

イブランスカプセル 25mg

イブランスカプセル 125mg

イブランス錠 25mg

イブランス錠 125mg

に係る医薬品リスク管理計画書

本資料に記載された情報に係る権利及び内容についての責任はファイザー株式会社にあります。
当該情報を適正使用以外の営利目的に利用することはできません。

ファイザー株式会社

イブランスカプセル 25mg/イブランスカプセル 125mg
 イブランス錠 25mg/イブランス錠 125mg
 に係る医薬品リスク管理計画書 (RMP) の概要

販売名	イブランスカプセル 25mg イブランスカプセル 125mg イブランス錠 25mg イブランス錠 125mg	有効成分	パルボシクリブ
製造販売業者	ファイザー株式会社	薬効分類	87429
提出年月	令和3年5月		

1.1. 安全性検討事項					
【重要な特定されたリスク】	頁	【重要な潜在的リスク】	頁	【重要な不足情報】	頁
骨髄抑制	4	精巢毒性	7	なし	—
間質性肺疾患	5	肝機能障害患者での使用	7		
		肝機能障害	8		
1.2. 有効性に関する検討事項					
なし					—

↓上記に基づく安全性監視のための活動

2. 医薬品安全性監視計画の概要		頁
通常の医薬品安全性監視活動		12
追加の医薬品安全性監視活動		
製造販売後データベース調査【骨髄抑制（好中球減少）】		12
製造販売後データベース調査【間質性肺疾患】		13
製造販売後データベース調査【肝機能障害患者での使用】		13
内分泌療法未治療のER陽性HER2陰性の閉経後進行乳癌患者を対象とした製造販売後臨床試験（1）		14
3. 有効性に関する調査・試験の計画の概要		頁
内分泌療法未治療のER陽性HER2陰性の閉経後進行乳癌患者を対象とした製造販売後臨床試験（1）		16

↓上記に基づくリスク最小化のための活動

4. リスク最小化計画の概要		頁
通常のリスク最小化活動		16
追加のリスク最小化活動		
医療従事者向け資材「医療関係者の方へのお願い イブランスカプセル及び錠の注意を要する副作用とその対策－間質性肺疾患－」の作成と提供		16
患者向け資材「乳がん治療薬イブランスカプセル及び錠25mg・125mgを服用される患者さんご家族の皆様へ」の作成と提供		16

各項目の内容は RMP の本文でご確認下さい。

(別紙様式)

医薬品リスク管理計画書

令和 3 年 5 月 31 日

独立行政法人医薬品医療機器総合機構理事長 殿

住 所：東京都渋谷区代々木三丁目 22 番 7 号

氏 名：ファイザー株式会社

代表取締役社長 原田 明久

標記について次のとおり提出します。

品目の概要			
承認年月日	①②2017年9月27日 ③④2020年1月23日	薬効分類	87429
再審査期間	①②8年 ③④残余期間	承認番号	①イブランスカプセル 25mg 22900AMX00963000 ②イブランスカプセル 125mg 22900AMX00964000 ③イブランス錠 25mg 30200AMX00033000 ④イブランス錠 125mg 30200AMX00034000
国際誕生日	2015年2月3日		
販売名	①イブランスカプセル 25mg ②イブランスカプセル 125mg ③イブランス錠 25mg ④イブランス錠 125mg		
有効成分	パルボシクリブ		
含量及び剤型	①1カプセル中パルボシクリブ25mg ②1カプセル中パルボシクリブ125mg ③1錠中パルボシクリブ25mg ④1錠中パルボシクリブ125mg		
用法及び用量	①②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。 ③④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。		
効能又は効果	①②手術不能又は再発乳癌 ③④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		
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。		
備考	新剤形医薬品（錠剤）として製造販売承認を取得（承認日：2020年1月23日） 2020年9月1日付でファイザー株式会社からファイザー・ファーマシューティカルズ株式会社へ製造販売承認を承継し、同日、ファイザー・ファーマシューティカルズ株式会社からファイザー株式会社へ社名変更した。		

変更の履歴

前回提出日：

2020年9月1日

変更内容の概要：

① 1.1. 安全性検討事項：「骨髄抑制」，「間質性肺疾患」，「精巣毒性」，「肝機能障害患者での使用」および「肝機能障害」の通常のリスク最小化活動の内容に関する記載の変更

