

2018 年度 薬物治療塾 D コース前期 第2, 3回勉強会要旨

開始日時:2018 年 12 月 23 日(日)、2019 年 1 月 27 日 13:10~16:20

場所:タワーホール船堀

対象:イブランスカプセル(パルボシクリブ)

主な検討資料:医薬品インタビューフォーム(2017 年 12 月改訂 第 4 版)、審査報告書(平成 29 年 7 月 14 日)、  
申請資料概要

論文名:Palbociclib and Letrozole in Advanced Breast Cancer  
N Engl J Med 2016;375:1925-36.

## PK 特徴づけシート

医薬品名:パルボシクリブ(イブランス®カプセル)

参照資料: ①IF 2017 年 12 月改訂(第 4 版)、②審査報告書 平成 29 年 7 月 14 日、③申請資料概要

### 【PK パラメータ】

- 健常人を対象として実臨床での投与量を投与したデータ、もしくはそれに準じたデータを基本とする
- 体重は 60kg、体表面積は 1.6 m<sup>2</sup>を標準的値として、/kg、/m<sup>2</sup>のパラメータ値は絶対値にして考察を進める

パラメータ	値	情報源
F	0.46	① p62 2. 薬物速度論的パラメータ (3)バイオアベイラビリティ (外国人データ)36) 健康成人男性 14 例にパルボシクリブ 125mg を空腹時単回経口投与及び パルボシクリブ 50mg を単回静脈内投与)したときの、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 45.7%[90%信頼区間:39.3%~53.2%] であった。
Ae(%)	15%	静注後の尿中排泄率データなし。Ae=CLR/CLtot*100にて算出。  CLtot=39.46(下記参照)  ③p89 2.7.6 個々の試験のまとめ(A5481011 試験)(健康成人) 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 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(CLR)の平均値は 5.9 L/h であった。  Ae=5.9/39.46*100=14.95≒15
CLtot(mL/min)	657.7	申請資料概要 p39 22.2.1.1. パルボシクリブの薬物動態の結果(健康成人) 静脈内(50mg)投与後のパルボシクリブの全身クリアランス(CL)および定常 状態時の分布容積(Vss)の幾何平均値は, それぞれ 39.46 L/h および 1008 L であった(Table 12)。

		<p><b>Table 12.</b> パルボシクリブを 125 mg にて単回経口投与または 50 mg にて静脈内投与したときのパルボシクリブの PK パラメータの要約 (A5481015 試験)</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th rowspan="2">パラメータ (単位)</th> <th colspan="2">投与別パラメータの要約<sup>a</sup></th> </tr> <tr> <th>投与 A (試験投与) : 経口, 125 mg, 第 3 相試験用 初期遊離塩基カプセル剤</th> <th>投与 B (対照投与) : 静脈内, 50 mg, 静注用液剤</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>N, n</td> <td>14, 14</td> <td>14, 14</td> </tr> <tr> <td>AUC<sub>inf</sub> (ng·h/mL)</td> <td>1447 (41)</td> <td>1268 (25)</td> </tr> <tr> <td>AUC<sub>last</sub> (ng·h/mL)</td> <td>1396 (43)</td> <td>1227 (26)</td> </tr> <tr> <td>C<sub>max</sub> (ng/mL)</td> <td>46.80 (80)</td> <td>88.73 (39)</td> </tr> <tr> <td>T<sub>max</sub> (h)</td> <td>8.00 (4.00-12.0)</td> <td>3.00 (1.00-6.00)</td> </tr> <tr> <td>t<sub>1/2</sub> (h)</td> <td>24.54 (±4.23)</td> <td>22.14 (±3.82)</td> </tr> <tr> <td>CL/F (L/h)</td> <td>86.32 (41)</td> <td>NA</td> </tr> <tr> <td>V<sub>z</sub>/F (L)</td> <td>3017 (44)</td> <td>NA</td> </tr> <tr> <td>CL (L/h)</td> <td>NA</td> <td>39.46 (25)</td> </tr> <tr> <td>V<sub>ss</sub> (L)</td> <td>NA</td> <td>1008 (29)</td> </tr> <tr> <td>AUC<sub>inf</sub>(dn) (ng·h/mL/mg)</td> <td>11.58 (41)</td> <td>25.35 (25)</td> </tr> <tr> <td>AUC<sub>last</sub>(dn) (ng·h/mL/mg)</td> <td>11.18 (43)</td> <td>24.57 (26)</td> </tr> <tr> <td>C<sub>max</sub>(dn) (ng/mL/mg)</td> <td>0.3745 (80)</td> <td>1.776 (39)</td> </tr> </tbody> </table> <p>引用 : A5481015 試験 治験総括報告書 Table 14.4.3.1</p> <p>39.46L/h=657.7mL/min</p>	パラメータ (単位)	投与別パラメータの要約 <sup>a</sup>		投与 A (試験投与) : 経口, 125 mg, 第 3 相試験用 初期遊離塩基カプセル剤	投与 B (対照投与) : 静脈内, 50 mg, 静注用液剤	N, n	14, 14	14, 14	AUC <sub>inf</sub> (ng·h/mL)	1447 (41)	1268 (25)	AUC <sub>last</sub> (ng·h/mL)	1396 (43)	1227 (26)	C <sub>max</sub> (ng/mL)	46.80 (80)	88.73 (39)	T <sub>max</sub> (h)	8.00 (4.00-12.0)	3.00 (1.00-6.00)	t <sub>1/2</sub> (h)	24.54 (±4.23)	22.14 (±3.82)	CL/F (L/h)	86.32 (41)	NA	V <sub>z</sub> /F (L)	3017 (44)	NA	CL (L/h)	NA	39.46 (25)	V <sub>ss</sub> (L)	NA	1008 (29)	AUC <sub>inf</sub> (dn) (ng·h/mL/mg)	11.58 (41)	25.35 (25)	AUC <sub>last</sub> (dn) (ng·h/mL/mg)	11.18 (43)	24.57 (26)	C <sub>max</sub> (dn) (ng/mL/mg)	0.3745 (80)	1.776 (39)
パラメータ (単位)	投与別パラメータの要約 <sup>a</sup>																																													
	投与 A (試験投与) : 経口, 125 mg, 第 3 相試験用 初期遊離塩基カプセル剤	投与 B (対照投与) : 静脈内, 50 mg, 静注用液剤																																												
N, n	14, 14	14, 14																																												
AUC <sub>inf</sub> (ng·h/mL)	1447 (41)	1268 (25)																																												
AUC <sub>last</sub> (ng·h/mL)	1396 (43)	1227 (26)																																												
C <sub>max</sub> (ng/mL)	46.80 (80)	88.73 (39)																																												
T <sub>max</sub> (h)	8.00 (4.00-12.0)	3.00 (1.00-6.00)																																												
t <sub>1/2</sub> (h)	24.54 (±4.23)	22.14 (±3.82)																																												
CL/F (L/h)	86.32 (41)	NA																																												
V <sub>z</sub> /F (L)	3017 (44)	NA																																												
CL (L/h)	NA	39.46 (25)																																												
V <sub>ss</sub> (L)	NA	1008 (29)																																												
AUC <sub>inf</sub> (dn) (ng·h/mL/mg)	11.58 (41)	25.35 (25)																																												
AUC <sub>last</sub> (dn) (ng·h/mL/mg)	11.18 (43)	24.57 (26)																																												
C <sub>max</sub> (dn) (ng/mL/mg)	0.3745 (80)	1.776 (39)																																												
Vd(L)	1008	CL 参照																																												
fuB	0.15	<p>①p63 2. 薬物速度論的パラメータ (7) 血漿蛋白結合率</p> <p>パルボシクリブ 500~5000ng/mL の濃度範囲で平衡透析法を用いて検討した結果、ヒト血漿中における蛋白結合率(平均値)は 85.3%であり、蛋白結合率は 500~5000ng/mL の範囲では薬物濃度に依存しなかった。</p> <p><math>fuB=(100-85.3)/100=0.147</math></p>																																												
B/P	1.72	<p>② p18 4.2 分布 4.2.3 血球移行性</p> <p>マウス、ラット、イヌ、サル及びヒトの血液と本薬(5.6 μmol/L)を 37°Cで 2 時間インキュベートし、本薬の血球移行性が検討された。その結果、本薬の赤血球/血漿間の分配係数は、マウス、ラット、イヌ、サル及びヒトにおいて、それぞれ 1.36、0.94、1.00、1.09 及び 2.44 であったことから、本薬は、ヒトにおいては血漿と比較して赤血球にやや多く分布し、マウス、ラット、イヌ及びサルにおいては血漿及び赤血球に概ね均等に分布すると考える、と申請者は説明している。</p> <p>血球中薬物濃度/血漿中薬物濃度比 : Bc/P</p> <p><math>B/P=((Bc/p)-1)*Ht+1=(2.44-1)*0.5+1=1.72</math></p>																																												

【特徴付け】

パラメータ*	計算値**	基準	分類
Ae	Ae=15%	<30%	肝代謝型
Vd'	1008/1.72=586	>50L	細胞内分布型
EH'	CLH=657.7 × 0.85=559mL/min EH' = (559/1.72)/1600=0.203	≤0.3	消失能依存型
ER'	CLR=657.7 × 0.15=98.7mL/min ER' = (98.7/1.72)/1200=0.048	≤0.3	消失能依存型
fuB	14.7%	<20%	タンパク結合 依存型

\* : B/P、もしくは B/P=0.5 で補正を行った場合は各パラメータに「'」をつけて記載

\*\* : 各パラメータの計算は信頼性の最も高い値が算出できる方法で検討を行う。

注) 分類の基準については目安であり、明確にパラメータを分類するものではない。

【各パラメータの決定因子】

パラメータ	総濃度	パラメータ	遊離形濃度
	決定因子		決定因子
Vd	$(f_uB/f_uT) \cdot VT$	Vdf	$VT/f_uT$
CLtot	$f_uB \cdot CL_{intH}$ # ; $f_uB \cdot (CL_{intH} + CL_{intR})$	CLtotf	$CL_{intH}$ # ; $CL_{intH} + CL_{intR}$
CLpo	$f_uB \cdot CL_{intH}/F_a$ # ; $f_uB \cdot (CL_{intH} + CL_{intR})/F_a$	CLpof	$CL_{intH}/F_a$ # ; $(CL_{intH} + CL_{intR})/F_a$
AUC	$D/(f_uB \cdot CL_{intH})$ # ; $D/\{f_uB \cdot (CL_{intH} + CL_{intR})\}$	AUCf	$D/CL_{intH}$ # ; $D/(CL_{intH} + CL_{intR})$
AUCpo	$D/(f_uB \cdot CL_{intH}/F_a)$ # ; $(F_a \cdot D)/\{f_uB \cdot (CL_{intH} + CL_{intR})\}$	AUCpof	$D/(CL_{intH}/F_a)$ # ; $(F_a \cdot D)/(CL_{intH} + CL_{intR})$
Cpssave(po)	$(F_a \cdot D/\tau) / (f_uB \cdot CL_{intH})$ # ; $(F_a \cdot D/\tau) / \{f_uB \cdot (CL_{intH} + CL_{intR})\}$	Cpssavef	$(F_a \cdot D/\tau) / CL_{intH}$ # ; $(F_a \cdot D/\tau) / (CL_{intH} + CL_{intR})$
t1/2	$0.693 \cdot VT/(f_uT \cdot CL_{intH})$ $0.693 \cdot VT/\{f_uT \cdot (CL_{intH} + CL_{intR})\}$		

#臓器機能障害時

【各パラメータの変動因子による変化】

パラメータ	総濃度			
	変動因子の影響* (変化を↓、↑、↔で記載)			
	fuB ↑	ClintH ↓	fuB ↑ < ClintH ↓	fuB ↑ > ClintH ↓
Vd	↑	↔	↑	↑
CLtot	↑	↓	↓	↑
CLpo	↑	↓	↓	↑
AUC	↓	↑	↑	↓
AUCpo	↓	↑	↑	↓
Cpssave	↓	↑	↑	↓
T1/2	↔	↑	↑	↑
パラメータ	遊離形濃度			
	変動因子の影響* (変化を↓、↑、↔で記載)			
	fuB ↑	ClintH ↓	fuB ↑ < ClintH ↓	fuB ↑ > ClintH ↓
Vdf	↔	↔	↔	↔
CLtotf	↔	↓	↓	↓
CLpof	↔	↓	↓	↓
AUCf	↔	↑	↑	↑

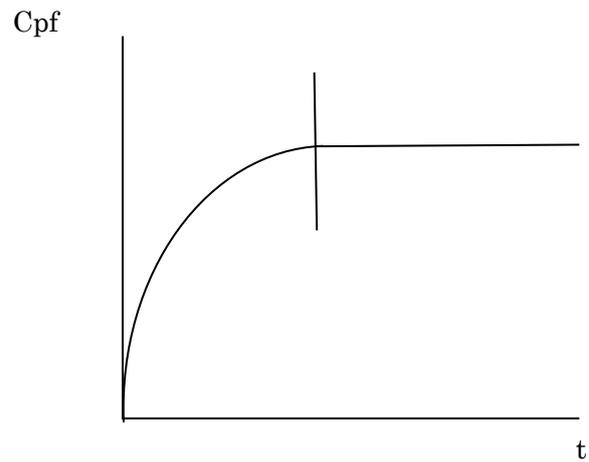
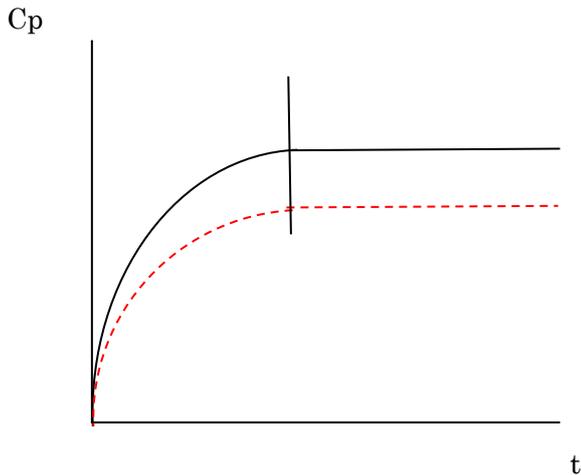
AUC <sub>pof</sub>	↔	↑	↑	↑
C <sub>psavef</sub>	↔	↑	↑	↑
T <sub>1/2</sub>	↔	↑	↑	↑

