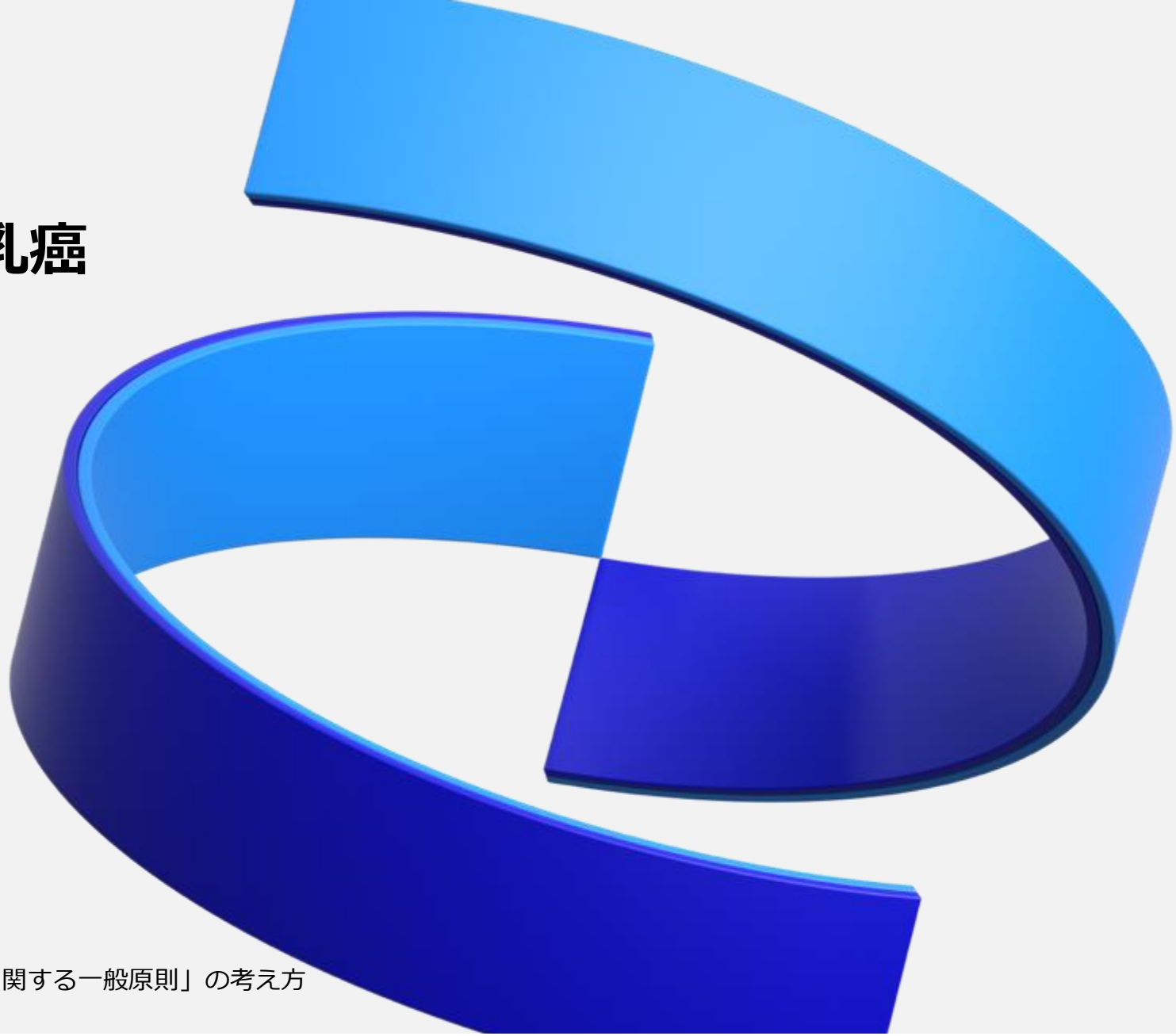
パルボシクリブ
HR陽性HER2陰性の進行性乳癌

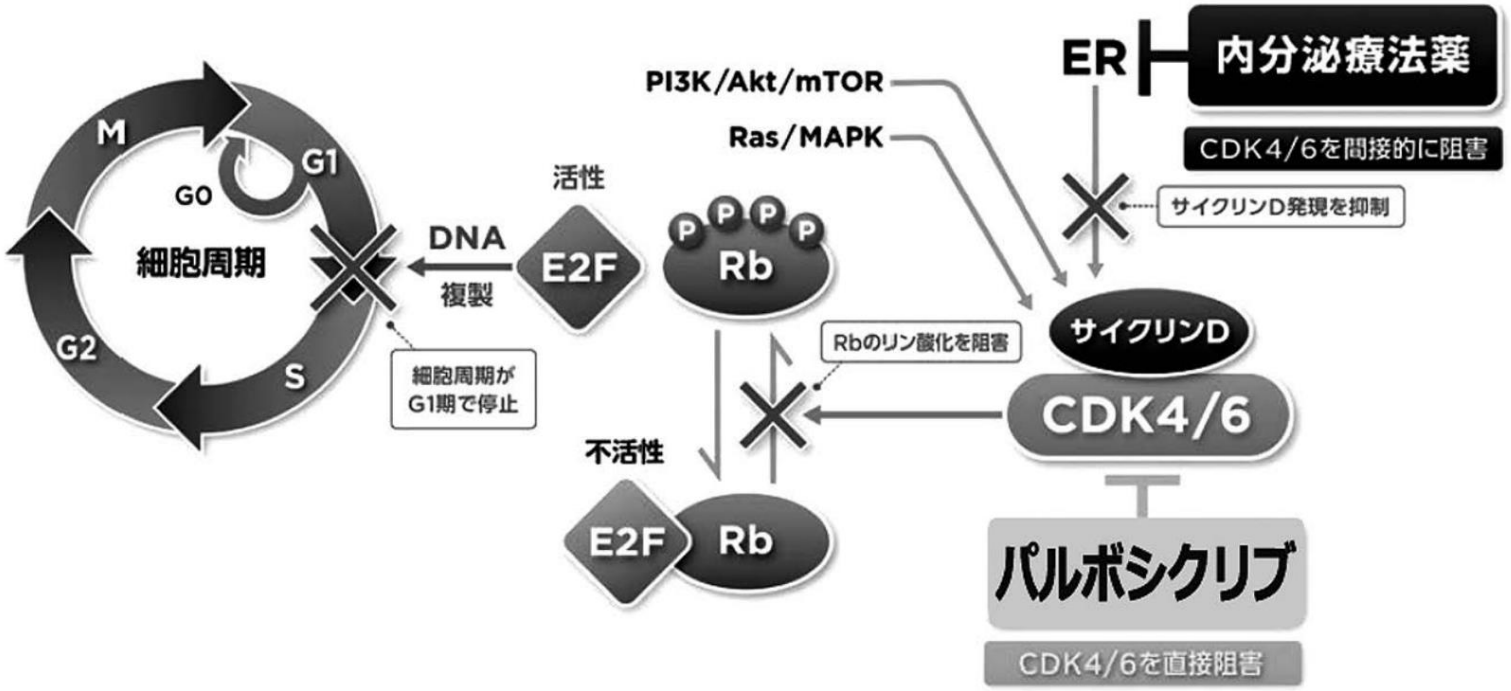


ファイザーR&D合同会社
松岡 伸篤

2022年8月8日
