パルボシクリブの「臨床成績」等の改訂について

一般名	一般名	販売名 (承認取得者)					
販売名	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					
		一株式会社)					
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	ホルモン受容体陽性かつ HER2 陰性の手術不能又は再発乳						
の結果	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	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。

下線は変更箇所

								下線は変更箇所		
		改訂前	ij		改訂後					
7. 用法及	び用量に関う	車する注意			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							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	内容を	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]	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. 副作月						11. 副作用	1			
(略)						(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 骨帽	随抑制			
好	中球減少(<u>80</u>	<u>2</u> %)、白血球	^え 減少 (<u>46.8</u> %)、貧血(<u>22.9</u> %	6)、	好中球減少(<u>81.4</u> %)、白血球減少(<u>46.9</u> %)、貧血(<u>23.6</u> %)、				
Ш́.	小板減少(<u>1</u>	<u>8.4</u> %)、発熱	性好中球減少	少症(<u>1.5</u> %)等	争が	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	こがある。[8.1参照]			あらわれることがある。 [8.1参照]				
11.1.2 間	質性肺疾患	(<u>頻度不明</u>)				11.1.2 間質性肺疾患(<u>0.5%</u>)				
異	常が認められ	ιた場合には	、本剤の投与	すを中止し、 必	公要	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	食査を実施する	5と	にん	応じて、胸部C	CT、血清マーカー等	の検査を実施すると	
ح	もに、適切な	よ処置を行う	こと。 [1.2、	8.2、9.1.1参	照]	ة ط	もに、適切なタ	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%未満	<u>頻度不明</u>			20%以上	20%未満	10%未満	
+ + +	114 不 片	10%以上	rts els +4.49	工口片/4.24		ris dis	叫不是	10%以上	中華料料 不口片	
皮膚眼	脱毛症	発疹	皮膚乾燥 (略)	手足症候群		皮膚	脱毛症	発疹	皮膚乾燥 <u>、手足症</u> 候群	
代謝			(略)			眼			(略)	
神経系		1	(略)			代謝			(略)	
呼吸器			(略)			神経系			(略)	
消化器	(略)	(略)	(略)	Print Life file Prints		呼吸器	(mb)	(mhr.)	(略)	
腎臓				腎機能障害		消化器	(略)	(略)	(略)	
				(血中クレ		腎臓			腎機能障害(血中	

			<u>アチニン増</u> 加等)				<u>クレアチニン増加</u> 等)_
その他	疲労	路感染、上 気道感染、 口腔へルペ		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>、</u> 上咽頭炎等)	
		ス、歯肉炎					

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

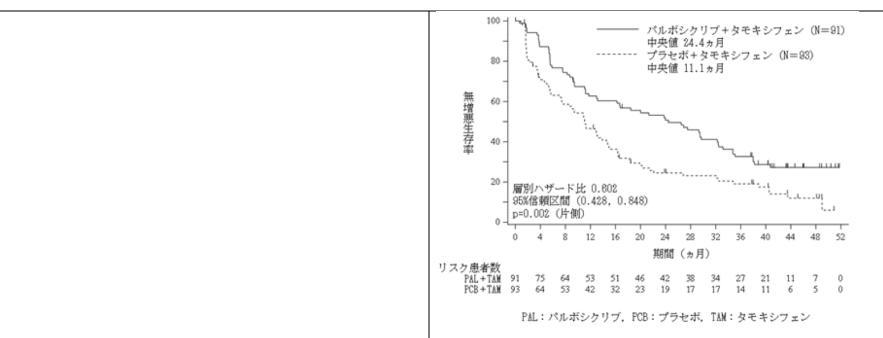
17.1 有効性及び安全性に関する試験

17.1.1~17.1.2 (略)

17.1.3 国際共同第Ⅲ相試験

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 23)。

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)



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

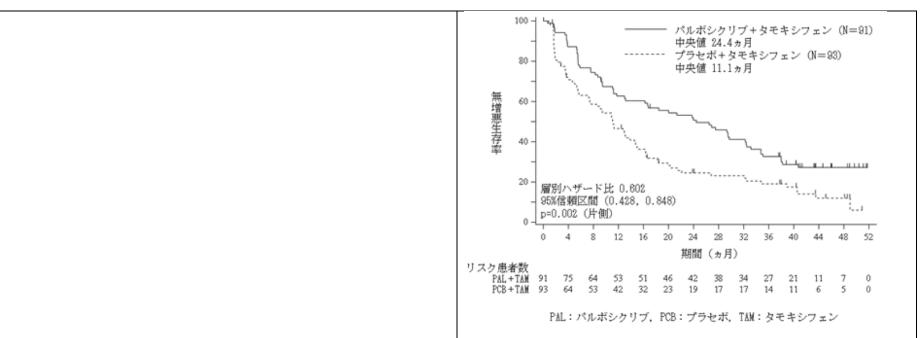
18.1 作用機序

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

ることにより、細胞周期の進行を停止し、腫瘍の増殖を抑	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 ²³⁾ 。	制すると考えられている ²⁴⁾ 。
18.2 抗腫瘍効果	18.2 抗腫瘍効果
パルボシクリブは、ヒト乳癌由来 T47D 及び MCF7 細胞株	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	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	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 ²⁴⁾ 。	増殖を抑制した ²⁵⁾ 。
23. 主要文献	23. 主要文献
1) ~22) (略)	1) ~22) (略)
	23) 社内資料: 国際共同第Ⅲ相試験 (乳癌:
	NCCH1607/PATHWAY)
$(\underline{23}) \sim \underline{24})$ ($\underline{\mathfrak{B}}$)	(24) ~ 25 (略)