\* 決定因子に応じて変動因子や変化の方向については変えていくこと

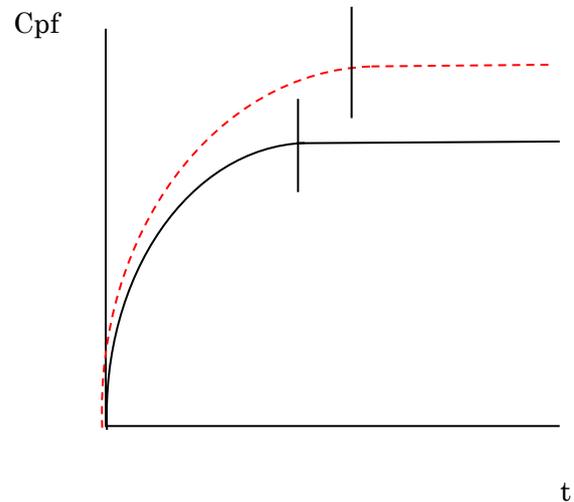
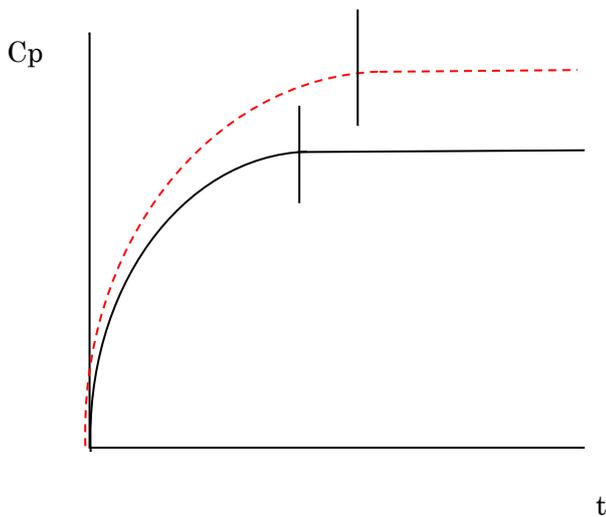
### 【薬物動態のグラフ】

くり返し経口投与

①fuBの上昇



②CL<sub>intH</sub>の低下



### 【蓄積率】

投与間隔  $\tau = 24\text{h}$  (1日1回内服 3週間服用後1週間休薬)

$kel = CL/Vd = 39.46/1008 = 0.0391$  の値を使用して算出

$T_{1/2} = 0.693/0.0391 = 17.72\text{h}$

$\tau = n \cdot T_{1/2}$  より  $n = 24/17.72 = 1.35$  蓄積係数  $= 1/[1 - (1/2)^n] = 1.65$

$T_{1/2} = 23\text{h}$  (①p56 日本人健康成人、本剤 125mg 単回経口投与での半減期)の値を使用して算出

$\tau = n \cdot T_{1/2}$  より  $n = 24\text{h}/23\text{h} = 1.0$

蓄積係数  $= 1/[1 - (1/2)^n] = 2$

・実データと比較

①p57 進行固形癌患者 6 例に本剤 125mg を空腹時反復投与したときの累積係数は 1.9 であり、本剤の  $t_{1/2}$  から予測される値と一致した。

②p34 進行固形癌患者及び 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 61 例(第 I 相及び第 II 相部分はそれぞれ 18 例及び 43 例、うち PK 解析対象はそれぞれ 18 例及び 42 例)を対象に、本薬の PK 等を検討することを目的とした非盲検非対照試験が実施された。第 I 相部分では本薬イセチオン酸塩が用いられ、第 II 相部分では本薬が用いられた。用法・用量は、1 サイクルを 28 日間とし、第 I 相部分では、第 1 サイクルの投与開始 7 日前に本薬 100 及び 125 mg を絶食下 28) で単回経口投与した後、レトゾール 2.5 mg を QD 反復経口投与との併用又は非併用で、本薬 100 及び 125 mg を第 1~21 日目に絶食下で QD 反復経口投与すること、第 II 相部分では、レトゾール 2.5 mg を QD 反復経口投与するとともに、本薬 125 mg を第 1~21 日目の食後に QD 反復経口投与することとされ、血漿中本薬濃度が検討された。第 I 相部分における本薬単独投与時の PK パラメータは、表 16 のとおりであった。本薬の  $C_{max}$  及び  $AUC$  は用量比を上回って増加した。100 及び 125 mg 群における蓄積率(単回投与後の  $AUC_{24h}$  に対する反復投与 8 日目の  $AUC_{24h}$  の比)は、それぞれ 2.1 及び 1.9 であった。また、第 II 相部分における本薬/レトゾール投与時の本薬の定常状態時の  $C_{max}$  及び  $AUC_{tau}$  の幾何平均値(幾何変動係数%)は、それぞれ 125 (26)ng/mL 及び 1,979(16)ng·h/mL であった。

表 16 本薬の PK パラメータ

用量 (mg)	測定日	n	$C_{max}$ (ng/mL)	$t_{max}^*$ (h)	$AUC_{24h}$ (ng·h/mL)	$t_{1/2}$ (h)	CL/F (L/h)
100	単回投与後	6	41.4 (15)	5.0 (4.0, 8.0)	548 (19)	25.3 (20.3)	96.4 (32)
	反復投与 8 日目	6	77.4 (33)	4.0 (4.0, 6.0)	1,276 (45)	23.0 (28.9)	78.4 (45)
125	単回投与後	6	104 (39)	4.0 (3.9, 8.0)	1,322 (42)	23.8 (11.1)	50.3 (49)
	反復投与 8 日目	6	186 (27)	4.0 (4.0, 6.0)	2,838 (43)	22.2 (31.9)	44.0 (43)

幾何平均値 (幾何変動係数%)、\* : 中央値 (範囲)

【定常状態到達時間】

定常状態到達時間=(4~5) ×  $T_{1/2}$ =(4~5) × 17.72=70.8-88.8h

・実データ

定常状態到達時間=(4~5) ×  $T_{1/2}$ =(4~5) × 23h=92-115h

→ 4 日程度で定常状態へ到達する。

理論値と実データ値はほぼ一致。反復投与 8 日目で実データでは 2 倍程度の蓄積があり。実際は 21 日間投与し 7 日間休薬となるが、4~5 日間で washout される。

【用量比例性について】

②p34 日本人乳癌患者を対象に本薬イセチオン酸塩(カプセル剤 D)、絶食下投与において表 16 のとおり本薬の  $C_{max}$  及び  $AUC$  は用量比を上回って増加していたと報告があるものの、審査報告書においては特に議論となっていなかった。

同じ本薬イセチオン酸塩(カプセル剤 D)を用いた海外第 1 相試験 01 試験(p35)では本薬の  $C_{max}$  及び  $AUC_{10h}$  は概ね用量に比例して増加していた。

また、海外第 1 相試験 32 試験(p36)では日本人健康成人を対象にカプセル剤 B を用い、食後投与したとき、検討された用量範囲(75~150mg)において、日本人における本薬の  $C_{max}$  及び  $AUC_{inf}$  は概ね線形性を示した。(表 18)

従って、食後投与においては日本人においても用量比例性に大きな問題はないと考えられる。

表 18 日本人における本薬の PK パラメータ

用量 (mg)	n	C <sub>max</sub> (ng/mL)	t <sub>max</sub> * (h)	AUC <sub>inf</sub> (ng·h/mL)	t <sub>1/2</sub> (h)	CL/F (L/h)	V <sub>d</sub> /F (L)
75	11	37.3 (20)	6.0 (6.0, 8.0)	1,071 (24)	23.4 (16.1)	70.1 (24)	2,363 (23)
100	11	51.8 (18)	6.0 (2.0, 8.1)	1,487 (21)	23.5 (14.0)	67.3 (21)	2,279 (20)
125	11	65.2 (23)	8.0 (4.0, 12.0)	2,021 (20)	23.3 (13.2)	61.8 (20)	2,076 (18)
150	11	86.6 (26)	6.1 (6.0, 12.0)	2,497 (22)	23.4 (14.2)	60.1 (22)	2,023 (22)

幾何平均値 (幾何変動係数%)、\* : 中央値 (範囲)

### 【病態の変化に伴う薬物動態の変化】

<肝機能低下患者での薬物動態>

参照資料① p58

肝機能障害を有する被験者における薬物動態(外国人データ)

正常肝機能の被験者並びに軽度、中等度及び重度の肝機能障害を有する被験者28 例に、本剤75mg を食後に単回投与した。血漿中非蛋白結合率(fu)の平均値は、肝機能の悪化に伴い上昇した。本剤の非結合型濃度から求めたAUC<sub>inf</sub>は、正常肝機能の被験者と比較して、軽度の肝機能障害を有する被験者(Child-Pugh 分類A)では17%減少し、中等度(Child-Pugh分類B)及び重度(Child-Pugh 分類C)の肝機能障害を有する被験者ではそれぞれ34%及び77%増加した。また、本剤の非結合型濃度から求めたC<sub>max</sub> は、正常肝機能の被験者と比較して、軽度、中等度及び重度の肝機能障害を有する被験者では、それぞれ7%、38%及び72%増加した。

### 肝機能障害を有する被験者に本剤 75mg を食後単回投与したときの薬物動態 (PK) パラメータ

肝機能	N	C <sub>max</sub> * (ng/mL)	AUC <sub>inf</sub> * (ng·h/mL)	T <sub>max</sub> (h)	t <sub>1/2</sub> (h)
正常	7	47.7 (20)	1719 (24)	8.0 (6.0-12.0)	25.8±4.2
軽度 (Child-Pugh 分類 A)	7	45.3 (37)	1265 (31)	6.0 (6.0-6.0)	27.2±5.5
中等度 (Child-Pugh 分類 B)	7	56.2 (28)	1982 (22)	6.0 (2.0-6.0)	35.0±4.6
重度 (Child-Pugh 分類 C)	7	62.0 (48)	2297 (29)	6.0 (2.0-8.0)	33.8±5.4

N : 例数、C<sub>max</sub> : 最高血漿中濃度、AUC<sub>inf</sub> : 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、T<sub>max</sub> : 最高血漿中濃度到達時間、t<sub>1/2</sub> : 消失半減期

T<sub>max</sub> は中央値 (最小値-最大値)、t<sub>1/2</sub> は算術平均値±標準偏差、それ以外は幾何平均値 (変動係数%)

\* : C<sub>max</sub> 及び AUC<sub>inf</sub> は 125mg 投与に用量補正した。

注意事項:タンパク結合の測定方法について

③ 2.7.6個々の試験のまとめ(A5481013 試験)P463参照

「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K2EDTA 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」と記載されている。タンパク結合の測定は原則、投与前の血漿を使用し、被験者は他の医薬品が投与されていないことが必要である。本試験の血漿中非結合形分率は投与後の血漿を使用した結果も含まれていること、併用薬の有無については不明であることに注意する。

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 <sup>a</sup>			
	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 <sub>inf</sub> (ng•hr/mL)	1031 (24)	758.9 (31)	1189 (22)	1378 (29)
AUC <sub>last</sub> (ng•hr/mL)	973.3 (24)	708.6 (34)	1125 (24)	1311 (31)
C <sub>max</sub> (ng/mL)	28.64 (20)	27.20 (37)	33.72 (28)	37.20 (48)
T <sub>max</sub> (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 <sub>1/2</sub> (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 <sub>z</sub> /F (L)	2679 (18)	3814 (36)	3168 (26)	2627 (29)
f <sub>u</sub>	0.1910 (8)	0.2157 (6)	0.2236 (11)	0.2546 (14)
AUC <sub>inf,u</sub> (ng•hr/mL)	196.6 (26)	163.2 (32)	264.1 (25)	347.8 (23)
AUC <sub>last,u</sub> (ng•hr/mL)	185.5 (26)	152.4 (35)	250.3 (26)	331.0 (24)
C <sub>max,u</sub> (ng/mL)	5.456 (23)	5.858 (37)	7.501 (34)	9.399 (47)
CL <sub>u</sub> /F (L/hr)	381.3 (26)	459.2 (32)	283.8 (25)	215.8 (23)
V <sub>z,u</sub> /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<sub>1/2</sub>, AUC<sub>inf</sub>, AUC<sub>inf,u</sub>, CL/F, CL<sub>u</sub>/F, V<sub>z</sub>/F および V<sub>z,u</sub>/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<sub>max</sub> は中央値 (範囲), t<sub>1/2</sub> は算術平均値 ± 標準偏差, 血漿中非結合型分率 f<sub>u</sub> は算術平均値 (%CV), その他は幾何平均値 (幾何%CV) で示した。

fu; 血漿中非結合型分率, AUC<sub>inf,u</sub>; 非結合型 AUC<sub>inf</sub>, V<sub>z,u</sub>; 非結合型 V<sub>z</sub>

<実データから推測される肝機能変化に応じた AUC<sub>f</sub> の変化率> 参考資料③の Table を基に算出

項目	肝機能に応じた変化率			推測される変化 ↓、↑、↔
	軽度/正常	中等度/正常	重度/正常	
AUC	758.9/1031=0.736	1189/1031=1.153	1378/1031=1.337	↑
fuB	0.2157/0.1910=1.129	0.2236/0.1910=1.171	0.2546/0.1910=1.333	↑
AUC <sub>f</sub> (実測)	163.2/196.6=0.830	264.1/196.6=1.343	347.8/196.6=1.769	↑↑
AUC•fuB(計算)	0.7361*1.1293=0.8313	1.1532*1.1707=1.3501	1.3366*1.3330=1.7816	

<実データから推測される肝機能変化に応じた各パラメータの変化率> 参考資料③の Table を基に算出

項目 データがあるも ので検討	決定因子	肝機能に応じた変化率			推測される変化 ↓、↑、 ↔
		軽度/正常	中等度/正常	重度/正常	
Vd or Vd/F	(fuB/fuT)*VT	3814/2679=1.424	3168/2679=1.183	2627/2679=0.981	↑、↔、 ↓
CL <sub>tot</sub> /F	fuB*(CL <sub>intH</sub> +CL <sub>intR</sub> )/Fa	98.84/72.64=1.361	63.15/72.64=0.869	54.42/72.64=0.749	↑、↔、 ↓
CL <sub>H</sub> /F					

