審議結果報告書

平成 19 年 11 月 7 日
医薬食品局審査管理課

［販　売　名］①ゼヴァリン　イットリウム(^{90}Y)静注用セット
②ゼヴァリン　インジウム(^{111}In)静注用セット
［一　般　名］①イブリツモマブ　チウキセタン（遺伝子組換え）、塩化イットリウム(^{90}Y)
②イブリツモマブ　チウキセタン（遺伝子組換え）、塩化インジウム(^{111}In)
［申　請　者］日本シエーリング株式会社（現、バイエル薬品株式会社）
［申請年月日］平成 18 年 6 月 23 日

［審 議 結 果］

平成 19 年 10 月 24 日に開催された医薬品第二部会において、本品目を承認して差し支えないとされ、薬事・食品衛生審議会薬事分科会に上程することとされた。

なお、本品目は生物由来製品に該当し、再審査期間は 10 年とし、イブリツモマブ　チウキセタン（遺伝子組換え）及び塩化イットリウム(^{90}Y)並びに製剤は、劇薬に該当するとされた。また、塩化インジウム(^{111}In)は、毒薬又は劇薬に該当しないとされた。

国内での治験症例が極めて限られていることから、製造販売後、一定数の症例に係るデータが集積されるまでの間は、全症例を対象に使用成績調査を実施することにより、イットリウム(^{90}Y)イブリツモマブ　チウキセタン（遺伝子組換え）及びインジウム(^{111}In)イブリツモマブ　チウキセタン（遺伝子組換え）使用患者の背景情報を把握するとともに、イットリウム(^{90}Y)イブリツモマブ　チウキセタン（遺伝子組換え）及びインジウム(^{111}In)イブリツモマブ　チウキセタン（遺伝子組換え）の安全性及び有効性に関するデータを早期に収集し、イットリウム(^{90}Y)イブリツモマブ　チウキセタン（遺伝子組換え）及びインジウム(^{111}In)イブリツモマブ　チウキセタン（遺伝子組換え）の適正使用に必要な措置を講じるため、全例調査を行うことを承認条件とした。

審査報告書

平成 19 年 10 月 9 日
独立行政法人 医薬品医療機器総合機構

承認申請のあった下記の医薬品にかかる医薬品医療機器総合機構での審査結果は以下のとおりである。

記

①［販　売　名］　ゼヴァリン　イットリウム（^{90}Y）静注用セット

［一　般　名］　イブリツモマブ　チウキセタン（遺伝子組換え）
塩化イットリウム（^{90}Y）

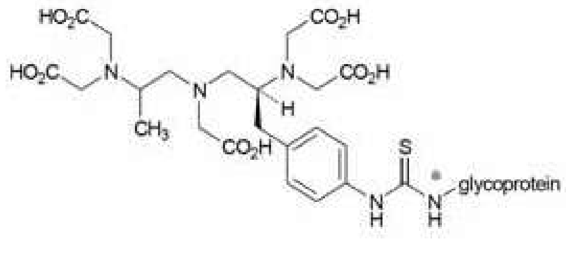
［申　請　者］　日本シエーリング株式会社（現 バイエル薬品株式会社）

［申請年月日］　平成 18 年 6 月 23 日

［剤型・含量］　注射剤・1 バイアル中にイブリツモマブ　チウキセタン（遺伝子組換え 3.2mg、塩化イットリウム（^{90}Y）1850MBq（検定日において）を各々含有する。

［申請区分］　医療用医薬品（1）新有効成分含有医薬品

［化学構造］
イブリツモマブ　チウキセタン



*イブリツモマブのアミノ酸残基
イブリツモマブのアミノ酸配列及びN結合型糖鎖は以下のとおり

軽鎖

1 10 20
Gln-Ile-Val-Leu-Ser-Gln-Ser-Pro-Ala-Ile-Leu-Ser-Ala-Ser-Pro-Gly-Glu-Lys-Val-Thr-
21 30 40
Met-Thr-Cys-Arg-Ala-Ser-Ser-Ser-Val-Ser-Tyr-Ile-His-Trp-Phe-Gln-Gln-Lys-Pro-Gly-
41 50 60
Ser-Ser-Pro-Lys-Pro-Trp-Ile-Tyr-Ala-Thr-Ser-Asn-Leu-Ala-Ser-Gly-Val-Pro-Val-Arg-
61 70 80
Phe-Ser-Gly-Ser-Gly-Ser-Gly-Thr-Ser-Tyr-Ser-Leu-Thr-Ile-Ser-Arg-Val-Glu-Ala-Glu-
81 90 100
Asp-Ala-Ala-Thr-Tyr-Tyr-Cys-Gln-Gln-Trp-Thr-Ser-Asn-Pro-Pro-Thr-Phe-Gly-Gly-Gly-
101 110 120
Thr-lys-Leu-Glu-Ile-Lys-Arg-Ala-Asp-Ala-Ala-Pro-Thr-Val-Ser-Ile-Phe-Pro-Pro-Ser-
121 130 140
Ser-Glu-Gln-Leu-Thr-Ser-Gly-Gly-Ala-Ser-Val-Val-Cys-Phe-Leu-Asn-Asn-Phe-Tyr-Pro-
141 150 160
Lys-Asp-Ile-Asn-Val-Lys-Trp-Lys-Ile-Asp-Gly-Ser-Glu-Arg-Gln-Asn-Gly-Val-Leu-Asn-
161 170 180
Ser-Trp-Thr-Asp-Gln-Asp-Ser-Lys-Asp-Ser-Thr-Tyr-Ser-Met-Ser-Ser-Thr-Leu-Thr-Leu-
181 190 200
Thr-lys-Asp-Glu-Tyr-Glu-Arg-His-Asn-Ser-Tyr-Thr-Cys-Glu-Ala-Thr-His-Lys-Thr-Ser-
201 210 213
Thr-Ser-Pro-Ile-Val-Lys-Ser-Phe-Asn-Arg-Asn-Glu-Cys

重鎖 223

重鎖

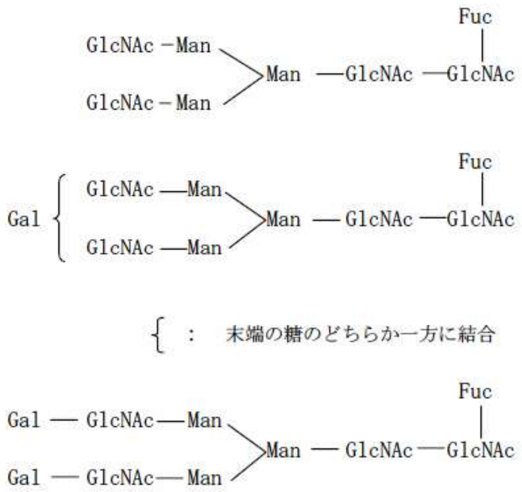
1 10 20
Gln-Val-Gln-Leu-Gln-Gln-Pro-Gly-Ala-Glu-Leu-Val-Lys-Pro-Gly-Ala-Ser-Val-Lys-Met-
21 30 40
Ser-Cys-Lys-Ala-Ser-Gly-Tyr-Thr-Phe-Thr-Ser-Tyr-Asn-Met-His-Trp-Val-Lys-Gln-Thr-
41 50 60
Pro-Gly-Arg-Gly-Leu-Glu-Trp-Ile-Gly-Ala-Ile-Tyr-Pro-Gly-Asn-Gly-Asp-Thr-Ser-Tyr-
61 70 80
Asn-Gln-Lys-Phe-Lys-Gly-Lys-Ala-Thr-Leu-Thr-Ala-Asp-Lys-Ser-Ser-Ser-Thr-Ala-Tyr-
81 90 100
Met-Gln-Leu-Ser-Ser-Leu-Thr-Ser-Glu-Asp-Ser-Ala-Val-Tyr-Tyr-Cys-Ala-Arg-Ser-Thr-
101 110 120
Tyr-Tyr-Gly-Gly-Asp-Trp-Tyr-Phe-Asp-Val-Trp-Gly-Ala-Gly-Thr-Thr-Val-Thr-Val-Ser-
121 130 140
Ser-Ala-Lys-Thr-Thr-Pro-Pro-Ser-Val-Tyr-Pro-Leu-Ala-Pro-Gly-Ser-Ala-Ala-Gln-Thr-
141 150 160
Asn-Ser-Met-Val-Thr-Leu-Gly-Cys-Leu-Val-Lys-Gly-Tyr-Phe-Pro-Glu-Pro-Val-Thr-Val-
161 170 180
Thr-Trp-Asn-Ser-Gly-Ser-Leu-Ser-Ser-Gly-Val-His-Thr-Phe-Pro-Ala-Val-Leu-Gln-Ser-
181 190 200
Asp-Leu-Tyr-Thr-Leu-Ser-Ser-Ser-Val-Thr-Val-Pro-Ser-Ser-Thr-Trp-Pro-Ser-Glu-Thr-
201 210 220
Val-Thr-Cys-Asn-Val-Ala-His-Pro-Ala-Ser-Ser-Thr-Lys-Val-Asp-Lys-Lys-Ile-Val-Pro-
221 230 240
Arg-Asp-Cys-Gly-Cys-Met-Pro-Cys-Ile-Cys-Thr-Val-Pro-Glu-Val-Ser-Ser-Val-Phe-Ile-

軽鎖 213 重鎖 225 重鎖 228 重鎖 230

241 250 260
Phe-Pro-Pro-Lys-Pro-Lys-Asp-Val-Leu-Thr-Ile-Thr-Leu-Thr-Pro-Lys-Val-Thr-Cys-Val-
261 270 280
Val-Val-Asp-Ile-Ser-Lys-Asp-Asp-Pro-Glu-Val-Gln-Phe-Ser-Trp-Phe-Val-Asp-Asp-Val-
281 290 300
Glu-Val-His-Thr-Ala-Gln-Thr-Gln-Pro-Arg-Glu-Glu-Gln-Phe-Asn*-Ser-Thr-Phe-Arg-Ser-
301 310 320
Val-Ser-Glu-Leu-Pro-Ile-Met-His-Gln-Asp-Trp-Leu-Asn-Gly-Lys-Glu-Phe-Lys-Cys-Arg-

321　　　　　　　　　　　　　　　　330　　　　　　　　　　　　　　　　340
Val-Asn-Arg-Ala-Ala-Phe-Pro-Ala-Pro-Ile-Glu-Lys-Thr-Ile-Ser-Lys-Thr-Lys-Gly-Arg-
341　　　　　　　　　　　　　　　　350　　　　　　　　　　　　　　　　360
Pro-Lys-Ala-Pro-Gln-Val-Tyr-Thr-Ile-Pro-Pro-Pro-Lys-Glu-Gln-Met-Ala-Lys-Asp-Lys-
361　　　　　　　　　　　　　　　　370　　　　　　　　　　　　　　　　380
Val-Ser-Leu-Thr-Cys-Met-Ile-Thr-Asp-Phe-Phe-Pro-Glu-Asp-Ile-Thr-Val-Glu-Trp-Gln-
381　　　　　　　　　　　　　　　　390　　　　　　　　　　　　　　　　400
Trp-Asn-Gly-Gln-Pro-Ala-Glu-Asn-Tyr-Lys-Asn-Thr-Gln-Pro-Ile-Met-Asp-Thr-Asp-Gly-
401　　　　　　　　　　　　　　　　410　　　　　　　　　　　　　　　　420
Ser-Tyr-Phe-Val-Tyr-Ser-Lys-Leu-Asn-Val-Gln-Lys-Ser-Asn-Trp-Glu-Ala-Gly-Asn-Thr-
421　　　　　　　　　　　　　　　　430　　　　　　　　　　　　　　　　440
Phe-Thr-Cys-Ser-Val-Leu-His-Glu-Gly-Leu-His-Asn-His-His-Thr-Glu-Lys-Ser-Leu-Ser-
441　　　　　　445
His-Ser-Pro-Gly-Lys　　　　　　　　<u>Asn</u>*：N 型糖鎖結合部位

N 型結合糖鎖



化学名：マウス抗ヒトCD20モノクローナル抗体であるIgG1の重鎖（γ1鎖）及び軽鎖（κ鎖）をコードするcDNAの発現によりチャイニーズハムスター卵巣細胞で産生される213個のアミノ酸残基（$C_{1018}H_{1564}N_{276}O_{333}S_{7}$；分子量：23,221.42）からなる軽鎖2分子と445個のアミノ酸残基（$C_{2183}H_{3334}N_{564}O_{671}S_{21}$；分子量：48,888.57）からなる重鎖2分子からなる糖タンパク質を、*N*-｛(2*S*)-2-[ビス(カルボキシメチル)アミノ]-3-(4-イソチオシアナトフェニル)プロピル｝-*N*-｛2-[ビス(カルボキシメチル)アミノ]プロピル｝グリシン（$C_{23}H_{30}N_{4}O_{10}S$；分子量：554.57）に結合させた修飾糖タンパク質（平均分子量：約148,000）

塩化イットリウム（^{90}Y）
$^{90}YCl_3$
分子量：196.36
化学名：塩化イットリウム（^{90}Y）

［特 記 事 項］　希少疾病用医薬品（平成 17 年 1 月 13 日薬食審査発第 0113001 号、指

定番号（17 薬）第 176 号）
放射性医薬品基準（案）

②［販　売　名］　ゼヴァリン　インジウム（^{111}In）静注用セット

［一　般　名］　イブリツモマブ　チウキセタン（遺伝子組換え）
塩化インジウム（^{111}In）

［申　請　者］　日本シエーリング株式会社（現 バイエル薬品株式会社）

［申請年月日］　平成 18 年 6 月 23 日

［剤型・含量］　注射剤・1 バイアル中にイブリツモマブ　チウキセタン（遺伝子組換え 3.2mg、塩化インジウム（^{111}In）185MBq（検定日において）を各々含有する。

［申 請 区 分］　医療用医薬品（1）新有効成分含有医薬品

［化 学 構 造］$^{111}InCl_3$
分子量：221.18
化学名：塩化インジウム（^{111}In）

［特 記 事 項］　希少疾病用医薬品（平成 17 年 1 月 13 日薬食審査発第 0113001 号、指定番号（17 薬）第 176 号）
放射性医薬品基準（案）

③［販　売　名］　リツキサン注 10mg/mL

［一　般　名］　リツキシマブ（遺伝子組換え）

［申　請　者］　全薬工業株式会社

［申請年月日］　平成 18 年 6 月 23 日

［剤型・含量］　注射剤・1バイアル中にリツキシマブ（遺伝子組換え）10mg

［申 請 区 分］　医療用医薬品（4）新効能医薬品
医療用医薬品（6）新用量医薬品

［化 学 構 造］

重鎖

1 Gln—Val—Gln—Leu—Gln—Gln—Pro—Gly—Ala—Glu—

11 Leu—Val—Lys—Pro—Gly—Ala—Ser—Val—Lys—Met—

21 Ser—Cys—Lys—Ala—Ser—Gly—Tyr—Thr—Phe—Thr—

31 Ser—Tyr—Asn—Met—His—Trp—Val—Lys—Gln—Thr—

41 Pro—Gly—Arg—Gly—Leu—Glu—Trp—Ile—Gly—Ala—

51 Ile—Tyr—Pro—Gly—Asn—Gly—Asp—Thr—Ser—Tyr—

61 Asn—Gln—Lys—Phe—Lys—Gly—Lys—Ala—Thr—Leu—

71 Thr—Ala—Asp—Lys—Ser—Ser—Ser—Thr—Ala—Tyr—

81 Met—Gln—Leu—Ser—Ser—Leu—Thr—Ser—Glu—Asp—

91 Ser—Ala—Val—Tyr—Tyr—Cys—Ala—Arg—Ser—Thr—

101 Tyr—Tyr—Gly—Gly—Asp—Trp—Tyr—Phe—Asn—Val—

111 Trp—Gly—Ala—Gly—Thr—Thr—Val—Thr—Val—Ser—

121 Ala—Ala—Ser—Thr—Lys—Gly—Pro—Ser—Val—Phe—

131 Pro—Leu—Ala—Pro—Ser—Ser—Lys—Ser—Thr—Ser—

141 Gly—Gly—Thr—Ala—Ala—Leu—Gly—Cys—Leu—Val—

151 Lys—Asp—Tyr—Phe—Pro—Glu—Pro—Val—Thr—Val—

161 Ser—Trp—Asn—Ser—Gly—Ala—Leu—Thr—Ser—Gly—

171 Val—His—Thr—Phe—Pro—Ala—Val—Leu—Gln—Ser—

181 Ser—Gly—Leu—Tyr—Ser—Leu—Ser—Ser—Val—Val—

191 Thr—Val—Pro—Ser—Ser—Ser—Leu—Gly—Thr—Gln—

201 Thr—Tyr—Ile—Cys—Asn—Val—Asn—His—Lys—Pro—

211 Ser—Asn—Thr—Lys—Val—Asp—Lys—Lys—Ala—Glu—

221 Pro—Lys—Ser—Cys—Asp—Lys—Thr—His—Thr—Cys—

231 Pro—Pro—Cys—Pro—Ala—Pro—Glu—Leu—Leu—Gly—

241 Gly—Pro—Ser—Val—Phe—Leu—Phe—Pro—Pro—Lys—

251 Pro—Lys—Asp—Thr—Leu—Met—Ile—Ser—Arg—Thr—

261 Pro—Glu—Val—Thr—Cys—Val—Val—Val—Asp—Val—

271 Ser—His—Glu—Asp—Pro—Glu—Val—Lys—Phe—Asn—

281 Trp—Tyr—Val—Asp—Gly—Val—Glu—Val—His—Asn—

291 Ala—Lys—Thr—Lys—Pro—Arg—Glu—Glu—Gln—Tyr—

301 Asn*—Ser—Thr—Tyr—Arg—Val—Val—Ser—Val—Leu—

311 Thr—Val—Leu—His—Gln—Asp—Trp—Leu—Asn—Gly—

321 Lys—Glu—Tyr—Lys—Cys—Lys—Val—Ser—Asn—Lys—

331 Ala—Leu—Pro—Ala—Pro—Ile—Glu—Lys—Thr—Ile—

341 Ser—Lys—Ala—Lys—Gly—Gln—Pro—Arg—Glu—Pro—

351 Gln—Val—Tyr—Thr—Leu—Pro—Pro—Ser—Arg—Asp—

361 Glu—Leu—Thr—Lys—Asn—Gln—Val—Ser—Leu—Thr—

371 Cys—Leu—Val—Lys—Gly—Phe—Tyr—Pro—Ser—Asp—

381 Ile—Ala—Val—Glu—Trp—Glu—Ser—Asn—Gly—Gln—

391 Pro—Glu—Asn—Asn—Tyr—Lys—Thr—Thr—Pro—Pro—

401 Val—Leu—Asp—Ser—Asp—Gly—Ser—Phe—Phe—Leu—

411 Tyr—Ser—Lys—Leu—Thr—Val—Asp—Lys—Ser—Arg—

421 Trp—Gln—Gln—Gly—Asn—Val—Phe—Ser—Cys—Ser—

431 Val—Met—His—Glu—Ala—Leu—His—Asn—His—Tyr—

441 Thr—Gln—Lys—Ser—Leu—Ser—Leu—Ser—Pro—Gly—

451 Lys

1-150：マウス由来（下線部）、151-451：ヒト由来
*：糖鎖結合位置

基本糖鎖構造：

Gal—GlcNAc—Man   Fuc
                 Man—GlcNAc—GlcNAc → Asn[301]
Gal—GlcNAc—Man

軽鎖

1 Gln—Ile—Val—Leu—Ser—Gln—Ser—Pro—Ala—Ile—
11 Leu—Ser—Ala—Ser—Pro—Gly—Glu—Lys—Val—Thr—
21 Met—Thr—Cys—Arg—Ala—Ser—Ser—Ser—Val—Ser—
31 Tyr—Ile—His—Trp—Phe—Gln—Gln—Lys—Pro—Gly—
41 Ser—Ser—Pro—Lys—Pro—Trp—Ile—Tyr—Ala—Thr—
51 Ser—Asn—Leu—Ala—Ser—Gly—Val—Pro—Val—Arg—
61 Phe—Ser—Gly—Ser—Gly—Ser—Gly—Thr—Ser—Tyr—
71 Ser—Leu—Thr—Ile—Ser—Arg—Val—Glu—Ala—Glu—
81 Asp—Ala—Ala—Thr—Tyr—Tyr—Cys—Gln—Gln—Trp—
91 Thr—Ser—Asn—Pro—Pro—Thr—Phe—Gly—Gly—Gly—
101 Thr—Lys—Leu—Glu—Ile—Lys—Arg—Thr—Val—Ala—
111 Ala—Pro—Ser—Val—Phe—Ile—Phe—Pro—Pro—Ser—
121 Asp—Glu—Gln—Leu—Lys—Ser—Gly—Thr—Ala—Ser—
131 Val—Val—Cys—Leu—Leu—Asn—Asn—Phe—Tyr—Pro—
141 Arg—Glu—Ala—Lys—Val—Gln—Trp—Lys—Val—Asp—
151 Asn—Ala—Leu—Gln—Ser—Gly—Asn—Ser—Gln—Glu—
161 Ser—Val—Thr—Glu—Gln—Asp—Ser—Lys—Asp—Ser—
171 Thr—Tyr—Ser—Leu—Ser—Ser—Thr—Leu—Thr—Leu—
181 Ser—Lys—Ala—Asp—Tyr—Glu—Lys—His—Lys—Val—
191 Tyr—Ala—Cys—Glu—Val—Thr—His—Gln—Gly—Leu—
201 Ser—Ser—Pro—Val—Thr—Lys—Ser—Phe—Asn—Arg—
211 Gly—Glu—Cys 213

1-128：マウス由来（下線部）
129-213：ヒト由来

1,328個のアミノ酸残基（$C_{6426}H_{9900}N_{1700}O_{2008}S_{44}$；分子量：約145,000）からなる糖タンパク質（分子量：約148,000）
化学名：リツキシマブ

［特 記 事 項］　迅速審査（平成18年6月27日薬食審査発第0627004号）

［審査担当部］　新薬審査第一部

審査結果

平成19年10月9日作成

①［販　売　名］　ゼヴァリン　イットリウム（^{90}Y）静注用セット
［一　般　名］　イブリツモマブ　チウキセタン（遺伝子組換え）
塩化イットリウム（^{90}Y）
［申　請　者］　日本シエーリング株式会社（現 バイエル薬品株式会社）
［申請年月日］　平成 18 年 6 月 23 日
［剤型・含量］　注射剤・1 バイアル中にイブリツモマブ　チウキセタン（遺伝子組換え）3.2mg、塩化イットリウム（^{90}Y）1850MBq（検定日において）を各々含有する。

②［販　売　名］　ゼヴァリン　インジウム（^{111}In）静注用セット
［一　般　名］　イブリツモマブ　チウキセタン（遺伝子組み換え）
塩化インジウム（^{111}In）
［申　請　者］　日本シエーリング株式会社（現 バイエル薬品株式会社）
［申請年月日］　平成 18 年 6 月 23 日
［剤型・含量］　注射剤・1 バイアル中にイブリツモマブ　チウキセタン（遺伝子組換え）3.2mg、塩化インジウム（^{111}In）185MBq（検定日において）を各々含有する。

③［販　売　名］　リツキサン注 10mg/mL
［一　般　名］　リツキシマブ（遺伝子組換え）
［申　請　者］　全薬工業株式会社
［申請年月日］　平成 18 年 6 月 23 日
［剤型・含量］　注射剤・1 バイアル中にリツキシマブ（遺伝子組換え）10mg

審査結果

提出された資料から、「CD20 陽性の再発又は難治性の下記疾患　低悪性度 B 細胞性非ホジキンリンパ腫、マントル細胞リンパ腫」に対して、リツキシマブ（遺伝子組換え）を含むインジウム（^{111}In）及びイットリウム（^{90}Y）イブリツモマブ　チウキセタン（遺伝子組換え）を用いた一連の治療法について有効性及び安全性が認められると判断した。

医薬品医療機器総合機構における審査の結果、インジウム（^{111}In）及びイットリウム（^{90}Y）イブリツモマブ　チウキセタン（遺伝子組換え）並びにリツキシマブ（遺伝子組換え）は、下記の効能・効果及び用法・用量のもとで承認して差し支えないと判断した。

①［販　売　名］
ゼヴァリン　イットリウム（^{90}Y）静注用セット

［効能・効果］
CD20 陽性の再発又は難治性の下記疾患　低悪性度 B 細胞性非ホジキンリンパ腫、マントル細胞リンパ腫

［用法・用量］

本セットの注射液調製用無菌バイアルに適量の注射液調製用酢酸ナトリウム溶液と塩化イットリウム（^{90}Y）溶液1500MBqを入れ、これにイブリツモマブ チウキセタン溶液1.3mLを加えて混和し、適量の注射液調製用緩衝液を加えてイットリウム（^{90}Y）イブリツモマブ　チウキセタン（遺伝子組換え）注射液とする。

通常、成人には、リツキシマブ（遺伝子組換え）を点滴静注後、速やかに、イットリウム（^{90}Y）イブリツモマブ　チウキセタン（遺伝子組換え）として14.8MBq/kg（最大1184MBq）を10分間かけて静脈内投与する。また、患者の状態に応じて11.1MBq/kgに減量する。

なお、イットリウム（^{90}Y）イブリツモマブ　チウキセタン（遺伝子組換え）注射液の投与に先立ち、イブリツモマブ チウキセタン（遺伝子組換え）の集積部位の確認を行い、異常な生体内分布の有無を確認すること。

［承認条件］

国内での治験症例が極めて限られていることから、製造販売後、一定数の症例に係るデータが集積されるまでの間は、全症例を対象に使用成績調査を実施することにより、イットリウム（^{90}Y）イブリツモマブ　チウキセタン（遺伝子組換え）使用患者の背景情報を把握するとともに、イットリウム（^{90}Y）イブリツモマブ　チウキセタン（遺伝子組換え）の安全性及び有効性に関するデータを早期に収集し、イットリウム（^{90}Y）イブリツモマブ　チウキセタン（遺伝子組換え）の適正使用に必要な措置を講じること。

［指示事項］

特定使用成績調査から得られたデータを基に、読影判定基準の改訂の必要性について検討し、当該検討結果を速やかに公開すること。

②［販　売　名］

ゼヴァリン　インジウム（^{111}In）静注用セット

［効能・効果］

イブリツモマブ　チウキセタン（遺伝子組換え）の集積部位の確認

［用法・用量］

本セットの注射液調製用無菌バイアルに適量の注射液調製用酢酸ナトリウム溶液と塩化インジウム（^{111}In）溶液145MBq を入れ、これにイブリツモマブ チウキセタン溶液1.0mLを加えて混和し、適量の注射液調製用緩衝液を加えてインジウム（^{111}In）イブリツモマブ　チウキセタン（遺伝子組換え）注射液とする。

通常、成人には、リツキシマブ（遺伝子組換え）を点滴静注後、速やかに、インジウム（^{111}In）イブリツモマブ　チウキセタン（遺伝子組換え）として130MBqを、静脈内に10分間かけて投与する。

［承認条件］
国内での治験症例が極めて限られていることから、製造販売後、一定数の症例に係るデータが集積されるまでの間は、全症例を対象に使用成績調査を実施することにより、インジウム（^{111}In）イブリツモマブ　チウキセタン（遺伝子組換え）使用患者の背景情報を把握するとともに、インジウム（^{111}In）イブリツモマブ　チウキセタン（遺伝子組換え）の安全性及び有効性に関するデータを早期に収集し、インジウム（^{111}In）イブリツモマブ　チウキセタン（遺伝子組換え）の適正使用に必要な措置を講じること。

［指示事項］
特定使用成績調査から得られたデータを基に、読影判定基準の改訂の必要性について検討し、当該検討結果を速やかに公開すること。

③［販　売　名］
リツキサン注 10mg/mL

［効能・効果］（下線部今回追加）
1．CD20 陽性の B 細胞性非ホジキンリンパ腫
2．インジウム（^{111}In）イブリツモマブ チウキセタン（遺伝子組換え）注射液及びイットリウム（^{90}Y）イブリツモマブ チウキセタン（遺伝子組換え）注射液投与の前投与

［用法・用量］（下線部今回追加）
1. ＜CD20 陽性の B 細胞性非ホジキンリンパ腫に用いる場合＞
通常成人には、リツキシマブ（遺伝子組み換え）として 1 回量 375mg/m^2 を 1 週間間隔で点滴静注する。最大投与回数は 8 回とする。
＜インジウム（^{111}In）イブリツモマブ チウキセタン（遺伝子組換え）注射液及びイットリウム（^{90}Y）イブリツモマブ チウキセタン（遺伝子組換え）注射液の前投与に用いる場合＞
通常成人には、リツキシマブ（遺伝子組換え）として 250mg/m^2 を 1 回、点滴静注する。
2. 本剤は用時生理食塩液又は5%ブドウ糖注射液にて10倍に希釈調製し使用する。

審査報告（1）

平成 19 年 9 月 18 日作成

Ⅰ．品目の概要

①［販　売　名］　ゼヴァリン　イットリウム（^{90}Y）静注用セット
［一　般　名］　イブリツモマブ　チウキセタン（遺伝子組換え）
塩化イットリウム（^{90}Y）
［申　請　者］　日本シエーリング株式会社（現 バイエル薬品株式会社）
［申請年月日］　平成 18 年 6 月 23 日
［剤型・含量］　注射剤・1 バイアル中にイブリツモマブ　チウキセタン（遺伝子組換え）3.2mg、塩化イットリウム（^{90}Y）1850MBq（検定日において）を各々含有する。
［申請時の効能・効果］
本剤は、「ゼヴァリン療法」として用いる場合に、以下の効能・効果がある。CD20 陽性の再発又は難治性の下記疾患：
低悪性度又はろ胞性 B 細胞性非ホジキンリンパ腫、マントル細胞リンパ腫
［申請時の用法・用量］
1. ^{90}Y-イブリツモマブ　チウキセタン（遺伝子組換え）投与前にリツキシマブ（遺伝子組換え）250mg/m^2 を点滴静注し、点滴終了後 4 時間以内に、通常、成人には ^{90}Y-イブリツモマブ　チウキセタン（遺伝子組換え）として以下の用量にて静脈内に 10 分間かけて 1 回投与する。ただし、1 回投与量は ^{90}Y-イブリツモマブ　チウキセタン（遺伝子組換え）として 1,200MBq を超えないものとする。
   (1)　投与前血小板数が 150,000/mm^3 以上の患者（成人）には、通常、^{90}Y-イブリツモマブ　チウキセタン（遺伝子組換え）として 15MBq/kg を静脈内に 1 回投与する。
   (2)　投与前血小板数が 100,000mm^3 以上 150,000/mm^3 未満の患者（成人）には、通常、^{90}Y-イブリツモマブ　チウキセタン（遺伝子組換え）として 11MBq/kg を静脈内に 1 回投与する。
2. ^{90}Y-イブリツモマブ　チウキセタン（遺伝子組換え）は、「ゼヴァリン　イットリウム（^{90}Y）静注用セット　調製方法」に従い標識調製する。

［特 記 事 項］　希少疾病用医薬品（平成 17 年 1 月 13 日薬食審査発第 0113001 号、指定番号（17 薬）第 176 号）
放射性医薬品基準（案）

②［販　売　名］　ゼヴァリン　インジウム（^{111}In）静注用セット
［一　般　名］　イブリツモマブ　チウキセタン（遺伝子組換え）
塩化インジウム（^{111}In）
［申　請　者］　日本シエーリング株式会社（現 バイエル薬品株式会社）

［申請年月日］　平成 18 年 6 月 23 日
［剤型・含量］　注射剤・1 バイアル中にイブリツモマブ　チウキセタン（遺伝子組換え）3.2mg、塩化インジウム（^{111}In）185MBq（検定日において）を各々含有する。
［申請時の効能・効果］
本剤は、「ゼヴァリン療法」として用いる場合に、以下の効能・効果がある。CD20 陽性の再発又は難治性の下記疾患に対する ^{90}Y-イブリツモマブ　チウキセタン（遺伝子組換え）投与の適切性を確認する：
低悪性度又はろ胞性 B 細胞性非ホジキンリンパ腫、マントル細胞リンパ腫
［申請時の用法・用量］
1. ^{111}In-イブリツモマブ　チウキセタン（遺伝子組換え）投与前にリツキシマブ（遺伝子組換え）250mg/m^2 を点滴静注し、点滴終了後 4 時間以内に、通常、成人には ^{111}In-イブリツモマブ　チウキセタン（遺伝子組換え）として 130MBq を静脈内に 10 分間かけて 1 回投与する。
2. ^{111}In-イブリツモマブ　チウキセタン（遺伝子組換え）は、「ゼヴァリン　イットリウム（^{90}Y）静注用セット　調製方法」に従い標識調製する。

［特 記 事 項］　希少疾病用医薬品（平成 17 年 1 月 13 日薬食審査発第 0113001 号、指定番号（17 薬）第 176 号）
放射性医薬品基準（案）

③［販　売　名］　リツキサン注 10mg/mL
［一　般　名］　リツキシマブ（遺伝子組換え）
［申　請　者］　全薬工業株式会社
［申請年月日］　平成 18 年 6 月 23 日
［剤型・含量］　注射剤・1 バイアル中にリツキシマブ（遺伝子組換え）10mg
［申請時の効能・効果］（下線部今回追加）
1. CD20 陽性の B 細胞性非ホジキンリンパ腫
2. CD20 陽性の低悪性度又はろ胞性 B 細胞性ホジキンリンパ腫、マントル細胞リンパ腫に対する ^{111}In-イブリツモマブ　チウキセタン又は ^{90}Y-イブリツモマブ　チウキセタン投与の前投与

［申請時の用法・用量］（下線部今回追加）
1. ＜CD20 陽性の B 細胞性非ホジキンリンパ腫に用いる場合＞
通常成人には、リツキシマブ（遺伝子組み換え）として 1 回量 375mg/m^2 を 1 週間間隔で点滴静注する。最大投与回数は 8 回とする。
＜^{111}In-イブリツモマブ　チウキセタン又は ^{90}Y-イブリツモマブ　チウキセタン投与の前投与に用いる場合＞
通常成人には、リツキシマブ（遺伝子組換え）として 250mg/m^2 を 1 回、点滴静注する。
2. 本剤は用時生理食塩液又は 5%ブドウ糖注射液にて 10 倍に希釈調

製し使用する。
［特 記 事 項］　迅速審査（平成 18 年 6 月 27 日薬食審査発第 0627004 号）

Ⅱ．提出された資料の概略及び医薬品医療機器総合機構における審査の概略

本申請において、申請者が提出した資料及び独立行政法人医薬品医療機器総合機構（以下、機構）からの照会事項に対する申請者の回答の概略は、下記のようなものであった。

なお、以下の記載において、イブリツモマブ　チウキセタン（遺伝子組換え）及びリツキシマブ（遺伝子組換え）は各々イブリツモマブ　チウキセタン及びリツキシマブと略して記載する。

1．起原又は発見の経緯及び外国における使用状況等に関する資料

1.1 概要

イブリツモマブ　チウキセタンは、ヒト CD20 抗原に対するマウス型 IgG1κ 鎖モノクローナル抗体であるイブリツモマブとキレート剤（*N*-{2-［ビス（カルボキシメチル）アミノ］-3-(4-イソチオシアナトフェニル）プロピル｝-*N*-｛(2*S*)-［ビス（カルボキシメチル）アミノ］プロピル｝グリシン：MX-DTPA）とを共有結合させた修飾抗体である。イブリツモマブ　チウキセタンと塩化イットリウム 90（^{90}Y）を反応させて作成した錯体（以下、^{90}Y-イブリツモマブ　チウキセタン）は、CD20 抗原陽性細胞へ集積し、^{90}Y から放出される β 線により細胞傷害性を示すと考えられている抗悪性腫瘍剤である。

CD20 抗原は正常細胞にも発現が認められることから、これらの細胞に対する ^{90}Y-イブリツモマブ　チウキセタンの結合の軽減とイブリツモマブ　チウキセタンの血中消失半減期の延長を目的としてマウス－ヒトキメラ型抗 CD20 抗体であるリツキシマブの直前投与が行われる。

また、イブリツモマブ　チウキセタンと γ 線放出核種である塩化インジウム 111（^{111}In）を反応させて作成した錯体（以下、^{111}In-イブリツモマブ　チウキセタン）は、^{90}Y-イブリツモマブ　チウキセタンの生体内分布を予測し、適用患者を選択する目的で使用される。

^{111}In-及び ^{90}Y-イブリツモマブ　チウキセタンを用いた治療法（以下、本療法）は、以下の手順で行われる。

① リツキシマブ投与後、^{111}In-イブリツモマブ　チウキセタンの投与及び画像診断による生体内分布の読影判定が行われる。
② 読影判定により「異常な生体内分布」がないことを確認する。
③ リツキシマブ投与後、^{90}Y-イブリツモマブ　チウキセタンの投与が行われる。

イブリツモマブ　チウキセタンはマウス型抗体のため、繰り返し投与によりヒト抗マウス抗体（HAMA）の産生が懸念されるものの、一般的にマウス型抗体はキメラ型よりもヒト生体内での消失半減期が短いため、β線による内部被曝の影響が長期に及ばないという特徴を有している。

なお、内部放射線療法として使用される抗悪性腫瘍剤は未承認であるが、B 細胞性非ホジキンリンパ腫（B-NHL）を効能・効果として承認されている薬剤には、リツキシマブ、リン酸フルダラビン及びクラドリビンがあり、また ^{90}Y と同様にβ線を放出する放射性医薬品として塩化ストロンチウム（^{89}Sr）が承認されている。

1.2 開発の経緯等

米国 IDEC 社（現 Biogen Idec 社）により、1980 年代の後半から抗体に結合した放射性核種による内部放射線照射法を非ホジキンリンパ腫（NHL）等の治療に応用するための検討が開始された。

海外では、Biogen Idec 社により、1993 年から再発又は難治性の B-NHL 患者を対象とした ^{90}Y-イブリツモマブ　チウキセタンの第 I 相試験（106-01 試験）が開始され、1996 年からは ^{90}Y-イブリツモマブ　チウキセタンの推奨用量の検討を目的とした第 I / II 相試験（106-03 試験）が実施された。その後、1998 年からは再発又は難治性の低悪性度、ろ胞性又は病理組織学的な進展が見られた B-NHL 患者を対象とした第Ⅲ相試験（106-04 試験）、再発又は難治性の低悪性度 B-NHL の軽度血小板減少例を対象とした第 II 相試験（106-05 試験）、リツキシマブ治療に対して不応であった再発又は難治性のろ胞性 B-NHL を対象とした第Ⅲ相試験（106-06 試験）が実施された。

Biogen Idec 社は、上記 5 試験（106-01、106-03、106-04、106-05 及び 106-06 試験）の結果を基に、2000 年に米国にて承認申請を行い、2002 年 2 月「再発性又は難治性の低悪性度、ろ胞性あるいは組織学的進展を示した B-NHL」の適応で承認を取得している。また、欧州では、米国の承認申請データを用いて Schering AG 社が 2003 年 2 月に承認申請（中央審査方式）を行い、2004 年 3 月「リツキシマブ治療後の再発又は難治性の CD20 陽性ろ胞性 B-NHL」の適応で承認されている。なお、2007 年 2 月時点において、^{111}In-及び ^{90}Y-イブリツモマブ　チウキセタンは世界 42 カ国で承認されている。

国内においては、日本シエーリング株式会社（現 バイエル薬品株式会社）により、米国での承認後の 2002 年 5 月から再発又は難治性の低悪性度 B-NHL 患者を対象とした第 I 相試験（303535 試験）が開始され、第 II 相試験（303618 試験）は欧州での承認後の 2004 年 7 月より実施された。今般、これらの国内及び海外臨床試験成績に基づいて承認申請がなされた。なお、イブリツモマブ　チウキセタンを用いた治療法では、β線による放射線傷害を軽減する目的でリツキシマブが前投与されることから、全薬工業株式会社よりリツキシマブの承認事項一部変更承認申請が併せて行われた。

^{111}In-及び ^{90}Y-イブリツモマブ　チウキセタンは、厚生労働大臣が設置する「未承認薬使用問題検討会議」（第 6 回 2005 年 10 月開催）で取り上げられ、「米国の臨床試験において高い有効性が確認された薬剤であり、多くの患者さんが治療を切望していることより、我が国において早期に承認申請がなされることが望ましい薬剤である。ただし、^{90}Y の半減期が 64 時間と短いため、患者治療施設での本剤への RI 標識が必要であり、治療実施には血液内科医と核医学専門医との全面的な協力体制構築が必要である。」（2005 年 10 月 31 日付ワーキンググループ検討結果報告書）との検討結果が報告されている（http://www.mhlw.go.jp/shingi/2005/10/dl/s1031-9c.pdf　2007 年 7 月現在）。

なお、イブリツモマブ　チウキセタンは予定される効能又は効果を「CD20 陽性の B 細胞性非ホジキンリンパ腫」とし、希少疾病用医薬品に指定されている（平成 17 年 1 月 13 日薬食審査発第 0113001 号、（指定番号（17 薬）第 176 号））。

2. 品質に関する資料

原薬である硝酸ストロンチウム（^{90}Sr）は、IRE 社及び Polatom 社により MF 登録番号 218MF10541 及び 218MF10542 として登録されている。原薬に関し提出された資料の概略及び審査の概略は別添のとおりである。

＜提出された資料の概略＞

2.1 原薬

1）イブリツモマブ　チウキセタン

イブリツモマブ　チウキセタンは、マウス抗ヒトCD20モノクローナル抗体であるIgG1の重鎖（γ1鎖）及び軽鎖（κ鎖）をコードするcDNAの発現によりチャイニーズハムスター卵巣（CHO）細胞で産生される213個のアミノ酸残基（$C_{1018}H_{1564}N_{276}O_{333}S_{7}$；分子量：23,221.42）からなる軽鎖二分子と445個のアミノ酸残基（$C_{2183}H_{3334}N_{564}O_{671}S_{21}$；分子量：48,888.57）からなる重鎖二分子から構成される糖タンパク質を、MX-DTPA（$C_{23}H_{30}N_{4}O_{10}S$；分子量：554.57）に結合させた修飾糖タンパク質（平均分子量：約148,000）である。MX-DTPAはイブリツモマブ1分子あたり平均[redacted]分子結合している。

開発初期において、CHO細胞を使用したイブリツモマブ　チウキセタンの製造はBiogen Idec社（[redacted]工場）で開始され、非臨床試験用原薬は同工場及び[redacted]社で製造された。その後、[redacted]社の製造工程のうち、[redacted]及び[redacted]工程がBiogen Idec社（[redacted]工場）に、[redacted]工程が[redacted]社（現[redacted]社）に移管され、さらに[redacted]工程は[redacted]社からBiogen Idec社（[redacted]工場）に移管された。本邦の市販用製剤としてはイブリツモマブの製造をBiogen Inc社（[redacted]工場）で、イブリツモマブ　チウキセタンの製造をBiogen Inc社（[redacted]工場）あるいはBiogen Inc社（[redacted]工場）で行う予定である。

（1）製造方法

ｉ）セルバンクシステムの構築

CD20陽性ヒトB細胞性リンパ芽球細胞株（SB細胞）で免疫した[redacted]マウスの脾臓細胞及びマウス骨髄腫細胞[redacted]から、モノクローナル抗体産生ハイブリドーマ細胞が作製された。このハイブリドーマ細胞から全RNAが調製され、[redacted] [redacted]プライマーを用い[redacted]反応法によりハイブリドーマcDNAが合成された。

プラスミド[redacted]由来である[redacted]発現ベクターから、ヒト免疫グロブリン定常領域の配列を除いた後、マウス免疫グロブリン重鎖cDNA断片を挿入し、さらにマウス免疫グロブリン軽鎖cDNA断片を挿入することにより、イブリツモマブ発現ベクターが構築された。

宿主細胞として、[redacted]を欠損させた[redacted]、[redacted]要求性のCHO由来細胞株[redacted]が用いられ、イブリツモマブ発現ベクターを制限酵素[redacted]で消化した後、[redacted]法により宿主細胞を形質転換し、[redacted]を用いて遺伝子導入細胞を選択した。得られた細胞について[redacted]を指標にした選択及び[redacted]を含有する培地を用いた選択を行い、種細胞株が樹立された。これからマスターセルバンク（以下、MCB）が調製された。なお、今後数十年分の製造のために必要十分量のMCBを保有していると考えられることから、WCBは調製されていない。

ⅱ）セルバンクの性質及び管理

MCB及び製造条件を超えて培養された細胞（以下、CAL）について、特性解析試験及び純度試験が行われている。

MCBの特性解析試験として、免疫反応性（発現タンパク質の解析）、免疫グロブリンのクラス／サブクラス（発現タンパク質の解析）、アイソザイム解析、DNA配列及び挿入DNAパターンの解析が行われている。また、MCBの純度試験として、異種微生物混入、マイコ

プラズマ及びウイルス試験〔フォーカスアッセイ、抗体産生試験（ウイルスフリーのハムスターに接種後、血清中のウイルス（センダイウイルス、シミアンウイルス、マウス肺炎ウイルス、レオウイルス 3 型、リンパ球性脈絡髄膜炎ウイルス、マウスポリオウイルス、マウス微小ウイルス、キルハムラットウイルス、トーラン H-1 ウイルス及びハンタウイルス）に対する抗体産生の有無を確認）、逆転写酵素活性、電子顕微鏡観察、*in vitro* 試験（Vero、MRC-5、H9 及び Hela 細胞に接種）、*in vivo* 試験（成熟マウス、乳のみマウス、モルモット及び発育鶏卵に接種）〕が実施され、当該試験において検出可能なもののうちレトロウイルス様粒子が確認され、異種微生物、マイコプラズマ及びウイルスは混入がないことが確認された。

CAL の特性解析試験として、アイソザイム解析が行われ、純度試験として、マイコプラズマ及びウイルス試験〔電子顕微鏡観察、外来性ウイルス（*in vitro* 試験；Vero、MRC-5 及び CHO-K1 細胞に接種）、*in vivo* 試験（成熟マウス、乳のみマウス、モルモット及び発育鶏卵に接種）、マウス微小ウイルス（*in vitro* 試験；324K 細胞に接種）〕が実施された。その結果、レトロウイルス様粒子が確認され、当該試験において検出可能なもののうちマイコプラズマ及びウイルスの混入がないことが確認された。

なお、MCB の保存中の安定性は、少なくとも 2 年に 1 回の割合で細胞の生存率を測定することにより、確認するとされている。

iii）製造工程

イブリツモマブ　チウキセタンの製造工程は以下のとおりである。

細胞培養工程

細胞培養工程 1

培養装置：[redacted]

培地：生産培地[redacted]（MCB アンプル 1 本につき[redacted]mL）

細胞培養工程[redacted]

培養装置：[redacted]

培地：生産培地[redacted]（[redacted]L）

細胞培養工程 3

培養装置：[redacted]

培地：生産培地[redacted]（[redacted]L）

工程管理 1

微生物限度

細胞培養工程 4

培養装置：[redacted]

培地：生産培地[redacted]（[redacted]L）

工程管理 2

微生物限度

細胞培養工程 5（重要中間体）

培養装置：[redacted]

培地：生産培地[redacted]（[redacted]L）及び

生産培地[redacted]（培養液 1L につき[redacted]ずつ添加）

工程管理 3

マウス微小ウイルス（PCR）

マイコプラズマ否定試験（PCR）

微生物限度

ハーベスト工程

[redacted]

工程管理 4

たん白質濃度

エンドトキシン

微生物限度

精製工程及びウイルス不活化工程

精製工程 1

[redacted]

ウイルス不活化工程

[redacted]

濃縮工程・透析工程 1

[redacted]

工程管理 5

[redacted]

エンドトキシン

微生物限度

精製工程 2

[redacted]

工程管理 6

[redacted]

エンドトキシン

微生物限度

精製工程 3

[redacted]

工程管理 7

[redacted]

エンドトキシン

微生物限度

ウイルス除去工程

[redacted]

イブリツモマブ原液調製工程

濃縮工程・透析工程 2

[redacted]

イブリツモマブ原液濃度調整工程

イブリツモマブ原液充てん工程

[redacted]

イブリツモマブ原液（重要中間体）

工程管理 8

糖鎖分布
残存プロテイン A

イブリツモマブ　チウキセタン原液調製工程

修飾反応工程

[redacted]

工程管理 9

微生物限度*

イブリツモマブ　チウキセタン原液濃縮工程・透析工程 3

[redacted]

イブリツモマブ　チウキセタン原液濃度調整工程・ろ過及び充てん工程

[redacted]

工程管理 10

たん白質含量
微生物限度
[redacted]

イブリツモマブ　チウキセタン原液（原薬）

*は Biogen Idec 社 [redacted] 工場でのみ実施

イブリツモマブの製造工程については、以下のプロセスバリデーションがなされている。

総細胞濃度、細胞生存率等に与える培養日数の影響について検討がなされている。MCB の融解から少なくとも [redacted] 日間までの培養では、細胞齢に依存せず、恒常的な生産が可能であることが確認された。また、ハーベスト工程液は、室温で保存した場合、少なくとも [redacted] 時間までは安定であると申請者は判断し、保管時間は室温で [redacted] 時間以内と設定されている。

精製工程については、宿主由来不純物である宿主由来 DNA 及び宿主由来タンパク質、製造工程由来不純物であるヒトインスリン（遺伝子組換え）、[redacted]、[redacted]及びエンドトキシンを恒常的に一定以下に管理できることが確認されている。また、各工程液は [redacted] で [redacted] 時間、その後 [redacted]～[redacted]℃でさらに [redacted] 日間まで安定であることが確認されている。

イブリツモマブ　チウキセタン製造工程のプロセスバリデーションとして、設定した操作管理値の反応条件において、一定の範囲内の [redacted] 数及び力価を有するイブリツモマブ　チウキセタンを恒常的に製造することが可能であることが確認されている。また、残存する MX-DTPA 及び [redacted] 並びに pH を一定以下に管理可能であることが確認されている。

さらに、イブリツモマブ　チウキセタン原液を製剤の充てん工場へ輸送する際のバリデーションが行われ、輸送は品質に影響しないと判断されている。

ⅳ）外来性感染性物質の安全性評価

製造工程で用いられる生物起源の原材料は、ヒトインスリン（遺伝子組換え）及びプロテイン A カラムである。ヒトインスリン（遺伝子組換え）は酵母を用いて組換え DNA 技術により製造されるものであり、製造工程においてヒト・動物由来原材料を使用していない。プロテイン A カラムに充てんされる遺伝子組換えプロテイン A は、[redacted] 培養により製造

され、培養時に用いられるウシ乳加水分解物については、オーストラリア又はニュージランド産であり、1997 年 7 月 30 日の欧州共同体の委員会決定 97/534/CE で定義された「特定危険部位」を含有せず、かつ「特定危険部位」に由来しないものであることが確認されている。

樹立された MCB 及び CAL については、外来性及び内在性感染物質汚染を否定する目的で純度試験が実施され、すべての試験で MCB 及び CAL に外来性及び内在性感染物質汚染がないことが確認されている（「2.1 1）（1） ⅱ）セルバンクの性質及び管理」の項参照）。また、未精製バルクについても、外来性感染物質汚染がないことが確認されている。

精製工程においてウイルス除去／不活化ができることを確認するため、マウス白血病ウイルス（MuLV）、仮性狂犬病ウイルス（PRV）、レオウイルス 3 型（Reo3）及びブタパルボウイルス（PPV）を用いてウイルス不活化／除去効率が検討され、結果は以下のとおりであった。

