

アドセトリス点滴静注用 50mg 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の責任は、武田薬品工業株式会社に帰属するものであり、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。

武田薬品工業株式会社

アドセトリス点滴静注用 50mg に係る 医薬品リスク管理計画書（RMP）の概要

販売名	アドセトリス点滴静注用 50mg	有効成分	ブレンツキシマブ ベドチン (遺伝子組換え)
製造販売業者	武田薬品工業株式会社	薬効分類	87429
提出年月		令和元年 12月	

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】	
末梢神経障害	4	消化管障害	13	なし	15
感染症	5	生殖毒性	14		
進行性多巣性白質脳症 (PML)	6	胸腺におけるリンパ組織枯 渇	14		
骨髄抑制	7	CYP3A4 阻害剤との相互作 用	15		
Infusion reaction	8				
腫瘍崩壊症候群	9				
Stevens-Johnson 症候群	10				
急性膵炎	10				
肝機能障害	11				
肺障害	12				

1.2 有効性に関する検討事項

なし	15 頁		
----	------	--	--

↓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	16
追加の医薬品安全性監視活動	
未治療の CD30 陽性の HL 患者における一般 使用成績調査	16
再発又は難治性の CD30 陽性の PTCL 患者及 び HL 患者（小児のみ）における特定使用成 績調査	17
未治療の進行期古典的 HL 患者を対象とした 国際共同第 3 相試験より継続する製造販売後 臨床試験（C25003 試験）	17
未治療の CD30 陽性成熟型 T 細胞リンパ腫患 者を対象とした国際共同第 3 相試験より継続 する製造販売後臨床試験（SGN35-014 試験）	18
3. 有効性に関する調査・試験の計画 の概要	
なし	19

↓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	20
追加のリスク最小化活動	
医療従事者向け資材（適正使用のための Q&A）の作成及び提供	20

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

令和元年 12 月 25 日

独立行政法人医薬品医療機器総合機構 理事長 殿

住所：大阪府中央区道修町四丁目 1 番 1 号

氏名：武田薬品工業株式会社

代表取締役社長 クリストフ ウェバー

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	2014年1月17日	薬効分類	87429
再審査期間	2014年1月17日～2024年1月16日	承認番号	22600AMX00031000
国際誕生日	2011年8月19日		
販売名	アドセトリス点滴静注用 50mg		
有効成分	ブレンツキシマブ ベドチン（遺伝子組換え）		
含量及び剤型	1バイアル中にブレンツキシマブ ベドチン（遺伝子組換え）として 55mg*を含有する。 凍結乾燥製剤（注射剤） *注射液吸引時の損失を考慮し、1バイアルから 50mg を注射するに足る量を確保するために過量充填されている。		
用法及び用量	<u>〈未治療の CD30 陽性のホジキンリンパ腫〉</u> ドキシソルビシン塩酸塩、ビンブラスチン硫酸塩及びダカルバジンとの併用において、通常、成人には、ブレンツキシマブ ベドチン（遺伝子組換え）として 2 週間に 1 回 1.2mg/kg（体重）を最大 12 回点滴静注する。なお、患者の状態に応じて適宜減量する。 <u>〈未治療の CD30 陽性の末梢性 T 細胞リンパ腫〉</u> <u>シクロホスファミド水和物、ドキシソルビシン塩酸塩及びプレドニゾロンとの併用において、通常、成人には、ブレンツキシマブ ベドチン（遺伝子組換え）として 3 週間に 1 回 1.8mg/kg（体重）を最大 8 回点滴静注する。なお、患者の状態に応じて適宜減量する。</u> <u>〈再発又は難治性の CD30 陽性のホジキンリンパ腫及び末梢性 T 細胞リンパ腫〉</u> 通常、ブレンツキシマブ ベドチン（遺伝子組換え）として 3 週間に 1 回 1.8mg/kg（体重）を点滴静注する。なお、患者の状態に応じて適宜減量する。		
効能又は効果	CD30 陽性の下記疾患： <input type="checkbox"/> ホジキンリンパ腫 <input type="checkbox"/> 末梢性 T 細胞リンパ腫		
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	<p>2018年9月21日に承認事項一部変更承認を取得。</p> <p>効能又は効果について「再発又は難治性のCD30陽性の下記疾患：ホジキンリンパ腫、未分化大細胞リンパ腫」から「CD30陽性の下記疾患：ホジキンリンパ腫、再発又は難治性の未分化大細胞リンパ腫」に変更。</p> <p>2019年12月20日に承認事項一部変更承認を取得。</p> <p>効能又は効果について「CD30陽性の下記疾患：ホジキンリンパ腫、再発又は難治性の未分化大細胞リンパ腫」から「CD30陽性の下記疾患：ホジキンリンパ腫、末梢性T細胞リンパ腫」に変更。</p> <p>「再発又は難治性のCD30陽性のホジキンリンパ腫及び末梢性T細胞リンパ腫」の小児用法及び用量追加。</p>
--------	---

変更の履歴

前回提出日

2018年9月27日

変更内容の概要：

1. 「品目の概要」において「CD30陽性の末梢性T細胞リンパ腫」に係る効能又は効果追加及び「再発又は難治性のCD30陽性のホジキンリンパ腫及び末梢性T細胞リンパ腫」の小児用法及び用量追加に関する更新及び記載整備。
2. 「1.1安全性検討事項」に未治療のCD30陽性成熟型T細胞リンパ腫患者を対象とした国際共同第3相試験（SGN35-014試験）、再発又は難治性のCD30陽性の非ホジキンリンパ腫患者を対象とした海外第2相試験（SGN35-012試験）、小児の再発又は難治性のCD30陽性のホジキンリンパ腫患者及び全身性未分化大細胞リンパ腫患者を対象とした海外第1/2相試験（C25002試験）及び国内第1相医師主導試験（BV-HLALCL試験）の結果を追記し、記載整備。
3. 「1.1安全性検討事項」の「末梢神経障害」、「骨髄抑制」及び「肺障害」の追加の医薬品監視活動として「再発又は難治性のCD30陽性の末梢性T細胞リンパ腫患者及びホジキンリンパ腫患者（小児のみ）における特定使用成績調査」を設定。
4. 「1.1安全性検討事項」の「骨髄抑制」のリスク最小化活動の内容及びその選択理由に、「未治療のCD30陽性の末梢性T細胞リンパ腫」に関する情報を追記。また、安全性検討事項の各項におけるリスク最小化活動の内容の記載整備。
5. 「2.医薬品安全性監視計画の概要」及び「5.1医薬品安全性監視計画の一覧」に追加の医薬品安全性監視活動として「再発又は難治性のCD30陽性の末梢性T細胞リンパ腫患者及びホジキンリンパ腫患者（小児のみ）における特定使用成績調査」及び「未治療のCD30陽性成熟型T細胞リンパ腫患者を対象とした国際共同第3相試験より継続する製造販売後臨床試験（SGN35-014試験）」を追加。
6. 「4.リスク最小化計画の概要」及び「5.3リスク最小化計画の一覧」の追加のリスク最小化活動の記載整備。

変更理由：

1. 「CD30陽性の末梢性T細胞リンパ腫」に係る効能又は効果及び「再発又は難治性のCD30陽性のホジキンリンパ腫及び末梢性T細胞リンパ腫」の小児用法及び用量の追加のため並びに添付文書新記載要領対応に伴う記載整備。
- 2.～5. 「CD30陽性の末梢性T細胞リンパ腫」に係る効能又は効果及び「再発又は難治性のCD30陽性のホジキンリンパ腫及び末梢性T細胞リンパ腫」の小児用法及び用量の追加のため。また、各安全性検討事項の有害事象の発現状況を最新情報に更新及び添付文書新記載要領対応等の記載整備。
6. 明確に記載するための記載整備。