第2回「ICH E17ガイドライン：国際共同治験の計画及びデザインに関する一般原則」の考え方

パルボシクリブ（イブランス®）

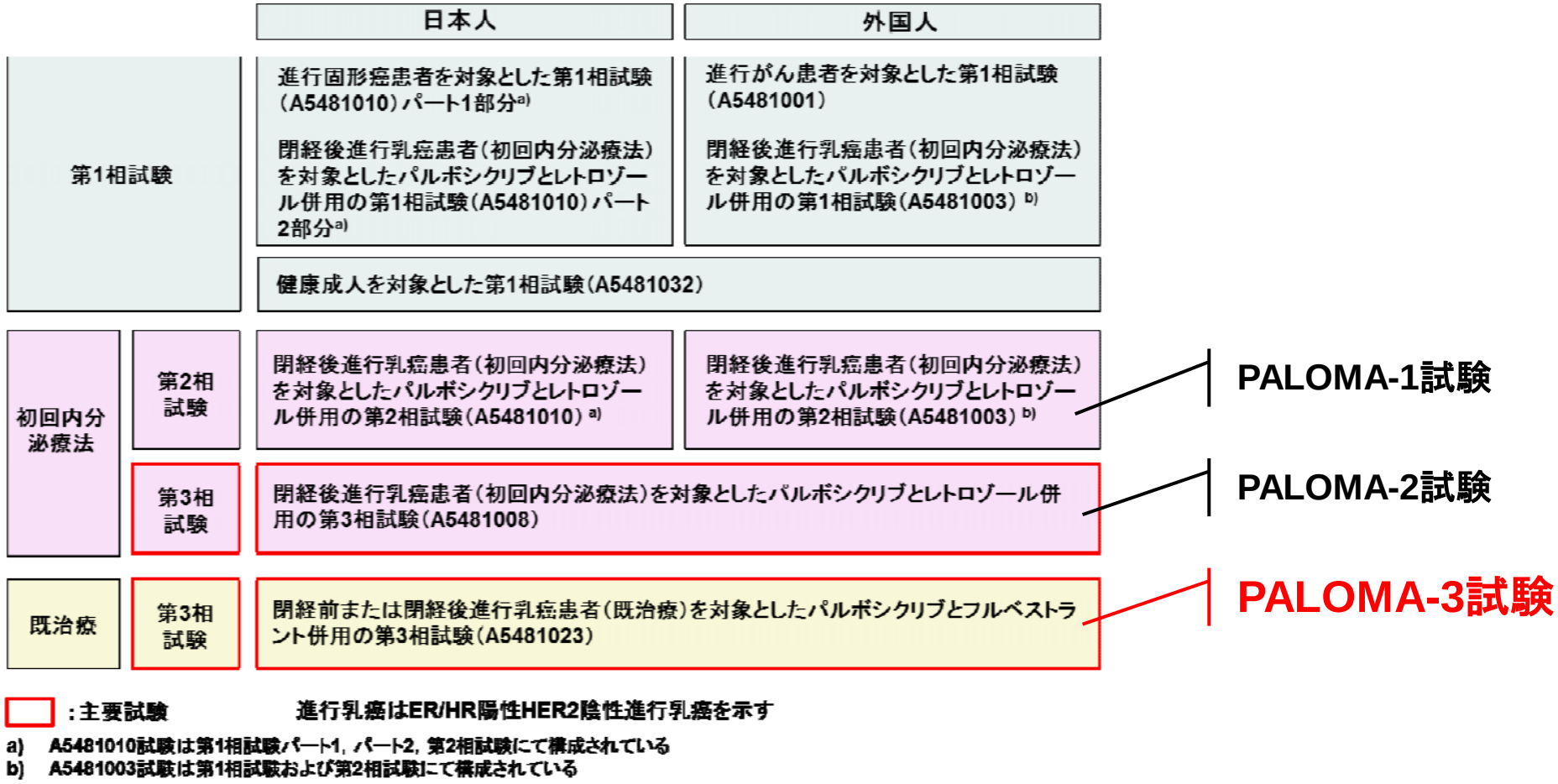
サイクリン依存性キナーゼ（CDK）4および6阻害薬



日薬理誌 152. 306-318 (2018)

