

イブランスカプセル 25mg
イブランスカプセル 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
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	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		平成 29 年 10 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	間質性肺疾患	6	なし	-
		精巣毒性	7		
		肝機能障害患者での使用	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	11
追加の医薬品安全性監視活動	
市販直後調査	11
製造販売後データベース調査 [骨髄抑制 (好中球減少)]	11
製造販売後データベース調査 [間質性肺疾患]	12
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)	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 (2)	14
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	15
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)	17
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)	17
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	17

↓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	17
追加のリスク最小化活動	
市販直後調査による情報提供	17

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

平成 29 年 10 月 18 日

独立行政法人医薬品医療機器総合機構理事長 近藤 達也 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 梅田 一郎

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	2017年9月27日	薬効分類	87429
再審査期間	8年	承認番号	イブランスカプセル 25mg 22900AMX00963000 イブランスカプセル 125mg 22900AMX00964000
国際誕生日	2015年2月3日		
販売名	イブランスカプセル 25mg イブランスカプセル 125mg		
有効成分	パルボシクリブ		
含量及び剤型	1カプセル中パルボシクリブ25mg 1カプセル中パルボシクリブ125mg		
用法及び用量	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。		
効能又は効果	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			

変更の履歴

前回提出日：

該当せず

変更内容の概要：

該当せず

変更理由：

該当せず

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>本剤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本剤投与により、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、本剤+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、本剤+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">➢ 市販直後調査➢ 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"> • 市販直後調査において、販売開始直後における重篤な副作用等の発現状況を迅速に把握し、必要な安全対策を早期に講じるため。 • 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、本剤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・用量に関連する使用上の注意」、「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。 • 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"> ➤ 市販直後調査による情報提供 <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、リスクに関する理解を促すため。</p>

重要な潜在的リスク

間質性肺疾患

重要な潜在的リスクとした理由：

本剤の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。

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、PAL+LET 群および 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、PAL+FUL 群および 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。
 - 市販直後調査
 - 製造販売後データベース調査 [間質性肺疾患]

【選択理由】

- 市販直後調査において、販売開始直後における重篤な副作用等の発現状況を迅速に把握し、必要な安全対策を早期に講じるため。
- 本剤と間質性肺疾患の関連を評価するために、本剤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】

	<ul style="list-style-type: none"> • 通常のリスク最小化活動は実施しない。 • 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"> ➤ 市販直後調査による情報提供 <p>【選択理由】</p> <ul style="list-style-type: none"> • 国内外の臨床試験において、本事象の発現率が対照群と同程度であり本剤との関連が明確でないこと、および発現率も低いため、現時点での使用上の注意喚起は必要ないと判断した。製造販売後の本事象の発現状況を踏まえ使用上の注意喚起の必要性を検討する予定である。 • 追加のリスク最小化活動については医療従事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>精巣毒性</p>	
	<p>重要な潜在的リスクとした理由： 本剤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本剤を反復投与したとき、雄性生殖器（精巣、精巣上部、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、本剤投与により、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 of 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"> ➤ 市販直後調査 <p>【選択理由】</p> <p>市販直後調査において、販売開始直後における重篤な副作用等の発現状況を迅速に把握し、必要な安全対策を早期に講じるため。</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「妊婦、産婦、授乳婦等への投与」、「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。 • 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"> ➤ 市販直後調査による情報提供 <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、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

重要な潜在的リスクとした理由：

肝機能障害が本剤の 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、本剤 75 mg を単回経口投与したときの本剤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、本剤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、本剤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。
 - 市販直後調査
 - 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】

- 市販直後調査において、販売開始直後における重篤な副作用の発現状況等を迅速に把握し、必要な安全対策を早期に講じるため。
- 肝機能障害患者に対する安全性の検討を行うため、本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。

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、添付文書の「用法・用量に関連する使用上の注意」および「慎重投与」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。
 - 市販直後調査による情報提供

【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、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	
市販直後調査	
	実施期間：販売開始から6ヵ月間 評価，報告の予定時期：調査終了から2ヵ月間
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"> 本剤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，本剤が投与された患者における好中球減少（グレード4）の発現に影響を与えらるる要因（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，実施可能性の検討を行う） 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 対象コホート：本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>【実施計画の根拠】 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。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以上の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られる。</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（ただし，データベース内に含まれる本剤投与症例数に応じて節目の時期を</p>

	<p>決定する)。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】</p> <p>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"> 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。
<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】</p> <p>間質性肺疾患</p> <p>【目的】</p> <ul style="list-style-type: none"> 間質性肺疾患と本剤との関連を評価する。 <p>【実施計画】</p> <p>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）</p> <p>調査デザイン：コホートデザイン</p> <p>対象コホート：手術不能または再発乳癌患者</p> <p>曝露群：本剤使用患者</p> <p>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</p> <p>アウトカム定義に用いるデータ項目：</p> <ul style="list-style-type: none"> 間質性肺疾患患者：疾病名，胸部 X 線検査実施，治療薬処方 （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） <p>【実施計画の根拠】</p> <p>本剤と間質性肺疾患の関連を評価するために、本剤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。</p> <p>【節目となる予定の時期及びその根拠】</p> <p>安全性定期報告時（ただし、データベース内に含まれる本剤投与症例数に応じて節目の時期を決定する）。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】</p> <p>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本剤との関連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〕	
	<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：本剤使用患者 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：</p> <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） （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） <p>【実施計画の根拠】 肝機能障害患者に対する本剤の安全性の検討を行うため、肝機能検査値、本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。</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（ただし、データベース内に含まれる本剤投与症例数に応じて節目の時期を決定する）。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"> 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。
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）	
	<p>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。</p> <p>【目的】</p>

