

## パルボシクリブの「臨床成績」等の改訂について

一般名 販売名	一般名	販売名（承認取得者）
	パルボシクリブ	イブランスカプセル 25 mg、 同カプセル 125 mg、同錠 25 mg、同錠 125 mg（ファイザ ー株式会社）
効能・効果	＜イブランスカプセル 25 mg、同カプセル 125 mg＞ 手術不能又は再発乳癌 ＜イブランス錠 25 mg、同錠 125 mg＞ 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	
改訂の概要	「臨床成績」の項に、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患者を対象に、本剤とタモキシフェンク エン酸塩を併用投与した臨床試験（PATHWAY 試験）成績 を追記する。	
改訂の理由及び調査 の結果	ホルモン受容体陽性かつ HER2 陰性の手術不能又は再発乳 癌患者を対象に、本剤とタモキシフェンクエン酸塩を併用投 与した臨床試験成績より、上記の併用投与の臨床的有用性が 示されたこと等から、専門委員の意見も踏まえた検討の結 果、改訂することが適切と判断した。	

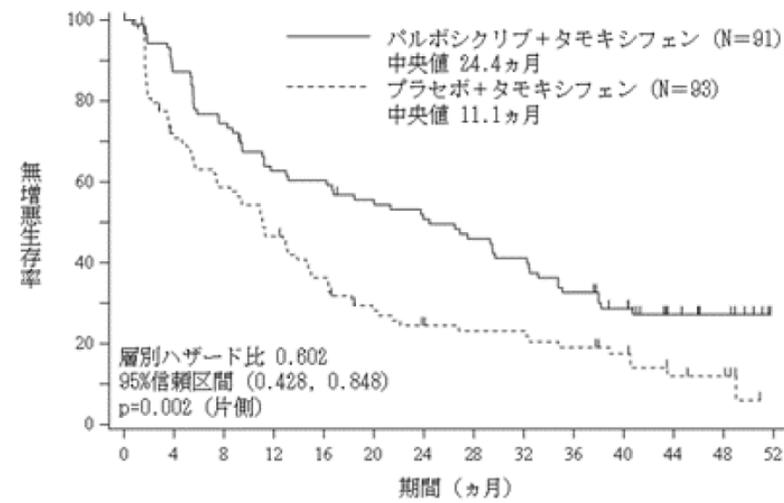
本改訂相談に関する専門協議の専門委員は、本品目についての専門委員からの申し出等に基づき、「医薬品医療機器総合機構における専門協議等の実施に関する達」（平成 20 年 12 月 25 日付 20 達第 8 号）の規定により、指名した。

【新旧対照表】 イブランスカプセル 25 mg、同カプセル 125 mg

下線は変更箇所

改訂前					改訂後			
7. 用法及び用量に関連する注意					7. 用法及び用量に関連する注意			
7.1 併用する内分泌療法剤等について、「17.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。[17.1.1、17.1.2参照]					7.1 併用する内分泌療法剤等について、「17.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。[17.1.1-17.1.3参照]			
7.2 (略)					7.2 (略)			
11. 副作用 (略)					11. 副作用 (略)			
11.1 重大な副作用					11.1 重大な副作用			
11.1.1 骨髄抑制 好中球減少(80.2%)、白血球減少(46.8%)、貧血(22.9%)、血小板減少(18.4%)、発熱性好中球減少症(1.5%)等があらわれることがある。[8.1参照]					11.1.1 骨髄抑制 好中球減少(81.4%)、白血球減少(46.9%)、貧血(23.6%)、血小板減少(20.0%)、発熱性好中球減少症(1.4%)等があらわれることがある。[8.1参照]			
11.1.2 間質性肺疾患(頻度不明) 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。[1.2、8.2、9.1.1参照]					11.1.2 間質性肺疾患(0.5%) 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。[1.2、8.2、9.1.1参照]			
11.2 その他の副作用					11.2 その他の副作用			
	20%以上	20%未満 10%以上	10%未満	頻度不明		20%以上	20%未満 10%以上	10%未満
皮膚	脱毛症	発疹	皮膚乾燥	手足症候群	皮膚	脱毛症	発疹	皮膚乾燥、手足症候群
眼			(略)		眼			(略)
代謝			(略)		代謝			(略)
神経系			(略)		神経系			(略)
呼吸器			(略)		呼吸器			(略)
消化器	(略)	(略)	(略)		消化器	(略)	(略)	(略)
腎臓				腎機能障害 (血中クレ)	腎臓			腎機能障害(血中

