/30，ひどい便秘が続いたため，救急診療に受診し X 線（腹部・3 方向）を実施したが，大腸のループ部分に拡張はみられず，有意な液面像もみられなかった。大腸に大量の便がたまっており，医師は便秘と判断した。症状は継続し，非常に緩い下痢が続いたが，少量であった。患者には腹部に大量の便がたまっている感覚があった。浣腸の効果がみられなかったため，sodium picosulfate が処方され，帰宅した。sodium picosulfate を 2 度服用し，症状はいくらか改善された。 2015/05/01，パルボシクリブ投与を中断した。 2015/05/08，X 線（胸部および腹部・3 方向）を再度実施したところ，肺炎からの回復が認められた。大腸には便が中等度たまっていたが，大腸のガス像に異常はみられず，フ

	リーエアーはみられなかった。救急診療にて浣腸を 1 回受けたが，大きな改善はみられなかった。 2015/05/10，緊急診療を再受診し，腹部・骨盤部の CT スキャンを施行したところ，大腸は拡散的に水分で満たされ，S 状結腸は 6.2 cm にやや拡張していた。遠位 S 状結腸および直腸に 10～15 cm の腸壁肥厚，ならびに管腔にやや狭窄が認められた。以前この部分でみられた憩室は画像で確認できなかった。フリーエアーは認められず，その他特に有意な所見はなかった。ヘモグロビンは 102 g/L（基準値：115-160）および C-反応性蛋白は 66.1 mg/L（基準値：7.5 mg/L 以下）であった。同日実施した大腸内視鏡検査にて閉塞がみられ，20 cm 以上進めなかった。直腸に異常はなく，直腸近位部にやや浮腫と紅斑がみられた。同日，入院となった。 2015/05/12，外科へ相談し，S 状結腸鏡検査を実施した。その結果，S 状結腸 20 cm に著しい狭窄と，その周辺粘膜に軽い浮腫と紅斑が認められた。狭窄周辺から組織を採取したが，緊急の外科的処置のため，患者は他院へ紹介された。なお，S 状結腸の狭窄は，胃内視鏡でも通過できないほどであった。 2015/05/13，腸閉塞の手術を行った。開腹し，腸膀胱瘻除去，膀胱瘻修復，一孔性結腸瘻造設による直腸 S 状部切除，および右半結腸切除を施行した。腹腔内には多量の濁った液体がみられた。大腸は全体的に骨盤方向へ膨張し，骨盤部へ下垂した回腸端部のループを含め膀胱部分に癒着していた。これらを動かすことは可能であったが，明らかに膀胱に癒着していることを考慮し，回腸末端と近位の盲腸を切除することとした。骨盤内では，S 状結腸を含めて癒着した塊があり，腸膀胱瘻がみられた。この塊は切除したが，近位の大腸下垂と炎症を考慮し，吻合することはできなかった。腹部を生理食塩水で洗浄し，回腸末端と上行結腸を側側吻合し，また左下腹部に結腸瘻造設を実施した。手術前後に抗生物質を投与した。 便秘の解消および大腸閉塞からの回復は 2015/05/13 と報告された。 2015/05/15，入院中に手持ちのレトロゾールがなくなったため，休薬した。 2015/05/20，退院した。患者によると，術後経過良好であり，食欲も戻り食事もよく摂取しているとのことであった。腸切除術後，病理診断を実施した結果，癌は認められず，乳癌からの転移または原発性の大腸癌ではなかった。治験担当医師によると，病状は非常に複雑であった。膿瘍の形成および漿膜の癒着を伴う回腸憩室性疾患であることは確かだが，虫垂は正常であった。明らかな回盲部粘膜の狭窄が認められたが，病因は不明であった。また，S 状結腸を含む憩室性疾患が認められ，狭窄，膿瘍形成および漿膜の癒着を合併していた。炎症性腸疾患は認められず，狭窄の根拠にはならなかった。回盲弁部の狭窄は 0.7 cm であった。直腸 S 状部の狭窄は 1 cm であり，狭窄は 5 cm の範囲にわたっていた。連続切片により憩室性疾患および壁面の硬化が認められたが，腫瘤および悪性腫瘍はみられなかった。寄生生物および肉芽腫はみられなかった。狭窄部位の筋固有層では平滑筋の肥大および線維化が認められたが，血管炎，びらんおよび潰瘍はみられず，虚血部位もみられなかった。病理医の見解としては，病因学的な観点から上記の所見をどのように結びつければよいか不明とのことであった。 2015/05/21，レトロゾールを投与再開した。治験担当医師としては，重篤な有害事象の発現に対してレトロゾールを休薬する意志はなかったため，本事象に対するレトロゾールの処置は変更なしとした。 2015/06/03，経過観察のため外科を受診した。

	2015/06/23，手術から十分に回復し，手術後の感染リスクを回避するため，追加で 10 日経過観察することとした。 2015/06/29，治験薬と関連のある未知・重篤の事象のため，盲検化コードを開鍵した。 2015/07/08，パルボシクリブの投与量を 100 mg に減量して投与再開した。 治験担当医師は，便秘および大腸閉塞とパルボシクリブには合理的な因果関係があるが，レトロゾール，治験手順および併用薬と関連はないと判断した。 治験依頼者は，時間的関連性を除き，パルボシクリブが便秘および大腸閉塞の主な直接的原因と判断する十分な根拠はないと考えた。患者は，便秘に長期間罹患していた。治験中，本事象発現の直前に市中肺炎にかかり，発熱，食欲減退および体重減少がみられたため，これらの事象により脱水状態および便秘の悪化を招き，その結果，大腸閉塞を発現したと考えられる。また，回腸の憩室性疾患も本事象の発現に寄与したと考えられる。なお，便秘はパルボシクリブ中断後，さらに悪化がみられた。本事象はレトロゾールおよび治験手順と関連はないと判断した。
治験担当医師の見解	治験薬と関連あり
治験依頼者の見解	治験薬と関連なし
病歴	肺炎，便秘
併用薬	levothyroxine sodium，zolmitriptan，ranitidine hydrochloride，zopiclone，senna alexandrina，dimenhydrinate，doxycycline，ceftriaxone，macrogol 3350，diphenhydramine hydrochloride/hydrocortisone/nystatin

1.1.18. 被験者 ID 12321008（安全性参照番号：2014211127）

重篤な有害事象名（MedDRA 基本語）	細気管支炎
性別・年齢・人種	女・52 歳・アジア人
治験薬投与量･投与経過	パルボシクリブ（スケジュール 3/1）：125 mg 1 日 1 回経口投与 2014/04/28～2014/07/16 レトロゾール：2.5 mg 1 日 1 回経口投与 2014/04/28～2016/02/26
経過・処置	2014/04/28，進行乳癌に対しレトロゾール 2.5 mg の経口投与および盲検下でパルボシクリブ 125 mg の経口投与を開始した。 息切れ（2014/07/17～），咽喉痛（2014/07/21～2014/07/24），体温 37.2°C（2014/07/22～2014/07/24）および全身性疼痛（2014/07/21～2014/07/24）がみられ，いずれもインフルエンザ様症状と考えれられた。 2014/07/21，胸部コンピュータ断層撮影（CT）にて軽度かつびまん性の肺の異常が認められ，細気管支炎および治験薬との関連性が疑われた。本事象は細気管支炎と診断され（事象発現日：2014/07/17），医学的に重要な事象と判断された。ベースライン時（2014/04/16）の CT では，細気管支炎の徴候はみられなかった。 2014/07/25，患者はサイクル 3 終了後および CT 後の診察のため受診し，息切れ（労作時）の悪化を訴えた。パルボシクリブを投与中止し（最終投与日：2014/07/16），呼吸器専門医に紹介した。呼吸器専門医の診察結果は報告されていない。 2014/07/28，感染性の細気管支炎の除外診断のため，血液培養および尿培養を実施した。いずれも陰性であり，細菌の増殖はみられなかった。 2014/07/30，治験薬と関連のある未知・重篤の事象のため，盲検化コードを開鍵した。 労作性の息切れに対して 2014/08 から fluticasone propionate を吸入（1 日 2 回），アレルギー症状に対して 2014/08 から loratadine を経口投与（1 日 1 回，頓服），細気管支炎に対して 2014/08/01～2014/08/05 に prednisone 50 mg を経口投与した。 2014/08/14，肺機能検査は陰性であった（肺活量および肺気量いずれも正常）。 2014/09/11，経過観察のため受診した。経過はよく，症状もみられなかった。 2014/10/14，胸部 CT にて細気管支炎の徴候はみられなかった。その後，呼吸器チームが経過観察し，細気管支炎は回復した。最終的に「治療誘発性の肺臓炎であり，prednisone の短期間投与および治験薬の投与中止により回復した」と診断された。一方，治験担当医師の診断は，依然として細気管支炎であり，「治療誘発性の肺臓炎」ではなかった。

検査項目	基準値	2014/06/26	2014/07/24	2014/07/28
ヘモグロビン（g/L）	115-165	111	107	114
白血球（$\times 10^9$/L）	4.0-11.0	4.5	4.2	4.8
好中球（$\times 10^9$/L）	2.0-7.5	1.6	1.5	2.2
血小板（$\times 10^9$/L）	150-400	320	282	375
リンパ球（$\times 10^9$/L）	1.0-4.0	2.1	1.8	1.5
単球（$\times 10^9$/L）	0.00-1.00	0.5	0.6	0.6
好酸球（$\times 10^9$/L）	0.00-0.70	0.2	0.3	0.4
好塩基球（$\times 10^9$/L）	0.00-0.3	0.1	0.1	0.2
ヘマトクリット（L/L）	0.340-0.490	0.323	0.324	0.338
赤血球（$\times 10^{12}$/L）	3.50-5.50	3.52	3.46	3.58

	治験担当医師は，細気管支炎とパルボシクリブには合理的な因果関係があるが，レトロゾール，併用薬および治験手順との関連はないと判断した。 治験依頼者は，細気管支炎とパルボシクリブ，レトロゾールおよび治験手順に関連があると判断する十分な根拠はないと判断した。本事象の発現前にインフルエンザ様症状が認められており，現時点では，本事象がウイルス性疾患によるものか，または治験薬に関連する炎症反応によるものかは不明であると考えた。
治験担当医師の見解	治験薬と関連あり
治験依頼者の見解	治験薬と関連なし
病歴	骨転移，高コレステロール血症
併用薬	crodronic acid，atorvastatin，calcium，ergocalciferol，paracetamol

1.1.19. 被験者 ID 12791003（安全性参照番号：2015238578）

重篤な有害事象名（MedDRA 基本語）	インフルエンザ
性別・年齢・人種	女・62 歳・不明
治験薬投与量･投与経過	パルボシクリブ（スケジュール 3/1）：125 mg 1 日 1 回経口投与 2014/06/03～2014/09/08，100 mg 1 日 1 回経口投与 2014/09/09～2015/07/28，75 mg 1 日 1 回経口投与 2015/07/29～2016/02/17 レトロゾール：2.5 mg 1 日 1 回経口投与 2014/06/03～2016/02/17
経過・処置	2014/06/03，進行乳癌に対しレトロゾール 2.5 mg の経口投与および盲検下でパルボシクリブ 125 mg の経口投与を開始した。 2014/07/14，4 日間続く鼻感冒症状，湿性咳嗽（緑色の痰）および発熱（来院時：38.7°C）のため，救急診療を受診した。同日入院し，amoxicillin，clavulanic acid，oseltamvin，paracetamol および codeine の経口投与を開始した。胸部 X 線では縦隔部像は正常，胸水または気胸もみられず，肺に異常もみられなかった。血液培養，尿顕微鏡検査および培養・感受性試験の結果も正常であった。C-反応性蛋白は 130 mg/L（基準値：0-5.0），好中球絶対数は 1.44×10^9/L（基準値：2.00-7.50）であった。本事象に対し，パルボシクリブは休薬した（最終投与日：2015/07/13）。レトロゾール投与については変更しなかった。 2015/07/15，癌専門医による再検討により，治療薬を doxycyline 経口投与および piperacillin/tazobactam 静脈内投与に変更した。 2015/07/16，喀痰顕微鏡検査，培養・感受性試験を実施したが，異常はみられなかった。 2015/07/17，PCR にて B 型インフルエンザウイルス RNA が検出され，2015/07/10 を発現日として，B 型インフルエンザウイルス感染と診断された。 2015/07/18，治療薬を経口の抗生物質に変更し，退院した。症状改善後は治療薬を oseltamvin に変更した。 2015/07/22，治験薬と関連のある未知・重篤の事象のため，盲検化コードを開鍵した。 2015/07/26，本事象は回復した。 2015/07/29，パルボシクリブの投与量を減量して投与再開した。 2015/08/24，経過観察のため受診したが，パルボシクリブの投与再開後，本事象の再発はみられなかった。
治験担当医師の見解	治験薬と関連あり
治験依頼者の見解	治験薬と関連あり
病歴	胸膜転移
併用薬	calcium carbonate，magnesium，ranitidine

