

## 審査報告書

令和元年 10 月 15 日  
独立行政法人医薬品医療機器総合機構

承認申請のあった下記の医薬品にかかる医薬品医療機器総合機構での審査結果は、以下のとおりである。

### 記

[販 売 名] イブランス錠 25 mg、同錠 125 mg  
[一 般 名] パルボシクリブ  
[申 請 者] ファイザー株式会社  
[申 請 年 月 日] 平成 31 年 1 月 29 日  
[剤 形 ・ 含 量] 1 錠中にパルボシクリブ 25 mg 又は 125 mg を含有する錠剤  
[申 請 区 分] 医療用医薬品 (4) 新効能医薬品、(5) 新剤形医薬品  
[特 記 事 項] なし  
[審 査 担 当 部] 新薬審査第五部

### [審 査 結 果]

別紙のとおり、提出された資料から、本品目のホルモン受容体陽性かつ **HER2** 陰性の手術不能又は再発乳癌に対する有効性は示され、認められたベネフィットを踏まえると安全性は許容可能と判断する。

以上、医薬品医療機器総合機構における審査の結果、本品目については、下記の承認条件を付した上で、以下の効能又は効果並びに用法及び用量で承認して差し支えないと判断した。

### [効能又は効果]

ホルモン受容体陽性かつ **HER2** 陰性の手術不能又は再発乳癌

### [用法及び用量]

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

### [承 認 条 件]

医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること。

## 審査報告(1)

令和元年9月5日

本申請において、申請者が提出した資料及び医薬品医療機器総合機構における審査の概略等は、以下のとおりである。

## 申請品目

[販売名]	イブランス錠 25 mg、同錠 125 mg
[一般名]	パルボシクリブ
[申請者]	ファイザー株式会社
[申請年月日]	平成31年1月29日
[剤形・含量]	1錠中にパルボシクリブ 25 mg 又は 125 mg を含有する錠剤
[申請時の効能・効果]	手術不能又は再発乳癌
[申請時の用法・用量]	内分泌療法剤との併用において、通常、成人にはパルボシクリブとして1日1回 125 mg を3週間連続して経口投与し、その後1週間休薬する。これを1サイクルとして投与を繰り返す。なお、患者の状態により適宜減量する。

## [目次]

1. 起原又は発見の経緯及び外国における使用状況に関する資料等 .....	2
2. 品質に関する資料及び機構における審査の概略 .....	2
3. 非臨床薬理試験に関する資料及び機構における審査の概略 .....	3
4. 非臨床薬物動態試験に関する資料及び機構における審査の概略 .....	3
5. 毒性試験に関する資料及び機構における審査の概略 .....	4
6. 生物薬剤学試験及び関連する分析法、臨床薬理試験に関する資料並びに機構における審査の概略 .....	6
7. 臨床の有効性及び臨床的安全性に関する資料並びに機構における審査の概略 .....	8
8. 機構による承認申請書に添付すべき資料に係る適合性調査結果及び機構の判断 .....	12
9. 審査報告(1)作成時における総合評価 .....	12

## [略語等一覧]

別記のとおり。

## 1. 起原又は発見の経緯及び外国における使用状況に関する資料等

### 1.1 申請品目の概要

本薬は、米国 Warner-Lambert 社（現米国 Pfizer 社）により創製された、CDK4/6 に対する阻害作用を有する低分子化合物であり、CDK4/6 とサイクリン D の複合体の活性を阻害し、Rb タンパクのリン酸化を阻害することにより、細胞周期の進行を停止し、腫瘍増殖抑制作用を示すと考えられている。

本邦において、本薬のカプセル剤（イブランスカプセル 25 mg、同カプセル 125 mg）が、2017 年 9 月に「手術不能又は再発乳癌」を効能・効果として承認されている。

### 1.2 開発の経緯等

本薬（錠剤）は、食後投与が必要な本薬（カプセル剤）に対して、食事の摂取状況にかかわらず投与可能な製剤として開発された経口固形製剤である。

本薬（錠剤）に係る臨床開発として、米国 Pfizer 社により、健康成人を対象とした生物薬剤学試験（81 試験）が 2017 年 8 月から実施された。

米国及び EU では、81 試験を主要な試験成績として、それぞれ 2019 年 1 月及び 2019 年 3 月に本薬（錠剤）に係る承認申請が行われ、現在審査中である。なお、2019 年 8 月時点において、本薬（錠剤）が承認されている国又は地域はない。

今般、81 試験を主要な試験成績として、本薬（錠剤）の一変申請が行われた。

## 2. 品質に関する資料及び機構における審査の概略

### 2.1 原薬

原薬はパルボシクリブであり、既承認製剤である「イブランスカプセル 25 mg、同カプセル 125 mg」の原薬と同一である。

### 2.2 製剤

#### 2.2.1 製剤及び処方並びに製剤設計

製剤は 1 錠中に原薬 25 又は 125 mg を含有する即放性のフィルムコーティング錠である。製剤には、結晶セルロース、軽質無水ケイ酸、クロスポビドン、ステアリン酸マグネシウム、コハク酸及びオパドライグリーン [ ] (25 mg 錠のみ) 又はオパドライパープル [ ] (125 mg 錠のみ) が添加剤として含まれる。なお、錠剤では [ ] として [ ] が [ ] されたことにより、既承認のカプセル剤と比較して中程度から高値の生理学的 pH 条件下における本薬の溶出性が改善されている。

#### 2.2.2 製造方法

製剤は、[ ]、[ ]、解砕、[ ] 混合、[ ] 造粒、[ ]、[ ]、打錠、フィルムコーティング及び包装・表示からなる工程により製造される。

QbD の手法を利用し、以下の検討等により、品質の管理戦略が構築されている（表 1）。

- CQA の特定。
- 品質リスクアセスメント、実験計画法等に基づく、①CPP の特定、②製剤の CQA に影響を及ぼす物質特性の特定並びに③製造工程パラメータ及び物質特性の許容範囲の検討。

表 1 製剤の管理戦略の概要

CQA	管理方法
性状（外観）	製造方法、規格及び試験方法
確認試験	製造方法、規格及び試験方法
含量	製造方法、規格及び試験方法
製剤均一性	製造方法、規格及び試験方法
溶出性	製造方法、規格及び試験方法
分解生成物	製造方法、規格及び試験方法
████████	製造方法
████████	製造方法

