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

ファイザー株式会社

（別紙様式２）

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
提出年月日		令和 6 年 12 月 11 日	

1.1. 安全性検討事項		
【重要な特定されたリスク】	【重要な潜在的リスク】	【重要な不足情報】
骨髄抑制	精巣毒性	なし
間質性肺疾患	肝機能障害患者での使用	
	肝機能障害	
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
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
製造販売後データベース調査［骨髄抑制（好中球減少）］
製造販売後データベース調査［間質性肺疾患］
製造販売後データベース調査［肝機能障害患者での使用］
3.有効性に関する調査･試験の計画の概要
なし

↓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
通常のリスク最小化活動
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
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とご家族の皆様へ」の作成と提供

各項目の内容は RMP の本文でご確認下さい。

（別紙様式 1）

医薬品リスク管理計画書

会社名：ファイザー株式会社

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		
含量及び剤形	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： 2024 年 6 月 24 日
変更内容の概要： ①　「追加の医薬品安全性監視活動」の「製造販売後データベース調査［間質性肺疾患］」について，実施計画書を提出（添付資料） ②　「追加の医薬品安全性監視活動」の「製造販売後データベース調査［間質性肺疾患］」について，データ期間の終了日を「2024 年 11 月 30 日」に変更
変更理由： ①　「追加の医薬品安全性監視活動」の「製造販売後データベース調査［間質性肺疾患］」について，実施計画書を作成したため（添付資料） ②　症例確保の見通しが立ったため

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	
	重要な特定されたリスクとした理由： 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。 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。 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。 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。 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）
	医薬品安全性監視活動の内容及びその選択理由： 【内容】 • 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。 ➢ 製造販売後データベース調査［骨髄抑制（好中球減少）］

	【選択理由】 • 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。
	リスク最小化活動の内容及びその選択理由： 【内容】 • 通常のリスク最小化活動として，電子化された添付文書（以下「電子添文」という。）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。 【選択理由】 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。
間質性肺疾患	
	重要な特定されたリスクとした理由： 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。 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。 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。 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。 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。

	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）
	医薬品安全性監視活動の内容及びその選択理由： 【内容】 • 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。 ➢ 製造販売後データベース調査［間質性肺疾患］ 【選択理由】 • 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。
	リスク最小化活動の内容及びその選択理由： 【内容】 • 通常のリスク最小化活動として，電子添文の「警告」，「重要な基本的注意」，「特定の背景を有する患者に関する注意」，「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。 ➢ 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 25mg・125mg を服用される患者さんとご家族の皆様へ」の作成と提供 【選択理由】 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。

重要な潜在的リスク	
精巣毒性	
	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。 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，前立腺および精嚢）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。
	医薬品安全性監視活動の内容及びその選択理由： 【内容】 • 通常の医薬品安全性監視活動 【選択理由】 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。
	リスク最小化活動の内容及びその選択理由： 【内容】 • 通常のリスク最小化活動として，電子添文の「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。 【選択理由】 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。
肝機能障害患者での使用	
	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。 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。
	医薬品安全性監視活動の内容及びその選択理由：

【内容】
- 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。
  - 製造販売後データベース調査［肝機能障害患者での使用］

【選択理由】
- 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。

リスク最小化活動の内容及びその選択理由：

【内容】
- 通常のリスク最小化活動として，電子添文の「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。

【選択理由】
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。

肝機能障害

重要な潜在的リスクとした理由：
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。

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）。

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。

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。 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）
	医薬品安全性監視活動の内容及びその選択理由： 【内容】 • 通常の医薬品安全性監視活動 【選択理由】 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，電子添文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。
	リスク最小化活動の内容及びその選択理由： 【内容】 • 通常のリスク最小化活動として，電子添文の「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。 【選択理由】 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。

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

通常の医薬品安全性監視活動
通常の医薬品安全性監視活動の概要： 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
製造販売後データベース調査［骨髄抑制（好中球減少）］