1.1.20. 被験者 ID 12821013（安全性参照番号：2014264010）

重篤な有害事象名（MedDRA 基本語）	アラニンアミノトランスフェラーゼ増加，アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加
性別・年齢・人種	女・66 歳・不明
治験薬投与量･投与経過	パルボシクリブ（スケジュール 3/1）：125 mg 1 日 1 回経口投与 2014/06/11～2014/08/28，100 mg 1 日 1 回経口投与 2014/08/29～2014/09/04 レトロゾール：2.5 mg 1 日 1 回経口投与 2014/06/11～2014/09/24
経過・処置	2014/06/11，乳癌に対しレトロゾール 2.5 mg の経口投与および盲検下でパルボシクリブ 125 mg の経口投与を開始した。 2014/07/23，グレード 3 の AST 増加および ALT 増加が認められため，同日パルボシクリブの投与を中断した。レトロゾールの投与について変更はなかった。 2014/07/25，AST および ALT ともにグレード 3 であった。 2014/08/06，AST および ALT ともにグレード 3。B 型肝炎および C 型肝炎について血清検査は陰性であった。 2014/08/12，AST および ALT ともにグレード 3，総ビリルビンおよびアルカリホスファターゼ（ALP）は基準範囲内であった。サイクル 2 は延期となった。同日の陽電子放出断層撮影（PET CT スキャン）では，治験薬投与による奏効が認められ，肝臓に問題は認められなかった。 2014/08/13，患者はサイクル 3 の評価のため再受診したが，肝酵素が依然として高値であったため，治験薬投与を再開できなかった。 2014/08/27，胸部/腹部および骨盤部の CT スキャンでは，2014/05/30 の CT スキャンの結果と同様に，肝転移や新病変は認められなかった。 2014/08/28，A 型肝炎 IgM 抗体および A 型肝炎ウイルス（HAV）は陰性。また肝臓の超音波検査では所見は認められず，AST 値および ALT 値いずれもグレード 1 に改善した。 2014/08/29，100 mg（1 日 1 回）に減量してパルボシクリブの投与を再開した。 2014/09/04，肝機能検査にてグレード 3 の AST 増加および ALT 増加が認められた。ビリルビンおよび ALP は正常範囲内であった。同日，パルボシクリブの投与を中止した。レトロゾールについては，治験での最終投与日（2014/09/24）以降も治験外で投与を継続した。 2014/09/29，治験依頼者は，治験薬との関連がある未知の重篤な事象のため，盲検化コードを開鍵した。 2014/10/22，本事象から回復したと判断された。 臨床検査結果

検査項目	基準値	2014/06/04	06/23	07/08	07/10	07/23	07/25	08/06
ALT（IU/L）	10-65	19	19	35	-	532	508	970
AST（IU/L）	10-38	28	21	25	-	322	281	602
GGT（IU/L）	10-55	-	-	-	-	-	40	-
好中球数（× 10^9/L）	2.0-8.0	-	1.1	0.9	1.1	1.0	-	1.8

検査項目	基準値	2014/08/12	08/28	09/04	09/11	09/18	09/24	10/01
ALT（IU/L）	10-65	695	146	630	471	388	257	152
AST（IU/L）	10-38	375	85	464	260	217	152	94
GGT（IU/L）	10-55	-	36	33	36	41	-	-
ビリルビン（μmol/L）	0-18	7	-	正常	正常	-	-	-
ALP（IU/L）	30-160	146	-	正常	正常	-	-	-
好中球数（× 10^9/L）	2.0-8.0	2.2	-	-	-	-	-	-

検査項目	基準値	2014/10/08	10/16	10/22	10/29	2015/01/16
ALT（IU/L）	10-65	76	50	38	37	27
AST（IU/L）	10-38	50	39	32	30	22

治験担当医師の見解	治験薬と関連あり
治験依頼者の見解	治験薬と関連あり
病歴	変形性関節症，股関節形成，疲労，口内乾燥，骨盤痛，骨痛，尿失禁，不眠症，低カルシウム血症，金属アレルギー，閉経後，骨転移，アルコール乱用
併用薬	ibuprofen，pilocarpine，zopiclone，denosumab

1.1.21. 被験者 ID 13101002（安全性参照番号：2014291520）

<table>
<tr><td>重篤な有害事象名
（MedDRA 基本語）</td><td>乳房蜂巣炎</td></tr>
<tr><td>性別・年齢・人種</td><td>女・65 歳・白人</td></tr>
<tr><td>治験薬投与量･投与経過</td><td>パルボシクリブ（スケジュール 3/1）：125 mg 1 日 1 回経口投与 2014/04/01～2014/06/10，100 mg 1 日 1 回経口投与 2014/06/11～2014/11/19，75 mg 1 日 1 回経口投与 2014/11/20～2016/02/18
レトロゾール：2.5 mg 1 日 1 回経口投与 2014/04/01～2016/02/18</td></tr>
<tr><td>経過・処置</td><td>2014/04/01，乳癌に対しレトロゾール 2.5 mg の経口投与および盲検下でパルボシクリブ 125 mg の経口投与を開始した。
2014/10/07，グレード 3 の好中球数数減少のため，パルボシクリブ投与を中断した（治験担当医師は，重篤な有害事象とは判断しなかった）。レトロゾール投与については用量の変更なく投与を継続した。
2014/10/19，右乳房に蜂巣炎を認め，同日，近隣の病院へ入院した。治験担当医師は，好中球減少症が蜂巣炎発現の原因となった可能性があると判断した。同日より，piperacillin/tazobactam 4.5 g（1 日 3 回）を静脈内投与および chlorphenamine 4 mg 錠剤（1 日 3 回）を経口投与した。
蜂巣炎に対する piperacillin/tazobactam 投与が奏効し，2014/10/22 からは amoxicillin trihydrate/clavulanate potassium 経口投与に変薬し，10 日間投与した。
2014/10/23，患者は右乳房の蜂巣炎より回復し，同日退院した。
2014/10/27，治験薬との関連がある未知の重篤な事象のため，盲検化コードを開鍵した。
2014/11/20，パルボシクリブの投与を 75 mg に減量して再開した（本事象の再発を懸念した患者からの申し出により，当初の再開予定 2014/11/11 から延期）。

臨床検査結果
<table>
<tr><th>検査項目</th><th>基準値</th><th>2014/10/14</th><th>10/20</th><th>10/23</th><th>11/17</th></tr>
<tr><td>好中球数（× 10^9/L）</td><td>2.0-7.1</td><td>0.8</td><td>1.5</td><td>1.6</td><td>3.4</td></tr>
</table></td></tr>
<tr><td>治験担当医師の見解</td><td>治験薬と関連あり</td></tr>
<tr><td>治験依頼者の見解</td><td>治験薬と関連あり</td></tr>
<tr><td>病歴</td><td>乳房温存手術，乳房放射線療法，糖尿病，高血圧，高コレステロール血症，うつ病，悪心，腎臓痛，胃食道逆流性疾患，神経痛</td></tr>
<tr><td>併用薬</td><td>cyclizine，buprenorphine，calcium carbonate/magnesium carbonate/peppermint oil，morphine，sodium alginate/sodium bicarbonate，duloxetine，simvastatin，pregabalin，irbesartan，metformin，paracetamol</td></tr>
</table>

1.1.22. 被験者 ID 13201001（安全性参照番号：2015150528）

重篤な有害事象名（MedDRA 基本語）	白内障
性別・年齢・人種	女・54 歳・白人
治験薬投与量･投与経過	パルボシクリブ（スケジュール 3/1）：125 mg 1 日 1 回経口投与 2014/03/24～2016/02/26, レトロゾール：2.5 mg 1 日 1 回経口投与 2014/03/24～2016/02/26
経過・処置	2014/03/24，乳癌に対しレトロゾール 2.5 mg の経口投与および盲検下でパルボシクリブ 125 mg の経口投与を開始した。 2015/03/18，眼鏡技師により両側白内障と診断を受けた。 2015/03/27，眼科医をの診察を受け，視力は右目 0.08（3/36），左目 0.7（6/9）（単位は不明）であった。右目は核硬化性白内障（グレード 3）および後嚢下白内障（グレード 3）と診断され，左目はごく初期の核硬化性白内障と診断された。眼底検査（散瞳）では両目とも異常はみられなかった。患者は白内障手術待機リストに登録され，日帰りの白内障手術が 2015/06 に予定された。パルボシクリブの投与については一時中断となった（日付不明）が，レトロゾールの投与について変更はなかった。 2015/05/06，治験依頼者は，治験薬との関連がある未知の重篤な事象のため，盲検化コードを開鍵した。 2015/09/02 に右目について，2015/09/15 に左目について水晶体摘出とトーリック眼内レンズ挿入術を実施した。 2016/09/16，患者は本事象から回復した。 治験担当医師によると，2015/03 に白内障の診断を受けるまで，治験中に眼科医を受診したことはなく，眼鏡技師による検査を受けたこともなかった。喫煙者である以外は，治験の一環として投与を受けていたレトロゾール以外に既知のリスク因子や白内障を示す病歴はなく，治験薬投与中に高血糖を認めたこともなかった。 治験担当医師は，本事象はパルボシクリブおよびレトロゾールのいずれにも関連があり，併用薬および治験手順に関連はないと判断した。治験依頼者は，白内障はパルボシクリブおよびレトロゾールとの関連はないと評価した。眼科医の診断では，右目は白内障（グレード 3），左目は早期の白内障ということであった。ベースライン時に眼科検査を実施していなかったため，白内障が元々存在したかどうかは不明である。治験依頼者は，白内障とパルボシクリブおよびレトロゾールと関連があると示唆するに十分な検査結果および根拠がないと判断した。本事象と治験手順に関連はない。
治験担当医師の見解	治験薬と関連あり
治験依頼者の見解	治験薬と関連なし
病歴	高コレステロール血症，脳血管発作，骨転移，関節痛，眼感染，発疹，平均赤血球容積増加，流涙増加，消化不良，タバコ使用者
併用薬	ascorbic acid，cod-liver oil，cyanocobalamin，simvastatin，ramipril，clopidogrel，ibandronate sodium，ibuprofen，chloramphenicol，clotrimazole，folic acid，hypromellose，bismuth aluminate/calcium carbonate/diastase/magnesium carbonate/sodium bicarbonate