重要工程は、████、████及び████工程とされ、これらの工程において工程管理項目及び工程管理値が設定されている。

2.2.3 製剤の管理

製剤の規格及び試験方法として、含量、性状、確認試験（LC 及び紫外吸収スペクトル）、純度試験（分解生成物（LC））、製剤均一性（含量均一性試験（紫外可視吸光度測定法））、溶出性（紫外可視吸光度測定法）及び定量法（LC）が設定されている。

2.2.4 製剤の安定性

製剤の安定性試験は表 2 のとおりである。また、光安定性試験の結果、製剤は光に安定であった。

表 2 製剤の安定性試験

含量	試験名	基準ロット	温度	湿度	保存形態	保存期間
25 mg	長期保存試験	パイロットスケール： 3 ロット	25℃	60%RH	PTP 包装（ポリアミド/アルミニウム ム/ポリ塩化ビニルラミネートフ ィルム及びアルミニウム箔）	18 カ月
	加速試験		40℃	75%RH		6 カ月
125 mg	長期保存試験	パイロットスケール： 3 ロット	25℃	60%RH		18 カ月
	加速試験		40℃	75%RH		6 カ月

以上より、製剤の有効期間は、ICH Q1E ガイドラインに基づき、PTP（ポリアミド/アルミニウム/ポリ塩化ビニルラミネートフィルム及びアルミニウム箔）に包装して室温保存するとき、24 カ月と設定された。なお、長期保存試験は少なくとも 36 カ月まで継続予定である。

2.R 機構における審査の概略

機構は、提出された資料から、原薬及び製剤の品質は適切に管理されているものと判断した。

3. 非臨床薬理試験に関する資料及び機構における審査の概略

本申請は新剤形に係るものであり、「非臨床薬理試験に関する資料」は提出されていない。

4. 非臨床薬物動態試験に関する資料及び機構における審査の概略

本申請は新剤形に係るものであるが、「非臨床薬物動態試験に関する資料」は初回承認時に評価済みであり、新たな資料として、本薬の薬物代謝酵素に関する検討を目的とした試験成績のみが提出された。当該検討は、ヒト由来の生体試料を用いて行われた。

4.1 in vitro 代謝

海外第 I 相試験 (A5481011 試験) の結果、血漿中において主に未変化体及び M22 (未変化体のグルクロン酸抱合体) が検出されたこと (「平成 29 年 7 月 14 日付け審査報告書 イブランスカプセル 25 mg、同カプセル 125 mg」参照) を踏まえ、本薬のグルクロン酸抱合に関する UGT 分子種が検討された。申請者は、以下の検討結果等から、本薬から M22 への代謝には主に UGT1A1 が関与すると考える旨を説明している。

- 遺伝子組換えヒト UGT 分子種 (1A1、1A3、1A4、1A6、1A7、1A8、1A9、1A10、2B4、2B7、2B10、2B15 及び 2B17) と本薬 (25、83 及び 250  $\mu\text{mol/L}$ ) を、UDPGA 存在下において 37°C で 90 分間インキュベートした。その結果、M22 の生成速度は、本薬 250  $\mu\text{mol/L}$  存在下で最大となり、UGT1A1、1A4、1A8 及び 1A9 存在下で、それぞれ 14.3、3.25、0.461 及び 0.128  $\text{pmol/min/mg protein}$  であった。なお、検討された他の UGT 分子種の存在下における M22 の生成速度は定量下限値 (0.069  $\text{pmol/min/mg protein}$ ) 未満であった。
- ヒト肝ミクロソームと本薬 (50  $\mu\text{mol/L}$ ) を、UGT 分子種に対する阻害剤 (アタザナビル[UGT1A1 及び 1A4 阻害剤]、エルロチニブ[UGT1A1 及び 1A9 阻害剤]及びヘコゲニン[UGT1A4 阻害剤]) 及び UDPGA 存在下において 37°C で 30 又は 60 分間インキュベートした。その結果、M22 の生成は、アタザナビル、エルロチニブ及びヘコゲニン存在下で 60 分間インキュベートした際に、それぞれ 85、72 及び 31% 阻害された。なお、インキュベート時間 (30 又は 60 分間) の差異は当該阻害率に明確な影響を及ぼさなかった。

#### 4.R 機構における審査の概略

機構は、提出された資料に基づき、本薬の非臨床薬物動態に関する申請者の説明について、受入れ可能と判断した。

#### 5. 毒性試験に関する資料及び機構における審査の概略

本申請は新剤形医薬品に係るものであり、「毒性試験に関する資料」は初回承認時に評価済みであるが、新たな資料として、がん原性試験、不純物及び分解生成物の毒性試験の成績が提出された。なお、特に記載のない限り、溶媒として 0.5% メチルセルロース水溶液が用いられた。

##### 5.1 がん原性試験

マウスを用いた 6 カ月間経口投与がん原性試験及びラットを用いた 2 年間経口投与がん原性試験が実施された (表 3)。各試験の非発がん量における本薬の曝露量 ( $\text{AUC}_{0-24\text{h}}$ ) は、マウスでは 3,260  $\text{ng}\cdot\text{h/mL}$ 、ラットでは雄 675  $\text{ng}\cdot\text{h/mL}$  及び雌 1,123  $\text{ng}\cdot\text{h/mL}$  であり、臨床曝露量<sup>1)</sup> のそれぞれ 7.8、1.6 及び 2.7 倍であった。

<sup>1)</sup> 乳癌患者等を対象とした国内第 I / II 相試験 (A5481010 試験) において、本薬 125 mg を QD で反復経口投与した際の非結合型本薬の  $\text{AUC}_{0-24\text{h}}$  は 417  $\text{ng}\cdot\text{h/mL}$  であった (「平成 29 年 7 月 14 日付け審査報告書 イブランスカプセル 25 mg、同カプセル 125 mg」参照)。

表3 がん原性試験

試験系	投与経路	投与期間	主な病変	性	用量 (mg/kg/日)				非発がん量 (mg/kg/日)	添付資料 CTD
					0	6	20	60		
雌雄マウス (CBYB6F1/TgrasH2)	経口	6カ月 (QD)	特記すべき腫瘍性病変なし	匹	25	25	25	25	60	4.2.3.4.2
				雄	—	—	—	—		
			雌	—	—	—	—			
			雄雌	肝細胞有糸分裂増加、骨髄着色マクロファージ増加 (雄)						
雌雄ラット (Sprague Dawley)	経口	2年*	主な病変	性	用量 (mg/kg/日) [雄/雌]				雄：10 雌：200	4.2.3.4.1
				匹	0/0	3/25	10/75	30/200		
			中枢神経系：小膠細胞腫	雄	70	70	70	70		
				雌	0	1	2	6		
			非腫瘍性病変	雄雌	骨髄巨核球、脾臓造血亢進、膵島細胞減少 (雄)、水晶体変性 (雄)、慢性進行性腎症 (雄)、副腎皮質萎縮、腸間膜リンパ節色素沈着					

