

Nihon Schering K.K.

1.8 添付文書（案）

注意：最新の添付文書を参照してください。

Nihon Schering K.K.

1.8 添付文書（案）の目次

1.8.1	添付文書（案）	2
1.8.2	効能・効果及びその設定根拠	2
1.8.3	用法・用量及びその設定根拠	4
1.8.4	使用上の注意（案）及びその設定根拠	7

Nihon Schering K.K.

1.8 添付文書（案）

1.8.1 添付文書（案）

ゼヴァリン イットリウム (^{90}Y) 静注用セットは、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標識調製するためのものである。本セットを使用する患者には、1 日目にリツキシマブ（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 チウキセタン注射液を静脈内投与し、7～9 日目に再度リツキシマブ（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 チウキセタン注射液を静脈内投与する。

本剤の効能・効果、用法・用量及び使用上の注意（案）の設定根拠をそれぞれ以下に示し、添付文書案を示した。

1.8.2 効能・効果及びその設定根拠

【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

設定根拠

本セットを用いて標識調製される ^{90}Y -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キレート剤で修飾したイブリツモマブ チウキセタンにベータ線放出核種である ^{90}Y が標識された薬剤であり、B 細胞表面上の CD20 抗原に特異的に結合し、細胞傷害作用を有するベータ線を標的腫瘍病変に照射することにより抗腫瘍効果を発揮する。この作用に着目し、米国で B 細胞性非ホジキンリンパ腫（B-NHL）に対する臨床試験が実施され、再発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 の治療薬として米国にて承認された。米国での承認をはじめとして、本剤は、2007 年 2 月 28 日現在、世界 42 ヶ国で発売されている。本邦においても、同様の疾患に対する本剤の有効性が期待されたために臨床試験を実施した。

ゼヴァリン療法（以下 本療法）の国内第Ⅱ相試験は、CD20 陽性の再発又は難治性の indolent B 細胞性 NHL 患者 {低悪性度又はろ胞性 B-NHL、マントル細胞リンパ腫（MCL）} を対象に実施した。本試験における ^{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 $150,000/\text{mm}^3$ 以上の患者（22 例）に対しては国内第Ⅰ相試験で推定された ^{90}Y -イブリツモマブ チウキセタンの推奨用量である 14.8MBq/kg (0.4mCi/kg)、 $100,000/\text{mm}^3$ 以上 $150,000/\text{mm}^3$ 未満の患者（以下 軽度血小板減少例、18 例）に対しては 11.1MBq/kg (0.3mCi/kg) を 1 回投与した。その結果、本療法の奏効率は 82.5% ($33/40$ 例)、完全寛解率（CR 率） {不確定完全寛解（CRu）を含む} は 67.5% ($27/40$ 例) であった。これらの成績より、本療法は CD20 陽性の再発又は難治性の indolent B 細胞性 NHL に対して有用な薬剤であることが確認された。

なお、国内第Ⅰ相及び第Ⅱ相試験において本療法を受けた MCL 患者は 3 例であり、そのうち 1 例が奏効（部分寛解）した。国内臨床試験での評価例は少数例であったものの、MCL に対する海外で

Nihon Schering K.K.

の臨床研究における成績や MCL は未だ標準的治療が確立していない予後不良な疾患であることを勘案すると、既存の治療法と異なる作用機序を有する本療法の MCL 治療における臨床的意義は大きいと考える。

本療法の国内第Ⅰ相及び第Ⅱ相試験において認められた主な副作用は、安全性評価症例 55 例中、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 それぞれ 47 例（85.5%）、ヘモグロビン減少 38 例（69.1%）、ヘマトクリット減少 37 例（67.3%）、赤血球数減少 35 例（63.6%）などの血液毒性であり、可逆的で臨床的に十分管理可能な範囲であった。主な非血液毒性は、血中乳酸脱水素酵素（LDH）増加 15 例（27.3%）、倦怠感 13 例（23.6%）、血中ビリルビン増加 12 例（21.8%）、頭痛 11 例（20.0%）、便秘、口内炎、発熱 それぞれ 10 例（18.2%）及び悪心 9 例（16.4%）などであり、多くが軽度であり、化学療法を実施する際に頻発する脱毛の発現はなく、重症な消化器系障害も少なかった。

国内第Ⅰ相及び第Ⅱ相試験において対象とした NHL 組織型は Working Formulation (WF) 分類及び Revised European-American Classification of Lymphoid Neoplasms (REAL) 分類又は World Health Organization (WHO) 分類における下表の組織型である（表 1.8 -1）。申請効能・効果は、国内臨床試験において対象とした下表の全ての組織型（CD20 陽性）の再発例又は難治例とした。なお、低悪性度 B-NHL からの病理組織学的な進展を示した症例は、び慢性大細胞型 B-NHL に分類されることから、申請効能・効果に含めなかった。

表 1.8 -1 国内臨床試験において対象とした NHL 組織型

WF 分類	REAL 分類	WHO 分類
低悪性度 A. Small lymphocytic : SL B. Follicular predominantly small cleaved cell : FSC C. Follicular mixed, small cleaved and large cell : FM	Indolent 1. Small lymphocytic lymphoma 2. Lymphoplasmacytoid lymphoma/immunocytoma 3. Mantle cell lymphoma 4. Follicle center lymphoma, follicular Provisional cytologic grades: I (small cell), II (mixed small and large cell), III (large cell)	• Small lymphocytic lymphoma • Lymphoplasmacytic lymphoma • Splenic marginal zone B-cell lymphoma • Extranodal marginal zone B-cell lymphoma of mucosa-associated lymphoid tissue (MALT) type • Nodal marginal zone B-cell lymphoma • Follicular lymphoma • Mantle-cell lymphoma
中悪性度 D. Follicular predominantly large cell : FL E. Diffuse small cleaved : DSC	5. Marginal zone B-cell lymphoma Extranodal (MALT-type +/- monocytoid B cells) Provisional subtype: Nodal (+/- monocytoid B cells) 6. Provisional entity: Splenic marginal zone lymphoma (+/- villous lymphocytes)	
又は上記から病理組織学的な進展を示した症例	又は上記から病理組織学的な進展を示した症例	又は上記から病理組織学的な進展を示した症例

Nihon Schering K.K.

1.8.3 用法・用量及びその設定根拠

【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（「適用上の注意」の項参照）。

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。

設定根拠

<用法・用量の設定根拠>

米国臨床試験では、米国第 I / II 相オープン試験（試験番号 106-03）において、 ^{90}Y -イブリツモマブ チウキセタン 7.4MBq/kg (0.2mCi/kg) ~14.8MBq/kg (0.4mCi/kg) を投与し、11.1MBq/kg (0.3mCi/kg) 及び 14.8MBq/kg (0.4mCi/kg) 投与群にて十分な奏効率が得られ、また、いずれの用量でも忍容性が確認された。したがって、投与前血小板数が 150,000/mm³ 以上の患者における推奨用量は 14.8MBq/kg (0.4mCi/kg) と考えられた。一方、投与前血小板数 100,000/mm³ 以上 150,000/mm³ 未満の軽度血小板減少例については、米国第 I / II 相オープン試験（試験番号 106-03）において 2 例中 2 例に 25,000/mm³ 未満の血小板数減少が発現したため、11.1MBq/kg (0.3mCi/kg) に減量することが妥当と考えられた。これらの結果から、以降の米国臨床試験では、軽度血小板減少例に 11.1MBq/kg (0.3mCi/kg)、投与前血小板数 150,000/mm³ 以上の患者には 14.8MBq/kg (0.4mCi/kg) が投与され、十分な有効性及び安全性が確認された。したがって、これらの用量が ^{90}Y -イブリツモマブ チウキセタンの推奨用量であると結論され、海外承認用量となった。

国内第 I 相試験において、先行した米国の臨床試験で結論づけられた本療法の推奨用法・用量に準じて、投与前血小板数 150,000/mm³ 以上の再発又は難治性の indolent B-NHL 患者を対象に、 ^{90}Y -イブリツモマブ チウキセタンの 2 用量{11.1MBq/kg (0.3mCi/kg) 及び 14.8MBq/kg (0.4mCi/kg)} の投与を行った。その結果、 ^{90}Y -イブリツモマブ チウキセタン 11.1MBq/kg (0.3mCi/kg) 投与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 (0.4mCi/kg) 投与群では 6 例のうち 2 例に臨界毒性が発現したことから、投与前血小板数 150,000/mm³ 以上の患者群における次相の推奨用量は 14.8MBq/kg (0.4mCi/kg) と判断した。

国内第 I 相試験で認められた本療法の主な副作用は、米国臨床試験と同様に、遅延性の血液毒性であった。また、国内第 I 相試験における ^{90}Y -イブリツモマブ チウキセタン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は、米国臨床試験結果と類似すると考えられた。軽度

Nihon Schering K.K.

血小板減少例では骨髓予備能が低下していると予想されるため、国内第Ⅱ相試験における軽度血小板減少例に対する⁹⁰Y-イブリツモマブ チウキセタン投与量は、米国臨床試験において結論づけられたように、投与前血小板数 150,000/mm³以上の患者群における推定推奨用量よりも減量することが妥当と推定した。したがって、国内第Ⅱ相試験での軽度血小板減少例に対する投与量には、4分の3用量である 11.1MBq/kg (0.3mCi/kg)を設定した。

以上のことから、投与前血小板数 100,000/mm³以上の再発又は難治性 indolent B-NHL 患者を対象とした国内第Ⅱ相試験では、⁹⁰Y-イブリツモマブ チウキセタンは、投与前血小板数 150,000/mm³以上の患者（22例）に対しては 14.8MBq/kg (0.4mCi/kg)、軽度血小板減少例（18例）に対しては 11.1MBq/kg (0.3mCi/kg)を投与した。

国内第Ⅰ相及び第Ⅱ相試験全体の奏効率及び完全寛解率は、それぞれ 80.0% (40/50例) 及び 64.0% (32/50例)であった。投与量群別の奏効率及び完全寛解率は、14.8MBq/kg (0.4mCi/kg) 投与群ではそれぞれ 82.1% (23/28例) 及び 67.9% (19/28例)、11.1MBq/kg (0.3mCi/kg) 投与群ではそれぞれ 77.3% (17/22例) 及び 59.1% (13/22例)であり、いずれの投与量群においても十分な有効性が認められた。

本療法の国内第Ⅰ相及び第Ⅱ相試験において認められた主な副作用は、前述のとおり血液毒性であり、可逆的で臨床的に十分管理可能であった。また、脱毛の発現はなく、重症な消化器系障害も少なかった。軽度血小板減少例（18例）に対して 11.1MBq/kg (0.3mCi/kg)を投与した場合においても、14.8MBq/kg (0.4mCi/kg) 投与群と同様に、主な副作用は血液毒性であり、可逆的で臨床的に十分管理可能であった。

以上のように、国内臨床試験において十分な有効性及び忍容性が認められ、⁹⁰Y-イブリツモマブ チウキセタンの投与量は、通常、14.8MBq/kg (0.4mCi/kg)とすることが妥当と判断した。また、軽度血小板減少例では 11.1MBq/kg (0.3mCi/kg)に減量することが妥当と考えられた（「用法・用量に関する使用上の注意」参照）。なお、国内臨床試験ではいずれも、⁹⁰Y-イブリツモマブ チウキセタンの最大用量は、米国添付文書に準じて 1,184MBq (32mCi)を超えないものと設定した。

国内臨床試験では、⁹⁰Y-イブリツモマブ チウキセタンの投与は、その適切性を¹¹¹In-イブリツモマブ チウキセタン投与後のシンチグラフィにて確認した上で行った。特に、国内第Ⅱ相試験では、¹¹¹In-イブリツモマブ チウキセタン投与後のシンチグラムにおいて長管骨及び肋骨の明瞭な描出を特徴とする著明な骨髓への取り込み、又は放射線感受性が高い重要な正常臓器（肺・腎臓・腸管）への強い取り込みなどの「異常な生体内分布」がみられた場合には、⁹⁰Y-イブリツモマブ チウキセタンの投与を行わなかった。この生体内分布の予測により、⁹⁰Y-イブリツモマブ チウキセタンの骨髓への著明な取り込みによる強い骨髓抑制のリスク、及び⁹⁰Y-イブリツモマブ チウキセタンによる肺、腎臓、腸管の障害に関する潜在的なリスクを回避できる。実際、国内第Ⅰ相試験において、¹¹¹In-イブリツモマブ チウキセタンの著明な骨髓への取り込みが認められた1例に、⁹⁰Y-イブリツモマブ チウキセタンを投与したところ、強い骨髓抑制により遷延する重症な血液毒性とともに重篤な感染症が発現した。「異常な生体内分布」を特異的に、かつ確実に予見する方法はなく、本邦において¹¹¹In-イブリツモマブ チウキセタンを用いたシンチグラフィによる生体内分布の予測は、患者の安全性の確保を更に高めるために必要であると判断した。したがって、本項において、⁹⁰Y-イブリツモマブ チウキセタンの投与に先立ち、¹¹¹In-イブリツモマブ チウキセタン投与後の「異常な生体内分布」の有無を確認するよう設定した。

なお、本セットが、イットリウム（⁹⁰Y）イブリツモマブ チウキセタン（遺伝子組換え）注射液を標識調製するためのものであることから、その調製方法の概略を冒頭に記載した。

Nihon Schering K.K.

参考

<米国添付文書における推奨用法・用量（要約）>

ゼヴァリン療法は2つのステップで実施される。ステップ1でリツキシマブ 250mg/m²を投与後、¹¹¹In-イブリツモマブ チウキセタン 185MBq (5mCi) を10分間で静脈内に投与する。ステップ2はステップ1の後7から9日目に、2回目のリツキシマブ 250mg/m²を投与後、⁹⁰Y-イブリツモマブ チウキセタン 14.8MBq/kg (0.4mCi/kg) を10分間で静脈内に投与する。投与前血小板数が100,000/mm³以上150,000/mm³未満である患者に対しては、⁹⁰Y-イブリツモマブ チウキセタンの用量は11.1MBq/kg (0.3mCi/kg) に減量する。⁹⁰Y-イブリツモマブ チウキセタンの最大用量は1,184MBq (32mCi) を超えないものとする。

Nihon Schering K.K.

1.8.4 使用上の注意（案）及びその設定根拠

使用上の注意（案）	設定根拠
<効能・効果に関連する使用上の注意> 1. リツキシマブ（遺伝子組換え）又はリツキシマブ（遺伝子組換え）と化学療法剤による併用療法の治療歴がない患者群におけるイットリウム（⁹⁰Y）イブリツモマブ チウキセタン（遺伝子組換え）注射液の有効性及び安全性は確立していない（「臨床成績」の項参照）。 2. イブリツモマブ チウキセタン（遺伝子組換え）の集積部位の確認の結果、異常な生体内分布が認められた症例に対して本品を使用しないこと。	1. 今般、リツキシマブはB-NHL に対して広く使用される治療薬であり、低悪性度 BNHL においても初回治療例、再発・難治例のいずれの場合も、リツキシマブ投与又はリツキシマブと化学療法剤の併用療法（RChemo）が行われることが多い。この医療環境下において、過去にリツキシマブ又は R-Chemo による治療が行われていない再発・難治例における ⁹⁰Y -イブリツモマブチウキセタン(遺伝子組換え)の臨床的な位置づけは明らかでないことから、注意喚起のため本項を設定した。 2. 骨髄、肺、腎臓、腸管などの正常臓器に ⁹⁰Y -イブリツモマブ チウキセタン（遺伝子組換え）が過剰に集積分布した場合、重篤な副作用が現れる可能性があるため、本項を設定した。
<用法・用量に関連する使用上の注意> 1. 本品を用いた治療は、通常、以下のスケジュールで実施する。 (1) 1 日目：リツキシマブ（遺伝子組換え）250mg/m² を点滴静注し、点滴終了後 4 時間以内に、インジウム（¹¹¹In）イブリツモマブ チウキセタン(遺伝子組換え)注射液として 130MBq を静脈内に 10 分間かけて 1 回投与する。 (2) 3～4 日目：インジウム（¹¹¹In）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 48～72 時間後にガンマカメラによる撮像を行い、イットリウム（⁹⁰Y）イブリツモマブ チウキセタン（遺伝子組換え）注射液投与の適切性を確認する。適切性の評価が不確定な場合は、1 日以上の間隔をあけて追加撮像を実施し、再度適切性の検討を実施する。 (3) 7～9 日目：リツキシマブ（遺伝子組換え）250mg/m² を点滴静注し、点滴終了後 4 時間以内にイットリウム（⁹⁰Y）イブリツモマブ チウキセタン（遺伝子組換	ゼヴァリン療法は、本セット以外にリツキサン注 10mg/mL 及びゼヴァリン インジウム（¹¹¹In）静注用セットを使用するため、本項を設定した。

Nihon Schering K.K.