AUC <sub>po</sub>	(Fa*D) /{fuB*(CLintH+CLintR)}	758.9/1031=0.736	1189/1031=1.153	1378/1031=1.337	↓、⇔、 ↑
T1/2	VT/{fuT*(CLintH+CLintR)}	27.23/25.84=1.054	35.03/25.84=1.356	33.84/25.84=1.31	⇔、↑
fuB		0.2157/0.191 =1.129	0.2236/0.191 =1.171	0.2546/0.191 =1.333	↑
V <sub>df</sub> /F	VT/fuT	17730/14060 =1.26	14260/14060 =1.01	10410/14060 =0.74	⇔、↓
CL <sub>totf</sub> /F	CLintH+CLintR	459.2/381.3 =1.204	283.8/381.3 =0.744	215.8/381.3 =0.566	↓

\* Fa は変動しないと仮定する

<肝機能に応じた実データの変化から推測される変動因子の変化(↓、↑、⇔で評価)>

項目	軽度低下	中等度低下	重度低下
fuB	↑	↑↑	↑↑↑
CLintH	⇔(or ↓)	↓↓	↓↓↓
CLintR	⇔	⇔	⇔
fuB/CLintH	↑ (fuB ↑ > CLintH ⇔ or ↓)	↓ (fuB ↑ < CLintH ↓)	↓↓ (fuB ↑ < CLintH ↓)
fuT	⇔ or ↑	⇔ or ↑	↑

\* 各変動因子について、矢印の数で変化率の相対的な大きさを表示する

<添付文書での肝機能変化時の用量調節について>

「用法・用量に関連する使用上の注意」

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。[「慎重投与」及び「薬物動態」の項参照]

「慎重投与」

重度の肝機能障害のある患者[本剤の血中濃度が上昇し、副作用が強くあらわれるおそれがある。「用法・用量に関連する使用上の注意」及び「薬物動態」の項参照]

「薬物動態」

## 6. 特殊集団における薬物動態

### (1) 肝機能障害を有する被験者における薬物動態(外国人データ)(抜粋)

本剤の非結合型濃度から求めた AUC<sub>inf</sub> は、正常肝機能の被験者と比較して、軽度の肝機能障害を有する被験者(Child-Pugh 分類 A)では 17%減少し、中等度(Child-Pugh 分類 B)及び重度(Child-Pugh 分類 C)の肝機能障害を有する被験者ではそれぞれ 34%及び 77%増加した。

<考察>

審査報告書 P42 「6.R.4 肝機能障害患者に対する本薬の用量について」より、申請者は軽度及び中等度の肝機能障害患者に対して本薬の用量を調節する必要はないこと、一方、重度の肝機能障害患者については、13 試験において、健康成人と比較して、臨床的意義のある曝露量の増加が認められていること(6.2.6 参照)から、本薬の開始用量を減量することが適切であると説明している。

機構は添付文書を用いて 13 試験で得られた薬物動態試験の結果について情報提供した上で、下記の旨を用法・用量に関連する使用上の注意の項において注意喚起することが適切である(以下、省略)と見解している。

添付文書には肝機能障害時での非結合型濃度の変化率が記載されており、機構の見解は適切と考えられるが、重度で

の具体的な用量調節の記載があれば更に良かったのではないかと？75mg/日未満に減量しないことという記載から考慮すると重度肝障害患者には投与しないほうが適切とも考えられる。

<腎機能低下患者における薬物動態>

参照資料①p59

腎機能障害を有する被験者における薬物動態(外国人データ)

正常腎機能の被験者並びに軽度、中等度及び重度の腎機能障害を有する被験者 31 例に、本剤 125mg を食後に単回投与した。本剤の AUC<sub>inf</sub> は、正常腎機能(クレアチニンクリアランス $\geq$ 90mL/min) の被験者と比較して、軽度(60mL/min $\leq$ クレアチニンクリアランス $<$ 90mL/min)、中等度(30mL/min $\leq$ クレアチニンクリアランス $<$ 60mL/min)及び重度(クレアチニンクリアランス $<$ 30mL/min)の腎機能障害を有する被験者でそれぞれ、39%、42%及び 31%増加した。本薬の C<sub>max</sub> は、正常腎機能の被験者と比較して、軽度、中等度及び重度の腎機能障害を有する被験者でそれぞれ 17%、12%及び 15%増加した。また、血漿中非蛋白結合率(fu)の平均値と腎機能の悪化の間に明らかな関係は認められなかった。

腎機能障害を有する被験者に本剤 125mg を食後単回投与したときの薬物動態 (PK) パラメータ

腎機能 クレアチニン クリアランス (mL/min)	n	C <sub>max</sub> (ng/mL)	AUC <sub>inf</sub> (ng・h/mL)	T <sub>max</sub> (h)	t <sub>1/2</sub> (h)
正常 (90 以上)	8	50.7 (26)	1744 (27)	8.0 (6.0-12.0)	26.4 $\pm$ 4.3
軽度 (60 以上 90 未満)	9	59.6 (35)	2425 (18)	7.0 (4.0-12.0)	32.7 $\pm$ 5.2
中等度 (30 以上 60 未満)	7	56.9 (34)	2485 (32)	8.0 (4.0- 8.0)	38.5 $\pm$ 7.9
重度 (30 未満)	6	58.5 (22)	2284 (52)	8.0 (6.0-12.0)	35.8 $\pm$ 9.9

n : 例数、C<sub>max</sub> : 最高血漿中濃度、AUC<sub>inf</sub> : 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、T<sub>max</sub> : 最高血漿中濃度到達時間、t<sub>1/2</sub> : 消失半減期  
T<sub>max</sub> は中央値 (最小値-最大値)、t<sub>1/2</sub> は算術平均値 $\pm$ 標準偏差、それ以外は幾何平均値 (変動係数%)

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 <sup>a</sup>			
	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 <sup>b</sup>	7, 7	6, 6
AUC <sub>inf</sub> (ng•h/mL)	1744 (27)	2425 (18)	2485 (32)	2284 (52)
AUC <sub>last</sub> (ng•h/mL)	1663 (26)	2346 (18)	2348 (31)	2171 (51)
C <sub>max</sub> (ng/mL)	50.72 (26)	59.59 (35)	56.92 (34)	58.47 (22)
T <sub>max</sub> (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 <sub>last</sub> (h)	120 (96.0-121)	168 (24-168)	168 (144-168)	168 (96.0-168)
t <sub>1/2</sub> (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 <sub>Z</sub> /F (L)	2693 (27)	2402 (19)	2745 (32)	2727 (31)
f <sub>u</sub>	0.1559 (10)	0.1052 (28)	0.1230 (39)	0.1679 (31)
AUC <sub>inf-u</sub> (ng•h/mL)	271.0 (31)	248.6 (25)	287.9 (47)	365.1 (43)
AUC <sub>last-u</sub> (ng•h/mL)	258.1 (30)	240.5 (26)	272.1 (45)	347.0 (43)
C <sub>max-u</sub> (ng/mL)	7.875 (30)	6.060 (50)	6.593 (35)	9.354 (36)
CL <sub>u</sub> /F (L/h)	461.4 (31)	502.8 (25)	434.0 (48)	342.5 (43)
V <sub>Z-u</sub> /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<sub>inf</sub>, AUC<sub>inf-u</sub>, AUC<sub>last</sub>, AUC<sub>last-u</sub>, t<sub>1/2</sub>, CL/F, CL<sub>u</sub>/F, V<sub>Z</sub>/F および V<sub>Z-u</sub>/F が評価可能であった被験者数

- a. T<sub>max</sub> および T<sub>last</sub> は中央値 (範囲), t<sub>1/2</sub> は算術平均値±標準偏差, f<sub>u</sub> 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<sub>max-u</sub>, T<sub>last</sub> および f<sub>u</sub> 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。]

<実データから推測される腎機能変化に応じた AUCf の変化率> 参照資料③の Table を基に算出

項目	腎機能変化に応じた変化率			推測される 変化 (↓、↑、 ⇔)
	軽度/正常	中等度/正常	重度/正常	
AUC	2425/1744=1.39	2485/1744=1.425	2284/1744=1.31	⇔、↑
f <sub>u</sub> B	0.1052/0.1559=0.675	0.123/0.1559=0.789	0.1679/0.1559=1.077	↓、⇔
AUCf(実測値) (=AUC•f <sub>u</sub> B)	248.6/271=0.917 (1.39 × 0.675=0.938)	287.9/271=1.062 (1.425 × 0.789=1.124)	365.1/271=1.347 (1.31 × 1.077=1.41)	⇔、↑

<実データから推測される腎機能変化に応じた各パラメータの変化率>

項目 データがある もので検討	決定因子	腎機能変化に応じた変化率			推測される 変化 (↓、↑、⇔)
		軽度/正常	中等度/正常	重度/正常	
V <sub>d</sub> /F	(f <sub>u</sub> B/f <sub>u</sub> T)*VT	2402/2693=0.892	2745/2693=1.019	2727/2693=1.013	⇔
CL <sub>tot</sub> /F	f <sub>u</sub> B*(CL <sub>intH</sub> +CL <sub>intR</sub> ) /Fa	51.57/71.65=0.72	50.32/71.65=0.702	54.73/71.65=0.764	↓
CLR/F					
AUC <sub>po</sub>	(Fa*D) /{f <sub>u</sub> B*(CL <sub>intH</sub> +CL <sub>intR</sub> )}	2425/1744=1.39	2485/1744=1.425	2284/1744=1.31	↑

T1/2	VT/{fuT* (CLintH+CLintR)}	32.67/26.38=1.238	38.51/26.38=1.46	35.82/26.38=1.358	↑
fuB		0.675	0.79	1.08	↓、↔
Vdf/F	VT/fuT	23410/17350=1.35	23720/17350=1.37	17090/17350=0.99	↑、↔
CLtotf/F	CLintH+CLintR	502.8/461.4=1.09	434/461.4=0.94	342.5/461.4=0.74	↔、↓

\*Fa は変動しないと仮定する

<腎機能に応じた肝機能の変化の予測>

$$(CLtotf/F)' / (CLtotf/F) = (CLintR' + CLintH') / (CLintR + CLintH)$$

項目	腎機能				予測変化 (↓、↑、↔)
	正常	軽度低下 (60-90ml/min)	中等度低下 (30-60ml/min)	重度低下 (<30ml/min)	
① CLtotf(実測値)変動率	1	1.09	0.94	0.74	↓
② CLintR 予測変動率 =GFR 低下率(平均値) GFR、正常腎機能集団 CLcr = 124ml/min(平均値) 各腎機能集団の CLcr 平均値を使用(申請資料概要より)	124/124 =1	75/124 =0.60	45/124 =0.36	20/124 =0.16	
③ 正常時の CLintR=0.15 とした場合の予測 CLintR' Ae=0.15 CLintR/(CLintR+CLintH)=0.15	0.15	0.09	0.054	0.024	↓
④ 正常時の CLintH=0.85 とした場合の予測 CLintH'	0.85	1	0.886	0.716	↔、↓

<添付文書での腎機能変化時の用量調節についての記載>

用法及び用量について特に記載なし。

「薬物動態」の項で腎機能障害患者について記載あるが総濃度の記載のみ

<考察>

AUCf は重度では正常時の 1.35 倍であったが、その要因として、腎機能低下による CLintR 低下と共に CLintH の若干の低下の可能性も考えられる。非結合形濃度として重度においても 1.35 倍であることから、用量調節は不要と考えるが、重度腎機能障害時には副作用発現に注意する必要があるかもしれない。

<絶食下や PPI 併用による曝露量の影響について>

参照資料②p32

6.1.2.2 海外第 I 相試験(CTD5.3.1.1.2:21 試験)

(抜粋)・・・絶食下投与と比較して食後投与で本薬の曝露量が高値を示したのは、絶食下投与時の曝露量が著しく低値を示した一部の被験者に起因すると考える。なお、一部の被験者で絶食下投与における本薬の曝露量が著しく低値を示した理由については、本薬の溶出性が pH 上昇に伴って低下することを考慮すると、絶食下投与では食後投与と比較して、胃内容排泄速度が上昇し、本薬が pH の高い環境にある小腸へ速やかに移行したことにより、本薬の溶出性が低下したことに起因する可能性がある。

参照資料③ 2.7.1 生物薬剤学試験および関連する分析法 p33 (参照資料①では p60 に記載)

2.1 著しく低い曝露量を示す被験者(low-liers)(抜粋)

・臨床薬理試験および生物薬剤学試験の PK データから、パルボシクリブの遊離塩基カプセル剤を一晩絶食下で投与すると、全 PK データのうち約 13%の被験者のデータで、曝露量が著しく低下することが示された

・low-liers とは Cmax が 21.4 ng/mL 以下、または Cmax の限界スチューデント化残差が-2 未満を示す被験者と定義する

・健康被験者を対象にパルボシクリブの遊離塩基カプセル剤を絶食下で投与した全試験で low-liers が認められた。イセチオン酸塩カプセル剤または経口液剤を用いて実施した試験では low-liers は確認されておらず、また、食事の影響試験 (A5481021 試験)で食後または食間(パルボシクリブの投与前 1 時間かつ投与後 2 時間に中程度の脂肪食を摂取)に投与したパルボシクリブの遊離塩基カプセル剤でも low-liers は認められなかった。

参照資料③ 2.7.1 生物薬剤学試験および関連する分析法 p54,55 (参照資料①では p61 に記載)

2.4. パルボシクリブの薬物動態に対する制酸薬(プロトンポンプ阻害薬, H2 受容体拮抗薬または局所性制酸薬)の影響

2.4.1. 絶食下单回経口投与時のパルボシクリブの薬物動態に対する制酸薬投与の影響を検討するための、健康被験者対象、第 1 相、非盲検、固定投与順序、2 期クロスオーバー試験 (A5481018 試験) (抜粋)

パルボシクリブ単独投与と比較して、ラベプラゾールとの併用投与時のパルボシクリブの AUCinf および Cmax の幾何平均値はそれぞれ約 62% [幾何平均値の比 (90%CI) : 37.74% (33.53%, 42.47%)] および約 80% [幾何平均値の比 (90%CI) : 19.71% (16.76%, 23.17%)] 低下した。この結果から、PPI(ラベプラゾール)の併用投与によりパルボシクリブの吸収速度および吸収量は明らかに影響を受けることが示唆された。(low-liers を除く集団での結果が記載されている)

参考資料①では健康成人 26 例に本剤 125mg を空腹時にプロトンポンプ阻害剤であるラベプラゾール (40mg 1 日 1 回反復経口投与)と併用投与したとき、単剤投与時と比べ、本剤の AUCinf 及び Cmax はそれぞれ 56%及び 75%減少

2.4.2. 食後投与したパルボシクリブのバイオアベイラビリティに対する制酸薬、プロトンポンプ 阻害薬および H2 受容体拮抗薬の影響を検討するための、健康被験者対象、第 1 相、非盲検、3 期固定投与順序試験 (A5481038 試験) (抜粋)