\*：1サイクルを28日間として、本薬をQDで21日間経口投与後、7日間休薬

## 5.2 その他の毒性試験

### 5.2.1 不純物及び分解生成物の毒性試験

#### 5.2.1.1 類縁物質A\* の細菌を用いる復帰突然変異試験

製剤中に含まれる分解生成物 類縁物質A\* について、細菌を用いる復帰突然変異試験が実施された(表4)。

表4 類縁物質A\* の復帰突然変異試験

試験の種類		試験系	S9 (処理)	濃度 (µg/plate)	試験成績	添付資料 CTD
<i>in vitro</i>	細菌を用いる復帰突然変異試験 (類縁物質A*)	ネズミチフス菌：TA98、TA100、TA1535、TA1537 大腸菌：WP2 <i>uvrA</i> pKM101	-/+	0*1、15、50、150、500、1,500、2,500*2、5,000	陰性	4.2.3.7.7.2

\*1：溶媒 (DMSO) のみが投与された、\*2：2,500 µg/plate は、S9+の TA98 及び TA100 のみで検討された

#### 5.2.1.2 類縁物質B\*、類縁物質C\* 及び 類縁物質D\* の1カ月間投与毒性試験

製剤中に存在する可能性のある分解生成物 (類縁物質B\* 及び 類縁物質C\*) 及び不純物 (類縁物質D\*) を添加した本薬について、ラットを用いた1カ月間経口投与試験が実施された。添加した分解生成物及び不純物に起因すると考えられる毒性プロファイルの変化は認められなかった (表5)。

\*：新薬承認情報提供時に置き換えた。

表5 分解生成物及び不純物の毒性試験

試験系	投与経路	投与期間	用量 (mg/kg/日)	主な所見	添付資料 CTD
ラット (Sprague Dawley)	経口	1 カ月	0 (雌雄)	分解生成物又は不純物添加による明確な毒性プロファイルの変化は認められなかった	4.2.3.7.7.1
			本薬 10+0.9% 類縁物質D* (雄)		
			本薬 10+2.4% 類縁物質B* (雄)		
			本薬 200+0.04% 類縁物質D* (雌)		
			本薬 200+0.11% 類縁物質B* (雌)		
本薬 200+0.09% 類縁物質C* (雌)					

## 5.R 機構における審査の概略

機構は、提出された資料に基づき、本薬の毒性に関する申請者の説明について、受入れ可能と判断した。

## 6. 生物薬剤学試験及び関連する分析法、臨床薬理試験に関する資料並びに機構における審査の概略

### 6.1 生物薬剤学試験及び関連する分析法、並びに臨床薬理試験

本薬の経口製剤として液剤、カプセル剤及び錠剤があり、当該製剤を用いて本薬の PK 等が検討された(表6)。なお、市販予定製剤は 25 mg 錠及び 125 mg 錠であり、市販予定製剤の 25 mg 錠と 125 mg 錠との間の生物学的同等性は、「含量が異なる経口固形製剤の生物学的同等性試験ガイドライン」(平成 12 年 2 月 14 日付け医薬審第 64 号、平成 24 年 2 月 29 日付け薬食審査発 0229 第 10 号により一部改正)に従って実施された溶出試験により確認されている。

表6 各臨床試験で使用された製剤

製剤	試験名
液剤	海外第 I 相試験 (41 試験)
カプセル剤 (125 mg)	海外第 I 相試験 (81 試験)
錠剤 (125 mg)	海外第 I 相試験 (41 試験*1、42 試験*2、81 試験*3及び91 試験*3)

\*1：市販予定製剤ではない 5 種類の錠剤が使用された、\*2：市販予定製剤を含む 4 種類の錠剤が使用された、\*3：市販予定製剤が使用された

#### 6.1.1 海外第 I 相試験 (CTD 5.3.1.2.2 : 81 試験<2017 年 8 月~11 月>)

健康成人 44 例 (PK 解析対象は 44 例) を対象に、①本薬 (カプセル剤) と本薬 (錠剤) との生物学的同等性、及び②本薬 (錠剤) の PK に及ぼす食事の影響を検討することを目的とした 4 群 4 期クロスオーバー試験が実施された。用法・用量は、本薬 (カプセル剤) 125 mg を中程度の脂肪食<sup>2)</sup> 摂取 30 分後に単回経口投与<sup>3)</sup>、又は本薬 (錠剤) 125 mg を絶食下<sup>4)</sup>、中程度の脂肪食<sup>2)</sup> 若しくは高脂肪食<sup>5)</sup> の摂取 30 分後に単回経口投与することとされ、各投与間の休薬期間は 10 日間以上とされた。

上記①及び②の検討結果は、それぞれ以下のとおりであった。

- ① 本薬 (カプセル剤) 125 mg の中程度の脂肪食後投与に対する、本薬 (錠剤) 125 mg の (i) 絶食下、(ii) 中程度の脂肪食後及び (iii) 高脂肪食後投与における本薬の  $C_{max}$  及び  $AUC_{last}$  の幾何平均値の比 [90%CI] は表 7 のとおりであった。

<sup>2)</sup> 総カロリー約 500~700 kcal のうち脂質を約 35%の割合で含む。

<sup>3)</sup> 海外第 I 相試験 (A5481021 試験) において、本薬 (カプセル剤) 投与時に摂取する食事の脂肪含有量の差異は本薬の PK に明確な影響を及ぼさなかったこと (「平成 29 年 7 月 14 日付け審査報告書 イブランスカプセル 25 mg、同カプセル 125 mg」参照) 等から、81 試験の本薬 (カプセル剤) 投与時の食事条件として中程度の脂肪食の摂取が設定された。

<sup>4)</sup> 10 時間以上 (一晚) 絶食後に投与し、投与後 4 時間以上絶食する。

<sup>5)</sup> 総カロリー約 800~1,000 kcal のうち脂質を約 50%の割合で含む。

表7 本薬（カプセル剤）と本薬（錠剤）との生物学的同等性

	幾何平均値の比 [90%CI]	
	C <sub>max</sub>	AUC <sub>last</sub>
(i)	0.911 [0.872, 0.952]	0.909 [0.883, 0.936]
(ii)	1.00 [0.959, 1.05]	0.992 [0.964, 1.02]
(iii)	1.15 [1.10, 1.20]	1.11 [1.08, 1.15]