ウイルスクリアランスの工程評価（Log_{10}）

工程	クリアランス効率±95%信頼区間			
	MuLV	PRV	Reo3	PPV
ウイルス不活化工程	≧[redacted]	≧[redacted]	ー	ー
精製工程 2	≧[redacted]	[redacted]	≧[redacted]	[redacted]
精製工程 3	≧[redacted]	ー	ー	<[redacted]
ウイルス除去工程	≧[redacted]	ー	[redacted]	ー
総クリアランス率	≧18.26±1.16	≧8.23±0.87	≧8.40±0.48	5.84±0.86

ー：試験を実施せず

ⅴ）製造工程の開発の経緯（同等性/同質性）

イブリツモマブ原液は開発初期には、ハイブリドーマ細胞（ハイブリドーマ [redacted] 及びハイブリドーマ [redacted]）を用いて製造され、19[redacted] 年以降は CHO 細胞を用いて製造されている。

- ハイブリドーマ [redacted] 及びハイブリドーマ [redacted] から得られたイブリツモマブは、重鎖可変領域の塩基配列が同一であり、[redacted]において同等なパターンが得られたことから同等/同質であると判断されている。
- CHO 細胞由来のイブリツモマブは、ハイブリドーマ [redacted] 由来のイブリツモマブと比較し、重鎖の 226 番目のアミノ酸が[redacted]からメチオニンに置換されているが、CD20 との結合に直接関与する部位には変異は認められていない。*In vitro* 解析の結果、イブリツモマブの CD20 陽性細胞への結合親和性、イブリツモマブ　チウキセタンのヒト組織との反応性、イットリウムで標識したイブリツモマブ　チウキセタンのマウスにおける生体内分布、^{90}Y 又は ^{111}In で標識した場合の標識率及び CD 陽性細胞への結合活性は、ハイブリドーマ由来及び CHO 細胞由来のイブリツモマブ　チウキセタンで同等であったことから、両者の特性に差異はなく同等/同質であると判断されている。

製造場所の変更に伴い、製造工程の若干の変更が行われたが、これらの変更はイブリツモマブ　チウキセタンの特性に重大な影響を及ぼさず、同等/同質であることが確認されている。

（2）特性

イブリツモマブ　チウキセタンはイブリツモマブと MX-DTPA が結合した修飾糖タンパ

ク質であることから、イブリツモマブ　チウキセタンで評価が困難な項目又はイブリツモマブでの評価が適切と考えられる項目は、イブリツモマブを用いて評価がなされている。さらに、いくつかの項目はイブリツモマブとイブリツモマブ　チウキセタンの両者で評価し、比較検討されている。構造及び特性に関する評価項目（下表参照）及び評価結果は以下のとおりである。

構造及び特性に関する評価項目

評価項目	イブリツモマブ チウキセタン	イブリツモマブ
アミノ酸組成	[redacted]	[redacted]
N 末端アミノ酸	[redacted]	[redacted]
C 末端アミノ酸	[redacted]	[redacted]
糖鎖プロファイル	[redacted]	[redacted]
ジスルフィド結合	[redacted]	[redacted]
ペプチドマップ	[redacted]	[redacted]
RP-HPLC 分析（フラグメントの分子量）	[redacted]	[redacted]
分子量（MALDI-TOF/MS）	[redacted]	[redacted]
キレーター結合数	[redacted]	[redacted]
キレーター結合領域	[redacted]	[redacted]
SDS-PAGE（非還元下）	[redacted]	[redacted]
SDS-PAGE（還元下）	[redacted]	[redacted]
単量体含量（ゲルろ過液体クロマトグラフィー）	[redacted]	[redacted]
等電点電気泳動	[redacted]	[redacted]
イオン交換液体クロマトグラフィー	[redacted]	[redacted]
吸光係数	[redacted]	[redacted]
FT-IR スペクトル	[redacted]	[redacted]
円偏光二色性スペクトル	[redacted]	[redacted]
放射性標識率	[redacted]	[redacted]
競合結合活性	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]
免疫学的性質	[redacted]	[redacted]
生物学的性質	[redacted]	[redacted]

- 重鎖及び軽鎖の N 末端アミノ酸はグルタミンで、約[redacted]%が[redacted]により[redacted]として存在している。軽鎖の C 末端アミノ酸はシステインで、重鎖の C 末端アミノ酸の約[redacted]%がリジン、約[redacted]%が[redacted]である。
- 糖鎖プロファイルは、骨格となるオリゴ多糖は末端のガラクトース残基の数のみが異なるフコシル化分枝型構造であり、ガラクトース残基が結合していないもの（以下、G0；[redacted]%）、分枝鎖のいずれか一方に一つ結合したもの（以下、G1；[redacted]%）及び両方に一つずつ結合したもの（以下、G2；[redacted]%）である。糖鎖は重鎖の 295 番目のアスパラギンに結合している。
- アミノ酸配列中に計 34 個のシステイン残基が存在し、軽鎖分子内では Cys23-Cys87 及び Cys133-Cys193 の 2 カ所、重鎖分子内では Cys22-Cys96、Cys148-Cys203、Cys259-Cys319 及び Cys365-Cys423 の 4 カ所、軽鎖 Cys213-重鎖 Cys223 の間、並びに重鎖分子間の Cys225、Cys228 及び Cys230 の 3 カ所で S-S 結合している（計 17 カ所）。
- イブリツモマブとイブリツモマブ　チウキセタンのペプチドマップは完全に一致したことから、キレートと結合しているアミノ酸は[redacted]と推察されている。
- MALDI-TOF/MS による分子量測定の結果、イブリツモマブの平均分子量は 145,293Da であり、イブリツモマブ　チウキセンタンの分子量は 146,391Da であった。

・[redacted]を用いて MX-DTPA の平均キレーター結合数を検討したところ、イブリツモマブ 1 分子あたり[redacted]〜[redacted]分子であった。
・MX-DTPA の結合領域は[redacted]内に存在することが示唆されている。
・等電点電気泳動の結果、イブリツモマブでは pI [redacted]〜[redacted]の間に主要な[redacted]本のバンドが認められ、これらのアイソフォームは[redacted]に由来するものと考えられている。イブリツモマブ　チウキセタンは複雑なパターンを示し、pI 値はイブリツモマブと比較してより[redacted]側へ移動していた。
・イブリツモマブとイブリツモマブ　チウキセタンの非還元下及び還元下における SDS-PAGE の泳動パターンはほぼ同等のパターンを示し、非還元下では約[redacted]kDa にメインバンドが検出され、還元下では約[redacted]kDa に重鎖由来の、及び約[redacted]kDa に軽鎖由来のバンドが各々検出されている。
・ゲルろ過液体クロマトグラフィーの結果、単量体含量は[redacted]%以上であった。
・イブリツモマブの吸光係数は[redacted]AU/cm/（mg/mL）であった。
・イブリツモマブとイブリツモマブ　チウキセタンの FT-IR スペクトル及び円偏光二色性スペクトルはほぼ一致し、MX-DTPA との結合によってイブリツモマブの二次構造は殆ど変化しなかった。また、[redacted]構造を有することが確認されている。
・イブリツモマブ　チウキセタンの塩化イットリウム（^{90}Y）による放射性標識率は[redacted]〜[redacted]%であった。
・CD20 陽性細胞に対する結合特性試験、ヒト末梢血を用いたリンパ球に対する結合特異性試験及び異種動物リンパ球との交差反応性試験の結果、イブリツモマブ　チウキセタンは CD20 抗原と特異的に結合することが確認されている（「3.1 薬理試験に関する資料」の項参照）。
・CD20 陽性ヒト B 細胞性リンパ芽球細胞株（WIL2-細胞）に対する見かけの解離定数は、イブリツモマブ　チウキセタンで 17±2nM、イブリツモマブで 4.7±1.1nM であった（「3.1 薬理試験に関する資料」の項参照）。

イブリツモマブの目的物質由来不純物について、単量体含量（%）、等電点電気泳動、SDS-PAGE、ペプチドマップ、糖鎖分布（%）及び力価（単位/mg）の試験結果より、ロット間で差異はないと判断されている。

イブリツモマブの製造工程由来不純物として、①宿主由来タンパク質、②宿主由来 DNA、③ヒトインスリン（遺伝子組換え）、④プロテイン A 及び⑤エンドトキシンについて評価がなされている。①宿主由来タンパク質は、抗体 1mg あたり[redacted]ng 未満に恒常的に管理することが可能であると判断されている。②原薬中の宿主由来 DNA は[redacted]pg/mg 未満（WHO の定めた 10ng/dose の限界値を満たしている）に恒常的に管理可能であると判断されている。③培地に添加したヒトインスリン（遺伝子組換え）の混入量は、イブリツモマブ 1mg あたり[redacted]ng 未満であった。④カラム担体として用いたプロテイン A の混入量は、イブリツモマブ 1mg あたり[redacted]ng 未満（定量限界未満）であった。⑤イブリツモマブ及びイブリツモマブ チウキセタンのエンドトキシン量は[redacted]EU/mg 以下であり、恒常的に管理可能であると判断されている。

（3）規格及び試験方法

原薬であるイブリツモマブ　チウキセタンの規格及び試験方法として、性状、pH、エン

ドトキシン、微生物限度、[redacted]、タンパク質含量及び力価が設定されている。
また、重要中間体であるイブリツモマブの工程管理試験として、性状、確認試験（ペプチドマップ）、pH、純度試験（単量体、ポリアクリルアミドゲル等電点電気泳動、SDS ポリアクリルアミドゲル電気泳動（以下、SDS-PAGE）、宿主由来タンパク質）、エンドトキシン、微生物限度、タンパク質含量及び力価が設定されており、イブリツモマブ　チウキセタンの確認試験及び純度試験は、イブリツモマブの工程管理試験結果を用いることとされている。
さらに、重要中間体である細胞培養工程 5 液の工程内管理試験として、マウス微小ウイルス（*in vitro* 試験法 ; 324K 細胞に接種）、マイコプラズマ否定試験及び外来性ウイルス（*in vitro* 試験法 ; Vero 細胞に接種）が設定されている。

（4）安定性

実生産スケールで製造した原薬 3 ロット（ポリカーボネート製容器保存）について、長期安定性試験（5℃、暗所、24 カ月保存）及び加速試験（25℃、60%RH、暗所、3 カ月保存）が実施され、性状、pH、純度試験（単量体、SDS-PAGE）、エンドトキシン、微生物限度、標識率、タンパク質含量及び力価について測定がなされている。
長期保存試験及び加速試験の結果、いずれの測定項目においても経時変化は認められず、イブリツモマブ　チウキセタン原薬の有効期間は、2～8℃で保存するとき 2 年と設定されている。

2）塩化インジウム（^{111}In）、Mallinckrodt 社

（1）製造方法

塩化インジウム（^{111}In）は、以下の二工程より製造される。なお、第一工程及び第二工程はいずれも[redacted]を除去するための精製工程であることから重要工程として管理されており、また、第[redacted]工程で得た塩化インジウム（^{111}In）原液の[redacted] [redacted]が工程管理されている。

第一工程（分離）:

[redacted]で処理した[redacted]及び[redacted]の混和物、[redacted]及び[redacted]を積層した[redacted]用カラムに [redacted] [redacted]溶液を通液する。[redacted] [redacted]溶液が入っていたバイアルを[redacted]で洗い、洗液もカラムに通液する。カラムを[redacted]で洗い、さらに[redacted]で洗う。

第二工程（精製）:

[redacted]、[redacted]及び[redacted]を積層した[redacted]用カラムに第一工程で得た[redacted]製ビーカー内の液を通液する。ビーカーの内壁を[redacted]で[redacted]回洗い、洗液は[redacted]用カラムに通液し、さらに[redacted]でカラムを洗う。

[redacted]をカラムに通液し、溶出液を集め、フィルター処理した[redacted]にて沸騰しないように蒸発乾固し、ビーカーの底に目で見える蒸発残留物がないことを確認する。しばらく放置して冷却し、[redacted]を加えて内容物を溶解した液をバイアルに移す。

（2）規格及び試験方法

含量、性状（外観）、純度試験（γ 線）及び定量法が設定されている。

（3）安定性

塩化インジウム（^{111}In）は半減期が非常に短いことから（67.3 時間）、安定性試験は実施されていない。

2.2 製剤

ゼヴァリン　イットリウム(^{90}Y)静注用セットは、イブリツモマブ　チウキセタン溶液、注射液調製用緩衝液、注射液調製用酢酸ナトリウム溶液、塩化イットリウム（^{90}Y）溶液及び注射液調製用無菌バイアルの 5 種類で構成されている。また、ゼヴァリン　インジウム（^{111}In）静注用セットは、イブリツモマブ　チウキセタン溶液、注射液調製用緩衝液、注射液調製用酢酸ナトリウム溶液、塩化インジウム（^{111}In）溶液及び注射液調製用無菌バイアルの 5 種類で構成されている。

1）イブリツモマブ　チウキセタン溶液

（1）製剤設計

イブリツモマブ　チウキセタン溶液は、イブリツモマブ　チウキセタン原液を無菌ろ過後、ガラスバイアルに充てんした注射剤であり、等張化剤として塩化ナトリウム、溶剤として注射用水が処方されている。

イブリツモマブ　チウキセタン溶液は放射性標識調製時の操作性を考慮し、開発初期より水溶性注射剤としての開発が検討されてきた。開発初期において、イブリツモマブ　チウキセタン溶液の製造は Biogen Idec 社 [redacted] 工場で実施され、その後、[redacted]社（現[redacted]社）、[redacted]社へと変更された。現在は Baxter Pharmaceutical Solutions 社（以下、[redacted]社）で[redacted]が行われており、本邦の市販用製剤としては Baxter 社で[redacted]された製剤が供給される予定である。

（2）製造方法

イブリツモマブ　チウキセタン溶液は、以下の五工程より製造される。なお、無菌ろ過工程が重要工程として管理されている。

第一工程（無菌ろ過工程）：
イブリツモマブ　チウキセタン原液を[redacted]フィルター（孔径[redacted]μm）[redacted]枚を用いて無菌ろ過する。

第二工程（充てん工程）：
洗浄及び脱パイロジェン済みガラスバイアルに充てんし、洗浄及び滅菌済み[redacted]ゴム栓で施栓する。

第三工程（巻き締め工程）：
アルミニウムキャップ（プラスチックキャップ付き）を装着し、2～8℃で保存する。

第四工程（ラベリング及び包装工程）：
ラベルを貼付し、注射液調製用酢酸ナトリウム溶液、注射液調製用緩衝液及び注射液調製用無菌バイアルとともに紙箱に包装する。

第五工程（最終包装工程）：
イブリツモマブ　チウキセタン溶液、注射液調製用酢酸ナトリウム溶液、注射液調製用緩衝液及び注射液調製用無菌バイアルの包装品を塩化イットリウム（^{90}Y）溶液又は塩化インジウム（^{111}In）溶液とともに包装し、ゼヴァリン　イットリウム（^{90}Y）静注用セット又はゼヴァリン　インジウム（^{111}In）静注用セットとする。

（3）規格及び試験方法

性状（目視）、確認試験（標識率、力価）、pH、純度試験（単量体、SDS-PAGE）、エンドトキシン、採取容量、不溶性微粒子、無菌、[redacted]、標識率、タンパク質含量及び力価が設定されている。

（4）安定性

試験	温度	湿度	光	保存形態	保存期間
長期保存試験	5℃	－	暗所	3mL ガラスバイアル（倒立）	36 カ月
加速試験	25℃	60%RH			6 カ月
苛酷試験（光）	5℃	－	白色蛍光ランプ	3mL ガラスバイアル	33 万～132 万 lx・hr 214.7W・hr/m^2
	5℃	－	近紫外蛍光ランプ	3mL ガラスバイアル （アルミニウム箔でカバー）	132 万 lx・hr 220W・hr/m^2

長期保存試験及び加速試験の結果、いずれの測定項目においても経時変化は認められなかった。

苛酷試験（光）の結果、総照度として 132 万 lx・hr、総近紫外放射エネルギーとして 214.7W・hr/m^2 で保存した場合、SDS-PAGE の還元条件下において、高分子量バンドの強度に増加が認められ、単量体の試験において高分子量分解物のわずかな増加（単量体：>[redacted]→[redacted]）が認められた。

以上の結果から、2～8℃で紙箱に入れ遮光保存した場合、有効期間は 3 年と設定された。

（5）標準物質

イブリツモマブ　チウキセタン標準物質の規格及び試験方法として、性状、確認試験（標識率、力価）、pH、単量体、SDS ポリアクリルアミドゲル電気泳動、エンドトキシン、[redacted]、標識率、タンパク質含量及び力価が設定されている。

2）注射液調製用緩衝液

（1）製剤設計

注射液調製用緩衝液は、放射性標識後の ^{90}Y-イブリツモマブ　チウキセタン及び ^{111}In-イブリツモマブ　チウキセタンを安定させるために用いられる調製用緩衝液である。安定化剤として人血清アルブミン（以下、HSA）及びジエチレントリアミン五酢酸（以下、DTPA）、等張化剤として塩化ナトリウム及び塩化カリウム、緩衝剤としてリン酸水素ナトリウム水和物及びリン酸二水素カリウム、pH 調整剤として水酸化ナトリウム及び塩酸、溶剤として注射用水が各々処方されている。

開発初期においては、[redacted]溶液の製造から直接容器への充てんまで一貫して[redacted]社で実施されていたが[redacted]社に製造移管された。その後[redacted]溶液の製造工程は Biogen Idec 社に、[redacted]への充てん工程は Baxter 社に変更された。さらにその後、[redacted]溶液の製造工程も Baxter 社に移管された。なお、Biogen Idec 社は、20[redacted]年までの市販品供給のために必要十分量の[redacted]溶液を[redacted]工場で製造した後、製造ラインを 20[redacted]年に閉鎖し、現在は Baxter 社が[redacted]溶液の製造から[redacted]及び充てんまでの工程を一貫して実施しているが、本邦には、Biogen Idec 社（[redacted]工場）又は Baxter 社で製造された[redacted]溶液を、Baxter 社で[redacted]に充てんされたものが供給される予定である。

（2）製造方法

注射液調製用緩衝液は、以下の七工程より製造される。なお、無菌ろ過工程が重要工程として管理されている。

第一工程（薬液調製工程）：

注射用水にリン酸二水素カリウム、リン酸水素ナトリウム水和物、塩化ナトリウム及び塩化カリウムの[redacted]かき混ぜながら加え、その後[redacted]を測定する。DTPA 及び HSA をかき混ぜながら加え、再び[redacted]を測定し、必要に応じ[redacted]又は[redacted]溶液を用いて[redacted]を[redacted]～[redacted]に調整し、注射用水を適量加えて全量とする。

第二工程（ろ過工程）：

第一工程で得た液を[redacted]フィルター（孔径[redacted]μm）[redacted]枚を用いてろ過し、バルク溶液を得て、[redacted]～[redacted]℃で保存する。

第三工程（無菌ろ過工程）：

バルク溶液を[redacted]フィルター（孔径[redacted]μm）[redacted]枚を用いて無菌ろ過する。

第四工程（充てん工程）：

洗浄及び脱パイロジェン済みガラスバイアルに充てんし、洗浄及び滅菌済み[redacted]ゴム栓で施栓する。

第五工程（巻き締め工程）：

アルミニウムキャップ（プラスチックキャップ付き）を装着し、2～8℃で保存する。

第六工程（ラベリング及び包装工程）：

ラベルを貼付し、イブリツモマブ　チウキセタン溶液、注射液調製用酢酸ナトリウム溶液及び注射液調製用無菌バイアルとともに紙箱に包装する。

第七工程（最終包装工程）：

イブリツモマブ　チウキセタン溶液、注射液調製用酢酸ナトリウム溶液、注射液調製用緩衝液及び注射液調製用無菌バイアルの包装品を、塩化イットリウム（^{90}Y）溶液又は塩化インジウム（^{111}In）溶液とともに包装し、ゼヴァリン　イットリウム（^{90}Y）静注用セット又はゼヴァリン　インジウム（^{111}In）静注用セットとする。

（3）規格及び試験方法

含量（HSA、DTPA）、性状（目視）、確認試験（HSA：ウェスタンブロット、DTPA：液体クロマトグラフィー）、pH、エンドトキシン、採取容量、不溶性異物、不溶性微粒子、無菌及び定量法（HSA：紫外可視吸光度測定法、DTPA：光度滴定法）が設定されている。

なお、HSA は[redacted]社から供給される生物学的製剤基準の規格に適合する医薬品で、本邦では既承認の[redacted]（承認番号：[redacted]）に添加剤として使用されている HSA と同一のものが用いられている。

（4）　安定性

試験	温度	湿度	光	保存形態	保存期間
長期保存試験	5℃	―	暗所	10mL ガラスバイアル（倒立）	Biogen Index 社[redacted]工場製造・Baxter 社[redacted]品：48 カ月 Baxter 社製造・[redacted]品： 24 カ月
加速試験	25℃	60%RH			6 カ月

長期保存試験及び加速試験の結果、いずれの測定項目においても経時変化は認められなかった。

以上の結果から、本品を2～8℃で遮光保存した場合、有効期間は4年と設定された。なお、Biogen Idec社（[redacted]工場）製造・Baxter社[redacted]ロット、及びBaxter社製造・[redacted]ロットともに、[redacted]カ月までの長期保存試験が継続中である。

3）注射液調製用酢酸ナトリウム溶液

（1）製剤設計

注射液調製用酢酸ナトリウム溶液は、0.05mol/L酢酸ナトリウム溶液を充てんしたバイアル製剤（容量2mL）である。^{90}Y-イブリツモマブ　チウキセタン及び^{111}In-イブリツモマブ　チウキセタンの調製時に、塩化イットリウム（^{90}Y）溶液及び塩化インジウム（^{111}In）溶液のpHを調整するために用いられる。

開発初期においては、[redacted]溶液の製造から[redacted]への充てん及び[redacted]まで、一貫して[redacted]社で実施されていたが、[redacted]社に製造移管された。その後、[redacted]溶液の製造工程はBiogen Idec社に、[redacted]への充てん及び[redacted]工程はBaxter社に変更された。さらにBiogen Idec社は20[redacted]年に[redacted]工場を閉鎖し、現在、注射液調製用酢酸ナトリウム溶液の[redacted]溶液の製造を[redacted]工場に移管中である。なお、本品の最終滅菌工程として[redacted]℃で行われる加熱処理の加熱時間が、20[redacted]年に[redacted]分から[redacted]分に変更されているが、この滅菌工程の変更が本品の品質に影響を及ぼさないことが確認されている。また、Biogen Idec社は、20[redacted]年までの市販品供給のために必要十分量の[redacted]溶液を[redacted]工場で製造した後、製造ラインを20[redacted]年に閉鎖し、現在はBiogen Idec社[redacted]工場において、[redacted]工場と同様の製造方法による[redacted]溶液の製造の検討が実施されており、必要なデータを取得後、製造場所変更に係る製造販売承認事項一部変更承認申請を予定している。本邦には、当初はBiogen Idec社[redacted]工場で製造された[redacted]溶液を、Baxter社で[redacted]に充てんされたものが供給される予定である。

（2）製造方法

注射液調製用酢酸ナトリウム溶液は、以下の八工程より製造される。なお、最終滅菌工程が重要工程として管理されている。

第一工程（溶解・精製工程）：

酢酸ナトリウム水和物を注射用水に溶かした後、[redacted]及び[redacted]を測定する。この液を[redacted]樹脂を充てんした[redacted]カラムに通液する。溶出液の[redacted]と[redacted]を測定し、精製前と比較し、[redacted]が[redacted]mS/cm、[redacted]が[redacted]以内となった液を無菌容器に集める。

第二工程（ろ過工程）：

第一工程で得た液を[redacted]フィルター（孔径[redacted]μm）[redacted]枚を用いてろ過し、バルク溶液を得て、[redacted]～[redacted]℃で保存する。

第三工程（無菌ろ過工程）：

バルク溶液を[redacted]フィルター（孔径[redacted]μm）[redacted]枚を用いて無菌ろ過する。

第四工程（充てん工程）：

洗浄及び脱パイロジェン済みガラスバイアルに充てんし、洗浄及び滅菌済み[redacted]ゴム栓で施栓する。

第五工程（巻き締め工程）：

アルミニウムキャップ（プラスチックキャップ付き）を装着する。

第六工程（最終滅菌工程）：

充てんしたバイアルを[redacted]にて[redacted]℃で[redacted]分間滅菌し､2～8℃で保存する。
第七工程（ラベリング及び包装工程）:
ラベルを貼付し、イブリツモマブ　チウキセタン溶液、注射液調製用緩衝液及び注射液調製用無菌バイアルとともに紙箱に包装する。
第八工程（最終包装工程）:
イブリツモマブ　チウキセタン溶液、注射液調製用酢酸ナトリウム溶液、注射液調製用緩衝液及び注射液調製用無菌バイアルの包装品を、塩化イットリウム（^{90}Y）溶液又は塩化インジウム（^{111}In）溶液とともに包装し、ゼヴァリン　イットリウム（^{90}Y）静注用セット又はゼヴァリン　インジウム（^{111}In）静注用セットとする。

(3) 規格及び試験方法

含量、性状（目視）、確認試験（酢酸塩、ナトリウム塩）、エンドトキシン、採取容量、不溶性異物、不溶性微粒子、無菌及び定量法（キャピラリー電気泳動法）が設定されている。

(4) 安定性

試験	温度	湿度	光	保存形態	保存期間
長期保存試験	5℃	ー	暗所	3mL ガラスバイアル（倒立）	[redacted]社製造・[redacted]品：60 カ月 Biogen Idec 社製造・Baxter 社（最終滅菌時間[redacted]分）[redacted]品：48 カ月 Biogen Idec 社製造・Baxter 社（最終滅菌時間[redacted]分）[redacted]品：12 カ月
加速試験	25℃	60%RH			6 カ月

長期保存試験及び加速試験の結果、いずれの測定項目においても経時変化は認められなかった。
以上の結果から、本品を 2～8℃で遮光保存した場合、有効期間は 5 年と設定された。なお、Biogen Idec 社製造・Baxter 社[redacted]ロット（最終滅菌時間[redacted]分のロット及び[redacted]分のロット）は、[redacted]カ月までの長期保存試験が継続中である。

4) 注射液調製用無菌バイアル

(1) 製剤設計

注射液調製用無菌バイアルは、容量 10mL のガラス製空バイアルをゴム栓及びアルミニウムキャップ（プラスチックキャップ付き）で密封した無菌の容器であり、^{90}Y-イブリツモマブ　チウキセタン注射液及び ^{111}In-イブリツモマブ　チウキセタン注射液の調製に用いる反応容器である。内容物は含まない。
開発初期においては、本品の製造を[redacted]社で実施していたが、[redacted]社に製造移管され、その後、Baxter 社に変更された。なお、本邦には Baxter 社で製造されたものが供給される予定である。

(2) 製造方法

注射液調製用無菌バイアルは、以下の四工程より製造される。
第一工程（組立て工程）:
無菌条件下で、洗浄及び脱パイロジェン済み 10mL 容量のガラスバイアルを、洗浄及

び滅菌済み[redacted]ゴム栓で施栓する。
第二工程（巻き締め工程）：
アルミニウムキャップ（プラスチックキャップ付き）を装着する。
第三工程（ラベリング及び包装工程）：
ラベルを貼付し、イブリツモマブ　チウキセタン溶液、注射液調製用酢酸ナトリウム溶液及び注射液調製用緩衝溶液とともに紙箱に包装する。
第四工程（最終包装工程）：
イブリツモマブ　チウキセタン溶液、注射液調製用酢酸ナトリウム溶液、注射液調製用緩衝液及び注射液調製用無菌バイアルの包装品を、塩化イットリウム（^{90}Y）溶液又は塩化インジウム（^{111}In）溶液とともに包装し、ゼヴァリン　イットリウム（^{90}Y）静注用セット又はゼヴァリン　インジウム（^{111}In）静注用セットとする。

（3）規格及び試験方法
性状（目視）、確認試験（目視）、エンドトキシン、不溶性微粒子及び無菌が設定されている。

5）塩化イットリウム（^{90}Y）溶液
（1）製剤設計
塩化イットリウム（^{90}Y）溶液は、[redacted]mol/L 塩酸に塩化イットリウム（^{90}Y）を溶解した無菌の溶液で、検定日時における放射能は 1850MBq/mL である。pH 調整剤として 30%塩酸、溶剤として注射用水が処方されている。
塩化イットリウム（^{90}Y）溶液の製造は、塩化イットリウム（^{90}Y）原液を製造する工程と原液を用いて塩化イットリウム（^{90}Y）溶液を製造する工程に分かれる。原液の製造は、当初、[redacted]社で行われていたが、その後 CIS bio international 社と IRE 社で行われるようになった。なお、原液を用いた塩化イットリウム（^{90}Y）溶液の製造は、一貫して CIS bio international 社で行われている。

（2）製造方法
塩化イットリウム（^{90}Y）溶液は、以下の八工程より製造される。なお、抽出工程、精製工程及び滅菌工程が重要工程、塩化イットリウム（^{90}Y）原液が重要中間体として管理されている。
① CIS bio international 社における塩化イットリウム（^{90}Y）原液製造工程
第一工程（抽出工程）：
硝酸ストロンチウム（^{90}Sr）溶液（[redacted]社製）を[redacted]で希釈する。この液に[redacted]%[redacted]溶液を加え、[redacted]分間激しくかき混ぜ ^{90}Y を[redacted]に抽出する。[redacted]に[redacted]を加え、[redacted]分間激しくかき混ぜ、[redacted]を回収する。この操作を[redacted]回繰り返す。[redacted]に[redacted]を加え、[redacted]分間激しくかき混ぜ、[redacted]を回収する。再度[redacted]に[redacted]を加え[redacted]分間激しくかき混ぜ、回収した[redacted]を前の[redacted]に合わせる。
第二工程（精製工程）：
第一工程で得た[redacted]を、[redacted]カラムに通液し、溶出液を回収する。カラムは[redacted]で洗浄し、溶出液と洗液を合わせて[redacted]に回収する。
第三工程（溶解工程）：
第二工程で回収した液を加熱して溶媒を留去し、残渣に[redacted]を加えた後、加熱

し、溶媒を留去する。この操作をもう一度繰り返し、残渣に[redacted]を加え溶解し、塩化イットリウム（^{90}Y）原液とする。

② IRE 社における塩化イットリウム（^{90}Y）原液製造工程

第一工程（抽出工程）：

硝酸ストロンチウム（^{90}Sr）溶液（[redacted]社製）に[redacted]mol/L[redacted] [redacted]溶液を加え、[redacted]し、[redacted]に ^{90}Y を抽出する。[redacted]に[redacted]を加え、[redacted]し、[redacted]を回収する。[redacted]に[redacted]を加え、[redacted]し、[redacted]に ^{90}Y を抽出する。

第二工程（精製工程）：

第一工程で得た[redacted]を[redacted]カラムに通液し、溶出液は廃棄する。次に[redacted]を通液し、洗液は廃棄する。[redacted]カラムに[redacted]カラムを接続し、[redacted]を通液し、^{90}Y を[redacted]カラムから溶出し、[redacted]カラムに保持させる。[redacted]カラムに[redacted]を通液して洗浄した後、[redacted]カラムに[redacted]カラムと[redacted]樹脂カラムを順に接続し、[redacted]を通液し、溶出液を[redacted]容器に集める。

第三工程（溶解工程）：

第二工程で回収した溶出液を[redacted]で加熱し溶媒を留去し、残渣を[redacted]で溶解し、塩化イットリウム（^{90}Y）原液とする。

③ CIS bio international 社における製剤製造工程

第四工程（濃度調整工程）：

塩化イットリウム（^{90}Y）原液に検定日時に 1850MBq/mL[redacted]%となるよう[redacted]を加えて調製する。

第五工程（充てん及び巻き締め工程）：

予めラベルをしたガラスバイアルに分注し、[redacted]栓をし、アルミニウムキャップで巻き閉める。

第六工程（滅菌工程）：

充てんしたバイアルを[redacted]にて[redacted]℃以上で[redacted]分間滅菌する。

第七工程（包装工程）：

滅菌後のバイアルを鉛容器に入れ、包装する。

④ 株式会社第一ラジオアイソトープ研究所（現　富士フィルム RI ファーマ株式会社）における製剤製造工程

第八工程（最終包装工程）：

塩化イットリウム（^{90}Y）溶液をイブリツモマブ　チウキセタン溶液、注射液調製用酢酸ナトリウム溶液、注射液調製用緩衝液及び注射液調製用無菌バイアルの包装品とともに包装し、ゼヴァリン　イットリウム（^{90}Y）静注セットとする。

（3）規格及び試験方法

含量（放射能）、性状（目視）、確認試験（液体シンチレーション計数器、薄層クロマトグラフィー）、純度試験（放射化学的異物、γ 線異核種、^{90}Sr）、エンドトキシン、無菌及び定量法（電離箱による定量）が設定されている。

（4）安定性

CIS bio international 社で製造された製剤 5 ロット（塩化イットリウム（^{90}Y）原液の製造

がCIS bio international社[redacted]ロット、IRE社[redacted]ロット）の長期保存試験、及びCIS bio international社で製造された製剤3ロット（塩化イットリウム（^{90}Y）原液の製造がCIS bio international社）の加速試験データが提出された。なお、本品は2mLバイアルに1mLを充てんした製剤であるが、安定性試験は2mLバイアルに0.5mL及び2mLを充てんした製剤を用いて行われている。

試験	温度	湿度	光	保存形態	保存期間
長期保存試験	25℃	60%RH	暗所	0.5mL バイアル（倒立）	製造日より4及び7日
				2mL バイアル（倒立）	
加速試験	40℃	75%RH		0.5mL バイアル（倒立）	製造日より7日
				2mL バイアル（倒立）	

長期保存試験及び加速試験の結果、2mLバイアルに0.5mL及び2mL充てんした製剤は、7日間安定であった。

以上の結果から、本品（2mLバイアルに1mL充てん）も同様に安定であると考えられ、有効期間は製造日より7日と設定されている。

6）塩化インジウム（^{111}In）溶液

（1）製剤設計

塩化インジウム（^{111}In）溶液は、[redacted]mol/L 塩酸に塩化インジウム（^{111}In）を溶解した無菌の溶液で、検定日時における放射能は370MBq/mLである。pH調整剤として30%塩酸、溶剤として注射用水が処方されている。

（2）製造方法

塩化インジウム（^{111}In）溶液は、以下の六工程より製造される。なお、塩化インジウム（^{111}In）溶液の無菌性はパラメトリックリリースにより保証されることから、滅菌工程が重要工程として管理されている。

第一工程（バルク溶液調製工程）：

[redacted]、塩化インジウム（^{111}In）原液の放射能濃度を測定し、[redacted]及び注射用水を加え、かき混ぜる。

第二工程（ろ過工程）：

第一工程で調製した薬液を[redacted]でろ過する。

第三工程（ろ過・充てん工程）：

第二工程で得た薬液をホットセル内で[redacted]製メンブランフィルター（孔径[redacted]μm）でろ過する。ろ過後の薬液をガラスバイアルに充てんし、洗浄及び滅菌した[redacted]ゴム栓で栓をする。

第四工程（滅菌工程）：

充てんしたバイアルを高圧蒸気滅菌器にて[redacted]～[redacted]℃で[redacted]分間滅菌する。

第五工程（包装工程）：

滅菌後のバイアルを鉛容器に入れ、包装する。

第六工程（最終包装工程）：

塩化インジウム（^{111}In）溶液をイブリツモマブ　チウキセタン溶液、注射液調製用酢酸ナトリウム溶液、注射液調製用緩衝液及び注射液調製用無菌バイアルの包装品とともに包装し、ゼヴァリン　インジウム（^{111}In）静注用セットとする。

（3）規格及び試験方法

含量（放射能）、性状（目視）、確認試験（γ線測定法、薄層クロマトグラフィー）、純度試験（放射化学的異物、異核種）、エンドトキシン、無菌（パラメトリックリリース）及び定量法（γ線測定法）が設定されている。

（4）安定性

塩化インジウム（^{111}In）溶液は放射性医薬品であり、半減期が短いことから、検定日時（製造日から 7 日後）から 1 日後までについて、3 ロットでの安定性試験が実施されている。

温度	保存形態	保存期間
室温	10mL ガラスバイアル＋遮蔽容器（正立状態）	検定日時より 1 日
室温	10mL ガラスバイアル＋遮蔽容器（倒立状態）	検定日時より 1 日

本品を正立及び倒立状態で室温保存した場合、検定日時から 1 日後ではいずれも安定であった。

以上の結果から、本品の有効期間は検定日時より 1 日とされている。

2.3 放射性標識

1）^{90}Y-イブリツモマブ　チウキセタン

^{90}Y-イブリツモマブ　チウキセタンは投与を実施する各医療機関でゼヴァリン　イットリウム（^{90}Y）静注用セットを用いて放射性標識を実施した後、標識率を測定し、95%以上であるときに投与する。

（1）標識調製法

^{90}Y-イブリツモマブ　チウキセタンの調製は、無菌の注射筒及び無菌の注射液を用いて、放射性物質管理区域において無菌操作の方法に従って実施する。以下の手順は室温で実施する。

①塩化イットリウム（^{90}Y）溶液量の 1.2 倍量の注射液調製用酢酸ナトリウム溶液を分取し、注射液調製用無菌バイアルに分注する。

②1500MBq の塩化イットリウム（^{90}Y）溶液を遮蔽された注射剤調製用無菌バイアルに分注し、静かに混和する。

③イブリツモマブ　チウキセタン溶液 1.3mL を分取し、注射液調製用無菌バイアルに分注し、静かに混和した後、5 分間放置する。

④①～③で加えた注射液調製用酢酸ナトリウム溶液、塩化イットリウム（^{90}Y）溶液及びイブリツモマブ　チウキセタン溶液の液量の合計を 10mL から差し引いた値を注射液調製用緩衝液の液量とする。計算された液量の注射液調製用緩衝液を分取し、注射液調製用無菌バイアルに分注し、静かに転倒混和する。患者に投与するまで 2～8℃で保存する。

（2）標識率の試験方法

①薄層クロマトグラフィー・キットの展開溶媒（0.9%塩化ナトリウム溶液）適量を展開

用バイアルに分注する。

②室温下、^{90}Y-イブリツモマブ　チウキセタンを少量分取し、1～100 倍に適宜希釈する。希釈した ^{90}Y-イブリツモマブ　チウキセタン溶液約 3μL を、薄層クロマトグラフィー・キットの 3 枚の薄層板の原点（薄層板の下端から 1cm）にスポットする。

③展開用バイアルに薄層板を入れ、溶媒先端位置（薄層板の下端から 5cm）まで溶媒を展開する。

④展開後、薄層板を切断位置（薄層板の下端から 3cm）で切断する。分離された薄層板 No.1（下側）と薄層板 No.2（上側）を各々測定用チューブに入れ、ガンマカウンターなど適切な放射線測定機器により 1 分間のカウント数を計測する。

⑤得られたカウント数から以下の式を用いて標識率を算出し、3 枚の薄層板の平均値として 95%以上の値が得られた場合に適合とする。標識率が 95%未満の場合には再度測定を行う。再測定の結果、標識率が 95%未満の場合には、投与に用いない。

標識率（%）＝｛薄層板 No.1 のカウント数/（薄層板 No.1 のカウント数＋薄層板 No.2 のカウント数）｝×100

（3）標識調製後の安定性

調製後の ^{90}Y-イブリツモマブ　チウキセタンを 2～8℃及び 22℃で 8 及び 24 時間保存し、標識率及び CD20 結合活性を測定した結果、2～8℃で 8 時間は安定であった。

2）^{111}In-イブリツモマブ　チウキセタン

^{111}In-イブリツモマブ　チウキセタンは投与を実施する各医療機関でゼヴァリン　インジウム（^{111}In）静注用セットを用いて放射性標識を実施した後、標識率を測定し、95%以上であるときに投与する。

（1）標識調製法

^{111}In-イブリツモマブ　チウキセタンの調製は、無菌の注射筒及び無菌の注射液を用いて、放射性物質管理区域において無菌操作の方法に従って実施する。以下の手順は室温で実施する。

①塩化インジウム（^{111}In）溶液量の 1.2 倍量の注射液調製用酢酸ナトリウム溶液を分取し、注射液調製用無菌バイアルに分注する。

②144MBq の塩化インジウム（^{111}In）溶液を遮蔽された注射剤調製用無菌バイアルに分注し、静かに混和する。

③イブリツモマブ　チウキセタン溶液 1.0mL を分取し、注射液調製用無菌バイアルに分注し、静かに混和した後、30 分間放置する。

④①～③で加えた注射液調製用酢酸ナトリウム溶液、塩化インジウム（^{111}In）溶液及びイブリツモマブ　チウキセタン溶液の液量の合計を 10mL から差し引いた値を注射液調製用緩衝液の液量とする。計算された液量の注射液調製用緩衝液を分取し、注射液調製用無菌バイアルに分注し、静かに転倒混和する。患者に投与するまで 2～8℃で保存する。

（2）標識率の試験方法

上記、^{90}Y-イブリツモマブ　チウキセタンの標識率の試験方法に準じて行う。

（3）標識調製後の安定性

調製後の ^{111}In-イブリツモマブ　チウキセタンを 2～8℃及び 22℃で 24 時間保存し、標識率及び CD20 結合活性を測定した結果、2～8℃で少なくとも 12 時間は安定であった。

＜機構における審査の概略＞

機構における審査の概要は審査報告（2）に記載する。

3. 非臨床に関する資料

3.1 薬理試験に関する資料

＜提出された資料の概略＞

薬理試験に関する資料として、CD20 陽性ヒト B 細胞性リンパ芽球細胞株（SB 細胞）で免疫したマウスの脾臓由来 B 細胞芽球とマウス骨髄腫細胞 [redacted] 細胞との融合細胞から産生されるハイブリドーマ由来イブリツモマブと今回承認申請がなされた遺伝子組換え CHO 細胞から産生されるイブリツモマブに関する試験成績が提出されている。なお、ハイブリドーマ由来と CHO 細胞由来イブリツモマブは重鎖 226 位のアミノ酸残基が一つ異なっているものの、CD20 抗原との結合に関連する領域のアミノ酸配列には相違は認められず、また両抗体の結合特性、ヒト組織との交差反応性及びマウスにおける生体内分布の検討結果より、両抗体の生物学的反応性に差異は認められないことから、イブリツモマブの非臨床評価結果に抗体の産生細胞株の違いの影響はないと申請者は説明している（「2.品質に関する資料 2.1 1）（1） v）製造工程の開発の経緯（同等性/同質性）」の項参照）。

なお、副次的薬理及び安全性薬理に該当する試験は実施されていない。

1）効力を裏付ける試験

（1）CHO 細胞由来イブリツモマブ

結合特性：

CHO 細胞由来イブリツモマブのヒト CD20 抗原に対する結合特異性の検討を目的として、CHO 細胞由来イブリツモマブと CD20 陽性 SB 細胞又は CD20 陰性ヒト T 細胞性リンパ芽球細胞株（HSB 細胞）をインキュベートし、洗浄後の細胞を蛍光色素で標識したヤギ抗マウス IgG 抗体で標識し、CHO 細胞由来イブリツモマブの各細胞への結合量がフローサイトメトリー法により検討されている。その結果、CD20 陽性 SB 細胞においては、添加した CHO 細胞由来イブリツモマブ濃度の上昇に伴って結合量の増加が認められたが、CD20 陰性 HSB 細胞では結合量の増加は認められなかった（報告書 A01181）。

CHO 細胞由来イブリツモマブの交差反応の検討を目的として、イヌ又はヒト全血と、CHO 細胞由来イブリツモマブ、蛍光標識したリツキシマブ又は抗ヒト白血球分化抗原抗体パネルとを各々インキュベートし、赤血球を溶解させた後に、蛍光標識した抗体は直接標識法を用い、また CHO 細胞由来イブリツモマブは蛍光標識したヤギ抗マウス抗体を用いた間接標識法を用い、染色細胞の割合がフローサイトメトリー法により定量されている。結果を以下に示す。ヒト末梢血リンパ球においては、イブリツモマブ及び B 細胞マーカーである抗 CD21 抗体及び抗 CD19 抗体のいずれに対しても同程度の陽性染色細胞が検出されたが、イブリツモマブはイヌの B 細胞とは結合しなかった（報告書 A00993）。

リンパ球の由来	陽性染色リンパ球の割合（%）							
	IgG	ｲﾌﾞﾘﾂﾓﾏﾌﾞ	ﾘﾂｷｼﾏﾌﾞ	CD21+	CD19+	CD3+	CD3+/	CD3+/	CD3-/

							CD4+	CD8+	CD16+
イヌ	0	0	0	10	0	0	0	0	0
ヒト	0	18	未実施	17	15	71	54	17	12

CHO 細胞由来イブリツモマブの種特異性の検討を目的として、ビオチン標識した CHO 細胞由来イブリツモマブとラット又はマウスの脾臓単離細胞をインキュベートし、洗浄後に蛍光色素で標識したラット Pan B マーカー抗体又は抗マウス CD10 抗体と蛍光標識したストレプトアビジンで二重染色し、染色細胞がフローサイトメトリー法にて解析されている。その結果、ラット及びマウスの B 細胞性リンパ球に対する CHO 細胞由来イブリツモマブの特異的な結合は認められなかった（報告書 A00643）。

以上の結果より、申請者は CHO 細胞由来イブリツモマブは、イヌ、ラット及びマウスの B 細胞とは特異的結合は認められず、これらの動物種は *in vivo* 試験におけるモデル動物として適当ではないとしている。

補体依存性細胞傷害作用：

CHO 細胞由来イブリツモマブの補体依存性細胞傷害作用（complement dependent cell cytotoxicity：CDC）の検討を目的として、びまん性大細胞型 B 細胞性リンパ腫細胞株（DHL-4 細胞）に CHO 細胞由来イブリツモマブ又はリツキシマブを加えてヒト補体の共存下インキュベートし、上清中の LDH を指標として CDC が検討されている。その結果、CHO 細胞由来イブリツモマブは最高濃度の 10μg/mL まで CDC は認められなかったが、リツキシマブは 6μg/mL より明確な CDC が認められている（報告書 A00643）。また、別途行われた同様の試験では CHO 細胞由来イブリツモマブで CDC は認められているが、リツキシマブより明らかに弱い作用であった（報告書 A01183）。

抗体依存性細胞傷害作用：

CHO 細胞由来イブリツモマブの抗体依存性細胞傷害作用（antibody dependent cell cytotoxicity：ADCC）の検討を目的として、Epstein-Barr ウイルスで形質転換したヒト B 細胞性リンパ腫細胞株（SKW6.4 細胞）を CHO 細胞由来イブリツモマブ又はリツキシマブと IL-2 刺激後のヒト末梢血リンパ球の共存下でインキュベートし、上清中の LDH を指標として ADCC が検討された。その結果、CHO 細胞由来イブリツモマブでは ADCC は認められたが、リツキシマブより明らかに弱い作用であった（報告書 A00643 及び A01183）。

イブリツモマブとリツキシマブの CDC 及び ACDD に関する効力の違いについて、申請者は、マウス型とマウス－ヒトキメラ型の抗ヒト CD22 抗体に関する文献（Clin Cancer Res 2004; 10: 1274-1281、Int Immunolopharmacol 2005; 5: 1279-1290）の内容を参考として、イブリツモマブはマウス型抗体でありヒト Fc 受容体への結合能が低いこと及びイブリツモマブはリツキシマブよりヒト C1q への結合能が低いこと（リツキシマブ初回承認申請時公開資料概要 参照）に起因すると考察している。

アポトーシス誘導作用：

CD20 陽性 SKW6.4 細胞又は DHL-4 細胞に対するイブリツモマブのアポトーシス誘導作用が TUNEL 法及び caspase-3 活性を指標として検討されている。SKW6.4 細胞又は DHL-4

細胞と CHO 細胞由来イブリツモマブ又はリツキシマブをインキュベートした後に、各々の抗体を認識する二次抗体（抗マウス IgG 抗体 F(ab')$_2$ 及び抗ヒト IgG 抗体 F(ab')$_2$）が添加され、CD20 抗原に結合した抗体を架橋した。Caspase-3 活性は蛍光色素で標識した抗 caspase-3 抗体で細胞を染色し、フローサイトメトリー法により測定された。イブリツモマブ及びリツキシマブは単独では作用を示さなかったが、それぞれ抗体を架橋した条件では、caspase-3 活性及び TUNEL 陽性細胞の割合が増加し、B 細胞にアポトーシスを誘導することが示されている（報告書 A00992）。

	Caspase-3 活性陽性細胞の割合（%）	
	DHL-4	SKW6.4
細胞のみ	3.66	8.91
＋イブリツモマブ 10μg/mL	11.73	14.73
＋イブリツモマブ 10μg/mL＋抗マウス IgG 抗体 F(ab')$_2$	30.22	28.55
＋リツキシマブ 10μg/mL	6.36	4.14
＋リツキシマブ 10μg/mL＋抗ヒト IgG 抗体 F(ab')$_2$	52.94	66.11

（2）CHO 細胞由来イブリツモマブ　チウキセタン

結合特性：

CHO 細胞由来イブリツモマブの結合特性に及ぼす MX-DTPA 導入の影響が検討された。

イブリツモマブと各反応条件で MX-DTPA を導入したイブリツモマブ　チウキセタンが、各々インキュベートされ、相対的エレクトロケミルミネッセンス法によりルテニウム標識イブリツモマブの結合量が検討されている。

① ルテニウム標識した CHO 細胞由来イブリツモマブを添加した CD20 陽性 SB 細胞と非標識の CHO 細胞由来イブリツモマブ

② ルテニウム標識した CHO 細胞由来イブリツモマブを添加した CD20 陽性 SB 細胞と、MX-DTPA を 8、17 及び 24 時間反応させたイブリツモマブ　チウキセタン

その結果、SB 細胞へのルテニウム標識イブリツモマブの結合に対するイブリツモマブ　チウキセタンの結合阻害能には、MX-DTPA との反応時間の違いの影響は認められなかったが、イブリツモマブ　チウキセタンの 50%結合阻害濃度はイブリツモマブ自体より 2〜3 倍高く、イブリツモマブに比べて、イブリツモマブ　チウキセタンによる阻害は弱い成績であった。申請者は、MX-DTPA の導入により CD20 抗原に対する結合能の低下が認められると考察している（報告書 A01181）。

また、MX-DTPA 導入による結合能の変化を検討する目的で、CD20 陽性ヒト B 細胞性リンパ芽球性細胞株（WIL2-S 細胞）と CHO 細胞由来イブリツモマブ又はイブリツモマブ　チウキセタンを各々インキュベートし、遠心分離後の未結合抗体量を表面プラズモン共鳴法により測定し、Scatchard プロットより見かけの解離定数（Kd）が算出されている。

CHO 細胞由来イブリツモマブ（2 ロット×2 試験）及びイブリツモマブ　チウキセタン（4 ロット×1 試験）から得られた WIL2-S 細胞に対する Kd は各々3.5〜6nmol/L 及び 14〜18nmol/L であり、MX-DTPA の導入により WIL-2S 細胞への結合親和性はイブリツモマブ自体より低下するものの、CD20 抗原に対する結合能は有していると申請者は考察している（報告書 A01182）。

正常組織における免疫反応性：

ヒト正常組織（骨髄、リンパ節、小腸、大腸、胸腺、扁桃、脾臓、白血球、脳、脊髄、下垂体、眼球、食道、乳腺、心臓、肺、腎臓、膀胱、肝臓、膵臓、胃、骨格筋、耳下腺、甲状腺、副腎、皮膚、胎盤、精巣、前立腺、卵巣、子宮頸管、子宮）に対する CHO 細胞由来イブリツモマブ　チウキセタンの免疫反応性について、ストレプトアビジン・ビオチン染色による免疫組織学的検討が行われている。CHO 細胞由来イブリツモマブ　チウキセタン 0.375μg/mL では、検討した組織のうち骨髄、リンパ節、小腸及び大腸のリンパ小節、脾臓、胸腺、扁桃のリンパ小節に陽性反応が認められているが、他の正常組織では反応は認められなかった（報告書 A00616）。