1.1.23. 被験者 ID 13261004（安全性参照番号：2015068603）

重篤な有害事象名（MedDRA 基本語）	尿路感染
性別・年齢・人種	女・68 歳・アジア人
治験薬投与量･投与経過	パルボシクリブ（スケジュール 3/1）：125 mg 1 日 1 回経口投与 2014/03/11～2015/04/01 レトロゾール：2.5 mg 1 日 1 回経口投与 2014/03/11～2015/04/01
経過・処置	2014/03/11，乳癌に対しレトロゾール 2.5 mg の経口投与および盲検下でパルボシクリブ 125 mg の経口投与を開始した。 2015/02/19，サイクル 13 の治験薬投与を開始した。 2015/02/21 夜，38.3°C の発熱と悪寒を発現した。頻尿もみられたため，同日 20:53 に救急外来を受診した。膀胱の不快感および排尿痛を訴えた。腹部超音波検査では，結石および水腎症は認められなかった。臨床検査では，好中球減少は認められなかった。膿尿が認められていたため，腎盂腎炎を疑い，入院にて cefotiam hydrochloride の投与を開始した。本事象は，発現日を 2015/02/21 として「尿路感染」と報告された。 2015/02/22，主治医（治験分担医師）は，本事象は治験薬投与中に発現したため，本事象と治験薬との関連は否定できないと判断した。このため，パルボシクリブの投与を中断した。パルボシクリブの直近の投与は 2015/02/21 であった。レトロゾールの投与に対する措置は取らなかった。 2015/02/22，体温は最高で 38.0°C であった。悪寒は認められなかった。 2015/02/23，抗生物質による治療を継続しており，体温は 37.5°C であった。 2015/02/24，体温は 36.7°C となった。尿検査の結果も改善しており，抗生物質の投与を継続した。 2015/02/25，体温は 36.5°C となった。治験依頼者は，治験薬との関連がある未知の重篤な事象のため，盲検化コードを開鍵した。 2015/02/26，体温は 36.1°C となった。 2015/02/27，抗生物質の投与を終了した。 2015/02/28，患者は退院した。2015/03/01 からのパルボシクリブの投与再開が伝えられた。 2015/03/19，サイクル 14 第 1 日目，患者は治験実施施設へ来院した。退院後，発熱はなく，また排尿時の痛みも認められなかった。このため，同日，患者は尿路感染から回復したと判断された。 臨床検査結果
治験担当医師の見解	治験薬と関連あり

検査項目	基準値	2015/02/21	02/24	02/26	03/19
白血球数（mm^3）	4000-9000	3000	3000	3400	3400
好中球数（%）	28-78	72.4	72.4	44.0	32.4
リンパ球数（%）	17-57	19.5	-	-	-
好塩基球数（%）	0-2	1.6	-	-	-
好酸球数（%）	0-10	0.5	-	-	-
単球数（%）	0-10	6.0	-	-	-
CRP（mg/dL）	0-0.3	9.23	9.23	2.94	1.39

治験依頼者の見解	治験薬と関連あり
病歴	高血圧，骨粗鬆症，癌疼痛，便秘，味覚異常，背部痛
併用薬	azelnidipine/olmesartan medoxomil，senna，ketoprofen，loxoprofen sodium，rebamipide，denosumab，calcium carbonate/colecalciferol/magnesium carbonate，diclofenac sodium，paracetamol

1.1.24. 被験者 ID 13331001（安全性参照番号：2014057447，2014136603）

安全性参照番号：2014057447

重篤な有害事象名（MedDRA 基本語）	食欲減退
性別・年齢・人種	女・77 歳・アジア人
治験薬投与量･投与経過	パルボシクリブ（スケジュール 3/1）：125 mg 1 日 1 回経口投与 2014/02/20～2014/05/20，100 mg 1 日 1 回経口投与 2014/05/21～2014/06/10 レトロゾール：2.5 mg 1 日 1 回経口投与 2014/02/20～2014/06/16
経過・処置	患者は治療および疼痛管理のため 2014/01/21 から入院し，2014/02/17 に食欲不振のため，リンゲル液 500 mL 1 日 1 回点滴注入を開始した。 2014/02/20，乳癌に対しレトロゾール 2.5 mg の経口投与および盲検下でパルボシクリブ 125 mg の経口投与を開始した。 リンゲル液 500 mL 1 日 1 回および metoclopramide 10 mg 1 日 1 回を点滴投与 2014/02/21，リンゲル液 500 mL 1 日 1 回，metoclopramide 10 mg 1 日 1 回および calcium chloride anhydrous/potassium chloride/sodium chloride/ sodium lactate を点滴投与 2014/02/22～2014/02/25，リンゲル液 500 mL 1 日 1 回，metoclopramide 10 mg 1 日 1 回，calcium chloride anhydrous/potassium chloride/sodium chloride/ sodium lactate および famotidine 20 mL 1 日 2 回を点滴投与 2014/02/26，食欲不振は継続していた。thiamine chloride hydrochloride 2 mL 1 日 1 回，calcium chloride anhydrous/potassium chloride/sodium chloride/ sodium lactate 500 mL 1 日 1 回および famotidine 20 mL 1 日 2 回を点滴投与した。2014 年 2 月末に退院予定であったが，入院期間の延長となった。 2014/02/27，食欲不振に対して，末梢から中心静脈カテーテルを挿入・留置した（中心静脈栄養法）。hydrocortisone sodium succinate の投与を開始した。同日，calcium chloride anhydrous/potassium chloride/sodium chloride/sodium lactate を投与中止し，治験薬以外の経口薬（oxycodone hydrochloride，orgotein，rebamipide，benidipine hydrochloride，valsartan および paracetamol）の投与も中断した。 2014/03/03，hydrocortisone sodium succinate の投与を終了した。また，metoclopramide も投与中止した。 2014/03/05（サイクル 1 第 14 日），治験薬の投与を継続した。末梢から挿入した中心静脈カテーテルによる中心静脈栄養法および famotidine の投与は継続した。 2014/03/10，末梢静脈栄養法に切り換えるため，hydrocortisone sodium succinate の投与を開始した。 2014/03/11，摂食が徐々に回復してきたため，完全静脈栄養法を中止した。同日，リンゲル液および thiamine chloride hydrochloride を開始した。 2014/03/12，hydrocortisone sodium succinate および famotidine を投与中止した。補液は継続した。 2014/03/19，摂食は許容可能なレベルまで回復した。 2014/03/20，サイクル 2 第 1 日の予定日であったが，好中球数が 600/mm^3 であったためサイクル開始は延期された。 2014/03/22，thiamine chloride hydrochloride およびリンゲル液を投与中止し，患者は経過観

	察となった。 2014/03/27，血液検査の結果，治験薬の投与再開基準を満たしたことから，サイクル 2 第 1 日を開始した。 2014/03/28，食欲不振の悪化は回復し，退院した。本事象に対するパルボシクリブおよびレトロゾールの処置は，「該当せず」と報告された。

検査項目	基準値	2014/02/19	03/03
総タンパク（g/dL）	6.7-8.3	6.2	6.3
アルブミン（g/dL）	4.0-5.0	3.3	3.4
好中球数（/mm^3）	-	4500	-

治験担当医師の見解	治験薬と関連あり
治験依頼者の見解	治験薬と関連あり
病歴	食欲減退，癌疼痛，高血圧，胸水
併用薬	oxycodone hydrochloride，orgotein，rebamipide，benidipine hydrochloride，valsartan，budesonide/formoterol fumarate，paracetamol，zoledronic acid

安全性参照番号：2014136603

重篤な有害事象名（MedDRA 基本語）	深部静脈血栓症
性別・年齢・人種	女・77 歳・アジア人
治験薬投与量･投与経過	パルボシクリブ（スケジュール 3/1）：125 mg 1 日 1 回経口投与 2014/02/20～2014/05/20，100 mg 1 日 1 回経口投与 2014/05/21～2014/06/10 レトロゾール：2.5 mg 1 日 1 回経口投与 2014/02/20～2014/06/16
経過・処置	2014/02/20，乳癌に対しレトロゾール 2.5 mg の経口投与および盲検下でパルボシクリブ 125 mg の経口投与を開始した。 2014/05/09，左下肢の腫脹が発現した。 2014/05/12，規定外来院し，超音波検査を実施した。その結果，左外腸骨静脈下に血栓による血流喪失を認めた。同日，深部静脈血栓症と診断され，深部血栓性静脈炎の治療のため入院した。同日，下大静脈造影後，腎静脈下への下大静脈フィルター留置を施行し，heparin sodium 持続投与，cefazolin sodium 0.5 g 1 日 3 回および omeprazole の投与を開始した。 2014/05/13，warfarin potassium の投与を開始 2014/05/16，heparin sodium を投与終了した。治験薬との関連がある未知の重篤な事象のため，盲検化コードを開鍵した。 2014/05/18，omeprazole を famotidine に切り替えた。 2014/05/19，サイクル 3 第 1 日の検査を受け，投与再開基準を満たすことが確認された。 2014/05/21，パルボシクリブの投与量を 100 mg に減量して再開した。サイクル 1 および 2 に好中球数減少が確認されたことから，患者の安全性を考慮し，サイクル 3 以降の投与量を 100 mg に減量した。 2014/05/27，造影 CT の結果，大腿部に血栓の残存を認めたが，回復傾向にあった。 2014/06/04，D-ダイマーは 1.1 μg/mL（基準値：1.0 μg/mL 未満）に回復した。好中球数の

<table>
<tr><td></td><td>減少がみられたため，パルボシクリブを休薬した（最終投与日：2014/06/03）。なお，パルボシクリブおよびレトロゾールの投与再開後，深部静脈血栓症の再発はみられなかった。
2014/06/05，脳出血（左被殻出血：安全性参照番号：2014156416，治験薬との関連なし）を発現した。
2014/06/16，患者は治験を中止し，レトロゾールの投与も中止した。
2014/06/25，他院に転院した。深部静脈血栓症は回復中であった。患者の症状は悪化せず安定しており，他院で患者の安全性は十分に確保されていたことから，これ以上の追跡調査は不要と判断された。

<table>
<tr><th>検査項目</th><th>基準値</th><th>2014/02/19</th><th>03/20</th><th>05/12</th><th>05/13</th><th>06/04</th></tr>
<tr><td>好中球数（/mm^3）</td><td>-</td><td>4500</td><td>600</td><td>7300</td><td>8900</td><td>900</td></tr>
<tr><td>白血球数（/mm^3）</td><td>3000-8500</td><td>-</td><td>-</td><td>9000</td><td>10700</td><td>1700</td></tr>
</table>

治験担当医師は，深部静脈血栓症とパルボシクリブおよびレトロゾールには合理的な因果関係があるが，併用薬および治験手順との関連はないと判断した。癌への罹患，身体動作の制限および年齢などの血栓性素因を有していたが，本事象は治験薬の投与開始後に発現したことから，治験薬との因果関係を否定できないと考えた。前述の血栓性素因を有していたが，治験薬投与開始前（2014/02/12 時点）の CT 検査では血栓は検出されなかった。パルボシクリブおよびレトロゾールの投与を開始した 3 ヵ月後に，外腸骨静脈から末梢静脈までの完全閉塞を呈する血栓症を発現したことを考慮し，合理的な時間的関連性があると考えた。また，パルボシクリブの治験薬概要書およびレトロゾールの添付文書に血栓症が副作用として記載されていることを踏まえ，深部静脈血栓症とパルボシクリブおよびレトロゾールとの因果関係は否定できなかった。
治験依頼者は，深部静脈血栓症とパルボシクリブ，レトロゾールおよび治験手順には合理的な因果関係はないと判断した。悪性腫瘍が血栓塞栓症のリスク上昇と関連すること，ならびに本患者の凝固能が亢進状態にあり身体活動も制限されていることを考慮し，進行乳癌が深部静脈血栓症の発現に寄与したと判断するのが妥当であると考えた。</td></tr>
<tr><td>治験担当医師の見解</td><td>治験薬と関連あり</td></tr>
<tr><td>治験依頼者の見解</td><td>治験薬と関連なし</td></tr>
<tr><td>病歴</td><td>糖尿病，高血圧，癌疼痛，胸水，食欲減退</td></tr>
<tr><td>併用薬</td><td>meloxicam，rebamipide，benidipine hydrochloride，valsartan</td></tr>
</table>