				アチニン増 加等)				クレアチニン増加 等)
その他	疲労	感染症（尿 路感染、上 気道感染、 口腔ヘルペ ス、歯肉炎 等）	無力症、発 熱、AST増 加、ALT増加		その他	疲労	感染症（尿路感染、 上気道感染、口腔 ヘルペス、歯肉炎、 上咽頭炎等）	無力症、発熱、AST 増加、ALT増加
17. 臨床成績 17.1 有効性及び安全性に関する試験 17.1.1～17.1.2（略） （新設）					17.臨床成績 17.1 有効性及び安全性に関する試験 17.1.1～17.1.2（略） 17.1.3 国際共同第Ⅲ相試験 <u>HR 陽性かつ HER2 陰性であり、進行乳癌に対して内分泌療法  歴がない、又は進行乳癌に対する 1 レジメンの内分泌療法にて  疾患進行が認められた手術不能又は再発乳癌患者（閉経状態を  問わない）184 例（日本人 118 例を含む）を対象に、本剤+タモ  キシフェン併用投与とプラセボ+タモキシフェン併用投与の有  効性を検討することを目的とした、無作為化、二重盲検、並行  群間、国際共同第Ⅲ相試験を日本を含むアジアで実施した。本  剤は、開始用量として 125 mg を 1 日 1 回 3 週間連続経口投与  後 1 週間休薬し、タモキシフェンは 20 mg を 1 日 1 回連続投与  した。閉経前・閉経周辺期患者にはゴセレリンを併用投与した。  主要評価項目である無増悪生存期間の中央値は、本剤+タモキ  シフェン群で 24.4 カ月、プラセボ+タモキシフェン群で 11.1 カ  月であり、ハザード比 0.602（95%信頼区間：0.428,0.848；片側  層別ログランク検定 p=0.002）で本剤+タモキシフェン群で統計  学的に有意な無増悪生存期間の延長が認められた<sup>23)</sup>。</u>  <u>治験責任医師判定に基づく無増悪生存期間の Kaplan-Meier 曲  線（全解析対象集団）</u>			



リスク患者数

PAL+TAM	91	75	64	53	51	46	42	38	34	27	21	11	7	0
PCB+TAM	93	64	53	42	32	23	19	17	17	14	11	6	5	0

PAL: パルボシクリブ, PCB: プラセボ, TAM: タモキシフェン

本剤が投与された 91 例（日本人 69 例を含む）中 87 例（95.6%）に副作用が認められた。主な副作用は、好中球減少症 83 例（91.2%）、白血球減少症 44 例（48.4%）、血小板減少症 31 例（34.1%）、口内炎 30 例（33.0%）、貧血 27 例（29.7%）、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加 15 例（16.5%）、アラニンアミノトランスフェラーゼ増加 14 例（15.4%）、発疹 14 例（15.4%）等であった。〔7.1 参照〕

18. 薬効薬理  
 18.1 作用機序  
 パルボシクリブはサイクリン依存性キナーゼ（CDK）4 及び 6 に対して阻害活性を有する低分子化合物である。パルボシクリブは、CDK4/6 とサイクリン D の複合体の活性を阻害し、網膜芽細胞腫（Rb）タンパクのリン酸化を阻害す

18. 薬効薬理  
 18.1 作用機序  
 パルボシクリブはサイクリン依存性キナーゼ（CDK）4 及び 6 に対して阻害活性を有する低分子化合物である。パルボシクリブは、CDK4/6 とサイクリン D の複合体の活性を阻害し、網膜芽細胞腫（Rb）タンパクのリン酸化を阻害す