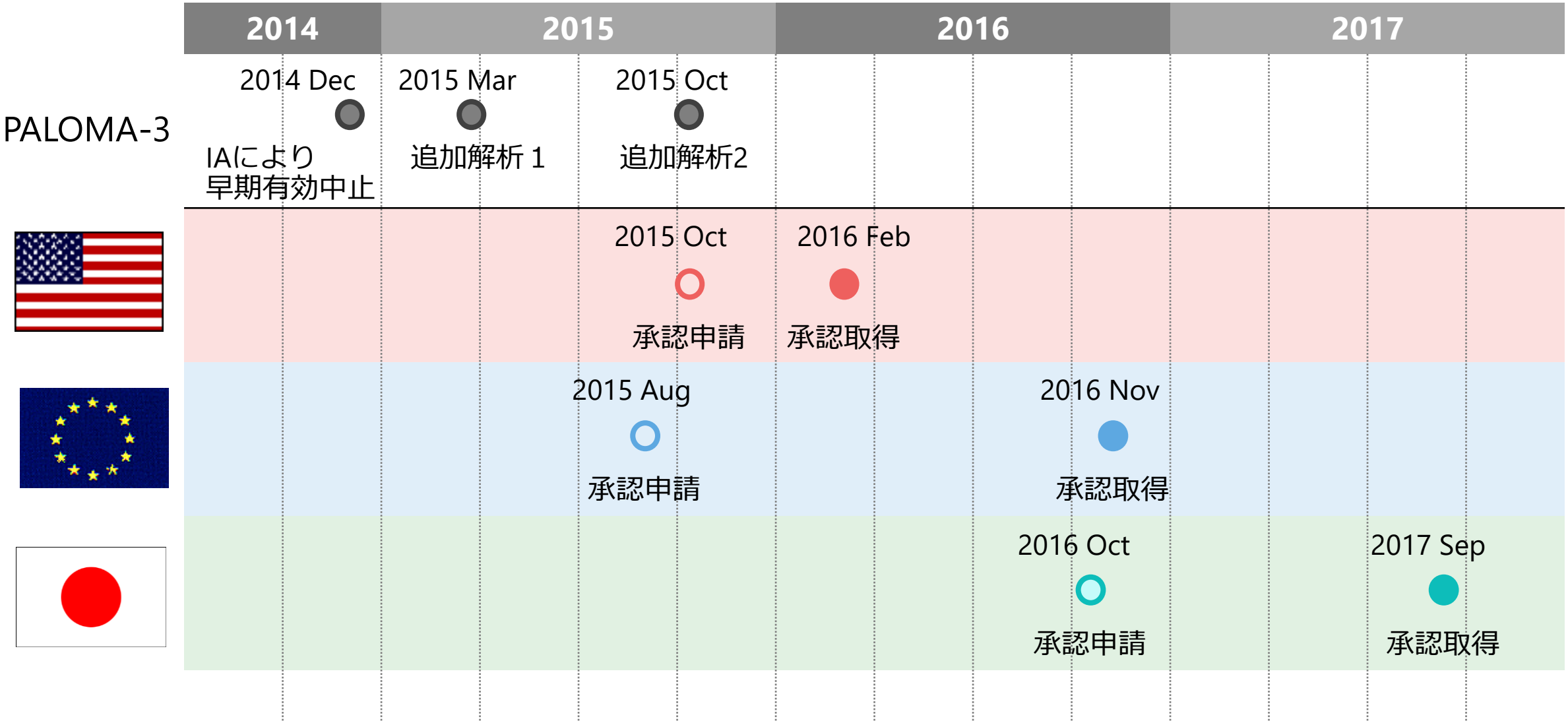
臨床データパッケージ

Figure 2.　本邦での承認申請における主な臨床データパッケージ



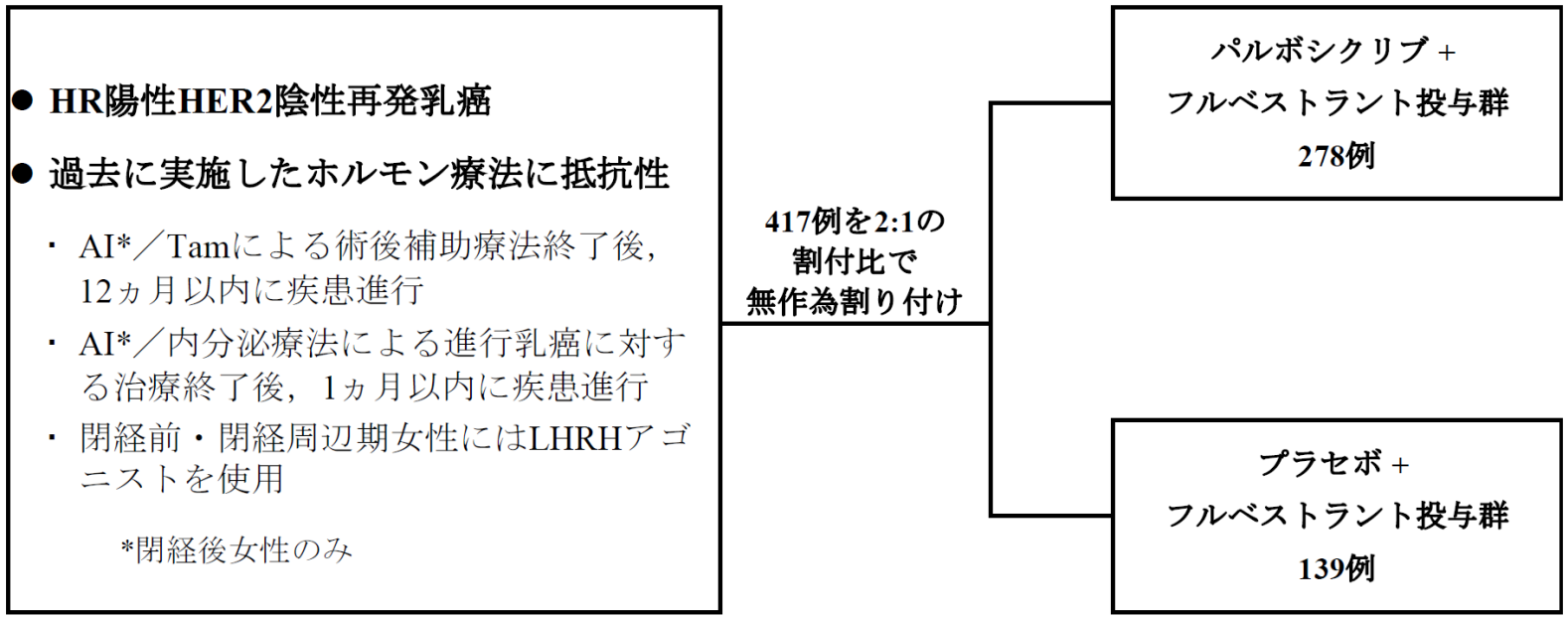
公開版CTD2.5　https://www.pmda.go.jp/drugs/2017/P20170830001/index.html

開発の経緯（日米欧）


2014
2015
2016
2017
PALOMA-3
2014 Dec
IAにより
早期有効中止
2015 Mar
追加解析 1
2015 Oct
追加解析2
2015 Oct
承認申請
2016 Feb
承認取得
2015 Aug
承認申請
2016 Nov
承認取得
2016 Oct
承認申請
2017 Sep
承認取得

PALOMA-3　国際共同第3相試験

試験デザイン



AI: アロマターゼ阻害薬，LHRH: 黄体形成ホルモン放出ホルモン，Tam: タモキシフェン

- **主要評価項目：**
  - 無増悪生存期間（PFS）
- **副次評価項目：**
  - 全生存期間（OS）
  - 奏効（OR）
  - 奏効期間（DOR）
  - 臨床的有用性（CBR）
- **統計解析計画：**
  - 最終解析時に必要な総イベント数の約60%のPFSイベントが確認された時点で中間解析（IA）
    - 有効中止 or SSRE*を判断