え）注射液を静脈内に 10 分間かけて 1 回投与する。	
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)注射液投与 48～72 時間後の撮像にて、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) 注射液を投与しないこと。 (1) 顕著な骨髄へのびまん性の取り込みが認められる（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）。 (2) 網内系への取り込みを示す肝臓及び脾臓及び骨髄への強い局在化が認められる。 (3) 以下のような、腫瘍の浸潤がみられない正常臓器への取り込みの増強が認められる。 ① 肝臓よりも強い正常肺へのびまん性の取り込み ② 後面像で、肝臓よりも強い腎臓への取り込み ③ 肝臓よりも強い正常腸管への取り込み（経時的变化がみられないもの）	骨髄、肺、腎臓、腸管などの正常臓器に ^{90}Y-イブリツモマブ チウキセタン(遺伝子組換え)が過剰に集積分布した場合、重篤な副作用が現れる可能性があるため、米国添付文書を参考に、^{111}In-イブリツモマブ チウキセタン(遺伝子組換え)投与後のガンマカメラによる撮像により事前に生体内分布を推定して ^{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ために、本項を設定した。
3. 投与前血小板数が $100,000/\text{mm}^3$ 以上 $150,000/\text{mm}^3$ 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。	「用法・用量の設定根拠」参照。
4. 投与前血小板数が $100,000/\text{mm}^3$ 未満の患者におけるイットリウム (^{90}Y) イブリツモマブ チウキセタン (遺伝子組換え) 注射液の有効性及び安全性は確立していない。[使用経験がない。]	投与前血小板数が $100,000/\text{mm}^3$ 未満の患者を対象としたイットリウム (^{90}Y) イブリツモマブ チウキセタン (遺伝子組換え) の臨床試験は実施されておらず、使用経験がないため本項を設定した。

Nihon Schering K.K.

5. 標識率が 95%未満のイットリウム (^{90}Y) イブリツモマブ チウキセタン（遺伝子組換え）注射液は使用しないこと。[有効性及び安全性は確立していない。]	海外及び国内臨床試験では、いずれも標識率 95%以上であることが確認された ^{90}Y-イブリツモマブ チウキセタン（遺伝子組換え）溶液を投与に用いており、標識率 95%未満の同溶液を用いた場合の有効性及び安全性は確認されていないため、本項を設定した。
6. 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）注射液の投与に際しては、以下の事項に留意すること。 (1) 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、適切に校正された放射線測定器にて、投与の直前に確認すること。 (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）注射液の投与は 0.22 ミクロン径の静注フィルター（蛋白低吸着性）を介して 10 分間かけて静注すること。急速静注はしないこと。その後、10mL 以上の生理食塩液を同じ注射筒及び静注ラインを通じて静注すること。	(1) 適切な ^{90}Y-イブリツモマブ チウキセタン（遺伝子組換え）の用量を投与するため、米国添付文書を参考に本項を設定した。 (2) 標識調製過程における夾雑物等の混入に対する対応としてフィルターを介する投与、また静注ラインへの投与液の残存に対する対応として生理食塩液の追加静注がそれぞれ必要であると考え、Company Core Data Sheet (CCDS) 及び米国添付文書の記載を参考に本項を設定した。
7. 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）注射液の再投与の有効性及び安全性は確認されていない（「重要な基本的注意」の項参照）。	^{90}Y-イブリツモマブ チウキセタン（遺伝子組換え）を再投与した場合の有効性と安全性を判断する十分な情報が得られていないため、本項を設定した。
【警告】	
(1) 本品の使用においては、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、本品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。	^{90}Y-イブリツモマブ チウキセタン（遺伝子組換え）は、抗腫瘍効果を有する放射性医薬品であり、重度の好中球減少や血小板減少などの血液毒性が発現することがあるので、最近承認された他の抗悪性腫瘍剤の添付文書の記載を参考に本項を設定した。
(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品を用いた治療は行わないこと（「用法・用量に関連する使用上の注意」の項参照）。	「用法・用量の設定根拠」参照。

Nihon Schering K.K.

(3) 本品の使用にあたっては、添付文書を熟読すること。なお、リツキシサン注 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。	^{90}Y-イブリツモマブ チウキセタン(遺伝子組換え)投与にあたっては、リツキシマブ(遺伝子組換え)による前投与、及び ^{111}In-イブリツモマブ チウキセタン(遺伝子組換え)による生体内分布の確認が必要であるため、本項を設定した。
【禁忌】（次の患者には投与しないこと）	
(1) 本品の成分、マウスタンパク質由来製品又はリツキシマブ（遺伝子組換え）に対する重篤な過敏症の既往歴のある患者	本品の成分又はマウスタンパク質由来製品に対し重篤な過敏症の既往歴のある患者は、投与により重篤な過敏症を起こすおそれがあるため、CCDS 及び米国添付文書の記載を参考に本項を設定した。 また、ゼヴァリン療法では、リツキシマブ（遺伝子組換え）を前投与として用いるため、リツキシマブ(遺伝子組換え)に 対し重篤な過敏症の既往歴のある患者についても本項に設定した。
(2) 妊婦又は妊娠している可能性のある女性（「妊婦、産婦、授乳婦等への投与」の項参照）	生殖発生毒性試験は実施されておらず、ゼヴァリン療法がベータ線放出核種を用いた療法であることを鑑み、CCDS の記載を参考に「妊婦、産婦、授乳婦などへの投与」並びに本項を設定した。
【使用上の注意】	
1. 慎重投与 （次の患者には慎重に投与すること）	
(1) 骨髄のリンパ腫浸潤率が 25%以上の患者〔血液毒性が強くあらわれるおそれがある。〕	リンパ腫の骨髄浸潤が顕著な患者では、骨髄に ^{90}Y-イブリツモマブ チウキセタン(遺伝子組換え)が分布し、その放射線により、近傍の骨髄細胞が破壊されて重症の血液毒性が発現するおそれがあるため、CCDS 及び米国添付文書の記載を参考に本項を設定した。
(2) 骨髄機能低下のある患者〔血液毒性が強くあらわれるおそれがある。なお、好中球数 $1,200/\text{mm}^3$ 未満又は血小板数 $100,000/\text{mm}^3$ 未満の患者における投与経験はない（「臨床成績」の項参照）。〕	骨髄機能が低下している患者では、副作用として発現することがある血液毒性が重症化するおそれがあるため、本項を設定した。
(3) 感染症（敗血症、肺炎、ウイルス感染等）を合併している患者〔免疫抑制作用により病態を悪化させるおそれがある。〕	投与前に感染症を合併している患者では、副作用として発現することのある血液毒性により感染症が悪化するおそれがあるため、本項を設定した。
(4) 骨髄移植や末梢血幹細胞移植などの造血幹細胞移植治療を受けた患者、骨髄の 25%以上に外部放射線照射を受けた患者〔骨髄機能をより強く抑制するおそれがある。〕	投与前に骨髄機能低下のある患者では、副作用として発現することのある血液毒性が重症化するおそれがあるため、CCDS の記載を参考に本項を設定した。

Nihon Schering K.K.

(5) 抗凝固剤又は抗血栓剤を投与している患者、出血又は出血傾向のある患者〔出血又は出血の増悪があらわれるおそれがある。〕	投与前に出血もしくは出血傾向のある患者では、副作用として発現することのある血小板減少により、出血が増悪する可能性があるため、米国添付文書の記載を参考に本項を設定した。
(6) マウスタンパク質由来製品の投与歴のある患者〔ヒト抗マウス抗体による過敏反応がおこるおそれがある。〕	ゼヴァリン療法は、マウス由来の異種タンパク質を含む製剤を使用しており、過敏症を発現するおそれがあるため、CCDS 及び米国添付文書の記載を参考に本項を設定した。
(7) 薬物過敏症の既往歴のある患者	ゼヴァリン療法は、タンパク質を含む製剤を使用した治療法のため、他の抗体製剤での記載を参考に本項を設定した。
(8) アレルギー素因のある患者	ゼヴァリン療法は、タンパク質を含む製剤を使用した治療法のため、他の抗体製剤での記載を参考に本項を設定した。
2. 重要な基本的注意	
(1) 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）注射液による集積部位の確認において、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）注射液の投与が適切と判断された場合であっても、重篤な副作用が発現するおそれがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合は適切な処置を行うこと。	^{111}In -イブリツモマブ チウキセタン（遺伝子組換え）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うるため、本項を設定した。
(2) 本品投与後に、汎血球減少症、白血球減少症、血小板減少症、好中球減少症、貧血があらわれることがあるので、頻回に血液検査を行うなど患者の状態を十分に観察すること（「重大な副作用」の項参照）。	ゼヴァリン療法の副作用として、汎血球減少症、白血球減少症、血小板減少症、好中球減少症、貧血が起こり、感染症又は出血傾向などの副作用発現、症状増悪の報告があるため、CCDS 及び米国添付文書の記載を参考に「重大な副作用」並びに本項を設定した。
(3) 妊娠する可能性のある女性患者及びパートナーが妊娠する可能性のある男性患者に投与する場合には、投与後 12 ヶ月間は避妊させること。	放射線曝露による生殖細胞障害の可能性があるので、薬物滞留時間を考慮し、CCDS 及び米国添付文書の記載を参考に本項を設定した。
(4) 現在までに本品の投与により伝達性海綿状脳症（TSE）がヒトに伝播したとの報告はない。本品は、マスターセルバンク構築時、宿主細胞の培養培地の成分として米国又はニュージーランド産ウシの血清由来成分を使用した。種細胞株及びマスターセルバンクの樹立に使用された細胞増殖培地、並びに生産培地には、ウシ血清由来成分は使用されていない。しかしながら、TSE の潜在的伝播の危険性を完全には排除することはできないことから、疾病の治療上の必要性を十分検討の上、本品を投与す	本品は、2002 年に米国で承認されて以来、現在までに本品の投与により伝達性海綿状脳症 (Transmissible Spongiform Encephalopathy: TSE) がヒトに伝播したとの報告はない。本品のイブリツモマブは、マスターセルバンク構築時に宿主細胞の培養培地の成分として米国又はニュージーランド産ウシの血清由来成分（ウシ血清のフェツイン）を使用した。種細胞株及びマスターセルバンクの樹立に使用された細胞増殖培地、並びに生産培地には、ウシ血清由来成分は使用していないことより、本品の安全性に対する影

Nihon Schering K.K.

ること。なお、投与に先立ち、患者への有用性と安全性の説明を考慮すること。	響は極めて限定的であると判断される。しかしながら、TSE の潜在的伝播の危険性を完全には排除することはできないことから、疾病の治療上の必要性を十分検討の上で本品を投与すること、投与に先立って患者への有用性と安全性の説明を考慮することが望ましいことから、本項を設定した。
(5) 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）注射液の再投与の有効性及び安全性は確認されていないので、患者の前治療の内容を十分に確認し、投与経験を有する患者に対して再投与しないこと。	^{90}Y-イブリツモマブ チウキセタン（遺伝子組換え）を再投与した場合の有効性と安全性を判断する十分な情報が得られていないため、本項を設定した。
3. 相互作用	
併用注意（併用に注意すること）	
生ワクチン又は弱毒性ワクチン 接種した生ワクチンの原病に基づく症状が発現した場合には適切な処置を行う。 リンパ球傷害作用により発病するおそれがある。	ゼヴァリン療法はリンパ球の一種である B 細胞表面上の CD20 抗原に対する抗体を利用した療法であり、B リンパ球傷害作用を有するために、CCDS、米国添付文書及びブリツキシマブの添付文書を参考に設定した。
免疫抑制剤 発熱などの感染症（細菌及びウイルスなど）に基づく症状が発現した場合は適切な処置を行う。 過度の免疫抑制作用による感染症誘発のおそれがある。	ゼヴァリン療法の副作用として重度の血球減少が発現することがあり、免疫抑制剤の投与によって感染症が誘発される可能性があるため、本項を設定した。
4. 副作用	
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）注射液を投与した国内臨床試験において、副作用は安全性評価症例 55 例中 53 例に認められた。主な副作用は、倦怠感 13 例（23.6%）、頭痛 11 例（20.0%）、便秘、口内炎、発熱 それぞれ 10 例（18.2%）、悪心 9 例（16.4%）、下痢、食欲不振それぞれ 7 例（12.7%）、胃不快感、皮下出血、鼻咽頭炎 それぞれ 6 例（10.9%）などであった。主な臨床検査値異常はリンパ球数減少、好中球数減少、血小板数減少、白血球数減少 それぞれ 47 例（85.5%）、ヘモグロビン減少 38 例（69.1%）、ヘマトクリット減少 37 例（67.3%）、赤血球数減少 35 例（63.6%）、血中乳酸脱水素酵素（LDH）増加 15 例（27.3%）、血中ビリルビン増加 12 例（21.8%）、アラニン・アミノトランスフェラーゼ（ALT）増加 8 例（14.5%）、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ（AST）増加、尿中血陽性それぞれ 7 例（12.7%）などであった。	国内第Ⅰ相及び第Ⅱ相試験成績に基づき本項を記載した。集計には MedDRA/J を用い、発現頻度が 10%以上の副作用について本項に記載した（2.7.4.2.1.1 比較的良好に見られる有害事象 参照）。

Nihon Schering K.K.

(1) 重大な副作用				ゼヴァリン療法により、遅延性の血球減少（白血球減少、血小板減少、好中球減少、貧血など）が起こり、感染症又は出血傾向などの副作用発現、症状増悪の報告があるため、CCDS 及び米国添付文書の記載を参考に「重要な基本的注意」並びに本項を設定した。
1) 骨髄抑制 汎血球減少症、白血球減少症、血小板減少症、好中球減少症、リンパ球減少症、赤血球減少症、貧血があらわれる又は増悪することがあるので、治療後は頻回に血液検査などを行うなど患者の状態を十分に観察すること。異常が認められた場合には G-CSF 製剤投与や輸血など適切な処置を行うこと。なお、国内試験結果より、血球減少は遅延性であり、約 2 ヶ月後に最低値となり、1～3 週間で軽快する（「臨床成績」の項参照）。				
2) 重篤な皮膚障害 紅皮症（剥脱性皮膚炎）、皮膚粘膜眼症候群（Stevens－Johnson 症候群）、天疱瘡様症状、中毒性表皮壊死症（Lyell 症候群）などの重篤な皮膚粘膜反応が発現することがあるので、紅斑、水疱、そう痒、粘膜疹などがあらわれた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。				
(2) その他の副作用				ゼヴァリン療法の国内第Ⅰ相及び第Ⅱ相試験における副作用発現例、臨床検査値異常例及び CCDS の記載に基づき、本項を設定した。
下記の副作用があらわれることがあるので、このような場合には適切な処置を行うこと。				
種類、頻度	5%以上	5%未満	頻度不明	
精神神経系	頭痛、浮動性めまい、不眠症		不安	
消化器	便秘、口内炎、悪心、下痢、胃不快感、嘔吐、上腹部痛、消化不良、食欲不振	腹痛、肛門周囲痛		
循環器		高血圧	頻脈	
呼吸器	咳嗽、上気道の炎症、呼吸困難、咽喉頭疼痛、咽喉不快感、鼻咽頭炎	アレルギー性鼻炎、咽喉炎	鼻炎、肺炎、咽喉刺激感	
血液	ヘモグロビン減少、ヘマトクリット減少、発熱性好中球減少症、皮下出血、点状出血	紫斑	出血	
泌尿器	膀胱炎		尿路感染	
皮膚		帯状疱疹、毛包炎	多汗	
肝臓	血中ビリルビン増加、ALT 上昇、AST 上昇			
腎臓	血尿			
過敏症		発疹、蕁麻疹、潮紅	そう痒症	
その他	発熱、疲労、倦怠感、鼻出血、低アルブミン血症、LDH 上昇	熱感、単純ヘルペス、高カルシウム血症、ほてり、血中アルブミン減少	悪寒、インフルエンザ症候群、疼痛、背部痛、頸部痛、腫瘍痛、関節痛、筋痛、口腔内モニリア症、末梢性浮腫	

Nihon Schering K.K.