- ② 本薬（錠剤）125 mg の中程度の脂肪食後投与に対する、本薬（錠剤）125 mg の（i）絶食下及び（ii）高脂肪食後投与における本薬の C<sub>max</sub> 及び AUC<sub>last</sub> の幾何平均値の比 [90%CI]、並びに（iii）本薬（錠剤）125 mg の絶食下投与に対する高脂肪食後投与における本薬の C<sub>max</sub> 及び AUC<sub>last</sub> の幾何平均値の比 [90%CI] は表 8 のとおりであった。

表8 本薬（錠剤）の PK に及ぼす食事の影響

	幾何平均値の比 [90%CI]	
	C <sub>max</sub>	AUC <sub>last</sub>
(i)	0.909 [0.870, 0.950]	0.916 [0.890, 0.944]
(ii)	1.15 [1.10, 1.20]	1.12 [1.09, 1.16]
(iii)	1.26 [1.21, 1.32]	1.23 [1.19, 1.26]

### 6.1.2 海外第 I 相試験（CTD 5.3.3.4.2 : 91 試験<2017 年 7 月～9 月>）

健康成人 12 例（PK 解析対象は 12 例）を対象に、本薬（錠剤）の PK に及ぼす PPI（ラベプラゾール）の影響を検討することを目的とした 2 期非盲検非対照試験が実施された。用法・用量は、第 1 期に本薬（錠剤）125 mg を絶食下<sup>4)</sup>で単回経口投与、第 2 期にラベプラゾール 40 mg を本薬（錠剤）の投与 6 日前から 4 時間前まで QD で経口投与するとともに、本薬（錠剤）125 mg を絶食下<sup>4)</sup>で単回経口投与することとされ、各投与間の休薬期間は 10 日間以上とされた。

その結果、本薬（錠剤）単独投与に対するラベプラゾール併用投与における本薬の C<sub>max</sub> 及び AUC<sub>last</sub> の幾何平均値の比 [90%CI] は、それぞれ 0.975 [0.904, 1.05] 及び 1.06 [0.991, 1.14] であった。

以上より、本薬（錠剤）と PPI 等の胃内 pH に影響を及ぼす薬剤との併用により、薬物動態学的相互作用が発現する可能性は低いと考える、と申請者は説明している。

## 6.R 機構における審査の概略

機構は、提出された資料及び以下の項に示す検討に基づき、本薬の臨床薬理等に関する申請者の説明は受入れ可能と判断した。

### 6.R.1 生物学的同等性について

申請者は、81 試験において、本薬（カプセル剤）に対する本薬（錠剤）の C<sub>max</sub> 及び AUC<sub>last</sub> の幾何平均値の比及びその 90%CI（6.1.1 参照）は、「後発医薬品の生物学的同等性試験ガイドライン等の一部改正について」（平成 24 年 2 月 29 日付け薬食審査発 0229 第 10 号）における生物学的同等性の判定基準（0.80～1.25）の範囲内であったことから、両製剤は生物学的に同等であることが示された旨を説明している。

機構は、申請者の説明を了承した。

### 6.R.2 食事の影響について

申請者は、本薬（錠剤）の投与時期について、以下のように説明している。

本薬（カプセル剤）を用いた海外第 I 相試験（A5481021 試験）等において、溶出性の低下に起因すると考えられる、絶食下投与時の曝露量が著しく低値を示す被験者が認められたこと等から、本薬（カプセル剤）の投与時期は「食後」と規定した（「平成 29 年 7 月 14 日付け審査報告書 イブランスカプセル 25 mg、同カプセル 125 mg」参照）。

一方、患者の利便性等を考慮し、食事の摂取状況にかかわらず投与可能な製剤とすることを目的として、溶出性を改善させた本薬（錠剤）を開発した（2.2.1 参照）。当該錠剤を用いた 81 試験において、PK に及ぼす食事の明確な影響は認められなかったこと（6.1.1 参照）、絶食下投与時の曝露量が著しく低値を示す被験者も認められなかったこと等から、本薬（錠剤）は食事の摂取状況にかかわらず投与可能であると考えられる。

機構は、申請者の説明を了承した。

## 7. 臨床的有効性及び臨床的安全性に関する資料並びに機構における審査の概略

評価資料として、表 9 に示す海外第 I 相試験 3 試験が提出された。また、参考資料として、表 9 に示す海外第 I 相試験 1 試験が提出された。

表 9 臨床試験の一覧

資料区分	実施地域	試験名	相	対象	登録例数	用法・用量の概略*1	主な評価項目
評価	海外	42 試験	I	健康成人	32	4 種類の本薬*2125 mg を単回投与	PK 安全性
		81 試験	I	健康成人	44	① 本薬（カプセル剤）125 mg を中程度の脂肪食後に単回経口投与 ② 本薬（錠剤*3）125 mg を絶食下で単回経口投与 ③ 本薬（錠剤*3）125 mg を中程度の脂肪食後に単回経口投与 ④ 本薬（錠剤*3）125 mg を高脂肪食後に単回経口投与	PK 安全性
		91 試験	I	健康成人	12	① 本薬（錠剤*3）125 mg を絶食下で単回経口投与 ② ラベプラゾール 40 mg を本薬（錠剤*3）の投与 6 日前から 4 時間前まで QD で経口投与するとともに、本薬（錠剤*3）125 mg を絶食下で単回経口投与	PK 安全性
参考	海外	41 試験	I	健康成人	60	① 6 種類の本薬*4125 mg を絶食下で単回経口投与 ② ラベプラゾール 40 mg を本薬*4の投与 6 日前から 4 時間前まで QD で経口投与するとともに、本薬*4125 mg を絶食下で単回経口投与	PK 安全性

\*1：42、81 及び 91 試験では 10 日間以上、41 試験では 12 日間以上の休薬期間を設定し、クロスオーバー投与することとされた。\*2：市販予定製剤、遅溶出性錠、大粒径原薬錠及びコハク酸塩錠が用いられた。\*3：市販予定製剤が用いられた。\*4：コハク酸添加錠、スプレードライ分散錠、コハク酸添加・スプレードライ分散錠、酒石酸/コハク酸添加・2 層錠、コハク酸添加・流動層造粒錠及び液剤が用いられた