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				
末梢神経障害				
重要な特定されたリスクとした理由：				
未治療の進行期古典的ホジキンリンパ腫（以下、HL）患者を対象とした国際共同第3相試験（以下、C25003試験）のアドセトリス点滴静注用50mg（以下、本剤）とドキシソルビシン塩酸塩、ビンブラスチン硫酸塩及びダカルバジン併用療法群（以下、A+AVD群）並びに未治療のCD30陽性成熟型T細胞リンパ腫患者を対象とした国際共同第3相試験（以下、SGN35-014試験）の本剤とシクロホスファミド水和物、ドキシソルビシン塩酸塩及びプレドニゾン併用療法群（以下、A+CHP群）における末梢神経障害関連有害事象〔MedDRA標準検索式（以下、SMQ）「末梢性ニューロパチー」の広域に含まれる事象（以下、同様）〕（いずれかの投与群で5%以上）の発現状況は以下のとおりである。				
	C25003試験		SGN35-014試験	
	A+AVD群 (n=662)		A+CHP群 (n=223)	
	全Grade	Grade 3以上	全Grade	Grade 3以上
末梢神経障害関連有害事象	442 (67%)	70 (11%)	117 (52%)	9 (4%)
末梢性感覚ニューロパチー	189 (29%)	33 (5%)	100 (45%)	8 (4%)
末梢性ニューロパチー	174 (26%)	28 (4%)	0	0
錯感覚	84 (13%)	0	10 (4%)	0
末梢性運動ニューロパチー	42 (6%)	14 (2%)	8 (4%)	2 (0.9%)
筋力低下	36 (5%)	2 (0.3%)	6 (3%)	0
感覚鈍麻	33 (5%)	1 (0.2%)	3 (1%)	0
成人の再発又は難治性のCD30陽性のHL患者及び全身性未分化大細胞リンパ腫（以下、sALCL）患者を対象とした海外第2相試験（以下、SG035-0003試験及びSG035-0004試験；単群）及び国内第1/2相試験（以下、TB-BC010088試験；単群）における末梢神経障害関連有害事象（いずれかの試験で5%以上）の発現状況は以下のとおりである。				
	SG035-0003及びSG035-0004試験 (n=160)		TB-BC010088試験 (n=20)	
	全Grade	Grade 3以上	全Grade	Grade 3以上
末梢神経障害関連有害事象	89 (56%)	21 (13%)	13 (65%)	0
末梢性感覚ニューロパチー	72 (45%)	16 (10%)	13 (65%)	0
末梢性運動ニューロパチー	15 (9%)	3 (2%)	1 (5%)	0
錯感覚	9 (6%)	0	0	0
また、再発又は難治性のCD30陽性の非ホジキンリンパ腫患者を対象とした海外第2相試験（以下、SGN35-012試験）の末梢性T細胞リンパ腫（以下、PTCL）患者における末梢神経障害関連有害事象の発現頻度は、49%（17/35例）〔Grade 3以上：11%（4/35例）〕であった。				
小児の再発又は難治性のCD30陽性のHL患者及びsALCL患者を対象とした海外第1/2相試験（以下、C25002試験；単群）及び国内第1相医師主導試験（以下、BV-HLALCL試験；単群）における末梢神経障害関連有害事象の発現頻度は、それぞれ33%（11/33例）〔Grade 3以上：3%（1/33例）〕及び17%（1/6例）〔Grade 3以上：なし〕であった。				
本剤の構成成分である monomethyl auristatin E（以下、MMAE）のような微小管阻害剤ではよく知られているリスクであり、臨床試験において本剤を投与された患者で高頻度に認められていることから、重要な特定されたリスクとした。				
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

再発又は難治性の CD30 陽性の PTCL 患者及び HL 患者（小児のみ）における特定使用成績調査

【選択理由】

再発又は難治性の CD30 陽性の PTCL [成人未分化大細胞リンパ腫（以下、ALCL）以外] 及び小児 HL の日本人患者における使用実態下での発現頻度及び重篤度等を確認するため。

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
添付文書の「11.1 重大な副作用」の項で注意喚起する。休薬・減量・中止規定を「7 用法及び用量に関連する注意」に、末梢神経障害のある患者を「9.1 合併症・既往歴等のある患者」に設定する。また、患者向医薬品ガイドに、主な自覚症状を記載して注意喚起する。
- ・ 追加のリスク最小化活動
医療従事者向け資料（適正使用のための Q&A）の作成及び提供を行う。

【選択理由】

医療従事者に対して臨床試験及び「再発又は難治性の CD30 陽性の HL 患者又は ALCL 患者における特定使用成績調査（全例調査）」での発現状況及び適正使用に関する情報を提供し、休薬・減量・中止の対処に関して注意を促す必要があると考えるため。

感染症

重要な特定されたリスクとした理由：

C25003 試験の A+AVD 群及び SGN35-014 試験の A+CHP 群における感染症関連有害事象 [MedDRA 器官別大分類「感染症および寄生虫症」に該当する事象（以下、同様）]（いずれかの投与群で 5%以上）の発現状況は以下のとおりである。

	C25003 試験		SGN35-014 試験	
	A+AVD 群 (n=662)		A+CHP 群 (n=223)	
	全 Grade	Grade 3 以上	全 Grade	Grade 3 以上
感染症関連有害事象	361 (55%)	116 (18%)	116 (52%)	42 (19%)
上気道感染	70 (11%)	5 (0.8%)	17 (8%)	0
肺炎	31 (5%)	18 (3%)	16 (7%)	12 (5%)
尿路感染	27 (4%)	2 (0.3%)	11 (5%)	4 (2%)

SG035-0003 試験及び SG035-0004 試験、及び TB-BC010088 試験における感染症関連有害事象 (SG035-0003 試験及び SG035-0004 試験で 5%以上又は TB-BC010088 試験で 2 例以上) の発現状況は以下のとおりである。

	SG035-0003 及び SG035-0004 試験 (n=160)		TB-BC010088 試験 (n=20)	
	全 Grade	Grade 3 以上	全 Grade	Grade 3 以上
	感染症関連有害事象	98 (61%)	14 (9%)	12 (60%)
上気道感染	49 (31%)	0	4 (20%)	0
副鼻腔炎	13 (8%)	0	0	0
気管支炎	12 (8%)	0	0	0
尿路感染	9 (6%)	3 (2%)	0	0
带状疱疹	8 (5%)	0	0	0
鼻咽頭炎	7 (4%)	0	7 (35%)	0
肺炎	5 (3%)	2 (1%)	3 (15%)	1 (5%)

なお、感染症関連有害事象のうち日和見感染*については、SG035-0003 試験及び SG035-0004

試験では13% (20/160例) [Grade 3以上: 2% (3/160例)] (2試験併合) に認められた。
TB-BC010088試験では単純ヘルペス5% (1/20例) [Grade 3以上: なし]、口腔ヘルペス5% (1/20例) [Grade 3以上: なし] 及びニューモシスチス・イロベチイ肺炎5% (1/20例) [Grade 3以上: なし] が認められた。

また、SGN35-012試験のPTCL患者における感染症関連有害事象の発現頻度は、49% (17/35例) [Grade 3以上: 20% (7/35例)] であった。