5. 高齢者への投与																																																																																																																																					
一般に高齢者では生理機能が低下しているので、患者の状態を十分に観察しながら慎重に投与すること。	平成9年4月25日 薬発第607号通知に基づき設定した。																																																																																																																																				
6. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与																																																																																																																																					
(1) 妊娠中の投与に関する安全性は確立していないので、妊娠又は妊娠している可能性のある女性には投与しないこと。〔イブリツモマブ チウキセタンを用いた動物での生殖・催奇形性試験は実施されていないが、ヒト IgG は胎盤関門を通過することが知られている。〕	CCDS、米国添付文書の記載を参考に本項を設定した。																																																																																																																																				
(2) 授乳中の投与に関する安全性は確立していないので、授乳婦に投与する場合には授乳を中止させること。〔ヒト IgG は母乳中に移行することが知られている。〕	CCDS、米国添付文書及びリツキシマブの添付文書の記載を参考に本項を設定した。																																																																																																																																				
7. 小児等への投与																																																																																																																																					
低出生体重児、新生児、乳児、幼児又は小児に対する安全性は確立していない。〔使用経験がない。〕	ゼヴァリン療法は、小児に対する臨床試験がなく安全性が確立していないので、平成9年4月25日 薬発第607号通知に基づき設定した。																																																																																																																																				
8. 適用上の注意																																																																																																																																					
(1)調製時： 1) 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）注射液の調製 ① 準備 本品は、標識作業を開始する前に常温にもどし、全てのバイアルのゴム栓をアルコール又は適切な消毒液を含む脱脂綿等で拭く。減衰表（表1）及び表示された検定日時における放射能から、塩化イットリウム（ ⁹⁰ Y）溶液の放射能濃度（MBq/mL）を算出し、1,500MBq となる溶液量を求める。	CCDS の記載を参考に本項を設定した。																																																																																																																																				
表1 ⁹⁰Y 減衰表 <table><tr><th>経過時間 (時間)</th><th>残存放射能 (%)</th><th>経過時間 (時間)</th><th>残存放射能 (%)</th><th>経過時間 (時間)</th><th>残存放射能 (%)</th></tr><tr><td>-60</td><td>191</td><td>-40</td><td>154</td><td>-20</td><td>124</td></tr><tr><td>-59</td><td>189</td><td>-39</td><td>152</td><td>-19</td><td>123</td></tr><tr><td>-58</td><td>187</td><td>-38</td><td>151</td><td>-18</td><td>121</td></tr><tr><td>-57</td><td>185</td><td>-37</td><td>149</td><td>-17</td><td>120</td></tr><tr><td>-56</td><td>183</td><td>-36</td><td>148</td><td>-16</td><td>119</td></tr><tr><td>-55</td><td>181</td><td>-35</td><td>146</td><td>-15</td><td>118</td></tr><tr><td>-54</td><td>179</td><td>-34</td><td>144</td><td>-14</td><td>116</td></tr><tr><td>-53</td><td>177</td><td>-33</td><td>143</td><td>-13</td><td>115</td></tr><tr><td>-52</td><td>175</td><td>-32</td><td>141</td><td>-12</td><td>114</td></tr><tr><td>-51</td><td>174</td><td>-31</td><td>140</td><td>-11</td><td>113</td></tr><tr><td>-50</td><td>172</td><td>-30</td><td>138</td><td>-10</td><td>111</td></tr><tr><td>-49</td><td>170</td><td>-29</td><td>137</td><td>-9</td><td>110</td></tr><tr><td>-48</td><td>168</td><td>-28</td><td>135</td><td>-8</td><td>109</td></tr><tr><td>-47</td><td>166</td><td>-27</td><td>134</td><td>-7</td><td>108</td></tr><tr><td>-46</td><td>164</td><td>-26</td><td>132</td><td>-6</td><td>107</td></tr><tr><td>-45</td><td>163</td><td>-25</td><td>131</td><td>-5</td><td>106</td></tr><tr><td>-44</td><td>161</td><td>-24</td><td>130</td><td>-4</td><td>104</td></tr><tr><td>-43</td><td>159</td><td>-23</td><td>128</td><td>-3</td><td>103</td></tr><tr><td>-42</td><td>157</td><td>-22</td><td>127</td><td>-2</td><td>102</td></tr><tr><td>-41</td><td>156</td><td>-21</td><td>125</td><td>-1</td><td>101</td></tr><tr><td></td><td></td><td></td><td></td><td>0</td><td>100</td></tr></table>		経過時間 (時間)	残存放射能 (%)	経過時間 (時間)	残存放射能 (%)	経過時間 (時間)	残存放射能 (%)	-60	191	-40	154	-20	124	-59	189	-39	152	-19	123	-58	187	-38	151	-18	121	-57	185	-37	149	-17	120	-56	183	-36	148	-16	119	-55	181	-35	146	-15	118	-54	179	-34	144	-14	116	-53	177	-33	143	-13	115	-52	175	-32	141	-12	114	-51	174	-31	140	-11	113	-50	172	-30	138	-10	111	-49	170	-29	137	-9	110	-48	168	-28	135	-8	109	-47	166	-27	134	-7	108	-46	164	-26	132	-6	107	-45	163	-25	131	-5	106	-44	161	-24	130	-4	104	-43	159	-23	128	-3	103	-42	157	-22	127	-2	102	-41	156	-21	125	-1	101					0	100
経過時間 (時間)	残存放射能 (%)	経過時間 (時間)	残存放射能 (%)	経過時間 (時間)	残存放射能 (%)																																																																																																																																
-60	191	-40	154	-20	124																																																																																																																																
-59	189	-39	152	-19	123																																																																																																																																
-58	187	-38	151	-18	121																																																																																																																																
-57	185	-37	149	-17	120																																																																																																																																
-56	183	-36	148	-16	119																																																																																																																																
-55	181	-35	146	-15	118																																																																																																																																
-54	179	-34	144	-14	116																																																																																																																																
-53	177	-33	143	-13	115																																																																																																																																
-52	175	-32	141	-12	114																																																																																																																																
-51	174	-31	140	-11	113																																																																																																																																
-50	172	-30	138	-10	111																																																																																																																																
-49	170	-29	137	-9	110																																																																																																																																
-48	168	-28	135	-8	109																																																																																																																																
-47	166	-27	134	-7	108																																																																																																																																
-46	164	-26	132	-6	107																																																																																																																																
-45	163	-25	131	-5	106																																																																																																																																
-44	161	-24	130	-4	104																																																																																																																																
-43	159	-23	128	-3	103																																																																																																																																
-42	157	-22	127	-2	102																																																																																																																																
-41	156	-21	125	-1	101																																																																																																																																
				0	100																																																																																																																																

Nihon Schering K.K.

② ステップ 1 適切な容量の注射筒を用い、ステップ 2 で使用する塩化イットリウム (^{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のバイアル壁に静かにつたわせ分注する。 ③ ステップ 2 遮蔽された 1 mL 用注射筒を用い、1,500MBq の塩化イットリウム (^{90}Y) 溶液を遮蔽された注射液調製用無菌バイアルに分注し、泡立てたり攪拌しないよう静かに混和する。 ④ ステップ 3 2.5mL 用注射筒を用い、イブリツモマブ チウキセタン溶液 1.3 mL を分取し、注射液調製用無菌バイアルに分注し、泡立てたり攪拌しないよう静かに混和した後、5 分間放置する。 ⑤ ステップ 4 ステップ 1～3 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 から引いた値を注射液調製用緩衝液の液量とする。10mL 用注射筒を用い、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注入し、泡立てたりしないよう静かに転倒混和する。患者に投与するまで 2～8℃にて保存する。 2) 標識率の算出（図 1 標識率の算出方法 参照） 本品の標識調製後、以下の手順にて標識率を算出し、標識率が 95%未満である場合には投与しないこと。 ① ステップ 1 薄層クロマトグラフィー・キット（Biodex Medical Systems 社製：Tec-Control, Ref. 151-770 又は同等のもの）の展開溶媒（0.9% NaCl 溶液）適量を展開用バイアルに分注する。 ② ステップ 2 室温下、1 mL 用注射筒を用いてイットリウム (^{90}Y) イブリツモマブ チウキセタン(遺伝子組換え)注射液を少量分取し、1～100 倍に適宜希釈する。希釈したイットリウム (^{90}Y) イブリツモマブ	
--	--

Nihon Schering K.K.

チウキセタン(遺伝子組換え)注射液約 3 μ L 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 ステップ 3

スポットが溶媒に接触しないよう注意しながら、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。展開中は薄層板が展開用バイアルの内壁に接触しないよう注意する。

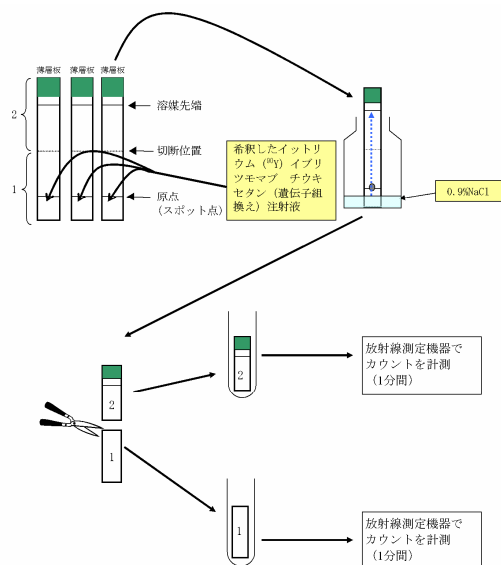
④ ステップ 4

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 No. 1（下側）と薄層 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（測定エネルギー範囲：例えば 140～1,000 keV）により 1 分間のカウント数を計測する。

⑤ ステップ 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。

$$\text{標識率 (\%)} = \frac{\text{薄層板No.1のカウント数}}{\text{薄層板No.1のカウント数} + \text{薄層板No.2のカウント数}} \times 100$$



Nihon Schering K.K.

(2)投与時： 1) 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）注射液は、標識調製後直ちに使用しない場合は 2～8℃にて保存し、8時間以内に使用すること。 2) 他剤との混注はしないこと。 3) 血管外に漏出させないように注意すること。血管外漏出の症状が見られた場合には、直ちに投与を中止すること。	
9. その他の注意 (1) 海外において、本品を投与された患者に、急性骨髄性白血病、骨髄異形成症候群が発生したとの報告がある。 (2) イブリツモマブ チウキセタン（遺伝子組換え）投与後にヒト抗マウス抗体が認められることがあるので、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）注射液投与後にマウス抗体又はキメラ抗体を使用する場合には、過敏反応に注意すること。	CCDS 及び米国添付文書の記載を参考に本項を設定した。

(案) 注意：最新の添付文書を参照してください。

2007 年 11 月作成（新様式第 1 版）

貯 法：凍結を避け冷所（2－8℃）に遮光保存
有効期間：製造日から 7 日間
（ラベルにも記載）

抗悪性腫瘍剤/放射標識抗 CD20 モノクローナル抗体

ゼヴァリン イットリウム (^{90}Y)

静注用セット

Zevalin yttrium injection

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）注射液調製用

日本標準商品分類番号
874300

承認番号	
薬価収載	
販売開始	
国際誕生	2002 年 2 月

本品は、マスターセルバンク構築時に米国産を含むウシ血清由来成分が培地成分として使用されており、**伝達性海綿状脳症（TSE）の潜在的伝播の危険性を完全に排除することはできないことから**、疾病の治療上の必要性を十分に検討の上、本品を投与すること（「重要な基本的注意」の項参照）。

【警告】

- (1) 本品の使用においては、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、本品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品を用いた治療は行わないこと（「用法・用量に関連する使用上の注意」の項参照）。
- (3) 本品の使用にあたっては、添付文書を熟読すること。なお、リツキシマブ注 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。

【禁忌】（次の患者には投与しないこと）

- (1) 本品の成分、マウスタンパク質由来製品又はリツキシマブ（遺伝子組換え）に対する重篤な過敏症の既往歴のある患者
- (2) 妊婦又は妊娠している可能性のある女性（「妊婦、産婦、授乳婦等への投与」の項参照）

【組成・性状】

1. 組成

1 セットは下記の組合せよりなる。

1 セット中

名称	容量	1 バイアル中の成分含量		
イブリツモマブ チウキセタン溶液 [†]	2mL	有効成分	イブリツモマブ チウキセタン (遺伝子組換え)	3.2 mg
		添加物	塩化ナトリウム	17.6 mg
注射液調製用 酢酸ナトリウム溶液	2mL	添加物	酢酸ナトリウム水和物	13.6 mg
注射液調製用緩衝液 ^{††}	10mL	添加物	人血清アルブミン	749.7 mg
			塩化ナトリウム	75.6 mg
			リン酸水素ナトリウム水和物	27.5 mg
			ジエチレントリアミン五酢酸	4.0 mg
			リン酸二水素カリウム	1.9 mg
			塩化カリウム	1.9 mg
注射液調製用 無菌バイアル	内容物を含まない無菌のガラスバイアル (10mL)			
塩化イットリウム (⁹⁰ Y) 溶液	1mL	有効成分	塩化イットリウム (⁹⁰ Y)	1850MBq (検定日時)
		添加物	30%塩酸	適量

[†]本品はチャイニーズハムスター卵巣細胞を用いて製造される。マスターセルバンク構築時にはヒト血清由来成分（トランスフェリン、産出国：米国）及びウシ血清由来成分（フェツイン、産出国：米国又はニュージーランド）を使用している。また、製造工程において、培地成分としてヒトインスリン（遺伝子組換え）、精製カラムの充填剤としてプロテイン A（遺伝子組換え）を使用している。

^{††}本品には添加物として、ヒト血清由来成分（人血清アルブミン）を使用している（採血国：米国、採血方法：非献血）。

2. 調製後注射液：イットリウム (⁹⁰Y) イブリツモマブ チウキセタン（遺伝子組換え）注射液の性状

性状	緑黄色から黄色ないし黄褐色の澄明な液
pH	6～7
浸透圧比	約 1 (0.9%生理食塩液に対する比)

【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

＜効能・効果に関連する使用上の注意＞

- リツキシマブ（遺伝子組換え）又はリツキシマブ（遺伝子組換え）と化学療法剤による併用療法の治療歴がない患者群におけるイットリウム (⁹⁰Y) イブリツモマブ チウキセタン（遺伝子組換え）注射液の有効性及び安全性は確立していない（「臨床成績」の項参照）。
- イブリツモマブ チウキセタン（遺伝子組換え）の集積部位の確認の結果、異常な生体内分布が認められた症例に対して本品を使用しないこと。

【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 (「適用上の注意」の項参照)。

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。

＜用法・用量に関連する使用上の注意＞

1. 本品を用いた治療は、通常、以下のスケジュールで実施する。
 - (1) 1 日目：リツキシマブ (遺伝子組換え) 250mg/m² を点滴静注し、点滴終了後 4 時間以内に、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) 注射液として 130MBq を静脈内に 10 分間かけて 1 回投与する。
 - (2) 3～4 日目：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) 注射液投与の 48～72 時間後にガンマカメラによる撮像を行い、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) 注射液投与の適切性を確認する。適切性の評価が不確定な場合は、1 日以上の間隔をあけて追加撮像を実施し、再度適切性の検討を実施する。
 - (3) 7～9 日目：リツキシマブ (遺伝子組換え) 250mg/m² を点滴静注し、点滴終了後 4 時間以内にイットリウム (^{90}Y) イブリツモマブ チウキセタン (遺伝子組換え) 注射液を静脈内に 10 分間かけて 1 回投与する。
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) 注射液投与 48～72 時間後の撮像にて、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) 注射液を投与しないこと。
 - (1) 顕著な骨髄へのびまん性の取り込みが認められる (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)。
 - (2) 網内系への取り込みを示す肝臓及び脾臓及び骨髄への強い局在化が認められる。
 - (3) 以下のような、腫瘍の浸潤がみられない正常臓器への取り込みの増強が認められる。
 - ① 肝臓よりも強い正常肺へのびまん性の取り込み
 - ② 後面像で、肝臓よりも強い腎臓への取り込み
 - ③ 肝臓よりも強い正常腸管への取り込み (経時的変化がみられないもの)

3. 投与前血小板数が $100,000/\text{mm}^3$ 以上 $150,000/\text{mm}^3$ 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。
4. 投与前血小板数が $100,000/\text{mm}^3$ 未満の患者におけるイットリウム (^{90}Y) イブリツモマブ チウキセタン (遺伝子組換え) 注射液の有効性及び安全性は確立していない。[使用経験がない。]
5. 標識率が 95%未満のイットリウム (^{90}Y) イブリツモマブ チウキセタン (遺伝子組換え) 注射液は使用しないこと。[有効性及び安全性は確立していない。]
6. 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) 注射液の投与に際しては、以下の事項に留意すること。
 - (1) 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、適切に校正された放射線測定器にて、投与の直前に確認すること。
 - (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) 注射液の投与は 0.22 ミクロン径の静注フィルター (蛋白低吸着性) を介して 10 分間かけて静注すること。急速静注はしないこと。その後、 10mL 以上の生理食塩液を同じ注射筒及び静注ラインを通じて静注すること。
7. 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) 注射液の再投与の有効性及び安全性は確認されていない (「重要な基本的注意」の項参照)。

【使用上の注意】

1. 慎重投与 (次の患者には慎重に投与すること)