1.2. A5481023 試験

1.2.1. 被験者 ID 10081004（安全性参照番号：2014288836）

<table>
<tr><td>重篤な有害事象名
（MedDRA 基本語）</td><td>好中球減少症</td></tr>
<tr><td>性別・年齢・人種</td><td>女・76 歳・白人</td></tr>
<tr><td>治験薬投与量･投与経過</td><td>パルボシクリブ（スケジュール 3/1）：125 mg 1 日 1 回経口投与 2014/05/06～2014/06/09，100 mg 1 日 1 回経口投与 2014/06/10～2014/10/27，75 mg 1 日 1 回経口投与 2014/10/28～12/05
フルベストラント：500 mg 初めの 3 回は 2 週ごと，その後 4 週ごとに筋肉内投与 2014/05/06～2014/11/25</td></tr>
<tr><td>経過・処置</td><td>2014/05/06，進行乳癌に対しフルベストラント 500 mg（筋肉内投与）および二重盲検下でパルボシクリブ 125 mg の経口投与を開始した。
2014/10/18，グレード 3 の好中球減少症（発熱を伴わない）が認められ，同日，入院した。本事象は重篤な有害事象として報告された。
臨床検査結果：
<table>
<tr><td>血圧</td><td>172/61 mmHg（2014/4/15 ベースライン時　165/72 mmHg）</td></tr>
<tr><td>好中球絶対数</td><td>0.8 × 10^9/L（基準値 2.5-7.5）</td></tr>
<tr><td>白血球数</td><td>1.6 × 10^9/L（基準値 4.0-11.0）</td></tr>
<tr><td>ヘモグロビン</td><td>115 g/L</td></tr>
<tr><td>血小板数</td><td>133 × 10^9/L</td></tr>
<tr><td>尿検査</td><td>中程度の細菌検出。</td></tr>
<tr><td>血液培養</td><td>細菌増殖なし</td></tr>
<tr><td>胸部 X 線検査</td><td>左肺に陰影（臨床的に問題ないと判断）</td></tr>
</table>
同日，患者は好中球減少に対して filgrastim 300 µg/日，piperacillin tazobactam 3.375 g（8 時間毎に静脈内投与）の投与を受け，これらの投与を 2014/10/23 まで継続した。
2014/10/22，好中球数 2.2 × 10^9/L，白血球数 3.6 × 10^9/L
2014/10/23，高血圧症継続のため，amlodipine besilate の経口投与再開。好中球減少症から回復し退院
2014/10/27，好中球数 3.0 × 10^9/L，白血球数 4.9 × 10^9/L，体温 36.0 °C，血圧 173/68 mmHg

パルボシクリブを 2014/10/17 から休薬し，2014/10/28 に 75 mg /日に減量して再開した。再開後に好中球減少症の発現はなかった。フルベストラントに対する措置は行われなかった。</td></tr>
<tr><td>治験担当医師の見解</td><td>治験薬と関連あり</td></tr>
<tr><td>治験依頼者の見解</td><td>治験薬と関連あり</td></tr>
<tr><td>病歴</td><td>脂質異常症，高血圧，糖尿病</td></tr>
<tr><td>併用薬</td><td>candesartan, furosemide, atenolol, metformin, rosuvastatin, ranitidine hydrochloride, pamidronate disodium</td></tr>
</table>

1.2.2. 被験者 ID 10141001（安全性参照番号：2014264161）

重篤な有害事象名（MedDRA 基本語）	肝不全
性別・年齢・人種	女・56 歳・ヒスパニック系
治験薬投与量･投与経過	パルボシクリブ（スケジュール 3/1）：125 mg 1 日 1 回経口投与 2014/07/09～2014/08/12，100 mg 1 日 1 回経口投与 2014/08/13～2014/09/02 フルベストラント：500 mg 初めの 3 回は 2 週ごと，その後 4 週ごとに筋肉内投与 2014/07/09～2014/08/06
経過・処置	2014/07/09，転移性乳癌に対し盲検下でパルボシクリブの経口投与およびフルベストラントの筋肉内投与を行った。 第 2 サイクル中に（2014/8/12），肝機能障害の進行が認められた。患者にアルコール乱用，関連のある職業性曝露，輸血，血液製剤曝露の既往歴はなかった。また，飲酒はほとんどせず，本事象の発現時に acetaminophen の服用はなかった。 2014/09/02，標的病変のサイズは肝右葉後上区域 31 mm，肝右葉前下区域 30 mm（ベースライン時はそれぞれ 26 mm，28 mm）であり，総合効果は安定と判定された。病変の密度低下から，壊死が示唆された。肝の輪郭像に新たな異常がみられ，骨盤部に新たな腹水がみられた。輪郭像の異常から肝炎が示唆された。超音波検査の結果，中等度の腹水が認められ，ドレナージが行われた。 2014/09/10，治験薬の投与を中止した。 投与中止後，肝機能は悪化し続けた。 2014/09/17，腹水の分析結果は蛋白 6 g/L であり，血清アルブミン 29 g/L であったことから，滲出液ではなく漏出液であると考えられた。これに基づき，腹水の原因は腹膜転移ではなく肝不全である可能性が高いと判断された。本事象は発現日を 2014/08/12（症状を認めた日）として，肝不全と報告された。 2014/09/23，肝不全のため入院した。また，肝機能障害に続発して悪心および経口摂取減少がみられた。精神状態変化や脳症は認められなかった。体液培養検査（おそらく腹水）陰性，腹膜炎は除外。患者は B 型および C 型肝炎の低リスクグループに該当することから、A，B および C 型肝炎検査は実施されなかった。治験担当医師は，クレアチニン増加は悪心および経口摂取減少の原因であると判断した。 2014/09/29，腹水穿刺を実施し，4.2 L を排液した。腹水の分析は実施されなかった。 入院中は，静脈内輸液による支持療法が実施されたほか，門脈圧亢進および便秘に対する薬物治療，鎮痛薬の投与が行われた。 2014/09/30，退院。 2014/10/14，臨床検査結果から，肝不全からの回復が認められた。検査所見：ビリルビン 22 µmol/L，GGT 666（単位未報告），ALT 92（単位未報告），AST 115（単位未報告）。 2014/10/31 の CT 検査では，多発肝転移の数が増加し，肝臓の大部分を占めていた。胆道系の明らかな閉塞はなく，門脈の陰影は正常であった。 2014/11/06，患者は進行性乳癌のため死亡した。剖検は実施されなかった。 臨床的な疾患の進行（RECIST 1.1 基準に該当しない）が疑われたが，薬剤誘発性肝炎を除外できなかった。肝臓の輪郭像の異常および腹水は過去またはベースライン時の画像検査で認められていないことから，過去に認められた肝炎（感染性またはその他）または肝硬変の合併による可能性は全く考えられなかった。

<table>
<tr><td></td><td>臨床検査結果
<table>
<tr><th>検査項目（単位）</th><th>基準値</th><th>2014/06/17</th><th>07/03</th><th>07/22</th><th>08/12</th><th>08/27</th><th>09/17</th><th>09/23</th></tr>
<tr><td>CA15-3 (KU/L)</td><td>0-25</td><td>365</td><td>-</td><td>-</td><td>-</td><td>-</td><td>-</td><td>>3000</td></tr>
<tr><td>APTT (秒)</td><td>25-37</td><td>-</td><td>30</td><td>-</td><td>-</td><td>-</td><td>-</td><td>34</td></tr>
<tr><td>ALT (IU/L)</td><td>5-60</td><td>-</td><td>77</td><td>79</td><td>186</td><td>172</td><td>249</td><td>821</td></tr>
<tr><td>AST (IU/L)</td><td>5-55</td><td>-</td><td>58</td><td>68</td><td>206</td><td>392</td><td>581</td><td>2837</td></tr>
<tr><td>ALP (IU/L)</td><td>30-130</td><td>-</td><td>94</td><td>104</td><td>238</td><td>327</td><td>883</td><td>1130</td></tr>
<tr><td>ビリルビン(μmol/L)</td><td>0-21</td><td>-</td><td>8</td><td>4</td><td>9</td><td>9</td><td>29</td><td>45</td></tr>
<tr><td>INR (-)</td><td>-</td><td>-</td><td>1.0</td><td>-</td><td>-</td><td>-</td><td>-</td><td>1.4</td></tr>
<tr><td>クレアチニン ((μmol/L)</td><td>50-90</td><td>-</td><td>-</td><td>-</td><td>-</td><td>-</td><td>-</td><td>230</td></tr>
<tr><td>プロトロンビン時間 (秒)</td><td>10.5-13.5</td><td>-</td><td>11.8</td><td>-</td><td>-</td><td>-</td><td>-</td><td>17.4</td></tr>
</table>
治験担当医師は，肝不全とフルベストラントおよびパルボシクリブとの因果関係は否定できないが，治験手順との関連はないと判断した。治験依頼者は，肝不全とフルベストラント，パルボシクリブおよび治験手順との関連はないと判断した。パルボシクリブおよびフルベストラントの投与中止後の肝機能の顕著な悪化は，薬剤による副作用とはおそらく異なり，肝転移の増大が本事象の主な要因であろうと考えた。</td></tr>
<tr><td>治験担当医師の見解</td><td>治験薬と関連あり</td></tr>
<tr><td>治験依頼者の見解</td><td>治験薬と関連なし</td></tr>
<tr><td>病歴</td><td>報告なし</td></tr>
<tr><td>併用薬</td><td>ergocalciferol，ascorbic acid</td></tr>
</table>

1.2.3. 被験者 ID 10241007（安全性参照番号：2014274182）

重篤な有害事象名（MedDRA 基本語）	小腸閉塞
性別・年齢・人種	女・66 歳・白人
治験薬投与量･投与経過	パルボシクリブ（スケジュール 3/1）：125 mg 1 日 1 回経口投与 2014/06/19～2014/11/05，100 mg 1 日 1 回経口投与 2014/11/06～2014/11/26 フルベストラント：500 mg 初めの 3 回は 2 週ごと，その後 4 週ごとに筋肉内投与 2014/06/19～2014/12/04
経過・処置	2014/06/19，進行乳癌に対しフルベストラント 500 mg（筋肉内投与）および二重盲検下でパルボシクリブ 125 mg の経口投与を開始した。 2014/08/27，フランスでの休暇中に腹痛，嘔吐，食欲不振，便秘が発現。 2014/08/29，倦怠感があり現地の病院に入院。腹部 CT により腹水を伴う小腸閉塞（回腸部の閉塞）が認められ，小腸摘出術および両側卵巣摘出術を実施した。入院中（2014/09/05 まで）に，paracetamol，nefopam hydrochloride，droperidol，rocephin，imidazole，enoxaparin sodium による治療が行われた。臨床検査値は血中クレアチニン 22 mg/L，血中乳酸 2.5 mmol/L および血中尿素 1.18 g/L（いずれも基準値の報告なし）であった。当初，治験実施医療機関には小腸閉塞，腹膜および卵巣癌腫症と報告を受けたことから，疾患の進行と考え，当該入院を重篤な有害事象として報告しなかった。 2014/09/05，ベルギーの病院に転院。入院中（～2014/09/11），perfusalgan および enoxaparin が投与され，これらの薬剤の投与を 2014/10/03 に中止した。 治験実施医療機関が受領したフランスの病院での病理検査結果報告：炎症を伴う腸潰瘍，卵巣および腹膜より癌細胞は検出されず，疾患進行でないことが確認された。詳細は次の通りであった。1）炎症性腹水，2）左付属器と回腸切除：回腸壁の出血と表面潰瘍を伴う炎症性変性が認められた。卵巣病変に古い出血性変性が認められ，異型を伴わない骨化生が認められた。3）右付属器には特徴的な所見を認めない骨化生を伴う卵巣繊維性病変が見られ，癌転移は認められなかった。両卵巣病変は，恐らく古い出血性機能嚢胞および骨化生と考えられた。 2014/10/01，小腸閉塞から順調に回復 2014/10/08，治験薬と関連のある未知の重篤な事象であるため，盲検化コードを開鍵 2014/10/09，CT で疾患進行は見られず，フルベストラントの投与を同一用量にて再開 2014/11/06，消化器症状もなく通常通り食事摂取可能であった。重篤な有害事象は消失したと判断し，パルボシクリブを 100 mg/日に減量して再開した。再開後のイベント再発はなかった。 治験担当医師は，小腸閉塞とパルボシクリブとの因果関係は否定できないが，フルベストラント，併用薬および治験手順との関連はないと判断した。治験依頼者は，小腸閉塞とフルベストラント，パルボシクリブおよび治験手順との関連はないと判断した。病理報告書にある炎症性腸潰瘍および古い出血性卵巣病変が局所の癒着もしくは狭窄を形成し，腸閉塞を起こしたと合理的に説明できると考えた。
治験担当医師の見解	治験薬と関連あり

治験依頼者の見解	治験薬と関連なし
病歴	高血圧症，骨粗鬆症，緑内障，右末梢橈骨骨幹端骨折，無症候性子宮内膜増殖症，左卵巣嚢胞，結膜炎
併用薬	dorzolamide hydrochloride, colecalciferol, harpagophytum procumbens, denosumab, amlodipine, carbomer

