

## 抗悪性腫瘍剤（CDK 4/6阻害剤）

劇薬、処方箋医薬品<sup>注)</sup>

日本標準商品分類番号

874291

# イブランス錠25mg イブランス錠125mg

IBRANCE® 25mg・125mg Tablets

パルボシクリブ錠

貯 法：室温保存  
使用期限：最終年月を外箱等に記載

注) 注意－医師等の処方箋により使用すること

	25 mg	125 mg
承認番号	30200AMX00033	30200AMX00034
薬価収載	薬価基準未収載	
販売開始		
国際誕生	2015年2月	

## 【警告】

- 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。
- 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。〔「慎重投与」、「重要な基本的注意」、「重大な副作用」の項参照〕

## 【禁忌（次の患者には投与しないこと）】

- 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者
- 妊娠又は妊娠している可能性のある女性〔「妊娠、産婦、授乳婦等への投与」の項参照〕

## 【組成・性状】

## 1.組成

1錠中：

販売名 成分	イブランス錠25 mg	イブランス錠125 mg
有効成分	パルボシクリブ 25 mg	パルボシクリブ 125 mg
添加物	結晶セルロース、軽質無水ケイ酸、クロスポビドン、コハク酸、ステアリン酸マグネシウム、ヒプロメロース、酸化チタン、トリアセチン、青色2号アルミニウムレーキ、黄色三二酸化鉄	結晶セルロース、軽質無水ケイ酸、クロスポビドン、コハク酸、ステアリン酸マグネシウム、ヒプロメロース、酸化チタン、トリアセチン、青色2号アルミニウムレーキ、三二酸化鉄

## 2.性状

販売名	外形 (mm)	識別コード	色調等
イブランス錠 25 mg	(Pfizer) 7.1 PBC 25	3.1	Pfizer PBC 25 淡緑色 フィルムコートイング錠
イブランス錠 125 mg	(Pfizer) 16.2 PBC 125	8.6 5.7	Pfizer PBC 125 淡紫色 フィルムコートイング錠

## 【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

## 【効能・効果に関する使用上の注意】

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】

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。

## 【用法・用量に関する使用上の注意】

- 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。
- 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〕
- 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。

## 【使用上の注意】

## 1.慎重投与（次の患者には慎重に投与すること）

- 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・用量に関する使用上の注意」及び「薬物動態」の項参照〕

(2)間質性肺疾患のある患者又はその既往歴のある患者〔間質性肺疾患が増悪するおそれがある。(「警告」、「重要な基本的注意」、「重大な副作用」の項参照)〕

## 2.重要な基本的注意

(1)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〕

(2)間質性肺疾患があらわれることがあるので、本剤の投与にあたっては、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。また、患者に副作用について説明するとともに、間質性肺疾患の初期症状が発現した場合には、速やかに医療機関を受診するよう説明すること。〔「警告」、「慎重投与」、「重大な副作用」の項参照〕

## 3.相互作用

本剤は、*in vitro*試験より、主にCYP3A及び硫酸転移酵素（SULT）2A1によって代謝され、CYP3Aに対して時間依存的な阻害作用を示す。また、*in vivo*試験より、本剤はCYP3Aに対して弱い阻害作用を示す。〔「薬物動態」の項参照〕

**併用注意（併用に注意すること）**

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
CYP3A阻害剤 コビシスタット、エルビテグラビル、インジナビル、イトラコナゾール、リトナビル、テラブレビル、ボリコナゾール、クリアスロマイシン、グレープフルーツジュース、ネルフィナビル、サキナビル等	本剤の血中濃度が上昇し、副作用の発現頻度及び重症度が増加するおそれがあるので、CYP3A阻害作用のない薬剤への代替を考慮すること。	これらの薬剤等がCYP3Aの代謝活性を阻害するため、本剤の血中濃度が上昇する可能性がある。
強いCYP3A誘導剤 フェニトイント、カルバマゼピン、リファンビシン、リファブチン、フェノバルビタール、セイヨウオトギリソウ含有食品等	本剤の血中濃度が低下し、本剤の有効性が減弱するおそれがあるので、CYP3A誘導作用のない又は弱い薬剤への代替を考慮すること。	これらの薬剤等がCYP3Aの代謝活性を誘導するため、本剤の血中濃度が低下する可能性がある。
CYP3Aの基質となる薬剤 ミダゾラム、フェンタニル等	CYP3Aにより代謝される薬剤と併用する場合は、これらの薬剤の血中濃度が上昇する可能性がある。	本剤のCYP3A阻害作用により、これらの薬剤の代謝が阻害される。