各臨床試験の概略は以下のとおりであった。なお、PK に関する試験成績は、「6.1 生物薬剤学試験及び関連する分析法、並びに臨床薬理試験」の項に記載した。

### 7.1 評価資料

健康成人を対象とした以下の海外第 I 相試験 3 試験が提出された。治験薬投与期間中又は投与終了後 28 日以内の死亡は認められなかった。

#### 7.1.1 海外第 I 相試験（CTD5.3.1.2.1：42 試験＜2017 年 12 月～2018 年 4 月＞）

健康成人 32 例を対象に、4 種類の本薬（①市販予定製剤、②遅溶出性錠、③大粒径原薬錠、④コハク酸塩錠）のバイオアベイラビリティを検討することを目的とした 4 群 4 期クロスオーバー試験が実施された。用法・用量は、本薬 125 mg を絶食下<sup>4)</sup>で単回経口投与することとされ、各投与間の休薬期間は 10 日間以上とされた。

有害事象は①5/31 例（16.1%）、②3/29 例（10.3%）、③4/32 例（12.5%）、④4/30 例（13.3%）に認められ、本薬との因果関係が否定できない有害事象はそれぞれ①1/31 例（3.2%）、②1/29 例（3.4%）、③1/32 例（3.1%）、④1/30 例（3.3%）に認められた。各群で 2 例以上に認められた有害事象はなかった。

重篤な有害事象は認められなかった。

本薬の投与中止に至った有害事象は③1/32 例（3.1%）に認められた。認められた本薬の投与中止に至った有害事象は兎径ヘルニア 1 例（3.1%）であり、本薬との因果関係は否定された。

### 7.1.2 海外第 I 相試験（CTD5.3.1.2.2：81 試験＜2017 年 8 月～11 月＞）

有害事象は本薬（カプセル剤）中程度脂肪食後投与群 3/44 例（6.8%）、本薬（錠剤）絶食下投与群 4/44 例（9.1%）、本薬（錠剤）中程度脂肪食後投与群 6/44 例（13.6%）、本薬（錠剤）高脂肪食後投与群 7/43 例（16.3%）に認められ、本薬との因果関係が否定できない有害事象は本薬（錠剤）絶食下投与群 1/44 例（2.3%）に認められた。各群で 2 例以上に認められた有害事象は頭痛であり、本薬（錠剤）中程度脂肪食後投与群 2 例（4.5%）、本薬（錠剤）高脂肪食後投与群 2 例（4.7%）に認められた。

重篤な有害事象及び本薬の投与中止に至った有害事象は認められなかった。

### 7.1.3 海外第 I 相試験（CTD5.3.3.4.2：91 試験＜2017 年 7 月～9 月＞）

有害事象は本薬（錠剤）単独投与群 2/12 例（16.7%）、ラベプラゾール併用投与群 2/12 例（16.7%）に認められ、治験薬との因果関係が否定できない有害事象は認められなかった。各群で 2 例以上に認められた有害事象はなかった。

重篤な有害事象及び本薬の投与中止に至った有害事象は認められなかった。

## 7.2 参考資料

健康成人を対象とした以下の海外第 I 相試験 1 試験が提出された。治験薬投与期間中又は投与終了後 28 日以内の死亡は認められなかった。

### 7.2.1 海外第 I 相試験（CTD5.3.3.4.1：41 試験＜2015 年 1 月～4 月＞）

健康成人 60 例を対象に、市販予定製剤ではない 6 種類の製剤（①コハク酸添加錠、②スプレードライ分散錠、③コハク酸添加・スプレードライ分散錠、④酒石酸/コハク酸添加・2 層錠、⑤コハク酸添加・流動層造粒錠、⑥液剤）の PK に及ぼすプロトンポンプ阻害剤（ラベプラゾール）の影響を検討することを目的とした 2 期非盲検試験が実施された。用法・用量は、第 1 期に本薬 125 mg を絶食下<sup>4)</sup>で単回経口投与、第 2 期にラベプラゾール 40 mg を本薬の投与 6 日前から 4 時間前まで QD で経口投与するとともに、本薬 125 mg を絶食下<sup>4)</sup>で単回経口投与することとされ、各投与間の休薬期間は 12 日間以上とされた。

有害事象は①本薬単独投与 3/10 例（30.0%）、ラベプラゾール併用投与 1/10 例（10.0%）（以下、同順）、②4/10 例（40.0%）、0 例、③3/10 例（30.0%）、1/10 例（10.0%）、④1/10 例（10.0%）、0 例、⑤1/10 例（10.0%）、0 例、⑥1/10 例（10.0%）、2/9 例（22.2%）に認められ、本薬との因果関係が否定

できない有害事象は①1/10例（10.0%）、0例、②3/10例（30.0%）、0例、③1/10例（10.0%）、0例、④0例、0例、⑤0例、0例、⑥0例、1/9例（11.1%）に認められた。各コホートで2例以上に認められた有害事象は②本薬単独投与時の頭痛4例（40.0%）、③本薬単独投与時の便秘2例（20.0%）であった。

重篤な有害事象及び本薬の投与中止に至った有害事象は認められなかった。

## 7.R 機構における審査の概略

### 7.R.1 有効性について

機構は、本薬（錠剤）と既承認の本薬（カプセル剤）の生物学的同等性が示されたこと（6.R.1 参照）から、本薬（カプセル剤）の国際共同第Ⅲ相試験（PALOMA-2 試験<sup>6)</sup> 及び PALOMA-3 試験<sup>7)</sup>）において有効性が示された HR 陽性かつ HER2 陰性の手術不能又は再発乳癌患者に対して、本薬（錠剤）の有効性は期待できると判断した。

### 7.R.2 安全性について

機構は、本薬（錠剤）と既承認の本薬（カプセル剤）の生物学的同等性が示されたこと（6.R.1 参照）を踏まえると、安全性プロファイルについても本薬（錠剤）と本薬（カプセル剤）で同様と考えられることから、HR 陽性かつ HER2 陰性の手術不能又は再発乳癌患者に対して本薬投与時に特に注意を要する有害事象は、本薬（カプセル剤）承認時に注意が必要と判断された骨髄抑制及びILD（「平成29年7月14日付け審査報告書 イブランスカプセル25mg、同カプセル125mg」参照）であり、本薬（錠剤）の使用にあたっては骨髄抑制及びILDの発現に注意する必要があると判断した。