1.2.4. 被験者 ID 11171002（安全性参照番号：2014172163）

重篤な有害事象名（MedDRA 基本語）	片頭痛
性別・年齢・人種	女・44 歳・白人
治験薬投与量･投与経過	パルボシクリブ（スケジュール 3/1）：125 mg 1 日 1 回経口投与 2014/01/28～2014/09/23，100 mg 1 日 1 回経口投与 2014/09/24～2014/12/05 フルベストラント：500 mg 初めの 3 回は 2 週ごと，その後 4 週ごとに筋肉内投与 2014/01/28～2014/11/26
経過・処置	2014/05/23，転移性乳癌に対しフルベストラント 500 mg（筋肉内投与）および二重盲検下でパルボシクリブ 125 mg の経口投与を開始した。 2014/06/20，悪心，嘔気，頭痛および片頭痛があり，中枢神経系転移の可能性を除外するための検査目的で入院した。血圧上昇がみられた（測定値の報告なし）。 2014/06/23，頭部 MRI で脳転移は認められなかった。悪心および頭痛の症状は片頭痛によるものであり，片頭痛が重篤な有害事象として報告された。片頭痛の発現中に高血圧は認められなかったため，片頭痛と高血圧は関連ないと判断された。同日より，片頭痛に対し，sumatriptan（頓服）が処方された。患者の状態は良好であり，片頭痛および悪心，頭痛の症状も消失した。MRI により脳転移が否定されたことから，同日に退院した。おそらく患者は腹部のウイルス感染があり，片頭痛は脱水（重篤でないと判断された）によるものと考えられた。サイクル 6 第 1 日の治験薬投与予定日に入院していたため，治験薬の投与が遅れたが用量変更はなかった。
治験担当医師の見解	治験薬と関連なし*
治験依頼者の見解	治験薬と関連なし
病歴	うつ病，疼痛（骨，腹部，肺），悪心，高血圧，不安，骨粗鬆症
併用薬	fluoxetine hydrochloride, oxycodone hydrochloride/paracetamol, ondansetron hydrochloride, fentanyl, atenolol, alprazolam, pamidronate disodium, diltiazem hydrochloride

*データカットオフ時点（2014 年 12 月 5 日）において臨床データベースではパルボシクリブと関連ありと報告されていたが，安全性データベースでは関連なしと報告されていた。データカットオフ以降に本事象は臨床データベースにおいてパルボシクリブと関連なしに変更された。

1.2.5. 被験者 ID 11331002（安全性参照番号：2014193186）

重篤な有害事象名（MedDRA 基本語）	菌血症
性別・年齢・人種	女・38 歳・白人
治験薬投与量・投与経過	パルボシクリブ（スケジュール 3/1）：125 mg 1 日 1 回経口投与 2014/05/21～2014/06/16, 100 mg 1 日 1 回経口投与 2014/06/17～2014/07/07 フルベストラント：500 mg 初めの 3 回は 2 週ごと，その後 4 週ごとに筋肉内投与 2014/05/21～2014/07/03
経過・処置	2014/05/21，転移乳癌に対しフルベストラント 500 mg（筋肉内投与）および二重盲検下でパルボシクリブ 125 mg の経口投与を開始した。 2014/07/03，白血球数 3.7×10^9/L（基準値 4.0-11.0），ヘモグロビン 10.0 g/dL（基準値 11.7-15.7），血小板数 88×10^9/L（基準値 150-450），好中球絶対数 2.7×10^9/L（基準値 1.6-8.3）。フルベストラントの投与を中止 2014/07/07，患者は発熱のため救急外来を受診した。体温は 37.6-37.9 °C。血液検査および胸部 X 線検査では感染症は確認されなかった。ヘモグロビン 9.3（単位報告なし），血小板数 107（単位報告なし），好中球絶対数 4.3×10^3/μL，尿検査にてケトン体 微量，白血球エステラーゼ 陰性，亜硝酸塩 陰性，淡白 2+，pH 7.0，白血球 0，ビリルビン 2+，ウロビリノーゲン 78。血液培養にてヘモフィスルインフルエンザ菌陽性（型不明）。パルボシクリブの投与を中止 2014/07/08，抗生物質の静脈内投与のため入院。同日を発現日として菌血症が重篤な有害事象として報告された。入院前の体温は 38.8 °C，免疫状態は不明，好中球絶対数 4.6×10^3/μL，CRP 195.3 mg/L であった。 2014/07/09，好中球絶対数 3.37×10^3/μL（基準値 1.4-6.5）。同日，内視鏡的逆行性胆道膵管造影（ERCP）を実施したが，胆管ステントに感染は認められなかった。ステントは適切な位置にあり，交換はされなかった。胸部，腹部，骨盤 CT の結果，乳癌の進行と右側水腎症（非重篤）が認められたため，化学療法の開始が必要と判断された。CT 画像では，肝転移の増大と新たな両側胸水（右側が左側より多量）が認められた。 2014/07/10，好中球絶対数 3.14×10^3/μL 2014/07/11，右側水腎症に対し腎臓にステントを留置した。入院期間中，好中球減少は確認されなかった。 2014/07/14, 治験への参加同意以前に挿入した中心静脈カテーテルが感染源である可能性が考えられたため，抜去。同日，在宅での抗生物質静脈投与のために末梢挿入型中心静脈カテーテル（PICC）を挿入。菌血症に対し，vancomycin（2014/07/08～2014/07/10），piperacillin/ tazobactam（2014/07/08～2014/07/13），ceftriaxone sodium（2014/07/13～2014/07/22）を静脈内投与した。残りの入院期間中の発熱はなかった。感染源は特定されなかった。菌血症から回復 2014/07/18, 白血球数 5.1×10^3/μL（基準値 4.5-11），ヘモグロビン 9.8 g/dL（基準値 12-16），血小板数 178×10^3/μL（基準値 140-440） 治療を担当した他院の医師の見解：CT CAP および ERCP による精査によって他の感染源が特定されなかったことから，埋め込み型カテーテルが感染源と推定される。

	治験担当医師は，菌血症とパルボシクリブには合理的な因果関係があるが，フルベストラント，併用薬および治験手順との関連はないと判断した。治験依頼者は，治験薬が原因であるとする根拠がないことから，菌血症とパルボシクリブおよびフルベストラントとの関連はないと判断した。菌血症がポートを感染源とした二次的なものである可能性を排除できないと考えた。また，治験手順との関連はないと判断した。
治験担当医師の見解	治験薬と関連あり
治験依頼者の見解	治験薬と関連なし
病歴	中心静脈カテーテル抜去，総肝管拡張，胆管ステント留置，うつ病，口腔カンジダ症
併用薬	sertraline hydrochloride，nystatin

1.2.6. 被験者 ID 11471008（安全性参照番号：2014259614）

重篤な有害事象名（MedDRA 基本語）	アラニンアミノトランスフェラーゼ増加
性別・年齢・人種	女・51 歳・白人
治験薬投与量・投与経過	パルボシクリブ（スケジュール 3/1）：125 mg 1 日 1 回経口投与 2014/08/11～2014/08/24 フルベストラント：500 mg 初めの 3 回は 2 週ごと，その後 4 週ごとに筋肉内投与 2014/08/11～2014/08/25
経過・処置	患者は 2014/04/16 から進行乳癌に対してゴセレリン 3.6 mg の投与を 28 日ごとに受けていた。転移部位は肝，胸膜，硬化性骨病変，大網および腹膜結節であった。 2014/07/30，スクリーニング検査：ALT 11 IU/L（基準値 7-40），アルカリホスファターゼ（ALP）63 IU/L（基準値 40-150），AST 17 IU/L（基準値 5-34），ビリルビン 8 µmol/L（基準値 22 以下） 2014/08/11，転移乳癌に対しフルベストラント 500 mg（筋肉内投与）および二重盲検下でパルボシクリブ 125 mg の経口投与を開始した。 2014/08/25，ALT が 402 IU/L に増加。ALT/AST 増加およびグレード 3 の好中球減少症（重篤な有害事象とは判断されなかった）のため，パルボシクリブの投与を中断 2014/08/29，ALT 107 IU/L（グレード 1），GGT 16 IU/L（基準値 40 IU/L 以下）。B 型肝炎ウイルス表面抗原（HBs 抗原）および C 型肝炎ウイルス抗体はいずれも陰性。骨盤超音波検査では中等度の脂肪肝が認められたものの，ドップラー法では肝臓は正常であると診断された。肝転移については「肝転移が示唆される低信号の結節」と報告された。 2014/09/08，ALT 142 IU/L 2014/09/12，ALT 265 IU/L。B 型肝炎ウイルスコア抗体（HBc 抗体）および B 型肝炎ウイルス表面抗体が陽性 2014/09/15，腹部／骨盤／胸部 CT 検査にて，RECIST 判定での SD が確認された。計測した病変は肝 S6 の結節で，10 mm（ベースラインからの変化は 0%）であった。 2014/09/17，ALT 267 IU/L（07:43），257 IU/L（11:03），AST 110 IU/L，GGT 28 IU/L，ビリルビン 10 µmol/L，好中球数 3.30×10^9/L。治験実施計画書の規定に従いフルベストラントの投与を中止し，治験を中止した。 2014/09/18，B 型肝炎ウイルス DNA 検査の結果は検出不能であり，B 型肝炎ウイルスコア抗原は陰性であった。 2014/09/22，GGT 22 IU/L 2014/09/25，肝臓専門医の診断を受け，トランスアミナーゼ上昇は B 型肝炎の再燃による可能性は低く，治験で投与を受けた薬剤の副作用の可能性が考えられると判断された。AST 41 IU/L，ALT 98 IU/L，ALP 63 IU/L，ビリルビン 12 µmol/L，血清抗平滑筋抗体 陽性，HBc 抗体 陽性，抗グリアジン抗体 IgG 陽性，血清抗ミトコンドリア抗体 0.42 IU/mL（基準値 4.99 以下），IgG（定量値）13.6 g/L（基準値 7-16），IgA 2.61 g/L（基準値 0.7-4.0），IgM 0.72 g/L（基準値 0.4-2.3），α1-アンチトリプシン 1.82 g/L（基準値 0.9-2.0），セルロプラズミン 0.34 g/L（基準値 0.2-0.6），抗核抗体 陰性 2014/10/01，AST 23 IU/L，ALT 29 IU/L，ALP 59 IU/L。ALT 増加から回復と判断された。 2014/10/06，医師判断により，フルベストラントの投与を再開 患者に症状はなく，腹部痛または腹部不快感はなかった。また，悪心，嘔吐および黄疸

	は認められなかった。グレード 3 の ALT 増加に対して治療は行われなかった。本事象の発現後，2014/09/05～2014/09/12 まで尿路感染予防のため nitrofurantoin を投与した。肝酵素の 2 度目の上昇は nitrofurantoin による可能性がある。 ALT 増加のため 2014/08/24 にパルボシクリブを中止した。フルベストラントは 2014/08/25 から休薬としたが，2014/09/17 に治験実施計画書の規定に従いフルベストラントの投与を中止とした。原疾患の進行は認められなかったが，治験中止となった
治験担当医師の見解	治験薬と関連あり
治験依頼者の見解	治験薬と関連あり
病歴	関節炎，リンパ浮腫，胸腔ドレナージ，胸水，肝転移，胸膜転移，腹膜転移，骨転移
併用薬	goserelin，calcium，diphenhydramine，fish oil，prednisone，senna fruit，ergocalciferol，paracetamol