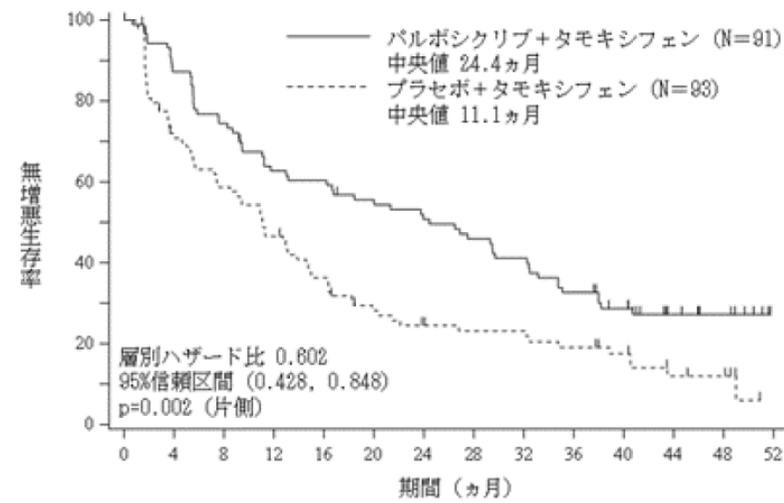
<p>ることにより、細胞周期の進行を停止し、腫瘍の増殖を抑制すると考えられている<sup>23)</sup>。</p> <p>18.2 抗腫瘍効果</p> <p>パルボシクリブは、ヒト乳癌由来 T47D 及び MCF7 細胞株の増殖を抑制した。また、ヒト乳癌由来 ZR-75-1 細胞株を皮下移植した重症複合型免疫不全マウスにおいて、腫瘍の増殖を抑制した<sup>24)</sup>。</p>	<p>ることにより、細胞周期の進行を停止し、腫瘍の増殖を抑制すると考えられている<sup>24)</sup>。</p> <p>18.2 抗腫瘍効果</p> <p>パルボシクリブは、ヒト乳癌由来 T47D 及び MCF7 細胞株の増殖を抑制した。また、ヒト乳癌由来 ZR-75-1 細胞株を皮下移植した重症複合型免疫不全マウスにおいて、腫瘍の増殖を抑制した<sup>25)</sup>。</p>
<p>23. 主要文献</p> <p>1) ～22) (略)</p> <p>23) ～24) (略)</p>	<p>23. 主要文献</p> <p>1) ～22) (略)</p> <p>23) 社内資料：国際共同第Ⅲ相試験（乳癌：<u>NCCH1607/PATHWAY</u>）</p> <p>24) ～25) (略)</p>

【新旧対照表】 イブランス錠 25 mg、同錠 125 mg

下線は変更箇所

改訂前					改訂後			
7. 用法及び用量に関連する注意					7. 用法及び用量に関連する注意			
7.1 併用する内分泌療法剤等について、「17.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。[17.1.1、 <u>17.1.2</u> 参照]					7.1 併用する内分泌療法剤等について、「17.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。[17.1.1- <u>17.1.3</u> 参照]			
7.2 (略)					7.2 (略)			
11. 副作用 (略)					11. 副作用 (略)			
11.1 重大な副作用					11.1 重大な副作用			
11.1.1 骨髄抑制					11.1.1 骨髄抑制			
好中球減少(80.2%)、白血球減少(46.8%)、貧血(22.9%)、血小板減少(18.4%)、発熱性好中球減少症(1.5%)等があらわれることがある。[8.1参照]					好中球減少(81.4%)、白血球減少(46.9%)、貧血(23.6%)、血小板減少(20.0%)、発熱性好中球減少症(1.4%)等があらわれることがある。[8.1参照]			
11.1.2 間質性肺疾患(頻度不明)					11.1.2 間質性肺疾患(0.5%)			
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。[1.2、8.2、9.1.1参照]					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。[1.2、8.2、9.1.1参照]			
11.2 その他の副作用					11.2 その他の副作用			
	20%以上	20%未満 10%以上	10%未満	頻度不明		20%以上	20%未満 10%以上	10%未満
皮膚	脱毛症	発疹	皮膚乾燥	<u>手足症候群</u>	皮膚	脱毛症	発疹	皮膚乾燥、 <u>手足症候群</u>
眼			(略)		眼			(略)
代謝			(略)		代謝			(略)
神経系			(略)		神経系			(略)
呼吸器			(略)		呼吸器			(略)
消化器	(略)	(略)	(略)		消化器	(略)	(略)	(略)
腎臓				<u>腎機能障害(血中クレアチニン増加等)</u>	腎臓			<u>腎機能障害(血中クレアチニン増加等)</u>