C25002試験及びBV-HLALCL試験における感染症関連有害事象の発現頻度は、それぞれ55% (18/33例) [Grade 3以上: 3% (1/33例)] 及び50% (3/6例) [Grade 3以上: なし] であった。

本剤は腫瘍細胞及び正常活性化T細胞のCD30を認識する。CD30陽性正常T細胞への本剤の結合は、免疫力を低下させ易感染状態を招く可能性がある。非臨床試験(ラット、サル)では、骨髄の細胞減少、胸腺のリンパ組織枯渇、好中球減少がみられた。

臨床試験において本剤を投与された患者で高頻度に認められており、本剤により免疫力が低下し感染症が惹起される可能性が考えられることから、重要な特定されたリスクとした。

*: アスペルギルス症、気管支肺アスペルギルス症、カンジダ症、サイトメガロウイルス感染、サイトメガロウイルス血症、単純ヘルペス、ヘルペスウイルス感染、帯状疱疹、神経合併症を伴う帯状疱疹感染、クレブシエラ性菌血症、食道カンジダ症、日和見感染、口腔カンジダ症、口腔ヘルペス、ニューモシスチス・イロベチイ肺炎

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】

日本人患者における本リスクの発現状況については、実施済みの「再発又は難治性のCD30陽性のHL患者又はALCL患者における特定使用成績調査(全例調査)」で一定の情報が得られているため、通常の医薬品安全性監視活動で監視を行う。

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

添付文書の「11.1 重大な副作用」の項で日和見感染を含めた重篤な感染症に関して注意喚起する。感染症を合併している患者を「9.1 合併症・既往歴等のある患者」に設定する。また、患者向医薬品ガイドに、主な自覚症状を記載して注意喚起する。

- ・ 追加のリスク最小化活動

医療従事者向け資料(適正使用のためのQ&A)の作成及び提供を行う。

【選択理由】

医療従事者に対して臨床試験及び「再発又は難治性のCD30陽性のHL患者又はALCL患者における特定使用成績調査(全例調査)」での発現状況及び適正使用に関する情報を提供し、本リスクの管理に関して理解を促す必要があると考えるため。

進行性多巣性白質脳症(PML)

重要な特定されたリスクとした理由:

海外臨床試験(SGN35-010試験)において、HL患者1例が本剤投与開始3週間以内にPMLを発現し、本剤投与開始90日後に死亡した。当該症例では、複数の化学療法、放射線療法及び自家造血幹細胞移植による治療歴があったが、免疫低下状態を起こすHIV感染やリツキシマブ、タクロリムス等の薬剤投与歴は認められなかった。

C25003試験のA+AVD群、SGN35-014試験のA+CHP群、SG035-0003試験及びSG035-0004試験、TB-BC010088試験、SGN35-012試験のPTCL患者、C25002試験及びBV-HLALCL試験では、PMLの報告はなかった。

海外製造販売後では2例(うち1例はPMLの疑い)報告されているが、PMLによる死亡例は認められていない。製造販売後を含む本剤の投与患者数4,000例以上に対してPML発現例は合計3例(うち死亡は1例)である(2012年8月18日時点)。

発症すると大多数が進行性経過・致命的転帰をとる予後不良の疾患*であり、本剤により免疫力が低下しPMLが惹起される可能性が考えられることから、重要な特定されたリスクとし

た。

*厚生労働科学研究費補助金 難治性疾患等政策研究事業（難治性疾患政策研究事業）プリオン病及び遅発性ウイルス感染症に関する調査研究班.進行性多巣性白質脳症（Progressive Multifocal Leukoencephalopathy：PML）診療ガイドライン 2017.

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】

本リスクは発現頻度が低いことから、通常の医薬品安全性監視活動で監視を行う。

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
添付文書の「11.1 重大な副作用」の項で注意喚起する。また、患者向医薬品ガイドに、主な自覚症状を記載して注意喚起する。
- ・ 追加のリスク最小化活動
医療従事者向け資材（適正使用のための Q&A）の作成及び提供を行う。

【選択理由】

医療従事者に対して臨床試験における発現状況及び適正使用に関する情報を提供し、本リスクの管理に関して理解を促す必要があると考えるため。

骨髄抑制

重要な特定されたリスクとした理由：

C25003 試験の A+AVD 群及び SGN35-014 試験の A+CHP 群における骨髄抑制関連有害事象 [SMQ「造血障害による血球減少症」の広域に含まれる事象（以下、同様）] のうち、主な有害事象の発現状況は以下のとおりである。

	C25003 試験		SGN35-014 試験	
	A+AVD 群 (n=662)		A+CHP 群 (n=223)	
	全 Grade	Grade 3 以上	全 Grade	Grade 3 以上
好中球減少	454 (69%)	430 (65%)	85 (38%)	77 (35%)
発熱性好中球減少症	128 (19%)	128 (19%)	41 (18%)	41 (18%)
貧血	140 (21%)	54 (8%)	46 (21%)	30 (13%)
血小板減少	30 (5%)	12 (2%)	19 (9%)	14 (6%)
リンパ球減少	17 (3%)	8 (1%)	2 (0.9%)	2 (0.9%)

SG035-0003 試験及び SG035-0004 試験並びに TB-BC010088 試験における骨髄抑制関連有害事象のうち、主な有害事象の発現状況は以下のとおりである。これらの試験で発熱性好中球減少症は認められなかった。

	SG035-0003 及び SG035-0004 試験 (n=160)		TB-BC010088 試験 (n=20)	
	全 Grade	Grade 3 以上	全 Grade	Grade 3 以上
好中球減少	34 (21%)	32 (20%)	13 (65%)	3 (15%)
貧血	15 (9%)	10 (6%)	7 (35%)	1 (5%)
血小板減少	16 (10%)	16 (10%)	3 (15%)	1 (5%)
リンパ球減少	0	0	16 (80%)	10 (50%)

また、SGN35-012 試験の PTCL 患者では骨髄抑制関連有害事象として、好中球減少 14% (5/35 例)、血小板減少及び貧血各 11% (4/35 例)、リンパ球減少及び発熱性好中球減少症各 3% (1/35 例) が認められた。

C25002 試験では骨髄抑制関連有害事象として、好中球減少 21% (7/33 例)、貧血 6% (2/33 例)、リンパ球減少 6% (2/33 例)、血小板減少 3% (1/33 例) 及び発熱性好中球減少症 3%