1.2.7. 被験者 ID 11481006（安全性参照番号：2014183672）

重篤な有害事象名（MedDRA 基本語）	急性中耳炎，口腔咽頭炎
性別・年齢・人種	女・48 歳・アジア人
治験薬投与量・投与経過	パルボシクリブ（スケジュール 3/1）：125 mg 1 日 1 回経口投与 2014/04/29～2014/07/07, 75 mg 1 日 1 回経口投与 2014/07/08～2014/12/05 フルベストラント：500 mg 初めの 3 回は 2 週ごと，その後 4 週ごとに筋肉内投与 2014/04/29～2014/11/18,
経過・処置	2014/04/29，転移乳癌に対しフルベストラント 500 mg（筋肉内投与）および二重盲検下でパルボシクリブ 125 mg の経口投与を開始した。 2014/06/29，3 日間続く左耳の出血のため救急外来を受診。体温 38°C。同日，入院し抗生物質を投与。当該事象は，急性中耳炎および発熱を伴う口腔咽頭炎と報告された（発現日はいずれも 2014/06/26）。CRP 2.87 mg/dL，ヘモグロビン 8.7 g/dL，好中球絶対数 950/mm^3，血小板数 25 × 10^3/mm^3，白血球数 1.6 × 10^3/mm^3。clavulanic amoxicillin 375 mg 1 日 3 回経口投与（投与継続中），filgrastim 300 µg 1 日 1 回静脈内投与，chlorphenamine 4 mg 1 日 1 回静脈内投与を行った。血小板数減少に対して血小板輸血 800 mL を行った。本事象の発現後に認められた症状は咳嗽（発現日 2014/06/27，継続中）であった。重篤な有害事象の発現前に上気道感染の症状は認められなかった。 2014/07/04，急性中耳炎および口腔咽頭炎はいずれも回復と判断され，同日，退院。ヘモグロビン 13 g/dL，好中球絶対数 1472/mm^3，血小板数 96 × 10^3/mm^3，白血球数 3.27 × 10^3/mm^3 パルボシクリブを 2014/06/23 から休薬し，フルベストラントを 2014/06/04 から休薬した。2014/07/08，パルボシクリブを 75 mg に減量し，フルベストラントは減量せず 500 mg で投与を再開。再開後，両有害事象の再発はなかった。 臨床検査結果

検査項目（単位）	基準値	2014/04/23	05/13	05/27	06/03	06/17	06/27	06/29	07/04	07/08
ヘモグロビン（g/dL）	12–16	12.6	11.4	9.5	10.4	9.8	8.7	10.8	13	12.8
好中球数（/mm^3）	1500–7500	3700	1118	641	1499	1511	950	1924	1472	5326
血小板数（× 10^3/mm^3）	130–400	215	67	31	146	125	25	113	96	130
白血球数（× 10^3/mm^3）	4.0–10.0	5.49	2.04	1.76	3.4	2.49	1.6	2.6	3.27	8.07
CRP（mg/dL）	0-0.03							2.87		

治験担当医師の見解	治験薬と関連あり
治験依頼者の見解	治験薬と関連あり
病歴	発疹，頚部痛，肺炎
併用薬	pamidronate disodium，chlorphenamine，paracetamol

1.2.8. 被験者 ID 11481012（安全性参照番号：2014223758）

重篤な有害事象名（MedDRA 基本語）	好中球減少症
性別・年齢・人種	女・58 歳・アジア人
治験薬投与量・投与経過	パルボシクリブ（スケジュール 3/1）：125 mg 1 日 1 回経口投与 2014/06/16～2014/08/04, 100 mg1 日 1 回経口投与 2014/08/11～2014/08/26 フルベストラント：500 mg 初めの 3 回は 2 週ごと，その後 4 週ごとに筋肉内投与 2014/06/16～2014/08/11
経過・処置	2014/06/16，転移乳癌に対しフルベストラント 500 mg（筋肉内投与）および二重盲検下でパルボシクリブ 125 mg の経口投与を開始した。 2014/08/08，発熱［体温（自宅測定）37.9°C］のため緊急外来を受診。CRP 2.65 mg/dL（基準値 0-0.30），好中球絶対数 817/μL（基準値 1500-7500），体温 36.9°C。同日入院し，抗生物質を投与 2014/08/10, CRP 3.68 mg/dL, 好中球絶対数 4190/μL。血圧 107/64, 脈拍数 78, 呼吸数 20, 体温 36.4°C 2014/08/11，好中球絶対数 3967/μL，血圧 118/70，脈拍数 70，体温 36.4°C 2014/08/12，血圧 121/57，脈拍数 75，呼吸数 18，体温 36.5°C 2014/08/13，好中球減少症から回復し，同日退院 2014/08/16，好中球絶対数 1516/μL 本事象は，発熱性好中球減少症として報告された（発現日 2014/08/08）が，その後，CTCAE における発熱性好中球減少症の基準を満たしていないため好中球減少症に変更された。好中球減少症に対して filgrastim 300 μg 1 日 1 回静脈内投与（2014/08/09），発熱性好中球減少症に対して piperacillin sodium/tazobactam 4.5 g 1 日 4 回静脈内投与（2014/08/09～継続中）。 治験薬に対する措置：当該事象はパルボシクリブの休薬期間（2014/07/30～2014/08/04）に発現し，治験責任医師の判断によりパルボシクリブの用量を減量し，休薬期間の延長なく投与を再開した。フルベストラントに対する措置は行われなかった。
治験担当医師の見解	治験薬と関連あり
治験依頼者の見解	治験薬と関連あり
病歴	背部痛，筋骨格系胸痛
併用薬	pamidronate disodium，chlorphenamine，fentanyl，cefixime，celecoxib，almagate，oxycodone hydrochloride，oxycodone

1.2.9. 被験者 ID 11581002（安全性参照番号：2014204580）

重篤な有害事象名（MedDRA 基本語）	丹毒
性別・年齢・人種	女・70 歳・不明
治験薬投与量・投与経過	パルボシクリブ（スケジュール 3/1）：125 mg 1 日 1 回経口投与 2014/03/13～2014/04/16, 100 mg 1 日 1 回経口投与 2014/04/17～2014/07/09 フルベストラント：500 mg 初めの 3 回は 2 週ごと，その後 4 週ごとに筋肉内投与 2014/03/13～2014/10/16
経過・処置	2014/03/13，転移乳癌に対しフルベストラント 500 mg（筋肉内投与）および二重盲検下でパルボシクリブ 125 mg の経口投与を開始した。 2014/07/15，好中球減少症が発現した（重篤な有害事象とは判断されなかった）。好中球絶対数 0.61×10^9 /L，好中球百分率 39.4%。右下肢が赤く腫れ，右下腿に 1 日半にわたり疼痛がみられた。その他の症状はなく，深部静脈血栓症（DVT）または丹毒が疑われた。 2014/07/19，CRP 186 mg/dL（基準値 0-10），ヘマトクリット 0.33（基準値下限未満），ヘモグロビン 7.1 mmol/L（基準値下限未満），平均赤血球ヘモグロビン量（MCH）2.28 fmol（基準値下限未満），平均赤血球ヘモグロビン濃度（MCHC）21.7 mmol/L（基準値下限未満），平均赤血球容積（MCV）105 fL（基準値上限を超える），血小板数 148×10^9 /L，赤血球数 3.12×10^{12} /L，白血球数 5.9×10^9 /L。丹毒と診断され，同日，入院した。 2014/07/20，CRP 116 mg/dL。右下腿の超音波検査では，DVT は認められなかった。丹毒に対して benzylpenicillin 100 万単位を 1 日 6 回静脈内投与し，DVT の疑いもあったため，予防として dalteparin 15000 単位を 1 日 1 回皮下投与した。 2014/07/23，退院 2014/07/29，ヘマトクリット 0.33，ヘモグロビン 7.1 mmol/L，MCH 2.29 fmol，MCHC 21.6 mmol/L，MCV 106 fL，血小板数 404×10^9 /L，赤血球数 3.15×10^{12} /L，白血球数 5.3×10^9 /L。amoxicillin trihydrate/clavulanate potassium 500 mg/123 mg 1 日 3 回経口投与（2014/07/22～2014/07/28），phenethicillin 500 mg 1 日 3 回経口投与（2014/07/21～2014/07/29），rifampicin 600 mg 1 日 1 回経口投与（2014/07/24～2014/07/29）により治療を行うも丹毒の改善がみられず，抗生物質を ciprofloxacillin 500 mg 1 日 2 回経口投与に切替えた。 2014/08/05，丹毒は改善しているように見えるものの，消失には至っていなかった。パルボシクリブの投与が数週間を超えて延期されていたことから，治験実施計画書に従い，3 週を超える投与延期によるパルボシクリブの投与中止を決定した。 2014/08/12，好中球減少症から回復。 2014/08/13，丹毒は回復したが後遺症としてグレード 1 の右下肢の紅斑およびグレード 1 の右下腿の浮腫が認められた。 治験薬に対する措置：パルボシクリブの投与は 3 週間を超える投与遅延により，治験実施計画書の規定に従い中止し，フルベストラントのみの投与で治験を継続した。Cycle 5 のフルベストラントの投与は，丹毒のため 1 週間遅れの 2014/07/24 に再開した。
治験担当医師の見解	治験薬と関連あり
治験依頼者の見解	治験薬と関連あり

病歴	末梢性感覚ニューロパチー，変形性関節症，股関節形成，高カルシウム血症，骨転移，貧血
併用薬	paracetamol，ibuprofen，ferrous fumarate，ranitidine，denosumab，calcium pantothenate/nicotinamide/pyridoxine hydrochloride/riboflavin/thiamine hydrochloride，pregabalin

1.2.10. 被験者 ID 12141002（安全性参照番号：2014197856）

重篤な有害事象名（MedDRA 基本語）	心膜炎，心電図 QT 延長
性別・年齢・人種	女・73 歳・白人
治験薬投与量・投与経過	パルボシクリブ（スケジュール 3/1）：125 mg 1 日 1 回経口投与 2014/06/16～2014/07/23，100 mg 1 日 1 回経口投与 2014/07/24～2014/11/26 フルベストラント：500 mg 初めの 3 回は 2 週ごと，その後 4 週ごとに筋肉内投与 2014/06/16～2014/11/06
経過・処置	2014/06/16，転移乳癌に対しフルベストラント 500 mg（筋肉内投与）および二重盲検下でパルボシクリブ 125 mg の経口投与を開始した。 2014/07/14，胸部絞扼感を訴え，CT 肺血管造影（CTPA）による画像診断のため緊急入院。CTPA で肺塞栓症は認められなかった。心電図検査では，深い陰影 T 波がみられ，QTc 間隔は 554 msec であった。心エコー図は暫定的に正常であり，左室駆出率 55%であった。同日の臨床検査結果：心筋トロポニン I 100 ng/L（異常高値，臨床的に重要と報告），好中球絶対数 0.75×10^9 /L（グレード 3 の好中球減少症。重篤な有害事象とは判断されなかった）。ウイルス血清学検査は実施されなかった。急性冠動脈症候群と診断され，血栓予防として clopidogrel bisulfate 600 mg および acetylsalicylic acid 200 mg を経口投与した。 2014/07/16，QTc 間隔延長はグレード 1 に改善し，回復と判断された。心電図検査では ST 降下および陰性 T 波がみられ，QTc 間隔は 451 msec であった。心臓 MRI 検査で軽度の心膜肥厚が認められ，この所見は心膜炎と一致するものであった。心膜穿刺細胞診は実施されなかった。診断名が急性冠動脈症候群からグレード 2 の心膜炎に変更された。 2014/07/17，ibuprofen 400 mg を投与した。同日，症状の臨床的な消失が認められたため，心膜炎は回復と判断された。 2014/07/23，左室駆出率 65%。心臓専門医を受診したが，結果は提供されなかった。 2014/07/24，パルボシクリブの投与を 100 mg に減量して再開 患者は計 6 サイクルの投与を受け症状の再発は認められなかった。最終観察時にパルボシクリブおよびフルベストラントの投与を継続していた。 Cycle 2 は 2014/07/14 に開始予定であったが，重篤な有害事象に対する措置として，パルボシクリブを休薬し（日付は不明），2014/07/24 に 100 mg に減量して再開した。フルベストラントの投与について措置はなかった。 治験担当医師は，心膜炎および心電図 QT 延長とパルボシクリブには合理的な因果関係あるが，フルベストラント，併用薬および治験手順との関連はないと判断した。治験依頼者は，時間的関連以外に心膜炎とパルボシクリブおよびフルベストラントとの因果関係を示唆する根拠がないと考えた。最初の症状は胸部絞扼感であること，陰性 T 波および ST 波低下とともにトロポニン I の大幅な上昇が認められていることは注目すべきであり，高血圧や高齢といった冠動脈疾患のリスク因子も考慮すると，心膜炎が虚血性心疾患による二次的事象であることを完全には排除できないと考えた。また，心膜穿刺細胞診が実施されていないことから，乳癌の心膜浸潤の可能性も現時点では排除できないと