② 5.1. 医薬品安全性監視計画の一覧および5.2. 有効性に関する調査・試験の計画の一覧：「内分泌療法未治療のER陽性HER2陰性の閉経後進行乳癌患者を対象とした製造販売後臨床試験(1)」の報告書作成予定日を修正

変更理由：

① 新記載要領に基づく変更

② 報告書の作成予定日が変更になったため

1. 医薬品リスク管理計画の概要

1.1. 安全性検討事項

重要な特定されたリスク	
骨髄抑制	
	<p>重要な特定されたリスクとした理由：</p> <p>パルボシクリブの非臨床試験において末梢血の血液学的パラメータの変化と関連する骨髄の細胞数の減少が認められたこと、臨床試験において骨髄抑制の発現が多く報告されたことから設定した。</p> <p>ラットおよびイヌにおいてパルボシクリブ投与により、骨髄の細胞数の減少が認められ、その重症度は用量に依存していた。CDK および関連細胞周期調節蛋白質は骨髄前駆細胞における存在が確認されており、造血の調節に関与しているものと考えられていることから (Furukawa Y, 2000 および Fink JR, 2001), 骨髄の細胞数の減少は薬理作用によるものと考えられる。</p> <p>PALOMA-2 試験（手術不能または再発乳癌を対象としたレトロゾール併用の国際共同第3相試験）において、因果関係を問わない骨髄抑制の発現率は、パルボシクリブ（カプセル剤）＋レトロゾール群（PAL+LET 群）およびプラセボ＋レトロゾール群（PLB+LET 群）でそれぞれ 82.0%（364/444 例）および 14.4%（32/222 例）であった。また、因果関係を問わないグレード3以上の骨髄抑制の発現率は、PAL+LET 群および PLB+LET 群でそれぞれ 68.2%（303/444 例）および 3.2%（7/222 例）であった。PAL+LET 群において発現した骨髄抑制に含まれる主な事象は、好中球減少 353 例（79.5%）、白血球減少 173 例（39.0%）、貧血 107 例（24.1%）および血小板減少 69 例（15.5%）であった。</p> <p>PALOMA-3 試験（手術不能または再発乳癌を対象としたフルベストラント併用の国際共同第3相試験）において、因果関係を問わない骨髄抑制の発現率は、パルボシクリブ（カプセル剤）＋フルベストラント群（PAL+FUL 群）およびプラセボ＋フルベストラント群（PLB+FUL 群）でそれぞれ 89.0%（307/345 例）および 17.4%（30/172 例）であった。また、因果関係を問わないグレード3以上の骨髄抑制の発現率は、PAL+FUL 群および PLB+FUL 群でそれぞれ 71.9%（248/345 例）および 2.3%（4/172 例）であった。PAL+FUL 群において発現した骨髄抑制に含まれる主な事象は、好中球減少 288 例（83.5%）、白血球減少 204 例（59.1%）、貧血 104 例（30.1%）および血小板減少 82 例（23.8%）であった。</p> <p>データカットオフ日：2016年2月26日（PALOMA-2 試験および PALOMA-3 試験）</p>
	<p>医薬品安全性監視活動の内容及びその選択理由：</p> <p>【内容】</p> <ul style="list-style-type: none">• 通常の医薬品安全性監視活動• 追加の医薬品安全性監視活動として、以下を実施する。<ul style="list-style-type: none">➢ 製造販売後データベース調査 [骨髄抑制 (好中球減少)]