（3）Y-又は In-CHO 細胞由来イブリツモマブ　チウキセタン

結合特性：

CHO 細胞由来イブリツモマブ　チウキセタンの結合特性に及ぼす ^{90}Y 又は ^{111}In の錯体形成の影響を検討する目的で、塩化イットリウム（^{90}Y）溶液又は塩化インジウム（^{111}In）溶液と CHO 細胞由来イブリツモマブ　チウキセタンを、pH4.2/室温で各々5 分間又は 30 分間インキュベートし、放射性標識した。これらの標識体と CD20 陽性 SB 細胞又は CD20 陰性 HSB 細胞を室温でインキュベートし、遠心分離により得られた細胞ペレットの放射活性が測定された。イブリツモマブ　チウキセタン 2 ロット×3 試験の結果、^{90}Y-イブリツモマブ　チウキセタンの放射性標識率、CD20 陽性 SB 細胞結合率及び CD20 陰性 HSB 細胞結合率の平均値±標準偏差は各々99.1±0.2%、83.6±1.1%及び 2.9±0.4%、^{111}In-イブリツモマブ　チウキセタンでは各々98.2±0.5%、81.9±0.5%及び 3.4±3.1%であり、^{90}Y 又は ^{111}In の錯体形成後もイブリツモマブ　チウキセタンの CD20 抗原に対する結合能は保持されていると考察されている（報告書 A01181）。

全身分布：

ヒト B 細胞性リンパ腫由来細胞株（Daudi B 細胞）を皮下移植したマウスに ^{111}In-CHO 細胞由来イブリツモマブ　チウキセタン 0.6MBq を静脈内投与し、臓器・組織中の放射能濃度が検討されている。投与後 4、24 及び 48 時間後の腫瘍組織中の放射能濃度は経時的に増加し、48 時間後には検討した組織中で血液に次ぐ高濃度の放射能が認められている（報告書 A00884〔「3.2 薬物動態に関する資料 2）分布」の項参照〕）。

^{90}Y-CHO 細胞由来イブリツモマブ　チウキセタンの腫瘍増殖抑制機序：

CHO 細胞由来イブリツモマブの ADCC 及び CDC はリツキシマブより弱いことから、^{90}Y-イブリツモマブ　チウキセタンによる細胞増殖抑制は、主に ^{90}Y から放出される β 線による細胞傷害性に起因するものであると申請者は推察している。

（4）ハイブリドーマ由来イブリツモマブ チウキセタン

腫瘍増殖抑制：

Ramos B 細胞性リンパ腫細胞をマウスに皮下移植し（1 群 6 匹）、移植後 10 日目に ^{90}Y-ハイブリドーマ由来イブリツモマブ　チウキセタン（3.7MBq）を、移植後 10 日目と 17 日目の計 2 回リツキシマブ（200μg）をそれぞれ静脈内投与し、投与開始 18 日後まで腫瘍面積が測定されている。結果を以下に示す（報告書 A00494）。^{90}Y-イブリツモマブ　チウキセタンとリツキシマブの併用群においても腫瘍増殖抑制が認められたが、単独投与群と同

程度の増殖抑制であった。申請者は、各単独投与の用量が強い腫瘍増殖抑制効果の認められる用量であることから、各単独投与群と併用群間の差が検出できなかったものと推察している。

	生理食塩水	リツキシマブ	^{90}Y-イブリツモマブ チウキセタン	リツキシマブ/^{90}Y-イブリツモマブ チウキセタン
投与開始時	78.5±19.4	76.0±19.9	79.5±24.5	76.5±23.7
投与開始 18 日後	633.0±195.1	287.8±176.2	332.5±202.1	304.5±213.1

数値は腫瘍面積（mm^2）の平均値±標準偏差

（5）CHO 細胞由来及びハイブリドーマ由来イブリツモマブの結合特性の比較

ルテニウム標識した CHO 細胞由来イブリツモマブを添加した CD20 陽性 SB 細胞と非標識のハイブリドーマ由来又は CHO 細胞由来イブリツモマブをインキュベートし、相対的エレクトロケミルミネッセンス法によりルテニウム標識イブリツモマブの結合量が検討されている。ルテニウム標識した CHO 細胞由来イブリツモマブ結合に対するハイブリドーマ由来又は CHO 細胞由来イブリツモマブの結合阻害能はほぼ同様であり、ハイブリドーマ由来及び CHO 細胞由来イブリツモマブの結合親和性は各々2.5×10^{-10}mol/L 及び1.3×10^{-10}mol/L と算出されている（報告書 A01181）。

2）安全性薬理試験

安全性薬理試験は実施されていないが、毒性試験成績より以下の考察がなされている。

ハイブリドーマ由来イブリツモマブ 0.6、2.5 及び 10mg/kg 又は非放射性 ^{89}Y-ハイブリドーマ由来イブリツモマブ　チウキセタン 0.003、0.03 及び 0.3mg/kg を 48 時間間隔で計 7 回静脈内投与したカニクイザル反復投与毒性試験（報告書 A00890、A00596 及び A00597〔「3.3 毒性試験に関する資料 2）反復投与毒性」の項参照〕）、非放射性 ^{89}Y-CHO 細胞由来イブリツモマブ　チウキセタン 1.5mg/kg を単独又はリツキシマブ 30mg/kg との併用で週 1 回計 2 回静脈内投与したカニクイザル毒性試験（報告書 A00077、A00653〔「3.3 毒性試験に関する資料 2）反復投与毒性」の項参照〕）では、いずれの被験薬投与群においても一般症状、体温、心拍数、呼吸数、摂餌量、排便、尿 pH、尿タンパク及び尿糖に対する影響は認められなかった。

＜機構における審査の概略＞

機構は、提出された資料より、イブリツモマブ　チウキセタンは CD20 抗原を発現する細胞・組織に集積し、イブリツモマブ　チウキセタンと錯体形成した ^{90}Y から放出されるβ線による細胞傷害性や腫瘍増殖抑制が期待できるものと考える。なお、*in vitro* ではイブリツモマブの ADCC や CDC 及びアポトーシス誘導能が見出されているものの、臨床試験における検討では血中イブリツモマブ　チウキセタン濃度を直接測定することができないとされており（「4.2 臨床薬理試験に関する資料」の項参照）、^{90}Y-イブリツモマブ　チウキセタンの臨床投与量（1 バイアル中イブリツモマブ　チウキセタンとして 3.2mg）からはヒトにおいてこれらの薬理作用の発現は期待できないと考える。

また、機構はリツキシマブ前投与の必要性について以下の検討を行った。

機構は、イブリツモマブ　チウキセタンとリツキシマブとの相互作用について説明を求め、申請者は以下の旨を回答した。

イブリツモマブとリツキシマブの可変領域は完全に同一で、両抗体は同一エピトープを認識するモノクローナル抗体であり、^{125}I 標識イブリツモマブの CD20 陽性 SB 細胞への結合に対する結合阻害能はリツキシマブとイブリツモマブで同等であることが報告されている（Blood 1994: 83; 435-444）。カニクイザルにおける非放射体の ^{89}Y-イブリツモマブ　チウキセタンの血清中濃度に対するリツキシマブ併用の影響を検討した結果、^{89}Y-イブリツモマブ　チウキセタンの消失半減期はリツキシマブ前投与により延長し、平均血清中濃度もリツキシマブ併用時には単独投与時に比して高値に推移した。このことはリツキシマブが循環血流中や脾臓中等の正常 B リンパ球上の CD20 抗原に結合し、^{89}Y-イブリツモマブ　チウキセタンのこれらの細胞に対する結合を抑制した結果によるものと推察される。米国第 I 相試験（試験番号 106-01）において、^{111}In-イブリツモマブ　チウキセタンの生体内分布に及ぼす抗 CD20 抗体のイブリツモマブ前投与の影響が検討された。イブリツモマブの前投与により、ガンマカメライメージングで描出されたリンパ腫病巣数が増加し、脾臓における吸収線量が抑制され、腫瘍組織の吸収線量の増加が認められた。

一方、ヒト B 細胞性リンパ腫移植マウスにおける腫瘍増殖抑制の検討においては、^{90}Y-イブリツモマブ　チウキセタン単独群、リツキシマブ単独群及び併用群の細胞増殖抑制効果はほぼ同様であり、併用による増強効果は認められていない。リツキシマブは正常マウス B リンパ球上の CD20 抗原とは結合しないことから、リツキシマブ又はイブリツモマブ併用時のマウスにおけるイブリツモマブ　チウキセタンの薬物動態はヒトやサルでの併用時と異なる可能性があることも考慮する必要もあるが、各単独投与の用量で強い腫瘍増殖抑制が認められており、併用による増強効果が検出されなかった可能性が推察される。

機構は、マウスにおいてイブリツモマブ　チウキセタンの薬物動態に及ぼすリツキシマブ前投与の影響は検討されておらず、また薬理試験において複数の投与量の検討がなされていないため、^{90}Y-イブリツモマブ　チウキセタンの腫瘍増殖抑制に及ぼすリツキシマブ前投与の影響は非臨床では明確にはなっていないものと考える。

3.2 薬物動態に関する資料

＜提出された資料の概略＞

動物におけるイブリツモマブ　チウキセタンの薬物動態は、マウス、ラット及びサルにおいて検討されている。なお、臨床における ^{90}Y-又は ^{111}In-イブリツモマブ　チウキセタンの用法は単回静脈内投与であるため、非臨床試験においても単回静脈内投与後の薬物動態についてのみ検討されている。

1）血清又は血漿中濃度推移

（1）サル

サルに ^{89}Y−CHO 細胞由来イブリツモマブ　チウキセタン 1.5mg/kg がリツキシマブ 30mg/kg 併用下又は非併用下で、1 及び 8 日目に急速静脈内投与された。リツキシマブは ^{89}Y-イブリツモマブ　チウキセタンの投与直前に 20 分間かけて静注された。^{89}Y-イブリツモマブ　チウキセタン及びリツキシマブの 1 日目における薬物動態（PK）パラメータが算出されている（下表）。また、^{89}Y-イブリツモマブ　チウキセタン単独投与群では全 6 例にサル抗マウス抗体（MAMA）の産生が認められ、リツキシマブ併用群では、投与 6 週後においてもリツキシマブが検出されたため 4/6 例では MAMA 測定を行わなかったが、リツキシマブが検出されなかった 2 例では MAMA の産生が認められている（報告書 A00653）。

リツキシマブ併用により、^{89}Y-イブリツモマブ　チウキセタンの血清中濃度が上昇し、消

失半減期（$t_{1/2}$）の延長及び AUC の顕著な増大が認められた点について、申請者は、リツキシマブが血液中、脾臓、骨髄及びリンパ節に存在する B 細胞抗原と結合し、^{89}Y-イブリツモマブ　チウキセタンと結合部位を競合したためと考察している。

^{89}Y-イブリツモマブ　チウキセタンの PK パラメータ

		C_{max}（μg/mL）	AUC（μg･d/mL）	$t_{1/2}$（day）	CL（mL/h）	V_{ss}（mL）
単独投与群	雄（3 例）	42.7 ± 2.2	44.9 ± 17.5	0.66 ± 0.06	5.55 ± 0.74	131.3 ± 23.2
	雌（3 例）	34.6 ± 7.5	41.0 ± 9.7	0.78 ± 0.07	4.50 ± 0.35	121.5 ± 20.7
	計（6 例）	38.7 ± 6.6	42.9 ± 12.8	0.72 ± 0.09	5.02 ± 0.77	126.4 ± 20.4
リツキシマブ併用群	雄（3 例）	51.8 ± 6.9	110.5 ± 12.5	3.24 ± 0.77	1.83 ± 0.15	172.7 ± 24.5
	雌（3 例）	48.1 ± 11.0	102.9 ± 15.5	2.90 ± 1.19	1.67 ± 0.31	158.9 ± 22.2
	計（6 例）	50.0 ± 8.4	106.7 ± 13.3	3.07 ± 0.91	1.75 ± 0.23	165.8 ± 22.2

平均値±標準偏差

リツキシマブの PK パラメータ

C_{max}（μg/mL）	AUC（μg･d/mL）	$t_{1/2}$（day）	CL（mL/h）	V_{ss}（mL）
630.5 ± 144.4	1596 ± 199	4.54 ± 1.46	1.88 ± 0.27	283.0 ± 63.4

平均値±標準偏差、雌雄各 3 匹

なお、サル（雌雄各 1 例）にハイブリドーマ由来イブリツモマブ 10mg/kg を単回静脈内投与した際の血漿中濃度から算出した $t_{1/2}$ は約 4.5 日であり（報告書 A00890）、^{89}Y-イブリツモマブ　チウキセタンに比べて長かった。

（2）ラット

^{90}Y の製造会社の違いについて、雌ラットに ^{90}Y（[redacted]社（現[redacted]社）又は[redacted]社）で錯体形成した CHO 細胞由来イブリツモマブ　チウキセタン 1.8mg/9.25MBq/kg を単回静脈内投与したときの平均血清中放射能濃度推移及び PK パラメータが検討された結果、^{90}Y の製造会社の違いは PK パラメータに影響を与えなかったと説明されている。

修飾抗体の製造会社の違いについて、雄ラットに CHO 細胞由来イブリツモマブ　チウキセタン（修飾抗体は[redacted]社又は[redacted]社で調製）3.2mg/kg を単回静脈内投与したときの平均血清中イブリツモマブ　チウキセタン濃度推移及び PK パラメータが検討された結果、修飾抗体の製造会社の違いによる PK の差は認められなかったと説明されている。

上記の雌ラットにおける血清中放射能濃度の $t_{1/2}$、CL 及び Vd は、雄ラットにおける血清中イブリツモマブ　チウキセタン濃度の PK パラメータとほぼ同じ値を示した点について、申請者は、放射標識化が修飾抗体の PK に影響しないことを示唆するものであり、^{111}In-イブリツモマブ　チウキセタンの血清中濃度推移も ^{90}Y-イブリツモマブ　チウキセタンと顕著な差はないと推察している（機構注：承認申請後の照会事項に対して、申請者は、両試験で用いた動物の性や投与量は異なっており、放射性標識が修飾抗体の PK に及ぼす影響は明らかでないと回答した。）。

（3）マウス

マウスにイブリツモマブ又はイブリツモマブ　チウキセタンをそれぞれ 25μg 単回静脈内投与した際の血清中濃度から算出した $t_{1/2}$ はともに約 8.75 日であり、両者の消失に差異が認められなかったことから、イブリツモマブの消失に MX-DTPA との結合による影響はない

と考察されている（機構注：イブリツモマブの血清中濃度はイブリツモマブ　チウキセタンの約 2 倍高値で推移している。承認申請後の照会事項に対して、申請者は、①MX-DTPA 付加により、イブリツモマブの AUC の低下及び CL の上昇が示唆されたが、本試験の測定法は開発初期のバリデートされた測定法ではないこと、②その検量線はイブリツモマブのみで作成されており、イブリツモマブ　チウキセタン濃度の絶対値は MX-DTPA 付加による影響が含まれると推察され、その影響の程度も不明であることを踏まえ、イブリツモマブ及びイブリツモマブ　チウキセタンの $t_{1/2}$ 以外の PK パラメータの比較は困難と考える旨を回答した。）。

2）分布

（1）CHO 細胞由来イブリツモマブ　チウキセタンの分布

CHO 細胞由来イブリツモマブ　チウキセタンの放射標識化は使用される医療機関で行われ、イブリツモマブ　チウキセタンとキレートを形成しなかった遊離 ^{90}Y 又は ^{111}In は、放射標識イブリツモマブ　チウキセタンとは分離されることなく静脈内投与される。以下の試験では、臨床での調製方法と同様に、放射標識体調製後に HPLC 等による精製を行わずに投与されている。

マウスに ^{90}Y-イブリツモマブ　チウキセタン 5μg（560kBq）を単回静脈内投与した際、放射能濃度は殆どの組織で投与 1 時間後に最高値を示した。放射能濃度は血液中で最も高く、次いで肺、心臓、脾臓、腎臓及び肝臓で高値（19.7～30.8%ID/g）を示した。組織中放射能は血液中放射能の低下に伴って経時的に減少した。大腿骨（骨髄を含む）中放射能濃度は上記の組織と比べて低く（投与 2 日後に C_{max} 1.3%ID/g）、投与 10 日後までに 0.05%ID/g 未満に減少した。血清中の遊離 ^{90}Y は骨に沈着することが知られていることから、マウス体内において ^{90}Y は修飾抗体から殆ど遊離せず、生体内で ^{90}Y と MX-DTPA の錯体が安定であることを示すと説明されている。

マウスに ^{111}In-イブリツモマブ　チウキセタン 5μg（560kBq）を単回静脈内投与した際の組織中放射能濃度は、^{90}Y-イブリツモマブ　チウキセタン投与時と同様に推移した。遊離 ^{111}In は血清中のトランスフェリンと結合し、幼若赤血球に取り込まれ骨髄に集積することから、マウス体内で ^{111}In は修飾抗体から殆ど遊離せず、^{111}In と MX-DTPA の錯体が安定であることを示すと説明されている。

以上の結果から、放射標識修飾抗体投与後のマウスにおける正常組織への放射能の分布に標識核種間の差は認められなかったと考察されている。

CD20 陽性 Daudi B 細胞を移植したマウスに ^{111}In-イブリツモマブ　チウキセタン 1μg（560kBq）を単回静脈内投与した際、腫瘍組織中放射能濃度は、投与 4 時間後（2.3%ID/g）では他の組織（最高 9.5%ID/g）より低かったが、投与 48 時間後（7%ID/g）には他の組織（最高 5.3%ID/g）より高値を示した。^{90}Y-イブリツモマブ　チウキセタンの腫瘍への集積は検討されていないものの、^{90}Y 及び ^{111}In-イブリツモマブ　チウキセタン間で CD20 抗原への結合性は同等であること、並びに CD20 陽性腫瘍担がんマウスにおいて ^{90}Y-イブリツモマブ　チウキセタン単独投与時に腫瘍増殖抑制効果が示されていることから（「3.1 薬理試験に関する資料 1）効力を裏付ける試験」の項参照）、申請者は、^{111}In-イブリツモマブ　チウキセタンと同様に、^{90}Y-イブリツモマブ　チウキセタンも腫瘍選択的に集積すると推察している。

（2）ハイブリドーマ由来イブリツモマブ　チウキセタンの分布

マウスに ^{111}In-ハイブリドーマ由来イブリツモマブ　チウキセタン 4μg（370kBq）を単回静脈内投与した際の組織中放射能濃度の分布は ^{111}In-CHO 細胞由来イブリツモマブ　チウキセタンの分布とほぼ同じであり、イブリツモマブの分布に産生細胞株の違いはなかったと説明されている。

（3）ヒト組織における吸収線量の予測

マウスに放射標識した CHO 細胞由来イブリツモマブ　チウキセタンを単回静脈内投与した際の放射能分布試験成績から、Medical Internal Radiation Dose（MIRD）法を用いて、ヒト組織における吸収線量が推定されている。^{90}Y-及び ^{111}In-イブリツモマブ　チウキセタン投与後のヒト組織における推定吸収線量は、下部及び上部大腸壁で高値を示したが（それぞれ 1700.8 及び 731.8cGy）、他の組織では 250cGy 以下であり、骨及び骨髄における吸収線量は 60cGy 以下と考えられている。また、シンチグラフィに使用される ^{111}In-イブリツモマブ　チウキセタンの全身吸収線量は、2cGy と推定されている。

また、申請者は、マウスにおける放射標識したハイブリドーマ由来イブリツモマブ　チウキセタンの放射能分布試験成績から、MIRD 法を用いて予測されたヒトにおける推定吸収線量に、CHO 細胞由来のイブリツモマブ　チウキセタンの分布試験成績からの推定吸収線量との明らかな差は認められず、イブリツモマブの産生細胞株の違いは吸収線量に影響を及ぼさないと説明している［機構注：照会事項の回答において、下部及び上部大腸壁の推定吸収線量はイブリツモマブの産生細胞株の違いによる差異があると認識している旨が示された（「＜機構における審査の概要＞ 2）ヒト組織における吸収線量について」の項参照）］。

（4）その他の分布試験

マウスに、放射標識後に HPLC により精製したハイブリドーマ由来イブリツモマブ　チウキセタンを単回静脈内投与した際の組織分布を検討した試験成績が、3 試験提出されている。

（5）血球移行性

マウスに ^{90}Y-イブリツモマブ　チウキセタンを単回静脈内投与した際、血清中及び血液中放射能濃度の比（血清/血液）は 1.8～3.1 であった。申請者は、放射能は主に血清中に存在し、^{90}Y-及び ^{11}In-イブリツモマブ　チウキセタンは赤血球へ殆ど移行しないと説明している。

3）代謝及び排泄

（1）ヒト血清中における安定性（*in vitro*）

^{90}Y-イブリツモマブ　チウキセタンを、37℃、5%CO_2 存在下のヒト血清中で 96 時間インキュベートした結果、^{90}Y-イブリツモマブ　チウキセタンの減少は 4%未満であり、CD20 陽性 SB 細胞との結合率の減少は 9%未満であった。

^{111}In-又は ^{90}Y-イブリツモマブ　チウキセタンを、37℃のヒト血清中で 96 時間インキュベートした結果、いずれの放射標識体も減少しなかった。

（2）*In vivo* における代謝及び排泄

マウスに ^{90}Y-CHO 細胞由来イブリツモマブ　チウキセタン 5μg（560kBq）を単回静脈内

投与した際、投与 24 時間後の血清中に代謝物は認められなかった。投与 48 時間後以降の血清中には複数の代謝物が認められ、これらは経時的に増加する傾向を示したが、未変化体と比べてわずかであった。また、投与 24 時間後及び投与 10 日後までに、それぞれ投与放射能の 6.6%（尿：5.7%、糞：0.9%）及び 48.3%（尿：26.4%、糞：21.9%）が尿又は糞中に排泄された。

マウスに ^{111}In-CHO 細胞由来イブリツモマブ　チウキセタン 5μg（560kBq）を単回静脈内投与した際、投与 10 日後までの血清中に代謝物は認められなかった。また、投与 24 時間後及び投与 10 日後までに、それぞれ投与放射能の 5.6%（尿：3.7%、糞：1.9%）及び 37.1%（尿：9%、糞：28.1%）が尿又は糞中に排泄された。

両標識体の排泄は緩慢であったが、^{90}Y 及び ^{111}In の壊変半減期はそれぞれ約 2.6 及び 2.8 日と短いため、投与 10 日目に体内に残存する放射能は投与放射能量の 5%以下と推定されている。

申請者は、イブリツモマブ　チウキセタンの代謝及び排泄について以下のような考察をしている。

マウスモノクローナル抗体であるイブリツモマブは、マウス体内では免疫グロブリンと同じ経路により、アミノ酸に分解されると推察される。これらのアミノ酸は生体内の代謝回転に取り込まれ、一部は尿素として尿中排泄されると考えられる（ハーパー・生化学 24 版、丸善株式会社、1997: 318-329）。一方、モノクローナル抗体と共有結合している MX-DTPA は ^{90}Y 又は ^{111}In と強固に錯体を形成していることから、マウスの糞尿中へ排泄された放射能は MX-DTPA と ^{90}Y 又は ^{111}In との複合体量を反映していると考えられる。また、MX-DTPA を用いて ^{111}In と錯体形成したモノクローナル抗体をマウスに投与し、放射能を指標に代謝物の検索をした結果、胆汁中放射能の 28%が代謝物であり、尿中放射能はすべて代謝物由来であったと報告されている（J Nucl Med 1994: 35; 1851-1857）。したがって、^{90}Y-又は ^{111}In-イブリツモマブ　チウキセタンの投与後にマウスの糞中に排泄された放射能は未変化体又は代謝物（MX-DTPA と放射性核種との複合体、又はこれにペプチド/アミノ酸が付加したもの）であり、尿中排泄された放射能は代謝物であると推察される。

＜機構における審査の概要＞

機構は、提出された資料及び以下の検討から、非臨床におけるイブリツモマブ　チウキセタンの吸収、分布、代謝、排泄に関する申請者の考察は概ね受け入れられるものと判断した。

1）イブリツモマブと ^{89}Y-イブリツモマブ　チウキセタンの $t_{1/2}$ について

機構は、サルにイブリツモマブ（報告書 A00890）又は ^{89}Y-イブリツモマブ　チウキセタン（報告書 A00653）を投与した際の $t_{1/2}$（それぞれ 4.5 又は 0.72 日）が異なった理由とその機序を考察するよう求め、申請者は以下のように回答した。

サルに ^{89}Y-イブリツモマブ　チウキセタン 1.5mg/kg を単独投与した際には、末梢血 B 細胞は減少したものの、脾臓、リンパ節及び骨髄中の B 細胞に影響はなかったが、リツキシマブ 30mg/kg 前投与後に ^{89}Y-イブリツモマブ　チウキセタン 1.5mg/kg を投与した際には、末梢血 B 細胞の枯渇や脾臓、リンパ節及び骨髄中の B 細胞の減少が認められ、^{89}Y-イブリツモマブ　チウキセタンの血清中濃度の $t_{1/2}$ は延長した（「＜提出された資料の概略＞ 1）

血清又は血漿中濃度推移」の項参照）。以上より、高用量リツキシマブの前投与によって、末梢血及び臓器中の B 細胞表面抗原がマスクされ、^{89}Y-イブリツモマブ　チウキセタンが結合可能な抗原量が減少した結果、^{89}Y-イブリツモマブ　チウキセタンの血清中濃度の $t_{1/2}$ が延長したと考えられる。

サルにイブリツモマブを投与した試験と ^{89}Y-イブリツモマブ　チウキセタンを投与した試験間では、例数、測定法及び採血時間が異なるため詳細な比較はできないが、イブリツモマブを投与した試験では、^{89}Y-イブリツモマブ　チウキセタンの投与量（1.5mg/kg）の約 7 倍高用量である 10mg/kg のイブリツモマブを投与したことにより、高用量リツキシマブ前投与時と同様に、末梢血、脾臓、リンパ節及び骨髄中の B 細胞表面の標的抗原がマスクされ、^{89}Y-イブリツモマブ　チウキセタン投与時に比べて血清中イブリツモマブ濃度の $t_{1/2}$ が延長したと考えられた。

機構は、申請者が考察した事象による可能性も考えられるものの、同程度の用量のイブリツモマブ又は ^{89}Y-イブリツモマブ　チウキセタン投与時の試験成績等はなく、その考察内容を裏付けるデータは乏しいと考える。また、マウスにおいても、イブリツモマブの血清中濃度はイブリツモマブ　チウキセタン（非標識）の約 2 倍高値で推移していることを考え併せると（「＜提出された資料の概略＞ 1）血清又は血漿中濃度推移」の項参照）、サルにおけるイブリツモマブと ^{89}Y-イブリツモマブ　チウキセタンの $t_{1/2}$ の差異に、抗体の修飾化や金属キレートの形成等、投与量の違い以外の要因が関与した可能性は否定できないと考える。

2）ヒト組織中の推定吸収線量について

マウスに放射標識したイブリツモマブ　チウキセタンを単回静脈内投与したときの放射能分布試験の結果から推定したヒト組織における吸収線量には、抗体の産生細胞株の違いによる明らかな差はないと申請者は考察しているが（「＜提出された資料の概略＞ 2）分布」の項参照）、CHO 細胞由来抗体の分布試験から予測したヒト上部及び下部大腸壁の推定吸収線量（各々731.8 及び 1700.8cGy）は、ハイブリドーマ由来抗体の分布試験からの推定値（各々56.4 及び 81.1cGy）に比べて最大 21 倍高値を示している。

機構は、ヒト上部及び下部大腸壁の推定吸収線量値に関する抗体の産生細胞株の違いについて再度考察するよう求め、申請者は、以下のように回答した。

ヒト組織における上部及び下部大腸壁の推定吸収線量は、産生細胞株の異なる抗体間で大きく異なったと考える。

ヒト消化管における推定吸収線量値は、マウス分布試験における消化管中の放射能濃度、消失速度及び糞中放射能排泄率を基に算出しており、消化管組織中に分布する放射能の曝露に加え、放射能を含む排泄物の管腔内通過に伴う曝露（放射能を含む排泄物の管腔内通過時間）にも影響される。推定吸収線量の算出においては、CHO 細胞由来抗体を用いた分布試験からの予測では投与 240 時間後までの実測した糞中総排泄率（^{90}Y : 45%、^{111}In : 76%）を用いたのに対し、ハイブリドーマ由来抗体を用いた分布試験からの予測では投与 72 時間までの糞中排泄率（いずれも 10%未満）を基に推定糞中総排泄率を 10%と推定した点に相違がある。したがって、ハイブリドーマ由来抗体の分布試験から推定したヒト消化管壁の吸収線量が過小評価されたことが、産生細胞株の異なる抗体間の吸収線量の差異の原因であると考えられる。

機構は、上部及び下部大腸壁の吸収線量の算出方法が大きく異なる推定結果に基づいて、当該部位の推定吸収線量を比較・考察することは困難であると考える。しかし、ヒト組織における上部及び下部大腸壁の推定吸収線量については、CHO 細胞由来抗体を用いた分布試験から予測することは受け入れられると考える。

本件については、吸収線量の推定結果自体に著しい差異が認められているにもかかわらず、申請者は、その点について十分な考察を行わないまま吸収線量の予測性に関する結論を導いたものと機構は認識している。申請者は、申請品目の特性を理解する上で重要な考察について、正確性を欠いたものであることを理解し、承認申請後に考察内容を大きく変更したが、承認申請に際しては、申請者自身において説明可能な適切な考察をする必要があることを改めて十分認識すべきである、と機構は考える。

3.3 毒性試験に関する資料

＜提出された試験成績の概要＞

^{90}Y-及び ^{111}In-イブリツモマブ　チウキセタンの毒性試験については、①正常組織の放射線自体に対する感受性には種差が認められること（ヒトとサルの感受性の違いは不明である）、②放射性化合物を用いるサル毒性試験の実施経験を有する試験施設がないこと、③放射性標識抗体を用いた毒性試験を行った場合、放射線の毒性が発現し、標識抗体の毒性学的性質が隠蔽されてしまう可能性があることを理由として実施されていない。

実施された毒性試験はイブリツモマブ、イブリツモマブ　チウキセタン、及び臨床試験用製剤を非放射性物質とした、非放射性 ^{89}Y-イブリツモマブ　チウキセタンを用いて、静脈内投与による単回及び反復投与毒性試験、リツキシマブの前投与を伴う反復投与毒性試験が実施されている。なお、これらの試験には CD20 陽性リンパ球とイブリツモマブが交叉反応性を有するカニクイザルが用いられている。

^{111}In に関しては、既に本邦で体内放射性診断薬の標識核種として使用経験があり、線量についても放射性診断薬の範囲内である。さらに ^{90}Y-イブリツモマブ　チウキセタンと ^{111}In-イブリツモマブ　チウキセタンには生体内分布に差異がないこと（「3.2 薬物動態試験に関する資料 2）分布」の項参照）から、非放射性 In-イブリツモマブ　チウキセタンを用いた毒性試験は実施されていない。

1）単回投与毒性

ケタミンにより鎮静化した雌雄各 1 頭のカニクイザルにハイブリドーマ由来イブリツモマブ 10mg/kg（体表面積換算で予定臨床用量の 166 倍に相当）が単回静脈内投与された。死亡例及び一般症状の変化は認められず、認められた唯一の所見はリンパ球表現形質分析での末梢血 B 細胞数の減少であった。B 細胞数の減少は雄では試験 52 日目まで完全に回復しなかった（減少率 60%）が、雌では試験 38 日目に投与前の値に回復した。

2）反復投与毒性

カニクイザル（各群雌雄各 1 頭）を用い、48 時間間隔で計 7 回反復静脈内投与した 2 試験が実施されている。

ハイブリドーマ由来イブリツモマブ 0.6、2.5 及び 10mg/kg（予定臨床用量に比べ高用量〔0.6～10mg/kg：臨床用量と比較して体重換算で 30～500 倍、体表面積換算で 10～166 倍に相当〕）が投与されたが、死亡例及び一般症状の変化は認められず、リンパ球表現形質分析での末梢血 B 細胞数の減少のみが認められている。2.5mg/kg と 10mg/kg 群は最終投与翌日（13 日）

に屠殺し、0.6mg/kg 群は 52 日目まで観察されている。13 日目での B 細胞数減少率（42～65%）に用量相関性や性差は認められていないが、0.6mg/kg 群では、52 日目において雌では回復性を示したものの雄では回復性は認められていない。なお、リンパ球の減少はイブリツモマブの薬理作用と考え、無毒性量は 10mg/kg と判断されている（報告書 A00596）。

ヒトでの曝露量に近い用量として ^{89}Y-イブリツモマブ　チウキセタンの 0.003、0.03 及び 0.3mg/kg が検討されている。死亡例及び一般症状の変化は認められなかった。

リンパ球数に変動が認められたが投与と関連した一定の傾向は認められていない。CD20 陽性細胞率の経時的変化や CD2 陽性細胞率、抗ヒト IgM 陽性細胞率に投与の影響は認められなかった。無毒性量は 0.3mg/kg と判断されている（報告書 A00597）。

カニクイザル（各群雌雄各 2～3 頭）に ^{89}Y-イブリツモマブ　チウキセタン 1.5mg/kg（臨床用量と比較して体重換算で 75 倍、体表面積換算で 25 倍に相当）の単独又はリツキシマブ 30mg/kg（予定臨床用量と比較して体重換算で約 4 倍、体表面積換算で 1.5 倍相当）の前投与を伴う併用での 2 週間の静脈内投与（1 日目と 8 日目に投与し 14～47 日間の休薬期間を設けている）試験が実施された。死亡例は認められず、一般症状に投与に起因した毒性症状は認められていない。

^{89}Y-イブリツモマブ　チウキセタン単独群では、末梢血 B 細胞数の減少が試験 2 日目以降に認められ、試験 2 及び 9 日目（各々被験物質の投与 24 時間後）には CD20 陽性細胞（B 細胞）は認められなかった。一方、試験 2～9 日目には末梢血中に少数のイブリツモマブ結合 B 細胞が存在したが、これらの細胞は CD20 陽性細胞として検出されなかった B 細胞であると考えられると申請者は説明している。減少した B 細胞数には回復傾向が見られ、試験 55 日目までにほぼ回復している。病理組織学的検査では、試験 22 日目に脾臓の胚中心でのリンパ組織の軽度萎縮が認められ、試験 55 日目にはその再生反応として、脾臓の胚中心におけるリンパ組織の軽度な増生像が認められた例があった。

リツキシマブと ^{89}Y-イブリツモマブ　チウキセタンの併用群では、試験 2 日目以降リンパ球数の減少傾向が認められたが、これらの変動は B 細胞数の減少に起因した変動と考えられている。末梢血中の CD20 陽性細胞（B 細胞）数の持続的な減少が、試験 2 日目より認められ、多くの個体において CD20 陽性細胞数が持続的に減少した。^{89}Y-イブリツモマブ　チウキセタン単独群で認められたイブリツモマブ結合 B 細胞とは異なり、リツキシマブ結合 B 細胞は試験 2 日目の雌 1 頭と 15 日目の雄 1 頭にごく少数が存在したにすぎず、この原因について、申請者はリツキシマブの ADCC や CDC によるもの（リツキシマブの結合した B 細胞は殆どが速やかに溶解する）であり、CHO 細胞由来イブリツモマブは ADCC や CDC を有していないことから、^{89}Y-イブリツモマブ　チウキセタン群で認められた B 細胞数減少は末梢血中のイブリツモマブ又は ^{89}Y-イブリツモマブ　チウキセタンと結合した B 細胞が肝臓や脾臓に運搬され、肝臓中のクッパー細胞や脾臓中の細網細胞等に貪食されることに起因すると推察されるとしている。病理組織学的検査により、試験 22 日目に脾臓胚中心のリンパ組織の軽度又は中等度の萎縮が全例に、下顎リンパ節又は腸間膜リンパ節リンパろ胞の軽度な萎縮が数頭に認められた。試験 22 日目に脾臓、下顎リンパ節及び骨髄組織中の CD20 陽性細胞の減少が認められた。また CD20 陽性細胞の減少に起因して、脾臓及び下顎リンパ節中の CD2 陽性細胞（T 細胞）割合の増加傾向も見られている。試験 55 日目には再生性の反応として、脾臓胚中心におけるリンパ組織の軽度な増生が認められた個体もあった。一方、末梢血並びにリンパ節、骨髄及び脾臓組織中の CD2 陽性細胞数に影響は認められていない。

単独及び併用投与群で、^{89}Y-イブリツモマブ　チウキセタン又はリツキシマブに対する、MAMA 産生が認められている。MAMA は単独群の試験 15 及び 22 日目並びに試験 55 日目に屠殺したすべての動物と併用群の試験 55 日目に屠殺した 2 頭において高い抗体価が認められている。なお、併用群の他の動物についてはリツキシマブが血清中に試験 22 日目から屠殺時まで恒常的に検出され、MAMA 測定系に干渉することから、MAMA 濃度の測定はできなかった。

さらに、単独及び併用群での ^{89}Y-イブリツモマブ チウキセタンのトキシコキネティクスの結果では、リツキシマブの前投与により、血清中 ^{89}Y-イブリツモマブ チウキセタンの $t_{1/2}$ は 17 時間から 74 時間に延長し、AUC も約 2.5 倍に増大した（「3.2 薬物動態に関する資料 1）血清又は血漿中濃度推移」の項参照）。

3）遺伝毒性及びがん原性

イブリツモマブ　チウキセタンはモノクローナル抗体を含むバイオテクノロジー応用医薬品であり、抗体が染色体や DNA に影響する可能性はないことから、遺伝毒性試験は実施されていない。

本抗体の臨床使用は短期間（シンチグラフィ及び治療目的にそれぞれ 1 週間に 1 回ずつ計 2 回投与）であり、がん原性を示唆する化学構造を有していないことから、がん原性試験は実施されていない。

しかしながら、放射性核種による処置という観点から、遺伝毒性及び発がんのリスクは否定できず、^{90}Y-イブリツモマブ チウキセタンの使用にあたっては二次性悪性腫瘍の発生リスクと患者が享受するベネフィットを考慮する必要があると申請者は説明している。

4）生殖発生毒性

①イブリツモマブ　チウキセタンは抗 CD20 モノクローナル抗体を含むバイオテクノロジー応用医薬品であり、ラット及びウサギは本抗体に生物学的応答を示さない、②サルを用いた生殖発生毒性試験ではそのリスクを適切に評価するために十分な動物数を使用することが困難である、③イブリツモマブはマウス抗体であり、サルに反復投与した場合、2 週間に 2 回の反復投与で MAMA 産生が確認されており、抗体としての作用が中和される可能性が高い、との理由から従来の生殖発生毒性試験の試験方法では適切な評価は不可能と考え、生殖発生毒性試験は実施されていない。

申請者は、生殖発生毒性について、以下のように考察している。

イブリツモマブ　チウキセタンはリンパ組織（B 細胞）とのみ交叉反応性を示すことから、雄性又は雌性生殖器に対して特異的な影響を及ぼす可能性は低いと考える。しかしながら、イブリツモマブ　チウキセタンの胎盤通過性については明確にされてないものの、胎盤を通過して胎児にリスクを及ぼす可能性は否定できない。さらに、放射線が生殖発生毒性を誘発することは周知であり、放射標識イブリツモマブ　チウキセタンを用いた場合、体内循環する放射標識イブリツモマブ　チウキセタンからの放射線曝露により、生殖発生毒性が発現する可能性は考えられる。したがって、授胎可能な患者は男女とも本療法開始後 1 年間避妊すること、また、妊娠中及び授乳中の女性に対する適用は避けるべきであると考える。

5）局所刺激性

イブリツモマブ　チウキセタン又は ^{89}Y-イブリツモマブ　チウキセタンの反復投与毒性

試験において投与部位に局所刺激性を示唆する所見は認められなかったことから、イブリツモマブ　チウキセタン静脈内投与後の局所刺激性は低いと考えられると申請者は説明している。また、イブリツモマブは血管周囲の結合組織成分と交差反応しないこと（「3.3 毒性試験に関する資料 6）その他の毒性」の項参照）から、放射標識イブリツモマブ　チウキセタンは血管周囲局所に長期間とどまることなく全身循環に入ることより、投与局所における放射線の曝露は大きくないと考えられること、及び薬剤の性質（タンパク質）及び製剤組成、その pH 値から、放射標識イブリツモマブ　チウキセタンが重篤な局所刺激性を誘発する可能性は低いと申請者は推察している。

6）その他の毒性

（1）ヒト組織との交差反応性試験

イブリツモマブ及びイブリツモマブ　チウキセタンのヒト正常組織への分布が *in vitro* で免疫組織学的に検討されている。

イブリツモマブ及びイブリツモマブ チウキセタンのいずれも免疫反応は造血系を含むリンパ球起源の細胞系（骨髄、リンパ節、小腸及び大腸のリンパ小節、胸腺、扁桃のリンパ小節、脾臓の白及び赤脾髄）にのみ高度に発現が認められ、検索した他の組織又は細胞（白血球、脳、脊髄、下垂体、眼球、食道、乳腺、心臓、肺、腎臓、膀胱、肝臓、膵臓、胃、小腸、大腸、骨格筋、耳下腺、甲状腺、上皮小体、副腎、扁桃の扁平上皮、皮膚、胎盤、精巣、前立腺、卵巣及び子宮）に対する反応は認められていない。また、ハイブリドーマ由来と CHO 細胞由来イブリツモマブ　チウキセタンで組織反応性に差異は認められていない。

（2）放射線による影響

申請者は、放射線による影響に関して、文献を基に以下の考察を行っている。

^{90}Y 標識した各種モノクローナル抗体について、非臨床でその腫瘍増殖抑制効果とともに毒性を検討している公表文献においては、モノクローナル抗体の種類にかかわらず、いずれも類似した毒性を示すことが報告されている（Cancer Biothera&Radiopharm 2004: 19; 11-23、1998: 13; 351-361、Blood 2003: 101; 3641-3647、The prostate 2000; 44: 187-192、Clin Cancer Res 1999: 5; 3031-3043、J Nucl Med 1998: 39; 842-849、Int J Cancer 1997: 72; 477-485、Cancer 1994: 73; 1012-1022、Cancer Res 1990: 50; 989-992）。

- 各種 ^{90}Y 標識抗体のマウスにおける単回投与時の致死量はいずれも 300～490MBq/kg の範囲であり、最大耐量は 185MBq/kg 以上である。
- 用量制限毒性（dose limiting toxicity : DLT）は共通して β 線内照射による骨髄抑制（血小板数及び白血球数の減少）であり、投与後 4 週間以内にその回復性が認められる。

以上の研究報告より、^{90}Y 標識抗体の正常組織に対する影響は、主として大量投与時に血中を循環する放射性標識抗体によって引き起こされると考えられており、^{90}Y-イブリツモマブ チウキセタン投与時においても同様に生じると推察される。なお、200MBq/kg 付近にあると推定された最大耐量は、^{90}Y-イブリツモマブ　チウキセタンの予定臨床用量（最大 15MBq/kg）と比較して 10 倍以上高値であった。

ヒトにおける ^{90}Y-イブリツモマブ　チウキセタンの最大耐量は 1850MBq/ヒト（ヒトでは体重 60kg として 31MBq/kg : ただし、本用量投与時には Grade 4 の血液毒性が発現し、末梢血幹細胞輸血を必要とした）と推定され、予定臨床用量（最大 15MBq/kg）の 2 倍程度であ

った。また、米国で実施された4つの臨床試験（試験番号106-03、04、05及び06）及び本邦における臨床試験の結果から、^{90}Y-イブリツモマブ　チウキセタンの予定臨床用量投与時においても、6〜7割の患者にGrade 3以上の血液毒性（好中球数及び血小板数減少）の発生が認められており、^{90}Y-イブリツモマブ　チウキセタン投与時の血液毒性発現に関しては十分な注意を要すると考えられた。

放射線の影響は通常、各臓器での吸収線量によって評価されるが、マウスに^{90}Y-及び^{111}In-イブリツモマブ　チウキセタンを各々31MBq/kg 静脈内投与後の生体内分布及び臨床試験（海外179例、国内9例）において、^{111}In標識体投与後の線量評価結果から推定された^{90}Y吸収放射線量は、いずれの臓器においても許容範囲（骨髄300cGy以下、正常臓器2000cGy以下）であることが確認されている。放射線の臓器許容線量は、がん患者等に対する放射線外照射療法に際して考慮されている正常臓器の耐容線量を基に規定されており、すべての正常臓器において当該許容線量未満であったことから、^{90}Y-イブリツモマブ　チウキセタン由来の放射線により、正常臓器での急性若しくは慢性の障害が発生する可能性は低いと考えられた。^{111}In-イブリツモマブ　チウキセタンの安全性に関しては、放射されるγ線及びX線は透過性が強いものの電離作用は弱く、臨床推奨用量130MBq（患者体重を60kgとして約2MBq/kg）の体内曝露による吸収線量は全身で1〜2cGyであることから、生体への影響は殆ど無視できるものと考えられる。なお、マウスにいくつかの^{111}In標識化合物を投与した公表文献においては、それら放射体の耐容用量が2500〜4000MBq/kgと大量投与時にも骨髄、肝･腎への影響も含め含めた毒性変化は認められなかったと報告されている（Clin Cancer Res 1999: 5; 3031-3043、J Nucl Med 2003: 44; 1469-1478、2000: 41; 429-438）。

^{90}Yは安定核種であるジルコニウム90（^{90}Zr）に壊変するが、^{90}Zrは毒性が低いことが知られており（Biol Trace Elem Res 1992: 35; 247-271）、投与されたすべての^{90}Yが^{90}Zrへ壊変したとしても（^{90}Zrとして患者あたり最大0.2μgを超えない）、生体に影響が及ぶことはないと考えられる（ヒトは毎日125mgまでのZrを摂取し、成人体内には約420mgのZrが存在する。）。

^{111}Inは電子の獲得によって安定なカドミウム111（^{111}Cd）に壊変するが、遊離^{111}Inが生じた場合に蓄積する可能性のある大腿骨（骨髄を含む）中の放射能濃度は低く、MX-DTPAと^{111}Inの錯体は安定であり、^{111}Inから崩壊した^{111}CdもMX-DTPAと結合した状態で排泄されると推定される。また、発生する^{111}Cdも極めて微量であり、生体に影響を及ぼす可能性は考えられない。投与された^{111}In全量が^{111}Cdに壊変したとしても、^{111}Cdとして患者あたり30ng未満であり、ラットにおける塩化カドミウム単回静脈内投与後に急性肝障害を起こさないカドミウム相当量1.5mg/kg（ヒト60kgあたり90mg）と比較して十分広い安全域があると考えられる。

＜機構における審査の概略＞

抗CD20抗体であるリツキシマブが既承認であり、また^{90}Yは同じβ線を放出する塩化ストロンチウム^{89}Srが放射性医薬品として承認されており、β線による毒性発現についても知見は得られていると考える。また、CD20陽性リンパ球とイブリツモマブが交差反応性を有するカニクイザルでの試験は毒性を評価する上では有用であると考える。しかし、イブリツモマブ　チウキセタンの正常CD20陽性細胞と過剰発現時で反応の違いについて、非臨床毒性試験成績より言及することは困難であった。

4. 臨床試験に関する資料

4.1 生物薬剤学及び関連する分析法に関する資料

＜提出された資料の概略＞

1）^{111}In-又は ^{90}Y-イブリツモマブ　チウキセタンの定量法

ヒト血液、血漿若しくは尿中の ^{111}In-又は ^{90}Y-イブリツモマブ　チウキセタンの定量は、それぞれガンマカウンター又はチェレンコフ法により行われた。各検体中放射能は、投与放射能比（FIA: fraction of injected radioactivity）として表記した。

なお、臨床試験における ^{90}Y-イブリツモマブ　チウキセタンの投与量は、抗体量としては約 2mg であるため、血清中抗体を直接測定することはできなかったと申請者は説明している。

2）定量法

ヒト血清中のリツキシマブの定量は、ELISA 法により行われた。また、血清中のリツキシマブに対するヒト抗キメラ抗体（HACA）の定量及び血清中のマウス IgG に対するヒト抗マウス抗体（HAMA）の定量は、ELISA 法により行われた。

4.2 臨床薬理に関する資料

＜提出された資料の概略＞

ヒトにおける ^{111}In-又は ^{90}Y-イブリツモマブ　チウキセタンの PK は、国内外の臨床試験において B 細胞性非ホジキンリンパ腫（B-NHL）患者を対象に検討された。

1）国内第 I 相試験（303535 試験）

再発又は難治性の CD20 陽性低悪性度 B-NHL 患者 10 例を対象に、リツキシマブ及びイブリツモマブ　チウキセタンを以下のように投与した。

（1）1 日目にリツキシマブ 250mg/m^2 を静脈内投与後速やかに、^{111}In-イブリツモマブ　チウキセタン 185MBq を静脈内投与した。

（2）8 日目にリツキシマブ 250mg/m^2 を静脈内投与後速やかに、^{90}Y-イブリツモマブ　チウキセタン 11.1 又は 14.8MBq/kg を静脈内投与した。

①^{111}In-又は ^{90}Y-イブリツモマブ　チウキセタンの PK

血液中 ^{111}In 濃度の測定値及び血液中 ^{90}Y 濃度の推定値（^{111}In 濃度測定値並びに ^{111}In 及び ^{90}Y の物理学的半減期を用いて推定）から算出した 9 例の PK パラメータを下表に示す。血液中 ^{90}Y の推定 PK パラメータに用量間で差は見られなかった。また、血液中 ^{111}In の測定値より推定した血液中 ^{90}Y 濃度は、測定値とほぼ一致した。尿中排泄率（平均総実効排泄率及び生物学的排泄率）は、^{111}In 標識体ではそれぞれ投与量の 8.3 及び 22.6%であり、^{90}Y 標識体ではそれぞれ投与量の 7.0 及び 14.2%であった。

なお、他の症例に比べて骨髄への放射能の集積が著明で、リツキシマブ及び ^{111}In の血液からの迅速な消失が認められた 1 例（症例番号AA*：^{90}Y 標識体 14.8MBq/kg 投与）については、記述統計量の算出から除外した。本症例では、他の症例に比べて血液中の ^{111}In 及び ^{90}Y の AUC は低く、$t_{1/2}$ は短かったが、^{111}In の総実効排泄率及び生物学的排泄率はそれぞれ投与量の 15.1 及び 37.1%、^{90}Y についてはそれぞれ投与量の 8.3 及び 16.8%であり、他の症例と同程度であった。本症例における骨髄への放射能の著しい取込みは、リンパ腫の骨髄浸潤が顕著であったことによると申請者は説明している。

＊：新薬承認情報提供時に置き換えた

血液中 ^{111}In の PK パラメータ

	平均値	標準偏差	中央値	範囲	症例番号 AA*
実効 AUC_{inf}（h）	39.3	5.2	40.0	31.2, 46.5	8.9
生物学的 AUC_{inf}（h）	88.7	22.6	88.3	58.6, 136.7	11.1
実効 $t_{1/2}$（h）	38.6	4.4	38.4	33.2, 48.8	27.8
生物学的 $t_{1/2}$（h）	93.3	31.6	88.4	65.1, 172.9	47.0