また、機構は、本薬（錠剤）の使用にあたっては、上記の有害事象の発現に注意すべきであるが、がん化学療法に十分な知識と経験を持つ医師によって、有害事象の観察や管理、本薬の休薬・減量・投与中止等の適切な対応がなされるのであれば、本薬（錠剤）は忍容可能と判断した。

### 7.R.3 臨床的位置付け及び効能・効果について

本薬（錠剤）の申請効能・効果及び効能・効果に関連する使用上の注意の項については、既承認の本薬（カプセル剤）から変更はなく、初回承認時等における検討を踏まえ、以下のように設定されていた。

<効能・効果>

手術不能又は再発乳癌

<効能・効果に関連する使用上の注意>

- 本薬の手術の補助療法としての有効性及び安全性は確立していない。
- 本薬の投与を行う場合には、HR 陽性、HER2 陰性の患者を対象とすること。

機構が考察した内容は、以下のとおりである。

<sup>6)</sup> HR 陽性かつ HER2 陰性であり、内分泌療法歴のない手術不能又は再発閉経後乳癌患者を対象に、本薬（カプセル剤）とレトロゾールの併用投与とプラセボとレトロゾールの併用投与の有効性及び安全性を比較することを目的とした国際共同第Ⅲ相試験（「平成29年7月14日付け審査報告書 イブランスカプセル25mg、同カプセル125mg」参照）。

<sup>7)</sup> HR 陽性かつ HER2 陰性であり、内分泌療法に抵抗性の手術不能又は再発乳癌患者を対象に、本薬（カプセル剤）とフルベストラントの併用投与とプラセボとフルベストラントの併用投与の有効性及び安全性を比較することを目的とした国際共同第Ⅲ相試験（「平成29年7月14日付け審査報告書 イブランスカプセル25mg、同カプセル125mg」参照）。

「7.R.1 有効性について」及び「7.R.2 安全性について」の項における検討の結果、本薬（錠剤）は本薬（カプセル剤）と同様の有効性及び安全性が得られると考えられることから、本薬（錠剤）は本薬（カプセル剤）の適応である HR 陽性かつ HER2 陰性の手術不能又は再発乳癌に対する治療選択肢の一つとして位置付けられると判断した。

また、国内外の診療ガイドラインでは、乳癌の治療体系が HR 及び HER2 が陽性か陰性かによって明確に区別され、HR 及び HER2 の発現状況別の治療体系が医療現場において広く受け入れられていること等を考慮すると、効能・効果に関連する使用上の注意の項に設定されている、本薬の投与対象が HR 陽性かつ HER2 陰性の患者である旨については、効能・効果において明確にすることがより適切であると判断した。

以上より、効能・効果に関連する使用上の注意の項を下記のように整備した上で、本薬の効能・効果を「ホルモン受容体陽性かつ HER2 陰性の手術不能又は再発乳癌」と設定することが適切であると判断した。

- 本薬の術前・術後薬物療法としての有効性及び安全性は確立していない。

#### 7.R.4 用法・用量について

今般の一変申請において、本薬（錠剤）の申請用法・用量は、既承認の本薬（カプセル剤）において設定されていた食後に投与する旨の記載を削除した「内分泌療法剤との併用において、通常、成人にはパルボシクリブとして1日1回125mgを3週間連続して経口投与し、その後1週間休薬する。これを1サイクルとして投与を繰り返す。なお、患者の状態により適宜減量する。」と設定されていた。また、用法・用量に関連する使用上の注意の項では、本薬（カプセル剤）と同一の以下の内容が設定されていた。

- 併用する内分泌療法剤等について、「臨床成績」の項の内容を熟知し、本薬の有効性及び安全性を十分に理解した上で、選択を行うこと。
- 本薬の血中濃度が上昇するとの報告があるため、重度の肝機能障害患者では、減量を考慮するとともに、患者の状態をより慎重に観察し、有害事象の発現に十分注意すること。
- 副作用発現時の本薬の休薬・減量・中止の目安について。

機構は、「6.R.2 食事の影響について」の項に示す検討の結果、本薬（錠剤）の用法・用量及び用法・用量に関連する使用上の注意の項を申請どおり設定することは可能であると判断した。

#### 7.R.5 製造販売後の検討事項について

申請者は、製造販売後調査の計画について、以下のように説明している。

81 試験の結果等から、本薬（錠剤）は、本薬（カプセル剤）と同様の安全性プロファイルを示すと考えられ、本薬（錠剤）を投与することによる新たな安全性上の懸念はないと考える。したがって、使用実態下における下記の内容を目的として計画中の本薬（カプセル剤）の製造販売後データベース調査（安全性検討事項として、骨髄抑制（好中球減少）、ILD 及び肝機能障害患者での使用をそれぞれ設定）の対象に本薬（錠剤）が投与された患者を含めて、HR 陽性かつ HER2 陰性の手術不能又は再発乳癌患者における本薬の安全性情報を収集する予定である。

- 好中球減少（Grade 4）の発現に影響を与えると考えられる要因（リスク因子）の探索。
- ILD の発現に影響を与えると考えられる要因（リスク因子）の探索。

- 肝機能障害患者での安全性の検討。

機構は、申請者の計画のとおり、本薬（錠剤）の安全性情報についても上記のデータベース調査にて情報収集することで差し支えないものの、当該データベース調査による情報収集の手法等の詳細については、引き続き検討が必要であると判断した。

## 8. 機構による承認申請書に添付すべき資料に係る適合性調査結果及び機構の判断

### 8.1 適合性書面調査結果に対する機構の判断

医薬品、医療機器等の品質、有効性及び安全性の確保等に関する法律の規定に基づき承認申請書に添付すべき資料に対して書面による調査を実施した。その結果、提出された承認申請資料に基づいて審査を行うことについて支障はないものと機構は判断した。

### 8.2 GCP 実地調査結果に対する機構の判断

医薬品、医療機器等の品質、有効性及び安全性の確保等に関する法律の規定に基づき承認申請書に添付すべき資料（CTD 5.3.1.2.2）に対して GCP 実地調査を実施した。その結果、提出された承認申請資料に基づいて審査を行うことについて支障はないものと機構は判断した。

## 9. 審査報告（1）作成時における総合評価

提出された資料から、本品目（イブランス錠）は、既承認のイブランスカプセル 125 mg との生物学的同等性が示されており、イブランスカプセルと同様の有効性及び安全性が得られると考えられることから、イブランスカプセルの適応である HR 陽性かつ HER2 陰性の手術不能又は再発乳癌に対する治療選択肢の一つとして、臨床的意義があると考ええる。また、機構は、効能・効果、用法・用量等については、さらに検討が必要と考える。