<p>(1/33 例) が認められた。BV-HLALCL 試験では、好中球減少 50% (3/6 例)、貧血 17% (1/6 例) 及びリンパ球減少 33% (2/6 例) が認められた。発熱性好中球減少症は認められなかった。</p> <p>非臨床の毒性試験 (ラット、サル) で骨髄抑制作用が認められており、本剤の構成成分である MMAE のような微小管阻害剤において本リスクは知られている。</p> <p>臨床試験において本剤を投与された患者で高頻度に認められており、微小管阻害剤でよく知られている事象であることから、重要な特定されたリスクとした。</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 <ol style="list-style-type: none"> 1. 未治療の CD30 陽性の HL 患者における一般使用成績調査 (好中球減少、発熱性好中球減少症) 2. 再発又は難治性の CD30 陽性の PTCL 患者及び HL 患者 (小児のみ) における特定使用成績調査 <p>【選択理由】</p> <p>C25003 試験の A+AVD 群では、好中球減少及び発熱性好中球減少症の発現頻度が、再発又は難治性の CD30 陽性の HL 患者又は sALCL 患者を対象とした本剤単独投与時の発現頻度と比較して高かったことから、使用実態下での日本人患者における本リスクのプロファイル (本剤の投与状況と好中球数のコントロール状況等) を収集・評価するため。また、再発又は難治性の CD30 陽性の PTCL (成人 ALCL 以外) 及び小児 HL の日本人患者における使用実態下での発現頻度及び重篤度等を確認するため。</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 <p>添付文書の「11.1 重大な副作用」の項で注意喚起する。定期的な血液検査の実施及び未治療の CD30 陽性の HL 患者における本剤とドキソルビシン塩酸塩、ビンブラスチン硫酸塩及びダカルバジンとの併用投与並びに未治療の CD30 陽性の PTCL 患者における本剤とシクロホスファミド水和物、ドキソルビシン塩酸塩及びプレドニゾンとの併用投与では予防投与 (一次予防) を含めた顆粒球コロニー形成刺激因子 (以下、G-CSF) 製剤の使用を考慮することを「8. 重要な基本的注意」の項に記載する。好中球減少症に関する休薬規定を「7. 用法及び用量に関連する注意」の項に設定する。また、患者向医薬品ガイドに、主な自覚症状を記載して注意喚起する。 ・ 追加のリスク最小化活動 <p>医療従事者向け資料 (適正使用のための Q&A) の作成及び提供を行う。</p> <p>【選択理由】</p> <p>医療従事者に対して臨床試験及び「再発又は難治性の CD30 陽性の HL 患者又は ALCL 患者における特定使用成績調査 (全例調査)」での発現状況及び適正使用に関する情報を提供するため。また、定期的な血液検査の実施、休薬及び未治療の CD30 陽性の HL 患者及び PTCL 患者における G-CSF 製剤の予防投与に関して理解を促す必要があると考えるため。</p> </p>
<p>Infusion reaction</p> <p>重要な特定されたリスクとした理由：</p> <p>本剤はキメラモノクローナル抗体を含む製剤であり、本リスクはモノクローナル抗体製剤における特徴的事象である。</p> <p>海外第 1 相試験 (SG035-0001 試験、SG035-0002 試験、SGN35-007 試験及び SGN35-008A 試験) ではアナフィラキシーが 2/197 例に認められている。</p> <p>C25003 試験の A+AVD 群及び SGN35-014 試験の A+CHP 群における Infusion reaction の発現状況は、以下のとおりである。</p> <hr/> <p style="text-align: center;">C25003 試験 SGN35-014 試験</p>

	A+AVD 群 (n=662)		A+CHP 群 (n=223)	
	全 Grade	Grade 3 以上	全 Grade	Grade 3 以上
<u>Infusion reaction</u>	57 (9%)	3 (0.5%)	10 (4%)	2 (0.9%)
SG035-0003 試験及び SG035-0004 試験並びに TB-BC010088 試験における <u>Infusion reaction</u> の発現状況は、以下のとおりである。				
	SG035-0003 及び SG035-0004 試験 (n=160)		TB-BC010088 試験 (n=20)	
	全 Grade	Grade 3 以上	全 Grade	Grade 3 以上
<u>Infusion reaction</u>	17 (11%)	0	0	0
SGN35-012 試験の PTCL 患者における <u>Infusion reaction</u> の発現頻度は、3% (1/35 例) であった。				
C25002 試験では <u>Infusion reaction</u> の発現頻度は、6% (2/33 例) であった。BV-HLALCL 試験では、 <u>Infusion reaction</u> (治験責任医師に <u>Infusion reaction</u> に該当すると判断された有害事象) の集計はしていない。				
モノクローナル抗体製剤において特徴的な事象であり、臨床試験において本剤を投与された患者で認められていることから、重要な特定されたリスクとした。				
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				
【選択理由】				
日本人患者における本リスクの発現状況については、実施済みの「再発又は難治性の CD30 陽性の HL 患者又は ALCL 患者における特定使用成績調査 (全例調査)」で一定の情報が得られているため、通常の医薬品安全性監視活動で監視を行う。				
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				
添付文書の「11.1 重大な副作用」及び「8.重要な基本的注意」の項で注意喚起する。また、患者向医薬品ガイドに、主な自覚症状を記載して注意喚起する。				
・ 追加のリスク最小化活動				
医療従事者向け資材 (適正使用のための Q&A) の作成及び提供を行う。				
【選択理由】				
医療従事者に対して臨床試験及び「再発又は難治性の CD30 陽性の HL 患者又は ALCL 患者における特定使用成績調査 (全例調査)」での発現状況及び適正使用に関する情報を提供し、本リスクの管理に関して理解を促す必要があると考えるため。				
腫瘍崩壊症候群				
重要な特定されたリスクとした理由：				
C25003 試験の A+AVD 群及び SGN35-014 試験の A+CHP 群における <u>腫瘍崩壊症候群</u> の発現頻度は、それぞれ 0.2% (1/662 例) 及び 0.9% (2/223 例) であった。				
SG035-0003 試験及び SG035-0004 試験では、腫瘍崩壊症候群が 0.6% (1/160 例) (2 試験併合) に認められた。当該症例では、本剤初回投与後に臨床検査結果で異常 (BUN、クレアチニン、尿酸及びリン酸の上昇及びカルシウム低下) が認められ、腫瘍崩壊症候群と診断された。対象疾患及び本剤が細胞傷害性薬剤であるという特徴から、本剤との関連が示唆された。				
SGN35-012 試験の PTCL 患者における <u>腫瘍崩壊症候群</u> の発現頻度は、6% (2/35 例) であった。				
TB-BC010088 試験、C25002 試験及び BV-HLALCL 試験では、腫瘍崩壊症候群の報告はなかった。				

<p>本剤との関連が否定できない重篤症例が報告されており、細胞傷害性薬剤であるという本剤の特徴からも想定できることから、重要な特定されたリスクとした。</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 <p>【選択理由】</p> <p>本リスクは発現頻度が低いことから、通常の医薬品安全性監視活動で監視を行う。</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 <p>添付文書の「<u>11.1 重大な副作用</u>」及び「<u>8.重要な基本的注意</u>」の項で注意喚起する。また、患者向医薬品ガイドに、主な自覚症状を記載して注意喚起する。 ・ 追加のリスク最小化活動 <p>医療従事者向け資材（適正使用のための Q&A）の作成及び提供を行う。</p> <p>【選択理由】</p> <p>医療従事者に対して臨床試験における発現状況及び適正使用に関する情報を提供し、本リスクの管理に関して理解を促す必要があると考えるため。</p> </p>
<p>Stevens-Johnson 症候群</p>
<p>重要な特定されたリスクとした理由：</p> <p>C25003 試験では、<u>A+AVD 群</u>にスティーヴンス・ジョンソン症候群が 0.2%（1/662 例）に認められた。当該事象は非重篤と判断され、本剤との関連は否定されなかった。</p> <p>SG035-0003 試験及び SG035-0004 試験では、スティーヴンス・ジョンソン症候群が 0.6%（1/160 例）（2 試験併合）に認められた。当該症例では、本剤 2 回目投与の 13 日後に口腔内及び咽頭部を含む全身性の皮疹が発現し、スティーヴンス・ジョンソン症候群と診断された。本剤及び本剤投与前 1 ヶ月以内から投与されていたナプロキセンとの関連が考えられた。</p> <p><u>SGN35-014 試験の A+CHP 群、TB-BC010088 試験、SGN35-012 試験の PTCL 患者、C25002 試験及び BV-HLALCL 試験</u>では、スティーヴンス・ジョンソン症候群の報告はなかった。</p> <p>本剤との関連が否定できない重篤症例が報告されており、致死的な転帰に至る可能性があることから、重要な特定されたリスクとした。</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 <p>【選択理由】</p> <p>本リスクは発現頻度が低いことから、通常の医薬品安全性監視活動で監視を行う。</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 <p>添付文書の「<u>11.1 重大な副作用</u>」の項で注意喚起する。また、患者向医薬品ガイドに、主な自覚症状を記載して注意喚起する。 ・ 追加のリスク最小化活動 <p>医療従事者向け資材（適正使用のための Q&A）の作成及び提供を行う。</p> <p>【選択理由】</p> <p>医療従事者に対して臨床試験における発現状況及び適正使用に関する情報を提供し、本リスクの管理に関して理解を促す必要があると考えるため。</p> </p>
<p>急性肺炎</p>