* Sample Size Re-Estimation

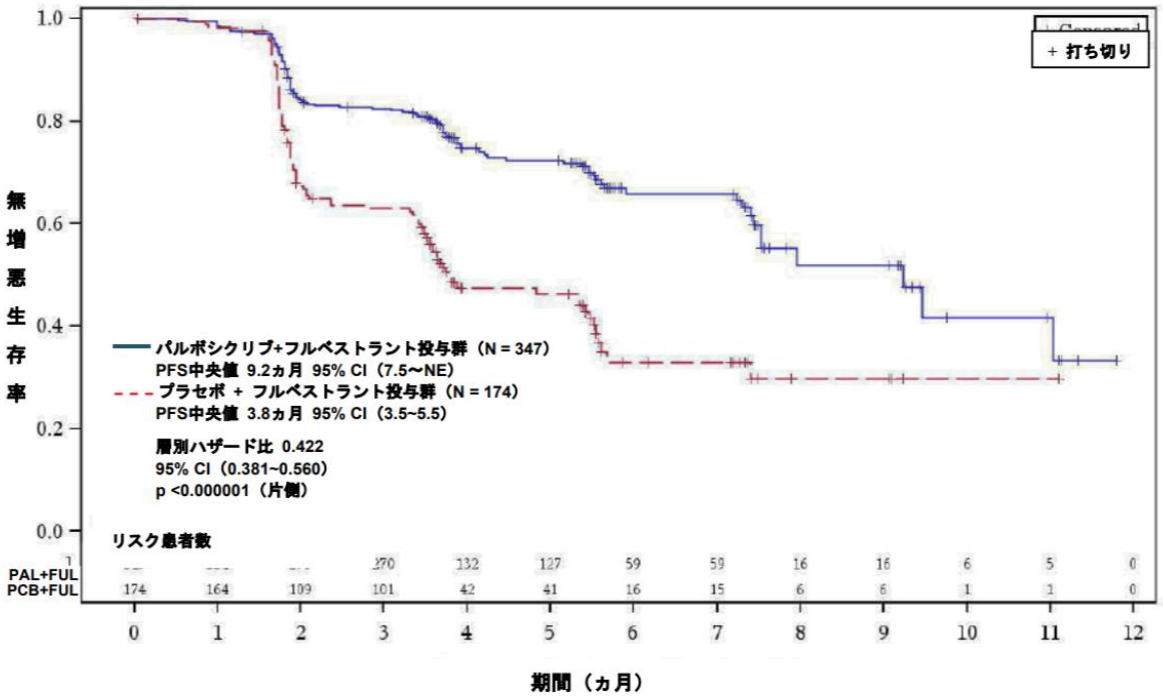
公開版CTD2.7.3　https://www.pmda.go.jp/drugs/2017/P20170830001/index.html

PALOMA-3 IA結果→ 有効中止

※IAで有効中止したため，「中間解析」＝「最終解析」

全体集団（N=521）

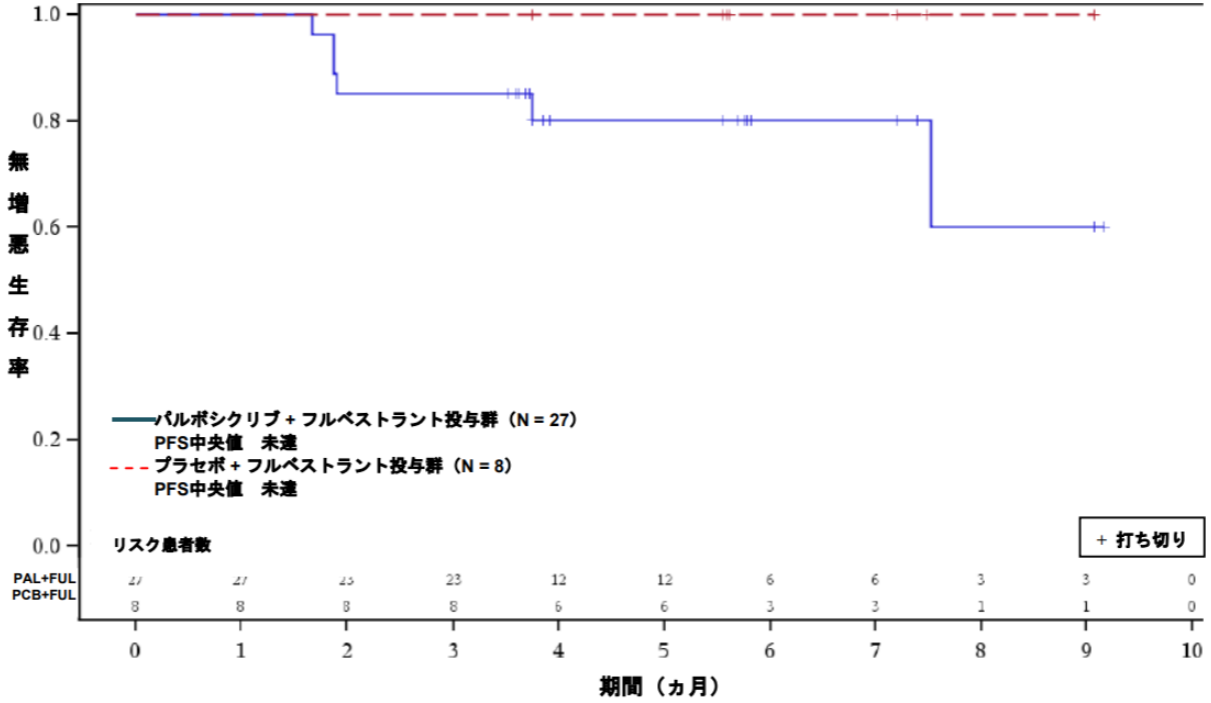
Figure 2. 治験責任医師判定に基づく PFS の Kaplan-Meier 曲線［最終解析］：ITT 集団，全体（A5481023 試験）



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

日本人集団（N=35）

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



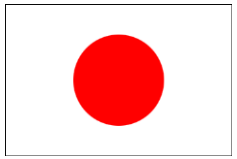
引用：A5481023 臨床的有効性解析（5.3.5.3.1）Figure 14.2.7.1.j，Table 14.2.1.1.1.j
FUL：フルベストラント，ITT：intent-to-treat，PAL：パルボシクリブ，PCB：プラセボ，PFS：無増悪生存期間