	<p>【選択理由】</p> <ul style="list-style-type: none"> 好中球減少（グレード4）の発現に影響を与えると考えられる要因（リスク因子）の探索のため、パルボシクリブの投与および当該事象の発生を特定するための情報が取得可能と想定されるデータベースを用いて、製造販売後データベース調査〔骨髄抑制（好中球減少）〕を実施する。 <p>リスク最小化活動の内容及びその選択理由：</p> <p>【内容】</p> <ul style="list-style-type: none"> 通常のリスク最小化活動として、添付文書の「用法及び用量に関連する注意」，「重要な基本的注意」および「重大な副作用」の項および患者向医薬品ガイドに記載し，注意喚起する。 <p>【選択理由】</p> <p>医療従事者および患者に対し確実な情報提供を行い，リスクに関する理解を促すため。</p>
<p>間質性肺疾患</p>	
	<p>重要な特定されたリスクとした理由：</p> <p>パルボシクリブの製造販売後および臨床試験において間質性肺疾患の発現が報告されたことから設定した。</p> <p>国内において，パルボシクリブ（カプセル剤）の承認日（2017年9月27日）以降2019年6月7日までの間に，間質性肺疾患30例を集積した。</p> <p>PALOMA-2試験において，因果関係を問わない間質性肺疾患関連事象の発現率は，パルボシクリブ（カプセル剤）＋レトロゾール群（PAL+LET群）およびプラセボ＋レトロゾール群（PLB+LET群）でそれぞれ0.9%（4/444例）および0.9%（2/222例）であった。また，因果関係を問わないグレード3以上の間質性肺疾患関連事象の発現率は，PAL+LET群およびPLB+LET群でそれぞれ0.2%（1/444例）および0%（0/222例）であった。PAL+LET群において発現した間質性肺疾患関連事象は，間質性肺疾患，細気管支炎，肺線維症および肺臓炎各1例であり，肺線維症の1例を除き，いずれも因果関係が否定できない重篤な事象として報告された。</p> <p>PALOMA-3試験において，因果関係を問わない間質性肺疾患関連事象の発現率は，パルボシクリブ（カプセル剤）＋フルベストラント群（PAL+FUL群）およびプラセボ＋フルベストラント群（PLB+FUL群）でそれぞれ0.9%（3/345例）および1.2%（2/172例）であった。また，因果関係を問わないグレード3以上の間質性肺疾患関連事象の発現率は，PAL+FUL群およびPLB+FUL群でそれぞれ0%（0/345例）および0.6%（1/172例）であった。PAL+FUL群において発現した間質性肺疾患関連事象は，肺浸潤2例および肺臓炎1例であり，因果関係が否定できない重篤な事象として報告された事象はなかった。</p> <p>PALOMA-2試験およびPALOMA-3試験以外の臨床試験ならびに海外の製造販売後において，因果関係が否定できない重篤な間質性肺疾患関連事象として，肺臓炎2件，間質性肺疾患およびアレルギー性胞隔炎各1件が報告されている。</p>

	<p>データカットオフ日：2016年2月26日（PALOMA-2試験およびPALOMA-3試験）</p> <hr/> <p>医薬品安全性監視活動の内容及びその選択理由：</p> <p>【内容】</p> <ul style="list-style-type: none"> • 通常の医薬品安全性監視活動 • 追加の医薬品安全性監視活動として、以下を実施する。 <ul style="list-style-type: none"> ➢ 製造販売後データベース調査 [間質性肺疾患] <p>【選択理由】</p> <ul style="list-style-type: none"> • 間質性肺疾患の発現に影響を与えると考えられる要因（リスク因子）の探索のため、パルボシクリブの投与および当該事象の発生を特定するための情報が取得可能と想定されるデータベースを用いて、製造販売後データベース調査 [間質性肺疾患] を実施する。 <hr/> <p>リスク最小化活動の内容及びその選択理由：</p> <p>【内容】</p> <ul style="list-style-type: none"> • 通常のリスク最小化活動として、添付文書の「警告」，「重要な基本的注意」，「<u>特定の背景を有する患者に関する注意</u>」，「重大な副作用」の項および患者向医薬品ガイドに記載し注意喚起する。 • 追加のリスク最小化活動として、以下を実施する。 <ul style="list-style-type: none"> ➢ 医療従事者向け資材「医療関係者の方へのお願い イブランスカプセル及び錠の注意を要する副作用とその対策－間質性肺疾患－」の作成と提供 ➢ 患者向け資材「乳がん治療薬イブランスカプセル及び錠 25 mg・125 mgを服用される患者さんにご家族の皆様へ」の作成と提供 <p>【選択理由】</p> <p>医療従事者および患者に対し確実な情報提供を行い、間質性肺疾患のリスクに関する理解を促すため。</p>
--	---