- (1) 骨髄のリンパ腫浸潤率が 25%以上の患者 [血液毒性が強くあらわれるおそれがある。]
- (2) 骨髄機能低下のある患者 [血液毒性が強くあらわれるおそれがある。なお、好中球数 $1,200/\text{mm}^3$ 未満又は血小板数 $100,000/\text{mm}^3$ 未満の患者における投与経験はない (「臨床成績」の項参照)。]
- (3) 感染症 (敗血症、肺炎、ウイルス感染等) を合併している患者 [免疫抑制作用により病態を悪化させるおそれがある。]
- (4) 骨髄移植や末梢血幹細胞移植などの造血幹細胞移植治療を受けた患者、骨髄の 25%以上に外部放射線照射を受けた患者 [骨髄機能をより強く抑制するおそれがある。]
- (5) 抗凝固剤又は抗血栓剤を投与している患者、出血又は出血傾向のある患者 [出血又は出血の増悪があらわれるおそれがある。]
- (6) マウスタンパク質由来製品の投与歴のある患者 [ヒト抗マウス抗体による過敏反応がおこるおそれがある。]
- (7) 薬物過敏症の既往歴のある患者
- (8) アレルギー素因のある患者

2. 重要な基本的注意

- (1) 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) 注射液による集積部位の確認において、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) 注射液の投与が適切と判断された場合であっても、重篤な副作用が発現するおそれがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合は適切な処置を行うこと。
- (2) 本品投与後に、汎血球減少症、白血球減少症、血小板減少症、好中球減少症、貧血があらわれることがあるので、頻回に血液検査を行うなど患者の状態を十分に観察すること（「重大な副作用」の項参照）。
- (3) 妊娠する可能性のある女性患者及びパートナーが妊娠する可能性のある男性患者に投与する場合には、投与後 12 ヶ月間は避妊させること。
- (4) 現在までに本品の投与により伝達性海綿状脳症 (TSE) がヒトに伝播したとの報告はない。本品は、マスターセルバンク構築時、宿主細胞の培養培地の成分として米国又はニュージーランド産ウシの血清由来成分を使用した。種細胞株及びマスターセルバンクの樹立に使用された細胞増殖培地、並びに生産培地には、ウシ血清由来成分は使用されていない。しかしながら、TSE の潜在的伝播の危険性を完全には排除することはできないことから、疾病の治療上の必要性を十分検討の上、本品を投与すること。なお、投与に先立ち、患者への有用性と安全性の説明を考慮すること。
- (5) 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) 注射液の再投与の有効性及び安全性は確認されていないので、患者の前治療の内容を十分に確認し、投与経験を有する患者に対して再投与しないこと。

3. 相互作用

併用注意（併用に注意すること）

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
生ワクチン又は弱毒性ワクチン	接種した生ワクチンの原病に基づく症状が発現した場合には適切な処置を行う。	リンパ球傷害作用により発病するおそれがある。
免疫抑制剤	発熱などの感染症（細菌及びウイルスなど）に基づく症状が発現した場合は適切な処置を行う。	過度の免疫抑制作用による感染症誘発のおそれがある。

4. 副作用

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) 注射液を投与した国内臨床試験において、副作用は安全性評価症例 55 例中 53 例に認められた。主な副作用は、倦怠感 13 例 (23.6%)、頭痛 11 例 (20.0%)、便秘、口内炎、発熱 それぞれ 10 例 (18.2%)、悪心 9 例 (16.4%)、下痢、食欲不振 それぞれ 7 例 (12.7%)、胃不快感、皮下出血、鼻咽頭炎 それぞれ 6 例 (10.9%) などであった。主な臨床検査値異常はリンパ球数減少、好中球数減少、血小板数減少、白血球数減少 それぞれ 47 例 (85.5%)、ヘモグロビン減少 38 例 (69.1%)、ヘマトクリット減少 37 例 (67.3%)、赤血球数減少 35 例 (63.6%)、血中乳酸脱水素酵素 (LDH) 増加 15 例 (27.3%)、血中ビリルビン増加 12 例 (21.8%)、アラニン・アミノトランスフェラーゼ (ALT) 増加 8 例 (14.5%)、アス

パラギン酸アミノトランスフェラーゼ（AST）増加、尿中血陽性 それぞれ 7 例（12.7%）などであった。

（1）重大な副作用

1) 骨髄抑制

汎血球減少症、白血球減少症、血小板減少症、好中球減少症、リンパ球減少症、赤血球減少症、貧血があらわれる又は増悪することがあるので、治療後は頻回に血液検査を行うなど患者の状態を十分に観察すること。異常が認められた場合には G-CSF 製剤投与や輸血など適切な処置を行うこと。なお、国内試験結果より、血球減少は遅延性であり、約 2 ヶ月後に最低値となり、1～3 週間で軽快する（「臨床成績」の項参照）。

2) 重篤な皮膚障害

紅皮症（剥脱性皮膚炎）、皮膚粘膜眼症候群（Stevens－Johnson 症候群）、天疱瘡様症状、中毒性表皮壊死症（Lyell 症候群）などの重篤な皮膚粘膜反応が発現することがあるので、紅斑、水疱、そう痒、粘膜疹などがあらわれた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。

（2）その他の副作用

下記の副作用があらわれることがあるので、このような場合には適切な処置を行うこと。

種類、頻度	5%以上	5%未満	頻度不明
精神神経系	頭痛、浮動性めまい、不眠症		不安
消化器	便秘、口内炎、悪心、下痢、胃不快感、嘔吐、上腹部痛、消化不良、食欲不振	腹痛、肛門周囲痛	
循環器		高血圧	頻脈
呼吸器	咳嗽、上気道の炎症、呼吸困難、咽喉頭疼痛、咽頭不快感、鼻咽頭炎	アレルギー性鼻炎、咽頭炎	鼻炎、肺炎、咽喉刺激感
血液	ヘモグロビン減少、ヘマトクリット減少、発熱性好中球減少症、皮下出血、点状出血	紫斑	出血
泌尿器	膀胱炎		尿路感染
皮膚		帯状疱疹、毛包炎	多汗
肝臓	血中ビリルビン増加、ALT 上昇、AST 上昇		
腎臓	血尿		
過敏症		発疹、蕁麻疹、潮紅	そう痒症
その他	発熱、疲労、倦怠感、鼻出血、低アルブミン血症、LDH 上昇	熱感、単純ヘルペス、高カルシウム血症、ほてり、血中アルブミン減少	悪寒、インフルエンザ症候群、疼痛、背部痛、頸部痛、腫瘍痛、関節痛、筋痛、口腔内モニリア症、末梢性浮腫

5. 高齢者への投与

一般に高齢者では生理機能が低下しているので、患者の状態を十分に観察しながら慎重に投与すること。

6. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与

- (1) 妊娠中の投与に関する安全性は確立していないので、妊娠又は妊娠している可能性のある女性には投与しないこと。〔イブリツモマブ チウキセタン（遺伝子組換え）を用いた動物での生殖・催奇形性試験は実施されていないが、ヒト IgG は胎盤関門を通過することが知られている。〕
- (2) 授乳中の投与に関する安全性は確立していないので、授乳婦に投与する場合には授乳を中止させること。〔ヒト IgG は母乳中に移行することが知られている。〕

7. 小児等への投与

低出生体重児、新生児、乳児、幼児又は小児に対する安全性は確立していない。〔使用経験がない。〕

8. 適用上の注意

(1) 調製時：

- 1) 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）注射液の調製

① 準備

本品は、標識作業を開始する前に常温にもどし、全てのバイアルのゴム栓をアルコール又は適切な消毒液を含む脱脂綿等で拭く。減衰表（表 1）及び表示された検定日時における放射能から、塩化イットリウム (^{90}Y) 溶液の放射能濃度（MBq/mL）を算出し、1,500MBq となる溶液量を求める。

表 1 ^{90}Y 減衰表

経過時間 (時間)	残存放射能 (%)	経過時間 (時間)	残存放射能 (%)	経過時間 (時間)	残存放射能 (%)
-60	191	-40	154	-20	124
-59	189	-39	152	-19	123
-58	187	-38	151	-18	121
-57	185	-37	149	-17	120
-56	183	-36	148	-16	119
-55	181	-35	146	-15	118
-54	179	-34	144	-14	116
-53	177	-33	143	-13	115
-52	175	-32	141	-12	114
-51	174	-31	140	-11	113
-50	172	-30	138	-10	111
-49	170	-29	137	-9	110
-48	168	-28	135	-8	109
-47	166	-27	134	-7	108
-46	164	-26	132	-6	107
-45	163	-25	131	-5	106
-44	161	-24	130	-4	104
-43	159	-23	128	-3	103
-42	157	-22	127	-2	102
-41	156	-21	125	-1	101
				0	100

② ステップ 1

適切な容量の注射筒を用い、ステップ 2 で使用する塩化イットリウム (^{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のバイアル壁に静かにつたわせ分注する。

③ ステップ 2

遮蔽された 1 mL 用注射筒を用い、1,500MBq の塩化イットリウム (^{90}Y) 溶液を遮蔽された注射液調製用無菌バイアルに分注し、泡立てたり攪拌しないよう静かに混和する。

④ ステップ 3

2.5mL 用注射筒を用い、イブリツモマブ チウキセタン溶液 1.3 mL を分取し、注射液調製用無菌バイアルに分注し、泡立てたり攪拌しないよう静かに混和した後、5 分間放置する。

⑤ ステップ 4

ステップ 1～3 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 から引いた値を注射液調製用緩衝液の液量とする。10mL 用注射筒を用い、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注入し、泡立てたりしないよう静かに転倒混和する。患者に投与するまで 2～8℃にて保存する。

2) 標識率の算出 (図 1 標識率の算出方法 参照)

本品の標識調製後、以下の手順にて標識率を算出し、標識率が 95%未満である場合には投与しないこと。

① ステップ 1

薄層クロマトグラフィー・キット (Biodex Medical Systems 社製: Tec-Control, Ref. 151-770 又は同等のもの) の展開溶媒 (0.9% NaCl 溶液) 適量を展開用バイアルに分注する。

② ステップ 2

室温下、1 mL 用注射筒を用いてイットリウム (^{90}Y) イブリツモマブ チウキセタン (遺伝子組換え) 注射液を少量分取し、1~100 倍に適宜希釈する。希釈したイットリウム (^{90}Y) イブリツモマブ チウキセタン (遺伝子組換え) 注射液約 3 μL 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 ステップ 3

スポットが溶媒に接触しないよう注意しながら、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。展開中は薄層板が展開用バイアルの内壁に接触しないよう注意する。

④ ステップ 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 (測定エネルギー範囲: 例えば 140~1,000keV) により 1 分間のカウント数を計測する。

⑤ ステップ 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。

$$\text{標識率 (\%)} = \frac{\text{薄層板No. 1のカウント数}}{\text{薄層板No. 1のカウント数} + \text{薄層板No. 2のカウント数}} \times 100$$

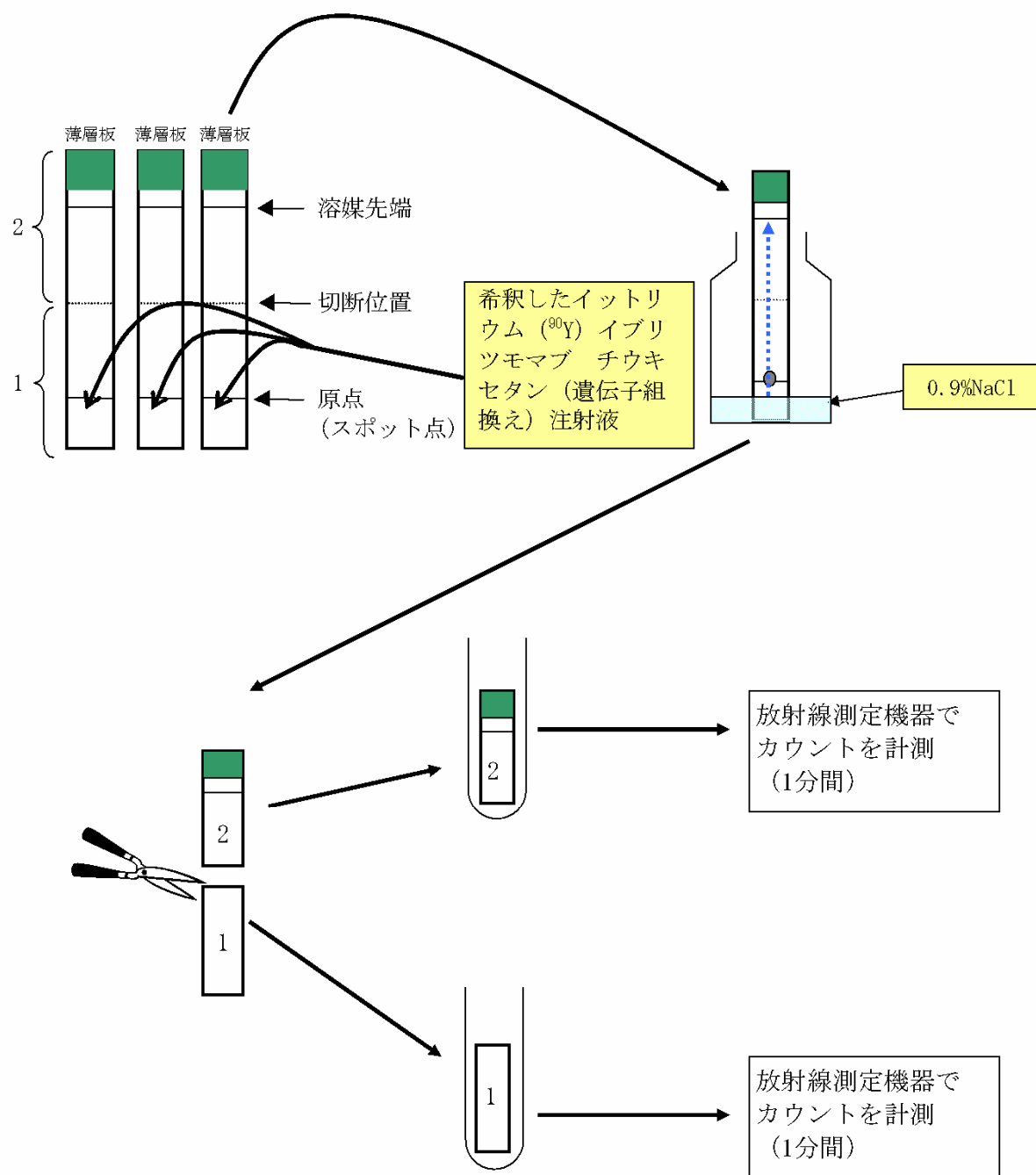


図1 標識率の算出方法

(2) 投与時：

- 1) 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) 注射液は、標識調製後直ちに使用しない場合には2～8℃にて保存し、8時間以内に使用すること。
- 2) 他剤との混注はしないこと。

- 3) 血管外に漏出させないように注意すること。血管外漏出の症状が見られた場合には、直ちに投与を中止すること。

9. その他の注意

- (1) 海外において、本品を投与された患者に、急性骨髄性白血病、骨髄異形成症候群が発生したとの報告がある。
- (2) イブリツモマブ チウキセタン（遺伝子組換え）投与後にヒト抗マウス抗体が認められることがあるので、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）注射液投与後にマウス抗体又はキメラ抗体を使用する場合には、過敏反応に注意すること。

【薬物動態】

1. 血中動態：

非ホジキンリンパ腫患者に、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）注射液 129.5MBq ～185MBq を投与した場合の ^{111}In の放射能の薬物動態パラメーター、並びに ^{111}In の放射能の血中濃度推移から推定したイットリウム（ ^{90}Y ）イブリツモマブ チウキセタン（遺伝子組換え）注射液を投与したときの ^{90}Y の放射能の薬物動態パラメーターを以下に示す。

放射性核種	投与量	パラメーター	N	平均	SD	中央値
^{111}In	129.5-185 MBq	実効 AUC [h]	9	39.3	5.2	40.0
		実効 $t_{1/2}$ [h]	9	38.6	4.4	38.4
^{90}Y	11.1 MBq/kg	実効 AUC [h]	4	38.0	4.2	39.4
		実効 $t_{1/2}$ [h]	4	34.7	2.1	34.8
^{90}Y	14.8 MBq/kg	実効 AUC [h]	5	38.2	6.0	36.3
		実効 $t_{1/2}$ [h]	5	39.3	4.3	37.9
^{90}Y	全患者	実効 AUC [h]	9	38.1	5.0	38.8
		実効 $t_{1/2}$ [h]	9	37.2	4.1	37.1