専門協議での検討を踏まえて特に問題がないと判断できる場合には、本品目を承認して差し支えないと考える。

以上

## 審査報告 (2)

令和元年 10 月 15 日

### 申請品目

[販 売 名]           イブランス錠 25 mg、同錠 125 mg  
[一 般 名]           パルボシクリブ  
[申 請 者]           ファイザー株式会社  
[申請年月日]       平成 31 年 1 月 29 日

[略語等一覧]

別記のとおり。

### 1. 審査内容

専門協議及びその後の機構における審査の概略は、以下のとおりである。なお、本専門協議の専門委員は、本品目についての専門委員からの申し出等に基づき、「医薬品医療機器総合機構における専門協議等の実施に関する達」（平成 20 年 12 月 25 日付け 20 達第 8 号）の規定により、指名した。

#### 1.1 有効性について

機構は、審査報告 (1) の「7.R.1 有効性について」の項における検討の結果、本薬（錠剤）と既承認の本薬（カプセル剤）の生物学的同等性が示されたことから、HR 陽性かつ HER2 陰性の手術不能又は再発乳癌患者に対して、本薬（錠剤）の有効性は期待できると判断した。

専門協議において、以上の機構の判断は専門委員により支持された。

#### 1.2 安全性について

機構は、審査報告 (1) の「7.R.2 安全性について」の項における検討の結果、HR 陽性かつ HER2 陰性の手術不能又は再発乳癌患者に対する本薬（錠剤）投与時に特に注意を要する有害事象は、本薬（カプセル剤）承認時に注意が必要と判断された骨髄抑制及びILDであり、本薬（錠剤）の使用にあたっては骨髄抑制及びILDの発現に注意する必要があると判断した。

また、機構は、本薬（錠剤）の使用にあたっては、上記の有害事象の発現に注意すべきであるが、がん化学療法に十分な知識と経験を持つ医師によって、有害事象の観察や管理、本薬の休薬・減量・投与中止等の適切な対応がなされるのであれば、本薬（錠剤）は忍容可能と判断した。

専門協議において、以上の機構の判断は専門委員により支持された。

#### 1.3 臨床的位置付け及び効能・効果について

機構は、審査報告 (1) の「7.R.3 臨床的位置付け及び効能・効果について」の項における検討の結果、効能・効果に関連する使用上の注意の項を以下のように整備した上で、本薬（錠剤）の効能・効果を「ホルモン受容体陽性かつ HER2 陰性の手術不能又は再発乳癌」と設定することが適切であると判断した。

< 効能・効果に関連する使用上の注意 >

- 本薬の術前・術後薬物療法としての有効性及び安全性は確立していない。

専門協議において、以上の機構の判断は専門委員により支持された。

以上より、機構は、上記のように効能・効果及び効能・効果に関連する使用上の注意の項を設定するよう申請者に指示し、申請者はこれに従う旨を回答した。

#### 1.4 用法・用量について

機構は、審査報告(1)の「7.R.4 用法・用量について」の項における検討の結果、用法・用量に関連する使用上の注意の項では、本薬(カプセル剤)と同一の以下の内容を設定した上で、本薬(錠剤)の用法・用量を、申請どおり「内分泌療法剤との併用において、通常、成人にはパルボシクリブとして1日1回125mgを3週間連続して経口投与し、その後1週間休薬する。これを1サイクルとして投与を繰り返す。なお、患者の状態により適宜減量する。」と設定することが適切であると判断した。

< 用法・用量に関連する使用上の注意 >

- 併用する内分泌療法剤等について、「臨床成績」の項の内容を熟知し、本薬の有効性及び安全性を十分に理解した上で、選択を行うこと。
- 本薬の血中濃度が上昇するとの報告があるため、重度の肝機能障害患者では、減量を考慮するとともに、患者の状態をより慎重に観察し、有害事象の発現に十分注意すること。
- 副作用発現時の本薬の休薬・減量・中止の目安について。

専門協議において、以上の機構の判断は専門委員により支持された。

以上より、機構は、上記のように用法・用量及び用法・用量に関連する使用上の注意の項を設定するよう申請者に指示し、申請者はこれに従う旨を回答した。

#### 1.5 医薬品リスク管理計画(案)について

申請者は、使用実態下における以下の内容を目的として計画中の本薬(カプセル剤)の製造販売後データベース調査の対象に本薬(錠剤)が投与された患者を含めて、HR陽性かつHER2陰性の手術不能又は再発乳癌患者における本薬の安全性情報を収集することを計画している。

- 好中球減少(Grade 4)の発現に影響を与えると考えられる要因(リスク因子)の探索。
- ILDの発現に影響を与えると考えられる要因(リスク因子)の探索。
- 肝機能障害患者での安全性の検討。

機構は、審査報告(1)の「7.R.5 製造販売後の検討事項について」の項における検討の結果、本薬(錠剤)の安全性情報についても上記のデータベース調査にて情報収集することで差し支えないと判断した。

専門協議において、以上の機構の判断は専門委員により支持された。

機構は、上記の議論を踏まえ、現時点における医薬品リスク管理計画（案）について、表 10 に示す安全性検討事項を設定すること、並びに表 11 に示す追加の医薬品安全性監視活動、有効性に関する調査・試験及び追加のリスク最小化活動を実施することが適切と判断した。

表 10 医薬品リスク管理計画（案）における安全性検討事項及び有効性に関する検討事項

安全性検討事項		
重要な特定されたリスク	重要な潜在的リスク	重要な不足情報
<ul style="list-style-type: none"> <li>骨髄抑制</li> <li>ILD*</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>精巣毒性</li> <li>肝機能障害患者での使用</li> </ul>	該当なし
有効性に関する検討事項		
該当なし		

今般の一変申請において変更なし、\*：本薬（カプセル剤）の製造販売後に、本薬との因果関係が否定できないILDの報告が集積されたため、今般の一変申請後に、重要な潜在的リスクから変更