	<p>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、本剤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。</p> <p>【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、本剤＋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、本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。</p> <p>【節目となる予定の時期及びその根拠】</p> <ul style="list-style-type: none"> ・ 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。
<p>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)</p>	
	<p>国内第 1/2 相試験 (A5481010 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、第 1 相試験パート 2 については、本剤の製造販売承認後、治験実施施設にて院内採用されるまで、第 2 相試験は少なくとも PFS の評価に十分なデータが得られるまで試験を継続する。</p> <p>【目的】 第 1 相パート 2：日本人 ER 陽性 HER2 陰性閉経後進行乳癌患者に本剤とレトロゾールを併用投与した際の全般的な安全性および忍容性を評価する。 第 2 相：日本人 ER 陽性 HER2 陰性の閉経後進行乳癌患者に一次治療として本剤とレトロゾールを併用投与した際の有効性を 1 年無増悪生存率により評価する。</p> <p>【実施計画】 本試験の実施期間： <ul style="list-style-type: none"> ・ 第 1 相パート 2：2012 年 10 月～治験実施施設にて院内採用されるまでの期間 ・ 第 2 相：2014 年 6 月～少なくとも PFS 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： <ul style="list-style-type: none"> ・ 第 1 相パート 2：6 例 ・ 第 2 相：42 例 </p>

	<p>試験デザイン：第1相パート2および第2相部分は、日本人 ER 陽性 HER2 陰性の閉経後進行乳癌患者を対象に、一次治療として本剤とレトロゾールを併用投与した際の有効性および安全性を検討する、非無作為化、非盲検、単群、多施設共同、第1/2相試験である。第1相パート2および第2相部分ともに、内分泌療法未治療の日本人 ER 陽性 HER2 陰性の閉経後進行乳癌患者に本剤とレトロゾールの併用投与を行う。</p> <p>【節目となる予定の時期及びその根拠】</p> <ul style="list-style-type: none"> ・ 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。 ・ 最終症例最終来院時（第1相パート2）：治験総括報告書の追加報告（supplementary CSR）を作成する。 ・ PFS を含む有効性追加解析時（第2相）：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。
<p>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</p>	
	<p>国際共同第3相試験（A5481023 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 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。</p> <p>【目的】</p> <p>内分泌療法を受け、疾患進行を認めた HR 陽性 HER2 陰性転移性乳癌患者において、本剤＋フルベストラント（±ゴセレリン）併用投与がプラセボ＋フルベストラント（±ゴセレリン）併用投与と比較して有意に PFS を延長することを検証する。</p> <p>【実施計画】</p> <p>本試験の実施期間：2013年9月～少なくとも 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：521例（うち日本人35例）</p> <p>試験デザイン：本試験は、内分泌療法を受け、疾患進行を認めた HR 陽性 HER2 陰性転移性乳癌患者を対象に、本剤＋フルベストラント併用投与時とプラセボ＋フルベストラント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。内分泌療法既治療の HR 陽性 HER2 陰性転移性乳癌患者を2：1の割合で無作為に割り付け、本剤とフルベストラントの併用投与、またはプラセボとフルベストラントの併用投与を行う。閉経前および閉経周辺期の患者にはゴセレリンを併用投与する。</p> <p>【節目となる予定の時期及びその根拠】</p> <ul style="list-style-type: none"> ・ 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。

<ul style="list-style-type: none">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。
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)	
	「2. 医薬品安全性監視計画の概要」の項を参照。
内分泌療法既治療の ER 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	
	「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	
市販直後調査による情報提供	
	実施期間：販売開始から 6 ヶ月間 評価、報告の予定時期：調査終了から 2 ヶ月間

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

通常のリスク最小化活動				
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）				
追加のリスク最小化活動				
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	該当せず	販売開始から 6 ヶ月 後	販売開始時 より実施予 定	販売開始から 8 ヶ月以内

製造販売後データベース調査 [骨髄抑制 (好中球減少)]	該当せず	安全性定期報告時 (ただし、データベース内に含まれる本剤投与症例数に応じて節目の時期を決定する)	検討中	筋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]	該当せず	安全性定期報告時 (ただし、データベース内に含まれる本剤投与症例数に応じて節目の時期を決定する)	検討中	筋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]	該当せず	安全性定期報告時 (ただし、データベース内に含まれる本剤投与症例数に応じて節目の時期を決定する)	検討中	筋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 (2020 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 を含む有効性追加解析時 (第 2 相) 	承認時より継続中	治験総括報告書の追加報告作成時 (第 1 相パート 2 : 2018 年, 第 2 相 : 2019 年)
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 	承認時より継続中	治験総括報告書の追加報告作成時 (2018 年)

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	2020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）	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）	承認時より 継続中	2018年（第1 相パート2） 2019年（第2 相）
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	承認時より 継続中	2018年

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 ヶ月後	販売開始時より実施予定