公開版CTD2.7.3 https://www.pmda.go.jp/drugs/2017/P20170830001/index.html

IA時点での判断

- IAの結果に基づき，承認申請

- IAの結果に基づき，承認申請
- Rapporteurの要請により，さらなるPFSイベント集積後，追加解析を実施

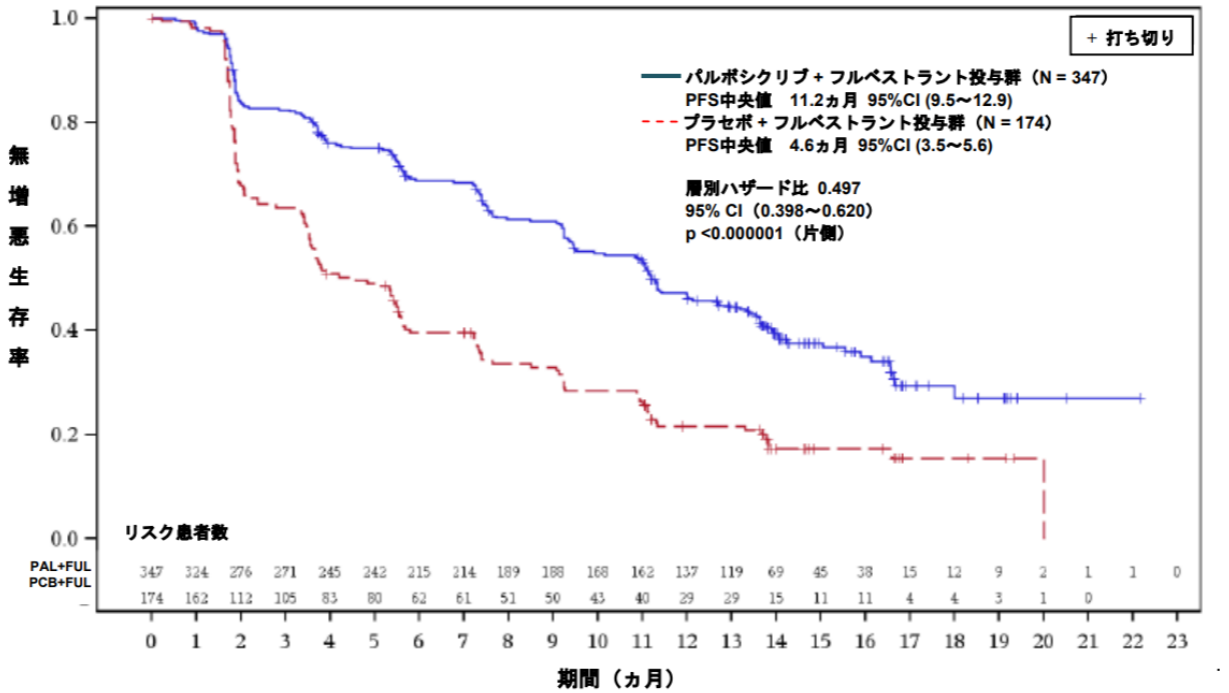


- IA時点で，日本人データ（イベント数）は十分ではなく，全体集団と一貫した結果が得られていない
- 継続されたPALOMA-3試験によるPFSイベントの集積後に再度日本人部分集団の結果を確認後，申請する方針とする

PALOMA-3 追加解析2

全体集団（N=521）

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

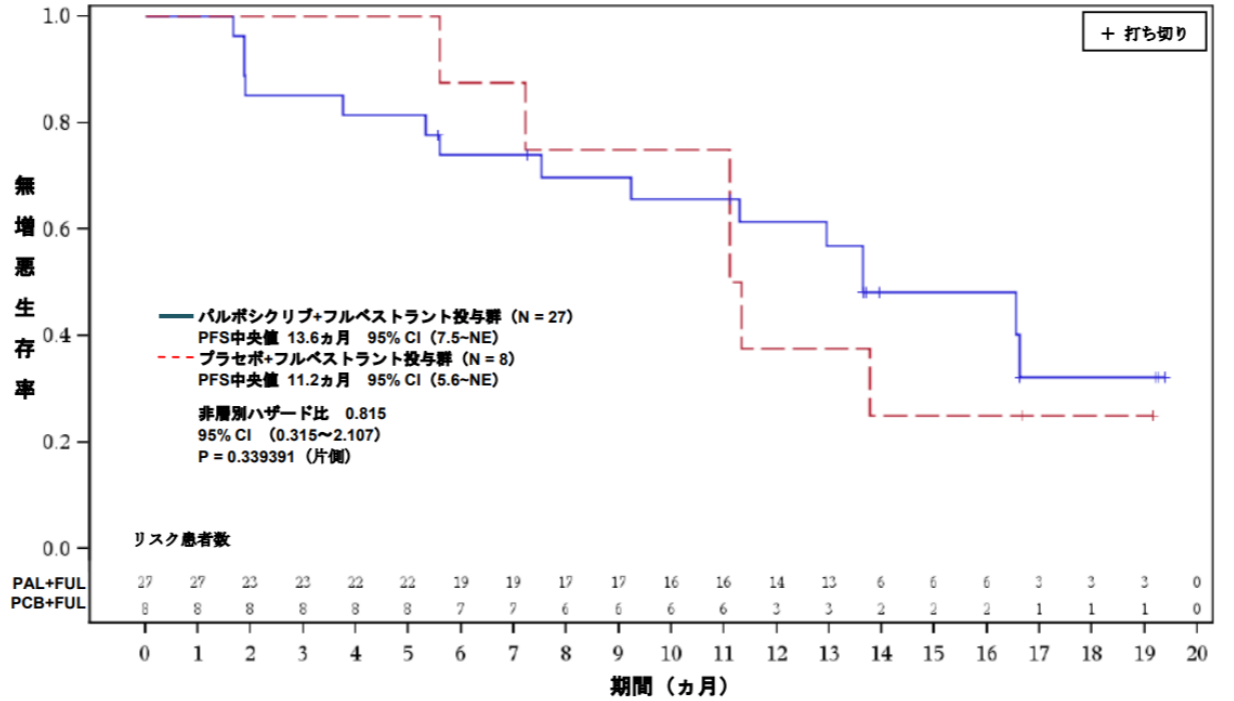


引用：A5481023 臨床的有効性解析（5.3.5.3.1）Figure 1023.560.12，Table 1023.560.1
CI：信頼区間，FUL：フルベストラント，ITT：intent-to-treat，PAL：パルボシクリブ，PCB：プラセボ，PFS：無増悪生存期間

公開版CTD2.7.3 https://www.pmda.go.jp/drugs/2017/P20170830001/index.html

日本人集団（N=35）

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



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

審査報告書（H29.8.10）

7.R.1 審査方針について

- 機構は、提出された評価資料のうち、本薬の有効性及び安全性を評価する上で重要な臨床試験は、以下の2 つの国際共同第Ⅲ相試験であると判断し、当該試験を中心に評価する方針とした。なお、日本人患者における有効性については、「国際共同治験に関する基本的考え方について」（平成19 年9 月28日付け薬食審査発第0928010 号）、「「国際共同治験に関する基本的考え方（参考事例）」について」（平成24 年9 月5 日付け事務連絡）等に基づき、PALOMA-2 試験及びPALOMA-3 試験における全体集団と日本人集団との間での一貫性の観点から検討する方針とした。

7.R.2.3 有効性の評価結果について

- 下記の理由等から、・・・有効性は示されたと判断した。
  - ＜中略＞
  - PALOMA-2試験及びPALOMA-3試験における日本人の患者数及びイベント数は限られており、日本人集団のPFSの結果を基に日本人患者における本薬の有効性を評価することには限界があるものの、上記の日本人集団の結果について全体集団の結果と明確に異なる傾向は認められないこと。

https://www.pmda.go.jp/drugs/2017/P20170830001/671450000_22900AMX00963_A100_1.pdf

ICH E17に基づく再考

IA時点で分かっていたこと

内因性･外因性民族的要因について

内因性民族的要因

●主たる薬物代謝酵素はCYP3A

- *in vivo*においてCYP3Aの酵素活性の個体間のばらつきが大きく，CYP3A活性に民族差はほとんどない

Clin Pharmacol Ther 2008; 84(3):347-61.