食後投与で併用したときの PPI によるパルボシクリブの曝露量への影響は、絶食下投与時 (A5481018 試験) よりも小さくなることが明らかになった。パルボシクリブ投与の前 6 日間およびパルボシクリブ投与の 4 時間前にラベプラゾールナトリウムを投与したとき、Cmax は 41%低下したが、AUCinf に対する影響は小さかった (13%減少)。

添付文書等への記載:

薬物動態の項の「食事の影響」、「薬物相互作用 ラベプラゾール」に各試験結果の記載あり

用法には食後投与との記載はあるが、用法及び用法に関連する使用上の注意や相互作用の項では特に記載なし

機構のコメント: 参照資料②p69

申請時に用法・用量に関連する使用上の注意の項に設定されていた「本薬は食後に投与すること。空腹時に投与した場合、Cmax 及び AUC が低下するとの報告がある」旨については、用法・用量において本薬を食後投与する旨を設定すること及び絶食下投与において本薬の曝露量が他の被験者と比較して著しく低値を示した被験者は一部のみであること (6.1.2.2 参照)から、不要と判断した。

考察: 本薬の溶出性が pH 上昇に伴って低下すること、一部の被験者において絶食下投与時の曝露量が著しく低値を示したことから、一時的に食事が摂れない等による本薬の服用継続については各患者によって考慮する必要があると考える。また、絶食下では PPI の併用により AUC は 56~62%、Cmax で 75~80%低下することから、PPI 併用時には食後投与が必須である。

## 文献評価シート

論文名 : **Palbociclib and Letrozole in Advanced Breast Cancer**

**N Engl J Med 2016;375:1925-36.**

(臨床試験の結果に影響を与えるかの有無に基づき総合評価を判定してください。)

N、NA となった項目が潜在的な研究の限界点である

項目	総合評価	記載場所・評価理由など
<b>Introduction</b>		
<p>1. 研究目的の記載があるか。</p> <p>研究の背景に筆者の先入観が入っていないか。 引用された文献の質や、引用元の論文の主旨と引用内容に整合性はあ るかなども確認</p> <p><u>PALOMA-2 — a larger study than PALOMA-1 — was designed to confirm the findings of PALOMA-1 and to further assess the safety and efficacy of palbociclib plus letrozole as first-line therapy for postmenopausal women with ER-positive, HER2-negative advanced breast cancer.</u></p>	<input checked="" type="checkbox"/> Y <input type="checkbox"/> N <input type="checkbox"/> NA	<p>P1926 下から 5 行目～</p> <p>目的 : ER 陽性、HER2 陰性の閉経後進行乳がんに対し、ファーストラインとしての治療となり得る根拠を示すこと (オープンラベルの PALOMA-1 試験で示された知見が検証されるかも含めて)</p>
<p>Introduction の限界点</p> <p><b>&lt;記載のある事項&gt;</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>・ホルモン受容体陽性乳がんの治療反応性は多様であり、ホルモン療法に対して抵抗性の癌種も存在することから、新たな治療アプローチが必要である</li> <li>・新たな作用機序である CDK4/CDK6 の阻害は、抗エストロゲン療法と相乗的に効果を示すことが前臨床試験より示唆された。</li> <li>・PALOMA-1 試験では、ER 陽性、HER2 陰性の閉経後進行乳がんのファーストライン治療として、パルボシクリブ+レトロゾールのレトロゾール単独に対する効果が検討され、PFS の有意な延長が認められた。それにより、US では FDA による迅速承認が得られた</li> <li>・本 PALOMA-2 試験は、ファーストライン治療としての検証が目的とされた</li> </ul> <p><b>&lt;限界点&gt;</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>・ER 陽性、HER2 陰性の閉経後進行乳がんに対するこれまでの治療についての記載が不十分 ホルモン療法の問題点として、抵抗性の癌種の存在についてしか記載がなく、PFS や OS がどれくらいの期間であったのかなどの有効性の問題や、安全性の問題などについて記載がない</li> <li>・これまでのファーストライン治療についての具体的な記載がない (ガイドラインなどの記載について何も触れられていない)</li> <li>・併用薬であるアロマターゼ阻害薬からレトロゾールを選択した経緯など記載がない</li> </ul>		
<b>Method</b>		
<p>2. 試験デザインの記載があるか。割り付け比を含む。 (例)</p> <p>ランダム化、オープンダブルブラインド、ダブルダミーパラレル、クロスオーバー、要因、漸増、固定用量プラセボ対照、実薬対照 (active-controlled)、無処置対照、多施設</p> <p>In this double-blind, phase 3 study, patients were randomly assigned, in a 2:1 ratio, to receive 125 mg of palbociclib per day, administered orally in 4-week cycles (3 weeks of treatment followed by 1 week off), or matching placebo; all the patients received 2.5 mg of letrozole per day, administered orally (continuous treatment).</p> <p><b>層別因子</b></p> <p>①site of disease (<u>visceral or nonvisceral</u>)</p> <p>②disease-free interval from the end of adjuvant or neoadjuvant treatment to disease recurrence (<u>newly metastatic disease</u> [referred to as “de novo metastatic” in the protocol; the term applies to patients who had not received any prior systemic</p>	<input checked="" type="checkbox"/> Y <input type="checkbox"/> N <input type="checkbox"/> NA	<p>P1926 右 Study Design 1 行目～</p> <p>日本人患者の組入れ有 (Appendix に施設名記載あり)</p>

<p>therapy, for whom a determination of disease-free interval was not possible], <u>≤12 months</u>, or <u>&gt;12 months</u>),  ③status with respect to prior adjuvant or neoadjuvant anticancer therapy (<u>prior receipt or no receipt of hormonal therapy</u>).</p>		
<p>3. 参加者の適格基準について、組み入れ基準 (inclusion criteria) や除外基準 (exclusion criteria) の記載があるか。</p> <p>除外基準は適切か、又その除外は結果に影響がないものか。</p> <p><b>組み入れ基準</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Women with <u>ER-positive, HER2-negative advanced breast cancer</u> were eligible for enrollment if they <u>had not received prior systemic therapy for advanced disease</u>.</li> <li>• <u>Postmenopausal status</u> was an eligibility criterion</li> <li>• Prior adjuvant or neoadjuvant treatment with a <u>nonsteroidal aromatase inhibitor was allowed unless disease had recurred while the patient was receiving the therapy or within 12 months after completing therapy</u>.</li> <li>• <u>adequate organ function</u></li> <li>• Eastern Cooperative Oncology Group performance status of <u>0 to 2</u></li> <li>• <u>measurable disease</u> according to RECIST, version 1.1 or <u>lesions only in the bone</u></li> </ul> <p><b>除外基準</b></p> <p>Patients with advanced, symptomatic, visceral spread (i.e., spread to the viscera or main organs of the body) who were at risk for short-term, life-threatening complications were excluded from the study.</p>	<input checked="" type="checkbox"/> Y <input type="checkbox"/> N <input type="checkbox"/> NA	<p>P1927 左 Patients</p> <p>組み入れ対象は、RECIST1.1で定められた測定可能病変、または骨病変を有する患者に限定されている  組み入れ基準の「adequate organ function」の詳細が不明 (プロトコールの Inclusion Criteria には記載あり)</p>
<p>4. 再現可能となるような詳細な各群の介入 (治療やプロトコール) についての記載があるか。</p> <p>用法、用量、剤型、プラセボ薬、コンプライアンス確認、併用薬、食事との関係、生活状況などを述べているか、期間は効果をみるうえで適切か、wash-out 期間は適切か、データの収集及び測定方法について述べているか</p> <p>測定法：(例) 部位、時間、回数、値、使用器具、測定者の質の均一か  データ収集：(例)前向き試験・・・データ収集のタイミング、比較群間で均一か</p> <p><b>投与方法</b></p> <p>In this double-blind, phase 3 study, patients were randomly assigned, in a 2:1 ratio, to <u>receive 125 mg of palbociclib per day, administered orally in 4-week cycles (3 weeks of treatment followed by 1 week off), or matching placebo; all the patients received 2.5 mg of letrozole per day, administered orally</u> (continuous treatment).</p> <p>Patients could continue the assigned treatment beyond the time of RECIST-defined disease progression if it was considered by the investigator to be in the best interest of the patient.</p> <p>Crossover between study groups was not allowed.</p> <p><b>投与期間</b></p> <p>The treatment period was from the time the first dose was received until the observation of objective disease progression according to Response Evaluation Criteria in Solid Tumors (RECIST), version 1.1, the development of unacceptable toxic effects, or withdrawal of consent.</p> <p><b>評価について</b></p> <p>Imaging, Bone Scan, Laboratory tests, Adverse events について記載あり</p>	<input checked="" type="checkbox"/> Y <input type="checkbox"/> N <input type="checkbox"/> NA	<p><b>投与方法</b></p> <p>試験デザイン箇所に記載  P1926 右  Study Design 1 行目～</p> <p>P1927 左  RECIST で定義された PD と判定されても継続して割り付けられた治療は継続可能  試験群間でのクロスオーバーは禁止</p> <p><b>投与期間</b></p> <p>P1927 左  2 段落目</p> <p><b>評価について</b></p> <p>P1927 右  PROCESURES</p> <p><b>減量規定</b></p> <p>P1927 左  プロトコールに設定、appendix P12 に記載、レトロゾールは減量不可</p>

<p><b>減量規定</b> Dose reductions of palbociclib or placebo, as specified in the protocol, were allowed because of adverse events (Table S1 in the Supplementary Appendix).</p>		
<p>5. 事前に特定され明確に定義された主要（副次的）評価項目（primary endpoint、secondary endpoints）について記載があるか</p> <p>評価項目は試験目的を達成するために適切と考えられるか。</p> <p><u>The primary end point</u> was investigator-assessed <u>progression-free survival</u>, which was defined as the time from randomization to radiologically confirmed disease progression, according to RECIST, version 1.1, or death during the study.</p> <p><u>Secondary end points</u> included <u>overall survival</u>, <u>objective response</u> (defined as a confirmed complete response or partial response), the <u>duration of response</u>, the <u>clinical benefit response</u> (defined as a confirmed complete response, a partial response, or stable disease for <math>\geq 24</math> weeks), <u>patient-reported outcomes</u>, <u>pharmacokinetic effects</u>, <u>safety</u>, and <u>tissue biomarker</u> assessments. Patient-reported outcomes were assessed by health-related quality-of-life scores on the EuroQol Group 5-Dimension Self-Report Questionnaire and the Functional Assessment of Cancer Therapy–Breast; data on these assessments are not included in this article.</p>	<p><input checked="" type="checkbox"/>Y <input type="checkbox"/>N <input type="checkbox"/>NA</p>	<p>P1927 右 END POINTS</p> <p>RECIST ver1.1 に、PFS を主要評価項目としている第 III 相試験が増えている旨記載があり、評価項目の設定としては妥当であると思われる。</p> <p>ただし、「がん臨床試験テキストブック 第 6 章、第 8 章」に以下記載あり 抗がん剤の真のエンドポイントは一般的に OS とされているが、代替エンドポイントとして PFS などが用いられる (OS の結果を得るには長い期間が必要であるため) 代替エンドポイントは真のエンドポイントと高い相関があることが必要であるが、PFS と OS の相関が示されているのは大腸がんくらいである。</p> <p>真のエンドポイントは OS であることを基本原則としつつ、本試験は一次治療であることから OS は二次、三次治療の影響があるため PFS の評価も必要</p>
<p><b>RECIST ver1.1 における PFS に関する記載</b></p>		
<p>4.7. 無増悪生存期間/無増悪生存割合 (progression-free survival/proportion progression-free)</p>		
<p>4.7.2 第 III 相試験</p>		
<p>進行がんを対象とする第 III 相試験において、無増悪生存期間や無増悪期間を主たるエンドポイントに用いることが増えてきている。プロトコルで全患者が測定可能病変を有することが選択条件とされている場合には、増悪の評価は比較的明確なものになると言える。しかし、測定可能病変を有する患者のみに登録を限定することが、対象とする集団からかなりの割合の患者を除外することになるのであれば、試験結果の一般化可能性が低いという批判を受けることになる。さらに、登録を制限することにより患者登録も遅くなる。したがって、無増悪生存期間などを主たるエンドポイントに用いる場合であっても、測定可能病変を有する患者と測定不能病変のみを有する患者の両方の登録を許容する試験が増加している。このような状況下では、測定可能病変を有さない患者で「PD」と判定する根拠となる所見を明確に記述するための配慮が必要となる。</p>		
<p>⇒本試験の選択基準は「RECIST1.1 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」であることから、<b>外的妥当性について考慮する必要があると考えられる</b></p>		
<p>・上記のような限定された患者集団での結果であるとして結果を解釈するのも良いのではないかと意見もあり</p>		
<p>6. 疾患の重症度の判定は客観的な方法、基準であるか。</p>	<p><input checked="" type="checkbox"/>Y <input type="checkbox"/>N <input type="checkbox"/>NA</p>	<p>国際的に共通する効果判定基準である RECIST ver1.1 を用いており、客観的である PS 病期ステージング (I-IV)</p>
<p>7. 試験開始後のアウトカムの変更がある場合、変更内容と理由の記載があるか。</p>	<p><input type="checkbox"/>Y <input type="checkbox"/>N <input checked="" type="checkbox"/>NA</p>	
<p>8. どのように目標症例数が決められたかの記載があるか。</p> <p><math>\alpha</math>、検出力、事前に設定した差などの必要な数値、両側（片側）検定についての記載を含む。</p> <p>We estimated that a total of <u>347 events</u> of disease progression or death would be required for the study to have <u>90% power</u> to detect a</p>	<p><input checked="" type="checkbox"/>Y <input type="checkbox"/>N <input type="checkbox"/>NA</p>	<p>P1929 左 2 行目～</p> <p>Protocol では 15%脱落率を考慮した記載あり</p> <p>論文では PFS の記載のみであるが、protocol や CTD では副</p>

hazard ratio of 0.69 (representing a 31% reduction in risk or a 44% longer median progression-free survival with palbociclib plus letrozole than with placebo plus letrozole [13 months vs. 9 months]), at a one-sided alpha level of 0.025. The target sample size was 650 patients.

(中間解析について…最終解析のイベント数の65%において解析)  
 We planned for the data and safety monitoring committee to conduct one interim analysis after approximately 65% of the total number of events of disease progression or death were observed to allow for the study to be stopped early owing either to compelling evidence of efficacy (using a prespecified Haybittle–Peto efficacy boundary with an alpha level of 0.00013) or to a lack of efficacy.

