アドセトリス点滴静注用50mg
に関する資料

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

目次

1.5 起原又は発見の経緯及び開発の経緯 2
1.5.1 承認申請の経緯 2
1.5.2 疾患の病態及び治療 2
1.5.2.1 CTCL の病態及び症状 2
1.5.2.2 CTCL の治療 3
1.5.3 開発の経緯 4
1.5.3.1 CTCL の臨床試験 4
1.5.3.2 C25001 試験 4
1.5.3.3 SGN-35-OU 試験 5
1.5.3.4 申請効能以外で現在開発中の試験の概略 6
1.5.4 予定する効能又は効果、用法及び用量 6
1.5.5 治験相談等の経緯 7
1.5.6 本剤の特徴及び有用性 7
1.5.7 参考文献 9

表

表 1.5.2-1　CTCL の病型 3
表 1.5.3-1　開発の経緯 4
表 1.5.4-1　効能又は効果、用法及び用量 7

1.5 起原又は発見の経緯及び開発の経緯

1.5.1 承認申請の経緯

ブレンツキシマブ　ベドチン（以下、本剤）は、微小管阻害剤のモノメチルアウリスタチン E（MMAE）に、細胞表面マーカーCD30 を標的とした抗体（抗 CD30 モノクローナル抗体）を酵素で切断されるリンカーを介して結合させた抗体薬物複合体（ADC）である。本剤は、CD30 を発現する腫瘍細胞に結合し、ADC-CD30 複合体として選択的に細胞内に取り込まれた後、MMAE を放出する。MMAE は、細胞内でチューブリンに結合して微小管ネットワークを崩壊させ細胞周期の停止を促し、CD30 発現細胞のアポトーシスを誘導することにより抗腫瘍活性を示す[1]。

CD30 は、腫瘍壊死因子受容体（TNF-R）スーパーファミリーに属する膜貫通型の糖蛋白受容体であり、活性化 T 細胞の表面の他、造血系の様々な細胞に発現し、細胞死及び細胞増殖の両方に関与しているものと考えられている。CD30 は、皮膚 T 細胞リンパ腫（CTCL）を含むリンパ増殖性疾患の細胞表面に発現が認められるが、正常細胞での発現はごくわずかである。本剤は、細胞表面に CD30 抗原を発現している腫瘍細胞に対して、細胞障害性薬剤を特異的に腫瘍細胞内に到達させるよう設計されていることから、細胞選択性が高く、非選択的な細胞障害性薬剤が標的細胞以外に及ぼす毒性が抑えられることにより、化学療法よりも優れた治療効果を発揮できる可能性がある。

これらの薬理作用に基づき、CD30 陽性の悪性腫瘍に対する治療薬として本剤の開発を進め、国内では 2014 年 1 月に再発又は難治性の CD30 陽性のホジキンリンパ腫（HL）及び未分化大細胞リンパ腫（ALCL）の成人患者に対する製造販売承認を取得した。その後、2018 年 9 月に未治療の CD30 陽性の HL 成人患者、2019 年 12 月に未治療及び再発又は難治性の CD30 陽性の末梢性 T 細胞リンパ腫（PTCL）成人患者に対する製造販売承認を取得し適応を拡大した。また、小児に対する開発も進めており、2019 年 12 月に再発又は難治性の CD30 陽性の HL 及び PTCL 小児患者、2022 年 5 月に未治療の CD30 陽性の HL 小児患者に対する製造販売承認を取得した。

本申請は、成人に対する「再発又は難治性の CD30 陽性の皮膚 T 細胞リンパ腫」の適応追加に係る医薬品製造販売承認事項一部変更承認申請（以下、一変申請）である。

1.5.2 疾患の病態及び治療

1.5.2.1 CTCL の病態及び症状

CTCL は、皮膚に浸潤する成熟した胸腺後 T 細胞のクローン増殖によって特徴付けられる、希少かつ多様な疾患群である。皮膚リンパ腫診療ガイドライン 2020[2]の分類では、世界保健機関（WHO）分類改訂第 4 版に基づき、CTCL の病型として菌状息肉症（MF）及びセザリー症候群（SS）、並びに原発性皮膚未分化大細胞リンパ腫（pcALCL）及びリンパ腫様丘疹症（LyP）を含む原発性皮膚 CD30 陽性リンパ増殖異常症等が含まれる（表 1.5.2-1）。

表 1.5.2-1　CTCL の病型

・菌状息肉症（Mycosis fungoides：MF）
・菌状息肉症のバリアントと亜型
- 毛方向性菌状息肉症（Folliculotropic MF）
- パジェット様細網症（Pagetoid reticulosis）
- 肉芽腫様弛緩皮膚（Granulomatous slack skin）
・セザリー症候群（Sézary syndrome）
・原発性皮膚 CD30 陽性リンパ増殖異常症（Primary cutaneous CD30＋ T-cell lymphoproliferative disorders）
- 原発性皮膚未分化大細胞リンパ腫（Primary cutaneous anaplastic large cell lymphoma：pcALCL）
- リンパ腫様丘疹症（Lymphomatoid papulosis）
・重症型蚊刺アレルギー（Severe mosquito bite allergy）
・原発性皮膚 γδT 細胞リンパ腫（Primary cutaneous γδT-cell lymphma）
・原発性皮膚 CD8 陽性進行性表皮向性細胞傷害性 T 細胞リンパ腫（Primary cutaneous CD8＋ aggressive epidermotropic cytotoxic T-cell lymphoma）
・原発性皮膚末端型 CD8 陽性 T 細胞リンパ腫(a)（Primary cutaneous acral CD8＋ T-cell lymphoma）
・原発性皮膚 CD4 陽性小型・中型 T 細胞リンパ増殖異常症(a)（Primary cutaneous CD4＋ small/medium T-cell lymphoproliferative disorder）
・成人 T 細胞白血病・リンパ腫（Adult T-cell leukemia/lymphoma）
・節外性 NK/T 細胞リンパ腫，鼻型（Extranodal NK/T-cell lymphoma, nasal type）
・末梢性 T 細胞リンパ腫，非特定型（Peripheral T-cell lymphoma, NOS）
・皮下脂肪織炎様 T 細胞リンパ腫（Subcutaneous panniculitis-like T-cell lymphoma）
・種痘様水疱症様リンパ増殖異常症（Hydroa vacciniforme-like lymphoproliferative disorder）

出典：皮膚リンパ腫診療ガイドライン 2020[2] 表 2 一部改変
CTCL：皮膚 T 細胞リンパ腫、EORTC：European Organization for Research and Treatment of Cancer、WHO：世界保健機関
下線：WHO 分類改訂第 4 版（2017）で追加、名称変更された病型（WHO-EORTC 分類 2005 年をもとに WHO 分類改訂第 4 版の病名を採用）。
(a) 暫定的疾患単位

病態の進行パターンや予後は、CTCL の病型により様々である[3][4]。CTCL の中でも、特に pcALCL では多くの細胞で CD30 陽性を示すことが知られている[5]。

CTCL は奏効が持続せず再発を繰り返し、慢性的な経過を呈す疾患である。CTCL に伴う主な症状として、そう痒症、疼痛、外観（美容）の問題などがある[6]。CTCL は中高年で発症することが多く、罹患患者の平均年齢は 60 歳代前半と報告されている[7]。

1.5.2.2 CTCL の治療

日本及び欧米の主要な地域において CTCL の治療ガイドラインが作成されている。地域によって使用できる薬剤及び治療にわずかな相違はあるものの、CTCL の治療指針は国内外で同様と考えられる。

CTCL 患者の一般的な治療目標には、症状コントロールの達成、疾患負荷（腫瘍量）の軽減、治療関連毒性の最小化が挙げられる[8]。現在、CD30、CC ケモカイン受容体 4（CCR4）、CD25 及び CD52、並びにヒストン脱アセチル化酵素（HDAC）などを治療標的とした薬剤が登場し使用されているが、造血幹細胞移植以外に CTCL の根治が期待できる治療法はない。多くの MF 及び SS 治療は治療終了後に寛解が持続しないことから、病勢コントロールと quality of life（QOL）を改善及び維持するために、副作用が少なく蓄積毒性のない治療を継続したり維持療法として治療を行う。しかし、疾患進行に伴い奏効率及び無増悪期間が低下するため[9][10]、進行期又は予後不良の特徴を有する患者の治療に全身療法が用いられる。本邦でも、全身療法後の CTCL 患者に対して全生存期間の延長効果を示した治療法は存在せず、CTCL 患者に対して持続的な奏効が得られることは臨床的に意義があると考える。

海外では､本剤は既に C25001 試験の結果をもとに CTCL に対する適応が承認されており、欧米の治療ガイドラインで CTCL 治療のための全身療法の一つとして本剤の投与が推奨されている。国内では、本剤は CTCL への適応はないもののメトトレキサート、ベキサロテンと比較して客観的奏効率（ORR）、完全奏効（CR）率及び無増悪生存期間（PFS）で優れていることから、皮膚リンパ腫診療ガイドライン 2020[2]で再発又は難治性の CD30 陽性の CTCL に対する使用が提案されている（CQ5）。

1.5.3 開発の経緯

1.5.3.1 CTCL の臨床試験

海外では、CD30 陽性の CTCL 患者を対象として本剤と治験責任医師が選択した化学療法（メトトレキサート又はベキサロテン）を比較する第 3 相ランダム化非盲検比較試験（C25001 試験）を実施した。その結果、主要評価項目である 4 ヵ月以上持続する客観的奏効（ORR4）を達成した被験者の割合で高い奏効が認められ、検討した部分集団においても一貫した本剤のベネフィットがみられた。また、本剤群におけるベネフィットは重要な副次評価項目でも認められた。国内では再発又は難治性の CD30 陽性皮膚原発悪性リンパ腫患者を対象とした非盲検、単群の多施設共同第 2 相医師主導治験（SGN-35-OU 試験）が実施された。これらの結果を踏まえ、本邦では「再発又は難治性の CD30 陽性の皮膚 T 細胞リンパ腫」の一変申請を行う。

本剤の CTCL に関する開発の経緯を表 1.5.3-1 に示した。また、各試験の概要を以下に記載する。

表 1.5.3-1　開発の経緯

地域	主要試験	資料区分	実施時期	2012	2013	2014	2015	2016	2017	2018	2019	2020	2021	2022
海外	第 3 相試験（C25001 試験）	評価	2012 年 6 月～2018 年 7 月（最後の被験者の最終来院／交信日）	━	━	━	━	━	━	━				
国内	第 2 相試験（SGN-35-OU 試験）	評価	2019 年 2 月～2021 年 12 月（最後の被験者の追跡終了日）								━	━	━	

1.5.3.2 C25001 試験

C25001 試験は、組織学的に CD30 陽性の MF 又は pcALCL が確認された患者を対象とした非盲検、ランダム化、多施設共同試験である。被験者を診断疾患（MF 又は pcALCL）で層別化し、本剤群又は治験責任医師が選択した化学療法群（治験責任医師の選択によりメトトレキサート又はベキサロテンいずれかの投与を受ける）にランダムに 1 対 1 で割り付けた。

本剤群では、本剤 1.8 mg/kg を各サイクル（1 サイクルを 21 日とする）の Day 1 に約 30 分かけて最大 16 サイクル静脈内投与した。治験責任医師が選択した化学療法群では、メトトレキサート 5～50 mg を週 1 回又はベキサロテン 300 mg/m^2 を 1 日 1 回、最大 48 週間経口投与した。治験責任医師が選択した化学療法群に割り付けられた被験者が受ける治療レジメンは、治験責任医師が前治療を考慮して選択することとした。メトトレキサートによる治療歴のあ

る被験者にはベキサロテンを、ベキサロテンによる治療歴のある被験者にはメトトレキサートを選択することが推奨された。

ランダム化された被験者は、投与終了時（EOT）来院後少なくとも 24 ヵ月間は 12 週ごと、その後は試験中止、死亡又は試験の終了まで 6 ヵ月ごとに生存調査を実施することとした。

主要評価項目である ORR4 の結果から、CTCL の治療目標である持続的な客観的奏効が示された。最終解析時点の ORR4〔独立評価委員会（IRF）判定〕は、本剤群で 56.3%、治験責任医師が選択した化学療法群で 12.5%、投与群間差は 43.8%（95% CI [29.1, 58.4]）であった。また、Newcombe の方法[11][12]によりベースライン時の診断疾患（MF 又は pcALCL）を層別因子として調整した投与群間差は 43.5%（95% CI [27.6, 56.5]）であり、投与群間に統計学的に有意な差がみられた（p<0.001、Cochran–Mantel–Haenszel 検定）。この結果は、全ての解析対象集団及び治験責任医師判定による ORR4 でも示され、客観的な原疾患の治療効果判定基準（OPDREC）を用いた評価を含む全ての感度分析でも確認された。

また、重要な副次評価項目である CR 率、PFS 及び Skindex-29（症状ドメイン）スコアのベースラインからの最大変化量でも本剤群で統計学的に有意な差がみられ、本剤投与は化学療法（メトトレキサート又はベキサロテン）と比較して高い CR 率を示し、PFS を有意に延長した。被験者が自己申告する Skindex-29（症状ドメイン）スコアから、本剤群で健康関連 QOL の有意な改善が示された。その他の有効性評価項目の結果も本剤群で一貫して良好であり、これらの結果を裏付けるものであった。

C25001 試験で再発又は難治性の CD30 陽性の CTCL 患者に本剤 1.8 mg/kg を 21 日間サイクルの Day 1 に最大 16 サイクルを投与したときの毒性は忍容可能であった。安全性プロファイルは、本剤単剤投与時の既知の安全性プロファイルと概ね一致しており、新たな安全性シグナルはみられなかった。本剤群の被験者は、治験責任医師が選択した化学療法群（メトトレキサート又はベキサロテン）と比較して長期にわたり投与を継続したが（最終解析時点の投与サイクルの中央値：本剤群 12.0 サイクル、ベキサロテン投与被験者 5.5 サイクル、メトトレキサート投与被験者 3.0 サイクル）、治験薬との因果関係が否定できない Grade 3 以上の有害事象及び重篤な有害事象の発現頻度は増加しなかった（いずれも両投与群ともに 29%）。また、総人年曝露量あたりの有害事象の発現頻度は、本剤群では治験責任医師が選択した化学療法群よりも全体的に低かった（本剤群 13.15 件／人年、治験責任医師が選択した化学療法群 14.90 件／人年）。CTCL 患者は一般に中高年に多いが、CTCL 患者に本剤を投与したときの安全性プロファイルは、比較的若年の既承認適応疾患（HL 又は ALCL）の患者に投与したときの安全性プロファイルと同様であった。本剤の既知の毒性である末梢性ニューロパチーや血液毒性及びそれに伴う感染症は、管理可能であった。過去に観察された比較的頻度の低い有害事象はみられなかった。

1.5.3.3 SGN-35-OU 試験

SGN-35-OU 試験は、CD30 陽性 MF 又は pcALCL を有する被験者群（コホート 1）、並びに、CD30 陽性 MF 及び pcALCL（コホート 1）以外の CD30 陽性リンパ増殖性疾患を有する被験者群（コホート 2）を対象として、本剤の有効性及び安全性を検討する単群、非盲検、多施設共同、医師主導治験である。

SGN-35-OU 試験は、スクリーニング期、治療期及び後観察期からなる。

スクリーニング期には、全ての被験者の皮膚検体の CD30 を実施医療機関で測定し、CD30 陽性と判定された被験者を本治験に登録した。コホート 1 には pcALCL 被験者 3 例を含む計 12 例、コホート 2 には 3 例以上（最大 5 例）を登録する計画とした〔計 15 例以上（最大 17 例）〕。

被験者に対し、本剤 1.8 mg/kg を各サイクル（1 サイクルを 21 日とする）の Day 1 に約 30 分かけて最大 16 サイクル静脈内投与した。

EOT 時に進行（PD）が認められない被験者は、後観察を実施した。また、全ての被験者は EOT 来院後の最長 12 ヵ月間は 12 週ごとに、その後は治験からの脱落、死亡又は治験終了まで、6 ヵ月ごとに生存を確認することとした。

SGN-35-OU 試験でみられた有効性の結果は、C25001 試験で外国人 CTCL 患者に本剤 1.8 mg/kg を 3 週に 1 回、最大 16 サイクル投与したときの結果と同様であった。主要評価項目である ORR4（IRF 判定）は、最大の解析対象集団である FAS1（MF 及び pcALCL）で 69.2%、FAS2（登録された全ての病型）で 62.5%であり、いずれも統計学的に有意な改善が示された（$p<0.0001$）。また、副次評価項目である CR 率（IRF 判定）は FAS1 で 31%、FAS2 で 38%、PFS（IRF 判定）の中央値は FAS1 及び FAS2 ともに推定不能、ORR（IRF 判定）は FAS1 及び FAS2 ともに 69%であり、その他の有効性評価項目とともに主要評価項目の結果を裏付けるものであった。

また、SGN-35-OU 試験では、MF 及び pcALCL のみならず、その他の CD30 陽性リンパ増殖性疾患である LyP 及び原発性皮膚 γδT 細胞リンパ腫の被験者にも本剤が投与され、2 例で CR が認められ、うち 1 例では長期的な奏効が確認された。

SGN-35-OU 試験でみられた安全性の結果も C25001 試験の結果と同様であった。これらの SGN-35-OU 試験の結果は、国内で承認されている適応で本剤を単剤投与した臨床試験の安全性の結果と大きな違いはなく、日本人 CTCL 患者で新たな安全性シグナルは認められなかった。

1.5.3.4 申請効能以外で現在開発中の試験の概略

現在、申請効能以外で開発中の臨床試験はない。

1.5.4 予定する効能又は効果、用法及び用量

臨床試験により、「再発又は難治性の CD30 陽性の皮膚 T 細胞リンパ腫」に対する本剤の有効性・安全性が確認されたことから、表 1.5.4-1 に示す効能又は効果、用法及び用量にて一変申請を行うこととした。

表 1.5.4-1　効能又は効果、用法及び用量

販売名	アドセトリス点滴静注用 50 mg
申請区分	医療用医薬品（4）新効能医薬品（6）新用量医薬品
適応症（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
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 1.2 mg/kg（体重） · 小児には、1 回 48 mg/m²（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 1.8 mg/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 1.8 mg/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 1.8 mg/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。

（下線部：変更箇所）

1.5.5 治験相談等の経緯

「再発又は難治性の CD30 陽性の皮膚 T 細胞リンパ腫」の一変申請にあたり、20[redacted]年[redacted]月[redacted]日に[redacted]相談（受付番号[redacted]）を実施した。本相談では、[redacted]及び[redacted]の[redacted]について確認し、申請者が示した[redacted]及び[redacted]をもって[redacted]を[redacted]との見解を得た。

[redacted]、海外第 3 相試験（C25001 試験）及び岡山大学病院が自ら治験を実施する者として、再発又は難治性の CD30 陽性皮膚原発悪性リンパ腫患者を対象とした非盲検、単群の多施設共同第 2 相医師主導治験（SGN-35-OU 試験）の 2 試験を含める臨床データパッケージをもって「再発又は難治性の CD30 陽性の皮膚 T 細胞リンパ腫」の一変申請を行う。

1.5.6 本剤の特徴及び有用性

CTCL 患者を対象に本剤の有効性及び安全性を検討した C25001 試験及び SGN-35-OU 試験の結果は、全身療法を必要とする CD30 陽性 CTCL 成人患者の治療に本剤を使用することを支持するものであると判断した。

再発又は難治性の CD30 陽性の CTCL 患者（MF 及び pcALCL）を対象とした海外第 3 相ランダム化非盲検比較試験（C25001 試験）において、本剤投与により ORR4 や PFS に基づく持続的な奏効、CR 率や ORR に基づく高い奏効率が示され、患者の皮膚病変に基づく QOL も向上した。各評価項目の感度分析やその他の有効性評価項目の結果も本剤群で一貫して良

好であり、これらの結果を裏付けるものであった。一方、再発又は難治性の CTCL 患者に本剤 1.8 mg/kg を 3 週に 1 回、最大 16 サイクルを投与したときの毒性は忍容可能であり、新たな安全性シグナルはみられなかった。また、末梢性ニューロパチーや血液毒性及びそれに伴う感染症は管理可能であった。

また、再発又は難治性の CD30 陽性の CTCL 患者（MF 及び pcALCL）に対する本剤の有効性及び安全性は、日本人 CTCL 患者を対象とした国内第 2 相医師主導治験（SGN-35-OU 試験）でも確認された。C25001 試験と同じく主要評価項目である ORR4 では持続的な奏効がみられ、PFS や ORR を含む副次評価項目も良好な結果であり、C25001 試験の結果と概ね同様であった。SGN-35-OU 試験でみられた安全性の結果も C25001 試験の結果と同様であった。これらの SGN-35-OU 試験の結果は、国内で承認されている適応で本剤を単剤投与した臨床試験の安全性の結果と大きな違いはなく、日本人 CTCL 患者で新たな安全性シグナルは認められなかった。

C25001 試験及び SGN-35-OU 試験では、持続的な臨床的ベネフィットを評価する目的で、ORR4（IRF 判定）を主要評価項目として設定した。CD30 陽性 CTCL は一般に治癒しない慢性の疾患であるため、患者は再発を繰り返し複数の治療を受ける。このような疾患特性から、一過性の客観的奏効をもたらすだけでは治療目標を達成できず、CTCL 患者の臨床的ベネフィットにつながらない。

CTCL 治療において単剤又は多剤併用で使用される化学療法は、いずれも奏効率は高い[13]が、効果の持続が課題であり、頻繁な免疫抑制と蓄積毒性により維持療法の開発は行われていない[13][14]。また、レチノイド（ベキサロテン）や HDAC 阻害薬（ボリノスタット）など比較的新しい薬剤は、比較的長期間の投与が可能な毒性プロファイルを有し、比較的長く奏効する傾向があるが、奏効率は約 40%と比較的低い[15][16]。したがって、従来の化学療法で得られる高い奏効率と新しい薬剤で得られる長期間の奏効が達成できる単剤療法が望まれていた。

C25001 試験の ORR4 の結果は、本剤を投与した試験対象集団の過半数（56.3%）が意義のある最小奏効期間（4 ヵ月）を達成したことを意味しており、臨床的ベネフィットが示された。このように、ORR4 は CTCL 治療薬としての承認取得に適切な主要評価項目であり、多くの患者に改善された臨床的ベネフィットを明確に示すことができると考えた。

C25001 試験は、2012 年に計画、開始されたが、その後、複数の CTCL 治療薬が登場した。

CTCL は患者数が少ない希少疾病であることから、これらの薬剤と直接比較するための国内臨床試験を実施することは困難であった。

ボリノスタットを対照薬としたモガムリズマブの第 3 相ランダム化非盲検試験（MAVORIC 試験）では、主要評価項目である PFS の中央値はモガムリズマブ群 7.7 ヵ月、ボリノスタット群 3.1 ヵ月であり、副次評価項目である ORR はモガムリズマブ群 28.0%（186 例中 52 例）、ボリノスタット群 4.8%（186 例中 9 例）であった[17][18]。また、再発・難治性 CTCL 患者を対象としたその他の臨床試験結果の報告でも、ORR 29.5%～70.5%、CR 率 0%～11.5%、効果の持続期間は長くても 10 ヵ月程度であり[15][16][19][20][21][22]、特に CR 率及び効果の持続が課題である。C25001 試験では、これらの薬剤と同等又はそれ以上の奏効（CR 率）及び奏

効の延長が認められており、直接比較ではないものの、新しい CTCL 治療薬で報告されている臨床試験結果と比較しても遜色のない有効性が期待される。

CTCL は希少かつ多様な疾患群であるが、C25001 試験では治験結果の解釈を容易にするために MF 及び pcALCL のみを対象とした。一方、SGN-35-OU 試験では、MF 及び pcALCL に加え、LyP 及び原発性皮膚 γδT 細胞リンパ腫の被験者 3 例が登録され、うち 1 例では ORR4 の達成が確認された。このほかに、2 つの海外医師主導治験及び同時期に報告された複数の文献や症例報告では LyP、SS 及び原発性皮膚 γδT 細胞リンパ腫等のより悪性度及び侵襲性の高い CTCL 患者でも本剤の活性が報告されており、C25001 試験に含まれなかった CD30 発現 CTCL の様々な病型に対する本剤の有効性及び安全性を裏付けている。

海外では、既に C25001 試験の結果をもとに CTCL に対する適応が承認されており、欧米の治療ガイドラインで CTCL 治療のための全身療法の一つとして本剤の投与が推奨されている。国内では、新しい CTCL 治療薬は登場しているが、いまだに多くの患者が再発と治療を繰り返している。CTCL 患者の一般的な治療目標には、症状コントロールの達成、疾患負荷（腫瘍量）の軽減、治療関連毒性の最小化が挙げられる[8]。

新たな薬剤の登場により CTCL 治療は進展したが、基本的な治療戦略は変わっていない。現在の治療で治癒する患者はほんのわずかであり、大半の患者は長期にわたり複数の治療ラインを繰り返す[18]。治療を繰り返す過程では、疾患の症状、投与経路、毒性及び治療目標などの患者の状況に応じて治療を選択する必要がある[8]。したがって、長期経過をたどる疾患である CTCL では、作用機序の異なる様々な治療選択肢があることは患者にベネフィットをもたらすと考える。

本剤は、CD30 陽性 CTCL 患者に対して世界中で比較的早期に使用される全身療法薬であるメトトレキサート及びベキサロテンと比較して、長期にわたり奏効が持続することが示された。また、本剤はメトトレキサート及びベキサロテンと比較して長期間投与することができ、その毒性は忍容可能であり管理可能であると考えられた。例数は少ないが、本剤投与による MF 及び pcALCL 以外の CTCL の希少な病型に対する奏効も報告されており、標準治療が確立していないこれら希少な病型を含めて効果が期待される。

このように、上述の C25001 試験及び SGN-35-OU 試験の結果に加え、国内外の CTCL 治療の現状に鑑みて、本剤は全身療法が必要な日本人 CD30 陽性 CTCL 患者の有用な治療選択肢の一つとなりうると考える。

1.5.7 参考文献

[1] Katz J, Janik JE, Younes A. Brentuximab Vedotin (SGN-35). Clin Cancer Res. 2011;17(20):6428-36.

[2] 大塚幹夫、伊豆津宏二、大熊加惠、河合一浩、清原英司、島内隆寿ら．皮膚悪性腫瘍ガイドライン第 3 版　皮膚リンパ腫診療ガイドライン 2020．日皮会誌．2020;130(6):1347-423.（添付なし）

[3] 菅谷誠．皮膚リンパ腫．医学と薬学．2015;72(2):223-8.

[4] Willemze R, Jaffe ES, Burg G, Cerroni L, Berti E, Swerdlow SH, et al: WHO-EORTC classification for cutaneous lymphomas, Blood. 2005;105(10):3768-85.
[5] Beljaards RC, Kaudewitz P, Berti E, Gianotti R, Neumann C, Rosso R, et al. Primary cutaneous CD30-positive large cell lymphoma: Definition of a new type of cutaneous lymphoma with a favorable prognosis, A European multicenter study of 47 patients. Cancer. 1993;71(6):2097-104.
[6] Scarisbrick JJ. New drugs in cutaneous T-cell lymphomas. Curr Opin Oncol. 2016;28(5):384-9.
[7] 濱田利久．皮膚リンパ腫と皮下脂肪織炎様 T 細胞リンパ腫．日本臨床．2015;73(8):603-8.
[8] NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology, Primary Cutaneous Lymphoma, Version 2.2022 - June 8, 2022.（添付なし）
[9] Herrmann JJ, Roenigk HH Jr, Hönigsmann H. Ultraviolet radiation for treatment of cutaneous T-cell lymphoma. Hematol Oncol Clin North Am 1995;9(5):1077-88.
[10] Dreyling M, Thieblemont C, Gallamini A, Arcaini L, Campo E, Hermine O, et al. ESMO Consensus conferences: guidelines on malignant lymphoma. part 2: marginal zone lymphoma, mantle cell lymphoma, peripheral T-cell lymphoma. Ann Oncol 2013;24(4):857-77.
[11] Yan X, Su X G. Stratified Wilson and Newcombe Confidence Intervals for Multiple Binomial Proportions. Stat. Biopharm. Res. 2010;2(3):329-35.
[12] 佐々木 英麿、舟尾 暢男．Mantel-Haenszel 法により調整したリスク差の信頼区間に関する一考察．2017 年 SAS ユーザー総会．
[13] Kempf W, Pfaltz K, Vermeer MH, Cozzio A, Ortiz-Romero PL, Bagot M, et al. European Organization for Research and Treatment of Cancer (EORTC), International Society of Cutaneous Lymphoma (ISCL) and United States Cutaneous Lymphoma Consortium (USCLC) consensus recommendations for the treatment of primary cutaneous CD30-positive lymphoproliferative disorders: lymphomatoid papulosis and primary cutaneous anaplastic large-cell lymphoma. Blood 2011;118(15):4024-35.
[14] Horwitz SM, Olsen EA, Duvic M, Porcu P, Kim YH. Review of the treatment of mycosis fungoides and sézary syndrome: a stage-based approach. J Natl Compr Canc Netw 2008;6(4):436-42.
[15] Olsen EA, Kim YH, Kuzel TM, Pacheco TR, Foss FM, Parker S, et al. Phase IIb multicenter trial of vorinostat in patients with persistent, progressive, or treatment refractory cutaneous T-cell lymphoma, J Clin Oncol, 2007; 25(21): 3109-15.
[16] Duvic M, Hymes K, Heald P, Breneman D, Martin AG, Myskowski P, et al. Bexarotene is effective and safe for treatment of refractory advanced-stage cutaneous T-cell lymphoma: multinational phase II-III trial results. J Clin Oncol. 2001;19(9):2456-71.
[17] Kim YH, Bagot M, Pinter-Brown L, Rook AH, Porcu P, Horwitz SM, et al. Mogamulizumab versus vorinostat in previously treated cutaneous T-cell lymphoma (MAVORIC): an international, open-label, randomised, controlled phase 3 trial. Lancet Oncol. 2018;19(9):1192-204.

[18] Kim YH, Khodadoust M, de Masson A, Moins-Teisserenc H, Ito T, Dwyer K, et al. Patient characteristics of long-term responders to mogamulizumab: results from the MAVORIC study. Eur J Cancer. 2021 Oct;156 Suppl 1:S48-9.

[19] Ogura M, Ishida T, Hatake K, Taniwaki M, Ando K, Tobinai K, et al: Multicenter phase II study of mogamulizumab (KW-0761), a defucosylated anti-CC chemokine receptor 4 antibody, in patients with relapsed peripheral T-cell lymphoma and cutaneous T-cell lymphoma. J Clin Oncol, 2014;32(11):1157-63.

[20] Kawai H, Ando K, Maruyama D, Yamamoto K, Kiyohara E, Terui Y, et al. Phase II study of E7777 in Japanese patients with relapsed/refractory peripheral and cutaneous T-cell lymphoma. Cancer Sci. 2021;112(6):2426-35.

[21] Zinzani PL, Baliva G, Magagnoli M, Bendandi M, Modugno G, Gherlinzoni F, et al. Gemcitabine treatment in pretreated cutaneous T-cell lymphoma: experience in 44 patients. J Clin Oncol. 2000;18(13):2603-6.

[22] Purnak S, Azar J, Mark LA. Etoposide as a single agent in the treatment of mycosis fungoides: a retrospective analysis. Dermatol Ther. 2018;31(2):e12586.

目次

1.6 外国における使用状況等に関する資料 2

表

表 1.6-1　米国／欧州におけるアドセトリス点滴静注用 50 mg の承認取得状況 2
表 1.6-2　米国／欧州における再発又は難治性の CD30 陽性の皮膚 T 細胞リンパ腫に対する 承認取得状況 2

1.6 外国における使用状況等に関する資料

（1）外国での許可及び使用状況

本剤は、再発又は難治性のホジキンリンパ腫及び未分化大細胞リンパ腫等を適応として、米国／欧州及び本邦を含む世界 80 ヵ国以上において承認されている（2023 年 7 月現在）。

米国／欧州における本剤の承認取得状況を表 1.6-1 に、米国／欧州における再発又は難治性の CD30 陽性の皮膚 T 細胞リンパ腫に対する承認取得状況を表 1.6-2 示す。

なお、米国及び欧州を含む 79 の国又は地域で、再発又は難治性の CD30 陽性の皮膚 T 細胞リンパ腫を適応として承認を取得している。

米国／欧州の添付文書の原文及び和訳の概要並びに企業中核データシートを次頁以降に添付した。

表 1.6-1　米国／欧州におけるアドセトリス点滴静注用 50 mg の承認取得状況

国名	販売名	承認年月日	剤型	含量
米国	ADCETRIS™ (brentuximab vedotin) for Injection	2011 年 8 月 19 日	注射剤（凍結乾燥注射剤）	50 mg／バイアル
欧州	ADCETRIS 50 mg powder for concentrate for solution for infusion	2012 年 10 月 25 日	注射剤（凍結乾燥注射剤）	50 mg／バイアル

表 1.6-2　米国／欧州における再発又は難治性の CD30 陽性の皮膚 T 細胞リンパ腫に対する承認取得状況

国名	承認年月日	剤型	効能・効果	用法・用量
米国	2017 年 11 月 9 日	注射剤（凍結乾燥注射剤）	全身療法歴のある原発性皮膚未分化大細胞リンパ腫（pcALCL）又は CD30 陽性の菌状息肉症（MF）	推奨用量は 1.8 mg/kg（最大 180 mg）とし、30 分かけて点滴静注する。最大 16 サイクル又は病勢の進行若しくは忍容できない毒性が認められるまで、3 週間に 1 回投与する。
欧州	2017 年 12 月 15 日	注射剤（凍結乾燥注射剤）	少なくとも 1 回の全身療法歴のある CD30 陽性の皮膚 T 細胞リンパ腫	3 週間に 1 回 1.8 mg/kg を 30 分かけて点滴静注する。CTCL 患者には、16 サイクルまで投与を継続する。

HIGHLIGHTS OF PRESCRIBING INFORMATION
These highlights do not include all the information needed to use ADCETRIS safely and effectively. See full prescribing information for ADCETRIS.

ADCETRIS® (brentuximab vedotin) for injection, for intravenous use
Initial U.S. approval: 2011

WARNING: PROGRESSIVE MULTIFOCAL LEUKOENCEPHALOPATHY (PML)
See full prescribing information for complete boxed warning.

JC virus infection resulting in PML and death can occur in patients receiving ADCETRIS (5.9, 6.1).

----------RECENT MAJOR CHANGES ----------

Indications and Usage (1.2)	11/2022
Dosage and Administration (2.1, 2.2, 2.3, 2.4)	11/2022
Warnings and Precautions (5.1)	6/2023

----------INDICATIONS AND USAGE----------

ADCETRIS is a CD30-directed antibody and microtubule inhibitor conjugate indicated for treatment of:

- Adult patients with previously untreated Stage III or IV classical Hodgkin lymphoma (cHL), in combination with doxorubicin, vinblastine, and dacarbazine (1.1).
- Pediatric patients 2 years and older with previously untreated high risk classical Hodgkin lymphoma (cHL), in combination with doxorubicin, vincristine, etoposide, prednisone, and cyclophosphamide (1.2).
- Adult patients with classical Hodgkin lymphoma (cHL) at high risk of relapse or progression as post-autologous hematopoietic stem cell transplantation (auto-HSCT) consolidation (1.3).
- Adult patients with classical Hodgkin lymphoma (cHL) after failure of auto-HSCT or after failure of at least two prior multi-agent chemotherapy regimens in patients who are not auto-HSCT candidates (1.4).
- Adult patients with previously untreated systemic anaplastic large cell lymphoma (sALCL) or other CD30-expressing peripheral T-cell lymphomas (PTCL), including angioimmunoblastic T-cell lymphoma and PTCL not otherwise specified, in combination with cyclophosphamide, doxorubicin, and prednisone (1.5).
- Adult patients with systemic anaplastic large cell lymphoma (sALCL) after failure of at least one prior multi-agent chemotherapy regimen (1.6).
- Adult patients with primary cutaneous anaplastic large cell lymphoma (pcALCL) or CD30-expressing mycosis fungoides (MF) who have received prior systemic therapy (1.7).

---------- DOSAGE AND ADMINISTRATION ----------

- Administer only as an intravenous infusion over 30 minutes (2.1).
- The recommended dosage as monotherapy for adult patients is 1.8 mg/kg up to a maximum of 180 mg every 3 weeks (2.1).
- The recommended dosage in combination with chemotherapy for adult patients with previously untreated Stage III or IV cHL is 1.2 mg/kg up to a maximum of 120 mg every 2 weeks for a maximum of 12 doses (2.1).
- The recommended dosage in combination with chemotherapy for pediatric patients 2 years and older with previously untreated high risk cHL is 1.8 mg/kg up to a maximum of 180 mg every 3 weeks for a maximum of 5 doses (2.1)
- The recommended dosage in combination with chemotherapy for adult patients with previously untreated PTCL is 1.8 mg/kg up to a maximum of 180 mg every 3 weeks for 6 to 8 doses (2.1).
- Avoid use in patients with severe renal impairment (2.2)
- Reduce dose in patients with mild hepatic impairment; avoid use in patients with moderate or severe hepatic impairment (2.3).

----------DOSAGE FORMS AND STRENGTHS----------

For injection: 50 mg lyophilized powder in a single-dose vial (3).

----------CONTRAINDICATIONS----------

Concomitant use with bleomycin due to pulmonary toxicity (4).

----------WARNINGS AND PRECAUTIONS ----------

- Peripheral neuropathy: Monitor patients for neuropathy and institute dose modifications accordingly (5.1).
- Anaphylaxis and infusion reactions: If an infusion reaction occurs, interrupt the infusion. If anaphylaxis occurs, immediately discontinue the infusion (5.2).
- Hematologic toxicities: Monitor complete blood counts. Monitor for signs of infection. Manage using dose delays and growth factor support (5.3).
- Serious infections and opportunistic infections: Closely monitor patients for the emergence of bacterial, fungal or viral infections (5.4).
- Tumor lysis syndrome: Closely monitor patients with rapidly proliferating tumor or high tumor burden (5.5).
- Hepatotoxicity: Monitor liver enzymes and bilirubin (5.8).
- Pulmonary toxicity: Monitor patients for new or worsening symptoms (5.10).
- Serious dermatologic reactions: Discontinue if Stevens-Johnson syndrome or toxic epidermal necrolysis occurs (5.11).
- Gastrointestinal complications: Monitor patients for new or worsening symptoms (5.12).
- Hyperglycemia: Monitor patients for new or worsening hyperglycemia. Manage with anti-hyperglycemic medications as clinically indicated (5.13).
- Embryo-Fetal toxicity: Can cause fetal harm. Advise females of reproductive potential and males with female partners of reproductive potential of the potential risk to a fetus and to use effective contraception (5.14, 8.1, 8.3).

----------ADVERSE REACTIONS ----------

The most common adverse reactions (≥20% in any study) are peripheral neuropathy, fatigue, nausea, diarrhea, neutropenia, upper respiratory tract infection, pyrexia, constipation, vomiting, alopecia, decreased weight, abdominal pain, anemia, stomatitis, lymphopenia, mucositis, thrombocytopenia, and febrile neutropenia (6.1).

To report SUSPECTED ADVERSE REACTIONS, contact Seagen Inc. at 1-855-473-2436 or FDA at 1-800-FDA-1088 or www.fda.gov/Safety/MedWatch.

---------- DRUG INTERACTIONS ----------

Concomitant use of strong CYP3A4 inhibitors or inducers has the potential to affect the exposure to monomethyl auristatin E (MMAE) (7.1).

----------USE IN SPECIFIC POPULATIONS----------

- Moderate or severe hepatic impairment or severe renal impairment: MMAE exposure and adverse reactions are increased (6, 7, 8.6, 8.7).
- Lactation: Advise women not to breastfeed (8.2).

See 17 for PATIENT COUNSELING INFORMATION.

Revised: 6/2023

FULL PRESCRIBING INFORMATION: CONTENTS*

WARNING: PROGRESSIVE MULTIFOCAL LEUKOENCEPHALOPATHY (PML)

1 INDICATIONS AND USAGE

1.1 Previously Untreated Stage III or IV classical Hodgkin Lymphoma (cHL), in Combination with Chemotherapy
1.2 Previously Untreated High Risk classical Hodgkin Lymphoma (cHL), in Combination with Chemotherapy
1.3 classical Hodgkin Lymphoma (cHL) Consolidation
1.4 Relapsed classical Hodgkin Lymphoma (cHL)
1.5 Previously Untreated Systemic Anaplastic Large Cell Lymphoma (sALCL) or other CD30-expressing Peripheral T-cell Lymphomas (PTCL), in Combination with Chemotherapy
1.6 Relapsed Systemic Anaplastic Large Cell Lymphoma (sALCL)
1.7 Relapsed Primary Cutaneous Anaplastic Large Cell Lymphoma (pcALCL) or CD30-expressing Mycosis Fungoides (MF)

2 DOSAGE AND ADMINISTRATION

2.1 Recommended Dosage
2.2 Recommended Dosage in Patients with Renal Impairment
2.3 Recommended Dosage in Patients with Hepatic Impairment
2.4 Recommended Prophylactic Medications
2.5 Dosage Modifications for Adverse Reactions
2.6 Instructions for Preparation and Administration

3 DOSAGE FORMS AND STRENGTHS

4 CONTRAINDICATIONS

5 WARNINGS AND PRECAUTIONS

5.1 Peripheral Neuropathy
5.2 Anaphylaxis and Infusion Reactions
5.3 Hematologic Toxicities
5.4 Serious Infections and Opportunistic Infections
5.5 Tumor Lysis Syndrome
5.6 Increased Toxicity in the Presence of Severe Renal Impairment
5.7 Increased Toxicity in the Presence of Moderate or Severe Hepatic Impairment
5.8 Hepatotoxicity
5.9 Progressive Multifocal Leukoencephalopathy
5.10 Pulmonary Toxicity
5.11 Serious Dermatologic Reactions
5.12 Gastrointestinal Complications
5.13 Hyperglycemia
5.14 Embryo-Fetal Toxicity

6 ADVERSE REACTIONS

6.1 Clinical Trials Experience
6.2 Post Marketing Experience

7 DRUG INTERACTIONS

7.1 Effect of Other Drugs on ADCETRIS

8 USE IN SPECIFIC POPULATIONS

8.1 Pregnancy
8.2 Lactation
8.3 Females and Males of Reproductive Potential
8.4 Pediatric Use
8.5 Geriatric Use
8.6 Renal Impairment
8.7 Hepatic Impairment

10 OVERDOSAGE

11 DESCRIPTION

12 CLINICAL PHARMACOLOGY

12.1 Mechanism of Action
12.2 Pharmacodynamics
12.3 Pharmacokinetics
12.6 Immunogenicity

13 NONCLINICAL TOXICOLOGY

13.1 Carcinogenesis, Mutagenesis, Impairment of Fertility

14 CLINICAL STUDIES

14.1 Classical Hodgkin Lymphoma
14.2 Systemic Anaplastic Large Cell Lymphoma and Other CD30-Expressing Peripheral T-Cell Lymphomas
14.3 Systemic Anaplastic Large Cell Lymphoma
14.4 Primary Cutaneous Anaplastic Large Cell Lymphoma and CD30-Expressing Mycosis Fungoides

15 REFERENCES

16 HOW SUPPLIED/STORAGE AND HANDLING

17 PATIENT COUNSELING INFORMATION

*Sections or subsections omitted from the full prescribing information are not listed.

FULL PRESCRIBING INFORMATION

WARNING: PROGRESSIVE MULTIFOCAL LEUKOENCEPHALOPATHY (PML)

JC virus infection resulting in PML and death can occur in patients receiving ADCETRIS *[see Warnings and Precautions (5.9), Adverse Reactions (6.1)]*.

1 INDICATIONS AND USAGE

1.1 Previously Untreated Stage III or IV Classical Hodgkin Lymphoma (cHL), in Combination with Chemotherapy

ADCETRIS is indicated for the treatment of adult patients with previously untreated Stage III or IV cHL, in combination with doxorubicin, vinblastine, and dacarbazine.

1.2 Previously Untreated High Risk Classical Hodgkin Lymphoma (cHL), in Combination with Chemotherapy

ADCETRIS is indicated for the treatment of pediatric patients 2 years and older with previously untreated high risk cHL, in combination with doxorubicin, vincristine, etoposide, prednisone, and cyclophosphamide.

1.3 Classical Hodgkin Lymphoma (cHL) Consolidation

ADCETRIS is indicated for the treatment of adult patients with cHL at high risk of relapse or progression as post-autologous hematopoietic stem cell transplantation (auto-HSCT) consolidation.

1.4 Relapsed Classical Hodgkin Lymphoma (cHL)

ADCETRIS is indicated for the treatment of adult patients with cHL after failure of auto-HSCT or after failure of at least two prior multi-agent chemotherapy regimens in patients who are not auto-HSCT candidates.

1.5 Previously Untreated Systemic Anaplastic Large Cell Lymphoma (sALCL) or Other CD30-Expressing Peripheral T-cell Lymphomas (PTCL), in Combination with Chemotherapy

ADCETRIS is indicated for the treatment of adult patients with previously untreated sALCL or other CD30-expressing PTCL, including angioimmunoblastic T-cell lymphoma and PTCL not otherwise specified, in combination with cyclophosphamide, doxorubicin, and prednisone.

1.6 Relapsed Systemic Anaplastic Large Cell Lymphoma (sALCL)

ADCETRIS is indicated for the treatment of adult patients with sALCL after failure of at least one prior multi-agent chemotherapy regimen.

1.7 Relapsed Primary Cutaneous Anaplastic Large Cell Lymphoma (pcALCL) or CD30-Expressing Mycosis Fungoides (MF)

ADCETRIS is indicated for the treatment of adult patients with pcALCL or CD30-expressing MF who have received prior systemic therapy.

2 DOSAGE AND ADMINISTRATION

2.1 Recommended Dosage

The recommended ADCETRIS dosage is provided in Table 1. Administer ADCETRIS as a 30-minute intravenous infusion.

For recommended dosage for patients with renal or hepatic impairment, see *Dosage and Administration (2.2 and 2.3)*.

For dosing instructions of combination agents administered with ADCETRIS, see *Clinical Studies (14.1 and 14.2)* and the manufacturer's prescribing information.

Table 1: Recommended ADCETRIS Dosage

Indication	Recommended Dose*	Frequency and Duration
Adult patients with previously untreated Stage III or IV classical Hodgkin lymphoma	1.2 mg/kg up to a maximum of 120 mg in combination with chemotherapy	Administer every 2 weeks until a maximum of 12 doses, disease progression, or unacceptable toxicity
Pediatric patients with previously untreated high risk classical Hodgkin lymphoma	1.8 mg/kg up to a maximum of 180 mg in combination with chemotherapy	Administer every 3 weeks with each cycle of chemotherapy for a maximum of 5 doses
Adult patients with classical Hodgkin lymphoma consolidation	1.8 mg/kg up to a maximum of 180 mg	Initiate ADCETRIS treatment within 4-6 weeks post-auto-HSCT or upon recovery from auto-HSCT Administer every 3 weeks until a maximum of 16 cycles, disease progression, or unacceptable toxicity
Adult patients with relapsed classical Hodgkin lymphoma	1.8 mg/kg up to a maximum of 180 mg	Administer every 3 weeks until disease progression or unacceptable toxicity
Adult patients with previously untreated systemic ALCL or other CD30-expressing peripheral T-cell lymphomas	1.8 mg/kg up to a maximum of 180 mg in combination with chemotherapy	Administer every 3 weeks with each cycle of chemotherapy for 6 to 8 doses
Adult patients with relapsed Systemic ALCL	1.8 mg/kg up to a maximum of 180 mg	Administer every 3 weeks until disease progression or unacceptable toxicity
Adult patients with relapsed primary cutaneous ALCL or CD30-expressing mycosis fungoides	1.8 mg/kg up to a maximum of 180 mg	Administer every 3 weeks until a maximum of 16 cycles, disease progression, or unacceptable toxicity

* The dose for patients weighing greater than 100 kg should be calculated based on a weight of 100 kg.

2.2 Recommended Dosage in Patients with Renal Impairment

No dosage adjustment is required for mild renal impairment (CrCL greater than 50-80 mL/min) and moderate renal impairment (CrCL 30-50 mL/min).

Avoid use in patients with severe (CrCL less than 30 mL/min) renal impairment *[see Warnings and Precautions (5.6)]*.

2.3 Recommended Dosage in Patients with Hepatic Impairment

Adult patients with previously untreated Stage III or IV classical Hodgkin lymphoma

Reduce the dosage of ADCETRIS to 0.9 mg/kg up to a maximum of 90 mg every 2 weeks for patients with mild hepatic impairment (Child-Pugh A).

Avoid use in patients with moderate (Child-Pugh B) and severe (Child-Pugh C) hepatic impairment *[see Warnings and Precautions (5.7)]*.

All other indications

Reduce the dosage of ADCETRIS to 1.2 mg/kg up to a maximum of 120 mg every 3 weeks for patients with mild hepatic impairment (Child-Pugh A).

Avoid use in patients with moderate (Child-Pugh B) and severe (Child-Pugh C) hepatic impairment *[see Warnings and Precautions (5.7)]*.

2.4 Recommended Prophylactic Medications

In adult patients with previously untreated Stage III or IV cHL who are treated with ADCETRIS + doxorubicin, vinblastine, and dacarbazine (AVD), administer G-CSF beginning with Cycle 1.

In pediatric patients with previously untreated high risk cHL who are treated with ADCETRIS + doxorubicin, vincristine, etoposide, prednisone, and cyclophosphamide (AVEPC), administer G-CSF beginning with Cycle 1.

In adult patients with previously untreated PTCL who are treated with ADCETRIS + cyclophosphamide, doxorubicin, and prednisone (CHP), administer G-CSF beginning with Cycle 1.

2.5 Dosage Modifications for Adverse Reactions

Table 2: Dosage Modifications for Peripheral Neuropathy or Neutropenia in Adult Patients

Recommended ADCETRIS Dosage from Table 1*	Monotherapy or Combination Therapy	Severity	Dosage Modification
Peripheral Neuropathy			
1.2 mg/kg up to a maximum of 120 mg every 2 weeks	In combination with chemotherapy	Grade 2	Reduce dose to 0.9 mg/kg up to a maximum of 90 mg every 2 weeks
		Grade 3	Hold ADCETRIS dosing until improvement to Grade 2 or lower Restart at 0.9 mg/kg up to a maximum of 90 mg every 2 weeks Consider modifying the dose of other neurotoxic chemotherapy agents
		Grade 4	Discontinue dosing
1.8 mg/kg up to a maximum of 180 mg every 3 weeks	As monotherapy	New or worsening Grade 2 or 3	Hold dosing until improvement to baseline or Grade 1 Restart at 1.2 mg/kg up to a maximum of 120 mg every 3 weeks
		Grade 4	Discontinue dosing
	In combination with chemotherapy	Grade 2	Sensory neuropathy: Continue treatment at same dose Motor neuropathy: Reduce dose to 1.2 mg/kg up to a maximum of 120 mg every 3 weeks
		Grade 3	Sensory neuropathy: Reduce dose to 1.2 mg/kg, up to a maximum of 120 mg every 3 weeks Motor neuropathy: Discontinue dosing
		Grade 4	Discontinue dosing
Neutropenia			
1.2 mg/kg up to a maximum of 120 mg every 2 weeks	In combination with chemotherapy	Grade 3 or 4	Administer G-CSF prophylaxis for subsequent cycles for patients not receiving primary G-CSF prophylaxis
1.8 mg/kg up to a maximum of 180 mg every 3 weeks	In combination with chemotherapy	Grade 3 or 4	Administer G-CSF prophylaxis in subsequent cycles for patients not receiving primary G-CSF

Recommended ADCETRIS Dosage from Table 1*	Monotherapy or Combination Therapy	Severity	Dosage Modification
1.8 mg/kg up to a maximum of 180 mg* every 3 weeks	As monotherapy	Grade 3 or 4	Hold dosing until improvement to baseline or Grade 2 or lower Consider G-CSF prophylaxis for subsequent cycles
		Recurrent Grade 4 despite G-CSF prophylaxis	Consider discontinuation or dose reduction to 1.2 mg/kg up to a maximum of 120 mg every 3 weeks

* The dose for patients weighing greater than 100 kg should be calculated based on a weight of 100 kg

Table 3: Dosage Modifications for Peripheral Neuropathy or Neutropenia in Pediatric Patients

Recommended ADCETRIS Dosage from Table 1*	Severity	Dosage Modification
Peripheral Neuropathy†		
1.8 mg/kg up to a maximum of 180 mg every 3 weeks	Grade 2†	Reduce dose of vincristine per prescribing information Continue dosing with ADCETRIS If neuropathy improves to Grade ≤1 by day 8 of next cycle, then resume vincristine at full dose
	Grade 3†	Discontinue vincristine <u>First Occurrence:</u> Hold ADCETRIS dosing until improvement to ≤ Grade 2 then restart at 1.2 mg/kg up to a maximum of 120 mg <u>Second Occurrence:</u> Hold until improvement to ≤ Grade 2 then restart at 0.8 mg/kg up to a maximum of 80 mg <u>Third Occurrence:</u> Discontinue ADCETRIS
	Grade 4†	Discontinue ADCETRIS and vincristine
Neutropenia		
1.8 mg/kg up to a maximum of 180 mg every 3 weeks	Grade 3 or 4	Reduce dose to 1.2 mg/kg up to a maximum of 120 mg every 3 weeks in patients who are unable to start a cycle > 5 weeks after the start of the previous cycle (> 2-week delay) due to neutropenia

* The dose for patients weighing greater than 100 kg should be calculated based on a weight of 100 kg.
† Peripheral neuropathy was assessed using the Balis scale.

2.6 Instructions for Preparation and Administration

Administration

- Administer ADCETRIS as an intravenous infusion only.
- **Do not mix ADCETRIS with, or administer as an infusion with, other medicinal products.**

Reconstitution

- Follow procedures for proper handling and disposal of hazardous drugs *[see References (15)]*.
- Use appropriate aseptic technique for reconstitution and preparation of dosing solutions.
- Determine the number of 50 mg vials needed based on the patient's weight and the prescribed dose *[see Dosage and Administration (2.1)].*
- Reconstitute each 50 mg vial of ADCETRIS with 10.5 mL of Sterile Water for Injection, USP, to yield a single-dose solution containing 5 mg/mL brentuximab vedotin.
- Direct the stream toward the wall of vial and not directly at the cake or powder.
- Gently swirl the vial to aid dissolution. **DO NOT SHAKE**.
- Parenteral drug products should be inspected visually for particulate matter and discoloration prior to administration, whenever solution and container permit. The reconstituted solution should be clear to slightly opalescent, colorless, and free of visible particulates.
- Following reconstitution, dilute immediately into an infusion bag. If not diluted immediately, store the solution at 2° to 8°C (36° to 46°F) and use within 24 hours of reconstitution. **DO NOT FREEZE.**
- Discard any unused portion left in the vial.

Dilution

- Calculate the required volume of 5 mg/mL reconstituted ADCETRIS solution needed.
- Withdraw this amount from the vial and immediately add it to an infusion bag containing 0.9% Sodium Chloride Injection, USP, 5% Dextrose Injection, USP or Lactated Ringer's Injection, USP to achieve a final concentration of 0.4 mg/mL to 1.8 mg/mL brentuximab vedotin.
- Gently invert the bag to mix the solution.
- Following dilution, infuse the ADCETRIS solution immediately. If not used immediately, store the solution at 2° to 8°C (36° to 46°F) and use within 24 hours of reconstitution. **DO NOT FREEZE.**

3 DOSAGE FORMS AND STRENGTHS

For injection: 50 mg of brentuximab vedotin as a sterile, white to off-white lyophilized, preservative-free cake or powder in a single-dose vial for reconstitution.

4 CONTRAINDICATIONS

ADCETRIS is contraindicated with concomitant bleomycin due to pulmonary toxicity (e.g., interstitial infiltration and/or inflammation) *[see Adverse Reactions (6.1)]*.

5 WARNINGS AND PRECAUTIONS

5.1 Peripheral Neuropathy

ADCETRIS treatment causes a peripheral neuropathy that is predominantly sensory. Cases of peripheral motor neuropathy have also been reported. ADCETRIS-induced peripheral neuropathy is cumulative.

In studies of ADCETRIS as monotherapy, 62% of patients experienced any grade of peripheral neuropathy. The median time to onset was 3 months (range, 0–12). Of the patients who experienced neuropathy, 62% had complete resolution, 24% had partial improvement, and 14% had no improvement at their last evaluation. The median time from onset to resolution or improvement was 5 months (range, 0–45). Of the patients with ongoing neuropathy (38%), 71% had Grade 1, 24% had Grade 2, and 4% had Grade 3.

In ECHELON-1 (Study 5), 67% of patients treated with ADCETRIS + AVD experienced any grade of peripheral neuropathy. The median time to onset of any grade was 2 months (range, 0–7), of Grade 2 was 3 months (range, 0–6) and of Grade 3 was 4 months (range, <1–7). By the time of the primary analysis, 43% of affected patients had complete resolution, 24% had partial improvement, and 33% had no improvement at their last evaluation. The median time from onset to resolution or improvement of any grade was 2 months (range, 0–32).

At the updated analysis of ECHELON-1, 72% of the patients who experienced peripheral neuropathy had complete resolution, 14% had partial improvement, and 14% had no improvement. The median time to partial improvement was 2.9 months (range, <1–50), and the median time to complete resolution was 6.6 months (range, <1–67). Of the patients with ongoing neuropathy (28%), 57% had Grade 1, 30% had Grade 2, 12% had Grade 3, and <1% had Grade 4.

In ECHELON-2 (Study 6), 52% of patients treated with ADCETRIS + CHP experienced new or worsening peripheral neuropathy of any grade (by maximum grade, 34% Grade 1, 15% Grade 2, 3% Grade 3, <1% Grade 4). The peripheral neuropathy was predominantly sensory (94% sensory, 16% motor) and had a median onset time of 2 months (range, <1–5). At last evaluation, 50% had complete resolution of neuropathy, 12% had partial improvement, and 38% had no improvement. The median time to resolution or improvement overall was 4 months (range, 0–45). Of patients with ongoing neuropathy (50%), 72% had Grade 1, 25% had Grade 2, and 3% had Grade 3.

In AHOD1331 (Study 7), 20% of pediatric patients treated with ADCETRIS + AVEPC experienced peripheral neuropathy of any grade (7% Grade 3, <1% Grade 4). Peripheral neuropathy was predominantly sensory. Of the patients who experienced peripheral neuropathy, 81% experienced sensory neuropathy and 29% experienced motor neuropathy.

Monitor patients for symptoms of neuropathy, such as hypoesthesia, hyperesthesia, paresthesia, discomfort, a burning sensation, neuropathic pain, or weakness. Patients experiencing new or worsening peripheral neuropathy may require a delay, change in dose, or

discontinuation of ADCETRIS *[see Dosage and Administration (2.3) and Adverse Reactions (6.1)]*.

5.2 Anaphylaxis and Infusion Reactions

Infusion-related reactions, including anaphylaxis, have occurred with ADCETRIS. Monitor patients during infusion. If anaphylaxis occurs, immediately and permanently discontinue administration of ADCETRIS and administer appropriate medical therapy. If an infusion-related reaction occurs, interrupt the infusion and institute appropriate medical management. Patients who have experienced a prior infusion-related reaction should be premedicated for subsequent infusions. Premedication may include acetaminophen, an antihistamine, and a corticosteroid.

5.3 Hematologic Toxicities

Fatal and serious cases of febrile neutropenia have been reported with ADCETRIS. Prolonged (≥1 week) severe neutropenia and Grade 3 or Grade 4 thrombocytopenia or anemia can occur with ADCETRIS.

Start primary prophylaxis with G-CSF beginning with Cycle 1 for adult patients who receive ADCETRIS in combination with chemotherapy for previously untreated Stage III or IV cHL or previously untreated PTCL, and pediatric patients who receive ADCETRIS in combination with chemotherapy for previously untreated high risk cHL *[see Dosage and Administration (2.3) and Adverse Reactions (6.1)]*.

Monitor complete blood counts prior to each dose of ADCETRIS. Monitor more frequently for patients with Grade 3 or 4 neutropenia. Monitor patients for fever. If Grade 3 or 4 neutropenia develops, consider dose delays, reductions, discontinuation, or G-CSF prophylaxis with subsequent ADCETRIS doses *[see Dosage and Administration (2.2, 2.3)]*.

5.4 Serious Infections and Opportunistic Infections

Serious infections and opportunistic infections such as pneumonia, bacteremia, and sepsis or septic shock (including fatal outcomes) have been reported in patients treated with ADCETRIS. Monitor patients closely during treatment for the emergence of possible bacterial, fungal, or viral infections.

5.5 Tumor Lysis Syndrome

Patients with rapidly proliferating tumor and high tumor burden may be at increased risk of tumor lysis syndrome. Monitor closely and take appropriate measures.

5.6 Increased Toxicity in the Presence of Severe Renal Impairment

The frequency of ≥Grade 3 adverse reactions and deaths was greater in patients with severe renal impairment compared to patients with normal renal function. Due to higher MMAE exposure, ≥Grade 3 adverse reactions may be more frequent in patients with severe renal impairment compared to patients with normal renal function. Avoid the use of ADCETRIS in patients with severe renal impairment [creatinine clearance (CrCL) <30 mL/min] *[see Use in Specific Populations (8.6)].*

5.7 Increased Toxicity in the Presence of Moderate or Severe Hepatic Impairment

The frequency of ≥Grade 3 adverse reactions and deaths was greater in patients with moderate and severe hepatic impairment compared to patients with normal hepatic function. Avoid the use of ADCETRIS in patients with moderate (Child-Pugh B) or severe (Child-Pugh C) hepatic impairment *[see Use in Specific Populations (8.7)]*.

5.8 Hepatotoxicity

Fatal and serious cases of hepatotoxicity have occurred in patients receiving ADCETRIS. Cases were consistent with hepatocellular injury, including elevations of transaminases and/or bilirubin. Cases have occurred after the first dose of ADCETRIS or after ADCETRIS rechallenge. Preexisting liver disease, elevated baseline liver enzymes, and concomitant medications may also increase the risk. Monitor liver enzymes and bilirubin. Patients experiencing new, worsening, or recurrent hepatotoxicity may require a delay, change in dose, or discontinuation of ADCETRIS.

5.9 Progressive Multifocal Leukoencephalopathy

Fatal cases of JC virus infection resulting in PML have been reported in ADCETRIS-treated patients. First onset of symptoms occurred at various times from initiation of ADCETRIS therapy, with some cases occurring within 3 months of initial exposure. In addition to ADCETRIS therapy, other possible contributory factors include prior therapies and underlying disease that may cause immunosuppression. Consider the diagnosis of PML in any patient presenting with new-onset signs and symptoms of central nervous system abnormalities. Hold ADCETRIS dosing for any suspected case of PML and discontinue ADCETRIS dosing if a diagnosis of PML is confirmed.

5.10 Pulmonary Toxicity

Fatal and serious events of noninfectious pulmonary toxicity including pneumonitis, interstitial lung disease, and acute respiratory distress syndrome (ARDS), have been reported. Monitor patients for signs and symptoms of pulmonary toxicity, including cough and dyspnea. In the event of new or worsening pulmonary symptoms, hold ADCETRIS dosing during evaluation and until symptomatic improvement.

5.11 Serious Dermatologic Reactions

Fatal and serious cases of Stevens-Johnson syndrome (SJS) and toxic epidermal necrolysis (TEN) have been reported with ADCETRIS. If SJS or TEN occurs, discontinue ADCETRIS and administer appropriate medical therapy.

5.12 Gastrointestinal Complications

Fatal and serious events of acute pancreatitis have been reported. Other fatal and serious gastrointestinal (GI) complications include perforation, hemorrhage, erosion, ulcer, intestinal obstruction, enterocolitis, neutropenic colitis, and ileus. Lymphoma with preexisting GI involvement may increase the risk of perforation. In the event of new or worsening GI

symptoms, including severe abdominal pain, perform a prompt diagnostic evaluation and treat appropriately.

5.13 Hyperglycemia

Serious events of hyperglycemia, such as new-onset hyperglycemia, exacerbation of pre-existing diabetes mellitus, and ketoacidosis (including fatal outcomes) have been reported in ADCETRIS-treated patients. In studies of ADCETRIS monotherapy, 8% of patients experienced any grade hyperglycemia, with 6% experiencing Grade 3 or 4 hyperglycemia. The median time to onset for any grade or Grade 3 or 4 was 1 month (range, 0-10). Hyperglycemia occurred more frequently in patients with high body mass index or diabetes. Monitor serum glucose and if hyperglycemia develops, administer anti-hyperglycemic medications as clinically indicated.

5.14 Embryo-Fetal Toxicity

Based on the mechanism of action and findings in animals, ADCETRIS can cause fetal harm when administered to a pregnant woman. There are no adequate and well-controlled studies of ADCETRIS in pregnant women. In animal reproduction studies, brentuximab vedotin caused embryo-fetal toxicities, including significantly decreased embryo viability, and fetal malformations at maternal exposures that were similar to the clinical dose of 1.8 mg/kg every three weeks.

Advise females of reproductive potential to use effective contraception during ADCETRIS treatment and for 2 months after the last dose of ADCETRIS. Advise male patients with female partners of reproductive potential to use effective contraception during ADCETRIS treatment and for 4 months after the last dose of ADCETRIS. Advise a pregnant woman of the potential risk to the fetus *[see Use in Specific Populations (8.1, 8.3)]*.

6 ADVERSE REACTIONS

The following clinically significant adverse reactions are described elsewhere in the labeling:

- Peripheral Neuropathy *[see Warnings and Precautions (5.1)]*
- Anaphylaxis and Infusion Reactions *[see Warnings and Precautions (5.2)]*
- Hematologic Toxicities *[see Warnings and Precautions (5.3)]*
- Serious Infections and Opportunistic Infections *[see Warnings and Precautions (5.4)]*
- Tumor Lysis Syndrome *[see Warnings and Precautions (5.5)]*
- Increased Toxicity in the Presence of Severe Renal Impairment *[see Warnings and Precautions (5.6)]*
- Increased Toxicity in the Presence of Moderate or Severe Hepatic Impairment *[see Warnings and Precautions (5.7)]*
- Hepatotoxicity *[see Warnings and Precautions (5.8)]*
- Progressive Multifocal Leukoencephalopathy *[see Warnings and Precautions (5.9)]*

- Pulmonary Toxicity *[see Warnings and Precautions (5.10)]*
- Serious Dermatologic Reactions *[see Warnings and Precautions (5.11)]*
- Gastrointestinal Complications *[see Warnings and Precautions (5.12)]*
- Hyperglycemia *[see Warnings and Precautions (5.13)]*

6.1 Clinical Trials Experience

Because clinical trials are conducted under widely varying conditions, adverse reaction rates observed in clinical trials of a drug cannot be directly compared to rates in the clinical trials of another drug and may not reflect the rates observed in practice.

The data below reflect exposure to ADCETRIS in 931 adult patients with cHL including 662 patients who received ADCETRIS in combination with chemotherapy in a randomized controlled trial, 269 who received ADCETRIS as monotherapy (167 in a randomized controlled trial and 102 in a single arm trial), and 296 pediatric patients with high risk cHL who received ADCETRIS in combination with chemotherapy. Data summarizing ADCETRIS exposure are also provided for 347 patients with T-cell lymphoma, including 223 patients with PTCL who received ADCETRIS in combination with chemotherapy in a randomized, double-blind, controlled trial; 58 patients with sALCL who received ADCETRIS monotherapy in a single-arm trial; and 66 patients with pcALCL or CD30-expressing MF who received ADCETRIS monotherapy in a randomized, controlled trial. ADCETRIS was administered intravenously at a dose of either 1.2 mg/kg every 2 weeks in combination with AVD, 1.8 mg/kg every 3 weeks in combination with AVEPC in pediatric patients, 1.8 mg/kg every 3 weeks in combination with CHP, or 1.8 mg/kg every 3 weeks as monotherapy.

The most common adverse reactions (≥20%) with monotherapy in adult patients were peripheral neuropathy, fatigue, nausea, diarrhea, neutropenia, upper respiratory tract infection, and pyrexia.

The most common adverse reactions (≥20%) in combination with AVD in adult patients were peripheral neuropathy, neutropenia, nausea, constipation, vomiting, fatigue, diarrhea, pyrexia, alopecia, decreased weight, abdominal pain, anemia, and stomatitis.

The most common adverse reactions (≥20%) in combination with CHP in adult patients were anemia, neutropenia, peripheral neuropathy, lymphopenia, nausea, diarrhea, fatigue or asthenia, mucositis, constipation, alopecia, pyrexia, and vomiting.

The most common Grade ≥3 adverse reactions (≥5%) in combination with AVEPC in pediatric patients were neutropenia, anemia, thrombocytopenia, febrile neutropenia, stomatitis, and infection.

<u>Previously Untreated Stage III or IV Classical Hodgkin Lymphoma (Study 5: ECHELON-1)</u>

ADCETRIS in combination with AVD was evaluated for the treatment of previously untreated patients with Stage III or IV cHL in a randomized, open-label, multicenter clinical trial of 1334 patients. Patients were randomized to receive up to 6 cycles of ADCETRIS + AVD or

ABVD on Days 1 and 15 of each 28-day cycle. The recommended starting dose of ADCETRIS was 1.2 mg/kg intravenously over 30 minutes, administered approximately 1 hour after completion of AVD therapy. A total of 1321 patients received at least one dose of study treatment (662 ADCETRIS + AVD, 659 ABVD). The median number of treatment cycles in each study arm was 6 (range, 1–6); 76% of patients on the ADCETRIS + AVD arm received 12 doses of ADCETRIS *[see Clinical Studies (14.1)]*.

After 75% of patients had started study treatment, the use of prophylactic G-CSF was recommended with the initiation of treatment for all ADCETRIS + AVD treated patients, based on the observed rates of neutropenia and febrile neutropenia *[see Dosage and Administration (2.2)]*. Among 579 patients on the ADCETRIS + AVD arm who did not receive G-CSF primary prophylaxis beginning with Cycle 1, 96% experienced neutropenia (21% with Grade 3; 67% with Grade 4), and 21% had febrile neutropenia (14% with Grade 3; 6% with Grade 4). Among 83 patients on the ADCETRIS + AVD arm who received G-CSF primary prophylaxis beginning with Cycle 1, 61% experienced neutropenia (13% with Grade 3; 27% with Grade 4), and 11% experienced febrile neutropenia (8% with Grade 3; 2% with Grade 4).

Serious adverse reactions were reported in 43% of ADCETRIS + AVD-treated patients and 27% of ABVD-treated patients. The most common serious adverse reactions in ADCETRIS + AVD-treated patients were febrile neutropenia (17%), pyrexia (7%), neutropenia and pneumonia (3% each).

Adverse reactions that led to dose delays of one or more drugs in more than 5% of ADCETRIS + AVD-treated patients were neutropenia (21%) and febrile neutropenia (8%) *[see Dosage and Administration (2.2)]*. Adverse reactions led to treatment discontinuation of one or more drugs in 13% of ADCETRIS + AVD-treated patients. Seven percent of patients treated with ADCETRIS + AVD discontinued due to peripheral neuropathy.

There were 9 on-study deaths among ADCETRIS + AVD-treated patients; 7 were associated with neutropenia, and none of these patients had received G-CSF prior to developing neutropenia.

Table 4: Adverse Reactions Reported in ≥10% of ADCETRIS + AVD-Treated Patients in Previously Untreated Stage III or IV Classical Hodgkin Lymphoma (Study 5: ECHELON-1)

	ADCETRIS + AVD Total N = 662 % of patients			ABVD Total N = 659 % of patients		
Body System Adverse Reaction	**Any Grade**	**Grade 3**	**Grade 4**	**Any Grade**	**Grade 3**	**Grade 4**
Blood and lymphatic system disorders						
Anemia*	98	11	<1	92	6	<1
Neutropenia*	91	20	62	89	31	42
Febrile neutropenia	19	13	6	8	6	2
Gastrointestinal disorders						
Constipation	42	2	-	37	<1	<1
Vomiting	33	3	-	28	1	-
Diarrhea	27	3	<1	18	<1	-
Stomatitis	21	2	-	16	<1	-
Abdominal pain	21	3	-	10	<1	-
Nervous system disorders						
Peripheral sensory neuropathy	65	10	<1	41	2	-
Peripheral motor neuropathy	11	2	-	4	<1	-
General disorders and administration site conditions						
Pyrexia	27	3	<1	22	2	-
Musculoskeletal and connective tissue disorders						
Bone pain	19	<1	-	10	<1	-
Back pain	13	<1	-	7	-	-
Skin and subcutaneous tissue disorders						
Rashes, eruptions and exanthems[a]	13	<1	<1	8	<1	-
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders						
Dyspnea	12	1	-	19	2	-
Investigations						
Decreased weight	22	<1	-	6	<1	-
Increased alanine aminotransferase	10	3	-	4	<1	-
Metabolism and nutrition disorders						
Decreased appetite	18	<1	-	12	<1	-
Psychiatric disorders						
Insomnia	19	<1	-	12	<1	-

* Derived from laboratory values and adverse reaction data; data are included for clinical relevance irrespective of rate between arms

[a] Grouped term includes rash maculo-papular, rash macular, rash, rash papular, rash generalized, and rash vesicular.

AVD = doxorubicin, vinblastine, and dacarbazine

ABVD = doxorubicin, bleomycin, vinblastine, and dacarbazine

Events were graded using the NCI CTCAE Version 4.03

Events listed are those having a ≥5% difference in rate between treatment arms

Previously Untreated High Risk Classical Hodgkin Lymphoma (cHL)

Study 7: AHOD1331

The safety of ADCETRIS was evaluated in Study 7: AHOD1331 *[see Clinical Studies (14.1)]*. The study included pediatric patients with previously untreated high risk cHL. Patients received ADCETRIS plus AVEPC chemotherapy at 1.8 mg/kg intravenously over 30 minutes prior to other chemotherapy in 21-day cycles (n = 296) or ABVE-PC in 21-day cycles (n = 297). Among patients who received ADCETRIS in combination with AVEPC chemotherapy, the median number of treatment cycles was 5 (range, 1-5).

Serious adverse reactions occurred in 22% of patients who received ADCETRIS plus AVEPC chemotherapy. Serious adverse reactions in >2% of patients included hypotension (3%) and febrile neutropenia (3%).