実効 AUC 及び実効 $t_{1/2}$ ：生物学的半減期と物理学的半減期の両方で消失する血中放射能濃度の AUC 及び $t_{1/2}$

2. 吸収線量

MIRD 法により計算した吸収線量は次のとおりである。

臓器・組織	mGy/MBq					
	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)			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)		
	N	中央値	範囲	N	中央値	範囲
副腎	9	0.5	0.3 - 0.7	9	0.23	0.2 - 0.3
脳	9	0.5	0.3 - 0.7	9	0.10	0.1 - 0.2
胸部	9	0.5	0.3 - 0.7	9	0.11	0.1 - 0.2
胆嚢壁	9	0.5	0.3 - 0.7	9	0.27	0.2 - 0.4
下部大腸	9	2.0	1.4 - 3.6	9	0.34	0.2 - 0.4
小腸	9	1.7	1.1 - 3.2	9	0.29	0.2 - 0.4
胃	9	0.5	0.3 - 0.7	9	0.19	0.1 - 0.3
上部小腸	9	2.0	1.2 - 3.6	9	0.34	0.2 - 0.5
心臓壁	9	1.8	1.0 - 3.6	9	0.31	0.2 - 0.6
腎臓	9	2.3	1.4 - 4.3	9	0.34	0.2 - 0.5
肝臓	9	3.3	2.7 - 6.4	9	0.50	0.4 - 0.9
肺	9	2.8	1.8 - 4.6	9	0.30	0.2 - 0.5
筋肉	9	0.5	0.3 - 0.7	9	0.14	0.1 - 0.2
卵巣	5	0.6	0.5 - 0.7	5	0.26	0.2 - 0.3
脾臓	9	0.5	0.3 - 0.7	9	0.23	0.2 - 0.3
赤色骨髄	9	1.9	1.7 - 3.2	9	0.24	0.2 - 0.4
骨表面	9	1.4	1.2 - 2.1	9	0.27	0.2 - 0.4
皮膚	9	0.5	0.3 - 0.7	9	0.08	0.1 - 0.1
脾臓	9	2.3	1.0 - 5.3	9	0.35	0.1 - 0.6
精巣	4	3.6	2.8 - 5.1	4	0.30	0.2 - 0.4
胸腺	9	0.5	0.3 - 0.7	9	0.16	0.1 - 0.2
甲状腺	9	0.5	0.3 - 0.7	9	0.12	0.1 - 0.2
膀胱壁	9	0.7	0.5 - 0.9	9	0.19	0.1 - 0.2
子宮	5	0.6	0.5 - 0.7	5	0.22	0.2 - 0.3
全身	9	0.8	0.5 - 1.1	9	0.16	0.1 - 0.2

【臨床成績】¹⁾

CD20 陽性の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及びマントル細胞リンパ腫患者を対象とした国内第Ⅰ相及び第Ⅱ相臨床試験における有効性及び安全性（血液毒性）は以下のとおりであった。対象は、投与前血小板数 $100,000/\text{mm}^3$ 以上及び好中球数 $1,200/\text{mm}^3$ 以上の患者とされた。以下の情報は、リツキシマブ（遺伝子組換え）、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）注射液投与後の情報である。

(1) 有効性

有効性評価対象例（50 例）のうち、43 例はリツキシマブ（遺伝子組換え）又はリツキシマブ（遺伝子組換え）と化学療法剤の併用療法による治療歴を有していた。奏効率（部分寛解以上）は 80.0%（40 例/50 例）、完全寛解率（不確定完全寛解以上）は 64.0%（32 例/50 例）であった。有効性評価対象例のうち 3 例がマントル細胞リンパ腫であり、奏効例は 1 例（部分寛解）であった。

適格症例	完全寛解	部分寛解	奏効率 (90%信頼区間)	完全寛解率 (90%信頼区間)
50 例	32 例	8 例	80.0% (68.4-88.7%)	64.0% (51.4-75.3%)

奏効率：部分寛解以上

(2) 安全性（血液毒性）

		白血球数 ($\times 10^3/\text{mm}^3$)	好中球数 ($\times 10^3/\text{mm}^3$)	血小板数 ($\times 10^3/\text{mm}^3$)	ヘモグロビン量 (g/dL)
患者数		50	50	50	50
最低値	中央値 [範囲]	1.35 [0.30-4.50]	0.60 [0.01-3.75]	37 [7-185]	10.3 [5.6-14.0]
投与前値から 最低値までの期間		49.0 日 [36-132 日]	54.0 日 [23-174 日]	42.0 日 [32-60 日]	62.0 日 [1-115 日]
最低値から 回復までの期間	中央値 [範囲]	23.5 日 [4-122 日]	8.0 日 [2-49 日]	13.5 日 [2-42 日]	18.0 日 [2-112 日]
グレード 3 以上の血液毒性					
発現率	例 (%)	38 (76.0%)	37 (74.0%)	32 (64.0%)	12 (24.0%)
持続期間	中央値 [範囲]	17.5 日 [4-105 日]	15.0 日 [4-50 日]	28.0 日 [12-62 日]	8.5 日 [4-42 日]
グレード 4 の血液毒性					
発現率	例 (%)	15 (30.0%)	20 (40.0%)	2 (4.0%)	2 (4.0%)
持続期間	中央値 [範囲]	10.0 日 [3-32 日]	13.5 日 [4-50 日]	4.5 日 [4-5 日]	16.0 日 [8-24 日]

<最低値からの回復までの期間>

白血球数及びヘモグロビン量はグレード 2 以上の最低値から、グレード 1 以下 ($\geq 3 \times 10^3/\text{mm}^3$, $\geq 10.0 \text{ g/dL}$) まで、好中球数及び血小板数はグレード 3 以上の最低値から、グレード 2 以下 ($\geq 1 \times 10^3/\text{mm}^3$, $\geq 50 \times 10^3/\text{mm}^3$) まで回復した期間（日数）

<持続期間>

グレード 3 以上（又はグレード 4）を示した最初の測定日の直前の測定日から、最低値を示した後グレード 2 以下（又はグレード 3 以下）に回復した最初の測定日までの期間（日数）、ただし、観察期間内に回復が見られなかった症例は最後の測定日までの期間（日数）

グレード分類は NCI-CTC（National Cancer Institute -Common Toxicity Criteria, Version 2.0）による

(3) ヒト抗マウス抗体の生成

1) 日本人における成績

国内第 I 相及び第 II 相試験において 55 例中、ヒト抗マウス抗体は 2 例で投与後に検出された。

2) 外国人における成績（参考）

米国臨床試験において 211 例中、ヒト抗マウス抗体は 3 例で投与後に検出された。

【薬効薬理】

1. CD20 抗原

ヒト CD20 抗原は、Pro-B 細胞、形質細胞を除くほとんど全ての正常及び腫瘍化した B 細胞に発現している分化抗原（リンタンパク質）であり、B 細胞以外の細胞には発現していない^{2,3)}。

2. 抗腫瘍効果

Ramos 腫瘍細胞を移植したマウス腫瘍モデルにおいてイットリウム (⁹⁰Y) イブリツモマブ チウキセタン（遺伝子組換え）を投与した場合、殺腫瘍効果が認められた（*in vivo*）。

3. 作用機序

イブリツモマブは B 細胞上の CD20 抗原に対して強い抗原特異的結合能を示す⁴⁾。キレート剤であるチウキセタン (⁹⁰Y と強力に結合) は、露出したリジンアミノ基及び抗体内のアルギニンと共有結合する。イットリウム (⁹⁰Y) イブリツモマブ チウキセタン（遺伝子組換え）は、リツキシマブ（遺伝子組換え）と同様に CD20 抗原に結合し、アポトーシスの誘発及び ⁹⁰Y からのベータ線放出により、細胞傷害を誘発する⁵⁾。

【有効成分に関する理化学的知見】

1. 一般名

イブリツモマブ チウキセタン（遺伝子組換え） {Ibritumomab Tiuxetan（Genetical Recombination）} [JAN]

2. 本質

ヒト B リンパ球表面に存在する CD20 に結合するマウス由来のモノクローナル抗体を *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 (C₂₃H₃₀N₄O₁₀S; 分子量: 554.57) に結合させた修飾糖タンパク質（遺伝子組換え）である。

3. 分子量

148 kDa (daltons)

4. 放射性核種の特性

⁹⁰Y として

物理化学的半減期: 64.1 時間

ベータ線エネルギー: 2.281MeV (99.98%)

【包装】

ゼヴァリン イットリウム (⁹⁰Y) 静注用セット 1セット

【文献請求先】

バイエル薬品株式会社 学術情報

〒532-8577 大阪市淀川区宮原3丁目5番36号

【バイエル医療用医薬品のお問い合わせ先】

バイエル薬品株式会社・くすり相談 0120-106-398

【製造販売元（輸入）】

バイエル薬品株式会社

大阪市淀川区宮原3丁目5番36号

【発売元】

富士フイルム RI ファーマ株式会社

東京都中央区京橋1丁目17番10号

参考文献

-
- 1) Watanabe T et al., Cancer Sci. 2005; 96(12) : 903-910
 - 2) Anderson KC et al., Blood 1984;63(6) :1424-1433
 - 3) Tedder TF et al., J Immunol 1985;135(2) : 973-979
 - 4) Chinn PC et al., Int J Oncol;15(5) 1999:1017-1025
 - 5) Chakrabarti MC et al., J Nucl Med 2000; 37(8) :1384-1388

Nihon Schering K.K.

1.8 添付文書（案）の目次

1.8.1	添付文書(案)	2
1.8.2	効能・効果及びその設定根拠	2
1.8.3	用法・用量及びその設定根拠	3
1.8.4	使用上の注意（案）及びその設定根拠	4
1.8.5	参考文献	14

Nihon Schering K.K.

1.8 添付文書（案）

1.8.1 添付文書（案）

ゼヴァリン インジウム (^{111}In) 静注用セットは、インジウム (^{111}In) イブリツモマブ チウキセタン注射液を標識調製するためのものである。本セットを使用する患者には、1 日目にリツキシマブ（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 チウキセタン注射液を静脈内投与し、7～9 日目に再度リツキシマブ（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 チウキセタン注射液を静脈内投与する。

本セットの効能・効果、用法・用量及び使用上の注意（案）の設定根拠をそれぞれ以下に示し、添付文書案を示した。

1.8.2 効能・効果及びその設定根拠

【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

設定根拠

ゼヴァリン療法において、治療目的で使用する放射性核種である ^{90}Y から放出されるベータ線は、体外へは透過しないため、腫瘍部位以外への異常な生体内分布がないことを体外から確認することは不可能である。そこで、体外で計測可能なガンマ線を放出し、物理学の半減期が ^{90}Y (64.1 時間) と類似している純ガンマ線源の ^{111}In (67.3 時間) で標識したイブリツモマブ チウキセタンをあらかじめ投与する方法が検討された。非臨床試験の結果、 ^{111}In -イブリツモマブ チウキセタン単回投与時の組織中放射能濃度の生体内分布が ^{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場合と差がないことが確認された。

その後、Biogen Idec 社が 1996 年に米国で開始した第 I / II 相試験において、7 日間の撮像の結果から ^{111}In -イブリツモマブ チウキセタンの血中並びに正常組織からの消失パターンを検討し、標的となる腫瘍部位以外への異常分布がないことを確認した上で、 ^{90}Y -イブリツモマブ チウキセタンを投与する方法が妥当であることが示された。よって、ゼヴァリン療法では、 ^{111}In -イブリツモマブ チウキセタンを投与した後にガンマカメラにて撮像し、得られたシンチグラムの読影により ^{90}Y -イブリツモマブ チウキセタンの生体内分布を予測する。

^{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において長管骨及び肋骨の明瞭な描出を特徴とする著明な骨髄への取り込み、又は正常な肺・腎臓・腸管への強い取り込みなど異常な生体内分布がみられた場合には、 ^{90}Y -イブリツモマブ チウキセタンの投与を行わない。この生体内分布の予測により、骨髄への著明な取り込みによる ^{90}Y -イブリツモマブ チウキセタンの強い骨髄抑制の発現が予想される患者への ^{90}Y -イブリツモマブ チウキセタン投与を回避することができる。また、肺、腎臓、腸管の放射線感受性が高い重要な正常臓器における潜在的なリスクを回避できる。

Nihon Schering K.K.

国内第Ⅰ相試験において、現行の読影判定基準を用いた場合では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判断した。

1.8.3 用法・用量及びその設定根拠

【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（「適用上の注意」の項参照）。

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。

設定根拠

^{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、国内及び海外とも行われていない。国内第Ⅰ相試験及び第Ⅱ相試験は、米国にて既に 179 例の線量評価が ^{111}In として 185MBq/個体（5mCi/個体）の投与量にて行われていること及び日本人との体表面積及び体重の違いを考慮し投与量の減量の可能性があることを勘案して、129.5～185MBq/個体（3.5～5mCi/個体）に設定して実施した。この国内 2 試験の結果、日本人では{130MBq/個体(3.5mCi)}においても、判断のために十分に鮮明な画像が得られたことにより、 ^{111}In -標識抗体に関する過去の使用経験及び文献報告^{1, 2, 3, 4)}をもとに安全性とイメージング効果を勘案して設定した。

以上のことから、上記の用法・用量を設定した。

Nihon Schering K.K.

1.8.4 使用上の注意（案）及びその設定根拠

使用上の注意（案）	設定根拠
＜効能・効果に関連する使用上の注意＞ インジウム（¹¹¹In）イブリツモマブ チウキセタン（遺伝子組換え）は、イットリウム（⁹⁰Y）イブリツモマブ チウキセタン（遺伝子組換え）の集積部位を確認するものであり、腫瘍に対する有効性は得られない。	¹¹¹In-イブリツモマブ チウキセタン(遺伝子組換え)による有効性は期待されないため設定した。
＜用法・用量に関連する使用上の注意＞ 1. ゼヴァリン イットリウム（⁹⁰Y）静注用セットを用いた治療における本品の使用は、通常、以下のスケジュールで実施する。 (1) 1 日目：リツキシマブ（遺伝子組換え）250mg/m² を点滴静注し、点滴終了後 4 時間以内に、インジウム（¹¹¹In）イブリツモマブ チウキセタン(遺伝子組換え)注射液として 130MBq を静脈内に 10 分間かけて 1 回投与する。 (2) 3～4 日目：インジウム（¹¹¹In）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 48～72 時間後にガンマカメラによる撮像を行い、イットリウム（⁹⁰Y）イブリツモマブ チウキセタン（遺伝子組換え）注射液投与の適切性を確認する。適切性の評価が不確定な場合は、1 日以上の間隔をあけて追加撮像を実施し、再度適切性の検討を実施する。 (3) 7～9 日目：リツキシマブ（遺伝子組換え）250mg/m² を点滴静注し、点滴終了後 4 時間以内にイットリウム（⁹⁰Y）イブリツモマブ チウキセタン（遺伝子組換え）注射液を静脈内に 10 分間かけて 1 回投与する。	ゼヴァリン療法は、本セット以外にリツキシマブ注 10mg/mL 及びゼヴァリン イットリウム（⁹⁰Y）静注用セットを使用するため、本項を設定した。
2. 標識率が 95%未満のインジウム（¹¹¹In）イブリツモマブ チウキセタン（遺伝子組換え）注射液は使用しないこと。〔有効性及び安全性は確立していない。〕	海外及び国内臨床試験では、いずれも標識率 95%以上であることが確認された ¹¹¹In-イブリツモマブ チウキセタン(遺伝子組換え)溶液を投与に用いており、標識率 95%未満の同溶液を用いた場合の有効性及び安全性は確認されていないため、本項を設定した。

Nihon Schering K.K.

3. 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) 注射液の投与に際しては、以下の事項に留意すること。 (1) 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) 注射液の投与量は、適切に校正された放射線測定器にて、投与の直前に確認すること。 (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) 注射液の投与は 0.22 ミクロン径の静注フィルター（蛋白低吸着性）を介して 10 分間かけて静注すること。急速静注はしないこと。その後、10mL 以上の生理食塩液を同じ注射筒及び静注ラインを通じて静注すること。	(1) 適切な ^{111}In-イブリツモマブ チウキセタン (遺伝子組換え) の用量を投与するため、米国添付文書を参考に本項を設定した。 (2) 標識調製過程における夾雑物等の混入に対する対応としてフィルターを介する投与、また静注ラインへの投与液の残存に対する対応として生理食塩液の追加静注がそれぞれ必要であると考え、Company Core Data Sheet (CCDS) 及び米国添付文書の記載を参考に本項を設定した。
4. 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) 注射液投与 48～72 時間後の撮像にて、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) 注射液を投与しないこと。 (1) 顕著な骨髄へのびまん性の取り込みが認められる（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）。 (2) 網内系への取り込みを示す肝臓及び脾臓及び骨髄への強い局在化が認められる。 (3) 以下のような、腫瘍の浸潤がみられない正常臓器への取り込みの増強が認められる。 ① 肝臓よりも強い正常肺へのびまん性の取り込み ② 後面像で、肝臓よりも強い腎臓への取り込み ③ 肝臓よりも強い正常腸管への取り込み（経時的变化がみられないもの）	骨髄、肺、腎臓、腸管などの正常臓器に、^{90}Y-イブリツモマブ チウキセタン (遺伝子組換え) が過剰に集積分布した場合、重篤な副作用が現れる可能性があるため、米国添付文書を参考に、^{111}In-イブリツモマブ チウキセタン (遺伝子組換え) 投与後のガンマカメラによる撮像により事前に生体内分布を推定して ^{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ために、本項を設定した。

Nihon Schering K.K.