<Protocol の記載>

Final Protocol Amendment 7, 15 October 2015 P13 (pdf の 129 頁)

The sample size for this study is determined based on the assumptions that the median PFS for ABC patients receiving placebo plus letrozole in the first-line treatment setting is 9 months and a risk reduction by 31% (hazard ratio of 0.69) or an improvement by 44% to a median PFS of 13 months in the PD-0332991 plus letrozole treatment arm is clinically meaningful. A total of 347 events are required in the 2 arms of the study based on a 2:1 randomization to have 90% power to detect a difference assuming a true hazard ratio of 0.69 in favor of the PD-0332991 plus letrozole arm using a one-sided log-rank test at a significance level of 0.025. Assuming a 15% drop-out rate on either treatment arm, a non-uniform accrual accomplished over a 15-month period and follow-up that will continue for about 10 months after the last patient is enrolled, a total sample size of approximately 650 patients (approximately 433 patients in the PD-0332991 plus letrozole arm and approximately 217 patients in the placebo plus letrozole arm) is required.

OS についての記載

The sample size described above will also allow the assessment of differences in the secondary endpoint of overall survival (OS) with a high level of significance. The OS outcome of a Phase 3 clinical trial in a similar patient population demonstrated a median OS of 34 months for the arm receiving letrozole. Using this value as an assumption with a hypothesized 26% risk reduction (a hazard ratio of 0.74) or 35% improvement in median OS (from 34 months to 46 months) in patients randomized to receive PD-0332991 plus letrozole and a follow-up period of approximately 68 months, evaluation of 390 events using a one-sided log-rank test is required for a significance level of 0.025 and power of 80% to detect a difference.

次評価項目の OS の群間差も評価可能であるように設定下の記載あり

⇒protocol pdf の 129 頁

<主要評価 : PFS>

	必要イベント数/例数	実際のイベント数	有効性の基準と結果
中間解析	最終解析のイベント数の約 65% = 347 × 0.65 = 226 件	236 件/666 例	有効性の基準 : $\alpha = 0.00013$ PFS の結果について記載なし ⇒早期終了となっていないことから、有効性の基準は満たされなかったと想定できる  勧告事項 : ・症例数の再設定は行わない ・試験を継続
最終解析	347 件/650 例	331 件/666 例	有効性の基準 : $\alpha = 0.025$ (片側) 主要評価達成

↓ PFS で有意差が認められた場合に OS について検定

<副次評価：OS>

	必要イベント数/例数	実際のイベント数	有効性の基準と結果
中間解析	PFS の最終解析時	133 例/366 例	有効性の基準：不明 有効性の基準は満たされなかった (論文では”immature”の表現のみ)
最終解析	390 件	継続中	有効性の基準： $\alpha = 0.025$ (片側) 継続中

青字は審査報告書または CTD (2.7.6 P306) を基に記載しています。  
(論文の本体に記載なし)

<p>9. 事前に設定した差について、その根拠の記載があるか、またそれは臨床的に意味があるものか。</p> <p>統計上判定される有意な差が臨床上的の意味のある差と一致するようにプロトコールが組み立てられていることが望ましい。</p> <p>(上記 8 と同じ) The OS outcome of a Phase 3 clinical trial in a similar patient population demonstrated a median OS of <u>34 months for the arm receiving letrozole.</u></p>	<p><input type="checkbox"/> Y <input checked="" type="checkbox"/> N <input type="checkbox"/> NA</p>	<p>何に基づいて 8 を設定したのか? の記載が見当たらない</p> <p>OS については同様の試験でレトロゾール投与による OS が 34 カ月の記載あり (protocol の記載)</p>
<p>10. 中間解析が行われた場合、中止基準についての記載があるか。</p> <p>An independent data and safety monitoring committee met every 6 months to review safety data and <u>performed the interim analysis.</u></p> <p><u>中間解析のタイミング</u> ⇒上記 8 同様 conduct one interim analysis after <u>approximately 65% of the total number of events</u> of disease progression or death were observed</p> <p><u>中間解析で早期終了する条件</u> ⇒上記 8 の最後 to <u>allow stopped early</u> owing either to compelling evidence of efficacy(using a prespecified Haybittle–Peto efficacy boundary with an <u>alpha level of 0.000013</u>) or to a <u>lack of efficacy.</u></p>	<p><input checked="" type="checkbox"/> Y <input type="checkbox"/> N <input type="checkbox"/> NA</p>	<p>P1926 右 STUDY OVERSIGHT の最後</p> <p>P1929 左 2 行目～</p> <p>中間解析による多重性については考慮されている (Haybittle-Peto 法)</p>
<p>11. ブラインドについての記載があるか (患者、介入者、アウトカム評価者、データ解析者)。ブラインドの方法を含む。</p> <p><u>PFS の Central Assessment による評価 (結果は Figure1B)</u> P1929 右： <u>A blinded, independent central review of progression-free survival</u> was performed for all patients as a supportive analysis.</p> <p>P1932 右 (RESULT の記載)： The treatment effect of palbociclib combined with letrozole on progression-free survival was also supported by the findings of an <u>independent blinded review</u>...</p> <p><u>OS の継続調査における二重盲検の維持</u> P1933 左 (RESULT) の最後 Double blinding has been maintained to allow ongoing follow-up to assess overall survival.</p>	<p><input checked="" type="checkbox"/> Y <input type="checkbox"/> N <input type="checkbox"/> NA</p>	<p>P1926 右 STUDY DESIGN 1 行目：double-blind</p> <p><u>PFS (Central Assessment による評価) について</u> P1929 右 最後の段落 RESULT P1932 右 6 行目～</p> <p><u>OS の継続調査における二重盲検の維持</u> P1933 左 RESULT の最後</p>
<p>12. 主要・副次的アウトカムの群間比較に用いられた統計学的手法の記載があるか。適切な方法が選択されているか。</p> <p><u>The primary end point, progression-free survival,</u> was assessed with the use of a prespecified <u>log-rank test stratified</u> according to the presence or absence of visceral disease.</p> <p>The <u>Kaplan–Meier method</u> was used to obtain estimates of <u>median progression-free survival,</u> with corresponding <u>two-sided 95% confidence intervals.</u> <u>Cox proportional-hazards models</u> were used to calculate <u>hazard ratios.</u></p>	<p><input checked="" type="checkbox"/> Y <input type="checkbox"/> N <input type="checkbox"/> NA</p>	<p>P1927 STASTICAL ANALYSIS</p> <p>主要評価項目の記載のみ</p> <p>副次評価項目の解析方法は protocol の P77～に記載</p>

<p>13. 資金提供者と他の支援者（薬剤の供給者など）の記載があるか。 資金提供者の役割の記載を含む。</p> <p>資金提供元と利害関係のない研究者が試験をデザインし、データ解析も利害関係のない者が行うことが望ましい。</p>	<input checked="" type="checkbox"/> Y <input type="checkbox"/> N <input type="checkbox"/> NA	P1935 最後
---	--	----------

### Method の限界点

- ・ 組み入れ基準の「adequate organ function」の詳細が不明
- ・ 進行がん患者を対象としているが、除外基準で症候性の内臓転移があり、短時間で生命を脅かす危険のある患者は除外されていることに注意する必要がある（予後の長い患者が組入れられている）
- ・ 論文本文において除外基準の記載が少ない
- ・ 併用禁忌、併用可能薬について本文で記載がない（骨メタに対する治療薬、PPI 等）
- ・ 症例数の設定に用いた臨床的意義（パルボシクリブ+レトロゾール群ではプラセボ+レトロゾール群に比べて PFS 中央値が 44%改善、9 ヶ月⇒13 ヶ月）について、何を基に定められたかが不明
- ・ 症例数の設定について、論文の本体には OS に関する記述がない（副次評価項目なので記述がないのは仕方ないのでは？との意見もあり）
- ・ 中間解析と最終解析について、記載が不十分（論文本体の記載だけでは不十分）
- ・ 解析方法について、論文の本体には主要評価項目の記載しかない  
主要評価項目が達成された場合に副次評価項目の OS を評価する旨の記載がない
- ・ 内分泌療法では認められない副作用（好中球数減少など）からブラインドが保たれているのか疑問である PFS の場合、評価にも影響するのではないか？

### Results

<p>14. 各群について、ランダム化割付けされた人数、意図された治療を受けた人数、主要アウトカムの解析に用いられた人数の記載があるか。 フローチャートの図示を含む</p> <p>total of 666 women at 186 sites in 17 countries were randomly assigned, in a 2:1 ratio, to the palbociclib–letrozole group (444 patients) or to the placebo–letrozole group (222 patients) (Fig. S1 and Table S2 in the Supplementary Appendix).</p>	<input checked="" type="checkbox"/> Y <input type="checkbox"/> N <input type="checkbox"/> NA	P1929 PATIENTS はじめ  Appendix Figure S1, TableS2
<p>15. 各群について、試験に登録したが最後まで治療を終了しなかった参加者（脱落者）や追跡不能者が理由とともに記載されているか。 その人数は結果に影響をあたえるものではないか。</p> <p>転居など治療とは無関係のものと、副作用による途中辞退など有効性や安全性評価に影響のあるものとの区別。途中で試験を脱落した被験者の数、質などが比較群間で同じか、最終的に最初に割り付けられたバランスが維持されているかの確認。長期治療の場合は 15%未満、短期治療は 10%未満が許容範囲</p> <p>The main reason for permanent discontinuation of the study treatment was disease progression, which occurred in 172 patients (38.7%) in the palbociclib–letrozole group and in 125 patients (56.3%) in the placebo–letrozole group.</p>	<input checked="" type="checkbox"/> Y <input type="checkbox"/> N <input type="checkbox"/> NA	P1931 左 11 行目～ Appendix Figure S1  主要評価の解析対象は ITT 集団のため、影響なし
<p>16. 参加者の募集期間と追跡期間を特定する日付の記載があるか。</p>	<input checked="" type="checkbox"/> Y <input type="checkbox"/> N <input type="checkbox"/> NA	P1929 PATIENTS はじめ  無作為化： From February 2013 through July 2014  投与期間は上記 Method-4 の通り、RECIST1.1 で定められた増悪が認められるまで、忍容できない有害事象が認められるまで、もしくは同意撤回のいずれかのため、期間は特定されない。
<p>17. 試験が終了した日付、または中止した場合にはその日付と理由の記載があるか。</p> <p>P1927 左 2 段落目 The treatment period was from the time the first dose was received</p>	<input checked="" type="checkbox"/> Y <input type="checkbox"/> N <input type="checkbox"/> NA	P1930 右 STUDY TREATMENT のはじ

<p>until the observation of objective disease progression according to Response Evaluation Criteria in Solid Tumors (RECIST), version 1.1, the development of unacceptable toxic effects, or withdrawal of consent.</p>		<p>め データカットオフ： By the data cutoff date for the final analysis(February 26, 2016), a total of 331 events of disease progression or death had occurred (優越性の検証には 347 件のイベントが必要とされた (Method-8))</p>
<p>18. 各群のベースラインにおける人口統計学(demographic)の記載があるか。臨床的特徴を示す表を含む。</p> <p>研究対象集団、及び、その結果はその疾患を代表しているか。各群は均質か。差異がある場合結果に影響を与えるものでないか。</p> <p>The baseline characteristics of the intention-to-treat population were well balanced between study groups (Table 1).</p>	<p><input checked="" type="checkbox"/>Y <input type="checkbox"/>N <input type="checkbox"/>NA</p>	<p>P1929 PATIENTS 7行目 Table1</p> <p>ECOG 0 と 1 に 10%程度、両群間で差がみられる</p> <p>PS は 0-1 がほとんど 内臓転移の具体的な臓器の記載がない</p>
<p>19. 有効性・安全性の各解析における解析集団（分母となる数）の記載があるか。</p> <p>ITT、FAS、PPS など適切な解析集団が選択されているか。</p>	<p><input checked="" type="checkbox"/>Y <input type="checkbox"/>N <input type="checkbox"/>NA</p>	<p>主要評価：ITT</p> <p>FigureS1…n 数 Figure1 の下部分に ITT の旨記載あり</p> <p>安全性解析対象の例数は ITT 集団と同じ(全例が治験薬の投与を受けたため)</p>
<p>20. 主要・副次エンドポイントのそれぞれについて、各群の結果と介入による効果-リスク比（ハザード比）が信頼区間とともに記載されているか。</p> <p>平均値（中央値）を記載する際、標準偏差（レンジ、四分位値）も記載しているか。</p>	<p><input checked="" type="checkbox"/>Y <input type="checkbox"/>N <input type="checkbox"/>NA</p>	
<p>21. 解析で得られる P 値が記載されているか。</p> <p>有意差あり、有意差なしが判定された P 値がどの程度であるか評価するため重要な情報。</p>	<p><input checked="" type="checkbox"/>Y <input type="checkbox"/>N <input type="checkbox"/>NA</p>	
<p>22. 治療によって発生した可能性のある、各群の重要な有害作用の記載があるか。</p> <p>副作用、有害事象の定義と確認方法は適切か。</p>	<p><input checked="" type="checkbox"/>Y <input type="checkbox"/>N <input type="checkbox"/>NA</p>	
<p><b>Result の限界点</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>・PFS の中間解析についての記載がない</li> <li>・PFS の最終解析時における OS の中間解析結果について、“immature”という表現のみで、有効性の基準が達成されなかった旨、正確な表現がされていないように思われる。続けて「最終解析は 390 件の死亡が発生した際に行う」と記載し、意図的に曖昧な伝え方をしているように思える。(論文 P1933 RESULT の最後)</li> <li>・主要評価項目は医師評価による PFS であるが、より客観性を考えた場合、第三者の独立評価機関による PFS のほうが良いのではないかと意見もあり</li> <li>・プラセボ群と実薬群で重症度に若干差があるのでは？（プラセボ群により重症な患者が組み入れられている傾向あり？）</li> </ul>		
<p><b>Discussion</b></p>		
<p>23. 臨床的重要性と統計的有意差の違いを区別しているか</p> <p>統計的有意差あり（なし）の判定と共に、試験結果は事前に設定した差を確保しているか。得られた差に対する臨床的意義について考察されているか。</p> <p>●統計学的有意差について PALOMA-2 is a phase 3 study that showed that the addition of a CDK inhibitor to standard endocrine therapy significantly improved</p>	<p><input checked="" type="checkbox"/>Y <input type="checkbox"/>N <input type="checkbox"/>NA</p>	<p>統計的有意差について P1933 Discussion4 行目～ 臨床的重要性について P1933 Discussion 2 段落目 13 行目～ P1935 左 11 行目～ PFS がこれまでの治療に比べて約 10 ヶ月延長 (HR0.58) していることを理由に First line</p>