Table 5: Grade 3 or 4 Adverse Reactions Reported in ≥2% of ADCETRIS + AVEPC Treated Pediatric Patients with Previously Untreated High Risk Classical Hodgkin Lymphoma in Study 7: AHOD1331

	ADCETRIS + AVEPC Total N = 296 % of patients		ABVE-PC Total N = 297 % of patients	
System Organ Class Preferred Term	**Grade 3**	**Grade 4**	**Grade 3**	**Grade 4**
Blood and lymphatic system disorders				
Anemia	35	1.7	28	2
Febrile neutropenia	28	3.4	31	1.7
Lymphopenia	13	11	8	18
Thrombocytopenia[a]	10	22	11	16
Neutropenia	8	43	4.4	36
Gastrointestinal disorders				
Stomatitis	10	-	7	-
Nausea	3.7	-	2	-
Vomiting	3.7	-	1.3	-
Diarrhea	2.4	-	0.3	-
Colitis	2	0.3	1	-
Infections and infestations				
Infections[b]	9	2.7	7	3.4
Nervous system disorders				
Peripheral sensory neuropathy	6	-	4.4	-
Metabolism and nutrition disorders				
Hypokalemia	5	0.7	6	1
Hyponatremia	3.4	-	3	-
Decreased appetite	2.7	-	1.7	-
Dehydration	2.7	-	1	-
Hepatobiliary disorders				

	ADCETRIS + AVEPC Total N = 296 % of patients		ABVE-PC Total N = 297 % of patients	
System Organ Class Preferred Term	**Grade 3**	**Grade 4**	**Grade 3**	**Grade 4**
Alanine aminotransferase increased	3.7	0.3	2.7	0.3
General disorders and administration site conditions				
Infusion-related reactions[c]	3	1	5	1

[a] Includes thrombocytopenia and platelet count decreased

[b] Includes sepsis, device related infection, skin infection, enterocolitis infectious, pneumonia, appendicitis, cellulitis, urinary tract infection, candida infection, mucosal infection, vaginal infection, wound infection, anorectal infection, arteritis infective, bacteremia, catheter site infection, clostridium difficile colitis, gastroenteritis norovirus, gingivitis, H1N1 influenza, herpes simplex reactivation, infective myositis, klebsiella bacteremia, klebsiella sepsis, meningitis, esophageal infection, oral candidiasis, osteomyelitis, otitis media, septic shock, serratia infection, sinusitis, soft tissue infection, staphylococcal infection, vulvitis

[c] Includes anaphylactic reaction, hypersensitivity, drug hypersensitivity, infusion related reaction, and bronchospasm

Classical Hodgkin Lymphoma Post-Auto-HSCT Consolidation (Study 3: AETHERA)

ADCETRIS was studied in 329 patients with cHL at high risk of relapse or progression post-auto-HSCT in a randomized, double-blind, placebo-controlled clinical trial in which the recommended starting dose and schedule was 1.8 mg/kg of ADCETRIS administered intravenously over 30 minutes every 3 weeks or placebo for up to 16 cycles. Of the 329 enrolled patients, 327 (167 ADCETRIS, 160 placebo) received at least one dose of study treatment. The median number of treatment cycles in each study arm was 15 (range, 1–16) and 80 patients (48%) in the ADCETRIS-treatment arm received 16 cycles *[see Clinical Studies (14.1)]*.

Standard international guidelines were followed for infection prophylaxis for herpes simplex virus (HSV), varicella-zoster virus (VZV), and *Pneumocystis jiroveci* pneumonia (PJP) post-auto-HSCT. Overall, 312 patients (95%) received HSV and VZV prophylaxis with a median duration of 11.1 months (range, 0–20) and 319 patients (98%) received PJP prophylaxis with a median duration of 6.5 months (range, 0–20).

Adverse reactions that led to dose delays in more than 5% of ADCETRIS-treated patients were neutropenia (22%), peripheral sensory neuropathy (16%), upper respiratory tract infection (6%), and peripheral motor neuropathy (6%) *[see Dosage and Administration (2.3)]*. Adverse reactions led to treatment discontinuation in 32% of ADCETRIS-treated patients. Adverse reactions that led to treatment discontinuation in 2 or more patients were peripheral sensory neuropathy (14%), peripheral motor neuropathy (7%), acute respiratory distress syndrome (1%), paresthesia (1%), and vomiting (1%). Serious adverse reactions were reported in 25% of ADCETRIS-treated patients. The most common serious adverse reactions were pneumonia (4%), pyrexia (4%), vomiting (3%), nausea (2%), hepatotoxicity (2%), and peripheral sensory neuropathy (2%).

Table 6: Adverse Reactions Reported in ≥10% in ADCETRIS-Treated Patients with Classical Hodgkin Lymphoma Post-Auto-HSCT Consolidation (Study 3: AETHERA)

	ADCETRIS Total N = 167 % of patients			Placebo Total N = 160 % of patients		
Body System Adverse Reaction	**Any Grade**	**Grade 3**	**Grade 4**	**Any Grade**	**Grade 3**	**Grade 4**
Blood and lymphatic system disorders						
Neutropenia*	78	30	9	34	6	4
Thrombocytopenia*	41	2	4	20	3	2
Anemia*	27	4	-	19	2	-
Nervous system disorders						
Peripheral sensory neuropathy	56	10	-	16	1	-
Peripheral motor neuropathy	23	6	-	2	1	-
Headache	11	2	-	8	1	-
Infections and infestations						
Upper respiratory tract infection	26	-	-	23	1	-
General disorders and administration site conditions						
Fatigue	24	2	-	18	3	-
Pyrexia	19	2	-	16	-	-
Chills	10	-	-	5	-	-
Gastrointestinal disorders						
Nausea	22	3	-	8	-	-
Diarrhea	20	2	-	10	1	-
Vomiting	16	2	-	7	-	-
Abdominal pain	14	2	-	3	-	-
Constipation	13	2	-	3	-	-
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders						
Cough	21	-	-	16	-	-
Dyspnea	13	-	-	6	-	1
Investigations						
Weight decreased	19	1	-	6	-	-
Musculoskeletal and connective tissue disorders						
Arthralgia	18	1	-	9	-	-
Muscle spasms	11	-	-	6	-	-
Myalgia	11	1	-	4	-	-
Skin and subcutaneous tissue disorders						
Pruritus	12	1	-	8	-	-
Metabolism and nutrition disorders						
Decreased appetite	12	1	-	6	-	-

*Derived from laboratory values and adverse reaction data

Events were graded using the NCI CTCAE Version 4

Relapsed Classical Hodgkin Lymphoma (Study 1)

ADCETRIS was studied in 102 patients with cHL in a single arm clinical trial in which the recommended starting dose and schedule was 1.8 mg/kg intravenously every 3 weeks. Median duration of treatment was 9 cycles (range, 1–16) *[see Clinical Studies (14.1)]*.

Adverse reactions that led to dose delays in more than 5% of ADCETRIS-treated patients were neutropenia (16%) and peripheral sensory neuropathy (13%) *[see Dosage and Administration (2.3)]*. Adverse reactions led to treatment discontinuation in 20% of ADCETRIS-treated patients. Adverse reactions that led to treatment discontinuation in 2 or more patients were peripheral sensory neuropathy (6%) and peripheral motor neuropathy (3%). Serious adverse reactions were reported in 25% of ADCETRIS-treated patients. The most common serious adverse reactions were peripheral motor neuropathy (4%), abdominal pain (3%), pulmonary embolism (2%), pneumonitis (2%), pneumothorax (2%), pyelonephritis (2%), and pyrexia (2%).

Table 7: Adverse Reactions Reported in ≥10% of Patients with Relapsed Classical Hodgkin Lymphoma (Study 1)

	cHL Total N = 102 % of patients		
Body System Adverse Reaction	**Any Grade**	**Grade 3**	**Grade 4**
Blood and lymphatic system disorders			
Neutropenia*	54	15	6
Anemia*	33	8	2
Thrombocytopenia*	28	7	2
Lymphadenopathy	11	-	-
Nervous system disorders			
Peripheral sensory neuropathy	52	8	-
Peripheral motor neuropathy	16	4	-
Headache	19	-	-
Dizziness	11	-	-
General disorders and administration site conditions			
Fatigue	49	3	-
Pyrexia	29	2	-
Chills	13	-	-
Infections and infestations			
Upper respiratory tract infection	47	-	-
Gastrointestinal disorders			
Nausea	42	-	-
Diarrhea	36	1	-
Abdominal pain	25	2	1
Vomiting	22	-	-
Constipation	16	-	-

	cHL Total N = 102 % of patients		
Body System Adverse Reaction	**Any Grade**	**Grade 3**	**Grade 4**
Skin and subcutaneous tissue disorders			
Rash	27	-	-
Pruritus	17	-	-
Alopecia	13	-	-
Night sweats	12	-	-
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders			
Cough	25	-	-
Dyspnea	13	1	-
Oropharyngeal pain	11	-	-
Musculoskeletal and connective tissue disorders			
Arthralgia	19	-	-
Myalgia	17	-	-
Back pain	14	-	-
Pain in extremity	10	-	-
Psychiatric disorders			
Insomnia	14	-	-
Anxiety	11	2	-
Metabolism and nutrition disorders			
Decreased appetite	11	-	-

*Derived from laboratory values and adverse reaction data

Events were graded using the NCI CTCAE Version 3.0

Previously Untreated Systemic Anaplastic Large Cell Lymphoma or Other CD30-Expressing Peripheral T-Cell Lymphomas (Study 6, ECHELON-2)

ADCETRIS in combination with CHP was evaluated in patients with previously untreated, CD30-expressing PTCL in a multicenter randomized, double-blind, double dummy, actively controlled trial. Patients were randomized to receive ADCETRIS + CHP or CHOP for 6 to 8, 21-day cycles. ADCETRIS was administered on Day 1 of each cycle, with a starting dose of 1.8 mg/kg intravenously over 30 minutes, approximately 1 hour after completion of CHP [*see Clinical Studies (14.2)*]. The trial required hepatic transaminases ≤3 times upper limit of normal (ULN), total bilirubin ≤1.5 times ULN, and serum creatinine ≤2 times ULN and excluded patients with Grade 2 or higher peripheral neuropathy.

A total of 449 patients were treated (223 with ADCETRIS + CHP, 226 with CHOP), with 6 cycles planned in 81%. In the ADCETRIS + CHP arm, 70% of patients received 6 cycles, and 18% received 8 cycles. Primary prophylaxis with G-CSF was administered to 34% of ADCETRIS + CHP-treated patients and 27% of CHOP-treated patients.

Fatal adverse reactions occurred in 3% of patients in the A+CHP arm and in 4% of patients in the CHOP arms, most often from infection. Serious adverse reactions were reported in 38% of ADCETRIS + CHP- treated patients and 35% of CHOP-treated patients. Serious adverse reactions occurring in >2% of ADCETRIS + CHP-treated patients included febrile neutropenia (14%), pneumonia (5%), pyrexia (4%), and sepsis (3%).

The most common adverse reactions observed ≥2% more in recipients of ADCETRIS + CHP were nausea, diarrhea, fatigue or asthenia, mucositis, pyrexia, vomiting, and anemia. Other common (≥10%) adverse reactions observed ≥2% more with ADCETRIS + CHP were febrile neutropenia, abdominal pain, decreased appetite, dyspnea, edema, cough, dizziness, hypokalemia, decreased weight, and myalgia.

In recipients of ADCETRIS + CHP, adverse reactions led to dose delays of ADCETRIS in 25% of patients, dose reduction in 9% (most often for peripheral neuropathy), and discontinuation of ADCETRIS with or without the other components in 7% (most often from peripheral neuropathy and infection).

Table 8: Adverse Reactions Reported in ≥10% of ADCETRIS + CHP-Treated Patients with Previously Untreated, CD30-Expressing PTCL (Study 6: ECHELON-2)

	ADCETRIS + CHP Total N = 223 % of patients			**CHOP Total N = 226 % of patients**		
Body System Adverse Reaction	**Any Grade**	**Grade 3**	**Grade 4**	**Any Grade**	**Grade 3**	**Grade 4**
Blood and lymphatic system disorders						
Anemia*	66	13	<1	59	12	<1
Neutropenia*	59	17	22	58	14	22
Lymphopenia*	51	18	1	57	19	2
Febrile neutropenia	19	17	2	16	12	4
Thrombocytopenia*	17	3	3	13	3	2
Gastrointestinal disorders						
Nausea	46	2	-	39	2	-
Diarrhea	38	6	-	20	<1	-
Mucositis	30	2	<1	27	3	-
Constipation	29	<1	<1	30	1	-
Vomiting	26	<1	-	17	2	-
Abdominal pain	17	1	-	13	<1	-
Nervous system disorders						
Peripheral neuropathy	52	3	<1	55	4	-
Headache	15	<1	-	15	<1	-
Dizziness	13	-	-	9	<1	-
General disorders and administration site conditions						
Fatigue or asthenia	35	2	-	29	2	-
Pyrexia	26	1	<1	19	-	-

	ADCETRIS + CHP Total N = 223 % of patients			CHOP Total N = 226 % of patients		
Body System Adverse Reaction	**Any Grade**	**Grade 3**	**Grade 4**	**Any Grade**	**Grade 3**	**Grade 4**
Edema	15	<1	-	12	<1	-
Infections and infestations						
Upper respiratory tract infection	14	<1	-	15	<1	-
Skin and subcutaneous disorders						
Alopecia	26	-	-	25	1	-
Rash	16	1	<1	14	1	-
Musculoskeletal and connective tissue disorders						
Myalgia	11	-	-	8	-	-
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders						
Dyspnea	15	2	-	11	2	-
Cough	13	<1	-	10	-	-
Metabolism and nutrition disorders						
Decreased appetite	17	1	-	12	1	-
Hypokalemia	12	4	-	8	<1	<1
Investigations						
Weight decreased	12	<1	-	8	<1	-
Psychiatric disorders						
Insomnia	11	-	-	14	-	-

* Derived from laboratory values and adverse reaction data. Laboratory values were obtained at the start of each cycle and end of treatment.

The table includes a combination of grouped and ungrouped terms. CHP = cyclophosphamide, doxorubicin, and prednisone; CHOP = cyclophosphamide, doxorubicin, vincristine, and prednisone

Events were graded using the NCI CTCAE Version 4.03

Relapsed Systemic Anaplastic Large Cell Lymphoma (Study 2)

ADCETRIS was studied in 58 patients with sALCL in a single arm clinical trial in which the recommended starting dose and schedule was 1.8 mg/kg intravenously every 3 weeks. Median duration of treatment was 7 cycles (range, 1–16) *[see Clinical Studies (14.2)]*.

Adverse reactions that led to dose delays in more than 5% of ADCETRIS-treated patients were neutropenia (12%) and peripheral sensory neuropathy (7%) *[see Dosage and Administration (2.3)]*. Adverse reactions led to treatment discontinuation in 19% of ADCETRIS-treated patients. The adverse reaction that led to treatment discontinuation in 2 or more patients was peripheral sensory neuropathy (5%). Serious adverse reactions were reported in 41% of ADCETRIS-treated patients. The most common serious adverse reactions were septic shock (3%), supraventricular arrhythmia (3%), pain in extremity (3%), and urinary tract infection (3%).

Table 9: Adverse Reactions Reported in ≥10% of Patients with Relapsed Systemic Anaplastic Large Cell Lymphoma (Study 2)

	sALCL Total N = 58 % of patients		
Body System Adverse Reaction	**Any Grade**	**Grade 3**	**Grade 4**
Blood and lymphatic system disorders			
Neutropenia*	55	12	9
Anemia*	52	2	-
Thrombocytopenia*	16	5	5
Lymphadenopathy	10	-	-
Nervous system disorders			
Peripheral sensory neuropathy	53	10	-
Headache	16	2	-
Dizziness	16	-	-
General disorders and administration site conditions			
Fatigue	41	2	2
Pyrexia	38	2	-
Chills	12	-	-
Pain	28	-	5
Edema peripheral	16	-	-
Infections and infestations			
Upper respiratory tract infection	12	-	-
Gastrointestinal disorders			
Nausea	38	2	-
Diarrhea	29	3	-
Vomiting	17	3	-
Constipation	19	2	-
Skin and subcutaneous tissue disorders			
Rash	31	-	-
Pruritus	19	-	-
Alopecia	14	-	-
Dry skin	10	-	-
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders			
Cough	17	-	-
Dyspnea	19	2	-
Musculoskeletal and connective tissue disorders			
Myalgia	16	2	-
Back pain	10	2	-
Pain in extremity	10	2	2
Muscle spasms	10	2	-

	sALCL Total N = 58 % of patients		
Body System Adverse Reaction	**Any Grade**	**Grade 3**	**Grade 4**
Psychiatric disorders			
Insomnia	16	-	-
Metabolism and nutrition disorders			
Decreased appetite	16	2	-
Investigations			
Weight decreased	12	3	-

*Derived from laboratory values and adverse reaction data

Events were graded using the NCI CTCAE Version 3.0

Primary Cutaneous Anaplastic Large Cell Lymphoma and CD30-Expressing Mycosis Fungoides (Study 4: ALCANZA)

ADCETRIS was studied in 131 patients with pcALCL or CD30-expressing MF requiring systemic therapy in a randomized, open-label, multicenter clinical trial in which the recommended starting dose and schedule was ADCETRIS 1.8 mg/kg intravenously over 30 minutes every 3 weeks or physician's choice of either methotrexate 5 to 50 mg orally weekly or bexarotene 300 mg/m^2 orally daily.

Of the 131 enrolled patients, 128 (66 brentuximab vedotin, 62 physician's choice) received at least one dose of study treatment. The median number of treatment cycles in the ADCETRIS treatment arm was 12 (range, 1–16) compared to 3 (range, 1–16) and 6 (range, 1–16) in the methotrexate and bexarotene arms, respectively. Twenty-four (24) patients (36%) in the ADCETRIS-treatment arm received 16 cycles compared to 5 patients (8%) in the physician's choice arm *[see Clinical Studies (14.2)]*.

Adverse reactions that led to dose delays in more than 5% of ADCETRIS-treated patients were peripheral sensory neuropathy (15%) and neutropenia (6%) *[see Dosage and Administration (2.3)]*. Adverse reactions led to treatment discontinuation in 24% of ADCETRIS-treated patients. The most common adverse reaction that led to treatment discontinuation was peripheral neuropathy (12%). Serious adverse reactions were reported in 29% of ADCETRIS-treated patients. The most common serious adverse reactions were cellulitis (3%) and pyrexia (3%).

Table 10: Adverse Reactions Reported in ≥10% ADCETRIS-Treated Patients with pcALCL or CD30-Expressing MF (Study 4: ALCANZA)

	ADCETRIS Total N = 66 % of patients			Physician's Choice[a] Total N = 62 % of patients		
Body System Adverse Reaction	**Any Grade**	**Grade 3**	**Grade 4**	**Any Grade**	**Grade 3**	**Grade 4**
Blood and lymphatic system disorders						
Anemia*	62	-	-	65	5	-
Neutropenia*	21	3	2	24	5	-
Thrombocytopenia*	15	2	2	2	-	-
Nervous system disorders						
Peripheral sensory neuropathy	45	5	-	2	-	-
Gastrointestinal disorders						
Nausea	36	2	-	13	-	-
Diarrhea	29	3	-	6	-	-
Vomiting	17	2	-	5	-	-
General disorders and administration site conditions						
Fatigue	29	5	-	27	2	-
Pyrexia	17	-	-	18	2	-
Edema peripheral	11	-	-	10	-	-
Asthenia	11	2	-	8	-	2
Skin and subcutaneous tissue disorders						
Pruritus	17	2	-	13	3	-
Alopecia	15	-	-	3	-	-
Rash maculo-papular	11	2	-	5	-	-
Pruritus generalized	11	2	-	2	-	-
Metabolism and nutrition disorders						
Decreased appetite	15	-	-	5	-	-
Musculoskeletal and connective tissue disorders						
Arthralgia	12	-	-	6	-	-
Myalgia	12	-	-	3	-	-
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders						
Dyspnea	11	-	-	-	-	-

*Derived from laboratory values and adverse reaction data

[a] Physician's choice of either methotrexate or bexarotene

Events were graded using the NCI CTCAE Version 4.03

Additional Important Adverse Reactions

Infusion reactions

In studies of ADCETRIS as monotherapy (Studies 1–4), 13% of ADCETRIS-treated patients experienced infusion-related reactions. The most common adverse reactions in Studies 1-4 (≥3% in any study) associated with infusion-related reactions were chills (4%), nausea (3–4%),

dyspnea (2–3%), pruritus (2–5%), pyrexia (2%), and cough (2%). Grade 3 events were reported in 5 of the 51 ADCETRIS-treated patients who experienced infusion-related reactions.

In a study of ADCETRIS in combination with AVD (Study 5, ECHELON-1), infusion-related reactions were reported in 57 patients (9%) in the ADCETRIS + AVD-treated arm. Grade 3 events were reported in 3 of the 57 patients treated with ADCETRIS + AVD who experienced infusion-related reactions. The most common adverse reaction (≥2%) associated with infusion-related reactions was nausea (2%).

In a study of ADCETRIS in combination with CHP (Study 6, ECHELON-2), infusion-related reactions were reported in 10 patients (4%) in the ADCETRIS + CHP-treated arm: 2 (1%) patients with events that were Grade 3 or higher events, and 8 (4%) patients with events that were less than Grade 3.

Pulmonary toxicity

In a trial in patients with cHL that studied ADCETRIS with bleomycin as part of a combination regimen, the rate of non-infectious pulmonary toxicity was higher than the historical incidence reported with ABVD (doxorubicin, bleomycin, vinblastine, dacarbazine). Patients typically reported cough and dyspnea. Interstitial infiltration and/or inflammation were observed on radiographs and computed tomographic imaging of the chest. Most patients responded to corticosteroids. The concomitant use of ADCETRIS with bleomycin is contraindicated *[see Contraindications (4)].*

In a study of ADCETRIS in combination with AVD (Study 5, ECHELON-1), non-infectious pulmonary toxicity events were reported in 12 patients (2%) in the ADCETRIS + AVD arm. These events included lung infiltration (6 patients) and pneumonitis (6 patients), or interstitial lung disease (1 patient).

In a study of ADCETRIS in combination with CHP (Study 6, ECHELON-2), non-infectious pulmonary toxicity events were reported in 5 patients (2%) in the ADCETRIS + CHP arm; all 5 events were pneumonitis.

Cases of pulmonary toxicity have also been reported in patients receiving ADCETRIS monotherapy. In Study 3 (AETHERA), pulmonary toxicity was reported in 8 patients (5%) in the ADCETRIS-treated arm and 5 patients (3%) in the placebo arm.

Immunogenicity: Anti-Drug Antibody-Associated Adverse Reactions

During treatment in patients with relapsed or refractory cHL and relapsed or refractory systemic ALCL in Studies 1 and 2, two of the patients (1%) with persistently positive antibodies experienced adverse reactions consistent with infusion reactions that led to discontinuation of treatment *[see Warnings and Precautions (5.2)].* Overall, a higher incidence of infusion related reactions was observed in patients who developed persistently positive antibodies *[see Clinical Pharmacology (12.6)]*.

6.2 Post Marketing Experience

The following adverse reactions have been identified during post-approval use of ADCETRIS. Because these reactions are reported voluntarily from a population of uncertain size, it is not always possible to reliably estimate their frequency or establish a causal relationship to drug exposure.

Blood and lymphatic system disorders: febrile neutropenia *[see Warnings and Precautions (5.3)]*.

Gastrointestinal disorders: acute pancreatitis and gastrointestinal complications (including fatal outcomes) *[see Warnings and Precautions (5.12)]*.

Hepatobiliary disorders: hepatotoxicity *[see Warnings and Precautions (5.8)]*.

Infections: PML *[see Boxed Warning, Warnings and Precautions (5.9)]*, serious infections and opportunistic infections *[see Warnings and Precautions (5.4)]*.

Metabolism and nutrition disorders: hyperglycemia *[see Warnings and Precautions (5.13)]*.

Respiratory, thoracic and mediastinal disorders: noninfectious pulmonary toxicity including pneumonitis, interstitial lung disease, and ARDS (some with fatal outcomes) *[see Warnings and Precautions (5.10) and Adverse Reactions (6.1)]*.

Skin and subcutaneous tissue disorders: Toxic epidermal necrolysis, including fatal outcomes *[see Warnings and Precautions (5.11)]*.

7 DRUG INTERACTIONS

7.1 Effect of Other Drugs on ADCETRIS

CYP3A4 Inhibitors: Co-administration of ADCETRIS with ketoconazole, a potent CYP3A4 inhibitor, increased exposure to MMAE *[see Clinical Pharmacology (12.3)],* which may increase the risk of adverse reaction. Closely monitor adverse reactions when ADCETRIS is given concomitantly with strong CYP3A4 inhibitors.

8 USE IN SPECIFIC POPULATIONS

8.1 Pregnancy

Risk Summary

ADCETRIS can cause fetal harm based on the findings from animal studies and the drug's mechanism of action *[see Clinical Pharmacology (12.1)]*. In animal reproduction studies, administration of brentuximab vedotin to pregnant rats during organogenesis at doses similar to the clinical dose of 1.8 mg/kg every three weeks caused embryo-fetal toxicities, including congenital malformations *(see Data).* The available data from case reports on ADCETRIS use in pregnant women are insufficient to inform a drug-associated risk of adverse developmental outcomes. Advise a pregnant woman of the potential risk to a fetus.

The estimated background risk of major birth defects and miscarriage for the indicated population is unknown. All pregnancies have a background risk of birth defect, loss, or other adverse outcomes. In the U.S. general population, the estimated background risk of major birth defects and miscarriage in clinically recognized pregnancies is 2–4% and 15–20%, respectively.

Data

Animal Data

In an embryo-fetal developmental study, pregnant rats received 2 intravenous doses of 0.3, 1, 3, or 10 mg/kg brentuximab vedotin during the period of organogenesis (once each on Pregnancy Days 6 and 13). Drug-induced embryo-fetal toxicities were seen mainly in animals treated with 3 and 10 mg/kg of the drug and included increased early resorption (≥99%), post-implantation loss (≥99%), decreased numbers of live fetuses, and external malformations (i.e., umbilical hernias and malrotated hindlimbs). Systemic exposure in animals at the brentuximab vedotin dose of 3 mg/kg is approximately the same exposure in patients with cHL or sALCL who received the recommended dose of 1.8 mg/kg every three weeks.

8.2 Lactation

Risk Summary

There is no information regarding the presence of brentuximab vedotin in human milk, the effects on the breastfed child, or the effects on milk production. Because of the potential for serious adverse reactions in a breastfed child from ADCETRIS, including cytopenias and neurologic or gastrointestinal toxicities, advise patients that breastfeeding is not recommended during ADCETRIS treatment.

8.3 Females and Males of Reproductive Potential

ADCETRIS can cause fetal harm based on the findings from animal studies and the drug's mechanism of action *[see Use in Specific Populations (8.1)]*.

Pregnancy Testing

Verify the pregnancy status of females of reproductive potential prior to initiating ADCETRIS therapy.

Contraception

Females

Advise females of reproductive potential to use effective contraception during ADCETRIS treatment and for 2 months after the last dose of ADCETRIS. Advise females to immediately report pregnancy *[see Use in Specific Populations (8.1)]*.

Males

ADCETRIS may damage spermatozoa and testicular tissue, resulting in possible genetic abnormalities. Males with female sexual partners of reproductive potential should use effective

contraception during ADCETRIS treatment and for 4 months after the last dose of ADCETRIS *[see Nonclinical Toxicology (13.1)].*

Infertility

Females

Based on findings in animal studies with MMAE-containing antibody-drug conjugates (ADCs), ADCETRIS may impair female fertility. The effect on fertility is reversible *[see Nonclinical Toxicology (13.1)].*

Males

Based on findings in rats, male fertility may be compromised by treatment with ADCETRIS *[see Nonclinical Toxicology (13.1)].*

8.4 Pediatric Use

The safety and effectiveness of ADCETRIS have been established in pediatric patients age 2 years and older with previously untreated high risk classical Hodgkin lymphoma in combination with doxorubicin, vincristine, etoposide, prednisone, and cyclophosphamide. The safety and effectiveness of ADCETRIS have not been established for all other indications *[see Indications and Usage (1)]*.

Previously Untreated, High Risk Classical Hodgkin Lymphoma (cHL) in Combination with Doxorubicin, Vincristine, Etoposide, Prednisone, and Cyclophosphamide

The safety and effectiveness of ADCETRIS have been established in pediatric patients 2 years and older with previously untreated high risk cHL in combination with doxorubicin, vincristine, etoposide, prednisone, and cyclophosphamide chemotherapy.

Use of ADCETRIS for this indication is supported by evidence from Study 7: AHOD1331, a randomized study which included pediatric patients with previously untreated high risk cHL, including patients in the following age groups: 9 patients 3 to less than 6 years of age, 81 patients 6 to less than 12 years of age, and 345 patients 12 to less than 17 years of age *[see Adverse Reactions (6.1) and Clinical Studies (14.1)]*.

The safety and efficacy of ADCETRIS have not been established for this indication in patients younger than 2 years.

Previously Untreated High Risk Classical Hodgkin Lymphoma (cHL) in Combination with Etoposide, Prednisone, Doxorubicin, Cyclophosphamide, Prednisone, and Dacarbazine

The safety and effectiveness of ADCETRIS in combination with etoposide (E), prednisone (P), and doxorubicin (A)/cyclophosphamide (C), prednisone (P), and dacarbazine (Dac) (AEPA/CAPDac) were assessed but have not been established based on a single arm, open-label trial (NCT01920932) in 77 patients, which included 48 pediatric patients age 6 to less than 17 with previously untreated high risk (IIB, IIIB, IVA, or IVB) cHL. No new safety signals were identified in this study.

Relapsed or Refractory Classical HL (cHL)

ADCETRIS in Combination with Gemcitabine

The safety and effectiveness of ADCETRIS in combination with gemcitabine were assessed but have not been established based on a study (NCT01780662) in 45 patients, which included 18 pediatric patients age 5 to less than 17 with relapsed or refractory cHL. No new safety signals were identified in this study.

ADCETRIS Monotherapy

The safety and effectiveness of ADCETRIS monotherapy was assessed but have not been established based on a study (NCT01492088) in 36 patients, which included 15 pediatric patients age 8 to less than 17 with relapsed or refractory cHL. No new safety signals were identified in this study.

Relapsed or Refractory Systemic ALCL (sALCL)

ADCETRIS monotherapy

The safety and effectiveness of ADCETRIS monotherapy was assessed but have not been established based on a study (NCT01492088) in 36 patients, which included 16 pediatric patients age 7 to less than 17 with sALCL. No new safety signals were identified in this study.

Newly Diagnosed ALK+ ALCL

The safety and effectiveness of ADCETRIS in combination with alternating chemotherapy Courses A (dexamethasone, ifosfamide, methotrexate, etoposide, cytarabine) and B (dexamethasone, methotrexate, cyclophosphamide, doxorubicin) administered every 21 days for a total of 6 cycles was assessed but have not been established based on a study (NCT01979536) in 67 patients, which included 61 pediatric patients age 2 to less than 17 years with newly diagnosed ALK+ ALCL. No new safety signals were identified in this study.

8.5 Geriatric Use

In the clinical trial of ADCETRIS in combination with AVD for patients with previously untreated Stage III or IV cHL (Study 5: ECHELON-1), 9% of ADCETRIS + AVD-treated patients were age 65 or older. Older age was a risk factor for febrile neutropenia, occurring in 39% of patients who were age 65 or older versus 17% of patients less than age 65, who received ADCETRIS + AVD *[see Dosage and Administration (2.3)].* The ECHELON-1 trial did not contain sufficient information on patients age 65 and older to determine whether they respond differently from younger patients *[see Clinical Studies (14.1)]*.

In the clinical trial of ADCETRIS in combination with CHP for patients with previously untreated, CD30-expressing PTCL (Study 6: ECHELON-2), 31% of ADCETRIS + CHP-treated patients were age 65 or older. Among older patients, 74% had adverse reactions ≥ Grade 3 and 49% had serious adverse reactions. Among patients younger than age 65, 62% had adverse reactions ≥ Grade 3 and 33% had serious adverse reactions. Older age was a risk factor for

febrile neutropenia, occurring in 29% of patients who were age 65 or older versus 14% of patients less than age 65.

Other clinical trials of ADCETRIS in cHL (Study 1; Study 3: AETHERA) and sALCL (Study 2) did not include sufficient numbers of patients who were age 65 and older to determine whether they respond differently from younger patients.

In the clinical trial of ADCETRIS in pcALCL or CD30-expressing MF (Study 4: ALCANZA), 42% of ADCETRIS-treated patients were age 65 or older. No meaningful differences in safety or efficacy were observed between these patients and younger patients.

8.6 Renal Impairment

Avoid the use of ADCETRIS in patients with severe renal impairment (CrCL <30 mL/min) *[see Warnings and Precautions (5.6) and Clinical Pharmacology (12.3)].* No dosage adjustment is required for mild (CrCL >50–80 mL/min) or moderate (CrCL 30–50 mL/min) renal impairment.

8.7 Hepatic Impairment

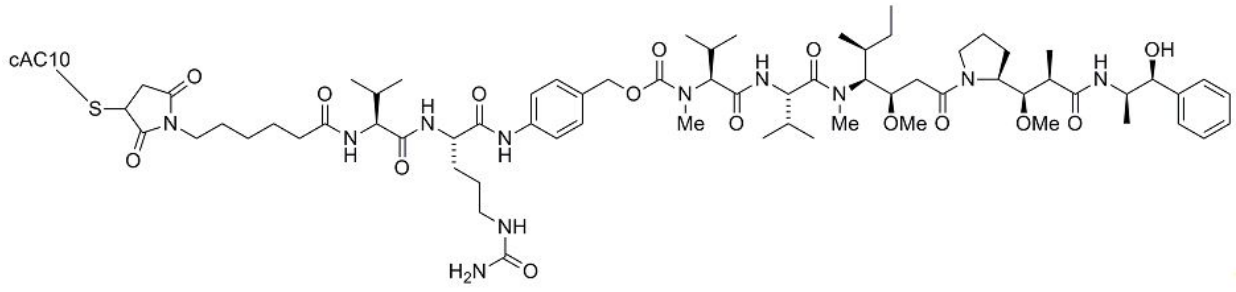
Avoid the use of ADCETRIS in patients with moderate (Child-Pugh B) or severe (Child-Pugh C) hepatic impairment *[see Warnings and Precautions (5.7) and Clinical Pharmacology (12.3)]*. Dosage reduction is required in patients with mild (Child-Pugh A) hepatic impairment *[see Dosage and Administration (2.1)]*.

10 OVERDOSAGE

There is no known antidote for overdosage of ADCETRIS. In case of overdosage, the patient should be closely monitored for adverse reactions, particularly neutropenia, and supportive treatment should be administered.

11 DESCRIPTION

ADCETRIS (brentuximab vedotin) is a CD30-directed antibody and microtubule inhibitor conjugate consisting of three components: 1) the chimeric IgG1 antibody cAC10, specific for human CD30, 2) the microtubule disrupting agent MMAE, and 3) a protease-cleavable linker that covalently attaches MMAE to cAC10.



Brentuximab vedotin has an approximate molecular weight of 153 kDa. Approximately 4 molecules of MMAE are attached to each antibody molecule. Brentuximab vedotin is produced by chemical conjugation of the antibody and small molecule components. The

antibody is produced by mammalian (Chinese hamster ovary) cells, and the small molecule components are produced by chemical synthesis.

ADCETRIS (brentuximab vedotin) for injection is supplied as a sterile, white to off-white, preservative-free lyophilized cake or powder in single-dose vials. Following reconstitution with 10.5 mL Sterile Water for Injection, USP, a solution containing 5 mg/mL brentuximab vedotin is produced. The reconstituted product contains 70 mg/mL trehalose dihydrate, 5.6 mg/mL sodium citrate dihydrate, 0.21 mg/mL citric acid monohydrate, and 0.20 mg/mL polysorbate 80 and water for injection. The pH is approximately 6.6.

12 CLINICAL PHARMACOLOGY

12.1 Mechanism of Action

CD30 is a member of the tumor necrosis factor receptor family and is expressed on the surface of sALCL cells and on Hodgkin Reed-Sternberg (HRS) cells in cHL. CD30 is variably expressed in other T-cell lymphomas. Expression of CD30 on healthy tissue and cells is limited. In vitro data suggest that signaling through CD30-CD30L binding may affect cell survival and proliferation.

Brentuximab vedotin is an antibody-drug conjugate (ADC). The antibody is a chimeric IgG1 directed against CD30. The small molecule, MMAE, is a microtubule-disrupting agent. MMAE is covalently attached to the antibody via a linker. Nonclinical data suggest that the anticancer activity of ADCETRIS is due to the binding of the ADC to CD30-expressing cells, followed by internalization of the ADC-CD30 complex, and the release of MMAE via proteolytic cleavage. Binding of MMAE to tubulin disrupts the microtubule network within the cell, subsequently inducing cell cycle arrest and apoptotic death of the cells. Additionally, in vitro data provide evidence for antibody-dependent cellular phagocytosis (ADCP).

12.2 Pharmacodynamics

Cardiac Electrophysiology

At the recommended dose of 1.8 mg/kg, brentuximab vedotin had no large QTc prolongation (>10ms).

12.3 Pharmacokinetics

The pharmacokinetics of brentuximab vedotin were evaluated in monotherapy and combination chemotherapy in patients with hematological malignancies. The pharmacokinetics of brentuximab vedotin in combination therapy were similar to those in monotherapy. Total antibody and ADC had similar pharmacokinetic profiles. The pharmacokinetics of the ADC and MMAE are presented.

ADC

Maximum concentrations of ADC were observed near the end of infusion. Exposures were approximately dose proportional from 1.2 to 2.7 mg/kg (1.5 times the highest approved recommended dosage).

- 1.8 mg/kg Q3W: Steady state was achieved within 21 days, and minimal to no accumulation of ADC was observed.
- 1.2 mg/kg Q2W: Steady state was achieved within 56 days, 1.27-fold accumulation (14-day AUC) was observed.

MMAE

Maximum concentrations of MMAE were observed approximately 1 to 3 days after end of infusion. Exposures decreased with continued administration of ADCETRIS with approximately 50% to 80% of the exposure of the first dose observed at subsequent doses.

- 1.8 mg/kg Q3W: Steady state was achieved within 21 days.
- 1.2 mg/kg Q2W: Steady state was achieved within 56 days.

Distribution

In humans, the mean steady state volume of distribution was approximately 6–10 L for ADC.

In vitro, the binding of MMAE to human plasma proteins ranged from 68–82%. MMAE is not likely to displace or to be displaced by highly protein-bound drugs.

Elimination

ADC elimination exhibited a multi-exponential decline with a t1/2 of approximately 4 to 6 days.

MMAE elimination exhibited a mono-exponential decline with a t1/2 of approximately 3 to 4 days. Elimination of MMAE appeared to be limited by its rate of release from ADC.

Metabolism

A small fraction of MMAE released from brentuximab vedotin is metabolized. In vitro data indicate that the MMAE metabolism that occurs is primarily via oxidation by CYP3A4/5.

Excretion

After a single dose of 1.8 mg/kg of ADCETRIS in patients, approximately 24% of the total MMAE administered was recovered in both urine and feces over a 1-week period, approximately 72% of which was recovered in the feces, and the majority was excreted unchanged.

Specific Populations

Sex and race do not have a meaningful effect on the pharmacokinetics of brentuximab vedotin.

Pediatric Patients

The pharmacokinetics of brentuximab vedotin and MMAE were evaluated in 65 pediatric patients aged 3 to <6 years (N=3), 6 to <12 years (N=30) and 12 to <17 years (N=32). Following the recommended dosage of brentuximab vedotin 1.8 mg/kg Q3W, the dose-normalized steady state C_{avg} of brentuximab vedotin in patients 12 to <17 years of age were generally consistent with those in adult patients administered brentuximab vedotin 1.2 mg/kg Q2W. The median AUC of ADC was 22% lower in patients 6 to <12 years of age (median [range] body weight = 28.8 kg

[16.2, 80.8 kg]), and 37% lower in patients 3 to <6 years of age (median [range] body weight = 17.0 kg [10.7, 31.1 kg]), respectively, compared to that in patients 12 to <17 years of age (median [range] body weight = 52.7 kg [28.5, 123.9 kg]). The AUC of MMAE was 25% lower in patients 6 to <12 years of age, and 41% lower in patients 3 to <6 years of age, respectively, compared to that in patients 12 to <17 years of age. After accounting for body weight, other factors such as age, sex, race, and baseline albumin had no clinically significant effect on the PK of ADC and MMAE in pediatric patients 3 to <17 years of age.

Renal Impairment

The pharmacokinetics of brentuximab vedotin and MMAE were evaluated after the administration of 1.2 mg/kg of ADCETRIS to patients with mild (CrCL >50–80 mL/min; n=4), moderate (CrCL 30–50 mL/min; n=3) and severe (CrCL <30 mL/min; n=3) renal impairment. The AUC of MMAE was approximately 2-fold higher in patients with severe renal impairment compared to patients with normal renal function and not meaningfully altered in patients with mild or moderate renal impairment.

Hepatic Impairment

The pharmacokinetics of brentuximab vedotin and MMAE were evaluated after the administration of 1.2 mg/kg of ADCETRIS to patients with mild (Child-Pugh A; n=1), moderate (Child-Pugh B; n=5) and severe (Child-Pugh C; n=1) hepatic impairment. The AUC of MMAE was approximately 2.3-fold higher in patients with hepatic impairment compared to patients with normal hepatic function.

Drug Interaction Studies

Effects of Other Drugs on ADCETRIS

Co-administration of ADCETRIS with ketoconazole, a potent CYP3A4 inhibitor, increased exposure to MMAE by approximately 34%.

Co-administration of ADCETRIS with rifampin, a potent CYP3A4 inducer, reduced exposure to MMAE by approximately 46%.

Effects of ADCETRIS on Other Drugs

Co-administration of ADCETRIS did not affect exposure to midazolam, a CYP3A4 substrate.

In vitro studies using human liver microsomes indicate that MMAE inhibits CYP3A4/5 but not other CYP450 isoforms. MMAE did not induce any major CYP450 enzymes in human hepatocytes.

In vitro studies indicate that MMAE is a substrate and not an inhibitor of the efflux transporter P-glycoprotein (P-gp).

12.6 Immunogenicity

The observed incidence of anti-drug antibodies is highly dependent on the sensitivity and specificity of the assay. Differences in assay methods preclude meaningful comparisons of the

incidence of anti-drug antibodies (ADA) in the studies described below with incidence of ADA in other studies, including those of ADCETRIS or of other brentuximab vedotin products.

Among adult patients with relapsed or refractory cHL and relapsed or refractory systemic ALCL in Studies 1 and 2 *[see Clinical Studies (14.1) and (14.3)]*, treatment-emergent ADA (or anti-brentuximab vedotin antibodies) developed in 37% (58/156) of patients who were tested for anti-brentuximab vedotin antibodies. Approximately 7% of patients in these trials developed persistently positive antibodies (positive test at more than 2 time points) and 30% developed transiently positive antibodies (positive at 1 or 2 post-baseline time points). Two of the patients (1%) with persistently positive antibodies experienced adverse reactions consistent with infusion reactions that led to discontinuation of treatment. Overall, a higher incidence of infusion related reactions was observed in patients who developed persistently positive antibodies. The incidence of treatment-emergent neutralizing antibodies against brentuximab vedotin was 62% (36/58). The effect of anti-brentuximab vedotin antibodies on efficacy is not known.

Among pediatric patients with previously untreated high risk cHL in Study 7 *[see Clinical Studies (14.1)]*, of the 26 patients tested, none of the patients tested positive for anti-brentuximab vedotin antibodies.

13 NONCLINICAL TOXICOLOGY

13.1 Carcinogenesis, Mutagenesis, Impairment of Fertility

Carcinogenicity studies with brentuximab vedotin or the small molecule (MMAE) have not been conducted.

MMAE was genotoxic in the rat bone marrow micronucleus study through an aneugenic mechanism. This effect is consistent with the pharmacological effect of MMAE as a microtubule-disrupting agent. MMAE was not mutagenic in the bacterial reverse mutation assay (Ames test) or the L5178Y mouse lymphoma forward mutation assay.

Fertility studies with brentuximab vedotin or MMAE have not been conducted. However, results of repeat-dose toxicity studies indicate the potential for brentuximab vedotin to impair female and male reproductive function and fertility. In a 4-week repeat-dose toxicity study in rats with weekly dosing at 0.5, 5, or 10 mg/kg brentuximab vedotin, seminiferous tubule degeneration, Sertoli cell vacuolation, reduced spermatogenesis, and aspermia were observed. Effects in animals were seen mainly at 5 and 10 mg/kg of brentuximab vedotin. These doses are approximately 3 and 6-fold the human recommended dose of 1.8 mg/kg, respectively, based on body weight.

MMAE-containing ADCs have been associated with adverse ovarian effects when administered to sexually immature animals. Adverse effects included decrease in, or absence of, secondary and tertiary ovarian follicles after weekly administration to cynomolgus monkeys in studies of 4-week duration. These effects showed a trend towards recovery 6 weeks after the end of dosing; no changes were observed in primordial follicles.

14 CLINICAL STUDIES

14.1 Classical Hodgkin Lymphoma

Randomized Clinical Trial in Previously Untreated Stage III or IV Classical Hodgkin Lymphoma (Study 5: ECHELON-1, NCT01712490)

The efficacy of ADCETRIS in combination with chemotherapy for the treatment of patients with previously untreated Stage III or IV cHL was evaluated in a randomized, open-label, 2-arm, multicenter trial. Of the 1334 total patients, 664 patients were randomized to the ADCETRIS + doxorubicin [A], vinblastine [V] and dacarbazine [D] (ADCETRIS + AVD) arm and 670 patients were randomized to the A+ bleomycin [B] + V + D (ABVD) arm. Patients in both treatment arms were treated intravenously on Days 1 and 15 of each 28-day cycle for up to 6 cycles. Dosing in each treatment arm was administered according to the following:

- ADCETRIS + AVD arm: ADCETRIS 1.2 mg/kg over 30 minutes, doxorubicin 25 mg/m^2, vinblastine 6 mg/m^2, and dacarbazine 375 mg/m^2
- ABVD arm: doxorubicin 25 mg/m^2, bleomycin 10 units/m^2, vinblastine 6 mg/m^2, and dacarbazine 375 mg/m^2

Efficacy was established based on modified progression-free survival (modified PFS) per independent review facility (IRF). A modified PFS event is defined as progression, death, or receipt of additional anticancer therapy for patients who are not in a complete response (CR) after completion of frontline therapy.

Patients had Stage III (36%) or IV disease (64%), and 62% had extranodal involvement at diagnosis. Most patients were male (58%) and white (84%). The median age was 36 years (range, 18-83); 186 patients (14%) were 60 years or older.

The efficacy results are summarized in Table 11 and Figure 1.

Table 11: Efficacy Results in Patients with Previously Untreated Stage III or IV Classical Hodgkin Lymphoma (Study 5: ECHELON-1)

Modified Progression-Free Survival per IRF+	**ADCETRIS + AVD N=664**	**ABVD N=670**
Number of events (%)	117 (18%)	146 (22%)
Median months (95% CI)	NE*	NE*
Hazard ratio (95% CI)[a]	0.77 (0.60, 0.98)	
P-value[b]	0.035	
Reason leading to a modified PFS event		
Progressive disease	90 (14)	102 (15)
Death due to any cause	18 (3)	22 (3)
Receipt of additional anticancer therapy for patients not in CR after frontline therapy	9 (1)	22 (3)

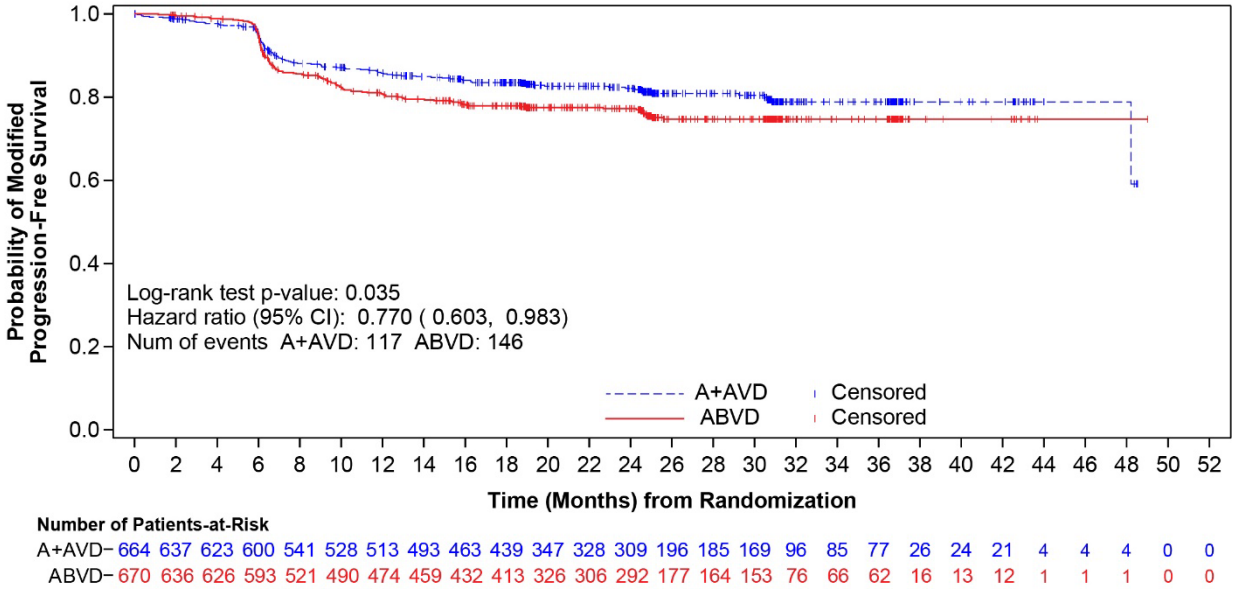
* Not estimable

+ At the time of analysis, the median follow-up time for both arms was 24.6 months

[a] Hazard ratio (A+AVD/ABVD) and 95% confidence intervals are based on a stratified Cox's proportional hazard regression model with stratification factors region and number of International Prognostic Factor Project (IPFP) risk factors at baseline with treatment as the explanatory variable in the model.

[b] P-value is from a stratified log-rank test with stratification factors baseline IPFP group and region; alpha = 0.05.

Figure 1: Kaplan-Meier Curve of IRF-Assessed Modified Progression-Free Survival (Study 5: ECHELON-1)



A+AVD = ADCETRIS plus AVD (doxorubicin, vinblastine, and dacarbazine)

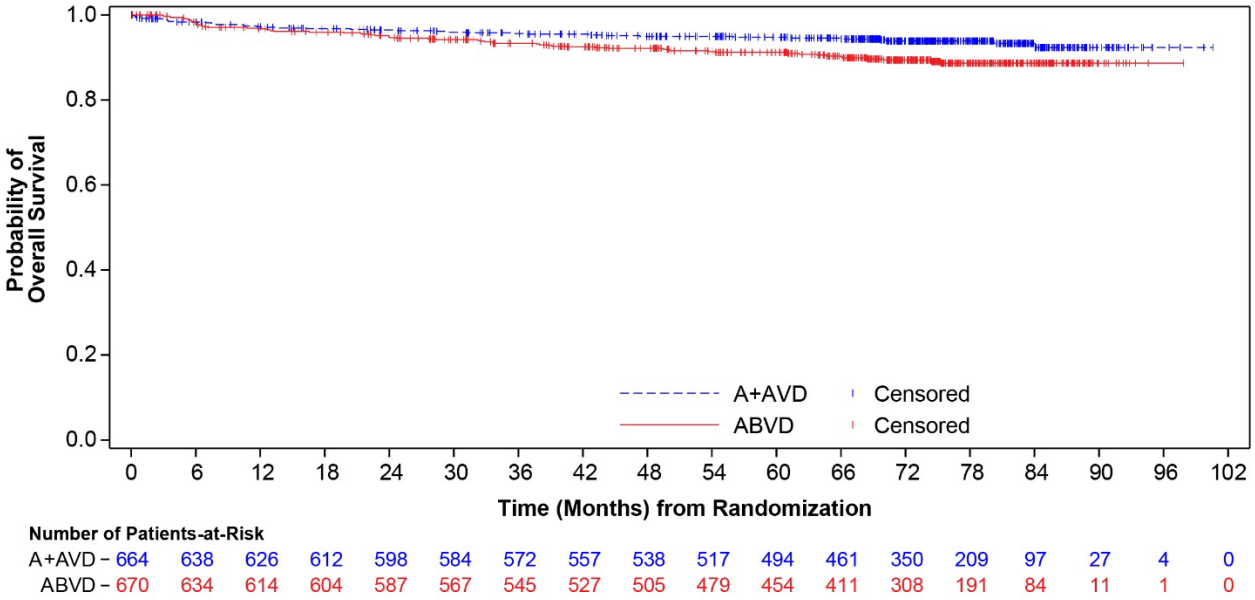
ABVD = doxorubicin, bleomycin, vinblastine, and dacarbazine

The first post-treatment response assessment (CT and PET scan) was performed 3-7 weeks after the last dose of frontline therapy, which corresponds to about 6-7 months after the first dose of study drug.

At the time of the modified PFS analysis, the prespecified interim OS analysis did not demonstrate a significant difference. The CR rate per IRF assessment at the end of the randomized regimen was 73% on the ADCETRIS + AVD arm and 70% on the ABVD arm.

A prespecified second interim analysis showed a statistically significant improvement in OS in the ADCETRIS + AVD arm (39 deaths) compared to the ABVD arm (64 deaths). With an estimated median follow-up of 6.1 years, the stratified hazard ratio was 0.59 (95% CI, 0.396; 0.879), with a 2-sided p-value of 0.009 (significance level, 0.0365). Median OS was not reached in either treatment arm (Figure 2).

Figure 2: Kaplan-Meier Curve of Overall Survival (Study 5: ECHELON 1)



Randomized Clinical Trial in Previously Untreated High Risk Classical Hodgkin Lymphoma (Study 7, AHOD1331, NCT02166463)

The efficacy of ADCETRIS in combination with chemotherapy for the treatment of pediatric patients (2 to <22 years of age) with previously untreated, high risk cHL was evaluated in a randomized, open-label, actively controlled trial. High risk was defined as Ann Arbor Stage IIB with bulk disease, Stage IIIB, Stage IVA, and Stage IVB. Of the 600 total patients randomized, 300 were randomized to ADCETRIS + Doxorubicin [A], Vincristine [V], Etoposide [E], Prednisone [P], Cyclophosphamide [C] (ADCETRIS + AVEPC) arm and 300 patients were randomized to A+ Bleomycin [B]+V+E+P+C (ABVE-PC) arm. Patients in each treatment arm received up to 5 cycles of the following:

- ADCETRIS + AVEPC arm: ADCETRIS 1.8 mg/kg over 30 minutes (day 1), doxorubicin 25 mg/m^2 (days 1 and 2), vincristine 1.4 mg/m^2 (day 8), etoposide 125 mg/m^2 (days 1-3), prednisone 20 mg/m^2 BID (days 1-7), cyclophosphamide 600 mg/m^2 (days 1 and 2)
- ABVE-PC arm: doxorubicin 25 mg/m^2 (days 1 and 2), bleomycin 5 units/m^2 (day1) and 10 units/m^2 (day 8), vincristine 1.4 mg/m^2 (days 1 and 8), etoposide 125 mg/m^2 (days 1-3), prednisone 20 mg/m^2 BID (days 1-7), cyclophosphamide 600 mg/m^2 (days 1 and 2)

The median age was 15 years (range: 3-21 years); 53% were male, 74% were White, 11% Black, and 3% Asian. Nine patients were <6 years, 81 patients were 6 to <12 years, 448 patients were 12 to <18 years, and 62 patients were ≥18 years. Of the 600 enrolled patients, 20% had disease stage of IIB with bulk disease, 19% had IIIB, 29% had IVA, and 31% had IVB.

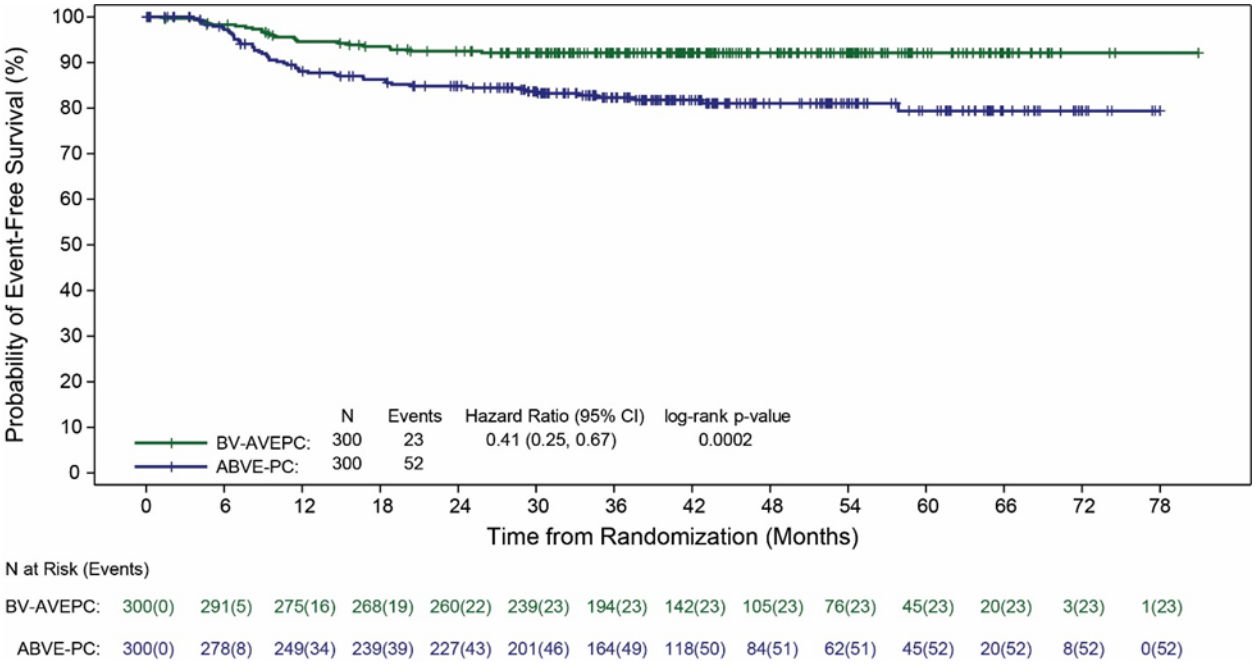
Efficacy was established based on event-free-survival (EFS), defined as the time from randomization to the earliest of disease progression or relapse, second malignancy, or death due to any cause. Efficacy results are summarized in Table 12.

Table 12: Efficacy Results in Pediatric Patients with Previously Untreated High Risk Classical Hodgkin Lymphoma (Study 7: AHOD1331)

Event-Free Survival	ADCETRIS + AVEPC N = 300	ABVE-PC N = 300
Number of Events (%)	23 (8)	52 (17)
Median (95% CI)	NR	NR
Hazard Ratio (95% CI)[a]	0.41 (0.25, 0.67)	
P-value (log-rank test)[b]	0.0002	

NR Not reached
[a] Hazard ratio (BV-AVEPC/ABVE-PC) and 95% confidence intervals are based on a Cox proportional hazard regression model stratified by clinical characteristics (Stage IIB with bulk vs. Stage IIIB vs. Stage IVA vs. Stage IVB) as recorded at randomization.
[b] Two-sided p-value from log-rank test stratified by clinical characteristic (disease stage).

Figure 3: Kaplan-Meier Curve of Event-Free Survival (Study 7: AHOD1331)



Randomized Placebo-Controlled Clinical Trial in Classical Hodgkin Lymphoma Post-Auto-HSCT Consolidation (Study 3: AETHERA, NCT01100502)

The efficacy of ADCETRIS in patients with cHL at high risk of relapse or disease progression post-auto-HSCT was studied in a randomized, double-blind, placebo-controlled clinical trial. Three hundred twenty-nine (329) patients were randomized 1:1 to receive placebo or ADCETRIS 1.8 mg/kg intravenously over 30 minutes every 3 weeks for up to 16 cycles, beginning 30–45 days post-auto-HSCT. Patients in the placebo arm with progressive disease per investigator could receive ADCETRIS as part of a separate trial. The primary endpoint was progression-free survival (PFS) determined by independent review facility (IRF). Standard

international guidelines were followed for infection prophylaxis for HSV, VZV, and PJP post-auto-HSCT *[see Clinical Trial Experience (6.1)]*.

High risk of post-auto-HSCT relapse or progression was defined according to status following frontline therapy: refractory, relapse within 12 months, or relapse ≥12 months with extranodal disease. Patients were required to have obtained a complete response (CR), partial response (PR), or stable disease (SD) to most recent pre-auto-HSCT salvage therapy.

A total of 329 patients were enrolled and randomized (165 ADCETRIS, 164 placebo); 327 patients received study treatment. Patient demographics and baseline characteristics were generally balanced between treatment arms. The 329 patients ranged in age from 18–76 years (median, 32 years) and most were male (53%) and white (94%). Patients had received a median of 2 prior systemic therapies (range, 2–8) excluding autologous hematopoietic stem cell transplantation.

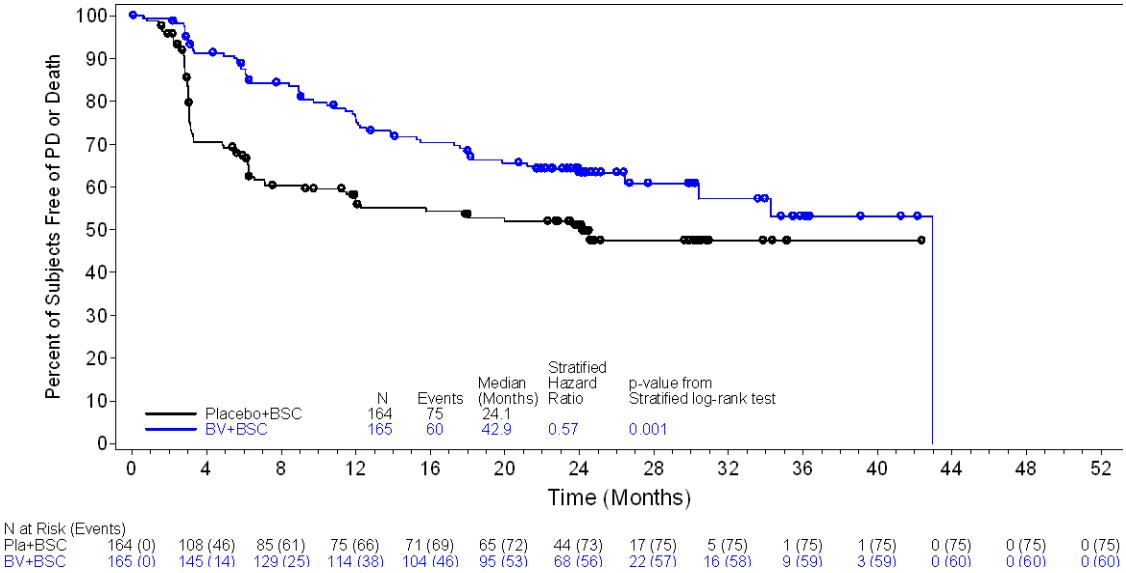
The efficacy results are summarized in Table 13. PFS is calculated from randomization to date of disease progression or death (due to any cause). The median PFS follow-up time from randomization was 22 months (range, 0–49). Study 3 (AETHERA) demonstrated a statistically significant improvement in IRF-assessed PFS and increase in median PFS in the ADCETRIS arm compared with the placebo arm. At the time of the PFS analysis, an interim overall survival analysis demonstrated no difference.

Table 13: Efficacy Results in Patients with Classical Hodgkin Lymphoma Post-Auto-HSCT Consolidation (Study 3: AETHERA)

Progression-Free Survival per IRF	**ADCETRIS N = 165**	**Placebo N = 164**
Number of events (%)	60 (36)	75 (46)
Median months (95% CI)	42.9+ (30.4, 42.9+)	24.1 (11.5, NE*)
Stratified Hazard Ratio (95% CI)	0.57 (0.40, 0.81)	
Stratified Log-Rank Test P-value	0.001	

* Not estimable
\+ Estimates are unreliable

Figure 4: Kaplan-Meier Curve of IRF-Assessed Progression-Free Survival (Study 3: AETHERA)



BV: Brentuximab Vedotin; BSC: Best Supportive Care

Clinical Trial in Relapsed Classical Hodgkin Lymphoma (Study 1, NCT00848926)

The efficacy of ADCETRIS in patients with cHL who relapsed after autologous hematopoietic stem cell transplantation was evaluated in one open-label, single-arm, multicenter trial. One hundred two (102) patients were treated with 1.8 mg/kg of ADCETRIS intravenously over 30 minutes every 3 weeks. An independent review facility (IRF) performed efficacy evaluations which included overall response rate (ORR = complete response [CR] + partial response [PR]) and duration of response as defined by clinical and radiographic measures including computed tomography (CT) and positron-emission tomography (PET) as defined in the 2007 Revised Response Criteria for Malignant Lymphoma (modified).

The 102 patients ranged in age from 15–77 years (median, 31 years) and most were female (53%) and white (87%). Patients had received a median of 5 prior therapies including autologous hematopoietic stem cell transplantation.

The efficacy results are summarized in Table 14. Duration of response is calculated from date of first response to date of progression or data cutoff date.

Table 14: Efficacy Results in Patients with Classical Hodgkin Lymphoma (Study 1)

	N = 102		
		Duration of Response, in months	
	Percent (95% CI)	Median (95% CI)	Range
CR	32 (23, 42)	20.5 (12.0, NE*)	1.4 to 21.9+
PR	40 (32, 49)	3.5 (2.2, 4.1)	1.3 to 18.7
ORR	73 (65, 83)	6.7 (4.0, 14.8)	1.3 to 21.9+

*Not estimable

+Follow up was ongoing at the time of data submission

14.2 Systemic Anaplastic Large Cell Lymphoma and Other CD30-Expressing Peripheral T-Cell Lymphomas

Randomized Clinical Trial in Previously Untreated Systemic Anaplastic Large Cell Lymphoma or Other CD30-Expressing Peripheral T-Cell Lymphomas (Study 6: ECHELON-2, NCT01777152)

The efficacy of ADCETRIS in combination with chemotherapy for the treatment of adult patients with previously untreated, CD30-expressing PTCL was evaluated in a multicenter, randomized, double-blind, double-dummy, actively controlled trial. For enrollment, the trial required CD30 expression ≥10% per immunohistochemistry. The trial excluded patients with primary cutaneous CD30-positive T-cell lymphoproliferative disorders and lymphomas. The trial required hepatic transaminases ≤3 times ULN, total bilirubin ≤1.5 times ULN, and serum creatinine ≤2 times ULN.

Of the 452 total patients, 226 patients were randomized to the ADCETRIS + CHP arm and 226 patients were randomized to the CHOP arm. Patients in both treatment arms were treated intravenously on Day 1 of each 21-day cycle for 6 to 8 cycles; prednisone was administered orally on Days 1-5. Dosing in each treatment arm was administered according to the following:

- ADCETRIS + CHP arm: ADCETRIS 1.8 mg/kg over 30 minutes, cyclophosphamide 750 mg/m^2, doxorubicin 50 mg/m^2, and prednisone 100 mg orally
- CHOP arm: cyclophosphamide 750 mg/m^2, doxorubicin 50 mg/m^2, vincristine 1.4 mg/m^2, and prednisone 100 mg orally

The median age was 58 years (range: 18 to 85), 63% were male, 62% were White, 22% were Asian, and 78% had an ECOG performance status of 0-1. Of the 452 patients enrolled, the disease subtypes included patients with systemic ALCL [70%; 48% anaplastic lymphoma kinase (ALK) negative and 22% ALK positive], PTCL not otherwise specified (16%), angioimmunoblastic T-cell lymphoma (12%), adult T-cell leukemia/lymphoma (2%), and enteropathy-associated T-cell lymphoma (<1%). Most patients had Stage III or IV disease (81%) and a baseline international prognostic index of 2 or 3 (63%).

During randomized treatment, on the ADCETRIS + CHP arm, 70% of patients received 6 cycles and 18% of patients received 8 cycles. On the CHOP arm, 62% of patients received 6 cycles and 19% received 8 cycles.

Efficacy was based on IRF-assessed PFS, which was defined as time from randomization to progression, death due to any cause, or receipt of subsequent anticancer chemotherapy to treat residual or progressive disease. Other efficacy endpoints included PFS in patients with systemic ALCL, overall survival, complete response rate, and overall response rate. Efficacy results are summarized in Table 15. Kaplan-Meier curves for PFS and overall survival are presented in Figure 5 and Figure 6, respectively.

Table 15: Efficacy Results in Patients with Previously Untreated, CD30-Expressing PTCL (Study 6: ECHELON-2)

Outcomes per IRF[a]	ADCETRIS + CHP N=226	CHOP N=226
PFS		
Number of events, n (%)	95 (42)	124 (55)
Median PFS, months (95% CI)	48.2 (35.2, NE)	20.8 (12.7, 47.6)
Hazard ratio (95% CI)[b]	0.71 (0.54, 0.93)	
P-value[c]	0.011	
Reason leading to a PFS event, n (%)		
Progressive disease	71 (31)	86 (38)
Death	13 (6)	17 (8)
Receipt of subsequent anticancer chemotherapy to treat residual or progressive disease	11 (5)	21 (9)
PFS for patients with sALCL		
N	163	151
Number of patients with a PFS event, n (%)	56 (34)	73 (48)
Median PFS, months (95% CI)	55.7 (48.2, NE)	54.2 (13.4, NE)
Hazard ratio (95% CI)[b]	0.59 (0.42, 0.84)	
P-value[c]	0.003	
OS[d]		
Number of deaths	51 (23)	73 (32)
Median OS, months (95% CI)	NE (NE, NE)	NE (54.2, NE)
Hazard ratio (95% CI)[b]	0.66 (0.46, 0.95)	
P-value[c]	0.024	
CR Rate[e]		
% (95% CI)	68 (61, 74)	56 (49, 62)
P-value[f]	0.007	
ORR[e]		
% (95% CI)	83 (78, 88)	72 (66, 78)
P-value[f]	0.003	

NE: Not estimable

a Efficacy endpoints were tested at a two-sided alpha level 0.05 in the following order: PFS in ITT, PFS in the sALCL subgroup, complete remission rate, overall survival, and objective response rate in ITT.

b Hazard ratio (A+CHP/CHOP) and 95% confidence intervals are based on a stratified Cox's proportional hazard regression model with the following stratification factors (ALK-positive sALCL and International Prognostic Index [IPI] score at baseline).

c P-value is calculated using a stratified log-rank test.

d Median OS follow-up in the ADCETRIS+CHP arm was 41.9 months; in the CHOP arm was 42.2 months.

e Best response per 2007 International Working Group Criteria at end of treatment.

f P-value is calculated using a stratified Cochran-Mantel-Haenszel test

Figure 5: Kaplan-Meier Curve of IRF-Assessed Progression-Free Survival (Study 6: ECHELON-2)

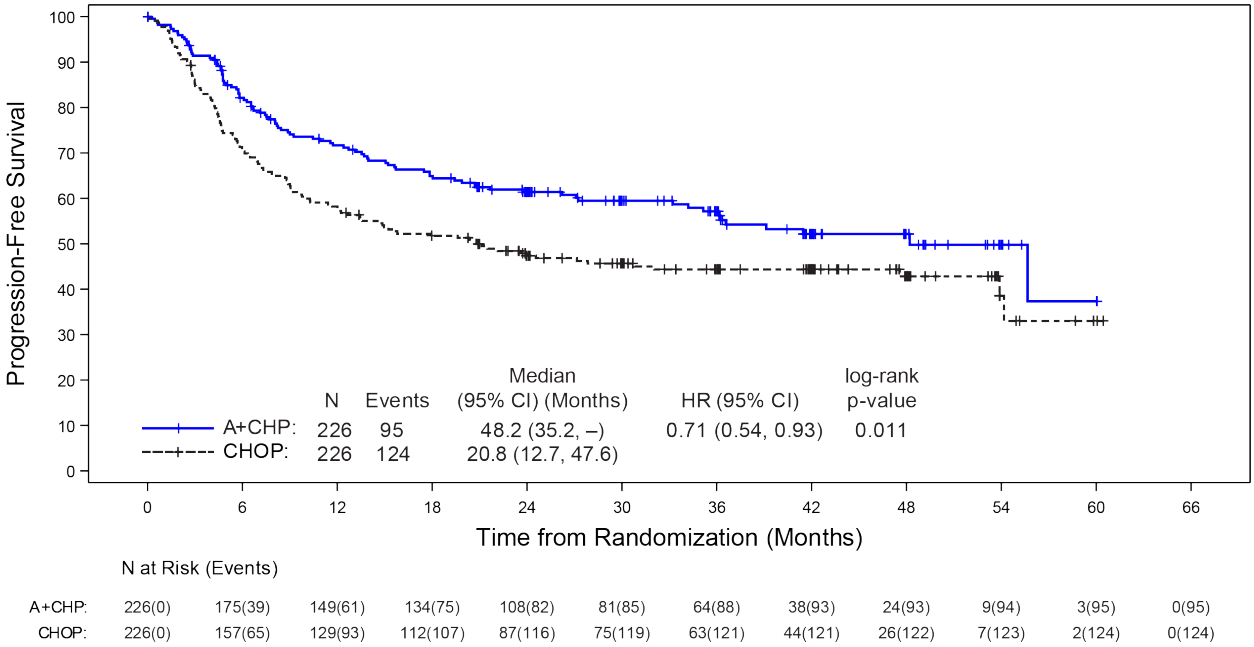
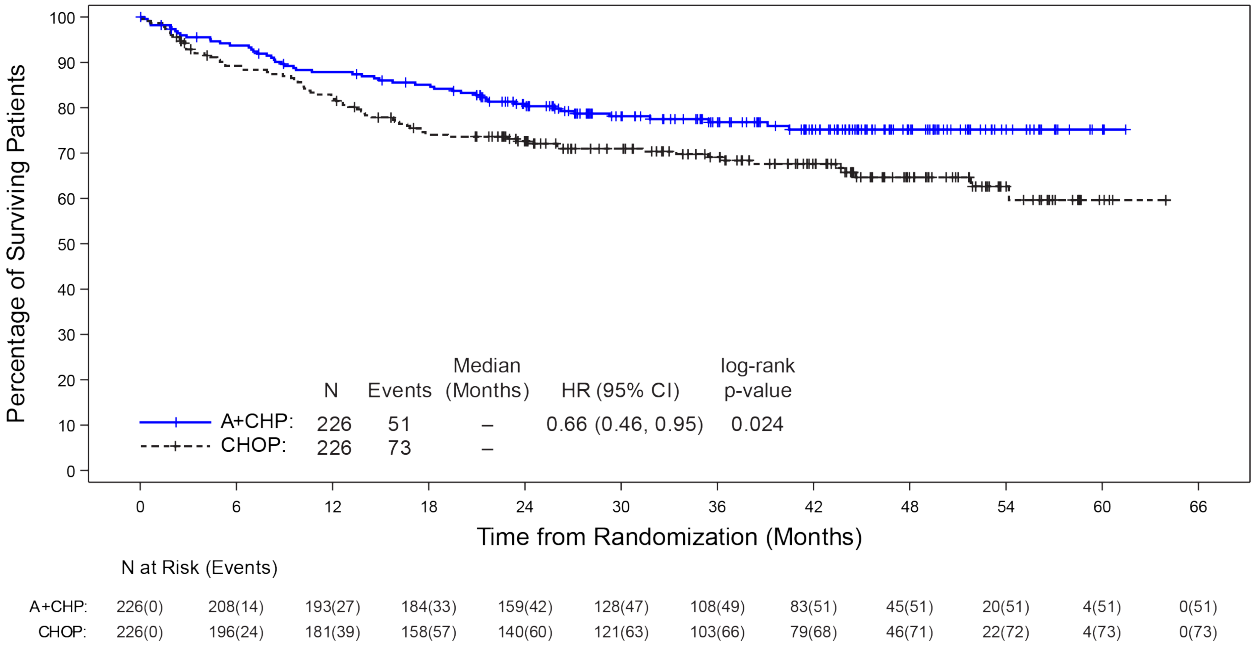


Figure 6: Kaplan-Meier Curve of Overall Survival (Study 6: ECHELON-2)



Median overall survival was not reached in either treatment arm.

14.3 Systemic Anaplastic Large Cell Lymphoma

Clinical Trial in Relapsed sALCL (Study 2, NCT00866047)

The efficacy of ADCETRIS in patients with relapsed sALCL was evaluated in one open-label, single-arm, multicenter trial. This trial included patients who had sALCL that was relapsed after prior therapy. Fifty-eight (58) patients were treated with 1.8 mg/kg of ADCETRIS administered

intravenously over 30 minutes every 3 weeks. An IRF performed efficacy evaluations which included overall response rate (ORR = complete response [CR] + partial response [PR]) and duration of response as defined by clinical and radiographic measures including computed tomography (CT) and positron-emission tomography (PET) as defined in the 2007 Revised Response Criteria for Malignant Lymphoma (modified).

The 58 patients ranged in age from 14–76 years (median, 52 years) and most were male (57%) and white (83%). Patients had received a median of 2 prior therapies; 26% of patients had received prior autologous hematopoietic stem cell transplantation. Fifty percent (50%) of patients were relapsed, and 50% of patients were refractory to their most recent prior therapy. Seventy-two percent (72%) were anaplastic lymphoma kinase (ALK)-negative.