【警告】	
(1) 本品の使用においては、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、本品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品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。	ゼヴァリン療法は抗腫瘍効果を有する放射性医薬品を用いる療法であり、重度の好中球減少や血小板減少などの血液毒性が発現することがあるので、他の抗悪性腫瘍剤の添付文書の記載を参考に本項を設定した。
(2) 本品の使用にあたっては、添付文書を熟読すること。なお、リツキシマブ注 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。	^{111}In -イブリツモマブ チウキセタン(遺伝子組換え)投与は、リツキシマブ(遺伝子組換え)による前投与が必要であり、また、 ^{90}Y -イブリツモマブ チウキセタン(遺伝子組換え)投与による治療を前提として行われるため、本項を設定した。
【禁忌】（次の患者には投与しないこと）	
(1) 本品の成分、マウスタンパク質由来製品又はリツキシマブ（遺伝子組換え）に対する重篤な過敏症の既往歴のある患者	本品の成分又はマウスタンパク質由来製品に対し重篤な過敏症の既往歴のある患者は、投与により重篤な過敏症を起こすおそれがあるため、CCDS 及び米国添付文書の記載を参考に本項を設定した。 また、ゼヴァリン療法では、リツキシマブ（遺伝子組換え）を前投与として用いるため、リツキシマブ(遺伝子組換え)に 対し重篤な過敏症の既往歴のある患者についても本項に設定した。
(2) 妊婦又は妊娠している可能性のある女性（「妊婦、産婦、授乳婦等への投与」の項参照）	ゼヴァリン療法の生殖発生毒性試験は実施されておらず、ゼヴァリン療法がベータ線放出核種を用いた療法であることを鑑み、CCDS の記載を参考に「妊婦、産婦、授乳婦などへの投与」並びに本項を設定した。
【使用上の注意】	
1. 慎重投与 (次の患者には慎重に投与すること)	
(1) 骨髄のリンパ腫浸潤率が 25%以上の患者〔血液毒性が強くあらわれるおそれがある。〕	リンパ腫の骨髄浸潤が顕著な患者では、骨髄にゼヴァリン療法で使用される ^{90}Y -イブリツモマブ チウキセタン(遺伝子組換え)が分布し、その放射線により、近傍の骨髄細胞が破壊されて重症の血液毒性が発現するおそれがあるため、CCDS 及び米国添付文書の記載を参考に本項を設定した。
(2) 骨髄機能低下のある患者〔血液毒性が強くあらわれるおそれがある。なお、好中球数 $1,200/\text{mm}^3$ 未満又は血小板数 $100,000/\text{mm}^3$ 未満の患者における投与経験はない（「臨床成績」の項参照）。〕	骨髄機能が低下している患者では、ゼヴァリン療法の副作用として発現することがある血液毒性が重症化するおそれがあるために本項を設定した。

Nihon Schering K.K.

(3) 感染症（敗血症、肺炎、ウイルス感染等）を合併している患者〔免疫抑制作用により病態を悪化させるおそれがある。〕	投与前に感染症を合併している患者では、ゼヴァリン療法の副作用として発現することのある血液毒性により感染症が悪化するおそれがあるため、本項を設定した。
(4) 骨髄移植や末梢血幹細胞移植などの造血幹細胞移植治療を受けた患者、骨髄の 25%以上に外部放射線照射を受けた患者〔骨髄機能をより強く抑制するおそれがある。〕	投与前に骨髄機能低下のある患者では、ゼヴァリン療法の副作用として発現することのある血液毒性が重症化するおそれがあるため、CCDS の記載を参考に本項を設定した。
(5) 抗凝固剤又は抗血栓剤を投与している患者、出血又は出血傾向のある患者〔出血又は出血の増悪があらわれるおそれがある。〕	投与前に出血もしくは出血傾向のある患者では、ゼヴァリン療法の副作用として発現することのある血小板減少により、出血が増悪する可能性があるため、米国添付文書の記載を参考に本項を設定した。
(6) マウスタンパク質由来製品の投与歴のある患者〔ヒト抗マウス抗体による過敏反応がおこるおそれがある。〕	ゼヴァリン療法は、マウス由来の異種タンパク質を含む製剤を使用しており、過敏症を発現するおそれがあるため、CCDS 及び米国添付文書の記載を参考に本項を設定した。
(7) 薬物過敏症の既往歴のある患者	ゼヴァリン療法は、タンパク質を含む製剤を使用した治療法のため、他の抗体製剤での記載を参考に本項を設定した。
(8) アレルギー素因のある患者	ゼヴァリン療法は、タンパク質を含む製剤を使用した治療法のため、他の抗体製剤での記載を参考に本項を設定した。
2. 重要な基本的注意	
(1) 本品投与後に、汎血球減少症、白血球減少症、血小板減少症、好中球減少症、貧血があらわれることがあるので、頻回に血液検査を行うなど患者の状態を十分に観察すること（「重大な副作用」の項参照）。	ゼヴァリン療法の副作用として、汎血球減少症、白血球減少症、血小板減少症、好中球減少症、貧血が起こり、感染症又は出血傾向などの副作用発現、症状増悪の報告があるため、CCDS 及び米国添付文書の記載を参考に「重大な副作用」並びに本項を設定した。
(2) 妊娠する可能性のある女性患者及びパートナーが妊娠する可能性のある男性患者に投与する場合には、投与後 12 ヶ月間は避妊させること。	放射線曝露による生殖細胞障害の可能性があるので、薬物滞留時間を考慮し、CCDS 及び米国添付文書の記載を参考に本項を設定した。
(3) 現在までに本品の投与により伝達性海綿状脳症（TSE）がヒトに伝播したとの報告はない。本品は、マスターセルバンク構築時、宿主細胞の培養培地の成分として米国又はニュージーランド産ウシの血清由来成分を使用した。種細胞株及びマスターセルバンクの樹立に使用された細胞増殖培地、並びに生産培地には、ウシ血清由来成分は使用されていない。しかしながら、TSE の潜在的伝播の危険性を完全には排除することはできないことから、疾病の治療上の必要性を十分検討の上、本品を投与すること。なお、投与に先立ち、患者への有用性と安全性の説明を考慮すること。	本品は、2002 年に米国で承認されて以来、現在までに本品の投与により伝達性海綿状脳症（Transmissible Spongiform Encephalopathy: TSE）がヒトに伝播したとの報告はない。本品のイブリツモマブは、マスターセルバンク構築時に宿主細胞の培養培地の成分として米国又はニュージーランド産ウシの血清由来成分（ウシ血清のフェツイン）を使用した。種細胞株及びマスターセルバンクの樹立に使用された細胞増殖培地、並びに生産培地には、ウシ血清由来成分は使用していないことより、本品の安全性に対する影響は極めて限定的であると判断される。しかしながら、TSE の

Nihon Schering K.K.

	潜在的伝播の危険性を完全には排除することはできないことから、疾病の治療上の必要性を十分検討の上で本品を投与すること、投与に先立って患者への有用性と安全性の説明を考慮することが望ましいことから、本項を設定した。
使用上の注意（案）	設定根拠
3. 相互作用	
併用注意(併用に注意すること)	
生ワクチン又は弱毒性ワクチン 接種した生ワクチンの原病に基づく症状が発現した場合には適切な処置を行う。 リンパ球傷害作用により発病するおそれがある。	ゼヴァリン療法はリンパ球の一種である B 細胞表面上の CD20 抗原に対する抗体を利用した療法であり、B リンパ球傷害作用を有するために、CCDS、米国添付文書及びブリツキシマブの添付文書を参考に設定した。
免疫抑制剤 発熱などの感染症(細菌及びウイルスなど)に基づく症状が発現した場合は適切な処置を行う。 過度の免疫抑制作用による感染症誘発のおそれがある。	ゼヴァリン療法の副作用として重度の血球減少が発現することがあり、免疫抑制剤の投与によって感染症が誘発される可能性があるため、本項を設定した。
4. 副作用	
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) 注射液を投与した国内臨床試験において、副作用は安全性評価症例 55 例中 53 例に認められた。主な副作用は、倦怠感 13 例 (23.6%)、頭痛 11 例 (20.0%)、便秘、口内炎、発熱 それぞれ 10 例 (18.2%)、悪心 9 例 (16.4%)、下痢、食欲不振それぞれ 7 例 (12.7%)、胃不快感、皮下出血、鼻咽頭炎 それぞれ 6 例 (10.9%) などであった。主な臨床検査値異常はリンパ球数減少、好中球数減少、血小板数減少、白血球数減少 それぞれ 47 例 (85.5%)、ヘモグロビン減少 38 例 (69.1%)、ヘマトクリット減少 37 例 (67.3%)、赤血球数減少 35 例 (63.6%)、血中乳酸脱水素酵素 (LDH) 増加 15 例 (27.3%)、血中ビリルビン増加 12 例 (21.8%)、アラニン・アミノトランスフェラーゼ (ALT) 増加 8 例 (14.5%)、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ (AST) 増加、尿中血陽性それぞれ 7 例 (12.7%) などであった。	国内第 I 相及び第 II 相試験成績に基づき本項を記載した。集計には MedDRA/J を用い、発現頻度が 10%以上の副作用について本項に記載した (2.7.4.2.1.1 比較的良好に見られる有害事象 参照)。
(1) 重大な副作用	
1) 骨髄抑制 汎血球減少症、白血球減少症、血小板減少症、好中球減少症、リンパ球減少症、赤血球減少症、貧血があらわれる又は増悪することがあるので、治療後は頻回に血液検査を行うなど患者の状態を十分に観察すること。異常が認められた場合には G-	ゼヴァリン療法により、遅延性の血球減少 (白血球減少、血小板減少、好中球減少、貧血など) が起こり、感染症又は出血傾向などの副作用発現、症状増悪の報告があるため CCDS 及び米国添付文書を参考に「重要な基本的注意」並びに本項を設定した。

Nihon Schering K.K.

CSF 製剤投与や輸血など適切な処置を行うこと。 なお、国内試験結果より、血球減少は遅延性であり、約 2 ヶ月後に最低値となり、1～3 週間で軽快する（「臨床成績」の項参照）。				
2) 重篤な皮膚障害 紅皮症（剥脱性皮膚炎）、皮膚粘膜眼症候群（Stevens－Johnson 症候群）、天疱瘡様症状、中毒性表皮壊死症（Lyell 症候群）などの重篤な皮膚粘膜反応が発現することがあるので、紅斑、水疱、そう痒、粘膜疹などがあらわれた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。				CCDS 及び米国添付文書の記載を参考に設定した。
(2) その他の副作用				
下記の副作用があらわれることがあるので、このような場合には適切な処置を行うこと。				ゼヴァリン療法の国内第Ⅰ相及び第Ⅱ相試験における副作用発現例、臨床検査値異常例及び CCDS の記載に基づき、本項を設定した。
種類、頻度	5%以上	5%未満	頻度不明	
精神神経系	頭痛、浮動性めまい、不眠症		不安	
消化器	便秘、口内炎、悪心、下痢、胃不快感、嘔吐、上腹部痛、消化不良、食欲不振	腹痛、肛門周囲痛		
循環器		高血圧	頻脈	
呼吸器	咳嗽、上気道の炎症、呼吸困難、咽喉頭疼痛、咽頭不快感、鼻咽頭炎	アレルギー性鼻炎、咽頭炎	鼻炎、肺炎、咽喉刺激感	
血液	ヘモグロビン減少、ヘマトクリット減少、発熱性好中球減少症、皮下出血、点状出血	紫斑	出血	
泌尿器	膀胱炎		尿路感染	
皮膚		帯状疱疹、毛包炎	多汗	
肝臓	血中ビリルビン増加、ALT 上昇、AST 上昇			
腎臓	血尿			
過敏症		発疹、蕁麻疹、潮紅	そう痒症	
その他	発熱、疲労、倦怠感、鼻出血、低アルブミン血症、LDH 上昇	熱感、単純ヘルペス、高カルシウム血症、ほてり、血中アルブミン減少	悪寒、インフルエンザ症候群、疼痛、背部痛、頸部痛、腫瘍痛、関節痛、筋痛、口腔内モニリア症、末梢性浮腫	

Nihon Schering K.K.

5. 高齢者への投与	
一般に高齢者では生理機能が低下しているので、患者の状態を十分に観察しながら慎重に投与すること。	平成9年4月25日 薬発第607号通知に基づき設定した。
6. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与	
(1) 妊娠中の投与に関する安全性は確立していないので、妊娠又は妊娠している可能性のある女性には投与しないこと。〔イブリツモマブ チウキセタン（遺伝子組換え）を用いた動物での生殖・催奇形性試験は実施されていないが、ヒト IgG は胎盤関門を通過することが知られている。〕	CCDS、米国添付文書の記載を参考に本項を設定した。
(2) 授乳中の投与に関する安全性は確立していないので、授乳婦に投与する場合には授乳を中止させること。〔ヒト IgG は母乳中に移行することが知られている。〕	CCDS、米国添付文書及びブリツキシマブの添付文書の記載を参考に本項を設定した。
7. 小児等への投与	
低出生体重児、新生児、乳児、幼児又は小児に対する安全性は確立していない。〔使用経験がない。〕	ゼヴァリン療法は、小児に対する臨床試験がなく安全性が確立していないので、平成9年4月25日 薬発第607号通知に基づき設定した。
8. 適用上の注意	
(1) 調製時： 1) 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）注射液の調製 ① 準備 本品は、標識作業を開始する前に常温にもどし、全てのバイアルのゴム栓をアルコール又は適切な消毒液を含む脱脂綿等で拭く。減衰表（表 1）及び表示された検定日時における放射能から、塩化インジウム (^{111}In) 溶液の放射能濃度 (MBq/mL) を算出し、145MBq となる溶液量を求める。	CCDS の記載を参考に本項を設定した。

Nihon Schering K.K.

表 1 ^{111}In 減衰表

経過時間 (時間)	残存放射能 (%)	経過時間 (時間)	残存放射能 (%)	経過時間 (時間)	残存放射能 (%)
-60	185	-40	151	-20	123
-59	184	-39	149	-19	122
-58	182	-38	148	-18	120
-57	180	-37	146	-17	119
-56	178	-36	145	-16	118
-55	176	-35	143	-15	117
-54	174	-34	142	-14	116
-53	173	-33	140	-13	114
-52	171	-32	139	-12	113
-51	169	-31	138	-11	112
-50	167	-30	136	-10	111
-49	166	-29	135	-9	110
-48	164	-28	133	-8	109
-47	162	-27	132	-7	107
-46	161	-26	131	-6	106
-45	159	-25	129	-5	105
-44	157	-24	128	-4	104
-43	156	-23	127	-3	103
-42	154	-22	125	-2	102
-41	153	-21	124	-1	101
				0	100

② ステップ 1

適切な容量の注射筒を用い、ステップ 2 で使用する塩化インジウム (^{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のバイアル壁に静かにつたわせ分注する。

③ ステップ 2

遮蔽された 1 mL 用注射筒を用い、145MBq の塩化インジウム (^{111}In) 溶液を遮蔽された注射液調製用無菌バイアルに分注し、泡立てたり攪拌しないよう静かに混和する。

④ ステップ 3

2.5mL 用注射筒を用い、イブリツモマブ チウキセタン溶液 1.0 mL を分取し、注射液調製用無菌バイアルに分注し、泡立てたり攪拌しないよう静かに混和した後、30 分間放置する。

⑤ ステップ 4

ステップ 1～3 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 から引いた値を注射液調製用緩衝液の液量とする。10mL 用注射筒を用い、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注入し、泡立てたりしないよう静かに転倒混和する。患者に投与するまで 2～8℃にて保存する。

2) 標識率の算出 (図 1 標識率の算出方法 参照)

Nihon Schering K.K.

