

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

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 |
| 提出年月日 | | 令和 7 年 11 月 12 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】 |
|---------------------|------------------|-----------|
| 末梢神経障害 | 消化管障害 | なし |
| 感染症 | 生殖毒性 | |
| 進行性多巣性白質脳症（PML） | 胸腺におけるリンパ組織枯渇 | |
| 骨髄抑制 | CYP3A4 阻害剤との相互作用 | |
| 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 | | |

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 |
| 未治療の CD30 陽性の HL 患者（小児）における 特定使用成績調査 |
| 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（適正使用のための Q&A） の作成及び提供 |

各項目の内容は RMP の本文でご確認下さい。

医薬品リスク管理計画書

会社名：武田薬品工業株式会社

| 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 | ①2014年1月17日～2024年1月16日 ②2022年5月26日～2028年5月26日（「未治療のCD30陽性のホジキンリンパ腫」の小児用法及び用量） ③2023年11月24日～2029年9月23日（「再発又は難治性のCD30陽性の皮膚T細胞リンパ腫」の効能又は効果） | 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） | | |
| 含量及び剤形 | 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 | 〈未治療の CD30 陽性のホジキンリンパ腫〉 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において、通常、ブレンツキシマブ ベドチン（遺伝子組換え）として以下の用量を 2 週間に 1 回、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。 ・成人には、1 回 1.2mg/kg（体重） ・小児には、1 回 48mg/m ² （体表面積） 〈未治療の CD30 陽性の末梢性 T 細胞リンパ腫〉 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。 〈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〉 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。 〈再発又は難治性の CD30 陽性の皮膚 T 細胞リンパ腫〉 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： ○ホジキンリンパ腫 ○末梢性 T 細胞リンパ腫 ○再発又は難治性の皮膚 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>1. 2018 年 9 月 21 日に承認事項一部変更承認を取得。 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>2. 2019 年 12 月 20 日に承認事項一部変更承認を取得。 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。 「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> <p>3. 2022 年 5 月 26 日に承認事項一部変更承認を取得。 「未治療の CD30 陽性のホジキンリンパ腫」の小児用法及び用量追加。</p> <p>4. 2023 年 11 月 24 日に承認事項一部変更承認を取得。 「再発又は難治性の CD30 陽性の皮膚 T 細胞リンパ腫」の効能又は効果追加。</p> <p>5. 2025 年 6 月 11 日に再審査結果通知を受領。 CD30 陽性の下記疾患： 「ホジキンリンパ腫」及び「末梢性 T 細胞リンパ腫」。ただし「未治療の CD30 陽性のホジキンリンパ腫」の小児用法及び用量を除く。</p> |

| 変更の履歴 |
|---|
| <p>前回提出日</p> <p>令和 7 年 6 月 24 日</p> |
| <p>変更内容の概要：</p> <p>「2. 医薬品安全性監視計画の概要」の「追加の医薬品安全性監視活動」において、「未治療の CD30 陽性の HL 患者（小児）における特定使用成績調査」の実施計画書の改訂版（第 3 版）の提出（添付資料）。</p> |
| <p>変更理由：</p> <p>以下の理由により「未治療の CD30 陽性の HL 患者（小児）における特定使用成績調査」の実施計画書を改訂するため。</p> <ul style="list-style-type: none"> ・「未治療の CD30 陽性の HL 患者（小児）における特定使用成績調査」の実施計画書の別紙（製造販売後調査等業務のための組織体制図）を提出するため。 ・受託会社の社名の変更及び受託会社の PMS モニタリング受託業務事業が譲渡されたため（軽微変更）。 |

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 | | | | |
| <p>重要な特定されたリスクとした理由：</p> <p>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、A+AVD）併用療法群並びに未治療の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。</p> | | | | |
| | C25003 試験 A+AVD 併用療法群 (n=662) | | SGN35-014 試験 A+CHP 併用療法群 (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 |
| <p>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。</p> | | | | |
| | 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 |
| <p>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。</p> <p>小児の未治療のCD30陽性の進行期古典的HL患者を対象としたA+AVD併用療法の国際共同第1/2相試験（以下、C25004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、24%（14/59例）〔Grade 3以上：なし〕であった。</p> <p>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。</p> <p>再発又は難治性のCD30陽性の皮膚T細胞リンパ腫患者を対象とした海外第3相試験（以下、C25001試験）の本剤群及び国内第2相医師主導試験（以下、SGN-35-OU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67%（44/66例）〔Grade 3以上：9%（6/66例）〕及び81%（13/16例）〔Grade 3以上：19%（3/16例）〕であった。</p> | | | | |