The efficacy results are summarized in Table 16. Duration of response is calculated from date of first response to date of progression or data cutoff date.

Table 16: Efficacy Results in Patients with Systemic Anaplastic Large Cell Lymphoma (Study 2)

	N = 58		
		Duration of Response, in months	
	Percent (95% CI)	Median (95% CI)	Range
CR	57 (44, 70)	13.2 (10.8, NE*)	0.7 to 15.9+
PR	29 (18, 41)	2.1 (1.3, 5.7)	0.1 to 15.8+
ORR	86 (77, 95)	12.6 (5.7, NE*)	0.1 to 15.9+

*Not estimable

+ Follow up was ongoing at the time of data submission

14.4 Primary Cutaneous Anaplastic Large Cell Lymphoma and CD30-Expressing Mycosis Fungoides

Randomized Clinical Trial in Primary Cutaneous Anaplastic Large Cell Lymphoma and CD30-expressing Mycosis Fungoides (Study 4: ALCANZA, NCT01578499)

The efficacy of ADCETRIS in patients with primary cutaneous anaplastic large cell lymphoma (pcALCL) or mycosis fungoides (MF) requiring systemic therapy was studied in ALCANZA, a randomized, open-label, multicenter clinical trial. In ALCANZA, one hundred thirty-one (131) patients were randomized 1:1 to receive ADCETRIS 1.8 mg/kg intravenously over 30 minutes every 3 weeks or physician's choice of methotrexate (5 to 50 mg orally weekly) or bexarotene (300 mg/m^2 orally daily). The randomization was stratified by baseline disease diagnosis (MF or pcALCL). Patients could receive a maximum of 16 cycles (21-day cycle) of therapy every 3 weeks for those receiving brentuximab vedotin or 48 weeks of therapy for those in the control arm.

Patients with pcALCL must have received prior radiation or systemic therapy, and must have at least 1 biopsy with CD30-expression of ≥10%. Patients with MF must have received prior systemic therapy and have had skin biopsies from at least 2 separate lesions, with CD30-expression of ≥10% in at least 1 biopsy.

A total of 131 patients were randomized (66 ADCETRIS, 65 physician's choice). The efficacy results were based on 128 patients (64 patients in each arm with CD30-expression of ≥10% in at least one biopsy). Among 128 patients, the patients' age ranged from 22–83 years (median, 60 years), and 55% of them were male and 85% of them were white. Patients had received a median of 4 prior therapies (range, 0–15), including a median of 1 prior skin-directed therapy (range, 0–9) and 2 systemic therapies (range, 0–11). At study entry, patients were diagnosed as Stage 1 (25%), Stage 2 (38%), Stage 3 (5%), or Stage 4 (13%).

Efficacy was established based on the proportion of patients achieving an objective response (CR+PR) that lasts at least 4 months (ORR4). ORR4 was determined by independent review facility (IRF) using the global response score (GRS), consisting of skin evaluations per modified severity-weighted assessment tool (mSWAT), nodal and visceral radiographic assessment, and detection of circulating Sézary cells (MF patients only). Additional efficacy outcome measures included proportion of patients achieving a complete response (CR) per IRF, and progression-free survival (PFS) per IRF.

The efficacy results are summarized in Table 17 below and the Kaplan-Meier curves of IRF-assessed PFS are shown in Figure 7.

Table 17: Efficacy Results in Patients with Relapsed pcALCL or CD30-Expressing MF (Study 4: ALCANZA)

	ADCETRIS N = 64	**Physician's Choice[a] N = 64**
ORR4[b]		
Percent (95% CI[c])	56.3 (44.1, 68.4)	12.5 (4.4, 20.6)
P-value[d]	<0.001	
ORR	67.2 (55.7, 78.7)	20.3 (10.5, 30.2)
CR		
Percent (95% CI[c])	15.6 (7.8, 26.9)	1.6 (0, 8.4)
P-value[d,e]	0.0066	
PR	51.6 (39.3, 63.8)	18.8 (9.2, 28.3)
PFS		
Number of events (%)	36 (56.3)	50 (78.1)
Median months (95% CI[c])	16.7 (14.9, 22.8)	3.5 (2.4, 4.6)
Hazard Ratio (95% CI[c])	0.27 (0.17, 0.43)	
Log-Rank Test P-value[d,e]	<0.001	

[a] Physician's choice of either methotrexate or bexarotene

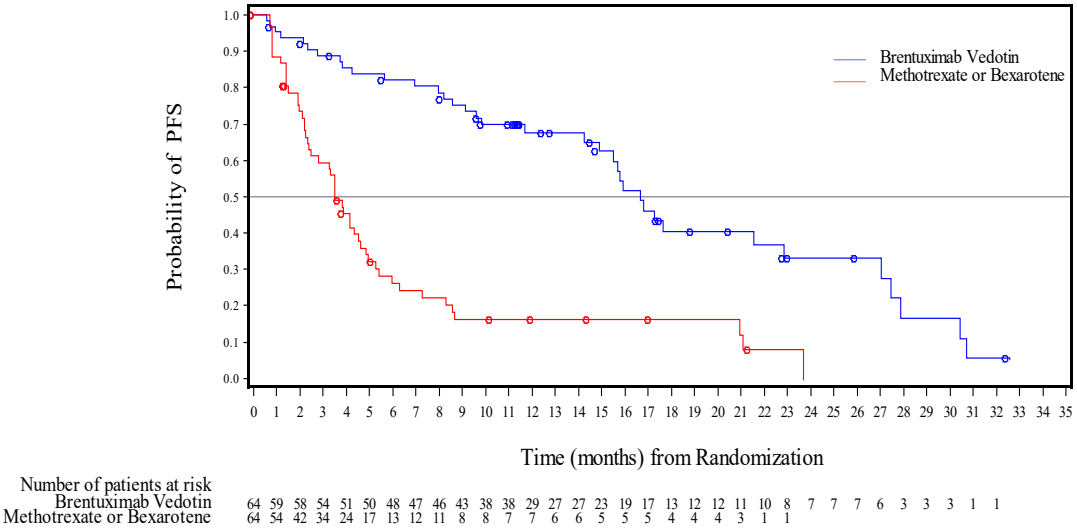
[b] ORR4 is defined as proportion of patients achieving an objective response (CR+PR) that lasts at least 4 months

[c] CI=Confidence Interval

[d] Test of the treatment difference was stratified by baseline disease diagnosis (MF or pcALCL)

[e] Adjusted for multiplicity

Figure 7: Kaplan-Meier Curve of Progression-free Survival (Study 4: ALCANZA)



Supportive trials include 2 single-arm trials, which enrolled patients with MF who were treated with ADCETRIS 1.8 mg/kg intravenously over 30 minutes every 3 weeks. Out of 73 patients with MF from the 2 pooled supportive trials, 34% (25/73) achieved ORR4. Among these 73 patients, 35 had 1% to 9% CD30-expression and 31% (11/35) achieved ORR4.

15 REFERENCES

1. OSHA Hazardous Drugs. *OSHA*. [Accessed on 30 July 2013, from http://www.osha.gov/SLTC/hazardousdrugs/index.html]

16 HOW SUPPLIED/STORAGE AND HANDLING

How Supplied

ADCETRIS (brentuximab vedotin) for Injection is supplied as a sterile, white to off-white preservative-free lyophilized cake or powder in individually-boxed single-dose vials:

- NDC (51144-050-01), 50 mg brentuximab vedotin

Storage

Store vial at 2° to 8°C (36° to 46°F) in the original carton to protect from light.

Special Handling

ADCETRIS is a hazardous product. Follow special handling and disposal procedures[1].

17 PATIENT COUNSELING INFORMATION

Peripheral Neuropathy

Advise patients that ADCETRIS can cause a peripheral neuropathy. They should be advised to report to their health care provider any numbness or tingling of the hands or feet or any muscle weakness *[see Warnings and Precautions (5.1)]*.

Fever/Neutropenia

Advise patients to contact their health care provider if a fever of 100.5°F or greater or other evidence of potential infection such as chills, cough, or pain on urination develops *[see Warnings and Precautions (5.3)]*.

Infusion Reactions

Advise patients to contact their health care provider if they experience signs and symptoms of infusion reactions including fever, chills, rash, or breathing problems within 24 hours of infusion *[see Warnings and Precautions (5.2)]*.

Hepatotoxicity

Advise patients to report symptoms that may indicate liver injury, including fatigue, anorexia, right upper abdominal discomfort, dark urine, or jaundice *[see Warnings and Precautions (5.8)]*.

Progressive Multifocal Leukoencephalopathy

Instruct patients receiving ADCETRIS to immediately report if they have any of the following neurological, cognitive, or behavioral signs and symptoms or if anyone close to them notices these signs and symptoms *[see Boxed Warning, Warnings and Precautions (5.9)]*:

- changes in mood or usual behavior
- confusion, thinking problems, loss of memory
- changes in vision, speech, or walking
- decreased strength or weakness on one side of the body

Pulmonary Toxicity

Instruct patients to report symptoms that may indicate pulmonary toxicity, including cough or shortness of breath *[see Warnings and Precautions (5.10)]*.

Acute Pancreatitis

Advise patients to contact their health care provider if they develop severe abdominal pain *[see Warnings and Precautions (5.12)]*.

Gastrointestinal Complications

Advise patients to contact their health care provider if they develop severe abdominal pain, chills, fever, nausea, vomiting, or diarrhea *[see Warnings and Precautions (5.12)]*.

Hyperglycemia

Educate patients about the risk of hyperglycemia and how to recognize associated symptoms *[see Warnings and Precautions (5.13)]*.

Females and Males of Reproductive Potential

ADCETRIS can cause fetal harm. Advise women receiving ADCETRIS to use effective contraception during ADCETRIS treatment and for 2 months after the last dose of ADCETRIS.

Advise males with female sexual partners of reproductive potential to use effective contraception during ADCETRIS treatment and for 4 months after the last dose of ADCETRIS *[see Use in Specific Populations (8.3)]*.

Advise patients to report pregnancy immediately *[see Warnings and Precautions (5.14)]*.

Lactation

Advise patients to avoid breastfeeding while receiving ADCETRIS *[see Use in Specific Populations (8.2)]*.

Seagen®

Manufactured by:
Seagen Inc.
Bothell, WA 98021
1-855-473-2436
U.S. License 2257

ADCETRIS, Seagen and are US registered trademarks of Seagen Inc.
© 2023 Seagen Inc., Bothell, WA 98021. All rights reserved.

uspi-125388-v19

添付文書の重要項目

本重要項目は、ADCETRIS（以下、本剤）を安全かつ有効に使用するために必要な情報を全て記載しているわけではない。本剤の完全版添付文書を参照すること。

ADCETRIS®（ブレンツキシマブ　ベドチン）静注

米国承認取得：2011 年

警告：進行性多巣性白質脳症（PML）
黒枠警告の全文については完全版添付文書を参照のこと。
本剤の投与を受けた患者では、JC ウイルス感染による PML 及び死亡が発現する可能性がある（5.9、6.1）。

----------最近の主な改訂----------

効能・効果（1.2）	11/2022
用法・用量（2.1、2.2、2.3、2.4）	11/2022
警告及び使用上の注意（5.1）	6/2023

----------効能・効果----------

本剤は CD30 を標的とする微小管阻害剤の抗体薬物複合体であり、以下の治療を適応とする。

- 未治療の III 期又は IV 期古典的ホジキンリンパ腫（cHL）成人患者におけるドキソルビシン、ビンブラスチン、及びダカルバジンとの併用投与（1.1）
- 未治療のハイリスク古典的ホジキンリンパ腫（cHL）小児患者（2 歳以上）におけるドキソルビシン、ビンクリスチン、エトポシド、プレドニゾン、及びシクロホスファミドとの併用投与（1.2）
- 自家造血幹細胞移植（auto-HSCT）後の再発又は進行のリスクが高い古典的ホジキンリンパ腫成人患者の地固め療法（1.3）
- auto-HSCT が不応、又は auto-HSCT が適用でない成人患者では少なくとも 2 回の多剤併用化学療法が不応となった場合における古典的ホジキンリンパ腫成人患者の治療（1.4）
- 未治療の全身性未分化大細胞リンパ腫（sALCL）又は血管免疫芽球性 T 細胞リンパ腫及び末梢性 T 細胞リンパ腫・非特定型（PTCL-NOS）を含むその他の CD30 発現 PTCL 成人患者におけるシクロホスファミド、ドキソルビシン、及びプレドニゾンとの併用投与（1.5）
- 少なくとも 1 回の多剤併用化学療法が不応となった全身性未分化大細胞リンパ腫（sALCL）成人患者の治療（1.6）
- 全身療法歴のある原発性皮膚未分化大細胞リンパ腫（pcALCL）又は CD30 陽性菌状息肉症（MF）成人患者の治療（1.7）

----------用法・用量----------

- 必ず 30 分かけて点滴静注すること（2.1）。
- 単独投与としての成人患者における推奨用量は 1.8 mg/kg の 3 週間ごとの投与であり、最大投与量は 180 mg である（2.1）。
- 未治療の III 期又は IV 期 cHL 成人患者において化学療法と併用投与する際の推奨用量は 1.2 mg/kg の 2 週間ごとの投与であり、最大投与量は 120 mg を最大 12 回である（2.1）。
- 未治療のハイリスク cHL 小児患者（2 歳以上）において化学療法と併用する際の推奨用量は 1.8 mg/kg の 3 週間ごとの投与であり、最大投与量は 180 mg を最大 5 回である（2.1）。
- 未治療の PTCL 成人患者において化学療法と併用投与する際の推奨用量は 1.8 mg/kg の 3 週間ごとの投与であり、最大投与量は 180 mg を 6～8 回である（2.1）。
- 重度の腎障害患者では使用を避けること（2.2）。
- 軽度の肝障害を有する患者では減量すること。中等度及び重度の肝障害患者では使用を避けること（2.3）。

----------剤形・含量----------

注射用：単回使用バイアルに凍結乾燥粉末 50 mg を含有する（3）。

----------禁忌----------

本剤とブレオマイシンとの併用（肺毒性を発現するおそれがあるため）（4）。

----------警告及び使用上の注意----------

- 末梢性ニューロパチー：ニューロパチーの発現に注意し、適宜用量を調節すること（5.1）。
- アナフィラキシー及び注入に伴う反応：注入に伴う反応が発現した場合は、投与を中断すること。アナフィラキシーが発現した場合は、直ちに投与を中止すること（5.2）。
- 血液毒性：全血球算定を実施すること。感染の徴候に注意すること。休薬及び増殖因子による支持療法により対処すること（5.3）。
- 重篤な感染症及び日和見感染症：細菌、真菌、又はウイルス感染の発現について、患者の状態を十分観察すること（5.4）。
- 腫瘍崩壊症候群：腫瘍の増殖が速い患者又は腫瘍量が多い患者については状態を十分観察すること（5.5）。
- 肝毒性：肝酵素及びビリルビン値に注意すること（5.8）。
- 肺毒性：症状の新規発現又は増悪に注意すること（5.10）。
- 重篤な皮膚反応：スティーブンス・ジョンソン症候群又は中毒性表皮壊死融解症が発現した場合は、投与を中止すること（5.11）。
- 消化管合併症：症状の新規発現又は増悪に注意すること（5.12）。
- 高血糖：高血糖の新規発現又は増悪に注意すること。臨床的必要性に応じて、高血糖治療薬により対処すること（5.13）。
- 胚・胎児毒性：胎児に障害が生じる可能性がある。妊娠する可能性のある女性及び妊娠可能な女性パートナーがいる男性には、胎児への潜在的危険性について説明し、有効な避妊法を使用するよう指導すること（5.14, 8.1, 8.3）。

----------副作用----------

主な副作用（いずれかの試験で 20%以上）は、末梢性ニューロパチー、疲労、悪心、下痢、好中球減少症、上気道感染、発熱、便秘、嘔吐、脱毛症、体重減少、腹痛、貧血、口内炎、リンパ球減少症、粘膜炎、血小板減少症、及び発熱性好中球減少症であった（6.1）。

本剤との関連性が疑われる副作用が発現した場合は、Seagen 社（1-855-473-2436）又は米国食品医薬品局（FDA）（1-800-FDA-1088、www.fda.gov/Safety/medwatch）まで連絡すること。

----------薬物相互作用----------

強力な CYP3A4 阻害剤又は誘導剤との併用は、モノメチルアウリスタチン E（MMAE）の曝露量に影響が生じるおそれがある（7.1）。

----------特殊な患者集団への投与----------

中等度又は重度の肝障害又は重度の腎障害：MMAE の曝露量及び副作用が増加する（6、7、8.6、8.7）。

授乳婦：授乳しないよう指導すること（8.2）。

「患者への説明」を参照のこと（17）。

改訂：2023 年 6 月

完全版添付文書：目次*

警告：進行性多巣性白質脳症（PML）
1　効能・効果
1.1　未治療のIII期又はIV期古典的ホジキンリンパ腫（cHL）における化学療法との併用投与
1.2　未治療のハイリスク古典的ホジキンリンパ腫（cHL）患者における化学療法との併用投与
1.3　古典的ホジキンリンパ腫（cHL）の地固め療法
1.4　再発の古典的ホジキンリンパ腫（cHL）
1.5　化学療法との併用における未治療の全身性未分化大細胞リンパ腫（sALCL）又はその他のCD30発現末梢性T細胞リンパ腫（PTCL）
1.6　再発の全身性未分化大細胞リンパ腫（sALCL）
1.7　再発の原発性皮膚未分化大細胞リンパ腫（pcALCL）又はCD30陽性菌状息肉症（MF）
2　用法・用量
2.1　推奨用法・用量
2.2　腎障害患者における推奨用量
2.3　肝障害患者における推奨用量
2.4　推奨される予防的投与
2.5　有害事象のための用量調節
2.6　調整及び投与方法
3.　剤形・含量
4　禁忌
5　警告及び使用上の注意
5.1　末梢性ニューロパチー
5.2　アナフィラキシー及び注入に伴う反応
5.3　血液毒性
5.4　重篤な感染症及び日和見感染症
5.5　腫瘍崩壊症候群
5.6　重度の腎障害患者における毒性の増大
5.7　中等度又は重度の肝障害患者における毒性の増大
5.8　肝毒性
5.9　進行性多巣性白質脳症
5.10　肺毒性
5.11　重篤な皮膚反応
5.12　消化管合併症
5.13　高血糖
5.14　胚・胎児毒性
6　副作用
6.1　臨床試験
6.2　市販後の使用経験
7　薬物相互作用
7.1　他の薬剤が本剤に及ぼす影響
8　特殊な患者集団への投与
8.1　妊婦
8.2　授乳婦
8.3　生殖能のある男女
8.4　小児への投与
8.5　高齢者への投与
8.6　腎障害患者への投与
8.7　肝障害患者への投与
10　過量投与
11　組成・性状
12　臨床薬理
12.1　作用機序
12.2　薬力学
12.3　薬物動態
12.6　免疫原性
13　非臨床毒性
13.1　がん原性、変異原性、妊孕性
14　臨床成績
14.1　古典的ホジキンリンパ腫
14.2　全身性未分化大細胞リンパ腫及びその他のCD30発現末梢性T細胞リンパ腫
14.3　全身性未分化大細胞リンパ腫
14.4　原発性皮膚未分化大細胞リンパ腫及びCD30陽性菌状息肉症
15　参考文献
16　包装／貯蔵・保管方法
17　患者への説明

*****完全版添付文書から割愛した大項目又は項目は記載していない。

完全版添付文書

警告：進行性多巣性白質脳症（PML）

本剤の投与を受けた患者では、JC ウイルス感染による PML 及び死亡が発現する可能性がある［*警告及び使用上の注意（5.9）、副作用（6.1）参照*］。

1.　効能・効果

1.1　未治療の III 期又は IV 期古典的ホジキンリンパ腫（cHL）における化学療法との併用投与

ADCETRIS（以下、本剤）は、未治療の III 期又は IV 期成人 cHL 患者におけるドキソルビシン、ビンブラスチン、及びダカルバジンとの併用投与を適応とする。

1.2　未治療のハイリスク古典的ホジキンリンパ腫（cHL）における化学療法との併用投与

本剤は、未治療のハイリスク古典的ホジキンリンパ腫（cHL）小児患者（2 歳以上）におけるドキソルビシン、ビンクリスチン、エトポシド、プレドニゾン、及びシクロホスファミドとの併用投与を適応とする。

1.3　古典的ホジキンリンパ腫（cHL）の地固め療法

本剤は、自家造血幹細胞移植（auto-HSCT）後の再発又は進行リスクが高い成人 cHL 患者の地固め療法を適応とする。

1.4　再発の古典的ホジキンリンパ腫（cHL）

本剤は、auto-HSCT が不応、又は auto-HSCT が適用でない患者では少なくとも 2 回の多剤併用化学療法が不応となった場合における成人 cHL 患者の治療を適応とする。

1.5　化学療法との併用における未治療の全身性未分化大細胞リンパ腫（sALCL）又はその他の CD30 発現末梢性 T 細胞リンパ腫（PTCL）

本剤は、未治療の sALCL 又は血管免疫芽球性 T 細胞リンパ腫及び PTCL-NOS を含むその他の CD30 発現 PTCL を有する成人患者におけるシクロホスファミド、ドキソルビシン、及びプレドニゾンとの併用投与を適応とする。

1.6　再発の全身性未分化大細胞リンパ腫（sALCL）

本剤は、少なくとも 1 回の多剤併用化学療法が不応となった成人の sALCL 患者の治療を適応とする。

1.7　再発の原発性皮膚未分化大細胞リンパ腫（pcALCL）又は CD30 陽性菌状息肉症（MF）

本剤は、全身療法歴のある成人の pcALCL 患者又は CD30 陽性 MF 患者の治療を適応とする。

2. 用法・用量

2.1　推奨用法・用量

本剤の推奨用法・用量を表 1 に示す。本剤は 30 分間かけて点滴静注する。

腎障害又は肝障害患者への推奨用量については、*用量・用法（2.2 及び 2.3）*を参照すること。

本剤と併用投与する薬剤の投与方法については、*臨床成績（14.1 及び 14.2）*及び製造販売業社による処方情報を参照すること。

表 1　ADCETRIS の推奨用法・用量

適応	推奨用量*	投与頻度及び投与期間
未治療の III 期又は IV 期古典的ホジキンリンパ腫成人患者	化学療法との併用下で 1.2 mg/kg～最大 120 mg	最大 12 回又は病勢の進行若しくは忍容できない毒性が認められるまで、2 週間に 1 回投与する
未治療のハイリスク古典的ホジキンリンパ腫小児患者	化学療法との併用下で 1.8 mg/kg～最大 180 mg	化学療法の各サイクルの投与とともに 3 週間に 1 回、最大 5 回投与する
古典的ホジキンリンパ腫成人患者の地固め療法	1.8 mg/kg～最大 180 mg	auto-HSCT 後 4～6 週間以内又は auto-HSCT から回復次第、本剤投与を開始する。 最大 16 サイクル又は病勢の進行若しくは忍容できない毒性が認められるまで、3 週間に 1 回投与する
再発の古典的ホジキンリンパ腫成人患者	1.8 mg/kg～最大 180 mg	病勢の進行又は忍容できない毒性が認められるまで 3 週間に 1 回投与する
未治療の全身性未分化大細胞リンパ腫又はその他の CD30 発現末梢性 T 細胞リンパ腫成人患者	化学療法との併用下で 1.8 mg/kg～最大 180 mg	化学療法の各サイクルの投与とともに 3 週間に 1 回、6～8 回投与する
再発の全身性未分化大細胞リンパ腫成人患者	1.8 mg/kg～最大 180 mg	病勢の進行又は忍容できない毒性が認められるまで 3 週間に 1 回投与する
再発の原発性皮膚未分化大細胞リンパ腫又は CD30 陽性菌状息肉症成人患者	1.8 mg/kg～最大 180 mg	最大 16 サイクル又は病勢の進行若しくは忍容できない毒性が認められるまで、3 週間に 1 回投与する

*体重が 100 kg を超える患者の用量は、100 kg として計算すること。

2.2　腎障害患者における推奨用量

軽度の腎障害〔クレアチニンクリアランス（CrCL）が 50～80 mL/分超〕及び中程度の腎障害（CrCL が 30～50 mL/分）の患者では用量調整は不要とする。

重度の腎障害（CrCL が 30 mL/分未満）の患者では使用を避ける〔*警告及び使用上の注意（5.6）*参照〕。

2.3　肝障害患者における推奨用量

<u>未治療の III 期又は IV 期古典的ホジキンリンパ腫成人患者</u>

軽度の肝障害患者（Child-Pugh 分類 A）では、本剤 0.9 mg/kg から最大 90 mg を 2 週間に 1 回まで減量すること。

中等度の肝障害患者（Child-Pugh 分類 B）及び重度の肝障害患者（Child-Pugh 分類 C）では本剤の使用を避けること〔*警告及び使用上の注意（5.7）*参照〕。

<u>その他の適応</u>

軽度の肝障害患者（Child-Pugh 分類 A）では、本剤 1.2 mg/kg から最大 120 mg を 3 週間に 1 回まで減量すること。

中等度の肝障害患者（Child-Pugh 分類 B）及び重度の肝障害患者（Child-Pugh 分類 C）では本剤の使用を避けること〔*警告及び使用上の注意（5.7）*参照〕。

2.4　推奨される予防的投与

本剤とドキソルビシン、ビンブラスチン、及びダカルバジン（AVD）の併用投与を受ける未治療の III 期又は IV 期 cHL 成人患者には、サイクル 1 から G-CSF の投与を開始する。

本剤とドキソルビシン、ビンクリスチン、エトポシド、プレドニゾン、及びシクロホスファミドとの併用投与を受ける未治療のハイリスク cHL 小児患者には、サイクル 1 から G-CSF の投与を開始する。

本剤とシクロホスファミド、ドキソルビシン、及びプレドニゾン（CHP）との併用投与を受ける未治療の PTCL 成人患者には、サイクル 1 から G-CSF の投与を開始する。

2.5　有害事象のための用量調節

表 2　成人患者における末梢性ニューロパチー又は好中球減少症に対する用量調節

表 1 から推奨される本剤の用量*	単独投与 又は 併用投与	重症度	用量調節
末梢性ニューロパチー			
1.2 mg/kg～最大 120 mg*を 2 週間に 1 回投与	化学療法との併用投与	グレード 2	0.9 mg/kg～最大 90 mg*の 2 週間 1 回投与に減量する
		グレード 3	グレード 2 以下に回復するまで本剤を休薬する 0.9 mg/kg を 2 週間 1 回投与で再開し、最大用量は 90 mg*とする 神経毒性作用を持つ他の化学療法薬の用量調整を考慮する
		グレード 4	投与を中止する
1.8 mg/kg～最大 180 mg*を 3 週間に 1 回投与	単独投与	新規又は増悪（グレード 2 又は 3）	ベースライン又はグレード 1 に回復するまで本剤を休薬する。1.2 mg/kg を 3 週間に 1 回投与で再開し、最大用量は 120 mg*とする
		グレード 4	投与を中止する
	化学療法との併用投与	グレード 2	感覚ニューロパチー：同じ用量で投与継続する 運動ニューロパチー：1.2 mg/kg～最大 120 mg の 3 週間 1 回投与に減量する
		グレード 3	感覚ニューロパチー：1.2 mg/kg～最大 120 mg の 3 週間 1 回投与に減量する 運動ニューロパチー：投与を中止する
		グレード 4	投与を中止する

表 1 から推奨される本剤の用量*	単独投与 又は 併用投与	重症度	用量調節
好中球減少症			
1.2 mg/kg～最大 120 mg*を 2 週間に 1 回投与	化学療法との併用投与	グレード 3 又は 4	G-CSF 製剤による一次予防を受けていない患者については、その後のサイクルで G-CSF 製剤の予防的投与を実施する
1.8 mg/kg～最大 180 mg を 3 週間に 1 回投与	化学療法との併用投与	グレード 3 又は 4	G-CSF 製剤による一次予防を受けていない患者については、その後のサイクルで G-CSF 製剤の予防的投与を実施する
1.8 mg/kg～最大 180 mg*を 3 週間に 1 回投与	単独投与	グレード 3 又は 4	ベースライン又はグレード 2 以下に回復するまで本剤を休薬する その後のサイクルでは G-CSF 製剤の予防的投与を考慮する
		G-CSF 製剤の予防投与にもかかわらずグレード 4 の好中球減少症が再発した場合	投与中止又は 1.2 mg/kg の 3 週間 1 回投与への減量を考慮し、最大用量は 120 mg*とする

*体重が 100 kg を超える患者の用量は、100 kg として計算すること。

表 3　小児患者における末梢性ニューロパチー又は好中球減少症に対する用量調節

表 1 から推奨される本剤の用量*	重症度	用量調節
末梢性ニューロパチー†		
1.8 mg/kg～最大 180 mg を 3 週間に 1 回投与	グレード 2†	添付文書を参照し、ビンクリスチンを減量する。 本剤の投与は継続する。 次のサイクルの 8 日目までに末梢性ニューロパチーがグレード 1 以下となる場合は、ビンクリスチンの用量を減量以前まで戻す。
	グレード 3†	ビンクリスチンの投与を中止する。 1 回目：グレード 2 以下に改善するまで本剤を休薬し、再開後の用量は 1.2 mg/kg～最大 120 mg とする。 2 回目：グレード 2 以下に回復するまで本剤を休薬し、再開後の用量は 0.8 mg/kg～最大 80 mg とする。 3 回目：本剤の投与を中止する。
	グレード 4†	本剤及びビンクリスチンの投与を中止する。
好中球減少症		
1.8 mg/kg～最大	グレード 3	好中球減少症のために、前回のサイクルの開始時から 5 週間

表1から推奨される本剤の用量*	重症度	用量調節
180 mgを3週間に1回投与	又は4	を超えて投与できない場合（2週間を超えて投与が延期される場合）、1.2 mg/kg～最大120 mgを3週間に1回投与まで減量する。

*体重が100 kgを超える患者の用量は、100 kgとして計算すること。
†末梢性ニューロパチーはBalis Scaleで評価すること。

2.6　調製及び投与方法

投与方法

- 本剤は必ず点滴静注すること。
- **本剤は他の医薬品と混合又は同時に点滴しないこと。**

溶解方法

- 危険薬の適切な取扱いと廃棄に関する手順に従うこと［*参考文献（15）参照*］。
- 本剤の溶解及び調製には適切な無菌操作方法に従うこと。
- 患者の体重及び処方用量から、50 mgバイアルの必要数を計算すること［*用法・用量(2.1)参照*］。
- 本剤の50 mgバイアル1本につき無菌の注射用水（米国薬局方）10.5 mLで溶解し、ブレンツキシマブ　ベドチンを5 mg/mLの濃度で含有する単回投与の溶液とする。
- 溶解液は、塊又は粉末に直接当たらないようバイアル壁につたわせて加えること。
- バイアルは静かに回転させ、混和する。**この際、振り混ぜないこと**。
- 非経口投与薬剤は、調製した溶液及び容器の許容する範囲で、微粒子及び変色がないか目視で確認すること。溶解した溶液は、無色澄明～わずかに乳白色を帯びた液であり、目視可能な粒子を含まない。
- 溶解後は、速やかに輸液バッグに入れて希釈する。すぐに希釈しない場合には、2～8℃で保存し溶解後24時間以内に使用すること。**凍結させないこと**。
- バイアルの残液は廃棄すること。

希釈方法

- 本剤の溶解液（5 mg/mL）の必要量を計算すること。
- バイアルから溶解液を抜き取り、0.9%塩化ナトリウム注射液、5%ブドウ糖注射液又は乳酸リンゲル液が入った輸液バッグに、ブレンツキシマブ　ベドチンの最終濃度が0.4～1.8 mg/mLとなるように、速やかに加えること。
- バッグを緩やかに反転させて、溶液を混和すること。

希釈後の溶液は速やかに使用する。すぐに使用しない場合には、2～8℃で保存し溶解後24時間以内に使用すること。**凍結させないこと。**

3.　剤形・含量

注射用：単回投与バイアル1バイアル中に無菌かつ保存剤無添加の白色～灰白色の凍結乾燥塊又は粉末としてブレンツキシマブ　ベドチン50 mgを含有し、溶解して使用する。

4.　禁忌

肺毒性（間質の浸潤や炎症など）が発現するおそれがあるため、ブレオマイシンとの併用は禁忌である［*副作用（6.1）参照*］。

5.　警告及び使用上の注意

5.1　末梢性ニューロパチー

本剤投与により末梢性ニューロパチーが発現することがある。主に末梢性感覚ニューロパチーであるが、末梢性運動ニューロパチーも報告されている。本剤による末梢性ニューロパチーの発現は累積的である。

本剤を単独投与した臨床試験では、62%の被験者に末梢性ニューロパチーが認められた。発現までの期間の中央値は、3 ヵ月（範囲：0～12）であった。ニューロパチーが発現した被験者のうち、最終評価時点でニューロパチーの完全な消失が認められたのは 62%、部分的な改善が認められたのは 24%、改善がみられなかったのは 14%であった。発現から消失又は改善が認められるまでの期間の中央値は、5 ヵ月（範囲：0～45）であった。また、未回復の末梢性ニューロパチーを有する被験者（38%）のうち、71%にグレード 1、24%にグレード 2、4%にグレード 3 の末梢性ニューロパチーがみられた。

ECHELON-1 試験（試験 5）では、本剤及び AVD を投与された被験者の 67%にいずれかのグレードの末梢性ニューロパチーが認められた。いずれかのグレードのニューロパチーが発現した時期の中央値は 2 ヵ月（範囲：0～7）であり、グレード 2 では 3 ヵ月（範囲：0～6）、グレード 3 では 4 ヵ月（範囲：<1～7）であった。主要解析時点までに、末梢性ニューロパチーを発現した被験者の 43%は完全に消失、24%は部分的に改善し、33%では最終評価時点で改善がみられなかった。いずれかのグレードの発現から消失又は改善が認められるまでの期間の中央値は 2 ヵ月（範囲：0～32）であった。

ECHELON-1 試験の更新解析では、末梢性ニューロパチーを発現した被験者の 72%は完全に消失、14%は部分的に改善し、14%では改善がみられなかった。未回復の末梢性ニューロパチーを有する被験者（28%）のうち、57%にグレード 1、30%にグレード 2、12%にグレード 3 の末梢性ニューロパチーがみられ、グレード 4 の事象を有する被験者は 1%未満であった。

ECHELON-2 試験（試験 6）では、本剤及び CHP を投与された被験者の 52%にいずれかのグレードの末梢性ニューロパチーの新たな発現または増悪が認められた（最大グレードごと、グレード 1：34%、グレード 2：15%、グレード 3：3%、グレード 4：1%未満）。末梢性ニューロパチーは主に感覚ニューロパチー（感覚ニューロパチー：94%、運動ニューロパチー：16%）であり、発現期間中央値は 2 ヵ月（範囲：<1～5）であった。最終評価時には、50%にニューロパチーの完全な消失、12%に部分的な改善が認められたが、38%には改善がみられなかった。全体的な消失又は改善までの期間中央値は 4 ヵ月であった（範囲：0～45）。未回復の末梢性ニューロパチーを有する被験者（50%）のうち、72%にグレード 1、25%にグレード 2、3%にグレード 3 の末梢性ニューロパチーがみられた。

AHOD1331 試験（試験 7）では、本剤及び AVEPC を投与された小児被験者の 20%にいずれかのグレードの末梢性ニューロパチーが認められた（グレード 3：7%、グレード 4：1%未満）。末梢性ニューロパチーは主に感覚ニューロパチーであり、81%が感覚ニューロパチー、29%が運動ニューロパチーであった。

感覚鈍麻、知覚過敏、錯感覚、不快感、灼熱感、神経障害性疼痛、脱力などのニューロパチー症状について、患者の状態を観察すること。末梢性ニューロパチーが新たに発現又は増

悪した患者には、本剤の休薬、用量調整又は投与中止が必要となる場合がある［*用法・用量（2.5）及び副作用（6.1）参照*］。

5.2　アナフィラキシー及び注入に伴う反応

本剤投与により、アナフィラキシーを含む注入に伴う反応の発現が認められている。投与中は患者の状態を観察すること。アナフィラキシーが発現した場合は、直ちに本剤の投与を中止し、適切な治療を行い、以降再投与しないこと。注入に伴う反応が発現した場合は、投与を中断し、適切な処置を行うこと。注入に伴う反応を発現した患者に、その後本剤を投与する場合は、アセトアミノフェン、抗ヒスタミン剤、ステロイド剤などの前投薬を実施すること。

5.3　血液毒性

本剤投与に伴う致死的及び重篤な発熱性好中球減少症の症例が報告されている。本剤投与により持続する（1 週間以上）重度の好中球減少症及びグレード 3 若しくは 4 の血小板減少症又は貧血が生じることがある。

未治療の III 期又は IV 期 cHL 成人患者、未治療の PTCL 成人患者及び未治療のハイリスク cHL 小児患者に本剤と化学療法を併用投与する際は、G-CSF による一次予防をサイクル 1 から開始すること［*用法・用量（2.5）及び副作用（6.1）参照*］。

本剤の各投与前には全血球算定を実施し、グレード 3 又は 4 の好中球減少症が認められる患者には、より頻回の観察を行うこと。発熱の有無について患者を観察すること。グレード 3 又は 4 の好中球減少症が発現した場合には、休薬、減量、又は中止を検討し、以降の投与時には G-CSF の予防的投与を考慮すること［*用法・用量（2.4、2.5）参照*］。

5.4　重篤な感染症及び日和見感染症

本剤を投与した患者で、肺炎、菌血症、及び敗血症又は敗血症性ショック（死亡例を含む）などの重篤な感染症及び日和見感染症が報告されている。投与中は患者を注意深く観察し、細菌、真菌、又はウイルス感染症の発現の有無を確認すること。

5.5　腫瘍崩壊症候群

腫瘍の増殖が速く腫瘍量が多い患者では、腫瘍崩壊症候群のリスクが高いと考えられる。注意深く観察するとともに、適切な処置を講じること。

5.6　重度の腎障害患者における毒性の増大

腎機能が正常な患者に比べ、重度の腎障害を有する患者では、グレード 3 以上の副作用及び死亡の頻度が増大した。重度の腎障害を有する患者では MMAE の曝露量が増加するため、腎機能が正常な患者に比べてグレード 3 以上の副作用の頻度が増すものと考えられる。重度の腎障害患者（クレアチニンクリアランス［CrCL］が 30 mL/分未満）には、本剤を投与しないこと（*特殊な患者集団への投与［8.6］参照*）。

5.7　中等度又は重度の肝障害患者における毒性の増大

肝機能が正常な患者に比べ、中等度及び重度の肝障害を有する患者では、グレード 3 以上の副作用及び死亡の頻度が増大した。中等度（Child-Pugh 分類 B）又は重度（Child-Pugh 分類 C）の肝障害患者には、本剤を投与しないこと（*特殊な患者集団への投与［8.7］参照*）。

5.8　肝毒性

本剤を投与した患者で致死的及び重篤な肝毒性症例が認められている。このような症例では、いずれもトランスアミナーゼやビリルビンの上昇を含む肝細胞障害が認められている。

肝毒性は本剤の初回投与後又は再投与後に発生している。既存の肝疾患、肝酵素のベースライン値の上昇、及び併用薬がある患者でも、肝毒性のリスクは上昇する。患者の肝酵素及びビリルビンの値を観察すること。肝毒性の新規発現、増悪、又は再発を認めた患者では、本剤の休薬、用量変更、又は中止が必要となる場合がある。

5.9　進行性多巣性白質脳症

本剤の投与を受けた患者で、致死的なJCウイルス感染によるPMLが報告されている。初発症状の発現時期は多岐にわたり、初回投与後3ヵ月以内に発現した症例も認められる。本剤以外にPMLを発症する要因として、免疫抑制を起こす可能性がある基礎疾患及び前治療などが考えられる。中枢神経系の異常を示唆する徴候や症状が新たに発現した患者では、PMLの診断を考慮すること。PMLが疑われる症例では本剤の投与を中断し、PMLが確定した場合は本剤の投与を中止すること。

5.10　肺毒性

肺臓炎、間質性肺疾患、及び急性呼吸窮迫症候群（ARDS）を含む致死的及び重篤な非感染性肺毒性の発現が報告されている。咳嗽及び呼吸困難などの肺毒性の徴候及び症状の有無について患者を観察し、肺の症状が新規発現又は増悪した場合には、評価中及び症状改善がみられるまで本剤の投与を中断すること。

5.11　重篤な皮膚反応

本剤の投与を受けた患者で致死的及び重篤なスティーブンス・ジョンソン症候群（SJS）及び中毒性表皮壊死融解症（TEN）が報告されている。SJS又はTENが発現した場合は、本剤の投与を中止し、適切な治療を行うこと。

5.12　消化管合併症

致死的及び重篤な急性膵炎が報告されている。その他の致死的及び重篤な消化管（GI）合併症には、穿孔、出血、びらん、潰瘍、腸閉塞、腸炎、好中球減少性大腸炎、及びイレウスがある。既存の消化管障害を伴うリンパ腫では穿孔のリスクが高まることがある。重度の腹痛を含め、消化管症状が新規発現又は増悪した患者については直ちに診断的評価を実施し、適切な治療を行うこと。

5.13　高血糖

本剤の投与を受けた患者で、新規発現の高血糖、既存の糖尿病の増悪及びケトアシドーシス（致死的転帰を含む）等の重篤な高血糖が報告されている。本剤を単独投与した臨床試験では、8%の被験者に高血糖（全グレード）が認められ、6%にグレード3又は4の高血糖が認められた。全グレード並びにグレード3又は4の高血糖の発現時期の中央値は、1ヵ月（範囲：0～10）であった。高血糖はボディ・マス・インデックスが高い患者又は糖尿病患者に高頻度に認められた。血清ブドウ糖を観察し、高血糖が発現した場合には臨床的必要性に応じて高血糖治療薬を投与すること。

5.14　胚・胎児毒性

本剤の作用機序及び動物実験で得られた知見から、妊婦に本剤を投与した場合、胎児に害を及ぼす可能性が考えられる。妊婦を対象とした、適切な管理下での本剤の臨床試験は実施されていない。動物の生殖試験で、臨床用量（1.8 mg/kgを3週間に1回）と同程度の母体内曝露となるようブレンツキシマブ　ベドチンを投与したところ、胚生存率の有意な低下及び胎児奇形などの胚・胎児毒性が認められた。

妊娠する可能性のある女性に対しては、本剤投与中及び本剤最終投与後 2 ヵ月間は有効な避妊法を使用するよう指導すること。妊娠可能な女性パートナーがいる男性には、本剤投与中及び最終投与後 4 ヵ月間は有効な避妊法を使用するよう指導すること。妊婦には胎児への潜在的危険性について忠告すること［*特殊な患者集団への投与（8.1、8.3）参照*］。

6.　副作用

以下の重大な副作用については本添付文書の他の項に記載する。

- 末梢性ニューロパチー *［警告及び使用上の注意（5.1）参照］*
- アナフィラキシー及び注入に伴う反応 *［警告及び使用上の注意（5.2）参照］*
- 血液毒性 *［警告及び使用上の注意（5.3）参照］*
- 重篤な感染症及び日和見感染症 *［警告及び使用上の注意（5.4）参照］*
- 腫瘍崩壊症候群 *［警告及び使用上の注意（5.5）参照］*
- 重度の腎障害患者における毒性の増大 *［警告及び使用上の注意（5.6）参照］*
- 中等度又は重度の肝障害患者における毒性の増大 *［警告及び使用上の注意（5.7）参照］*
- 肝毒性 *［警告及び使用上の注意（5.8）参照］*
- 進行性多巣性白質脳症 *［警告及び使用上の注意（5.9）参照］*
- 肺毒性 *［警告及び使用上の注意（5.10）参照］*
- 重篤な皮膚反応 *［警告及び使用上の注意（5.11）参照］*
- 消化管合併症 *［警告及び使用上の注意（5.12）参照］*
- 高血糖 *［警告及び使用上の注意（5.13）参照］*

6.1　臨床試験

臨床試験は通常、様々な条件下で実施されるため、副作用の発現率を他の臨床試験と比較することはできず、また、実際の医療現場での発現率を反映するものではない。

無作為化比較対照試験において本剤を化学療法と併用投与された成人被験者 662 名、及び本剤を単独投与された 269 名（無作為化比較対照試験 167 名、単群試験 102 名）を含む cHL 患者 931 名、並びに本剤を化学療法と併用投与されたハイリスク cHL 小児患者 296 名のデータを以下に示す。無作為化二重盲検対照試験で本剤を化学療法と併用投与された PTCL 患者 223 名を含む T 細胞リンパ腫患者 347 名、単群試験で本剤を単独投与された sALCL 患者 58 名、無作為化対照試験で本剤を単独投与された pcALCL 又は CD30 発現 MF を有する患者 66 名についても本剤の投与に関するデータをまとめた。成人では本剤 1.2 mg/kg を AVD との併用で 2 週間に 1 回、1.8 mg/kg を CHP との併用で 3 週間に 1 回、又は 1.8 mg/kg を単独で 3 週間に 1 回､小児患者では本剤 1.8 mg/kg を AVEPC との併用で 3 週間に 1 回､静脈内投与した。

成人患者における単独投与で高頻度に認められた副作用（20%以上）は、末梢性ニューロパチー、疲労、悪心、下痢、好中球減少症、上気道感染、及び発熱であった。

成人患者における AVD との併用投与で高頻度に認められた副作用（20%以上）は、末梢性ニューロパチー、好中球減少症、悪心、便秘、嘔吐、疲労、下痢、発熱、脱毛症、体重減少、腹痛、貧血、及び口内炎であった。

成人患者における CHP との併用投与で高頻度に認められた副作用（20%以上）は、貧血、好中球減少症、末梢性ニューロパチー、リンパ球減少症、悪心、下痢、疲労又は無力症、粘膜炎、便秘、脱毛症、発熱、及び嘔吐であった。

小児患者におけるAVEPCとの併用投与で高頻度に認められたグレード3以上の副作用（5%以上）は、好中球減少症、貧血、血小板減少症、発熱性好中球減少症、口内炎、及び感染であった。

未治療のIII期又はIV期古典的ホジキンリンパ腫（試験5：ECHELON-1）

1334名の患者を対象とした無作為化非盲検多施設共同試験において、未治療のIII期又はIV期cHL患者に対する治療として本剤とAVDの併用投与を評価した。本剤＋AVD又はABVDを28日サイクルのDay 1及びDay 15に最大6サイクル投与する群に被験者を無作為に割り付けた。本剤の推奨開始用量は1.2 mg/kgで、AVD療法終了の約1時間後に30分かけて静脈内投与した。計1321名が少なくとも治験薬（本剤＋AVD 662名、ABVD 659名）を1回投与された。各群の治療サイクルの中央値は6（範囲：1～6）であり、本剤＋AVD群の被験者の76%が本剤を12回投与された*［臨床成績（14.1）参照］*。

被験者の75%で治験薬投与が開始された後、好中球減少症及び発熱性好中球減少症の発現率に基づき、本剤＋AVD群の全ての被験者に対して、投与開始時のG-CSFの予防投与が勧告された*［用法・用量（2.4）参照］*。サイクル1からG-CSFによる一次予防を受けなかった本剤＋AVD群の579名のうち、96%に好中球減少症（グレード3：21%、グレード4：67%）が、21%に発熱性好中球減少症（グレード3：14%、グレード4：6%）が認められた。サイクル1からG-CSFによる一次予防を受けた本剤＋AVD群の83名では、61%に好中球減少症（グレード3：13%、グレード4：27%）が、11%に発熱性好中球減少症（グレード3：8%、グレード4：2%）が認められた。

重篤な副作用は本剤＋AVD投与群の被験者の43%、ABVD投与群の被験者の27%で報告された。本剤＋AVD投与群で高頻度に認められた重篤な副作用は、発熱性好中球減少症（17%）、発熱（7%）、好中球減少症及び肺炎（各3%）であった。

本剤＋AVD投与群の被験者の5%超で1剤以上の投与延期の原因となった副作用は、好中球減少症（21%）及び発熱性好中球減少症（8%）であった*［用法・用量（2.4参照］*。本剤＋AVD投与群の被験者の13%で、副作用により1剤以上が投与中止となった。本剤＋AVD投与群の被験者の7%で、末梢性ニューロパチーにより治験薬投与が中止された。

本剤＋AVD投与群の被験者のうち、9名が試験期間中に死亡した。そのうち7名は好中球減少症に伴う死亡であり、死亡した被験者はいずれも好中球減少症の発現前にG-CSFを投与されていなかった。

表 4　本剤＋AVD を投与された未治療の III 期又は IV 期古典的ホジキンリンパ腫を有する被験者の 10%以上で報告された副作用（試験 5：ECHELON-1）

	本剤＋AVD 群（計 662 名）頻度（%）			ABVD 群（計 659 名）頻度（%）		
器官 副作用名	全グレード	グレード 3	グレード 4	全グレード	グレード 3	グレード 4
血液およびリンパ系障害						
貧血*	98	11	<1	92	6	<1
好中球減少症*	91	20	62	89	31	42
発熱性好中球減少症*	19	13	6	8	6	2
胃腸障害						
便秘	42	2	-	37	<1	<1
嘔吐	33	3	-	28	1	-
下痢	27	3	<1	18	<1	-
口内炎	21	2	-	16	<1	-
腹痛	21	3	-	10	<1	-
神経系障害						
末梢性感覚ニューロパチー	65	10	<1	41	2	-
末梢性運動ニューロパチー	11	2	-	4	<1	-
一般・全身障害および投与部位の状態						
発熱	27	3	<1	22	2	-
筋骨格系および結合組織障害						
骨痛	19	<1	-	10	<1	-
背部痛	13	<1	-	7	-	-
皮膚および皮下組織障害						
発疹、皮疹 [a]	13	<1	<1	8	<1	-
呼吸器、胸郭および縦隔障害						
呼吸困難	12	1	-	19	2	-
臨床検査						
体重減少	22	<1	-	6	<1	-
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	10	3	-	4	<1	-
代謝および栄養障害						
食欲減退	18	<1	-	12	<1	-
精神障害						
不眠症	19	<1	-	12	<1	-

*臨床検査値及び副作用データに基づく。群間の割合にかかわらず、臨床的適切性の観点からデータを含めた。
[a] 斑状丘疹状皮疹、斑状皮疹、発疹、丘疹性皮疹、全身性皮疹、小水疱性皮疹等の用語はグループ化した。
AVD＝ドキソルビシン、ビンブラスチン、及びダカルバジン
ABVD＝ドキソルビシン、ブレオマイシン、ビンブラスチン、ダカルバジン
事象のグレードは NCI CTCAE 第 4.03 版を用いて評価した
割合の群間差が 5%以上の事象を記載した

未治療のハイリスク古典的ホジキンリンパ腫（cHL）（試験 7: AHOD1331）

AHOD1331 試験では、未治療のハイリスク古典的ホジキンリンパ腫小児患者における本剤の安全性を検討した［*臨床成績（14.1）参照*］。本剤と AVEPC の併用投与群（296 名）では、21 日サイクルの初日に本剤 1.8 mg/kg を 30 分かけて静脈内投与し、その後 AVEPC を投与した。対照群（297 名）では、21 日サイクルで ABVE-PC を投与した。本剤と AVEPC を併用投与された患者の治療サイクル数の中央値は 5 回（範囲：1～5 回）であった。

本剤＋AVEPC 投与群の被験者の 22%で重篤な副作用が認められた。高頻度（2%超）に認められた重篤な副作用は、低血圧（3%）及び発熱性好中球減少症（3%）であった。

表 5　本剤＋AVEPC を投与された未治療のハイリスク古典的ホジキンリンパ腫を有する小児被験者の 2%以上で報告されたグレード 3 又は 4 の副作用（試験 7：AHOD1331）

	本剤＋AVEPC 群（計 296 名）頻度（%）		ABVE-PC 群（計 297 名）頻度（%）	
器官別大分類 基本語	グレード 3	グレード 4	グレード 3	グレード 4
血液およびリンパ系障害				
貧血	35	1.7	28	2
発熱性好中球減少症	28	3.4	31	1.7
リンパ球減少症	13	11	8	18
血小板減少症 [a]	10	22	11	16
好中球減少症	8	43	4.4	36
胃腸障害				
口内炎	10	-	7	-
悪心	3.7	-	2	-
嘔吐	3.7	-	1.3	-
下痢	2.4	-	0.3	-
大腸炎	2	0.3	1	-
感染症および寄生虫症				
感染	9	2.7	7	3.4
神経系障害				
末梢性感覚ニューロパチー	6	-	4.4	-
代謝および栄養障害				
低カリウム血症	5	0.7	6	1
低ナトリウム血症	3.4	-	3	-
食欲減退	2.7	-	1.7	-
脱水	2.7	-	1	-
肝胆道系障害				
アラニンアミノトランスフェラーゼ上昇	3.7	0.3	2.7	0.3
一般・全身障害および投与部位の状態				
注入に伴う反応 [c]	3	1	5	1

a　血小板減少症及び血小板数減少を含む。
b　敗血症、医療機器関連感染、皮膚感染、感染性腸炎、肺炎、虫垂炎、蜂巣炎、尿路感染、カンジダ感染、粘膜感染、膣感染、創傷感染、肛門直腸感染、感染性動脈炎、菌血症、カテーテル留置部位感染、クロストリジウム・ディフィシレ大腸炎、ノロウイルス性胃腸炎、歯肉炎、H1N1 インフルエンザ、単純ヘルペス再燃、感染性筋炎、クレブシエラ性菌血症、クレブシエラ性敗血症、髄膜炎、食道感染、口腔カンジダ症、骨髄炎、中耳炎、敗血症性ショック、セラチア感染、副鼻腔炎、軟部組織感染、ブドウ球菌感染、外陰炎を含む。
c　アナフィラキシー反応、過敏症、薬物過敏症、注入に伴う反応、及び気管支痙攣を含む。

古典的ホジキンリンパ腫の auto-HSCT 後の地固め療法（試験 3：AETHERA）

無作為化二重盲検プラセボ対照試験において、auto-HSCT 後の再発又は進行のリスクが高い cHL 患者 329 名に本剤が投与された。本試験では、プラセボ又は本剤を推奨開始用量 1.8 mg/kg で 3 週間に 1 回 30 分かけて静脈内投与最大 16 サイクル投与された。参加した 329 名の被験者のうち、治験薬が少なくとも 1 回以上投与された被験者は 327 名（本剤 167 名、プラセボ 160 名）であった。各群の投与サイクルの中央値は 15 サイクル（範囲：1～16 サイクル）であり、本剤投与群の 80 名（48%）が 16 サイクルの投与を受けた［*臨床成績（14.1）参照*］。

auto-HSCT 後の単純ヘルペスウイルス（HSV）、水痘帯状疱疹ウイルス（VZV）、及びニューモシスチス・イロベチイ肺炎（PJP）の感染症予防については、標準的な国際指針に従った。全体として、312 名の被験者（95%）に HSV 及び VZV に対する予防的投与が実施され、その投与期間の中央値は 11.1 ヵ月（範囲：0～20 ヵ月）であった。PJP に対する予防的投与は 319 名（98%）に対して実施され、その投与期間の中央値は 6.5 ヵ月（範囲：0～20 ヵ月）であった。

本剤投与群の 5%以上に発現した休薬に至った副作用は、好中球減少症（22%）、末梢性感覚ニューロパチー（16%）、上気道感染（6%）、及び末梢性運動ニューロパチー（6%）であった［*用法・用量（2.5）参照*］。本剤投与群の 32%が副作用により投与を中止した。2 名以上の被験者で投与中止に至った副作用は、末梢性感覚ニューロパチー（14%）、末梢性運動ニューロパチー（7%）、急性呼吸窮迫症候群（1%）、錯感覚（1%）、及び嘔吐（1%）であった。重篤な副作用は本剤投与群の 25%で報告され、高頻度に発現した重篤な副作用は、肺炎（4%）、発熱（4%）、嘔吐（3%）、悪心（2%）、肝毒性（2%）、及び末梢性感覚ニューロパチー（2%）であった。

表 6　古典的ホジキンリンパ腫の auto-HSCT 後の地固め療法として ADCETRIS を投与した被験者の 10%以上で報告された副作用（試験 3：AETHERA）

	ADCETRIS 群（計 167 名）頻度（%）			プラセボ群（計 160 名）頻度（%）		
器官 副作用名	全グレード	グレード 3	グレード 4	全グレード	グレード 3	グレード 4
血液およびリンパ系障害						
好中球減少症*	78	30	9	34	6	4
血小板減少症*	41	2	4	20	3	2
貧血*	27	4	-	19	2	-
神経系障害						
末梢性感覚ニューロパチー	56	10	-	16	1	-
末梢性運動ニューロパチー	23	6	-	2	1	-
頭痛	11	2	-	8	1	-
感染症および寄生虫症						
上気道感染	26	-	-	23	1	-
一般・全身障害および投与部位の状態						
疲労	24	2	-	18	3	-
発熱	19	2	-	16	-	-
悪寒	10	-	-	5	-	-
胃腸障害						
悪心	22	3	-	8	-	-
下痢	20	2	-	10	1	-
嘔吐	16	2	-	7	-	-
腹痛	14	2	-	3	-	-
便秘	13	2	-	3	-	-
呼吸器、胸郭および縦隔障害						
咳嗽	21	-	-	16	-	-
呼吸困難	13	-	-	6	-	1
臨床検査						
体重減少	19	1	-	6	-	-
筋骨格系および結合組織障害						
関節痛	18	1	-	9	-	-
筋痙縮	11	-	-	6	-	-
筋肉痛	11	1	-	4	-	-
皮膚および皮下組織障害						
そう痒症	12	1	-	8	-	-
代謝および栄養障害						
食欲減退	12	1	-	6	-	-

*臨床検査値及び副作用データに基づく
事象のグレードは NCI CTCAE 第 4 版を用いて評価した

再発の古典的ホジキンリンパ腫（試験 1）

推奨開始用量 1.8 mg/kg を 3 週間に 1 回、静脈内投与する単群臨床試験において、cHL 患者 102 名を対象に本剤が投与された。投与期間の中央値は 9 サイクル（範囲：1～16 サイクル）であった［*臨床成績（14.1）参照*］。

本剤投与群の 5%以上に発現した休薬に至った副作用は、好中球減少症（16%）及び末梢性感覚ニューロパチー（13%）であった［*用法・用量（2.5）参照*］。本剤投与群の 20%が副作用により投与を中止した。2 名以上の被験者で投与中止に至った副作用は、末梢性感覚ニューロパチー（6%）及び末梢性運動ニューロパチー（3%）であった。重篤な副作用は本剤投与群の 25%で報告され、高頻度に発現した重篤な副作用は、末梢性運動ニューロパチー（4%）、腹痛（3%）、肺塞栓症（2%）、肺臓炎（2%）、気胸（2%）、腎盂腎炎（2%）、及び発熱（2%）であった。

表 7　再発の古典的ホジキンリンパ腫患者の 10%以上で報告された副作用（試験 1）

	cHL （計 102 名） 頻度（%）		
器官 副作用名	全グレード	グレード 3	グレード 4
血液およびリンパ系障害			
好中球減少症*	54	15	6
貧血*	33	8	2
血小板減少症*	28	7	2
リンパ節症	11	-	-
神経系障害			
末梢性感覚ニューロパチー	52	8	-
末梢性運動ニューロパチー	16	4	-
頭痛	19	-	-
浮動性めまい	11	-	-
一般・全身障害および投与部位の状態			
疲労	49	3	-
発熱	29	2	-
悪寒	13	-	-
感染症および寄生虫症			
上気道感染	47	-	-
胃腸障害			
悪心	42	-	-
下痢	36	1	-
腹痛	25	2	1
嘔吐	22	-	-
便秘	16	-	-
皮膚および皮下組織障害			
発疹	27	-	-
そう痒症	17	-	-
脱毛症	13	-	-
寝汗	12	-	-
呼吸器、胸郭および縦隔障害			
咳嗽	25	-	-
呼吸困難	13	1	-
口腔咽頭痛	11	-	-
筋骨格系および結合組織障害			
関節痛	19	-	-
筋肉痛	17	-	-
背部痛	14	-	-
四肢痛	10	-	-
精神障害			
不眠症	14	-	-
不安	11	2	-
代謝および栄養障害			
食欲減退	11	-	-

*臨床検査値及び副作用データに基づく
事象のグレードは NCI CTCAE 第 3.0 版を用いて評価した

未治療の全身性未分化大細胞リンパ腫又はその他のCD30発現末梢性T細胞リンパ腫（試験6、ECHELON-2）

多施設共同無作為化二重盲検二重ダミー実薬対照試験で、未治療のCD30発現PTCL患者を対象として本剤とCHPとの併用投与を評価した。本剤＋CHP又はCHOPを21日サイクルで6～8回投与する群に患者を無作為に割り付けた。CHPの投与終了から約1時間後、開始用量を1.8 mg/kgとして各サイクルのDay 1に本剤を30分間静脈内投与した*［臨床成績（14.2）参照］*。試験に組み入れるのは、肝トランスアミナーゼが正常値上限（ULN）の3倍以下、総ビリルビンがULNの1.5倍以下、及び血清クレアチニンがULNの2倍以下の者とし、グレード2以上の末梢性ニューロパチーを有する患者は除外した。

合計449名の患者（本剤＋CHPが223名、CHOPが226名）のうち、81%で予定通り6サイクルの投与を行った。本剤＋CHP群では、70%の患者が6サイクル、18%の患者が8サイクルの投与を受けた。本剤＋CHPを投与した患者の34%、CHOPを投与した患者の27%がG-CSFによる一次予防を受けた。

本剤＋CHP群の3%、CHOP群の4%の患者に致死的副作用が発現したが、その大半が感染によるものであった。本剤＋CHPを投与した患者の38%、CHOPを投与した患者の35%に重篤な副作用が報告された。本剤＋CHPを投与した患者の2%超で発現した重篤な副作用は、発熱性好中球減少症（14%）、肺炎（5%）、発熱（4%）、及び敗血症（3%）であった。

本剤＋CHPの投与患者の2%以上に認められた主な副作用は、悪心、下痢、疲労又は無力症、粘膜炎、発熱、嘔吐、及び貧血であった。本剤＋CHPの投与患者の2%以上に認められた（10%以上）主なその他の副作用は、発熱性好中球減少症、腹痛、食欲減退、呼吸困難、浮腫、咳嗽、浮動性めまい、低カリウム血症、体重減少、及び筋肉痛であった。

本剤＋CHPの投与患者のうち、25%に本剤の休薬に至った副作用、9%に減量に至った副作用（主に末梢性ニューロパチー）、7%に併用薬の有無にかかわらず本剤の投与中止に至った副作用（主に末梢性ニューロパチー及び感染）が発現した。

表 8　本剤＋CHP を投与した未治療の CD30 発現 PTCL 患者の 10%以上で報告された副作用（試験 6：ECHELON-2）

	本剤+CHP 群（計 223 名）頻度（%）			CHOP 群（計 226 名）頻度（%）		
器官 副作用名	全グレード	グレード 3	グレード 4	全グレード	グレード 3	グレード 4
血液およびリンパ系障害						
貧血*	66	13	<1	59	12	<1
好中球減少症*	59	17	22	58	14	22
リンパ球減少症*	51	18	1	57	19	2
発熱性好中球減少症	19	17	2	16	12	4
血小板減少症*	17	3	3	13	3	2
胃腸障害						
悪心	46	2	-	39	2	-
下痢	38	6	-	20	<1	-
粘膜炎	30	2	<1	27	3	-
便秘	29	<1	<1	30	1	-
嘔吐	26	<1	-	17	2	-
腹痛	17	1	-	13	<1	-
神経系障害						
末梢性ニューロパチー	52	3	<1	55	4	-
頭痛	15	<1	-	15	<1	-
浮動性めまい	13	-	-	9	<1	-
一般・全身障害および投与部位の状態						
疲労または無力症	35	2	-	29	2	-
発熱	26	1	<1	19	-	-
浮腫	15	<1	-	12	<1	-
感染症および寄生虫症						
上気道感染	14	<1	-	15	<1	-
皮膚および皮下組織障害						
脱毛症	26	-	-	25	1	-
発疹	16	1	<1	14	1	-
筋骨格系および結合組織障害						
筋肉痛	11	-	-	8	-	-
呼吸器、胸郭および縦隔障害						
呼吸困難	15	2	-	11	2	-
咳嗽	13	<1	-	10	-	-
代謝および栄養障害						
食欲減退	17	1	-	12	1	-
低カリウム血症	12	4	-	8	<1	<1
臨床検査						
体重減少	12	<1	-	8	<1	-
精神障害						
不眠症	11	-	-	14	-	-

*臨床検査値及び副作用データに基づく。臨床検査値は各サイクルの開始時と投与終了時に測定した。
本表にはグループ化した用語とグループ化していない用語の両方が含まれる。CHP =シクロホスファミド、ドキソルビシン、及びプレドニゾン；CHOP = シクロホスファミド、ドキソルビシン、ビンクリスチン、及びプレドニゾン
事象のグレードは NCI CTCAE 第 4.03 版を用いて評価した。

再発の全身性未分化大細胞リンパ腫（試験 2）

推奨用法・用量を開始用量 1.8 mg/kg・3 週間に 1 回投与として静脈内投与する単群臨床試験において、sALCL 患者 58 名に本剤が投与された。投与期間の中央値は 7 サイクル（範囲：1～16 サイクル）であった［*臨床成績（14.2）参照*］。

本剤投与群の 5%以上に発現した休薬に至った副作用は、好中球減少症（12%）及び末梢性感覚ニューロパチー（7%）であった［*用法・用量（2.5）参照*］。本剤投与群の 19%が副作用により投与を中止した。2 名以上の被験者で投与中止に至った副作用は、末梢性感覚ニューロパチー（5%）であった。重篤な有害事象は本剤投与群の 41%で報告され、高頻度に発現した重篤な副作用は、敗血症性ショック（3%）、上室性不整脈（3%）、四肢痛（3%）、及び尿路感染（3%）であった。

表 9　再発した全身性未分化大細胞リンパ腫患者の 10%以上で報告された副作用（試験 2）

	sALCL（計 58 名）頻度（%）		
器官 副作用名	全グレード	グレード 3	グレード 4
血液およびリンパ系障害			
好中球減少症*	55	12	9
貧血*	52	2	-
血小板減少症*	16	5	5
リンパ節症	10	-	-
神経系障害			
末梢性感覚ニューロパチー	53	10	-
頭痛	16	2	-
浮動性めまい	16	-	-
一般・全身障害および投与部位の状態			
疲労	41	2	2
発熱	38	2	-
悪寒	12	-	-
疼痛	28	-	5
末梢性浮腫	16	-	-
感染症および寄生虫症			
上気道感染	12	-	-
胃腸障害			
悪心	38	2	-
下痢	29	3	-
嘔吐	17	3	-
便秘	19	2	-
皮膚および皮下組織障害			
発疹	31	-	-
そう痒症	19	-	-
脱毛症	14	-	-
皮膚乾燥	10	-	-
呼吸器、胸郭および縦隔障害			
咳嗽	17	-	-
呼吸困難	19	2	-
筋骨格系および結合組織障害			
筋肉痛	16	2	-
背部痛	10	2	-
四肢痛	10	2	2
筋痙縮	10	2	-
精神障害			
不眠症	16	-	-
代謝および栄養障害			
食欲減退	16	2	-
臨床検査			
体重減少	12	3	-

*臨床検査値及び副作用データに基づく
事象のグレードは NCI CTCAE 第 3.0 版を用いて評価した

原発性皮膚未分化大細胞リンパ腫及びCD30陽性菌状息肉症（試験4：ALCANZA）

無作為化非盲検多施設共同臨床試験において、全身療法を要するpcALCL患者又はCD30陽性MF患者131名に本剤が投与された。本試験では、推奨開始用量1.8 mg/kgを3週間に1回30分かけて静脈内投与するか、医師の選択によりメトトレキサート5～50 mgを毎週又はベキサロテン300 mg/m^{2}を毎日経口投与した。

参加した131名の被験者のうち、治験薬が少なくとも1回以上投与された被験者は128名（ブレンツキシマブ　ベドチン群66名、医師選択群62名）であった。投与サイクルの中央値は、本剤投与群で12サイクル（範囲：1～16サイクル）、メトトレキサート及びベキサロテン投与群ではそれぞれ3サイクル（範囲：1～16サイクル）及び6サイクル（範囲：1～16サイクル）であった。本剤投与群では24名（36%）が16サイクルの投与を受けたのに対し、医師選択群では5名（8%）であった*［臨床成績（14.2）参照］*。

本剤投与群の5%以上に発現した休薬に至った副作用は、末梢性感覚ニューロパチー（15%）及び好中球減少症（6%）であった*［用法・用量（2.5）参照］*。本剤投与群の24%が副作用により投与を中止した。高頻度に発現した投与中止に至った副作用は、末梢性ニューロパチー（12%）であった。本剤投与群の29%で重篤な副作用が報告され、高頻度に発現した重篤な副作用は蜂巣炎（3%）及び発熱（3%）であった。

表 10　pcALCL 又は CD30 陽性 MF 患者の 10%以上で報告された副作用（試験 4：ALCANZA）

	ADCETRIS 群（計 66 名）頻度（%）			医師選択群 [a]（計 62 名）頻度（%）		
器官 副作用名	全グレード	グレード 3	グレード 4	全グレード	グレード 3	グレード 4
血液およびリンパ系障害						
貧血*	62	-	-	65	5	-
好中球減少症*	21	3	2	24	5	-
血小板減少症*	15	2	2	2	-	-
神経系障害						
末梢性感覚ニューロパチー	45	5	-	2	-	-
胃腸障害						
悪心	36	2	-	13	-	-
下痢	29	3	-	6	-	-
嘔吐	17	2	-	5	-	-
一般・全身障害および投与部位の状態						
疲労	29	5	-	27	2	-
発熱	17	-	-	18	2	-
末梢性浮腫	11	-	-	10	-	-
無力症	11	2	-	8	-	2
皮膚および皮下組織障害						
そう痒症	17	2	-	13	3	-
脱毛症	15	-	-	3	-	-
斑状丘疹状皮疹	11	2	-	5	-	-
全身性そう痒症	11	2	-	2	-	-
代謝および栄養障害						
食欲減退	15	-	-	5	-	-
筋骨格系および結合組織障害						
関節痛	12	-	-	6	-	-
筋肉痛	12	-	-	3	-	-
呼吸器、胸郭および縦隔障害						
呼吸困難	11	-	-	-	-	-

*臨床検査値及び副作用データに基づく

[a] 医師の選択によりメトトレキサート又はベキサロテンのいずれかを投与

事象のグレードは NCI CTCAE 第 4.03 版を用いて評価した

その他の重要な副作用

注入に伴う反応

本剤を単独投与した臨床試験（試験 1～4）では、本剤の投与を受けた被験者の 13%で注入に伴う反応が発現した。試験 1～4 で発現した注入に伴う反応に関連する高頻度に発現した（いずれかの試験で 3%以上）副作用は、悪寒（4%）、悪心（3～4%）、呼吸困難（2～3%）、そう痒症（2～5%）、発熱（2%）、及び咳嗽（2%）であった。注入に伴う反応が発現した本剤投与群の被験者 51 名中 5 名で、グレード 3 の事象が報告された。

本剤を AVD と併用投与した臨床試験（試験 5、ECHELON-1）では、本剤＋AVD 投与群の被験者 57 名（9%）で注入に伴う反応が報告された。注入に伴う反応が発現した本剤＋AVD 投与群の被験者 57 名のうち 3 名で、グレード 3 の事象が報告された。注入に伴う反応に関連する高頻度に発現した（2%以上）副作用は、悪心（2%）であった。

本剤を CHP と併用投与した臨床試験（試験 6、ECHELON-2）では、本剤＋CHP 投与群の被験者 10 名（4%）で注入に伴う反応が報告された。本事象がグレード 3 以上であった被験者は 2 名（1%）であり、グレード 3 未満であった被験者は 8 名（4%）であった。

肺毒性

cHL 患者を対象に併用投与レジメンの一環として本剤とブレオマイシンを併用した臨床試験では、非感染性の肺毒性の発現率が ABVD 療法（ドキソルビシン、ブレオマイシン、ビンブラスチン、ダカルバジン）で過去に報告された値よりも高かった。典型例では、咳嗽及び呼吸困難が報告された。胸部 X 線及び胸部 CT にて間質性の浸潤影や炎症像が認められた。大半の患者ではステロイド剤が奏効した。本剤とブレオマイシンとの併用は禁忌である*［禁忌（4）参照］*。

本剤を AVD と併用投与した臨床試験（試験 5、ECHELON-1）では、本剤＋AVD 投与群の被験者 12 名（2%）で非感染性の肺毒性が報告された。これらの事象は肺浸潤（6 名）、肺臓炎（6 名）、及び間質性肺疾患（1 名）であった。

本剤を CHP と併用投与した臨床試験（試験 6、ECHELON-2）では、本剤＋CHP 投与群の被験者 5 名（2%）で非感染性の肺毒性が報告された。5 名全てが肺臓炎であった。

肺毒性症例は、本剤の単独投与を受けた患者でも報告されている。試験 3（AETHERA）では、本剤投与群の被験者 8 名（5%）及びプラセボ群の 5 名（3%）で肺毒性が報告された。

<u>免疫原性：抗薬物抗体に起因する副作用</u>

再発又は難治性の cHL 患者及び再発又は難治性の sALCL 患者を対象とした試験 1 及び試験 2 において、持続的陽性となった被験者のうちの 2 名（1%）で、注入に伴う反応と考えられる副作用が発現したために投与中止となった［*警告及び使用上の注意（5.2）参照*］。全体では、持続的陽性の被験者では注入に伴う反応の発現率が高かった［*臨床薬理（12.6）参照*］。

6.2　市販後の使用経験

市販後に以下の副作用が認められた。下記副作用は母数不明の集団から自発報告されるため、発現頻度や本剤投与との関連性について正確に推定することができない場合もある。

血液およびリンパ系障害：発熱性好中球減少症［*警告及び使用上の注意（5.3）参照*］

胃腸障害：急性膵炎及び消化管合併症（死亡例を含む）［*警告及び使用上の注意（5.12）参照*］

肝胆道系障害：肝毒性［*警告及び使用上の注意（5.8）参照*］

感染症：PML［*黒枠警告*、*警告及び使用上の注意（5.9）参照*］、重篤な感染症及び日和見感染症［*警告及び使用上の注意（5.4）参照*］

代謝および栄養障害：高血糖［*警告及び使用上の注意（5.13）参照*］

呼吸器、胸郭および縦隔障害：肺臓炎、間質性肺疾患、及びARDSを含む非感染性肺毒性（一部死亡例あり）［*警告及び使用上の注意（5.10）及び副作用（6.1）参照*］

皮膚および皮下組織障害：中毒性表皮壊死融解症（死亡例を含む）［*警告及び使用上の注意（5.11）参照*］

7.　薬物相互作用

7.1　他の薬剤が本剤に及ぼす影響

CYP3A4阻害剤：本剤を強力なCYP3A4阻害剤であるケトコナゾールと併用したところ、MMAEの曝露量が増加した［*臨床薬理（12.3）参照*］。これにより副作用のリスクが増大するおそれがある。強力なCYP3A4阻害剤と本剤を併用する場合は、副作用の発現に十分注意すること。

P-gp阻害剤：本剤をP-gp阻害剤と併用すると、MMAEの曝露量が増加するおそれがある。P-gp阻害剤と本剤を併用する場合は、副作用の発現に十分注意すること。

8.　特殊な患者集団への投与

8.1　妊婦

リスクの概要

本剤の作用機序及び動物実験で得られた知見から、本剤は胎児に害を及ぼす可能性が考えられる［*臨床薬理（12.1）参照*］。動物の生殖試験で、器官形成期の妊娠ラットに臨床用量と同量（1.8 mg/kgを3週間に1回）のブレンツキシマブ　ベドチンを投与したところ、胎児奇形などの胚・胎児毒性が認められた（*データ参照*）。妊婦に対する本剤の使用に関しては、症例報告から入手可能なデータが不十分であるため、薬剤関連の有害な発育転帰のリスクを評価することはできない。妊婦には胎児への潜在的危険性について忠告すること。