重要な潜在的リスク	
精巣毒性	
	<p>重要な潜在的リスクとした理由： パルボシクリブの非臨床試験において雄性生殖器への影響が認められたことから設定した。</p> <p>ラットおよびイヌにパルボシクリブを反復投与したとき、雄性生殖器（精巣、精巣上体、前立腺および精囊）への影響が認められた。これらの変化は、休薬により部分的に回復した。なお、パルボシクリブ投与により、雄の受胎能に影響は認められなかった。正常なヒト精原細胞では CDK4 の発現が認められており (Bartkova J, 2003) , また CDK が関与する経路が精子形成に何らかの役割を果たしていると考えられていることから (Ravnik SE, 1999) , 雄性生殖器への影響は薬理作用によるものと考えられた。</p>
	<p>医薬品安全性監視活動の内容及びその選択理由：</p> <p>【内容】</p> <ul style="list-style-type: none"> • 通常の医薬品安全性監視活動 <p>【選択理由】</p> <p>承認申請時の国内臨床データは限られていることから、通常の医薬品監視活動において市販後の副作用の発現状況等を確認するため。</p>
	<p>リスク最小化活動の内容及びその選択理由：</p> <p>【内容】</p> <ul style="list-style-type: none"> • 通常のリスク最小化活動として、添付文書の「特定の背景を有する患者に関する注意」、 「その他の注意」の項および患者向医薬品ガイドに記載し注意喚起する。 <p>【選択理由】</p> <p>医療従事者および患者に対し確実な情報提供を行い、リスクに関する理解を促すため。</p>
肝機能障害患者での使用	
	<p>重要な潜在的リスクとした理由： 肝機能障害がパルボシクリブの PK に及ぼす影響を検討した臨床試験（A5481013 試験）において、以下の結果が報告されたことから設定した。</p> <p>A5481013 試験において、パルボシクリブ（カプセル剤）75 mg を単回経口投与したときのパルボシクリブの薬物動態に及ぼす肝機能障害（Child-Pugh 分類 A, B および C）の影響について検討した結果、パルボシクリブの非結合型濃度から求めた AUC_{inf} 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では 17% 減少し、中等度および重度の肝機能障害を有する被験者ではそれぞれ 34% および 77% 増加した。また、パルボシクリブの非結合型濃度から求めた C_{max} は、正常肝機能の被験者と比較して、軽度、中等度および重度の肝機能障害を有する被験者では、それぞれ 7%、38% および 72% 増加した。</p>
	<p>医薬品安全性監視活動の内容及びその選択理由：</p> <p>【内容】</p>

	<ul style="list-style-type: none"> 通常の医薬品安全性監視活動 追加の医薬品安全性監視活動として、以下を実施する。 <ul style="list-style-type: none"> ▶ 製造販売後データベース調査 [肝機能障害患者での使用] <p>【選択理由】</p> <ul style="list-style-type: none"> 肝機能障害患者に対する安全性の検討を行うため、パルボシクリブの投与および副作用の発生を特定するための情報が取得可能と想定されるデータベースを用いて、製造販売後データベース調査 [肝機能障害患者での使用] を実施する。
	<p>リスク最小化活動の内容及びその選択理由：</p> <p>【内容】</p> <ul style="list-style-type: none"> 通常のリスク最小化活動として、添付文書の「特定の背景を有する患者に関する注意」の項および患者向医薬品ガイドに記載し注意喚起する。 <p>【選択理由】</p> <p>医療従事者および患者に対し確実な情報提供を行い、リスクに関する理解を促すため。</p>
肝機能障害	
	<p>重要な潜在的リスクとした理由：</p> <p>パルボシクリブの製造販売後において重篤な肝機能障害関連症例が複数報告されているが、パルボシクリブとの因果関係が明確な症例の集積は認められていないこと、パルボシクリブの臨床試験において肝機能障害関連事象の発現が一定数認められているが、パルボシクリブ投与群における肝機能障害関連事象の発現率はプラセボ投与群と比べて顕著に高くないことを踏まえ、重要な潜在的リスクに設定した。</p> <p>国内の製造販売後において、重篤な肝機能障害関連事象が 37 例集積した（2019 年 7 月 15 日時点）。</p> <p>PALOMA-2 試験において、因果関係を問わない肝機能障害関連事象の発現率は、パルボシクリブ（カプセル剤）＋レトロゾール群（PAL+LET 群）およびプラセボ＋レトロゾール群（PLB+LET 群）でそれぞれ 14.2%（63/444 例）および 9.0%（20/222 例）であった。また、因果関係を問わないグレード 3 以上の肝機能障害関連事象の発現率は、PAL+LET 群および PLB+LET 群でそれぞれ 3.4%（15/444 例）および 1.4%（3/222 例）であった。PAL+LET 群において発現した肝機能障害に関連する主な事象は、アラニンアミノトランスフェラーゼ増加 44 例（9.9%）およびアスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加 43 例（9.7%）であった。</p> <p>PALOMA-3 試験において、因果関係を問わない肝機能障害関連事象の発現率は、パルボシクリブ（カプセル剤）＋フルベストラント群（PAL+FUL 群）およびプラセボ＋フルベストラント群（PLB+FUL 群）でそれぞれ 15.9%（55/345 例）および 14.5%（25/172 例）であった。また、因果関係を問わないグレード 3 以上の肝機能障害関連事象の発現率は、PAL+FUL 群および PLB+FUL 群でそれぞれ 4.9%（17/345 例）および 5.8%（10/172 例）であった。PAL+FUL 群において発現した肝機能障害に関連する主な事象は、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加 40 例（11.6%）およびアラニンアミノトランスフェラーゼ増加 30 例（8.7%）であった。</p>