重要な特定されたリスクとした理由：

C25003 試験では、A+AVD 群に Grade 2 の急性膵炎が 0.2% (1/662 例) に認められた。当該症例は重篤と判断され、本剤との関連は否定されなかった。

SGN35-014 試験の A+CHP 群、SG035-0003 試験及び SG035-0004 試験、TB-BC010088 試験、SGN35-012 試験の PTCL 患者、C25002 試験及び BV-HLALCL 試験では、急性膵炎の報告はなかった。

その他の海外臨床試験及び海外製造販売後において急性膵炎が 12 例に認められた。12 例のうち 6 例が本剤との関連が否定されず、そのうち 5 例では 1 又は 2 回目の投与後に、残りの 1 例では 3 回目 (週 1 回投与) の投与後に認められた。また、2 回目の投与後に発現した 1 例では死因の一つとして急性膵炎があげられた (2013 年 6 月 27 日時点)。

国内製造販売後においては、本剤との関連が否定できない重篤な急性膵炎が報告されている。

本剤との関連が否定できない重篤症例が報告されており、致死的な転帰に至る可能性があることから、重要な特定されたリスクとした。

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

【選択理由】

本リスクは発現頻度が低いことから、通常の医薬品安全性監視活動で監視を行う。

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
添付文書の「11.1 重大な副作用」及び「8.重要な基本的注意」の項で注意喚起する。また、患者向医薬品ガイドに、主な自覚症状を記載して注意喚起する。
- ・ 追加のリスク最小化活動
医療従事者向け資材 (適正使用のための Q&A) の作成及び提供を行う。

【選択理由】

医療従事者に対して臨床試験における発現状況及び適正使用に関する情報を提供し、本リスクの管理に関して理解を促す必要があると考えるため。

肝機能障害

重要な特定されたリスクとした理由：

C25003 試験の A+AVD 群及び SGN35-014 試験の A+CHP 群における肝胆道系障害の有害事象 [MedDRA 器官別大分類「肝胆道系障害」に含まれる事象 (以下、同様)] 及び肝機能の臨床検査値異常の有害事象 (MedDRA 高位グループ語「肝胆道系検査」に含まれる事象) (いずれかの投与群で 5%以上) の発現状況は以下のとおりである。

	C25003 試験		SGN35-014 試験	
	A+AVD 群 (n=662)		A+CHP 群 (n=223)	
	全 Grade	Grade 3 以上	全 Grade	Grade 3 以上
肝胆道系障害	25 (4%)	9 (1%)	5 (2%)	1 (0.4%)
臨床検査				
ALT 増加	68 (10%)	22 (3%)	9 (4%)	0
AST 増加	47 (7%)	5 (0.8%)	6 (3%)	0
γ-GTP 増加	34 (5%)	13 (2%)	1 (0.4%)	0

SG035-0003 試験及び SG035-0004 試験並びに TB-BC010088 試験の肝胆道系障害の有害事象及び肝機能の臨床検査値異常の有害事象 (いずれかの試験で 5%以上) の発現状況は以下のとおりである。

	SG035-0003 及び SG035-0004 試験 (n=160)		TB-BC010088 試験 (n=20)	
	全 Grade	Grade 3 以上	全 Grade	Grade 3 以上
肝胆道系障害	2 (1%)	1 (0.6%)	0	0
臨床検査				
ALT 増加	3 (2%)	2 (1%)	5 (25%)	0
AST 増加	1 (0.6%)	0	5 (25%)	0
γ-GTP 増加	0	0	1 (5%)	0
<p>また、SGN35-012 試験の PTCL 患者では、肝胆道系障害の有害事象及び肝機能の臨床検査値異常の有害事象は認められなかった。</p> <p>C25002 試験における肝胆道系障害の有害事象は 12% (4/33 例) であり、2 例以上にみられた肝機能の臨床検査値異常の有害事象は γ-GTP 増加 6% (2/33 例) であった。また、BV-HLALCL 試験では肝胆道系の有害事象の報告はなく、2 例以上にみられた肝機能の臨床検査値異常の有害事象は ALT 増加及び AST 増加が各 33% (2/6 例) であった。</p> <p>その他の海外臨床試験及び海外製造販売後においては肝機能障害が 81 例報告された。肝不全や劇症肝炎等の重篤な肝障害も含まれ、51 例が本剤との関連が否定されず、そのうち 4 例は転帰が死亡となった (2013 年 8 月 18 日時点)。なお、投与初期 (主にサイクル 1-2 サイクル) に発現した例が多かった。</p> <p>国内製造販売後においても、本剤との関連が否定できない重篤な肝胆道系障害の有害事象が報告されている。</p> <p>本剤との関連が否定できない重篤症例が報告されており、致死的な転帰に至る可能性があることから、重要な特定されたリスクとした。</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 <p>【選択理由】</p> <p>本リスクは発現頻度が低いことから、通常の医薬品安全性監視活動で監視を行う。</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 <p>添付文書の「11.1 重大な副作用」及び「8.重要な基本的注意」の項で注意喚起する。また、患者向医薬品ガイドに、主な自覚症状を記載して注意喚起する。</p> <ul style="list-style-type: none"> 追加のリスク最小化活動 <p>医療従事者向け資料 (適正使用のための Q&A) の作成及び提供を行う。</p> <p>【選択理由】</p> <p>医療従事者に対して臨床試験における発現状況及び適正使用に関する情報を提供し、本リスクの管理に関して理解を促す必要があると考えるため。</p>				
<p>肺障害</p> <p>重要な特定されたリスクとした理由：</p> <p>海外第 1 相臨床試験では、肺障害は 4% (7/197 例) に報告され、2 例が本剤との関連が否定されず、転帰が死亡と報告された例はなかった。また、海外製造販売後等では、重篤な肺障害が 33 例報告され、10 例は転帰が死亡と報告された (2013 年 8 月 18 日時点)。</p> <p>C25003 試験の A+AVD 群では、肺障害関連有害事象として、肺臓炎 0.9% (6/662 例)、肺浸潤 0.9% (6/662 例)、呼吸不全 0.6% (4/662 例)、低酸素症 0.6% (4/662 例)、急性肺水腫 0.2% (1/662 例) 及び間質性肺疾患 0.2% (1/662 例) が認められた。また、SGN35-014 試験の A+CHP 群では、肺障害関連有害事象として肺臓炎 2% (5/223 例) が認められた。</p> <p>SG035-0003 試験及び SG035-0004 試験では、肺障害関連有害事象として、肺臓炎 2% (3/160 例)、肺障害 1% (2/160 例)、低酸素症 0.6% (1/160 例)、肺線維症 0.6% (1/160 例)、肺水</p>				