<p>outcomes in the first-line treatment of ER-positive, HER2-negative advanced breast cancer.</p> <p>●臨床的重要性について PALOMA-2 showed that the clinical benefit of palbociclib combined with letrozole occurred irrespective of age, performance status, disease site, prior chemotherapy, prior endocrine therapy, disease-free interval after adjuvant treatment, or histologic subtype.</p> <p>●PFS の延長についての記載 The median progression-free survival of <u>14.5 months</u> in the placebo-letrozole group in PALOMA-2 is consistent with that observed in <u>other recent studies of letrozole in similar populations</u>. This efficacy was substantially improved with the addition of palbociclib, and the <u>longer (by 10 months) median progression-free survival</u> with palbociclib-letrozole in PALOMA-2 was consistent with that observed in PALOMA-1. The median <u>progression-free survival of 24.8 months in PALOMA-2 is longer than that seen in other phase 3 studies</u> involving women with advanced breast cancer. <u>Whether this progression-free survival will result in longer overall survival is uncertain until further follow-up is completed.</u></p> <p>●First line についての記載 <u>An intense effort has been made to improve the outcomes of first-line treatment</u> of hormonereceptor-positive advanced breast cancer.</p> <p>PALOMA-2 is a phase 3 study that showed that the addition of a CDK inhibitor to standard endocrine therapy significantly improved outcomes <u>in the first-line treatment</u> of ER-positive, HER2-negative advanced breast cancer.</p> <p>In conclusion, PALOMA-2 confirmed our earlier findings that palbociclib combined with letrozole results in significantly longer progression-free survival than that with letrozole alone among postmenopausal women with ER-positive, HER2-negative advanced breast cancer and <u>provides additional evidence</u> regarding the efficacy and safety of inhibition of CDK4 and CDK6 <u>as first-line treatment.</u></p>		<p>となり得る旨を強調している しかし、骨髄抑制がより認められるなど、安全性にも懸念があるため、<b>First line</b> になり得るか否かについては <b>OS</b> の最終結果を踏まえての議論になるのではないかと思う。</p> <p>First line に関する記載： P1933 DISCUSSION 1～3 行目、6～7 行目、P1935 左下から 2 行目～P1935 右 6 行目まで</p>
<p>産業界のためのガイダンス 抗がん剤および生物製剤の承認のための臨床試験エンドポイント（臨床評価 35 巻 1 号 2007）</p> <p>Ⅲ. エンドポイントに関して一般的に考慮すべき点（一部抜粋）</p> <p>A. 全生存期間（一部抜粋） 毒性プロファイルが受け入れ可能な場合、<u>全生存期間における統計学的に有意な改善の実証は、臨床的に意義があると考えられることができ、しばしば新薬の承認を支持してきた。</u></p> <p>B. 腫瘍評価に基づいたエンドポイント（一部抜粋）</p> <p>3. 無増悪期間および無増悪生存期間（一部抜粋）</p> <p>b. 医薬品承認を支持するエンドポイントとしての PFS（一部抜粋） PFS は腫瘍の増殖を反映することができ、生存期間の有益性の決定以前に評価可能である。その決定は、後治療によって交絡されることはない。所定の標本サイズに対して、PFS に対する効果の大きさは、全生存期間に対する効果より大きくなる可能性が高い。しかしながら、存在する多くの異なる悪性腫瘍に対して、<u>生存期間の代理エンドポイントとしての PFS の正式な評価は困難であろう。データは通常、生存期間と PFS に関する効果の間の相関性について頑健な評価を行うには不十分である。</u></p>		
<p>24. 試験結果の一般化について、外的妥当性や適用性の記載があるか。</p> <p>試験に組み込まれた集団の背景を考慮して、どのような集団に対して治療が適用可能かなど。</p>	<p><input type="checkbox"/> Y <input checked="" type="checkbox"/> N <input type="checkbox"/> NA</p>	<p>・対象としては、「ER 陽性、HER2 陰性の進行乳癌に対する 1st Line 治療」の記載のみであり、本試験の対象患者が該当すると考えられるが、PS 0-1 が殆どであることや予後の短い患者が除外されていることなどを考慮すると一概に全ての ER 陽性、HER2 陰性の進行乳癌が適応かは不明確だが特に考察されていない。</p>

<p>25. 試験の限界について記載があるか。</p> <p>バイアスの可能性、試験精度の問題、解析上での問題、今回のデザインでは明確にできない内容の問題など</p>	<input type="checkbox"/> Y <input checked="" type="checkbox"/> N <input type="checkbox"/> NA	<p>limitation についての記載がない</p>
<p>26. 結論は目的と合致しているか。研究結果で得られたことから結論が導かれているか。</p> <p>今回の研究結果のみに基づいて導かれるべきで、他の試験結果を引用して結論を導くのは不適。</p>	<input checked="" type="checkbox"/> Y <input checked="" type="checkbox"/> N <input type="checkbox"/> NA	<p>目的はファーストラインとしての治療となり得る根拠を示すこととされていたため、PFS 延長の観点から、論文内での結論は導いていると考えられる</p>

### Discussion の限界点

- ・ PFS の延長をファーストライン治療になり得る根拠としているが、抗がん剤の臨床的意義とされる OS の結果もまだ示されていなく、骨髄抑制もより発現する傾向であるため、本試験結果のみではリスク・ベネフィット評価が不十分であると思われる
- ・ 本治療の対象について「ER 陽性、HER2 陰性の閉経後進行乳癌に対する 1st Line 治療」であることは示されているが、患者背景の詳細が不明確
- ・ 組み入れ対象は、RECIST1.1 で定められた測定可能病変、または骨病変を有する患者に限定されているため、外的妥当性について考慮されるべき
- ・ 安全性について、骨髄抑制が増加したとの記載があり、適切なケアと用量調整が求められるとの記載があるものの、リスク・ベネフィットについての議論が十分でない
- ・ limitation の記載がない
- ・ OS の最終結果を以って再評価が必要ではないか？
- ・ 代替指標ではあるものの PFS において設定した差を超えて改善が認められており、ある特定の患者においては有益があるかもしれない

Y : はい、N : いいえ、NA : Not Applicable 該当しない

### <試験結果> 主要評価項目：医師評価による PFS

	outcome(+)	outcome(-)	
介入群	a 194	B 250	(a + b) 444
対照群	c 137	d 85	(c + d) 222
	(a + c) 331	(b + d) 335	

### <結果の評価>

介入群の発生率：  $a/(a+b)=0.44$                        $44\%=EER$   
対照群の発生率：  $c/(c+d)=0.62$                        $62\%=CER$   
RR (相対リスク) =  $EER/CER=0.71$   
RR < 1 : 介入群の方が効果大    RR > 1 : 介入群の方が効果が劣る (害がある)  
RRR(相対リスク減少率) =  $1-RR=0.29$   
ARR(絶対リスク減少率) =  $CER-EER=0.18$   
NNT(治療必要数) =  $1/ARR=6$  (小数点以下を切り上げて整数値で表す)  
②NNT は必ず追跡期間を併記 (追跡期間により結果が変わるため)  
1年7ヶ月～2年間の追跡期間で6人治療すれば1人PFS改善を期待できる  
NNT2桁で有用性あり      1桁でかなり効果期待できる

# 審査報告書評価シート

医薬品名：イブランスカプセル 25mg・125mg

参考資料：

審査報告書(イブランスカプセル 25mg・125mg、平成 29 年8月 10 日)

添付文書(イブランスカプセル 25mg・125mg、2017 年 10 月改訂(第 2 版))

医薬品リスク管理計画書(イブランスカプセル 25mg・125mg に係る医薬品リスク管理計画書、平成 30 年 7 月 25 日)

## <承認審査の評価>

### ①審査の概要

#### 1. 有効性

#### (1) 対照群の設定について

<b>申請者 P54</b> ・PALOMA-2試験の計画時点におけるNCCNガイドライン(v.1.2013)等において、PALOMA-2試験の対象患者に対して、タモキシフェンと比較してレトロゾールの高い有効性が認められた旨の報告(J Clin Oncol 2001; 19: 2596-606)に基づき、レトロゾールが推奨されていたこと等から、対照薬としてレトロゾールを設定した。 ・PALOMA-3試験の計画時点におけるNCCNガイドライン(v.1.2013)等において、PALOMA-3試験の対象患者に対して、アナストロゾールと比較してフルベストラントの高い有効性が認められた旨の報告(J Clin Oncol 2002; 20: 3386-95)等に基づき、フルベストラントが推奨されていたこと等から、対照薬としてフルベストラントを設定した。
<b>機構 P54</b> ・申請者の説明を了承した。
<b>添付文書における記載</b> なし
<b>意見</b> ・アナストロゾールと比較してフルベストラントの高い有効性が認められた旨の報告と記載されているが、NCCN ガイドラインには“Fulvestrant appears to be at least as effective as anastrozole in patients whose disease progressed on previous tamoxifen.”と記載されており、フルベストラント以外にもエキセメスタンなど他の内分泌療法の選択肢もある中、フルベストラントが設定された理由がいまひとつ不明(エキセメスタンはエベロリムスとの併用療法があるからか?)との意見もあり

#### (2) 有効性の評価項目について

<b>申請者 P54</b> ・PALOMA-2試験及びPALOMA-3試験における主要評価項目として治験責任医師判定によるPFSを設定したことについて、根治が期待できない手術不能又は再発乳癌において、PFSを延長することは腫瘍増悪までの期間を延長させることにより、疾患進行に伴う臨床症状の悪化を遅らせることが期待でき、臨床的意義があると考えられること等から、適切であった旨を説明している。
<b>機構 P54</b> ・手術不能又は再発乳癌患者に対する治療は延命を期待して施行されるものであることから、PALOMA-2試験及びPALOMA-3試験の有効性評価については、主要評価項目としてOSを設定することが適切であったと考える。しかしながら、手術不能又は再発乳癌患者におけるPFSの延長には一定の臨床的意義がある旨の上記の申請者の説明は理解可能であり、本薬の有効性評価については、PALOMA-2試験及びPALOMA-3試験において主要評価項目とされたPFSの結果に加えて、OSの結果も含めて総合的に評価する必要があると判断した。
<b>添付文書における記載</b>

なし

#### 意見

・申請者はPFSについてのみ述べているのに対し、機構はOSを主要評価項目することが適切であるが、PFSの延長には一定の臨床的意義がある旨の申請者の説明は理解可能であり、主要評価項目とされたPFSの結果に加え、OSの結果も含めて総合的に評価する必要があると判断しており、機構の意見が妥当。

### (3) 有効性の評価結果について

#### 申請者 P54-57(結果の提示)

##### ①PALOMA-2試験

- ・主要評価項目とされた治験責任医師判定によるPFSについて、プラセボ/レトロゾール群に対する本薬/レトロゾール群の優越性が示された。
- ・副次評価項目とされたOSについて、PFSの最終解析時には133件のOSイベントが観察されており、中間解析が実施されたものの事前に規定された有意水準を下回らなかったことから、OSの結果は公開せず試験を継続することがE-DMCにより提言された。なお、390件のイベントが観察された時点でOSの最終解析が実施される予定である。
- ・日本人集団における治験責任医師判定によるPFSの結果  
イベント発現率:本薬/レトロゾール群 43.8%(14/32例)、プラセボ/レトロゾール群 71.4%(10/14例)  
PFS中央値[95%CI]:本薬/レトロゾール群 22.2[13.6, NE]、プラセボ/レトロゾール群 13.8[5.6, 22.2]  
ハザード比[95%CI]:0.594[0.263, 1.342]、p値(片側):0.102706

##### ②PALOMA-3試験

- ・主要評価項目とされた治験責任医師判定によるPFSについて、プラセボ/フルベストラント群に対する本薬/フルベストラント群での優越性が示された。
- ・副次評価項目とされたOS…中間解析結果はマスキングされている  
約198例の死亡が確認された時点でOSの最終解析が実施される予定である。
- ・日本人集団におけるPFSの追加解析結果(2015年10月23日データカットオフ)  
イベント発現率:本薬/フルベストラント群 55.6%(15/27例)、プラセボ/フルベストラント群 75.0%(6/8例)  
PFS中央値[95%CI]:本薬/フルベストラント群 13.6[7.5, NE]、プラセボ/フルベストラント群 11.2[5.6, NE]  
ハザード比[95%CI]:0.815[0.315, 2.107]、p値(片側):0.339391

#### 機構 P57

- 下記の理由等から、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、本薬と内分泌療法剤との併用投与の有効性は示されたと判断した。
- ・PALOMA-2試験及びPALOMA-3試験において、主要評価項目とされた治験責任医師判定によるPFSについて、対照群に対する本薬群の優越性が示され、かつ得られたPFSの延長効果は臨床的に意義がある結果であったこと。
  - ・現時点においてPALOMA-2試験のOSの結果は得られていないものの、少なくともPALOMA-3試験の結果では、対照群と比較して本薬群でOSが短縮される傾向は認められなかったこと。
  - ・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ていないこと。

#### 添付文書における記載

【臨床成績】…主要評価項目結果の記載(省略)

#### 意見

- ・PALOMA-2試験及びPALOMA-3試験ともに日本人集団のPFSで両群間に有意差が認められていないにもかかわらず、全体集団と明確に異なる傾向が認められていない、とするのは強引に思える。
- <勉強会後の追記>

「国際共同治験に関する基本的考え方について」（薬食審査発第0928010号）には、参考例として日本人症例数は全体の15～20%を確保することと記載されているが、本薬の臨床試験ではどちらも全集団の約7%程度であり、地域間で結果の一貫性を評価するには不十分である可能性がある。文献（計量生物学vol. 32, Special Issue, S121-S132 (2011)）には「検証的な国際共同治験では、地域ごとの部分集団解析の結果に基づいて事後的に地域間での有効性や安全性の一貫性を判断すること以上に、国際共同治験を計画する以前に十分なデータや情報を収集して、その計画の妥当性を十分説明できるようにしておくことが重要」と記載されているが、事前に民族的要因の検討が十分行われているかについて、審査報告書からは把握しづらい。