●日本人と外国人でPKに臨床的重要な違いはない

●種々の部分集団で一貫したベネフィット

外因性民族的要因

●転移・再発乳癌の治療方針

- 欧米と日本を含むアジアの間で地域差はない

●HR陽性，HER2陰性乳癌の診断

- HR陽性・HER2陰性乳癌の診断についても地域差はない

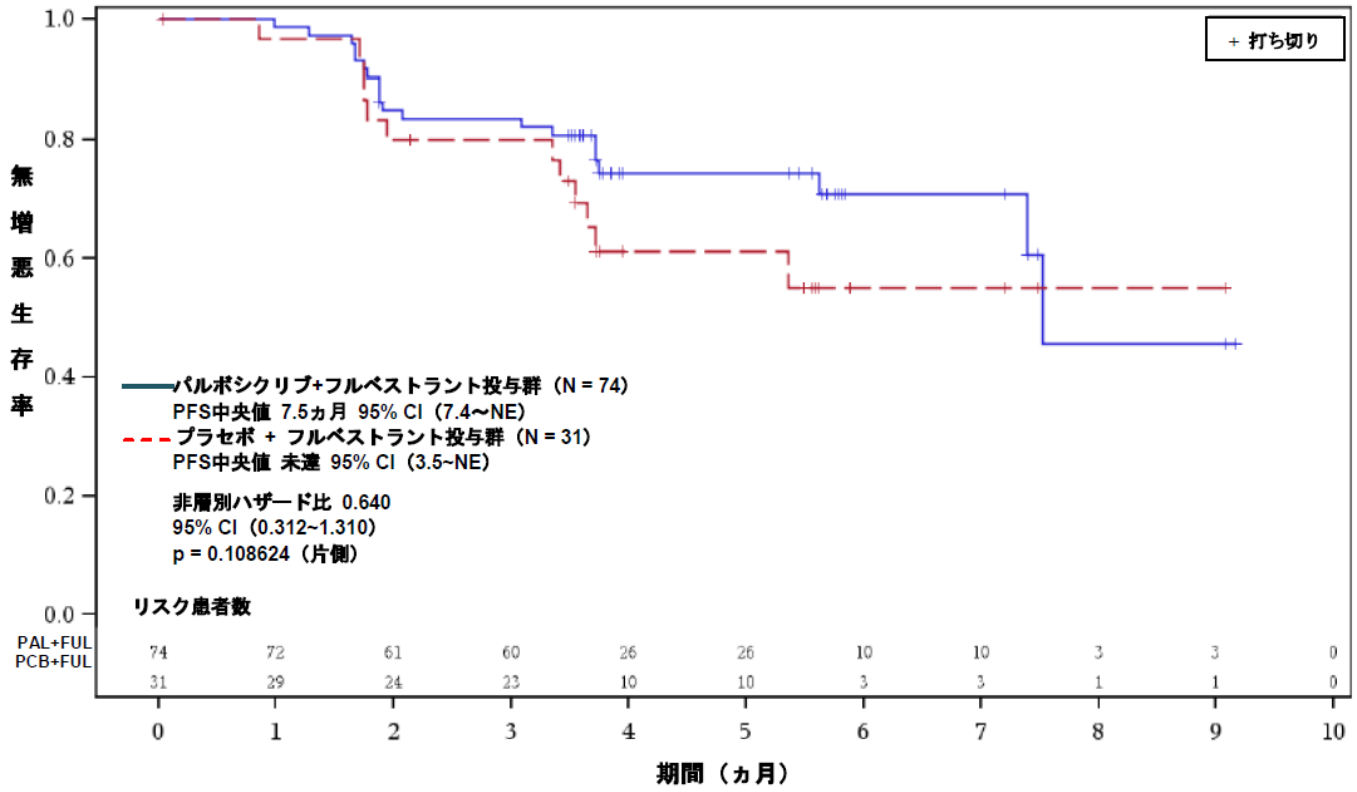
●種々の部分集団で一貫したベネフィット

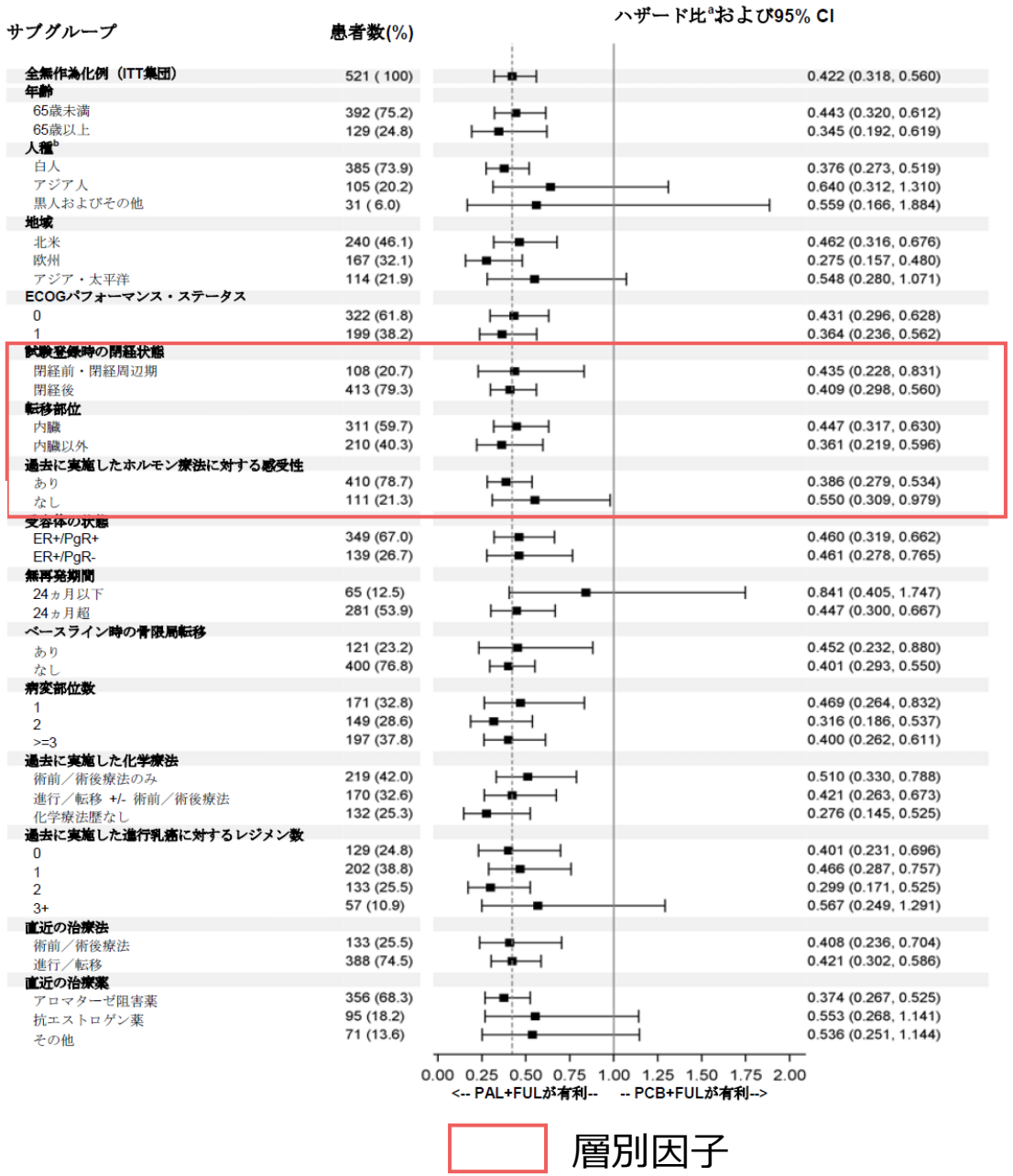
PFSに関する部分集団解析（IA時点）

- 層別因子*を含むいずれの部分集団でも一貫したベネフィット

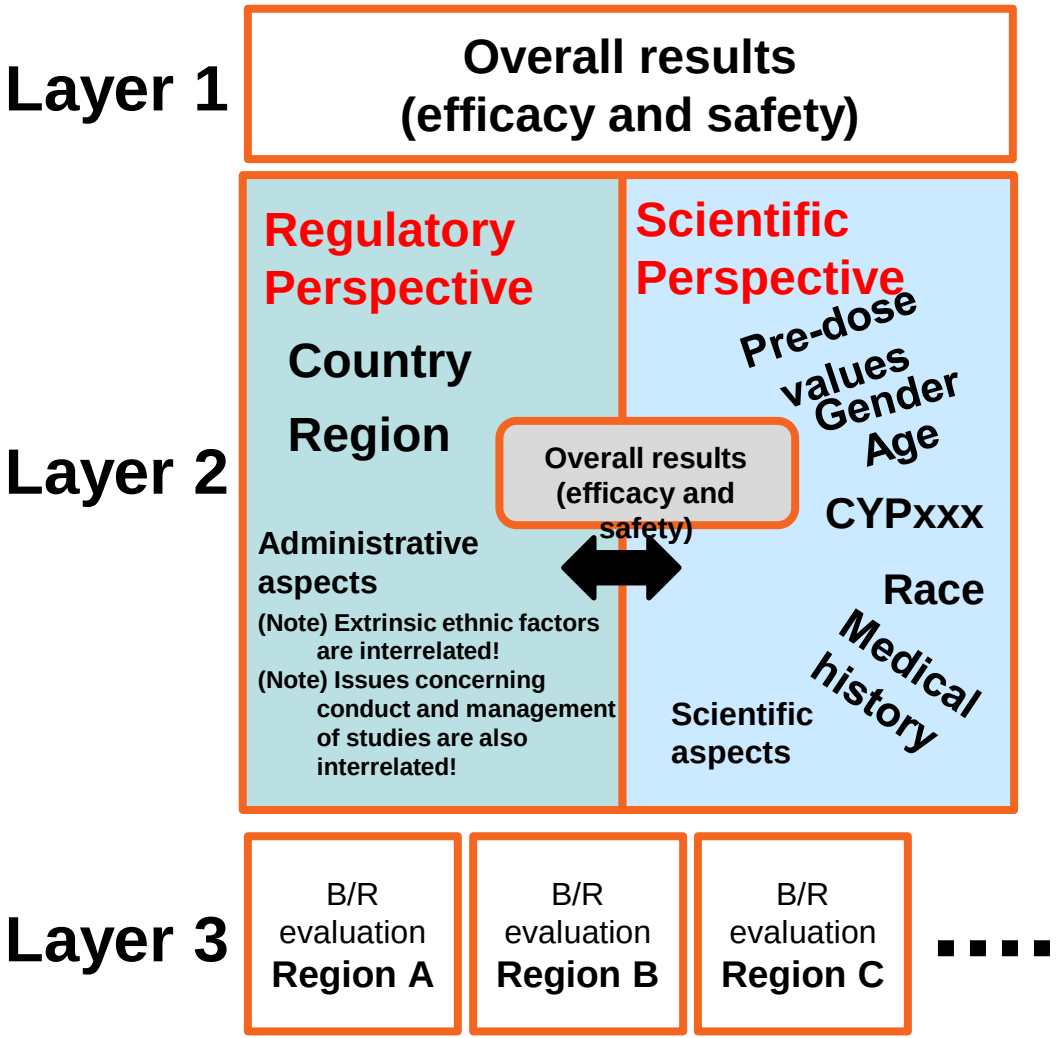
  *内臓転移，過去に実施したホルモン療法に対する感受性，閉経状態

- アジア人集団（N=105）
  - HR=0.64 (95%CI: 0.31-1.31)





3-Layer Approach*による整理



* Komiyama, et al. Applied Clinical Trials. 2013; 22(11): 25-29

- IAの結果，主要目的は達成され，早期有効中止

- 主な薬物代謝酵素（CYP3A）活性に民族差がない
- PKに臨床的に影響を与える内因性民族的要因はない
- 外因性民族的要因の地域間差はない
- 層別因子およびその他の背景因子による部分集団において，臨床的に重要な差異はない
- いずれの地域でもHR<1