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

未治療の CD30 陽性の HL 患者（小児）における特定使用成績調査

【選択理由】

小児 HL の日本人患者、並びに未治療の CD30 陽性の小児 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

電子添文の「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、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 併用療法群及び SGN35-014 試験の A+CHP 併用療法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 A+AVD 併用療法群 (n=662) | | SGN35-014 試験 A+CHP 併用療法群 (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%) | 3 (15%) |
| 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%) |
| <p>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。</p> <p>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。</p> <p>C25004 試験における感染症関連有害事象の発現頻度は、58% (34/59 例) [Grade 3 以上：8% (5/59 例)] であった。</p> <p>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。</p> <p>C25001 試験の本剤群及び SGN-35-OU 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 44% (29/66 例) [Grade 3 以上：15% (10/66 例)] 及び 56% (9/16 例) [Grade 3 以上：6% (1/16 例)] であった。</p> <p>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、骨髓の細胞減少、胸腺のリンパ組織枯渇、好中球減少がみられた。</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、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。</p> <p>*：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、带状疱疹、神経合併症を伴う带状疱疹感染、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</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>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。</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>電子添文の「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 <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> | | | | |
| 進行性多巣性白質脳症（PML） | | | | |
| <p>重要な特定されたリスクとした理由：</p> <p>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。</p> | | | | |

| | | | | | |
|---|--------|---|---|----------|----------|
| | リンパ球減少 | 0 | 0 | 16 (80%) | 10 (50%) |
| <p>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。</p> <p>C25004 試験では骨髄抑制関連有害事象として、好中球減少 88% (52/59 例)、貧血 24% (14/59 例)、発熱性好中球減少症 17% (10/59 例)、リンパ球減少 15% (9/59 例) 及び血小板減少 3% (2/59 例) が認められた。</p> <p>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% (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>C25001 試験の本剤群では骨髄抑制関連有害事象として、好中球減少 9% (6/66 例)、貧血 5% (3/66 例) 及び血小板減少 2% (1/66 例) 等が認められた。リンパ球減少及び発熱性好中球減少症は認められなかった。SGN-35-OU 試験では、好中球減少及び血小板減少各 6% (1/16 例) 等が認められた。貧血、リンパ球減少及び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 <p>未治療の CD30 陽性の HL 患者（小児）における特定使用成績調査</p> <p>【選択理由】</p> <p>C25003 試験の A+AVD 併用療法群では、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、未治療の CD30 陽性の小児 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>電子添文の「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成人の未治療の 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ロ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。</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> | | | | | |
| Infusion reaction | | | | | |

重要な特定されたリスクとした理由：

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。

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。

C25003試験のA+AVD併用療法群及びSGN35-014試験のA+CHP併用療法群におけるInfusion reactionの発現状況は、以下のとおりである。

| | C25003 試験 A+AVD 併用療法群 (n=662) | | SGN35-014 試験 A+CHP 併用療法群 (n=223) | |
|-------------------|-------------------------------------|------------|--|------------|
| | 全 Grade | Grade 3 以上 | 全 Grade | Grade 3 以上 |
| Infusion reaction | 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Infusion reaction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 |
| Infusion reaction | 17 (11%) | 0 | 0 | 0 |

SGN35-012試験のPTCL患者におけるInfusion reactionの発現頻度は、3%（1/35例）であった。

C25004試験におけるInfusion reactionの発現頻度は、8%（5/59例）であった。

C25002試験ではInfusion reactionの発現頻度は、6%（2/33例）であった。BV-HLALCL試験では、Infusion reaction（治験責任医師にInfusion reactionに該当すると判断された有害事象）の集計はしていない。

C25001試験の本剤群ではInfusion reactionの発現頻度は、14%（9/66例）であった。SGN-35-OU試験では、Infusion reaction（治験責任医師にInfusion reaction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