## 4.副作用

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相試験において、パルボシクリブ（カプセル剤）が投与された444例（日本人32例を含む）中428例（96.4%）に副作用が認められた。主な副作用は、好中球減少症348例（78.4%）、白血球減少症171例（38.5%）、脱毛症140例（31.5%）、疲労134例（30.2%）、口内炎103例（23.2%）、悪心96例（21.6%）、関節痛87例（19.6%）、貧血85例（19.1%）、感染症85例（19.1%）、ほてり79例（17.8%）、下痢66例（14.9%）、血小板減少症65例（14.6%）、無力症55例（12.4%）、発疹48例（10.8%）等であった。[パルボシクリブ（カプセル剤）の承認時までの集計]

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相試験において、パルボシクリブ（カプセル剤）が投与された345例（日本人27例を含む）中325例（94.2%）に副作用が認められた。主な副作用は、好中球減少症285例（82.6%）、白血球減少症198例（57.4%）、疲労114例（33.0%）、貧血96例（27.8%）、悪心87例（25.2%）、血小板減少症80例（23.2%）、口内炎70例（20.3%）、脱毛症57例（16.5%）、感染症50例（14.5%）、下痢45例（13.0%）、ほてり45例（13.0%）、発疹40例（11.6%）等であった。[パルボシクリブ（カプセル剤）の承認時までの集計]

### （1）重大な副作用

#### 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〕

## 2)間質性肺疾患

間質性肺疾患（頻度不明）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、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。〔「警告」、「慎重投与」、「重要な基本的注意」の項参照〕

### （2）その他の副作用

以下のような症状があらわれた場合には、必要に応じて適切な処置を行うこと。

	20%以上	20%未満 10%以上	10%未満	頻度不明
皮膚	脱毛症	発疹	皮膚乾燥	
眼			流涙増加、霧視、眼乾燥	
代謝			食欲減退	
神経系			味覚異常	
呼吸器			鼻出血	
消化器	悪心、口内炎	下痢	嘔吐	
腎臓				腎機能障害（血中クレアチニン增加等）
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（GOT）増加、ALT（GPT）増加	

発現頻度は、2つの国際共同第Ⅲ相試験に基づく。

## 5.高齢者への投与

一般に高齢者では生理機能が低下していることが多いので、注意して投与すること。

## 6.妊娠・産婦・授乳婦等への投与

（1）妊娠又は妊娠している可能性のある女性には投与しないこと。  
また、妊娠可能な女性及びパートナーが妊娠する可能性のある男性患者に対しては、本剤の投与期間中及び治療終了から一定期間は適切な避妊を行うよう指導すること。〔動物実験（ウサギ）において催奇形性（短指）等が認められている<sup>1)</sup>。また、動物実験（ラット及びイス）において精巣毒性、遺伝毒性試験において染色体異常誘発性が認められている。〕〔「その他の注意」の項参照〕

（2）授乳中の女性には、授乳を中止させること。〔ヒト乳汁中への移行は不明である。〕

## 7.小児等への投与

低出生体重児、新生児、乳児、幼児又は小児に対する安全性は確立していない（使用経験がない）。

## 8.適用上の注意

**薬剤交付時**：PTP包装の薬剤はPTPシートから取り出して服用するよう指導すること。[PTPシートの誤飲により、硬い鋭角部が食道粘膜へ刺入し、更には穿孔を起こして縦隔洞炎等の重篤な合併症を併発することが報告されている。]

## 9.その他の注意

（1）ラット及びイスを用いた反復投与毒性試験において、精子形成上皮における変性精子細胞数又は変性精母細胞数の増加、精子細胞数及び精母細胞数の減少もしくはセルトリ細胞の空胞化を特徴とする、精細管上皮の変性が認められた。ラット及びイスにおけるこれらの変化は休薬により部分的に回復した<sup>2)</sup>。