投与対象となる集団における主要な先天性欠損及び流産の背景リスクの推定値は不明である。すべての妊娠に、先天性欠損、胎児喪失、及び有害転帰の背景リスクがある。米国の一般集団では、主要な先天性欠損及び流産の背景リスクの推定値は、臨床的に認識された妊娠のそれぞれ2～4%及び15～20%である。

データ

動物データ

胚・胎児発生に関する生殖発生毒性試験で、器官形成期の妊娠ラットにブレンツキシマブ　ベドチンを0.3、1、3又は10 mg/kgで2回（妊娠6日目及び13日目に1回ずつ）静脈内投与した。薬剤誘発性の胚・胎児毒性は、主に3 mg/kg及び10 mg/kg投与群で認められ、その内容は早期吸収胚の増加（99%以上）、着床後胚死亡（99%以上）、生存胎児数の減少、及び外表奇形（臍ヘルニア、後肢回転異常）であった。動物にブレンツキシマブ　ベドチンを3 mg/kgで投与したときの全身曝露量は、cHL又はsALCL患者に推奨用量の1.8 mg/kgを3週間に1回投与したときの曝露量とほぼ同程度である。

8.2　授乳婦

リスクの概要

ブレンツキシマブ　ベドチンのヒト乳汁中への移行、母乳栄養児に対する影響、又は乳汁産生に対する影響に関する情報はない。母乳栄養児に血球減少症及び神経毒性又は消化管毒性などの重篤な副作用が発現するおそれがあることから、本剤投与中には授乳が推奨されない旨を患者に指導すること。

8.3　生殖能のある男女

本剤の作用機序及び動物実験で得られた知見から、本剤は胎児に害を及ぼす可能性が考えられる［*特殊な患者集団への投与（8.1）参照*］。

妊娠検査

妊娠する可能性のある女性については、本剤投与開始前に妊娠の有無を確認すること。

避妊

女性

妊娠する可能性のある女性には、本剤投与期間中及び最終投与後 2 カ月間は有効な避妊法を使用するよう指導すること。また、妊娠した場合には速やかに報告するよう指導すること［*特殊な患者集団への投与（8.1）参照*］。

男性

本剤は精子及び精巣組織を障害する可能性があるため、遺伝子異常が生じるおそれがある。妊娠する可能性がある女性の性的パートナーがいる場合、男性は本剤の投与期間中及び最終投与後 4 カ月間は有効な避妊方法を使用すること［*非臨床毒性（13.1）参照*］。

不妊症

女性

MMAE を含む抗体薬物複合体（ADC）を用いた動物試験で得られた所見に基づき、本剤投与により女性の受胎能が低下するおそれがある。受胎能への影響は可逆的である［*非臨床毒性（13.1）参照*］。

男性

ラットで得られた知見から、本剤投与により男性の生殖能が低下するおそれがある［*非臨床毒性（13.1）参照*］。

8.4　小児への投与

未治療のハイリスク古典的ホジキンリンパ腫の小児患者（2 歳以上）に、ドキソルビシン、ビンクリスチン、エトポシド、プレドニゾン、及びシクロホスファミドと併用投与したときの本剤の安全性及び有効性は確立している。その他の適応症についての安全性及び有効性は確立されていない［*効能・効果（1）参照*］。

未治療のハイリスク古典的ホジキンリンパ腫（cHL）におけるドキソルビシン、ビンクリスチン、エトポシド、プレドニゾン及びシクロホスファミドとの併用投与

未治療のハイリスク古典的ホジキンリンパ腫の小児患者（2 歳以上）に、ドキソルビシン、ビンクリスチン、エトポシド、プレドニゾン、及びシクロホスファミドと併用投与したときの本剤の安全性及び有効性は確立している。

本適応症に対する本剤の使用は、試験 7（AHOD1331）で得られた結果により裏付けられている。試験 7 は、未治療のハイリスク cHL 小児患者を対象とした無作為化試験であり、3 歳

～6 歳未満：9 名、6 歳～12 歳未満：81 名、12 歳～17 歳未満：345 名を対象とした試験である［*副作用（6.1）及び臨床成績（14.1）参照*］。

本適応症における､2 歳未満の小児に対する本剤の安全性及び有効性は確立されていない。

<u>未治療のハイリスク古典的ホジキンリンパ腫（cHL）における本剤とエトポシド、プレドニゾン及びドキソルビシン、並びに、本剤とシクロホスファミド、プレドニゾン、及びダカルバジンとの併用投与</u>

未治療のハイリスク cHL 患者（II B、III B、IV A 又は IV B）77 名（6 歳～17 歳未満の小児患者 48 名を含む）を対象に、本剤とエトポシド［E］、プレドニゾン［P］及びドキソルビシン［A］（AEPA）並びにシクロホスファミド［C］、プレドニゾン［P］及びダカルバジン［Dac］（CAPDac）を併用投与したときの安全性及び有効性を､単一群､非盲検試験（NCT01920932）で検討したが、小児患者における本剤の安全性は確立していない。本試験では、新たな安全性シグナルは認められなかった。

<u>再発又は難治性の古典的ホジキンリンパ腫（cHL）</u>

本剤とゲムシタビンとの併用投与

再発又は難治性の cHL 患者 45 名（5 歳～17 歳未満の小児患者 18 名を含む）を対象に、本剤とゲムシタビンを併用投与したときの安全性及び有効性を検討した（NCT01780662）が、小児患者における本剤の安全性及び有効性は確立していない。新たな安全性シグナルは認められなかった。

本剤の単剤療法

難治性の cHL 患者 36 名（8 歳～17 歳未満の小児患者 15 名を含む）を対象に、本剤の単剤療法時の安全性及び有効性を検討した（NCT01492088）が、小児患者における本剤の安全性及び有効性は確立していない。新たな安全性シグナルは認められなかった。

<u>再発又は難治性の全身性 ALCL</u>

本剤の単剤療法

再発又は難治性の全身性 ALCL 患者 36 名（7 歳～17 歳未満の小児患者 16 名を含む）を対象に、本剤の単剤投与時の安全性及び有効性を検討した（NCT01492088）が、小児患者における本剤の安全性及び有効性は確立していない。新たな安全性シグナルは認められなかった。

<u>新たに診断された ALK 陽性の未分化大細胞リンパ腫（ALK+ALCL）</u>

新たに診断された ALK 陽性の未分化大細胞リンパ腫患者 67 名（2 歳～17 歳未満の小児患者 61 名を含む）を対象に、本剤を 2 種類の化学療法〔レジメン A（デキサメタゾン、イホスファミド、メトトレキサート、エトポシド及びシタラビン）及びレジメン B（デキサメタゾン、メトトレキサート、シクロホスファミド及びドキソルビシン）を 21 日サイクルで計 6 回交互に投与〕と併用投与したときの安全性及び有効性を検討した（NCT01979536）が、小児患者における本剤の有効性及び安全性は確立していない。新たな安全性シグナルは認められなかった。

8.5　高齢者への投与

未治療の III 期又は IV 期 cHL 患者に本剤を化学療法と併用投与した臨床試験（試験 5：ECHELON-1）では、本剤＋AVD 投与群の被験者の 9%が 65 歳以上であった。高齢は発熱性好中球減少症のリスク因子であり、本剤＋AVD 投与群の被験者において、発熱性好中球減少症は 65 歳以上では 39%、65 歳未満では 17%に発現した*［用法・用量 (2.5）参照］*。ECHELON-1

試験で 65 歳未満と 65 歳以上の被験者の反応性の差異を検討するには、65 歳以上の被験者に関する情報が不十分であった［*臨床成績（14.1）参照*］。

未治療の CD30 発現 PTCL 患者に本剤を CHP と併用投与した臨床試験（試験 6：ECHELON-2）では、本剤＋CHP 投与群の被験者の 31%が 65 歳以上であった。高齢患者のうち、74%にグレード 3 以上の副作用、49%に重篤な副作用が発現した。65 歳未満の患者では、62%でグレード 3 以上の副作用、33%で重篤な副作用が発現した。高齢は発熱性好中球減少症のリスク因子であり、65 歳未満の患者の 14%に対し、65 歳以上の患者では 29%に発現した。

上記以外の cHL（試験 1 及び試験 3：AETHERA）及び sALCL（試験 2）を対象とした本剤の臨床試験で 65 歳未満と 65 歳以上との反応性の差異を検討するには、65 歳以上の被験者数が不十分であった。

pcALCL 又は CD30 陽性 MF（試験 4：ALCANZA）を対象に本剤を投与した臨床試験では、本剤投与群の 42%を 65 歳以上の被験者が占めた。65 歳未満と 65 歳以上の被験者との間には、安全性及び有効性に意味のある差はみられなかった。

8.6　腎障害患者への投与

重度の腎障害（CrCL 30 mL/分未満）を有する患者には本剤を投与しないこと［*警告及び使用上の注意（5.6）及び臨床薬理（12.3）参照*］。腎障害が軽度（CrCL 50 mL/分超～80 mL/分）又は中等度（CrCL 30～50 mL/分）の場合には、用量調節は不要である。

8.7　肝障害患者への投与

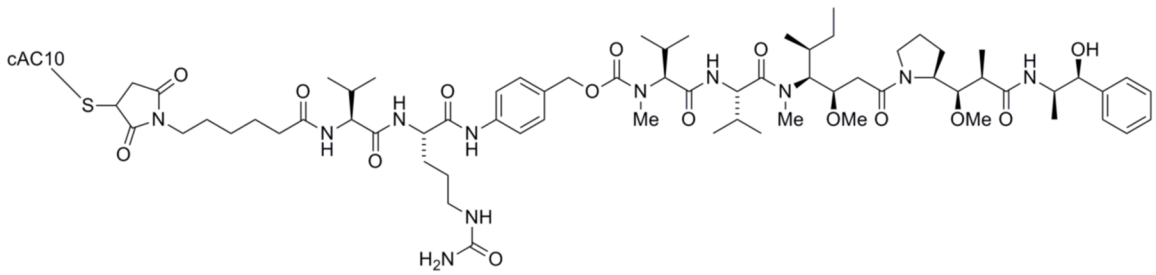
中等度（Child-Pugh 分類 B）又は重度（Child-Pugh 分類 C）の肝障害患者には本剤を投与しないこと［*警告及び使用上の注意（5.7）及び臨床薬理（12.3）参照*］。軽度（Child-Pugh 分類 A）の肝障害患者では減量が必要である［*用法・用量（2.1）参照*］。

10. 過量投与

本剤の過量投与に対する解毒剤は知られてない。過量投与した場合、副作用（特に好中球減少症）について注意深く観察し、支持療法を行うこと。

11. 組成・性状

本剤（ブレンツキシマブ　ベドチン）は CD30 を標的とする微小管阻害剤の抗体薬物複合体であり、次の 3 つの成分から構成される。すなわち、1）cAC10（ヒト CD30 に対する特異的な IgG1 型キメラ抗体）、2）微小管阻害剤である MMAE、及び 3）プロテアーゼにより切断されるリンカーであり、このリンカーによって cAC10 と MMAE が共有結合で連結した構造をとる。



ブレンツキシマブ　ベドチンの分子量は約 153kDa である。抗体 1 分子に対して MMAE が約 4 分子結合している。ブレンツキシマブ　ベドチンは、抗体部分と低分子部分を化学的に

結合させることによって生成される。抗体は哺乳類細胞（チャイニーズハムスター卵巣細胞）を用いて生成され、低分子は化学合成される。

本剤（ブレンツキシマブ　ベドチン）は、無菌かつ保存剤を含まない白色～灰白色の塊又は粉末であり、点滴静注用の単回用バイアル製剤として供給される。無菌の注射用水（米国薬局方）10.5 mL で溶解し、ブレンツキシマブ　ベドチンを 5 mg/mL の濃度で含有する液とする。本剤の溶解液は、注射用水の他にトレハロース水和物 70 mg/mL、クエン酸ナトリウム水和物 5.6 mg/mL、クエン酸水和物 0.21 mg/mL、及びポリソルベート 80 0.20 mg/mL を含有し、pH は約 6.6 である。

12. 臨床薬理

12.1　作用機序

CD30 は腫瘍壊死因子受容体ファミリーの一員であり、sALCL 細胞の表面及び cHL では Hodgkin Reed-Sternberg（HRS）細胞上に発現する。CD30 はその他の T 細胞リンパ腫では変則的に発現するが、健康な組織及び細胞上にはほとんど発現しない。*In vitro* データでは、CD30 - CD30L 結合を介したシグナル伝達が細胞の生存及び増殖に影響を及ぼす可能性があることが示唆される。

ブレンツキシマブ　ベドチンは ADC である。抗体部分は、CD30 を標的とする IgG1 型キメラ抗体である。低分子である MMAE は微小管阻害剤であり、MMAE と抗体はリンカーを介して共有結合している。非臨床試験により、本剤の抗腫瘍活性は、CD30 陽性細胞に ADC が結合し、ADC-CD30 複合体として細胞内に取り込まれた後、蛋白分解反応によって MMAE が細胞内に放出されて生じることが示唆された。放出された MMAE がチューブリンに結合して、細胞内で微小管ネットワークが崩壊し、細胞周期の停止が誘導され、細胞はアポトーシスに陥ると考えられる。また、*in vitro* データにより抗体依存性細胞貪食（ADCP）のエビデンスが示されている。

12.2　薬力学

心臓電気生理学的作用

推奨用量である 1.8 mg/kg では、ブレンツキシマブ　ベドチンによる大幅な QTc 延長（10 ms 超）は認められなかった。

12.3　薬物動態

ブレンツキシマブ　ベドチンの薬物動態は、血液悪性腫瘍を有する患者を対象とした単独療法及び併用化学療法で評価した。併用化学療法におけるブレンツキシマブ　ベドチンの薬物動態は、単独療法の薬物動態と類似していた。全抗体と ADC の薬物動態プロファイルは類似していた。ADC 及び MMAE の薬物動態を以下に示す。

ADC

ADC の最高血清中濃度は、ほぼ投与終了時に認められた。曝露量は 1.2～2.7 mg/kg（承認された最大推奨用量の 1.5 倍）の用量範囲で概ね用量と比例していた。

- 1.8 mg/kg、3 週間に 1 回投与：21 日以内に定常状態に達した。ADC の蓄積は極めて微小か全く認められなかった。
- 1.2 mg/kg、2 週間に 1 回投与：56 日以内に定常状態に達した。1.27 倍の蓄積（14 日間の AUC）が認められた。

MMAE

MMAE の最高血清中濃度は、投与終了から概ね 1～3 日後に認められた。本剤の継続投与時に MMAE の曝露量は低下し、2 回目の投与以降での曝露量は初回投与時の約 50～80%であった。

- 1.8 mg/kg、3 週間に 1 回投与：21 日以内に定常状態に達した。
- 1.2 mg/kg、2 週間に 1 回投与：56 日以内に定常状態に達した。

分布

ヒトにおける ADC の定常状態での平均分布容積は約 6～10 L であった。

In vitro 試験で認められた MMAE のヒトの血漿蛋白結合率は 68～82%であった。MMAE と血漿蛋白結合率の高い薬物の間で、結合が置換する可能性は低いと考えられた。

排出

ADC の排出は指数関数的に多相性で低下し、$t_{1/2}$ は約 4～5 日であった。

MMAE の排出は指数関数的に単一性で低下し、$t_{1/2}$ は約 3～4 日であった。MMAE の排出は ADC からの放出速度に従っていると考えられた。

代謝

ブレンツキシマブ　ベドチンから遊離する MMAE のごく一部のみが代謝される。*In vitro* 試験により、MMAE の代謝は主に CYP3A4/5 による酸化であることが示された。

排泄

本剤 1.8 mg/kg を単回投与した患者では、MMAE の総投与量の約 24%が 1 週間にわたり尿糞中より回収された。そのうち約 72%が糞中から回収されており、その大部分が未変化体であった。

特殊な患者集団

性別及び人種は、ブレンツキシマブ　ベドチンの薬物動態に対して有意な影響を及ぼさない。

小児患者

本剤を小児患者 65 名（3 歳～6 歳未満：3 名、6 歳～12 歳未満：30 名、12 歳～17 歳未満：32 名）に投与後のブレンツキシマブ　ベドチン及び MMAE の薬物動態を評価した。その結果、12 歳～17 歳未満の小児患者に、本剤の推奨用量（1.8 mg/kg を 3 週に 1 回）を投与したときの、ブレンツキシマブ　ベドチンの体重補正後の平均血液中濃度は、成人患者に本剤 1.2 mg/kg を 2 週に 1 回投与したときの血液中濃度と同程度であった。ADC の AUC の中央値は、12 歳～17 歳未満の小児患者〔体重の中央値（範囲）：52.7 kg（28.5～123.9 kg)〕と比較して、それぞれ 6 歳～12 歳未満の患者〔28.8 kg（16.2～80.8 kg)〕では 22%低く、3 歳～6 歳未満の患者〔17.0 kg（10.7～31.1 kg)〕で 37%低かった。MMAE の AUC の中央値は、12 歳～17 歳未満の小児患者と比較して、それぞれ 6 歳～12 歳未満の患者で 25%低く、3 歳～6 歳未満の患者で 41%低かった。体重を考慮すると、年齢、性別、人種及びベースラインにおけるアルブミン濃度等の他の要因は、3 歳～17 歳未満の小児患者の ADC 及び MMAE の薬物動態に臨床的に有意な影響を与えなかった。

腎障害

軽度（CrCL：50 mL/分超～80 mL/分、4 名）、中等度（CrCL：30～50 mL/分、3 名）、及び重度（CrCL：30 mL/分未満、3 名）の腎障害患者に本剤 1.2 mg/kg を投与して、ブレンツキ

シマブ　ベドチン及びMMAEの薬物動態及び安全性を評価した。重度の腎障害を有する患者では、MMAEのAUCは腎機能が正常な患者の約2倍であったが、軽度又は中等度の腎障害を有する患者では有意な変化はなかった。

肝障害

軽度（Child-Pugh分類A、1名）、中等度（Child-Pugh分類B、5名）、重度（Child-Pugh分類C、1名）の肝障害患者に本剤1.2 mg/kgを投与して、ブレンツキシマブ　ベドチン及びMMAEの薬物動態及び安全性を評価した。肝障害を有する患者では、MMAEのAUCが肝機能が正常な患者の約2.3倍であった。

薬物相互作用試験

他の薬剤が本剤に及ぼす影響

本剤を強力なCYP3A4阻害剤であるケトコナゾールと併用したところ、MMAEの曝露量が約34%増加した。

本剤を強力なCYP3A4誘導剤であるリファンピシンと併用したところ、MMAEの曝露量が約46%減少した。

本剤が他の薬剤に及ぼす影響

本剤の併用は、CYP3A4の基質であるミダゾラムの曝露量に影響を及ぼさなかった。

ヒト肝ミクロソームを用いた*in vitro*試験では、MMAEはCYP3A4/5を阻害するがその他のCYP450アイソフォームを阻害しないことが示唆されている。ヒト肝細胞ではMMAEが主なCYP450酵素を誘導することはなかった。

*In vitro*試験では、MMAEは基質であり、排出トランスポーターであるP糖蛋白（P-gp）の阻害剤ではないことが示唆されている。

12.6　免疫原性

抗薬物抗体（ADA）の発現率は、測定法の感度及び特異性に大きく依存する。測定法の違いにより、本剤又は他のブレンツキシマブ　ベドチン製剤を含む以下の試験におけるADA発現率を比較することは困難である。

再発又は難治性のcHL及び再発又は難治性のsALCL患者を対象とした試験1及び試験2では、試験治療に起因するADA（又は抗ブレンツキシマブ　ベドチン抗体）の発現率は、免疫原性を評価した患者の37%（58名／156名）であった［*臨床成績（14.1及び14.3）参照*］。上記試験では、約7%の患者が持続的陽性（評価期間中に3回以上陽性であった患者）であり、30%が一時的陽性（評価期間中に1～2回陽性であった患者）であった。持続的陽性の患者のうち2名（1%）で注入に伴う反応と思われる副作用により治験治療が中止された。全体として、持続的陽性が認められた患者で注入に伴う反応が高率に認められた。試験治療に起因するブレンツキシマブ　ベドチンに対する中和抗体の発現率は62%（36名／58名）であった。抗ブレンツキシマブ　ベドチン抗体が本剤の有効性に及ぼす影響は不明である。

試験7［*臨床成績（14.1）参照*］において、免疫原性を評価した未治療のハイリスクcHL小児患者26名では、抗ブレンツキシマブ　ベドチン抗体の発現は認められなかった。

13. 非臨床毒性

13.1　がん原性、変異原性、妊孕性

ブレンツキシマブ　ベドチン及び低分子部分（MMAE）のがん原性試験は実施していない。

ラット小核試験では、MMAE に異数性誘発性の機序による遺伝毒性が認められた。この影響は、微小管阻害剤としての MMAE の薬理作用と整合する。細菌を用いた復帰突然変異試験（Ames 試験）及びマウスリンパ腫細胞 L5178Y を用いた突然変異試験では、MMAE に変異原性は認められなかった。

ブレンツキシマブ　ベドチン及び MMAE の受胎能試験は実施していない。しかし、反復投与毒性試験では、本剤が女性及び男性の生殖機能及び妊孕性に影響を及ぼす可能性が示唆された。ラットにブレンツキシマブ　ベドチン 0.5、5 又は 10 mg/kg を週 1 回の頻度で反復投与した 4 週間反復投与毒性試験において、精細管変性、セルトリ細胞の空胞化、精子形成の減少、及び無精子症が認められた。これらの影響は、ブレンツキシマブ　ベドチンを 5 mg/kg 又は 10 mg/kg で投与したラットで認められ、ヒト推奨用量である 1.8 mg/kg をヒトに投与した際の約 3 倍又は 6 倍の曝露量に相当する。

性的に未成熟な動物に MMAE を含む ADC を投与した場合、卵巣に対する有害作用が認められた。カニクイザルに週 1 回 4 週間投与したときに、二次卵胞及び三次卵胞の減少又は欠如が認められ、これらの作用は投与終了 6 週後に回復傾向を示した。原始卵胞に変化は認められなかった。

14. 臨床成績

14.1　古典的ホジキンリンパ腫

未治療の III 期又は IV 期古典的ホジキンリンパ腫を対象とした無作為化臨床試験（試験 5：ECHELON-1、NCT01712490）

未治療の III 期又は IV 期 cHL 患者を対象として、無作為化非盲検 2 群多施設共同試験において化学療法との併用下における本剤の有効性を評価した。計 1334 名の被験者のうち、664 名が本剤＋ドキソルビシン［A］、ビンブラスチン［V］、及びダカルバジン［D］（本剤＋AVD）群に、670 名が A＋ブレオマイシン［B］＋V＋D（ABVD）群に無作為に割り付けられた。両群の被験者に、治験薬を 28 日サイクルの Day 1 及び Day 15 に最大 6 サイクル静脈内投与した。各群の投与量は以下に従って決定した。

- 本剤＋AVD 群：本剤 1.2 mg/kg を 30 分かけて投与、ドキソルビシン 25 mg/m^2、ビンブラスチン 6 mg/m^2、及びダカルバジン 375 mg/m^2
- ABVD 群：ドキソルビシン 25 mg/m^2、ブレオマイシン 10 単位/m^2、ビンブラスチン 6 mg/m^2、及びダカルバジン 375 mg/m^2

有効性は、修正無増悪生存期間（mPFS）に基づき、中央判定委員会（IRF）の評価によって決定した。mPFS 事象は、病勢進行、死亡、又は初期治療後に完全寛解（CR）状態にない被験者に対する抗癌剤追加投与と定義した。

診断時には、36%が III 期、64%が IV 期の状態で、62%に節外性病変が認められた。被験者の大半が男性（58%）及び白人（84%）であった。年齢の中央値は 36 歳（範囲：18～83 歳）であり、186 名（14%）が 60 歳以上であった。

有効性の結果を表 11 及び図 1 にまとめる。

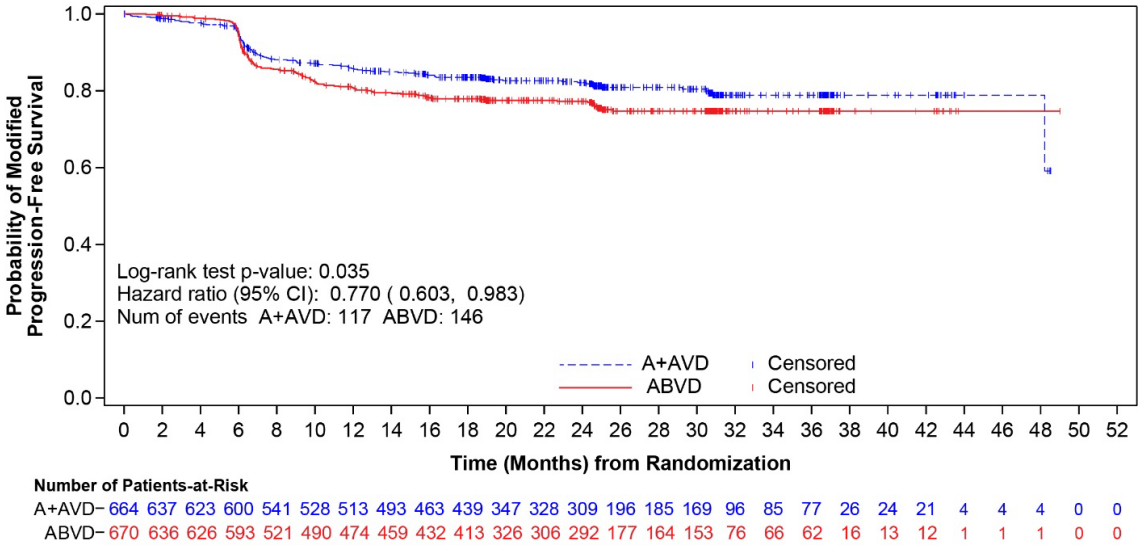
表 11　IRF 評価による未治療の III 期又は IV 期古典的ホジキンリンパ腫患者の有効性結果（試験 5：ECHELON-1）

IRF 評価による修正無増悪生存期間+	本剤＋AVD 群（計 664 名）	ABVD 群（計 670 名）
イベント数（%）	117（18%）	146（22%）

中央値（ヵ月）（95% CI）	NE*	NE*
ハザード比（95% CI）[a]	0.77（0.60, 0.98）	
p 値[b]	0.035	
mPFS 事象となった理由		
進行性疾患	90（14）	102（15）
死亡（原因を問わず）	18（3）	22（3）
初期治療後 CR 状態にない被験者に対する抗癌剤追加投与	9（1）	22（3）

* 推定不能
+ 解析時、両群の追跡期間中央値は 24.6 ヵ月であった
[a] ハザード比（A+AVD/ABVD）及び 95%信頼区間は、地域及びベースラインの International Prognostic Factor Project（IPFP）リスク因子の数を層別因子とし、治療をモデルの説明変数とした層別 Cox 回帰モデルに基づく。ハザード比 1 未満で A＋AVD 群を支持。
[b] ベースラインの IPFP グループ及び地域を層別因子とした層別ログランク検定の P 値；α = 0.05。

図 1　中央判定委員会が評価した修正無増悪生存期間の Kaplan-Meier 曲線（試験 5：ECHELON-1）

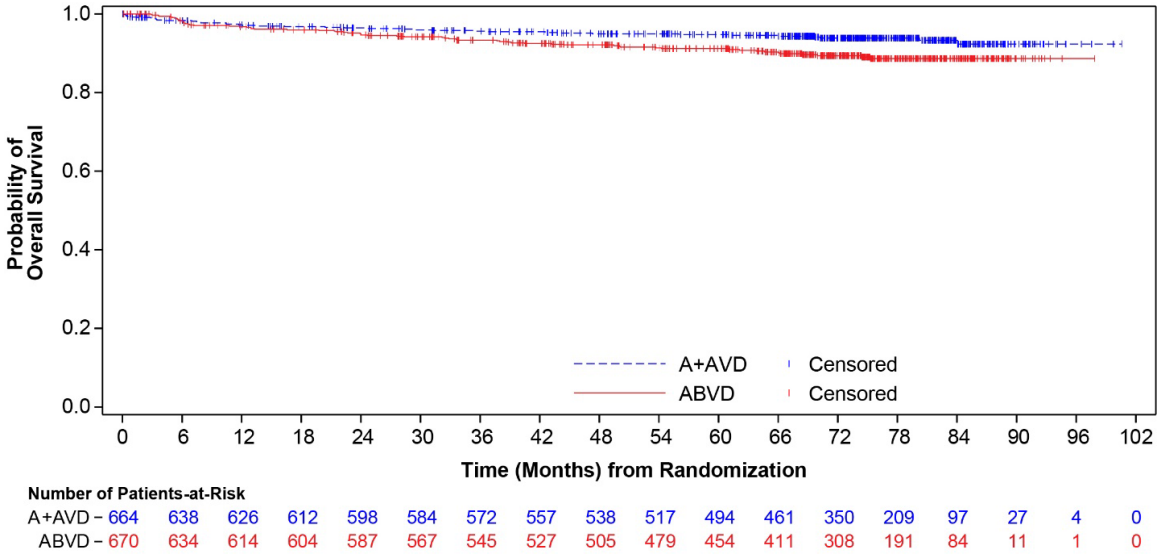


A＋AVD =本剤+AVD（ドキソルビシン、ビンブラスチン、及びダカルバジン）
ABVD =ドキソルビシン、ブレオマイシン、ビンブラスチン、及びダカルバジン
投与後の初回効果判定（CT 及び PET スキャン）は初期治療の最終投与から 3～7 週間後に実施した。これは治験薬の初回投与から約 6～7 ヵ月後に相当する。

mPFS の最終解析時に実施された、OS の事前に規定された中間解析は、有意差が認められなかった。無作為化治療終了後の IRF 評価による CR 率は、本剤＋AVD 群で 73%、ABVD 群で 70%であった。

事前に規定した 2 回目の中間解析では、ABVD 群（64 例）と比較して、本剤＋AVD 群（39 例）の OS に統計学的に有意な改善が認められた。推定追跡期間の中央値 6.1 年、層別化ハザード比は 0.59（95% CI：0.396, 0.879）、両側 p 値は 0.009 であった（有意水準：0.0365）。いずれの投与群でも OS の中央値には到達しなかった（図 2）。

図 2　全生存期間の Kaplan-Meier 曲線（試験 5：ECHELON-1）



未治療のハイリスク古典的ホジキンリンパ腫における無作為化臨床試験（AHOD1331 試験、NCT02166463）

未治療のハイリスク小児 cHL 患者（2 歳～22 歳未満）を対象に、無作為化非盲検実薬対照試験において本剤と化学療法を併用投与したときの有効性を評価した。Ann Arbor 分類で巨大病変を伴う II B、III B、IV A 及び IV B をハイリスクと定義した。600 名の患者のうち、300 名に本剤とドキソルビシン［A］、ビンクリスチン［V］、エトポシド［E］、プレドニゾン［P］、シクロホスファミド［C］（本剤+AVEPC 群）を、残りの 300 名にドキソルビシン［A］、ブレオマイシン［B］、ビンクリスチン［V］、エトポシド［E］、プレドニゾン［P］及びシクロホスファミド［C］（AVBE-PC 群）を、以下のように投与した。

- 本剤+AVEPC 群：本剤 1.8 mg/kg を 30 分かけて（サイクルの 1 日目）、ドキソルビシン 25 mg/m^2（1 及び 2 日目）、ビンクリスチン 1.4 mg/m^2（8 日目）、エトポシド 125 mg/m^2（1～3 日目）、プレドニゾン 20 mg/m^2 を 1 日 2 回（1～7 日目）、シクロホスファミド 600 mg/m^2（1 及び 2 日目）
- ABVE-PC 群：ドキソルビシン 25 mg/m^2（1 及び 2 日目）、ブレオマイシン 5 単位/m^2（1 日目）及び 10 単位/m^2（8 日目）、ビンクリスチン 1.4 mg/m^2（1 及び 8 日目）、エトポシド 125 mg/m^2（1～3 日目）、プレドニゾン 20 mg/m^2 を 1 日 2 回（1～7 日目）、シクロホスファミド 600 mg/m^2（1 及び 2 日目）

患者の年齢の中央値は 15 歳（範囲：3～21 歳）、男性が 53%、白人が 74%、黒人が 11%、アジア人が 3%であった。6 歳未満が 9 名、6 歳～12 歳未満が 81 名、12 歳～18 歳未満が 448 名、18 歳以上が 62 名であった。登録された 600 名の患者の病期は、巨大病変を伴う II B が 20%、III B が 19%、IV A が 29%、IV B が 31%であった。

有効性は、無作為化の時点から進行又は再発、二次悪性腫瘍の発症又は死亡（理由は問わない）の最も早い時点までの期間〔無イベント生存期間（EFS）〕を指標として評価した。有効性の結果を表 12 に要約した。

表 12　未治療のハイリスク古典的ホジキンリンパ腫小児患者における有効性に関する試験結果（試験 7：AHOD1331）

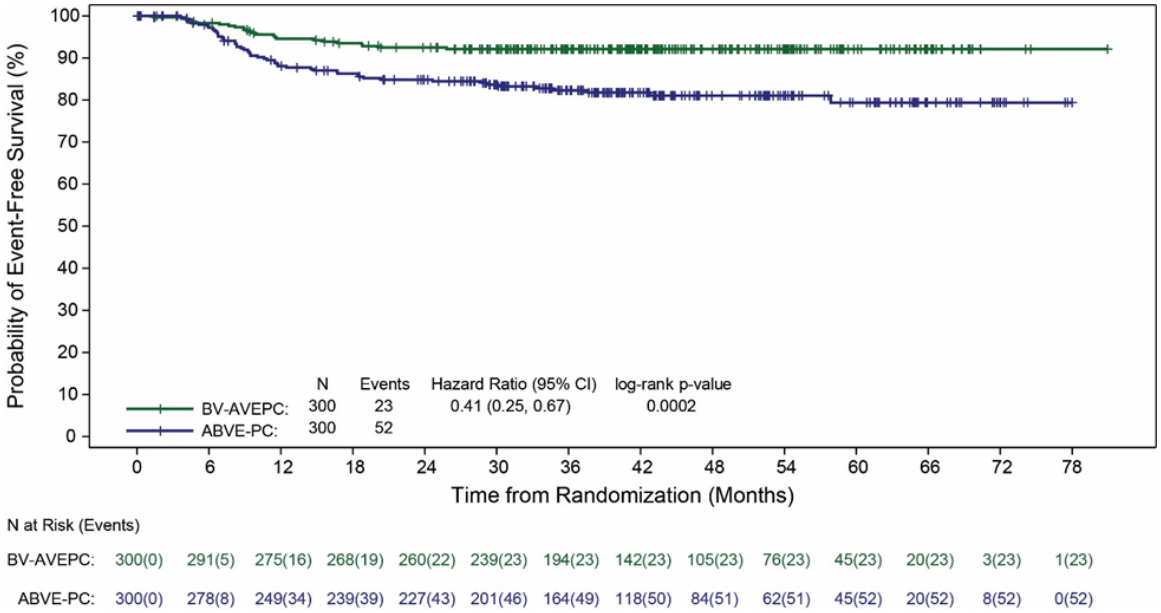
無イベント生存期間	ADCETRIS+AVEPC 群 N=300	ABVE-PC 群 N=300
イベント数（%）	23 (8)	52 (17)
中央値（95% CI）[a]	NR	NR
ハザード比（95% CI）	0.41 (0.25, 0.67)	
層別ログランク検定の p 値[b]	0.0002	

NR：未到達

a　ハザード比（BV-AVEPC/ABVE-PC）及び 95%信頼区間は、無作為化時点の臨床的特徴（巨大病変を伴う II B 対 III B 対 IV A 対 IV B）によって層別化された Cox 比例ハザード回帰モデルに基づき求めた。

b　臨床的特徴（病期）により層別化したログランク検定による両側 p 値を用いた。

図 3　無イベント生存期間の Kaplan-Meier 曲線（試験 7：AHOD1331）



古典的ホジキンリンパ腫の auto-HSCT 後の地固め療法を対象とした無作為化プラセボ対照試験（試験 3：AETHERA、NCT01100502）

auto-HSCT 後の再発又は進行のリスクが高い cHL 患者を対象に、無作為化二重盲検プラセボ対照試験において本剤の有効性を評価した。本試験では、329 名の被験者を 1:1 の割合で、プラセボ又は本剤 1.8 mg/kg を auto-HSCT 後 30～45 日目から 3 週間に 1 回最大 16 サイクルまで 30 分かけて静脈内投与する群に割り付けた。治験責任医師が病勢進行と判断したプラセボ群の被験者は、別の臨床試験で本剤の投与を受けることができた。主要評価項目は、中央判定委員会（IRF）により判定された無増悪生存期間（PFS）とした。auto-HSCT 後の HSV、VZV、及び PJP の感染症予防については、標準的な国際ガイドラインに従った。[*臨床試験（6.1）参照*]。

auto-HSCT 後の再発又は進行のリスクの高さは、初期治療後の状態（難治性、12 ヵ月以内の再発、又は 12 ヵ月目以降の再発で節外病変を伴う）に従って定義した。被験者は直近の

auto-HSCT 前のサルベージ療法で、完全寛解（CR）、部分寛解（PR）、又は安定（SD）を得ていることとした。

合計 329 名の被験者が参加し、無作為割り付けを受けた（本剤投与群 165 名、プラセボ群 164 名）。このうち 327 名に治験薬が投与された。被験者の人口統計学的特性及びベースライン特性は、両群で概してバランスが取れていた。329 名の被験者の年齢は 18～76 歳（中央値：32 歳）であり、男性（53%）と白人（94%）が過半数を占めていた。自家造血幹細胞移植を除き、被験者が受けていた全身療法の中央値は 2 回（範囲：2～8 回）であった。

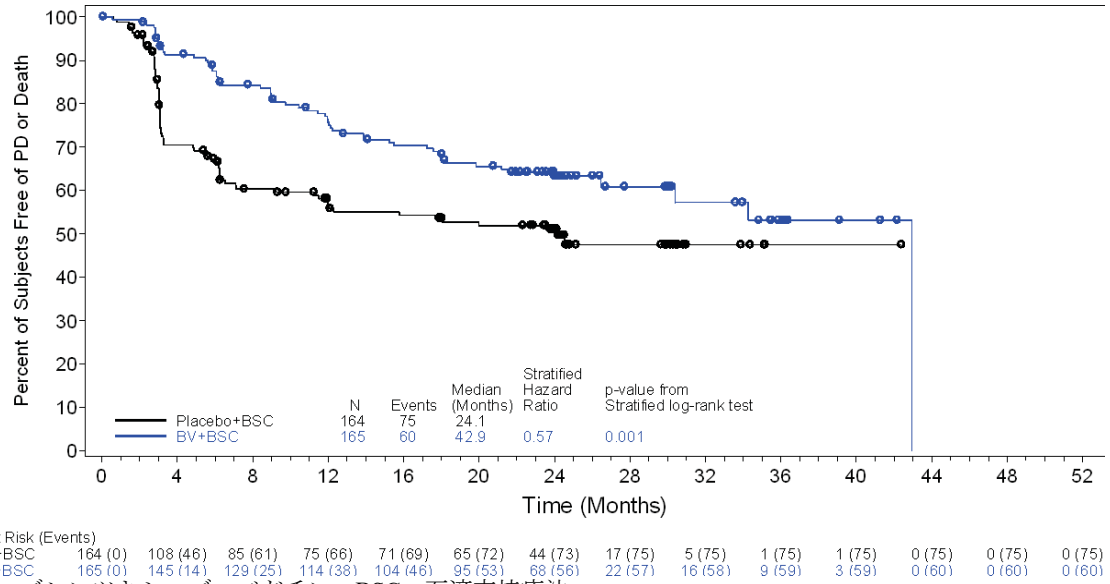
有効性に関する結果を表 13 に要約する。PFS は無作為化から増悪又は死亡日（原因は問わない）までの期間と定義した。無作為化を起点とする PFS 追跡期間の中央値は 22 ヵ月（範囲：0～49 ヵ月）であった。試験 3（AETHERA）では、プラセボ群と比較して本剤投与群で PFS（IRF 判定）に統計的に有意な改善が認められ、また PFS の中央値の延長が認められた。PFS 解析の時点では、全生存率の中間解析に差は認められなかった。

表 13　auto-HSCT 後の古典的ホジキンリンパ腫患者の地固め療法における有効性に関する試験結果（試験 3：AETHERA）

IRF 評価による無増悪生存期間	**ADCETRIS 群 N=165**	**プラセボ群 N=164**
イベント数（%）	60 (36)	75 (46)
中央値（ヵ月）（95% CI）	42.9+ (30.4, 42.9+)	24.1 (11.5, NE*)
層別ハザード比（95% CI）	0.57 (0.40, 0.81)	
層別ログランク検定の p 値	0.001	

* 推定不能
\+ 信頼性の低い推定値

図 4　IRF が評価した無増悪生存期間の Kaplan-Meier 曲線（試験 3：AETHERA）



BV：ブレンツキシマブ　ベドチン、BSC：至適支持療法

再発の古典的ホジキンリンパ腫を対象とした臨床試験（試験 1、NCT00848926）

自家造血幹細胞移植後に再発した cHL 患者を対象とした 1 つの非盲検単群多施設共同試験において、本剤の有効性を評価した。102 名の被験者に対して本剤 1.8 mg/kg を 3 週間に 1 回 30 分かけて静脈内投与した。有効性の評価は、Revised Response Criteria for Malignant Lymphoma（2007 年版）の規定に従い、コンピュータ断層撮影（CT）と陽電子放出断層撮影（PET）による臨床データ及び画像評価の結果に基づき中央判定委員会（IRF）が実施し、客観的奏効率（ORR：完全寛解［CR］+部分寛解［PR］）及び奏効期間を評価項目とした。

102 名の年齢は 15～77 歳（中央値：31 歳）であり、女性（53%）と白人（87%）が過半数を占めていた。被験者が受けていた前治療のレジメン数の中央値は、自家造血幹細胞移植を含め 5 レジメンであった。

有効性に関する試験結果を表 14 に要約する。なお奏効期間は、最初に奏効が確認された日から病勢の進行が確認された日又はデータカットオフ日までの期間と定義した。

表 14　古典的ホジキンリンパ腫患者における有効性に関する試験結果（試験 1）

	N=102		
		奏効期間（ヵ月）	
	% （95% CI）	中央値（95% CI）	範囲
CR	32 (23, 42)	20.5 (12.0, NE*)	1.4～21.9+
PR	40 (32, 49)	3.5 (2.2, 4.1)	1.3～18.7
ORR	73 (65, 83)	6.7 (4.0, 14.8)	1.3～21.9+

* 推定不能

\+ データ提出時点でも追跡調査が継続中であった

14.2　全身性未分化大細胞リンパ腫及びその他の CD30 発現末梢性 T 細胞リンパ腫

未治療の全身性未分化大細胞リンパ腫又はその他の CD30 発現末梢性 T 細胞リンパ腫を対象とした無作為化臨床試験（試験 6、ECHELON-2、NCT01777152）

未治療の CD30 発現 PTCL を有する成人患者の治療のため化学療法と併用した場合の本剤の有効性を、多施設共同無作為化二重盲検二重ダミー実薬対照試験で評価した。試験への登録要件は、免疫組織化学的検査で CD30 発現が 10%以上であることとした。原発性皮膚 CD30 陽性 T 細胞リンパ球増殖性疾患及びリンパ腫を有する患者は除外した。さらに、試験に組み入れるのは、肝トランスアミナーゼが ULN の 3 倍以下、総ビリルビンが ULN の 1.5 倍以下、及び血清クレアチニンが ULN の 2 倍以下の者とした。

合計 452 名の患者のうち、226 名を本剤＋CHP 群、226 名を CHOP 群に無作為に割り付けた。いずれの治療群の患者もそれぞれ 21 日サイクル（6～8 サイクル実施）の Day 1 に静脈内投与を受けた。プレドニゾンは Day 1～5 に経口投与した。各治療群の投与は以下に従い行った：

- 本剤＋CHP 群：本剤 1.8 mg/kg を 30 分かけて投与。シクロホスファミド 750 mg/m^2、ドキソルビシン 50 mg/m^2、及びプレドニゾン 100 mg を経口投与。
- CHOP 群：シクロホスファミド 750 mg/m^2、ドキソルビシン 50 mg/m^2、ビンクリスチン 1.4 mg/m^2、及びプレドニゾン 100 mg を経口投与。

年齢の中央値は 58 歳（範囲：18～85 歳）であり、63%が男性、62%が白人、22%がアジア系、また 78%は ECOG Performance Status が 0～1 であった。登録した 452 名の患者の疾患サブタイプは、全身性 ALCL［70%、未分化リンパ腫キナーゼ（ALK）陰性は 48%、ALK 陽性は 22%］、他に特定されない PTCL（16%）、血管免疫芽球性 T 細胞リンパ腫（12%）、成人 T 細胞白血病／リンパ腫（2%）、及び腸疾患関連 T 細胞リンパ腫（1%未満）であった。大半の患者（81%）がステージ III 又は IV の疾患を有し、ベースラインの国際予後指標（International Prognostic Index）は 2 又は 3 であった（63%）。

無作為化治療では、本剤＋CHP 群の 70%の患者が 6 サイクル、18%の患者が 8 サイクルの投与を受けた。CHOP 群では、62%の患者が 6 サイクル、19%の患者が 8 サイクルの投与を受けた。

有効性は IRF が評価した PFS に基づくものとした。これは無作為化から増悪、死亡（原因は問わない）、又は残存疾患若しくは進行性疾患の治療を目的としたその後の抗癌化学療法の実施までの期間と定義した。その他の有効性評価項目は、全身性 ALCL を有する患者の PFS、全生存期間、完全奏効率、及び全奏効率であった。有効性に関する結果は表 15 に要約する。PFS 及び全生存期間の Kaplan-Meier 曲線を図 5 及び図 6 にそれぞれ示す。

表 15　未治療の CD30 発現 PTCL 患者における有効性に関する結果（試験 6：ECHELON-2）

IRF 評価[a]による結果	本剤＋CHP N=226	CHOP N=226
PFS		
イベント数（%）	95 (42)	124 (55)
PFS の中央値（ヵ月）（95% CI）	48.2 (35.2, NE)	20.8 (12.7, 47.6)
ハザード比（95% CI）[b]	0.71 (0.54, 0.93)	
p 値[c]	0.011	
PFS 事象となった理由（%）		
進行性疾患	71 (31)	86 (38)

死亡	13 (6)	17 (8)
残存疾患又は進行性疾患の治療を目的とした二次抗癌化学療法の実施	11 (5)	21 (9)
sALCL を有する患者の PFS		
N	163	151
PFS 事象の発現した患者数（%）	56 (34)	73 (48)
PFS の中央値（ヵ月）（95% CI）	55.7 (48.2, NE)	54.2 (13.4, NE)
ハザード比（95% CI）[b]	0.59 (0.42, 0.84)	
p 値[c]	0.003	
OS[d]		
死亡数	51 (23)	73 (32)
OS の中央値（ヵ月）（95% CI）	NE (NE, NE)	NE (54.2, NE)
ハザード比（95% CI）[b]	0.66 (0.46, 0.95)	
p 値[c]	0.024	
CR 率[e]		
%（95% CI）	68 (61, 74)	56 (49, 62)
p 値[f]	0.007	
ORR[e]		
%（95% CI）	83 (78, 88)	72 (66, 78)
p 値[f]	0.003	

NE：推定不能

a. 有効性評価項目は次の順に両側有意水準 0.05 で検定した：ITT における PFS、sALCL サブグループにおける PFS、ITT における完全寛解率、全生存期間、及び客観的奏効率。

b. ハザード比（A＋AVD/ABVD）及び 95%信頼区間は、以下を層別因子とした層別 Cox 回帰モデルに基づく［ALK 陽性 sALCL 及びベースラインの国際予後指標（International Prognostic Index、IPI）スコア］。

c. p 値は層別ログランク検定を用いて算出する。

d. OS 追跡期間の中央値は本剤＋CHP 群では 41.9 カ月、CHOP 群では 42.2 カ月であった。

e. 2007 International Working Group Criteria による投与終了時の最良の反応。

f. p 値は層別 Cochran-Mantel-Haenszel 検定を用いて算出する。

図 5　IRF 評価による無増悪生存期間の Kaplan-Meier 曲線（試験 6：ECHELON-2）

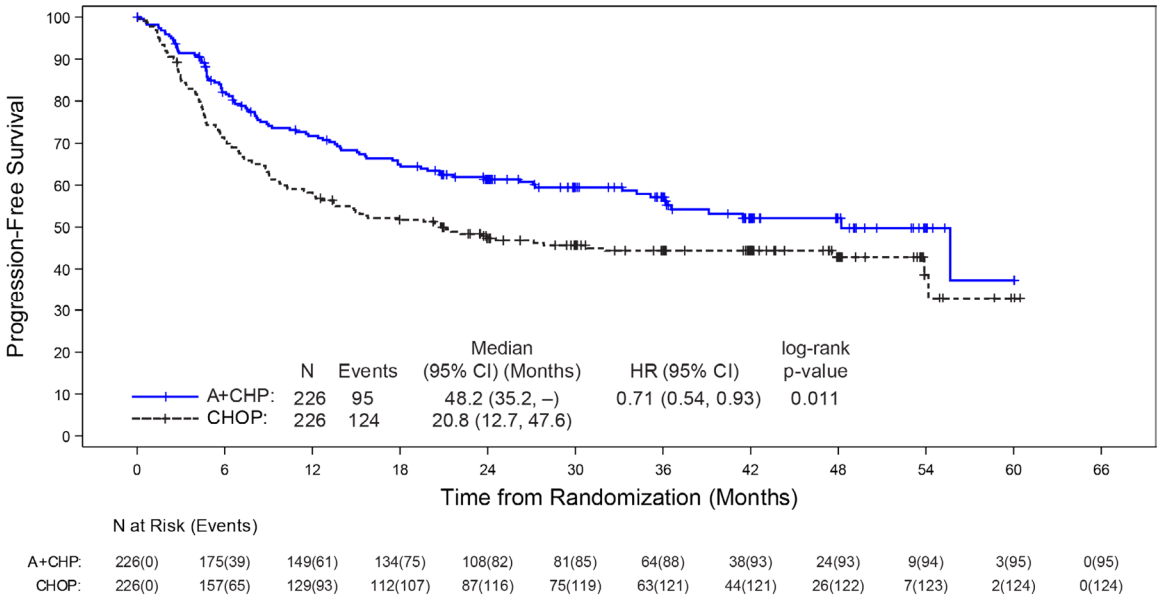
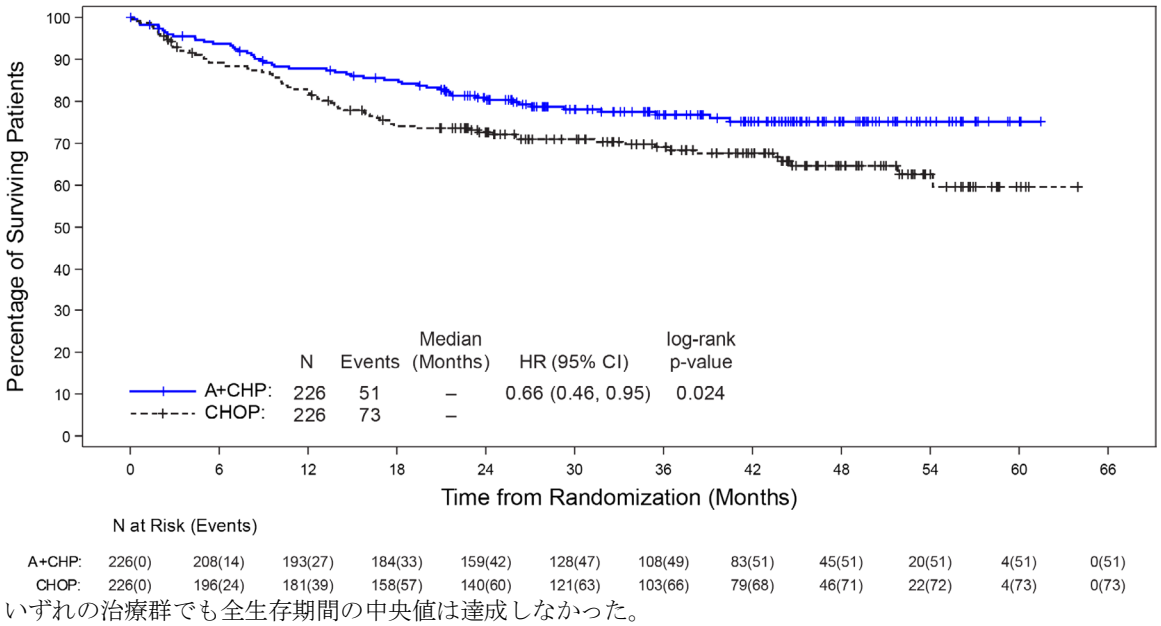


図 6　全生存期間の Kaplan-Meier 曲線（試験 6：ECHELON-2）



いずれの治療群でも全生存期間の中央値は達成しなかった。

14.3　全身性未分化大細胞リンパ腫

再発の sALCL を対象とした臨床試験（試験 2、NCT00866047）

再発の sALCL 患者を対象とした非盲検単群多施設共同試験において本剤の有効性を評価した。本試験では前治療の施行後に再発した sALCL 患者 58 名に対して本剤 1.8 mg/kg を 3 週間に 1 回、30 分かけて静脈内投与した。臨床効果の判定は、Revised Response Criteria for Malignant Lymphoma（2007 年版）の規定に従い、コンピュータ断層撮影（CT）と陽電子放出断層撮影（PET）による臨床データ及び画像評価の結果に基づき IRF が実施し、客観的奏効率（ORR：完全寛解［CR］＋部分寛解［PR］）及び奏効期間を評価項目とした。

被験者 58 名の年齢は 14～76 歳（中央値 52 歳）であり、男性（57%）と白人（83%）が過半数を占めていた。被験者が受けていた前治療のレジメン数の中央値は 2 レジメンであり、26%の被験者が自家造血幹細胞移植を受けていた。直近の治療に対しては 50%が再発、50%が難治性であった。被験者の 72%は未分化リンパ腫キナーゼ（ALK）が陰性であった。

有効性に関する試験結果を表 16 に要約する。なお奏効期間は、最初に奏効が確認された日から病勢の進行が確認された日又はデータカットオフ日までの期間と定義した。

表 16　全身性未分化大細胞リンパ腫患者における有効性に関する試験結果（試験 2）

	N=58		
		奏効期間（ヵ月）	
	% （95% CI）	奏効期間（ヵ月）	範囲
CR	57 (44, 70)	13.2 (10.8, NE*)	0.7～15.9+
PR	29 (18, 41)	2.1 (1.3, 5.7)	0.1～15.8+
ORR	86 (77, 95)	12.6 (5.7, NE*)	0.1～15.9+

* 推定不能

\+ データ提出時点でも追跡調査が継続中であった

14.4　原発性皮膚未分化大細胞リンパ腫及び CD30 陽性菌状息肉症

原発性皮膚未分化大細胞リンパ腫及び CD30 陽性菌状息肉症を対象とした無作為化臨床試験（試験 4：ALCANZA、NCT01578499）

全身療法を要する原発性皮膚未分化大細胞リンパ腫（pcALCL）又は菌状息肉症（MF）患者を対象とした無作為化非盲検多施設共同試験（ALCANZA）において本剤の有効性を評価した。ALCANZA 試験では、131 名の被験者を 1:1 の割合で、本剤 1.8 mg/kg を 3 週間に 1 回 30 分かけて静脈内投与する群、若しくは医師の選択によりメトトレキサート（5～50 mg を毎週経口投与）又はベキサロテン（300 mg/m^2 を毎日経口投与）を投与する群に無作為に割り付けた。ベースライン時点の診断（MF 又は pcALCL）により層別化して無作為化割り付けを行った。ブレンツキシマブ　ベドチン投与群では 3 週間に 1 回最大 16 サイクル（21 日サイクル）まで、対照群では最大 48 週まで投与を受けることができた。

pcALCL については、放射線療法又は全身療法歴があり、かつ 1 つ以上の生検検体で CD30 発現率が 10%以上となった患者を対象とした。また MF については、全身療法歴があり、かつ異なる 2 箇所以上の病変から採取した皮膚を用いた生検検体で、1 つ以上 CD30 発現率が 10%以上となった患者を対象とした。

合計 131 名の被験者を無作為化割付（本剤投与群 66 名、医師選択群 65 名）した。有効性に関する試験結果は、128 名（各群 64 名：1 回以上の生検で CD30 発現率が 10%以上となった被験者）の被験者に基づき評価した。128 名の被験者の年齢は 22～83 歳（中央値：60 歳）であり、55%が男性かつ 85%が白人であった。被験者が受けていた治療のレジメン数の中央値は 4 レジメン（範囲：0～15 レジメン）であり、これには皮膚病変を標的とした skin-directed therapy の中央値 1 レジメン（範囲：0～9 レジメン）及び全身療法の中央値 2 レジメン（範囲：0～11 レジメン）を含む。試験参加時、被験者はステージ 1（25%）、ステージ 2（38%）、ステージ 3（5%）、ステージ 4（13%）と診断されていた。

4 ヵ月以上持続する客観的奏効（CR＋PR）を達成した被験者（ORR4）の割合に基づき有効性を評価した。ORR4 は、修正重症度加重評価ツール（mSWAT）に基づく皮膚評価、X 線による結節及び内臓の評価、及び血中のセザリー細胞の検出（MF 患者のみ）で構成される全奏効スコア（global response score；GRS）を用いて、中央判定委員会（IRF）が評価した。その他の有効性の評価項目は、完全寛解（CR）を達成した被験者の割合及び無増悪生存期間（PFS）（いずれも IRF の評価に基づく）であった。

有効性に関する試験結果を以下の表 17 に要約する。また、IRF が評価した PFS の Kaplan-Meier 曲線を図 7 に示す。

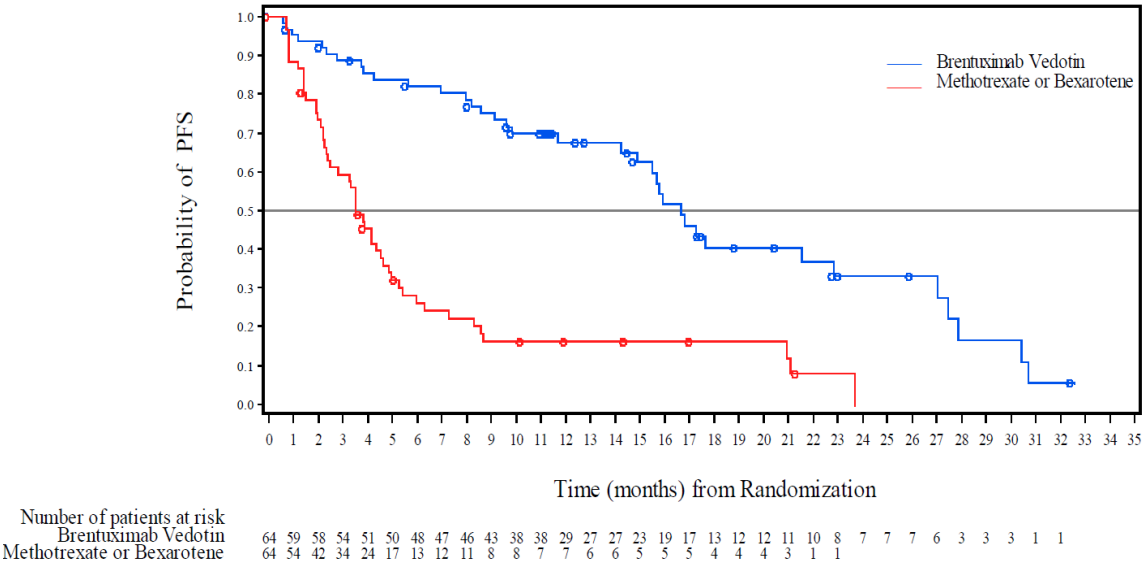
表 17　再発した pcALCL 又は CD30 陽性 MF 患者における有効性に関する試験結果（試験 4：ALCANZA）

	ADCETRIS 群 N=64	**医師選択群 [a] N=64**
ORR4[b]		
%（95% CI[c]）	56.3 (44.1, 68.4)	12.5 (4.4, 20.6)
P 値 [d]	<0.001	
ORR	67.2 (55.7, 78.7)	20.3 (10.5, 30.2)
CR		
%（95% CI[c]）	15.6 (7.8, 26.9)	1.6 (0, 8.4)
P 値 [d,e]	0.0066	
PR	51.6 (39.3, 63.8)	18.8 (9.2, 28.3)

PFS		
イベント数（%）	36 (56.3)	50 (78.1)
中央値（ヵ月）（95% CI[c]）	16.7 (14.9, 22.8)	3.5 (2.4, 4.6)
ハザード比（95% CI[c]）	0.27 (0.17, 0.43)	
ログランク検定値の p 値 [d,e]	0.001	

[a] 医師の選択によりメトトレキサート又はベキサロテンのいずれかを投与
[b] ORR4：4 カ月間持続する客観的奏効（CR+PR）を達成した被験者の割合
[c] CI=信頼区間
[d] ベースラインの診断（MF 又は pcALCL）により層別化して治療による差の検定を実施した
[e] 多重性を調整

図 7　無増悪生存期間の Kaplan-Meier 曲線（試験 4：ALCANZA）



補完試験として、MF 患者を対象に本剤 1.8 mg/kg を 3 週間に 1 回 30 分かけて静脈内投与する 2 件の単群試験を実施した。2 件の補完試験に参加した 73 名の MF 患者のうち、34%（25/73 名）が ORR4 を達成した。また、CD30 の発現率が 1～9%の患者は 73 名中 35 名であり、うち 31%（11/35 名）が ORR4 を達成した。

15. 参考文献

1. OSHA Hazardous Drugs. *OSHA*. [Accessed on 30 July 2013, from http://www.osha.gov/SLTC/hazardousdrugs/index.html]

16. 包装／貯蔵・保管方法

包装

本剤（ブレンツキシマブ　ベドチン）は、無菌かつ保存剤を含まない白色～灰白色の塊又は粉末であり、個別に包装された点滴静注用の単回用バイアル製剤として供給される。

- NDC（51144-050-01）、50 mg ブレンツキシマブ　ベドチン

貯蔵・保管方法

バイアルは箱に入れたまま遮光し、2～8℃ で保管すること。

特別な取扱い

本剤は危険薬である。取扱い及び廃棄については特別な手順に従うこと[1]。

17. 患者への説明

末梢性ニューロパチー

本剤投与により末梢性ニューロパチーが発現する可能性があることを患者に説明すること。また、手足のしびれ感やピリピリ感、又は筋力低下が認められた場合は医師に報告するよう患者を指導すること［*警告及び使用上の注意（5.1）参照*］。

発熱／好中球減少症

38 度以上の発熱、又は悪寒、咳嗽、排尿痛など感染の可能性を示すその他の症状があらわれた場合は医師に連絡するよう患者を指導すること［*警告及び使用上の注意（5.3）参照*］。

注入に伴う反応

投与後 24 時間以内に発熱、悪寒、発疹、呼吸障害などの注入に伴う反応の徴候及び症状があらわれた場合は医師に連絡するよう患者を指導すること［*警告及び使用上の注意（5.2）参照*］。

肝毒性

疲労、食欲不振、右上腹部不快感、暗色尿、又は黄疸などの肝障害を示唆する症状があらわれた場合には報告するよう患者を指導すること［*警告及び使用上の注意（5.8）参照*］。

進行性多巣性白質脳症

以下に示すような神経学的、認知的、行動的徴候／症状があらわれた場合、又は周囲の人がそのような徴候及び症状に気づいた場合には直ちに医師に報告するよう患者を指導すること［*黒枠警告*、*警告及び使用上の注意（5.9）参照*］。

- 気分又は日常行動の変化
- 錯乱、思考困難、記憶障害
- 視覚、発声又は歩行の変化
- 体の片側の筋力低下又は脱力

肺毒性

咳嗽又は息切れなどの肺毒性を示唆する症状があらわれた場合には報告するよう患者を指導すること［*警告及び使用上の注意（5.10）参照*］。

急性膵炎

重度の腹痛が生じた場合には医師に連絡するよう患者を指導すること［*警告及び使用上の注意（5.12）参照*］。

消化管合併症

重度の腹痛、悪寒、発熱、悪心、嘔吐、又は下痢が生じた場合には医師に連絡するよう患者を指導すること［*警告及び使用上の注意（5.12）参照*］。

高血糖

高血糖のリスク及び随伴症状に気づく方法について患者に説明すること［*警告及び使用上の注意（5.13）参照*］。

生殖能のある男女

本剤の投与により胎児に害を及ぼす可能性がある。本剤の投与を受けている女性患者には、本剤投与中及び最終投与後 2 カ月間は有効な避妊法を使用するよう指導すること。

妊娠する可能性がある女性の性的パートナーがいる男性には、本剤の投与期間中及び最終投与後 4 カ月間は有効な避妊法を使用するよう指導すること［*特殊な患者集団への投与（8.3）参照*］。

妊娠した場合は直ちに報告するよう患者を指導すること［*警告及び使用上の注意（5.14）参照*］

授乳婦

本剤による治療中は授乳を避けるよう患者を指導すること［*特殊な患者集団への投与（8.2）参照*］。

製造業者
Seagen Inc.
Bothell, WA 98021
1-855-473-2436
U.S. License 2257

ADCETRIS、Seagen、及び は Seagen Inc.の米国登録商標である。
©2023 Seagen Inc., Bothell, WA 98021
無断複写・転載禁止。
米国添付文書−125388-第 19 版

ANNEX I

SUMMARY OF PRODUCT CHARACTERISTICS

1. NAME OF THE MEDICINAL PRODUCT

ADCETRIS 50 mg powder for concentrate for solution for infusion.

2. QUALITATIVE AND QUANTITATIVE COMPOSITION

Each vial contains 50 mg of brentuximab vedotin.

After reconstitution (see section 6.6), each mL contains 5 mg of brentuximab vedotin.

ADCETRIS is an antibody-drug conjugate composed of a CD30-directed monoclonal antibody (recombinant chimeric immunoglobulin G1 [IgG1], produced by recombinant DNA technology in Chinese Hamster ovary cells) that is covalently linked to the antimicrotubule agent monomethyl auristatin E (MMAE).

Excipient with known effect

Each vial contains approximately 13.2 mg of sodium.

For the full list of excipients, see section 6.1.

3. PHARMACEUTICAL FORM

Powder for concentrate for solution for infusion.

White to off-white cake or powder.

4. CLINICAL PARTICULARS

4.1 Therapeutic indications

Hodgkin lymphoma

ADCETRIS is indicated for adult patients with previously untreated CD30+ Stage IV Hodgkin lymphoma (HL) in combination with doxorubicin, vinblastine and dacarbazine (AVD) (see sections 4.2 and 5.1).

ADCETRIS is indicated for the treatment of adult patients with CD30+ HL at increased risk of relapse or progression following autologous stem cell transplant (ASCT) (see section 5.1).

ADCETRIS is indicated for the treatment of adult patients with relapsed or refractory CD30+ Hodgkin lymphoma (HL):

1. following ASCT, or
2. following at least two prior therapies when ASCT or multi-agent chemotherapy is not a treatment option.

Systemic anaplastic large cell lymphoma

ADCETRIS in combination with cyclophosphamide, doxorubicin and prednisone (CHP) is indicated for adult patients with previously untreated systemic anaplastic large cell lymphoma (sALCL) (see section 5.1).

ADCETRIS is indicated for the treatment of adult patients with relapsed or refractory sALCL.

Cutaneous T-cell lymphoma

ADCETRIS is indicated for the treatment of adult patients with CD30+ cutaneous T-cell lymphoma (CTCL) after at least 1 prior systemic therapy (see section 5.1).

4.2 Posology and method of administration

ADCETRIS should be administered under the supervision of a physician experienced in the use of anti-cancer agents.

Posology

Previously Untreated HL

The recommended dose in combination with chemotherapy (doxorubicin [A], vinblastine [V] and dacarbazine [D] [AVD]) is 1.2 mg/kg administered as an intravenous infusion over 30 minutes on days 1 and 15 of each 28-day cycle for 6 cycles (see section 5.1).

Primary prophylaxis with growth factor support (G-CSF), beginning with the first dose, is recommended for all adult patients with previously untreated HL receiving combination therapy (see section 4.4).

Refer to the summary of product characteristics (SmPC) of chemotherapy agents given in combination with ADCETRIS for patients with previously untreated HL.

HL at increased risk of relapse or progression

The recommended dose is 1.8 mg/kg administered as an intravenous infusion over 30 minutes every 3 weeks.

ADCETRIS treatment should start following recovery from ASCT based on clinical judgment. These patients should receive up to 16 cycles (see section 5.1).

Relapsed or refractory HL

The recommended dose is 1.8 mg/kg administered as an intravenous infusion over 30 minutes every 3 weeks.

The recommended starting dose for the retreatment of patients who have previously responded to treatment with ADCETRIS is 1.8 mg/kg administered as an intravenous infusion over 30 minutes every 3 weeks. Alternatively, treatment may be started at the last tolerated dose (see section 5.1).

Treatment should be continued until disease progression or unacceptable toxicity (see section 4.4).

Patients who achieve stable disease or better should receive a minimum of 8 cycles and up to a maximum of 16 cycles (approximately 1 year) (see section 5.1).

Previously untreated sALCL

The recommended dose in combination with chemotherapy (cyclophosphamide [C], doxorubicin [H] and prednisone [P] [CHP]) is 1.8 mg/kg administered as an intravenous infusion over 30 minutes every 3 weeks for 6 to 8 cycles (see section 5.1).

Primary prophylaxis with G-CSF, beginning with the first dose, is recommended for all adult patients with previously untreated sALCL receiving combination therapy (see section 4.4).

Refer to the SmPCs of chemotherapy agents given in combination with ADCETRIS for patients with previously untreated sALCL.

Relapsed or refractory sALCL

The recommended dose is 1.8 mg/kg administered as an intravenous infusion over 30 minutes every 3 weeks.

The recommended starting dose for the retreatment of patients who have previously responded to treatment with ADCETRIS is 1.8 mg/kg administered as an intravenous infusion over 30 minutes every 3 weeks. Alternatively, treatment may be started at the last tolerated dose (see section 5.1).

Treatment should be continued until disease progression or unacceptable toxicity (see section 4.4).

Patients who achieve stable disease or better should receive a minimum of 8 cycles and up to a maximum of 16 cycles (approximately 1 year) (see section 5.1).

CTCL

The recommended dose is 1.8 mg/kg administered as an intravenous infusion over 30 minutes every 3 weeks.

Patients with CTCL should receive up to 16 cycles (see section 5.1).

General

If the patient's weight is more than 100 kg, the dose calculation should use 100 kg (see section 6.6).

Complete blood counts should be monitored prior to administration of each dose of this treatment (see section 4.4).

Patients should be monitored during and after infusion (see section 4.4).

Dose adjustments

Neutropenia

If neutropenia develops during treatment it should be managed by dose delays. See Table 1 and Table 2 for appropriate dosing recommendations for monotherapy and combination therapy, respectively (see also section 4.4).

Table 1: Dosing recommendations for neutropenia with monotherapy

Severity grade of neutropenia (signs and symptoms [abbreviated description of CTCAE[a]])	**Modification of dosing schedule**
Grade 1 (< LLN-1500/mm^3 < LLN-1.5 x 10^9/L) or Grade 2 (< 1500-1000/mm^3 < 1.5-1.0 x 10^9/L)	Continue with the same dose and schedule.
Grade 3 (< 1,000-500/mm^3 < 1.0-0.5 x 10^9/L) or Grade 4 (< 500/mm^3 < 0.5 x 10^9/L)	Withhold dose until toxicity returns to ≤ Grade 2 or baseline then resume treatment at the same dose and schedule[b]. Consider G-CSF or GM-CSF in subsequent cycles for patients who develop Grade 3 or Grade 4 neutropenia.

a. Grading based on National Cancer Institute (NCI) Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE) v3.0; see Neutrophils/granulocytes; LLN = lower limit of normal.

b. Patients who develop Grade 3 or Grade 4 lymphopenia may continue treatment without interruption.

Table 2: Dosing recommendations for neutropenia during combination therapy

Severity grade of neutropenia (signs and symptoms [abbreviated description of CTCAE[a]])	**Modification of dosing schedule**
Grade 1 (< LLN-1500/mm^3 < LLN-1.5 x 10^9/L) or Grade 2 (< 1500-1000/mm^3 < 1.5-1.0 x 10^9/L) Grade 3 (< 1,000-500/mm^3 < 1.0-0.5 x 10^9/L) or Grade 4 (< 500/mm^3 < 0.5 x 10^9/L)	Primary prophylaxis with G-CSF, beginning with the first dose, is recommended for all adult patients receiving combination therapy. Continue with the same dose and schedule.

a. Grading based on National Cancer Institute (NCI) Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE) v4.03; see Neutrophils/granulocytes; LLN = lower limit of normal.

Peripheral neuropathy

If peripheral sensory or motor neuropathy emerges or worsens during treatment see Table 3 and 4 for appropriate dosing recommendations for monotherapy and combination therapy, respectively (see section 4.4).

Table 3: Dosing recommendations for new or worsening peripheral sensory or motor neuropathy with monotherapy

Severity of peripheral sensory or motor neuropathy (signs and symptoms [abbreviated description of CTCAE[a]])	**Modification of dose and schedule**
Grade 1 (paraesthesia and/or loss of reflexes, with no loss of function)	Continue with the same dose and schedule.
Grade 2 (interfering with function but not with activities of daily living)	Withhold dose until toxicity returns to ≤ Grade 1 or baseline, then restart treatment at a reduced dose of 1.2 mg/kg up to a maximum of 120 mg every 3 weeks.
Grade 3 (interfering with activities of daily living)	Withhold dose until toxicity returns to ≤ Grade 1 or baseline, then restart treatment at a reduced dose of 1.2 mg/kg up to a maximum of 120 mg every 3 weeks.
Grade 4 (sensory neuropathy that is disabling or motor neuropathy that is life threatening or leads to paralysis)	Discontinue treatment.

a. Grading based on National Cancer Institute (NCI) Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE) v3.0; see neuropathy: motor; neuropathy: sensory; and neuropathic pain.

Table 4: Dosing recommendations for new or worsening peripheral sensory or motor neuropathy during combination therapy

	Combination therapy with AVD	**Combination therapy with CHP**
Severity of peripheral sensory or motor neuropathy (signs and symptoms [abbreviated description of CTCAE[a]])	**Modification of dose and schedule**	**Modification of dose and schedule**
Grade 1 (paraesthesia and/or loss of reflexes, with no loss of function)	Continue with the same dose and schedule.	Continue with the same dose and schedule.
Grade 2 (interfering with function but not with activities of daily living)	Reduce dose to 0.9 mg/kg up to a maximum of 90 mg every 2 weeks.	Sensory neuropathy: Continue treatment at same dose level. Motor neuropathy: Reduce dose to 1.2 mg/kg, up to a maximum of 120 mg every 3 weeks.
Grade 3 (interfering with activities of daily living)	Withhold treatment with ADCETRIS until toxicity is ≤ Grade 2, then restart treatment at a reduced dose to 0.9 mg/kg up to a maximum of 90 mg every 2 weeks.	Sensory neuropathy: Reduce dose to 1.2 mg/kg up to a maximum of 120 mg every 3 weeks. Motor neuropathy: Discontinue treatment.
Grade 4 (sensory neuropathy which is disabling or motor neuropathy that is life-threatening or leads to paralysis)	Discontinue treatment.	Discontinue treatment.

[a] Grading based on National Cancer Institute (NCI) Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE) v4.03; see neuropathy: motor; neuropathy: sensory; and neuropathic pain.