電子添文の「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 | |
|---------------------|---|
| | <p>重要な特定されたリスクとした理由：</p> <p>C25003 試験の A+AVD 併用療法群及び SGN35-014 試験の A+CHP 併用療法群における腫瘍崩壊症候群の発現頻度は、それぞれ 0.2%（1/662 例）及び 0.9%（2/223 例）であった。</p> <p>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。</p> <p>SGN35-012 試験の PTCL 患者における腫瘍崩壊症候群の発現頻度は、6%（2/35 例）であった。</p> <p>TB-BC010088 試験、C25004 試験、C25002 試験、BV-HLALCL 試験、C25001 試験及び SGN-35-OU 試験では、腫瘍崩壊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、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>電子添文の「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 <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> |
| Stevens-Johnson 症候群 | |
| | <p>重要な特定されたリスクとした理由：</p> <p>C25003 試験では、A+AVD 併用療法群にスティーヴンス・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>SGN35-014 試験の A+CHP 併用療法群、TB-BC010088 試験、SGN35-012 試験の PTCL 患者、C25004 試験、C25002 試験、BV-HLALCL 試験、C25001 試験及び SGN-35-OU 試験では、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 電子添文の「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。 <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> | | | | |
| 急性膵炎 | | | | | |
| | <p>重要な特定されたリスクとした理由：</p> <p>C25003 試験では、A+AVD 併用療法群に 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。</p> <p>SGN35-014 試験の A+CHP 併用療法群、SG035-0003 試験及び SG035-0004 試験、TB-BC010088 試験、SGN35-012 試験の PTCL 患者、C25004 試験、C25002 試験、BV-HLALCL 試験、C25001 試験及び SGN-35-OU 試験では、急性膵炎の報告はなかった。</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）。</p> <p>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。</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 電子添文の「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。 <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> | | | | |
| 肝機能障害 | | | | | |
| | <p>重要な特定されたリスクとした理由：</p> <p>C25003 試験の A+AVD 併用療法群及び SGN35-014 試験の A+CHP 併用療法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。</p> <table border="1" data-bbox="256 2011 1361 2089"> <tr> <td>C25003 試験</td><td>SGN35-014 試験</td></tr> <tr> <td>A+AVD 併用療法群</td><td>A+CHP 併用療法群</td></tr> </table> | C25003 試験 | SGN35-014 試験 | A+AVD 併用療法群 | A+CHP 併用療法群 |
| C25003 試験 | SGN35-014 試験 | | | | |
| A+AVD 併用療法群 | A+CHP 併用療法群 | | | | |

| | (n=662) | | (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 |

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。

C25004 試験における肝胆道系障害の有害事象は 3% (2/59 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 ALT 増加が 5.1% (3/59 例)、AST 増加及び γ-GTP 増加が各 3% (2/59 例) であった。

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。

C25001 試験における肝胆道系障害の有害事象は 3% (2/66 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 ALT 増加が 5% (3/66 例) であった。SGN-35-OU 試験における肝胆道系障害の有害事象は 19% (3/16 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 増加が 13% (2/16 例) であった。

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。

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。

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

電子添文の「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>・追加のリスク最小化活動</p> <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> |
| 肺障害 | |
| | <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 併用療法群では、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 併用療法群では、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>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。</p> <p>C25004 試験では、肺障害関連有害事象として、急性呼吸窮迫症候群及び低酸素症が各 2%（1/59 例）に認められた。</p> <p>SGN-35-OU 試験では、肺障害関連有害事象として、肺毒性が 6%（1/16 例）に認められた。</p> <p>TB-BC010088 試験、C25002 試験、BV-HLALCL 試験及び C25001 試験では、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 ・追加の医薬品安全性監視活動 <p>未治療の CD30 陽性の HL 患者（小児）における特定使用成績調査</p> <p>【選択理由】</p> <p>未治療の CD30 陽性の小児 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>電子添文の「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。</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

