

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

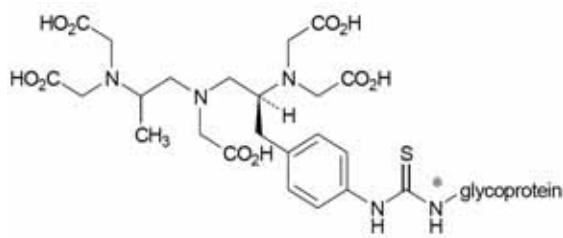
承認申請のあった下記の医薬品にかかる医薬品医療機器総合機構での審査結果は以下のとおりである。

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]

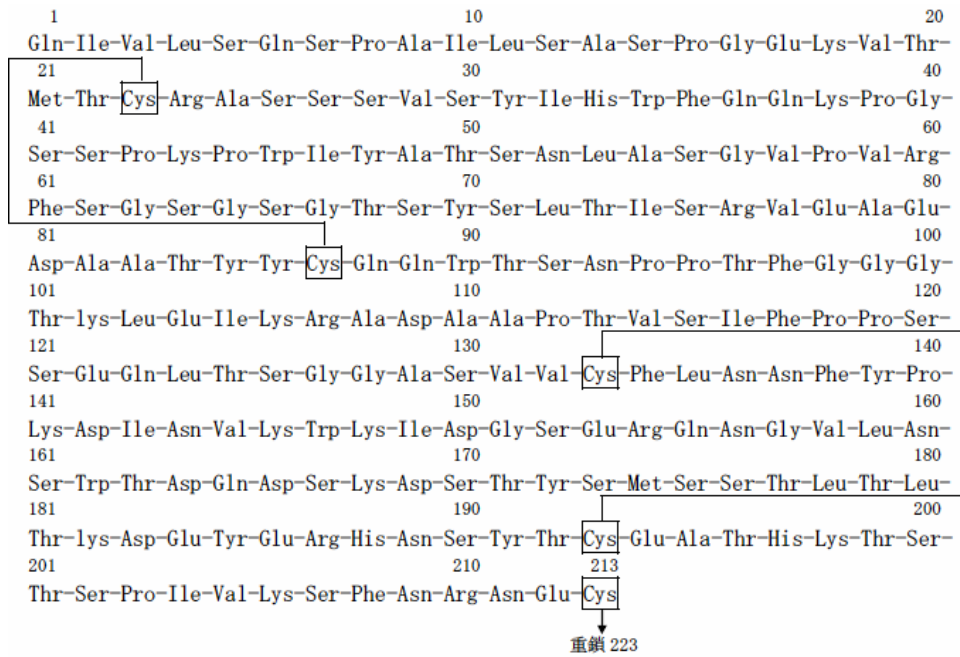
イブリツモマブ チウキセタン



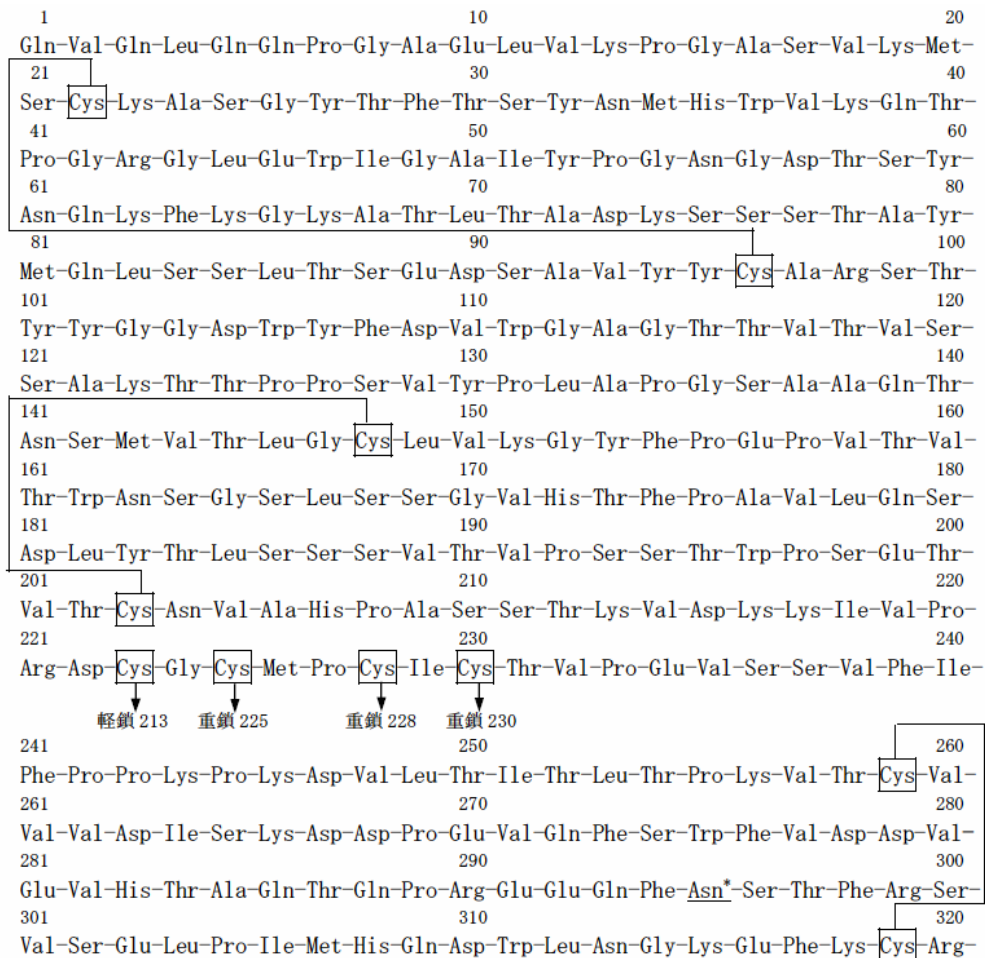
*イブリツモマブのアミノ酸残基

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



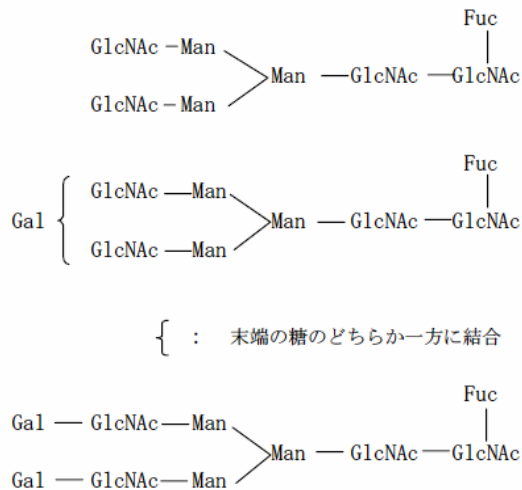
重鎖



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

Asn* : 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（ γ 1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（C₁₀₁₈H₁₅₆₄N₂₇₆O₃₃₃S₇；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（C₂₁₈₃H₃₃₃₄N₅₆₄O₆₇₁S₂₁；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（C₂₃H₃₀N₄O₁₀S；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 (⁹⁰Y)

⁹⁰YCl₃

分子量：196.36

化学名：塩化イットリウム (⁹⁰Y)

[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] $^{111}\text{InCl}_3$
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] リツキサソ注 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]