実効 AUC_{inf}：減衰補正しない投与放射能比（FIA 値）から算出した AUC、生物学的 AUC_{inf}：減衰補正した FIA 値から算出した AUC、実効 $t_{1/2}$：減衰補正しない FIA 値から算出した最終相半減期、生物学的 $t_{1/2}$：減衰補正した FIA 値から算出した最終相半減期

血液中 ^{111}In 濃度から推定した血液中 ^{90}Y の PK パラメータ

^{90}Y 用量		平均値	標準偏差	中央値	範囲	症例番号 AA*
11.1MBq/kg 4 例	実効 AUC_{inf}（h）	38.0	4.2	39.4	31.9, 41.1	–
	生物学的 AUC_{inf}（h）	80.9	16.0	85.9	58.6, 93.2	–
	実効 $t_{1/2}$（h）	34.7	2.1	34.8	32.3, 37.1	–
	生物学的 $t_{1/2}$（h）	76.4	10.1	76.2	65.1, 88.4	–
14.8MBq/kg 5 例	実効 AUC_{inf}（h）	38.2	6.0	36.3	30.3, 44.9	8.9
	生物学的 AUC_{inf}（h）	95.0	26.8	88.3	67.2, 136.7	11.1
	実効 $t_{1/2}$（h）	39.3	4.3	37.9	35.5, 46.7	27.1
	生物学的 $t_{1/2}$（h）	106.8	37.5	92.9	79.7, 172.9	47.0
全体 9 例	実効 AUC_{inf}（h）	38.1	5.0	38.8	3.03, 44.9	–
	生物学的 AUC_{inf}（h）	88.7	22.6	88.3	58.6, 136.7	–
	実効 $t_{1/2}$（h）	37.2	4.1	37.1	32.3, 46.7	–
	生物学的 $t_{1/2}$（h）	93.3	31.6	88.4	65.1, 172.9	–

②リツキシマブの PK

リツキシマブ初回投与後の血清中濃度は、投与終了後 4～6 時間の採血時点までに C_{max} 95.0μg/mL を示した後、一相性又は二相性に消失した。モデル非依存的方法により算出した血清中リツキシマブの PK パラメータを下表に示す。

	$t_{1/2}$（h）	AUC_{inf}（mg･h/mL）*	MRT（h）	CL（mL/h）	Vz（L）
平均値	125	14.2	179	27.7	5.01
CV 値（%）	45.3	37.3	45.7	40.2	16.9
95% 信頼区間	90.0, 175	10.8, 18.8	128, 249	20.5, 37.3	4.40, 5.70
症例番号AA*	35.0	1.32	39.4	335	17.0

9 例、*：推定値、$t_{1/2}$：最終相半減期、MRT：平均滞留時間、Vz：最終相における分布容積

2）海外臨床試験

（1）第 I 相試験（106-01 試験）

低又は中悪性度の再発 B-NHL 患者 14 例を対象に、イブリツモマブ 1 若しくは 2.5mg/kg を静脈内投与後速やかに、又はイブリツモマブを前投与せずに、^{111}In-イブリツモマブ　チウキセタンを静脈内投与した。

①^{111}In-イブリツモマブ　チウキセタンの PK

イブリツモマブを前投与しない場合に比べて、イブリツモマブを前投与した場合では、

＊：新薬承認情報提供時に置き換えた

血漿中 ^{111}In の実効 $t_{1/2}$（それぞれ 25 時間、34 時間）及び全身の ^{111}In の実効 $t_{1/2}$（それぞれ 187 時間、288 時間）は長く、^{111}In の尿中排泄率（それぞれ 23%、42%）は高かった。申請者は、イブリツモマブ前投与の影響について、イブリツモマブが末梢血や脾臓等に存在する B 細胞抗原と結合し、^{111}In-イブリツモマブ　チウキセタンと結合部位を競合したためであると説明している。

②生体内分布

^{111}In-イブリツモマブ　チウキセタン投与後の画像検査により描出された腫瘍病巣数は、イブリツモマブを前投与しない場合、CT で確認された病巣数の 14%（5/37 病巣、6 例）であり、イブリツモマブ 1 又は 2.5mg/kg を前投与した場合、CT で確認された病巣数のそれぞれ 52%（35/67 病巣、10 例）又は 92%（24/26 病巣、4 例）であった。

なお、本試験の 14 例と、市販されている他の抗 CD20 抗体（B1 抗体 : Coulter Immunology 社）1mg/kg を前投与した 4 例を併せた計 18 例のうち、抗 CD20 抗体の前投与あり及びなしの両条件下で ^{111}In-イブリツモマブ　チウキセタンが投与された 10 例（イブリツモマブ投与例 : 6 例、B1 抗体投与例 : 4 例）を対象に、^{111}In-イブリツモマブ　チウキセタンの腫瘍及び非標的組織における吸収線量が評価された（Clin Cancer Res 1996: 2; 457-470）。その結果、各組織の吸収線量は、抗 CD20 抗体前投与により、心臓、肝臓及び腰椎では著しい差は見られなかったが、脾臓では約 1/4 に減少し、腫瘍では 2.4 倍に増加することが示された。

（2）第 I / II 相試験（106-03 試験）

再発又は難治性の B-NHL 患者 57 例が以下の 3 群に登録され、①前投与薬としてのリツキシマブの至適用量及び PK、及び② ^{90}Y-イブリツモマブ　チウキセタンの至適用量及び ^{111}In-又は ^{90}Y-イブリツモマブ　チウキセタンの PK が検討された。

＜各群の主な検討目的＞

第 1 群 : 前投与薬としてのリツキシマブの至適用量及び PK の検討（6 例）

第 2 群 : 第 1 群で決定された用量のリツキシマブを前投与後の ^{90}Y-イブリツモマブ　チウキセタンの至適用量及び PK の検討（15 例のうち、PK 検討症例は 14 例）

第 3 群 : 第 1 及び 2 群で決定された用量のリツキシマブ及び ^{90}Y-イブリツモマブ　チウキセタンを投与時の有効性、安全性及び PK の検討（36 例のうち、PK 検討症例は 34 例）

用法・用量は、第 1 群では、1 及び 2 週目（1 及び 8 日目）に、それぞれリツキシマブを静脈内投与後、^{111}In-イブリツモマブ　チウキセタン 185MBq を静脈内投与とされた。リツキシマブはイブリツモマブと同等の CD20 抗原への特異的結合能を有するため（Blood 1994 83: 435-445）、リツキシマブの用量は、イブリツモマブ 2.5mg/kg（106-01 試験の設定用量）と同様の反応が期待される 100mg/m^2 と、より高用量の 250mg/m^2 が設定された。また、第 2 群では、1 及び 2 週目（1 日目及び 8～10 日目）にリツキシマブ 250mg/m^2 を静脈内投与後、それぞれ ^{111}In-イブリツモマブ　チウキセタン 185MBq 及び ^{90}Y-イブリツモマブ　チウキセタン（7.4、11.1 又は 14.8MBq/kg）を単回静脈内投与し、第 3 群では、^{90}Y-イブリツモマブ　チウキセタン用量を 11.1 又は 14.8MBq/kg（投与前血小板数を指標に用量を選択）とした点を除き、第 2 群と同一とされた。

①リツキシマブの用量の検討と PK（第 1 群における検討結果）

主要臓器（腎臓、肝臓、肺、骨髄、脾臓）における ^{90}Y-イブリツモマブ　チウキセタンの推定吸収線量（下表）に、前投与したリツキシマブの用量間での差は認められなかった。この点について申請者は、リツキシマブによる正常組織の吸収線量抑制効果は 100mg/m^2 で最大効果が得られているためであると考察している。また、リツキシマブの用量が高いほど腫瘍増殖抑制効果が期待されるため、以降のリツキシマブ前投与量として 250mg/m^2（既承認用量 375mg/m^2 の 2/3）を選択したと申請者は説明している。（「機構における審査の概要」の項参照）

リツキシマブ用量別の ^{90}Y-イブリツモマブ　チウキセタン投与後の推定吸収線量

Dose (mg/m^2)		腎臓		肝臓		肺		骨髄		脾臓	
		1 週目	2 週目	1 週目	2 週目	1 週目	2 週目	1 週目	2 週目	1 週目	2 週目
100	平均値	0.383	0.390	3.51	3.41	3.24	3.22	0.592	0.625	8.81	7.06
	標準偏差	0.016	0.027	1.01	0.85	0.16	0.23	0.065	0.088	6.67	5.15
	CV（%）	4.2	7.0	28.8	24.9	4.8	7.2	11.0	14.1	75.6	72.9
250	平均値	0.429	0.433	4.43	4.63	2.67	2.81	0.641	0.572	4.35*	4.56*
	標準偏差	0.064	0.069	2.08	1.50	0.87	1.04	0.105	0.069	-	-
	CV（%）	14.9	16.0	47.0	32.5	32.4	37.0	16.4	12.1	-	-

mGy/MBq、3 例、*：2 例

②^{111}In-又は ^{90}Y-イブリツモマブ　チウキセタンの PK

リツキシマブ 100 又は 250mg/m^2 投与後に ^{111}In-イブリツモマブ　チウキセタンを投与した際の血液中 ^{111}In から推定した血液中 ^{90}Y の PK パラメータ（下表）は、1 週目と 2 週目でほぼ一致した（第 1 群における検討結果）。

血液中 ^{111}In から推定した血液中 ^{90}Y の PK パラメータ

Dose (mg/m^2)		実効 AUC（h）		実効 $t_{1/2}$（h）	
		1 週目	2 週目	1 週目	2 週目
100	平均値±標準偏差	23.6 ± 3.2	25.9 ± 3.5	27.2 ± 2.8	28.2 ± 1.1
	CV（%）	13.6	13.5	10.2	3.8
250	平均値±標準偏差	22.4 ± 3.2	18.4 ± 2.5	27.8 ± 3.4	26.8 ± 6.5
	CV（%）	14.4	13.3	12.3	24.3

3 例、AUC：無限時間まで外挿した FIA-時間曲線下面積

また、各 PK パラメータの中央値（範囲）は、血液中 ^{90}Y の推定値から算出した実効 $t_{1/2}$ は 28 時間（14～36 時間）であり、AUC 推定値は 24 時間（4～48 時間）であった。^{111}In-イブリツモマブ　チウキセタン投与後の尿中 ^{111}In 濃度から推定した尿中 ^{90}Y 排泄率は、^{90}Y 投与量の 11%（2～24%）であった。全身残留放射能から推定した尿中排泄率は、蓄尿による実測値と後半の測定時点においてほぼ一致したと報告されている（Eur J Nucl Med 2000 27: 766-777）。

第 2 群における血液中 ^{90}Y 放射能推定値から算出した PK パラメータを下表に示す。血液中 ^{90}Y 放射能推定値の PK パラメータの範囲には用量間で大きな違いは認められなかった。

血液中 ^{111}In 濃度から推定した血液中 ^{90}Y の PK パラメータ

^{90}Y 用量		平均値	標準偏差	中央値	範囲
7.4 MBq/kg 4 例	実効 AUC [h] 実効 $t_{1/2}$ [h]	16.0 22.8	7.9 7.7	15.5 22.5	8.54, 24.3 14.3, 31.9
11.1 MBq/kg 5 例	実効 AUC [h] 実効 $t_{1/2}$ [h]	22.4 25.9	8.6 7.0	23.0 27.6	11.4, 33.7 15.3, 33.3
14.8 MBq/kg 5 例	実効 AUC [h] 実効 $t_{1/2}$ [h]	23.4 27.2	6.3 3.7	21.3 27.0	15.5, 30.6 21.9, 31.7
全体 14 例	実効 AUC [h] 実効 $t_{1/2}$ [h]	20.9 25.5	7.8 6.0	21.2 26.4	8.54, 33.7 14.3, 33.3

第 3 群における血液中 ^{90}Y 放射能推定値から算出した PK パラメータを下表に示す。PK パラメータの平均値は、14.8 MBq/kg 投与群（血小板正常例）に比べて 11.1 MBq/kg 投与群（軽度血小板減少例）で低値を示す傾向が見られた。また、軽度血小板減少例で算出されたパラメータの範囲は、実効 AUC 値が特に低かった 2 症例（症例番号 303 及び 304 の実効 AUC 値はそれぞれ 3.97 及び 4.61 時間）を除くと、血小板正常例の範囲とほぼ同様であった。

血液中 ^{111}In 濃度から推定した血液中 ^{90}Y の PK パラメータ

^{90}Y 用量		平均	標準偏差	中央値	範囲
11.1 MBq/kg 11 例	実効 AUC [h] 実効 $t_{1/2}$ [h]	21.2 24.2	11.0 5.5	19.7 25.0	3.97, 37.8 15.4, 29.9
14.8 MBq/kg 23 例	実効 AUC [h] 実効 $t_{1/2}$ [h]	28.5 28.2	8.7 4.5	28.5 29.5	12.1, 47.9 16.6, 36.1
全体 34 例	実効 AUC [h] 実効 $t_{1/2}$ [h]	26.2 26.9	9.9 5.2	25.7 27.7	3.97, 47.9 15.4, 36.1

^{90}Y-及び ^{111}In-イブリツモマブ　チウキセタンの薬物動態に影響を及ぼす背景因子として、腫瘍の二方向積和、脾腫及び骨髄浸潤の有無が考えられる（「5）（3）線量評価に関する考察」の項参照）。症例番号 304 の症例では、脾腫及び骨髄浸潤が認められたことが原因で低い実効 AUC を示したと考えられる。一方、症例番号 303 の症例では、腫瘍の二方向積和は小さく（11.71cm^2）、脾腫及び骨髄浸潤も認められなかったため、他の背景因子（末梢血 CD20 陽性細胞数、リンパ腫細胞の CD20 発現強度等）が関与している可能性が推察されるが、その推察を直接裏付ける結果は得られていないと申請者は説明している。

（3）第Ⅱ相試験（106-05 試験）

再発又は難治性の低悪性度又はろ胞性 B-NHL 患者のうち、軽度血小板数減少を呈する 30 例（薬物動態解析対象は 28 例）を対象に、^{111}In-又は ^{90}Y-イブリツモマブ　チウキセタンの PK が検討された。1 日目及び 6～8 日目にリツキシマブ 250mg/m^2 を静脈内投与後速やかに、それぞれ ^{111}In-イブリツモマブ　チウキセタン 185MBq 及び ^{90}Y-イブリツモマブ　チウキセタン 11.1MBq/kg を静脈内投与した。血液中 ^{111}In より推定した血液中 ^{90}Y の実効 $t_{1/2}$ 及び実効 AUC の中央値（範囲）はそれぞれ 25.5 時間（14.7～32.4 時間）及び 22.7 時間（2.6～53.7 時間）であった。

（4）第Ⅲ相試験（106-04 試験、106-06 試験）

再発又は難治性の低悪性度又はろ胞性 B-NHL 患者 73 例（薬物動態解析対象は 70 例）を対象に、^{111}In-又は ^{90}Y-イブリツモマブ　チウキセタンの PK が検討された。用法・用量は、^{90}Y-イブリツモマブ　チウキセタンの用量が 14.8MBq/kg であった点を除き、106-05 試験と

同一であった。各 PK パラメータの中央値（範囲）は、血液中 ^{90}Y の推定値から算出した実効 $t_{1/2}$ が 27 時間（17～44 時間）であり、実効 AUC が 26 時間（3～102 時間）であった。また、^{111}In-又は ^{90}Y-イブリツモマブ　チウキセタン投与後 7 日間の尿中 ^{111}In 排泄データから推測した実効尿中 ^{90}Y 排泄率は ^{90}Y 投与量の 8.3%（4.9～15%）であり、尿中 ^{90}Y 実測値から算出した実効尿中 ^{90}Y 排泄率は ^{90}Y 投与量の 5.9%（3.2～8.5%）であった。

リツキシマブ治療不応の再発又は難治性のろ胞性 B-NHL 患者 57 例（薬物動態解析対象は 28 例）を対象に、^{111}In-又は ^{90}Y-イブリツモマブ　チウキセタンの生体内分布及び吸収線量が検討された（結果については、「3）生体内分布及び線量評価」の項参照）。1 及び 8 日目にリツキシマブ 250mg/m^2 を静脈内投与後速やかに、それぞれ ^{111}In-イブリツモマブ　チウキセタン 185MBq 及び ^{90}Y-イブリツモマブ　チウキセタン 14.8MBq/kg が静脈内投与された。

（5）米国 compassionate use プログラム（106-98 試験）

イブリツモマブ　チウキセタンの他の臨床試験の対象として不適格な再発又は難治性の低悪性度、ろ胞性又は転換型 B-NHL 患者 28 例を対象に、[redacted] 社製又は [redacted] 社製の ^{90}Y により標識されたイブリツモマブ　チウキセタンの PK が検討された。1 及び 8 日目にリツキシマブ 250mg/m^2 を静脈内投与後速やかに、それぞれ ^{111}In-イブリツモマブ　チウキセタン 185MBq 及び ^{90}Y-イブリツモマブ　チウキセタン 11.1 又は 14.8MBq/kg（投与前血小板数を指標に用量を選択）を静脈内投与した。血液中 ^{90}Y の測定値より算出した平均 AUC 及び実効 $t_{1/2}$ の比（[redacted] 社群/[redacted] 社群）はともに 1.03（90%信頼区間は各々［0.93, 1.15］及び［0.94, 1.12］）であった。

3）生体内分布及び線量評価

^{90}Y-イブリツモマブ　チウキセタンの生体内分布及び吸収線量を、γ線放出核種である ^{111}In で標識したイブリツモマブ　チウキセタン投与後の全身シンチグラフィにより米国核医学会の MIRD（Medical Internal Radiation Dose）法に従って推定した。

（1）国内第 I 相試験（303535 試験）

①方法

^{111}In-イブリツモマブ　チウキセタン投与直後、投与 4、24、72 及び 144 時間後に全身シンチグラフィを行い、^{90}Y-イブリツモマブ　チウキセタン投与の可否を以下の 2002 年 1 月時点の米国添付文書の読影判定基準により判定した。

読影判定基準 1

- ^{111}In-イブリツモマブ　チウキセタンの生体内分布は、ガンマカメライメージング（全身プラナー像による前・後面像）で描出することにより評価する。撮像時期は投与 2～24 時間後及び 48～72 時間後とする。判断が下せない場合は、投与 90～120 時間後の画像評価も必要になることがある。
- ^{111}In-イブリツモマブ　チウキセタンは最初の画像において血液プールで容易に確認できると考えられるが、その後は血液プールにおける放射能は低下する。正常な肝臓及び脾臓における取込みは「moderately high」から「high」であり、肺、腎臓及び膀胱における取込みは「low」である。腸壁のリンパ集簇領域への局在化が報告されている。腫瘍への取込みは軟部組織では高集積域として描出され、正常臓器の腫瘍病変部では高集積域となることも低集積域となることもある。
- ガンマカメライメージングにおいて異常な生体内分布が描出された場合、その患者に ^{90}Y-イブリツモマブ　チウキセタン投与を行ってはならない。最初の画像において、^{111}In-イブリツモマブ　チウキセ

タンが網内系による肝臓、脾臓及び／又は骨髄への迅速な消失によって血液プールの描出が見られない場合、異常な生体内分布を示しているとみなすことができる。その他、異常な生体内分布を示す例として、48～72 時間後及び 90～120 時間後の正常肺及び腎臓におけるびまん性の取込みが肝臓より強く見られること等が考えられる。

・ 固形臓器の毒性発現は、隣接腫瘍からの放射線に直接起因するものではないが、重要な臓器や組織に隣接する腫瘍で高い取込みが見られる患者については、治療に進む判断をする際には十分注意しなければならない。

②^{111}In-イブリツモマブ　チウキセタンの生体内分布

^{111}In-イブリツモマブ　チウキセタン投与後の放射能の生体内分布は、1 例（症例番号AA*）を除いて、読影判定基準から予期されるものであり、放射能は血液中、肝臓及び脾臓の他、腫瘍にも認められた。

症例番号AA* は、投与 24 時間後以降のシンチグラムにおいて、脊椎骨、肋骨、骨盤骨及び大腿骨上部の明瞭な描出を特徴とする骨髄への著しい取込みと血液中からの迅速な消失が認められた。本症例では、細胞診に基づくリンパ腫細胞の骨髄浸潤率は 5%以上 20%未満とされたが、フローサイトメトリーでは骨髄液中 CD20 陽性細胞の比率が 53.5%であったことから、細胞診では骨髄浸潤率を過小評価した可能性があり（形態学的に正常細胞と識別困難な小型の腫瘍細胞の増加のため）、骨髄への放射能の著しい取込みはリンパ腫の骨髄浸潤が顕著であったためであると、申請者は考察している。

③^{90}Y-イブリツモマブ　チウキセタン投与時の線量評価の結果

症例番号AA* は、^{90}Y-イブリツモマブ　チウキセタン投与後の骨髄における吸収線量は 436cGy であり、許容線量（300cGy）を超えた。一方、当該症例を除く 9 例については、^{90}Y-イブリツモマブ　チウキセタン 11.1 又は 14.8MBq/kg 投与時の各臓器の吸収線量は許容線量（正常臓器 2,000cGy、赤色骨髄 300cGy）未満であり、精巣ではそれぞれ 330 又は 336cGy、肝臓では 246 又は 311cGy、脾臓では 184 又は 137cGy、赤色骨髄では 133 又は 165cGy であった。

また、シンチグラム上で腫瘍が確認できた症例における腫瘍の吸収線量（中央値）は、11.1MBq/kg 群（4 例 6 部位）で 406cGy、14.8MBq/kg 群（4 例 5 部位）で 550cGy であり、全 8 例 11 部位では 482cGy であった。全 8 例 11 部位の腫瘍の単位投与放射能あたりの吸収線量（中央値）は 8.8cGy/MBq であり、腫瘍に対する吸収線量比はいずれの主要正常臓器よりも高かった（下表）。

^{90}Y-イブリツモマブ　チウキセタン投与時の正常臓器と腫瘍の吸収線量比

	11.1MBq/kg		14.8MBq/kg		全体	
	中央値	範囲	中央値	範囲	中央値	範囲
甲状腺	14.6	6.8, 42.3	11.9	8.3, 23.9	13.8	6.8, 42.3
肺	3.1	1.4, 9.0	1.9	1.4, 4.8	2.9	1.4, 9.0
肝臓	1.6	1.0, 5.6	1.5	1.1, 4.9	1.5	1.0, 5.6
腎臓	2.7	1.5, 8.8	3.5	2.2, 6.7	3.2	1.5, 8.8
赤色骨髄	3.1	1.8, 9.9	2.7	2.5, 8.5	2.7	1.8, 9.9
全身	9.5	4.9, 29.7	8.3	5.9, 18.8	8.3	4.9, 29.7

吸収線量比＝腫瘍の吸収線量（mGy/MBq）／正常臓器の吸収線量（mGy/MBq）、8 例

④線量評価に関する相関解析

症例番号AA* は、遷延する重症の血液毒性及び重篤な副作用が発現したが（「4.3 臨

＊：新薬承認情報提供時に置き換えた

床試験に関する資料 3）安全性について」の項参照）、他の症例ではこれと同様の血液毒性及び副作用の発現はなく、各検査項目の最低値と赤色骨髄の吸収線量との間に一定の傾向は認められなかった。したがって、許容線量を超える放射能の骨髄への著しい集積がない場合、本療法による血液毒性の発現は赤色骨髄の吸収線量からは予測できないと申請者は説明している。

（2）国内第Ⅱ相試験（305618 試験）

①方法

^{111}In-イブリツモマブ チウキセタン投与後、シンチグラフィは投与 2～24 時間後（スキャン 1）、48～72 時間後（スキャン 2）及び 90～144 時間後（スキャン 3）に実施された。本試験では線量評価は実施されなかった。国内第 I 相試験を踏まえ、骨髄への放射能の著しい取込み等の「異常な生体内分布」を示す症例を除外すること、及び他の放射線感受性の高い重要臓器に対する潜在的なリスクを回避することを考慮し、国内第 I 相試験の読影判定基準を改訂した（下記参照）。また、各症例の読影判定は各治験実施施設において核医学診断を専門とする治験分担医師を含む複数名で協議して行い、治験終了後には外部委員を含む 3 名の核医学診断専門家による中央判定が行われた。

読影判定基準 2（改訂部分を示す）

<u>異常な生体内分布</u>
以下のいずれかの所見が認められた場合、^{90}Y-イブリツモマブ チウキセタンの投与は不可とする。

- 骨髄への取込みが著明である。
- スキャン 1 において肝臓、脾臓及び／又は骨髄への取込みが著明にみられ、血液プールからの ^{111}In-イブリツモマブ チウキセタンの迅速な消失が認められる。
- 下記のように、腫瘍の浸潤がみられない正常臓器で取込みが強くみられる：
  - スキャン 1 での心血液プール又はスキャン 2 での肝臓に比べて、正常肺におけるびまん性の取込みが強い。
  - スキャン 2 の背面像で、肝臓に比べて腎臓への取込みが強い。
  - スキャン 2 で、肝臓に比べて正常腸の一定領域（経時的変化がみられない）への取込みが強い。

②生体内分布の読影判定

日本人における ^{111}In-イブリツモマブ チウキセタンの生体内分布は、以下に示す一部の症例を除いて欧米人と類似した。

担当医師判定では、^{111}In-イブリツモマブ チウキセタンが投与された 45 例中 4 例（症例番号AB*、AC*、AD*、AE*）が「異常な生体内分布」と判定されたが、このうち 2 例（症例番号AD*、AE*）は中央判定では「正常な生体内分布」とされた。一方、担当医師が「正常な生体内分布」と判定し ^{90}Y-イブリツモマブ チウキセタンが投与された 41 例のうち 2 例（症例番号AF*、AG*）が中央判定により「異常な生体内分布」と判定された。当該 2 例（症例番号AF*、AG*）は、骨髄ではなく脾腫への放射能の顕著な取込みにより血液中放射能の迅速な消失が認められたものであり、安全性上の問題が発生するとは考えられず、実際、当該 2 例における有害事象は臨床的に十分管理可能であったと申請者は説明している。

なお、中央判定では、2005 年 9 月時点の米国添付文書の読影判定基準による読影判定も行われ、2 例（症例番号AB*、AC*）は「異常な生体内分布」と結論された。

＊：新薬承認情報提供時に置き換えた

③読影判定基準における「異常な生体内分布」の改訂

本試験又は 2005 年 9 月時点の米国添付文書の読影判定基準を用いた中央判定に、以下の判定不一致や問題点等が認められた。

- 本試験の判定基準の「骨髄への取込みが著明である」について、ⅰ）リンパ腫の骨髄浸潤等により限局性の強い取込みが見られた場合の解釈の不一致、ⅱ）四肢の末梢に至る広範囲のびまん性の取込みがあるものの、肝臓や脾臓ほどの強い取込みが認められない場合の解釈の不一致が認められた。
- 本試験の判定基準の「スキャン 1 において肝臓、脾臓及び／又は骨髄への取込みが著明にみられ、血液プールからの ^{111}In-イブリツモマブ　チウキセタンの迅速な消失が認められる」の「迅速な消失」の解釈の不一致が認められた。
- 米国添付文書の判定基準の「網内系への取込みを示す肝臓、脾臓及び骨髄への強い局在化」の「強い局在化」の判定の不一致が認められた。
- 米国添付文書の判定基準の「長管骨及び肋骨の明瞭な描出を特徴とする顕著な骨髄への取込み」について、リンパ腫の骨髄浸潤等により限局性の強い取込みがみられた場合の解釈の齟齬を未然に防ぐための記載を明確にする必要がある。
- 米国添付文書の判定基準の「腫瘍の浸潤がみられない正常臓器への取込みの増強：長管骨及び肋骨の明瞭な描出を特徴とする顕著な骨髄への取込み」について、骨髄へのリンパ腫浸潤のある場合においても、骨シンチグラムにおけるスーパースキャンに類似した像を呈する場合には、^{90}Y-イブリツモマブ　チウキセタン投与は行うべきではない旨を明示する必要がある。

以上を踏まえ、本邦における読影判定基準は以下のように改訂することが適当であると申請者は判断した。

読影判定基準 3

<u>正常な生体内分布</u>

通常、^{111}In-イブリツモマブ　チウキセタン投与 48～72 時間後における生体内分布の読影所見は以下のとおりである。

- 血液プール（心臓、腹部、頚部、四肢）における放射能が認められる。
- 肝臓と脾臓に取込みが認められる。
- 腎臓、膀胱及び腸管における取込みは比較的弱い。
- 腸管壁に限局的な取込みがみられる場合がある（腸壁のリンパ集族への局在)。
- 経時的に変化する腸管内への取込みについて確認するために追加撮像が必要な場合がある。
- ^{111}In-イブリツモマブ　チウキセタンによる腫瘍の描出は、^{90}Y-イブリツモマブ　チウキセタン投与の必要要件ではない。

<u>異常な生体内分布</u>

以下のいずれかの所見が認められた場合は、異常な生体内分布とみなす。異常な生体内分布が明らかになった場合、^{90}Y-イブリツモマブ　チウキセタンの投与は行うべきでない。

- 顕著な骨髄へのびまん性の取込みが認められる（長管骨及び肋骨の明瞭な描出を特徴とする骨シンチグラムにおけるスーパースキャンに類似した画像）。
- 網内系への取込みを示す肝臓、脾臓及び骨髄への強い局在化。
- 下記のような、腫瘍の浸潤がみられない正常臓器への取込みの増強：
  - 肝臓よりも強い正常肺へのびまん性の取込み。
  - 後面像で、肝臓よりも強い腎臓への取込み。
  - 肝臓よりも強い正常腸管への取込み（経時的変化がみられないもの）。

（3）海外臨床試験の概要

海外臨床試験のうち、治験実施計画書において中央線量評価が必須とされた 3 試験

（106-03 試験、106-04 試験、106-05 試験）と試験終了後に中央での線量評価が行われた 1 試験（106-06 試験）の計 179 例を対象に、MIRD 法に基づく線量評価が実施された。

①線量評価の成績

^{90}Y の吸収線量（中央値）は、脾臓 742cGy、肝臓 450cGy、肺 211cGy、赤色骨髄（仙骨由来）97cGy、赤色骨髄（血液由来）62cGy、全身 57cGy 及び腎臓 23cGy であった。脾臓の吸収線量が正常臓器の許容線量（2,000cGy）を超えた 2 例（106-03 試験の症例番号AH*：2,448cGy、106-06 試験の症例番号AI*：2,280cGy）について、申請者は、それぞれ胃 MALT リンパ腫と脾臓との重なり及び病的状態（脾臓の腫大）による影響と説明している。

②腫瘍の吸収線量評価（106-03 試験、106-04 試験）

CT 画像から腫瘍の形及び容積がある程度正確に測定できた 38 例（57 部位）において、腫瘍の推定吸収線量が求められた結果、^{90}Y-イブリツモマブ　チウキセタン投与時の腫瘍の総吸収線量（中央値）は 1,480cGy（範囲 61～24,274cGy）であり、単位投与放射能あたりの腫瘍の吸収線量（中央値）は 16.2mGy/MBq（範囲 0.8～210.2mGy/MBq）であった。単位投与放射能あたりの腫瘍の吸収線量には、個体間及び同一個体の腫瘍間で非常に大きな変動が認められ、また、腫瘍の総吸収線量及び単位投与放射能あたりの吸収線量ともに、腫瘍縮小効果との明らかな関係は認められなかったと申請者は説明している。

③線量評価に関する相関解析

以下のいずれについても、明確な相関は認められなかった。

・ 赤色骨髄及び全身の吸収線量と、好中球数及び血小板数の最低値並びにそれらの最低値の Grade
・ 赤色骨髄及び全身の吸収線量と、好中球数及び血小板数減少からの回復に要する日数
・ ^{90}Y の PK パラメータ（実効 $t_{1/2}$、AUC）と、好中球数及び血小板数の最低値並びにそれらの最低値の Grade
・ ^{90}Y の PK パラメータ（実効 $t_{1/2}$、AUC）と、好中球数及び血小板数減少からの回復に要する日数

変数 1	変数 2	相関係数
赤色骨髄（血液由来）の吸収線量（cGy）	好中球最低値	-0.083
赤色骨髄（仙骨由来）の吸収線量（cGy）	好中球最低値	-0.138
赤色骨髄（血液由来）の吸収線量（cGy）	血小板数最低値	-0.016
赤色骨髄（仙骨由来）の吸収線量（cGy）	血小板数最低値	-0.064
全身吸収線量（cGy）	好中球最低値	0.216
全身吸収線量（cGy）	血小板数最低値	0.356
赤色骨髄（血液由来）の吸収線量（cGy）	好中球回復までの日数	0.183
赤色骨髄（血液由来）の吸収線量（cGy）	血小板数回復までの日数	0.532
赤色骨髄（仙骨由来）の吸収線量（cGy）	好中球回復までの日数	-0.055
赤色骨髄（仙骨由来）の吸収線量（cGy）	血小板数回復までの日数	0.006
全身吸収線量（cGy）	好中球回復までの日数	-0.146
全身吸収線量（cGy）	血小板数回復までの日数	0.119
^{90}Y の全血中実効半減期（時間）	好中球最低値	-0.052
^{90}Y の全血中 AUC（時間）	好中球最低値	-0.053
^{90}Y の全血中実効半減期（時間）	血小板数最低値	0.040
^{90}Y の全血中 AUC（時間）	血小板数最低値	-0.029

＊：新薬承認情報提供時に置き換えた

^{90}Y の全血中実効半減期（時間）	好中球回復までの日数	-0.127
^{90}Y の全血中実効半減期（時間）	血小板数回復までの日数	-0.024
^{90}Y の全血中 AUC（時間）	好中球回復までの日数	-0.137
^{90}Y の全血中 AUC（時間）	血小板数回復までの日数	0.047

4）薬物動態学的相互作用

^{90}Y 又は ^{111}In-イブリツモマブ　チウキセタンの主要な代謝経路はタンパク代謝経路と推定され、低分子化合物を基質とする代謝酵素や低分子化合物が ^{90}Y 又は ^{111}In-イブリツモマブ　チウキセタンの代謝に影響を及ぼす可能性は低いと考えられるため、薬物動態学的相互作用の検討は実施しなかったと申請者は説明している。

5）申請者による考察

申請者は、上記の内容を基に以下の内容を考察している。

（1）^{90}Y-イブリツモマブ　チウキセタンの生体内分布の最適化

①非標識抗 CD20 抗体（リツキシマブ）前投与の必要性について（「4.2 臨床薬理に関する資料 2）（1）第 I 相試験」の項参照）

非標識CD20抗体を前投与せずに^{90}Y-イブリツモマブ　チウキセタンを投与した場合には、ｉ）末梢血中の成熟リンパ球、肝臓、脾臓等の正常臓器中の CD20 陽性細胞への広範な分布と腫瘍組織への集積の相対的減少により、腫瘍増殖抑制効果を得るために増量が必要となる可能性、ⅱ）正常臓器への分布や投与量の増加により、正常臓器での吸収線量が過大となる可能性が示唆された。一方、非標識 CD20 抗体の前投与により、CT で確認された病巣数に対する ^{111}In-イブリツモマブ　チウキセタンによって描出される病巣数の割合の上昇、腫瘍組織における吸収線量の増加及び脾臓における吸収線量の低下が認められた。

②^{90}Y-イブリツモマブ　チウキセタンの生体内分布を ^{111}In 標識体によって評価することについて

国内外の臨床試験において、^{111}In-又は ^{90}Y-イブリツモマブ　チウキセタンの血液中放射能濃度推移及び尿中放射能排泄率は標識核種によらず同程度であることが確認され、また、1 週間隔でリツキシマブ投与後に ^{111}In-イブリツモマブ　チウキセタンを投与した場合、2 回目投与後の生体内分布は 1 回目投与の影響を受けないことが示された（「4.2 臨床薬理に関する資料 2）（2）第 I / II 相試験」の項参照）。以上より、リツキシマブ前投与後の ^{111}In 標識体の生体内分布より推定された ^{90}Y-イブリツモマブ　チウキセタンの吸収線量は、1 週間おいてリツキシマブ前投与後に ^{90}Y-イブリツモマブ　チウキセタンを投与した際の吸収線量の予測値として有用である。

③^{111}In-イブリツモマブ　チウキセタンの用量設定について

^{111}In-イブリツモマブ　チウキセタンの至適用量は検討されていない。しかし、海外臨床試験での設定用量（185MBq）及び欧米人と日本人の体格差を考慮して設定された国内臨床試験での設定用量（第 I 相試験：185MBq、第 II 相試験：129.5MBq）において得られたシンチグラムにより、^{90}Y-イブリツモマブ　チウキセタン投与の適切性を判断する読影判定が可能であったことから、日本人に対する ^{111}In-イブリツモマブ　チウキセタンの用量として、国内臨床試験で設定された 129.5MBq（機構注：申請用量は 130MBq）は適切である。

（2）民族学的要因の影響

^{90}Y-イブリツモマブ　チウキセタンの平均実効 $t_{1/2}$ 及び AUC は、外国人（それぞれ 27 及び 26 時間）に比べて日本人（それぞれ 37 及び 38 時間）で高値を示す傾向がみられた。また、血清中リツキシマブの平均 AUC は日本人と外国人で同様の値を示したが（それぞれ 13.5mg･h/mL、11.0mg･h/mL）、平均 $t_{1/2}$ は外国人に比べて日本人で長かった（それぞれ 60 時間、118 時間）。^{111}In-又は ^{90}Y-イブリツモマブ　チウキセタン及びリツキシマブの一部の PK パラメータでみられた差異の原因は明らかでないものの、①個体間変動が大きいこと、②海外臨床試験間においても差異がみられていること、③静脈内投与されること、④代謝経路として特定の薬物代謝酵素ではなくタンパク代謝経路が推定されること、⑤放射性核種の物理的半減期は外的因子の影響を受けないことを考慮すると、これら 3 剤の PK は臨床上問題となるような民族学的要因の影響を受ける可能性は低いと申請者は考察している。

（3）線量評価に関する考察

①線量評価と血液毒性の相関

赤色骨髄又は全身の吸収線量若しくは放射能の PK パラメータと血液毒性に相関は認められなかった（「4.2 臨床薬理に関する資料 3）（3）海外臨床試験の概要」の項参照）。その主な原因として、吸収線量又は PK パラメータを推測する際に骨髄予備能の個体差を反映することができないことが考えられた。また、赤色骨髄の線量評価については、ｉ）血中放射能濃度からの推定では、骨髄内のリンパ腫細胞を標的とすることによる造血細胞への二次的な放射線照射が考慮されていないこと、ⅱ）仙骨骨髄の吸収線量からの推定では、重複又は隣接するリンパ腫性アデノパシーと仙骨の関心領域との区別が困難であることから、吸収線量を適切に算出できていない可能性がある。

以上より、骨髄又は全身の吸収線量若しくは PK パラメータからは血液毒性を予測できず、^{90}Y-イブリツモマブ　チウキセタン投与前に ^{111}In-イブリツモマブ　チウキセタンによる線量評価又は PK（機構注：血中放射能濃度測定を意味すると思われる。）を評価する意義はないと申請者は説明している。

②線量評価と腫瘍量との相関解析（106-03 試験、106-04 試験、106-05 試験、106-06 試験）

海外臨床試験 4 試験のうち、中央線量評価が行われた 179 例を対象に、腫瘍量［個々のリンパ腫の長径と短径を乗じたものの総和（二方向積和）、最大腫瘍の最大径、脾腫の有無、リンパ腫の骨髄浸潤の有無］と、^{90}Y の PK パラメータ［実効半減期及び AUC（ともに血液と血漿）、145 例］又は線量評価パラメータ［赤色骨髄吸収線量（血液由来又は仙骨由来）、179 例］との関係が検討された。その結果、腫瘍量に関する上記 4 変数と線量評価パラメータ又は PK パラメータとの間には、いずれも有意な相関が認められ、腫瘍量の大きい症例ほど実効 $t_{1/2}$ 及び AUC が有意に低かった（下表）。最も明確な相関性が示された腫瘍量の指標は二方向積和、脾腫及び骨髄浸潤であったと申請者は説明している。

腫瘍量の代用変数と PK パラメータ又は線量評価パラメータとの相関関係

解析対象パラメータ		p 値			解析方法
腫瘍量代用変数	薬物動態パラメータ	11.1MBq/kg 群（症例数）	14.8MBq/kg 群（症例数）	全投与群#（症例数）	
二方向積和	実効半減期（血液）	0.284 (n= 42)	0.018*(n= 98)	0.029*(n=144)	Kruskal-Wallis test
・15cm^2未満	実効半減期（血漿）	0.390 (n= 25)	0.007*(n= 95)	0.016*(n=125)	
・15cm^2以上 30cm^2未満	AUC（血液）	0.416 (n= 42)	0.443 (n= 98)	0.596 (n=144)	
・30cm^2以上 70cm^2未満	AUC（血漿）	0.383 (n= 26)	0.152 (n= 95)	0.286 (n=125)	
・70cm^2以上					
腫瘍の最大径	実効半減期（血液）	0.237 (n= 43)	0.053 (n= 98)	0.056 (n=145)	Kruskal-Wallis test
・5cm 未満	実効半減期（血漿）	0.299 (n= 27)	0.098 (n= 95)	0.075 (n=126)	
・5cm 以上 7cm 未満	AUC（血液）	0.389 (n= 43)	0.091 (n= 98)	0.095 (n=145)	
・7cm 以上	AUC（血漿）	0.338 (n= 27)	0.121 (n= 95)	0.058 (n=126)	
脾腫	実効半減期（血液）	0.007*(n= 43)	0.013*(n= 98)	<0.001*(n=145)	Wilcoxon rank-sum test
・あり	実効半減期（血漿）	0.096 (n= 27)	0.042*(n= 95)	0.003*(n=126)	
・なし	AUC（血液）	0.019*(n= 43)	0.081 (n= 98)	0.001*(n=145)	
	AUC（血漿）	0.058 (n= 27)	0.049*(n= 95)	0.003*(n=126)	
骨髄浸潤	実効半減期（血液）	0.003*(n= 43)	0.418 (n= 98)	0.001*(n=145)	Kruskal-Wallis test
・0%	実効半減期（血漿）	0.015*(n= 27)	0.078 (n= 95)	0.001*(n=126)	
・0.1%以上 5.0%以下	AUC（血液）	0.437 (n= 43)	0.114 (n= 98)	0.152 (n=145)	
・5.1%以上 20.0%以下	AUC（血漿）	0.647 (n= 27)	0.013*(n= 95)	0.018*(n=126)	
・20.0%超	赤色骨髄吸収線量（血液由来）	0.286 (n= 46)	0.102 (n=129)	0.014*(n=179)	
	赤色骨髄吸収線量（仙骨由来）	0.024*(n= 46)	0.916 (n=102)	0.611 (n=152)	

#: 7.4MBq/kg、 11.1MBq/kg、 14.8MBq/kg の合計
*: 有意差有（≦0.05）

③^{111}In-イブリツモマブ　チウキセタンの生体内分布の読影判定の必要性

被曝の制限を受ける臓器（機構注：被曝の影響を受け易い臓器の意味と思われる。）の吸収線量と毒性が相関しない場合、線量評価の有用性は低いと考えられる。国内外の試験成績から以下の点が示唆されたため、本療法において線量評価を省略することに問題はないと考えられる。

- ^{111}In-イブリツモマブ　チウキセタン投与後のシンチグラムが「正常な生体内分布」を示す場合、^{90}Y-イブリツモマブ　チウキセタン投与時の正常臓器及び赤色骨髄の吸収線量は危険域に達しない。
- 吸収線量が許容線量範囲内である場合、赤色骨髄の吸収線量は用量制限因子である血液毒性と相関せず、赤色骨髄の吸収線量から血液毒性は予測できない。
- ^{90}Y-イブリツモマブ　チウキセタンの PK は腫瘍量に依存するものの、変動の程度は大きなものではない。

しかしながら、「異常な生体内分布」を特異的かつ確実に予測する因子はないため、^{111}In-イブリツモマブ　チウキセタン投与後のシンチグラムによる生体内分布予測は、患者の安全性を確保するために必要であると判断した。なお、^{90}Y-イブリツモマブ　チウキセタン投与の適切性を確認するためには、「4.2 臨床薬理に関する資料 3）（2）③「異常な生体内分布」及び読影判定基準」の項に示す読影判定基準が適当であると考える。

＜機構における審査の概要＞

1）イブリツモマブ　チウキセタン及びリツキシマブの PK について

血液中 ^{90}Y-イブリツモマブ　チウキセタンの推定値及び測定値より算出した ^{90}Y-イブリツモマブ　チウキセタンの PK パラメータについて、外国人に比べて日本人で平均実効 $t_{1/2}$ 及び AUC が高くなる傾向を示している（「4.2 臨床薬理に関する資料 5）（2）民族学的要因の影響」の項参照）。

機構は、①国内外の臨床試験における有害事象の発現率及びその Grade を比較し、血液中 ^{90}Y-イブリツモマブ　チウキセタンの PK に認められた差異との関連について、② ^{111}In-及び ^{90}Y-イブリツモマブ　チウキセタン並びにリツキシマブの PK パラメータに国内外の試験間で差異が生じた原因について、それぞれ考察するよう求め、申請者は以下の旨を回答した。

①について：

海外試験に比べて国内第 I 相試験（303535 試験）で発現率が高かった非血液毒性として、器官大分類毎の有害事象（「胃腸障害」、「神経系障害」、「呼吸器、胸郭及び縦隔障害」）、及びビリルビン上昇が認められたが、当該事象の発現率は国内第 II 相試験（305618 試験）と海外試験で同程度であった。この一因として、国内第 I 相試験では、全例で長期の入院管理下による密接な有害事象の観察が行われ（治験薬投与開始後は原則入院管理下と規定され、投与後概ね 2 カ月後に外来治療とされた。）、海外試験及び国内第 II 相試験では、入院管理下での観察が原則治験薬投与開始から 7 日後までとされたことが考えられたが、他の要因は明らかではなかった。また、国内第 I 相試験における Grade 3 以上の非血液系有害事象の発現例は、胸水及び低ナトリウム血症（各 2 例）を除いて、いずれも 1 例のみであり、海外試験と異なる傾向は認められなかった。以上より、PK に関する相違が原因と考えられる非血液毒性の違いは認められなかった。

一方、血液毒性の発現率については、Grade 4 の好中球数減少に国内外の差はなかったが（国内：30%、海外：29.0%）、Grade 3 の好中球数減少は海外試験（27.6%）に比べて国内試験（40.0%）で高かった。また、Grade 3 以上の血小板数減少の発現率は、海外試験（63.4%）より国内第 I 相試験（303535 試験）（30.0%）で低かったが、国内第 II 相試験（305618 試験）での発現率（72.5%）を勘案すると、国内第 I 相試験（303535 試験）の症例数が 10 例と少なかったことによると考えられる。なお、Grade 別の血液中 ^{90}Y-イブリツモマブ　チウキセタンの PK パラメータ（実効 AUC、実効血中 $t_{1/2}$）と血液毒性に関連は認められず、国内試験における血液中 ^{90}Y-イブリツモマブ　チウキセタンの PK パラメータが海外試験に比べて高値であることが血液毒性の差異の原因となることを示唆する結果は認められなかった。

②について：

（1）リツキシマブ

測定対象のリツキシマブは CD20 陽性細胞と結合していない遊離型であるため、CD20 陽性細胞数（正常 B 細胞数、腫瘍量）と血清中リツキシマブ濃度は逆相関関係にあると考えられる。血中リツキシマブ濃度が低値を示す要因として、脾臓・肝臓の腫大及び骨髄浸潤の他（「リツキサン注 10mg/mL 申請概要」参照）、末梢血 CD20 陽性細胞数及びリンパ腫細胞の CD20 発現量が関与すると考えられる。血清中リツキシマブ濃度の平均最終相 $t_{1/2}$ が外国人（60 時間）に比べて日本人（118 時間）で長い傾向を示した原因を調べるために、患者背景（治療前腫瘍量、脾腫の有無、腫瘍の骨髄浸潤の有無）を比較した結果、治験薬投与開始前の腫瘍量に大きな違いはなく、いずれの患者にも脾腫はなかったことから、最終相 $t_{1/2}$ の差異は抗原量（腫瘍量）では説明できなかった。なお、国内試験では、末梢血 CD20

陽性細胞数及びリンパ腫細胞の CD20 発現量を検討しておらず、試験間の比較はできなかった。

以上より、リツキシマブの PK パラメータに国内外の差異が生じた原因は明らかではなく、民族差の可能性も否定できないが、血清中リツキシマブ濃度が測定されたいずれの臨床試験においても、血清中リツキシマブ濃度には大きな個体間変動が確認されており、仮に民族差の影響があったとしても、個体間変動を上回るものではないと考えられた。

(2) ^{111}In-又は ^{90}Y-イブリツモマブ　チウキセタン

リツキシマブ同様、抗原となる CD20 陽性細胞数と ^{111}In-又は ^{90}Y-イブリツモマブ　チウキセタンの血清中濃度は逆相関関係にあると考えられ、腫瘍が大きく、脾腫を有し、骨髄浸潤の程度の高い症例ほど ^{111}In-又は ^{90}Y-イブリツモマブ　チウキセタンの実効 $t_{1/2}$ 又は AUC は低くなると考えられる。このような症例の割合は海外試験で高く（下表参照）、これが日本人に比べて外国人の PK パラメータが低値を示した原因と推察される。

患者背景因子	国内	米国			
	303535 試験	106-03 試験	106-04 試験	106-05 試験	米国試験全体
例数	10	44	70	28	144-145
二方向積和					
・15cm² 未満	4（ 40%）	10（23%）	12（17%）	7（25%）	29（20%）
・15cm² 以上 30cm² 未満	3（ 30%）	9（20%）	15（21%）	7（25%）	32（22%）
・30cm² 以上 70cm² 未満	2（ 20%）	14（32%）	18（26%）	7（25%）	40（28%）
・70cm² 以上	1（ 10%）	11（25%）	25（36%）	7（25%）	43（30%）
脾腫					
・なし	10（100%）	38（86%）	64（91%）	21（75%）	125（86%）
・あり	0（ 0%）	6（14%）	6（ 9%）	7（25%）	20（14%）
骨髄浸潤					
・0%	6（ 60%）	24（55%）	40（57%）	9（32%）	71（49%）
・0.1 以上 5%以下	3（ 30%）	4（ 9%）	3（ 4%）	0（ 0%）	3（ 2%）
・5.1%以上 20.0%以下	1（ 10%）	11（25%）	19（27%）	11（39%）	49（34%）
・20.0%超	0（ 0%）	5（11%）	8（11%）	8（29%）	22（15%）

PK パラメータが評価された症例のみの集計結果

機構は、以下のように考える。

申請者は各臨床試験における有害事象発現割合の違いの一因として、各試験での入院期間等の差異を挙げているが、国内第 I 相試験について海外試験等と同一の検査頻度にて再集計した結果は提示されておらず、申請者の考察内容は根拠に乏しく、他の要因の影響についても明確ではないと考える。また、国内第 I 相試験（303535 試験）における検討症例数が少なく、^{90}Y-イブリツモマブ　チウキセタンの PK に関する民族的要因の影響の程度、及び ^{90}Y-イブリツモマブ　チウキセタンの PK と有害事象発現状況との関連性について結論付けることは困難であると考える。現時点では、^{90}Y-イブリツモマブ　チウキセタンの PK に国内外で明らかな差異が示唆されているとは判断できないと考えるが、^{90}Y-イブリツモマブ　チウキセタンの PK に影響する因子については、文献検索等を継続して行い、情報収集とその適切な提供に努める必要があると考える。