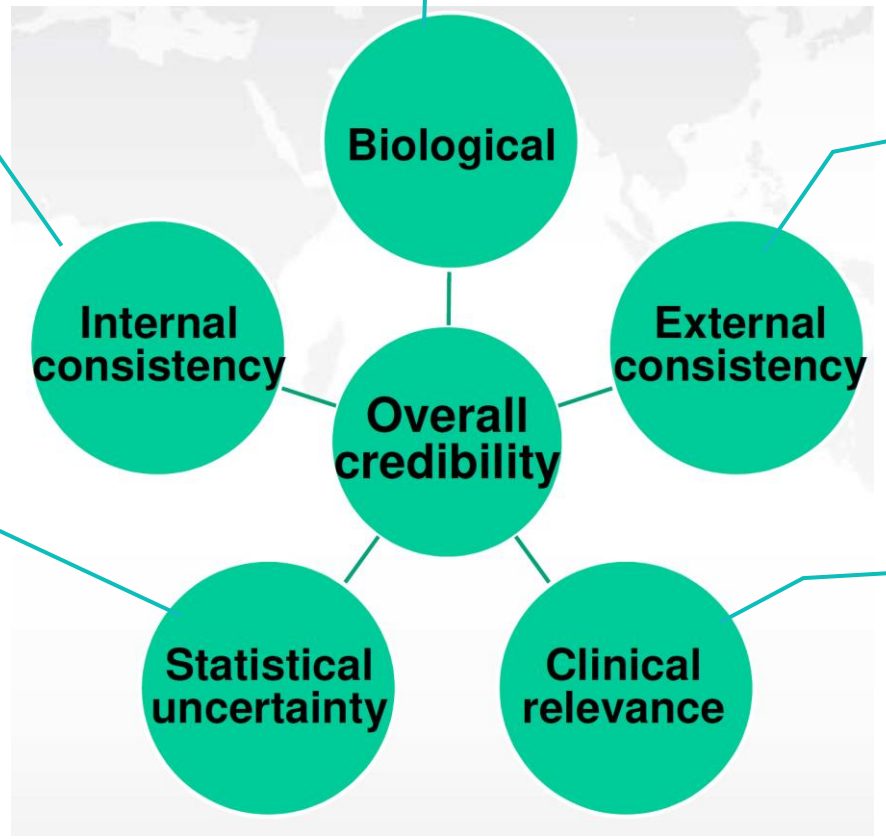
日本人集団でHR>1

✓ 全体の約6.7%での結果であり，その他の結果から，民族的要因に依らず，有効性は示唆されている
✓ 日本人集団において，群間で患者背景に大きな不均衡はない
✓ **日本人集団において，特異的にB/Rが異なる可能性は低い**

Holistic Evaluation of Consistency

- ☑ 特定の集団で効果が異なると予想される臨床的・薬理学的所見はない
- ☑ PKに臨床的に影響を与える内因性民族的要因はない

- ☑ 部分集団に依らずPFSの結果が一貫
- ☐ 他のエンドポイントでの部分集団の結果は？



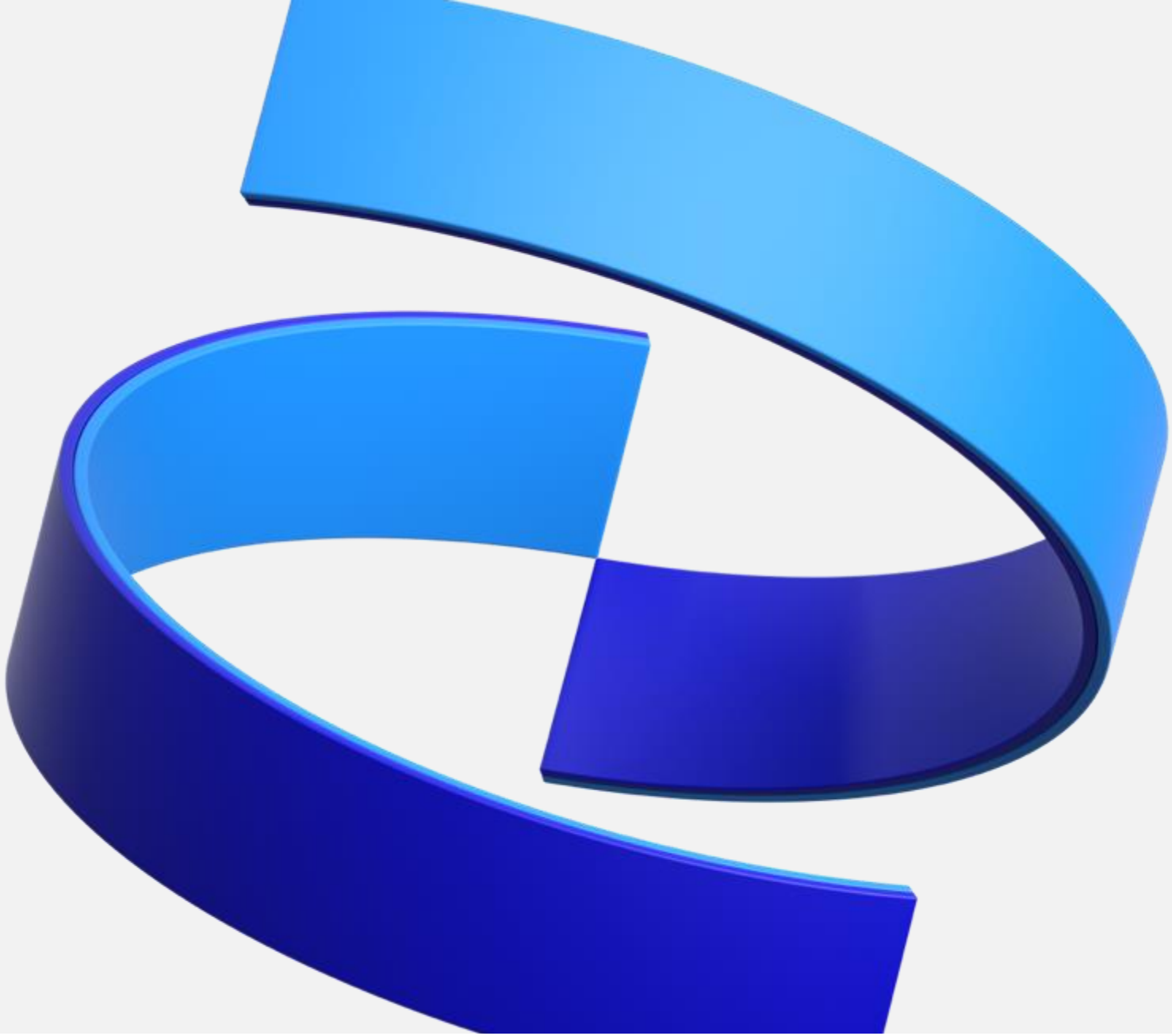
- ☐ 他の臨床試験でも一貫した結果が得られているか？

- ☑ 全地域・人種でHR<1
- ☑ 一部の部分集団では例数が少なく，バラツキは大きい

- ☑ いずれの部分集団でもHR<1であり，臨床的に意味のある差異はない

まとめ：本剤に対する効果修飾因子の候補が特定されなかった事例

- 試験開始前に明らかなパルボシクリブに対する「効果修飾因子」は特定されていない
  - 一般に乳癌や内分泌療法全般における予後因子として事前に規定したのは，層別因子の3つ

- 多角的に一貫性を評価することが重要
  - 3-Layer Approach（**Layer 2** > Layer 3）
  - 多様な民族的要因が有効性・安全性に与える影響を網羅的に評価
  - 民族的要因による併合戦略も一案
  - 副次エンドポイントでの一貫性や他の臨床試験の結果との一貫性
  - 探索的な事後解析も必要になる場合もある

Thank You