Special patient populations

Renal and hepatic impairment

Combination therapy

Patients with renal impairment should be closely monitored for adverse events. There is no clinical trial experience using ADCETRIS in combination with chemotherapy in patients with renal impairment, where serum creatinine is ≥ 2.0 mg/dL and/or creatinine clearance or calculated creatinine clearance is ≤ 40 mL/minute. Use of ADCETRIS in combination with chemotherapy should be avoided in patients with severe renal impairment.

Patients with hepatic impairment should be closely monitored for adverse events. The recommended starting dose in patients with mild hepatic impairment receiving ADCETRIS in combination with AVD is 0.9 mg/kg administered as an intravenous infusion over 30 minutes every 2 weeks. The recommended starting dose in patients with mild hepatic impairment receiving ADCETRIS in combination with CHP is 1.2 mg/kg administered as an intravenous infusion over 30 minutes every 3 weeks. There is no clinical trial experience using ADCETRIS in combination with chemotherapy in patients with hepatic impairment, where total bilirubin is > 1.5 times the upper limit of normal (ULN) (unless due to Gilbert syndrome), or aspartate aminotransferase (AST) or alanine aminotransferase (ALT) are > 3 times the ULN, or > 5 times the ULN if their elevation may be reasonably ascribed to the presence of HL in the liver. Use of ADCETRIS in combination with chemotherapy should be avoided in patients with moderate and severe hepatic impairment.

Monotherapy

The recommended starting dose in patients with severe renal impairment is 1.2 mg/kg administered as an intravenous infusion over 30 minutes every 3 weeks. Patients with renal impairment should be closely monitored for adverse events (see section 5.2).

The recommended starting dose in patients with hepatic impairment is 1.2 mg/kg administered as an intravenous infusion over 30 minutes every 3 weeks. Patients with hepatic impairment should be closely monitored for adverse events (see section 5.2).

Elderly

The dosing recommendations for patients aged 65 and older are the same as for adults. Currently available data are described in sections 4.8, 5.1 and 5.2.

Paediatric population

The safety and efficacy of ADCETRIS in children less than 18 years have not been established. Currently available data are described in sections 4.8, 5.1 and 5.2 but no recommendation on a posology can be made.

Method of administration

The recommended dose of ADCETRIS is infused over 30 minutes.

For instructions on reconstitution and dilution of the medicinal product before administration, see section 6.6.

ADCETRIS must not be administered as an intravenous push or bolus. ADCETRIS should be administered through a dedicated intravenous line and it must not be mixed with other medicinal products (see section 6.2).

4.3 Contraindications

Hypersensitivity to the active substance or to any of the excipients listed in section 6.1.

Combined use of bleomycin and ADCETRIS causes pulmonary toxicity (see section 4.5).

4.4 Special warnings and precautions for use

Progressive multifocal leukoencephalopathy

John Cunningham virus (JCV) reactivation resulting in progressive multifocal leukoencephalopathy (PML) and death can occur in ADCETRIS-treated patients. PML has been reported in patients who received this treatment after receiving multiple prior chemotherapy regimens. PML is a rare demyelinating disease of the central nervous system that results from reactivation of latent JCV and is often fatal.

Patients should be closely monitored for new or worsening neurological, cognitive, or behavioural signs or symptoms, which may be suggestive of PML. ADCETRIS should be held for any suspected case of PML. Suggested evaluation of PML includes neurology consultation, gadolinium-enhanced magnetic resonance imaging of the brain and cerebrospinal fluid analysis for JCV DNA by polymerase chain reaction or a brain biopsy with evidence of JCV. A negative JCV PCR does not exclude PML. Additional follow up and evaluation may be warranted if no alternative diagnosis can be established. ADCETRIS dosing should be permanently discontinued if a diagnosis of PML is confirmed.

The physician should be particularly alert to symptoms suggestive of PML that the patient may not notice (e.g., cognitive, neurological, or psychiatric symptoms).

Pancreatitis

Acute pancreatitis has been observed in patients treated with ADCETRIS. Fatal outcomes have been reported.

Patients should be closely monitored for new or worsening abdominal pain, which may be suggestive of acute pancreatitis. Patient evaluation may include physical examination, laboratory evaluation for serum amylase and serum lipase, and abdominal imaging, such as ultrasound and other appropriate diagnostic measures. ADCETRIS should be held for any suspected case of acute pancreatitis. ADCETRIS should be discontinued if a diagnosis of acute pancreatitis is confirmed.

Pulmonary toxicity

Cases of pulmonary toxicity, including pneumonitis, interstitial lung disease, and acute respiratory distress syndrome (ARDS), some with fatal outcomes, have been reported in patients receiving ADCETRIS. Although a causal association with ADCETRIS has not been established, the risk of pulmonary toxicity cannot be ruled out. In the event of new or worsening pulmonary symptoms (e.g. cough, dyspnoea), a prompt diagnostic evaluation should be performed and patients should be treated appropriately. Consider holding ADCETRIS dosing during evaluation and until symptomatic improvement.

Serious infections and opportunistic infections

Serious infections such as pneumonia, staphylococcal bacteraemia, sepsis/septic shock (including fatal outcomes) and herpes zoster, cytomegalovirus (CMV) (reactivation) and opportunistic infections such as Pneumocystis jiroveci pneumonia and oral candidiasis have been reported in patients treated with ADCETRIS. Patients should be carefully monitored during treatment for the emergence of possible serious and opportunistic infections.

Infusion-related reactions

Immediate and delayed infusion-related reactions (IRR), as well as anaphylactic reactions, have been reported.

Patients should be carefully monitored during and after infusion. If an anaphylactic reaction occurs, administration of ADCETRIS should be immediately and permanently discontinued and appropriate medical therapy should be administered.

If an IRR occurs, the infusion should be interrupted and appropriate medical management instituted. The infusion may be restarted at a slower rate after symptom resolution. Patients who have experienced a prior IRR should be premedicated for subsequent infusions. Premedication may include paracetamol, an antihistamine and a corticosteroid.

IRRs are more frequent and more severe in patients with antibodies to brentuximab vedotin (see section 4.8).

Tumour lysis syndrome

Tumour lysis syndrome (TLS) has been reported with ADCETRIS. Patients with rapidly proliferating tumour and high tumour burden are at risk of tumour lysis syndrome. These patients should be monitored closely and managed according to best medical practice. Management of TLS may include aggressive hydration, monitoring of renal function, correction of electrolyte abnormalities, anti-hyperuricaemic therapy, and supportive care.

Peripheral neuropathy

ADCETRIS may cause peripheral neuropathy, both sensory and motor. ADCETRIS-induced peripheral neuropathy is typically an effect of cumulative exposure to this medicinal product and is reversible in most cases. In clinical trials, the majority of patients had resolution or improvement of their symptoms (see section 4.8). Patients should be monitored for symptoms of neuropathy, such as hypoesthesia, hyperesthesia, paraesthesia, discomfort, a burning sensation, neuropathic pain or weakness. Patients experiencing new or worsening peripheral neuropathy may require a delay and a dose reduction of ADCETRIS or discontinuation of treatment (see section 4.2).

Haematological toxicities

Grade 3 or Grade 4 anaemia, thrombocytopenia, and prolonged (≥ 1 week) Grade 3 or Grade 4 neutropenia can occur with ADCETRIS. Complete blood counts should be monitored prior to administration of each dose. If Grade 3 or Grade 4 neutropenia develops, refer to section 4.2.

Febrile neutropenia

Febrile neutropenia (fever of unknown origin without clinically or microbiologically documented infection with an absolute neutrophil count < 1.0 x 10^9/L, fever ≥ 38.5 ^{0}C; ref CTCAE v3) has been reported with treatment with ADCETRIS. Complete blood counts should be monitored prior to administration of each dose of treatment. Patients should be monitored closely for fever and managed according to best medical practice if febrile neutropenia develops.

In combination therapy with AVD or CHP, advanced age was a risk factor for febrile neutropenia. When ADCETRIS is administered in combination with AVD or CHP, primary prophylaxis with G-CSF, beginning with the first dose, is recommended for all adult patients regardless of age.

Severe cutaneous adverse reactions (SCARs)

Cases of SCARs, including Stevens-Johnson syndrome (SJS), toxic epidermal necrolysis (TEN) and drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms (DRESS) have been reported with ADCETRIS. Fatal outcomes have been reported for SJS and TEN. If SJS, TEN or DRESS occur, ADCETRIS should be discontinued and appropriate medical therapy should be administered.

Gastrointestinal complications

Gastrointestinal (GI) complications including intestinal obstruction, ileus, enterocolitis, neutropenic colitis, erosion, ulcer, perforation and haemorrhage, some with fatal outcomes, have been reported in patients treated with ADCETRIS. In the event of new or worsening GI symptoms, perform a prompt diagnostic evaluation and treat appropriately.

Hepatotoxicity

Hepatotoxicity in the form of elevations in alanine aminotransferase (ALT) and aspartate aminotransferase (AST) has been reported with ADCETRIS. Serious cases of hepatotoxicity, including fatal outcomes, have also occurred. Pre-existing liver disease, comorbidities, and concomitant medications may also increase the risk. Liver function should be tested before initiating the treatment and routinely monitored in patients receiving ADCETRIS. Patients experiencing hepatotoxicity may require a delay, change in dose or discontinuation of ADCETRIS.

Hyperglycaemia

Hyperglycaemia has been reported during clinical trials in patients with an elevated Body Mass Index (BMI) with or without a history of diabetes mellitus. However, any patient who experiences an event of hyperglycaemia should have their serum glucose closely monitored. Anti-diabetic treatment should be administered as appropriate.

Infusion site extravasation

Extravasation during intravenous infusion has occurred. Given the possibility of extravasation, it is recommended to closely monitor the infusion site for possible infiltration during drug administration.

Renal and hepatic impairment

There is limited experience in patients with renal and hepatic impairment. Available data indicate that MMAE clearance might be affected by severe renal impairment, hepatic impairment, and by low serum albumin concentrations (see section 5.2).

CD30+ CTCL

The size of the treatment effect in CD30 + CTCL subtypes other than mycosis fungoides (MF) and primary cutaneous anaplastic large cell lymphoma (pcALCL) is not clear due to lack of high level evidence. In two single arm phase II studies of ADCETRIS, disease activity has been shown in the subtypes Sézary syndrome (SS), lymphomatoid papulosis (LyP) and mixed CTCL histology. These data suggest that efficacy and safety can be extrapolated to other CTCL CD30+ subtypes. Nevertheless, ADCETRIS should be used with caution in other CD30+ CTCL patients after careful consideration of the potential benefit-risk on an individual basis (see section 5.1).

Sodium content in excipients

This medicinal product contains 13.2 mg sodium per vial, equivalent to 0.7% of the WHO recommended maximum daily intake of 2 g sodium for an adult.

Traceability

In order to improve the traceability of biological medicinal products, the name and the batch number of the administered product should be clearly recorded.

4.5 Interaction with other medicinal products and other forms of interaction

Interaction with medicinal products metabolised through CYP3A4 route (CYP3A4 inhibitors/inducers)

Co-administration of brentuximab vedotin with ketoconazole, a strong CYP3A4 and P-gp inhibitor, increased the exposure to the antimicrotubule agent MMAE by approximately 73%, and did not alter the plasma exposure to brentuximab vedotin. Therefore, co-administration of brentuximab vedotin with strong CYP3A4 and P-gp inhibitors may increase the incidence of neutropenia. If neutropenia develops, refer to Tables 1 and 2 for dosing recommendations for neutropenia (see section 4.2).

Co-administration of brentuximab vedotin with rifampicin, a strong CYP3A4 inducer, did not alter the plasma exposure to brentuximab vedotin. Though PK data are limited, co-administration of rifampicin appeared to reduce plasma concentrations of MMAE metabolites that could be assayed.

Co-administration of midazolam, a CYP3A4 substrate, with brentuximab vedotin did not alter the metabolism of midazolam; therefore brentuximab vedotin is not expected to alter the exposure to medicines that are metabolised by CYP3A4 enzymes.

Doxorubicin, vinblastine and dacarbazine (AVD)

The serum and plasma pharmacokinetic characteristics of antibody drug conjugate (ADC) and MMAE respectively following administration of brentuximab vedotin in combination with AVD were similar to that in monotherapy.

Co-administration of brentuximab vedotin did not affect the plasma exposure of AVD.

Cyclophosphamide, Doxorubicin and Prednisone (CHP)

The serum and plasma pharmacokinetic characteristics of ADC and MMAE, respectively, following administration of brentuximab vedotin in combination with CHP were similar to that in monotherapy.

Co-administration of brentuximab vedotin is not expected to affect the exposure of CHP.

Bleomycin

There were no formal drug-drug interaction studies with brentuximab vedotin and bleomycin (B). In a phase 1 dose finding and safety study (SGN35-009), unacceptable pulmonary toxicity (including 2 fatal events) was noted in 11 of 25 patients (44%) treated with brentuximab vedotin plus ABVD. No pulmonary toxicity or fatal events were reported with brentuximab vedotin + AVD. Therefore, co-administration of ADCETRIS with bleomycin is contraindicated (see section 4.3).

4.6 Fertility, pregnancy and lactation

Women of childbearing potential

Women of childbearing potential should be using two methods of effective contraception during treatment with ADCETRIS and until 6 months after treatment.

Pregnancy

There are no data from the use of ADCETRIS in pregnant women. Studies in animals have shown reproductive toxicity (see section 5.3).

ADCETRIS should not be used during pregnancy unless the benefit to the mother outweighs the potential risks to the foetus. If a pregnant woman needs to be treated she should be clearly advised on the potential risk to the foetus.

See the fertility section below pertaining to advice for women whose male partners are being treated with ADCETRIS.

Breast-feeding

There are no data as to whether brentuximab vedotin or its metabolites are excreted in human milk.

A risk to the newborn/infant cannot be excluded.

A decision should be made whether to discontinue breast-feeding or to discontinue/abstain from this therapy, taking into account a potential risk of breast-feeding for the child and the benefit of therapy for the woman.

Fertility

In non-clinical studies, brentuximab vedotin treatment has resulted in testicular toxicity, and may alter male fertility. MMAE has been shown to have aneugenic properties (see section 5.3). Therefore, men being treated with this medicine are advised to have sperm samples frozen and stored before treatment. Men being treated with this medicine are advised not to father a child during treatment and for up to 6 months following the last dose.

4.7 Effects on ability to drive and use machines

ADCETRIS may have a moderate influence on the ability to drive and use machines (e.g. dizziness), see section 4.8.

4.8 Undesirable effects

Summary of the safety profile

The safety profile of ADCETRIS is based on available clinical trial data, the Named Patient Program (NPP), and post-marketing experience to date. Frequencies of adverse reactions described below and in Table 5 have been determined based on data generated from clinical studies.

Monotherapy

In the pooled dataset of ADCETRIS as monotherapy across HL, sALCL and CTCL studies (SG035-0003, SG035-0004, SGN35-005, SGN35-006, C25001, C25006 and C25007, see section 5.1) the most frequent adverse reactions (≥ 10%) were infections, peripheral sensory neuropathy, nausea, fatigue, diarrhoea, pyrexia, neutropenia, upper respiratory tract infection, arthralgia, rash, cough, vomiting, pruritus, peripheral motor neuropathy, infusion-related reactions, constipation, dyspnoea, myalgia, weight decreased, and abdominal pain.

Serious adverse drug reactions occurred in 12% of patients. The frequency of unique serious adverse drug reactions was ≤ 1%.

Adverse events led to treatment discontinuation in 24% of patients receiving ADCETRIS.

The safety data in patients retreated with ADCETRIS (SGN35-006, see section 5.1) were consistent with those observed in the combined pivotal phase 2 studies, with the exception of peripheral motor neuropathy, which had a higher incidence (28% vs. 9% in the pivotal phase 2 studies) and was primarily Grade 2. Patients also had a higher incidence of arthralgia, Grade 3 anaemia, and back pain compared to patients observed in the combined pivotal phase 2 studies.

The safety data in patients with relapsed or refractory HL who had not received an autologous stem cell transplant and were treated with the recommended dose of 1.8 mg/kg every three weeks in a single-arm phase 4 study (n = 60), the phase 1 dose escalation and clinical pharmacology studies (n = 15 patients) and in the NPP (n = 26 patients) (see section 5.1) were consistent with the safety profile of the pivotal clinical studies.

Combination therapy

For safety information of chemotherapy agents given in combination with ADCETRIS (doxorubicin, vinblastine and dacarbazine (AVD) or cyclophosphamide, doxorubicin and prednisone (CHP)), refer to their summary of product characteristics.

In the studies of ADCETRIS as combination therapy in 662 patients with previously untreated advanced HL (C25003) and 223 patients with previously untreated CD30+ peripheral T-cell lymphoma (PTCL) (SGN35-014), the most common adverse reactions (≥ 10%) were: infections, neutropenia, peripheral sensory neuropathy, nausea, constipation, vomiting, diarrhoea, fatigue, pyrexia, alopecia, anaemia, weight decreased, stomatitis, febrile neutropenia, abdominal pain, decreased appetite, insomnia, bone pain, rash, cough, dyspnoea, arthralgia, myalgia, back pain, peripheral motor neuropathy, upper respiratory tract infection, and dizziness.

In patients receiving ADCETRIS combination therapy, serious adverse reactions occurred in 34% of patients. Serious adverse reactions occurring in ≥ 3% of patients included febrile neutropenia (15%), pyrexia (5%), and neutropenia (3%).

Adverse events led to treatment discontinuation in 10% of patients. Adverse events that led to treatment discontinuation in ≥ 2% of patients included peripheral sensory neuropathy, and peripheral neuropathy.

Tabulated list of adverse reactions

Adverse reactions for ADCETRIS are listed by MedDRA System Organ Class and Preferred Term (see Table 5). Within each System Organ Class, adverse reactions are listed under frequency categories of: Very common (≥ 1/10); Common (≥ 1/100 to < 1/10); Uncommon (≥ 1/1,000 to < 1/100); Rare (≥ 1/10,000 to < 1/1,000); Very rare (< 1/10,000); not known (cannot be estimated from the available data). Within each frequency grouping, adverse reactions are presented in the order of decreasing seriousness.

Table 5: Adverse reactions to ADCETRIS

System organ class	Adverse reactions (monotherapy)	Adverse reactions (combination therapy)
Infections and infestations		
Very common:	Infection[a], upper respiratory tract infection	Infection[a], upper respiratory tract infection
Common:	Herpes zoster, pneumonia, herpes simplex, oral candidiasis	Pneumonia, oral candidiasis, sepsis/septic shock, herpes zoster
Uncommon:	Pneumocystis jiroveci pneumonia, staphylococcal bacteraemia, cytomegalovirus infection or reactivation, sepsis/septic shock	Herpes simplex, Pneumocystis jiroveci pneumonia
Frequency not known:	Progressive multifocal leukoencephalopathy	
Blood and lymphatic system disorders		
Very common:	Neutropenia	Neutropenia[a], anaemia, febrile neutropenia
Common:	Anaemia, thrombocytopenia	Thrombocytopenia
Uncommon:	Febrile neutropenia	
Immune system disorders		
Uncommon:	Anaphylactic reaction	Anaphylactic reaction
Metabolism and nutrition disorders		
Very common:		Decreased appetite
Common:	Hyperglycaemia	Hyperglycaemia
Uncommon:	Tumour lysis syndrome	Tumour lysis syndrome
Psychiatric disorders		
Very common:		Insomnia
Nervous system disorders		
Very common:	Peripheral sensory neuropathy, peripheral motor neuropathy	Peripheral sensory neuropathy[a], peripheral motor neuropathy[a], dizziness
Common:	Dizziness	
Uncommon:	Demyelinating polyneuropathy	
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders		
Very common:	Cough, dyspnoea	Cough, dyspnoea
Gastrointestinal disorders		
Very common:	Nausea, diarrhoea, vomiting, constipation, abdominal pain	Nausea, constipation, vomiting, diarrhoea, abdominal pain, stomatitis
Uncommon:	Pancreatitis acute	Pancreatitis acute

System organ class	Adverse reactions (monotherapy)	Adverse reactions (combination therapy)
Hepatobiliary disorders		
Common:	Alanine aminotransferase/aspartate aminotransferase (ALT/AST) increased	Alanine aminotransferase/aspartate aminotransferase (ALT/AST) increased
Skin and subcutaneous tissue disorders		
Very common:	Rash[a], pruritus	Alopecia, rash[a]
Common:	Alopecia	Pruritus
Uncommon:	Stevens-Johnson syndrome/toxic epidermal necrolysis	Stevens-Johnson syndrome[b]
Not known:	Drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms (DRESS)	
Musculoskeletal and connective tissue disorders		
Very common:	Arthralgia, myalgia	Bone pain, arthralgia, myalgia, back pain
Common:	Back pain	
General disorders and administration site conditions		
Very common:	Fatigue, pyrexia, infusion-related reactions[a]	Fatigue, pyrexia
Common:	Chills	Infusion-related reactions[a], chills
Not known:	Infusion site extravasation[c]	
Investigations		
Very common:	Weight decreased	Weight decreased

a. Represents pooling of preferred terms.

b. Toxic epidermal necrolysis was not reported in the combination therapy setting.

c. Extravasation may result in related reactions include skin redness, pain, swelling, blistering, exfoliation, or cellulitis at or surrounding the infusion site.

Description of selected adverse reactions

Neutropenia and febrile neutropenia

Monotherapy

In clinical trials, neutropenia led to dose delays in 13% of patients. Grade 3 neutropenia was reported in 13% and Grade 4 neutropenia was reported in 5% of patients. One patient required dose reduction and 1 patient discontinued treatment for neutropenia.

Severe and prolonged (≥ 1 week) neutropenia can occur with this treatment which may increase the risk of patients developing serious infections. Febrile neutropenia reported in < 1% of the patients (see section 4.2).

In the pivotal phase 2 population (SG035-0003 and SG035-0004), the median duration of Grade 3 or Grade 4 neutropenia was limited (1 week); 2% of patients had Grade 4 neutropenia that lasted ≥ 7 days. Less than half of the patients in the pivotal phase 2 population with Grade 3 or Grade 4 neutropenia had temporally associated infections, and the majority of temporally associated infections were Grade 1 or Grade 2.

Combination therapy

In the clinical trials of ADCETRIS as combination therapy, neutropenia led to dose delays in 19% of patients. Grade 3 neutropenia was reported in 17% and Grade 4 neutropenia was reported in 41% of patients. Two percent of patients required dose reduction and < 1% discontinued one of more of the study drugs due to neutropenia.

Febrile neutropenia was reported in 20% of the patients who did not receive primary prophylaxis with G-CSF (see section 4.2). The frequency of febrile neutropenia was 13% in patients who received primary prophylaxis with G-CSF.

Serious infections and opportunistic infections

Monotherapy

In clinical trials, serious infections and opportunistic infections occurred in 10% of patients, sepsis or septic shock occurred in < 1% of the patients. The most commonly reported opportunistic infections were herpes zoster and herpes simplex.

Combination therapy

In the clinical trials of ADCETRIS as combination therapy, serious infections including opportunistic infections occurred in 15% of patients; sepsis, neutropenic sepsis, septic shock or bacteraemia occurred in 4% of the patients. The most commonly reported opportunistic infections were herpes viral infections.

Peripheral neuropathy

Monotherapy

In clinical trials treatment emergent neuropathy occurred in 57% of the population, peripheral motor neuropathy occurred in 13% of patients. Peripheral neuropathy led to treatment discontinuation in 15%, dose reductions in 15%, and dose delays in 16% of patients. For patients who experienced peripheral neuropathy the median time of onset of peripheral neuropathy was 12 weeks. The median duration of treatment for patients who discontinued due to peripheral neuropathy was 11 cycles.

Among patients who experienced peripheral neuropathy in the pivotal phase 2 studies (SG035-0003 and SG035-0004) and randomised phase 3 monotherapy studies (SGN35-005 and C25001), the median follow up time from end of treatment until last evaluation ranged from 48.9 to 98 weeks. At the time of last evaluation, most of the patients (82-85%) who experienced peripheral neuropathy had resolution or improvement of their peripheral neuropathy symptoms. The median time from onset to resolution or improvement for all events ranged from 16 to 23.4 weeks.

In patients with relapsed or refractory HL or sALCL who were retreated with ADCETRIS (SGN35-006), the majority of patients (80%) also had improvement or resolution of their peripheral neuropathy symptoms at the time of last evaluation.

Combination therapy

In the clinical trial of ADCETRIS as combination therapy with AVD, treatment emergent neuropathy occurred in 67% of the population; peripheral motor neuropathy occurred in 11% of patients. Peripheral neuropathy led to treatment discontinuation in 7%, dose reductions in 21%, and dose delays in 1% of patients. For patients who experienced peripheral neuropathy the median time of onset of peripheral neuropathy was 8 weeks. Patients who discontinued due to peripheral neuropathy received a median of 8 doses of ADCETRIS+AVD (A+AVD) before discontinuation of one or more agents.

Among patients who experienced peripheral neuropathy, the median follow up time from end of treatment until last evaluation was approximately 286 weeks. At the time of last evaluation, most of the patients (86%) who experienced peripheral neuropathy had resolution or improvement of their peripheral neuropathy symptoms. The median time from onset to resolution or improvement of peripheral neuropathy events was 17 weeks (ranged from 0 weeks to 283 weeks).

In the clinical trial of ADCETRIS as combination therapy with CHP, treatment emergent neuropathy occurred in 52% of the population; peripheral motor neuropathy occurred in 9% of patients. Peripheral

neuropathy led to treatment discontinuation in 1%, dose reductions in 7% and dose delays in < 1% of patients. For patients who experienced peripheral neuropathy the median time of onset was 9.1 weeks. Patients who discontinued due to peripheral neuropathy received a median of 5 doses of ADCETRIS + CHP (A+CHP) before discontinuation of one or more agents.

Among patients who experienced peripheral neuropathy, the median follow up time from end of treatment until last evaluation was approximately 177 weeks. At the time of last evaluation, 64% who experienced peripheral neuropathy had resolution or improvement of their peripheral neuropathy symptoms. The median time from onset to resolution or improvement of peripheral neuropathy events was 19.0 weeks (ranged from 0 weeks to 205 weeks).

Infusion-related reactions

Monotherapy

IRRs, such as headache, rash, back pain, vomiting, chills, nausea, dyspnoea, pruritus and cough were reported in 12% of patients. Anaphylactic reactions have been reported (see section 4.4). Symptoms of an anaphylactic reaction may include, but are not limited to, urticaria, angioedema, hypotension and bronchospasm.

Combination therapy

IRRs, such as headache, rash, back pain, vomiting, chills, nausea, dyspnoea, pruritus, cough, infusion site pain and pyrexia were reported in 8% of patients. Anaphylactic reactions have been reported (see section 4.4). Symptoms of an anaphylactic reaction may include, but are not limited to, urticaria, angioedema, hypotension and bronchospasm.

Immunogenicity

In clinical trials, patients were periodically tested for antibodies to brentuximab vedotin using a sensitive electrochemiluminescent immunoassay. There was a higher incidence of infusion-related reactions observed in patients with antibodies to brentuximab vedotin relative to patients who tested transiently positive or negative.

The presence of antibodies to brentuximab vedotin did not correlate with a clinically meaningful reduction in serum brentuximab vedotin levels and did not result in a decrease in the efficacy of brentuximab vedotin. While the presence of antibodies to brentuximab vedotin does not necessarily predict the development of an IRR, there was a higher incidence of IRRs observed in patients with persistently positive anti-drug antibodies (ADA) relative to patients with transiently positive ADA and never positive ADA.

Monotherapy Study C25002

There was a trend of increased clearance of brentuximab vedotin in paediatric patients confirmed positive for ADAs. No patients aged < 12 years (0 of 11) and 2 patients aged ≥ 12 years (2 of 23) became persistently ADA positive.

Combination Use Study C25004

The rate of ADA positivity was low in Study C25004; 4 patients (aged ≥ 12 years) of 59 patients became transiently ADA positive, and no patients became persistently ADA positive. Due to the small number of transiently ADA positive patients, the impact of ADA on efficacy is inconclusive.

Paediatric population

Monotherapy Study C25002

Safety was evaluated in a phase 1/2 study in paediatric patients aged 7-17 years of age (n = 36) with relapsed or refractory (r/r) HL and sALCL (see section 5.1). In this study in 36 patients, no new safety concerns were reported.

Combination Use Study C25004

Safety was evaluated in an open-label, multicenter trial in 59 paediatric patients aged 6-17 years of age with previously untreated advanced-stage classical CD30+ HL in combination with chemotherapy (see section 5.1). In this study, no new safety concerns were reported. The most common serious adverse reaction reported in this study was febrile neutropenia (17%). G-CSF prophylaxis was considered at the physician's discretion. Peripheral neuropathy events (per Standardized MedDRA Query) were reported in 24% of paediatric patients in this study.

Elderly

Monotherapy

The safety profile in elderly patients is generally in line with that of adult patients. However, elderly patients may be more susceptible to events such as pneumonia, neutropenia and febrile neutropenia.

Combination therapy

In older patients (≥ 60 years of age; n = 186 [21%]), the incidence of adverse events was similar across treatment arms. More serious adverse events and dose modifications (including dose delays, reductions, and discontinuations) were reported in the older patients compared with the overall study population. Advanced age was a risk factor for febrile neutropenia in patients in both arms. Older patients who received G-CSF primary prophylaxis had lower incidence of neutropenia and febrile neutropenia than those who did not receive G-CSF primary prophylaxis.

Reporting of suspected adverse reactions

Reporting suspected adverse reactions after authorisation of the medicinal product is important. It allows continued monitoring of the benefit/risk balance of the medicinal product. Healthcare professionals are asked to report any suspected adverse reactions via the national reporting system listed in Appendix V.

4.9 Overdose

There is no known antidote for overdose of ADCETRIS. In case of overdose, the patient should be closely monitored for adverse reactions, particularly neutropenia, and supportive treatment should be administered (see section 4.4).

5. PHARMACOLOGICAL PROPERTIES

5.1 Pharmacodynamic properties

Pharmacotherapeutic group: Antineoplastic agents, monoclonal antibodies and antibody drug conjugates, ATC code: L01FX05.

Mechanism of action

Brentuximab vedotin is an ADC that delivers an antineoplastic agent that results in apoptotic cell death selectively in CD30-expressing tumour cells. Nonclinical data suggest that the biological activity of brentuximab vedotin results from a multi-step process. Binding of the ADC to CD30 on the cell surface initiates internalisation of the ADC-CD30 complex, which then traffics to the lysosomal compartment. Within the cell, a single defined active species, MMAE, is released via proteolytic cleavage. Binding of MMAE to tubulin disrupts the microtubule network within the cell, induces cell cycle arrest and results in apoptotic death of the CD30-expressing tumour cell.

Classical HL, sALCL and subtypes of CTCL (including MF and pcALCL) express CD30 as an antigen on the surface of their malignant cells. This expression is independent of disease stage, line of therapy or transplant status. These features make CD30 a target for therapeutic intervention. Because of the CD30-targeted mechanism of action brentuximab vedotin is able to overcome chemo-resistance as CD30 is consistently expressed in patients who are refractory to multi-agent chemotherapy, irrespective of prior transplant status. The CD30-targeted mechanism of action of brentuximab vedotin, the consistent expression of CD30 throughout the classical HL, sALCL and CD30+ CTCL disease and therapeutic spectrums and clinical evidence in CD30-positive malignancies following multiple lines of treatment provide a biologic rationale for its use in patients with relapsed and refractory classical HL, sALCL with or without prior ASCT and CD30+ CTCL after at least 1 prior systemic therapy.

Contributions to the mechanism of action by other antibody associated functions have not been excluded.

Pharmacodynamic effects

Cardiac electrophysiology

Forty-six (46) patients with CD30-expressing haematologic malignancies were evaluable of the 52 patients who received 1.8 mg/kg of brentuximab vedotin every 3 weeks as part of a phase 1, single-arm, open-label, multicenter cardiac safety study. The primary objective was to evaluate the effect of brentuximab vedotin on cardiac ventricular re-polarization and the predefined primary analysis was the change in QTc from baseline to multiple time points in Cycle 1.

The upper 90% confidence interval (CI) around the mean effect on QTc was < 10 msec at each of the Cycle 1 and Cycle 3 post-baseline time points. These data indicate the absence of clinically relevant QT prolongation due to brentuximab vedotin administered at a dose of 1.8 mg/kg every 3 weeks in patients with CD30-expressing malignancies.

Clinical efficacy and safety

Hodgkin lymphoma

Study C25003

The efficacy and safety of ADCETRIS were evaluated in a randomised, open-label, 2-arm, multicenter trial in 1334 patients with previously untreated advanced HL in combination with chemotherapy (doxorubicin [A], vinblastine [V] and dacarbazine [D] [AVD]). All patients had a histologically confirmed CD30-expressing disease. Sixty-two percent of patients had extranodal site involvement. Of the 1334 patients, 664 patients were randomised to the ADCETRIS + AVD arm and 670 patients were randomised to the ABVD (doxorubicin [A], bleomycin [B], vinblastine [V] and dacarbazine [D]) arm and stratified by number of International Prognostic Factor Project (IPFP) risk factors and region. Patients were treated on days 1 and 15 of each 28-day cycle with 1.2 mg/kg of ADCETRIS administered as an intravenous infusion over 30 minutes + doxorubicin 25 mg/m^2, vinblastine 6 mg/m^2, and dacarbazine 375 mg/m^2. The median number of cycles received was 6

(range, 1 to 6 cycles). Table 6 provides a summary of the baseline patient and disease characteristics. There were no relevant differences in the patient and disease characteristics between the two arms.

Table 6: Summary of baseline patient and disease characteristics in the phase 3 previously untreated HL study

Patient Characteristics	**ADCETRIS + AVD n = 664**	**ABVD n = 670**
Median age (range)	35 years (18-82)	37 years (18-83)
Patients ≥ 65 years old n (%)	60 (9)	62 (9)
Gender, n (%)	378M (57) 286F (43)	398M (59) 272F (41)
ECOG status, n (%)		
0	376 (57)	378 (57)
1	260 (39)	263 (39)
2	28 (4)	27 (4)
Missing	0	2
Disease Characteristics		
Median time from HL diagnosis to first dose (range)	0.92 mo (0.1-21.4)	0.89 mo (0.0-81.4)
Disease stage[a] at initial diagnosis of HL, n (%)		
III	237 (36)	246 (37)
IV	425 (64)	421 (63)
Not applicable	1 (< 1)	1 (< 1)
Missing	0	2 (< 1)
Extranodal involvement at time of diagnosis, n (%)	411 (62)	416 (62)
IPFP[b] risk factors, n (%)		
0-1	141 (21)	141 (21)
2-3	354 (53)	351 (52)
4-7	169 (25)	178 (27)
Bone marrow involvement at time of diagnosis or study entry, n (%)	147(22)	151 (23)
B symptoms[a] n (%)	400 (60)	381 (57)

[a] Per Ann Arbor Staging.
[b]IPFP = International Prognostic Factor Project.

The primary endpoint in Study C25003 was modified PFS (mPFS) per independent review facility (IRF), defined as time from randomisation to disease progression, death, or evidence of non-complete response (non-CR) after completion of first-line therapy per IRF followed by subsequent anticancer therapy. Timing of the modified event was the date of the first PET scan post completion of first-line therapy demonstrating the absence of complete response (CR), defined as Deauville score of ≥ 3. The median modified PFS by IRF assessment was not reached in either treatment arm. The results in the intent-to-treat (ITT) population showed a statistically significant improvement in modified PFS for ADCETRIS+ AVD, with a stratified hazard ratio of 0.770 (95% CI, 0.603; 0.983, p = 0.035), indicating a 23% reduction in the risk of modified PFS events for ADCETRIS+ AVD versus ABVD.

A pre-specified subgroup analysis of mPFS by disease stage showed that patients with Stage IV disease had a larger effect compared with the ITT population, with an unstratified hazard ratio of 0.71 (95% CI, 0.53; 0.96), compatible with a 29% reduction in the risk of modified PFS events for ADCETRIS+ AVD versus ABVD. Of the ITT population, 846 patients (64%) had Stage IV disease.

Table 7 provides the efficacy results for modified PFS and overall survival (OS) in the ITT population and patients with Stage IV disease.

Table 7: Efficacy results for previously untreated HL patients treated with 1.2 mg/kg of ADCETRIS + AVD on days 1 and 15 of a 28-day cycle (ITT and Stage IV)

	Intent to Treat (ITT) Population			Patients with Stage IV Disease		
	ADCETRIS + AVD n = 664	**ABVD n = 670**	**Stratified Hazard Ratio and p-value**	**ADCETRIS + AVD n = 425**	**ABVD n = 421**	**Unstratified Hazard Ratio and p-value[c]**
Number of events (%)	117 (18)	146 (22)	0.77 (95% CI [0.60, 0.98]) p-value = 0.035	77 (18)	102 (24)	0.71 (95% CI [0.53, 0.96]) p-value = 0.023
Estimated mPFS[a] per IRF at 2 Year (%)	82.1 (95% CI [78.8, 85.0])	77.2 (95% CI [73.7, 80.4])		82.0 (95% CI [77.8, 85.5])	75.3 (95% CI [70.6, 79.3])	
Overall Survival[b] Number of deaths (%)	28 (4)	39 (6)	0.73 (95% CI [0.45, 1.18]) p-value = 0.199	14 (3)	26 (6)	0.51 (95% CI [0.27, 0.97]) p-value = 0.037

[a]At the time of analysis, the median modified PFS follow-up time for both arms was 24.6 months.
[b]Data from an interim OS analysis.
[c]p-value for Stage IV disease is not adjusted for multiplicity.

Figure 1: Modified progression-free survival per IRF in the ITT population (ADCETRIS + AVD vs. ABVD)

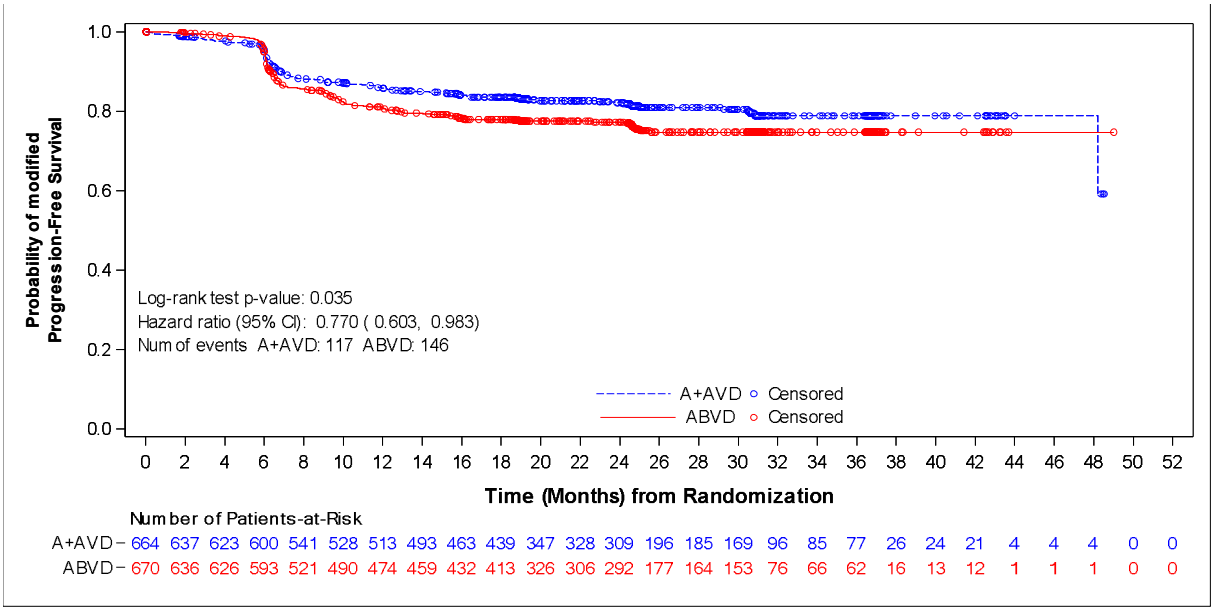
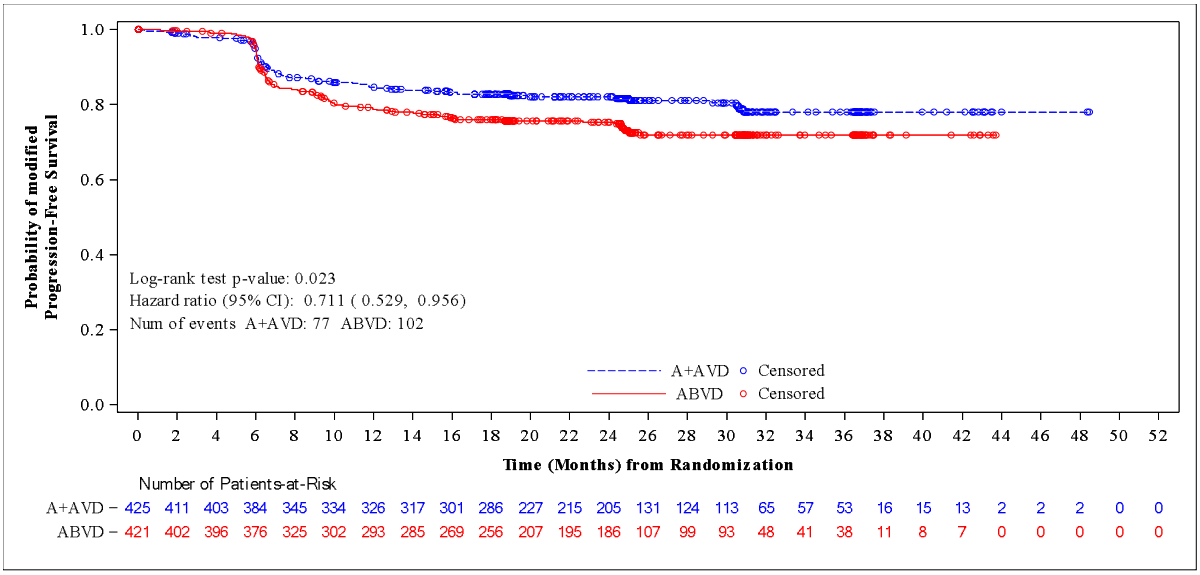


Figure 2: Modified progression-free survival per IRF in patients with Stage IV disease (ADCETRIS + AVD vs. ABVD)



Other secondary efficacy endpoints including CR rate and ORR at the end of randomisation regimen, CR rate at the end of first-line therapy, and the rate of PET negativity at the end of Cycle 2, duration of response (DOR), duration of complete remission (DOCR), disease-free survival (DFS) and event-free survival (EFS) all trended in favour of ADCETRIS + AVD in both the ITT and Stage IV population.

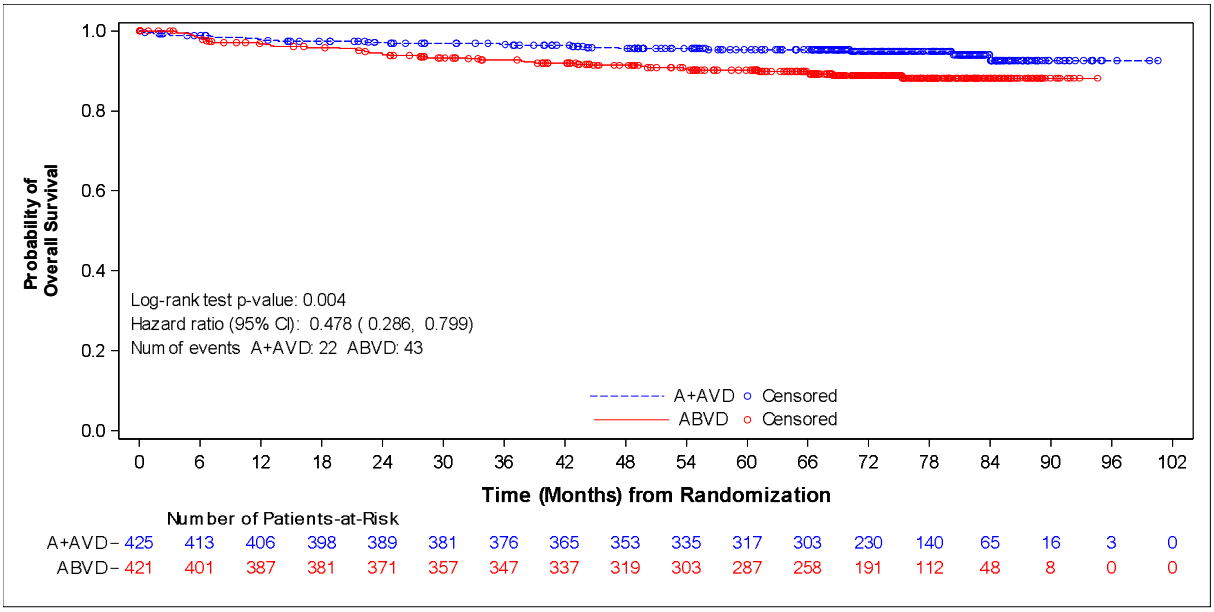
Pre-specified subgroup analyses of modified PFS per IRF were performed for the ITT population including age, region, cancer stage at baseline, baseline extranodal sites, number of IPFP risk factors, baseline B symptoms, Cycle 2 PET assessment, Cycle 2 PET Deauville score, and receipt of alternative first-line medication (AFM). The analyses showed a consistent trend towards benefit for patients who received ADCETRIS + AVD compared with patients who received ABVD in most subgroups. The efficacy in elderly patient population (patients ≥ 60 years of age [n = 186] [HR = 1.00, 95% CI (0.58, 1.72)] and ≥ 65 years of age [n = 122] [HR = 1.01, 95% CI (0.53, 1.94)]) and patients with no extranodal sites (n = 445) (HR = 1.04, 95% CI [0.67, 1.62]) showed no clinically meaningful difference between the two arms.

Post-hoc subgroup analyses of modified PFS per IRF for patients with Stage IV disease were performed including age, region, baseline extranodal sites, number of IPFP risk factors, baseline B symptoms, baseline ECOG status and gender. The analyses showed a consistent trend towards benefit for patients who received ADCETRIS + AVD compared with patients who received ABVD in most subgroups. Patients with Stage IV disease for whom extranodal disease was reported ([n = 722] [HR = 0.69, 95% CI (0.50, 0.94)]) showed an mPFS (per IRF) benefit. In patients with Stage IV disease for whom no extranodal disease was reported, no benefit has been shown at time of analysis ([n = 85] [HR = 1.49, 95% CI (0.51, 4.31)]). The significance of this finding in stage IV HL patients with no extranodal disease is not established due to small patient numbers and low event rates (14 events). The efficacy in elderly patients with Stage IV disease in the A + AVD arm (patients ≥ 60 years of age [n = 118] [HR = 0.80, 95% CI (0.42, 1.53)] and ≥ 65 years of age [n = 78] [HR = 0.78, 95% CI (0.36, 1.67)]) showed better benefit compared with elderly patients in ITT population.

As of a 01 June 2021 cut-off date, approximately 5 years after enrollment of the last patient, the results in the ITT population showed a statistically significant improvement in OS in the ADCETRIS + AVD arm compared with patients treated with ABVD [HR = 0.59, 95% CI (0.396, 0.879)]. In the stage IV population a hazard ratio of 0.48 [95% CI (0.286, 0.799)] was observed for OS in favour of the ADCETRIS + AVD arm compared with patients treated with ABVD, see Figure 3.

Median OS was not reached for either A+AVD or ABVD patients [95%◦CI (NE, NE)].

Figure 3: Overall survival in patients with Stage IV disease (ADCETRIS + AVD vs. ABVD) (6 years median follow up)



In the ITT population, 33% fewer patients treated with ADCETRIS + AVD in the ITT population received subsequent salvage chemotherapy (n = 66) and high-dose chemotherapy and transplant (n = 36) compared with those treated with ABVD (n = 99 and n = 54, respectively). In the Stage IV population, 35% fewer patients treated with ADCETRIS + AVD received subsequent salvage chemotherapy (n = 45) compared with those treated with ABVD (n = 69) and 22% fewer patients treated with ADCETRIS + AVD received high-dose chemotherapy and transplant (n = 29) compared with those treated with ABVD (n = 37).

The European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life 30-Item Questionnaire (EORTC-QLQ-C30) showed no clinically meaningful difference between the two arms in both the ITT and Stage IV population.

Study SGN35-005

The efficacy and safety of ADCETRIS were evaluated in a randomised, double-blind, placebo-controlled, 2-arm multicenter trial in 329 patients with HL at risk of relapse or progression following ASCT. Patients with known cerebral/meningeal disease, including history of PML were excluded from the study. See Table 8 for patient characteristics. Of the 329 patients, 165 patients were randomised to the treatment arm and 164 patients were randomised to the placebo arm. In the study, patients were to receive their first dose after recovery from ASCT (between days 30-45 following ASCT). Patients were treated with 1.8 mg/kg of ADCETRIS or matching placebo intravenously over 30 minutes every 3 weeks for up to 16 cycles.

Eligible patients were required to have at least one of the following risk factors:

- HL that was refractory to frontline treatment
- Relapsed or progressive HL that occurred < 12 months from the end of frontline treatment
- Extranodal involvement at time of pre-ASCT relapse, including extranodal extension of nodal masses into adjacent vital organs.

Table 8: Summary of baseline patient and disease characteristics in the phase 3 HL post-ASCT Study

Patient characteristics	**ADCETRIS n = 165**	**Placebo n = 164**
Median age, years (range)	33 years (18-71)	32 years (18-76)
Gender	76M (46%)/89F (54%)	97M (59%)/67F (41%)
ECOG status		
0	87 (53%)	97 (59%)
1	77 (47%)	67 (41%)
2	1 (1%)	0
Disease characteristics		
Median number of prior chemotherapy regimens (range)	2 (2-8)	2 (2-7)
Median time from HL diagnosis to first dose (range)	18.7 mo (6.1-204.0)	18.8 mo (7.4-180.8)
Disease stage at initial diagnosis of HL		
Stage I	1 (1%)	5 (3%)
Stage II	73 (44%)	61 (37%)
Stage III	48 (29%)	45 (27%)
Stage IV	43 (26%)	51 (31%)
Unknown	0	2 (1%)
PET scan Status prior to ASCT		
FDG-AVID	64 (39%)	51 (31%)
FDG-NEGATIVE	56 (34%)	57 (35%)
NOT DONE	45 (27%)	56 (34%)
Extranodal involvement at time of pre-ASCT relapse	54 (33%)	53 (32%)
B symptoms[a]	47 (28%)	40 (24%)
Best response to salvage therapy pre-ASCT[b]		
Complete Response	61 (37%)	62 (38%)
Partial Response	57 (35%)	56 (34%)
Stable Disease	47 (28%)	46 (28%)
HL Status after the end of frontline standard chemotherapy[b]		
Refractory	99 (60%)	97 (59%)
Relapse occurred <12 months	53 (32%)	54 (33%)
Relapse occurred ≥ 12 months	13 (8%)	13 (8%)

a. For refractory disease, or upon progression or relapse after frontline therapy.

b. Stratification factors at randomisation.

Efficacy results as of the primary analysis of the primary endpoint are shown in Table 9. The primary endpoint of PFS per IRF was met and showed a difference in median PFS of 18.8 months in favour of the treatment arm.

Table 9: Efficacy results in HL patients at increased risk of relapse or progression following ASCT treated with 1.8 mg/kg of ADCETRIS every 3 weeks (ITT, primary analysis)

	ADCETRIS n = 165	**Placebo n = 164**	**Stratified Hazard Ratio**
Progression Free Survival[a]	**Median per IRF**		
	42.9 months (95% CI [30.4, 42.9])	24.1 months (95% CI [11.5, -])	0.57 (95% CI [0.40, 0.81]) Stratified log-rank test p = 0.001
	Median per Investigator		
	Not reached (95% CI [26.4, -])	15.8 months (95% CI [8.5, -])	0.5 (95% CI [0.36, 0.70])[b]
Overall Survival	**Number of deaths (%)**		
	28 (17)	25 (15)	1.15 (95% CI [0.67, 1.97]

a. At the time of the primary analysis, the median follow-up time for both arms was 30 months (range, 0 to 50).

b. Stratified log-rank test was not performed for PFS per Investigator.

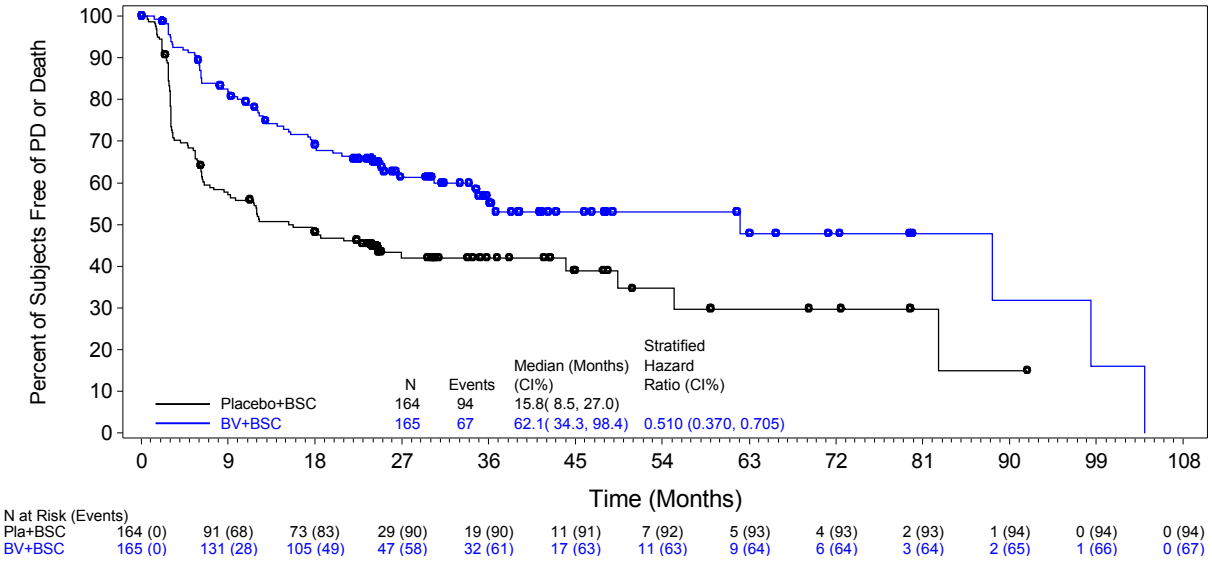
Pre-specified subgroup analyses of PFS per IRF were performed by patients' best response to pre-ASCT salvage therapy, HL status after frontline therapy, age, gender, baseline weight, baseline ECOG performance status, number of treatments pre-ASCT, geographic region, pre-ASCT PET status, B symptom status after failure of frontline therapy, and pre-ASCT extranodal disease status. The analyses showed a consistent trend towards benefit for patients who received ADCETRIS compared with patients who received placebo with the exception of patients ≥65 years of age (n = 8).

No differences were observed in quality of life between the treatment and placebo arms. Medical resource utilization (MRU) analysis showed that hospitalizations and outpatient visits, as well as working days/other activities missed by patients and caregivers were lower with ADCETRIS compared with placebo in patients with HL at increased risk of relapse.

An updated analysis conducted after 3 years of follow-up showed a sustained PFS improvement per IRF (HR = 0.58 [95% CI (0.41, 0.81)]).

As of study closure, approximately 10 years after enrollment of the first patient, PFS per investigator continued to show a benefit (HR = 0.51 [95% CI (0.37, 0.71)]). Overall survival results were consistent with those reported at the time of primary analysis (HR = 1.11 [95% CI (0.72, 1.70)]). Figure 4 shows PFS per investigator in the ITT population as of study closure.

Figure 4: Kaplan-Meier Plot of PFS per investigator (ITT, study closure)



Post-hoc Risk Factor Analyses

Post-hoc analyses were performed for the primary analysis of the primary endpoint to evaluate the impact of increased risk (number of risk factors) on clinical benefit (Table 10). Representative risk factors for these analyses were:

- HL that occurred <12 months or HL that was refractory to frontline therapy
- Best response of PR or SD to most recent salvage therapy as determined by CT and/or PET scanning
- Extranodal disease at pre-ASCT relapse
- B symptoms at pre-ASCT relapse
- Two or more prior salvage therapies.

The results of these post-hoc analyses suggest increased clinical benefit for patients with two or more risk factors but no difference based on any of the individual risk factors. No benefit in terms of PFS or OS has been observed in patients with one risk factor for relapse or progression.

Table 10: Summary of PFS per IRF and OS by number of risk factors in the phase 3 HL post-ASCT Study (primary analysis)

Progression Free Survival per IRF						
	Number of Risk Factors = 1		Number of Risk Factors ≥ 2		Number of Risk Factors ≥ 3	
	ADCETRIS n = 21	Placebo n = 28	ADCETRIS n = 144	Placebo n = 136	ADCETRIS n = 82	Placebo n = 84
Number of patients with disease progression or death[a] (%)	9 (43)	7 (25)	51 (35)	68 (50)	32 (39)	49 (58)
Stratified Hazard Ratio	1.65 (95% CI [0.60, 4.55])[b]		0.49 (95% CI [0.34, 0.71])		0.43 (95% CI [0.27, 0.68])	
Overall Survival						
	Number of Risk Factors = 1		Number of Risk Factors ≥ 2		Number of Risk Factors ≥ 3	
	ADCETRIS n = 21	Placebo n = 28	ADCETRIS n = 144	Placebo n = 136	ADCETRIS n = 82	Placebo n = 84
Number of deaths[c] (%)	5 (24)	1 (4)	23 (16)	24 (18)	15 (18)	16 (19)
Stratified Hazard Ratio	7.94 (95% CI [0.93, 68.06])[b]		0.94 (95% CI [0.53, 1.67])		0.92 (95% CI [0.45, 1.88])	

a. Death without either prior progression or more than one missed assessment visit.
b. Indicates results from non-stratified analysis.
c. Events are death due to any cause.

At the time of the updated analysis (3 years of follow-up) for patients with 2 or more risk factors, the hazard ratio for PFS per IRF was 0.49 (95% CI [0.34, 0.71]) and the hazard ratio for PFS per investigator was 0.41 (95% CI [0.29, 0.58]) (see Figures 5 and 6).

Figure 5: Kaplan-Meier Plot of PFS per IRF in Patients with ≥ 2 Risk Factors (3-year follow-up)

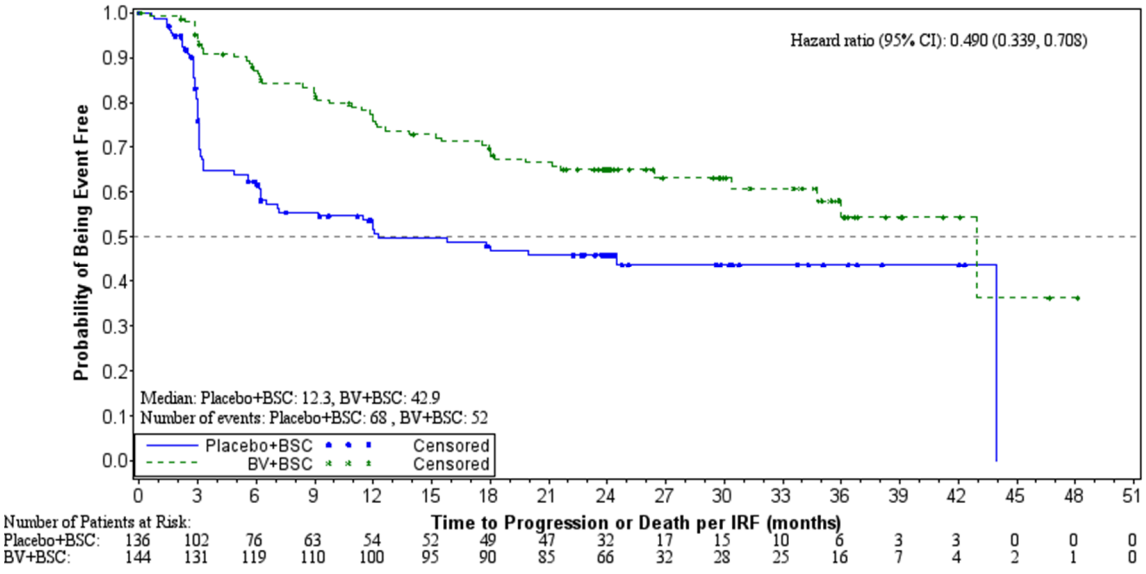
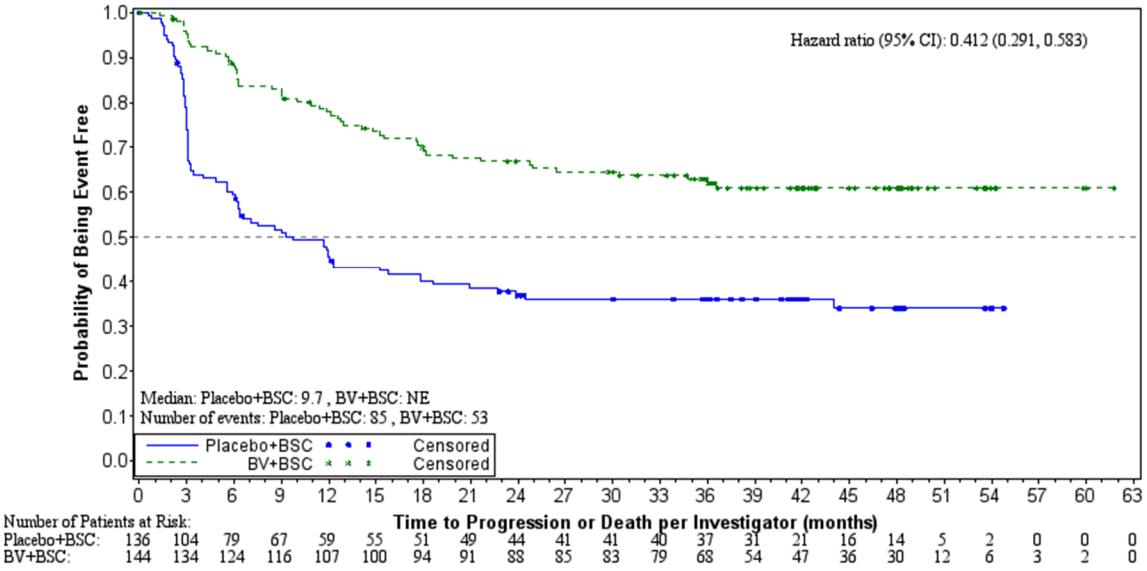


Figure 6: Kaplan-Meier Plot of PFS per Investigator in Patients with ≥ 2 Risk Factors (3-year follow-up)



As of study closure, approximately 10 years after enrollment of the first patient, the hazard ratio for PFS per investigator for patients with 2 or more risk factors was 0.41 (95% CI [0.29, 0.58]). The hazard ratio for PFS per investigator for patients with 3 or more risk factors was 0.38 (95% CI [0.25, 0.59]). Overall survival results remained consistent with those observed as of the primary analysis.

Study SG035-0003

The efficacy and safety of ADCETRIS as a single agent was evaluated in a pivotal open-label, single-arm, multicenter study in 102 patients with relapsed or refractory HL. See Table 11 below for a summary of baseline patient and disease characteristics.

Table 11: Summary of baseline patient and disease characteristics in the phase 2 relapsed or refractory HL study

Patient characteristics	**n = 102**
Median age, years (range)	31 years (15-77)
Gender	48M (47%)/54F (53%)
ECOG status	
0	42 (41%)
1	60 (59%)
Prior ASCT	102 (100%)
Prior chemotherapy Regimens	3.5 (1-13)
Time from ASCT to first post-transplant relapse	6.7 mo (0-131)
Histologically confirmed CD30-expressing disease	102 (100%)
Disease characteristics	
Primary Refractory to frontline therapy[a]	72 (71%)
Refractory to most recent therapy	43 (42%)
Baseline B symptoms	35 (33%)
Stage III at initial diagnosis	27 (26%)
Stage IV at initial diagnosis	20 (20%)

[a] Primary refractory HL is defined as a failure to achieve a complete remission to, or progressed within 3 months of completing frontline therapy.

Eighteen (18) patients (18%) received 16 cycles of ADCETRIS; and the median number of cycles received was 9 (ranging from 1 to 16).

Response to treatment with ADCETRIS was assessed by Independent Review Facility (IRF) using the Revised Response Criteria for Malignant Lymphoma (Cheson, 2007). Treatment response was assessed by spiral CT of chest, neck, abdomen and pelvis; PET scans and clinical data. Response assessments were performed at cycles 2, 4, 7, 10, 13, and 16 with PET at cycles 4 and 7.
The objective response rate (ORR) per IRF assessment was 75% (76 of 102 patients in the intent-to-treat [ITT] set) and tumour reduction was achieved in 94% of patients. Complete remission (CR) was 33% (34 of 102 patients in the ITT set). The median overall survival (OS) is 40.5 months (the median observation time (time to death or last contact) from first dose was 35.1 months (range 1.8 to 72.9+ months). The estimated overall survival rate at 5 years was 41% (95% CI [31%, 51%]). The investigator assessments were generally consistent with the independent review of the scans. Of the patients treated, 8 responding patients went on to receive an allogeneic SCT. For further efficacy results see Table 12.

Table 12: Efficacy results in relapsed or refractory Hodgkin lymphoma patients treated with 1.8 mg/kg of ADCETRIS every 3 weeks

Best clinical response (n = 102)	**IRF n (%)**	**95% CI**
Objective response rate (CR + PR)	76 (75)	64.9, 82.6
Complete remission (CR)	34 (33)	24.3, 43.4
Partial remission (PR)	42 (41)	NA
Disease control rate (CR + PR + SD)	98 (96)	90.3, 98.9
Duration of response	**Median per IRF**	**95% CI**
Objective response rate (CR + PR)[a]	6.7 months	3.6, 14.8
Complete remission (CR)	27.9 months	10.8, NE[b]
Overall survival		**95% CI**
Median	40.5 months	28.7, 61.9
Estimated 5-year OS Rate	41%	31%, 51%

a. The range of DOR was 1.2+ months to 43+ months and the median follow-up time from first dose for patients who achieved objective response (OR) per IRF was 9.0 months.

b. Not estimable.

An exploratory intra-patient analysis showed that approximately 64% of the HL patients treated with ADCETRIS as part of the SG035-0003 clinical study experienced an improvement in clinical benefit as measured by longer progression free survival (PFS) compared with their most recent prior line of therapy.

Of the 35 patients (33%) who had B symptoms at baseline, 27 patients (77%) experienced resolution of all B symptoms at a median time of 0.7 months from initiation of ADCETRIS.

Data in HL Patients Who Are Not Stem Cell Transplant (SCT) Candidates

Study-C25007

A phase 4 single-arm study was conducted in patients with relapsed or refractory HL (n = 60) who had received at least one prior chemotherapeutic regimen and at the time of treatment initiation with ADCETRIS were not considered candidates for SCT or multiagent chemotherapy. Eligible patients were not to have received a prior SCT. The median number of cycles was 7 (range 1 to 16 cycles). Patients were treated with 1.8 mg/kg of ADCETRIS every 3 weeks.

At the time of the primary analysis of the primary endpoint, per IRF, the objective response rate (ORR) in the ITT population was 50% (95% CI, 37; 63%). A best overall response of CR was reported for 7 patients (12%); PR was reported for 23 patients (38%). Among these 30 patients, the median time to response, defined as the time from first dose to the soonest of PR or CR, was 6 weeks (range, 5 to 39 weeks). The median time to best overall response, defined as the time from first dose to the clinical best response of CR or PR, was 11 weeks (range, 5 to 60 weeks). Twenty-eight patients (47%)

went on to receive SCT after a median of 7 cycles (range, 4 to 16 cycles) of ADCETRIS treatment. The 32 patients (53%) who did not receive subsequent SCT also received ADCETRIS for a median of 7 cycles (range, 1 to 16 cycles).

Of the 60 patients in the study, 49 patients (82%) received > 1 prior cancer-related treatment and 11 patients (18%) received 1 prior cancer-related treatment. Per IRF, the ORR was 51% (95% CI [36%, 66%]) for the patients who had received > 1 prior cancer-related treatment and 45% (95% CI [17%, 77%]) for the patients who had received 1 prior cancer-related treatment. For the patients who received > 1 prior cancer-related treatment, a best overall response of CR was reported for 6 patients (12%); PR was reported for 19 patients (39%). For the patients who received 1 prior cancer-related treatment, CR was reported for 1 patient (9%) and PR was reported for 4 patients (36%). Out of the 49 patients receiving > 1 line of prior treatment, 22 patients (45%) received subsequent SCT; of the 11 patients who had received 1 prior treatment, 6 patients (55%) received subsequent SCT.

Data were also collected from patients (n = 15) in phase 1 dose escalation and clinical pharmacology studies, and from patients (n = 26) in a NPP, with relapsed or refractory HL who had not received an ASCT, and who were treated with 1.8 mg/kg of ADCETRIS every 3 weeks.

Baseline patient characteristics showed failure from multiple prior chemotherapy regimens (median of 3 with a range of 1 to 7) before first administration with ADCETRIS. Fifty nine percent (59%) of patients had advanced stage disease (Stage III or IV) at initial diagnosis.

Results from these phase 1 studies and from the NPP experience showed, that in patients with relapsed or refractory HL without prior ASCT, clinically meaningful responses can be achieved as evidenced by an investigator-assessed, objective response rate of 54% and a complete remission rate of 22% after a median of 5 cycles of ADCETRIS.

Study SGN35-006 (Retreatment Study)

The efficacy of retreatment in patients who had previously responded (CR or PR) to treatment with ADCETRIS was evaluated in a phase 2, open-label, multicenter trial. Twenty patients with relapsed or refractory HL received a starting dose of 1.8 mg/kg and one patient received a starting dose of 1.2 mg/kg of ADCETRIS administered intravenously over 30 minutes every 3 weeks. The median number of cycles was 7 (range, 2 to 37 cycles). Of the 20 evaluable patients with HL, 6 patients (30%) achieved a CR and 6 patients (30%) achieved a PR with ADCETRIS retreatment, for an ORR of 60%. The median duration of response was 9.2 and 9.4 months in patients who achieved OR (CR+PR) and CR, respectively.

Systemic anaplastic large cell lymphoma

Study SGN35-014

The efficacy and safety of ADCETRIS were evaluated in a randomised, double-blind, double-dummy, active-controlled, multicenter trial of 452 patients with previously untreated CD30+ PTCL in combination with cyclophosphamide [C], doxorubicin [H] and prednisone [P] (CHP). For enrollment, the trial required CD30 expression ≥ 10% per immunohistochemistry. Only patients with CD30+ PTCLs who were eligible for a cyclophosphamide [C], doxorubicin [H], vincristine [O] and prednisone [P] (CHOP)-based regimen were included. The combination of ADCETRIS + CHP has not been studied in all PTCL subtypes. See Table 13 for enrolled PTCL subtypes. Of the 452 patients, 226 were randomised to treatment with ADCETRIS + CHP and 226 patients were randomised to treatment with CHOP. Randomisation was stratified by ALK-positive sALCL versus all other subtypes and by the International Prognostic Index (IPI) score. Patients were treated with 1.8 mg/kg of ADCETRIS administered as an intravenous infusion over 30 minutes on day 1 of each 21-day cycle + CHP (cyclophosphamide 750 mg/m^2 every 3 weeks by IV infusion; doxorubicin 50 mg/m^2 every 3 weeks by IV infusion; and prednisone 100 mg on Days 1 to 5 of each 3-week cycle, orally) for 6 to 8 cycles. The median number of cycles received was 6 (range, 1 to 8 cycles); 70% of patients received

6 cycles of treatment, and 18% received 8 cycles of treatment. Table 13 provides a summary of baseline patient and disease characteristics.

Table 13: Summary of baseline patient and disease characteristics in the phase 3 previously untreated PTCL study (ITT and sALCL)

	ITT Population		sALCL Population[b]	
Patient characteristics	**ADCETRIS + CHP n = 226**	**CHOP n = 226**	**ADCETRIS + CHP n = 162**	**CHOP n = 154**
Median age (range)	58.0 (18-85)	58.0 (18-83)	55.0 (18-85)	54.0 (18-83)
Patients ≥ 65 years old (%)	69 (31)	70 (31)	38 (23)	36 (23)
Male sex, n (%)	133 (59)	151 (67)	95 (59)	110 (71)
ECOG status, n (%)				
0	84 (37)	93 (41)	58 (36)	53 (34)
1	90 (40)	86 (38)	62 (38)	61 (40)
2	51 (23)	47 (21)	41 (25)	40 (26)
Disease characteristics				
Diagnosis, per local assessment, n (%)[a]				
sALCL	162 (72)	154 (68)	162 (100)	154 (100)
ALK-positive	49 (22)	49 (22)	49 (30)	49 (32)
ALK-negative	113 (50)	105 (46)	113 (70)	105 (68)
Peripheral T-cell lymphoma (PTCL-NOS)	29 (13)	43 (19)	NA	NA
Angioimmunoblastic T-cell lymphoma (AITL)	30 (13)	24 (11)	NA	NA
Adult T-cell leukemia/lymphoma (ATLL)	4 (2)	3 (1)	NA	NA
Enteropathy-associated T-cell lymphoma (EATL)	1 (0)	2 (1)	NA	NA
Median time from diagnosis to first dose, months (range)	0.8 (0, 19)	0.9 (0, 10)	0.8 (0, 19)	0.9 (0, 10)
Disease stage at initial diagnosis of PTCL, n (%)				
Stage I	12 (5)	9 (4)	12 (7)	7 (5)
Stage II	30 (13)	37 (16)	22 (14)	27 (18)
Stage III	57 (25)	67 (30)	29 (18)	46 (30)
Stage IV	127 (56)	113 (50)	99 (61)	74 (48)
IPI score				
0	8 (4)	16 (7)	7 (4)	14 (9)
1	45 (20)	32 (14)	34 (21)	18 (12)
2	74 (33)	78 (35)	58 (36)	60 (39)
3	66 (29)	66 (29)	37 (23)	40 (26)
4	29 (13)	25 (11)	22 (14)	16 (10)
5	4 (2)	9 (4)	4 (2)	6 (4)
Extranodal involvement at time of diagnosis, n (%)				
≤ 1 site	142 (63)	146 (65)	94 (58)	95 (62)
> 1 site	84 (37)	80 (35)	68 (42)	59 (38)
Baseline bone marrow biopsy-lymphoma involvement, n (%)				
Yes	30 (13)	34 (15)	15 (9)	13 (8)
No	196 (87)	192 (85)	147 (91)	141 (92)

a. As per the 2008 WHO classification.
b. For patients with locally-diagnosed sALCL.

The primary endpoint in SGN35-014 was PFS per IRF, defined as the time from the date of randomisation to the date of first documentation of progressive disease, death due to any cause, or receipt of subsequent anticancer chemotherapy to treat residual or progressive disease, whichever occurs first. Receipt of post-treatment consolidative radiotherapy, post-treatment chemotherapy for the purpose of mobilising peripheral blood stem cells, or consolidative autologous or allogeneic stem cell transplant were not considered as disease progression or as having started new anticancer therapy.

Key secondary endpoints included PFS per IRF for patients with centrally-confirmed sALCL, CR rate per IRF following the completion of study treatment, OS and ORR per IRF following the completion of study treatment which were tested by a fixed sequence testing procedure following the statistical significance of PFS per IRF.

The primary endpoint and alpha-protected, key secondary endpoints, which were evaluated hierarchically, were met. The median PFS per IRF for the ITT population was 48.2 months on the ADCETRIS + CHP arm versus 20.8 months on the CHOP arm. The stratified hazard ratio was 0.71 (95% CI: 0.54; 0.93, p = 0.011), indicating a 29% reduction in the risk of PFS events for ADCETRIS + CHP versus CHOP. For overall survival, the stratified hazard ratio was 0.66 (95% CI: 0.46; 0.95, p = 0.024), a 34% reduction in the risk of OS events for ADCETRIS + CHP versus CHOP.