【安全性検討事項】
骨髄抑制（好中球減少）

【目的】
- 本剤の製造販売後の使用実態下において，本剤（カプセル・錠剤）が投与された患者における，グレード 4 好中球減少の発現に影響を与えると考えられるリスク因子を探索する。

【実施計画】
- データベース：MID-NET®
- データ期間：2016 年 12 月 20 日～2024 年 2 月 29 日
- 調査デザイン：ネスティッド・ケース・コントロールデザイン
- 対象集団：本剤を投与した手術不能または再発乳癌患者
- ケース群：本剤処方後にグレード 4 の好中球減少（アウトカム）を発現している患者
- コントロール群：ケース群の患者との時点マッチングにより当該時点までにアウトカムを発現していない集団から抽出した患者
- 想定症例数：約 1000 例
- アウトカム定義に用いるデータ項目：
  ・CTCAE v5.0 に基づくグレード 4 の基準値未満（500/mm^3 未満）の好中球数

【実施計画の根拠】
- 臨床的背景：
  好中球減少は本剤投与により高頻度で発現する。一般的には好中球減少の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，グレードの高い好中球減少の管理は非常に重要である。グレード 4 以上の好中球減少の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。
- データベース：
  MID-NET®は好中球減少を評価する上で必要なデータかつ十分な数の本剤処方患者の取得が可能なデータベースである。
- 調査デザイン：
  グレード 4 好中球減少の発現に影響を与えると考えられるリスク因子を探索するため，ケース 1 例に対しコントロールを 3 例（マッチング比 1:3）として時点マッチングにより標本抽出するネスティッド・ケース・コントロールデザインを用いる。

	• 想定症例数： 上記デザインで調査した場合，日常診療下での真の発現割合を臨床試験における発現状況をもとに 30%，真のオッズ比を 3 と仮定したときの推定オッズ比の 2.5%点および 97.5%点は 1.65～5.47，95%信頼区間が 1 を上回る確率は 86.8%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 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。 • 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。
製造販売後データベース調査［間質性肺疾患］	
	【安全性検討事項】 間質性肺疾患 【目的】 本剤の製造販売後の使用実態下において，フルベストラントを新規に単剤投与された患者と，本剤とフルベストラントを新規に併用投与された患者の比較において，本剤の間質性肺疾患に関するリスクを評価する。 ・ 主目的： ①本剤とフルベストラント併用投与の間質性肺疾患発現の相対リスク推定 ②間質性肺疾患発現に影響を与えるリスク因子の探索 ・ 副次目的：CDK4/6 阻害剤を含む内分泌療法での間質性肺疾患発現の記述的評価 【実施計画】 • データベース：MDV データベース（EBM Provider®） • データ期間：2011 年 5 月 25 日～2024 年 11 月 30 日 • 調査デザイン：コホートデザイン • 対象集団：本剤または他の内分泌療法により新規に治療を行った手術不能または再発乳癌患者 • フルベストラント単剤投与に対する，本剤とフルベストラントの併用投与の間質性肺疾患発現の相対リスク推定のため，以下の曝露群および対照群を設定する。また，間質性肺疾患発現のリスク因子の探索は，本剤新規処方患者を対象に行う。間質性肺疾患発現の記述的評価では，本剤と他の内分泌療法との併用療法や他の内分泌療法に関する処方を新規に受けた患者からなる群を設定する。

- 曝露群：本剤とフルベストラントを併用投与として新規に処方された患者
- 対照群：本剤発売前にフルベストラントを単剤投与として新規に処方された患者

- 想定症例数：曝露群約 2000 例，対照群約 2300 例
- アウトカム定義に用いるデータ項目：
  - 間質性肺疾患：傷病コード，処置コード等を組み合わせたアウトカム定義を検討して用いる（バリデーション研究を実施して決定する）