（2）遺伝毒性試験成績から、本剤は異数性誘発作用が認められるものの、変異原性又は染色体構造異常誘発性は示さなかった<sup>3)</sup>。

（3）ラットの2年間がん原性試験において、雄の30 mg/kg/日群で中枢神経系に小膠細胞腫の発生率の増加が認められ、本試験の雄における無作用量は10 mg/kg/日（AUCに基づくヒト曝露量の約2倍）であった<sup>4)</sup>。

## 【薬物動態】

### 1. 血中濃度

#### (1) 単回投与 (日本人データ)<sup>5)</sup>

健康成人14例にパルボシクリブ (カプセル剤) 75、100、125及び150 mg<sup>注1)</sup> を食後に単回投与したとき、投与後6時間でC<sub>max</sub>に達した。消失半減期は約23時間であり、C<sub>max</sub>及びAUC<sub>inf</sub>は用量に比例して増加した。

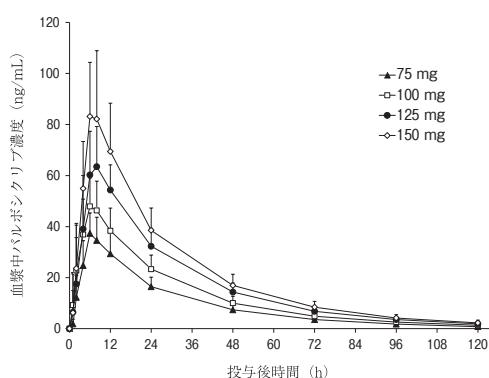
#### 単回投与時の薬物動態パラメータ

投与量 (mg)	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)
75	11	37.34 (20)	1071 (24)	6.00 (6.00-8.02)	23.4 (16.1)
100	11	51.79 (18)	1487 (21)	6.00 (2.00-8.10)	23.5 (14.0)
125	11	65.16 (23)	2021 (20)	8.00 (4.02-12.0)	23.3 (13.2)
150	11	86.64 (26)	2497 (22)	6.05 (6.00-12.0)	23.4 (14.2)

N: 4用量すべて投与完了した例数、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)、それ以外は幾何平均値 (幾何変動係数%)

#### 単回投与時の血漿中濃度推移 (平均値±標準偏差)



#### (2) 反復投与 (日本人データ)<sup>6)</sup>

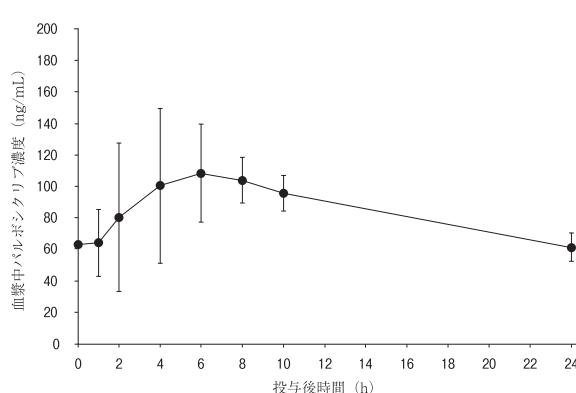
進行乳癌患者6例にパルボシクリブ (カプセル剤) 125 mgを食後に反復投与したときのサイクル1第15日 (定常状態時) の薬物動態パラメータを以下に示す。

#### 反復投与時の薬物動態パラメータ

投与量 (mg)	N	C <sub>max</sub> (ng/mL)	AUC <sub>24h</sub> (ng · h/mL)	T <sub>max</sub> (h)	C <sub>trough</sub> (ng/mL)
125	6	124.7 (26)	1979 (16)	4.90 (2.00-8.20)	59.75 (38)

N: 例数、C<sub>max</sub>: 最高血漿中濃度、AUC<sub>24h</sub>: 0時間から24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、C<sub>trough</sub>: ローブラフ血漿中濃度

#### 反復投与時の血漿中濃度推移 (平均値±標準偏差)



進行固形癌患者6例にパルボシクリブ (カプセル剤) 125 mgを空腹時反復投与したときの累積係数は1.9であり、t<sub>1/2</sub>から予測される値と一致した。

#### (3) バイオアベイラビリティ (外国人データ)<sup>7)</sup>

健康成人14例にパルボシクリブ (カプセル剤) 125 mgを空腹時単回経口投与及びパルボシクリブ50 mg<sup>注1)</sup>を単回静脈内投与<sup>注1)</sup>したときの絶対的バイオアベイラビリティは46%であった。