本品の標識調製後、以下の手順にて標識率を算出し、標識率が 95%未満である場合には投与しないこと。

① ステップ 1

薄層クロマトグラフィー・キット（Biodex Medical Systems 社製：Tec-Control, Ref. 151-770 又は同等のもの）の展開溶媒（0.9% NaCl 溶液）適量を展開用バイアルに分注する。

② ステップ 2

室温下、1 mL 用注射筒を用いてインジウム（¹¹¹In）イブリツモマブ チウキセタン（遺伝子組換え）注射液を少量分取し、1～100 倍に適宜希釈する。希釈したインジウム（¹¹¹In）イブリツモマブ チウキセタン（遺伝子組換え）注射液約 3 μL 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 ステップ 3

スポットが溶媒に接触しないよう注意しながら、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。展開中は薄層板が展開用バイアルの内壁に接触しないよう注意する。

④ ステップ 4

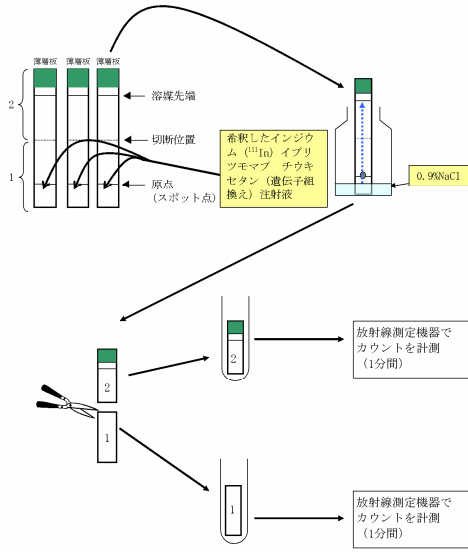
展開後、薄層板を切断位置（薄層板の下端から 3cm）で切断する。分離された薄層板 No. 1（下側）と薄層板 No. 2（上側）を各々測定用チューブに入れ、ガンマカウンターなど適切な放射線測定機器（測定エネルギー範囲：例えば 140～550 keV）により 1 分間のカウント数を計測する。

⑤ ステップ 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。

$$\text{標識率 (\%)} = \frac{\text{薄層板No. 1のカウント数}}{\text{薄層板No. 1のカウント数} + \text{薄層板No. 2のカウント数}} \times 100$$

Nihon Schering K.K.

 (2) 投与時： 1) 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)注射液は、標識調製後直ちに使用しない場合は 2～8℃にて保存し、12 時間以内に使用すること。 2) 他剤との混注はしないこと。 3) 血管外に漏出させないように注意すること。血管外漏出の症状が見られた場合には、直ちに投与を中止すること。	
9. その他の注意 (1) 海外において、本品を投与された患者に、急性骨髄性白血病、骨髄異形成症候群が発生したとの報告がある。 (2) イブリツモマブ チウキセタン（遺伝子組換え）投与後にヒト抗マウス抗体が認められることがあるので、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）注射液投与後にマウス抗体又はキメラ抗体を使用する場合には、過敏症反応に注意すること。	CCDS 及び米国添付文書の記載を参考に本項を設定した。

Nihon Schering K.K.

1.8.5 参考文献

- ¹⁾ Murray J et al, Cancer Res 1985;45:2376
- ²⁾ Dilman R et al, NCI Monograph 1987;3:33
- ³⁾ Lamki L et al, J Nucl Med 1986;27(6):1021
- ⁴⁾ Rosenblum M et al, Cancer Res 1985;45:2382

(案) 注意：最新の添付文書を参照してください。

2007 年 11 月作成（新様式第 1 版）

貯 法：凍結を避け冷所（2 – 8℃）に遮光保存
有効期間：検定日時（製造日から 7 日後）から 1 日間
（ラベルにも記載）

放射性医薬品/放射標識抗 CD20 モノクローナル抗体
ゼヴァリン インジウム (^{111}In) 静注用セット
Zevalin indium injection
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）注射液調製用

日本標準商品分類番号
874300

承認番号	
薬価収載	
販売開始	
国際誕生	2002 年 2 月

本品は、マスターセルバンク構築時に米国産を含むウシ血清由来成分が培地成分として使用されており、**伝達性海綿状脳症（TSE）の潜在的伝播の危険性を完全に排除することはできないことから**、疾病の治療上の必要性を十分に検討の上、本品を投与すること（「重要な基本的注意」の項参照）。

【警告】

- (1) 本品の使用においては、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、本品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品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) 本品の使用にあたっては、添付文書を熟読すること。なお、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。

【禁忌】（次の患者には投与しないこと）

- (1) 本品の成分、マウスタンパク質由来製品又はリツキシマブ（遺伝子組換え）に対する重篤な過敏症の既往歴のある患者
- (2) 妊婦又は妊娠している可能性のある女性（「妊婦、産婦、授乳婦等への投与」の項参照）

【組成・性状】

1. 組成

1 セットは下記の組合せよりなる。

1 セット中

名称	容量	1 バイアル中の成分含量		
イブリツモマブ チウキセタン溶液 [†]	2mL	有効成分	イブリツモマブ チウキセタン (遺伝子組換え)	3.2 mg
		添加物	塩化ナトリウム	17.6 mg
注射液調製用 酢酸ナトリウム溶液	2mL	添加物	酢酸ナトリウム水和物	13.6 mg
注射液調製用緩衝液 ^{††}	10mL	添加物	人血清アルブミン	749.7 mg
			塩化ナトリウム	75.6 mg
			リン酸水素ナトリウム水和物	27.5 mg
			ジエチレントリアミン五酢酸	4.0 mg
			リン酸二水素カリウム	1.9 mg
			塩化カリウム	1.9 mg
注射液調製用 無菌バイアル	内容物を含まない無菌のガラスバイアル (10mL)			
塩化インジウム (¹¹¹ In) 溶液	0.5mL	有効成分	塩化インジウム (¹¹¹ In)	185MBq (検定日時)
		添加物	30%塩酸	適量

[†]本品はチャイニーズハムスター卵巣細胞を用いて製造される。マスターセルバンク構築時にはヒト血清由来成分（トランスフェリン、産出国：米国）及びウシ血清由来成分（フェツイン、産出国：米国又はニュージーランド）を使用している。また、製造工程において、培地成分としてヒトインスリン（遺伝子組換え）、精製カラムの充填剤としてプロテイン A（遺伝子組換え）を使用している。

^{††}本品には添加物として、ヒト血清由来成分（人血清アルブミン）を使用している（採血国：米国、採血方法：非献血）。

2. 調製後注射液：インジウム (¹¹¹In) イブリツモマブ チウキセタン（遺伝子組換え）注射液の性状

性状	緑黄色から黄色ないし黄褐色の澄明な液
pH	6～7
浸透圧比	約 1 (0.9%生理食塩液に対する比)

【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

<効能・効果に関連する使用上の注意>

インジウム (¹¹¹In) イブリツモマブ チウキセタン（遺伝子組換え）は、イットリウム (⁹⁰Y) イブリツモマブ チウキセタン（遺伝子組換え）の集積部位を確認するものであり、腫瘍に対する有効性は得られない。

【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 (「適用上の注意」の項参照)。

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。

＜用法・用量に関連する使用上の注意＞

1. ゼヴァリン イットリウム (^{90}Y) 静注用セットを用いた治療における本品の使用は、通常、以下のスケジュールで実施する。
 - (1) 1 日目：リツキシマブ (遺伝子組換え) 250mg/m² を点滴静注し、点滴終了後 4 時間以内に、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) 注射液として 130MBq を静脈内に 10 分間かけて 1 回投与する。
 - (2) 3～4 日目：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) 注射液投与の 48～72 時間後にガンマカメラによる撮像を行い、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) 注射液投与の適切性を確認する。適切性の評価が不確定な場合は、1 日以上の間隔をあけて追加撮像を実施し、再度適切性の検討を実施する。
 - (3) 7～9 日目：リツキシマブ (遺伝子組換え) 250mg/m² を点滴静注し、点滴終了後 4 時間以内にイットリウム (^{90}Y) イブリツモマブ チウキセタン (遺伝子組換え) 注射液を静脈内に 10 分間かけて 1 回投与する。
2. 標識率が 95%未満のインジウム (^{111}In) イブリツモマブ チウキセタン (遺伝子組換え) 注射液は使用しないこと。[有効性及び安全性は確立していない。]
3. 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) 注射液の投与に際しては、以下の事項に留意すること。
 - (1) 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) 注射液の投与量は、適切に校正された放射線測定器にて、投与の直前に確認すること。
 - (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) 注射液の投与は 0.22 ミクロン径の静注フィルター (蛋白低吸着性) を介して 10 分間かけて静注すること。急速静注はしないこと。その後、10mL 以上の生理食塩液を同じ注射筒及び静注ラインを通じて静注すること。
4. 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) 注射液投与 48～72 時間後の撮像にて、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) 注射液を投与しないこと。
 - (1) 顕著な骨髄へのびまん性の取り込みが認められる (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)。

- (2) 網内系への取り込みを示す肝臓及び脾臓及び骨髄への強い局在化が認められる。
- (3) 以下のような、腫瘍の浸潤がみられない正常臓器への取り込みの増強が認められる。
 - ① 肝臓よりも強い正常肺へのびまん性の取り込み
 - ② 後面像で、肝臓よりも強い腎臓への取り込み
 - ③ 肝臓よりも強い正常腸管への取り込み（経時的変化がみられないもの）

【使用上の注意】

1. 慎重投与（次の患者には慎重に投与すること）

- (1) 骨髄のリンパ腫浸潤率が 25%以上の患者〔血液毒性が強くあらわれるおそれがある。〕
- (2) 骨髄機能低下のある患者〔血液毒性が強くあらわれるおそれがある。なお、好中球数 $1,200/\text{mm}^3$ 未満又は血小板数 $100,000/\text{mm}^3$ 未満の患者における投与経験はない（「臨床成績」の項参照）。〕
- (3) 感染症（敗血症、肺炎、ウイルス感染等）を合併している患者〔免疫抑制作用により病態を悪化させるおそれがある。〕
- (4) 骨髄移植や末梢血幹細胞移植などの造血幹細胞移植治療を受けた患者、骨髄の 25%以上に外部放射線照射を受けた患者〔骨髄機能をより強く抑制するおそれがある。〕
- (5) 抗凝固剤又は抗血栓剤を投与している患者、出血又は出血傾向のある患者〔出血又は出血の増悪があらわれるおそれがある。〕
- (6) マウスタンパク質由来製品の投与歴のある患者〔ヒト抗マウス抗体による過敏反応がおこるおそれがある。〕
- (7) 薬物過敏症の既往歴のある患者
- (8) アレルギー素因のある患者

2. 重要な基本的注意

- (1) 本品投与後に、汎血球減少症、白血球減少症、血小板減少症、好中球減少症、貧血があらわれることがあるので、頻回に血液検査を行うなど患者の状態を十分に観察すること（「重大な副作用」の項参照）。
- (2) 妊娠する可能性のある女性患者及びパートナーが妊娠する可能性のある男性患者に投与する場合には、投与後 12 ヶ月間は避妊させること。
- (3) 現在までに本品の投与により伝達性海綿状脳症（TSE）がヒトに伝播したとの報告はない。本品は、マスターセルバンク構築時、宿主細胞の培養培地の成分として米国又はニュージーランド産ウシの血清由来成分を使用した。種細胞株及びマスターセルバンクの樹立に使用された細胞増殖培地、並びに生産培地には、ウシ血清由来成分は使用されていない。しかしながら、TSE の潜在的伝播の危険性を完全には排除することはできないことから、疾病の治療上の必要

性を十分検討の上、本品を投与すること。なお、投与に先立ち、患者への有用性と安全性の説明を考慮すること。

3. 相互作用

併用注意（併用に注意すること）

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
生ワクチン又は弱毒性ワクチン	接種した生ワクチンの原病に基づく症状が発現した場合には適切な処置を行う。	リンパ球傷害作用により発病するおそれがある。
免疫抑制剤	発熱などの感染症（細菌及びウイルスなど）に基づく症状が発現した場合は適切な処置を行う。	過度の免疫抑制作用による感染症誘発のおそれがある。

4. 副作用

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）注射液を投与した国内臨床試験において、副作用は安全性評価症例 55 例中 53 例に認められた。主な副作用は、倦怠感 13 例（23.6%）、頭痛 11 例（20.0%）、便秘、口内炎、発熱 それぞれ 10 例（18.2%）、悪心 9 例（16.4%）、下痢、食欲不振 それぞれ 7 例（12.7%）、胃不快感、皮下出血、鼻咽頭炎 それぞれ 6 例（10.9%）などであった。主な臨床検査値異常はリンパ球数減少、好中球数減少、血小板数減少、白血球数減少 それぞれ 47 例（85.5%）、ヘモグロビン減少 38 例（69.1%）、ヘマトクリット減少 37 例（67.3%）、赤血球数減少 35 例（63.6%）、血中乳酸脱水素酵素（LDH）増加 15 例（27.3%）、血中ビリルビン増加 12 例（21.8%）、アラニン・アミノトランスフェラーゼ（ALT）増加 8 例（14.5%）、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ（AST）増加、尿中血陽性 それぞれ 7 例（12.7%）などであった。

（1）重大な副作用

1) 骨髄抑制

汎血球減少症、白血球減少症、血小板減少症、好中球減少症、リンパ球減少症、赤血球減少症、貧血があらわれる又は増悪することがあるので、治療後は頻回に血液検査を行うなど患者の状態を十分に観察すること。異常が認められた場合には G-CSF 製剤投与や輸血など適切な処置を行うこと。なお、国内試験結果より、血球減少は遅延性であり、約 2 ヶ月後に最低値となり、1～3 週間で軽快する（「臨床成績」の項参照）。

2) 重篤な皮膚障害

紅皮症（剥脱性皮膚炎）、皮膚粘膜眼症候群（Stevens-Johnson 症候群）、天疱瘡様症状、中毒性表皮壊死症（Lyell 症候群）などの重篤な皮膚粘膜反応が発現することがあるので、紅斑、水疱、そう痒、粘膜疹などがあらわれた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。

(2) その他の副作用

下記の副作用があらわれることがあるので、このような場合には適切な処置を行うこと。

種類、頻度	5%以上	5%未満	頻度不明
精神神経系	頭痛、浮動性めまい、不眠症		不安
消化器	便秘、口内炎、悪心、下痢、胃不快感、嘔吐、上腹部痛、消化不良、食欲不振	腹痛、肛門周囲痛	
循環器		高血圧	頻脈
呼吸器	咳嗽、上気道の炎症、呼吸困難、咽喉頭疼痛、咽頭不快感、鼻咽頭炎	アレルギー性鼻炎、咽頭炎	鼻炎、肺炎、咽喉刺激感
血液	ヘモグロビン減少、ヘマトクリット減少、発熱性好中球減少症、皮下出血、点状出血	紫斑	出血
泌尿器	膀胱炎		尿路感染
皮膚		帯状疱疹、毛包炎	多汗
肝臓	血中ビリルビン増加、ALT上昇、AST上昇		
腎臓	血尿		
過敏症		発疹、蕁麻疹、潮紅	そう痒症
その他	発熱、疲労、倦怠感、鼻出血、低アルブミン血症、LDH上昇	熱感、単純ヘルペス、高カルシウム血症、ほてり、血中アルブミン減少	悪寒、インフルエンザ症候群、疼痛、背部痛、頸部痛、腫瘍痛、関節痛、筋痛、口腔内モニリア症、末梢性浮腫

5. 高齢者への投与

一般に高齢者では生理機能が低下しているので、患者の状態を十分に観察しながら慎重に投与すること。

6. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与

- (1) 妊娠中の投与に関する安全性は確立していないので、妊娠又は妊娠している可能性のある女性には投与しないこと。〔イブリツモマブ チウキセタン（遺伝子組換え）を用いた動物での生殖・催奇形性試験は実施されていないが、ヒト IgG は胎盤関門を通過することが知られている。〕
- (2) 授乳中の投与に関する安全性は確立していないので、授乳婦に投与する場合には授乳を中止させること。〔ヒト IgG は母乳中に移行することが知られている。〕

7. 小児等への投与

低出生体重児、新生児、乳児、幼児又は小児に対する安全性は確立していない。〔使用経験がない。〕

8. 適用上の注意

(1) 調製時：

1) 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) 注射液の調製

① 準備

本品は、標識作業を開始する前に常温にもどし、全てのバイアルのゴム栓をアルコール又は適切な消毒液を含む脱脂綿等で拭く。減衰表（表 1）及び表示された検定日時における放射能から、塩化インジウム (^{111}In) 溶液の放射能濃度 (MBq/mL) を算出し、145MBq となる溶液量を求める。