その他	疲労	感染症（尿路感染、上気道感染、口腔ヘルペス、歯肉炎等）	無力症、発熱、AST増加、ALT増加		その他	疲労	感染症（尿路感染、上気道感染、口腔ヘルペス、歯肉炎、 <u>上咽頭炎等</u> ）	無力症、発熱、AST増加、ALT増加	
<p>17. 臨床成績</p> <p>17.1 有効性及び安全性に関する試験</p> <p>17.1.1～17.1.2（略）</p> <p>（新設）</p>					<p>17.臨床成績</p> <p>17.1 有効性及び安全性に関する試験</p> <p>17.1.1～17.1.2（略）</p> <p>17.1.3 国際共同第Ⅲ相試験</p> <p><u>HR 陽性かつ HER2 陰性であり、進行乳癌に対して内分泌療法歴がない、又は進行乳癌に対する 1 レジメンの内分泌療法にて疾患進行が認められた手術不能又は再発乳癌患者（閉経状態を問わない）184 例（日本人 118 例を含む）を対象に、パルボシクリブ+タモキシフェン併用投与とプラセボ+タモキシフェン併用投与の有効性を検討することを目的とした、無作為化、二重盲検、並行群間、国際共同第Ⅲ相試験を日本を含むアジアで実施した。パルボシクリブは、開始用量としてカプセル剤 125 mg を 1 日 1 回 3 週間連続経口投与後 1 週間休薬し、タモキシフェンは 20 mg を 1 日 1 回連続投与した。閉経前・閉経周辺期患者にはゴセレリンを併用投与した。</u></p> <p><u>主要評価項目である無増悪生存期間の中央値は、パルボシクリブ+タモキシフェン群で 24.4 カ月、プラセボ+タモキシフェン群で 11.1 カ月であり、ハザード比 0.602（95%信頼区間：0.428,0.848；片側層別ログランク検定 p=0.002）でパルボシクリブ+タモキシフェン群で統計学的に有意な無増悪生存期間の延長が認められた<sup>24)</sup>。</u></p> <p><u>治験責任医師判定に基づく無増悪生存期間の Kaplan-Meier 曲線（全解析対象集団）</u></p>				



リスク患者数

PAL+TAM	91	75	64	53	51	46	42	38	34	27	21	11	7	0
PCB+TAM	93	64	53	42	32	23	19	17	17	14	11	6	5	0

PAL: パルボシクリブ, PCB: プラセボ, TAM: タモキシフェン

パルボシクリブ (カプセル剤) が投与された 91 例 (日本人 69 例を含む) 中 87 例 (95.6%) に副作用が認められた。主な副作用は、好中球減少症 83 例 (91.2%)、白血球減少症 44 例 (48.4%)、血小板減少症 31 例 (34.1%)、口内炎 30 例 (33.0%)、貧血 27 例 (29.7%)、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加 15 例 (16.5%)、アラニンアミノトランスフェラーゼ増加 14 例 (15.4%)、発疹 14 例 (15.4%) 等であった。 [7.1 参照]

18. 薬効薬理

18.1 作用機序

パルボシクリブはサイクリン依存性キナーゼ (CDK) 4 及び 6 に対して阻害活性を有する低分子化合物である。パルボシクリブは、CDK4/6 とサイクリン D の複合体の活性を阻害し、網膜芽細胞腫 (Rb) タンパクのリン酸化を阻害す

18. 薬効薬理

18.1 作用機序

パルボシクリブはサイクリン依存性キナーゼ (CDK) 4 及び 6 に対して阻害活性を有する低分子化合物である。パルボシクリブは、CDK4/6 とサイクリン D の複合体の活性を阻害し、網膜芽細胞腫 (Rb) タンパクのリン酸化を阻害す

<p>ることにより、細胞周期の進行を停止し、腫瘍の増殖を抑制すると考えられている <sup>24)</sup>。</p> <p>18.2 抗腫瘍効果</p> <p>パルボシクリブは、ヒト乳癌由来 T47D 及び MCF7 細胞株の増殖を抑制した。また、ヒト乳癌由来 ZR-75-1 細胞株を皮下移植した重症複合型免疫不全マウスにおいて、腫瘍の増殖を抑制した <sup>25)</sup>。</p>	<p>ることにより、細胞周期の進行を停止し、腫瘍の増殖を抑制すると考えられている <sup>25)</sup>。</p> <p>18.2 抗腫瘍効果</p> <p>パルボシクリブは、ヒト乳癌由来 T47D 及び MCF7 細胞株の増殖を抑制した。また、ヒト乳癌由来 ZR-75-1 細胞株を皮下移植した重症複合型免疫不全マウスにおいて、腫瘍の増殖を抑制した <sup>26)</sup>。</p>
<p>23. 主要文献</p> <p>1) ~23) (略)</p> <p><u>24) ~25)</u> (略)</p>	<p>23. 主要文献</p> <p>1) ~23) (略)</p> <p>24) 社内資料：国際共同第Ⅲ相試験（乳癌：<u>NCCH1607/PATHWAY</u>）</p> <p><u>25) ~26)</u> (略)</p>