#### (4) 食事の影響 (外国人データ)<sup>8)</sup>

健康成人44例に本剤125 mgを単回経口投与したとき、AUC<sub>last</sub>及びC<sub>max</sub>は、空腹時と比較して高脂肪食<sup>注2)</sup>後にそれぞれ23%及び26%増加し、中程度の脂肪食<sup>注3)</sup>後に単回経口投与したときのAUC<sub>last</sub>及びC<sub>max</sub>は、それぞれ9%及び10%増加した。

#### (5) 生物学的同等性 (外国人データ)<sup>9)</sup>

健康成人44例に本剤又はカプセル剤125 mgを中程度の脂肪食<sup>注3)</sup>後に単回経口投与したとき、カプセル剤に対する本剤のAUC<sub>last</sub>及びC<sub>max</sub>の幾何平均値の比 [90%信頼区間] は、それぞれ0.992[0.964, 1.02]及び1.00[0.959, 1.05]であり、いずれも生物学的同等性の判定基準範囲内 (0.8~1.25) であった。

### 2. 分布 (外国人データ)<sup>10)</sup>

健康成人14例にパルボシクリブ50 mg<sup>注1)</sup>を空腹時単回静脈内投与<sup>注1)</sup>したとき、分布容積の平均値 (変動係数) は1008 L (29%) であった。癌患者にパルボシクリブ (カプセル剤) 125 mgを空腹時反復経口投与したときの定常状態時の見かけの分布容積 (変動係数) は2583 L (26%) であった。*in vitro*試験より、パルボシクリブのヒト血漿蛋白結合率は約85%であり、蛋白結合率は500~5000 ng/mLの範囲では薬物濃度に依存しなかった。

### 3. 代謝 (外国人データ)<sup>11)</sup>

*in vitro*及び*in vivo*試験より、パルボシクリブはヒトにおいて主に肝代謝を受け、主にCYP3A及びSULT2A1により代謝されることが示された。*in vivo*試験より、ヒトにおける主な代謝経路は酸化及び硫酸抱合であり、マイナーな経路としてアシル化及びグルクロン酸抱合が認められた。

#### 4. 排泄 (外国人データ)<sup>12)</sup>

健康成人6例に<sup>14</sup>Cで標識したパルボシクリブ125 mgを空腹時単回経口投与したとき、投与後15日までに投与放射能の91.6%が回収され、投与放射能の74.1%が糞中に、17.5%が尿中に排泄された。未変化体の糞中及び尿中への排泄率は投与量のそれぞれ2.3%及び6.9%であり、パルボシクリブは主に代謝物として排泄された。

### 5. 薬物相互作用

#### (1) イトロコナゾール (外国人データ)<sup>13)</sup>

健康成人12例にパルボシクリブ (カプセル剤) 125 mgを食後にイトロコナゾール (200 mg 1日1回反復投与) と併用投与したとき、単独投与時と比べ、パルボシクリブのAUC<sub>inf</sub>及びC<sub>max</sub>はそれぞれ87%及び34%増加した。

#### (2) リファンピシン (外国人データ)<sup>14)</sup>

健康成人15例にパルボシクリブ (カプセル剤) 125 mgを空腹時にリファンピシン (600 mg 1日1回反復投与) と併用投与したとき、単独投与時と比べ、パルボシクリブのAUC<sub>inf</sub>及びC<sub>max</sub>はそれぞれ85%及び70%減少した。

#### (3) モダフィニル (外国人データ)<sup>15)</sup>

健康成人14例にパルボシクリブ (カプセル剤) 125 mgを食後にモダフィニル (400 mg反復投与) と併用投与したとき、単独投与時と比べ、パルボシクリブのAUC<sub>inf</sub>及びC<sub>max</sub>はそれぞれ32%及び11%減少した。

#### (4) 制酸薬 (外国人データ)<sup>16)</sup>

健康成人12例に本剤125 mgを空腹時にラベプラゾール (40 mg反復投与) と併用投与したとき、単独投与時と比べ、パルボシクリブのAUC<sub>inf</sub>は6%増加し、C<sub>max</sub>は3%減少した。