	<p>データカットオフ日：2016年2月26日（PALOMA-2試験），2018年4月13日（PALOMA-3試験）</p>
	<p>医薬品安全性監視活動の内容及びその選択理由：</p> <p>【内容】</p> <ul style="list-style-type: none"> • 通常の医薬品安全性監視活動 <p>【選択理由】</p> <p>パルボシクリブの臨床試験における肝機能障害関連事象の発現率を踏まえ、添付文書において一定の注意喚起を行っており、製造販売後に重篤な肝機能障害関連事象が複数報告されているものの、パルボシクリブとの因果関係が明確な症例は認められていないことから、直ちに追加の医薬品安全性監視活動を実施する必要性はないと考えている。したがって、通常の医薬品安全性監視活動により安全性情報を収集し、当該事象の発現状況を把握する。</p>
	<p>リスク最小化活動の内容及びその選択理由：</p> <p>【内容】</p> <ul style="list-style-type: none"> • 通常のリスク最小化活動として、添付文書の「その他の副作用」の項に「AST増加，ALT増加」を記載し注意喚起する。 <p>【選択理由】</p> <p>医療従事者および患者に対し確実な情報提供を行い、リスクに関する理解を促すため。</p>

重要な不足情報

該当なし

1.2. 有効性に関する検討事項

該当なし

2. 医薬品安全性監視計画の概要

通常 of 医薬品安全性監視活動	
通常 of 医薬品安全性監視活動 of 概要： 副作用，文献・学会情報および外国措置報告等 of 収集・確認・分析に基づく安全対策 of 検討（および実行）	
追加 of 医薬品安全性監視活動	
製造販売後データベース調査 [骨髄抑制（好中球減少）]	
<p>【安全性検討事項】 好中球減少</p> <p>【目的】</p> <ul style="list-style-type: none"> パルボシクリブ of 製造販売後 of 使用実態下において，手術不能または再発乳癌患者を対象として，パルボシクリブ（カプセル・錠剤）が投与された患者における好中球減少（グレード4） of 発現に影響を与えると考えられる要因（リスク因子）を探索する。 <p>【実施計画】 データソース：MID-NET®（実施に先立ち，実施可能性 of 検討を行う） 調査デザイン：ネステッド・ケース・コントロールデザイン 対象コホート：パルボシクリブ（カプセル・錠剤）を投与した手術不能または再発乳癌患者 ケース群：好中球減少（グレード4）を発現している患者 コントロール群：好中球減少（グレード4）を発現していない患者 アウトカム定義に用いるデータ項目：</p> <ul style="list-style-type: none"> 好中球減少（グレード4）患者：好中球数が 500/mm³ 未満 <p>【実施計画 of 根拠】 好中球減少はパルボシクリブ投与により高頻度で発現する。一般的には好中球減少 of グレードは高いほど易感染状態となり，発熱性好中球減少症および感染症が発現するリスクが増大すると考えられている。好中球減少時に発熱すると，急速に重症化して死に至る危険性が高いため，グレード of 高い好中球減少 of 管理は非常に重要である。グレード4以上 of 好中球減少 of 発現割合は外国人集団と比べ，日本人集団で高い結果であった。 以上から，日本における製造販売後データベース調査において，グレード4以上 of 好中球減少に着目し，その発現リスクに影響を与える因子を評価することは有用であると考ええる。</p> <p>【節目となる予定 of 時期及びその根拠】 安全性定期報告時。安全性情報について包括的な検討を行うため。</p> <p>【当該医薬品安全性監視活動 of 結果に基づいて実施される可能性 of ある追加 of 措置及びその開始 of 決定基準】 節目となる時期に，以下 of 内容を含めた医薬品リスク管理計画書（RMP） of 見直しを行う。</p> <ul style="list-style-type: none"> 好中球減少についてリスク因子が明らかになったと判断された場合には，リスク最小化活 	