## 2. 安全性

### (1) 安全性の概要

#### 申請者 P57-59(PALOMA-2試験及びPALOMA-3試験の結果の提示)

#### Grade 3以上の有害事象(対照群と比較して本薬併用群で発現率が2%以上高)

##### PALOMA-2:

- ・好中球減少症 本薬/レトロゾール群:245例(55.2%)、プラセボ/レトロゾール群:2例(0.9%)
- ・好中球数減少 本薬/レトロゾール群:67例(15.1%)、プラセボ/レトロゾール群:1例(0.5%)
- ・白血球減少症 本薬/レトロゾール群:66例(14.9%)、プラセボ/レトロゾール群:0例
- ・白血球数減少 本薬/レトロゾール群:46例(10.4%)、プラセボ/レトロゾール群:0例
- ・貧血 本薬/レトロゾール群:24例(5.4%)、プラセボ/レトロゾール群:4例(1.8%)
- ・無力症 本薬/レトロゾール群:10例(2.3%)、プラセボ/レトロゾール群:0例
- ・ALT増加 本薬/レトロゾール群:10例(2.3%)、プラセボ/レトロゾール群:0例

##### PALOMA-3:

- ・好中球減少症 本薬/フルベストラント群:182例(52.8%)、プラセボ/フルベストラント群:0例
- ・白血球減少症 本薬/フルベストラント群:78例(22.6%)、プラセボ/フルベストラント群:1例(0.6%)
- ・好中球数減少 本薬/フルベストラント群:64例(18.6%)、プラセボ/フルベストラント群:0例
- ・白血球数減少 本薬/フルベストラント群:53例(15.4%)、プラセボ/フルベストラント群:0例
- ・高血圧 本薬/フルベストラント群:7例(2.0%)、プラセボ/フルベストラント群:0例

(休薬に至った有害事象、減量に至った有害事象は省略)

対照群と比較して本薬併用群で発現率が2%以上高かった

重篤な有害事象、投与中止に至った有害事象、死亡に至った有害事象

は両試験ともに認められなかった。

#### 機構 P59

・PALOMA-2試験及びPALOMA-3試験において、プラセボ/レトロゾール群又はプラセボ/フルベストラント群と比較して本薬/レトロゾール群又は本薬/フルベストラント群で発現率が高かったGrade 3以上の有害事象が認められたものの、本薬の休薬・減量等により対処可能であったことを考慮すると、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管理や観察、本薬及び併用する内分泌療法剤の休薬・減量等の適切な対応がなされる場合には、本薬と内分泌療法剤との併用投与は忍容可能と判断した。

・PALOMA-2試験及びPALOMA-3試験において、プラセボ/レトロゾール群又はプラセボ/フルベストラント群と比較して本薬/レトロゾール群又は本薬/フルベストラント群で発現率が高かった事象に関しては本薬投与時に注意が必要であり、当該事象の発現状況について、添付文書等を用いて、医療現場に適切に注意喚起する必要があると判断した。

### 添付文書における記載

以下「(3) 骨髄抑制」の項目に記載

#### 意見

- ・本薬併用群では対照群に比べて発現率が高かったGrade3以上の有害事象が認められたものの、本薬の休薬・減量等により有害事象に対処可能であったことから、有害事象の管理や観察、本薬及び併用する内分泌療法剤の休薬・減量等の適切な対応がなされる場合には、本薬と内分泌療法剤との併用投与は忍容可能と判断した機構の意見は妥当
- ・対照群に比べて本薬併用群で発現率が高かった有害事象の発現状況について、添付文書等を用いて、医療現場に適切に注意喚起する必要があると判断した機構の意見は妥当

## (2) 安全性の国内外差

### 申請者 P60-61 (PALOMA-2試験及びPALOMA-3試験の結果の提示)

- ・外国人患者と比較して日本人患者で発現率が10%以上高かった有害事象の提示
- ・外国人患者と比較して日本人患者で発現率が5%以上高かった重篤な有害事象及び死亡に至った有害事象は認められない

#### 機構 P61

・本薬が投与された日本人の手術不能又は再発乳癌患者に対する本薬の投与経験は限られているものの、外国人患者と比較して日本人患者で発現率が高かった白血球数減少等の発現には注意が必要であり、資材等を用いて、医療現場に適切に情報提供する必要があると判断した。

### 添付文書における記載

以下「(3) 骨髄抑制」の項目に記載

ただし、日本人で発現率が高い旨の記載はない

#### 意見

- 外国人患者と比較して日本人患者で発現率が高い有害事象について、資材等を用いて医療現場に適切に情報提供する必要があるとする機構の意見は妥当であるが、発現率にかなり大きな差がある事象もあり(例えば白血球数減少は日本人が63.0%、外国人が27.7%と30%以上の差がある)、添付文書においても注意喚起したほうがよかったのではないかと思われる。
- ・PALOMA-2,PALOMA-3試験ともに日本人参加数が少なく、国内外差を比較するには十分でないことから、市販後において更なる調査が必要と考える。(RMPでは計画されている?)
  - ・PPK解析においてGLに対する有意な共変量として体重が挙げられており、また曝露量増加に伴い好中球数、血小板数減少が示唆されていることから(p40)、日本人において発現率が高いことと関連しているのではないかとの意見あり

以下、対照群と比較して本薬群で発現率の高い有害事象について

## (3) 骨髄抑制

### 申請者 P61-63 (PALOMA-2試験及びPALOMA-3試験の結果の提示)

#### ・骨髄抑制の発現率

PALOMA-2:

本薬/レトロゾール群: 全Grade 82.0%、Grade3以上 68.2%

プラセボ/レトロゾール群: 全Grade 14.4%、Grade3以上 3.2%

PALOMA-3:

本薬/フルベストラント群: 全Grade 89.0%、Grade3以上 71.9%

プラセボ/フルベストラント群: 全Grade 17.4%、Grade3以上 2.3%

#### ・死亡に至った骨髄抑制

PALOMA-2: 認められない、

PALOMA-3: 本薬併用群で1例(好中球減少性敗血症)

・重篤な骨髄抑制

PALOMA-2: 本薬併用群で2.3%、対照群は認められない

PALOMA-3: 本薬併用群で2.0%、対照群は認められない

・投与中止に至った骨髄抑制

PALOMA-2: 本薬併用群で1.6%、対照群は認められない

PALOMA-3: 本薬併用群で1.2%、対照群は認められない

・休薬に至った骨髄抑制

PALOMA-2: 本薬併用群で64.9%、対照群で1.8%

PALOMA-3: 本薬併用群で65.2%、対照群で0.6%

・減量に至った骨髄抑制

PALOMA-2: 本薬併用群で30.2%、対照群で0.5%

PALOMA-3: 本薬併用群で34.2%、対照群で1.2%

・本薬群での骨髄抑制の初回発現時期の中央値(範囲)

PALOMA-2: 15(6~896)日、PALOMA-3: 15(1~587)日、

**機構 P63**

・PALOMA-2試験及びPALOMA-3試験において、対照群と比較して本薬群において骨髄抑制の発現率が高く、重篤な骨髄抑制が認められていることから、本薬投与に際して骨髄抑制の発現に注意が必要と考える。

・したがって、臨床試験における骨髄抑制の発現状況及び発現時の対応等については、添付文書等を用いて、医療現場に適切に注意喚起する必要があると判断した。

**添付文書における記載**

**【使用上の注意】**

**2.重要な基本的注意**

骨髄抑制があらわれることがあるので、本剤の投与開始前及び投与中は定期的に血液検査を行い、患者の状態を十分に観察すること。[「重大な副作用」の項参照]

**4.副作用 (1)重大な副作用**

**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ので、患者の状態を十分に観察し、異常が認められた場合には休薬、減量等の適切な処置を行うこと。[「重要な基本的注意」の項参照]

**意見**

・臨床試験における骨髄抑制の発現状況及び発現時の対応等については、添付文書等を用いて、医療現場に適切に注意喚起する必要があると判断した機構の意見は妥当

**(4) ILD**

**申請者 P63-64(PALOMA-2試験、PALOMA-3試験、他の試験の結果の提示)**

・ILDの発現率

PALOMA-2:

本薬/レトロゾール群:全Grade 0.9%(4例)、Grade3以上 0.2%(1例)

プラセボ/レトロゾール群: 全Grade 0.9% (2例)、Grade3以上 0%

PALOMA-3:

本薬/フルベストラント群: 全Grade 0.9% (3例)、Grade3以上 0%

プラセボ/フルベストラント群: 全Grade 1.2% (2例)、Grade3以上 0.6% (1例)

・死亡に至ったILD

PALOMA-2: 認められない、

PALOMA-3: 対照群で1例(急性呼吸窮迫症候群)

・重篤なILD

PALOMA-2: 本薬併用群

肺臓炎 グレード3 因果関係あり

間質性肺疾患 グレード2 因果関係あり

細気管支炎 グレード1 因果関係あり

PALOMA-3: 本薬併用群で認められない

・上記以外の臨床試験及び海外の製造販売後において、死亡に至ったILDは認められず、また、本薬との因果関係が否定されない重篤なILDが5例(肺炎2例、アレルギー性胞隔炎、ILD及び急性呼吸窮迫症候群各1例)で認められた。

**機構 P64**

・ILDの発現例数は限られており、現時点で、本薬とILDとの関連は明らかでないとする。しかしながら、PALOMA-2試験等において、本薬との因果関係が否定できないILDが報告されていることを考慮すると、ILDの発現については注意が必要であり、製造販売後においても引き続き情報収集を行い、新たな情報が得られた場合には、医療現場に適切に情報提供する必要があると判断した。

**添付文書における記載**

なし

**意見**

・添付文書に記載がないのは、機構の意見として、現時点では注意喚起の必要がなく、「新たな情報が得られた場合には、医療現場に適切に情報提供する必要がある」という意見であるからと思われるが、添付文書に注意喚起があってもよいと思われる。

**3. 審査医薬品はどのような臨床的位置づけになっているか**

**(1) 投与対象**

**申請者 P64-65**

**<投与対象について>**

本薬と内分泌療法剤との併用投与の臨床的有用性が示された臨床試験は①PALOMA-2試験及び②PALOMA-3試験であり、本薬は、両試験の対象患者とされたそれぞれ下記①及び②に対する治療選択肢の一つとして位置付けられると考える。

①HR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。

②HR陽性かつHER2陰性であり、内分泌療法抵抗性の手術不能又は再発乳癌患者

**<添付文書の記載>**

・【臨床成績】の項にPALOMA-2試験及びPALOMA-3試験に組み入れられた患者がHR陽性かつHER2陰性の患者であった旨を記載

・[効能・効果に関連する使用上の注意]の項において以下記載

「臨床試験に組み入れられた患者のHR及びHER2の発現状況等について、【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、適応患者の選択を行うこと。」

・本薬の申請効能・効果を「手術不能又は再発乳癌」と設定

#### <他の抗悪性腫瘍剤との使い分け>

・本邦において、本薬の投与対象となる上記①及び②の患者のうち、②に含まれる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閉経後乳癌に対して、エベロリムスがエキセメスタンとの併用投与で承認されている。

・しかしながら、本薬とエベロリムスの有効性及び安全性を比較した臨床試験成績は得られておらず、現時点では本薬との使分けは不明であり、各薬剤の安全性プロファイル等を考慮した上で、個々の患者の状態に応じて薬剤が選択されるものとする。

#### 機構 P66

・本薬と内分泌療法剤との併用投与の臨床的有用性が示されたPALOMA-2試験及びPALOMA-3試験の対象患者はともにHR陽性かつHER2陰性の手術不能又は再発乳癌患者であり、本薬は当該患者に対する治療選択肢の一つとなると考えることから、下記の点等も考慮し、本薬の効能・効果を申請どおり「手術不能又は再発乳癌」と設定することは可能と判断した。

#### ～下記の点～

・がん化学療法に十分な知識・経験を持つ医師であれば、内分泌療法の対象はHR陽性の患者であることは自明であり、かつ本薬の用法・用量において本薬は内分泌療法剤と併用投与する必要がある旨が設定されているため、用法・用量の観点から本薬の投与対象は「HR陽性の患者」に限られること。

・がん化学療法に十分な知識・経験を持つ医師であれば、HER2陽性の患者に対してはHER2を標的とした抗悪性腫瘍剤による治療が優先されると考えられ、かつ本薬の用法・用量において本薬は内分泌療法剤と併用投与する必要がある旨が設定されているため、「HER2陽性の患者」に対しては本薬以外の治療が優先されると考えること。

・HER2陽性の患者を対象に本薬の有効性を検討した臨床試験成績は得られていないものの、本薬の作用機序がCDK4/6とサイクリンDの複合体の活性を阻害することであること等を考慮すると、「HER2陽性の患者」に対しても本薬が有効性を示す可能性があること。

#### ～下記の点 ここまで～

・ただし、PALOMA-2試験及びPALOMA-3試験の対象患者はそれぞれ「内分泌療法歴のない閉経後の患者」及び「内分泌療法抵抗性の閉経前及び閉経後の患者」と異なっており、かつ本薬と併用投与された内分泌療法剤は両試験で異なることから、これらの情報に関しては本薬の適応患者を選択する上で重要である。

#### <添付文書の記載>

・【臨床成績】の項に、PALOMA-2試験及びPALOMA-3試験において対象とされた患者の詳細(治療歴、閉経前後、HR陽性、HER2陰性等)を記載 (下線部分が申請者と異なる)

・[効能・効果に関する使用上の注意]の項に以下記載

「臨床試験に組み入れられた患者の HR及びHER2の発現状況等について、【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、適応患者の選択を行うこと。」(申請者と同様)

#### 添付文書における記載

【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】**

2.本剤の投与を行う場合には、ホルモン受容体陽性、HER2陰性の患者を対象とすること。

**【臨床成績】**

1. 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のない手術不能又は再発閉経後乳癌患者を対象とした国際共同第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のない手術不能又は再発閉経後乳癌患者666例（日本人46例を含む）を対象

2. 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とした国際共同第Ⅲ相試験

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（閉経状態を問わない）521例（日本人35例を含む）を対象

**意見**

・PALOMA-2試験とPALOMA-3試験の対象患者は異なっているため、【臨床成績】の項への記載事項として申請者の提示した「HR陽性かつHER2陰性の患者」だけではなく、「閉経前・後」も含めた患者の詳細を示すべきとした機構の意見は妥当