PFS per IRF for patients with centrally-confirmed sALCL was a pre-specified key secondary endpoint. The median PFS per IRF was 55.7 months on the ADCETRIS + CHP arm versus 54.2 months on the CHOP arm. The stratified hazard ratio was 0.59 (95% CI: 0.42; 0.84), compatible with a statistically significant 41% reduction in the risk of PFS events for ADCETRIS + CHP versus CHOP (p-value = 0.003), see Figure 7 and Table 14.

Subgroup analyses were performed for patients with locally-diagnosed sALCL. For overall survival, the stratified hazard ratio was 0.54 (95% CI: 0.34; 0.87), a 46% reduction in the risk of OS events for ADCETRIS + CHP versus CHOP, see Figure 8. At the end of treatment, the CR rate by IRF assessment was 71.0% for patients on the ADCETRIS + CHP arm compared with 53.2% for patients on the CHOP arm with a difference of 17.7% (95% CI: 7.2%; 28.3%). At the end of treatment, the ORR rate by IRF assessment was 87.7% for patients on the ADCETRIS + CHP arm compared with 70.8% for patients on the CHOP arm with a difference of 16.9% (95% CI: 8.1%; 25.7%). In the subgroup of patients with ALK+ sALCL and ALK- sALCL the stratified hazard ratio for PFS per IRF was 0.29 (95% CI: 0.11; 0.79) and 0.65 (95% CI: 0.44; 0.95), respectively.

Table 14: Efficacy results in patients with previously untreated sALCL with 1.8 mg/kg of ADCETRIS on day 1 of a 3-week cycle (primary analysis)

	ADCETRIS + CHP n = 162[a]	CHOP n = 154[a]
PFS per IRF		
Number of patients with a PFS event, n (%)	56 (34)	73 (48)
Median PFS, months (95% CI)	55.66 (48.20, NE)	54.18 (13.44, NE)
Hazard ratio (95% CI)[b]	0.59 (0.42, 0.84)	
p-value[c]	0.0031	
Estimated PFS (95% CI)[d] at:		
6 months	88.0% (81.8%, 92.2%)	68.4% (60.3%, 75.2%)
12 months	78.7% (71.4%, 84.4%)	60.3% (51.9%, 67.6%)
24 months	68.4% (60.4%, 75.2%)	53.9% (45.5%, 61.5%)
36 months	65.5% (57.1%, 72.7%)	50.2% (41.6%, 58.1%)
OS[e]		
Number of deaths (%)	29 (18)	44 (29)
Median OS, months (95% CI)	NE (NE, NE)	NE (NE, NE)
Hazard ratio (95% CI)[b]	0.54 (0.34, 0.87)	
p-value[c, f]	0.0096	
CR Rate[g]		
% (95% CI)	71% (63.3%, 77.8%)	53% (45.0%, 61.3%)
p-value[f, h]	0.0004	
ORR[g]		
% (95% CI)	88% (81.6%, 92.3%)	71% (62.9%, 77.8%)
p-value[f, h]	< 0.0001	

CR = complete remission; IRF = Independent Review Facility; NE: Not estimable; ORR = objective response rate; PFS = progression-free survival.

a PFS per IRF is calculated using patients with centrally-confirmed sALCL, with n = 163 patients in A+CHP arm and n = 151 in CHOP arm. OS, CR, and ORR are calculated using patients with locally-diagnosed sALCL

b Hazard ratio (A+CHP/CHOP) and 95% confidence intervals are based on a stratified Cox's proportional hazard regression model with stratification factors (ALK-positive sALCL versus all others and International Prognostic Index [IPI] score at baseline). Hazard ratio < 1 favours A+CHP arm.

c p-value is calculated using a stratified log-rank test.

d PFS rate is estimated using Kaplan-Meier methods and 95% CI is calculated using the complementary log-log transformation method.

e Median OS follow-up in the A+CHP arm was 38.5 months; in the CHOP arm was 41.0 months.

f p-value is not adjusted for multiplicity.

g Response per 2007 International Working Group Criteria at end of treatment.

h p-value is calculated using a stratified Cochran-Mantel-Haenszel test.

Figure 7: Progression-free survival per IRF in the sALCL population (ADCETRIS + CHP vs. CHOP) (primary analysis)

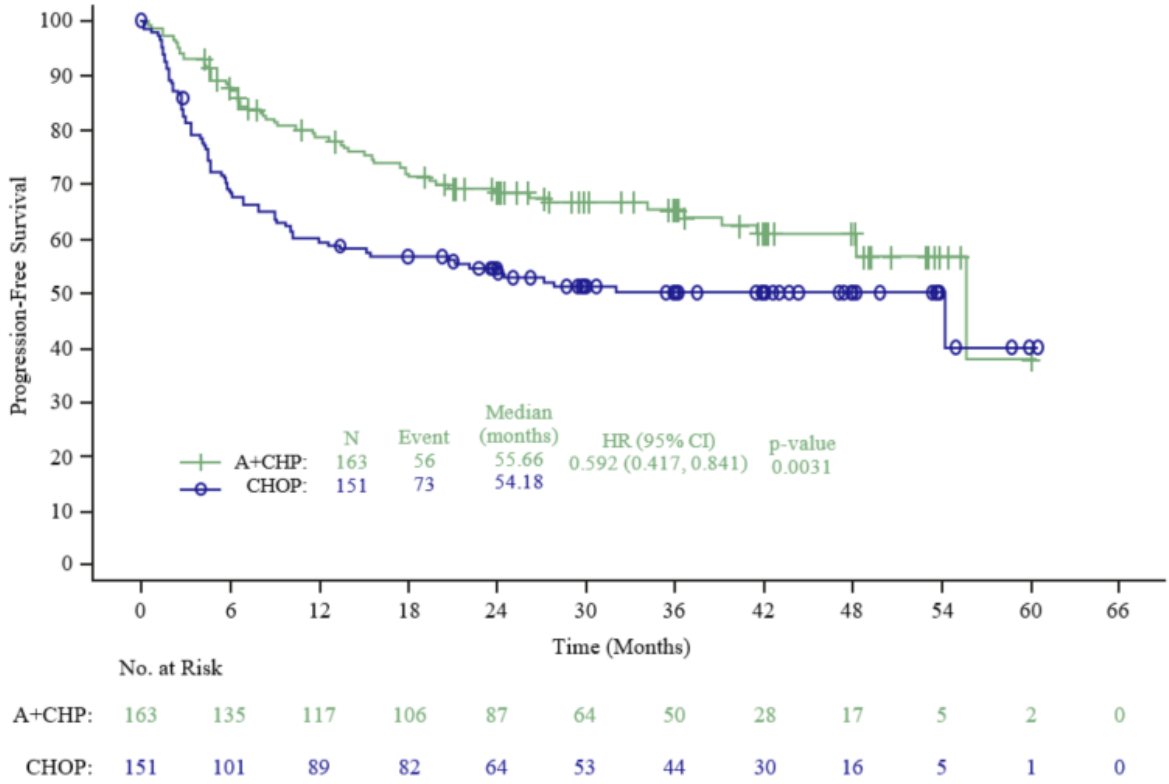
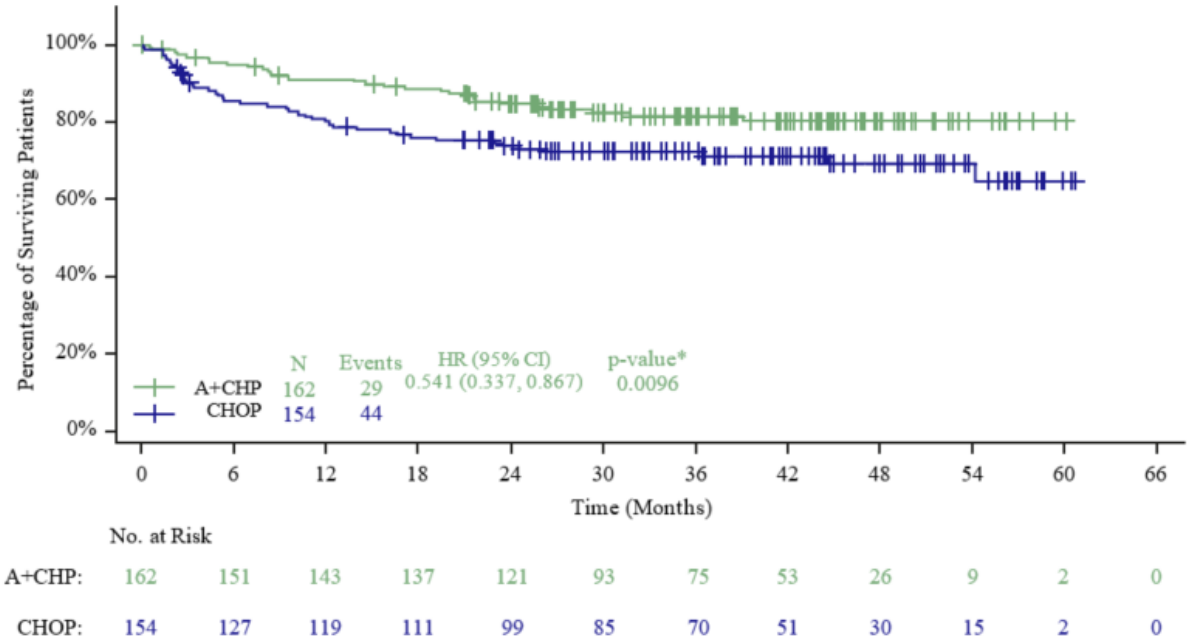


Figure 8: Overall survival in the sALCL population (ADCETRIS + CHP vs. CHOP) (primary analysis)

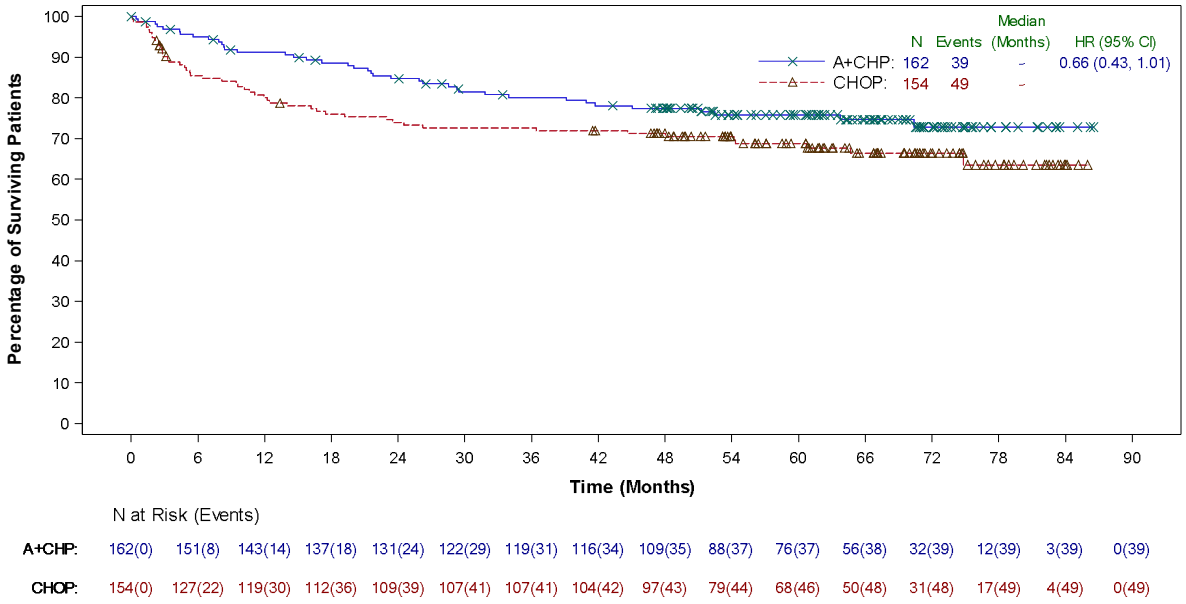


*p-value for overall survival is not adjusted for multiplicity.

As of study closure more than 7 years after enrollment of the first patient, PFS per investigator results in the ITT population indicated a 30% reduction in the risk of a PFS event in the ADCETRIS+CHP arm compared with patients treated with CHOP (HR = 0.70 [95% CI (0.53, 0.91)]). PFS per investigator results in the sALCL population indicated a 45% reduction in the risk of a PFS event in the ADCETRIS+CHP arm compared with patients treated with CHOP (HR = 0.55 [95% CI (0.39, 0.79)]).

As of study closure, overall survival results continued to show a benefit and were consistent with those reported at the time of the primary analysis. Overall survival results in the ITT population indicated a 28% reduction in the risk of death in the ADCETRIS+CHP arm compared with patients treated with CHOP (HR = 0.72 [95% CI (0.53 to 0.99)]). Overall survival results in the sALCL population indicated a 34% reduction in the risk of death in the ADCETRIS+CHP arm compared with patients treated with CHOP (HR = 0.66 [95% CI (0.43, 1.01)]), see Figure 9.

Figure 9: Overall survival in the sALCL population (ADCETRIS + CHP vs. CHOP) (study closure)



Study SG035-0004

The efficacy and safety of ADCETRIS as a single agent was evaluated in an open-label, single-arm, multicenter study in 58 patients with relapsed or refractory sALCL. See Table 15 below for a summary of baseline patient and disease characteristics.

Table 15: Summary of baseline patient and disease characteristics in the phase 2 relapsed or refractory sALCL study

Patient characteristics	**n = 58**
Median age, years (range)	52 years (14-76)
Gender	33M (57%)/25F (43%)
ECOG status[a]	
0	19 (33%)
1	38 (66%)
Prior ASCT	15 (26%)
Prior chemotherapy Regimens (range)	2 (1-6)
Histologically confirmed CD30-expressing disease	57 (98%)
Anaplastic lymphoma kinase (ALK)-negative disease	42 (72%)
Disease characteristics	
Primary Refractory to frontline therapy[b]	36 (62%)
Refractory to most recent therapy	29 (50%)
Relapsed to most recent therapy	29 (50%)
Baseline B symptoms	17 (29%)
Stage III at initial diagnosis	8 (14%)
Stage IV at initial diagnosis	21 (36%)

a. One patient had a baseline ECOG status of 2, which was prohibited by protocol and is captured as Inclusion Criteria Not Met.

b. Primary refractory sALCL is defined as a failure to achieve a complete remission to, or progressed within 3 months of completing frontline therapy.

The median time from initial sALCL diagnosis to first dose with ADCETRIS was 16.8 months.

Ten (10) patients (17%) received 16 cycles of ADCETRIS; the median number of cycles received was 7 (range, 1 to 16).

Response to treatment with ADCETRIS was assessed by Independent Review Facility (IRF) using the Revised Response Criteria for Malignant Lymphoma (Cheson, 2007). Treatment response was assessed by spiral CT of chest, neck, abdomen and pelvis; PET scans and clinical data. Response assessments were performed at cycles 2, 4, 7, 10, 13 and 16 with PET at cycles 4 and 7.

The ORR per IRF assessment was 86% (50 of 58 patients in the ITT set). CR was 59% (34 of 58 patients in the ITT set) and tumour reduction (of any degree) was achieved in 97% of patients. The estimated overall survival at 5 years was 60% (95% CI [47%,73%]). The median observation time (time to death or last contact) from first dose was 71.4 months. The investigator assessments were generally consistent with the independent review of the scans. Of the patients treated, 9 responding patients went on to receive an allogeneic stem cell transplant (SCT) and 9 responding patients went on to autologous SCT. For further efficacy results, see Table 16 and Figure 10.

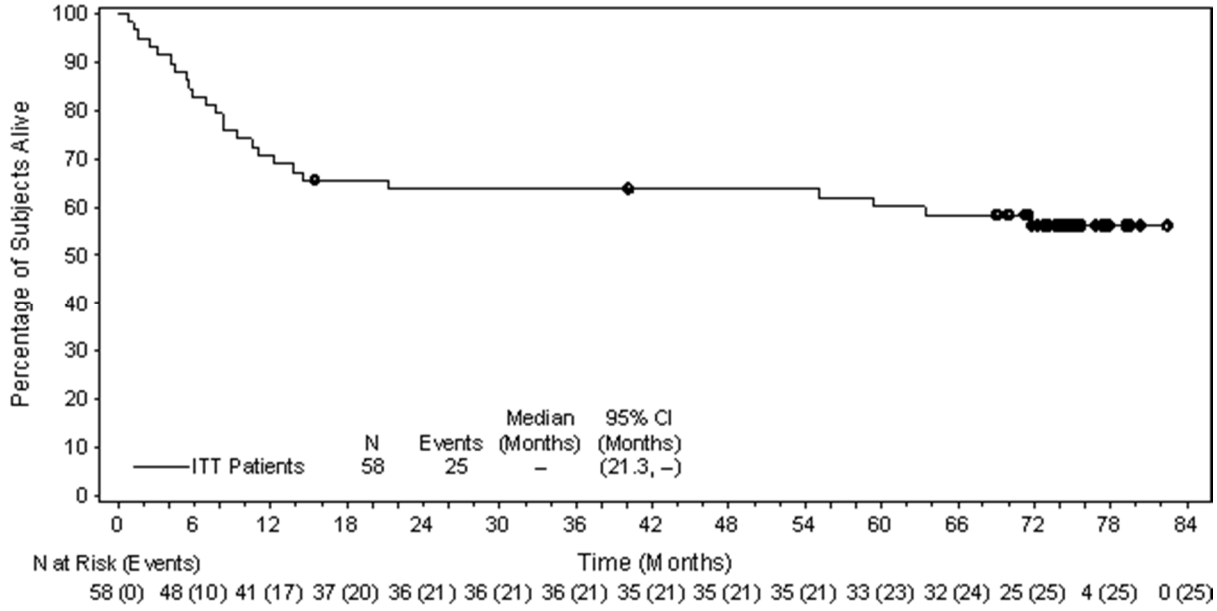
Table 16: Efficacy results in relapsed or refractory sALCL patients treated with 1.8 mg/kg of ADCETRIS every 3 weeks

Best clinical response (n = 58)	**IRF n (%)**	**95% CI**
Objective response rate (CR + PR)	50 (86)	74.6, 93.9
Complete remission (CR)	34 (59)	44.9, 71.4
Partial remission (PR)	16 (28)	NA
Disease control rate (CR + PR + SD)	52 (90)	78.8, 96.1
Duration of response	**Median per IRF**	**95% CI**
Objective response (CR + PR)[a]	13.2	5.7, 26.3
Complete remission (CR)	26.3	13.2, NE[b]
Progression Free Survival	**Median per IRF**	**95% CI**
Median	14.6	6.9, 20.6
Overall survival	**Median**	**95% CI**
Median	Not reached	21.3, NE[b]

a. The range of DOR was 0.1 months to 39.1+ months and the median follow-up time from first dose for patients who achieved objective response (OR) per IRF was 15.5 months.

b. Not estimable.

Figure 10: Kaplan-Meier Plot of OS



An exploratory intra-patient analysis showed that approximately 69% of the sALCL patients treated with ADCETRIS as part of the SG035-0004 clinical study experienced an improvement in clinical benefit as measured by longer progression free survival (PFS) compared with their most recent prior line of therapy.

Of the 17 patients (29%) who had B symptoms at baseline, 14 patients (82%) experienced resolution of all B symptoms in a median time from initiation of ADCETRIS of 0.7 months.

Study C25006

The efficacy and safety of ADCETRIS as a single agent were also evaluated in a phase 4 open-label, single-arm multicenter study in 50 patients with relapsed or refractory sALCL. The ORR per IRF assessment was 64% (32 of 50 patients in the ITT set). The median DOR per IRF was not reached (95% CI 19.71 months, NE). The CR rate was 30% (15 of 50 patients in the ITT set), and tumour reduction (of any degree) was achieved in 93% of evaluable patients. The median DOCR per IRF was not reached (95% CI 10.61 months, NE). Response assessments were generally consistent between

IRF and investigator. Of the patients treated, 13 patients went on to receive a haematopoietic stem cell transplant.

Pooled data from studies C25006 and SG035-0004 (N=108) show an ORR per IRF of 76% (82 of 108 patients in the ITT set). The median DOR per IRF was 17.0 months (95% CI 12.62, 32.46). CR was 45% (49 of 108 patients in the ITT set) and tumour reduction (of any degree) was achieved in 96% of evaluable patients. The median DOCR per IRF was 26.3 months (95% CI 16.16, NE). Response assessments per IRF and investigator were generally consistent.

Study SGN35-006 (Retreatment study)

The efficacy of retreatment in patients who had previously responded (CR or PR) to treatment with ADCETRIS was evaluated in a phase 2, open-label, multicenter trial. Seven patients with relapsed sALCL received a starting dose of 1.8 mg/kg and one patient received a starting dose of 1.2 mg/kg of ADCETRIS administered intravenously over 30 minutes every 3 weeks. The median number of cycles was 8.5 (range, 2 to 30 cycles). Of the 8 sALCL patients, 3 were retreated twice for a total of 11 retreatment experiences. Retreatment with ADCETRIS resulted in 6 CRs (55%) and 4 PRs (36%), for an ORR of 91%. The median duration of response was 8.8 and 12.3 months in patients who achieved OR (CR+PR) and CR, respectively.

Cutaneous T-cell lymphoma

Study C25001

The efficacy and safety of ADCETRIS as a single agent was evaluated in a pivotal phase 3, open-label, randomised, multicentre study in 128 patients with histologically confirmed CD30+ CTCL. CD30 positivity was defined as ≥ 10% target lymphoid cells demonstrating membrane, cytoplasmic, and/or Golgi staining pattern based on an immunohistochemistry assay (Ventana anti-CD30 [Ber-H2]). Patients with a diagnosis of mycosis fungoides [MF] or primary cutaneous anaplastic large cell lymphoma [pcALCL] were considered eligible for the study. Patients were stratified by these disease types and randomised 1:1 to receive either ADCETRIS or the physician's choice of either methotrexate or bexarotene. Patients with pcALCL received either prior radiation therapy or at least 1 prior systemic therapy and patients with MF received at least 1 prior systemic therapy. Patients with a concurrent diagnosis of systemic ALCL, Sezary syndrome and other non-Hodgkin lymphoma (except for lymphomatoid papulosis [LyP]) were excluded from this study. Patients were treated with 1.8 mg/kg of ADCETRIS intravenously over 30 minutes every 3 weeks for up to 16 cycles or physician's choice for up to 48 weeks. The median number of cycles was approximately 12 cycles in the ADCETRIS arm. In the physician's choice arm, the median duration of treatment (number of cycles) for patients receiving bexarotene was approximately 16 weeks (5.5 cycles) and 11 weeks (3 cycles) for patients receiving methotrexate. Table 17 provides a summary of the baseline patient and disease characteristics.

Table 17: Summary of baseline patient and disease characteristics in the phase 3 CTCL Study (ITT Population)

Patient characteristics	**ADCETRIS n = 64**	**Physician's Choice (Methotrexate or Bexarotene) n = 64**
Median age (range)	62 years (22-83)	58.5 years (22-83)
Patients ≥ 65 years old n (%)	28 (44%)	24 (38%)
Gender n (%)	33M (52%)/31F (48%)	37M (58%)/27F (42%)
ECOG status n (%)		
0	43 (67)	46 (72)
1	18 (28)	16 (25)
2	3 (5)	2 (3)
Disease characteristics		
Median number of prior therapies (range)	4 (0-13)	3.5 (1-15)
Median number of skin-directed therapies (range)	1 (0-6)	1 (0-9)
Median number of systemic therapies (range)	2 (0-11)	2 (1-8)
MF, n (%)	48 (75)	49 (77)
Early (IA-IIA)	15 (31)	18 (37)
Advanced (IIB-IVB[a])	32 (67)	30 (61)
pcALCL, n (%)	16 (25)	15 (23)
Skin only	9 (56)	11 (73)
Extracutaneous disease	7 (44)	4 (27)

[a] One patient in each arm had incomplete staging data and are not included in the table.

The most common prior skin directed therapies in the ITT population were radiotherapy (64%), phototherapy (48%) and topical steroids (17%). The most common prior systemic therapies in the ITT population were chemotherapy (71%), immunotherapy (43%) and bexarotene (38%).

The primary endpoint was objective response rate that lasts at least 4 months (ORR4) (duration from first response to last response ≥ 4 months), as determined by an independent review of the Global Response Score (GRS) consisting of skin evaluations (modified severity weighted assessment tool [mSWAT] as assessed per investigator), nodal and visceral radiographic assessment, and detection of circulating Sézary cells (Olsen 2011). Table 18 includes the results for ORR4 and other key secondary endpoints.

Table 18: Efficacy results in CTCL patients treated with 1.8 mg/kg of ADCETRIS every 3 weeks (ITT population)

	ADCETRIS (n = 64)		Physician's Choice (Methotrexate or Bexarotene) n = 64
Objective Response Rate lasting at least 4 months (ORR4) per IRF			
n (%)	36 (56.3)		8 (12.5)
Percent Difference (95% CI)		43.8 (29.1, 58.4)	
p-value		< 0.001	
Complete Response (CR) per IRF			
n (%)	10 (15.6)		1 (1.6)
Percent Difference (95% CI)		14.1 (-4.0, 31.5)	
Adjusted p-value[a]		0.0046	
Progression Free Survival (PFS) per IRF			
Median (months)	16.7		3.5
Hazard Ratio		0.270	
95% CI		(0.17, 0.43)	
Adjusted p-value[a]		< 0.001	

[a] Calculated from a weighted Holm's procedure.

Pre-specified subgroup analyses of ORR4 per IRF were performed by patients' CTCL subtype, physicians' choice of treatment, baseline ECOG status, age, gender, and geographic region. The analyses showed a consistent trend towards benefit for patients who received ADCETRIS compared with patients who received physician's choice. ORR4 was 50% and 75% in the ADCETRIS arm versus 10.2% and 20% in the physician's choice arm for MF and pcALCL, respectively.

No meaningful differences in quality of life (assessed by the EuroQol five dimensions questionnaire [EQ-5D] and Functional Assessment of Cancer Therapy-General [FACT-G]) were observed between the treatment arms.

The efficacy and safety of ADCETRIS were evaluated in two additional open-label studies in 108 patients with relapsed CD30+ CTCL (including MF and pcALCL as well as SS, LyP and mixed CTCL histology), regardless of CD30 expression level. Patients were treated with ADCETRIS 1.8 mg/kg intravenously over 30 minutes every 3 weeks for up to 16 cycles. The safety and efficacy results in these studies were consistent with results in Study C25001. Overall response rates for MF were 54-66%; pcALCL, 67%; SS, 50%; LyP, 92%; and mixed CTCL histology, 82-85%.

Paediatric population

Combination therapy
C25004

The safety and anti-tumour activity of ADCETRIS were evaluated in an open-label, multicenter trial in 59 paediatric patients (6-17 years of age) with previously untreated advanced-stage classical CD30+ HL in combination with chemotherapy (doxorubicin [A], vinblastine [V] and dacarbazine [D] [AVD]). All patients had a histologically confirmed CD30-expressing disease. Fifty-nine percent of patients (n = 35) had extranodal site involvement. All 59 paediatric patients were treated on days 1 and 15 of each 28-day cycle with 48 mg/m^2 of ADCETRIS administered as an intravenous infusion over 30 minutes + doxorubicin 25 mg/m^2, vinblastine 6 mg/m^2, and dacarbazine 375 mg/m^2. The BSA-based dose of ADCETRIS was chosen to match the observed PK exposures in adults in Study C25003. The paediatric maximum tolerated dose (MTD) was not reached. The majority of patients (88%) achieved an objective response by IRF assessment at the EOT, with 76% achieving a CR. No patient died. A total of 13 patients (22%) in the safety population were reported to have received irradiation after Cycle 6.

Monotherapy
C25002

The safety, pharmacokinetics and anti-tumour activity of ADCETRIS in 36 paediatric patients (7-17 years of age) with r/r HL and sALCL (children aged 7-11 years, n = 12 and adolescents aged 12 to 17 years, n = 24) were evaluated in a phase 1/2 open-label, single-agent, multicentre dose-escalation study (C25002). Phase 1 of the study assessed the safety profile (see section 4.8), determined the paediatric maximum tolerated dose (MTD) and/or recommended phase 2 dose (RP2D), and assessed the pharmacokinetics of ADCETRIS (see section 5.2). Phase 1 included 3 r/r HL patients treated at 1.4 mg/kg and 9 patients (7 r/r HL and 2 sALCL) treated at 1.8 mg/kg. The MTD was not reached. The RP2D was determined to be 1.8 mg/kg. Across the study, a total of 16 patients with r/r HL and 17 patients with r/r sALCL, of whom 10 were in first relapse, were treated with 1.8 mg/kg of ADCETRIS. The overall response rate (ORR) per independent review facility (IRF) was analysed across both study phases at the RP2D. Of these 33 patients who received the RP2D, 32 were evaluable for response. The ORR was 47% in response-evaluable patients with r/r HL, 53% in patients with r/r sALCL and 60% in sALCL patients in first relapse. Eight HL patients and 9 sALCL patients went on to receive SCT following treatment with ADCETRIS.

5.2 Pharmacokinetic properties

Monotherapy

The pharmacokinetics of brentuximab vedotin were evaluated in phase 1 studies and in a population pharmacokinetic analysis of data from 314 patients. In all clinical trials, brentuximab vedotin was administered as an intravenous infusion.

Maximum concentrations of brentuximab vedotin ADC were typically observed at the end of infusion or the sampling timepoint closest to the end of infusion. A multiexponential decline in ADC serum concentrations was observed with a terminal half-life of approximately 4 to 6 days. Exposures were approximately dose proportional. Minimal to no accumulation of ADC was observed with multiple doses at the every 3-week schedule, consistent with the terminal half-life estimate. Typical C_{max} and AUC of ADC after a single 1.8 mg/kg in a phase 1 study was approximately 31.98 µg/ mL and 79.41 µg/ mL x day respectively.

MMAE is the major metabolite of brentuximab vedotin. Median C_{max}, AUC and T_{max} of MMAE after a single 1.8 mg/kg of the ADC in a phase 1 study was approximately 4.97 ng/ mL, 37.03 ng/ mL x day and 2.09 days respectively. MMAE exposures decreased after multiple doses of brentuximab vedotin with approximately 50% to 80% of the exposure of the first dose being observed at subsequent doses. MMAE is further metabolised mainly to an equally potent metabolite; however, its exposure is an

order of magnitude lower than that of MMAE. Thus, it is not likely to have any substantial contribution to the systemic effects of MMAE.

In the first cycle, higher MMAE exposure was associated with an absolute decrease in neutrophil count.

Combination therapy

The pharmacokinetics of ADCETRIS in combination with AVD were evaluated in a single phase 3 study in 661 patients. Population pharmacokinetic analysis indicated that the pharmacokinetics of ADCETRIS in combination with AVD were consistent to that in monotherapy.

After multiple-dose, IV infusion of 1.2 mg/kg brentuximab vedotin every two weeks, maximal serum concentrations of ADC were observed near the end of the infusion and elimination exhibited a multi-exponential decline with a $t_{1/2z}$ of approximately 4 to 5 days. Maximal plasma concentrations of MMAE were observed approximately 2 days after the end of infusion, and exhibited a mono-exponential decline with a $t_{1/2z}$ of approximately 3 to 4 days.

After multiple-dose, IV infusion of 1.2 mg/kg brentuximab vedotin every two weeks, steady-state trough concentrations of ADC and MMAE were achieved by Cycle 3. Once steady-state was achieved, the PK of ADC did not appear to change with time. ADC accumulation (as assessed by AUC_{14D} between Cycle 1 and Cycle 3) was 1.27-fold. The exposure of MMAE (as assessed by AUC_{14D} between Cycle 1 and Cycle 3) appeared to decrease with time by approximately 50%.

The pharmacokinetics of ADCETRIS in combination with CHP were evaluated in a single phase 3 study in 223 patients (SGN35-014). After multiple-dose IV infusion of 1.8 mg/kg ADCETRIS every 3 weeks, the pharmacokinetics of ADC and MMAE were similar to those of monotherapy.

Distribution

In vitro, the binding of MMAE to human serum plasma proteins ranged from 68-82%. MMAE is not likely to displace or to be displaced by highly protein-bound medicines. *In vitro*, MMAE was a substrate of P-gp and was not an inhibitor of P-gp at clinical concentrations.

In humans, the mean steady state volume of distribution was approximately 6-10 L for ADC. Based on population PK estimation the typical apparent central volume of distribution of MMAE was 35.5 L.

Metabolism

The ADC is expected to be catabolised as a protein with component amino acids recycled or eliminated.

In vivo data in animals and humans suggest that only a small fraction of MMAE released from brentuximab vedotin is metabolised. The levels of MMAE metabolites have not been measured in human plasma. At least one metabolite of MMAE has been shown to be active *in vitro.*

MMAE is a substrate of CYP3A4 and possibly CYP2D6. *In vitro* data indicate that the MMAE metabolism that occurs is primarily via oxidation by CYP3A4/5. *In vitro* studies using human liver microsomes indicate that MMAE inhibits only CYP3A4/5 at concentrations much higher than was achieved during clinical application. MMAE does not inhibit other isoforms.

MMAE did not induce any major CYP450 enzymes in primary cultures of human hepatocytes.

Elimination

The ADC is eliminated by catabolism with a typical estimated CL and half-life of 1.5 L/day and 4-6 days respectively.

The elimination of MMAE was limited by its rate of release from ADC, typical apparent CL and half-life of MMAE was 19.99 L/day and 3-4 days respectively.

An excretion study was undertaken in patients who received a dose of 1.8 mg/kg of brentuximab vedotin. Approximately 24% of the total MMAE administered as part of the ADC during a brentuximab vedotin infusion was recovered in both urine and faeces over a 1-week period. Of the recovered MMAE, approximately 72% was recovered in the faeces. A lesser amount of MMAE (28%) was excreted in the urine.

Pharmacokinetics in special populations

Population PK analysis showed that baseline serum albumin concentration was a significant covariate of MMAE clearance. The analysis indicated that MMAE clearance was 2-fold lower in patients with low serum albumin concentrations < 3.0 g/dL compared with patients with serum albumin concentrations within the normal range.

Hepatic impairment

A study evaluated the PK of brentuximab vedotin and MMAE after the administration of 1.2 mg/kg of ADCETRIS to patients with mild (Child-Pugh A; n = 1), moderate (Child-Pugh B; n = 5) and severe (Child-Pugh C; n = 1) hepatic impairment. Compared to patients with normal hepatic function, MMAE exposure increased approximately 2.3-fold (90% CI 1.27-4.12-fold) in patients with hepatic impairment.

Renal impairment

A study evaluated the PK of brentuximab vedotin and MMAE after the administration of 1.2 mg/kg of ADCETRIS to patients with mild (n = 4), moderate (n = 3) and severe (n = 3) renal impairment. Compared to patients with normal renal function, MMAE exposure increased approximately 1.9-fold (90% CI 0.85-4.21-fold) in patients with severe renal impairment (creatinine clearance < 30 mL/min). No effect was observed in patients with mild or moderate renal impairment.

Elderly

The population pharmacokinetics of brentuximab vedotin were examined from several studies, including data from 380 patients up to 87 years old (34 patients ≥ 65-< 75 and 17 patients ≥ 75 years of age). Additionally, the population pharmacokinetics of brentuximab vedotin in combination with AVD were examined, including data from 661 patients up to 82 years old (42 patients ≥ 65-< 75 and 17 patients ≥ 75 years of age). The influence of age on pharmacokinetics was investigated in each analysis and it was not a significant covariate.

Paediatric population

Monotherapy
C25002

The pharmacokinetics of brentuximab vedotin ADC and MMAE following a 30-minute intravenous infusion of BV administered at 1.4 mg/kg or 1.8 mg/kg given every 3 weeks were evaluated in a phase 1/2 clinical trial of 36 paediatric patients (7-17 years of age) with r/r HL and sALCL (children aged 7-11 years, n = 12 and adolescents aged 12 to 17 years, n = 24) (see section 5.1). The C_{max} of ADC was typically observed at the end of infusion or the sampling closest to the end of infusion. A multi-exponential decline in ADC serum concentrations was observed with a terminal half-life of approximately 4 to 5 days. Exposures were approximately dose proportional with a trend observed for lower ADC exposures at lower ages/ body weights in the study population.
Median ADC AUC in children and adolescents from this study was approx. 14% and 3% lower than in adult patients, respectively, while MMAE exposures were 53% lower and 13% higher, respectively,

than in adult patients. Median C_{max} and AUC of ADC after a single 1.8 mg/kg dose were 29.8 µg/ mL and 67.9 µg*day/ mL, respectively, in patients < 12 years of age and 34.4 µg/mL and 77.8 µg*day/mL, respectively, in patients ≥ 12 years of age. Median C_{max}, AUC, and T_{max} of MMAE after a single 1.8 mg/kg dose were 3.73 ng/mL, 17.3 ng*day/mL, and 1.92 days, respectively, in patients < 12 years of age and 6.33 ng/mL, 42.3 ng*day/mL, and 1.82 days, respectively, in patients ≥ 12 years of age. There was a trend of increased clearance of brentuximab vedotin in paediatric patients confirmed positive for ADAs. No patients aged < 12 years (0 of 11) and 2 patients aged ≥ 12 years (2 of 23) became persistently ADA positive.

Combination therapy
C25004

The pharmacokinetics of brentuximab vedotin ADC and MMAE following a 30-minute intravenous infusion of BV administered at 48 mg/m^2 every 2 weeks in combination with doxorubicin, vinblastine, and dacarbazine (AVD) were evaluated in a phase 1/2 clinical trial of 59 paediatric patients (6-17 years of age) with advanced-stage newly diagnosed CD30+ classical Hodgkin lymphoma (children aged 6-11 years, n = 11 and adolescents aged 12 to 17 years, n = 48). The C_{max} of ADC occurred in serum approximately at the end of infusion and declined in a multiexponential manner with a terminal half-life of approximately 4 days. The C_{max} of MMAE occurred in plasma approximately 2 days following BV administration with a half-life of approximately 2 days. Geometric mean C_{max} and AUC of ADC following a single 48 mg/m^2 dose were 22.5 µg/mL and 46.7 µg*day/mL, respectively. Geometric mean C_{max} and AUC of MMAE following a single 48 mg/m^2 dose were 4.9 ng/mL and 27.2 ng*day/mL, respectively. Similar ADC exposures were achieved following body surface area-based dosing of BV at 48 mg/m^2 in combination with AVD among paediatric age groups (< 12 years, 12 – 16 years and > 16 years).

5.3 Preclinical safety data

MMAE has been shown to have aneugenic properties in an *in vivo* rat bone marrow micronucleus study. These results were consistent with the pharmacological effect of MMAE on the mitotic apparatus (disruption of the microtubule network) in cells.

The effects of brentuximab vedotin on human male and female fertility have not been studied. However, results of repeat-dose toxicity studies in rats indicate the potential for brentuximab vedotin to impair male reproductive function and fertility. Testicular atrophy and degeneration were partially reversible following a 16-week treatment-free period.

Brentuximab vedotin caused embryo-foetal lethality in pregnant female rats.

In nonclinical studies, lymphoid depletion and reduced thymic weight were observed, consistent with the pharmacologic disruption of microtubules caused by MMAE derived from brentuximab vedotin.

6. PHARMACEUTICAL PARTICULARS

6.1 List of excipients

Citric acid monohydrate (for pH-adjustment)
Sodium citrate dihydrate (for pH-adjustment)
α,α-Trehalose dihydrate
Polysorbate 80

6.2 Incompatibilities

In the absence of compatibility studies, this medicinal product must not be mixed with other medicinal products except those mentioned in section 6.6.

6.3 Shelf life

4 years.

After reconstitution/dilution, from a microbiological point of view, the product should be used immediately. However, chemical and physical in-use stability has been demonstrated for 24 hours at 2 °C-8 °C.

6.4 Special precautions for storage

Store in a refrigerator (2 °C-8 °C).

Do not freeze.

Keep the vial in the original carton in order to protect from light.

For storage conditions after reconstitution and dilution of the medicinal product, see section 6.3.

6.5 Nature and contents of container

Type I glass vial with a butyl rubber stopper and an aluminium/plastic flip-off seal, containing 50 mg powder.

Pack of 1 vial.

6.6 Special precautions for disposal and other handling

General precautions

Procedures for proper handling and disposal of anticancer medicinal products should be considered.

Proper aseptic technique throughout the handling of this medicinal product should be followed.

Instructions for reconstitution

Each single use vial must be reconstituted with 10.5 mL of water for injections to a final concentration of 5 mg/ mL. Each vial contains a 10% overfill giving 55 mg of ADCETRIS per vial and a total reconstituted volume of 11 mL.

1. Direct the stream toward the wall of the vial and not directly at the cake or powder.
2. Gently swirl the vial to aid dissolution. DO NOT SHAKE.
3. The reconstituted solution in the vial is a clear to slightly opalescent, colourless solution with a final pH of 6.6.
4. The reconstituted solution should be inspected visually for any foreign particulate matter and/or discolouration. In the event of either being observed, discard the medicinal product.

Preparation of infusion solution

The appropriate amount of reconstituted ADCETRIS must be withdrawn from the vial(s) and added to an infusion bag containing sodium chloride 9 mg/ mL (0.9%) solution for injection in order to achieve a final concentration of 0.4-1.2 mg/ mL ADCETRIS. The recommended diluent volume is 150 mL. The already reconstituted ADCETRIS can also be diluted into 5% dextrose for injection or Lactated Ringer's for injection.

Gently invert the bag to mix the solution containing ADCETRIS. DO NOT SHAKE.

Any portion left in the vial, after withdrawal of the volume to be diluted, must be disposed of in accordance with local requirements.

Do not add other medicinal products to the prepared ADCETRIS infusion solution or intravenous infusion set. The infusion line should be flushed following administration with sodium chloride 9 mg/ mL (0.9%) solution for injection, 5% dextrose for injection, or Lactated Ringer's for injection.

Following dilution, infuse the ADCETRIS solution immediately at the recommended infusion rate.

Total storage time of the solution from reconstitution to infusion should not exceed 24 hours.

Determining dosage amount:

Calculation to determine the total ADCETRIS dose (mL) to be further diluted (see section 4.2):

$$\frac{\text{ADCETRIS dose (mg/kg) x patient's body weight (kg)}}{\text{Reconstituted vial concentration (5 mg/mL)}} = \text{Total ADCETRIS dose (mL) to be further diluted}$$

Note: If patient's weight is more than 100 kg, the dose calculation should use 100 kg. The maximal recommended dose is 180 mg.

Calculation to determine the total number of ADCETRIS vials needed:

$$\frac{\text{Total ADCETRIS dose (mL) to be administered}}{\text{Total volume per vial (10 mL/vial)}} = \text{Number of ADCETRIS vials needed}$$

Table 19: Sample calculations for patients receiving the recommended dose of 1.8 mg/kg, 1.2 mg/kg or 0.9 mg/kg of ADCETRIS for weights ranging from 60 kg to 120 kg[a, b]

Recommended dose	Patient weight (kg)	Total dose = patient weight multiplied by recommended dose	Total volume to be diluted[c] = total dose divided by reconstituted vial concentration [5 mg/mL]	Number of vials needed = total volume to be diluted divided by total volume per vial [10 mL/vial]
1.8 mg/kg (up to a maximum of 180 mg)	60 kg	108 mg	21.6 mL	2.16 vials
	80 kg	144 mg	28.8 mL	2.88 vials
	100 kg	180 mg	36 mL	3.6 vials
	120 kg[d]	180 mg	36 mL	3.6 vials
1.2 mg/kg (up to a maximum of 120 mg)	60 kg	72 mg	14.4 mL	1.44 vials
	80 kg	96 mg	19.2 mL	1.92 vials
	100 kg	120 mg	24 mL	2.4 vials
	120 kg[d]	120 mg	24 mL	2.4 vials
0.9 mg/kg (up to a maximum of 90 mg)	60 kg	54 mg	10.8 mL	1.08 vials
	80 kg	72 mg	14.4 mL	1.44 vials
	100 kg	90 mg	18 mL	1.8 vials
	120 kg[d]	90 mg	18 mL	1.8 vials

a. This table provides sample calculations for adult patients.
b. For paediatric patients studied in clinical trials (6-17 years of age), body surface area-based dosing was calculated as 48 mg/m^2 every two weeks in combination with AVD in a 28-day cycle or 72 mg/m^2 every three weeks as monotherapy. (See sections 5.1 and 5.2 for information on clinical studies conducted in paediatric patients.)
c. To be diluted in 150 mL of diluent and administered by intravenous infusion over 30 minutes.
d. If patient's weight is more than 100 kg, the dose calculation should use 100 kg.

Disposal

ADCETRIS is for single use only.
Any unused product or waste material should be disposed of in accordance with local requirements.

7. MARKETING AUTHORISATION HOLDER

Takeda Pharma A/S
Delta Park 45
2665 Vallensbaek Strand
Denmark
medinfoEMEA@takeda.com

8. MARKETING AUTHORISATION NUMBER

EU/1/12/794/001

9. DATE OF FIRST AUTHORISATION/RENEWAL OF THE AUTHORISATION

Date of first authorisation: 25 October 2012
Date of latest renewal: 16 September 2021

10. DATE OF REVISION OF THE TEXT

Detailed information on this medicinal product is available on the website of the European Medicines Agency http://www.ema.europa.eu

ANNEX II

A. MANUFACTURERS OF THE BIOLOGICAL ACTIVE SUBSTANCE AND MANUFACTURERS RESPONSIBLE FOR BATCH RELEASE

B. CONDITIONS OR RESTRICTIONS REGARDING SUPPLY AND USE

C. OTHER CONDITIONS AND REQUIREMENTS OF THE MARKETING AUTHORISATION

D. CONDITIONS OR RESTRICTIONS WITH REGARD TO THE SAFE AND EFFECTIVE USE OF THE MEDICINAL PRODUCT

A. MANUFACTURERS OF THE BIOLOGICAL ACTIVE SUBSTANCE AND MANUFACTURERS RESPONSIBLE FOR BATCH RELEASE

Name and address of the manufacturers of the biological active substance

Piramal Healthcare UK Ltd.
Earls Road, Grangemouth
Stirlingshire, Scotland FK3 8XG
United Kingdom

Lonza AG
Lonzastrasse
3930 Visp
Switzerland

BSP Pharmaceuticals S.p.A.
Via Appia Km 65,561
Latina Scalo (LT) 04013
Italy

Name and address of the manufacturers responsible for batch release

Takeda Austria GmbH
St. Peter-Straβe 25
A-4020 Linz
Austria

B. CONDITIONS OR RESTRICTIONS REGARDING SUPPLY AND USE

Medicinal product subject to restricted medical prescription (see Annex I: Summary of Product Characteristics, section 4.2).

C. OTHER CONDITIONS AND REQUIREMENTS OF THE MARKETING AUTHORISATION

- **Periodic safety update reports (PSURs)**

The requirements for submission of PSURs for this medicinal product are set out in the list of Union reference dates (EURD list) provided for under Article 107c(7) of Directive 2001/83/EC and any subsequent updates published on the European medicines web-portal.

D. CONDITIONS OR RESTRICTIONS WITH REGARD TO THE SAFE AND EFFECTIVE USE OF THE MEDICINAL PRODUCT

- **Risk management plan (RMP)**

The marketing authorisation holder (MAH) shall perform the required pharmacovigilance activities and interventions detailed in the agreed RMP presented in Module 1.8.2 of the marketing authorisation and any agreed subsequent updates of the RMP.

An updated RMP should be submitted:
- At the request of the European Medicines Agency;

- Whenever the risk management system is modified, especially as the result of new information being received that may lead to a significant change to the benefit/risk profile or as the result of an important (pharmacovigilance or risk minimisation) milestone being reached

ANNEX III

LABELLING AND PACKAGE LEAFLET

A. LABELLING

PARTICULARS TO APPEAR ON THE OUTER PACKAGING

OUTER CARTON

1. NAME OF THE MEDICINAL PRODUCT

ADCETRIS 50 mg powder for concentrate for solution for infusion
brentuximab vedotin

2. STATEMENT OF ACTIVE SUBSTANCE(S)

Each vial contains 50 mg of brentuximab vedotin

After reconstitution each vial contains 5 mg/ml of brentuximab vedotin

3. LIST OF EXCIPIENTS

Excipients: Citric acid monohydrate, sodium citrate dihydrate, α,α-trehalose dihydrate, polysorbate 80
See package leaflet for further information

4. PHARMACEUTICAL FORM AND CONTENTS

Powder for concentrate for solution for infusion
1 vial

5. METHOD AND ROUTE(S) OF ADMINISTRATION

For intravenous use after reconstitution and dilution
Read the package leaflet

6. SPECIAL WARNING THAT THE MEDICINAL PRODUCT MUST BE STORED OUT OF THE SIGHT AND REACH OF CHILDREN

Keep out of the sight and reach of children

7. OTHER SPECIAL WARNING(S), IF NECESSARY

8. EXPIRY DATE

EXP

9. SPECIAL STORAGE CONDITIONS

Store in a refrigerator
Do not freeze
Keep the vial in the outer carton in order to protect from light.

10. SPECIAL PRECAUTIONS FOR DISPOSAL OF UNUSED MEDICINAL PRODUCTS OR WASTE MATERIALS DERIVED FROM SUCH MEDICINAL PRODUCTS, IF APPROPRIATE

For single use only

11. NAME AND ADDRESS OF THE MARKETING AUTHORISATION HOLDER

Takeda Pharma A/S
Delta Park 45
2665 Vallensbaek Strand
Denmark

12. MARKETING AUTHORISATION NUMBER(S)

EU/1/12/794/001

13. BATCH NUMBER

Lot

14. GENERAL CLASSIFICATION FOR SUPPLY

Medicinal product subject to medical prescription

15. INSTRUCTIONS ON USE

16. INFORMATION IN BRAILLE

Justification for not including Braille accepted

17. UNIQUE IDENTIFIER – 2D BARCODE

2D barcode carrying the unique identifier included.

18. UNIQUE IDENTIFIER - HUMAN READABLE DATA

PC
SN
NN

MINIMUM PARTICULARS TO APPEAR ON SMALL IMMEDIATE PACKAGING UNITS

VIAL LABEL

1. NAME OF THE MEDICINAL PRODUCT AND ROUTE(S) OF ADMINISTRATION

ADCETRIS 50 mg powder for concentrate for solution for infusion
brentuximab vedotin
IV use

2. METHOD OF ADMINISTRATION

For intravenous use after reconstitution and dilution

3. EXPIRY DATE

EXP

4. BATCH NUMBER

Lot

5. CONTENTS BY WEIGHT, BY VOLUME OR BY UNIT

50 mg

6. OTHER

B. PACKAGE LEAFLET

Package leaflet: Information for the patient

Adcetris 50 mg powder for concentrate for solution for infusion
brentuximab vedotin

Read all of this leaflet carefully before you start using this medicine because it contains important information for you.
- Keep this leaflet. You may need to read it again.
- If you have any further questions, ask your doctor.
- If you get any side effects, talk to your doctor. This includes any possible side effects not listed in this leaflet. See section 4.

What is in this leaflet

1. What Adcetris is and what it is used for
2. What you need to know before you are given Adcetris
3. How Adcetris will be given
4. Possible side effects
5. How to store Adcetris
6. Contents of the pack and other information

1. What Adcetris is and what it is used for

Adcetris contains the active substance **brentuximab vedotin**, an anti-cancer agent, which is made up of a monoclonal antibody linked to a substance intended to kill cancer cells. This substance is delivered to cancer cells by the monoclonal antibody. A monoclonal antibody is a protein which recognises certain cancer cells.

Hodgkin lymphoma, systemic anaplastic large cell lymphoma and cutaneous T-cell lymphoma are types of cancer of the white blood cells.

Classical Hodgkin lymphoma expresses specific proteins on the cell surface that are different from non-classical Hodgkin lymphoma.

Adcetris is used to treat patients with advanced classical Hodgkin lymphoma who have not had treatment before. Adcetris will be given to you together with doxorubicin, vinblastine and dacarbazine which are other chemotherapy medicines used to treat Hodgkin lymphoma.

Adcetris is used alone to lower the likelihood of classical Hodgkin lymphoma coming back after an autologous stem cell transplant in patients with certain risk factors.

Adcetris is also used alone to treat classical Hodgkin lymphoma that has:
- come back after or not responded to an infusion of your own healthy stem cells into your body (autologous stem cell transplant), or
- come back after or never responded to at least two previous therapies, and where you cannot receive additional combination anti-cancer treatments or have an autologous stem cell transplant.

Systemic anaplastic large cell lymphoma is a type of non-Hodgkin lymphoma found in your lymph nodes and/or throughout other parts of your body.

Adcetris is used to treat patients with systemic anaplastic large cell lymphoma who have not had treatment before. Adcetris will be given to you together with cyclophosphamide, doxorubicin and prednisone which are other chemotherapy medicines used to treat these conditions.

Adcetris is also used to treat systemic anaplastic large cell lymphoma that has:
- not responded to other types of anti-cancer treatments, or
- come back after previous anti-cancer treatment.

Cutaneous T-cell lymphoma is a cancer of a certain type of white blood cell called a 'T-cell' that mainly affects the skin. Adcetris is used to treat cutaneous T-cell lymphoma where a specific type of protein is present on the cells' surface.

Adcetris is used to treat cutaneous T-cell lymphoma in patients who have previously received at least one anti-cancer medicine that travels through the bloodstream.

2. What you need to know before you are given Adcetris

Do NOT use Adcetris if you

- are allergic to brentuximab vedotin or any of the other ingredients of this medicine (listed in section 6).
- are currently using bleomycin, an anti-cancer agent.

Warnings and precautions

When you first receive this medicine and during the course of treatment, tell your doctor if you:
- have confusion, trouble thinking, memory loss, blurred or loss of vision, decreased strength, decreased control or sensation in one arm or leg, a change in the way of walking, or loss of balance, as these may be symptoms of a serious and potentially fatal brain condition known as progressive multifocal leukoencephalopathy (PML). If you have these symptoms prior to treatment with this medicine, tell your doctor immediately about any changes in these symptoms. You should also inform your partner or caregivers about your treatment, since they may notice symptoms that you are not aware of
- have severe and persistent stomach pain, with or without nausea and vomiting, as these may be symptoms of a serious and potentially fatal condition known as pancreatitis (inflammation of the pancreas)
- have new or worsening shortness of breath or cough as these may be symptoms of a serious and potentially fatal lung complication (pulmonary toxicity)
- are taking, or have previously taken, medicines which may affect your immune system, such as chemotherapy or immunosuppressive agents
- have, or think you have, an infection. Some infections may be serious and can be due to viruses, bacteria, or other causes that may be life-threatening
- experience a whistling sound during breathing (wheezing)/difficulty breathing, hives, itching, or swelling (signs of an infusion reaction). For more detailed information, see "Infusion reactions" in section 4
- have any problems with a change in the sensitivity of the skin, especially in the hands or feet, such as numbness, tingling, a burning sensation, pain, discomfort or weakness (neuropathy)
- have headaches, feel tired, experience dizziness, look pale (anaemia), or have unusual bleeding or bruising under the skin, longer than usual bleeding after your blood has been drawn, or bleeding from your gums (thrombocytopenia)
- develop chills or shivering, or feel warm; you should take your temperature as you may have a fever. A fever with a low white blood cell count may be a sign of serious infection
- experience dizziness, decreased urination, confusion, vomiting, nausea, swelling, shortness of breath, or heart rhythm disturbances (this may be a potentially life-threatening complication known as tumour lysis syndrome)
- experience flu-like symptoms followed by a painful red or purplish rash that spreads and blisters including extensive detachment of the skin that may be life-threatening (this may be a serious skin reaction known as Stevens-Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis)
- experience widespread rash, high body temperature and enlarged lymph nodes (DRESS syndrome or drug hypersensitivity syndrome)

- have new or worsening stomach pain, nausea, vomiting, constipation as these may be symptoms of a serious and potentially fatal stomach or intestinal complication (gastrointestinal complications)
- have abnormal liver test results as this may be related to a serious and potentially fatal liver injury (hepatotoxicity). Liver disease and other medical conditions that may have been present before you start taking Adcetris and some medications that you are currently taking might increase the risk of liver injury
- feel tired, have frequent urination, increased thirst, increased appetite with unintended weight loss, or irritability (hyperglycaemia)
- get a burning sensation, feel pain or tenderness at or surrounding the infusion site during the infusion, this could indicate that Adcetris has leaked outside the blood vessel. Tell your doctor or nurse immediately. If Adcetris has leaked outside the blood vessel, skin redness, pain, discolouration, swelling, blistering, peeling, or infection of deeper layers of your skin (cellulitis) at or surrounding the infusion site can occur within days or weeks after the infusion.
- have kidney or liver problems

Your doctor will perform regular blood tests to make sure that it is safe for you to receive this medicine.

Other medicines and Adcetris

Tell your doctor if you are taking any other medicines, if you have taken any recently, or if you start taking new ones. This includes herbal medicines and other medicines you can obtain without a prescription.

Pregnancy, breast-feeding and fertility

You and your partner must use two methods of effective contraception during your treatment with this medicine. Women must continue using contraception for 6 months following the last dose of Adcetris.

You should not use this medicine if you are pregnant unless you and your doctor decide that the benefit to you outweighs the potential risk to the unborn baby.

It is important to tell your doctor before and during treatment if you are pregnant, think you may be pregnant, or are planning to get pregnant.

If you are breast-feeding, you should discuss with your doctor whether you should receive this medicine.

Men being treated with this medicine are advised to have sperm samples frozen and stored before treatment. Men are advised not to father a child during treatment with this medicine and for up to 6 months following the last dose of this medicine.

Driving and using machines

Your treatment may influence your ability to drive or operate machines. If you feel unwell during treatment then do not drive or operate machines.

Adcetris contains sodium

This medicine contains 13.2 mg sodium (main component of cooking/table salt) in each vial. This is equivalent to 0.7% of the recommended maximum daily dietary intake of sodium for an adult.

3. How Adcetris will be given

If you have any questions on the use of this medicine, ask the doctor or nurse who is giving you the infusion.

Dose and frequency

The dose of this medicine depends on your body weight.

- The usual dose of Adcetris given in combination with doxorubicin, vinblastine and dacarbazine is 1.2 mg/kg given every 2 weeks for 6 months.

- The usual dose of Adcetris given in combination with cyclophosphamide, doxorubicin and prednisone is 1.8 mg/kg given every 3 weeks for approximately 4-6 months.

See the package leaflets for these medicines given in combination with Adcetris for additional information on their use and effects. After the first dose of Adcetris in combination with chemotherapy, your doctor may also give you a medicine that will help prevent development or reduce the severity of neutropenia (decrease of white blood cell count) which can increase the risk of infection. Tell your doctor if you have kidney or liver problems as your doctor may lower your starting dose or may not recommend Adcetris.

- The usual dose of Adcetris given alone is 1.8 mg/kg, given once every 3 weeks for no more than one year. Your doctor may lower your starting dose to 1.2 mg/kg if you have kidney or liver problems.

Adcetris is to be given to adults only. It is not for use in children.

How Adcetris is given

This medicine is given to you into a vein (intravenously) as an infusion. It is given by your doctor or nurse over 30 minutes. Your doctor or nurse will also monitor you during and after the infusion.

If you have any other questions on the use of this medicine, ask your doctor.

4. Possible side effects

Like all medicines, this medicine may cause side effects, although not everybody gets them.

Infusion reactions

Medicines of this type (monoclonal antibodies) can cause infusion reactions such as:
- a rash
- shortness of breath
- difficulty breathing
- cough
- a tight chest
- fever
- back pain
- chills
- headache
- feeling sick (nausea) or being sick (vomiting).

Infusion reactions to this medicine may affect more than 1 in 10 people.

In general, these types of reactions occur within minutes to several hours following completion of the infusion. However, they may develop more than several hours after completion of the infusion but this is uncommon. These infusion reactions can be serious or even fatal (known as an anaphylactic reaction). It is not known how frequently infusion-related reactions to this medicine are serious or fatal.

You may be given other medicines such as
- anti-histamines, corticosteroids or paracetamol

to help reduce any of the reactions above if you have already experienced these when receiving this type of medicine.

If you think you have previously had a similar reaction, tell your doctor BEFORE you are given this medicine.
If you develop infusion reactions (as stated previously), your doctor may stop giving this medicine and start support treatment.
If your infusion is restarted, your doctor may increase the time over which your infusion is given so that you may be able to tolerate it better.

Tell your doctor straight away if you notice any of the following symptoms because some of them may be signs of a serious or possibly fatal condition:
- progressive multifocal leukoencephalopathy (PML) symptoms such as confusion, trouble thinking, memory loss, blurred or loss of vision, decreased strength, decreased control or sensation in one arm or leg, a change in the way of walking, or loss of balance (for more detailed information, see section 2) (affects less than 1 in 100 people)
- symptoms of inflammation of the pancreas (pancreatitis) such as severe and persistent stomach pain, with or without nausea and vomiting (may affect up to 1 in 100 people).
- shortness of breath or cough (may affect more than 1 in 10 people)
- flu-like symptoms followed by a painful red or purplish rash that spreads and blisters including extensive detachment of the skin (may affect up to 1 in 100 people)
- a change in feeling or sensitivity, especially in the skin, numbness, tingling, discomfort, a burning sensation, weakness, or pain in the hands or feet (neuropathy; may affect more than 1 in 10 people)
- a feeling of weakness (may affect more than 1 in 10 people)
- constipation (may affect more than 1 in 10 people)
- diarrhoea, vomiting (may affect more than 1 in 10 people)
- chills or shivering (may affect up to 1 in 10 people)
- feeling tired, frequent urination, increased thirst, increased appetite with unintended weight loss, and irritability (these may be signs of hyperglycaemia, which may affect up to 1 in 10 people)
- unusual bleeding or bruising under the skin, longer than usual bleeding after your blood has been drawn, or bleeding from your gums (these may be signs of thrombocyopenia which may affect up to 1 in 10 people)
- headaches, experience dizziness, look pale (these may be signs of anaemia, which may affect more than 1 in 10 people)
- widespread rash, high body temperature and enlarged lymph nodes (DRESS syndrome or drug hypersensitivity syndrome) (frequency cannot be estimated from the available data)

You may experience the following side effects:

The following side effects have been reported with Adcetris alone:

Very common side effects (may affect more than 1 in 10 people)
- decreased level of white blood cells
- upper respiratory tract infection
- decrease in weight
- infection

- nausea
- abdominal pain
- itching
- muscle pain
- joint pain or painful, swollen joints

Common side effects (may affect up to 1 in 10 people)
- pneumonia
- sore, creamy-yellow, raised patches in the mouth (thrush)
- decreased level of blood platelets
- dizziness
- blisters which may crust or scab
- increased level of blood sugar
- increased liver enzyme levels
- unusual hair loss or thinning

Uncommon side effects (may affect up to 1 in 100 people)
- Tumour lysis syndrome – a potentially life-threatening condition in which you may experience dizziness, decreased urination, confusion, vomiting, nausea, swelling, shortness of breath, or heart rhythm disturbances.
- new or recurring cytomegalovirus (CMV) infection
- an infection in the blood (sepsis) and/or septic shock (a life-threatening form of sepsis)
- Stevens-Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis - a rare, serious disorder in which you may experience flu-like symptoms followed by a painful red or purplish rash that spreads and blisters including extensive detachment of the skin
- decreased level of white blood cells with a fever
- damage to the nerves and nerve coverings (demyelinating polyneuropathy)

Not known side effects (frequency cannot be estimated from the available data)
- Leaking of drug out of the vein into surrounding tissues (also called extravasation). Extravasation may result in skin redness, pain, discolouration,swelling, blistering, peeling, or infection of the deeper layers of the skin (cellulitis) at or surrounding the infusion site.

The following side effects have been reported with Adcetris in combination with chemotherapy medicines:

Very common side effects (may affect more than 1 in 10 people)
- decreased level of white blood cells
- decreased level of white blood cells with a fever
- upper respiratory tract infection
- decrease in weight
- infection
- nausea
- abdominal pain
- unusual hair loss or thinning
- muscle pain
- joint pain or painful, swollen joints
- dizziness
- decreased appetite
- not being able to sleep
- bone pain
- blisters which may crust or scab

Common side effects (may affect up to 1 in 10 people)
- an infection in the blood (sepsis) and/or septic shock (a life-threatening form of sepsis); pneumonia
- sore or inflammation in the mouth

- sore, creamy-yellow, raised patches in the mouth (thrush)
- decreased level of blood platelets
- itching
- increased level of blood sugar
- increased liver enzyme levels

Uncommon side effects (may affect up to 1 in 100 people)
- Tumour lysis syndrome – a potentially life-threatening condition in which you may experience dizziness, decreased urination, confusion, vomiting, nausea, swelling, shortness of breath, or heart rhythm disturbances
- Stevens-Johnson syndrome - a rare, serious disorder in which you may experience flu-like symptoms followed by a painful red or purplish rash that spreads and blisters including extensive detachment of the skin
- new or recurring cytomegalovirus (CMV) infection

If you are an older patient (≥ 65 years of age) you may experience serious adverse events more frequently.

Reporting of side effects

If you get any side effects, talk to your doctor. This includes any possible side effects not listed in this leaflet. You can also report side effects directly via the national reporting system listed in Appendix V. By reporting side effects you can help provide more information on the safety of this medicine.

5. How to store Adcetris

Keep this medicine out of the sight and reach of children.

Do not use this medicine after the expiry date which is stated on the vial label and the carton after EXP. The expiry date refers to the last day of that month.

Unopened vial: Store in a refrigerator (2 °C-8 °C). Do not freeze.
Keep the vial in the original carton in order to protect from light.

Reconstituted/diluted solution: Use immediately or store in a refrigerator (2 °C-8 °C) and use within 24 hours.

Do not use this medicine if you notice any particulate matter or discolouration prior to administration.

Do not throw away any medicines via wastewater or household waste. The doctor or nurse will dispose of this medicine. These measures will help protect the environment.

6. Contents of the pack and other information

What Adcetris contains

- The active substance is brentuximab vedotin. Each vial contains 50 mg of brentuximab vedotin. After reconstitution each mL of solution contains 5 mg of Adcetris.
- The other ingredients are citric acid monohydrate, sodium citrate dihydrate, α,α-trehalose dihydrate, and polysorbate 80 See section 2 for further information about sodium.

What Adcetris looks like and contents of the pack

Adcetris is a white to off-white cake or powder for concentrate for solution for infusion provided in a glass vial.

Each pack of Adcetris consists of one vial.

Marketing Authorisation Holder

Takeda Pharma A/S
Delta Park 45
2665 Vallensbaek Strand
Denmark

Manufacturer

Takeda Austria GmbH
St. Peter-Straβe 25
A-4020 Linz
Austria

For any information about this medicine, please contact the local representative of the Marketing Authorisation Holder:

België/Belgique/Belgien
Takeda Belgium NV
Tél/Tel: +32 2 464 06 11
medinfoEMEA@takeda.com

България
Такеда България ЕООД
Тел.: + 359 2 958 27 36
medinfoEMEA@takeda.com

Česká republika
Takeda Pharmaceuticals Czech Republic s.r.o.
Tel: +420 234 722 722
medinfoEMEA@takeda.com

Danmark
Takeda Pharma A/S
Tlf: +45 46 77 10 10
medinfoEMEA@takeda.com

Deutschland
Takeda GmbH
Tel: +49 (0)800 825 3325
medinfoEMEA@takeda.com

Eesti
Takeda Pharma AS
Tel: +372 6177 669
medinfoEMEA@takeda.com

Lietuva
Takeda, UAB
Tel: +370 521 09 070
medinfoEMEA@takeda.com

Luxembourg/Luxemburg
Takeda Belgium NV
Tél/Tel: +32 2 464 06 11
medinfoEMEA@takeda.com

Magyarország
Takeda Pharma Kft.
Tel: +36 1 270 7030
medinfoEMEA@takeda.com

Malta
Drugsales Ltd
Tel: +356 21419070
safety@drugsalesltd.com

Nederland
Takeda Nederland B.V.
Tel: +31 20 203 5492
medinfoEMEA@takeda.com

Norge
Takeda AS
Tlf: +47 800 800 30
medinfoEMEA@takeda.com

Ελλάδα
Takeda ΕΛΛΑΣ Α.Ε.
Τηλ: +30 210 6387800
medinfoEMEA@takeda.com

España
Takeda Farmacéutica España S.A.
Tel: +34 917 90 42 22
medinfoEMEA@takeda.com

France
Takeda France SAS
Tél: + 33 1 40 67 33 00
medinfoEMEA@takeda.com

Hrvatska
Takeda Pharmaceuticals Croatia d.o.o.
Tel: +385 1 377 88 96
medinfoEMEA@takeda.com

Ireland
Takeda Products Ireland Ltd
Tel: 1800 937 970
medinfoEMEA@takeda.com

Ísland
Vistor hf.
Sími: +354 535 7000
medinfoEMEA@takeda.com

Italia
Takeda Italia S.p.A.
Tel: +39 06 502601
medinfoEMEA@takeda.com

Κύπρος
A. Potamitis Medicare Ltd
Τηλ: +357 22583333
a.potamitismedicare@cytanet.com.cy

Latvija
Takeda Latvia SIA
Tel: +371 67840082
medinfoEMEA@takeda.com

Österreich
Takeda Pharma Ges.m.b.H.
Tel: +43 (0) 800-20 80 50
medinfoEMEA@takeda.com

Polska
Takeda Pharma Sp. z o.o.
Tel.: +48223062447
medinfoEMEA@takeda.com

Portugal
Takeda Farmacêuticos Portugal, Lda.
Tel: + 351 21 120 1457
medinfoEMEA@takeda.com

România
Takeda Pharmaceuticals SRL
Tel: +40 21 335 03 91
medinfoEMEA@takeda.com

Slovenija
Takeda Pharmaceuticals farmacevtska družba d.o.o.
Tel: + 386 (0) 59 082 480
medinfoEMEA@takeda.com

Slovenská republika
Takeda Pharmaceuticals Slovakia s.r.o.
Tel: +421 (2) 20 602 600
medinfoEMEA@takeda.com

Suomi/Finland
Takeda Oy
Puh/Tel: 0800 774 051
medinfoEMEA@takeda.com

Sverige
Takeda Pharma AB
Tel: 020 795 079
medinfoEMEA@takeda.com

United Kingdom (Northern Ireland)
Takeda UK Ltd
Tel: +44 (0) 2830 640 902
medinfoEMEA@takeda.com

This leaflet was last revised in

Detailed information on this medicine is available on the European Medicines Agency website: http://www.ema.europa.eu/

The following information is intended for healthcare professionals only:

Traceability

In order to improve the traceability of biological medicinal products, the name and the batch number of the administered product should be clearly recorded.

Disposal

Adcetris is for single use only.

Any unused product or waste material should be disposed of in accordance with local requirements.

Instructions for reconstitution

Each single use vial must be reconstituted with 10.5 mL of water for injections to a final concentration of 5 mg/mL. Each vial contains a 10% overfill giving 55 mg of Adcetris per vial and a total reconstituted volume of 11 mL.

1. Direct the stream toward the wall of the vial and not directly at the cake or powder.
2. Gently swirl the vial to aid dissolution. DO NOT SHAKE.
3. The reconstituted solution in the vial is a clear to slightly opalescent, colourless solution with a final pH of 6.6.
4. The reconstituted solution should be inspected visually for any foreign particulate matter and/or discolouration. In the event of either being observed, discard the medicinal product.

Preparation of Infusion Solution

The appropriate amount of reconstituted Adcetris must be withdrawn from the vial(s) and added to an infusion bag containing sodium chloride 9 mg/mL (0.9%) solution for injection in order to achieve a final concentration of 0.4-1.2 mg/mL Adcetris. The recommended diluent volume is 150 mL. The already reconstituted Adcetris can also be diluted into 5% dextrose for injection or Lactated Ringer's for injection.

Gently invert the bag to mix the solution containing Adcetris. DO NOT SHAKE.

Any portion left in the vial, after withdrawal of the volume to be diluted, must be disposed of in accordance with local requirements.

Do not add other medicinal products to the prepared Adcetris infusion solution or intravenous infusion set. The infusion line should be flushed following administration with sodium chloride 9 mg/mL (0.9%) solution for injection, 5% dextrose for injection, or Lactated Ringer's for injection.

Following dilution, infuse the Adcetris solution immediately at the recommended infusion rate.

Total storage time of the solution from reconstitution to infusion should not exceed 24 hours.