表 1 ^{111}In 減衰表

経過時間 (時間)	残存放射能 (%)	経過時間 (時間)	残存放射能 (%)	経過時間 (時間)	残存放射能 (%)
-60	185	-40	151	-20	123
-59	184	-39	149	-19	122
-58	182	-38	148	-18	120
-57	180	-37	146	-17	119
-56	178	-36	145	-16	118
-55	176	-35	143	-15	117
-54	174	-34	142	-14	116
-53	173	-33	140	-13	114
-52	171	-32	139	-12	113
-51	169	-31	138	-11	112
-50	167	-30	136	-10	111
-49	166	-29	135	-9	110
-48	164	-28	133	-8	109
-47	162	-27	132	-7	107
-46	161	-26	131	-6	106
-45	159	-25	129	-5	105
-44	157	-24	128	-4	104
-43	156	-23	127	-3	103
-42	154	-22	125	-2	102
-41	153	-21	124	-1	101
				0	100

② ステップ 1

適切な容量の注射筒を用い、ステップ 2 で使用する塩化インジウム (^{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のバイアル壁に静かにつたわせ分注する。

③ ステップ 2

遮蔽された 1 mL 用注射筒を用い、145MBq の塩化インジウム (^{111}In) 溶液を遮蔽された注射液調製用無菌バイアルに分注し、泡立てたり攪拌しないよう静かに混和する。

④ ステップ 3

2.5mL 用注射筒を用い、イブリツモマブ チウキセタン溶液 1.0 mL を分取し、注射液調製用無菌バイアルに分注し、泡立ったり攪拌しないよう静かに混和した後、30 分間放置する。

⑤ ステップ 4

ステップ 1～3 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 から引いた値を注射液調製用緩衝液の液量とする。10mL 用注射筒を用い、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注入し、泡立ったりしないよう静かに転倒混和する。患者に投与するまで 2～8℃ にて保存する。

2) 標識率の算出 (図 1 標識率の算出方法 参照)

本品の標識調製後、以下の手順にて標識率を算出し、標識率が 95%未満である場合には投与しないこと。

① ステップ 1

薄層クロマトグラフィー・キット (Biodex Medical Systems 社製: Tec-Control, Ref. 151-770 又は同等のもの) の展開溶媒 (0.9% NaCl 溶液) 適量を展開用バイアルに分注する。

② ステップ 2

室温下、1 mL 用注射筒を用いてインジウム (^{111}In) イブリツモマブ チウキセタン (遺伝子組換え) 注射液を少量分取し、1～100 倍に適宜希釈する。希釈したインジウム (^{111}In) イブリツモマブ チウキセタン (遺伝子組換え) 注射液約 3 μL 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 ステップ 3

スポットが溶媒に接触しないよう注意しながら、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。展開中は薄層板が展開用バイアルの内壁に接触しないよう注意する。

④ ステップ 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 (測定エネルギー範囲: 例えば 140～550keV) により 1 分間のカウント数を計測する。

⑤ ステップ 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。

$$\text{標識率 (\%)} = \frac{\text{薄層板No. 1のカウント数}}{\text{薄層板No. 1のカウント数} + \text{薄層板No. 2のカウント数}} \times 100$$

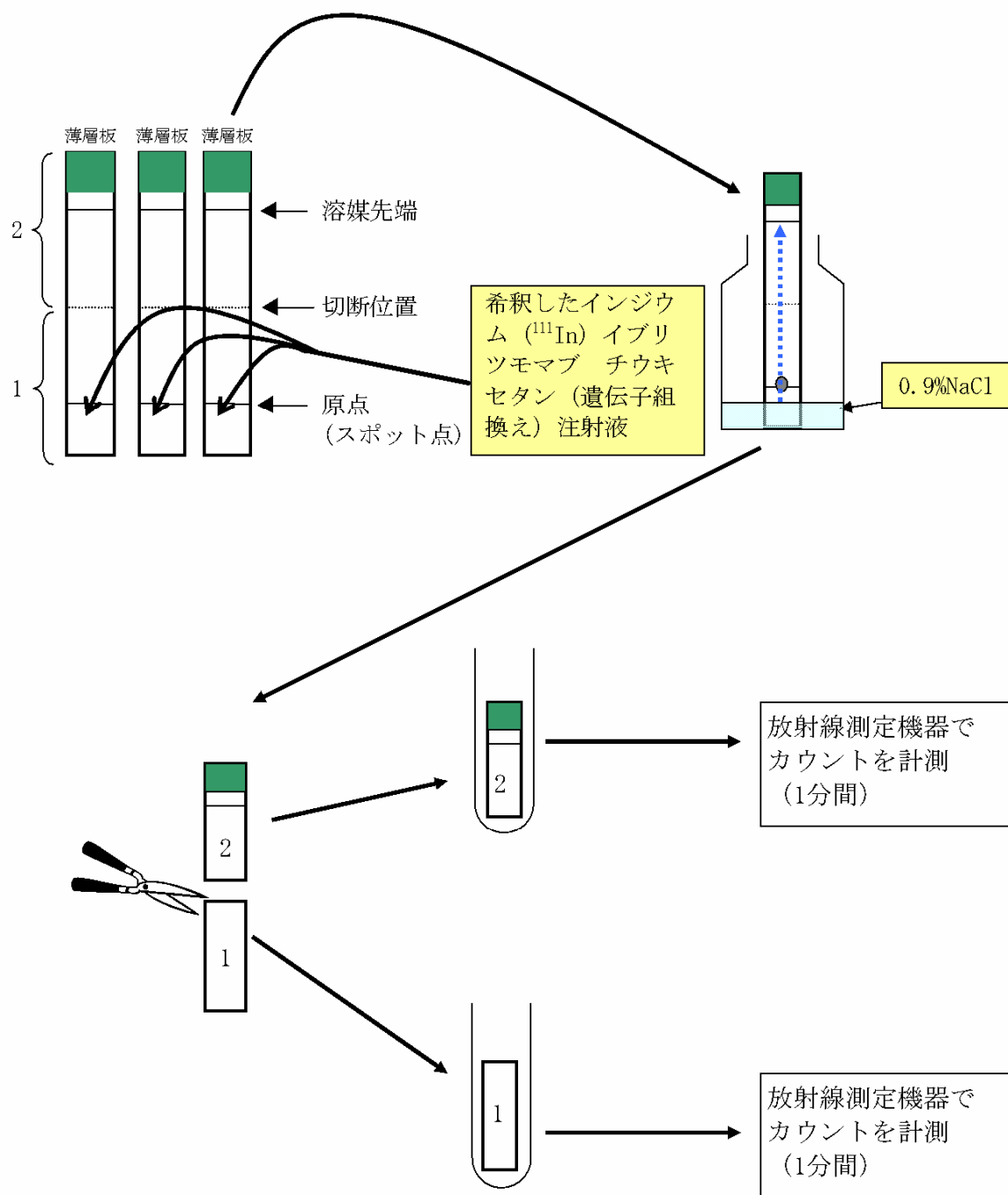


図1 標識率の算出方法

(2) 投与時：

- 1) 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) 注射液は、標識調製後直ちに使用しない場合は2～8℃にて保存し、12時間以内に使用すること。
- 2) 他剤との混注はしないこと。
- 3) 血管外に漏出させないように注意すること。血管外漏出の症状が見られた場合には、直ちに投与を中止すること。

9. その他の注意

- (1) 海外において、本品を投与された患者に、急性骨髄性白血病、骨髄異形成症候群が発生したとの報告がある。
- (2) イブリツモマブ チウキセタン（遺伝子組換え）投与後にヒト抗マウス抗体が認められることがあるので、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）注射液投与後にマウス抗体又はキメラ抗体を使用する場合には、過敏症反応に注意すること。

【薬物動態】

1. 血中動態：

非ホジキンリンパ腫患者に、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）注射液 129.5MBq ～185MBq を投与した場合の ^{111}In の放射能の薬物動態パラメーター、並びに ^{111}In の放射能の血中濃度推移から推定したイットリウム（ ^{90}Y ）イブリツモマブ チウキセタン（遺伝子組換え）注射液を投与したときの ^{90}Y の放射能の薬物動態パラメーターを以下に示す。

放射性核種	投与量	パラメーター	N	平均	SD	中央値
^{111}In	129.5-185 MBq	実効 AUC [h]	9	39.3	5.2	40.0
		実効 $t_{1/2}$ [h]	9	38.6	4.4	38.4
^{90}Y	11.1 MBq/kg	実効 AUC [h]	4	38.0	4.2	39.4
		実効 $t_{1/2}$ [h]	4	34.7	2.1	34.8
^{90}Y	14.8 MBq/kg	実効 AUC [h]	5	38.2	6.0	36.3
		実効 $t_{1/2}$ [h]	5	39.3	4.3	37.9
^{90}Y	全患者	実効 AUC [h]	9	38.1	5.0	38.8
		実効 $t_{1/2}$ [h]	9	37.2	4.1	37.1

実効 AUC 及び実効 $t_{1/2}$ ：生物学的半減期と物理学的半減期の両方で消失する血中放射能濃度の AUC 及び $t_{1/2}$

2. 吸収線量

MIRD 法により計算した吸収線量は次のとおりである。

臓器・組織	mGy/MBq					
	イブリツモマブ (^{90}Y) チウキセタン (遺伝子組換え)			イブリツモマブ (^{111}In) チウキセタン (遺伝子組換え)		
	N	中央値	範囲	N	中央値	範囲
副腎	9	0.5	0.3 - 0.7	9	0.23	0.2 - 0.3
脳	9	0.5	0.3 - 0.7	9	0.10	0.1 - 0.2
胸部	9	0.5	0.3 - 0.7	9	0.11	0.1 - 0.2
胆嚢壁	9	0.5	0.3 - 0.7	9	0.27	0.2 - 0.4
下部大腸	9	2.0	1.4 - 3.6	9	0.34	0.2 - 0.4
小腸	9	1.7	1.1 - 3.2	9	0.29	0.2 - 0.4
胃	9	0.5	0.3 - 0.7	9	0.19	0.1 - 0.3
上部小腸	9	2.0	1.2 - 3.6	9	0.34	0.2 - 0.5
心臓壁	9	1.8	1.0 - 3.6	9	0.31	0.2 - 0.6
腎臓	9	2.3	1.4 - 4.3	9	0.34	0.2 - 0.5
肝臓	9	3.3	2.7 - 6.4	9	0.50	0.4 - 0.9
肺	9	2.8	1.8 - 4.6	9	0.30	0.2 - 0.5
筋肉	9	0.5	0.3 - 0.7	9	0.14	0.1 - 0.2
卵巣	5	0.6	0.5 - 0.7	5	0.26	0.2 - 0.3
膵臓	9	0.5	0.3 - 0.7	9	0.23	0.2 - 0.3
赤色骨髄	9	1.9	1.7 - 3.2	9	0.24	0.2 - 0.4
骨表面	9	1.4	1.2 - 2.1	9	0.27	0.2 - 0.4
皮膚	9	0.5	0.3 - 0.7	9	0.08	0.1 - 0.1
脾臓	9	2.3	1.0 - 5.3	9	0.35	0.1 - 0.6
精巣	4	3.6	2.8 - 5.1	4	0.30	0.2 - 0.4
胸腺	9	0.5	0.3 - 0.7	9	0.16	0.1 - 0.2
甲状腺	9	0.5	0.3 - 0.7	9	0.12	0.1 - 0.2
膀胱壁	9	0.7	0.5 - 0.9	9	0.19	0.1 - 0.2
子宮	5	0.6	0.5 - 0.7	5	0.22	0.2 - 0.3
全身	9	0.8	0.5 - 1.1	9	0.16	0.1 - 0.2

【臨床成績】¹⁾

CD20 陽性の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及びマントル細胞リンパ腫患者を対象とした国内第 I 相及び第 II 相臨床試験における安全性に関する成績は以下のとおりであった。対象は、投与前血小板数 $100,000/\text{mm}^3$ 以上及び好中球数 $1,200/\text{mm}^3$ 以上の患者とされた。以下の情報は、リツキシマブ（遺伝子組換え）、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）注射液投与後の情報である。

(1) 安全性（血液毒性）

		白血球数 ($\times 10^3/\text{mm}^3$)	好中球数 ($\times 10^3/\text{mm}^3$)	血小板数 ($\times 10^3/\text{mm}^3$)	ヘモグロビン量 (g/dL)
患者数		50	50	50	50
最低値	中央値 [範囲]	1.35 [0.30–4.50]	0.60 [0.01–3.75]	37 [7–185]	10.3 [5.6–14.0]
投与前値から 最低値までの期間		49.0 日 [36–132 日]	54.0 日 [23–174 日]	42.0 日 [32–60 日]	62.0 日 [1–115 日]
最低値から 回復までの期間	中央値 [範囲]	23.5 日 [4–122 日]	8.0 日 [2–49 日]	13.5 日 [2–42 日]	18.0 日 [2–112 日]
グレード 3 以上の血液毒性					
発現率	例 (%)	38 (76.0%)	37 (74.0%)	32 (64.0%)	12 (24.0%)
持続期間	中央値 [範囲]	17.5 日 [4–105 日]	15.0 日 [4–50 日]	28.0 日 [12–62 日]	8.5 日 [4–42 日]
グレード 4 の血液毒性					
発現率	例 (%)	15 (30.0%)	20 (40.0%)	2 (4.0%)	2 (4.0%)
持続期間	中央値 [範囲]	10.0 日 [3–32 日]	13.5 日 [4–50 日]	4.5 日 [4–5 日]	16.0 日 [8–24 日]

<最低値からの回復までの期間>

白血球数及びヘモグロビン量はグレード 2 以上の最低値から、グレード 1 以下 ($\geq 3 \times 10^3/\text{mm}^3$, $\geq 10.0 \text{ g/dL}$) まで、好中球数及び血小板数はグレード 3 以上の最低値から、グレード 2 以下 ($\geq 1 \times 10^3/\text{mm}^3$, $\geq 50 \times 10^3/\text{mm}^3$) まで回復した期間（日数）

<持続期間>

グレード 3 以上（又はグレード 4）を示した最初の測定日の直前の測定日から、最低値を示した後グレード 2 以下（又はグレード 3 以下）に回復した最初の測定日までの期間（日数）、ただし、観察期間内に回復が見られなかった症例は最後の測定日までの期間（日数）

グレード分類は NCI-CTC（National Cancer Institute –Common Toxicity Criteria, Version 2.0）による

(2) ヒト抗マウス抗体の生成

1) 日本人における成績

国内第 I 相及び第 II 相試験において 55 例中、ヒト抗マウス抗体は 2 例で投与後に検出された。

2) 外国人における成績（参考）

米国臨床試験において 211 例中、ヒト抗マウス抗体は 3 例で投与後に検出された。

【薬効薬理】

1. CD20 抗原

ヒト CD20 抗原は、Pro-B 細胞、形質細胞を除くほとんど全ての正常及び腫瘍化した B 細胞に発現している分化抗原（リンタンパク質）であり、B 細胞以外の細胞には発現していない^{2,3)}。

2. 作用機序

イブリツモマブは B 細胞上の CD20 抗原に対して強い抗原特異的結合能を示す⁴⁾。キレート剤であるチウキセタン (^{111}In と強力に結合) は、露出したリジンアミノ基及び抗体内のアルギニンと共有結

合する。ガンマ線放出核種の ^{111}In で抗体を標識することにより、抗体の生体内分布をガンマカメライメージングにより確認できる⁵⁾。

【有効成分に関する理学的知見】

1. 一般名

イブリツモマブ チウキセタン（遺伝子組換え） {Ibritumomab Tiuxetan（Genetical Recombination）}〔JAN〕

2. 本質

ヒト B リンパ球表面に存在する CD20 に結合するマウス由来のモノクローナル抗体を 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 ($\text{C}_{23}\text{H}_{30}\text{N}_4\text{O}_{10}\text{S}$; 分子量: 554.57) に結合させた修飾糖タンパク質（遺伝子組換え）である。

3. 分子量

148 kDa (daltons)

4. 放射性核種の特性

^{111}In として

物理化学的半減期: 67.3 時間

主ガンマ線エネルギー: 171 keV (90.2%)、245 keV (94.0%)

【包装】

ゼヴァリン インジウム (^{111}In) 静注用セット 1 セット

【文献請求先】

バイエル薬品株式会社 学術情報

〒532-8577 大阪市淀川区西宮原 3 丁目 5 番 36 号

【バイエル医療用医薬品のお問い合わせ先】

バイエル薬品株式会社・くすり相談 0120-106-398

【製造販売（輸入）】

バイエル薬品株式会社

大阪市淀川区宮原3丁目5番36号

【発売元】

富士フイルム RI ファーマ株式会社

東京都中央区京橋1丁目17番10号

参考文献

-
- 1) Watanabe T et al., Cancer Sci. 2005; 96(12): 903-910
 - 2) Anderson KC et al., Blood 1984;63(6):1424-1433
 - 3) Tedder TF et al., J Immunol 1985;135(2): 973-979
 - 4) Chinn PC et al., Int J Oncol;15(5)1999:1017-1025
 - 5) Spies SM., Semin Nucl Med 2004 34(1 Suppl 1):10-13