・添付文書では情報量に限りがあるため止むを得ないところがあるが、「臨床成績」の項の内容では適切な患者対象に関する情報（内分泌療法がない、抵抗性の定義、前治療歴や全身状態など）が不十分と考える。また、NCCNガイドライン2018では一次治療選択肢としてパルボシクリブ＋アロマターゼ阻害薬（アナストロゾール、レトゾール、エキセメスタン）との併用を考慮して良いとしており、添付文書にも併用する内分泌療法剤について具体的記載がないことから、レトゾール以外の薬剤を使用して良いように読み取れる。

・一次治療でパルボシクリブ＋レトゾールを使用後、進行した場合の二次治療でパルボシクリブが使用できるのか不明

**(2) 手術の補助療法としての本薬の有効性及び安全性**

**申請者 P66 添付文書の設定はP64も参照**

・術後補助療法としての本薬の有効性及び安全性を検討した臨床試験成績は得られていないことから、術後補助療法における本薬の投与は推奨されないため、当該内容について効能・効果に関連する使用上の注意の項で注意喚起する。

・一方、術前補助療法としての本薬の有効性及び安全性については、HR陽性かつHER2陰性の乳癌患者を対象に、本薬とアナストロゾールとの併用投与とアナストロゾールの単独投与の有効性を比較することを目的とした海外第Ⅱ相試験（NeoPalAna試験）が実施され、本薬の有効性が示唆される結果が報告されている（Clin Cancer Res 2017 Mar 7. doi: 10.1158/1078-0432.CCR-16-3206）。したがって、術前補助療法としての本薬は推奨できると考えることから、術前補助療法に関する注意喚起を行う必要はないと考える。

**<添付文書の記載> P64**

「本薬の術後補助療法としての有効性及び安全性は確立していない。」

**機構 P67**

・術後補助療法に関する上記の申請者の説明を了承した。

・一方、術前補助療法として本薬の有効性を検証した臨床試験成績は得られておらず、現時点で術前補助療法における本薬の投与は推奨できないと考える。

#### 〈添付文書の記載〉

・以上より、[効能・効果に関連する使用上の注意]の項において下記の旨を注意喚起する必要があると判断した。  
「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。」

#### 添付文書における記載

##### [効能・効果に関連する使用上の注意]

1. 本剤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。

#### 意見

・術前補助療法としての本薬の使用について、申請者は海外第Ⅱ相試験の結果より推奨できるとしているが、検証的試験ではないため、現時点では推奨できないとし、注意喚起が必要とする機構の意見は妥当  
・ただし、効能・効果での縛りではなく注意喚起であるため、ある程度医師の判断に任せるという位置づけであり、その設定も妥当に思われる(作用機序や海外第Ⅱ相試験の結果を考慮すると、手術の補助療法として使用できる可能性もあるため、妥当と思われる)

## 4. 用法・用量

#### 申請者 P67-69

##### 〈用法・用量の設定〉

PALOMA-2試験及びPALOMA-3試験における本薬の用法・用量を「1日1回125mgを3週間連続して食後に経口投与し、その後1週間休薬する」と設定し、両試験において本薬の臨床的有用性が認められたことから、以下設定  
「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週間連続して食後に経口投与し、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。」

##### 〈内分泌療法に関する申請者の意見〉

下記の理由等を考慮すると、手術不能又は再発乳癌患者に対して本薬と併用投与する内分泌療法剤として、アナストロゾール、エキセメスタン及びタモキシフェンも推奨され则认为。

・本薬の作用機序を考慮すると、レトロゾール及びフルベストラント以外の内分泌療法剤との併用でも本薬の効果が期待でき、実際に、ヒト乳癌由来T47D細胞株等を用いた検討において、タモキシフェンの単独投与と比較して本薬とタモキシフェンの併用投与で腫瘍増殖抑制作用が増強されたこと。

・本薬とアナストロゾール、エキセメスタン及びタモキシフェンとの併用投与により薬物動態学的相互作用が生じる可能性は低いと考えられたこと。

##### 〈用法・用量に関連する使用上の注意の設定〉

・「本薬は食後に投与すること。空腹時に投与した場合、Cmax及びAUCが低下するとの報告がある。」

##### 〈副作用発現時の本薬の休薬・減量・中止の目安について〉

・PALOMA-2試験及びPALOMA-3試験における休薬・減量・中止基準を参考に設定

・両試験ではQTc延長が発現した際の基準が設定されていたが、両試験ともに本薬群とプラセボ群との間でQTcの発現率に明確な差異は認められなかったため、設定しない。

・血液系の副作用が発現した際の目安について、両試験とは異なる内容を設定。

- 両試験では、血液系の副作用のうち、好中球減少症及び血小板減少症が発現した場合のみ、本薬の休薬等を行う旨を設定していたが、日和見感染等の臨床症状を伴うリンパ球減少が発現した場合にも注意が必要と考えたこと。

-両試験では最初の2サイクル(1サイクルは28日間)までは各サイクルの第14日目に血液検査を行い、Grade 3の有害事象が発現した場合には本薬を休薬し、Grade 4とならずGrade 2以下に回復すれば本薬を減量せず投与を再開する旨を設定していた。しかしながら、Grade 3の有害事象が発現した場合に本薬を休薬しなくても、Grade 4となった段階で休薬し、Grade 2以下に回復した際に本薬を一段階減量して投与を再開することで、好中球減少等の重篤な有害事象の発現を抑えることが期待できると考えたこと。

## 機構 P67-70

### <用法・用量の設定>

申請者の申請どおり設定し、用法・用量に関連する使用上の注意での注意喚起を追加。

### <用法・用量に関連する使用上の注意の設定>

・本薬とレトロゾール及びフルベストラント(閉経前乳癌患者に対してはLH-RHアゴニストも併用投与)以外の内分泌療法剤との併用投与については、臨床的有用性を示した臨床試験成績は得られておらず、現時点では推奨できない。したがって、添付文書の臨床成績の項にPALOMA-2試験及びPALOMA-3試験で本薬と併用された内分泌療法剤はそれぞれレトロゾール及びフルベストラント(閉経前乳癌患者に対してはLH-RHアゴニストも併用投与)であったことを記載した上で、下記の旨を用法・用量に関連する使用上の注意の項に記載する必要があると判断。

「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。」

・「本薬は食後に投与すること。空腹時に投与した場合、Cmax及びAUCが低下するとの報告がある」旨については、用法・用量において本薬を食後投与する旨を設定すること及び絶食下投与において本薬の曝露量が他の被験者と比較して著しく低値を示した被験者は一部のみであることから、不要と判断。

・重度肝機能障害患者の記載を追記

「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>

・申請者の説明を概ね了承した。ただし、血液系の副作用が発現した際の注意喚起については、本薬の有効性及び安全性が認められたPALOMA-2試験及びPALOMA-3試験の基準を目安として設定すべき。

## 添付文書における記載

### 【用法・用量】

### 【用法・用量に関連する使用上の注意】

(長いため省略)

## 意見

・レトロゾール、フルベストラント以外の内分泌療法について、臨床的有用性を示した臨床試験成績は得られておらず、現時点では推奨できないため、注意喚起を記載する機構の意見は妥当

・添付文書に併用する内分泌療法剤について具体的記載がない。NCCNガイドライン2018では一次治療選択肢としてパルボシクリブ+アロマターゼ阻害薬(アナストロゾール、レトゾール、エキセメスタン)との併用を考慮して良いとしており、「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」では、レトゾール以外の薬剤を使用して良いように読み取られるのではないかと

・空腹時のC<sub>max</sub>、AUCの低下については、一部の被験者で著しく低値を示しているため、注意喚起の記載があってもよいのではないか？

・血液系の副作用発現時について、申請者はGrade3で休薬せず、Grade4となった段階での休薬を進めたいような記載をされているが、有効性と安全性が評価されたPALOMA-2、PALOMA-3試験の基準を目安として設定すべきとする機構の意見は妥当

## ②医薬品リスク管理計画書の安全性検討事項における評価

### 1. 重要な特定されたリスク

項目(骨髄抑制)

評価(企業とPMDAでのやりから適切に評価されているかなどを検討)

重要なリスクと評価し、製造販売後データベース調査を行うとしている。また、患者向け医療ガイドや添付文書上でも重大な副作用などに記載するなど、医療従事者等に対し十分に注意喚起を行っていると考える。

### 2. 重要な潜在的リスク

項目(間質性肺炎、精巣毒性、肝機能障害患者での使用)

評価(企業とPMDAでのやりから適切に評価されているかなどを検討)

間質性肺炎

製造販売後調査を行うとしているが、本剤との因果関係は明確でないとし、注意喚起等の必要は現時点では無いとしている。PMDAより関連が否定できないと評価されていることを考えると、明確でない、とは断言できないと考える。

精巣毒性

妥当。

肝機能障害患者での使用

肝機能障害時はCLの低下が報告されており、使用上の注意による注意喚起や製造販売後調査を行うとした評価は妥当であると考え。

日本人集団において白血球数減少の発現が大きい傾向が示唆されることから、発熱性好中球減少症の発現も含めても良かったのではないか？

### 3. 重要な不足情報

項目(なし)

評価(企業とPMDAでのやりから適切に評価されているかなどを検討)

閉経前、後の効果・安全性の評価があるとよいか。

高齢者や男性患者への有効性・安全性を加えても良かったのではないか。

## ③コスト面の評価(既存薬との治療費の比較)

イブランスカプセル(125):22560.3円/錠(473766円/1クール4週)

フェソロデックス筋注(250):50792円/筒(101584円/4週(初回時のみ304752円/4週))

レトロゾール錠(2.5)「JG」:257.4円/錠(7207.2円/4週)

既存の薬剤と比べ非常に高価である。

ページニオ錠 150mg:8,460.10 円／錠(16,920.2 円/日)

用法用量:内分泌療法剤との併用において、通常、成人にはアベマシクリブとして 1 回 150mg を 1 日 2 回

アフィニール錠 5mg:10410.2 円／錠(20,820.4 円/日)

用法用量:内分泌療法剤との併用において、通常、成人にはエベロリムスとして 1 日 1 回 10mg

#### <評価のまとめ>

機構と申請者で行われた審議の内容を受けて医薬品の承認は適切に評価され承認されたと考えられるか。不適切とする場合はその理由。

概ね妥当。

しかし、今後の調査結果により添付文書などの注意に追記が必要。

今後の各臨床試験の OS 最終解析の結果に注意する。内分泌単独療法と比べて明らかに骨髄抑制等の副作用発現が増大し、コストも高いことから、OS の結果によっては本薬の併用療法の臨床的意義は変わる可能性が高い。

#### (イブランスカプセル) パンフレット評価

引用：874291

企業パンフレットの記述において PMDA が作成する審議結果報告書と日本製薬工業協会作成するプロモーションコード（以下、PC）をもとに記載内容を評価する。PC に逸脱する内容があるときには PC の逸脱する項目（番号）についてもあげること。

#### 医療用医薬品 PC 用印刷物および広告等の作成と使用より

- (1)効能・効果、用法・用量等は承認を受けた範囲を逸脱して記載しない。
- (2)有効性、安全性については、虚偽、誇大な表現または誤解を招く表示・レイアウト、表現を用いない。とくに「副作用が少ない」等安全性を特徴（特性）のひとつとする場合には、限定条件なしには用いず、その根拠となるデータの要約を付記する。
- (3)有効性に偏ることなく、副作用等の安全性に関する情報も公平に記載する。
- (4)他剤との比較は、客観性のあるデータに基づき原則として一般的名称をもって行う。
- (5)他社および他社品を中傷・誹謗した記載をしない。
- (6)例外的なデータを取り上げ、それが一般的事実であるかのような印象を与える表現はしない
- (7)誤解を招いたり、医薬品としての品位を損なうような写真・イラスト等を用いない。
- (8)品名のみを主体とする広告では、記載事項は名称（販売名）、薬効分類名（製品タイトル）、規制区分、一般的名称、薬価基準収載の有無とし、併せて当該製品に関する資料請求先を明示する。
- (9)プロモーション用印刷物および広告等は、会員会社内に医療用医薬品製品情報概要管理責任者等を中心とする管理体制を確立し、その審査を経たもののみを使用する。

パンフレットの 記載内容（ページ）	意見・評価 (審査結果報告書の内容、PC から検討)
P2～3	<p>重要な副作用である骨髄抑制（好中球減少症）は PMDA より注意喚起を行うよう指導を受け、P2 からの作用機序と骨髄抑制のメカニズムという形で骨髄抑制は起こるが回復可能と記載あり。副作用の周知という面では行えているが、注意喚起という意味では、発現頻度なども記載するとよかったかもしれない。</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>・本薬と化学療法剤との骨髄抑制のメカニズムの違いについて示している。化学療法剤に比べて骨髄抑制は強くないことを企業は言いたいようにも見える</li> <li>・in vitro 試験による解説であり、ヒトに投与された場合での結果で十分な注意喚起できているかが重要と考える</li> </ul>
P4～5	<p>特になし。</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>・治療目的は生存期間延長とQOL改善と記載している⇒後ろの頁で治療目的が示されていない結果となっていることについて特に触れられていない</li> </ul>
P6～9（PALOMA-2）	<p>日本人個別のグラフの記載をしているのは分かりやすい。しかし、海外データを含むグラフと横軸の期間が異なっており、グラフ上での比較がし辛く、場合によっては結果に誤解を与えてしまう可能性が考えられる。</p> <p>さらに P9 の副作用でも日本人のみと比較したデータを示すべき。特に、日本人にて発現率の高かったものなど。</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>・副作用に関するレイアウトが小さい。特に骨髄抑制関連の副作用については、審査においても PMDA から指摘されていたとおり、プラセボ群（レトロゾール単独群）との比較をより見やすく記載したほうが良い。</li> </ul> <p>P2-3 の記載があるので、骨髄抑制からどの程度の日数で回復するのかなどの結果も示したらよかったのではないかな。</p>
P10～11	特になし。
P12～13（PALOMA-3）	<p>試験概要にて OS の記載があるものの結果が何も書かれていない。PALOMA-2 では日本人のみのグラフも記載しているのに対し、PALOMA-3 では書かれていないのはなぜか？</p> <p>副作用の日本人に多いものの記載があると良い。</p>
P14	特になし。
その他	<p>本薬を使用するにあたって、コスト面は重要な情報であり、薬価や既存治療薬の費用や費用対効果のような情報はパンフレットに盛り込めないのだろうかとの意見あり。</p> <p>（勉強会後の追記）</p> <p>医療用医薬品製品情報概要等に関する作成要領(2017.10)によると単位当りの薬価を記載してもよいが、記載する場合は収載又は改定の年月を記載することとあり、また、他社品の情報は掲載できないことから、パンフレットに費用対効果の情報掲載は難しいと考えられる</p>