	<p>動の策定要否について検討を行う。</p> <ul style="list-style-type: none"> 得られた結果を踏まえ、さらなる検討が必要と判断する場合には、新たな医薬品安全性監視活動の実施要否について検討を行う。
<p>製造販売後データベース調査 [間質性肺疾患]</p>	
	<p>【安全性検討事項】 間質性肺疾患</p> <p>【目的】</p> <ul style="list-style-type: none"> パルボシクリブの製造販売後の使用実態下において、手術不能または再発乳癌患者を対象として、パルボシクリブ（カプセル・錠剤）が投与された患者における間質性肺疾患の発現に影響を与えると考えられる要因（リスク因子）を探索する。 <p>【実施計画】 検討中</p> <p>【節目となる予定の時期及びその根拠】 安全性定期報告時。安全性情報について包括的な検討を行うため。</p> <p>【当該医薬品安全性監視活動の結果に基づいて実施される可能性のある追加の措置及びその開始の決定基準】 節目となる時期に、以下の内容を含めた医薬品リスク管理計画書（RMP）の見直しを行う。</p> <ul style="list-style-type: none"> 間質性肺疾患についてリスク因子が明らかになったと判断された場合には、リスク最小化活動の策定要否について検討を行う。 得られた結果を踏まえ、さらなる検討が必要と判断する場合には、新たな医薬品安全性監視活動の実施要否について検討を行う。
<p>製造販売後データベース調査 [肝機能障害患者での使用]</p>	
	<p>【安全性検討事項】 肝機能障害患者での使用</p> <p>【目的】</p> <ul style="list-style-type: none"> 肝機能障害患者での安全性を検討する。 <p>【実施計画】 データソース：MID-NET®（実施に先立ち、実施可能性の検討を行う） 調査デザイン：コホートデザイン 対象コホート：肝機能障害患者であり手術不能または再発乳癌患者 曝露群：パルボシクリブ（カプセル・錠剤）使用患者 対照群：疫学相談等より対照群との適切な比較が可能と判断された場合に設置 アウトカム定義に用いるデータ項目： <ul style="list-style-type: none"> 検討中（今後、疫学相談での結果も踏まえて検討する） </p>

(なお、アウトカム定義の詳細はバリデーション研究あるいは複数のアウトカム定義による感度分析等を踏まえて検討する)

【実施計画の根拠】

肝機能障害患者に対するパルボシクリブの安全性の検討を行うため、肝機能検査値、パルボシクリブ（カプセル・錠剤）の投与および副作用の発生を特定するための情報が取得可能と想定されるデータベースを用いて、製造販売後データベース調査 [肝機能障害患者での使用] を実施する

【節目となる予定の時期及びその根拠】

安全性定期報告時。安全性情報について包括的な検討を行うため。

【当該医薬品安全性監視活動の結果に基づいて実施される可能性のある追加の措置及びその開始の決定基準】

節目となる時期に、以下の内容を含めた医薬品リスク管理計画書（RMP）の見直しを行う。

- 肝機能障害患者での使用についてパルボシクリブのリスクが明らかになったと判断された場合には、リスク最小化活動の策定要否について検討を行う。
- 得られた結果を踏まえ、さらなる検討が必要と判断する場合には、新たな医薬品安全性監視活動の実施要否について検討を行う。