欧州製品概要（和訳）

1.　医薬品の名称

ADCETRIS 点滴静注用 50 mg　凍結乾燥剤

2.　組成・性状

1 バイアル中にはブレンツキシマブ　ベドチン 50 mg を含有する。

溶解（6.6 項を参照）後の液は、ブレンツキシマブ　ベドチン濃度 5 mg/mL となる。

ADCETRIS（以下、本剤）は、CD30 を標的とするモノクローナル抗体〔遺伝子組換え技術によりチャイニーズハムスター卵巣細胞内で産生される免疫グロブリン G1（IgG1）型の組換えキメラ抗体〕を微小管阻害剤のモノメチル　アウリスタチン E（MMAE）と共有結合で連結させた抗体薬物複合体である。

添加剤：

1 バイアル中には約 13.2 mg のナトリウムを含有する。

添加剤の一覧は、6.1 項を参照のこと。

3.　剤形

本剤は、点滴静注用に用時溶解して使用する粉末である。

本剤は、白色～灰白色の塊又は粉末である。

4.　臨床的な記載事項

4.1　効能・効果

ホジキンリンパ腫

本剤は、ドキソルビシン（A）、ビンブラスチン（V）及びダカルバジン（D）（AVD）との併用において、未治療の CD30 陽性 IV 期ホジキンリンパ腫（HL）の成人患者を適応とする（4.2 項及び 5.1 項を参照）。

本剤は、自家造血幹細胞移植（ASCT）後の再発又は進行の高リスクの CD30 陽性 HL の成人患者の治療を適応とする（5.1 項を参照）。

本剤は、以下の条件を満たす再発又は難治性の CD30 陽性ホジキンリンパ腫の成人患者の治療を適応とする：

1. ASCT 後　又は
2. ASCT や多剤併用化学療法が適応とならない場合には少なくとも 2 回の治療を施行後

全身性未分化大細胞リンパ腫

本剤は、シクロホスファミド（C）、ドキソルビシン（H）及びプレドニゾン（P）（CHP）と併用し未治療の全身性未分化大細胞リンパ腫（sALCL）の成人患者の治療を適応とする（5.1 項を参照）。

本剤は、再発又は難治性の sALCL の成人患者の治療を適応とする。

皮膚 T 細胞リンパ腫

本剤は、少なくとも 1 回の全身療法歴のある CD30 陽性皮膚 T 細胞性リンパ腫（CTCL）の成人患者の治療を適応とする（5.1 項を参照）。

4.2　用法・用量

本剤は、抗悪性腫瘍剤の使用に十分な経験を持つ医師の管理下で投与すること。

用量

未治療の HL

通常、化学療法〔ドキソルビシン、ビンブラスチン及びダカルバジン（AVD）〕と併用の上、28 日サイクルの Day 1 及び Day 15 に 1.2 mg/kg（体重）を 30 分かけて点滴静注し、これを 6 サイクル実施する（5.1 項を参照）。

併用療法を受ける未治療の HL を有するすべての成人患者に対して、初回投与時から増殖因子製剤（G　CSF）による一次予防を開始することが推奨される（4.4 項を参照）。

未治療の HL 患者において本剤と併用する化学療法薬剤の製品概要（SmPC）を参照すること。

再発又は進行の高リスクの HL

通常、3 週間に 1 回 1.8 mg/kg を 30 分かけて点滴静注する。

本剤による治療は、臨床的判断に基づいて ASCT からの回復後に開始すること。これらの患者には、16 サイクルまで投与を継続すること（5.1 項を参照）。

再発性又は難治性の HL

通常、3 週間に 1 回 1.8 mg/kg を 30 分かけて点滴静注する。

過去に本剤による治療が奏効した患者の再治療に用いる推奨開始用量は 1.8 mg/kg で、3 週間に 1 回 30 分かけて点滴静注する。或いは、最後に忍容性を示した用量で治療を開始することができる（5.1 項を参照）。

病勢の進行又は許容できない毒性が確認されるまで投与を継続すること（4.4 項を参照）。

SD 以上の効果が得られた患者には 8 サイクル以上、最大 16 サイクル（約 1 年間）まで投与を継続すること（5.1 項を参照）。

未治療の sALCL

化学療法〔シクロホスファミド（C）、ドキソルビシン（H）及びプレドニゾン（P）（CHP）〕と併用するときの本剤の推奨用量は 1.8 mg/kg で、3 週間に 1 回 30 分かけて点滴静注し、これを 6～8 サイクル実施する（5.1 項を参照）。

併用療法を受ける未治療の sALCL を有するすべての成人患者に対して、初回投与時から G-CSF による一次予防を開始することが推奨される（4.4 項を参照）。

未治療の sALCL 患者に本剤との併用療法を行う場合は、本剤と併用する薬剤の製品概要を参照すること。

再発性又は難治性の sALCL

通常、3 週間に 1 回 1.8 mg/kg を 30 分かけて点滴静注する。

過去に本剤による治療が奏効した患者の再治療に用いる推奨開始用量は 1.8 mg/kg で、3 週間に 1 回 30 分かけて点滴静注する。或いは、最後に忍容性を示した用量で治療を開始することができる（5.1 項を参照）。

病勢の進行又は許容できない毒性が確認されるまで投与を継続すること（4.4 項を参照）。

SD 以上の効果が得られた患者には、8 サイクル以上、最大 16 サイクル（約 1 年間）まで投与を継続すること（5.1 項を参照）。

CTCL

通常、3 週間に 1 回 1.8 mg/kg を 30 分かけて点滴静注する。

CTCL 患者には、16 サイクルまで投与を継続すること（5.1 項を参照）。

一般

患者の体重が 100 kg を超える場合は、100 kg として計算すること（6.6 項を参照）。

本剤投与前には全血球算定を実施すること（4.4 項を参照）。

投与中及び投与後は患者の状態を注意深く観察すること（4.4 項を参照）。

用量の調整

好中球減少症

治療中に好中球減少症が発現した場合は、休薬すること。単剤療法及び併用療法での推奨する用量調節の方法は表 1 及び表 2 を参照のこと（4.4 項も参照）。

表 1：好中球減少症の発現時に推奨される用量調節（単剤療法）

好中球減少症の重症度 （徴候及び症状［CTCAE [a] の記載の要約］）	用法・用量の調節
グレード 1（＜LLN－1500/mm^3／ LLN－1.5 × 10^9/L）又は グレード 2（＜1500/mm^3－1000/mm^3／ ＜1.5 × 10^9/L－1.0 × 10^9/L）	同一用法・用量で投与を継続する。
グレード 3（＜1000/mm^3－500/mm^3／ ＜1.0 × 10^9/L－0.5 × 10^9/L）又は グレード 4（＜500/mm^3 未満／ ＜0.5 × 10^9/L 未満）	ベースライン又はグレード 2 以下に回復するまで休薬する。回復後は、同一用法・用量で投与を再開する [b]。グレード 3 又はグレード 4 の好中球減少症を発現した後のサイクルでは、G-CSF 又は GM-CSF の投与を考慮すること。

[a] 重症度分類は米国国立癌研究所（NCI）の有害事象共通用語規準（CTCAE）第 3.0 版に基づく。「好中球／顆粒球」を参照のこと。LLN：正常下限値

[b] グレード 3 又はグレード 4 のリンパ球減少症を発現した患者については、投与を中断することなく本治療を継続することができる。

表 2：好中球減少症の発現時に推奨される用量調節（併用療法）

好中球減少症の重症度 （徴候及び症状［CTCAE [a] の記載の要約］）	用法・用量の調節
グレード 1（＜LLN－1500/mm^3／ ＜LLN－1.5 × 10^9/L）又は グレード 2（＜1500/mm^3－1000/mm^3／ ＜1.5 × 10^9/L－1.0 × 10^9/L） グレード 3（＜1000/mm^3－500/mm^3／ ＜1.0 × 10^9/L－0.5 × 10^9/L）又は グレード 4（500/mm^3 未満／0.5 × 10^9/L 未満）	併用療法を受けるすべての成人患者に対して、初回投与時から G-CSF による一次予防を開始することを推奨する。同一用法・用量で投与を継続する。

[a] 重症度分類は米国国立癌研究所（NCI）の有害事象共通用語規準（CTCAE）第 4.03 版に基づく。「好中球／顆粒球」を参照のこと。LLN：正常下限値

末梢性ニューロパチー

治療中に末梢性感覚ニューロパチー又は末梢性運動ニューロパチーが発現又は増悪した場合は、単剤療法及び併用療法においてそれぞれ表 3 及び表 4 を参照して適切に用量調節すること（4.4 項を参照）。

表 3：末梢性感覚又は運動ニューロパチーの発現又は増悪時に推奨される用量調節（単剤療法）

末梢性感覚又は運動ニューロパチーの重症度 （徴候及び症状［CTCAE[a] の記載の要約］）	用法・用量の調節
グレード 1（知覚異常及び／又は反射消失、機能障害はない）	同一用法・用量で投与を継続する。
グレード 2（機能障害はあるが、日常生活に支障はない）	毒性がグレード 1 以下又はベースライン時の状態に回復するまで休薬した後、1.2 mg/kg（最大 120 mg）まで減量して 3 週間に 1 回投与を再開する。
グレード 3（日常生活に支障がある）	毒性がグレード 1 以下又はベースライン時の状態に回復するまで休薬した後、1.2 mg/kg（最大 120 mg）まで減量して 3 週間に 1 回投与を再開する。
グレード 4（障害をきたす感覚ニューロパチー又は生命を脅かす又は麻痺に至る運動ニューロパチー）	投与を中止する。

[a] 重症度分類は米国国立癌研究所（NCI）の有害事象共通用語規準（CTCAE）第 3.0 版に基づく。神経障害：運動性、神経障害：感覚性及び神経障害による疼痛を参照のこと。

表 4：末梢性感覚又は運動ニューロパチーの発現又は増悪時に推奨される用量調節（併用療法）

	AVD との併用療法	**CHP との併用療法**
末梢性感覚又は運動ニューロパチーの重症度（徴候及び症状［CTCAE[a]の記載の要約］）	**用法・用量の調節**	**用法・用量の調節**
グレード 1（知覚異常及び／又は反射消失、機能障害はない）	同一用法・用量で投与を継続する。	同一用法・用量で投与を継続する。
グレード 2（機能障害はあるが、日常生活に支障はない）	0.9 mg/kg（最大 90 mg）まで減量して 2 週間に 1 回投与する。	感覚ニューロパチー：同一用法・用量で投与を継続する。 運動ニューロパチー：1.2 mg/kg（最大 120 mg）まで減量して 3 週間に 1 回投与する。
グレード 3（日常生活に支障がある）	毒性がグレード 2 以下の状態に回復するまで本剤を休薬した後、0.9 mg/kg（最大 90 mg/kg）まで減量して 2 週間に 1 回投与を再開する。	感覚ニューロパチー：1.2 mg/kg（最大 120 mg）まで減量して 3 週間に 1 回投与する。 運動ニューロパチー：投与を中止する
グレード 4（障害をきたす感覚ニューロパチー又は生命を脅かす又は麻痺に至る運動ニューロパチー）	投与を中止する。	投与を中止する。

[a] 重症度分類は米国国立癌研究所（NCI）の有害事象共通用語規準（CTCAE）第 4.03 版に基づく。神経障害:運動性、神経障害:感覚性及び神経障害による疼痛を参照のこと。

特別な患者集団

腎障害及び肝障害

併用療法

腎障害を有する患者に対しては、有害事象について十分に観察すること。血清クレアチニンが 2.0 mg/dL 以上、及び／又は算出したクレアチニン・クリアランスが 40 mL/分以下の腎障害を有する患者を対象とした本剤と化学療法の併用に関する臨床試験は実施されていない。重度の腎障害を有する患者においては本剤と化学療法の併用を避けること。

肝障害を有する患者に対しては、有害事象について十分に観察すること。軽度の肝障害を有する患者が AVD と併用投与する場合の本剤の推奨開始用量は 0.9 mg/kg で、2 週間に 1 回 30 分かけて点滴静注する。軽度の肝障害を有する患者が CHP と併用投与する場合の本剤の推奨開始用量は 1.2 mg/kg で、3 週間に 1 回 30 分かけて点滴静注する。総ビリルビンが正常上限値（ULN）の 1.5 倍を超える（ジルベール症候群が原因の場合を除く）、又はアスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ（AST）若しくはアラニンアミノトランスフェラーゼ（ALT）が ULN の 3 倍を超える、若しくはこれらの値の上昇が肝臓内の HL の存在によって合理的に説明さ

れる場合はULNの5倍を超える肝障害を有する患者を対象とした本剤と化学療法の併用に関する臨床試験は実施されていない。中等度及び重度の肝障害を有する患者においては本剤と化学療法の併用を避けること。

単剤療法

重度の腎障害を有する患者における推奨開始用量は1.2 mg/kgで､3週間に1回30分かけて点滴静注する。腎障害を有する患者に対しては、有害事象について十分に観察すること（5.2項を参照）。

肝障害を有する患者における推奨開始用量は1.2 mg/kgで､3週間に1回30分かけて点滴静注する。肝障害を有する患者に対しては、有害事象について十分に観察すること（5.2項を参照）。

高齢者

65歳以上の患者に推奨される用量調節は成人と同じである。現在入手可能なデータを4.8項、5.1項、及び5.2項に記載する。

小児

18歳未満の小児患者に対する本剤の安全性及び有効性は確立していない。現在入手可能なデータを4.8項、5.1項、及び5.2項に記載するが、用量の推奨はできない。

投与方法

本剤は、推奨用量を30分かけて点滴静注する。

本剤の溶解及び希釈方法は、6.6項を参照のこと。

本剤を急速静注又はボーラス投与してはならない。本剤の投与は専用の静脈ラインから行う必要があり、他剤と混合させてはならない（6.2項を参照）。

4.3　禁忌

本剤の成分（有効成分又は6.1項に示した添加剤）に対し過敏症のある患者

ブレオマイシンと本剤の併用（肺毒性を発現するおそれがあるため）（4.5項を参照）

4.4　警告及び使用上の注意

進行性多巣性白質脳症

本剤の投与を受けた患者では、JCウイルス（JCV）の再活性化により進行性多巣性白質脳症（PML）を発症し死亡に至る可能性がある。複数の化学療法による治療後に本剤の投与を受けた患者でPMLの発現が報告されている。PMLは、潜伏感染していたJCVが再活性化することにより発症するまれな中枢神経系の脱髄性疾患であり、死亡に至ることが多い。

PMLが疑われるような神経学的、認知的又は行動的徴候／症状の発現又は増悪について、患者の状態を注意深く観察すること。PMLが疑われる症例では、本剤の投与を中断すること。推奨されるPMLの診断としては、神経科医による診察、ガドリニウム造影剤を使用した脳MRI、ポリメラーゼ連鎖反応（PCR）法によりJCV DNAを検出する脳脊髄液検査、脳生検によるJCVの検出などがある。PCR法においてJCVが陰性であってもPMLは除外されない。他の診断によって確認できなければ、さらなる経過観察及び診断が必要となる場合がある。PMLの確定診断が得られた場合は、本剤の投与を中止し、以降、再投与しないこと。

本剤を使用する医師は、PMLを示唆する症状のうち患者が気づかない可能性のあるもの（認知症状、神経症状、精神症状等）に対して特に注意を払うこと。

膵炎

本剤の投与を受けた患者において急性膵炎が認められており、死亡が報告されている。

急性膵炎が疑われるような腹痛の発現又は増悪について、患者の状態を注意深く観察すること。患者の評価として診察、血清アミラーゼ及び血清リパーゼの臨床検査並びに超音波検査やその他の診断法等による腹部画像検査が挙げられる。急性膵炎が疑われる症例では、本剤の投与を中断すること。急性膵炎の確定診断が得られた場合は、本剤の投与を中止すること。

肺毒性

本剤の投与を受けた患者において、肺臓炎、間質性肺疾患及び急性呼吸窮迫症候群（ARDS）等の肺毒性の症例（死亡を含む）が報告されている。本剤との因果関係は明らかではないが、肺毒性のリスクを否定することはできない。肺症状（咳嗽、呼吸困難等）が発現又は増悪した場合、迅速な診断的評価を実施し、適切な治療を行うこと。評価中及び症状が改善するまで本剤の中断を検討すること。

重篤な感染症及び日和見感染症

本剤の投与を受けた患者において、肺炎、ブドウ球菌性菌血症、敗血症／敗血症性ショック（死亡を含む）及び帯状疱疹などの重篤な感染症、サイトメガロウイルス（CMV）（再活性化）、及びニューモシスチス・イロベチイ肺炎や口腔カンジダ症などの日和見感染症が報告されている。本剤による治療中は、重篤な感染症及び日和見感染症の発現について患者の状態を注意深く観察すること。

注入に伴う反応

即時型及び遅延型の注入に伴う反応（IRR）ならびにアナフィラキシー反応が報告されている。

本剤の投与中及び投与後は患者の状態を注意深く観察すること。アナフィラキシー反応が発現した場合は、直ちに本剤の投与を中止し、適切な処置を行い、以降、再投与しないこと。

IRR が発現した場合は、投与を中断し、適切な処置を行うこと。症状の消失後は、注入速度を落とした上で投与を再開してもよい。IRR を発現した患者に、その後本剤を投与する場合は、アセトアミノフェン、抗ヒスタミン剤、ステロイド剤などの前投薬を実施すること。

本剤に対する抗体が発現している患者では、IRR の発現頻度及び重症度が高くなる（4.8 項を参照）。

腫瘍崩壊症候群

本剤投与による腫瘍崩壊症候群（TLS）が報告されている。腫瘍の増殖が速く腫瘍量が多い患者では、腫瘍崩壊症候群のリスクが高いため、状態を注意深く観察し、積極的な水分補給、腎機能のモニタリング、電解質異常の補正、尿酸降下療法及び支持療法などで適切な処置を行うこと。

末梢性ニューロパチー

本剤の投与により末梢性ニューロパチー（感覚及び運動の両方）が発現することがある。本剤による末梢性ニューロパチーは通常、本剤の累積的な曝露による作用であり、多くの場合可逆的である。臨床試験において、患者の大半で症状の消失又は改善が認められた（4.8 項を参照）。感覚鈍麻、知覚過敏、錯感覚、不快感、灼熱感、神経障害性疼痛、脱力などのニューロパチー症状について、患者の状態を観察すること。末梢性ニューロパチーが新たに発現又

は増悪した患者には、本剤の休薬及び用量減量又は投与中止が必要となる場合がある（4.2項を参照）。

血液毒性

本剤の投与により、グレード3又はグレード4の貧血、血小板減少症、持続する（1週間以上）グレード3又はグレード4の好中球減少症が発現することがある。本剤の各投与前には全血球算定を実施すること。グレード3又はグレード4の好中球減少症が発現した場合は、4.2項を参照して対処すること。

発熱性好中球減少症

本剤の投与を受けた患者において、発熱性好中球減少症〔臨床的又は微生物学的に感染が確認されない感染巣不明の発熱がみられ、好中球数が 1.0×10^9/L未満、体温が38.5℃以上（CTCAE第3.0版を参照）〕が報告されている。各投与前には全血球算定を実施すること。発熱について患者の状態を注意深く観察し、発熱性好中球減少症が発現した場合は適切な処置を行うこと。

AVD又はCHPとの併用療法において、高齢は発熱性好中球減少症のリスク因子であった。本剤をAVD又はCHPと併用する際は、年齢を問わず、すべての成人患者に対して本剤の初回投与時からG　CSFによる一次予防を開始することが推奨される。

重症皮膚副作用（SCAR）

本剤の投与によるスティーブンス・ジョンソン症候群（SJS）、中毒性表皮壊死融解症（TEN）及び好酸球増加と全身症状を伴う薬物反応（DRESS）が報告され、SJS及びTENでは死亡例も報告されている。SJS、TEN又はDRESSが発現した場合は、本剤の投与を中止し、適切な治療を行うこと。

消化管合併症

本剤の投与を受けた患者において、腸閉塞、イレウス、腸炎、好中球減少性大腸炎、びらん、潰瘍、穿孔及び出血等の消化管（GI）合併症（死亡を含む）が報告されている。GI症状が新たに発現又は増悪した患者には、迅速な診断評価及び適切な治療を行うこと。

肝毒性

本剤の投与によるアラニンアミノトランスフェラーゼ（ALT）上昇及びアスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ（AST）上昇の形で現れる肝毒性が報告されている。重篤な肝毒性（死亡を含む）も発現している。既存の肝疾患、併存疾患及び併用薬もリスクを増大させる可能性がある。本剤投与開始前に肝機能を検査し、本剤投与中の患者は定期的に観察すること。肝毒性を発現している患者では本剤の休薬、用量変更又は投与中止が必要な場合がある。

高血糖

本剤の臨床試験において、肥満度指数（BMI）が高値の患者（糖尿病の既往の有無に関わらず）で高血糖が報告されている。しかしながら、BMIに関わらず、高血糖が認められた患者では、血糖値のモニタリングを注意深く行うこと。必要に応じて糖尿病治療薬を投与すること。

注入部位血管外漏出

点滴静注時の血管外漏出が認められたことから、本剤投与中は注入部位を注意深く観察することが推奨される。

腎機能及び肝機能障害

腎機能及び肝機能障害のある患者での使用経験は限られている。現在のデータから、MMAE のクリアランスは重度の腎機能障害、肝機能障害及び血清アルブミン濃度低下により影響を受ける可能性が示唆されている（5.2 項を参照）。

CD30 陽性 CTCL

菌状息肉症（MF）以外の CD30 陽性 CTCL サブタイプ及び原発性皮膚未分化大細胞リンパ腫（pcALCL）における治療効果の大きさは、ハイレベルエビデンスがないため不明である。本剤の単群第 2 相試験 2 試験において、サブタイプであるセザリー症候群（SS）、リンパ腫様丘疹症（LyP）、混合組織型 CTCL で疾患活動性が示されている。これらのデータにより、他の CD30 陽性 CTCL サブタイプに対する有効性及び安全性が外挿できることが示唆される。しかしながら、他の CD30 陽性 CTCL 患者においては、個々の潜在的なベネフィットーリスクを注意深く考慮した上で慎重に本剤を使用すること（5.1 項を参照）。

添加剤としてのナトリウム含量

本剤は 1 バイアルあたり 13.2 mg のナトリウムを含有し、これは WHO が推奨する成人のナトリウムの 1 日最大摂取量である 2 g の 0.7%に相当する。

トレーサビリティ

生物学的製剤のトレーサビリティを向上するため、投与した製剤の名称及びバッチ番号を明確に記録すること。

4.5　他の医薬品との相互作用及びその他の相互作用

CYP3A4 により代謝される医薬品（CYP3A4 阻害剤／誘導剤）との相互作用

本剤を CYP3A4 及び P 糖蛋白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、微小管阻害作用を有する MMAE の曝露量が約 73%増加したが、ブレンツキシマブ ベドチンの曝露量に変化は認められなかった。したがって、本剤を CYP3A4 及び P 糖蛋白の強力な阻害剤と併用すると、好中球減少症の発現頻度が高くなる可能性がある。好中球減少症が発現した場合は、表 1「好中球減少症の発現時に推奨される用量調節（単剤療法）」及び表 2「好中球減少症の発現時に推奨される用量調節（併用療法）」を参照して対応すること（4.2 項を参照）。

本剤を CYP3A4 の強力な誘導剤であるリファンピシンと併用したところ、ブレンツキシマブ ベドチンの曝露量に変化は認められなかった。薬物動態データは限られているが、リファンピシンとの併用により、MMAE 代謝物の血漿中濃度が低下すると考えられる。

本剤を CYP3A4 の基質であるミダゾラムと併用したところ、ミダゾラムの代謝に変化は認められなかった。したがって、本剤の投与により CYP3A4 によって代謝される併用薬の曝露量の変化は生じないと推察された。

ドキソルビシン、ビンブラスチン及びダカルバジン（AVD）

ブレンツキシマブ ベドチンを AVD と併用投与した後の ADC 及び MMAE の血清薬物動態特性及び血漿薬物動態特性は、単剤投与後と類似していた。

ブレンツキシマブ　ベドチンの併用投与は AVD の血漿中曝露量に影響を与えなかった。

シクロホスファミド、ドキソルビシン及びプレドニゾン（CHP）

ブレンツキシマブ ベドチンを CHP と併用投与した後の ADC 及び MMAE の血清薬物動態特性及び血漿薬物動態特性は、単剤投与後と類似していた。

ブレンツキシマブ　ベドチンの併用投与はCHPの血漿中曝露量に影響を与えないものと推察された。

ブレオマイシン

ブレンツキシマブ　ベドチンとブレオマイシン（B）の薬物間相互作用について、正式な試験は実施されていない。第I相用量設定及び安全性試験（SGN35-009）では、ブレンツキシマブ ベドチンとABVDの併用投与を受けた25例中11例（44%）に容認できない肺毒性（2件の致死的事象を含む）が認められた。ブレンツキシマブ ベドチンとAVDの併用投与では、肺毒性又は致死的事象は報告されなかった。したがって、本剤とブレオマイシンの併用投与は禁忌である（4.3項を参照）。

4.6　妊孕性、妊娠及び授乳

妊娠可能な女性

妊娠可能な婦人は、本剤による治療

期間中及び治療終了後6ヵ月間は2種類の適切な避妊法を用いなければならない。

妊娠

妊婦における本剤の使用経験はない。動物試験では生殖毒性が示唆されている（5.3項を参照）。

妊婦には、治療上の有益性が胎児への潜在的危険性を上回ると判断される場合のみ投与すること。やむを得ず妊婦に本剤を投与する場合は、胎児への潜在的危険性について患者に十分説明すること。

本剤の投与を受ける男性患者のパートナーには、妊孕性に関する説明をすること（下記の項を参照）。

授乳

ブレンツキシマブ　ベドチン又はその代謝物のヒト乳汁中への移行に関するデータはない。

新生児及び乳児に対するリスクは否定できない。

授乳婦には、治療上の有益性と授乳による乳児への潜在的危険性を考慮し、授乳を中止させるか本剤投与を中止／休薬するかを決定すること。

妊孕性

非臨床試験でブレンツキシマブ　ベドチンの投与により精巣毒性が認められていることから、本剤は男性の妊孕性に影響を及ぼす可能性がある。また、MMAEには異数性誘発能があることが示唆されているため（5.3項を参照）、本剤の投与を受ける男性患者には、治療を開始する前に精子を採取し凍結保存しておくことを勧める。本剤の投与を受ける男性患者に対しては、治療期間中及び最終投与後6ヵ月間は避妊するよう指導すること。

4.7　自動車の運転又は機械の操作等への影響

本剤は自動車の運転又は機械の操作等に中等度の影響を及ぼす可能性がある（例：浮動性めまい）。4.8項を参照のこと。

4.8　副作用

安全性プロファイルの要約

本剤の安全性プロファイルは、臨床試験で得られたデータ、Named Patients Program（NPP）及びこれまでの市販後の使用経験に基づく。下記及び表 5 に記載している副作用の頻度は、臨床試験から得られたデータに基づく。

単剤療法

本剤の単独投与による HL、sALCL、CTCL を対象とした試験（SG035-0003、SG035-0004、SGN35-005、SGN35-006、C25001、C25006 及び C25007、5.1 項を参照）の統合データセットにおいて、高頻度で認められた副作用（10%以上）は感染症、末梢性感覚ニューロパチー、悪心、疲労、下痢、発熱、好中球減少症、上気道感染、関節痛、発疹、咳嗽、嘔吐、そう痒症、末梢性運動ニューロパチー、注入に伴う反応、便秘、呼吸困難、筋肉痛、体重減少及び腹痛であった。

重篤な副作用は患者の 12%で発現した。1 例のみ発現した重篤な副作用の頻度は 1%以下であった。

本剤を投与された患者の 24%が有害事象のために本剤の投与を中止した。

本剤を再投与された患者における安全性データ（SGN35-006、5.1 項を参照）は、発現率が高く（28%に対して第 2 相ピボタル試験 2 試験において 9%）主にグレードは 2 であった末梢性運動ニューロパチーを除き、第 2 相ピボタル試験 2 試験で観察されたものと一致していた。また、第 2 相ピボタル試験 2 試験で観察された患者と比較して、関節痛、グレード 3 の貧血及び背部痛の発現率が高かった。

第 4 相単群試験（60 例）、第 1 相用量漸増試験及び臨床薬理学試験（15 例）、及び NPP（26 例）において推奨用量（1.8mg/kg、3 週に 1 回）の本剤投与を受けた、自家造血幹細胞移植が未実施の再発又は難治性の HL 患者（5.1 項を参照）の安全性は、ピボタル試験の安全性プロファイルと一致していた。

併用療法

本剤と併用する化学療法薬剤〔ドキソルビシン、ビンブラスチン及びダカルバジン（AVD）又はシクロホスファミド、ドキソルビシン及びプレドニゾン（CHP）〕の安全性情報については、それぞれの製品概要を参照すること。

未治療の進行した HL 患者 662 例を対象とした併用投与試験（C25003）及び未治療の CD30 陽性の末梢性 T 細胞リンパ腫（PTCL）患者 223 例を対象とした併用投与試験（SGN35-014）において、高頻度で認められた副作用（10%以上）は感染症、好中球減少症、末梢性感覚ニューロパチー、悪心、便秘、嘔吐、下痢、疲労、発熱、脱毛症、貧血、体重減少、口内炎、発熱性好中球減少症、腹痛、食欲減退、不眠症、骨痛、発疹、咳嗽、呼吸困難、関節痛、筋肉痛、背部痛、末梢性運動ニューロパチー、上気道感染及び浮動性めまいであった。

本剤の併用療法を受けた患者の 34%で重篤な副作用が発現した。患者の 3%以上で発現した重篤な副作用には、発熱性好中球減少症（15%）、発熱（5%）、及び好中球減少症（3%）があった。

患者の 10%が有害事象のために本剤の投与を中止した。患者の 2%以上で本剤の投与中止となった有害事象には、末梢性感覚ニューロパチー及び末梢性ニューロパチーがあった。

副作用の一覧表

本剤による副作用の一覧を、ICH 国際医薬用語集（MedDRA）の器官別大分類及び基本語を用いて以下に示す（表 5）。各副作用は、器官別大分類ごとに、発現頻度に基づき、非常に高頻度（1/10 以上）、高頻度（1/100 以上 1/10 未満）、低頻度（1/1,000 以上 1/100 未満）、まれ（1/10,000 以上 1/1,000 未満）、非常にまれ（1/10,000 未満）、頻度不明（得られたデータから推定不能）に分類した。副作用は各頻度群内で重篤度の高い順に示す。

表 5：本剤による副作用

器官別大分類	副作用（単剤療法）	副作用（併用療法）
感染症および寄生虫症		
非常に高頻度：	感染症[a]、上気道感染	感染症[a]、上気道感染
高頻度：	帯状疱疹、肺炎、単純ヘルペス、口腔カンジダ症	肺炎、口腔カンジダ症、敗血症／敗血症性ショック、単純ヘルペス
低頻度：	ニューモシスチス・イロベチイ肺炎、ブドウ球菌性菌血症、サイトメガロウイルス感染又は再燃、敗血症／敗血症性ショック	単純ヘルペス、ニューモシスチス・イロベチイ肺炎
頻度不明：	進行性多巣性白質脳症	
血液およびリンパ系障害		
非常に高頻度：	好中球減少症	好中球減少症[a]、貧血、発熱性好中球減少症
高頻度：	貧血、血小板減少症	血小板減少症
低頻度：	発熱性好中球減少症	
免疫系障害		
低頻度：	アナフィラキシー反応	アナフィラキシー反応
代謝および栄養障害		
非常に高頻度：		食欲減退
高頻度：	高血糖	高血糖
低頻度：	腫瘍崩壊症候群	腫瘍崩壊症候群
精神障害		
非常に高頻度：		不眠症
神経系障害		
非常に高頻度：	末梢性感覚ニューロパチー、末梢性運動ニューロパチー	末梢性感覚ニューロパチー[a]、末梢性運動ニューロパチー[a]、浮動性めまい
高頻度：	浮動性めまい	
低頻度：	脱髄性多発ニューロパチー	
呼吸器、胸郭および縦隔障害		
非常に高頻度：	咳嗽、呼吸困難	咳嗽、呼吸困難
胃腸障害		
非常に高頻度：	悪心、下痢、嘔吐、便秘、腹痛	悪心、便秘、嘔吐、下痢、腹痛、口内炎
低頻度：	急性膵炎	急性膵炎
肝胆道系障害		
高頻度：	アラニンアミノトランスフェラーゼ／アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ（ALT/AST）上昇	アラニンアミノトランスフェラーゼ／アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ（ALT/AST）上昇
皮膚および皮下組織障害		
非常に高頻度：	発疹[a]、そう痒症	脱毛症、発疹[a]
高頻度：	脱毛症	そう痒症
低頻度：	スティーブンス・ジョンソン症候群／中毒性表皮壊死融解症	スティーブンス・ジョンソン症候群[b]
頻度不明：	好酸球増加と全身症状を伴う薬物反応（DRESS）	
筋骨格系および結合組織障害		
非常に高頻度：	関節痛、筋肉痛	骨痛、関節痛、筋肉痛、背部痛
高頻度：	背部痛	
一般・全身障害および投与部位の状態		
非常に高頻度：	疲労、発熱、注入に伴う反応（IRR）[a]	疲労、発熱
高頻度：	悪寒	注入に伴う反応（IRR）[a]、悪寒
頻度不明：	注入部位血管外漏出[c]	
臨床検査		
非常に高頻度：	体重減少	体重減少

[a] 基本語の統合を表す。

[b] 中毒性表皮壊死融解症は併用療法において報告されなかった。

[c] 血管外漏出により、注入部位又は周辺部の皮膚発赤、疼痛、腫脹、水疱形成、剥脱又は蜂巣炎を含む血管外漏出に関連する反応を惹起する場合がある。

主な副作用に関する説明

好中球減少症及び発熱性好中球減少症

単剤療法

臨床試験では、13%の被験者が好中球減少症のために休薬に至った。グレード 3 の好中球減少症は被験者の 13%、グレード 4 の好中球減少症は 5%で報告された。好中球減少症のため用量減量及び投与中止の必要があった患者が各 1 例報告された。

本剤の投与により、持続する（1 週間以上）重度の好中球減少症が発現することがあり、そのため重篤な感染症のリスクが高くなる可能性がある。発熱性好中球減少症は被験者の 1%未満で報告された（4.2 項を参照）。

第 2 相ピボタル試験（SG035-0003 及び SG035-0004）では、グレード 3 又はグレード 4 の好中球減少症の持続期間の中央値は比較的短く（1 週間）、グレード 4 の好中球減少症が 7 日間以上持続した被験者は 2%であった。第 2 相ピボタル試験でグレード 3 又はグレード 4 の好中球減少症を発現した被験者のうち、感染症との時間的関連性が認められた被験者は半数未満であり、時間的に関連のある感染症の大半はグレード 1 又はグレード 2 であった。

併用療法

本剤の併用療法の臨床試験では、19%の被験者が好中球減少症のために休薬に至った。グレード 3 の好中球減少症は被験者の 17%、グレード 4 の好中球減少症は 41%で報告された。好中球減少症のため用量減量の必要があった被験者は 2%、1 剤以上の治験薬投与中止の必要があった被験者は 1%未満であった。

G　CSF による一次予防を受けなかった被験者の 20%で発熱性好中球減少症が報告された（4.2 項を参照）。G　CSF による一次予防を受けた被験者における発熱性好中球減少症の頻度は 13%であった。

重篤な感染症及び日和見感染

単剤療法

臨床試験では、重篤な感染症及び日和見感染が被験者の 10%、敗血症及び敗血症性ショックが 1%未満で発現した。最も高頻度で報告された日和見感染は帯状疱疹及び単純ヘルペスであった。

併用療法

本剤の併用療法の臨床試験では、日和見感染を含む重篤な感染症が被験者の 15%で発現し、敗血症、好中球減少性敗血症、敗血症性ショック、又は菌血症が被験者の 4%で発現した。最も高頻度で報告された日和見感染はヘルペスウイルス感染であった。

末梢性ニューロパチー

単剤療法

臨床試験では、本剤投与によるニューロパチーが被験者の 57%、末梢性運動ニューロパチーが 13%で発現した。末梢性ニューロパチーのために被験者の 15%が投与中止、15%が用量減量、16%が休薬に至った。末梢性ニューロパチーを発現した被験者において、末梢性ニューロパチー発現までの時間の中央値は 12 週間であった。末梢性ニューロパチーのために投与中止となった被験者において、投与期間の中央値は 11 サイクルであった。

第 2 相ピボタル試験（SG035-0003 及び SG035-0004）及び第 3 相無作為化単剤療法試験（SGN35-005 及び C25001）では、末梢性ニューロパチーを発現した被験者についての治療終

了から最終評価時点までの追跡期間の中央値は 48.9 週間から 98 週間の範囲であった。最終評価時点では、末梢性ニューロパチーを発現した被験者の多く（82%～85%）で末梢性ニューロパチー症状の消失又は改善が認められた。すべての事象についての発症から消失又は改善までの期間の中央値は 16 週間から 23.4 週間の範囲であった。

再発又は難治性の HL 及び sALCL 患者における本剤の再投与においても（SGN35-006）、最終評価の時点で被験者の大半（80%）に末梢性ニューロパチー症状の改善又は消失が認められた。

併用療法

本剤と AVD の併用療法の臨床試験では、本剤投与によるニューロパチーが被験者の 67%、末梢性運動ニューロパチーが 11%で発現した。末梢性ニューロパチーのために被験者の 7%が投与中止、21%が用量減量、1%が休薬に至った。末梢性ニューロパチーを発現した被験者において、末梢性ニューロパチー発現までの時間の中央値は 8 週間であった。末梢性ニューロパチーのために本剤の投与が中止となった被験者において、1 剤以上の薬剤が投与中止されるまでに投与された本剤と AVD（A＋AVD）の投与回数の中央値は 8 回であった。

末梢性ニューロパチーを発現した被験者についての治療終了から最終評価時点までの追跡期間の中央値は約 286 週間であった。最終評価時点では、末梢性ニューロパチーを発現した被験者の多く（86%）で末梢性ニューロパチー症状の消失又は改善が認められた。末梢性ニューロパチー事象の発症から消失又は改善までの期間の中央値は 17 週間（0 週間から 283 週間の範囲）であった。

本剤と CHP の併用療法の臨床試験では、本剤投与によるニューロパチーが被験者の 52%、末梢性運動ニューロパチーが 9%で発現した。末梢性ニューロパチーのために被験者の 1%が投与中止、7%が用量減量、1%未満が休薬に至った。末梢性ニューロパチーを発現した被験者において、末梢性ニューロパチー発現までの時間の中央値は 9.1 週間であった。末梢性ニューロパチーのために本剤の投与が中止となった被験者において、少なくとも 1 剤が中止されるまでに本剤と CHP は 5 回（中央値）投与された。

末梢性ニューロパチーが発現した被験者についての治療終了から最終評価時点までの追跡期間の中央値は約 177 週間であった。最終評価時点では、末梢性ニューロパチーを発現した被験者の 64%で、末梢性ニューロパチー症状の消失又は改善が認められた。末梢性ニューロパチー事象の発症から消失又は改善までの期間の中央値は 19.0 週間（0 週間から 205 週間の範囲）であった。

注入に伴う反応

単剤療法

IRR として頭痛、発疹、背部痛、嘔吐、悪寒、悪心、呼吸困難、そう痒症及び咳嗽などが被験者の 12%で報告された。アナフィラキシー反応が報告されている（4.4 項を参照）。アナフィラキシー反応の症状としては、蕁麻疹、血管浮腫、低血圧、気管支痙攣などが挙げられる。

併用療法

IRR として頭痛、発疹、背部痛、嘔吐、悪寒、悪心、呼吸困難、そう痒症、咳嗽、注入部位疼痛及び発熱などが被験者の 8%で報告された。アナフィラキシー反応が報告されている（4.4 項を参照）。アナフィラキシー反応の症状としては、蕁麻疹、血管浮腫、低血圧、気管支痙攣などが挙げられる。

免疫原性

臨床試験において、高感度電気化学発光免疫測定法を用い、抗ブレンツキシマブ　ベドチン抗体を定期的に測定した。一時的陽性又は陰性の被験者と比べ、抗ブレンツキシマブ　ベドチン抗体を有する被験者では注入に伴う反応の発現率は高かった。

抗薬物抗体（ADA）の発現とブレンツキシマブ　ベドチンの血清中濃度の低下との間で臨床的に意味のある相関は認められず、ADA の発現による本剤の有効性の低下も認められなかった。ADA の有無により IRR の発現は予測できないが、ADA が一時的陽性の被験者及び陰性の被験者と比べ、ADA が持続的陽性の被験者では IRR の発現率は高かった。

単剤療法 C25002 試験

ADA 陽性が確認された小児患者においては、ブレンツキシマブ　ベドチンのクリアランスが上昇する傾向が示された。ADA が持続的陽性の被験者は、12 歳未満で 0 例（0/11 例）、12 歳以上で 2 例（2/23 例）であった。

併用療法 C25004 試験

C25004 試験では ADA 陽性率は低かった。一時的な ADA 陽性の被験者は 59 例中 4 例（12 歳以上）で、持続的な ADA 陽性の被験者はいなかった。一時的な ADA 陽性の被験者が少なかったことから、有効性に対する ADA の影響については結論に至っていない。

<u>小児</u>

単剤療法 C25002 試験

再発又は難治性の（r/r）HL 及び sALCL を有する 7～17 歳の小児患者（36 例）を対象とした第 1/2 相試験において安全性を評価した（5.1 項を参照）。本試験では、36 例において新たな安全性への懸念は報告されなかった。

併用療法 C25004 試験

化学療法と併用したときの本剤の安全性を、未治療の CD30 陽性進行期古典的 HL の 6～17 歳の小児患者 59 例を対象とした非盲検多施設共同試験で評価した（5.1 項を参照）。本試験では、新たな安全性上の懸念は報告されなかった。本試験で報告された主な重篤な副作用は、発熱性好中球減少症（17%）であった。G-CSF 予防投与は医師の裁量により実施された。末梢性ニューロパチー関連事象（MeDRA 標準検索式）が本試験の小児被験者の 24%で報告された。

<u>高齢者</u>

単剤療法

高齢患者における安全性プロファイルは成人患者における安全性プロファイルと一致していた。ただし、高齢患者では、肺炎、好中球減少症、発熱性好中球減少症のような事象は成人患者に比較して発現しやすい可能性がある。

併用療法

高齢患者〔60 歳以上；186 例（21%）〕において、有害事象の発現率は治療群間で類似していた。全試験集団と比較して、高齢患者ではより多くの重篤な有害事象及び用量変更（休薬、用量減量、及び投与中止を含む）が報告された。両群の患者において高齢は発熱性好中球減少症のリスク因子であった。G　CSF による一次予防を受けた高齢患者では、G　CSF による一次予防を受けなかった高齢患者よりも、好中球減少症及び発熱性好中球減少症の発現率が低かった。

副作用と疑われる報告

医薬品の承認後に副作用と疑われる報告をすることは重要である。報告により、医薬品のベネフィット／リスクのバランスを継続的に観察することが可能になる。医療関係者は、付録 V に示した各国の報告制度を介して副作用を報告することが求められる。

4.9　過量投与

本剤の過量投与に対する解毒剤は知られていない。過量投与した場合、副作用（特に好中球減少症）について注意深く観察し、支持療法を行うこと（4.4 項を参照）。

5.　薬理学的特性

5.1　薬力学的特性

薬効群：抗悪性腫瘍剤、モノクローナル抗体及び抗体薬物複合体、ATC コード：L01FX05

作用機序

本剤は、アポトーシスを誘導する抗悪性腫瘍剤を CD30 発現陽性の腫瘍細胞に選択的に結合する抗体薬物複合体（ADC）である。非臨床試験結果から、本剤の作用機序は複数のステップで構成されることが示されている。細胞表面上の CD30 に ADC が結合すると、本剤は ADC　CD30 複合体として細胞内に取り込まれた後、リソソームに輸送され、そこで蛋白分解反応によって単一の定義された活性種である MMAE が遊離する。遊離した MMAE がチューブリンに結合することにより、細胞内で微小管ネットワークが崩壊し、CD30 発現腫瘍細胞では細胞周期の停止及びアポトーシスが誘導される。

古典的 HL、sALCL 及び CTCL サブタイプ（MF 及び pcALCL を含む）は腫瘍細胞表面に CD30 抗原を発現する。発現は病期、一連の治療、移植の状況とは無関係である。この特性により CD30 が治療の標的となる。この CD30 を標的とした作用機序により、多剤併用化学療法に難治性の患者において前治療の移植の状況に関係なく CD30 が一様に発現するので、ブレンツキシマブ　ベドチンは化学療法耐性を克服することができる。ブレンツキシマブ　ベドチンの CD30 を標的とした作用機序は、古典的 HL、sALCL 及び CD30 陽性 CTCL における CD30 の一様な発現並びに複数の治療を受けた CD30 陽性腫瘍に対する臨床試験結果により、再発又は難治性の古典的 HL 患者、sALCL 患者（前治療として ASCT の有無は問わず）及び少なくとも 1 回の全身治療歴のある CD30 陽性 CTCL 患者へ利用が可能と考えられる。

一方で、抗体部分に関連する作用の可能性も考えられる。

薬力学的作用

心臓電気生理学的作用

心臓に対する安全性を検討した第 1 相単群非盲検多施設共同試験において、CD30 陽性の造血器腫瘍患者 52 例に対して本剤 1.8 mg/kg が 3 週に 1 回投与され、うち 46 例が評価可能となった。この試験の主目的は、心室再分極に及ぼす本剤の影響を検討することであり、あらかじめ規定された主要解析項目は、ベースラインからサイクル 1 の各評価時点までの補正 QT 間隔（QTc）の変化量であった。

第 1 及び第 3 サイクルのベースライン以降の各評価時点における QTc 変化量の平均値に関する 90%信頼区間（CI）の上限値は 10 ms 未満であった。このデータから、CD30 陽性の悪性腫瘍患者に本剤 1.8 mg/kg を投与しても臨床的に意味のある QTc 延長は認められないことが示された。

臨床的有効性及び安全性

ホジキンリンパ腫

C25003 試験

未治療の進行した HL 患者 1334 例を対象とした無作為化非盲検 2 群多施設共同試験において、化学療法〔ドキソルビシン（A）、ビンブラスチン（V）及びダカルバジン（D）（AVD）〕と併用した場合の本剤の有効性及び安全性を評価した。すべての被験者において、CD30 発現疾患が組織学的に確認されていた。被験者の 62%は節外病変を有していた。1334 例を International Prognostic Factors Project（IPFP）リスク因子の数及び地域によって層別化し、664 例が本剤＋AVD 群に、670 例が ABVD〔ドキソルビシン（A）、ブレオマイシン（B）、ビンブラスチン（V）及びダカルバジン（D）〕群に無作為に割り付けられた。各 28 日サイクルの Day 1 及び Day 15 に本剤 1.2 mg/kg を 30 分かけて点滴静脈し、ドキソルビシン 25 mg/m^2、ビンブラスチン 6 mg/m^2、及びダカルバジン 375 mg/m^2 を併用投与した。投与サイクルの中央値は 6（範囲：1～6 サイクル）であった。

ベースライン時の被験者特性及び疾患特性の要約を表 6 に示す。被験者特性及び疾患特性について、2 群間に重要な差は見られなかった。

表 6：未治療の HL 患者を対象とした第 3 相試験におけるベースライン時の被験者特性及び疾患特性の要約

被験者特性	ADCETRIS＋AVD 群 n = 664	ABVD 群 n = 670
年齢中央値（範囲）	35 歳（18～82）	37 歳（18～83）
65 歳以上の被験者、n（%）	60（9）	62（9）
性別、n（%）	男性 378（57） 女性 286（43）	男性 398（59） 女性 272（41）
ECOG Performance Status、n（%）		
0	376（57）	378（57）
1	260（39）	263（39）
2	28（4）	27（4）
欠測	0	2
疾患特性		
HL 診断から初回投与までの時間の中央値（範囲）	0.92 ヵ月（0.1～21.4）	0.89 ヵ月（0.0～81.4）
HL 初回診断時の病期[a]、n（%）		
III	237（36）	246（37）
IV	425（64）	421（63）
該当なし	1（< 1）	1（< 1）
欠測	0	2（<1）
診断時の節外病変、n（%）	411（62）	416（62）
IPFP[b]リスク因子、n（%）		
0～1	141（21）	141（21）
2～3	354（53）	351（52）
4～7	169（25）	178（27）
診断時又は試験参加時の骨髄病変、n（%）	147（22）	151（23）
B 症状[a]、n（%）	400（60）	381（57）

[a] Ann Arbor 分類による
[b] IPFP = International Prognostic Factors Project

C25003 試験の主要評価項目は中央判定（IRF）による修正無増悪生存期間（mPFS）であり、無作為化から疾患進行までの時間、死亡、又はフロントライン治療終了後の中央判定による完全寛解以外（non-CR）のエビデンス後の後続抗癌療法と定義された。修正事象の時期は、完全寛解（CR）の未達成（Deauville スコア 3 以上と定義）を示したフロントライン治療終了後の初回 PET スキャンの日付とした。両群ともに、中央判定評価による mPFS の中央値には到達しなかった。Intent-to-treat（ITT）集団の結果では、本剤＋AVD 群の mPFS に層別ハザー

ド比 0.770〔95% CI（0.603、0.983）、p＝0.035〕で統計的に有意な改善が認められ、本剤＋AVD において mPFS 事象のリスクが ABVD 群よりも 23%低下したことが示された。

事前に特定された病期別の mPFS のサブグループ解析では、IV 期の疾患を有する被験者に対する効果が非層別ハザード比 0.71〔95% CI（0.53、0.96）〕で ITT 集団よりも大きいことが示され、本剤＋AVD 群において mPFS 事象のリスクが ABVD よりも 29%低下したことと一致していた。ITT 集団のうち、846 例（64%）が IV 期の疾患であった。

ITT 集団及び IV 期の疾患を有する被験者における mPFS の有効性の結果及び全生存期間（OS）を表 7 に示す。

表 7:本剤 1.2 mg/kg＋AVD を 28 日サイクルの Day 1 及び Day 15 に投与された未治療の HL 患者における有効性の結果（ITT 及び IV 期）

	Intent-to-treat（ITT）集団			IV 期の疾患を有する被験者		
	ADCETRIS＋AVD 群 n = 664	ABVD 群 n = 670	層別ハザード比及び p 値	ADCETRIS＋AVD 群 n = 425	ABVD 群 n = 421	非層別ハザード比及び p 値
事象数（%）	117（18）	146（22）	0.77（95% CI［0.60, 0.98］）p 値=0.035	77（18）	102（24）	0.71（95% CI［0.53, 0.96］）p 値=0.023
2 年時点の中央判定による推定 mPFS[a]（%）	82.1（95% CI［78.8, 85.0］）	77.2（95% CI［73.7, 80.4］）		82.0（95% CI［77.8, 85.5］）	75.3（95% CI［70.6, 79.3］）	
全生存期間[b] 死亡数（%）	28（4）	39（6）	0.73（95% CI［0.45, 1.18］）p 値=0.199	14（3）	26（6）	0.51（95% CI［0.27, 0.97］）p 値=0.037

[a] 解析時、両群の mPFS 追跡調査期間の中央値は 24.6 ヵ月であった
[b] 中間 OS 解析からのデータ
[c] IV 期における p 値では多重性を考慮していない

図 1：ITT 集団における中央判定による修正無増悪生存期間（本剤＋AVD と ABVD の比較）

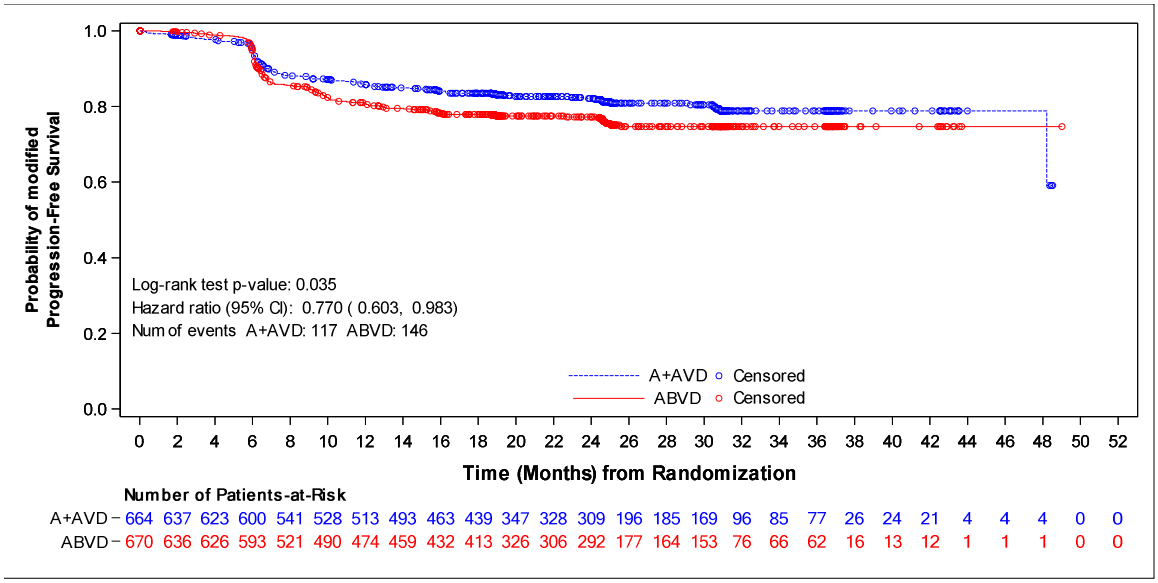
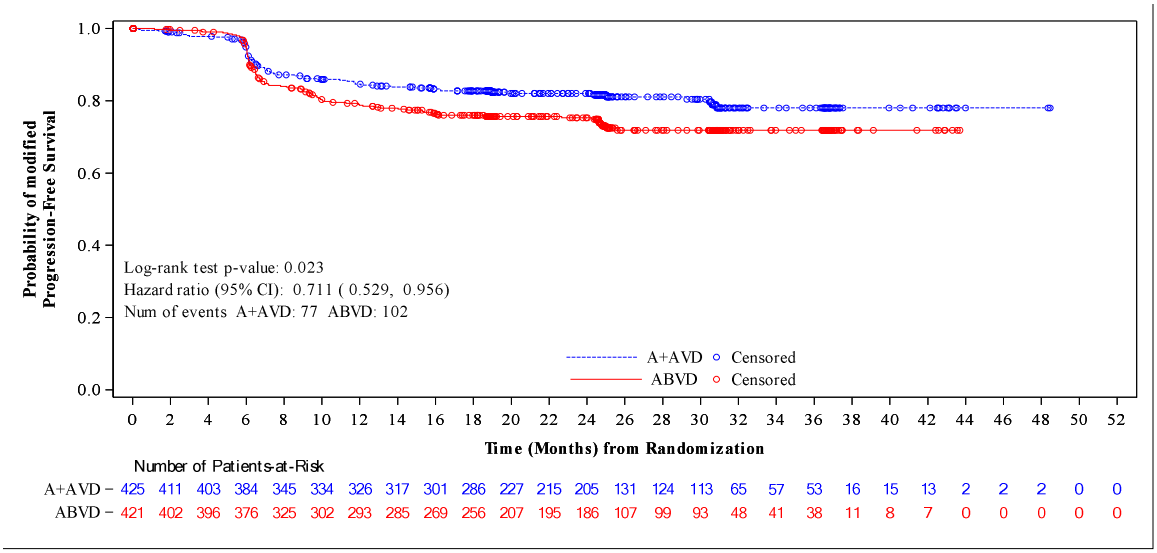


図 2 : IV 期の疾患を有する患者における中央判定による修正無増悪生存期間（本剤＋AVD と ABVD の比較）



その他の副次的有効性評価項目は、無作為化レジメン終了時の CR 率及び ORR、フロントライン治療終了時の CR 率、サイクル 2 終了時の PET 陰性率、奏効期間（DOR）、完全寛解期間（DOCR）、無疾患生存期間（DFS）、及び無事象生存期間（EFS）であり、ITT 集団と IV 期集団の両方において、すべて本剤＋AVD の方が優れていた。

年齢、地域、ベースライン時の病期、ベースライン時の節外病変、IPFP リスク因子の数、ベースライン時の B 症状、サイクル 2 の PET 評価、サイクル 2 の PET Deauville スコア、及び代替一次選択薬（AFM）などから、ITT 集団に対して中央判定による mPFS の規定のサブグループ解析を実施した。解析により、ほとんどのサブグループにおいて、ABVD を投与された被験者と比較して、本剤＋AVD を投与された被験者に対する一貫したベネフィットの傾向が認められた。高齢被験者集団［60 歳以上の被験者〔186 例〕〔HR = 1.00, 95% CI（0.58、1.72）〕及び 65 歳以上の被験者〔122 例〕〔HR = 1.01, 95% CI（0.53、1.94）〕］及び節外病変のない被験者（445 例）〔HR = 1.04, 95% CI（0.67、1.62）〕における有効性に関して、2 群間で臨床的に意義のある差は認められなかった。

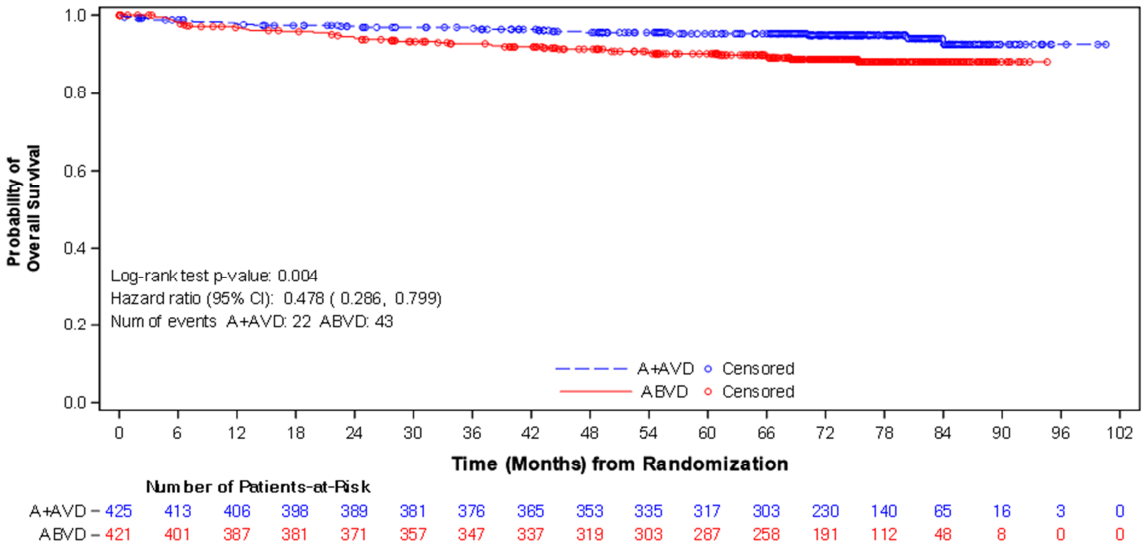
年齢、地域、ベースライン時の節外病変、IPFP リスク因子の数、ベースライン時の B 症状、ベースライン時の ECOG Performance Status、及び性別などから、IV 期の疾患を有する被験者に対して中央判定による mPFS の事後サブグループ解析を実施した。解析により、ほとんどのサブグループにおいて、ABVD を投与された被験者と比較して、本剤＋AVD を投与された被験者に対する一貫したベネフィットの傾向が認められた。節外病変が報告された IV 期の疾患を有する被験者［(722 例)〔HR = 0.69, 95% CI（0.50、0.94）〕］において（中央判定による）mPFS のベネフィットが認められた。節外病変が報告されなかった IV 期の疾患を有する被験者においては、解析時にベネフィットは認められなかった［(85 例)〔HR = 1.49, 95% CI (0.51、4.31)〕］。節外病変のない IV 期の HL 患者における上記の所見の意義は、被験者数が少なく事象の発現率が低い（14 件）ことから、確立されていない。本剤＋AVD 群の IV 期の疾患を有する高齢被験者［60 歳以上の被験者（118 例）〔HR = 0.80, 95% CI（0.42、1.53）〕及び 65 歳以上の被験者（78 例）〔HR = 0.78、95% CI（0.36、1.67）〕］における有効性は、ITT 集団の高齢被験者と比較して、より良好なベネフィットを示した。

最終被験者の登録後約 5 年のカットオフ時点（2021 年 6 月 1 日）では、ITT 集団における本剤＋AVD 群の OS は ABVD 群と比較して統計的に有意な改善が認められた〔HR = 0.59、95%

CI（0.396、0.879）〕。IV 期の疾患を有する被験者集団では、OS のハザード比は 0.48〔95% CI（0.286、0.799）〕であり、ABVD 群と比べ本剤+AVD 群で良好な結果であった（図 3）。

本剤+AVD 群及び ABVD 群ともに OS の中央値に到達しなかった〔95% CI（NE、NE）〕。

図 3：IV 期の疾患を有する患者における全生存期間（本剤＋AVD と ABVD の比較）（追跡期間の中央値：6 年間）



ITT 集団では、治験治療後にサルベージ化学療法（66 例）及び高用量化学療法と移植（36 例）を受けた被験者数は、ABVD を投与された被験者よりも本剤＋AVD を投与された被験者において 33%少なかった（それぞれ 99 例、54 例）。IV 期集団では、治験治療後にサルベージ化学療法を受けた被験者数は ABVD を投与された被験者（69 例）よりも本剤＋AVD を投与された被験者（45 例）において 35%少なく、高用量化学療法と移植を受けた被験者数は ABVD を投与された被験者（37 例）よりも本剤＋AVD を投与された被験者（29 例）において 22%少なかった。

欧州がん研究・治療機構による生活の質に関する 30 項目の質問票（EORTC-QLQ-C30）では、ITT 集団と IV 期集団のいずれにおいても 2 群間で臨床的に意義のある差は見られなかった。

SGN35-005 試験

本剤の有効性と安全性は、ASCT 後の再発又は進行のリスクのある HL 患者 329 例を対象とした多施設共同無作為化二重盲検プラセボ対照 2 群比較試験で評価した。PML の既往を含む脳疾患／髄膜疾患を認めた患者は試験から除外した。被験者の特性については表 8 を参照のこと。被験者 329 例のうち、165 例を本剤投与群に、164 例をプラセボ群に無作為に割り付けた。試験では、ASCT の回復後（ASCT から 30～45 日後）に初回投与を実施することとした。1.8 mg/kg の本剤又は対応するプラセボを 3 週間に 1 回 30 分かけて点滴静注し、16 サイクルまで投与を継続した。

適格患者は以下の危険因子のうちの 1 つ以上に該当する必要がある。

- フロントライン治療に対して治療抵抗性の HL
- フロントライン治療の終了から 12 ヵ月未満に再発又は進行した HL

- 節性病変の隣接する重要な器官への節外浸潤を含む、ASCT 前の再発時の節外病変

表 8：ASCT 後の第 3 相 HL 試験におけるベースライン時の被験者特性及び疾患特性の要約

被験者特性	本剤群 n = 165	プラセボ群 n = 164
年齢中央値（範囲）	33 歳（18～71）	32 歳（18～76）
性別	男性 76（46%）／女性 89（54%）	男性 97（59%）／女性 67（41%）
ECOG Performance Status		
0	87（53%）	97（59%）
1	77（47%）	67（41%）
2	1（1%）	0
疾患特性		
前治療としての化学療法のレジメン数の中央値（範囲）	2（2～8）	2（2～7）
HL 診断から初回投与までの時間の中央値（範囲）	18.7 ヵ月間（6.1～204.0）	18.8 ヵ月間（7.4～180.8）
HL の初回診断時の病期		
I 期	1（1%）	5（3%）
II 期	73（44%）	61（37%）
III 期	48（29%）	45（27%）
IV 期	43（26%）	51（31%）
不明	0	2（1%）
ASCT 前の PET スキャンの状態		
FDG 集積あり	64（39%）	51（31%）
FDG 集積なし	56（34%）	57（35%）
未実施	45（27%）	56（34%）
ASCT 前の再発時の節外病変	54（33%）	53（32%）
B 症状 [a]	47（28%）	40（24%）
ASCT 前のサルベージ療法に対する最良効果 [b]		
完全寛解	61（37%）	62（38%）
部分寛解	57（35%）	56（34%）
安定	47（28%）	46（28%）
一次標準化学療法終了後の HL の状態 [b]		
難治性	99（60%）	97（59%）
12 ヵ月未満で再発	53（32%）	54（33%）
12 ヵ月以上で再発	13（8%）	13（8%）

[a] 難治性疾患の場合或いはフロントライン治療後の進行又は再発時
[b] 無作為化時の層別因子

有効性主要評価項目の主解析の結果を表 9 に示す。主要評価項目の IRF による PFS の中央値の差が 18.8 ヵ月であり、本剤投与群で優れていた。

表 9：ASCT 後の再発又は進行のリスクが高い HL 患者における本剤 1.8 mg/kg の 3 週に 1 回投与の有効性評価の結果（ITT、主解析）

	本剤群 n = 165	プラセボ群 n = 164	層別ハザード比
無増悪生存期間 [a]	中央判定による中央値		
	42.9 ヵ月間 （95% CI［30.4, 42.9］）	24.1 ヵ月間 （95% CI［11.5, -］）	0.57 （95% CI［0.40, 0.81］） 層別ログランク検定 p = 0.001
	治験責任医師による中央値		
	未達 （95% CI［26.4, -］）	15.8 ヵ月間 （95% CI［8.5, -］）	0.5 （95% CI［0.36, 0.70］） [b]
全生存期間	死亡数（%）		
	28（17）	25（15）	1.15 （95% CI［0.67, 1.97］）

[a] 主要解析の時点で、両群の追跡調査期間の中央値は 30 ヵ月であった［範囲 0～50］。
[b] 治験責任医師による PFS については、層別ログランク検定は実施されなかった。

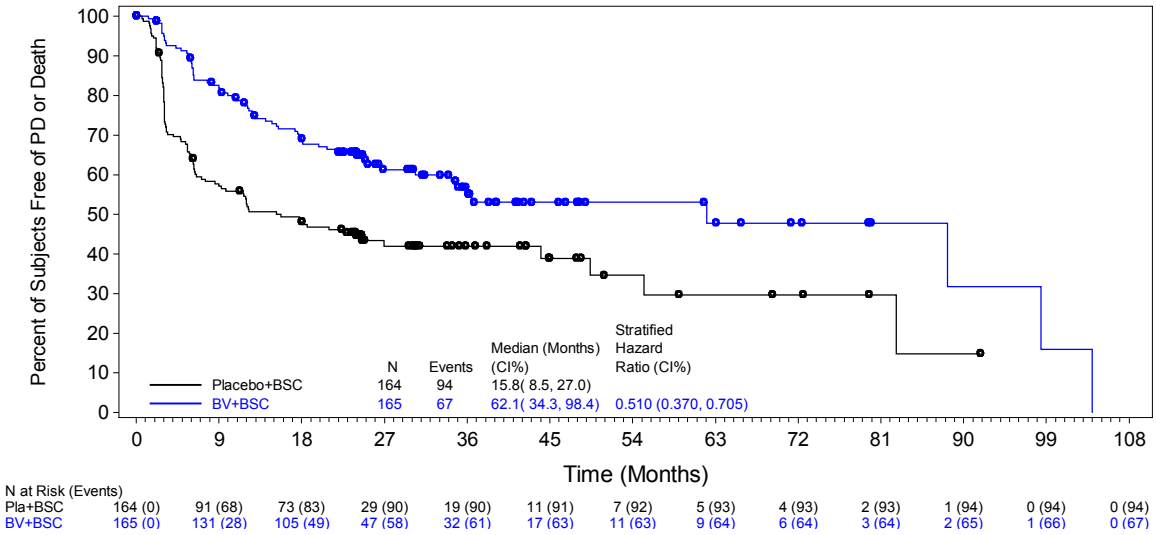
ASCT 前のサルベージ療法に対する被験者の最良効果、フロントライン治療後の HL の状態、年齢、性別、ベースライン時の体重、ベースライン時の ECOG パフォーマンスステータス、ASCT 前の前治療数、地域、ASCT 前の PET の状態、フロントライン治療が無効後の B 症状の状態及び ASCT 前の節外病変の状態から、中央判定による PFS の規定のサブグループ解析を実施した。この解析では、65 歳以上の患者（n＝8）を除き、プラセボを投与された患者と比較して、本剤を投与された患者に一貫して有益である傾向が示された。

本剤投与群とプラセボ群の間で QOL に差は認められなかった。医療資源利用（MRU）を解析したところ、再発リスクが高い HL 患者では、入院数及び外来数並びに患者及び介護者が失った就業日数/その他の活動数は本剤群の方がプラセボ群より少ないことがわかった。

3 年間の追跡調査後に実施された最新の解析では、中央判定による PFS の持続的改善が示された［HR＝0.58〔95%CI（0.41、0.81）〕］。

患者の登録開始から約 10 年後の試験終了時点で、治験責任医師による PFS は改善が示された［HR＝0.51〔95%CI（0.37、0.71）〕］。全生存期間の結果は、主解析の結果［HR＝1.11〔95%CI（0.72、1.70）〕］と一致していた。図 4 に、試験終了時点の ITT 集団における治験責任医師による PFS を示す。

図 4 治験責任医師による PFS の Kaplan-Meier プロット（ITT、試験終了時）



危険因子の事後解析

リスク増大（危険因子の数）が臨床的ベネフィットに及ぼす影響を評価するため、主要評価項目の主解析の事後解析を実施した（表 10）。これらの解析に用いた代表的な危険因子は以下のとおりである。

- 12 ヵ月より前に発症した HL 又はフロントライン治療に対して治療抵抗性であった HL
- CT 及び／又は PET スキャンによって判明した直近のサルベージ療法に対する最良効果が PR 又は SD
- ASCT 前の再発時の節外病変
- ASCT 前の再発時の B 症状
- サルベージ療法を 2 回以上実施

これらの事後解析の結果は、危険因子を 2 個以上有する患者については、臨床的有益性が増大することを示唆していたが、個々の危険因子に基づく差はいずれも認められなかった。再発又は進行の危険因子を 1 個有する患者では、PFS 又は OS における有益性は認められていない。

表 10：ASCT 後の HL の第 3 相試験における危険因子数別の中央判定による PFS 及び OS の要約（主解析）

中央判定による無増悪生存期間						
	危険因子数：1 個		**危険因子数：2 個以上**		**危険因子数：3 個以上**	
	本剤群 n = 21	**プラセボ群 n = 28**	**本剤群 n = 144**	**プラセボ群 n = 136**	**本剤群 n = 82**	**プラセボ群 n = 84**
病勢の進行があるか死亡した被験者数[a]（%）	9（43）	7（25）	51（35）	68（50）	32（39）	49（58）
層別ハザード比	1.65（95% CI［0.60, 4.55］）[b]		0.49（95% CI［0.34, 0.71］）		0.43（95% CI［0.27, 0.68］）	
全生存期間						
	危険因子数：1 個		**危険因子数：2 個以上**		**危険因子数：3 個以上**	
	本剤群 n = 21	**プラセボ群 n = 28**	**本剤群 n = 144**	**プラセボ群 n = 136**	**本剤群 n = 82**	**プラセボ群 n = 84**
死亡数[c]（%）	5（24）	1（4）	23（16）	24（18）	15（18）	16（19）
層別ハザード比	7.94（95% CI［0.93, 68.06］）[b]		0.94（95% CI［0.53, 1.67］）		0.92（95% CI［0.45, 1.88］）	

[a] 過去に進行及び複数回の評価来院の欠落のいずれもない場合の死亡。
[b] 非層別化解析による結果を示す。
[c] あらゆる原因による死亡を含む。

2 個以上の危険因子を有する患者では、最新の解析（3 年間の追跡調査）の時点で、中央判定による PFS のハザード比は 0.49（95%CI［0.34、0.71］）であり、治験責任医師による PFS のハザード比は 0.41（95%CI［0.29、0.58］）であった（図 5 及び図 6 参照）。

図 5：危険因子を 2 個以上有する患者における中央判定による PFS の Kaplan-Meier プロット（フォローアップ期間：3 年）

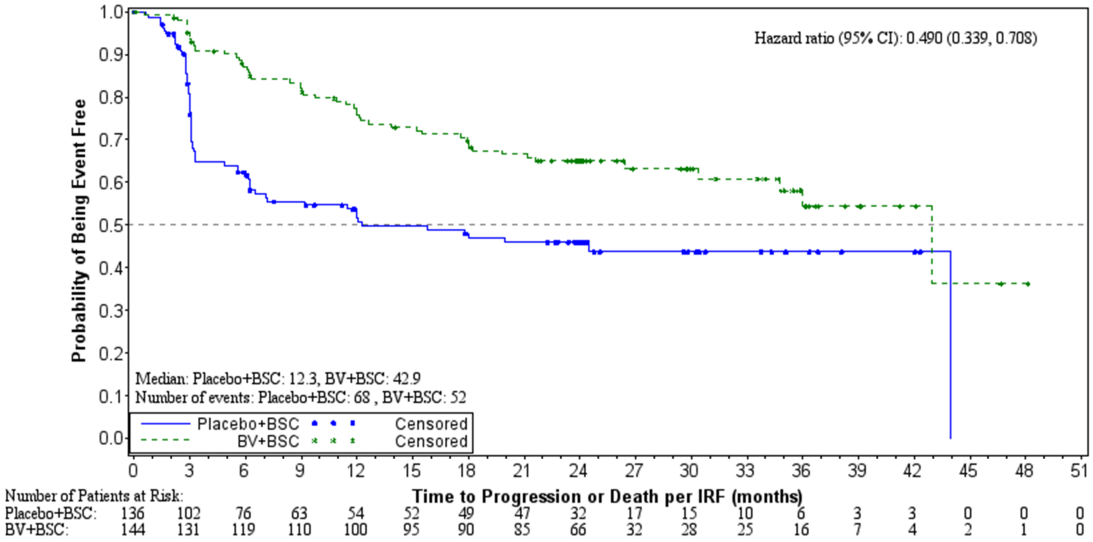
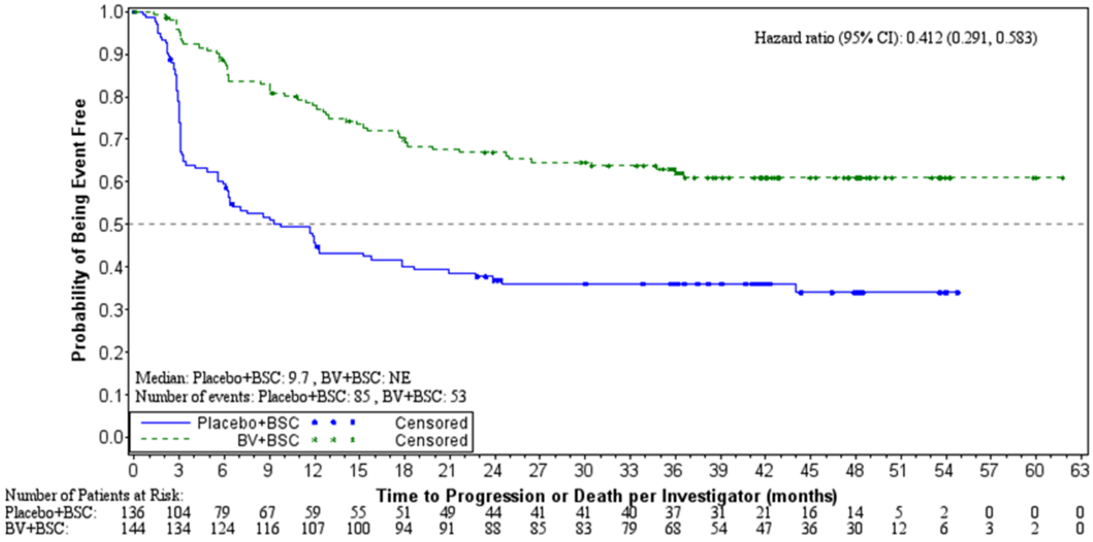


図 6：危険因子を 2 個以上有する患者における治験責任医師による PFS の Kaplan-Meier プロット（フォローアップ期間：3 年）



患者の登録開始から約 10 年後の試験終了時点で、2 つ以上の危険因子を持つ患者の治験責任医師による PFS のハザード比は 0.41〔95% CI（0.29、0.58）〕であった。3 つ以上の危険因子を持つ患者の治験責任医師による PFS のハザード比は 0.38〔95% CI（0.25、0.59）〕であった。全生存期間の結果は、主解析の時点で得られた結果と一致していた。

SG035-0003 試験

再発又は難治性の HL 患者 102 例を対象とした非盲検単群多施設共同ピボタル試験において、単独投与での本剤の有効性及び安全性を評価した。ベースライン時の被験者特性及び疾

患特性の要約を表 11 に示す。

表 11：再発又は難治性の HL 患者を対象とした第 2 相試験におけるベースライン時の被験者特性及び疾患特性の要約

被験者特性	n =102
年齢中央値（範囲）	31 歳（15～77）
性別	男性 48（47%）／女性 54（53%）
ECOG Performance Status	
0	42（41%）
1	60（59%）
ASCT の施行歴あり	102（100%）
前治療としての化学療法のレジメン数	3.5（1～13）
ASCT の施行から最初の移植後再発までの期間	6.7 ヵ月間（0～131）
組織学的に確認された CD30 発現陽性	102（100%）
疾患特性	
フロントライン治療に対して治療抵抗性[a]	72（71%）
直近の治療に対して難治性	43（42%）
ベースライン時点で B 症状あり	35（33%）
初回診断時に III 期	27（26%）
初回診断時に IV 期	20（20%）

[a] フロントライン治療に対して治療抵抗性の HL については、フロントライン治療で完全寛解が得られなかったか、フロントライン治療終了後 3 ヵ月以内に進行した場合と定義した。

18 例（18%）の被験者が本剤の 16 サイクルの投与を受け、投与サイクル数の中央値は 9 サイクル（範囲：1～16 サイクル）であった。

本剤による治療効果判定は、Revised Response Criteria for Malignant Lymphoma（Cheson, 2007）に従った中央判定により行った。治療効果は胸部、頸部、腹部及び骨盤のヘリカル CT、PET 並びに臨床データを基に判定した。効果判定はサイクル 2、4、7、10、13 及び 16 に行い、PET のみサイクル 4 及び 7 に施行した。

中央判定に基づく客観的奏効率（ORR）は 75%〔intent-to-treat（ITT）集団 102 例中 76 例〕であり、94%の被験者で腫瘍の縮小が認められた。完全寛解（CR）率は 33%（ITT 集団 102 例中 34 例）であった。全生存期間（OS）の中央値は 40.5 ヵ月間であった［初回投与からの観察期間〔死亡又は最終連絡までの期間〕の中央値は 35.1 ヵ月間（範囲：1.8～72.9 ヵ月間以上）］］。5 年全生存率の推定値は 41%〔95% CI（31%、51%）〕であった。治験責任医師による検査画像の判定結果は、中央判定による結果と概ね一致していた。投与を受け奏効が得られた被験者のうち、8 例が引き続き同種造血幹細胞移植を受けた。有効性評価結果の詳細については表 12 を参照のこと。

表 12：再発又は難治性の HL 患者における本剤 1.8 mg/kg の 3 週に 1 回投与の有効性評価の結果

最良効果（n = 102）	**中央判定 n（%）**	**95%CI**
客観的奏効率（CR＋PR）	76（75）	64.9, 82.6
完全寛解（CR）	34（33）	24.3, 43.4
部分寛解（PR）	42（41）	NA
病勢制御率（CR＋PR＋SD）	98（96）	90.3, 98.9
奏効期間	**中央判定による中央値**	**95%CI**
客観的奏効率（CR＋PR）[a]	6.7 ヵ月間	3.6, 14.8
完全寛解（CR）	27.9 ヵ月間	10.8, NE [b]
全生存期間		**95%CI**
中央値	40.5 ヵ月間	28.7, 61.9
5 年全生存率の推定値	41%	31%, 51%