【実施計画の根拠】

- 調査立案の背景：
  本剤承認時までの臨床試験（PALOMA-2 および PALOMA-3 試験）では間質性肺疾患関連事象の発現率は本剤群とプラセボ群で同程度であった。
  本剤の製造販売後において，因果関係の否定できない間質性肺疾患の症例が複数報告されている状況等を踏まえ，本剤の間質性肺疾患に関するリスクを評価することとした。
  対照群に対する曝露群における間質性肺疾患発現の相対リスクを推定するとともに，本剤を新規に併用投与された患者での間質性肺疾患の発現率に影響を与えるリスク因子を探索することを目的とした調査を実施する。
- 調査の方法：
  十分な数の本剤処方患者，かつ，間質性肺疾患を評価する上で必要なデータの取得が可能なデータベースである MDV データベース（EBM Provider®）を用いた製造販売後データベース調査を実施する。
- 調査デザイン：
  本剤投与の対象集団は手術不能または再発乳癌患者であることから，対象集団が同様である，フルベストラントの単剤投与を対照群としたコホートデザインを用いる。また，これらの治療選択は間質性肺疾患の発現リスクに関する患者特性で偏る可能性があるため，対照群は本剤発売前に新規処方した患者とした。
- 想定症例数：
  上記デザインで調査した場合，日常診療下での真の発現割合を臨床試験における発現状況をもとに曝露群では 1.71%，対照群では 0.85%および 0.57%（曝露群のリスク比が 2.0 および 3.0 となる仮定であり，発現が低頻度のためハザード比に近似可能）と仮定したときの推定ハザード比の 2.5%点と 97.5%点は，それぞれ 1.26～3.39 および 1.78～5.88 であった。

【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。

- 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。

製造販売後データベース調査［肝機能障害患者での使用］	
	【安全性検討事項】 肝機能障害患者での使用 【目的】 本剤の製造販売後の使用実態下において，本剤（カプセル・錠剤）を投与された肝機能障害を有する患者における，グレード 4 好中球数減少の発現頻度を評価する。 【実施計画】 • データベース：MID-NET® • データ期間：2016 年 12 月 20 日～2024 年 2 月 29 日 • 調査デザイン：コホートデザイン • 対象集団：本剤を新規に投与した手術不能または再発乳癌患者 • 曝露群：本剤新規処方患者 • 対照群：なし • 想定症例数：約 1000 例 • 共変量：ALBI スコア/グレード（肝機能障害重篤度） • アウトカム定義に用いるデータ項目： 　• グレード 4 の基準値未満（500/mm^3 未満）の好中球数 　• グレード 3-4 の基準値未満（1000/mm^3 未満）の好中球数 【実施計画の根拠】 • 調査の方法： 　MID-NET®は好中球減少を評価する上で必要なデータかつ十分な数の本剤処方患者の取得が可能なデータベースである。 • 調査デザイン： 　肝機能障害を有する本剤新規処方患者のグレード 4 好中球減少の発現頻度を評価できるコホートデザインを用いる。 • 想定症例数： 　記述疫学研究のため，2017 年 12 月 15 日から 2023 年 12 月 31 日に本剤を処方された新規処方患者を用いる。 【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本剤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。

3. 有効性に関する調査・試験の計画の概要

該当なし

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： 電子添文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	
	【安全性検討事項】 間質性肺疾患 【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。 【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。 【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。
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とご家族の皆様へ」の作成と提供	
	【安全性検討事項】 間質性肺疾患 【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。 【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。 【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。

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）］	該当なし	最終報告作成時	検討中	最終報告作成時
製造販売後データベース調査［間質性肺疾患］	該当なし	最終報告作成時	検討中	最終報告作成時
製造販売後データベース調査［肝機能障害患者での使用］	該当なし	最終報告作成時	検討中	最終報告作成時

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
該当なし				

5.3. リスク最小化計画の一覧

通常のリスク最小化活動		
電子添文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 25mg・125mg を服用される患者さんとご家族の皆様へ」の作成と提供	安全性定期報告時	実施中