2) リツキシマブの用法・用量について

リツキシマブ前投与の目的は、イブリツモマブ　チウキセタンの非標的組織への結合を防ぎ、標的組織へ効率的に集積させることであると申請者は説明している。一方、^{111}In-又

は ^{90}Y-イブリツモマブ　チウキセタンの分布やPKの推定値に検討したリツキシマブの用量（100 及び 250mg/m^2）間での違いは認められていないにもかかわらず、高用量のリツキシマブの腫瘍増殖抑制効果がより高いことを理由に、申請者は前投薬として使用するリツキシマブの用量として 250mg/m^2 を設定している。

機構は、申請者が説明するリツキシマブの投与目的を考慮すると、リツキシマブの用量は 250mg/m^2 ではなく 100mg/m^2 と設定することが可能と考えられることから、上記を踏まえて、リツキシマブの用量の設定根拠を説明するよう求め、申請者は、以下のように回答した。

リツキシマブ 100mg/m^2 と 250mg/m^2 は、^{111}In-又は ^{90}Y-イブリツモマブ　チウキセタンの分布やPKパラメータの推定値に違いはないものの、リツキシマブの用量が高いほど、本療法として高い腫瘍増殖抑制効果が期待されることに加え、以下の 2 点からリツキシマブの前投与用量を選択した。

- 腫瘍量が多い患者、肝臓・脾臓腫大を有する患者及び腫瘍の骨髄浸潤を有する患者では、リツキシマブの一部は非標的臓器の CD20 抗原に結合せずに腫瘍、肝臓、脾臓及び骨髄へ取り込まれるため、十分量のリツキシマブの前投与により、非標的臓器への安全性が高まると考えられること。
- リツキシマブ前投与により ^{90}Y-イブリツモマブ　チウキセタンが標的腫瘍細胞に集積するため、本療法の有効性が高まると期待されること。

国内第 I 相試験（303535 試験）及び海外第 I / II 相試験（106-03 試験）におけるリツキシマブ 250mg/m^2 投与時の血清中リツキシマブ濃度（AUC 最高値：26.1mg･h/mL）は、リツキシマブの臨床試験（「リツキサン注 10mg/mL 申請概要」参照）において 100～375mg/m^2 投与した際の曝露量（AUC 最高値：64.6mg･h/mL）を下回り、安全性は確保されている。しかし、リツキシマブの生体内分布は、治療前腫瘍量、末梢血中 CD20 陽性細胞数、腫瘍の骨髄浸潤（骨髄病変）の有無、肝臓・脾臓腫大の有無等の患者背景に影響されると考えられ、大きな個体間変動を示している。また、海外 106-03 試験において、リツキシマブ 100mg/m^2 を投与した際の血清中リツキシマブ濃度の AUC 最小値は 2.12mg･h/mL であり、リツキシマブのクリアランスの大きい患者にリツキシマブ 100mg/m^2 を投与した場合では、非標的臓器の CD20 抗原をマスクする効果が不十分となり、^{90}Y-イブリツモマブ　チウキセタンの非標的臓器への分布の増加により、非標的臓器での吸収線量が増大する可能性がある。

リツキシマブの用量別に、本療法の有効性を比較したデータはないが、リツキシマブの用量が低い場合は本療法の有効性の低下が懸念されることから、前投与するリツキシマブの用量は、米国と同様に 250mg/m^2 が推奨されると考えた。

機構は、国内第 II 相試験において、今般の申請用量（250mg/m^2）のリツキシマブでの一定の有効性及び安全性は確認されており、当該用量を設定することは可能と考える。ただし、上記（1）及び（2）においては、リツキシマブ 100mg/m^2 に比べて 250mg/m^2 を前投与した方が、^{90}Y-イブリツモマブ　チウキセタン投与時の安全性が高いことを示唆する具体的な成績は示されておらず、また、非標的臓器の CD20 抗原をマスクする効果がリツキシマブ 100mg/m^2 では十分ではない患者集団が特定された又はその存在が示唆されたわけではないこと等から、機構は、リツキシマブの最適な用量は必ずしも明確ではないと考える。

3）ヒト抗マウス抗体（HAMA）及びヒト抗キメラ抗体（HACA）の影響について

機構は、国内外の臨床試験成績を基に、HAMA 又は HACA が ^{111}In-又は ^{90}Y-イブリツモマブ　チウキセタン及びリツキシマブの PK に与える影響を考察するよう求め、申請者は以下のように回答した。

国内試験（303535 試験、305618 試験、計 55 例）では、治療前後に 1 例ずつ HAMA が検出され、HACA は検出されなかった。また、海外試験（106-03、106-04、106-05 及び 106-06 試験、計 221 例）では、治療前 2 例、治療後 3 例に HAMA が検出され、治療前 3 例、治療後 1 例に HACA が検出された。なお、Biogen Idec 社により実施された海外 10 試験の追跡調査報告（[redacted] Long-Term Safety Monitoring report、2006 年 8 月 29 日付）における HAMA 又は MACA の発現率はいずれも 2%（11/446 例）であり、上記の海外試験と同様であった。

HACA 出現により、血清中リツキシマブ濃度が低下すると推察され（Int J Hematol 2001: 74; 70-75）、また、HAMA 出現により ^{111}In-又は ^{90}Y-イブリツモマブ　チウキセタンの血清中濃度が低下する可能性が推察される。しかし、国内試験で治療前に HAMA が検出された 1 例（症例番号AJ*）では、血清中 ^{111}In-又は ^{90}Y-イブリツモマブ　チウキセタン濃度は測定されていない。海外試験において治療前に HAMA が検出された 2 例（症例番号AK*、AL*）の血液中の ^{90}Y の実効 AUC 推定値はそれぞれ 18.4 及び 19.9 時間、実効 $t_{1/2}$ はそれぞれ 23.5 及び 27.1 時間であり、すべての海外臨床試験から得られた欧米人患者の実効 AUC 推定値（中央値）25 時間及び実効 $t_{1/2}$（中央値）27 時間に比べやや低値を示したが、HAMA 出現が ^{111}In-又は ^{90}Y-イブリツモマブ　チウキセタンの PK に及ぼす影響を明確に示すデータは得られていない。

機構は、HAMA や HACA の出現が ^{111}In-又は ^{90}Y-イブリツモマブ　チウキセタンの PK に明らかな影響を及ぼすことは示されていないと考えるものの、現時点での試験成績は極めて限られており、その出現頻度並びに有効性及び安全性に及ぼす影響については不明確であることから、製造販売後にも情報収集する必要があると考える（（「4.3 臨床試験に関する資料 3）（2）HAMA/HACA について」の項参照）。

4）今後の検討課題について

機構は、リンパ腫の骨髄浸潤が顕著でない症例においても、^{111}In-イブリツモマブ　チウキセタンが骨髄へ多く取り込まれていること等、^{111}In-又は ^{90}Y-イブリツモマブ　チウキセタンの PK には現時点で未解明な点も多いと考えられることから、^{111}In-又は ^{90}Y-イブリツモマブ　チウキセタンの PK について今後検討予定の内容について説明するよう求めた。

申請者は、以下のように回答した。

^{90}Y-イブリツモマブ　チウキセタンの「異常な生体内分布」は本療法の副作用（infusion reaction 以外）の主な原因と考えられるが、「異常な生体内分布」を特異的かつ確実に予測する因子は明らかでない（「4.2 臨床薬理に関する資料 5）（3）③^{111}In-イブリツモマブ　チウキセタンの生体内分布の読影判定の必要性」の項参照）。製造販売後調査として、全例調査方式で使用成績調査を実施予定であり、調査施設において「異常な生体内分布」と評価された症例について、その判断理由（顕著な骨髄へのびまん性の取込み等）の確認を行い、「異常な生体内分布」と患者背景（リンパ腫の骨髄浸潤の程度等）との関連を検討する予定である。

＊：新薬承認情報提供時に置き換えた

機構は、回答を概ね了承した。しかし、「異常な生体内分布」と患者背景との関連と比較・考察が可能となるよう、「正常な生体内分布」と患者背景との関連についても製造販売後に検討するよう指示した（「4.3 臨床試験に関する資料 6）（3）^{111}In-イブリツモマブ　チウキセタン投与による体内分布の評価について」の項参照）。

なお、国内臨床試験及び米国添付文書における読影判定基準を用いた判定結果を踏まえて、承認申請時にはイブリツモマブ　チウキセタンの読影判定基準が改訂されているものの、改訂された判定基準の有用性が明確に示された試験成績は得られておらず、新たに規定された「異常な生体内分布」に該当する患者背景に関する情報収集を継続し、「異常な生体内分布」と患者背景との関連について新たな知見が得られた場合には、医療現場に対する情報提供等を行い、本療法の適正使用に活用する必要があると機構は考える。

4.3 臨床的有効性及び安全性に関する資料

＜提出された資料の概略＞

有効性及び安全性の評価資料として、国内臨床試験 2 試験が提出された。また、参考資料として海外臨床試験 6 試験（有効性及び安全性の参考資料として 4 試験（106-03、04、05、06）、安全性のみの参考資料として 2 試験（106-01、98））が提出された（下表）。対象患者はすべて CD20 陽性であることが条件とされた。

	試験名	相	対象患者	用法・用量（^{90}Y-イブリツモマブ チウキセタン）	登録被験者数（例）	主な評価項目	資料区分
国内	303535	I	再発又は難治性の低悪性度 B-NHL	11.1MBq/kg と 14.8MBq/ kg の 2 用量の段階的増量法	11	安全性	評価
	303618	II	再発又は難治性の低悪性度 B-NHL	14.8MBq/kg、軽度血小板減少例は 11.1MBq/kg	47	奏効割合	
海外	106-01	I	再発 B-NHL	740～1,850MBq	17	安全性	参考
	106-03	I / II	再発又は難治性の B-NHL	7.4MBq/kg、11.1MBq/kg 及び 14.8MBq/kg	51	奏効割合	
	106-05	II	軽度血小板減少（10 万～15 万/μL）の再発又は難治性の低悪性度、ろ胞性、若しくは組織学的進展を示した B -NHL	11.1MBq/kg	30	奏効割合	
	106-04	III	再発又は難治性の低悪性度若しくはろ胞性の NHL、若しくは組織学的進展を示した B-NHL	14.8MBq/kg	143 例（^{90}Y-イブリツモマブ　チウキセタン群 73 例、リツキシマブ群 70 例）	奏効割合	
	106-06	III	リツキシマブ治療不応の再発又は難治性のろ胞性 B-NHL	14.8MBq/kg	57	奏効割合	
	106-98	compassionate use			535		

NHL：Non Hodkin Lymphoma

提出された各試験成績の概略を以下に示す。なお、各試験で認められた死亡以外の主な有害事象及び薬物動態に関する成績は、各々「4.4. 臨床試験において認められた有害事象等」、「4.1 生物薬剤学に関する資料」及び「4.2 臨床薬理に関する資料」の項に記載する。

1）国内臨床試験

（1）国内第Ⅰ相試験（試験番号 303535、Cancer Sci 2005: 96; 903-910、実施期間 2002 年 5 月～2003 年 12 月）

再発又は難治性の CD20 陽性低悪性度 B 細胞性非ホジキンリンパ腫（B-NHL）患者を対象として（目標症例数 9～12 例）、段階的増量法にて ^{90}Y-イブリツモマブ　チウキセタン 11.1MBq/kg 及び 14.8MBq/kg の 2 用量の安全性、有効性、薬物動態、線量評価を検討することを目的とした非盲検非対照試験が、国内 2 施設で実施された（機構注：本試験における低悪性度 B-NHL にはマントル細胞リンパ腫（MCL）が含まれる。詳細については、「4.3 臨床試験に関する資料　＜機構における審査の概略＞」の項参照）。なお、本試験での検討用法・用量は、米国での承認用法・用量に従い設定され、対象患者は投与前血小板数が 150,000/mm^3 以上であることが条件とされた。

用法・用量は、1及び8日目にリツキシマブ250mg/m^{2}を単回静脈内投与後速やかに、それぞれ^{111}In-イブリツモマブ　チウキセタン185MBq（1日目）及び^{90}Y-イブリツモマブ　チウキセタン11.1又は14.8MBq/kg（8日目）を単回静脈内投与することとされた。

本試験には 11 例が登録され、10 例に ^{111}In-及び ^{90}Y-イブリツモマブ　チウキセタン（11.1MBq/kg 群 4 例、14.8MBq/kg 群 6 例）が投与された。REAL 分類による病理組織型の内訳は、ろ胞性リンパ腫（FL）9 例、MCL 1 例であった。また、10 例のうち 4 例に骨髄浸潤が認められ、8 例がリツキシマブの治療歴を有していた。

有効性について、International Workshop による治療効果判定基準（以下、IWRC（J Clin Oncol 1999: 17; 1244-1253））を用いた中央判定により評価され、奏効割合（部分寛解以上の症例の割合：ORR）は 11.1MBq/kg 群 75.0%（3/4 例）（CR 又は CRu：2 例、PR：1 例）、14.8MBq/kg 群 66.7%（4/6 例）（CR 又は CRu：3 例、PR：1 例）であった。

臨界毒性（critical toxicity）は、「①3 週間以上持続する 25,000/mm^3 未満の血小板数減少、②3 週間以上持続する Grade 4 の好中球数減少、③Grade 3 以上の非血液毒性」と定義され、原疾患進行のため治験中止となった 1 例（11.1MBq/kg 群）を除く、9 例で検討された。11.1MBq/kg 群では臨界毒性の発現は認められず、14.8MBq/kg 群の 2/6 例（8 件）の臨界毒性が認められた。2 用量ともに忍容性は良好であるとされ、また、線量評価の結果、吸収線量は最大許容線量以下であるとされたことから、国内第Ⅱ相試験での投与前血小板数が 150,000/mm^3 以上の患者における、^{90}Y-イブリツモマブ　チウキセタンの推奨投与量は 14.8MBq/kg、リツキシマブは 250mg/m^2 と設定された。

試験期間中の死亡は 1 例に認められ、原疾患により ^{90}Y-イブリツモマブ　チウキセタン投与開始後 63 日目に死亡した。

（2）国内第Ⅱ相試験（試験番号 305618、公表論文なし、実施期間 2004 年 7 月～2005 年 10 月）

再発又は難治性の低悪性度 B-NHL 患者を対象として（目標症例数 40 例）、^{90}Y-イブリツモマブ　チウキセタンの有効性及び安全性を検討することを目的とした非盲検非対照試験が、国内 9 施設で実施された（機構注：本試験における低悪性度 B-NHL には MCL が含まれる。詳細については、「4.3 臨床試験に関する資料　＜機構における審査の概略＞」の項参照）。

用法・用量は、1 及び 8 日目（若しくは 7 又は 9 日目）にリツキシマブ 250mg/m^{2}を単回静脈内投与後速やかに、それぞれ ^{111}In-イブリツモマブ　チウキセタン 185MBq（1 日目）及び ^{90}Y-イブリツモマブ　チウキセタン 11.1 又は 14.8MBq/kg（8 日目）を単回静脈内投与することとされた。^{90}Y-イブリツモマブ　チウキセタンの用量は、投与前血小板数が 100,000/mm^3 以上 150,000/mm^3 未満の患者では 11.1MBq/kg、150,000/mm^3 以上の患者では 14.8MBq/kg とされた。なお、本試験での検討用法・用量は、国内第 I 相試験（303535 試験）での生体内分布及びリツキシマブ血中濃度推移を含む薬物動態結果が米国臨床試験結果と類似していたという理由により、米国承認用法・用量に従い設定されたものである。

本試験には 47 例が登録され、45 例に ^{111}In-イブリツモマブ　チウキセタンが投与され、安全性解析対象とされた。このうち、^{90}Y-イブリツモマブ　チウキセタンが投与された 40 例（11.1MBq/kg 群 18 例、14.8MBq/kg 群 22 例）が、有効性解析対象とされた。なお、^{111}In-イブリツモマブ　チウキセタンが投与された症例のうち ^{90}Y-イブリツモマブ　チウキセタンが投与されなかった理由は、^{111}In-イブリツモマブ　チウキセタン投与の結果「異常な生体内分布」と判定されたため（4 例）、及び有害事象（1 例）であった。

WHO 分類による病理組織型の内訳（45 例中）は、FL 33 例、MCL 2 例、Extranodal marginal zone lymphoma（MALT）2 例、small lymphocytic lymphoma 1 例、histological transformation 1 例、不明 1 例、データなし 5 例であった。また、^{90}Y-イブリツモマブ　チウキセタンが投与された 40 例のうち 15 例に骨髄浸潤が認められ、40 例がリツキシマブの治療歴を有していた。

有効性について、主要評価項目である腫瘍縮小効果（IWRC 基準により判定）は、82.5%（CR 25 例、CRu：2 例、90%信頼区間（以下、90%CI）［69.6, 91.5%］）であった。また、完全寛解率は、67.5%（25/40 例、90%CI［53.4, 79.6%］）であり、PFS（中央値）は 9.6 カ月（95%信頼区間（以下、95%CI）:［7.3 カ月, －］）であった。腫瘍関連症状としては、盗汗が 1 例中 1 例、倦怠感が 3 例中 2 例、疼痛が 3 例中 2 例で改善と判断された。また、LDH 高値を認めた 9 例中 4 例は LDH が正常値となり、1 例で改善と判断された。

臨界毒性（critical toxicity）は、「①Grade 4 の血小板数減少、②通常の血小板輸血に加えて、他の対策（HLA 適合血小板輸血の施行等）を必要とした場合、③血小板輸血が無効で生命を脅かす出血をきたした場合、④イブリツモマブ　チウキセタンと因果関係が否定できない死亡」と定義された。投与前血小板数 100,000/mm^3 以上 150,000/mm^3 未満の患者（18 例）には臨界毒性は認められなかった。投与前血小板数 150,000/mm^3 以上の患者では、9.1%（2/22 例、90%CI［1.6, 25.9%］）に臨界毒性（いずれも Grade 4 の血小板数減少）が認められた。

^{90}Y-イブリツモマブ　チウキセタンを、投与前血小板数が 100,000/mm^3 以上 150,000/mm^3 未満の患者では 11.1MBq/kg、150,000/mm^3 以上の患者では 14.8MBq/kg の用量で投与した場合の忍容性はあると判断された。

試験期間中に死亡例は認められなかった。

2）海外臨床試験

以下の米国臨床試験では、試験開始時点において、腫瘍縮小効果の判定に関する国際基準が存在しなかったために、試験実施計画書により規定された判定基準（protocol-defined response criteria：PDRC）に基づいて腫瘍縮小効果が判定された。

（1）米国第 I 相試験（試験番号 106-01、Clin Cancer Res 1996: 2; 457-470、実施期間 1993

年 6 月～1996 年 8 月）

再発 B-NHL 患者を対象（目標症例数 1 群 3～4 例）に、前投与薬として非標識のマウス抗 CD20 抗体を用い、段階的増量法にて ^{90}Y-イブリツモマブ　チウキセタン 740、1,110、1,480、1,850MBq の 4 用量の安全性、有効性、薬物動態及び線量を検討することを目的とした非盲検非対照試験が米国 1 施設で実施された。なお、本試験では自己の末梢血幹細胞又は骨髄採取が事前に行われた。

本試験には 17 例が登録され、14 例に ^{90}Y-イブリツモマブ　チウキセタンが投与された。ORR は 64%（9/14 例：CR 4 例、PR 5 例）であった（なお、CR 4 例は 1,110MBq の 1 例、1,480MBq の 2 例、1,850MBq の 1 例であった）。

^{90}Y-イブリツモマブ　チウキセタン 1,850MBq が投与された 2 例と、総投与量 2,200MBq が投与された 1 例（機構注：^{90}Y-イブリツモマブ　チウキセタンの再投与が行われた例である）は、造血機能の回復のための自己造血幹細胞移植が必要とされた。^{90}Y-イブリツモマブ　チウキセタンの最大耐量は 1,850MBq とされ、次相の推奨用量は 18.5MBq/kg 以下とされた。

試験期間中に死亡例は認められなかった。

（2）米国第Ⅰ/Ⅱ相試験（試験番号 106-03、Bood 2004: 103; 4429-4431、J Clin Oncol 1999: 17; 3793-3803、実施期間 1996 年 6 月～1998 年 9 月）

再発又は難治性の B-NHL 患者（International Working Formulation（以下、IWF）分類 A-G）を対象（目標症例数 パート 1：6～9 例、パート 2：15～18 例、パート 3：20 例）に、非盲検非対照試験が、米国 8 施設で実施された。

本試験では、リツキシマブ（100 又は 250mg/m^2）の用量設定（パート 1）、^{90}Y-イブリツモマブ　チウキセタンの用量設定（パート 2）が行われ、パート 2 では、パート 1 で設定した至適用量のリツキシマブ（250mg/m^2）投与後に 7.4MBq/kg（5 例）、11.1MBq/kg（16 例）、14.8MBq/kg（30 例）の 3 用量を用いた段階的増量法による検討が行われた。パート 3 では、パート 1 及び 2 で設定した至適用量のリツキシマブ（250mg/m^2）及び ^{90}Y-イブリツモマブ　チウキセタンを投与し、投与前血小板数別に 11.1MBq/kg〔投与前血小板数 100,000/mm^3 以上 150,000/mm^3 未満（軽度血小板減少例）〕及び 14.8MBq/kg（投与前血小板数 150,000/mm^3 以上）が投与され、有効性、安全性、線量が検討された。

パート 2 及び 3 に登録され、^{90}Y-イブリツモマブ　チウキセタン 7.4、11.1 又は 14.8MBq/kg 群に登録された 51 例が ITT（intention to treatment）とされた。

有効性について、ORR は 66.7%（34/51 例、CR 13 例、PR 21 例）であり、奏効期間（中央値）は 10.5 カ月（95%CI［ 8.1, 13.5 カ月］）であった。用量別の ORR は、7.4、11.1、14.8MBq/kg 群で各々40.0%（2/5 例）、75.0%（12/16 例）、66.7%（20/30 例）であった。また、病理組織学的分類別の ORR は、IWF 分類での low grade（IWF 分類 A-D）では 82%（28/34 例、CR 9 例）、intermediate grade では 43%（6/14 例、CR 4 例）で、MCL 2 例では奏効は認められなかった。Low grade（IWF 分類 A-D）での用量別の ORR について下表に示す。

低悪性度リンパ腫（IWF 分類 A-D）の用量別 ORR（ITT）

奏効	7.4MBq/kg（3 例）	11.1MBq/kg（10 例）	14.8MBq/kg（21 例）	計（34 例）
ORR（CR+PR）	2（66.7%）	9（90.0%）	17（81.0%）	28（82.4%）

安全性については、主な有害事象は血液毒性であるとされ、^{90}Y-イブリツモマブ　チウキセタン 11.1MBq/kg（軽度血小板減少例）及び 14.8MBq/kg ともに忍容性があるとされた。線量評価の結果では、^{90}Y-イブリツモマブ　チウキセタン 14.8MBq/kg 投与時の吸収線量は最大許容線量以下とされた。また、線量評価によって血液毒性を予測することはできないと結論された。

死亡は 8 例に認められ、いずれも原疾患の進行によるものと判断された。

（3）米国第Ⅱ相試験（試験番号 106-05、Blood 2002: 99; 4336-4342、実施期間 1998 年 5 月～2000 年 6 月）

軽度血小板数減少を伴う再発又は難治性の「低悪性度又はろ胞性又は転換型」B-NHL を対象（目標症例数 30 例）に、^{90}Y-イブリツモマブ　チウキセタンの有効性及び安全性を検討することを目的とした多施設共同非盲検非対照試験が、米国 34 施設で実施された。

用法・用量は、1 及び 8 日目にリツキシマブ 250mg/m^2 を点滴静注後速やかに、それぞれ ^{111}In-イブリツモマブ　チウキセタン 185MBq（1 日目）及び ^{90}Y-イブリツモマブ　チウキセタン 11.1MBq/kg（8 日目）を静脈内投与することとされた。

本試験には 30 例が登録され、ITT 及び安全性解析対象とされ、プロトコール逸脱 2 例を除いた 28 例が有効性評価対象とされた。

有効性について、主要評価項目である ORR（PDRC により判定）は、71.4%（20/28 例、CR 10 例）であった。

安全性については、忍容性があると判断された。線量評価では吸収線量は最大許容線量以下とされ、また線量評価により血液毒性を予測することはできないと結論された。

試験期間中に 2 例が死亡したが、いずれも治験薬との因果関係は否定された。

（4）米国第Ⅲ相試験（試験番号 106-04、J Clin Oncol 2002: 20; 2453-2463、Blood 1999: 94; 631a #2805、実施期間 1998 年 2 月～2000 年 7 月）

再発又は難治性の「低悪性度又はろ胞性 B-NHL」を対象（目標症例数 140～150 例）に、リツキシマブ単独療法（375mg/m^2 週 1 回 4 週投与）との有効性及び安全性を検討することを目的とした多施設共同ランダム化比較試験が海外 41 施設で実施された。

用法・用量は、^{111}In-及び ^{90}Y-イブリツモマブ チウキセタン群には 1 及び 6～8 日目にリツキシマブ 250mg/m^2 を点滴静注後速やかに、それぞれ ^{111}In-イブリツモマブ　チウキセタン 185MBq（1 日目）及び ^{90}Y-イブリツモマブ　チウキセタン 14.8MBq/kg（6～8 日目）を静脈内投与することとされた。リツキシマブ群にはリツキシマブ 375mg/m^2 を週 1 回 4 週間点滴静注することとされた。

143 例（^{111}In-及び ^{90}Y-イブリツモマブ　チウキセタン群 73 例、リツキシマブ群 70 例）がランダム化され、ITT、有効性解析対象、安全性解析対象とされた。なお、前治療歴としてリツキシマブ投与歴のある症例は除外基準に基づき登録されていない。

有効性について、主要評価項目とされた ORR の結果（PDRC 基準及び IWRC 基準）を以下に示す。

腫瘍縮小効果（Protocol-Defined Response Criteria：PDRC）

	独立評価委員会評価			治験担当医師評価		
	^{111}In-及び ^{90}Y-イブリツモマブ チウキセタン群	リツキシマブ群（70 例）奏効例（%）	p 値（Cochran-Mantel -Haenszel test*）	^{111}In-及び ^{90}Y-イブリツモマブ チウキセタン群	リツキシマブ群（70 例）奏効例（%）	p 値（Cochran-Mantel -Haenszel test*）

	（73 例） 奏効例（%）			（73 例） 奏効例（%）		
ORR	53（72.6）	33（47.1）	0.002	59（80.8）	36（51.4）	<0.001
CR	13（17.8）	8（11.4）		24（32.9）	12（17.1）	
CCR	2（2.7）	3（4.3）		1（1.4）	0（0.0）	
PR	38（52.1）	22（31.4）		34（46.6）	24（34.3）	

ORR: overall response rate, CR: complete response, CCR: clinical complete response, PR: partial response
*：組織型（WF 分類の type A・Foliculllar・Transformed）で調整

腫瘍縮小効果（IWRC）

	独立評価委員会評価		
	^{111}In-及び ^{90}Y- イブリツモマブ　チウキセタン群 （73 例） 奏効例（%）	リツキシマブ群 （70 例） 奏効例（%）	p 値 (Cochran-Mantel-Haenszel test*）
ORR	58（79.5）	39（55.7）	0.002
CR	22（30.1）	11（15.7）	
CRu	3（4.1）	3（4.3）	
PR	33（45.2）	25（35.7）	

*：組織型（WF 分類の type A・Foliculllar・Transformed）で調整

なお、本試験では、追跡調査により有効性に関する成績が更新されており〔最終報告書 2002 年 11 月 19 日付報告書（最初の報告書から 29 カ月間（カットオフ日：2002 年 10 月 1 日）の追跡成績）〕、副次評価項目については更新された成績を以下に示す（ORR には更新前後で成績に変更はなかった）。

	^{111}In-及び ^{90}Y- イブリツモマブ　チウキセタン群 （73 例）		リツキシマブ群 （70 例）	
	中央値	範囲	中央値	範囲
奏効期間	13.9 カ月	1.0～47.6＋カ月	11.8 カ月	1.2～49.7＋カ月
TTP（Time to Progression）	10.6 カ月	0.8～49.0＋カ月	10.1 カ月	0.7～51.3＋カ月

安全性について、有害事象は、イブリツモマブ　チウキセタン群及びリツキシマブ群で試験期間中において、各々98.6%（72/73 例）及び 95.7%（67/70 例）、追跡期間中に 34.2%（25/73 例）及び 27.1%（19/70 例）に認められ、血液毒性（臨床検査値異常を除く）は、16.4%（12/73 例）及び 5.7%（4/70 例）に認められた。また、線量評価によって血液毒性を予測することはできないと結論された。

試験期間中に 16 例（^{111}In-及び ^{90}Y-イブリツモマブ　チウキセタン群 9 例、リツキシマブ群 7 例）が死亡したが、いずれも治験薬との因果関係は否定された。

（5）米国第Ⅲ相試験（試験番号 106-06、J Clin Oncol 2002: 20; 3262-3269、実施期間 1998 年 7 月～2000 年 6 月）

リツキシマブ治療不応の再発又は難治性のろ胞性 B-NHL 患者を対象（目標症例数 50 症例以上）に、^{90}Y-イブリツモマブ　チウキセタンの有効性及び安全性を検討することを目的とした多施設共同非盲検非対照試験が、米国 41 施設で実施された。

本試験には 57 例が登録され、全例が安全性評価対象とされ、ろ胞性 B-NHL 患者の 54 例が ITT、有効性評価対象とされた。

有効性について、主要評価項目である ORR（PDRC により判定）は、59.3%（32/54 例、

CR 2 例、CCR/CRu 0 例、PR 30 例）であった。リツキシマブによる前治療が奏効しなかった 51.4%（19/37 例）に、イブリツモマブ　チウキセタンが奏効し（機構注：リツキシマブによる前治療が奏効した 17 例においては 13 例（76.5%）が奏効)、奏効期間（中央値）は 7.67＋カ月（95%CI［5.53, 8.43 カ月、Kaplan-Meier 法]）であった。

安全性について、忍容性があると判断され、また、線量評価では吸収線量は最大許容線量以下とされた。線量評価によって血液毒性を予測することはできないと結論された。

治験期間終了後に 5 例が死亡した。うち 1 例（症例番号AM*）は、^{111}In-及び ^{90}Y-イブリツモマブ　チウキセタンとの因果関係は否定できないとされる死亡例で、投与後 51 日目に硬膜下血腫が出現し、投与後 71 日目に死亡した。

（6）米国 compassionate use プログラム（試験番号 106-98、公表論文なし、実施期間 1999 年 12 月～20[redacted]年 [redacted]月）

^{111}In-及び ^{90}Y-イブリツモマブ　チウキセタンについて実施する臨床試験の選択基準に不適合とされた、再発又は難治性の「低悪性度又はろ胞性又は転換型」B-NHL を対象に ^{111}In-及び ^{90}Y-イブリツモマブ　チウキセタンの投与の機会を提供するプログラムが実施された。当該試験は有効性及び安全性に関する情報を収集することを目的に、多施設共同非盲検非対照試験として米国 100 施設で実施された。

登録された 535 例のうち、CRF が確認できた 514 例が完全解析対象例及び安全性解析対象、臨床効果が記録された 493 例が治験実施計画書適合例及び有効性解析対象とされた。

有効性について、主要評価項目である ORR は 50.9%（251/493 例）で、うち CR は 83 例（16.8%）に認められた。

安全性について、他の臨床試験で得られた有害事象の範囲内であるとして、臨床試験の選択基準に不適合とされた患者においても忍容性があると判断された。20[redacted]年[redacted]月[redacted]日時点において 131 例が死亡したとされ、うち 2 例で、^{111}In-及び ^{90}Y-イブリツモマブ　チウキセタンとの因果関係が否定できないとされた（頭蓋内出血 1 例、汎血球減少症 1 例)。

＜機構における審査の概略＞

以下の記載においては、特段の記載をしない限り、「低悪性度 B-NHL」は、いわゆる indolent B-cell lymphoma（臨床経過として、緩徐に進行する B-NHL）を示す。

また、申請効能・効果は、「低悪性度又はろ胞性 B 細胞性非ホジキンリンパ腫、マントル細胞リンパ腫」と設定されているが、通常、ろ胞性 B-NHL（FL）は低悪性度 B-NHL に含まれる疾患と考えられており、本審査報告では、FL は低悪性度 B-NHL に含まれるものとして記載する。一方、マントル細胞リンパ腫（MCL）は、臨床経過が他の低悪性度 B-NHL と異なり、現時点では「低悪性度 B-NHL」としては取り扱われていないため、MCL は低悪性度 B-NHL に含めないものとして記載する。

1）審査方針について

評価資料として提出された臨床試験は、国内試験 2 試験であるが、参考資料として提出された海外試験のうち、5 試験（106-01、106-03、106-04、106-05 及び 106-06 試験）の結果をもとに、欧米では本療法が承認されていることから、機構は、今回の審査においては海外臨床試験成績も検討する必要があると考え、国内試験 2 試験（評価資料）に加え、海外試験成績の情報も活用し、有効性の評価を行う方針とした。安全性については、提出さ

＊：新薬承認情報提供時に置き換えた

れたすべての臨床試験の情報をもとに審査を行った。

2）有効性について

機構は、国内第Ⅱ試験（305618 試験）及び海外第Ⅲ相試験（106-04 及び 106-06 試験）の成績より、再発又は難治性の低悪性度 B-NHL 及び MCL に対して、^{90}Y-イブリツモマブ チウキセタンを用いた治療は一定の有効性を示すものと判断した。ただし、^{90}Y-イブリツモマブ　チウキセタンを用いた治療の奏効期間（DR）、QOL、生存期間への寄与に関しては、現時点では十分な情報が得られていないと考える。

以下に ^{90}Y-イブリツモマブ　チウキセタンを用いた本療法の有効性に関する審査の主な内容を記載する。

（1）有効性の評価項目について

国内第Ⅱ相試験の主要評価項目は、海外第Ⅲ試験（106-04、106-06 試験）と同様に、奏効割合（PR 以上、overall response rate : ORR）と設定されている。申請者は、低悪性度 B-NHL は非ホジキンリンパ腫の中でも比較的長い臨床経過（生存期間中央値：7～10 年）をたどる希少疾病であることから全生存期間（OS）を主要評価項目として検討することは困難であり、試験開始時点の「抗悪性腫瘍薬の評価方法に関するガイドライン」（平成 3 年 2 月 4 日薬新薬第 9 号）に基づき、ORR を選択したと説明している。

機構は、低悪性度 B-NHL で ORR を評価する臨床的意義に関して説明を求め、申請者は以下のように回答した。

低悪性度 B-NHL 患者における ORR の臨床的意義は、①腫瘍量の軽減による臨床症状の改善が得られること、②腫瘍の完全な消失に伴い、DR、疾患進行までの期間（TTP）及び OS の延長が得られる可能性を有することがある。ただし、^{90}Y-イブリツモマブ　チウキセタンに関する国内外の試験は、DR、TTP 及び OS の延長を検証する試験デザインではなく、高い奏効割合及び完全寛解率がこれらのエンドポイントと直接結びつくかは明らかではない。MCL においても、奏効割合の有する臨床的意義は低悪性度 B-NHL と同様であるが、MCL は予後不良（生存期間中央値：3～5 年）な疾患であり、低悪性度 B-NHL に比べて化学療法に対する反応性が低いため、腫瘍量を軽減することの臨床的意義は高い。

機構は、申請者の主張する、「奏効が得られることで生存期間延長が得られる可能性がある」とする点については、低悪性度 B-NHL 及び MCL における奏効と OS 延長との関係は現時点では不明確であり、受け入れられないと考えている。しかし、標準的な治療法が確立されていない再発又は難治性の低悪性度 B-NHL や MCL 患者において、奏効が得られ腫瘍量の減少が得られること、DR の維持により無治療期間が得られることは、臨床的に重要な意味を有するものと機構は考える。したがって、機構は、当該薬剤の有効性の評価にあたっては、腫瘍縮小効果、奏効期間等を中心に評価することは可能と判断した。

（2）腫瘍縮小効果及び奏効期間に関して

国内外の臨床試験における腫瘍縮小効果は下表のとおりである。

国内外の臨床試験における腫瘍縮小効果（IWRC）

試験名	症例数	CR	CRu	PR	SD	PD	ORR（%）［95%CI］	完全寛解率（%）［95%CI］
国内第Ⅰ相試験	10	3	2	2	1	2	70.0［34.8, 93.3］	50.0［18.7, 81.3］

国内第Ⅱ相試験	40	25	2	6	2	5	82.5［67.2, 92.7］	67.5［50.9, 81.4］
海外第Ⅲ相試験（106-04） ^{90}Y-イブリツモマブ チウキセタン群	73	22	3	33	15		79.5［68.1, 87.7］	34.2［23.5, 46.3］
海外第Ⅲ相試験（106-06）	54	8	0	32	14		74.1［60.3, 85.0］	14.8［6.6, 27.1］

再発又は難治性の低悪性度 B-NHL を対象とした海外第Ⅲ相試験（106-04 試験）では、ORR は、PDRC、IWRC ともに ^{90}Y-イブリツモマブ　チウキセタン群でリツキシマブ群より有意に高かった（p=0.002、Cochran-Mantel-Haenszel 検定（組織型で調整））。追跡調査の結果では、DR（中央値）は ^{90}Y-イブリツモマブ　チウキセタン群（奏効例 53 例）13.9 カ月（95%CI［8.2, 23.0 カ月］、リツキシマブ群（奏効例 33 例）11.8 カ月（95%CI［8.1 カ月, －］）であった。

機構は、完全寛解率が、国内で海外よりも高い理由は申請者の回答を踏まえても明らかではなかったが、国内外の臨床試験でともに一定の奏効割合が確認でき、加えて海外試験では一定の奏効期間も認められていることから、^{90}Y-イブリツモマブ　チウキセタンの有効性は認められると判断した。

次に、機構は、各病理組織型に対するイブリツモマブ チウキセタンの有効性について、以下のような検討を行った。

組織型別腫瘍縮小効果（IWRC 基準）

WF 分類	REAL 分類	WHO 分類	国内試験		海外試験	
			第Ⅰ相試験	第Ⅱ相試験	106-04 試験	106-06 試験
small lymphocytic	small lymphocytic lymphoma	small lymphocytic lymphoma	0 例（－）	1/1 例（100%）	6/9 例（66.7%）	1/2 例（50.0%）
small lymphocytic, plasmacytoid	lymphoplasmacytoid lymphoma	lymphoplasmacytic lymphoma	0 例（－）	0 例（－）	0 例（－）	0 例（－）
該当なし (small lymphocytic)	splenic marginal zone lymphoma with or without villous lymphocyte (provisional entity)	splenic marginal zone B-cell lymphoma	0 例（－）	0 例（－）	0 例（－）	0 例（－）
該当なし (small lymphocytic, plasmacytoid, diffuse small cleaved)	extranodal marginal zone B-cell lymphoma (MALT type)	extranodal marginal zone B-cell lymphoma of MALT type	0 例（－）	1/2 例（50.0%）	0 例（－）	0 例（－）
small lymphocytic, plasmacytoid; follicular or diffuse small cleaved cell; follicular or diffuse mixed small and large cell	nodal marginal zone B-cell lymphoma	nodal marginal zone B-cell lymphoma	0 例（－）	0 例（－）	0 例（－）	0 例（－）
follicular, predominantly small cleaved, mixed , predominantly large, or small non-cleaved cell	follicle center lymphoma, follicular	follicular lymphoma	7/9 例（77.8%）	28/33 例（84.8%）	47/55 例（85.5%）	40/54 例（74.1%）
diffuse, small cleaved cell	mantle cell lymphoma	mantle cell lymphoma	0/1 例（0%）	1/2 例（50.0%）	0 例（－）	0 例（－）
不明			0 例（－）	1/1 例（100%）	0 例（－）	0 例（－）
transform した diffuse large B cell lymphoma			0 例（－）	1/1 例（100%）	5/9 例（55.6%）	0 例（－）
その他			0 例（－）	0 例（－）	0 例（－）	0/1 例(0%)
該当データなし			0 例	5 例	0 例	0 例
合計			7/10 例	33/40 例	58/73 例	40/54 例

	(70.0%)	(82.5%)	(79.5%)	(74.1%)
95%CI	34.8, 93.3%	67.2, 92.7%	68.4, 88.0%	60.3, 85.0%

奏効例数/評価例数（%）

FL に対する有効性について：

FL については、国内臨床試験で 42 例（第 I 相試験 9 例、第Ⅱ相試験 33 例）、海外試験で 109 例に投与され、得られた奏効割合（74.1～85.5%）の結果から、機構はイブリツモマブ　チウキセタンの有効性が示されているものと判断した。

MCL に対する有効性について：

MCL については、国内臨床試験で 3 例（第 I 相試験 1 例、第Ⅱ相試験 2 例）に投与され、奏効例は 1 例（PR）であった。海外臨床試験では 3 例の登録があったが、奏効例はなかった。奏効した 1 例（症例番号AN*）の奏効持続期間は 7.0 カ月であった。

機構は、MCL については、①標準的な治療法が存在していないこと、②難治性の疾患であること、③国内において、悪性リンパ腫（年間罹患患者数は総患者数 35,000 人と推定されている（平成 11 年の患者調査））に占める MCL の割合は 2.79%と極めて少なく（Pathol Int 2000: 50; 696-702）、MCL を対象とした新たな臨床試験を実施することは困難と考えられることを考慮し、極めて限られた症例ではあるものの、^{90}Y-イブリツモマブ　チウキセタン投与により MCL における奏効例が確認されたことから、^{90}Y-イブリツモマブ　チウキセタンの MCL に対する有効性は期待できるものと判断した。ただし、MCL 患者に対する ^{90}Y-イブリツモマブ　チウキセタンの有効性は、製造販売後も継続して調査すべき課題であると考える（「7）製造販売後の検討事項について」の項参照）。

FL 以外の低悪性度 B-NHL の組織型に対する有効性について：

提出された臨床試験では FL が最も多くを占めており、FL 以外の組織型については、海外試験では、タイプ A（WF 分類における small lymphocytic）の症例では 57.1%（8/14 例、PDRC 判定）に奏効が認められ、国内試験では、MALT リンパ腫の 1/2 例（CRu）、小球性リンパ球性リンパ腫（SLL）の 1/1 例（CR）、FL からびまん性大細胞型リンパ腫への転換型の 1/1 例（CR）に奏効が認められた。

Nodal marginal zone B-cell lymphoma 及び lymphoplasmacytic lymphoma（LPL）は臨床試験に組み入れられなかったが、申請者は、臨床試験に組み入れられなかった病理組織型の B-NHL（nodal marginal zone B-cell lymphoma 及び LPL）に対する有効性及び安全性については、製造販売後に情報収集を行い、^{90}Y-イブリツモマブ チウキセタンの有用性を継続して検討すると説明している。

機構は、nodal marginal zone B-cell lymphoma 及び LPL が臨床試験に組み入れられなかったことについては、NHL 全体における低悪性度リンパ腫の病理組織型別の発症頻度が FL 22.1%、extranodal marginal zone B-cell lymphoma（MALT type）7.6%、small lymphocytic lymphoma（典型的な CLL を除く）6.7%、nodal marginal zone B-cell lymphoma 2%、LPL 1.2%、splenic marginal zone B-cell lymphoma 1%未満（Blood 1997: 89; 3909-3918）であることを考えると、症例数が極めて少数であるため、臨床試験に組み入れられなかったことはやむを得ないと考える。^{90}Y-イブリツモマブ　チウキセタンの薬効発現メカニズムより効果は期待できるものと判断した。

なお、「組織型別腫瘍縮小効果判定」の表に含まれる、「transform した diffuse large B cell

＊：新薬承認情報提供時に置き換えた

lymphoma」については、低悪性度 B-NHL には含まれないことから、「4.3 臨床試験に関する資料＜機構における審査の概略＞5）効能・効果について」の項に審査内容を示した。

（3）前治療別の有効性について

申請者は、申請資料中において、^{90}Y-イブリツモマブ　チウキセタンによる治療の対象は「化学療法又は抗体療法等の治療に再発又は難治性の」患者である旨を説明している。なお、国内試験 2 試験における治療歴別の腫瘍縮小効果は下表のとおりである。

国内臨床試験（併合）における治療歴別の腫瘍縮小効果（IWRC）

前治療の内訳		例数	奏効例（%）	完全寛解例（%）
全例		50	40（80.0）	32（64.0）
化学療法剤の治療歴	あり	49	39（79.6）	31（63.3）
	なし	1	1（100）	1（100）
リツキシマブの治療歴	あり	43	35（81.4）	29（67.4）
	なし	7	5（71.4）	3（42.9）
リツキシマブと化学療法剤の併用療法の治療歴	あり	24	20（83.3）	17（70.8）
	なし	26	20（76.9）	15（57.7）
R-CHOP 療法の治療歴	あり	19	18（94.7）	15（78.9）
	なし	31	22（71.0）	17（54.8）

機構は、リツキシマブによる治療歴のない症例に対して ^{90}Y-イブリツモマブ　チウキセタンの使用を推奨することの適否について見解を尋ね、申請者は以下のように回答した。

リツキシマブによる治療歴のない症例に対し、^{90}Y-イブリツモマブ　チウキセタンは有効性を示すと考える。以下にその理由を示す。

- 国内試験において、リツキシマブ治療歴のない症例の 5/7 例（71.4%）に奏効が認められ、このうち 3 例（42.9%）は CR に達したこと。
- リツキシマブと化学療法剤の併用療法の治療歴のない症例における ORR 及び完全寛解率は 76.9%（20/26 例）及び 57.7%（15/26 例）であったこと。
- リツキシマブ治療歴のない症例を対象とした海外試験 2 試験（106-03 及び 106-05 試験）において、^{90}Y-イブリツモマブ　チウキセタンの高い腫瘍縮小効果が認められ、TTP 及び DR についても十分な有効性が示されたこと。
- リツキシマブ治療歴のない症例を対象とした海外第Ⅲ相試験（106-04 試験）では、リツキシマブ単独療法に比べ、^{90}Y-イブリツモマブ　チウキセタンの ORR 及び完全寛解率が有意に高いことが確認されたこと。

機構は、「4.3 臨床試験に関する資料＜機構における審査の概略＞2）（2）腫瘍縮小効果及び奏効期間に関して」に記載したとおり、奏効割合及び奏効期間の結果から判断し、再発又は難治性の B-NHL 及び MCL に対する ^{90}Y-イブリツモマブ　チウキセタンの有効性は認められると考えており、またリツキシマブの治療歴を有しない患者についても、海外第Ⅲ相試験（106-04 試験）の結果から、^{90}Y-イブリツモマブ　チウキセタンの有効性は期待される可能性が示唆されていると考える。

しかし、海外第Ⅲ相試験（106-04 試験）は、リツキシマブ未治療例を対象とした試験であるが、機構は、現時点において当該疾患（特に FL）の治療では、限局例を除いて初回治

療時にはリツキシマブが用いられることが多いと考えている。したがって、当該試験から得られた結果は、現時点の治療状況においては限られた患者における限定的な情報と考える。以上の検討を踏まえて、機構は、海外第Ⅲ相試験（106-04 試験）のみから再発又は難治性の B-NHL 及び MCL 患者において、^{90}Y-イブリツモマブ　チウキセタンのリツキシマブを上回る臨床的ベネフィットが示されたとは判断できないと考える。

次に機構は、リツキシマブの治療歴を有する場合における ^{90}Y-イブリツモマブ　チウキセタンの有効性について検討を行った。

国内試験における有効性評価対象 50 例中 43 例（86.0%）、及びリツキシマブ不応例を対象とした海外第Ⅲ相試験（106-06 試験）での検討患者 54 例が、リツキシマブ既治療例であった。国内試験のリツキシマブ既治療例における ORR 及び完全寛解率は、それぞれ 81.4%（35/43 例）及び 67.4%（29/43 例）であり、106-06 試験での IWRC による腫瘍縮小効果は、ORR が 74.1%（40/54 例、95%CI［60.1, 84.6%］）であった。

また、R-CHOP 療法を過去に施行された症例についても、19 例中 18 例（94.7%）が奏効し、そのうち 15 例（78.9%）が完全寛解であった。

申請者は、106-06 試験の結果について、リツキシマブが使用された直近の治療時に得られた ORR は 31.5%（17/54 例）であったのに対し、^{90}Y-イブリツモマブ　チウキセタン投与時の ORR（PDRC）は 59.3%（32/54 例）と有意に高く（$p=0.002$; McNemar 検定）、リツキシマブにより奏効しなかった患者 37 例中 19 例（51.4%）は、^{90}Y-イブリツモマブ　チウキセタンにより奏効したと説明している（機構注：リツキシマブによる前治療が奏効した 17 例では 13 例（76.5%）が奏効している。また、^{90}Y-イブリツモマブ　チウキセタン投与時の奏効期間中央値（Kaplan-Meier）は 7.67＋カ月（95%CI［5.53, 8.43 カ月］）であり、リツキシマブが使用されたときに得られた DR（中央値）（4 カ月（95%CI［3.00, 6.00 カ月］））よりも、有意に延長したと説明している（$p<0.001$; Log-rank 検定））。

機構は、国内試験でのリツキシマブ既治療例 43 例に関しても、106-06 試験と同様に検討するよう申請者に求めた。

リツキシマブによる前治療が奏効した 32 例中 28 例（87.5%）、リツキシマブによる前治療が非奏効であった 10 例中 6 例（60.0%）が、^{90}Y-イブリツモマブ　チウキセタンにより奏効した（下表）。

直近のリツキシマブ治療への奏効別腫瘍縮小効果（国内試験 2 試験併合）

直近のリツキシマブ前治療に対する反応性	例数	腫瘍縮小効果						
		CR	CRu	PR	SD	PD	ORR（%）［95%CI］	完全寛解率（%）［95%CI］
全体	43	25	4	6	2	6	81.4［66.6, 91.6］	67.4［51.5, 80.9］
奏効	32	22	3	3	1	3	87.5［71.0, 96.5］	78.1［60.0, 90.7］
非奏効	10	2	1	3	1	3	60.0［26.2, 87.8］	30.0［6.7, 65.2］
不明	1	1	0	0	0	0	100［2.5, 100］	100［2.5, 100］

以上より、機構は、国内外の臨床試験で、^{90}Y-イブリツモマブ　チウキセタンがリツキシマブ既治療例に対して一定の奏効を示すことに加え、リツキシマブ投与で非奏効であった難治性の患者においても ^{90}Y-イブリツモマブ　チウキセタンにより奏効が得られた症例が確認されていることから、リツキシマブ既治療例に対する ^{90}Y-イブリツモマブ　チウキセタンの有効性は示されていると考える。

3）安全性について

機構は、以下の検討を行った結果、^{111}In-又は ^{90}Y-イブリツモマブ　チウキセタンによる一連の治療における主な有害事象は血液毒性であり、対象疾患の重篤性を考慮した場合、^{111}In-又は ^{90}Y-イブリツモマブ　チウキセタンの安全性については、忍容可能と判断した。ただし、二次性悪性腫瘍及び B 細胞数減少の遷延化のリスクについては医師及び患者又はその家族は認識し、十分な注意を払うとともに、製造販売後には当該情報の情報収集を行う必要があると判断した。

（1）血液毒性について

国内臨床試験（2 試験成績統合）における有害事象は、器官別大分類では臨床検査（53/55 例、96.4%）が最も多く、内訳はリンパ球数減少、好中球数減少、血小板数減少、白血球数減少（各事象とも 47/55 例、85.5%）、ヘモグロビン減少（39/55 例、70.9%）、ヘマトクリット減少（38/55 例、69.1%）、赤血球数減少（36/55 例、65.5%）等の血液毒性であり、Grade 3 以上の有害事象は、リンパ球数減少（43/55 例、78.2%）、好中球数減少及び白血球数減少（各 38/55 例、69.1%）、血小板数減少（32/55 例、58.2%）、ヘモグロビン減少（12/55 例、21.8%）等の血液毒性が多くを占めた。