[a] 奏効期間の範囲は 1.2 ヵ月間以上から 43 ヵ月間以上で、IRF による客観的奏効［OR］が得られた被験者群における初回投与からの追跡期間の中央値は 9.0 ヵ月間。
[b] 推定不能

被験者内の予備的解析では、HL 患者を対象とした SG035-0003 試験の中で、本剤の投与を受けた被験者のうち約 64%で最近行った前治療と比べ PFS が延長し、臨床的有用性の改善が認められた。

ベースライン時点で B 症状が認められていた 35 例（33%）の被験者のうち、27 例（77%）ではすべての B 症状の消失が認められ、本剤投与開始から B 症状消失までの期間の中央値は 0.7 ヵ月間であった。

幹細胞移植（SCT）の対象とみなされなかった HL 患者のデータ

C25007 試験

過去に少なくとも 1 レジメンの化学療法を受け、本剤投与開始時に SCT 又は多剤併用化学療法の対象とみなされなかった再発又は難治性の HL 患者（60 例）を対象とした第 4 相単群試験を実施した。組み入れ基準に適格とされた患者は SCT を投与されていなかった。投与サイクル数の中央値は 7 サイクル（範囲 1～16 サイクル）であった。被験者に本剤 1.8 mg/kg を 3 週間に 1 回投与した。

主要評価項目の主解析時点で、中央判定に基づく ITT 集団の客観的奏効率（ORR）は 50%（95% CI［37%、63%］）であった。最良の総合奏効率は CR が 7 例（12%）、PR が 23 例（38%）で報告された。これらの 30 例のうち、奏効までの期間の中央値（初回投与から最も早い PR 又は CR までの期間と定義）は 6 週間（範囲：5～39 週間）であった。最良の総合の奏効率までの期間の中央値（初回投与から臨床的な最良奏効率が CR 又は PR となるまでの期間と定義）は 11 週間（範囲：5～60 週間）であった。

28 例（47%）の被験者が、中央値で 7 サイクル（範囲：4～16 サイクル）の本剤投与を受けた後に SCT へと進んだ。SCT へと進まなかった 32 例（53%）の被験者も中央値で 7 サイクル（範囲：1～16 サイクル）の本剤投与を受けた。

被験者 60 例のうち、49 例（82%）が過去に複数ラインの癌関連の治療を受けており、11 例（18%）が 1 ラインの癌関連の治療を受けていた。中央判定に基づく ORR は、過去に複数ラインの癌関連の治療を受けた被験者では 51%（95% CI［36%、66%］）、過去に 1 ラインの癌関連の治療を受けた被験者では 45%（95% CI［17%、77%］）であった。過去に複数ラインの癌関連の治療を受けた被験者において、最良の総合奏効率は CR が 6 例（12%）、PR が 19 例（39%）で報告された。過去に 1 ラインの癌関連の治療を受けた被験者において、CR は 1 例（9%）、PR は 4 例（36%）で報告された。過去に複数ラインの治療を受けた被験者 49 例のうち 22 例（45%）がその後 SCT を受け、過去に 1 ラインの治療を受けた被験者 11 例のうち、6 例（55%）がその後 SCT を受けた。

第 1 相用量漸増試験及び臨床薬理試験（15 例）並びに NPP（26 例）に登録され、本剤を 1.8 mg/kg、3 週に 1 回投与された自家造血幹細胞移植が未実施の再発又は難治性の HL 患者から得られたデータは以下のとおりである。

ベースラインの患者背景としては、本剤の初回投与前に行った療法のレジメン数（1～7 の範囲で中央値は 3）による効果に差がなく、59%の被験者が初回診断時点で III 期又は IV 期の進行期であった。

第 1 相試験及び NPP の結果により、ASCT 未実施の再発又は難治性の HL の被験者において、治験担当医師の評価及び中央値 5 サイクル以降の客観的奏効率 54%そして完全寛解 22%ということからも明らかなように、臨床的に意義のある奏効を得られることが示された。

SGN35-006 試験（再投与試験）

第 2 相非盲検多施設共同試験において、過去に本剤による治療が奏効した（CR 又は PR）患者を対象として再投与の有効性を評価した。再発又は難治性の HL 患者 20 例に開始用量として 1.8 mg/kg を、患者 1 例に本剤の開始用量として 1.2 mg/kg を 3 週間に 1 回 30 分かけて点滴静注した。投与サイクル数の中央値は 7（範囲 : 2～37 サイクル）であった。評価可能な HL 患者 20 例のうち、本剤の再投与により 6 例（30%）が CR、6 例（30%）が PR を達成し、ORR は 60%であった。OR（CR＋PR）及び CR を達成した患者の奏効期間の中央値はそれぞれ、9.2 ヵ月及び 9.4 ヵ月であった。

全身性未分化大細胞リンパ腫

SG035-014 試験

新たに未治療の CD30 陽性 PTCL と診断された患者 452 例を対象とした無作為化二重盲検実薬対照多施設共同試験において、本剤とシクロホスファミド（C）、ドキソルビシン（H）及びプレドニゾン（P）（CHP）を併用投与した場合の、本剤の有効性及び安全性を評価した。シクロホスファミド（C）、ドキソルビシン（H）、ビンクリスチン（O）及びプレドニゾン（P）（CHOP）療法に適格と判定された CD30 陽性の PTCL 患者を組み入れた。CD30 の陽性判定は免疫組織化学的検査において CD30 の発現が 10%以上であることを条件とした。本試験に組み入れた被験者の PTCL サブタイプを表 13 に示す。A＋CHP 投与の検討に sALCL のすべてのサブタイプは含まれなかった。組み入れられた被験者 452 例は、A＋CHP 群及び CHOP 群にそれぞれ 226 例が割り付けられた。被験者は病型〔未分化リンパ腫キナーゼ（ALK）陽性 sALCL 対他のすべての組織学的サブタイプ〕及び国際予後指標スコア（IPI）により層別化し、ランダムに割り付けられた。患者には CHP（シクロホスファミド 750 mg/m^2 及びドキソルビシン 50 mg/m^2 を 3 週間に 1 回静脈内投与並びにプレドニゾン 100 mg を 3 週間サイクルの Day 1～Day 5 に経口投与）に加え、本剤 1.8 mg/kg を 21 日サイクルの 1 日目に 30 分かけて静脈内に 3 週間に 1 回 6～8 サイクル投与した。投与サイクルの中央値は 6 サイクル（範囲 : 1～8 サイクル）であった。患者の 70%は 6 サイクルの投与を受け、18%は 8 サイクルの投与を受けた。表 13 に被験者特性及びベースラインの疾患特性の要約を示す。

表 13 未治療の PTCL 患者を対象とした第 3 相試験におけるベースライン時の被験者及び疾患特性の要約（ITT 及び sALCL）

	ITT 集団		sALCL 集団 [b]	
被験者特性	**ADCETRIS＋CHP 群**	**CHOP 群**	**ADCETRIS＋CHP 群**	**CHOP 群**
	n=226	**n=226**	**n=162**	**n=154**
年齢中央値、歳（範囲）	58.0（18-85）	58.0（18-83）	55.0（18-85）	54.0（18-83）
65 歳以上の被験者、n（%）	69（31）	70（31）	38（23）	36（23）
男性被験者数、n（%）	133（59）	151（67）	95（59）	110（71）
ECOG Performance Status、n（%）				
0	84（37）	93（41）	58（36）	53（34）
1	90（40）	86（38）	62（38）	61（40）
2	51（23）	47（21）	41（25）	40（26）
疾患特性				
診断（%）[a]				
sALCL	162（72）	154（68）	162（100）	154（100）
ALK 陽性	49（22）	49（22）	49（30）	46（32）
ALK 陰性	113（50）	105（46）	113（70）	105（68）
PTCL-NOS	29（13）	43（19）	NA	NA
血管免疫芽球性 T 細胞リンパ腫（AITL）	30（13）	24（11）	NA	NA
成人 T 細胞白血病／リンパ腫（ATTL）	4（2）	3（1）	NA	NA
腸管症関連 T 細胞リンパ腫（EATL）	1（0）	2（1）	NA	NA
診断から初回投与までの期間（月）の中央値（範囲）	0.8（0, 19）	0.9（0, 10）	0.8（0, 19）	0.9（0, 10）
PTCL 診断時の病期、n（%）				
I 期	12（5）	9（4）	12（7）	7（5）
II 期	30（13）	37（16）	22（14）	27（18）
III 期	57（25）	67（30）	29（18）	46（30）
IV 期	127（56）	113（50）	99（61）	74（48）
IPI Score				
0	8（4）	16（7）	7（4）	14（9）
1	45（20）	32（14）	34（21）	18（12）
2	74（33）	78（35）	58（36）	60（39）
3	66（29）	66（29）	37（23）	40（26）
4	29（13）	25（11）	22（14）	16（10）
5	4（2）	9（4）	4（2）	6（4）
診断時の節外病変数、n（%）				
≦1 部位	142（63）	146（65）	94（58）	95（62）
＞1 部位	84（37）	80（35）	68（42）	59（38）
ベースライン時の骨髄生検－リンパ腫、n（%）				
有	30（13）	34（15）	15（9）	13（8）
無	196（87）	192（85）	147（91）	141（92）

[a] 2008 年 WHO 分類による

[b] 施設で sALCL と診断された患者

本試験の主要評価項目は、中央判定による PFS であった。PFS は、無作為化日から次のいずれかの事象が最初に発現した日までの期間と定義した。1．PD と判定された日。2．死亡日（死因は問わない）。3．残存腫瘍又は PD により次の抗がん化学療法を実施した日。治験治療終了後の放射線療法、末梢血幹細胞を動員するための化学療法、又は自家又は同種幹細胞移植の実施は疾患の進行又は新たな抗癌療法の開始とはみなさなかった。

重要な副次評価項目には、sALCL 患者の中央判定による PFS、治験治療終了後の中央判定による CR 率、治療終了後の中央判定による OS 及び ORR が含まれ、中央判定による PFS の統計的優位性に従って固定シークエンスの手順で評価された。

主要評価項目及び有意水準を維持した主な副次評価項目を階層的に評価した。ITT 集団における中央判定による PFS の中央値は、A＋CHP 群の 48.2 ヵ月に対し、CHOP 群では 20.8 ヵ月であった。層別化したハザード比は 0.71〔95%CI（0.54、0.93）、p＝0.011〕で、PFS に対する A＋CHP 群のリスクは CHOP 群に比べ 29%減少した。OS では、層別ハザード比は 0.66〔95%CI（0.46、0.95）、p=0.024〕で、OS に対する A＋CHP 群のリスクは CHOP 群に比べ 34%減少した。

sALCL 患者の中央判定による PFS は、事前に規定された重要な副次評価項目であった。中央判定による PFS の中央値は、A＋CHP 群の 55.7 ヵ月に対し、CHOP 群では 54.2 ヵ月であった。層別ハザード比は 0.59〔95%CI（0.42、0.84）〕であり、PFS イベントに対する A＋CHP 群のリスクは CHOP 群に比べ 41%減少し、統計的に有意であった（p= 0.003）（図 7 及び表 14）。

各施設で診断された sALCL 被験者対する層別解析の結果、OS では、層別ハザード比は 0.54〔95%CI（0.34、0.87）〕で、OS イベントの A＋CHP 群におけるリスクは CHOP 群に対して 46%減少した（図 8）。治療期終了時の中央判定による CR 率は、A＋CHP 群の 71.0%に対し、CHOP 群では 53.2%で、その差は 17.7%であった〔95%CI（7.2%、28.3%）〕。治療期終了時の中央判定による ORR 率は、A＋CHP 群の 87.7%に対し CHOP 群では 70.8%で、差は 16.9%〔95%CI（8.1%、25.7%）〕であった。sALCL 患者における ALK 陽性又は ALK 陰性では、中央判定の PFS の層別ハザード比はそれぞれ 0.29〔95%CI（0.11、0.79）〕及び 0.65〔95%CI（0.44、0.95）〕であった。

表 14：本剤 1.8 mg/kg＋CHP 又は CHOP を 3 週間サイクルの Day 1 に投与された未治療の sALCL 患者における有効性の結果（主解析）

	ADCETRIS＋CHP 群 n=162[a]	CHOP 群 n=154[a]
無増悪生存期間（IRF による PFS）		
無増悪生存期間、被験者数、n（%）	56（34）	73（48）
無増悪生存期間の中央値（95%信頼区間）	55.66（48.20, NE）	54.18（13.44, NE）
ハザード比（95%信頼区間）[b]	0.59（0.42, 0.84）	
p 値[c]	0.0031	
無増悪生存期間の推定値（95%信頼区間）[d]		
6 ヵ月	88.0%（81.8%, 92.2%）	68.4%（60.3%, 75.2%）
12 ヵ月	78.7%（71.4%, 84.4%）	60.3%（51.9%, 67.6%）
24 ヵ月	68.4%（60.4%, 75.2%）	53.9%（45.5%, 61.5%）
36 ヵ月	65.5%（57.1%, 72.7%）	50.2%（41.6%, 58.1%）
全生存期間[e]		
死亡例数	29（18）	44（29）
全生存期間の中央値、月（95%信頼区間）	NE（NE, NE）	NE（NE, NE）
ハザード比（95%信頼区間）[b]	0.54（0.34、0.87）	
p 値[c,f]	0.0096	
完全寛解率[g]		
%（95%信頼区間）	71%（63.3%, 77.8%）	53%（45.0%, 61.3%）
p 値[f,h]	0.0004	
客観的奏効率[g]		
%（95%信頼区間）	88%（81.6%, 92.3%）	71%（62.9%, 77.8%）
p 値[f,h]	<0.0001	

CR：完全寛解、IRF：中央判定、NE：推定不能

[a] 中央判定機関による無増悪生存期間は、中央判定機関で確認された sALCL の患者数、A＋CHP 群では 163 例、CHOP 群では 151 例に基づき算出した。全生存期間、完全寛解及び客観的奏効率は各施設の症例数に基づき算出した。

[b] ハザード比（A＋CHP 群／CHOP 群）及び 95%信頼区間は、層化係数〔ALK 陽性 sALCL 対他のすべて及びベースラインにおける国際予後指標（IPI）スコア〕を使用した層化 Cox の比例ハザード回帰モデルに基づく。ハザード比<1 のとき A＋CHP 群に有利である。

[c] p 値は層化ログランク検定を用いて算出した。

[d] 無増悪生存期間率（PFS 率）はカプランマイヤー法を用いて推定し、95%信頼性区間は補完的両対数方で算出した。

[e] 全生存期間（OS）追跡期間の中央値は A＋CHP 群で 38.5 か月、CHOP 群では 41.0 ヶ月であった。

[f] p 値の多重補正は行わなかった。

[g] 治療終了時に実施した 2007 年国際ワーキンググループ基準に基づく対応。

[h] p 値はコクラン・マンテル・ヘンツェル検定を用いて算出した。

図 7：sALCL 集団における IRF による無増悪生存期間（A＋CHP 対 CHOP）（主解析）

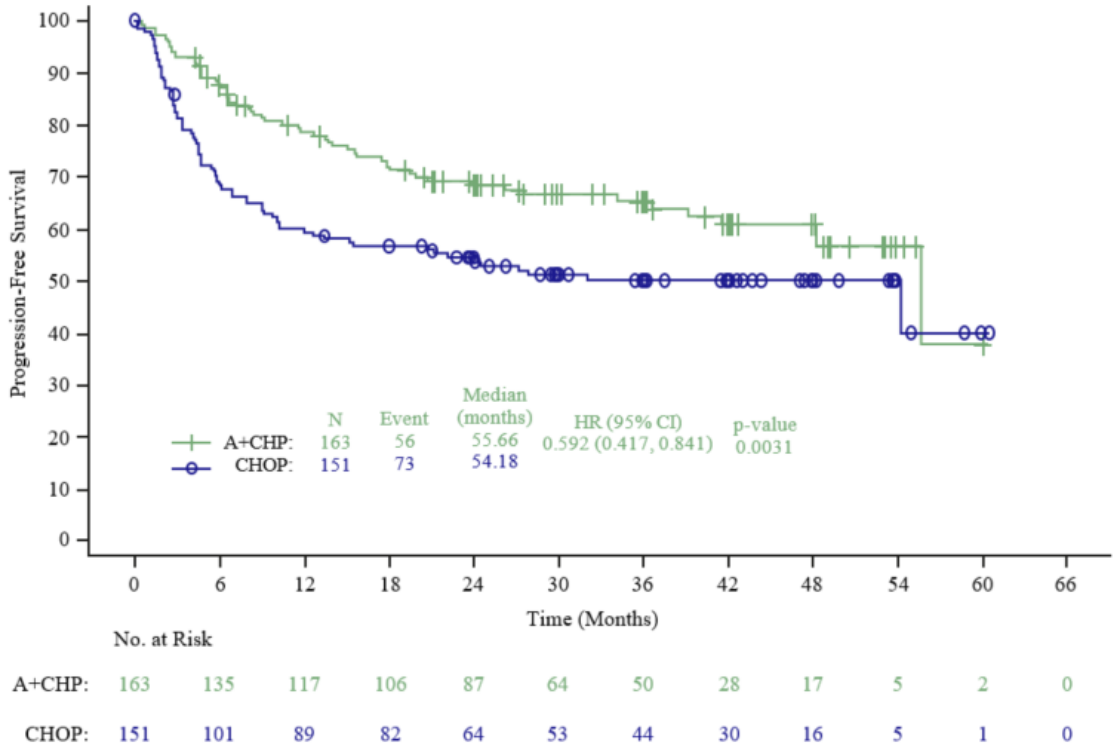
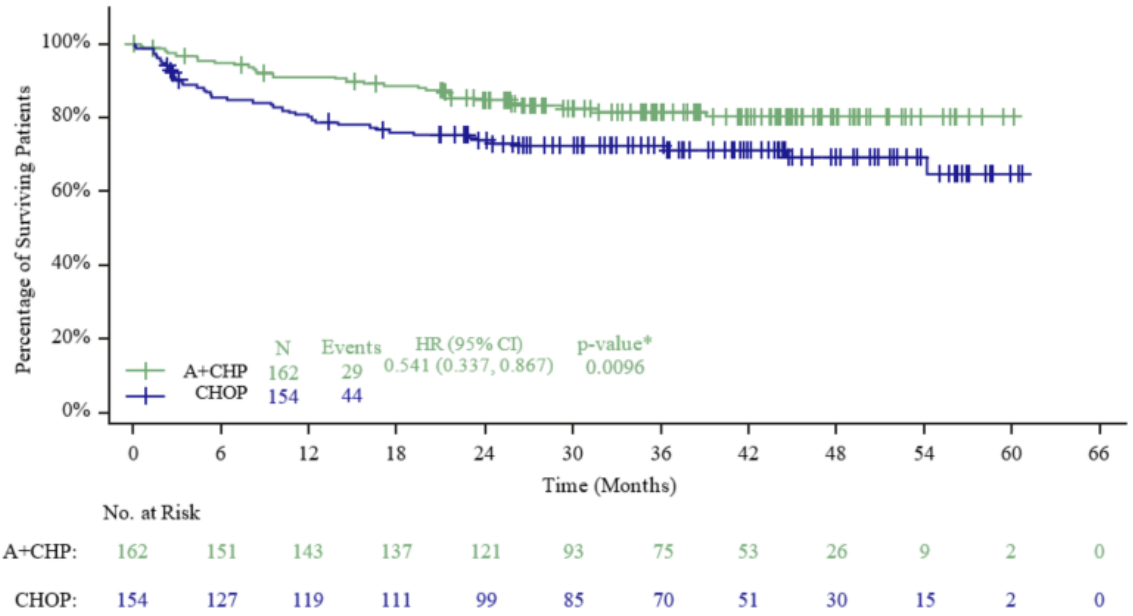


図 8　sALCL 集団の全生存期間（A＋CHP 対 CHOP）（主解析）

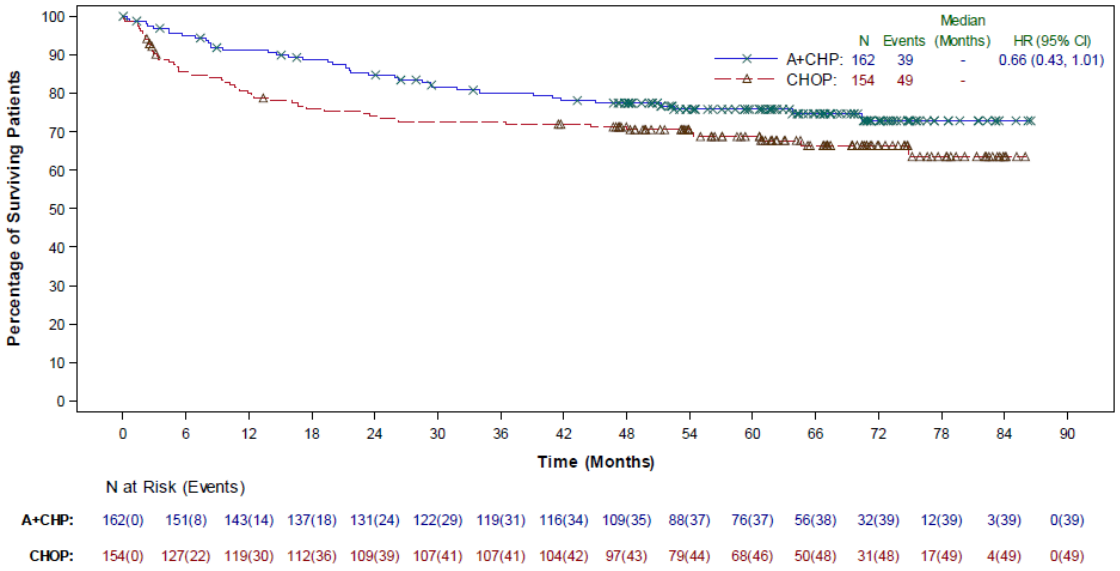


患者の登録開始から 7 年以上経過した後の試験終了時点で、ITT 集団における治験責任医師判定の PFS イベントリスクは、CHOP 群と比較して本剤+CHP 群で 30%減少した（HR=0.70

[95% CI (0.53、0.91)]）。sALCL 集団における治験責任医師判定の PFS イベントリスクは、CHOP 群と比較して本剤+CHP 群で 45%減少した（HR=0.55 [95% CI (0.39、0.79)]）。

試験終了時点で全生存期間は引き続きベネフィットを示し、主解析結果と一致していた。ITT 集団における全生存期間では、本剤+CHP 群の死亡リスクは CHOP 群と比較して 28%減少した（HR=0.72 [95% CI (0.53、0.99)]）。sALCL 集団における全生存期間では、本剤+CHP 群の死亡リスクは CHOP 群と比較して 34%減少した（HR=0.66 [95% CI (0.43、1.01)]、図 9）。

図 9： sALCL 集団における全生存期間（本剤+CHP 対 CHOP）（試験終了時）



SG035-0004 試験

再発又は難治性の全身性 ALCL 患者 58 例を対象とした非盲検単群多施設共同試験において、単独投与での本剤の有効性及び安全性を評価した。ベースライン時の被験者特性及び疾患特性の要約を表 15 に示す。

表 15：再発又は難治性の全身性 ALCL 患者を対象とした第 2 相試験におけるベースライン時の被験者特性及び疾患特性の要約

被験者特性	**n = 58**
年齢中央値（範囲）	52 歳（14～76）
性別	男性 33（57%）／女性 25（43%）
ECOG Performance Status [a]	
0	19（33%）
1	38（66%）
ASCT の施行歴あり	15（26%）
前治療としての化学療法のレジメン数（範囲）	2（1～6）
組織学的に確認された CD30 発現陽性	57（98%）
未分化リンパ腫キナーゼ（ALK）陰性	42（72%）
疾患特性	
フロントライン治療に対して治療抵抗性 [b]	36（62%）
直近の治療に対して難治性	29（50%）
直近の治療後に再発	29（50%）
ベースライン時点で B 症状あり	17（29%）
初回診断時に III 期	8（14%）
初回診断時に IV 期	21（36%）

[a] ベースライン時点で ECOG Performance Status が 2 の患者は除外対象としていたが、1 例の被験者がこれに該当し、そのデータは選択基準不適合例として収集した。
[b] フロントライン治療に対して治療抵抗性の全身性 ALCL については、フロントライン治療で完全寛解が得られなかったか、フロントライン治療終了後 3 ヵ月以内に進行した場合と定義した。

全身性 ALCL の初回診断から本剤の初回投与までの期間の中央値は 16.8 ヵ月間であった。

10 例（17%）の被験者が 16 サイクルの本剤投与を受け、投与サイクル数の中央値は 7 サイクル（範囲：1～16 サイクル）であった。

本剤による治療効果判定は、Revised Response Criteria for Malignant Lymphoma（Cheson, 2007）に従った中央判定により行った。治療効果は胸部、頸部、腹部及び骨盤のヘリカル CT、PET 並びに臨床データを基に判定した。効果判定はサイクル 2、4、7、10、13 及び 16 に行い、PET のみサイクル 4 及び 7 に施行した。

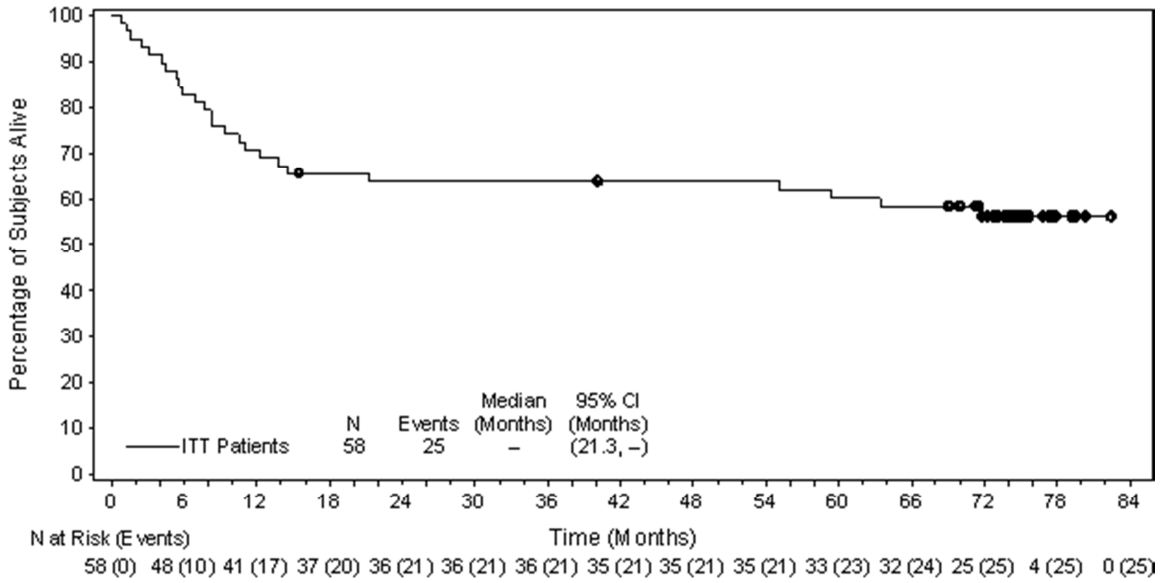
中央判定に基づく ORR は 86%（ITT 集団 58 例中 50 例）であった。CR 率は 59%（ITT 集団 58 例中 34 例）であり、97%の被験者で腫瘍の縮小（程度を問わず）が認められた。5 年全生存率の推定値は 60%〔95% CI（47%、73%）〕であった〔初回投与からの観察期間（死亡又は最終連絡までの期間）の中央値は 71.4 ヵ月間〕。治験責任医師による検査画像の判定結果は、中央判定による結果と概ね一致していた。投与を受け奏効が得られた被験者のうち、9 例が同種造血幹細胞移植を、9 例が自家造血幹細胞移植を引き続き受けた。有効性評価結果の詳細については表 16 及び図 10 を参照のこと。

表 16：再発又は難治性の全身性 ALCL 患者における本剤 1.8 mg/kg の 3 週に 1 回投与の有効性評価の結果

最良効果（n = 58）	**中央判定 n（%）**	**95% CI**
客観的奏効率（CR + PR）	50（86）	74.6, 93.9
完全寛解（CR）	34（59）	44.9, 71.4
部分寛解（PR）	16（28）	NA
病勢制御率（CR + PR + SD）	52（90）	78.8, 96.1
奏効期間	**中央判定による中央値**	**95% CI**
客観的奏効例（CR + PR）[a]	13.2	5.7, 26.3
完全寛解例（CR）	26.3	13.2, NE[b]
無増悪生存期間	**中央判定による中央値**	**95% CI**
中央値	14.6	6.9, 20.6
全生存期間	**中央値**	**95% CI**
中央値	未達	21.3, NE[b]

[a] 奏効期間の範囲は 0.1 ヵ月間から 39.1 ヵ月間以上で、IRF による客観的奏効（OR）が得られた被験者群における初回投与からの追跡期間の中央値は 15.5 ヵ月間。
[b] 推定不能

図 10：OS の Kaplan-Meier プロット



被験者内の予備的解析では、sALCL 患者を対象とした SG035-0004 試験の中で、本剤の投与を受けた被験者のうち約 69%において直近の前治療と比べ PFS が延長したことで、臨床的有用性の改善が認められたことを示した。

ベースライン時点でB症状が認められていた17例（29%）の被験者のうち、14例（82%）ではすべてのB症状の消失が認められ、本剤投与開始からB症状消失までの期間の中央値は0.7ヵ月間であった。

C25006試験

再発又は難治性のsALCL患者50例を対象とした第4相非盲検単群多施設試験において本剤を単剤投与した時の有効性及び安全性を評価した。中央判定によるORRは64%（32/50例、ITT集団）であった。中央判定によるDORの中央値には到達しなかった〔95% CI（19.71ヵ月、NE）〕。CR率は30%（15/50例、ITT集団）で、評価可能例の93%で腫瘍の縮小（程度は問わない）が確認された。中央判定によるDOCRの中央値には到達しなかった〔95% CI（10.61ヵ月、NE）〕。これらの中央判定による評価結果は治験責任医師での評価結果と概ね一貫していた。治療を受けた患者のうち、13例が造血幹細胞移植を受けた。

C25006試験及びSG035-0004試験の患者全体（N=108）の中央判定によるORRは76%であった。（82/108例、ITT集団）。中央判定によるDORの中央値は17.0ヵ月〔95% CI（12.62、32.46）〕であった。CRは45%（49/108例、ITT集団）であり、評価可能例の96%で腫瘍の縮小（程度は問わない）が達成された。中央判定によるDOCRの中央値は26.3ヵ月〔95% CI（16.16、NE）〕であった。これらの中央判定による評価結果は治験責任医師の評価結果と概ね一貫していた。

SGN35-006試験（再投与試験）

第2相非盲検多施設共同試験において、過去に本剤による治療が奏効した（CR又はPR）患者を対象として再投与の有効性を評価した。再発sALCL患者7例に開始用量として1.8 mg/kgを、患者1例に本剤の開始用量として1.2 mg/kgを3週間に1回30分かけて点滴静注した。投与サイクル数の中央値は8.5サイクル（範囲：2～30サイクル）であった。sALCL患者8例のうち3例は、再投与を2回受け、計11回再投与を経験した。本剤の再投与により6例（55%）がCR、4例（36%）がPRを達成し、ORRは91%であった。OR（CR＋PR）及びCRを達成した患者の奏効期間の中央値はそれぞれ、8.8ヵ月間及び12.3ヵ月間であった。

皮膚T細胞性リンパ腫

C25001試験

第3相非盲検無作為化多施設共同ピボタル試験において、組織学的に確認された128例のCD30陽性CTCL患者を対象として本剤単独投与の有効性及び安全性を評価した。CD30陽性は、免疫組織化学的検査〔Ventana anti-CD30(Ber-H2)〕に基づき、標的となるリンパ性細胞を示す細胞膜、細胞質及び／又はゴルジ染色パターンが10%以上と定義した。菌状息肉症（MF）又は原発性皮膚未分化大細胞リンパ腫（pcALCL）と診断された患者は試験適格と考えた。これらの疾患タイプによって患者を層別化し、本剤、又は医師の選択によるメトトレキサート若しくはベキサロテンいずれかの1対1に無作為化した。pcALCL患者は前治療として放射線療法又は少なくとも1回の全身療法歴があり、MF患者は前治療として少なくとも1回の全身療法歴があった。全身性ALCL、セザリー症候群及びその他の非ホジキンリンパ腫〔リンパ腫様丘疹症（LyP）を除く〕との診断を同時に受けている患者は本試験から除外した。本剤を3週間に1回1.8 mg/kgを30分かけて静注で16サイクルまで、又は医師選択薬を48週間まで投与した。本剤投与群における投与サイクル数の中央値は約12サイクルであった。医師選択群における投与期間（サイクル数）の中央値は、ベキサロテン投与患者で約16週間（5.5サイクル）、メトトレキサート投与患者で11週間（3サイクル）であった。表17にベースライン時の被験者特性及び疾患特性の要約を示す。

表 17：第 3 相 CTCL 試験（ITT 集団）におけるベースライン時の被験者特性及び疾患特性の要約

被験者特性	本剤群 n = 64	医師選択群 （メトトレキサート又はベキサロテン） n = 64
年齢中央値（範囲）	62 歳（22～83）	58.5 歳（22～83）
65 歳以上の患者（%）	28（44%）	24（38%）
性別（%）	男性 33（52%）／女性 31（48%）	男性 37（58%）／女性 27（42%）
ECOG Performance Status（%）		
0	43（67）	46（72）
1	18（28）	16（25）
2	3（5）	2（3）
疾患特性		
前治療回数の中央値（範囲）	4（0～13）	3.5（1～15）
皮膚病変を標的とした療法の回数の中央値（範囲）	1（0～6）	1（0～9）
全身療法回数の中央値（範囲）	2（0～11）	2（1～8）
MF（%）	48（75）	49（77）
早期（IA-IIA）	15（31）	18（37）
進行（IIB-IVB[a]）	32（67）	30（61）
pcALCL（%）	16（25）	15（23）
皮膚のみ	9（56）	11（73）
皮膚以外の病変	7（44）	4（27）

[a] 各投与群の患者 1 例に病期判定の不完全なデータがあり、本表には含めていない。

ITT 集団において、皮膚病変を標的とする療法歴で最も多かったのは放射線療法（64%）、光線療法（48%）、局所用ステロイド（17%）であった。ITT 集団において、最も多かった全身療法歴は化学療法（71%）、免疫療法（43%）、ベキサロテン（38%）であった。

主要評価項目は 4 ヵ月以上持続している客観的奏効率（ORR4）（最初の奏効評価から最後の奏効評価までの期間が 4 ヵ月以上）であり、皮膚評価（修正重症度加重評価ツール[mSWAT]で治験責任医師が評価）、X 線による結節及び内蔵の評価、及び血中のセザリー細胞の検出で構成される全奏効スコア（Global Response Score、GRS）の中央判定によって判定した（Olsen 2011）。表 18 は ORR4 及びその他の重要な副次的評価項目の結果である。

表 18：CTCL 患者における本剤 1.8 mg/kg の 3 週に 1 回投与の有効性評価の結果（ITT 集団）

	本剤群 n = 64		医師選択群（メトトレキサート又はベキサロテン） n = 64
中央判定による 4 ヵ月以上継続している客観的奏効率（ORR4）			
人数（%）	36（56.3）		8（12.5）
差異率（95% CI）		43.8（29.1、58.4）	
p 値		<0.001	
中央判定による完全寛解（CR）			
人数（%）	10（15.6）		1（1.6）
差異率（95% CI）		14.1（-4.0、31.5）	
調整 p 値 [a]		0.0046	
中央判定による無増悪生存期間（PFS）			
中央値（月）	16.7		3.5
ハザード比		0.270	
95% CI		（0.17、0.43）	
調整 p 値 [a]		<0.001	

[a] Holm 法（Weighted Holm's Procedure）により計算。

患者の CTCL サブタイプ、医師選択群の投与薬、ベースライン時の ECOG Performance Status、年齢、性別、地域から、中央判定による ORR4 の規定のサブグループ解析を実施した。この解析では、医師選択群の患者と比較して、本剤を投与された患者に一貫して有益である傾向が示された。MF 及び pcALCL の ORR4 はそれぞれ、本剤群の 50%及び 75%に対し、医師選択群では 10.2%及び 20%であった。

両群間で QOL〔EuroQol five dimensions questionnaire (EQ-5D) 及び Functional Assessment of Cancer Therapy-General (FACT-G)により評価〕に意味のある差は認められなかった。

本剤の有効性及び安全性を、再発 CD30 陽性 CTCL 患者（MF 及び pcALCL 患者、さらに SS、LyP 及び混合組織型 CTCL を含み、CD30 の発現レベルは問わない）108 例を対象とする非盲検追加試験 2 試験で評価した。患者に本剤 1.8 mg/kg を 3 週に 1 回、静注で 30 分かけて、16 サイクルまで投与した。これらの試験における安全性及び有効性の結果は C25001 試験と一致していた。MF 患者の総合の奏効率は 54%～66%、pcALCL では 67%、SS では 50%、LyP では 92%、混合組織型 CTCL では 82%～85%であった。

小児

併用療法

C25004 試験

本剤と化学療法〔ドキソルビシン（A）、ビンブラスチン（V）及びダカルバジン（D）、（AVD）〕を併用したときの本剤の安全性及び抗腫瘍活性を、未治療の CD30 陽性進行期古典的 HL の 6

～17 歳の小児患者 59 例を対象とした非盲検、多施設共同試験で評価した。すべての被験者において CD30 陽性疾患が確認された。被験者の 59%（n =35）で節外浸潤が認められた。すべての被験者に対して 28 日サイクルの 1 日目及び 15 日目に、ドキソルビシン 25 mg/m^2、ビンブラスチン 6 mg/m^2 及びダカルバジン 375 mg/m^2 と併用して、本剤 48 mg/m^2 を 30 分かけて点滴静注した。本試験における用量は、C25003 試験において成人で観察された PK 曝露となるように体表面積換算で設定した。本試験の最大用量は小児の最大耐量（MTD）以下であった。被験者の大多数（88%）は、治療終了時の中央判定（IRF）において客観的奏効を達成し、76%が CR を達成した。死亡例はいなかった。安全性評価集団 13 例（22%）が第 6 サイクルの後に放射線療法を受けたことが報告された。

単剤療法

C25002 試験

第 1/2 相、非盲検、単剤、多施設共同、用量漸増試験（C25002）において、r/r HL 及び sALCL を有する小児患者 36 例（7～17 歳）を対象として（7～11 歳の小児 12 例及び 12～17 歳の青年 24 例）本剤の安全性、薬物動態、及び抗腫瘍活性を評価した。本試験の第 1 相では、安全性プロファイルの評価（4.8 項を参照）、小児における最大耐量（MTD）及び／又は第 2 相試験において推奨される用量（RP2D）の決定、ならびに本剤の薬物動態の評価（5.2 項を参照）を実施した。第 1 相試験では r/r HL 患者 3 例に 1.4 mg/kg を投与し、9 例（r/r HL 患者 7 例及び sALCL 患者 2 例）に 1.8 mg/kg を投与した。MTD には到達しなかった。RP2D は 1.8 mg/kg と決定された。試験全体では、r/r HL 患者 16 例及び r/r sALCL 患者 17 例（そのうち 10 例が初回再発例）に本剤 1.8 mg/kg を投与した。中央判定（IRF）による客観的奏効率（ORR）を試験両相の RP2D で分析した。RP2D を投与した 33 例のうち、32 例において治療効果の評価が可能であった。ORR は、治療効果の評価可能な r/r HL 患者で 47%、r/r sALCL 患者で 53%、初回再発 sALCL 患者で 60%であった。HL 患者 8 例及び sALCL 患者 9 例が本剤投与後に SCT へと進んだ。

5.2　薬物動態学的特性

<u>単剤療法</u>

本剤の薬物動態は、第 1 相試験及び 314 例の被験者から得られたデータに基づく母集団薬物動態解析により評価した。すべての臨床試験において、ブレンツキシマブ　ベドチンは点滴静注で投与された。

ADC の最高血清中濃度は、概ね投与終了時又は投与終了後最初の測定時点で認められた。ADC の血清中濃度は指数関数的に多相性で低下し、終末半減期は約 4～6 日であった。曝露量は概ね用量と比例していた。3 週に 1 回の投与スケジュールでは、反復投与による ADC の蓄積は極めて微少か、全く認められず、これは半減期に基づく予測と整合していた。第 1 相試験における本剤 1.8 mg/kg 単回投与時の ADC の最高濃度（C_{max}）は 31.98 µg/mL、AUC は 79.41 µg•day/mL であった。

MMAE はブレンツキシマブ　ベドチンの主要代謝物である。第 1 相試験における本剤 1.8 mg/kg 単回投与時の MMAE の C_{max} 中央値は 4.97 ng/mL、AUC は 37.03 ng•day/mL 及び T_{max} は 2.09 日であった。本剤の反復投与時に MMAE の曝露量は低下し、2 回目の投与以降での曝露量は初回投与時の約 50%～80%であった。MMAE は更に代謝を受け、大部分が同等の活性を有する代謝物となるが、その曝露量は MMAE の曝露量よりも 1 桁少ない。そのため、MMAE の全身作用に大きく寄与することはないと考えられる。

第 1 サイクルでは、MMAE の高い曝露は、好中球数の減少と関連していた。

併用療法

AVD と併用した場合の本剤の薬物動態は、661 例の被験者を対象とした 1 報の第 3 相試験で評価した。母集団薬物動態解析により、AVD と併用した場合の本剤の薬物動態は単剤療法時と一致していることが示された。

ブレンツキシマブ ベドチン 1.2 mg/kg の点滴静注を 2 週間に 1 回反復投与したところ、ADC の最高血清中濃度は投与終了付近で認められ、指数関数的に多相性で低下し、終末半減期は約 4～5 日であることが排泄により示された。MMAE の最高血漿中濃度は投与終了の約 2 日後に認められ、指数関数的に単相性で低下し、終末半減期は約 3～4 日であった。

ブレンツキシマブ　ベドチン 1.2 mg/kg の点滴静注を 2 週間に 1 回反復投与したところ、第 3 サイクルまでに ADC 及び MMAE の定常状態のトラフ濃度に達した。定常状態に達した後、ADC の PK が時間と共に変化する様子は見られなかった。ADC の蓄積（第 1 サイクルと第 3 サイクルの間の AUC_{14D} による評価）は 1.27 倍であった。MMAE の曝露量（第 1 サイクルと第 3 サイクルの間の AUC_{14D} による評価）は時間と共に約 50%減少したようであった。

ブレンツキシマブ　ベドチンを CHP と併用投与した場合の薬物動態を、223 例の患者を対象とした第 3 相試験で評価した（SGN35-014）。ブレンツキシマブ　ベドチン 1.8 mg/kg を 3 週間に 1 回反復静脈内注入したところ、ADC 及び MMAE の薬物動態は単剤投与時と同様であった。

分布

In vitro 試験で認められた MMAE のヒト血漿蛋白結合率は 68%～82%であった。MMAE と血漿蛋白結合率の高い薬物の間で、結合が置換する可能性は低いと考えられた。また、MMAE は P 糖蛋白の基質であるが、臨床で認められる血漿中濃度では P 糖蛋白の阻害剤として作用しないことが示された。

ヒトでは、ADC の定常状態での平均分布容積は約 6～10 L であった。母集団薬物動態解析において、MMAE の標準的な見かけの中心分布容積は 35.5 L であった。

代謝

ADC は、タンパク質として異化反応によりアミノ酸まで分解され、再利用されるか排泄されると考えられた。

動物及びヒトの in vivo 試験データより、ブレンツキシマブ ベドチンから遊離する MMAE については、ごく一部のみが代謝されることが示唆された。MMAE の代謝物のヒト血漿中濃度は測定されていない。少なくとも 1 つの MMAE の代謝物で、in vitro における薬理活性が認められた。

MMAE は CYP3A4 の基質であり、また CYP2D6 の基質の可能性もある。In vitro 試験のデータにより、MMAE の代謝は主に CYP3A4/5 による酸化であることが示された。また、ヒト肝ミクロソームを用いた in vitro 試験では、MMAE は臨床で認められる血漿中濃度よりも極めて高い濃度でのみ CYP3A4/5 を阻害することが示された。MMAE はその他の CYP 分子種を阻害しなかった。

MMAE はヒト肝初代培養細胞において主要な CYP 酵素を誘導しなかった。

排泄

ADC は異化反応により消失し、その典型的な推定 CL は 1.5 L/day 及び半減期は 4～6 日と評価された。

MMAE の消失は ADC からの放出速度に従っており、その典型的な見かけの CL は 19.99 L/day、半減期は 3～4 日であった。

本剤 1.8 mg/kg が投与された被験者を対象として排泄試験を実施した。本剤投与後 1 週間までに、ADC として投与された MMAE の約 24%が尿糞中に回収された。回収された MMAE の約 72%が糞中に認められ、それ以外の MMAE（28%）は尿中に認められた。

特殊集団の薬物動態

母集団薬物動態解析において、ベースライン時の血清アルブミン濃度は、MMAE クリアランスの有意な共変量であった。また、MMAE クリアランスは、血清アルブミン濃度が正常範囲の被験者に比べ、低血清アルブミン濃度<3.0 g/dL の被験者の方が 2 倍低いことが示された。

肝障害

軽度（Child-Pugh A：n＝1）、中等度（Child-Pugh B：n＝5）及び重度（Child-Pugh C：n＝1）の肝障害を有する患者に、本剤 1.2 mg/kg を投与した後のブレンツキシマブ　ベドチン及び MMAE の薬物動態を評価した。正常な肝機能を有する患者と比較して、肝障害を有する患者では MMAE の曝露量が約 2.3 倍（90% CI、［1.27, 4.12］）増加していた。

腎障害

軽度（n＝4）、中等度（n＝3）及び重度（n＝3）の腎障害を有する患者に本剤 1.2 mg/kg を投与した後のブレンツキシマブ ベドチン及び MMAE の薬物動態を評価した。正常な腎機能を有する患者と比較して、重度の腎障害の被験者（クレアチニン・クリアランス 30 mL/分未満）において MMAE 曝露量は約 1.9 倍（90% CI、［0.85, 4.21］）増加していた。軽度又は中等度の腎障害を有する患者に影響は認められなかった。

高齢者

本集団における本剤の薬物動態を数件の試験で検討した。試験に含まれるデータは年齢 87 歳までの患者 380 例（34 例が 65 歳以上 75 歳未満、17 例が 75 歳以上）であった。また、82 歳までの患者 661 例（42 例が 65 歳以上 75 歳未満、17 例が 75 歳以上）からのデータも含め、AVD と併用した場合のブレンツキシマブ　ベドチンの母集団薬物動態について検討した。年齢が薬物動態に及ぼす影響を各解析で検討したが、有意な共変量ではなかった。

小児

単剤療法

C25002 試験

36 例の小児（7～17 歳）r/r HL 患者及び sALCL 患者を対象とした（7～11 歳の小児 12 例、12～17 歳の青年 24 例）第 1/2 相試験において、3 週間ごとに 30 分かけてブレンツキシマブ ベドチン 1.4 mg/kg 又は 1.8 mg/kg を点滴静注した後のブレンツキシマブ　ベドチン ADC 及び MMAE の薬物動態を評価した（5.1 項を参照）。ADC の C_{max} は、概ね投与終了時又は投与終了後最初の測定時点で認められた。ADC の血清中濃度は指数関数的に多相性で低下し、終末半減期は約 4～5 日であった。曝露量は概ね用量と比例し、低年齢層／低体重の被験者集団において ADC 曝露量が低い傾向が示された。

小児及び青年における ADC の曝露量（AUC）の中央値は成人に比べそれぞれ約 14%及び 3%低く、MMAE では成人よりも小児で 53%低く、青年で 13%高かった。12 歳未満の被験者では、本剤 1.8 mg/kg 単回投与時の ADC の C_{max} の中央値は 29.8 µg/mL、AUC は 67.9 µg•day/mL であり、12 歳以上の被験者では、C_{max} の中央値は 34.4 µg/mL、AUC は 77.8 µg•day/mL であった。12 歳未満の被験者では、本剤 1.8 mg/kg 単回投与時の MMAE の C_{max} の中央値は 3.73 ng/mL、

AUC は 17.3 ng•day/mL、T_{max} は 1.92 日であり、12 歳以上の被験者では、MMAE の C_{max} の中央値は 6.33 ng/mL、AUC は 42.3 ng•day/mL、T_{max} は 1.82 日であった。ADA 陽性が確認された小児患者においては、ブレンツキシマブ　ベドチンのクリアランスが上昇する傾向が示された。ADA が持続的陽性の被験者は、12 歳未満で 0 例（0/11 例）、12 歳以上で 2 例（2/23 例）であった。

併用療法

C25004 試験

新たに診断された CD30 陽性の進行期古典的 HL の 6～17 歳の小児患者 59 例（6～11 歳の小児 11 例、12～17 歳の青年 48 例）を対象とした第 1/2 相試験において、ドキソルビシン、ビンブラスチン及びダカルバジン（AVD）と併用して、本剤 48 mg/m^2 を 2 週間ごとに 30 分間かけて点滴静注したときの ADC 及び MMAE の薬物動態を検討した。血清中 ADC の C_{max} は概ね投与終了時に到達した後多相性で消失し、終末相の半減期は約 4 日であった。血漿中 MMAE の C_{max} は、本剤投与後約 2 日で到達し、半減期は約 2 日であった。本剤 48 mg/m^2 を単回投与後の ADC の C_{max} 及び AUC の幾何平均値は、それぞれ 22.5 µg/mL 及び 46.7µg•day/mL であった。本剤 48 mg/m^2 を単回投与後の MMAE の C_{max} 及び AUC の幾何平均値は、それぞれ 4.9 ng/mL 及び 27.2 ng•day/mL であった。本剤を 48 mg/m^2（体表面積換算用量）を AVD と併用投与したときの曝露は、小児の年齢層（12 歳未満、12～16 歳、16 歳超）に関わらず同様であった。

5.3　非臨床試験での安全性データ

MMAE には異数性誘発能があることが in vivo のラット小核試験において示されている。この結果は、細胞の分裂装置に対する MMAE の薬理作用（微小管阻害）によるものと考えられた。

ヒトの男性及び女性の妊孕性に対する本剤の影響は確認されていない。しかし、ラットを用いた反復投与毒性試験では、精巣毒性が認められ、本剤が男性の生殖機能及び妊孕性を障害する可能性が示唆された。なお、この精巣毒性（萎縮及び変性）は、16 週間の回復期間終了時点で部分的な回復が認められた。

その結果、胚・胎児死亡が認められた。

非臨床試験においてリンパ組織枯渇と胸腺重量の減少が観察され、これらの所見は本剤に由来する MMAE の微小管阻害作用と整合していた。

6.　製剤学的な記載事項

6.1　添加剤の一覧

クエン酸水和物（pH 調整用）

クエン酸ナトリウム水和物（pH 調整用）

α,α-トレハロース水和物

ポリソルベート 80

6.2　配合禁忌

配合変化試験は実施していないため、6.6 項に記載のある場合を除き本剤は他剤と混合してはならない。

6.3　有効期間

4 年間

化学的及び物理的な安定性については、溶解後 2～8°C で 24 時間まで安定であることが確認されているが、微生物学的な観点から溶解及び希釈後は速やかに使用すること。

6.4　保存に関する特別な注意事項

冷蔵庫（2～8°C）で保存すること。

凍結させないこと。

本剤の入ったバイアルは遮光のため所定の箱に入れて保存すること。

本剤を溶解及び希釈した後の保存条件については、6.3 項を参照のこと。

6.5　容器・包装

50 mg の粉末が入った Type I のガラス製バイアルをブチルゴム栓とアルミニウム／プラスチック製のフリップオフシールで密封。

バイアルは 1 本ずつ包装される。

6.6　廃棄及びその他の取扱いに関する特別な注意事項

全般的な注意事項

抗悪性腫瘍剤の適切な取扱いと廃棄に関する手順を考慮すること。

本剤の取扱い時には常に適切な無菌操作法に従うこと。

溶解に関する指示

単回使用バイアル 1 本につき注射用水 10.5 mL で溶解し、最終濃度を 5 mg/mL とする。1 バイアル中にはバイアル当たり 10%過量充填した本剤 55 mg と溶解した合計容量 11 mL を含有する。

1. 溶解液は、塊又は粉末に直接当たらないようバイアル壁につたわせて静かに加えること。
2. 溶解を促すためにバイアルを静かに回転させ混和する。**ここで強く振り混ぜないこと。**
3. 調製後の溶液は、無色澄明～わずかに乳白色を帯びた液であり、pH は 6.6 である。
4. 調製後には、目視で異物粒子又は変色の有無を確認すること。いずれかが認められた場合は本剤を破棄すること。

点滴溶液の調製

溶解した液の必要量をバイアルからとり、最終濃度が 0.4～1.2 mg/mL となるように、9 mg/mL（0.9%）塩化ナトリウム注射溶液の入った輸液バッグに加える。推奨される希釈液の量は 150 mL である。なお、5%ブドウ糖注射液又は乳酸リンゲル液で希釈することもできる。

バッグを緩やかに反転させて、本剤の溶液を混和する。**ここで強く振り混ぜないこと。**

希釈用として本剤をとった後にバイアル内に残存した溶液は、規定の手順に従って廃棄すること。

本剤の点滴溶液又は点滴セットを調製する際には、他剤を加えてはならない。投与の終了後には、9 mg/mL（0.9%）塩化ナトリウム注射液、5%ブドウ糖注射液又は乳酸リンゲル液で点滴ラインをフラッシュすること。

希釈した本剤の溶液は、推奨される注入速度で速やかに投与すること。

溶解後、24 時間以内に使用すること。

用量の決定：

希釈に必要な総量（mL）決定の計算（4.2 項を参照）：

本剤用量（mg/kg）×患者の体重（kg）／溶解後濃度（5 mg/mL）＝希釈に必要な量（mL）

注：患者の体重が 100 kg を超える場合は、100 kg として計算すること。したがって、推奨用量の最高値は 180 mg となる。

必要バイアル数決定の計算：

投与総量（mL）／1 バイアルからとれる分量（10 mL）＝必要なバイアル本数

表 19：推奨用量（0.9 mg/kg、1.2 mg/kg 及び 1.8 mg/kg）を体重 60 kg～120 kg の患者へ投与する場合の計算例 [a, b]

推奨用量	患者の体重（kg）	投与総量＝患者の体重 ×推奨用量	希釈に必要な量 [c] ＝投与総量÷溶解後濃度（5 mg/mL）	必要なバイアル本数＝投与総量÷バイアル 1 本からとれる分量（10 mL/vial）
1.8 mg/kg（最大 180 mg）	60 kg	108 mg	21.6 mL	2.16 バイアル
	80 kg	144 mg	28.8 mL	2.88 バイアル
	100 kg	180 mg	36 mL	3.6 バイアル
	120 kg[d]	180 mg	36 mL	3.6 バイアル
1.2 mg/kg（最大 120 mg）	60 kg	72 mg	14.4 mL	1.44 バイアル
	80 kg	96 mg	19.2 mL	1.92 バイアル
	100 kg	120 mg	24 mL	2.4 バイアル
	120 kg[d]	120 mg	24 mL	2.4 バイアル
0.9 mg/kg（最大 90 mg）	60 kg	54 mg	10.8 mL	1.08 バイアル
	80 kg	72 mg	14.4 mL	1.44 バイアル
	100 kg	90 mg	18 mL	1.8 バイアル
	120 kg[d]	90 mg	18 mL	1.8 バイアル

[a.] 成人患者における計算例を示す。

[b.] 臨床試験の小児患者（6～17 歳）では、本剤の体表面積換算用量を、本剤を 2 週間に 1 回 AVD（28 日間に 1 回投与）と併用投与する場合は 48 mg/m^2、本剤を単剤で 3 週間に 1 回投与する場合は 72 mg/m^2 とした。（小児を対象とした臨床試験については 5.1 項及び 5.2 項を参照。）

[c.] 希釈液の量は 150 mL とし、30 分かけて点滴静注する。

[d.] 患者の体重が 100 kg を超える場合は、100 kg として計算する。

廃棄

本剤は単回使用の製品である。

未使用分及び不要分は、既定の手順に従って廃棄すること。

7.　販売承認取得者

Takeda Pharma A/S

Delta Park 45

2665 Vallensbaek Strand

Denmark

medinfoEMEA@takeda.com

8.　販売承認番号

EU/1/12/794/001

9.　初回承認日／承認更新日

初回承認日：2012 年 10 月 25 日

承認更新日：2021 年 9 月 16 日

10. 本文書の改訂日

本剤に関する詳細な情報は、欧州医薬品庁のウェブサイト（http://www.ema.europa.eu）にて入手することができる。

ADCETRIS® (brentuximab vedotin)

Company Core Data Sheet

Company Core Safety Information

[redacted]

2ページ～75ページ目は新薬承認情報提供時に削除した

目次

1.7 同種同効品一覧表 2

表

表 1.7-1 同種同効品一覧表〔ブレンツキシマブ ベドチン（遺伝子組換え）、メトトレキサート、ベキサロテン〕 2
表 1.7-2 同種同効品一覧表〔デニロイキン ジフチトクス（遺伝子組換え）、モガムリズマブ（遺伝子組換え）、ボリノスタット〕 3

1.7 同種同効品一覧表

最新の添付文書を参照すること

表 1.7-1　同種同効品一覧表〔ブレンツキシマブ　ベドチン（遺伝子組換え）、メトトレキサート、ベキサロテン〕

販売名	アドセトリス®点滴静注用 50 mg	メソトレキセート®錠 2.5 mg	タルグレチン®カプセル 75 mg
一般名	ブレンツキシマブ　ベドチン（遺伝子組換え）	メトトレキサート	ベキサロテン
会社名	武田薬品工業株式会社	ファイザー株式会社	株式会社ミノファーゲン製薬
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	下記疾患の自覚的並びに他覚的症状の緩解 ○急性白血病 ○繊毛性疾患（絨毛癌、破壊胞状奇胎、胞状奇胎） ○慢性リンパ性白血病 ○慢性骨髄性白血病	皮膚 T 細胞性リンパ腫
添付文書改訂日	－	2022 年 10 月改訂（第 1 版）	2022 年 9 月改訂（第 1 版）

最新の添付文書を参照すること

表 1.7-2　同種同効品一覧表〔デニロイキン　ジフチトクス（遺伝子組換え）、モガムリズマブ（遺伝子組換え）、ボリノスタット〕

販売名	レミトロ®点滴静注用 300 μg	ポテリジオ®点滴静注 20 mg	ゾリンザ®カプセル 100 mg
一般名	デニロイキン　ジフチトクス（遺伝子組換え）	モガムリズマブ（遺伝子組換え）	ボリノスタット
会社名	エーザイ株式会社	協和キリン株式会社	MSD 株式会社
効能又は効果	○再発又は難治性の末梢性 T 細胞リンパ腫 ○再発又は難治性の皮膚 T 細胞性リンパ腫	○CCR4 陽性の成人 T 細胞白血病リンパ腫 ○再発又は難治性の CCR4 陽性の末梢性 T 細胞リンパ腫 ○再発又は難治性の皮膚 T 細胞性リンパ腫	皮膚 T 細胞性リンパ腫
添付文書改訂日	2023 年 7 月改訂（第 5 版）	2020 年 9 月改訂（第 2 版）	2021 年 2 月改訂（第 1 版）

Pfizer

最新の添付文書を参照すること

*2022年10月改訂（第1版）

日本標準商品分類番号
874222

貯　　法：室温保存
有効期間：3年

劇薬、処方箋医薬品[注)]

葉酸代謝拮抗剤
日本薬局方　メトトレキサート錠

メソトレキセート®錠2.5mg

METHOTREXATE®　TABLETS　2.5mg

承認番号	13800AZY00018
販売開始	1963年3月

注）注意-医師等の処方箋により使用すること

2. 禁忌（次の患者には投与しないこと）
2.1 本剤の成分に対し重篤な過敏症の既往歴のある患者
2.2 肝障害のある患者［9.3参照］
2.3 腎障害のある患者［9.2参照］
2.4 胸水、腹水等のある患者［胸水、腹水等に長時間貯留して毒性が増強されることがある。］

3. 組成・性状

3.1 組成

販売名	メソトレキセート錠2.5mg
有効成分	1錠中 日局　メトトレキサート　2.5mg
添加剤	トウモロコシデンプン、部分アルファー化デンプン、乳糖水和物、ステアリン酸マグネシウム、pH調節剤

3.2 製剤の性状

販売名	外形			識別コード	色調等
	上面	下面	側面		
メソトレキセート錠2.5mg	LL　M/1			LL　M1	わずかにまだらをもつ淡黄褐色割線入り素錠
	直径 6.4mm		厚さ 3.1mm		

4. 効能又は効果

下記疾患の自覚的並びに他覚的症状の緩解
〇急性白血病
〇絨毛性疾患（絨毛癌、破壊胞状奇胎、胞状奇胎）
〇慢性リンパ性白血病
〇慢性骨髄性白血病

6. 用法及び用量

〈白血病〉
メトトレキサートとして、通常、次の量を1日量として1週間に3～6日経口投与する。
幼児　1.25～2.5mg
小児　2.5～5mg
成人　5～10mg

〈絨毛性疾患〉
1クールを5日間とし、メトトレキサートとして、通常、成人1日10～30mgを経口投与する。休薬期間は、通常、7～12日間であるが、前回の投与によって副作用があらわれた場合は、副作用が消失するまで休薬する。

なお、いずれの場合でも年齢、症状により適宜増減する。

8. 重要な基本的注意

8.1 骨髄機能抑制、肝・腎機能障害等の重篤な副作用が起こることがあるので、頻回に臨床検査（血液検査、肝機能・腎機能検査、尿検査等）を行うなど、患者の状態を十分観察すること。また、使用が長期間にわたると副作用が強くあらわれ、遷延性に推移することがあるので、投与は慎重に行うこと。［11.1.2、11.1.4、11.1.5参照］
8.2 出血性腸炎、消化管潰瘍・出血等の消化管障害があらわれることがあるので、口内炎、激しい腹痛、嘔吐、下痢等の症状があらわれた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。また、患者に対し、口内炎があらわれた場合には、直ちに連絡するよう注意を与えること。［11.1.8参照］
8.3 感染症、出血傾向の発現又は増悪に十分注意すること。また、患者に対し発熱、倦怠感があらわれた場合には、直ちに連絡するよう注意を与えること。［11.1.3参照］
8.4 免疫機能が抑制された患者への生ワクチン接種により、ワクチン由来の感染を増強又は持続させるおそれがあるので、本剤投与中に生ワクチンを接種しないこと。
8.5 本剤投与に先立って、肝炎ウイルス感染の有無を確認すること。［9.1.4、11.1.4参照］

9. 特定の背景を有する患者に関する注意

9.1 合併症・既往歴等のある患者

9.1.1 骨髄機能抑制のある患者
骨髄機能抑制を増悪させるおそれがある。［11.1.2参照］

9.1.2 感染症を合併している患者
骨髄機能抑制により感染を増悪させるおそれがある。［11.1.3参照］

9.1.3 水痘患者
致命的全身障害があらわれることがある。

9.1.4 B型又はC型肝炎ウイルスキャリアの患者
B型肝炎ウイルスキャリアの患者及び既往感染者（HBs抗原陰性、かつHBc抗体又はHBs抗体陽性）又はC型肝炎ウイルスキャリアの患者に対し本剤を投与する場合、投与期間中及び投与終了後は継続して肝機能検査や肝炎ウイルスマーカーのモニタリングを行うなど、B型又はC型肝炎ウイルス増殖の徴候や症状の発現に注意すること。重篤な肝炎や肝障害の発現が報告されており、死亡例が認められている。また本剤投与終了後にB型肝炎ウイルスが活性化することによる肝炎等の発現も報告されている。［8.5、11.1.4参照］

9.2 腎機能障害患者
投与しないこと。本剤の排泄遅延により副作用が強くあらわれるおそれがある。［2.3参照］

9.3 肝機能障害患者
投与しないこと。肝障害を増悪させるおそれがある。［2.2参照］

9.4 生殖能を有する者
小児及び生殖可能な年齢の患者に投与する必要がある場合には、性腺に対する影響を考慮すること。［9.7参照］

9.5 妊婦
妊婦又は妊娠している可能性のある女性には投与しないことが望ましい。催奇形性を疑う症例報告があり、また、動物実験（マウス、ラット及びウサギ）で催奇形作用が報告されている。

9.6 授乳婦
授乳しないことが望ましい。母乳中への移行が報告されている。

9.7 小児等
副作用の発現に特に注意し、慎重に投与すること。低出生体重児、新生児、乳児（1歳未満）に対する臨床試験は実施していない。［9.4参照］

9.8 高齢者
腎機能検査値に十分注意し、患者の状態を観察しながら副作用の発現に特に注意し、慎重に投与すること。腎機能等生理機能が低下していることが多く、メトトレキサートの排泄遅延により副作用があらわれやすい。

10. 相互作用

10.2 併用注意（併用に注意すること）

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
サリチル酸等の非ステロイド性抗炎症剤	メトトレキサートの副作用(骨髄抑制、肝・腎・消化管障害等）が増強されることがある。頻回に臨床検査を行うなど観察を十分に行い、異常が認められた場合には、メトトレキサートの減量、休薬等適切な処置を行うこと。また、メトトレキサートの拮抗剤であるホリナートカルシウム（ロイコボリンカルシウム）を投与すること。	主として、非ステロイド性抗炎症剤の腎におけるプロスタグランジン合成阻害作用による腎血流量の低下及びナトリウム、水分貯留傾向のためメトトレキサートの排泄が遅延するためと考えられている。
スルホンアミド系薬剤 テトラサイクリン クロラムフェニコール フェニトイン バルビツール酸誘導体	メトトレキサートの副作用(骨髄抑制、肝・腎・消化管障害、血液障害等）が増強されることがある。頻回に臨床検査を行うなど観察を十分に行い、異常が認められた場合には、メトトレキサートの減量、休薬等適切な処置を行うこと。また、メトトレキサートの拮抗剤であるホリナートカルシウム(ロイコボリンカルシウム）を投与すること。	併用薬剤が血漿蛋白と結合しているメトトレキサートを競合的に置換遊離し、メトトレキサートの濃度を上昇させ、その毒性を増強させる。
スルファメトキサゾール・トリメトプリム		両薬剤の葉酸代謝阻害作用が協力的に作用するためと考えられている。
ペニシリン (ピペラシリン等) プロベネシド		併用薬剤がメトトレキサートの腎排泄を競合的に阻害するためと考えられている。
シプロフロキサシン		発現機序の詳細は不明であるが、メトトレキサートの腎尿細管からの排泄が阻害されるためと考えられている。
レフルノミド		併用により骨髄抑制等の副作用を増強するためと考えられている。
プロトンポンプ阻害剤 (オメプラゾール、ラベプラゾール、ランソプラゾール等)		機序は不明であるが、メトトレキサートの血中濃度が上昇することがある。
ポルフィマーナトリウム	光線過敏症を起こすことがある。	ポルフィマーナトリウムは光感受性を高める作用があるため、光線過敏症を起こしやすい薬剤の作用を増強する。
放射線療法	軟部組織壊死及び骨壊死の発現頻度が高まるという報告がある。	機序不明

11. 副作用

次の副作用があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止するなど適切な処置を行うこと。骨髄抑制、肝機能障害、粘膜・消化管障害等の細胞毒性に起因する副作用が発現した場合には、適切な処置を行いながら、本剤の拮抗剤であるホリナートカルシウム（ロイコボリンカルシウム）を投与すること。

11.1 重大な副作用

11.1.1 ショック、アナフィラキシー（いずれも頻度不明）

冷感、呼吸困難、血圧低下等があらわれることがある。

11.1.2 骨髄抑制（頻度不明）

汎血球減少、無顆粒球症（前駆症状として発熱、咽頭痛、インフルエンザ様症状等があらわれる場合がある)、白血球減少、血小板減少、貧血等の骨髄抑制、再生不良性貧血があらわれることがある。[8.1、9.1.1参照]

11.1.3 感染症（頻度不明）

呼吸不全にいたるような肺炎（ニューモシスティス肺炎等を含む)、敗血症、サイトメガロウイルス感染症、帯状疱疹等の重篤な感染症（日和見感染症を含む）があらわれることがあるので、患者の状態を十分観察し、異常が認められた場合には投与を中止し、抗生剤、抗菌剤の投与等の適切な処置を行うこと。[8.3、9.1.2参照]

11.1.4 劇症肝炎、肝不全（いずれも頻度不明）

劇症肝炎、肝不全、肝組織の壊死・線維化、肝硬変等の重篤な肝障害（B型又はC型肝炎ウイルスによるものを含む）があらわれることがある。[8.1、8.5、9.1.4参照]

11.1.5 急性腎障害、尿細管壊死、重症ネフロパチー（いずれも頻度不明）

急性腎障害、尿細管壊死、重症ネフロパチー等の重篤な腎障害があらわれることがある。[8.1参照]

11.1.6 間質性肺炎、肺線維症、胸水（いずれも頻度不明）

間質性肺炎、肺線維症、胸水等があらわれ、呼吸不全にいたることがあるので、観察を十分に行い、発熱、咳嗽、呼吸困難等の呼吸器症状があらわれた場合には、速やかに胸部X線等の検査を行い、本剤の投与を中止するとともに副腎皮質ホルモン剤の投与等の適切な処置を行うこと。

11.1.7 中毒性表皮壊死融解症（Toxic Epidermal Necrolysis：TEN)、皮膚粘膜眼症候群（Stevens-Johnson症候群）（いずれも頻度不明）

発熱、紅斑、そう痒感、眼充血、口内炎等があらわれた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。

11.1.8 出血性腸炎、壊死性腸炎（いずれも頻度不明）

出血性腸炎、壊死性腸炎等の重篤な腸炎があらわれることがあるので、激しい腹痛、下痢等の症状があらわれた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。[8.2参照]

11.1.9 膵炎（頻度不明）

11.1.10 骨粗鬆症（頻度不明）

骨塩量減少等の異常が認められた場合には、投与を中止するなど適切な処置を行うこと。

11.1.11 脳症（白質脳症を含む）（頻度不明）

***11.1.12 進行性多巣性白質脳症（PML）**（頻度不明）

本剤投与中及び投与終了後は患者の状態を十分に観察すること。意識障害、認知機能障害、麻痺症状（片麻痺、四肢麻痺)、構音障害、失語等の症状があらわれた場合は、MRIによる画像診断及び脳脊髄液検査を行うとともに、投与を中止し、適切な処置を行うこと。

11.2 その他の副作用

	頻度不明
過敏症	発疹、蕁麻疹、そう痒、発熱
血液	出血、低ガンマグロブリン血症、好酸球増多、リンパ節腫脹
肝臓	黄疸、脂肪肝、AST、ALT、Al-P、LDHの上昇
腎臓	血尿、BUN、クレアチニンの上昇、蛋白尿
消化器	消化管潰瘍・出血、口内炎、腹痛、下痢、食欲不振、嘔気・嘔吐、メレナ、イレウス、舌炎、口唇腫脹
皮膚	光線過敏症、紅斑、色素沈着、色素脱出、皮下斑状出血、ざ瘡、脱毛、結節、皮膚潰瘍
精神神経系	頭痛、眠気、目のかすみ、項部緊張、背部痛、しびれ感、味覚異常、意識障害、めまい、錯感覚
呼吸器	咳嗽、呼吸困難
生殖器	無精子症、卵巣機能不全、月経不全、流産
その他	膀胱炎、倦怠感、耳下腺炎、結膜炎、低蛋白血症、血清アルブミン減少、関節痛、動悸、胸部圧迫感、浮腫、悪寒

注）メトトレキサート通常療法（本剤の効能又は効果、用法及び用量に基づく療法）においては、使用成績調査等の副作用発現頻度が明確となる調査を実施していない。

12. 臨床検査結果に及ぼす影響

トリメトプリム(スルファメトキサゾール・トリメトプリム配合剤）を併用した場合、2水素葉酸還元酵素（dihydrofolate reductase：DHFR）を用いたメトトレキサート濃度の測定で見かけ上高値を呈することがあるので注意すること。

13. 過量投与

13.1 症状

外国で過量投与時に報告された主な症状は血液障害及び消化管障害であった。また、重篤な副作用を発現し、致命的な経過をたどった症例が報告されている。

13.2 処置

過量投与したときは、すみやかに本剤の拮抗剤であるホリナートカルシウム（ロイコボリンカルシウム）を投与するとともに、本剤の排泄を促進するために水分補給と尿のアルカリ化を行うこと。本剤とホリナートカルシウムの投与間隔が長いほど、ホリナートカルシウムの効果が低下することがある。

15. その他の注意

15.1 臨床使用に基づく情報

15.1.1 本剤を長期使用した患者あるいは本剤と他の抗悪性腫瘍剤を併用した患者に、悪性リンパ腫、急性白血病、骨髄異形成症候群(MDS)等の二次発癌が発生したとの報告がある。

15.1.2 免疫機能が抑制された患者にワクチンを接種した場合、抗体反応の欠如が報告されている。

16. 薬物動態

16.1 血中濃度

悪性腫瘍患者17例にメトトレキサートの2.25mg、4.50mg、9.00mg、31.5mgを経口単回投与したときの最高血中濃度は、2.25mg、4.50mg、9.00mg投与時には1時間後に、31.5mg投与時には2時間後にみられた。投与1時間後の最高血中濃度は5.3×10^{-7}mol/L～2.4×10^{-6}mol/Lであり、この濃度範囲内におけるメトトレキサートの血漿中蛋白結合率は約50%であった[1]（外国人データ）。

16.5 排泄

悪性腫瘍患者17例にメトトレキサートの2.25mg、4.50mg、9.00mg、31.5mgを経口投与したときの尿中排泄率は24時間でほぼ100%を示した。

また、メトトレキサートの2.25～31.5mgを静脈内に投与したときの尿中排泄率は、最初の1時間で43%、6時間で88%であることが認められており、大部分は未変化体であった[1]（外国人データ）。

18. 薬効薬理

18.1 作用機序

メトトレキサートは、葉酸を核酸合成に必要な活性型葉酸に還元させる酵素dihydrofolate reductase（DHFR）の働きを阻止し、チミジル酸合成及びプリン合成系を阻害して、細胞増殖を抑制する。メトトレキサートは、正常細胞や感受性の高い癌細胞には能動的に取り込まれ、殺細胞作用を示す[2]。

19. 有効成分に関する理化学的知見

一般的名称：メトトレキサート（Methotrexate）

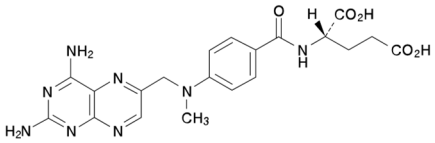
化学名：*N*-{4-[(2,4-Diaminopteridin-6-ylmethyl)(methyl)amino]benzoyl}-L-glutamic acid

分子式：$C_{20}H_{22}N_8O_5$

分子量：454.44

性状：本品は黄褐色の結晶性の粉末である。本品はピリジンに溶けにくく、水、アセトニトリル、エタノール（95）又はジエチルエーテルにほとんど溶けない。本品は希水酸化ナトリウム試液又は希炭酸ナトリウム試液に溶ける。本品は光によって徐々に変化する。

化学構造式：



20. 取扱い上の注意

瓶から取り出した錠剤は遮光して保存すること。

22. 包装

100錠［瓶］

23. 主要文献

1) Freeman M V.：J Pharmacol Exp Ther. 1958；122（1）：154-162
2) Bleyer W A.：Cancer. 1978；41（1）：36-51

24. 文献請求先及び問い合わせ先

ファイザー株式会社　製品情報センター
〒151-8589　東京都渋谷区代々木3-22-7
学術情報ダイヤル　0120-664-467
FAX　03-3379-3053

26. 製造販売業者等

26.1 製造販売元

ファイザー株式会社
東京都渋谷区代々木3-22-7

Ⓡ登録商標