改訂前								改訂後	1 版 6 及 入 固 / /	
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			
		· · · · · · ·	ハて 「17 邸	高床成績 のり	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					
			•	十分に理解し				· · · · · · · · · · · · · · · · · · ·		
					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]					
上で、選択を行うこと。 [17.1.1 <u>、17.1.2</u> 参照] 7.2 (略)							工で、選択を11 グこと。[17.1.1 <u>-17.1.3</u> 参照] 7.2 (略)			
, ,,,							1			
11. 副作	#1					11. 副作用	d			
(略)	.>. ⇒ / . □					(略)	λ, = υ/ μ Π			
11.1 重大						11.1 重大				
11.1.1 骨		, ,	N. 1. 1			11.1.1 骨骨				
)、貧血 (<u>22.9</u> %					<u>6.9</u> %)、貧血(<u>23.6</u> %)、	
	_			少症(<u>1.5</u> %)等	筝が	血小板減少(<u>20.0</u> %)、発熱性好中球減少症(<u>1.4</u> %)等が				
-		とがある。[8.1参照]			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(<u>0.5%</u>)				
異	常が認められ	ιた場合には	、本剤の投与	Fを中止し、4	公要	異常	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、胸音	『CT、血清マ	ーカー等の検	食査を実施する	5と	にか	芯じて、胸部C7	「、血清マーカー等	等の検査を実施すると	
ح	もに、適切な	な処置を行う	こと。[1.2、	8.2、9.1.1参	照]	논	もに、適切な処	と置を行うこと。	[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%未満	頻度不明			20%以上	20%未満	10%未満	
		10%以上						10%以上		
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	
眼			(略)			пн			<u>候群</u>	
代謝 神経系			(略)			しました。 代謝			(略)	
呼吸器			(略)			神経系			(略)	
消化器	(略)	(略)	(略)			呼吸器			(略)	
腎臓	V E /	V. E./		腎機能障害		消化器	(略)	(略)	(略)	
				(血中クレ		腎臓			腎機能障害 (血中	
				アチニン増					クレアチニン増加	
				加等)_					<u>等)</u>	

その他	疲労	感染症(尿 路感感感の 道感の は ない と ない と ない と 、 、 、 、 、 、 、 、 、 、 、 、 、 、 、 、 、 、	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>、</u> 上咽頭炎等)	無力症、発熱、AST 増加、ALT増加
17. 臨床成績	責			_	17.臨	床成約	責		
17.1 有効性	及び安全性	に関する試	験		17.1	有効性	生及び安全性に関	する試験	
$17.1.1 \sim 17.1$.2 (略)				17.1.	$1\sim17$.1.2 (略)		
(新設)					<u>17.1.</u>	3 国際	<u>採共同第Ⅲ相試験</u>		
					HR	易性か	つ HER2 陰性であ	らり、進行乳癌に 1	対して内分泌療法
					歴が	ない、	又は進行乳癌に対	けする 1 レジメン	の内分泌療法にて
					疾患	進行が	^ぶ 認められた手術 ^ス	下能又は再発乳癌	患者(閉経状態を
					問わ	ない)	184 例(日本人 1	[18 例を含む)を	対象に、パルボシ
					<u>クリ</u>	ブ+タ	モキシフェン併月	月投与とプラセボ	+タモキシフェン
					併用	投与の)有効性を検討する	ることを目的とし	た、無作為化、二
					重盲	検、並	2行群間、国際共同	司第Ⅲ相試験を日	<u>本を含むアジアで</u>
					実施	した。	パルボシクリブに	は、開始用量とし	てカプセル剤 125
							1回3週間連続紹		
							20 mg を 1 日 1 回返		経前・閉経周辺期
					l		<u>『セレリンを併用打</u>		_
							頁目である無増悪 な		•
							シフェン群で 24.		-
							カ月であり、ハ		
							3;片側層別ログラ		·
							シフェン群で統計	学的に有意な無	増悪生存期間の延
					<u>長が</u>	認めら	oれた ²⁴⁾ 。		
							医師判定に基づく 所対象集団)	無増悪生存期間の	Kaplan-Meier 曲



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

<u>(15.4%)</u>、 18. 薬効薬理

例(16.5%)

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

、アラニンアミノトランスフェラーゼ増加 14 例

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

発疹 14 例(15.4%)等であった。

ることにより、細胞周期の進行を停止し、腫瘍の増殖を抑	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 ²⁴⁾ 。	制すると考えられている ²⁵⁾ 。
18.2 抗腫瘍効果	18.2 抗腫瘍効果
パルボシクリブは、ヒト乳癌由来 T47D 及び MCF7 細胞株	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	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	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 ²⁵⁾ 。	増殖を抑制した ²⁶⁾ 。
23. 主要文献	23. 主要文献
1) ~23) (略)	1) ~23) (略)
	24) 社内資料:国際共同第Ⅲ相試験(乳癌:
	NCCH1607/PATHWAY)
$\left(\frac{24}{2}\right) \sim 25$ (略)	(25) ~ 26 (略)