<p>腫 0.6% (1/160 例)、放射線性肺臓炎 0.6% (1/160 例) 及び呼吸不全 0.6% (1/160 例) が認められ、肺臓炎 1 例は本剤との関連が否定されなかった。呼吸不全 1 例は転帰が死亡と報告された (2 試験併合)。</p> <p><u>SGN35-012 試験の PTCL 患者では、肺障害関連有害事象が 3% (1/35 例) に認められた。</u></p> <p><u>TB-BC010088 試験、C25002 試験及び BV-HLALCL 試験</u>では、肺障害関連有害事象の報告はなかった。</p> <p>本剤との関連が否定できない重篤症例が報告されており、致死的な転帰に至る可能性があることから、重要な特定されたリスクとした。</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 ・ <u>追加の医薬品安全性監視活動</u> <p><u>再発又は難治性の CD30 陽性の PTCL 患者及び HL 患者 (小児のみ) における特定使用成績調査</u></p> <p>【選択理由】</p> <p><u>再発又は難治性の CD30 陽性の PTCL (成人 ALCL 以外) 及び小児 HL の日本人患者における使用実態下での発現頻度及び重篤度等を確認するため。</u></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 <p>添付文書の「<u>11.1 重大な副作用</u>」の項で注意喚起する。また、患者向医薬品ガイドに、主な自覚症状を記載して注意喚起する。</p> <ul style="list-style-type: none"> ・ 追加のリスク最小化活動 <p>医療従事者向け資材 (適正使用のための Q&A) の作成及び提供を行う。</p> <p>【選択理由】</p> <p>医療従事者に対して臨床試験及び「再発又は難治性の CD30 陽性の HL 患者又は ALCL 患者における特定使用成績調査 (全例調査)」での発現状況及び適正使用に関する情報を提供し、本リスクの管理に関して理解を促す必要があると考えるため。</p>

重要な潜在的リスク
<p>消化管障害</p> <p>重要な潜在的リスクとした理由：</p> <p>国内外の臨床試験及び臨床研究等では、消化管障害に該当する事象として、腸閉塞・イレウス等 0.47% (27/5,748 例)、大腸炎・腸炎・好中球減少性大腸炎等 0.35% (20/5,748 例)、消化管びらん・潰瘍・穿孔等 0.68% (39/5,748 例) が認められ、転帰が死亡となった症例もあった (2015 年 4 月 30 日時点)。</p> <p>C25003 試験では、<u>A+AVD 群にイレウス関連有害事象*が 2% (11/662 例)、腸炎関連有害事象**が 2% (11/662 例)、消化管穿孔・出血関連有害事象***が 4% (23/662 例) に認められた。</u>また、<u>SGN35-014 試験の A+CHP 群では、イレウス関連有害事象が 0.4% (1/223 例)、腸炎関連有害事象が 1% (3/223 例)、消化管穿孔・出血関連有害事象が 6% (14/223 例) に認められた。</u></p> <p><u>また、SGN35-012 試験の PTCL 患者では、消化管穿孔・出血関連有害事象が 6% (2/35 例) に認められた。イレウス関連有害事象及び腸炎関連有害事象の報告はなかった。</u></p> <p><u>C25002 試験では、イレウス関連有害事象が 3% (1/33 例) に認められた。BV-HLALCL 試験では、消化管障害に関連する有害事象の報告はなかった。</u></p> <p>国内製造販売後においてはイレウス (2 例)、消化管穿孔 (3 例)、腸炎 (2 例) が認められ、転帰が死亡となった例も報告されている (2015 年 12 月 4 日時点)。</p> <p>発現頻度が低く、本剤との関連を示唆する明確な情報は得られていないものの、病変部位が</p>