内分泌療法未治療の ER 陽性 HER2 陰性の閉経後進行乳癌患者を対象とした製造販売後臨床試験（1）

国際共同第 3 相試験（A5481008 試験）を製造販売承認日の時点で製造販売後臨床試験と読み替え、少なくとも生存期間（OS）の評価に十分なデータが得られるまで試験を継続する。

【目的】

進行癌に対する全身抗癌療法歴のない ER 陽性 HER2 陰性の閉経後進行乳癌患者において、パルボシクリブとレトロゾールの併用がプラセボとレトロゾールの併用と比べ有意に無増悪生存期間（PFS）を延長することを検証する。

【実施計画】

本試験の実施期間：2013 年 2 月～OS の評価に十分なデータが得られるまでの期間

本試験に組み入れられた症例数：666 例（うち日本人 46 例）

試験デザイン：本試験は、ER 陽性 HER2 陰性の閉経後進行乳癌患者を対象に、パルボシクリブ＋レトロゾール併用投与時とプラセボ＋レトロゾール併用投与時の有効性および安全性を比較する国際、多施設共同、無作為化、二重盲検、プラセボ対照、並行群間比較、第 3 相試験である。内分泌療法未治療の ER 陽性 HER2 陰性の閉経後進行乳癌女性患者を 2：1 の割合で無作為に割り付け、パルボシクリブ（カプセル剤）とレトロゾールの併用投与、またはプラセボとレトロゾールの併用投与を行う。

【節目となる予定の時期及びその根拠】

- 安全性定期報告時：安全性情報について包括的な検討を行うため。
- OS の最終解析時：治験総括報告書の追加報告（supplementary CSR）を作成する。

	<p>【当該医薬品安全性監視活動の結果に基づいて実施される可能性のある追加の措置及びその開始の決定基準】</p> <p>節目となる時期に、以下の内容を含めた RMP の見直しを行う。</p> <ul style="list-style-type: none">・ 新たな安全性検討事項に対する医薬品安全性監視活動またはリスク最小化活動の策定要否について検討を行う。・ 現状の安全性検討事項に対するリスク最小化活動の内容変更要否について検討を行う。
--	--

3. 有効性に関する調査・試験の計画の概要

内分泌療法未治療の ER 陽性 HER2 陰性の閉経後進行乳癌患者を対象とした製造販売後臨床試験 (1)	
	「2. 医薬品安全性監視計画の概要」の項を参照。

4. リスク最小化計画の概要

通常のリスク最小化活動	
通常のリスク最小化活動の概要： 添付文書および患者向医薬品ガイドによる情報提供	
追加のリスク最小化活動	
医療従事者向け資材「医療関係者の方へのお願い イブランスカプセル及び錠の注意を要する副作用とその対策－間質性肺疾患－」の作成と提供	
	<p>【安全性検討事項】 間質性肺疾患</p> <p>【目的】 パルボシクリブの適正な使用を医療関係者に周知するため、特に注意が必要な副作用として間質性肺疾患の注意事項とその対策について記載した資材を提供し、パルボシクリブの副作用等の健康被害を最小化することを目的として行う。</p> <p>【具体的な方法】 パルボシクリブ（カプセル・錠剤）納入先に資材を提供し、資材の活用を依頼する。 企業ホームページおよびPMDAホームページへ掲載する。</p> <p>【節目となる予定の時期、実施した結果に基づき採択される可能性がある更なる措置】 節目となる予定の時期：安全性定期報告時 収集された安全性情報の検討結果から、リスク最小化策の更なる強化が必要と判断される場合は、資材の改訂、配布方法等の実施方法の改訂、追加の資材作成等を検討する。</p>
患者向け資材「乳がん治療薬イブランスカプセル及び錠 25 mg・125 mgを服用される患者さんにご家族の皆様へ」の作成と提供	
	<p>【安全性検討事項】 間質性肺疾患</p> <p>【目的】 患者やその家族が、間質性肺疾患の初期症状を理解し、早期発見し、早期受診することによりパルボシクリブの副作用の健康被害を最小化するため。</p> <p>【具体的な方法】 パルボシクリブ（カプセル・錠剤）納入先に資材を提供し、資材の活用を依頼する。 企業ホームページおよびPMDAホームページへ掲載する。</p> <p>【節目となる予定の時期、実施した結果に基づき採択される可能性がある更なる措置】 節目となる予定の時期：安全性定期報告時</p>