海外試験において認められた Grade 3 以上の血液毒性（海外 4 試験（106-03、106-04、106-05 及び 106-06 試験）の統合解析）は、白血球数減少（127/210 例、60.5%）、好中球数減少（128/210 例、61.0%)、血小板数減少（140/210 例、66.7%）及びヘモグロビン減少（37/210 例、17.6%）であり、機構は、国内外の臨床試験において血液毒性の発現割合とその重篤度に大きな違いはないと判断した。

また、血液毒性に伴い臨床的に問題となる有害事象である感染症、出血を伴った患者の発生頻度、及び好中球数減少期間と血小板数減少期間について確認を行った。

国内 2 試験計 50 例及び、海外 5 試験（試験番号 106-03、106-04、106-05、106-06 及び 106-98）計 349 例において以下のとおりであった。

「出血」は、国内 40%（20 例）、海外 18.6%（65 例）、「Grade 3 以上の出血」は国内 0%（0 例）、海外 2.9%（10 例）であった。

「感染症発現率」は国内 52%（26 例）、海外 28.7%（100 例）、「Grade 3 以上の感染症発現率」は国内 20%（10 例）、海外 4.6%（16 例）であった。

また、国内 2 試験で、「Grade 3 以上のヘモグロビン低下」12 例、「Grade 3 以上の好中球数減少」37 例、及び「Grade 3 以上の血小板数減少」32 例での、当該事象の持続期間（中央値）は、それぞれ 8.5 日、15.0 日及び 28.0 日であった。転帰については、ヘモグロビンは Grade 1 以下、好中球数及び血小板数は Grade 2 以下となった場合を「回復」として集計されており、回復が確認されなかった症例は、ヘモグロビン低下は 5 例、好中球数減少は 0 例、血小板数減少は 0 例であった。

海外 5 試験（2001 年 3 月までに集積されたデータ）では、「Grade 3 以上のヘモグロビン低下」60 例、「Grade 3 以上の好中球数減少」208 例及び「Grade 3 以上の血小板数減少」220 例での、当該事象の持続期間（中央値）は、それぞれ 12 日、22 日及び 25 日で、回復（国内試験と同定義）が確認されなかった症例は、ヘモグロビン低下 8 例、好中球数減少 8 例、血小板数減少は 45 例であった。

以上より、機構は、国内第Ⅱ相試験において、血液毒性は十分に対処可能であったと判断しており、また、海外と比較して特に感染症発現率や血液毒性の持続期間に大きな違いはないと考えた。しかし、^{111}In-又は ^{90}Y-イブリツモマブ　チウキセタンによる血液毒性は

高頻度に発現することから、適切な支持療法を実施し、血液悪性腫瘍の治療を専門とする医師が、慎重に使用することが必要であると考える。

（2）HAMA/HACA について

国内試験（2 試験成績統合）において 55 例中 HAMA は 2 例（3.6%）で投与後に検出された。1 例は投与前からの陽性例であり、他の 1 例は疾患進行による中止時検査（3 週後）における HAMA 陽性化であった。HACA 陽性例は認められなかった。

海外第Ⅲ相試験（106-04 試験）において、3 例に HAMA、1 例に HACA が検出された。治験薬投与前に HAMA が検出された症例 2 例のうち 1 例（症例番号AK*）で、重篤な有害事象（敗血症）が発現したが、^{111}In-又は ^{90}Y-イブリツモマブ　チウキセタンとの因果関係は否定されている。

Biogen Idec 社が 2006 年 8 月 29 日に作成した免疫原性に関する製造販売後の長期追跡調査の最新報告（[redacted] Long-Term Safety Monitoring Report）では、臨床試験に参加した 791 例中 446 例で HAMA/HACA 測定が行われ、うち 6 例（1.3%）で陽性化が認められた（HAMA 陽性化：6 例、HACA 陽性化：1 例）。

機構は、国内試験において、症例番号AJ* の症例が、投与前（投与開始 26 日前）から HAMA 陽性（11.4μg/mL）となった理由を尋ね、申請者は以下のように回答した。

検査値については再検査でも同様であることを確認した。本症例が過去にマウス由来タンパク質を投与、若しくは摂取した事実は確認されず、明確な理由の特定には至っていない。なお、一般的に HAMA は健康人でも血清中に存在する場合があり、この理由として、マウス由来タンパク質の経口摂取による可能性や実験動物との接触等の他に、マウスの脳を材料として作成されたワクチン（日本脳炎ワクチン）の接種による可能性等が指摘されているが、明確な理由は特定されていないと報告されている（臨床化学 1994: 23; 175a-1-10）。

機構は、国内第Ⅱ相試験の組入れ基準では、HAMA/HACA 陽性例も組み入れ可能とされているものの、登録時の HAMA 陽性例の 1 例（症例番号AO*）が、安全性や有効性に与える影響を懸念した治験責任医師の判断により治験薬投与開始前に治験中止されたことから、HAMA/HACA 陽性例を ^{111}In-及び ^{90}Y-イブリツモマブ　チウキセタンの投与対象とすることについて、申請者の見解を求めた。

申請者は以下のように回答した。

国内及び海外試験において ^{111}In-又は ^{90}Y-イブリツモマブ　チウキセタンが投与された症例のうち、投与前 HAMA 陽性例は 3 例（国内 1 例、海外 2 例）、投与前 HACA 陽性例は 3 例（すべて海外、うち 1 例は疑陽性の可能性有とされた）であったが、当該症例において、特別な有害事象〔^{111}In-及び ^{90}Y-イブリツモマブ　チウキセタンの投与対象となった原疾患又はその他の基礎疾患に起因しない重篤又は重要な有害事象であり、かつ国内試験 2 試験（303535 及び 305618 試験）又は海外試験 4 試験（106-03、106-04、106-05 及び 106-06 試験）において報告された主な副作用以外の予期されない副作用〕や腫瘍縮小効果の減弱は認められていない。一般的に、HAMA/HACA を含め、ヒト抗グロブリン抗体（Human Anti-Globulin Antibody：HAGA）によるアレルギー反応は稀で容易に回復する（Cancer Immunol Immunother 2003: 52; 309-316）と報告されており、国内外においてリツキシマブの投与前に HAMA 又は HACA を測定することが必須とされていない現状でも、HAMA 又は HACA との関連が懸念される重大な安全性上の問題は特に報告されていない。したがって、

＊：新薬承認情報提供時に置き換えた

^{111}In-及び ^{90}Y-イブリツモマブ　チウキセタンの使用にあたり、HAMA/HACA 値の事前確認を必要とする特別な理由はないと考えており、^{111}In-及び ^{90}Y-イブリツモマブ　チウキセタンを投与するすべての患者において、過敏反応等の発現について十分な注意を払う必要があり、HAMA/HACA 陽性例に対して ^{111}In-及び ^{90}Y-イブリツモマブ　チウキセタンを使用することに問題はないと考える。

機構は、イブリツモマブ　チウキセタン及び前投薬であるリツキシマブの投与前に HAMA/HACA の測定を必須とする必要性がないとすることについては、申請者の回答を了承した。製造販売後において、HAMA/HACA の発現に関する調査又は臨床試験の必要性については、実施可能性も含めて、専門協議で議論したい。

（3）二次性悪性腫瘍について

米国添付文書には、^{111}In-及び ^{90}Y-イブリツモマブ　チウキセタンが投与された患者 349 例中 6 例（2%）の患者に二次性悪性腫瘍が発現しており（髄膜腫 1 例、急性骨髄性白血病（AML）3 例、骨髄異形成症候群（MDS）2 例）、二次性悪性腫瘍の発現は、^{111}In-及び ^{90}Y-イブリツモマブ　チウキセタン投与 8～34 カ月後、原疾患の診断の 4～14 年後であったことが記載されている。

機構は、^{111}In-及び ^{90}Y-イブリツモマブ　チウキセタン投与後の二次性悪性腫瘍について、最新の追跡調査結果を求めたところ、申請者は以下のように回答した。

AML/MDS について：

国内試験では、^{111}In-及び ^{90}Y-イブリツモマブ　チウキセタンが投与された 50 例に MDS 及び AML の発現は認められていないが、海外試験とその後の長期追跡調査において 781 例中 14 例（1.8%）に MDS/AML が認められている。また、2006 年 8 月に FDA に提出した長期追跡調査の最新報告（[redacted] Long-Term Safety Monitoring Report）によると、1993～2006 年に海外試験に組み入れられた 791 例（1993～1995 年：14 例、1996～1997 年：52 例、1998～1999 年：160 例、1999～2003 年：540 例、2002～2006 年：25 例）における MDS 又は AML の発現率は 2.4%（19 例）と報告されている。さらに、2007 年 6 月 1 日までに新たに 2 例に発現が報告され、Biogen Idec 社により実施された 10 試験 791 例における AML/MDS の発現率は、最新の安全性情報では 2.7%（21/791 例）となっている。また、Bayer Schering Pharma 社が実施した欧州/カナダ第Ⅲ相ランダム化比較試験（304820 試験）では、^{111}In-及び ^{90}Y-イブリツモマブ　チウキセタンが投与された 204 例中 1 例に MDS/AML の発現が報告されている。

機構は、申請者の述べるとおり、NHL では、アルキル化剤等の化学療法又は放射線療法に起因する治療関連 MDS/AML が発現し、大量化学療法を実施していない NHL 患者の MDS/AML の累積発現率は約 4～8%であることが知られており（Leuk Lymphoma 1993: 11; 9-13、Leukemia 1993: 7; 1975-1986、Cancer Res 1983: 43; 1891-1898）、アルキル化剤は曝露後 5～6 年（Leuk. Lymphoma 1993: 11; 9-13、Blood 1985: 65; 1364-1372）、トポイソメラーゼⅡ阻害薬やアンスラサイクリン系薬剤は曝露後 33～34 カ月後（In: Tumours of Hematopoietic and Lymphoid Tissues. Lyon: IARC Press; 2001）に発症することが多いとされているものと考える。アルキル化剤、トポイソメラーゼ阻害剤及びアントラサイクリン系薬剤が NHL 治療のキードラッグであることを踏まえると、^{111}In-及び ^{90}Y-イブリツモマブ　チウキセタンが原因である二次性悪性腫瘍を特定することは困難であると考える。しかし、^{111}In-及び ^{90}Y-イブリツモマブ　チウキセタンは放射性医薬品であり、潜在的に二次性悪性腫瘍のリスク

は有するものと考えられることから、機構は、添付文書に注意喚起を行うとともに、製造販売後には可能な限り二次性悪性腫瘍の発生の有無について、情報収集する必要があると考える。

AML/MDS 以外の悪性腫瘍について：

悪性腫瘍発現の報告例 31 例のうち、16 例では ^{111}In-及び ^{90}Y-イブリツモマブ　チウキセタンとの因果関係が否定されなかった。そのうち、治験における発現例は 9 例であり、治験の対象患者計 1149 例における発現率は 0.8%（95%CI：[0.4, 1.5%]）であった。また、16 例中 11 例は ^{111}In-及び ^{90}Y-イブリツモマブ　チウキセタン投与後 2 年以内に発現したものであり、放射線誘発癌の潜伏期間は少なくとも 2 年以上と言われる（癌の臨床 1984: 30; 1595-1603）ことを勘案すると、これらの報告例の悪性腫瘍については ^{111}In-及び ^{90}Y-イブリツモマブ　チウキセタンとの関連性は少ないと考えられる。また、^{111}In-及び ^{90}Y-イブリツモマブ　チウキセタンとの因果関係が否定できないとされた 16 例に報告された癌腫は様々であり、特に、一定の腫瘍が多いという結果は認められなかった。国内試験では結腸癌 1 例及び胃癌 1 例が報告され、このうち胃癌については ^{111}In-及び ^{90}Y-イブリツモマブ　チウキセタンとの因果関係は否定できないとされた。

米国国立がん研究所の Surveillance, Epidemiology and End Results（SEER）プログラムのデータに基づく、NHL 患者における二次性原発性悪性腫瘍の発現頻度（http://seer.cancer.gov/publications/mpmono/Ch16_Lymphoma.pdf）によると、生存 2 カ月以上の NHL 患者 73,958 例（延べ追跡年数：352,695 年）において、NHL 発症後の二次性原発性悪性腫瘍のリスクを推定したところ、二次性悪性腫瘍全体の O/E 比は 1.14 であった。したがって、^{111}In-及び ^{90}Y-イブリツモマブ　チウキセタン投与後の二次性悪性腫瘍（AML/MDS を除く）の発現頻度が、NHL の患者集団で予想される発現頻度を上回ることは考え難い。

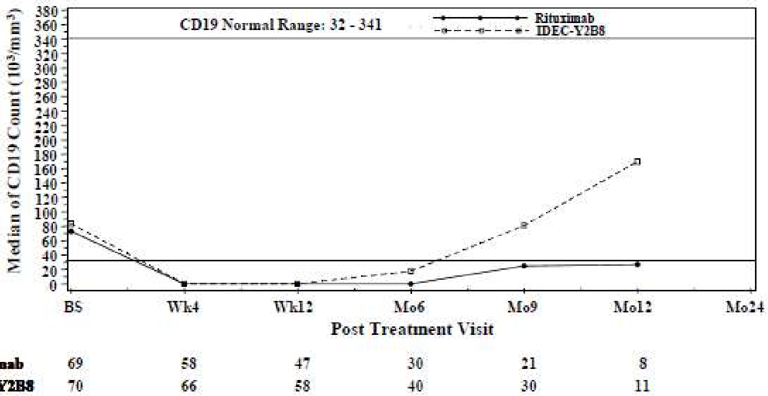
機構は、申請者の回答を了承した。

（4）B 細胞数減少及び免疫グロブリン値低下について

機構は、^{90}Y-イブリツモマブ チウキセタンは CD20 抗原を標的とした薬剤であることから、末梢血中 B 細胞数低下、及び B 細胞数の機能を検討する上で血清免疫グロブリン値低下の発現状況について説明を求め、申請者は以下のように回答した。

国内第Ⅱ相試験では、13 週間後以降の末梢血中 B 細胞数の測定を行っていないため、末梢血中 B 細胞減少の回復までの期間に関するデータはない。血清中の免疫グロブリン量については、臨床的に重要な変動が認められた例はなかった。

海外第Ⅲ相試験（106-04 試験）においては、投与 12 カ月後まで末梢血中 B 細胞数の測定を行っており、末梢血中 B 細胞数は投与後 6 カ月以降に回復傾向が認められ、9 カ月後には正常範囲内まで回復した。また、リツキシマブ群と比べて、^{111}In-及び ^{90}Y-イブリツモマブ　チウキセタン群における末梢血中 B 細胞数減少回復が遅延するという結果は認められなかった（下図）。



末梢血中 CD19 陽性細胞数推移（106-04 試験）

免疫グロブリン（IgG、IgM、IgA）については、初回投与から 12 カ月間で正常範囲内に復し、両群間で明らかな差は認められなかった。

機構は、B 細胞数の回復までに約 9 カ月を要すること、日本人における B 細胞数減少期間の情報がないことから、感染の発現に対する慎重な経過観察を要すると考える。なお、T 細胞（CD3＋/CD4＋細胞及び CD3＋/CD8＋細胞）に関しては、106-04 試験において、治療期間中及びその後のフォローアップ期間を通じて、正常範囲内であったことを機構は確認した。

免疫グロブリン値低下については、血清 IgG 値が ^{111}In-及び ^{90}Y-イブリツモマブ　チウキセタン投与後の経過中に低値を示す症例もあることを踏まえると、経過中は適宜測定を実施し、適切な対応をとることを添付文書等で注意喚起する必要があると考える。

（5）血管外漏出を含む皮膚及び粘膜障害について

機構は、^{111}In-及び ^{90}Y-イブリツモマブ　チウキセタンが血管外に漏出した症例について、申請者より提出された 5 件の市販後副作用情報の詳細を確認した結果、灼熱感や疼痛を伴う紅斑、皮膚潰瘍・皮膚壊死を認めたが、いずれの症例も外科的な処置が行われることなく回復していた。

機構は、血管外漏出時の対処法について申請者に尋ね、以下の回答が示された。

- 漏出部位のドレナージや洗浄により薬剤を除去すること。
- 漏出部位を暖めて血管を拡張させることにより漏出した薬剤の希釈又は除去及び疼痛の緩和を促すこと。
- ステロイドの病変内局注療法を行うこと等の報告があること（Cancer Biother Radiopharm 2006: 21; 101-105）。
- 患者の安全性と医療従事者の被曝の両方を考慮しなければならないため、血管外漏出の程度等を勘案して放射性医薬品の取扱いに十分な経験のある医師等により判断される必要がある。

機構は、回答を了承し、海外の市販後の皮膚及び皮膚粘膜反応の発生状況をについて説明を求め、申請者は以下のように回答した。

海外市販後において、死亡例を含む重症な皮膚及び皮膚粘膜反応の発現が 4 例（多形紅斑、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、水疱性皮膚炎及び剥離性皮膚炎）が報告され、米国添付文書の警告欄に重症の皮膚及び皮膚粘膜反応に関する記載が追加された。これらの症例の発現時期は一定しておらず、急性（投与開始から数日後）

又は遅発性（3～4 カ月後）に発現している。
機構は、^{111}In-及び ^{90}Y-イブリツモマブ　チウキセタンの皮膚毒性については投与後長期間に渡って注意を払う必要があることから、製造販売後においては十分な皮膚毒性の発現についての注意喚起に加え、発現時期について情報収集する必要があると考える。

（6）その他
機構は、^{111}In-及び ^{90}Y-イブリツモマブ　チウキセタンの幹細胞動員（mobilization）に与える影響について説明を求めたところ、申請者は以下のように回答した。
^{111}In-及び ^{90}Y-イブリツモマブ　チウキセタン投与後の末梢血幹細胞移植治療に関しては、問題なく実施できるとの報告（Clinical Lymphoma 2004: 5; 202-204）はあるが、現時点での報告は少数例にとどまっており、通常の末梢血幹細胞移植治療の場合と同様に、個々の患者の状態を十分に検討した上で実施の適切性を検討すべきと考える。
機構は、^{111}In-及び ^{90}Y-イブリツモマブ　チウキセタン投与後の自家末梢血幹細胞移植経験例の報告は存在するものの、申請者が回答するように症例数は限定的であり、また、申請者の回答した公表論文においては、8 例中 1 例で十分な幹細胞動員が得られなかったことに注意が必要であると考える。

4）臨床的位置付けについて
機構は、低悪性度 B-NHL 患者における治療は、限局例の場合は局所放射線療法を、それ以外は「watch and wait」(腫瘍による臓器障害や自覚症状が出現した場合に初めて抗悪性腫瘍薬による治療を行うこと)、又は抗悪性腫瘍薬による治療が行われることが通常とされてきたと認識している。また、腫瘍による臓器障害や自覚症状が出現していない段階から治療を行う場合と、「watch and wait」を比較すると、生存期間や aggressive lymphoma への組織学的進展（transformation）の頻度等に差が認められないことも報告されている（N Engl J Med 1984: 311; 1471-1475）。
一次治療として CHOP 療法（シクロホスファミド、塩酸ドキソルビシン、硫酸ビンクリスチン、プレドニゾロン）や、CHOP 療法から塩酸ドキソルビシンを除いた治療（COP 療法又は CVP 療法）等が行われてきたが（J Clin Oncol 1993: 11; 644-651）、リツキシマブが使用可能となってからは、特に FL に対して、リツキシマブ単剤又はリツキシマブと他の抗悪性腫瘍薬との併用が使用されている（Semin Oncol 2006: 29; 36-40）。リツキシマブと併用する抗悪性腫瘍薬は、CHOP 療法（Semin Oncol 2002: 29; 36-40）、リン酸フルダラビン（Semin Oncol 2002: 29; 36-40）、FND 療法（リン酸フルダラビン、塩酸ミトキサントロン、デキサメタゾン）（Semin Oncol 2000: 27; 37-41）等が用いられているものと機構は認識している。また、SLL についても、リツキシマブと他の抗悪性腫瘍薬の併用が使用されている（N Engl J Med 2000: 343; 1750-1757 等）。
機構は、上記の複数の治療レジメンが低悪性度 B-NHL に対する選択肢として認識されているが、各治療レジメン間での有効性についての優劣に関するエビデンスは乏しく、また、腫瘍縮小と延命効果との関係についても明確ではないため、エビデンスに基づく標準治療レジメンは確立されていないと考えるが、現時点においては、国内外ともにリツキシマブと CHOP 療法又は COP 療法の併用が事実上の第一選択療法であり、主流となっているものと考える。
一方、二次治療以降の救援療法について、標準的な治療レジメンはなく、すべての治療レジメンが治療選択肢の一つであると機構は認識している。再発又は難治性の患者に対す

る治療レジメンについて、教科書、公表論文等での記載内容は以下のとおりであったことを機構は確認した。

- ・ リツキシマブの無増悪生存期間中央値は約 8 カ月とされ（Ann Oncol 2002: 13; 928-943）、生存期間延長への寄与の有無は現時点では不明である。
- ・ 米国の 19 の主要がんセンターで構成される National Comprehensive Cancer Network（NCCN）が作成しているがん診療ガイドライン（以下、NCCN がん診療ガイドライン clinical practice guideline version 2. 2007: http://www.nccn.org/professionals/physician_gls/ PDF/nhl.pdf）では FL（Grade1～2）の二次治療薬として、FL（Grade3）の場合には、二次治療の治療法の一つとして、^{90}Y-イブリツモマブ　チウキセタンが記載されていた。
- ・ 米国血液学会の Education Program Book 2004 では、Grade1～2 の、臨床病期Ⅲ/Ⅳ期の FL の患者には、リツキシマブと化学療法の併用が行われた後の治療の一つとして ^{90}Y-イブリツモマブ　チウキセタンが記載されていた。
- ・ Cancer Principles & Practice of Oncology 7th edition では、再発濾胞性リンパ腫に対して、「放射免疫療法」が高い奏効を示すものとして記載されていたが、奏効期間と生存に関する統計学的利益は示されていないことも記載されていた。

また、MCL に対する治療は NCCN がん診療ガイドライン及び公表論文の記載では、Hyper CVAD 療法（J Clin Oncol 2005: 23; 1984-1992）、CHOP 療法（J Clin Oncol 2005: 23; 1984-1992）及び EPOCH 療法の各々にリツキシマブが併用されるレジメンが第一選択療法として推奨されているものの、標準的な治療は確立されていない状況とされ、^{90}Y-イブリツモマブ　チウキセタンを含めた治療法は、未治療及び再発の MCL の双方に有効である（Blood 2003: 102; 406a）との記載を確認した。

機構は、^{90}Y-イブリツモマブ　チウキセタンの位置付けについて、以下のように考える。

^{90}Y-イブリツモマブ　チウキセタンは、既治療例、特にリツキシマブ既治療例において、一定の奏効が得られており、再発又は難治性の B-NHL 及び MCL は標準治療が存在しない治癒の困難な疾患であることを考慮すると、当該患者において奏効が得られ、一定期間の寛解が維持できることは、臨床的には重要な意味を有すると考える。

ただし、再発又は難治性の B-NHL 及び MCL において、海外第Ⅲ相試験（106-04 試験）からは、リツキシマブ単独投与を上回る奏効割合が、^{90}Y-イブリツモマブ　チウキセタンにより得られたが、当該情報は、106-04 試験がリツキシマブ未治療例のみを対象としているため、現時点の治療体系においては限定的な情報と考える。したがって、機構は、再発又は難治性の B-NHL 及び MCL の治療において、^{90}Y-イブリツモマブ　チウキセタンと他の治療レジメン（リツキシマブ単独、リツキシマブと他の抗悪性腫瘍薬の併用、抗悪性腫瘍薬単独等）との臨床的位置付けは不明確であり、^{90}Y-イブリツモマブ　チウキセタンは二次治療以降で用いられる治療の選択肢の一つとして位置付けられると考える。

5）効能・効果について

機構は、以下に示す検討の結果、^{90}Y-イブリツモマブ　チウキセタンの効能・効果として、「再発又は難治性の CD20 陽性の下記疾患：低悪性度 B 細胞性非ホジキンリンパ腫、マントル細胞リンパ腫」、^{111}In-イブリツモマブ　チウキセタンの効能・効果として、「イブリツモマブ　チウキセタン（遺伝子組換え）の集積部位の確認」とすることが適切である

と判断した。
また、^{111}In-イブリツモマブ　チウキセタンの効能・効果に関する使用上の注意においては、「^{111}In-イブリツモマブ　チウキセタンは、^{90}Y-イブリツモマブ　チウキセタン投与に先立ち、^{90}Y-イブリツモマブ　チウキセタンの集積状況を予測評価するものであり、腫瘍に対する有効性を有するものではないこと」の旨を注意喚起することが適切であると判断した。
同様に、リツキシマブの効能・効果として、「^{111}In-イブリツモマブ　チウキセタン（遺伝子組換え）又は ^{90}Y-イブリツモマブ　チウキセタン（遺伝子組換え）投与の前投与」とすることが適切であると判断した。

（1）イブリツモマブ　チウキセタンの投与対象となる組織型について

申請効能・効果は、^{90}Y-イブリツモマブ チウキセタンにおいては、「CD20 陽性の再発又は難治性の下記疾患：低悪性度又はろ胞性 B 細胞性非ホジキンリンパ腫及びマントル細胞リンパ腫」である。
機構は、FL は「低悪性度 B 細胞性 NHL」に含まれる疾患と考えられることから、申請者がイブリツモマブ　チウキセタンの投与対象者として想定している組織型について、具体的に説明するよう申請者に求めた。
申請者は、WHO 分類における①small lymphocytic lymphoma、②lymphoplasmacytic lymphoma、③splenic marginal zone B-cell lymphoma、④extranodal marginal zone B-cell lymphoma of MALT type、⑤nodal marginal zone B-cell lymphoma、⑥follicular lymphoma、⑦mantle cell lymphoma に相応する、と説明した。
機構は、本審査報告（1）作成時点の悪性リンパ腫に関する臨床的分類（indolent lymphoma、aggressive lymphoma）と病理組織分類の対応の理解では、FL は「低悪性度 B 細胞性 NHL」に含まれる疾患と考える。したがって、「低悪性度 B 細胞性非ホジキンリンパ腫」と「ろ胞性 B 細胞性非ホジキンリンパ腫」を区別する必要はないと考え、「低悪性度又はろ胞性 B 細胞性非ホジキンリンパ腫」は「低悪性度 B 細胞性非ホジキンリンパ腫」と統一することが適切であると判断した。また、MCL を「低悪性度 B 細胞性非ホジキンリンパ腫」と分けて記載することについての申請者の説明は妥当なものと判断した。

次に、機構は、FL の組織学的進展例に対する ^{90}Y-イブリツモマブ　チウキセタンの効果について、国内外の 3 試験（305618、106-04 及び 106-05 試験）で組み入れられた 13 例の病理組織学的進展例の腫瘍縮小効果及び組織学的進展を示した B-NHL 患者を対象とした米国製造販売後第Ⅱ相試験（[redacted] 試験）の最新の情報より、病理組織学的進展例が ^{90}Y-イブリツモマブ　チウキセタンの使用対象に含まれるかについて尋ね、申請者より以下の表及び回答が提出された。

病理組織学的進展例における IWRC に基づく腫瘍縮小効果

試験名	例数	CR	CRu	PR	SD	PD	奏効率（%）	完全寛解率（%）
国内第Ⅱ相試験（305618）	1*	1	0	0	0	0	100（1/1 例）	100（1/1 例）
106-04	9*	1	0	4	4		55.6（5/9 例）	11.1（1/9 例）
106-05***	3**	0	0	1	2		33.3（1/3 例）	0（0/3 例）

*：中央判定、**：施設判定、***：11.1MBq/kg（0.3mCi/kg）

病理組織学的進展例においても ^{90}Y-イブリツモマブ　チウキセタンは効果があると考えられるものの、リンパ節生検等により低悪性度 NHL から病理組織学的な進展が確定診断された病理組織学的進展例は、低悪性度又はろ胞性 B 細胞性 NHL とは区別されるびまん性大細胞型 B 細胞性リンパ腫であるため、今回申請した ^{90}Y-イブリツモマブ チウキセタンの予定効能・効果には含まれない。米国製造販売後第Ⅱ相試験（[redacted]試験）は、20[redacted]年[redacted]月の登録開始から[redacted]年が経過した時点で[redacted]例の症例登録に止まり、試験は中止されていることから[redacted]月に[redacted]と協議を行った結果、当該疾患は効能・効果から削除するように指示を受けている。

機構は、「組織学的進展例を効能・効果に含まない」とする申請者の回答は妥当であると考える。

また、機構は、WHO 分類の"follicular lymphoma　(Grade 3)"も悪性度の比較的高い大細胞型であり、治療は、基本的にびまん性大細胞 B 細胞性リンパ腫に準じており（NCCN がん診療ガイドライン参照）、「低悪性度 B 細胞性 NHL」に含まれる FL Grade 1 及び 2 とは、疾患の病態や治療方法が異なるため、FL Grade 3 は本効能には含まれないと考える。なお、臨床試験では FL の Grade に関する情報は収集されていない。

以上の検討から、機構は、イブリツモマブ　チウキセタンの使用が造血器悪性腫瘍の診断及び治療を専門とする医師に限定されるものであり、組織学的進展例及び FL Grade 3 に対しては適切な治療がなされるものと理解し、これについて特段注意喚起を行う必要はないと判断した。

（2）効能・効果の記載内容について

機構は、申請者が申請資料中において、^{90}Y-イブリツモマブ　チウキセタンによる治療の対象は「化学療法又は抗体療法等の治療に再発又は難治性の患者」である旨を説明していることから、「化学療法又は抗体療法等の治療」を具体的に説明するよう求め、申請者は以下のように回答した。

低悪性度 NHL 又は FL 及び MCL は、治癒困難な疾患であり、生存期間の延長が証明された標準治療は未だ確立していないものの、①リツキシマブと化学療法の併用療法（R-CHOP、R-CVP 等）、②リツキシマブ単剤、③多剤併用化学療法（CVP、CHOP 等）、④化学療法剤単剤（シクロフォスファミド等）、⑤放射線外照射（限局期）が現時点では第一選択肢として想定される。また、リン酸フルダラビン単剤又はリン酸フルダラビンを含む併用療法（リツキシマブとリン酸フルダラビン、リン酸フルダラビンとミトキサントロン等）についても、今後、エビデンスが集積された後に本邦における初回治療の選択肢に加わるものと想定しており、これらが「化学療法又は抗体療法等の治療」に該当する。

機構は、承認申請時の予定効能・効果における「再発又は難治性」は、既存の全身的な治療後に再発した症例又は既存の全身的な治療が無効である症例を示しており、特に申請者の主張するように「化学療法又は抗体療法等」と前治療の内容を効能・効果として敢えて記載する必要はないと判断した。

また、機構は、^{90}Y-イブリツモマブ　チウキセタンの投与対象の選択に関わる注意事項として、効能・効果に関連する使用上の注意の項において、①^{90}Y-イブリツモマブ　チウキセタンの投与は、リツキシマブを含む治療後の患者を対象とすること、②^{90}Y-イブリツモマブ　チウキセタン投与の適応となる疾患の診断は、病理診断に十分な経験をもつ医師・施設により行うこと、③CD20 抗原は、免疫組織染色法又はフローサイトメトリー法等により検査を行い、陽性であることが確認されている患者のみに投与する旨を注意喚起する

ことが適切であると考える。

^{111}In-イブリツモマブ　チウキセタンについては、^{90}Y-イブリツモマブ　チウキセタンの投与に先立ち、^{90}Y-イブリツモマブ　チウキセタンの集積部位を確認することを目的としていることを明確にするため、機構は、効能・効果として、「イブリツモマブ　チウキセタン（遺伝子組換え）の集積部位の確認」と記載することが適切であると判断した。また、^{111}In-イブリツモマブ チウキセタンの効能・効果に関する使用上の注意の項においては、「^{111}In-イブリツモマブ チウキセタンは、^{90}Y-イブリツモマブ　チウキセタン投与に先立ち、^{90}Y-イブリツモマブ　チウキセタンの集積状況を予測評価するものであり、腫瘍に対する有効性は期待されない」の旨を注意喚起することが適切であると判断した。

また、機構は、リツキシマブについては、「^{111}In-イブリツモマブ　チウキセタン（遺伝子組換え）又は ^{90}Y-イブリツモマブ　チウキセタン（遺伝子組換え）投与の前投与」と記載することが適切であると判断した。

6）用法・用量について

（1）^{90}Y-イブリツモマブ チウキセタンの用量について

国内第 I 相試験においては、海外での承認用法・用量を参考に、投与前血小板数が 150,000/mm^3 以上の患者を対象として、^{90}Y-イブリツモマブ　チウキセタンの 2 用量が検討された。11.1MBq/kg 群のうち臨界毒性評価可能例 3 例において臨界毒性は発現せず、14.8MBq/kg 群では 6 例のうち 2 例に臨界毒性が発現し、投与前血小板数が 150,000/mm^3 以上の患者における次相の推奨用量は 14.8MBq/kg と判断された。次に実施された国内第Ⅱ相試験では、投与前血小板数が 100,000/mm^3 以上 150,000/mm^3 未満の患者も組み入れ可能とされ、当該患者に対する用量は 11.1MBq/kg、投与前血小板数が 150,000/mm^3 以上の患者では 14.8MBq/kg での検討がなされた。国内の申請用法・用量は、これらの結果を踏まえ、投与前血小板数が 150,000/mm^3 以上では 15MBq/kg、100,000/mm^3 以上 150,000/mm^3 未満では 11MBq/kg と設定された。

国内試験 2 試験において、奏効割合は、11.1MBq/kg で 77.3%（90%CI［58.0, 90.6%］）、14.8MBq/kg では 82.1%（90%CI［66.1, 92.7%］）、完全寛解率は、各々59.1%（90%CI［39.5, 76.7%］）及び 67.9%（90%CI［50.6, 82.1%］）であった。

機構は、各用量における安全性の差異について、検討を行った。投与量別の Grade 3 以上の有害事象は下表のとおりである。

投与量別の Grade3 以上の有害事象（国内 2 試験統合）

事象名[器官別大分類/基本語]	計（55 例） 例数（%）	11.1MBq/kg（28 例） 例数（%）	14.8MBq/kg（27 例） 例数（%）
発現例数	47（85.5）	25（89.3）	22（81.5）
臨床検査	47（85.5）	25（89.3）	22（81.5）
リンパ球数減少	43（78.2）	24（85.7）	19（70.4）
好中球数減少	38（69.1）	22（78.6）	16（59.3）
白血球数減少	38（69.1）	21（75.0）	17（63.0）
血小板数減少	32（58.2）	18（64.3）	14（51.9）
ヘモグロビン減少	12（21.8）	9（32.1）	3（11.1）
ヘマトクリット減少	6（10.9）	5（17.9）	1（3.7）
赤血球数減少	6（10.9）	5（17.9）	1（3.7）
血中ビリルビン増加	1（1.8）	0	1（3.7）
血圧低下	1（1.8）	0	1（3.7）
胃腸障害	2（3.6）	1（3.6）	1（3.7）
下痢	1（1.8）	1（3.6）	0

腹痛	1（1.8）	0	1（3.7）
腹水	1（1.8）	0	1（3.7）
皮膚及び皮下組織障害	1（1.8）	0	1（3.7）
蕁麻疹	1（1.8）	0	1（3.7）
呼吸器、胸郭及び縦隔障害	3（5.5）	1（3.6）	2（7.4）
胸水	2（3.6）	1（3.6）	1（3.7）
上気道の炎症	1（1.8）	0	1（3.7）
呼吸困難	1（1.8）	0	1（3.7）
神経系障害	1（1.8）	0	1（3.7）
意識レベルの低下	1（1.8）	0	1（3.7）
代謝及び栄養障害	2（3.6）	1（3.6）	1（3.7）
低ナトリウム血症	2（3.6）	1（3.6）	1（3.7）
食欲不振	1（1.8）	0	1（3.7）
高尿酸血症	1（1.8）	0	1（3.7）
感染症及び寄生虫症	7（12.7）	5（17.9）	2（7.4）
膀胱炎	3（5.5）	2（7.1）	1（3.7）
肺炎	2（3.6）	1（3.6）	1（3.7）
感染	1（1.8）	1（3.6）	0
敗血症性ショック	1（1.8）	1（3.6）	0
血管障害	1（1.8）	0	1（3.7）
高血圧	1（1.8）	0	1（3.7）
免疫系障害	1（1.8）	1（3.6）	0
過敏症	1（1.8）	1（3.6）	0
血液及びリンパ系障害	4（7.3）	3（10.7）	1（3.7）
発熱性好中球減少症	3（5.5）	2（7.1）	1（3.7）
汎血球減少症	1（1.8）	1（3.6）	0

11.1MBq/kg 群と 14.8MBq/kg 群とで、10%以上発現頻度の異なる Grade 3 以上の有害事象として、臨床検査の血液毒性（リンパ球数減少、好中球数減少、白血球数減少、血小板数減少、ヘモグロビン減少、ヘマトクリット減少、赤血球数減少）が認められた。機構は、国内試験で得られた奏効割合の結果からは、有効性に明かな差異がなく、かつ、有害事象が 14.8MBq/kg 群に多いことから、^{90}Y-イブリツモマブ　チウキセタンの投与量を 11.1MBq/kg の一用量に設定しないこととした理由・経緯について、申請者に尋ねた。

申請者は以下のように回答した。

国内試験における腫瘍縮小効果（奏効割合及び完全寛解率）に、両投与群間で大きな差異は認められなかったものの、^{90}Y-イブリツモマブ　チウキセタン 14.8MB/kg 群（28 例）における奏効割合及び完全寛解率は、ともに、11.1MBq/kg 群（22 例）に比べて高い傾向にあった。骨髄予備能が保持されていると考えられる投与前血小板数 150,000/mm^3 以上の患者群に 11.1MBq/kg を投与した場合、Grade 3 以上の有害事象の発現頻度は低下することが予想されるものの、これらの患者群に 11.1MBq/kg を投与した場合の安全性情報は少なく（国内第 I 相試験 4 例、海外第 I /II 相試験 4 例）、低用量を用いることによって副作用がどの程度軽減されるかについては不明である。また、当該患者群に対して 14.8MB/kg を投与した際に 11.1MBq/kg よりも高頻度で発現した有害事象は、臨床的に管理可能であり、十分な忍容性があることが確認されている。以上から、骨髄予備能が保たれていると考えられる患者群に対しては 14.8MB/kg を投与して、より高い腫瘍縮小効果を期待すべきと考える。

機構は、高用量投与において高い頻度で発現する有害事象が血液毒性であり、輸血等の対症療法にて忍容可能と判断できる国内試験結果が得られていると考え、国内で投与前血小板数 150,000/mm^3 以上の患者群に 14.8MB/kg を投与することは可能であると判断した。なお、現時点での情報では、投与前血小板数 150,000/mm^3 以上の患者群に対して、

11.1MBq/kg ではなく 14.8MB/kg を投与することが、安全性を十分考慮した最適な用量設定であるかについては不明確と考える。

また、機構は、用量の決定を行うパラメータが血小板数のみとされていることについて、以下の検討を行った。機構は、B-NHLの治療においては、G-CSFの積極的な使用が推奨されている（J Clin Oncol 2006: 24; 3187-3205）ことを踏まえると、白血球数や好中球数については用量調整パラメータとする必要はないと考えるものの、赤血球数を用量調整パラメータとして設定しない理由について、申請者に尋ねた。

申請者は以下のように回答した。

投与前血小板数は、先行治療による骨髄抑制及びリンパ腫細胞の骨髄浸潤等による、患者の骨髄予備能を示す指標と考えられ、好中球数減少に対しては G-CSF 等の投与によって血球増殖を図ることができるものの、血小板数減少については輸血による一時的な成分補充を行うにとどまり、骨髄機能の回復が遅延する場合には繰り返して輸血を実施する必要がある。リンパ腫の骨髄浸潤率及び骨髄への吸収線量については、臨床試験の結果にてこれらの指標と血液毒性との相関性が認められていないため、これらを ^{90}Y-イブリツモマブ チウキセタンの投与量調整に関するパラメータとして設定することは妥当でない。

また、赤血球は他の血球成分と比較して細胞半減期が長いため、赤血球数（ヘモグロビン、ヘマトクリット）の減少は、一般的に緩徐であり、急激な血球数減少によって緊急な対応が必要となる状態に陥ることはないと考えられる。また、細胞半減期が長いという特徴を有することから、赤血球数はイブリツモマブ　チウキセタン投与直前の骨髄予備能を反映した鋭敏な指標にはならないと考えられる。以上から、骨髄予備能を示す指標として、赤血球数（ヘモグロビン、ヘマトクリット）を投与量調整パラメータとしないことは妥当であると判断した。

機構は、回答を概ね了承し、国内第Ⅱ相試験で検討された用法・用量を設定することは適切であると判断した。ただし、申請用法・用量と国内第Ⅱ相試験で検討された用法・用量には差があるため、この点について申請者にその理由を照会中である。また、国内での輸血実施の目安となるヘモグロビン値が、一般に海外よりも低値に設定されていることから、赤血球数やヘモグロビン値をパラメータとして、減量基準（11.1MBq/kg の使用を推奨する対象患者）を設定することが必要である可能性はあると機構は考える。機構は、製造販売後においては、イブリツモマブ　チウキセタン投与前の赤血球数及びヘモグロビン値と、イブリツモマブ　チウキセタン投与後に濃厚赤血球輸血を必要とした患者の割合や輸血回数について情報収集を行い、イブリツモマブ　チウキセタン投与後の骨髄抑制と、投与前血小板数・赤血球数・ヘモグロビン値との関係について考察を行い、赤血球数やヘモグロビン値についても当該パラメータとして有益となるか検討する必要があると考える。

（2）^{111}In-イブリツモマブ　チウキセタン投与による体内分布の評価について
シンチグラムによる評価及び線量評価の必要性について

^{90}Y は純 β 線放出核種であり、^{90}Y-イブリツモマブ　チウキセタンを用いたシンチグラフィが不可能であるため、^{90}Y-イブリツモマブ　チウキセタン投与に先立ち、γ 線放出核種である ^{111}In で標識した ^{111}In-イブリツモマブ　チウキセタンの体内分布を評価する方法が、今般の本邦での申請用法・用量において設定されている。

一方、米国では ^{111}In-イブリツモマブ　チウキセタン投与後のシンチグラムの読影による評価が必須とされているものの、欧州では当該内容が必須とされていない。機構は、米国及び欧州の承認内容に差異が生じた理由について申請者に尋ねた。

申請者は以下の内容を回答した。

米国及び欧州のいずれにおいても、申請時点では、^{111}In-イブリツモマブ　チウキセタンの投与後のシンチグラムの評価は必須としていなかった。しかし、米国においては、^{111}In-イブリツモマブ　チウキセタン投与後のシンチグラムの読影による生体内分布の確認は、①予期しない免疫反応により生体内分布が変化する可能性があると考えられること、②個々の患者で将来的に放射線外照射等を行う場合にシンチグラムによる生体内分布の画像が有益であること、③骨髄以外の主要な臓器における潜在的なリスクを回避するために有効であると考えられることの 3 点において ^{90}Y-イブリツモマブ　チウキセタン投与時の安全性に関する重要な情報をもたらすとする FDA からの意見があり、^{111}In-イブリツモマブ　チウキセタン投与後のシンチグラムの評価は必須とされ、また、当該シンチグラムにおいて「異常な生体内分布」が認められた場合には ^{90}Y-イブリツモマブ　チウキセタン投与を行わないとの内容で承認された。

ただし、米国においても、主に以下の 3 つの理由から、^{90}Y-イブリツモマブ　チウキセタンの安全性及び有効性の予測に ^{111}In-イブリツモマブ　チウキセタン投与時の線量評価は不要であると判断された。

- ^{111}In-イブリツモマブ　チウキセタン投与後のシンチグラムが正常な生体内分布を示す場合、^{90}Y-イブリツモマブ チウキセタン投与時の正常臓器及び赤色骨髄の吸収線量は危険域に達しない。
- ^{90}Y-イブリツモマブ　チウキセタンの吸収線量が許容線量の範囲内である場合、赤色骨髄の吸収線量は用量制限因子である血液毒性と相関せず、^{90}Y-イブリツモマブ　チウキセタンの安全性の予測にならない。
- ^{90}Y-イブリツモマブ　チウキセタンの薬物動態は腫瘍量に依存するものの、変動の程度は大きなものではない。

一方、欧州では、臨床試験で用いられた用量範囲において ^{90}Y-イブリツモマブ　チウキセタンの毒性と線量評価結果の間に相関性がなかったことから、^{111}In-イブリツモマブ　チウキセタンの投与は必須要件とはなっていない。

機構は、国内申請用法・用量において、米国承認内容と同様に、^{111}In-イブリツモマブ　チウキセタン投与によるシンチグラム評価を必須と判断した理由について、申請者に尋ねた。

国内第 I 相試験において、日本人 10 例での線量評価が実施され、10 例中 1 例（症例番号AA*）に「異常な生体内分布」が認められ、その他の 9 例については、許容線量（正常臓器 2,000cGy 以下、赤色骨髄 300cGy 以下）の範囲内であると評価された（注：許容線量の設定内容は、再発性 B-NHL の放射免疫療法で重篤な有害事象を誘発する可能性があるとされる線量よりも低いレベルであること（N Eng J Med 1993: 329; 1219-1224）、また腫瘍の外照射療法で許容される線量であることをもとに（Int J Radiation Oncology Biol Phys 1991: 21; 109-122）、海外試験において設定されたものである）。

国内試験では、骨髄浸潤率 25%未満かつ投与前血小板数 100,000/mm^3 以上の患者を対象とし、^{90}Y-イブリツモマブ　チウキセタン投与の可否判断は ^{111}In-イブリツモマブ　チウキセタン投与後のシンチグラムの読影によって行い、「異常な生体内分布」が認められた場合には ^{90}Y-イブリツモマブ　チウキセタンの投与を行わないこととされた。

国内第 I 相試験において、骨髄の吸収線量が許容線量よりわずかに高かった 1 例（症例番号AA*）では、放射能の顕著な骨髄への取込み（骨シンチグラムにおけるスーパースキャンに類似した画像）が認められた。本症例は、骨髄浸潤率が 25%未満と評価されてい

＊：新薬承認情報提供時に置き換えた

たものの、骨髄液塗沫標本を用いた細胞診による評価であったため骨髄浸潤率を過小評価した可能性があり、フローサイトメトリーの結果から、実際には相当の骨髄浸潤があったものと推察された。本症例に ^{90}Y-イブリツモマブ　チウキセタン 14.8MBq/kg を投与したところ、骨髄抑制後、遷延する重症な血液毒性（Garde 4 の発熱性好中球減少症）を示すとともに重篤な感染症（Grade 3 の敗血症性ショック）を発現したことから、^{111}In-イブリツモマブ　チウキセタンの投与による、^{90}Y-イブリツモマブ　チウキセタン投与の適切性の確認は、患者の安全性の確保のために必要であると考える。また、顕著な骨髄への取込みの有無を明確に判定することが困難な場合には、骨髄生検及び骨髄穿刺の両方による骨髄浸潤の評価が参考となると考える。

また、申請者は、①米国において、2002 年 3 月～2003 年 3 月に ^{111}In-及び ^{90}Y-イブリツモマブ　チウキセタンを投与した 953 例の調査（J Nucl Med 2005: 46; 1812-1818）と、国内試験成績（3/55 例（第 I 相：1 例、第 II 相：2 例）5.5%）をもとに、日本人での「異常な生体内分布」の発現頻度が必ずしも米国人と比較して高いとは言えないと考えること、また、②国内試験において、赤色骨髄の吸収線量（範囲：125～200cGy）と血液毒性の間に一定の傾向は認められず、遷延する重症な血液毒性は認められなかったこと、③線量評価結果は、同じ解析方法で評価した欧米人の線量評価結果とほぼ同じであったこと、④放射能の薬物動態パラメータと血液毒性の間に明確な関連性はないことから、国内においても線量評価は必要ないとの判断を示した。

機構は、申請者の判断は妥当と考え、回答を了承した。なお、臨床試験において除外された、著明な骨髄浸潤（骨髄浸潤率 25%以上）の症例は慎重投与として添付文書に記載されており、妥当な注意喚起であると考える。

「異常な生体内分布」の判断基準（定義）について

「異常な生体内分布」の定義に関して、国内試験 2 試験では今般の承認申請時に提示された判定基準とは、いずれも異なる判定基準が使用されていた。申請者は、国内第 II 相試験の結果を踏まえ、更なる読影判定基準の改訂が必要と考えたとして、今般の申請においては、米国添付文書の判定基準をもとに、判断基準（定義）を提示した（「4.2 臨床薬理に関する資料 3）生体内分布及び線量評価」の項参照）。

機構は以下のように考える。

国内第 I 相試験において、異常な生体内分布と判断される 1 例に ^{90}Y-イブリツモマブ　チウキセタンを投与したところ重篤な副作用を含む臨界毒性が発現したことから、^{111}In-イブリツモマブ　チウキセタンの投与による、^{90}Y-イブリツモマブ　チウキセタン投与の適切性の確認は、患者の安全性の確保のために必要であるとする申請者の説明は、妥当であると判断した。

しかし、承認申請時に提示された読影判定は、米国添付文書に準じ、かつ国内試験結果にも基づいて改訂されているものであり、当該改定案を実際に用いて ^{90}Y-イブリツモマブ　チウキセタンが投与されたことはない。また、^{111}In-イブリツモマブ　チウキセタンの用量設定を目的とした臨床試験は、国内外ともに行われていない。

したがって、機構は、①国内で用いる「異常な生体内分布」の定義が適切であるか、また、② ^{90}Y-イブリツモマブ　チウキセタン投与前の ^{111}In-イブリツモマブ　チウキセタン投与による「異常な生体内分布」評価が有用であるかについては、製造販売後の調査の中で情報を収集し、検討する必要があるものと考える。

機構は、この点について、申請者に見解を尋ねた結果、製造販売後の使用経験を踏まえ

て見直しの検討を行うことを目的とした調査を実施する予定と説明し、また、国内第Ⅱ相試験終了後に行われた読影判定基準検討会結果（SHL749 第Ⅱ相オープン試験読影判定基準検討会・議事録）をもとに作成中のシンチグラム及び読影判定基準を解説した資材は、^{111}In-及び ^{90}Y-イブリツモマブ　チウキセタンに関する製造販売承認審査の結果を踏まえて最終化し、公表を予定している、との回答を得ており、機構は回答を了承した（「4.3 臨床試験に関する資料＜機構における審査の概略＞ 7）製造販売後の検討事項について」の項参照）。

（3）他の抗悪性腫瘍薬との併用について

機構は、^{90}Y-イブリツモマブ　チウキセタンと他の抗悪性腫瘍薬との併用に関する検討の有無について申請者に尋ねた。申請者は、今般、承認申請時に提出した国内外の試験（3053535、305618、106-01、106-03、106-04、106-05、106-06 及び 106-98 試験）では、他の抗悪性腫瘍薬は併用禁止とされており、他の抗悪性腫瘍薬との併用の検討例はないと回答した。

機構は、現時点で他の抗悪性腫瘍薬との併用の情報が得られていないため、その有効性や安全性については現時点では判断できず、他の抗悪性腫瘍薬との併用については推奨できないと考える。