	考えた。QTc の変化は本心イベントの経過と一致していることから，治験治療よりも心疾患に起因する可能性が高い。両事象と治験手順に関連はないと考えた。
治験担当医師の見解	治験薬と関連あり
治験依頼者の見解	治験薬と関連なし
病歴	声帯麻痺，変形性関節症，皮膚転移，悪心，高血圧
併用薬	cyclizine，calcium carbonate/colecalciferol，ramipril，bisoprolol，chloroform water concentrated codeine phosphate/oxymel of squill，zoledronic acid

1.2.11. 被験者 ID 12141003（安全性参照番号：2014190249）

重篤な有害事象名（MedDRA 基本語）	斑状丘疹状皮疹
性別・年齢・人種	女・45 歳・白人
治験薬投与量・投与経過	パルボシクリブ（スケジュール 3/1）：125 mg 1 日 1 回経口投与 2014/06/23～2014/07/20，100 mg 1 日 1 回経口投与 2014/07/21～2014/12/05 フルベストラント：500 mg 初めの 3 回は 2 週ごと，その後 4 週ごとに筋肉内投与 2014/06/23～2014/11/17
経過・処置	2014/06/23，転移乳癌に対しフルベストラント 500 mg（筋肉内投与）および二重盲検下でパルボシクリブ 125 mg の経口投与を開始した。 2014/06/28，患者はムンプスウイルスに感染したが，耳下腺の腫脹は認められなかった。IgG は陽性であった。ムンプスウイルスへの感染は確認されなかったが，感染の可能性を除外することはできなかった。 2014/06/30，グレード 3 の斑状丘疹状皮疹が発現した。 2014/07/07，患者は皮疹のため入院した。皮疹は，胸部，背部，下肢，顔面および上肢に発現し，睡眠および他の日常生活の活動（ADL）に支障を来していた。パルボシクリブの投与を中断した。フルベストラントに対する措置は行わなかった。 サイクル 1 第 15 日（実施日不明）の評価時，患者は不調および悪心・嘔吐を訴え，口唇には単純ヘルペスが認められた。また，その他の有害事象としてグレード 1 の嘔吐，グレード 2 の口内炎，グレード 1 の呼吸困難，グレード 2 の寝汗，グレード 1 の頚部硬直を認めたが，いずれの事象も回復した。 2014/07/07 の検査結果 胸部 X 線検査：感染 陰性，CT 肺血管造影：肺塞栓症 陰性，咽頭培養：病原菌および真菌のいずれも分離されず，血液培養：陰性，赤血球沈降速度：40 mm/hr（異常高値，基準値 20 mm 未満），IgE 69.1 kU/L（基準値 0.0-100.0），血液検査：白血球数 1.78 × 10^9/L，赤血球数 3.77 × 10^{12}/L，血小板数 103 × 10^9/L，好中球絶対数 1.02 × 10^9/L，リンパ球絶対数 0.58 × 10^9/L，単球絶対数 0.105 × 10^9/L（いずれも低値），MCV 99.9 fL（高値），MCH 34.2 pg（高値），生化学的検査：カリウム 5.5 mmol/L，尿酸塩 392 µmol/L，アルカリホスファターゼ 122 IU/L，AST 63 IU/L および GGT 174 IU/L（いずれも高値） 2014/07/08，斑状丘疹状皮疹はグレード 2 に改善した。IgG 9.9 g/L，IgA 3.83 g/L および IgM 0.91 g/L 2014/07/09，ムンプス IgG は陽性で，ムンプスウイルス曝露歴が示唆されたが，ムンプスウイルス IgM は陰性であり，最近のムンプスウイルス感染を示す血清学的所見は認められなかった。 2014/07/10，患者は回復し，以降，斑状丘疹状皮疹は再発しなかった。血液検査では白血球数 1.69 × 10^9/L，赤血球数 3.45 × 10^{12}/L，ヘマトクリット 0.344 L/L，血小板数 63 × 10^9/L，MCV 99.7 fL（高値），MCH 34.9 pg（高値），好中球絶対数 1.02 × 10^9/L，リンパ球絶対数 0.64 × 10^9/L，単球絶対数および好塩基球絶対数は 0.000 × 10^9/L であった。 2014/07/21，パルボシクリブの投与を 100 mg に減量して再開

治験担当医師の見解	治験薬と関連あり
治験依頼者の見解	治験薬と関連あり
病歴	高血圧，疼痛，気胸，脂肪肝，リンパ節切除
併用薬	naloxone hydrochloride，oxycodone hydrochloride，lidocaine，ramipril，zoledronic acid，paracetamol

1.2.12. 被験者 ID 12891003（安全性参照番号：2014341979）

重篤な有害事象名（MedDRA 基本語）	好中球数減少
性別・年齢・人種	女・46 歳・白人
治験薬投与量・投与経過	パルボシクリブ（スケジュール 3/1）：125 mg 1 日 1 回経口投与 2014/08/14～2014/11/05，100 mg 1 日 1 回経口投与 2014/11/06～2014/12/04，75 mg 1 日 1 回経口投与 2014/12/05 フルベストラント：500 mg 初めの 3 回は 2 週ごと，その後 4 週ごとに筋肉内投与 2014/08/14～2014/12/05
経過・処置	2014/08/14，転移乳癌に対しフルベストラント 500 mg（筋肉内投与）および二重盲検下でパルボシクリブ 125 mg の経口投与を開始した。 2014/12/04（サイクル 5 第 1 日），発熱が認められ入院した。好中球数は 2.13×10^9/L（基準値 2-8）であった。 2014/12/05，体温は午後 4:30 に 38°C，午後 5:30 に 39.3°C となり，検査を実施したが、結果はすべて陰性であった。パルボシクリブは 75 mg に減量して投与した。 2014/12/06，グレード 3 の好中球数の減少（0.94×10^9/L）を認めた。同日，患者の体調は悪くなく，退院した。パルボシクリブは休薬したが，フルベストラントに対する処置は行わなかった。 2014/12/08，パルボシクリブの投与を 75 mg で再開した。好中球数は 1.51×10^9/L であった（グレード 1 の好中球数減少）。 2014/12/11，好中球数減少から回復した。
治験担当医師の見解	治験薬と関連あり
治験依頼者の見解	治験薬と関連あり
病歴	貧血，咳嗽，末梢性浮腫，背部痛，四肢痛
併用薬	なし

2. 国内試験

2.1. A5481010 試験

2.1.1. 被験者 ID 10092003（安全性参照番号：2015096199）

重篤な有害事象名（MedDRA 基本語）	くも膜下出血
性別・年齢・人種	女・73 歳・アジア人
治験薬投与量･投与経過	パルボシクリブ（スケジュール 3/1）：125 mg 1 日 1 回経口投与 2014/12/11～2015/02/12，100 mg 1 日 1 回経口投与 2015/02/13～2015/04/15 レトロゾール：2.5 mg 1 日 1 回経口投与 2014/12/11～2015/04/26
経過・処置	2014/12/11，ER 陽性 HER2 陰性進行乳癌に対してパルボシクリブ 125 mg（1 日 1 回，朝食後）の投与を開始した。 2015/02/13，投与量を 100 mg（1 日 1 回）に減量し，パルボシクリブのサイクル 3 の投与を開始した。 2015/03/12，予定した検査のため当院を受診した。感冒の症状があり，造影剤腹部 CT の撮影前に体調不良を訴えたものの，CT を実施した。CT 撮影中，灼熱感があり，嘔気を伴う不快感を認めた。腹部 CT 施行後，全身倦怠，嘔吐および浮動性めまいが発現した。CT 直後，血圧 199/90 mmHg，心拍数 98 回/分，酸素飽和度（SpO_2）96%であった。 治験担当医師は造影剤アレルギーを疑い，Soldem 1 200 mL および hydrocortisone sodium succinate 200 mg を投与した。治験担当医師は身体所見の観察を繰り返し実施し（観察結果の報告はなし），アレルギー症状以外の原因の検討ために患者を入院させた。同日の検査では，CRP 0.06 mg/dL，白血球数 3670 /mm^3 であり，MRI，心電図および心エコー検査の結果について特記すべき事項はなかった。 2015/03/13，身体動作後の悪心が依然として認められ，Soldem 1 の投与を継続した。身体所見の観察では，血圧 162/79 mmHg，脈拍数 69 回/分，SpO_2 97%，体温 36.8°C であった。 2015/03/15，悪心は軽快した。食欲の回復傾向もみられ，朝食から通常の半量の摂取を開始した。補液を Soldem 3A に変更した。 2015/03/18，補液を中止した。 2015/03/20，全身倦怠，嘔吐および浮動性めまいについて回復と判断し，同日退院 治験実施計画書に従い，患者は 2015/03/06 よりパルボシクリブを休薬していた。全身倦怠，嘔吐および浮動性めまいにより，2015/03/25 までパルボシクリブの休薬期間を延長することとなった。 2015/03/26，血液検査および診察のため当院を受診し，パルボシクリブの投与再開が可能と判断された。同日，パルボシクリブ 100 mg の投与を開始し，2015/04/15 まで継続した。 2015/04/16～2015/04/22，パルボシクリブを休薬した。レトロゾールは 2015/03/26～2015/04/22 まで投与した。 2015/04/23，サイクル 5 第 1 日のため来院したが，好中球数 0.93 × 10^3/mL であったため，治験実施計画書に従い，サイクル 5 の開始を延期した。次回受診（2015/04/30 予定）までレトロゾールのみ服用するよう指示した。同日の身体所見の観察では，体温 36.3°C，脈拍数 89 回/分，血圧 156/81 mmHg であった。 2015/04/26，意識障害となり他院に入院。CT スキャンの結果，急性くも膜下出血と診断

	された。重度の出血のため，手術は不可能と判断された。集中治療が行われたが，2015/04/27，急性くも膜下出血により死亡した。 2015/05/08，治験担当医師は当該病院より患者の死亡報告を受けた。剖検は実施されなかった。 関連する臨床検査値は次のとおりであった。血小板数（基準値：150000-350000）：2014/12/05 201000/mm^3，2015/03/16 238000/mm^3，2015/04/23 150000/mm^3，APTT（基準値 70-120%）：2015/03/16 110.2%，APTT 時間（基準値 25.3-37.6 秒）：2015/03/16 26.9 秒，APTT（基準値報告なし）: 2015/03/16 28.9 秒，プロトロンビン時間（基準値 10.3-13.5 秒）：2015/03/16 11.4 秒，PT-INR（基準値 0.90-1.2）：2015/03/16 1.01 治験担当医師は，全身倦怠，嘔吐および浮動性めまいとパルボシクリブおよび治験手順との関連はないと判断した。急性くも膜下出血は治験期間に発症したため，急性くも膜下出血とパルボシクリブとの関連はありと判断した。一方，治験薬の血中濃度はほぼ 0 であったため，急性くも膜下出血と治験薬との関連性は積極的には疑われず，また，急性くも膜下出血の発症時，急性くも膜下出血を引き起こす可能性のある血管の器質的な変化があったとは考えにくい。 2015/03/12 に実施した脳 MRI では脳動脈瘤，狭窄，また梗塞や出血の徴候はみられず，同日の腹部 CT でも腹部大動脈瘤は認められなかった。患者は高血圧を合併しており，過去に他の医師から治療を受けていた。ただし，治験薬投与の前後に，血圧の著しい変動はみられなかった。 治験依頼者は，くも膜下出血は，パルボシクリブの Single Reference Safety Document には記載されておらず，治験薬との関連性はないと判断した。 パルボシクリブの最終投与は，くも膜下出血と診断される 11 日前であったようである。凝固および血小板数は基準値内であった。現時点で治験依頼者は，時間的関連性はなく，くも膜下出血（致死性），倦怠感，嘔吐，浮動性めまいとパルボシクリブ投与の因果関係を示唆するのに十分な要素はないとみなしている。高齢のこの患者にとって，高血圧および高脂血症の合併は脳血管発作のリスク因子である。当事象は治験手順との関連はないと判断した。
治験担当医師の見解	治験薬と関連あり
治験依頼者の見解	治験薬と関連なし
病歴	慢性 C 型肝炎，高血圧，高脂血症，骨粗鬆症，便秘，不眠症
併用薬	heparinoid，difluprednate，amlodipine，atorvastatin，alfacalcidol，sucralfate，achillea/rubia root tincture/senna fruit/senna leaf/taraxacum officinale，etizolam，dequalinium chloride，caffeine/paracetamol/promethazine methylene disalicylate/salicylamide