#### (5) ミダゾラム (外国人データ)<sup>17)</sup>

健康成人26例にミダゾラム 2 mgを空腹時にパルボシクリブ (カプセル剤) 125 mg反復投与) と併用投与したとき、単独投与時と比べ、ミダゾラムのAUC<sub>inf</sub>及びC<sub>max</sub>はそれぞれ61%及び37%増加した。

#### (6) タモキシフェン (外国人データ)<sup>18)</sup>

健康成人25例にパルボシクリブ (カプセル剤) 125 mgを空腹時にタモキシフェン (20 mg 1日1回反復投与) と併用投与したとき、単独投与時と比べ、パルボシクリブのAUC<sub>inf</sub>及びC<sub>max</sub>はそれぞれ13%及び20%増加した。

#### (7) *In vitro*試験<sup>19)</sup>

パルボシクリブは*in vitro*試験において、消化管のP-gp及びBCRP、並びにOCT1に対し阻害作用を示した。

### 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)<sup>20)</sup>

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、パルボシクリブ (カプセル剤) 75 mg<sup>注1)</sup>を単回投与したときのパルボシクリブ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、バルボシクリブ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。

## ②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）<sup>21)</sup>

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、バルボシクリブ（カプセル剤）125 mgを単回投与したときのバルボンクリブのAUC<sub>int</sub>は、正常腎機能（クレアチニンクリアランス≥90 mL/min）の被験者と比較して、軽度（60 mL/min≤クレアチニンクリアランス<90 mL/min）、中等度（30 mL/min≤クレアチニンクリアランス<60 mL/min）及び重度（クレアチニンクリアランス<30 mL/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。なお、血液透析が必要な患者を対象とした試験は実施されていない。

注1) 本剤の承認用法・用量は1日1回125 mgを経口投与する。[[用法・用量]の項参照]

注2) 総カロリー約800～1000 kcalのうち脂質を約50%の割合で含む。

注3) 総カロリー約500～700 kcalのうち脂質を約35%の割合で含む。

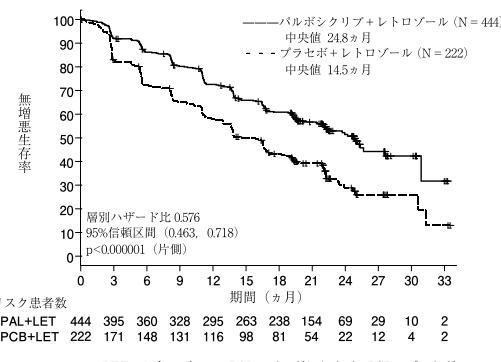
## 【臨床成績】

### 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<sup>22)</sup>

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）を対象に、バルボシクリブ+レトロゾール併用投与とプラセボ+レトロゾール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相試験を実施した。バルボシクリブは、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、レトロゾールは2.5 mgを1日1回連続投与した。

主要評価項目である無増悪生存期間の中央値は、バルボシクリブ+レトロゾール群で24.8ヵ月、プラセボ+レトロゾール群で14.5ヵ月あり、ハザード比0.576（95%信頼区間：0.463、0.718；片側層別ログランク検定p<0.000001）でバルボシクリブ+レトロゾール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。

### 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）

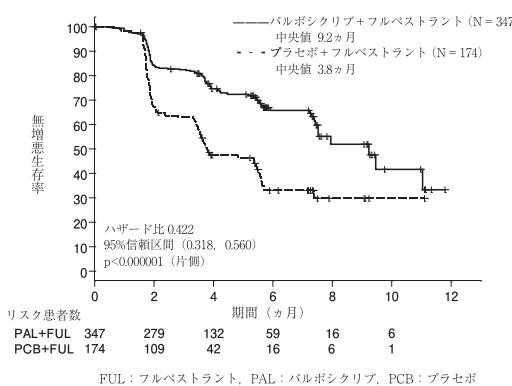


### 2.HR陽性かつHER2陰性であり、内分泌療法に抵抗性の手術不能又は再発乳癌患者を対象とした国際共同第Ⅲ相試験<sup>23)</sup>

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（閉経状態を問わない）521例（日本人35例を含む）を対象に、バルボシクリブ+フルベストラント併用投与とプラセボ+フルベストラント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相試験を実施した。バルボシクリブは、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、フルベストラントは500 mgを初回、2週後、4週後、その後4週ごとに投与した。閉経前・閉経周辺期患者にはゴセレリンを併用投与した。