（4）複数回投与（再投与）について

機構は、米国及び欧州の添付文書において、^{90}Y-イブリツモマブ　チウキセタンの複数回投与（再投与）の経験がない旨が記載されていることから、国内における複数回投与（再投与）の経験について、申請者に尋ねた。

申請者は、以下のように回答した。

現時点では、有用性を判断する十分な情報は得られていないため、^{90}Y-イブリツモマブ　チウキセタンの複数回投与（再投与）を実施することは推奨できないと考え、添付文書における「用法・用量に関連する使用上の注意」の項に、「^{90}Y-イブリツモマブ　チウキセタンを用いた治療での複数クールの安全性は確立していない。」旨の注意喚起を追記する。

機構は、概ね回答を了承したが、再投与については、安全性のみならず、その有効性についても不明であること、再投与に関する検討は行われていないことについても注意喚起する必要があると考える。

7）製造販売後の検討事項等について

（1）^{111}In-及び ^{90}Y-イブリツモマブ　チウキセタン投与可能施設について

機構は、^{111}In-及び ^{90}Y-イブリツモマブ　チウキセタンの使用にあたっては、造血器悪性腫瘍の専門医による患者選択及び投与後の骨髄抑制に対する対応が必須であることに加えて、①^{90}Y の半減期は 64 時間と短く、また ^{90}Y とキレート化したイブリツモマブの長期安定性が担保できないため、患者の治療施設内でのイブリツモマブ　チウキセタンへのアイソトープ標識が必要であること、②^{111}In-イブリツモマブ　チウキセタン投与後のシンチグラムの評価が必要であることから、放射性医薬品の取扱いと画像診断に精通した医師及び設備を有する医療機関において、血液悪性腫瘍に対する治療の知識・経験を有する医師と放射線治療の知識・経験を有する医師との連携が十分にとられることが必要であると考える。

機構は、製造販売後に^{111}In-及び^{90}Y-イブリツモマブ　チウキセタンの投与が可能と考える

国内施設について申請者に尋ねた結果、申請者は、市販直後では約10施設と予想されるが、使用施設数は順次増加させていきたいと回答した。

また、申請者は、現在、社団法人日本アイソトープ協会に設置された医学薬学部会 RI 内用療法専門委員会（以下、RI 内用療法専門委員会）において、日本核医学会、日本放射線腫瘍学会、日本医学放射線学会、日本血液学会、及び日本臨床血液学会の主導で適正使用説明書を作成中であることを回答した。

機構は、当該説明書について、周知徹底する必要があり、また、使用施設の拡大の判断については、説明書の遵守状況を把握した上で、慎重に判断する必要があると考える。

（2）製造販売後の検討事項について

製造販売後調査について、申請時には、調査予定症例数は未定であるが、再審査期間中、全例調査方式の製造販売後調査を実施すること、及び ^{111}In-又は ^{90}Y-イブリツモマブ　チウキセタンの投与開始から 4 年間は、患者の転帰及び二次性悪性腫瘍発現の有無についての追跡調査を行うと説明がなされていた。

機構は、国内において製造販売後に重点的に調査・検討するべき事項の具体的な内容について申請者に尋ねた。

申請者は、①血液毒性を主体とする有害事象の収集、②遅延毒性の収集、③血液毒性及び感染症の処置、支持療法の調査、④二次性悪性腫瘍の調査の 4 項目を挙げた。また、症例数に関しては、国内試験での主な副作用である血液毒性と感染症の発現頻度及び海外試験と前述の長期追跡調査の最新報告をもとにした二次性悪性腫瘍の発現頻度等から、使用成績調査の評価対象症例数を 300 例、目標症例数を 400 例と設定すること、症例登録期間として 5 年間、追跡調査期間は最短で 4 年間、最長で 8 年間とすること、を回答した。

さらに、^{111}In-イブリツモマブ　チウキセタン投与後のシンチグラム撮影における読影判定基準の適切性の検討は、製造販売後の 40 例集積時点又は販売開始後 2 年間のいずれか早い時期を目処に、比較的早期のうちに一定の結論を得ることが重要と考え、特定使用成績調査として、核医学の専門家からなる読影判定委員会を設置して、特定使用成績調査実施医療機関で登録されたすべての症例のシンチグラム画像について中央判定を行い、各委員及び調査実施医療機関の判定に大きな差異が認められた場合には、その原因を特定し読影判定基準の改訂の必要性を検討する、と回答した。

機構は、回答を了承した。なお、機構は、製造販売後の調査においては、申請者の回答した情報収集内容に加えて、患者背景因子（病理組織型、前治療歴等）についても情報を収集しておき、患者背景因子と ^{90}Y-イブリツモマブ　チウキセタンの有効性との関係について考察する必要があると考える。

また、製造販売後におけるHAMA/HACAの発現に関する更なる検討の必要性については、その実施可能性も含めて、専門協議で議論を行いたい。

8）周囲環境への放射線の影響について

機構は、患者の放射線管理区域からの退出基準について説明を求めたところ、申請者は以下のように回答した。

本邦において、放射性医薬品を投与された患者の放射線管理区域からの退出基準は、平成 10 年 6 月 30 日医薬案第 70 号厚生省医薬安全対策課長通知より、ヨウ素-131 及びストロンチウム-89 の治療用 2 核種について定められており、^{90}Y についても同様に退出基準を定めることが必要と判断し、同じ純 β 線放出核種であるストロンチウム-89 の退出基準算

定に関する根拠に従って検討を行った。なお、本基準の作成は、RI 内用療法専門委員会を中心に進められた。

また、^{111}In 及び ^{90}Y 放射能として、各々の投与量の 7～9%にあたる約 17MBq 及び 93MBq（体重 70kg 換算）が投与後 1 週間の累積放射能排泄量として尿中に排泄される可能性があることから、病院内において、周囲及び医療関係者に及ぼす影響について説明を求めたところ、申請者は以下のように回答した。

^{111}In-及び ^{90}Y-イブリツモマブ　チウキセタンを用いた治療は、^{111}In 及び ^{90}Y の 2 種の放射性核種を用いた治療法であり、医療法に基づく管理区域内での使用が原則となる。また、^{111}In-及び ^{90}Y-イブリツモマブ　チウキセタン投与後はしばらくの間、尿中放射能からの適切な放射線防護の措置が必要と考える。投与後 1 週間の累積放射能排泄量（^{111}In：17MBq 及び ^{90}Y：93MBq（体重 70kg 換算））の約半分は投与 1 日後に排泄されるが、これらの放射能量は放射性診断薬として最も使用頻度の高い薬剤である骨シンチグラフィ用テクネチウム製剤（^{99m}Tc-MDP）と比較しても多くない（^{99m}Tc として 370～740MBq を静脈内投与した場合、6 時間以内に投与量の約 50%（185～370MBq）が排泄される。）。したがって、^{111}In-及び ^{90}Y-イブリツモマブ　チウキセタン投与後 3 日間は、医療関係者、患者及び介護者が喚起された注意事項を遵守することにより周囲への被曝を防止することができると考える。RI 内用療法専門委員会は、今般投与される ^{111}In 及び ^{90}Y の用量では、患者から周囲の関係者（介護者、医療関係者及び一般公衆）へ及ぼす被曝の影響は許容範囲であると考えられ、^{111}In-及び ^{90}Y-イブリツモマブ　チウキセタンの投与を受けた患者は直ちに管理区域から退出することができると判断している。また、介護者、病室の同室者及び待合室などにおける一般公衆の被曝量は、国際放射線防護委員会（ICRP）の勧告値の範囲内（介護者の積算線量値は 1 件あたり 5mSv を、一般公衆は 1 年間に 1mSv を超えない）と推定される。なお、これらの退出基準の際に検討した ^{111}In 又は ^{90}Y を投与された患者からの被曝の影響及び患者、介護者等への注意事項についての詳細は、退出基準とともに厚生労働省から通知される予定である。

機構は、回答を了承した。なお、現在、退出基準については厚生労働省にて検討中である。

4.4 臨床試験において認められた有害事象等

提出された臨床試験成績の安全性データのうち死亡以外の主な有害事象は以下のとおりであった。

1）国内臨床試験

（1）国内第 I 相試験（試験番号303535）

^{90}Y-イブリツモマブ　チウキセタンが投与された10例全例において、有害事象及び^{90}Y-イブリツモマブ　チウキセタンとの因果関係が否定できない有害事象（以下、副作用）を発現した。試験期間中に発現した発現頻度20%以上の有害事象及びGrade3以上の有害事象は以下のとおりである。

発現頻度20%以上の有害事象

器官別大分類/基本語	例数（%）
有害事象発現例数	**10　(100)**
胃腸障害	**9　(90.0)**
上腹部痛	2　(20.0)
便秘	2　(20.0)
下痢 NOS	4　(40.0)
嘔気	6　(60.0)

口内炎	2	(20.0)
嘔吐 NOS	3	(30.0)
全身障害および局所的様態	**7**	**(70.0)**
熱感	2	(20.0)
倦怠感	4	(40.0)
疼痛 NOS	2	(20.0)
発熱	3	(30.0)
免疫系障害	**3**	**(30.0)**
アレルギー性鼻炎 NOS	2	(20.0)
蕁麻疹 NOS	2	(20.0)
臨床検査	**10**	**(100)**
血中アルブミン減少	2	(20.0)
血中ビリルビン増加	3	(30.0)
血中乳酸脱水素酵素増加	2	(20.0)
ヘマトクリット減少	7	(70.0)
ヘモグロビン減少	7	(70.0)
リンパ球数減少	9	(90.0)
好中球数減少	9	(90.0)
血小板数減少	8	(80.0)
血清総蛋白減少	2	(20.0)
赤血球数減少	7	(70.0)
白血球数減少	9	(90.0)
代謝および栄養障害	**4**	**(40.0)**
食欲不振	2	(20.0)
脱水	2	(20.0)
低ナトリウム血症	2	(20.0)
筋骨格系および結合組織障害	**3**	**(30.0)**
背部痛	3	(30.0)
神経系障害	**8**	**(80.0)**
頭痛 NOS	4	(40.0)
感覚減退	2	(20.0)
精神障害	**3**	**(30.0)**
不眠症	3	(30.0)
呼吸器，胸郭および縦隔障害	**7**	**(70.0)**
咽頭炎	2	(20.0)
咽喉頭疼痛	4	(40.0)
胸水	2	(20.0)

Grade3以上の有害事象

	11.1MBq/kg 群　(4 例)				14.8MBq/kg 群　(6 例)			
	Grade				Grade			
	3	4	3＋4		3	4	3＋4	
	例数	例数	例数	%	例数	例数	例数	%
有害事象発現例数	**2**	**2**	**4**	**100**	**2**	**2**	**4**	**66.7**
全身障害及び投与局所様態	**0**	**1**	**1**	**25.0**	**0**	**0**	**0**	**0**
疼痛 NOS	0	1	1	**25.0**	0	0	0	0
胃腸障害	**1**	**0**	**1**	**25.0**	**1**	**0**	**1**	**16.7**
腹水	1	0	1	**25.0**	0	0	0	0
下痢 NOS	0	0	0	0	1	0	1	16.7
血液及びリンパ系障害	**0**	**0**	**0**	**0**	**0**	**1**	**1**	**16.7**
発熱性好中球減少症	0	0	0	0	0	1	1	16.7
代謝及び栄養障害	**0**	**1**	**1**	**25.0**	**1**	**0**	**1**	**16.7**
食欲不振	1	0	1	**25.0**	0	0	0	0
高尿酸血症	1	0	1	**25.0**	0	0	0	0
低ナトリウム血症	0	1	1	**25.0**	1	0	1	16.7
呼吸器、胸郭及び縦隔障害	**0**	**1**	**1**	**25.0**	**1**	**0**	**1**	**16.7**
呼吸困難 NOS	0	1	1	25.0	0	0	0	0
胸水	1	0	1	25.0	1	0	1	16.7
感染症及び寄生虫症	**0**	**0**	**0**	**0**	**1**	**1**	**2**	**33.3**
膀胱炎 NOS	0	0	0	0	1	0	1	16.7
敗血症性ショック	0	0	0	0	0	1	1	16.7

臨床検査	**3**	**1**	**4**	**100**	**2**	**2**	**4**	**66.7**
血圧低下	1	0	1	25.0	0	0	0	0
ヘマトクリット減少	0	0	0	0	1	0	1	16.7
ヘモグロビン減少	0	0	0	0	1	0	1	16.7
リンパ球数減少	4	0	4	100	4	0	4	66.7
好中球数減少	2	1	3	75.0	2	2	4	66.7
血小板数減少	1	0	1	25.0	2	0	2	33.3
赤血球数減少	0	0	0	0	1	0	1	16.7
白血球数減少	2	1	3	75.0	2	2	4	66.7
神経系障害	**0**	**1**	**1**	**25.0**	**0**	**0**	**0**	**0**
意識レベルの低下	0	1	1	25.0	0	0	0	0
血管障害	**1**	**0**	**1**	**25.0**	**0**	**0**	**0**	0
高血圧 NOS	1	0	1	25.0	0	0	0	0

（2）国内第Ⅱ相試験（試験番号305618）

本試験に登録された47例中 ^{111}In-イブリツモマブ　チウキセタンが投与された45例が安全性解析対象集団とされ、45 例中、有害事象は 44 例（97.8%）に、Grade3 以上の有害事象は 39 例（86.7%）に、副作用は 43 例（95.6%）に、Grade3 以上の副作用は 39 例（86.7%）に発現した。

Grade3以上の血液系有害事象は、リンパ球数減少35例（77.8%）、好中球数減少・白血球数減少各31例（68.9%）、血小板数減少29例（64.4%）、ヘモグロビン減少11例（24.4%）、赤血球数減少・ヘマトクリット減少各5例（11.1%）、汎血球減少症1例（2.2%）であった。Grade3以上の非血液系有害事象は、発熱性好中球減少症・膀胱炎・肺炎各2例（4.4%）、血中ビリルビン増加・過敏症・感染・上気道の炎症・蕁麻疹が各1例（2.2%）であった。

試験期間中に発現した発現頻度5%以上の有害事象及びGrade3以上の有害事象は以下のとおりである。

発現頻度5%以上の有害事象

	投与前血小板数				合計（45 例）	
	100,000/mm^3 以上 150,000/mm^3 未満 （19 例）		150,000/mm^3 以上（26 例）			
有害事象 [器官大分類/基本語]	例数	(%)	例数	(%)	例数	(%)
有害事象発現例数	**19**	**(100)**	**25**	**(96.2)**	**44**	**(97.8)**
胃腸障害	**12**	**(63.2)**	**17**	**(65.4)**	**29**	**(64.4)**
腹痛	1	(5.3)	2	(7.7)	3	(6.7)
便秘	2	(10.5)	8	(30.8)	10	(22.2)
下痢	2	(10.5)	6	(23.1)	8	(17.8)
消化不良	2	(10.5)	1	(3.8)	3	(6.7)
悪心	4	(21.1)	4	(15.4)	8	(17.8)
胃不快感	1	(5.3)	3	(11.5)	4	(8.9)
口内炎	4	(21.1)	8	(30.8)	12	(26.7)
全身障害及び投与局所様態	**14**	**(73.7)**	**13**	**(50.0)**	**27**	**(60.0)**
悪寒	2	(10.5)	2	(7.7)	4	(8.9)
疲労	3	(15.8)	4	(15.4)	7	(15.6)
倦怠感	8	(42.1)	4	(15.4)	12	(26.7)
発熱	5	(26.3)	7	(26.9)	12	(26.7)
免疫系障害	**1**	**(5.3)**	**5**	**(19.2)**	**6**	**(13.3)**
過敏症	1	(5.3)	4	(15.4)	5	(11.1)
感染症及び寄生虫症	**5**	**(26.3)**	**9**	**(34.6)**	**14**	**(31.1)**
鼻咽頭炎	2	(10.5)	5	(19.2)	7	(15.6)
臨床検査	**19**	**(100)**	**24**	**(92.3)**	**43**	**(95.6)**
ｱﾗﾆﾝ・ｱﾐﾉﾄﾗﾝｽﾌｪﾗｰｾﾞ増加	4	(21.1)	5	(19.2)	9	(20.0)
ｱｽﾊﾟﾗｷﾞﾝ酸ｱﾐﾉﾄﾗﾝｽﾌｪﾗｰｾﾞ増加	4	(21.1)	4	(15.4)	8	(17.8)
血中ｱﾙｶﾘﾌｫｽﾌｧﾀｰｾﾞ増加	2	(10.5)	3	(11.5)	5	(11.1)
血中ビリルビン増加	7	(36.8)	4	(15.4)	11	(24.4)
血中クレアチニン増加	1	(5.3)	2	(7.7)	3	(6.7)

血中乳酸脱水素酵素増加	11	(57.9)	8	(30.8)	19	(42.2)
尿中血陽性	1	(5.3)	6	(23.1)	7	(15.6)
ヘマトクリット減少	14	(73.7)	17	(65.4)	31	(68.9)
ヘモグロビン減少	16	(84.2)	16	(61.5)	32	(71.1)
リンパ球数減少	16	(84.2)	22	(84.6)	38	(84.4)
好中球数減少	17	(89.5)	21	(80.8)	38	(84.4)
血小板数減少	18	(94.7)	21	(80.8)	39	(86.7)
総蛋白減少	3	(15.8)	3	(11.5)	6	(13.3)
赤血球数減少	14	(73.7)	15	(57.7)	29	(64.4)
白血球数減少	18	(94.7)	20	(76.9)	38	(84.4)

Grade3以上の有害事象

	投与前血小板数								合計			
	100,000/mm^3 以上 150,000/mm^3 未満（19 例）				150,000/mm^3 以上 150,000/mm^3 以上（26 例）				(45 例)			
	Grade				Grade				Grade			
	3	4	3＋4		3	4	3＋4		3	4	3＋4	
	例数	例数	例数	%	例数	例数	例数	%	例数	例数	例数	%
発現例数	**10**	**7**	**17**	**89.5**	**12**	**10**	**22**	**84.6**	**22**	**17**	**39**	**86.7**
血液及びリンパ系障害	**1**	**0**	**1**	**5.3**	**2**	**0**	**2**	**7.7**	**3**	**0**	**3**	**6.7**
発熱性好中球減少症	1	0	1	5.3	1	0	1	3.8	2	0	2	4.4
汎血球減少症	0	0	0	0	1	0	1	3.8	1	0	1	2.2
免疫系障害	**0**	**0**	**0**	**0**	**1**	**0**	**1**	**3.8**	**1**	**0**	**1**	**2.2**
過敏症	0	0	0	0	1	0	1	3.8	1	0	1	2.2
感染症及び寄生虫症	**2**	**0**	**2**	**10.5**	**3**	**0**	**3**	**11.5**	**5**	**0**	**5**	**11.1**
膀胱炎	1	0	1	5.3	1	0	1	3.8	2	0	2	4.4
感染	0	0	0	1.0	0	1		3.8	1	0	1	2.2
肺炎	1	0	1	5.3	1	0	1	3.8	2	0	2	4.4
臨床検査	**10**	**7**	**17**	**89.5**	**12**	**10**	**22**	**84.6**	**22**	**17**	**39**	**86.7**
血中ビリルビン増加	1	0	1	5.3	0	0	0	0	1	0	1	2.2
ヘマトクリット減少	1	0	1	5.3	4	0	4	15.4	5	0	5	11.1
ヘモグロビン減少	2	1	3	15.8	7	1	8	30.8	9	2	11	24.4
リンパ球数減少	14	0	14	73.7	21	0	21	80.8	35	0	35	77.8
好中球数減少	5	7	12	63.2	9	10	19	73.1	14	17	31	68.9
血小板数減少	13	0	13	68.4	14	2	16	61.5	27	2	29	64.4
赤血球数減少	1	0	1	5.3	4	0	4	15.4	5	0	5	11.1
白血球数減少	9	5	14	73.7	10	7	17	65.4	19	12	31	68.9
呼吸器､胸郭及び縦隔障害	**1**	**0**	**1**	**5.3**	**0**	**0**	**0**	**0**	**1**	**0**	**1**	**2.2**
上気道の炎症	1	0	1	5.3	0	0	0	0	1	0	1	2.2
皮膚及び皮下組織障害	**1**	**0**	**1**	**5.3**	**0**	**0**	**0**	**0**	**1**	**0**	**1**	**2.2**
蕁麻疹	1	0	1	5.3	0	0	0	0	1	0	1	2.2

2）海外臨床試験

（1）米国第 I 相試験（試験番号106-01）

本試験に登録された17例中14例に^{90}Y-イブリツモマブ　チウキセタンが投与され、1回目の投与では17例164件の副作用が発現し、うち109件が血液毒性であった。2回目の投与は3例に行われ、3例38件の副作用が発現し、うち30件が血液毒性であった。Grade3以上の非血液毒性は高ビリルビン血症1例であった。なお、重篤な有害事象が17例中4例に認められた（下表）。

Patient Number (IDEC-Y2B8 Dose)	Adverse Event*	Grade
#103 (20 mCi plus 40 mCi retreatment; 60 mCi total dose)	Thrombocytopenia	4
	Neutropenia	4
	Leukopenia	4
	Fever	2
	Cellulitis	2
#114 (50 mCi)	Thrombocytopenia	4
	Neutropenia	4
	Leukopenia	4
	Neutropenic Fever	2
	Otitis Media	2
#116 (50 mCi)	Thrombocytopenia	4
	Granulocytopenia	4
	Leukopenia	3
	Granulocytopenic Fever	2
#117 (50 mCi)	Thrombocytopenia	4
	Neutropenia	3
	Leukopenia	3
	Neutropenic Fever	2

*As reported by the investigator and on the regulatory document form

（2）米国第Ⅰ/Ⅱ相試験（試験番号 106-03）

本試験のパート 2 及び 3 に登録された 51 例全例が安全性解析対象集団とされた。試験期間中、有害事象は 51 例全例に 628 件（うち、Grade3 以上が 127 件）、副作用が 50/51 例（98.0%）に 384 件（うち、Grade3 以上が 107 件）発現した。

重篤な有害事象は9例17件発現し、重篤な副作用は2例3件（症例番号AP* 発熱性好中球減少、AQ* 貧血及び血小板減少（2回））に認められた。

（3）米国第Ⅲ相試験（試験番号106-04）

本試験に登録された143例（^{90}Y-イブリツモマブ　チウキセタン群73例、リツキシマブ群70例）が安全性解析対象集団とされた。試験期間中、有害事象は^{90}Y-イブリツモマブ　チウキセタン群72/73例（98.6%）、リツキシマブ群67/70例（95.7%）、副作用は^{90}Y-イブリツモマブ　チウキセタン群63/73例(86.3%)、リツキシマブ群62/70例（88.6%）に発現した。Grade3以上の有害事象は^{90}Y-イブリツモマブ　チウキセタン群23/73例（16.1%）、リツキシマブ群7/70例（10.0%）に発現した。また、重篤な有害事象は15例に認められた。

試験期間中に発現した発現頻度5%以上の有害事象及びGrade3以上の有害事象は下表のとおりであった。

発現頻度 5%以上の有害事象

	^{90}Y-イブリツモマブ チウキセタン（73 例）		リツキシマブ（70 例）	
	例数	%	例数	%
有害事象発現例数	**72**	**98.6**	**67**	**95.7**
全身障害及び投与局所様態	**61**	**83.6**	**56**	**80.0**
無力症	35	47.9	29	41.4
悪寒	17	23.3	20	28.6
疼痛	15	20.5	10	28.6
発熱	14	19.2	12	17.1
腹痛	14	19.2	9	12.9
咽喉刺激感	13	17.8	11	15.7
頭痛	11	15.1	16	22.9
潮紅	6	8.2	4	5.7
背部痛	6	8.2	10	14.3
感染	5	6.8	1	1.4
胸痛	5	6.8	3	4.3
心臓及び血管障害	**16**	**21.9**	**12**	**17.1**

＊：新薬承認情報提供時に置き換えた

低血圧	8	11.0	7	10.0
胃腸及び肝胆道系障害	**42**	**57.5**	**24**	**34.3**
悪心	31	42.5	13	18.6
嘔吐	14	19.2	5	7.1
食欲不振	8	11.0	2	2.9
下痢	7	9.6	6	8.6
便秘	5	6.8	5	7.1
消化不良	4	5.5	1	1.4
口内炎	4	5.5	0	0.0
血液及びリンパ系障害	**12**	**16.4**	**4**	**5.7**
斑状出血	7	9.6	0	0.0
代謝及び栄養障害	**24**	**32.9**	**18**	**25.7**
末梢性浮腫	9	12.3	2	2.9
血管浮腫	6	8.2	11	15.7
脱水	4	5.5	2	2.9
アルカリフォスファターゼ増加	4	5.5	1	1.4
血清 GOT 増加	4	5.5	1	1.4
筋骨格系及び結合組織障害	**19**	**26.0**	**15**	**21.4**
関節痛	9	12.3	5	7.1
筋痛	8	11.0	9	12.9
神経系及び精神障害	**26**	**35.6**	**17**	**24.3**
浮動性めまい	11	15.1	5	7.1
不安	7	9.6	3	4.3
不眠症	5	6.8	0	0
感覚鈍麻	3	4.1	4	5.7
呼吸器系障害	**37**	**50.7**	**21**	**30.0**
咳嗽増加	11	15.1	5	7.1
呼吸困難	11	15.1	5	7.1
感染	10	13.7	3	4.3
鼻炎	7	9.6	7	10.0
気管支痙攣	4	5.5	3	4.3
副鼻腔炎	4	5.5	0	0
皮膚及び皮下組織障害	**24**	**32.9**	**31**	**44.3**
発疹	9	12.3	10	14.3
そう痒症	8	11.0	12	17.1
発汗	2	2.7	6	8.6
寝汗	2	2.7	4	5.7
眼障害及び特殊感覚器障害	**6**	**8.2**	**12**	**17.1**
結膜炎	4	5.5	2	2.9
生殖系又は腎及び尿路障害	**13**	**17.8**	**5**	**7.1**
尿路感染	6	8.2	1	1.4

Grade3以上の有害事象

	^{90}Y-イブリツモマブ　チウキセタン（73 例）				リツキシマブ（70 例）			
	Grade				Grade			
	3	4	3+4		3	4	3+4	
	例数	例数	例数	%	例数	例数	例数	%
発現例数	**13**	**3**	**16**	**21.9**	**5**	**2**	**7**	**10.0**
全身障害及び投与局所様態	**5**	**1**	**6**	**8.2**	**2**	**1**	**3**	**4.3**
無力症	2	1	3	4.1	0	0	0	0
アレルギー反応	1	0	1	1.4	0	0	0	0
背部痛	0	0	0	0	2	1	3	4.3
疼痛	1	0	1	1.4	1	0	1	1.4
胸痛	1	0	1	1.4	0	0	0	0
腹痛	0	0	0	0	0	1	1	1.4
敗血症	1	0	1	1.4	0	0	0	0
心臓及び血管障害	**2**	**1**	**3**	**4.1**	**0**	**1**	**1**	**1.4**
動脈形成異常	1	0	1	1.4	0	0	0	0
低血圧	0	1	1	1.4	0	0	0	0
心筋虚血	1	0	1	1.4	0	0	0	0

心房細動	0	0	0	0	0	1	1	1.4
失神	0	0	0	0	1	0	1	1.4
胃腸及び肝胆道系障害	**1**	**1**	**2**	**2.7**	**0**	**1**	**1**	**1.4**
胆管炎	0	1	1	1.4	0	0	0	0
下痢	1	0	1	1.4	0	0	0	0
消化器癌	0	0	0	0	0	1	1	1.4
胃腸障害	0	0	0	0	1	0	1	1.4
血液及びリンパ系障害	**1**	**0**	**1**	**1.4**	**0**	**0**	**0**	**0**
挫傷発生の増加傾向	1	0	1	1.4	0	0	0	0
代謝及び栄養障害	**5**	**0**	**5**	**6.8**	**2**	**0**	**2**	**2.9**
脱水	2	0	2	2.7	2	0	2	2.9
ビリルビン血症	1	0	1	1.4	0	0	0	0
悪液質	1	0	1	1.4	0	0	0	0
末梢性浮腫	1	0	1	1.4	0	0	0	0
高血糖	1	0	1	1.4	0	0	0	0
LDH 増加	1	0	1	1.4	0	0	0	0
アルカリフォスファターゼ増加	1	0	1	1.4	0	0	0	0
血清 GOT 増加	1	0	1	1.4	0	0	0	0
血清 GPT 増加	1	0	1	1.4	0	0	0	0
筋骨格系及び結合組織障害	**1**	**0**	**1**	**1.4**	**0**	**0**	**0**	**0**
関節痛	1	0	1	1.4	0	0	0	0
筋痛	1	0	1	1.4	0	0	0	0
呼吸器系障害	**2**	**0**	**2**	**2.7**	**2**	**0**	**2**	**2.9**
低酸素症	1	0	1	1.4	2	0	2	2.9
感染	1	0	1	1.4	0	0	0	0
皮膚及び皮下組織障害	**1**	**0**	**1**	**1.4**	**1**	**0**	**1**	**1.4**
発疹	1	0	1	1.4	0	0	0	0
そう痒症	0	0	0	0	1	0	1	1.4
生殖系又は腎及び尿路障害	**3**	**0**	**3**	**4.1**	**0**	**0**	**0**	**0**
尿路感染	3	0	3	4.1	0	0	0	0

（4）米国第Ⅱ相試験（試験番号106-05）

本試験に登録された30例中、重篤な有害事象は7例11件に発現し、うち5例6件（下痢、斑状出血、血小板減少（2例3件）、発熱性好中球減少）は、^{90}Y-イブリツモマブ　チウキセタンとの因果関係が否定できないとされた。

（5）米国第Ⅲ相試験（試験番号106-06）

本試験に登録された57例全例が安全性評価対象集団とされ、試験期間中57例中56例（98.2%）に411件の有害事象が発現し、うち9例にGrade3以上の有害事象が認められた。また、副作用は47例（82.5%）に252件発現し、うち6例にGrade3以上の副作用が認められた。重篤な有害事象は8例（14.0%）に発現し、うち4事象（硬膜下血腫、深部静脈血栓症、蜂窩織炎、好中球減少）が副作用とされた。

試験期間中に発現した発現頻度20%以上の有害事象及びGrade3以上の有害事象は下表のとおりであった。

発現頻度20%以上の有害事象

事象名	例数（%）
有害事象発現例数	**56　（98.2）**
全身障害及び投与局所様態	**53　（93.0）**
無力症	37　（64.9）
悪寒	16　（28.1）
発熱	15　（26.3）
腹痛	12　（21.1）
胃腸及び肝胆道系障害	**33　（57.9）**
悪心	23　（40.4）

Grade3以上の有害事象

事象名	例数（%）
グレード3以上の有害事象発現例数	**9　（15.8）**
全身障害及び投与局所様態	**7　（12.3）**
無力症	2　（3.5）
腹痛	2　（3.5）
腫瘍痛	1　（1.8）
敗血症	1　（1.8）
アレルギー反応	1　（1.8）
発熱	1　（1.8）
疼痛	1　（1.8）
頭痛	1　（1.8）
頚部痛	1　（1.8）
心臓及び血管障害	**3　（5.3）**
低血圧	1　（1.8）
片頭痛	1　（1.8）
深部血栓性静脈炎	1　（1.8）
胃腸及び肝胆道系障害	**2　（3.5）**
便秘	1　（1.8）
肝不全	1　（1.8）
腸管閉塞	1　（1.8）
血液及びリンパ系障害	**2　（3.5）**
斑状出血	1　（1.8）
汎血球減少症	1　（1.8）
神経系及び精神障害	**2　（3.5）**
痙攣	1　（1.8）
脳症	1　（1.8）
硬膜下血腫	1　（1.8）
不眠症	1　（1.8）
呼吸器系障害	**1　（1.8）**
肺炎	1　（1.8）
呼吸障害	1　（1.8）
生殖系又は腎及び尿路障害	**1　（1.8）**
膣出血	1　（1.8）
腎不全	1　（1.8）

（6）米国compassionate useプログラム（試験番号106-98）

本試験に登録された535例のうち、CRFが確認できた514例が安全性解析対象集団とされ、試験期間中514例中394例（76.7%）に1856件の有害事象が発現し、うち122例（23.7%）でGrade 3以上の有害事象が発現した。副作用は326例（63.4%）に993件発現し、うちGrade 3以上の副作用は79例（15.4%）に発現した。

重篤な有害事象は94例（18.3%）に認められ、最も多く認められた事象は発熱（19例、3.7%）であった。

Ⅲ．資料適合性調査結果及び機構の判断

1）適合性書面調査結果に対する機構の判断

薬事法の規定に基づき承認申請書に添付すべき資料に対して書面による調査が実施され、その結果、一部の治験審査委員会において適切な外部委員が任命されていなかった事項が認められたものの、特に大きな GCP 違反は認められなかったことから、提出された資料に基づき審査を行うことについて支障はないものと機構は判断した。

2）GCP 実地調査結果に対する機構の判断

薬事法の規定に基づき承認申請書に添付すべき資料（CTD：5.3.3.2.1、5.3.5.2.1 及び 5.3.5.2.2）に対して GCP 実地調査が実施され、その結果、一部の医療機関において治験協力者に分担させる業務と分担させる者のリストが適正に作成されていなかった事項、治験期間中の説明文書の改訂に係る審議を迅速審査で審議していた事項等（以上、治験実施医療機関）、モニタリングに関する手順書に従って適切なモニタリングが実施されていなかった事項（以上、治験依頼者）が認められたものの、大きな問題は認められなかったことから、提出された資料に基づき審査を行うことについて支障はないものと機構は判断した。

Ⅳ．総合評価

以上の検討から、機構は本療法の有効性及び安全性は認められ、承認可能と判断しており、以下の点を中心に専門協議で議論を行い、それを踏まえて、効能・効果、用法・用量の設定について最終的に判断したい。

・ 本療法の有効性の判断について
・ 本療法の安全性について
・ 効能・効果の設定について
・ 用法・用量の設定について
・ 製造販売後の検討事項について

審査報告（2）

平成 19 年 10 月 9 日作成

Ⅰ．品目の概要

①［販　売　名］　ゼヴァリン　イットリウム（^{90}Y）静注用セット
　［一　般　名］　イブリツモマブ　チウキセタン（遺伝子組換え）
　　　　　　　　　塩化イットリウム（^{90}Y）
　［申　請　者］　日本シエーリング株式会社（現 バイエル薬品株式会社）
　［申請年月日］　平成 18 年 6 月 23 日

②［販　売　名］　ゼヴァリン　インジウム（^{111}In）静注用セット
　［一　般　名］　イブリツモマブ　チウキセタン（遺伝子組み換え）
　　　　　　　　　塩化インジウム（^{111}In）
　［申　請　者］　日本シエーリング株式会社（現 バイエル薬品株式会社）
　［申請年月日］　平成 18 年 6 月 23 日

③［販　売　名］　リツキサン注 10mg/mL
　［一　般　名］　リツキシマブ（遺伝子組換え）
　［申　請　者］　全薬工業株式会社
　［申請年月日］　平成 18 年 6 月 23 日

Ⅱ．審査内容

独立行政法人医薬品医療機器総合機構（以下、機構）は審査報告（1）をもとに、専門委員に意見を求めた。専門委員との協議の概要を下記に記す。

なお、本専門協議の専門委員からは、本申請品目について、平成 19 年 5 月 8 日付け「医薬品医療機器総合機構専門委員の利益相反問題への当面の対応について」1 及び 2（1）各項に該当しない旨の申し出がなされている。

1）有効性及び効能・効果について

今般の承認申請時に提出された臨床試験に関する資料は、国内第 I 相試験（303535 試験）、国内第Ⅱ相試験（305618 試験）及び海外臨床試験 5 試験であり、いずれの試験においても、既治療（再発又は難治性）の低悪性度 B 細胞性非ホジキンリンパ腫（低悪性度 B-NHL）及びマントル細胞リンパ腫（MCL）の患者が対象とされた。

機構は、低悪性度 B-NHL 及び MCL に対する二次治療以降の治療においては、確立した治療法が存在していないと理解している。したがって、機構は、国内第Ⅱ相試験において、82.5%（33/40 例、95%信頼区間：[67.2%, 92.7%]）の奏効割合が得られていることから、再発又は難治性の低悪性度 B-NHL 及び MCL に対する ^{90}Y-イブリツモマブ　チウキセタンの一定の有効性は示されると判断した。また、既治療の MCL については検討症例数が少ないものの、検討された 6 例（国内 3 例、海外 3 例）のうち国内症例の 1 例で奏効が得られており、既治療の MCL に対しても ^{90}Y-イブリツモマブ　チウキセタンの有効性は期待できると判断した。

また、機構は、低悪性度 B-NHL 及び MCL に対する一次治療としては、国内外ともに、

限局例を除き、リツキシマブ単剤又はリツキシマブと他の抗悪性腫瘍薬の併用が主に用いられており、現時点の治療状況では、リツキシマブ未治療例を対象とした海外第Ⅲ相試験（106-04 試験）から得られた結果は、限られた患者集団（リツキシマブの治療歴を有しない再発又は難治性の患者集団）での検討結果であると考える。したがって、機構は、106-04 試験から得られた結果は、^{90}Y-イブリツモマブ　チウキセタンの有効性を補完する結果ではあるものの、再発又は難治性の低悪性度 B-NHL 及び MCL に対して、^{90}Y-イブリツモマブ　チウキセタンとリツキシマブの臨床的な位置付け及び ^{90}Y-イブリツモマブ　チウキセタンのリツキシマブを上回る臨床的有用性が示されたとは判断できないと考えた。

以上のことから、機構は、^{90}Y-イブリツモマブ　チウキセタンの効能・効果を「CD20 陽性の再発又は難治性の下記疾患　低悪性度 B 細胞性非ホジキンリンパ腫、マントル細胞リンパ腫」とし、効能・効果に関連する使用上の注意において、「リツキシマブ（遺伝子組換え）（注：前投薬としての使用を除く）を含む治療施行後の患者を対象とすること」を注意喚起することが適切であると判断した。

専門協議において、機構の当該判断は専門委員より支持された。機構は効能・効果及び効能・効果に関連する使用上の注意の内容変更を申請者に指示し、申請者はこれを了承した。

また、^{111}In-及び ^{90}Y-イブリツモマブ　チウキセタンの対象となる「CD20 発現」の診断時期に関し、①初診時に CD20 陽性であったとしても、再発時に陰性化する場合もあり、^{111}In-及び ^{90}Y-イブリツモマブ　チウキセタン使用前に CD20 の発現を再検査することが望ましい旨を注意喚起する必要があるとの意見、②臨床経過から判断して再検査を実施する必要性が乏しい場合や、検体を採取することが出来ない部位に再発する場合を考慮すると、再検査を実施する旨を注意喚起することは好ましくないとの意見が出された。

機構は、申請者に対し、初回診断時の CD20 抗原の検査結果に基づいて ^{111}In-及び ^{90}Y-イブリツモマブ　チウキセタンの使用の適否を判断することが可能と考えているのか、又は再発と診断された時点で検査を実施し、^{111}In-及び ^{90}Y-イブリツモマブ　チウキセタン投与にあたり、CD20 陽性例であることを（再）確認する必要があると考えているのかについて尋ねた。

申請者は、^{111}In-及び ^{90}Y-イブリツモマブ　チウキセタン投与にあたり、CD20 陽性例であることを（再）確認することは必須ではなく、個別の患者に応じて判断されることを想定している旨を回答し、また、国内第Ⅱ相試験（305618 試験）では、臨床経過から判断して、初回診断（治療）時の CD20 発現の診断に基づき登録することも可能としていたと回答した。

機構は、再発時には、組織学的進展を示すこともあり、リンパ節生検を実施することが必要とされている（In; Cancer Principles & Practice of Oncology, 7th edt）ことからも、再発部位での検体採取が可能な場合（例：骨髄や体表リンパ節での再発）は、^{90}Y-イブリツモマブ　チウキセタンの使用にあたって、CD20 の発現を検討することが望ましいと考える。しかし、体深部での再発例等、必ずしも生検が容易でない状況も想定されることから、初発時に CD20 陽性であることが確認されているのであれば、再発時の確認を必須事項とする必要はないと考え、申請者の回答を了承した。機構は、イブリツモマブ　チウキセタンの使用は造血器悪性腫瘍の診断及び治療の知識・経験を有する医師に限定されるものであり、効能・効果に「CD20 陽性」であることを記載することによって、CD20 発現の確認については適切な判断が医療現場でなされるものと考え、特段の注意喚起を行う必要はない

と判断した。

また、機構は ^{11}In-イブリツモマブ　チウキセタンの効能・効果及びリツキシマブの効能・効果については、その使用目的が明確となるよう、各々「イブリツモマブ　チウキセタンの集積部位の確認」、「インジウム（^{111}In）イブリツモマブ　チウキセタン（遺伝子組換え）注射液及びイットリウム（^{90}Y）イブリツモマブ　チウキセタン（遺伝子組換え）注射液投与の前投与」とすることが適切と判断し、この機構の判断は専門委員より支持された。また、機構は、^{11}In-イブリツモマブ　チウキセタンの効能・効果に関連する使用上の注意において、腫瘍に対する有効性を期待するものではない旨を注意喚起する必要があると判断し、この機構の判断についても専門委員より支持された。

機構は、効能・効果及び効能・効果に関連する使用上の注意の内容変更を申請者に指示し、申請者はこれを了承した。

2）安全性について

機構は、^{111}In-及び ^{90}Y-イブリツモマブ　チウキセタン投与時の安全性上の主な問題点は血液毒性であるが、造血器悪性腫瘍の治療を専門とする医師が慎重に使用するのであれば対応可能な範囲の毒性であると判断した。また、二次性悪性腫瘍発現のリスク及び B 細胞数減少の遷延化に伴う感染症の発現リスクについては、添付文書等での情報提供及び注意喚起により対応可能と判断した。

専門協議において、これらの機構の判断は支持された。また、専門委員より、①^{111}In-及び ^{90}Y-イブリツモマブ　チウキセタンの前投与としてのリツキシマブが投与されるため、リツキシマブにアナフィラキシー等の過敏症を呈した患者も禁忌として、十分な注意喚起を行うべきであるとの意見、②^{111}In-及び ^{90}Y-イブリツモマブ　チウキセタンの投与に際しては、放射線管理上の問題がなければ、必ずしも入院管理は必要ないものの、日本人での安全性に関する情報は限定的であるため、慎重なモニタリングが必要であるとの意見、③^{111}In-イブリツモマブ　チウキセタンにてシンチグラム評価を実施した場合であっても、血液毒性を含め重篤な有害事象が起こり得ることを注意喚起する必要があるとの意見が出された。なお、ヒト抗マウス抗体／ヒト抗キメラ抗体（HAMA/HACA）、及び投与前血小板数が 100,000/mm^3 未満の患者における安全性の問題点については、別途記載する。

機構は、ゼヴァリン　イットリウム（^{90}Y）静注用セット及びゼヴァリン　インジウム（^{111}In）静注用セットの添付文書では、「リツキシマブに対する重篤な過敏症の既往歴のある患者」についても禁忌とする旨を明確にするよう申請者に指示し、申請者はこれを了承した。

加えて、機構は、^{111}In-及び ^{90}Y-イブリツモマブ　チウキセタン投与は造血器悪性腫瘍及び放射線治療を専門とする医師が、各添付文書を熟読して慎重に使用する必要がある旨を、警告欄に記載し、また、^{111}In-イブリツモマブ　チウキセタンにてシンチグラム評価を実施した場合であっても、血液毒性を含め重篤な有害事象が起こり得ることを ^{90}Y-イブリツモマブ　チウキセタンの添付文書において注意喚起するよう申請者に指示し、申請者は了承した。

3）ヒト抗マウス抗体（HAMA）/ヒト抗キメラ抗体（HACA）の測定について

機構は、審査報告（1）作成後に以下の検討を行った。

欧米の添付文書では、マウス由来タンパク質製剤の投与歴がある患者においては、^{111}In-

及び ^{90}Y-イブリツモマブ　チウキセタンの投与前に HAMA のスクリーニング検査の実施を推奨する旨の記載があり、HAMA 陽性例ではマウス抗体（イブリツモマブ　チウキセタンを含む）の使用時にはアレルギー反応が重篤化する可能性があることを注意喚起している。

機構は、国内治療環境を想定した場合、①イブリツモマブ　チウキセタンの投与対象が再発又は難治性の低悪性度 B-NHL 及び MCL の患者であり、一次治療としてマウス－ヒトキメラ型抗体であるリツキシマブが投与されている場合が多いこと、②低悪性度 B-NHL 及び MCL に対する二次治療以降の治療は確立した治療法が存在せず、イブリツモマブ　チウキセタンの再投与は推奨されないことから、^{90}Y-イブリツモマブ　チウキセタン投与後に再発した患者に対して再度リツキシマブが投与される場合が想定されることから国内においても欧米と同様の注意喚起の必要性を検討した。

機構は、欧米での当該注意喚起が行われた経緯、及び国内において同様の注意喚起を行う必要がないと判断した理由について申請者に尋ねた。

申請者は、以下のように回答した。

欧米では、添付文書で注意喚起されている内容について具体的な報告等はないものの、理論的に、HAMA 陽性例ではマウス由来タンパク質の投与時に過敏症反応が発現する潜在的なリスクが否定できないと考え、記載がなされたものである。また、欧州の添付文書には、^{111}In-及び ^{90}Y-イブリツモマブ　チウキセタン投与後に、さらにマウス由来タンパク質製剤を投与する場合には HAMA 検査を実施すべきであることも記載されているが、この点についても理論的なリスクが否定できないことから記載されたものである。

^{111}In-及び ^{90}Y-イブリツモマブ　チウキセタン投与前の HAMA の存在が過敏症反応の発現に関連する可能性が理論的には考えられるものの、①^{111}In-及び ^{90}Y-イブリツモマブ　チウキセタン投与前に HAMA が検出された症例において、HAMA の ^{111}In-及び ^{90}Y-イブリツモマブ　チウキセタンの有効性及び安全性への影響は認められていないこと、②HAMA の抗体価と安全性との関連は明確ではないことから、^{111}In-及び ^{90}Y-イブリツモマブ　チウキセタン投与にあたり、HAMA の抗体価の事前確認を必須とする特別な理由はないと考える。また、HAMA の出現頻度は低いことや、国内ではバリデートされた検査方法（商業用で可能な検査）は確立されたものがないことからも、欧米と同様の注意喚起は必要ないと考える。

機構は、以上の回答及び現時点までに集積した国内外の情報を踏まえると（審査報告（1）「4.3 臨床試験に関する資料＜機構における審査の概略＞ 3)（2）HAMA/HACA について」の項参照）、現時点では、^{90}Y-イブリツモマブ　チウキセタンの有効性や有害事象発現と HAMA/HACA との関連を示唆する明確なデータはなく、同様に、^{111}In-及び ^{90}Y-イブリツモマブ　チウキセタン投与後の HAMA/HACA 測定検査で当該抗体が検出されたとしても、再発後に投与が想定されるリツキシマブの有効性や有害事象発現との関連を示唆する明確なデータはないと考えられるため、イブリツモマブ　チウキセタン投与前の HAMA/HACA のスクリーニング検査の実施は必須ではないと判断した。

専門協議において、機構の当該判断は支持された（製造販売後の検討事項については「6. 製造販売後の検討事項について」の項で記載する。）。

4）用法・用量について

（1）^{90}Y-イブリツモマブ　チウキセタンの用法・用量について

機構は、審査報告（1）作成段階において、国内の申請用法・用量が、国内第Ⅱ相試験で検討された用法・用量と異なり、投与前血小板数が 150,000/mm^3 以上では 15MBq/kg、100,000/mm^3 以上 150,000/mm^3 未満では 11MBq/kg と設定され、最大投与量は 1200MBq とされていた理由を申請者に照会中であった。

申請者は以下の旨を回答した。

国内臨床試験で検討された ^{90}Y-イブリツモマブ　チウキセタンの用量は、0.3mCi/kg 及び 0.4mCi/kg であり、現在の国際単位系（SI 単位）に換算（1mCi＝37MBq）すると、それぞれ 11.1MBq/kg 及び 14.8MBq/kg となる。

本邦での製造販売承認申請に際して、用法・用量について、いずれの単位にて表示するかを検討した結果、本邦の臨床現場においても SI 単位が既に普及していたことから、SI 単位のみの表示とした。また、SI 単位での表示用量については、Company Core Data Sheet（CCDS）及び欧州添付文書を参照し、臨床現場での実際の投与量の計算を簡便にする方が計算ミスによる過誤を防止できると判断し、11MBq/kg 及び 15MBq/kg と設定した。これらの用量は、いずれも国内臨床試験の治験実施計画書に記載した SI 単位での用量の±1.5%以内であり、^{90}Y-イブリツモマブ　チウキセタンの有効性及び安全性に対する影響はないと考える。欧州では、当該用量（機構注：血小板数 150000/mm^3 以上の患者： 15MBq/kg（最大 1200MBq）、血小板数 150000/mm^3 未満 100000/mm^3 以上の患者：11MBq/kg（最大 1200MBq））で 2004 年より使用されているが、特段の問題は報告されていない。

最大投与量については、十分な安全性を考慮して、本邦での臨床試験の設定と同じく 1184MBq を超えるべきでないと考えているが、^{90}Y-イブリツモマブ　チウキセタンの CCDS 及び欧州添付文書を参考に、臨床現場での投与過誤を防止することを考慮して、1200MBq と設定した。

機構は、国内臨床試験では、^{90}Y-イブリツモマブ　チウキセタン 11.1 及び 14.8MBq/kg 投与時の検討しか行われておらず、0.1～0.2MBq/kg の投与量の差異が有効性及び安全性に及ぼす影響は不明であるため、申請者の回答は受け入れられず、国内第Ⅱ相試験で検討された用法・用量（投与前血小板数 150,000/mm^3 以上：14.8MB/kg、投与前血小板数 100,000/mm^3 以上 150,000/mm^3 未満：11.1MBq/kg）を設定することが適切であると判断した。

この機構の判断は概ね支持されたが、専門協議において、①血小板数が 100,000/mm^3 以下の患者での ^{90}Y-イブリツモマブ　チウキセタンの使用を推奨しないことに異論はないが、血小板数が 100,000/mm^3 を僅かに下回る場合等、当該検査値による判断のみで投与の可否を判断するのは妥当ではなく、僅かに下回る場合の投与の可否は患者の状態により判断していく必要があるとの意見、②血小板数が 100,000/mm^3 未満の患者での使用が検討されていないために当該患者での用量は不明であり、投与を推奨することができないことを情報提供する必要がある、との意見が出された。

機構は、血小板数が 100,000/mm^3 未満の症例におけるイブリツモマブ　チウキセタンの使用は、臨床試験での有効性及び安全性の情報が得られていないことから、現時点では 100,000/mm^3 未満の症例でのリスクとベネフィットの比較考量が不可能であり、禁忌とする情報はないものの、当該症例に対しては他の治療法を検討することが妥当と判断している。しかし、専門委員の指摘のとおり、医療現場において、血小板数が 100,000/mm^3 を僅かに下回る場合のイブリツモマブ　チウキセタンの投与の可否は、患者の状態により慎重に判断される必要があると考える。

したがって、機構は、^{90}Y-イブリツモマブ　チウキセタンの添付文書の用法・用量を、「通常、成人には、リツキシマブ（遺伝子組換え）を点滴静注後、速やかに、イットリウム（^{90}Y）