<p>消化管である場合には本剤投与で消化管穿孔、消化管出血等のリスクが増加する可能性があり、本剤のベネフィット・リスクバランスに影響を及ぼし得ることから、重要な潜在的リスクとした。</p> <p>*：SMQ「消化管の閉塞」（狭域）に含まれる事象 **：MedDRA 高位語「結腸炎（感染性を除く）」及び「消化管炎症性障害 NEC」に含まれる事象 ***：SMQ「消化管の出血」（狭域）、SMQ「消化管の穿孔」（狭域）又はSMQ「消化管の潰瘍」（狭域）に含まれる事象</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>本リスクは発現頻度が低いことから、通常の医薬品安全性監視活動で監視を行う。</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> <p>なし</p> <p>【選択理由】</p> <p>本剤との関連を示唆する明確な情報は得られておらず、現時点では特記すべき注意喚起内容はないため。新たな情報が得られた場合には適切な対応を検討する。</p>
<p>生殖毒性</p>
<p>重要な潜在的リスクとした理由：</p> <p>非臨床のラット毒性試験の結果、精巣毒性及び胚・胎児死亡が認められ、生殖毒性の可能性が示唆された。なお、ヒトの胚形成、生殖及び精子形成に対する本剤の影響は不明である。以上のことから、重要な潜在的リスクとした。</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 <p>【選択理由】</p> <p>妊婦又は妊娠している可能性のある患者並びにパートナーが妊娠する可能性のある男性患者への使用は少ないと考えられるため、通常の医薬品安全性監視活動で監視を行う。</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 <p>添付文書の「9.4 生殖能を有する者」及び「9.5 妊婦」の項にパートナーが妊娠する可能性のある男性患者の避妊に関する注意及び胎児への潜在的危険性を設定する。また、患者向医薬品ガイドにより注意喚起する。 ・ 追加のリスク最小化活動 <p>医療従事者向け資材（適正使用のための Q&A）の作成及び提供を行う。</p> <p>【選択理由】</p> <p>医療従事者に対して、適切な避妊法を用いるべき期間等の情報を提供するため。</p> </p>
<p>胸腺におけるリンパ組織枯渇</p>
<p>重要な潜在的リスクとした理由：</p> <p>非臨床の毒性試験で、胸腺におけるリンパ組織枯渇が認められた。胸腺は小児期における T 細胞の成熟の場であり、思春期で最大となり、その後急速に萎縮する。小児期の本剤投与時は、T 細胞機能低下に基づく免疫低下がリスクとなる可能性がある。</p> <p><u>C25002 試験及び BV-HLALCL 試験では、胸腺におけるリンパ組織枯渇に関連する有害事象（MedDRA 基本語の胸腺障害又は胸腺形成不全に該当する事象）の報告はなかった。</u></p> <p>以上のことから、重要な潜在的リスクとした。</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 <p>【選択理由】</p> <p>小児への使用は少ないと考えられるため、通常の医薬品安全性監視活動で監視を行う。小児に対する投与が報告された場合は情報を収集する。</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 <p>添付文書の「<u>15.2 非臨床試験に基づく情報</u>」の項に非臨床毒性試験の結果について記載する。</p> <p>【選択理由】</p> <p>医療従事者に対して適正使用に関する情報を提供する必要があると考えるため。</p>
<p>CYP3A4 阻害剤との相互作用</p>
<p>重要な潜在的リスクとした理由：</p> <p>本剤は抗体薬物複合体で、循環血中では大部分が複合体の状態であり、細胞内に<u>取り込まれた後に</u>微小管阻害剤である MMAE が遊離される。本剤を CYP3A4 の強力な阻害剤であるケトコナゾールと併用したところ (SGN35-008A 試験)、本剤の曝露量 (C_{max} 及び AUC) に変化はみられなかったが、MMAE の曝露量 (AUC) は本剤単独投与時に比べて約 34% 増加した。なお、別の臨床試験で得られた本剤の反復投与時に MMAE の曝露量が低下する結果等を考慮した結果、MMAE の曝露量 (AUC) が本剤単独投与時に比べて約 73% 増加することが推定された。</p> <p>強力な CYP3A4 阻害剤の併用による MMAE の曝露量増加に伴い、MMAE の毒性 (好中球減少症等) が発現する可能性が考えられる。</p> <p>以上のことから、本剤の重要な潜在的リスクとした。</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 <p>【選択理由】</p> <p>当該相互作用によるものと考えられる有害事象の発現は認めておらず、通常の医薬品安全性監視活動で監視を行う。</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 <p>添付文書の「<u>10.2 併用注意</u>」の項で注意喚起する。</p> <ul style="list-style-type: none"> ・ 追加のリスク最小化活動 <p>医療従事者向け資材 (適正使用のための Q&A) の作成及び提供を行う。</p> <p>【選択理由】</p> <p>医療従事者に対して適正使用に関する情報を提供する必要があると考えるため。</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： 自発報告、文献・学会情報及び外国措置情報等の収集・評価・分析を実施し、それらの結果に基づく安全対策の検討を行う。	
追加の医薬品安全性監視活動	
未治療の CD30 陽性の HL 患者における一般使用成績調査	
<p>【安全性検討事項】 骨髄抑制（好中球減少、発熱性好中球減少症）</p> <p>【目的】 日常診療の使用実態下において未治療の CD30 陽性の HL 患者に対する本剤とドキソルビシン塩酸塩、ビンブラスチン硫酸塩及びダカルバジン（以下、AVD）併用時の好中球減少及び発熱性好中球減少症の発現状況を検討する。</p> <p>【実施計画】 調査期間：2018 年 11 月～2022 年 5 月 31 日 患者登録期間：2018 年 11 月～2020 年 11 月 30 日 予定症例数：100 例（安全性解析対象集団として） 実施方法：中央登録方式にて実施する。観察期間は本剤の投与開始から 12 回投与（2 週間に 1 回投与）終了 2 週間後までの期間。なお、本剤の投与を 12 回未満で中止した場合は、投与中止 2 週間後までの期間とする。</p> <p>【実施計画の根拠】 ＜観察期間の設定根拠＞ 未治療の進行期古典的 HL 患者を対象とした国際共同第 3 相試験（C25003 試験）の本剤＋AVD 群における本剤投与開始後のサイクル別の好中球減少症、好中球数減少及び発熱性好中球減少症の発現症例数及び初回発現症例数は、全 Grade、Grade 3 以上のいずれにおいても、サイクル 1 で最も高く、サイクルが進むにつれて順次減少していた。しかし、依然としてサイクル 6（11 回投与から 12 回投与終了 2 週間後まで）において、初回発現症例数は好中球減少症が 2 例、発熱性好中球減少症が 5 例おり、Grade 3 以上の発現症例数は好中球減少症が 64 例、発熱性好中球減少症が 8 例、好中球数減少が 18 例であった。 上記より、本調査の安全性検討事項として設定した骨髄抑制（好中球減少、発熱性好中球減少症）の発現状況は、用法・用量における最大投与数である 12 回投与終了の 2 週間後まで観察する必要があると考えた。 ＜予定症例数の設定根拠＞ C25003 試験では、G-CSF 製剤を一次予防で使用した症例における発熱性好中球減少症の有害事象発現頻度は 11%、Grade 3 以上の好中球減少症の有害事象発現頻度は 29%であった。 再発又は難治性の CD30 陽性の HL 患者及び ALCL 患者を対象とした本剤の特定使用成績調査において、HL 患者における発熱性好中球減少症の有害事象発現症例数は 6 例であったことから、本調査において同様の検討を行うためには、発熱性好中球減少症の有害事象発現症例を 6 例以上収集する必要があると考える。 発熱性好中球減少症の有害事象発現頻度を 11%と仮定した場合、6 例以上の発熱性好中球減少症の有害事象発現症例を 95%以上の確率で観察するには、調査症例数として 93 例が必要となることから、100 例を設定した。なお、Grade 3 以上の好中球減少症の有害事象発現頻度を 29%と仮定した場合、100 例を収集した際、Grade 3 以上の好中球減少症を 95%以上の確率で 22 例以上観察可能と推定される。</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：安全性情報について検討を行うため。 調査終了 9 ヶ月後（報告書作成時）：登録症例全例のデータ固定後に最終集計を実施し、報告書を作成のうえ、提出する。</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、以下の内容の検討を行い、医薬品リスク管理計画書の見直しを行う。</p> <ul style="list-style-type: none"> ・発熱性好中球減少症の発現状況及び G-CSF 製剤の予防投与（一次予防）の状況を確認し、G-CSF 製剤の予防投与（一次予防）の推奨についてリスク最小化活動の変更／追加等の要否を検討する。
<p>再発又は難治性の CD30 陽性の PTCL 患者及び HL 患者（小児のみ）における特定使用成績調査</p>
<p>【安全性検討事項】</p> <p>末梢神経障害、骨髄抑制（好中球減少）、肺障害</p> <p>【目的】</p> <p>成人の再発又は難治性の CD30 陽性の PTCL 患者（ALCL を除く）及び小児の再発又は難治性の CD30 陽性の PTCL 患者及び HL 患者に対し、日常診療の使用実態下における末梢神経障害、骨髄抑制（好中球減少）、肺障害の発現状況等を検討する。</p> <p>【実施計画】</p> <p>実施期間：本剤の CD30 陽性の PTCL の効能又は効果の承認取得日～2022 年 12 月 31 日</p> <p>患者登録期間：本剤の CD30 陽性の PTCL の効能又は効果の承認取得日～2021 年 6 月 30 日 （2021 年 6 月 30 日までに本剤が投与開始された症例であっても、2021 年 7 月 1 日以降は患者登録を受け付けない。）</p> <p>予定症例数：成人 80 例及び小児 6 例（安全性解析対象集団として）</p> <p>実施方法：中央登録方式にて実施する。観察期間は本剤の投与開始から 12 ヶ月（途中中止・脱落例はその時点まで）。</p> <p>【実施計画の根拠】</p> <p><観察期間の設定根拠></p> <p>成人の再発又は難治性の CD30 陽性の HL 患者及び sALCL 患者を対象とした海外第 2 相試験（SG035-0003 試験及び SG035-0004 試験）における有害事象の初回発現時の投与サイクルを検討した結果、多くの有害事象が 16 サイクルまでに発現する傾向が認められた。また再発又は難治性の CD30 陽性の HL 患者及び ALCL 患者を対象とした特定使用成績調査においても 98.2%（660 件/672 件）の副作用が投与開始後 336 日までに発現していた。上記より本調査において安全性検討事項と設定した事象の発現状況は投与開始から 12 ヶ月で概ね観察が可能と考えた。</p> <p><予定症例数の設定根拠></p> <p>本調査で安全性検討事項として設定した事象〔末梢神経障害、骨髄抑制（好中球減少）、肺障害〕のうち、再発又は難治性の CD30 陽性の HL 患者及び ALCL 患者を対象とした特定使用成績調査において最も発現頻度が低かった有害事象は、発熱性好中球減少症（3.87%）であった。したがって、これらの事象を少なくとも 1 例、95%以上の確率で観察するためには 76 例必要となるため、成人の調査収集症例数を 80 例と設定した。小児の再発又は難治性の HL 患者及び PTCL 患者の症例数を年間 10 例程度と推察し、調査期間、アドセトリスの処方予測等を勘案し小児の予定症例数を 6 例と設定した。</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：安全性情報について包括的な検討を行うため。</p> <p>報告書作成時：調査対象症例のデータ固定後に最終集計を実施し、報告書を作成のうえ、提出する。</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の見直しを行う。</p> <ul style="list-style-type: none"> ・末梢神経障害、骨髄抑制（好中球減少）、肺障害について新たな情報が得られた場合には、リスク最小化計画の変更の要否を検討する。
<p>未治療の進行期古典的 HL 患者を対象とした国際共同第 3 相試験より継続する製造販売後臨床試験（C25003 試験）</p>