表 11 医薬品リスク管理計画（案）における追加の医薬品安全性監視活動、有効性に関する調査・試験及び追加のリスク最小化活動の概要

追加の医薬品安全性監視活動	有効性に関する調査・試験	追加のリスク最小化活動
<ul style="list-style-type: none"> <li>製造販売後データベース調査 [骨髄抑制（好中球減少）]</li> <li>製造販売後データベース調査 [ILD]</li> <li>製造販売後データベース調査 [肝機能障害患者での使用]</li> <li>製造販売後臨床試験（本薬（カプセル剤）の国際共同第Ⅲ相試験（PALOMA-2 試験）及び国内第Ⅰ/Ⅱ相試験（A5481010 試験）の継続試験）</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>製造販売後臨床試験（本薬（カプセル剤）の国際共同第Ⅲ相試験（PALOMA-2 試験）及び国内第Ⅰ/Ⅱ相試験（A5481010 試験）の継続試験）</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>医療従事者向け資材の作成及び提供</li> <li>患者向け資材の作成及び提供</li> </ul>

下線：本薬（錠剤）について実施予定の活動

## 2. 総合評価

以上の審査を踏まえ、添付文書による注意喚起及び適正使用に関する情報提供が製造販売後に適切に実施され、また、本品目の使用にあたっては、緊急時に十分対応できる医療施設において、がん化学療法に十分な知識・経験を持つ医師のもとで適正使用が遵守されるのであれば、機構は、下記の承認条件を付した上で、承認申請された効能・効果及び用法・用量を以下のように整備し、承認して差し支えないと判断する。なお、再審査期間は残余期間（令和7年9月26日まで）と設定する。

### [効能・効果]

ホルモン受容体陽性かつHER2陰性の手術不能又は再発乳癌

### [用法・用量]

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

### [承認条件]

医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること。

[警告]

1. 本剤は、緊急時に十分対応できる医療施設において、がん化学療法に十分な知識・経験を持つ医師のもとで、本剤の投与が適切と判断される症例についてのみ投与すること。また、治療開始に先立ち、患者又はその家族に有効性及び危険性を十分説明し、同意を得てから投与すること。
2. 間質性肺疾患があらわれ、死亡に至った症例も報告されているので、初期症状（呼吸困難、咳嗽、発熱等）の確認及び胸部 X 線検査の実施等、患者の状態を十分に観察すること。異常が認められた場合には、本剤の投与を中止し、必要に応じて、胸部 CT、血清マーカー等の検査を実施するとともに、適切な処置を行うこと。

[禁忌]

1. 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者
2. 妊婦又は妊娠している可能性のある女性

[効能・効果に関連する使用上の注意]

本剤の術前・術後薬物療法としての有効性及び安全性は確立していない。

[用法・用量に関連する使用上の注意]

1. 併用する内分泌療法剤等について、【臨床成績】の項の内容を熟知し、本剤の有効性及び安全性を十分に理解した上で、選択を行うこと。
2. 本剤の血中濃度が上昇するとの報告があるため、重度の肝機能障害患者では、減量を考慮するとともに、患者の状態をより慎重に観察し、有害事象の発現に十分注意すること。
3. 副作用があらわれた場合は、以下の基準を考慮して、休薬、減量又は投与を中止すること。なお、本剤は 75 mg/日未満に減量しないこと。

(1) 減量して投与を継続する場合の投与量

減量レベル	投与量
通常投与量	125 mg/日
一次減量	100 mg/日
二次減量	75 mg/日

(2) 好中球減少症及び血小板減少症に対する用量調節

副作用	処置
Grade 1 又は 2	同一投与量を継続する。
Grade 3	休薬し、1 週間以内に血液検査（血球数算定）を行う。Grade 2 以下に回復後、同一投与量で投与を再開する。 Grade 3 の好中球減少の回復に日数を要する場合（1 週間以上）や次サイクルで Grade 3 の好中球減少が再発する場合は、減量を考慮すること。
Grade 3 好中球減少に付随して 38.5°C 以上の発熱又は感染症がある場合	Grade 2 以下に回復するまで休薬する。回復後、1 レベル減量し投与を再開する。
Grade 4	Grade 2 以下に回復するまで休薬する。回復後、1 レベル減量し投与を再開する。

GradeはCTCAE ver.4.0に準ずる。

(3) 非血液系の副作用に対する用量調節

副作用	処置
Grade 1 又は 2	同一投与量を継続する
Grade 3 以上 治療しても症状が継続する場合	Grade 1 以下又は Grade 2 で安全性に問題がない状態に回復するまで休薬する。 回復後、1 レベル減量し、投与を再開する。

GradeはCTCAE ver.4.0に準ずる。

以上

## [略語等一覧]

略語	英語	日本語
CDK4/6	cyclin dependent kinase 4 and 6	サイクリン依存性キナーゼ 4 及び 6
CI	confidence interval	信頼区間
CPP	critical process parameter	重要工程パラメータ
CQA	critical quality attribute	重要品質特性
CTD	Common Technical Document	
DMSO	dimethyl sulfoxide	ジメチルスルホキシド
HER2	human epidermal growth factor receptor 2	ヒト上皮増殖因子受容体 2 型
HR	hormone receptor	ホルモン受容体 (エストロゲン受容体又はプロゲステロン受容体)
ICH	International Council for Harmonisation of Technical Requirements for Pharmaceuticals for Human Use	医薬品規制調和国際会議
ICH Q1E ガイドライン		「安定性データの評価に関するガイドラインについて」(平成 15 年 6 月 3 日付け医薬審発第 0603004 号)
ILD	interstitial lung disease	間質性肺疾患
LC	liquid chromatography	液体クロマトグラフィー
PALOMA-2 試験		A5481008 試験
PALOMA-3 試験		A5481023 試験
PK	pharmacokinetics	薬物動態
PPI	proton pump inhibitors	プロトンポンプ阻害剤
PTP	press through packaging	
QbD	quality by design	クオリティ・バイ・デザイン
QD	quaque die	1 日 1 回
Rb	Retinoblastoma	網膜芽細胞腫
UDPGA	uridine diphosphate glucuronic acid	ウリジン二リン酸グルクロン酸
UGT	uridine diphosphate glucuronosyl transferase	ウリジン二リン酸グルクロン酸転移酵素
41 試験		A5481041 試験
42 試験		A5481042 試験
81 試験		A5481081 試験
91 試験		A5481091 試験
一変申請		製造販売承認事項一部変更承認申請
機構		独立行政法人 医薬品医療機器総合機構
本薬		バルボシクリブ
本薬 (カプセル剤)		イブランスカプセル 25 mg、同カプセル 125 mg
本薬 (錠剤)		イブランス錠 25 mg、同錠 125 mg