	収集された安全性情報の検討結果から、リスク最小化策の更なる強化が必要と判断される場合は、資材の改訂、配布方法等の実施方法の改訂、追加の資材作成等を検討する。
--	--

5. 医薬品安全性監視計画，有効性に関する調査・試験の計画及びリスク最小化計画の一覧

5.1. 医薬品安全性監視計画の一覧

通常の医薬品安全性監視活動				
副作用，文献・学会情報および外国措置報告等の収集・確認・分析に基づく安全対策の検討（および実行）				
追加の医薬品安全性監視活動				
追加の医薬品安全性監視活動の名称	節目となる症例数 ／目標症例数	節目となる 予定の時期	実施状況	報告書の 作成予定日
市販直後調査	該当なし	販売開始から6ヵ月後	終了	作成済（2018年8月提出）
製造販売後データベース調査〔骨髄抑制（好中球減少）〕	検討中	安全性定期報告時	検討中	節目となった安全性定期報告時に報告書を作成する
製造販売後データベース調査〔間質性肺疾患〕	検討中	安全性定期報告時	検討中	節目となった安全性定期報告時に報告書を作成する
製造販売後データベース調査〔肝機能障害患者での使用〕	検討中	安全性定期報告時	検討中	節目となった安全性定期報告時に報告書を作成する
内分泌療法未治療のER陽性HER2陰性の閉経後進行乳癌患者を対象とした製造販売後臨床試験（1）	666例（登録完了）	<ul style="list-style-type: none"> 安全性定期報告時 OSの最終解析時 	承認時より継続中	治験総括報告書の追加報告作成時（2022年）
内分泌療法未治療のER陽性HER2陰性の閉経後進行乳癌患者を対象とした製造販売後臨床試験（2）	第1相パート2：6例（登録完了） 第2相：42例（登録完了）	<ul style="list-style-type: none"> 安全性定期報告時 最終症例最終来院時（第1相パート2） PFSを含む有効性 	第1相パート2：終了 第2相：終了	第1相パート2：作成済（2018年11月提出） 第2相：作成

		追加解析時（第2相）		済（2019年10月提出）
内分泌療法既治療のHR陽性HER2陰性の進行乳癌患者を対象とした製造販売後臨床試験	521例（登録完了）	<ul style="list-style-type: none"> 安全性定期報告時 OSの最終解析時 	終了	作成済（2019年4月提出）

5.2. 有効性に関する調査・試験の計画の一覧

有効性に関する調査・試験の名称	節目となる症例数／目標症例数	節目となる予定の時期	実施状況	報告書の作成予定日
内分泌療法未治療のER陽性HER2陰性の閉経後進行乳癌患者を対象とした製造販売後臨床試験（1）	666例（登録完了）	OS最終解析時	承認時より継続中	<u>治験総括報告書の追加報告作成時（2022年）</u>
内分泌療法未治療のER陽性HER2陰性の閉経後進行乳癌患者を対象とした製造販売後臨床試験（2）	第1相パート2：6例（登録完了） 第2相：42例（登録完了）	最終症例最終来院時（第1相パート2） PFS含む有効性追加解析時（第2相）	第1相パート2：終了 第2相：終了	第1相パート2：作成済（2018年11月提出） 第2相：作成済（2019年10月提出）
内分泌療法既治療のHR陽性HER2陰性の進行乳癌患者を対象とした製造販売後臨床試験	521例（登録完了）	OS最終解析時	終了	作成済（2019年4月提出）

5.3. リスク最小化計画の一覧

通常のリスク最小化活動		
添付文書および患者向医薬品ガイドによる情報提供		
追加のリスク最小化活動		
追加のリスク最小化活動の名称	節目となる 予定の時期	実施状況
市販直後調査による情報提供	販売開始から6ヵ月後	終了
医療従事者向け資材「医療関係者の方へのお願い イブランスカプセル及び錠の注意を要する副作用とその対策－間質性肺疾患－」の作成と提供	安全性定期報告時	実施中
患者向け資材「乳がん治療薬イブランスカプセル及び錠 25 mg・125 mgを服用される患者さんにご家族の皆様へ」の作成と提供	安全性定期報告時	実施中