2.1.2. 被験者 ID 10112003（安全性参照番号：2015045697）

重篤な有害事象名（MedDRA 基本語）	発熱性好中球減少症
性別・年齢・人種	女・62 歳・アジア人
治験薬投与量･投与経過	パルボシクリブ（スケジュール 3/1）：125 mg 1 日 1 回経口投与 2015/01/15～2015/02/11，100 mg 1 日 1 回経口投与 2015/02/12～2015/03/18，75 mg 1 日 1 回経口投与 2015/03/19～2016/03/04 レトロゾール：2.5 mg 1 日 1 回経口投与 2015/01/15～2016/03/04
経過・処置	2015/01/15，進行乳癌に対してパルボシクリブ 125 mg 1 日 1 回（朝食後）の投与を開始した。 2015/01/15（サイクル 1 第 1 日），臨床検査値：白血球数 3800/mm^3，好中球数 2554/mm^3 2015/01/28，治験薬を休薬した。次回の治療より投与量の減量を指示した。 2015/01/29（サイクル 1 第 15 日），白血球数 1000/mm^3，好中球数 420/mm^3 であった。 2015/02/01，37.8～38.0°C の発熱があった（2015/01/30 から発熱が続いていた）。インフルエンザウイルス検査は陰性であった。paracetamol を経口投与するも解熱せず，治験実施医療機関の救急を受診した。同日の白血球数 700/mm^3 であった。levofloxacin が処方され，帰宅した。 2015/02/02, 担当医を受診した。体温 36.8°C, 白血球数 800/mm^3, 好中球数 248/mm^3 であった。所見が継続していたため入院した。cefepime dihydrochloride hydrate 点滴注入および filgrastim（遺伝子組換え）注射液の投与を開始した。 重篤な有害事象として，発熱性好中球減少症が報告された（発現日 2015/02/01）。 2015/02/05，filgrastim（遺伝子組換え）注射液を中止した。 2015/02/06，発熱性好中球減少症は軽快した。体温は 36°C 台で，発熱はみられなかった。cefepime dihydrochloride hydrate の点滴注入を中止した。2015/02/07, 退院した。2015/02/12, 体温は 36°C 台で発熱はなく，白血球数 4000/mm^3，好中球数 2768/mm^3，血小板数 253000/mm^3 であった。患者は回復し，サイクル 2 を開始した。 臨床検査結果
治験担当医師の見解	治験薬と関連あり

検査項目（単位）	基準値	2015/01/29	/02/02	02/03	02/04	02/05	02/06	02/12
白血球数（/mm^3）		1000	800	1400	1600	2500	2800	4000
好中球数（/mm^3）		420	248	883	864	1705	1632	2768
リンパ球数（%）	21.3-50.2	47.0	57.0	-	-	-	27.2	-
好塩基球数（%）		1.0	-	-	-	-	-	-
好酸球数（%）	0.2 - 7.3	2.0	2.0	-	-	-	-	-
単球数（%）	2.7 – 7.6	8.0	8.0	-	-	-	-	-
桿状核球数（%）		3.0	6.0	-	-	-	-	-
血小板数（/mm^3）		-	39000	45000	47000	60000	87000	253000
CRP（mg/dL）	0.200	-	1.211	-	-	-	-	-
体温（°C）		-	36.8	36～37	36～37	36°C 台	36°C 台	36°C 台

治験依頼者の見解	治験薬と関連あり
病歴	高血圧，高脂血症，胸膜癒着術
併用薬	amlodipine besilate，valsartan，rosuvastatin，paracetamol，levofloxacin

3. 外国試験

3.1. A5481001 試験

3.1.1. 被験者 ID 10011013（安全性参照番号：2008158631）

重篤な有害事象名（MedDRA 基本語）	アレルギー性胞隔炎
性別・年齢・人種	女・75 歳・白人
治験薬投与量･投与経過	パルボシクリブ（スケジュール 3/1）：75 mg 1 日 1 回経口投与 2005/01/25～2005/08/15，100 mg 1 日 1 回経口投与 2005/08/16～2008/12/14
経過・処置	2005/01/25～2008/12/14，虫垂癌に対しパルボシクリブの経口投与を受けた。本事象発現前直近のパルボシクリブの投与量は，100 mg1 日 1 回（スケジュール 3/1）であった。治験薬の最終投与は 2008/12/14 であり，サイクル 45 を完了した。 2007/06/27，腫瘍減量試験開腹術にて，10.5 cm，11.5 cm，7.5 cm，6.5 cm の腫瘤を含む腹腔内腫瘍およびムチンの摘除，ならびに胆嚢切除術を実施 2008/12/22，胸部 CT によりアレルギー性胞隔炎を認めた。治験担当医師はアレルギー性胞隔炎を医学的に重要な事象であると判断した。本事象（重篤な有害事象）の発現日は 2008/12/22 であった。 2009/01/16，肺機能検査では，ごくわずかであるが肺機能低下の可能性を認めた。肺生検または気管支肺胞洗浄（BAL）は実施しなかった。肺線維症は否定された。患者は無症状であり，アレルギー性胞隔炎に対する投薬治療は受けなかった。 アレルギー性胞隔炎に対するパルボシクリブの措置は取られなかった。定められた治験薬の休薬期間に当該事象が発現した。同日，虫垂癌の進行または再発のため，治験薬投与を中止した（治験中止は有害事象が発現したためではない）。 2009/03/18，有害事象より回復した。
治験担当医師の見解	治験薬と関連あり
治験依頼者の見解	治験薬と関連あり
病歴	外科手術
併用薬	なし

3.2. A5481003 試験

3.2.1. 被験者 ID 10913002（安全性参照番号：2012157474）

重篤な有害事象名（MedDRA 基本語）	虚血性大腸炎
性別・年齢・人種	女・55 歳・白人
治験薬投与量･投与経過	パルボシクリブ（スケジュール 3/1）：125 mg 1 日 1 回経口投与 2012/02/07～2012/06/27 レトロゾール：2.5 mg 1 日 1 回経口投与 2012/2/7～2012/07/17
経過・処置	2012/02/07, 転移乳癌に対してパルボシクリブ 125 mg 1 日 1 回およびレトロゾール 2.5 mg 1 日 1 回の投与を開始した。 患者には本事象に関連する病歴および血栓塞栓症や心臓障害の既往歴はなかった。 2012/02/07, 遠隔転移を伴う乳癌に対しパルボシクリブとレトロゾールの併用療法を開始した。 2012/06/27，虚血性大腸炎を発現し，同日，治験実施施設とは他の病院に入院した。入院時の臨床検査値はヘモグロビン 12.1 g/dL，血小板数 $232 \times 10^3/mm^3$（いずれも基準値の記載なし）。パルボシクリブの投与を中止し，レトロゾールの投与は一時中断した。 2012/06/28，白血球数 $7.4 \times 10^9/L$（基準値 4.0-11.5），好中球 70%（基準値の記載なし）。胸部 X 線検査では急性変化は認められなかったが，結腸内視鏡検査および生検により虚血性大腸炎の所見が認められた。 2012/06/30，レトロゾールの投与を再開した。 2012/07/03，白血球数 $4.36 \times 10^9/L$（基準値 4.0-11.5），好中球 51.6%（基準値の記載なし），好中球絶対数 2.25（単位および基準値の記載なし） 患者は本事象から回復し，同日退院した。退院時の報告書における診断名は下部消化管出血および虚血性大腸炎であった。 2012/07/17，患者は試験を中止したが，試験中止後もレトロゾールの投与を継続した。 本事象に対して 24 時間ごとに iron sulfate 1 錠および acetylsalicylic acid 100 mg の投与を行った。また，2012/06/28 には，入院による動作制限に対して enoxaparin 40 mg のほか，metamizole sodium/butylscopolamine bromide の投与を行った。
治験担当医師の見解	治験薬と関連あり
治験依頼者の見解	治験薬と関連あり
病歴	なし
併用薬	なし

3.3. A5481013 試験

3.3.1. 被験者 ID 10011009

重篤な有害事象名（MedDRA 基本語）	肺炎
性別・年齢・人種	男・66 歳・白人
治験薬投与量･投与経過	パルボシクリブ：75 mg 単回経口投与 2015/05/06
経過・処置	投与群：中等度肝機能障害 2015/5/6，パルボシクリブ 75 mg を単回投与した。 2015/5/9，発熱し，患者は頭痛を訴え，粗い呼吸音（coarse breath sounds），軽微な咳嗽，および右胸筋の圧迫感が認められた。 2015/5/10，体温は 100.1 °F であり，Cephalexin 500 mg の 1 日 4 回投与を開始した。 2015/5/12，気分の改善はなく，右腋窩および右肺全体にラ音が認められた。患者は心臓および肺臓専門医の診察を受けた。治験担当医師は，右中葉肺炎を疑い，胸部 X 線検査のため患者を救急治療室に紹介した。X 線検査では，右肺基底部に浸潤影に無気肺像が重なるうっ血性の変化が認められた。その後の X 線検査で肺炎が確認された。 肺炎の診断のもと入院し，2015/5/13から2015/5/17（退院日）まで，抗生物質（azithromycin 500 mg 1日1回静脈内投与およびceftriaxone 1 g 1日1回静脈内投与）による治療を受けた。2015/5/13に実施した*Clostridium difficile*ポリメラーゼ連鎖反応（PCR）検査は陰性であった。 2015/5/14（抗生物質経口投与開始4日後），気管支鏡検査および経気管支生検を実施し，気管支肺胞洗浄では異型や悪性腫瘍は認められなかったが，急性炎症がみられた。下気道のグラム染色で細菌および白血球減少は認められなかった。抗酸菌（肺），ヘルペス（肺）およびサイトメガロウイルス（肺）の培養で抗酸菌は検出されず，この時点で細胞変性効果は認められなかった。 2015/5/17，退院した。退院時処方はcefdinir 320 mg 1日2回およびalbuterol inhaler（頓用）であった。退院時の診断は，肺炎（ウイルス性の可能性が最も高い），下痢（回復），*Clostridium difficile*陰性であった。 治験依頼者は，呼吸器内容物のグラム染色の実施が抗生物質経口投与開始4日後であったことから，細菌性肺炎は除外できないと評価した。2015/5/22，患者は抗生物質経口投与を完了し，2015/5/28（第23日目），本事象は回復したと報告された。 試験中のいずれの時点でも，好中球や白血球の減少は認められなかった。スクリーニング来院時に好中球絶対数および白血球数は増加しており，第 5 日に抗生物質の経口投与を開始した後，第 7 日までに好中球絶対数と白血球数は基準値範囲内に減少した。

	好中球絶対数	白血球数
スクリーニング来院時	6.8×10^3 cells/μL	10.5×10^3 cells/μL
試験開始時来院（第0日）	8.1×10^3 cells/μL	12.3×10^3 cells/μL
第3日	7.7×10^3 cells/μL	12.1×10^3 cells/μL
第7日	4.8×10^3 cells/μL	7.6×10^3 cells/μL

治験担当医師の見解	治験薬と関連あり
治験依頼者の見解	治験薬と関連なし 患者はパルボシクリブ 75 mg の単回投与を受けたのみであり，試験実施中のいずれの時点においても，好中球または白血球の減少は認められなかった。また，パルボシクリブ単回投与後から肺炎の発現まで 4 日と短期間であり，因果関係は考えにくい。合併している C 型肝炎ウイルス感染と糖尿病により，易感染状態になっていた可能性がある。
病歴	C 型肝炎，腹水，慢性肝臓痛，2 型糖尿病，胃食道逆流性疾患，高血圧，心房細動
併用薬	furosemide，metoprolol，pravastatin，gabapentin，glipizide，acetylsalicylic acid