| 消化管障害 | |
|-------|---|
| | <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、A+AVD 併用療法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。また、SGN35-014 試験の A+CHP 併用療法群では、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。</p> <p>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。</p> <p>C25004 試験では、イレウス関連有害事象、腸炎関連有害事象及び消化管穿孔・出血関連有害事象が各 2% (1/59 例) に認められた。</p> <p>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。</p> <p>C25001 試験では、消化管穿孔・出血関連有害事象が 3% (2/66 例)、腸炎関連有害事象が 2% (1/66 例) に認められた。イレウス関連有害事象の報告はなかった。SGN-35-OU 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。</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> |
| 生殖毒性 | |
| | <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 電子添文の「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 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>【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> |
| 胸腺におけるリンパ組織枯渇 | |
| | <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>C25004 試験、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。</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"> ・ 通常のリスク最小化活動 <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 電子添文の「15.2 非臨床試験に基づく情報」の項に非臨床毒性試験の結果について記載する。 <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> |
| CYP3A4 阻害剤との相互作用 | |
| | <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、細胞内に取り込まれた後に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"> ・ 通常のリスク最小化活動 |

| | |
|--|--|
| | <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 電子添文の「10.2 併用注意」の項で注意喚起する。 ・ 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。 <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 | |
| なし | |

1.2 有効性に関する検討事項

| |
|----|
| 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 | |
|---|--|
| <p>通常 of 医薬品安全性監視活動 of 概要：</p> <p>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 of 検討を行う。</p> | |
| 追加 of 医薬品安全性監視活動 | |
| 未治療 of CD30 陽性 of HL 患者（小児）における特定使用成績調査 | |
| | <p>【安全性検討事項】</p> <p>骨髄抑制（好中球減少、発熱性好中球減少症）、末梢神経障害、及び肺障害</p> <p>【目的】</p> <p>日常診療 of 使用実態下において小児 of 未治療 of CD30 陽性 of HL 患者に対する A+AVD 併用時 of 骨髄抑制（好中球減少、発熱性好中球減少症）、末梢神経障害、及び肺障害 of 発現状況を検討する。</p> <p>【実施計画】</p> <p>調査期間：未治療 of HL of 小児患者に対する適応追加 of 承認取得日～登録された全症例 of 調査票再調査が終了するまで（想定時期：2027 年 7 月 31 日）</p> <p>患者登録期間：未治療 of HL of 小児患者に対する適応追加 of 承認取得日～2026 年 7 月 31 日^{注）}</p> <p>注）2026 年 7 月 31 日までに本剤が処方された症例であっても、2026 年 8 月 1 日以降は患者登録を受け付けない。</p> <p>予定症例数：8 例（登録例数として）</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 of 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 of 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 of 根拠】</p> <p><観察期間 of 設定根拠></p> <p>C25004 試験では、本剤投与開始後 of サイクルごと of 発現例数及び初回発現例数等は、骨髄抑制関連有害事象では好中球減少症及び好中球数減少がサイクル 4 までに、末梢神経障害関連有害事象ではサイクル 2、サイクル 3 に多くみられたが、いずれ of 事象もサイクル 6 までの全期間を通じて発現がみられた。肺障害関連有害事象は、サイクル 1 とサイクル 4 で発現がみられた。上記より、本調査において、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）、末梢神経障害、及び肺障害 of 発現状況は、本剤 of 用法・用量における最大投与数である 12 回投与 of 終了 2 週間後まで観察する必要があると判断した。</p> <p><予定症例数 of 設定根拠></p> <p>本調査 of 対象となる未治療 of 小児 HL 患者 of 推定患者数は年間 20 例程度である。調査期間、A+AVD 併用療法 of 処方予測等を勘案し予定症例数を 8 例と設定した。</p> <p>【節目となる予定 of 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 of データ固定後に最終集計を実施し、報告書を作成 of うえ、提出する。</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のある追加 of 措置及びその開始 of 決定基準】</p> <p>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 of 見直しを行う。</p> <ul style="list-style-type: none"> ・骨髄抑制（好中球減少、発熱性好中球減少症）、末梢神経障害、及び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 of 変更 of 要否を検討する。 |

3. 有効性に関する調査・試験の計画の概要

| |
|----|
| 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】</p> <p>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】</p> <p>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 PMDA のホームページに掲載する。 <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】</p> <p>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。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。</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 |
| 未治療の CD30 陽性の HL 患者（小児）における特定使用成績調査 | 8 例／8 例 | 安全性定期報告時 | 実施中 | |
| | | 報告書作成時 | | 報告書作成時 （2028 年 5 月予定） |

5.2 有効性に関する調査・試験の計画の一覧

| |
|----|
| 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 |
| 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 |