中間解析時点（2014年12月5日カットオフ）において主要評価項目である無増悪生存期間の顕著な延長が認められ、事前に規定した中止基準を満たし、本試験は有効中止となった。無増悪生存期間の中央値は、バルボシクリブ+フルベストラント群で9.2ヵ月、プラセボ+フルベストラント群で3.8ヵ月であり、ハザード比0.422（95%信頼区間：0.318、0.560；片側層別ログランク検定p<0.000001）でバルボシクリブ+フルベストラント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。

### 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）



## 【薬効薬理】

### 1.抗腫瘍効果<sup>24)</sup>

バルボシクリブは、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。

### 2.作用機序<sup>25)</sup>

バ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。バルボシクリブは、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、腫瘍の増殖を抑制すると考えられている。

## 【有効成分に関する理化学的知見】

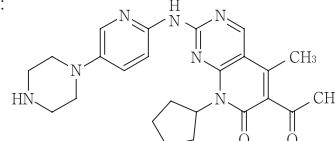
一般名：バルボシクリブ（Palbociclib）

化学名：6-Acetyl-8-cyclopentyl-5-methyl-2-[(5-(piperazin-1-yl)pyridin-2-yl)amino] pyrido[2,3-d]pyrimidin-7(8H)-one

分子式：C<sub>24</sub>H<sub>29</sub>N<sub>7</sub>O<sub>2</sub>

分子量：447.53

構造式：



性状：バルボシクリブは黄色～橙色の粉末である。N,N-ジメチルアセトアミドに溶けにくく、エタノール（99.5）及びメタノールに極めて溶けにくく、水にほとんど溶けない。

分配係数（log D）：0.99（pH7.4、1-オクタノール/水）

## 【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。

## 【包装】

イプランス錠25 mg：30錠（10錠×3 PTP）

イプランス錠125 mg：7錠（7錠×1 PTP）

## 【主要文献】

- 1) 社内資料：ウサギにおける生殖発生毒性試験 [L20170116026]
- 2) 社内資料：ラット・イヌにおける反復投与毒性試験 [L20170116031]
- 3) 社内資料：遺伝毒性試験 [L20170116033]
- 4) 社内資料：がん原性試験 [L20191001002]
- 5) 社内資料：日本人健康成人における薬物動態（単回投与） [L20170116042]
- 6) 社内資料：日本人癌患者における薬物動態（反復投与） [L20170116041]
- 7) 社内資料：バイオアベイラビリティ [L20170116027]
- 8) 社内資料：食事の影響 [L20191001003]
- 9) 社内資料：生物学的同等性 [L20191001004]
- 10) 社内資料：分布 [L20170116048]
- 11) 社内資料：代謝関連資料 [L20170116040]
- 12) 社内資料：排泄経路 [L20170116043]

13)社内資料：イトラコナゾールとの薬物相互作用	[L20170116024]
14)社内資料：リファンピシンとの薬物相互作用	[L20170116032]
15)社内資料：モダフィニルとの薬物相互作用	[L20170116029]
16)社内資料：制酸薬の影響	[L20191002001]
17)社内資料：ミダゾラムとの薬物相互作用	[L20170116028]
18)社内資料：タモキシフェンとの薬物相互作用	[L20170721009]
19)社内資料：トランスポーター阻害能	[L20170116025]
20)社内資料：肝機能障害を有する被験者における薬物動態	[L20170116034]
21)社内資料：腎機能障害を有する被験者における薬物動態	[L20170116038]
22)社内資料：国際共同第Ⅲ相試験(乳癌：PALOMA-2)	[L20170116035]
23)社内資料：国際共同第Ⅲ相試験(乳癌：PALOMA-3)	[L20170116036]
24)社内資料：薬効薬理試験 抗腫瘍効果( <i>in vitro</i> )	[L20170116045]
25)社内資料：薬効薬理試験 作用機序( <i>in vitro</i> )	[L20170116047]

### 【文献請求先】

「主要文献」に記載の社内資料につきましても下記にご請求ください。  
 ファイザー株式会社 製品情報センター  
 〒151-8589 東京都渋谷区代々木3-22-7  
 学術情報ダイヤル 0120-664-467  
 FAX 03-3379-3053



【製造販売(輸入)】  
ファイザー株式会社  
東京都渋谷区代々木3-22-7

⑧登録商標  
001