未治療の CD30 陽性の HL の効能又は効果に関する製造販売承認日以降は、国際共同第 3 相試験を製造販売後臨床試験と読み替えて試験を継続する。

【目的】

- ・進行期古典的 HL のフロントライン治療において、本剤及び AVD（ドキソルビシン塩酸塩、ビンブラスチン硫酸塩、ダカルバジン。以下 A+AVD）併用療法と ABVD（ドキソルビシン塩酸塩、ブレオマイシン硫酸塩、ビンブラスチン硫酸塩、ダカルバジン）療法で得られた修正無増悪生存期間（mPFS）を比較する。
- ・A+AVD 療法が ABVD 療法と比較して全生存期間（OS）を延長するか検討する。

【実施計画】

実施期間：2012 年 11 月～2026 年 11 月（予定）

計画被験者数：約 1,240 例

登録症例数：1,334 例（日本人 23 例を含む）

【実施計画の根拠】

本試験は、進行期古典的 HL 患者を対象として、A+AVD 併用療法の mPFS とフロントライン治療である ABVD 療法の mPFS を比較することを目的としている。本試験の主目的は達成されたが、OS が延長するか検討するため試験を継続中であり、本試験を製造販売後臨床試験として継続する。

【節目となる予定の時期及びその根拠】

再審査申請時

最終解析実施時：OS の最終解析は、112 件の死亡がみられた時点で実施する。

【当該臨床試験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】

必要に応じて、医薬品リスク管理計画の見直しを行う。

未治療の CD30 陽性成熟型 T 細胞リンパ腫患者を対象とした国際共同第 3 相試験より継続する製造販売後臨床試験（SGN35-014 試験）

CD30 陽性の PTCL の効能又は効果に関する製造販売承認日以降は、国際共同第 3 相試験を製造販売後臨床試験と読み替えて試験を継続する。

【目的】

- ・中央判定委員会の判定による無増悪生存期間（PFS）を、本剤及び CHP（シクロホスファミド水和物、ドキソルビシン塩酸塩及びプレドニゾン。以下、A+CHP）併用療法群と CHOP（シクロホスファミド水和物、ドキソルビシン塩酸塩、ビンクリスチン硫酸塩及びプレドニゾン）併用療法群の 2 群間で比較する。
- ・全生存期間（OS）を A+CHP 併用療法群と CHOP 併用療法群の 2 群間で比較する。

【実施計画】

実施期間：2013 年 1 月～終了時期未定

計画被験者数：約 450 例

登録症例数：452 例（日本人 43 例を含む）

【実施計画の根拠】

本試験は、未治療の CD30 陽性成熟型 T 細胞リンパ腫患者を対象として、A+CHP 併用療法の PFS と CHOP 療法の PFS を比較することを目的としている。本試験の主目的は達成されたが、OS の追跡調査を継続中であり、本試験を製造販売後臨床試験として継続する。

【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。

最終解析実施時

【当該臨床試験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】

必要に応じて、医薬品リスク管理計画の見直しを行う。

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： 添付文書及び患者向医薬品ガイドにより情報提供及び注意喚起を行う。	
追加のリスク最小化活動	
医療従事者向け資材（適正使用のための Q&A）の作成及び提供	
<p>【安全性検討事項】 末梢神経障害、感染症、進行性多巣性白質脳症（PML）、骨髄抑制、Infusion reaction、腫瘍崩壊症候群、Stevens-Johnson 症候群、急性膵炎、肝機能障害、肺障害、生殖毒性、CYP3A4 阻害剤との相互作用</p> <p>【目的】 各安全性検討事項に関する臨床試験及び「再発又は難治性の CD30 陽性の HL 患者又は ALCL 患者における特定使用成績調査（全例調査）」での発現状況、発現症例の概要等の包括的安全性情報を提供し、各項目に関する注意の理解を促す。</p> <p>【具体的な方法】</p> <ul style="list-style-type: none"> ・ 納入時に医薬情報担当者が提供、説明する。 ・ 企業のウェブサイト及び <u>PMDA のホームページ</u> に掲載する。 <p>【節目となる予定の時期及び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】 安全性定期報告時に上記安全性検討事項の発現状況を確認する。<u>本結果から、リスク最小化活動の更なる強化が必要と判断される場合、新たな安全性検討事項又は現在の安全性検討事項において新たに注意すべき内容が認められた場合には本資材の改訂を検討する。</u></p> <p>報告の予定時期：安全性定期報告時</p>	

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				
自発報告、文献・学会情報及び外国措置情報等の収集・評価・分析を実施し、それらの結果に基づく安全対策を検討し、実行する。				
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	該当せず	販売開始6ヵ月後	終了	作成済（2014年12月提出）
未治療のCD30陽性のHL患者における一般使用成績調査	100例／100例	安全性定期報告時	実施中	調査終了9ヵ月後（報告書作成時）
		調査終了9ヵ月後（報告書作成時）		
再発又は難治性のCD30陽性のHL患者又はALCL患者における特定使用成績調査（全例調査）	140例／140例	安全性定期報告時	終了	作成済（中間報告書：2015年5月提出）
		調査開始後1年（中間集計）		
		調査終了時（最終集計）		
<u>再発又は難治性のCD30陽性のPTCL患者及びHL患者（小児のみ）における特定使用成績調査</u>	成人 80例／80例 小児 6例／6例	安全性定期報告時	「CD30陽性のPTCL」の効能又は効果取得後に実施予定	報告書作成時（2023年12月予定）
		報告書作成時		
未治療の進行期古典的HL患者を対象とした国際共同第3相試験より継続する製造販売後臨床試験（C25003試験）	1,334例／約1,240例	再審査申請時	実施中	再審査期間満了（2024年1月）から3ヵ月以内
		最終解析実施時（112例の死亡がみられた時点）		最終解析報告書作成時

未治療の CD30 陽性成熟型 T 細胞リンパ腫患者を対象とした国際共同第 3 相試験より継続する製造販売後臨床試験 (SGN35-014 試験)	452 例 / 約 450 例	安全性定期報告時	実施中	最終解析報告書作成時 (2021 年 8 月予定)
		最終解析実施時		

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
再発又は難治性の CD30 陽性の HL 又は ALCL 患者における特定使用成績調査 (全例調査)	140 例 / 140 例	安全性定期報告時	終了	
		調査開始後 1 年 (中間集計)		作成済 (中間報告書: 2015 年 5 月提出)
		調査終了時 (最終集計)		作成済 (最終報告書: 2018 年 3 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		
添付文書及び患者向医薬品ガイドにより情報提供及び注意喚起を行う。		
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	終了
医療従事者向け資材 (適正使用のための Q&A) の作成及び提供	安全性定期報告時	実施中*

*再発又は難治性の CD30 陽性の HL 又は ALCL 患者においては、医薬品リスク管理計画作成以前より開始