イブリツモマブ　チウキセタン（遺伝子組換え）として 14.8MBq/kg（最大 1184MBq）を 10 分間かけて 1 回静脈内投与する。また、患者の状態に応じて 11.1MBq/kg に減量する。」と設定し、用法・用量に関連する使用上の注意の項において、「投与前血小板数が 100,000/mm^3 以上 150,000/mm^3 未満の患者には、イットリウム（^{90}Y）イブリツモマブ　チウキセタン（遺伝子組換え）注射液の投与量は 11.1MBq/kg に減量すること。」及び「血小板数が 100,000/mm^3 未満の患者には、イットリウム（^{90}Y）イブリツモマブ　チウキセタン注射液を投与した経験はなく、有効性及び安全性は確立していない」旨の注意喚起を行うよう申請者に指示した。

申請者はこれを了承した。

なお、機構は、投与用薬剤の調製法についても ^{111}In-イブリツモマブ　チウキセタンの用法・用量の項に記載するよう指示を行い、申請者はこれを了承した。

（2）^{111}In-イブリツモマブ　チウキセタン及びリツキシマブの用法・用量について

^{111}In-イブリツモマブ　チウキセタン及びリツキシマブの用法・用量について、国内第Ⅱ相試験の設定と同じ用法・用量とすることが妥当であるとした機構の判断は、専門委員より支持された。しかし、現時点で得られた試験成績よりリツキシマブを 250mg/m^2 とする根拠は明確ではないが、実施された臨床試験において検討された用量であり、設定することはやむを得ないと考えるが、前投与するリツキシマブの投与量に関しては、検討や考察が不足であり、情報が限定的であるとの意見が出された。

機構は、審査報告（1）作成後に、本邦における ^{111}In-イブリツモマブ　チウキセタンの申請用量（130MBq）が米国における承認用量（185MBq）と異なる理由について照会しており、申請者は、以下のように回答した。

国内臨床試験は、日本人との体表面積及び体重の違いを考慮して減量の可能性があることを勘案し、129.5～185MBq／個体（3.5～5mCi/個体）の設定で実施された。その結果、^{111}In-イブリツモマブ　チウキセタン 129.5MBq/個体（3.5mCi/個体）の投与により得られたシンチグラムは ^{90}Y-イブリツモマブ　チウキセタン投与の適切性を読影判定するために十分であることが示されたためである。

機構は、^{111}In-イブリツモマブ　チウキセタンの用量設定根拠は提出された臨床試験成績からは十分、明らかではないが、臨床試験での設定に準じ、「通常、成人には、リツキシマブ（遺伝子組換え）を点滴静注後、速やかに、インジウム（^{111}In）イブリツモマブ　チウキセタン（遺伝子組換え）として 1 回 130MBq を、静脈内に 10 分間かけて投与する。」の内容を設定するよう申請者に指示した。また、投与用薬剤の調製法についても ^{111}In-イブリツモマブ　チウキセタンの用法・用量の項に記載するよう指示を行った。

申請者はこれを了承した。

5）^{111}In-イブリツモマブ　チウキセタン投与による体内分布の評価について

本邦の申請用法・用量において、^{90}Y-イブリツモマブ　チウキセタンの投与に先立ち、^{90}Y-イブリツモマブ　チウキセタンの集積状況から安全性予測を目的として ^{111}In-イブリツモマブ　チウキセタンの体内分布を評価する方法が設定されている。この点について、米国では ^{111}In-イブリツモマブ　チウキセタン投与後のシンチグラムの読影による評価が必須とされているものの、欧州では当該内容が必須とされていない。

機構は、国内第 I 相試験において、日本人 10 例での読影評価が実施され、10 例中 1 例（症例番号AA*）に「異常な生体内分布」が認められ、当該症例では、^{90}Y-イブリツモ

＊：新薬承認情報提供時に置き換えた

マブ　チウキセタン 14.8MBq/kg が投与後に、遷延する重篤な血液毒性（Grade 4 の発熱性好中球減少症）と感染症（Grade 3 の敗血症性ショック）を発現したことから、^{111}In-イブリツモマブ　チウキセタンの投与による、^{90}Y-イブリツモマブ　チウキセタン投与の適切性の確認は、少なくともシンチグラムの読影による評価以上に有用な評価方法が開発されるまでは、患者の安全性の確保のために読影評価は必要であると判断した。

専門協議において、機構の判断は支持された。

また、専門委員より、シンチグラムの読影評価は有用であると考えられるものの、臨床試験実施時よりも、より多数の専門医が使用する段階での製造販売後には医師間及び医師内の読影の不一致が想定されるため、判定基準の再検討を視野に入れて、読影結果が医師間及び医師内で不一致が起こる原因を究明し、改善していく努力が極めて重要であるとの意見が出された。

この点について、申請者は、特定使用成績調査として、製造販売後の 40 例集積時点又は販売開始後 2 年間のいずれか速い時期を目処に、核医学の専門家からなる読影判定委員会を設置して、特定使用成績調査実施医療機関で登録された全ての症例のシンチグラム画像について中央判定を行い、各委員及び調査実施医療機関の判定に大きな差異が認められた場合には、その原因を特定し読影判定基準の必要な改訂をすると説明しており、機構は、当該検討を適切に実施し、検討結果については速やかに公開し情報提供するよう、申請者に指示した。

また、専門委員より、^{111}In-イブリツモマブ　チウキセタン投与前又は投与後の核医学検査（悪性リンパ腫の病期決定に用いられる FDG-PET やガリウムシンチグラフィ）が読影に与える影響と注意喚起の必要性については、医療現場において必要な情報であるとの意見が出された。機構は、当該内容について申請者に尋ねた結果、申請者は、以下のように回答した。

^{111}In-イブリツモマブ チウキセタンの投与前後の 2 週間程度は他の核医学診断の実施を避けることが望ましいと考えるものの、使用する核種、診断目的、検査条件及び医療上の必要性を考慮し、状況に応じて個別に判断すべきであり、一定の検査間隔にて注意喚起することは適当ではない。

機構は、申請者の回答を概ね了承するものの、核医学検査の実施状況に関する情報は製造販売後に情報収集し、読影判定基準の見直し作業と併せて検討すべきと考える。

6）製造販売後の検討事項について

申請者は、製造販売後には投与された全例を対象に調査を実施し、当該重点調査項目として、血液毒性、感染症及び二次性悪性腫瘍についての情報収集を行うこととしている。また、目標症例数を 400 例とし、^{111}In-及び ^{90}Y-イブリツモマブ　チウキセタンの投与対象となる患者及び ^{111}In-及び ^{90}Y-イブリツモマブ　チウキセタンの使用可能な施設数が限られることから 1 年で 50～250 人程度の登録が可能と推測し、登録期間を 5 年間と設定する計画であるとしている。

機構は、申請者の提示した内容に加えて、^{111}In-イブリツモマブ　チウキセタンのシンチグラム撮影における読影判定基準の見直し作業と、患者背景因子（病理組織型、前治療歴等）と有効性の関係について考察を行う必要もあると考えた。また、^{111}In-及び ^{90}Y-イブリツモマブ　チウキセタン投与前の治療歴及び投与後の治療歴についても情報収集し、マウス抗体又はキメラ抗体の薬剤の投与歴と重篤なアレルギー反応（アナフィラキシー反応等）

の発現頻度については、考察し、HAMA/HACA についての更なる調査や臨床試験の実施の必要性を検討していくことが妥当と判断した。
専門協議において、機構の判断は支持された。専門委員から、①HAMA/HACAの発現頻度が国内でも情報収集されることが望ましいとの意見、②^{90}Y-イブリツモマブ　チウキセタンの再投与のデータは得られておらず推奨されないが、完全寛解維持後長期間を経て再発した症例等では再投与される場合も考えられるため、^{111}In-及び^{90}Y-イブリツモマブ　チウキセタン投与後のHAMAの出現頻度や、^{111}In-及び^{90}Y-イブリツモマブ　チウキセタン投与後のHAMA出現例に^{111}In-及び^{90}Y-イブリツモマブ　チウキセタン再投与を実施した場合の有効性や安全性について考察可能なデータを収集することは有意義であるとの意見、③治療前の骨髄像、FDG-PETやCT/MR像から推定される腫瘍量・腫瘍の分布と有効性や安全性との関連性についても検討が必要であるとの意見、④日本人における使用実態として、入院・外来の情報を収集することも必要であるとの意見も出された。
機構は、HAMA/HACA についての製造販売後の検討の必要性の有無について申請者に見解を求めた。
申請者は、現時点では、製造販売後に前投与としてのリツキシマブの投与前及び^{90}Y-イブリツモマブ　チウキセタン注射液投与後のHAMA/HACAの測定を臨床試験として直ちに実施する必要性はないと考えるが、製造販売後調査において^{111}In-及び^{90}Y-イブリツモマブ　チウキセタン静注時に重症な過敏症反応が予期されない頻度で認められた場合や、過敏反応の発現が^{111}In-及び^{90}Y-イブリツモマブ　チウキセタン投与例で高い傾向にある等の研究報告等が行われた場合には、HAMA/HACA測定を検査項目に含めた臨床試験等の実施についての必要性を再検討する。
機構は、申請者の回答を了承した。
機構は、患者又は医師が、HAMA/HACA測定を希望した場合の対応について尋ねた。
申請者は、患者に安全性上の問題等が認められ、医療機関よりHAMA/HACA測定を依頼された場合には、申請者が[redacted]に検体回収及び測定の依頼を行う予定であることを回答した。
機構は、製造販売後直ちに HAMA/HACA に係る臨床試験を実施する必要はないと考えるが、医療機関からの依頼があり測定がなされた場合には、HAMA／HACA に関する当該結果を収集できるよう、製造販売後の調査項目として明確に設定し、情報収集を行う必要があると考える。また、国内での製造販売後の重篤な過敏症反応の発現状況がある場合の考察に必要な情報として、患者背景因子（治療歴等）の情報を収集する必要があると考える。

さらに、機構は、5年間で400例の登録を目標とする申請者の全例調査の計画については、症例の組入れ状況にも影響されるが、製造販売後1年間を目処として適切に情報を取りまとめ、調査内容の見直し、更なる調査項目の設定や臨床試験の実施を含め、必要な対応事項を遅滞なく行うことが重要であると考える。

7）申請資料等について

^{111}In-及び ^{90}Y-イブリツモマブ　チウキセタンは、厚生労働大臣が設置する「未承認薬使用問題検討会議」（第 6 回 2005 年 10 月開催）で取り上げられ、希少疾病用医薬品の取扱い規定に基づき優先的に承認審査が進められた。しかし、承認申請後の 2007 年[redacted]月に塩化インジウム（^{111}In）の海外製造業者では無菌性保証についてパラメトリックリリースを行う

上でのバリデーションが実施中であるため GMP 査察に早急に対応できない旨の連絡が申請者よりなされ、さらに、当該内容に関し、機構からの照会に対して申請者より速やかな回答が得られなかったことは、本品目の迅速な承認審査に多大な影響を及ぼした。今後、申請者は海外製造業者等との連絡を密接にとり、本品目の品質や安全性に係る情報等を迅速に把握し得る体制を速やかに構築すべきと考える。

Ⅲ．総合評価

^{90}Y-イブリツモマブ　チウキセタンは、イブリツモマブ　チウキセタンが CD20 抗原を発現する細胞・組織に集積し、イブリツモマブ　チウキセタンと錯体形成した ^{90}Y から放出される β 線により腫瘍の増殖を抑制すると考えられている抗悪性腫瘍剤である。CD20 陽性細胞に対する抗体としては既にリツキシマブが承認されており、また、β 線による腫瘍細胞の増殖抑制については周知であることから、当該抗悪性腫瘍剤の有効性の発現機構については、新規性に乏しいと考える。機構は、提出された申請内容について、添付文書による注意喚起及び適正使用に関する情報提供が製造販売後に適切に実施され、また、リツキシマブの前投与を含む ^{111}In-及び ^{90}Y-イブリツモマブ　チウキセタンの使用にあたっては、緊急時に十分対応できる医療施設において、造血器悪性腫瘍の治療及び放射線治療に対して、十分な知識・経験を持つ医師のもとでリツキシマブの前投与を含む ^{111}In-及び ^{90}Y-イブリツモマブ　チウキセタンの使用が適切と判断される症例に対し適正使用が遵守されるのであれば、以下の承認条件を付した上で、下記の効能・効果及び用法・用量のもとで承認して差し支えないと判断した。ゼヴァリン　イットリウム（^{111}In）静注用セット及びゼヴァリン　イットリウム（^{90}Y）静注用セットは希少疾病用医薬品に指定された新有効成分含有医薬品であることから、再審査期間を各々10 年とすることが適当であり、イブリツモマブ　チウキセタン及び塩化イットリウム（^{90}Y）並びにこれらを含有する製剤は劇薬に該当すると判断し、塩化インジウム（^{111}In）及びこれを含む製剤は毒薬又は劇薬に該当しないと判断する。また、イブリツモマブ　チウキセタンは生物由来製品に該当すると判断したことから、各々の品目は生物由来製品に該当すると判断する。なお、リツキシマブの再審査期間は平成 23 年 6 月 19 日まで（残余期間）とする。

①［販売名］

ゼヴァリン　イットリウム（^{90}Y）静注用セット

［一般名］

イブリツモマブ　チウキセタン（遺伝子組換え）

塩化イットリウム（^{90}Y）

［効能・効果］

CD20 陽性の再発又は難治性の下記疾患　低悪性度 B 細胞性非ホジキンリンパ腫、マントル細胞リンパ腫

［用法・用量］

本セットの注射液調製用無菌バイアルに適量の注射液調製用酢酸ナトリウム溶液と塩化イットリウム（^{90}Y）溶液1500MBqを入れ、これにイブリツモマブ　チウキセタン溶液1.3mLを加えて混和し、適量の注射液調製用緩衝液を加えてイットリウム（^{90}Y）

イブリツモマブ　チウキセタン（遺伝子組換え）注射液とする。

通常、成人には、リツキシマブ（遺伝子組換え）を点滴静注後、速やかに、イットリウム（^{90}Y）イブリツモマブ　チウキセタン（遺伝子組換え）として14.8MBq/kg（最大1184MBq）を10分間かけて静脈内投与する。また、患者の状態に応じて11.1MBq/kgに減量する。

なお、イットリウム（^{90}Y）イブリツモマブ　チウキセタン（遺伝子組換え）注射液の投与に先立ち、イブリツモマブ チウキセタン（遺伝子組換え）の集積部位の確認を行い、異常な生体内分布の有無を確認すること。

［承認条件］
国内での治験症例が極めて限られていることから、製造販売後、一定数の症例に係るデータが集積されるまでの間は、全症例を対象に使用成績調査を実施することにより、イットリウム（^{90}Y）イブリツモマブ　チウキセタン（遺伝子組換え）使用患者の背景情報を把握するとともに、イットリウム（^{90}Y）イブリツモマブ　チウキセタン（遺伝子組換え）の安全性及び有効性に関するデータを早期に収集し、イットリウム（^{90}Y）イブリツモマブ　チウキセタン（遺伝子組換え）の適正使用に必要な措置を講じること。

［指示事項］
特定使用成績調査から得られたデータを基に、読影判定基準の改訂の必要性について検討し、当該検討結果を速やかに公開すること。

［警　　告］
(1) 本品目の使用においては、緊急時に十分に対応できる医療施設において、造血器悪性腫瘍の治療及び放射線治療に対して、十分な知識･経験を持つ医師のもとで、本セットの使用が適切と判断される症例のみに行うこと。また、治療開始に先立ち、患者又はその家族に有効性及び危険性を十分に説明し、同意を得てから投与を開始すること。
(2) イットリウム（^{90}Y）イブリツモマブ　チウキセタン（遺伝子組換え）注射液の投与に先立ち、ゼヴァリン　インジウム（^{111}In）静注用セットを用いてイブリツモマブ チウキセタン（遺伝子組換え）の集積部位の確認を行い、異常な生体内分布が認められた患者には本セットを用いた治療は行わないこと。
(3) リツキサン注 10mg/mL 及びゼヴァリン インジウム（^{111}In）静注用セットの添付文書についても熟読すること。

なお、本剤使用にあたっては、添付文書を熟読のこと。

②［販売名］
ゼヴァリン　インジウム（^{111}In）静注用セット

［一般名］
イブリツモマブ　チウキセタン（遺伝子組換え）

塩化インジウム（^{111}In）

［効能・効果］
イブリツモマブ　チウキセタン（遺伝子組換え）の集積部位の確認

［用法・用量］
本セットの注射液調製用無菌バイアルに適量の注射液調製用酢酸ナトリウム溶液と塩化インジウム（^{111}In）溶液145MBqを入れ、これにイブリツモマブ チウキセタン溶液1.0mLを加えて混和し、適量の注射液調製用緩衝液を加えてインジウム（^{111}In）イブリツモマブ　チウキセタン（遺伝子組換え）注射液とする。

通常、成人には、リツキシマブ（遺伝子組換え）を点滴静注後、速やかに、インジウム（^{111}In）イブリツモマブ　チウキセタン（遺伝子組換え）として130MBqを、静脈内に10分間かけて投与する。

［承認条件］
国内での治験症例が極めて限られていることから、製造販売後、一定数の症例に係るデータが集積されるまでの間は、全症例を対象に使用成績調査を実施することにより、インジウム（^{111}In）イブリツモマブ　チウキセタン（遺伝子組換え）使用患者の背景情報を把握するとともに、インジウム（^{111}In）イブリツモマブ　チウキセタン（遺伝子組換え）の安全性及び有効性に関するデータを早期に収集し、インジウム（^{111}In）イブリツモマブ　チウキセタン（遺伝子組換え）の適正使用に必要な措置を講じること。

［指示事項］
特定使用成績調査から得られたデータを基に、読影判定基準の改訂の必要性について検討し、当該検討結果を速やかに公開すること。

［警　　告］
(1) 本品目の使用においては、緊急時に十分に対応できる医療施設において、造血器悪性腫瘍の治療及び放射線治療に対して、十分な知識・経験を持つ医師のもとで、本セットの使用が適切と判断される症例のみに行うこと。また、投与開始に先立ち、患者又はその家族に本セットを使用する意義及び危険性を十分に説明し、同意を得てから投与を開始すること。
(2) リツキサン注 10mg/mL 及びゼヴァリン イットリウム（^{90}Y）静注用セットの添付文書についても熟読すること。

なお、本剤使用にあたっては、添付文書を熟読のこと。

③［販売名］
リツキサン注 10mg/mL

［一般名］
リツキシマブ（遺伝子組換え）

［効能・効果］（下線部今回追加）
1. CD20 陽性の B 細胞性非ホジキンリンパ腫
2. インジウム（^{111}In）イブリツモマブ　チウキセタン（遺伝子組換え）注射液及びイットリウム（^{90}Y）イブリツモマブ　チウキセタン（遺伝子組換え）注射液投与の前投与

［用法・用量］（下線部今回追加）
1. ＜CD20 陽性の B 細胞性非ホジキンリンパ腫に用いる場合＞
通常成人には、リツキシマブ（遺伝子組み換え）として 1 回量 375mg/m^2 を 1 週間間隔で点滴静注する。最大投与回数は 8 回とする。
＜インジウム（^{111}In）イブリツモマブ　チウキセタン（遺伝子組換え）注射液及びイットリウム（^{90}Y）イブリツモマブ　チウキセタン（遺伝子組換え）注射液の前投与に用いる場合＞
通常成人には、リツキシマブ（遺伝子組換え）として 250mg/m^2 を 1 回、点滴静注する。
2. 本剤は用時生理食塩液又は5%ブドウ糖注射液にて10倍に希釈調製し使用する。

［警　　告］（下線部今回追加）
1. 本剤は、緊急時に十分に対応できる医療施設において、造血器悪性腫瘍の治療に対して、十分な知識・経験を持つ医師のもとで、本剤の使用が適切と判断される症例のみに行うこと。また、治療開始に先立ち、患者又はその家族に有効性及び危険性を十分に説明し、同意を得てから投与を開始すること。
2. 本剤の投与開始後 30 分～2 時間よりあらわれる infusion reaction のうちアナフィラキシー様症状、肺障害、心障害等の重篤な副作用（低酸素血症、肺浸潤、急性呼吸促迫症候群、心筋梗塞、心室細動、心原性ショック等）により、死亡に至った例が報告されている。これらの死亡例の多くは初回投与後 24 時間以内にみられている。また、本剤を再投与した時の初回投与後にも、これらの副作用があらわれるおそれがある。本剤投与中はバイタルサイン（血圧、脈拍、呼吸数等）のモニタリングや自他覚症状の観察を行うとともに、投与後も患者の状態を十分観察すること。特に以下の患者については発現頻度が高く、かつ重篤化しやすいので注意すること（「重要な基本的注意」、「重大な副作用」の項参照）。
（1）血液中に大量の腫瘍細胞がある（25,000/μL 以上）など腫瘍量の多い患者
（2）脾腫を伴う患者
（3）心機能、肺機能障害を有する患者
3. 腫瘍量の急激な減少に伴い、腎不全、高カリウム血症、低カルシウム血症、高尿酸血症、高 Al_P 血症等の腫瘍崩壊症候群（tumor lysis syndrome）があらわれ、本症候群に起因した急性腎不全による死亡例及び透析が必要となった患者が報告されている。血液中に大量の腫瘍細胞がある患者において、初回投与後 12～24 時間以内に高頻度に認められることから、急激に腫瘍量が減少した患者では、血清中電解質濃度及び腎機能検査を行うなど、患者の状態を十分観察すること。また、本剤を再投与した時の初回投与後にも、これらの副作用があらわれるおそれがある（「重大な副作用」の項参照）。

4. B 型肝炎ウイルスキャリアの患者で、本剤の治療期間中又は治療終了後に、劇症肝炎又は肝炎の増悪、肝不全による死亡例が報告されている（「重要な基本的注意」、「重大な副作用」の項参照）。
5. 皮膚粘膜眼症候群（Stevens-Johnson 症候群）、中毒性表皮壊死症（Lyell 症候群）等の皮膚粘膜症状があらわれ、死亡に至った例が報告されている（「重大な副作用」の項参照）。
6. ゼヴァリン イットリウム（^{90}Y）静注用セット及びゼヴァリン インジウム（^{111}In）静注用セットの前投薬として本剤を用いる場合には、ゼヴァリン イットリウム（^{90}Y）静注用セット及びゼヴァリン インジウム（^{111}In）静注用セットの添付文書についても熟読すること。

Ⅳ. 審査報告（1）の追記

審査報告（1）の作成時点で申請者に照会中であった事項等について以下に記載する。

2. 品質に関する資料

＜提出された資料の概略＞　注射液調製用酢酸ナトリウム溶液

（1）外来性感染性物質の安全性評価

生物由来の原材料として、添加剤として用いられる人血清アルブミン（以下、HSA）が該当する。本品の製造に使用されている HSA は、生物学的製剤基準の規格に適合しており、その製造に使用される血漿の採取及びドナースクリーニング検査は、全て米国の米国食品医薬局（以下、FDA）認定の施設において実施され、血液を採取する際には、問診及び生物由来原料基準に定められた感染症関連の検査（個々の血漿サンプルについて、HBs 抗原、HIV-1／HIV-2 抗体及び HCV 抗体。ミニプール血漿について、HCV の RNA、HIV-1 の RNA、HBV の DNA に対する核酸増幅検査）を実施する。製造工程においても、低温エタノール分画処理、イオン交換樹脂処理、アフィニティクロマトグラフィー、低温加熱処理によるウイルスの不活化及び除去処理を実施している。以下に、分画Ⅳ沈殿分離工程及び低温加熱処理工程におけるウイルスクリアランス試験結果を示す。

ウイルスクリアンス指数（Log_{10}）

対象ウイルス*1	HIV	HBV	HCV	HAV	Parvo B19
エンベロープ	あり	あり	あり	なし	なし
核酸	RNA	DNA	RNA	RNA	DNA
モデルウイルス*1	HIV	PRV	BVDV	HAV	PPV
分画Ⅳ沈殿分離	[redacted]	≧ [redacted]	≧ [redacted]	[redacted]	[redacted]
低温加熱処理（60℃、10 時間）	≧ [redacted]	≧ [redacted]	≧ [redacted]	[redacted]	[redacted]
総指数	≧ 9.98	≧ 7.97	≧ 9.87	5.35	6.3

*1 : HIV: Human immunodeficiency virus, HBV: Hepatitis B virus, HCV: Hepatitis C virus, HAV: Hepatitis A virus, Parvo B19: Parvovirus B19, PRV: Pseudorabies virus, BVDV: Bovine viral diarrhea virus, PPV: Porcine parvovirus
*2 : 検出限界以下

＜機構における審査の概略＞

機構は、以下の検討を行った結果、提出された資料より原薬及び製剤の品質は適切に管理されるものと判断した。

（1）イブリツモマブ及びイブリツモマブ　チウキセタンについて

機構は、リツキシマブとイブリツモマブの抗原認識部位、CD20陽性細胞に対する反応性等の違いについて説明を求めたところ、申請者は以下のように回答した。

リツキシマブは、イブリツモマブの可変領域のDNAを、ヒト定常領域のcDNAを含む発現ベクターに組み込み、これを遺伝子導入した細胞で産生される抗体であり、イブリツモマブとリツキシマブの可変領域は完全に同一で、CD20抗原に対する結合活性及び特異性に関して、両抗体間に差は認められていない。一方、リツキシマブはヒト[redacted]との結合能を有するため、ヒト補体存在下では、結合したCD20陽性細胞に対して補体依存性細胞傷害作用（CDC）を示すが、ヒト[redacted]との結合能を持たないイブリツモマブはCDCを示さない。

また、イブリツモマブよりもイブリツモマブ　チウキセタンのほうがCD20に対する解離定数が約[redacted]倍上昇した理由について説明を求めたところ、申請者は以下のように回答した。

イブリツモマブ　チウキセタンにおいて、MX-DPTAはイブリツモマブの[redacted]の一部に結合していると予想され、イブリツモマブ　チウキセタンの活性の低下は一部のMX-DTPAが[redacted]領域又はその近傍に結合したことによると推察される。しかしながら、イブリツモマブ　チウキセタンは修飾後もCD20抗原に対し十分な親和性を保持し、抗原特異性に関しても、イブリツモマブとイブリツモマブ　チウキセタンのいずれも造血系を含むリンパ組織とのみ反応し、他組織とは全く反応せず、組織反応性に差がないことを確認している。

機構はこれらの回答を了承した。

機構は、N末端の約[redacted]%は[redacted]されており、C末端のリジンの約[redacted]%も翻訳後脱落していることから、N末端及びC末端の不均一性が有効性及び安全性に及ぼす影響を考察した上で、品質の恒常性の観点からこれらを規格設定する必要がないか説明を求めた。

申請者は以下のように回答した。

- イブリツモマブの[redacted]フラグメントを酵素的に除去して得られた[redacted]フラグメントを用いてCD20に対する競合結合活性を評価した結果、未処理のイブリツモマブとほぼ同じ活性値を示した。また、イブリツモマブと同一の可変領域を有するリツキシマブの[redacted]フラグメントを用いた実験により、イブリツモマブのCD20結合活性はN-末端アミノ酸に依存しないことを確認した。以上より、C-及びN-末端アミノ酸の不均一性はイブリツモマブのCD20結合活性に影響を与えないと判断した。
- 安全性については、イブリツモマブ又はイブリツモマブ　チウキセタンを用いた種々の試験により、確認されており、翻訳後修飾がイブリツモマブ　チウキセタンの安全性に与える影響は少ないと判断した。
- 実生産スケールで製造したイブリツモマブ[redacted]ロットについて、末端アミノ酸分析、[redacted]との反応性試験、競合結合活性測定を行った結果、いずれについてもほぼ一定であることが確認された。

以上より、C-末端及びN-末端アミノ酸についての規格を設定する必要はないと判断した。

機構は、重鎖C-末端リジンの脱落及びN-末端グルタミンの[redacted]は、様々の免疫グロブリンにおいても認められ、イブリツモマブに特異的なものではないこと、C-及びN-末端アミノ酸の不均一性がイブリツモマブ　チウキセタンの有効性及び安全性に与える影響は少ないと考えられること、また一定の品質の原薬を製造することが可能であることから、以上の回答を了承した。

機構はイブリツモマブ　チウキセタンの糖鎖構造を規格設定する必要がないか説明を求

めた。
申請者は以下の理由より、糖鎖構造に関する規格を別途設定する必要はないと回答した。
・ イブリツモマブの糖鎖を除去しても[redacted]%の活性を示し、糖鎖構造の不均一性は、イブリツモマブの結合活性に影響を与えない。
・ イブリツモマブの糖鎖は、末端のガラクトース残基の数のみが異なるフコシル化2分枝型構造のオリゴ多糖を骨格として、ガラクトース残基が結合していないもの（G0）、1個結合したもの（G1）及び2個結合したもの（G2）が検出されるが、実生産スケールで製造された[redacted]ロットにおけるこれら3種類の糖鎖の含量は、ほぼ一定であった。
・ 実生産スケールで製造されたイブリツモマブ [redacted]ロットの競合結合活性は[redacted]～[redacted]%とほぼ一定であり、[redacted]ロットの[redacted]の検討の結果、修飾位置にロット間で差がないことを確認した。
・ イブリツモマブの製造工程において、社内工程管理試験として糖鎖分布を[redacted]法を用いて測定し、管理値をG0含量[redacted]%以上と設定していることより、糖鎖組成の恒常性は管理可能である。

機構は、糖鎖は活性に影響を与えず、検出される糖鎖の含量がほぼ一定であり、工程管理試験で糖鎖分布を管理していることから、本品目においては糖鎖構造に関する規格を設定する必要はないと判断し、以上の回答を了承した。

機構は、イブリツモマブ　チウキセタンの目的物質由来不純物（目的物質の均一性）として各ロットの規格試験結果が示されているのみであったことから、目的物質由来不純物の種類及び混入の程度について説明を求めた。
申請者は以下のように回答した。
イブリツモマブ　チウキセタンの目的物質由来不純物としては、MX-DTPA及びイブリツモマブの目的物質由来不純物が考えられる。
MX-DTPAについては、プロセスバリデーションにおいて、修飾反応後に[redacted]を行った後のイブリツモマブ　チウキセタン溶液中に含まれるMX-DTPAが定量限界以下であることを確認している。
イブリツモマブ　チウキセタンの活性に影響を与えることが予想される目的物質由来不純物として、主に製造工程又は保存中に生じる重合体及びペプチド断片が考えられる。実生産スケールで製造した[redacted]ロットのイブリツモマブ及び[redacted]ロットのイブリツモマブ　チウキセタンについて、重合体に由来するピークはいずれのロットにおいても[redacted]%以下であった。また、強制的な処理によって生じるペプチド断片は、ポリアクリルアミドゲル電気泳動、SDS-PAGE（銀染色）、ペプチドマップによって検出可能であるが、このような不純物に由来すると推定される泳動パターンの異常は認められなかった。
機構は、混入の可能性が考えられる目的物質由来不純物が恒常的に定量限界以下又は検出限界以下に除去されることから、回答を了承した。

機構は、イブリツモマブ原薬の純度試験として、単量体のみを規定しているが、重合体等について規定する必要がないか説明を求めたところ、申請者は以下のように回答した。
イブリツモマブの単量体を測定する方法として、ゲルろ過クロマトグラフィーを採用しているが、主分解生成物である重合体の検出限界は[redacted]%であり、感度良く検出可能と判断した。また、イブリツモマブを[redacted]℃で[redacted]カ月間あるいは[redacted]℃で[redacted]カ月間保存した結果、単量体は[redacted]%以上であり、重合体の増加は認められなかった。これらの結果より、別途重合体

等を規定する必要はないと考える。
機構は、回答を了承した。

機構は、イブリツモマブ標準物質の規格及び試験方法（ペプチドマップ、ポリアクリルアミドゲル等電気泳動、SDSポリアクリルアミドゲル電気泳動、イオン交換クロマトグラフィー及び力価）及びイブリツモマブ　チウキセタン標準物質の規格及び試験方法（SDSポリアクリルアミドゲル電気泳動及び力価）において対照として用いられる『標準物質』として何を用いているのか説明を求めたところ、申請者は、使用中の標準物質ロットを対照として用いると回答した。
機構は、ペプチドマップ、ポリアクリルアミドゲル等電気泳動、SDS ポリアクリルアミドゲル電気泳動及びイオン交換クロマトグラフィーにおいて、使用中の標準物質を対照として用いることは妥当と考える。しかし、力価に関しては、規格値の幅がイブリツモマブ標準物質で[redacted]〜[redacted]単位/mg、イブリツモマブ　チウキセタン標準物質で[redacted]〜[redacted]×[redacted]単位/mL と広く、一定の方向にずれていく可能性があることから、特定のロットを一次標準物質とし、これを対照として標準物質の力価試験を実施する等、一定の規格が担保できるように対策を講じるよう指導した。

機構は、ゼヴァリン　インジウム（^{111}In）静注用セットの適用上の注意として「標識調製後、2〜8℃で遮光して保管し12時間以内に使用する。」、ゼヴァリン　イットリウム（^{90}Y）静注用セットの適用上の注意として「標識調製後、2〜8℃で遮光して保管し8時間以内に使用する。」と設定した根拠について、説明を求めたところ、申請者は以下のように回答した。
標識された抗体は、保存期間中に放射線により、CD20に対する結合部位及びMX-DTPAとの結合部位が分解され、標識率及び結合活性に影響を与える可能性が考えられたことから、^{111}In-イブリツモマブ　チウキセタンを2〜8℃で[redacted]時間保存したときの、標識率及びCD20結合活性を測定したところ、標識化直後とほぼ同じ結果が得られたことより、適用上の注意として、「標識調製後、2〜8℃で遮光して保管し12時間以内に使用すること。」と設定した。また、^{90}Y-イブリツモマブ　チウキセタンを2〜8℃で8時間及び[redacted]時間保存したとき、標識調製後8時間では、標識直後とほぼ同じ結果が得られたことより、適用上の注意として、「標識調製後、2〜8℃で遮光して保管し8時間以内に使用すること」と設定した。
機構は回答を了承した。

（2）塩化インジウム（^{111}In）溶液の無菌性保証について
今般、塩化イットリウム（^{90}Y）溶液については従来の無菌試験法により無菌性保証が行われているが、塩化インジウム（^{111}In）溶液についてはパラメトリックリリースにより無菌性保証が行われていることから、機構は、以下の検討を行った。
機構は、塩化インジウム（^{111}In）溶液の無菌性をパラメトリックリリースにより保証する設定とした理由を尋ねた。
申請者は以下のとおり回答した。
塩化インジウム（^{111}In）溶液は放射性医薬品であり、有効期間が検定日時（製造日から 7 日後）から 1 日間と短いため、パラメトリックリリースにより無菌性を担保することとした。なお、製造元の Mallinckrodt Medical B.V.（オランダ）では、これまで一貫してパラメトリックリリースによる無菌性保証を行なっている。

機構は、パラメトリックリリースによる無菌性保証を担保するために、どのような管理が必要と考えたのか尋ねた。

申請者は以下の通り回答した。

最新の欧州 GMP 基準（Annex 17 to EU Guide to Good Manufacturing Practices, Parametric Release. ENTR/6270/00, January 2002）を参考に、無菌性保証を担保するために以下の要件が必要と考えた。

- 滅菌条件がバリデートされたことを実証するための「バリデートされた滅菌条件」
- 適切な製造が行われたことをバッチデータにより証明し、製品の無菌性を担保するための「バッチデータによる無菌性の保証」
- 恒常的な無菌性を担保するための「十分な無菌試験結果の履歴」
- 無菌性保証の有資格者及び微生物学の有資格者が製造及び滅菌の現場に常駐すべきであるとの考えから「資格を有する職員の存在」
- 製品のデザインとそれに固有のバリデーションを行うことにより、完全性を維持するための「製品の容器施栓系の完全性」
- 適切な変更管理を行うための「変更管理」
- 最終滅菌前後の製品における微生物汚染を管理するシステムを確立するための「微生物汚染の管理」
- 滅菌品と非滅菌品の取り違えを防ぐための「取り違え管理」
- 滅菌記録を適切に確認するための「滅菌記録」
- 上記の要件の確認の他、製品の各々のバッチの出荷の前に確認する項目を明確にするための「出荷手順」

機構は上記の要件に対して、どのような結果又は対応が取られているのか尋ねた。

申請者は以下の通り回答した。

個々の要件について、以下の結果又は対応を取っている。なお、塩化インジウム（^{111}In）溶液の最終滅菌のバリデーションは、定期的（年[redacted]回）又は大きな変更が加えられたときに実施されることとしている。

「バリデートされた滅菌条件」に関して

- 物理的パラメータ（滅菌サイクルの温度・時間・圧力）の工程内モニタリングが実施され、記録している（バッチレコードの一部とする）。
- 各バイアルに物理的滅菌指標体が貼付され、滅菌後の全数目視検査及び製品管理の際に確認している。
- オートクレーブのバリデーションを定期的に行っている（少なくとも年[redacted]回行い、大きな変更が加えられた場合にも実施）。バリデーションは、空運転及び定義された積載形態（最大負荷；ワーストケース）にて行っている。製品の滅菌に用いるオートクレーブについては、最小致死率{設置した熱電対のうち、最低（温度と時間）を示したもののF値をD値で除したもの}もバリデーションレポートに記載する。
- バリデーション時は、生物学的滅菌指標体として[redacted]を用いる（[redacted]を含む、製品と同じバイアルに封入）。

「バッチデータによる無菌性の保証」に関して

- ろ過後に無菌フィルターの完全性が規定通りに行われ、ラミナーフローで隔離された製造室及び[redacted]フィルターも微粒子及び微生物汚染に対して連続して評価／モニターしている。
- オートクレーブの記録を、二名の異なる、独立した職員によりチェックしている。

・製品の個々のバイアルに貼付された滅菌指標体を、オートクレーブ後に[redacted]回チェックしている。

「十分な無菌試験結果の履歴」に関して

・生物学的滅菌指標体[redacted]を用いた滅菌工程のバリデーションにおいて、無菌試験による微生物汚染が認められた事例はない。

・製造用注射用水と同様、製品の LAL テストにおいてエンドトキシンが検出されなかった（検出された事例はない）。

・他の注射用放射性製品バッチにおいても、汚染が認められた事例はない。

「資格を有する職員の存在」に関して

・無菌性保証エンジニアの有資格者及び微生物学の有資格者が製造及び滅菌の現場に常駐している。

「製品の容器施栓系の完全性」に関して

・ガラスバイアル、ゴム栓及びアルミシールの各バッチは、その[redacted]及び[redacted]について、[redacted]毎に規定通り評価している。

・バイアル施栓装置は、[redacted]の[redacted]の後に直接インラインで設置されている。施栓装置は[redacted]によって機械的にゴム栓をバイアルの口に押し込む（ゴム栓は[redacted]によって[redacted]で置かれる）。ゴム栓が正しく押し込まれたことは、[redacted]によって電子的に検証されている。

・容器施栓系の完全性を、全ての施栓系の組み合わせについて評価している。

「変更管理」に関して

・変更管理システムのレビューアーの一人として、[redacted]の有資格者を配置している。

「微生物汚染の管理」に関して

・十分な耐熱性を有する全ての材料（ガラス器具等）は、バリデートされた乾熱滅菌機により脱パイロジェン処理されている。それ以外の材料（ゴム栓等）は、オートクレーブ処理されている。

・放射活性材料の短い半減期のため、製品の製造工程は、最終滅菌までの全製造工程が[redacted]時間を超えないように設計している（これ自体で細菌の増殖の制限になる）。

・製造室では、調製エリアの清浄な環境は、ラミナーフローによって維持されている。ラミナーフローシステムは公認の第三者機関によって定期的にバリデートされている。

・製造工程の微生物的脆弱性を、[redacted]）を製造することにより、[redacted]カ月毎に評価している。[redacted]は[redacted]処理を施さず、代わりに[redacted]を行って微生物の増殖を評価する。

・オーバーキル法による最終滅菌であること、原材料及び作業環境が適切に管理されていること、ろ過滅菌工程を有することから、製品への微生物汚染のリスクは極めて低いと考えられる。

・ろ過後に無菌フィルターの完全性を規定通りに行っている。各々のフィルターについて[redacted]があることを確認し、使用直後にフィルターの完全性試験が規定通りに行われるよう製造部門と調整する。

・製品は[redacted]℃で[redacted]分間、高圧蒸気滅菌されている（*D* 値を[redacted]分と仮定したとき[redacted]べき乗の減少に相当）。無菌性保証水準（SAL）10^{-6} を考慮すると、本オートクレーブ工程は[redacted]バクテリア（あるいは 1mL 当たり>[redacted]バクテリア；最終的なバル

ク溶液の容積が[redacted]L 未満であるため）の安全マージンがある。このことは著しいオーバーキルキャパシティであることを意味する（実際には、滅菌前の最終的なバルク溶液のろ過工程により、バイオバーデンの減少は更に強化される）。

「取り違え管理」に関して

・作業時に各々のバッチに必要な正確な[redacted]が表示されている（[redacted]を含む）。その後、[redacted]により、[redacted]、[redacted]、[redacted]、[redacted]の一連の作業を実施する。同じ製品の次のバッチの製造が始まる前に、全てのラベルされたバイアルの収支確認を行っている。

・各バイアルは、滅菌処理により[redacted]から黒色に変色する物理的滅菌指標体が貼付されている。各バイアルの滅菌指標体の色については、製品の日常管理の一部として、規定通りにチェックしている。

・オートクレーブ処理の後に直接、[redacted]で全てのバイアルについて放射活性をチェックしている。取り違えがあった場合、予測値と異なる強度が検出され、作業員がその原因を調査することになる。

「滅菌記録」に関して

・規定通りに、滅菌記録は、その製造施設の権限を与えられた Qualified Person（QP）だけでなく、製造工程管理グループ部門がチェックしている。

「出荷手順」に関して

・上記の要件の確認に加え、全ての計器の保守／校正状態（専用のオートクレーブを含む）が、装置上のラベルにより識別されている。また、使用した機器の状態をチェックすることが、バッチ製造記録にリストされる規定の工程管理となっている。

・[redacted]の有資格者が、変更管理システムの規定のレビューアーの一人になることが規定されており、修理や改変の作業手順に対して署名を行い、その適切性を確認している。

・全ての機器及び計器の校正状況が、バリデートされたコンピュータシステムによってモニターされている（機器／計器の再バリデーションが必要なときは自動的に警告する）。

・承認された積載形態が、各々のバッチ製造プロトコールに記載されている。これらの積載形態はワーストケース（最大負荷）でバリデートされ、変更管理項目の一つになっている。

機構は、以上の結果及び対応を踏まえ、申請者がパラメトリックリリースの適応を可能と判断した理由を尋ねた。

申請者は以下の通り回答した。

塩化インジウム（^{111}In）溶液に適用される最終滅菌法（オーバーキル法；オートクレーブを用いた高圧蒸気滅菌）は滅菌機構が十分に解明されており、その重要管理項目（F_0 値、温度、圧力、時間、製品の積載形態／積載密度）が明らかとされていることから、適切なバリデーション及び管理体制を確立することにより、パラメトリックリリースを適用することは可能であると考える。また、運転時適格性（温度・圧力・時間制御装置の精度を含む）及び稼働性能適格性（物理的、微生物学的）は、年[redacted]回の定期的バリデーションあるいは変更時バリデーションにより継続的に検証され続けている。実際、これまで生物学的滅菌指標体を用いた滅菌工程のバリデーションにおいて微生物汚染が認められた事例はなく、製品の LAL テストにおいてもエンドトキシンが検出された事例がないことから、滅菌

条件及びその稼動実績は十分であると考えられる。製品の容器施栓系の完全性もバリデートされており、ユーティリティ（蒸気、空気、冷却水の品質）についても適切な規格設定及び管理がなされている。なお､放射活性物質による汚染のリスクを最小限にするために、バイオバーデンの評価は日常的に行われてはいないが、①オーバーキル法による最終滅菌であること、②原材料及び作業環境が適切に管理されていること、③ろ過滅菌工程を有することから、製品への微生物汚染のリスクは極めて低いと考えられる。出荷可否判定は、ロット番号、製品名、使用したオートクレーブの同定・適格性確認状況、温度、処理時間の照査により行われるが、変更管理と同様、これらの記録は適切に配置された有資格者による照査が規定されており、リスク評価に基づく滅菌工程の継続的な改善にも取り組んでいることから、管理体制は十分であると考える。以上より、最新の欧州 GMP 基準（Annex 17 to EU Guide to Good Manufacturing Practices, Parametric Release. ENTR/6270/00, January 2002）の要件を満たす水準にあることも踏まえ、無菌性保証水準（SAL）10^{-6} を目標品質としたパラメトリックリリース（滅菌温度・時間等の重要パラメータ及び製造記録等の照査）による恒常的な無菌性保証は十分に担保可能であると判断した。

機構は上記の回答を踏まえ、塩化インジウム（^{111}In）溶液の無菌性を従来の無菌試験法ではなく、パラメトリックリリースにより保証することは妥当であると判断した。なお、出荷時の無菌性の適否の判断には用いないものの、平成 13 年 5 月 1 日付　医薬審発第 568 号「新医薬品の規格及び試験方法の設定について」で求められているとおり、塩化イットリウム（^{90}Y）溶液と同様に、無菌性を管理する試験方法及び規格についても設定するよう申請者に指示したところ、適切に日局無菌試験（直説法）が設定されたことから、これを了承した。

V．審査報告（1）の改訂

頁･行	改　訂　前	改　訂　後
19・下 13	フコシル化分枝型構造であり、	フコシル化 2 分枝型構造であり、
21・下 17	塩化インジウム（^{111}In）原液の[redacted]	塩化インジウム（^{111}In）原液中の[redacted]
23・表中	214.7W･hr/m^2	53.7～214.7W･hr/m^2
33・21	リツキシマブは 6μg/mL より明確な CDC が認められている（報告書 A00643）。	リツキシマブは 0.1μg/mL より明確な CDC が認められている（報告書 A00643）。
35・19	CD20 陽性 SB 細胞結合率及び CD20 陰性 HSB 細胞結合率の平均値±標準偏差は各々99.1±0.2%、83.6±1.1%及び 2.9±0.4%、^{111}In-イブリツモマブ　チウキセタンでは各々98.2±0.5%、81.9±0.5%及び 3.4±3.1%であり、	CD20 陽性 SB 細胞結合率及び CD20 陰性 HSB 細胞結合率の平均値±標準偏差は各々98.2±0.5%、81.9±0.5%及び 3.4±3.1%、^{111}In-イブリツモマブ　チウキセタンでは各々99.1±0.2%、83.6±1.1%及び 2.9±0.4%であり、
36・表中	^{90}Y-イブリツモマブ チウキセタン 投与開始 18 日後　332.5±202.1	^{90}Y-イブリツモマブ チウキセタン 投与開始 18 日後　346.2±202.1
36・表中	リツキシマブ/^{90}Y-イブリツモマブ チウキセタン 投与開始 18 日後　304.5±213.1	リツキシマブ/^{90}Y-イブリツモマブ チウキセタン 投与開始 18 日後　321.8±213.1
43・下 8	（減少率 60%）	（減少率 61%）
68・下 1、3、表題	low grade（IWF 分類 A-D）	low grade（IWF 分類 A-C）

頁･行	改　訂　前	改　訂　後
44･下 14	この原因について、申請者はリツキシマブのADCCやCDCによるもの（リツキシマブの結合したB細胞は殆どが速やかに溶解する）であり、CHO細胞由来イブリツモマブはADCCやCDCを有していないことから、^{89}Y-イブリツモマブ　チウキセタン群で認められたB細胞数減少は末梢血中のイブリツモマブ又は^{89}Y-イブリツモマブ　チウキセタンと結合したB細胞が肝臓や脾臓に運搬され、肝臓中のクッパー細胞や脾臓中の細網細胞等に貪食されることに起因すると推察されるとしている。	この原因はリツキシマブのADCCやCDCによるもの（リツキシマブの結合したB細胞は殆どが速やかに溶解する）と申請者は考察している。 略 AUCも約2.5倍に増大した（「3.2 薬物動態に関する資料 1）血清又は血漿中濃度推移」の項参照）。なお、カニクイザル毒性試験の^{89}Y-イブリツモマブ　チウキセタン群で認められたB細胞数減少は末梢血中のイブリツモマブ又は^{89}Y-イブリツモマブ　チウキセタンと結合したB細胞が肝臓や脾臓に運搬され、肝臓中のクッパー細胞や脾臓中の細網細胞等に貪食されることに起因すると推察されている。
100・下 3	79例（15.4%）	74例（14.4%）

改訂前（審査報告（1）p96）

発現頻度5%以上の有害事象

白血球数減少	18	(94.7)	20	(76.9)	38	(84.4)

改訂前（審査報告（1）p96）

発現頻度5%以上の有害事象

白血球数減少	18	(94.7)	20	(76.9)	38	(84.4)
代謝及び栄養障害	**8**	**(42.1)**	**8**	**(30.8)**	**16**	**(35.6)**
食欲不振	3	(15.8)	4	(15.4)	7	(15.6)
低アルブミン血症	4	(21.1)	3	(11.5)	7	(15.6)
神経系障害	**7**	**(36.8)**	**10**	**(38.5)**	**17**	**(37.8)**
浮動性めまい	2	(10.5)	4	(15.4)	6	(13.3)
頭痛	5	(26.3)	9	(34.6)	14	(31.1)
精神障害	**2**	**(10.5)**	**5**	**(19.2)**	**7**	**(15.6)**
不眠症	1	(5.3)	5	(19.2)	6	(13.3)
腎及び尿路障害	**2**	**(10.5)**	**2**	**(7.7)**	**4**	**(8.9)**
血尿	1	(5.3)	2	(7.7)	3	(6.7)
呼吸器、胸郭及び縦隔障害	**7**	**(36.8)**	**13**	**(50.0)**	**20**	**(44.4)**
咳嗽	3	(15.8)	4	(15.4)	7	(15.6)
呼吸困難	1	(5.3)	2	(7.7)	3	(6.7)
鼻出血	1	(5.3)	4	(15.4)	5	(11.1)
咽頭不快感	1	(5.3)	3	(11.5)	4	(8.9)
上気道の炎症	2	(10.5)	4	(15.4)	6	(13.3)
皮膚及び皮下組織障害	**13**	**(68.4)**	**18**	**(69.2)**	**31**	**(68.9)**
アレルギー性皮膚炎	1	(5.3)	2	(7.7)	3	(6.7)
皮下出血	4	(21.1)	5	(19.2)	9	(20.0)
点状出血	3	(15.8)	2	(7.7)	5	(11.1)
紫斑	0	(0)	3	(11.5)	3	(6.7)
発疹	2	(10.5)	2	(7.7)	4	(8.9)
蕁麻疹	3	(15.8)	5	(19.2)	8	(17.8)
限局性蕁麻疹	2	(10.5)	1	(3.8)	3	(6.7)

改訂前（審査報告（1）p97）

Grade 3以上の有害事象

感染症及び寄生虫症	**2**	**0**	**2**	**10.5**	**3**	**0**	**3**	**11.5**	**5**	**0**	**5**	**11.1**
膀胱炎	1	0	1	5.3	1	0	1	3.8	2	0	2	4.4

感染	0	0	0	1.0	0	1		3.8	1	0	1	2.2
肺炎	1	0	1	5.3	1	0	1	3.8	2	0	2	4.4

改訂後（審査報告（1）p97）

Grade 3以上の有害事象

感染症及び寄生虫症	**2**	**0**	**2**	**10.5**	**3**	**0**	**3**	**11.5**	**5**	**0**	**5**	**11.1**
膀胱炎	1	0	1	5.3	1	0	1	3.8	2	0	2	4.4
感染	0	0	0	0	1	0	1	3.8	1	0	1	2.2
肺炎	1	0	1	5.3	1	0	1	3.8	2	0	2	4.4

なお、本改訂後も、審査報告（1）に記載した機構の判断に変更はない。