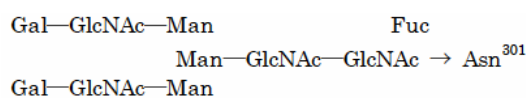
重鎖

| | | | |
|-----|---|-----|--|
| 1 | Gln-Val-Gln-Leu-Gln-Gln-Pro-Gly-Ala-Glu- | 261 | Pro-Glu-Val-Thr-Cys-Val-Val-Val-Asp-Val- |
| 11 | Leu-Val-Lys-Pro-Gly-Ala-Ser-Val-Lys-Met- | 271 | Ser-His-Glu-Asp-Pro-Glu-Val-Lys-Phe-Asn- |
| 21 | Ser-Cys-Lys-Ala-Ser-Gly-Tyr-Thr-Phe-Thr- | 281 | Trp-Tyr-Val-Asp-Gly-Val-Glu-Val-His-Asn- |
| 31 | Ser-Tyr-Asn-Met-His-Trp-Val-Lys-Gln-Thr- | 291 | Ala-Lys-Thr-Lys-Pro-Arg-Glu-Glu-Gln-Tyr- |
| 41 | Pro-Gly-Arg-Gly-Leu-Glu-Trp-Ile-Gly-Ala- | 301 | Asn*-Ser-Thr-Tyr-Arg-Val-Val-Ser-Val-Leu- |
| 51 | Ile-Tyr-Pro-Gly-Asn-Gly-Asp-Thr-Ser-Tyr- | 311 | Thr-Val-Leu-His-Gln-Asp-Trp-Leu-Asn-Gly- |
| 61 | Asn-Gln-Lys-Phe-Lys-Gly-Lys-Ala-Thr-Leu- | 321 | Lys-Glu-Tyr-Lys-Cys-Lys-Val-Ser-Asn-Lys- |
| 71 | Thr-Ala-Asp-Lys-Ser-Ser-Ser-Thr-Ala-Tyr- | 331 | Ala-Leu-Pro-Ala-Pro-Ile-Glu-Lys-Thr-Ile- |
| 81 | Met-Gln-Leu-Ser-Ser-Leu-Thr-Ser-Glu-Asp- | 341 | Ser-Lys-Ala-Lys-Gly-Gln-Pro-Arg-Glu-Pro- |
| 91 | Ser-Ala-Val-Tyr-Tyr-Cys-Ala-Arg-Ser-Thr- | 351 | Gln-Val-Tyr-Thr-Leu-Pro-Pro-Ser-Arg-Asp- |
| 101 | Tyr-Tyr-Gly-Gly-Asp-Trp-Tyr-Phe-Asn-Val- | 361 | Glu-Leu-Thr-Lys-Asn-Gln-Val-Ser-Leu-Thr- |
| 111 | Trp-Gly-Ala-Gly-Thr-Thr-Val-Thr-Val-Ser- | 371 | Cys-Leu-Val-Lys-Gly-Phe-Tyr-Pro-Ser-Asp- |
| 121 | Ala-Ala-Ser-Thr-Lys-Gly-Pro-Ser-Val-Phe- | 381 | Ile-Ala-Val-Glu-Trp-Glu-Ser-Asn-Gly-Gln- |
| 131 | Pro-Leu-Ala-Pro-Ser-Ser-Lys-Ser-Thr-Ser- | 391 | Pro-Glu-Asn-Asn-Tyr-Lys-Thr-Thr-Pro-Pro- |
| 141 | Gly-Gly-Thr-Ala-Ala-Leu-Gly-Cys-Leu-Val- | 401 | Val-Leu-Asp-Ser-Asp-Gly-Ser-Phe-Phe-Leu- |
| 151 | Lys-Asp-Tyr-Phe-Pro-Glu-Pro-Val-Thr-Val- | 411 | Tyr-Ser-Lys-Leu-Thr-Val-Asp-Lys-Ser-Arg- |
| 161 | Ser-Trp-Asn-Ser-Gly-Ala-Leu-Thr-Ser-Gly- | 421 | Trp-Gln-Gln-Gly-Asn-Val-Phe-Ser-Cys-Ser- |
| 171 | Val-His-Thr-Phe-Pro-Ala-Val-Leu-Gln-Ser- | 431 | Val-Met-His-Glu-Ala-Leu-His-Asn-His-Tyr- |
| 181 | Ser-Gly-Leu-Tyr-Ser-Leu-Ser-Ser-Val-Val- | 441 | Thr-Gln-Lys-Ser-Leu-Ser-Leu-Ser-Pro-Gly- |
| 191 | Thr-Val-Pro-Ser-Ser-Ser-Leu-Gly-Thr-Gln- | 451 | Lys |
| 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- | | |

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：



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]

リツキサシ注 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 $375\text{mg}/\text{m}^2$ 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 $250\text{mg}/\text{m}^2$ 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) $250\text{mg}/\text{m}^2$ 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 $150,000/\text{mm}^3$ 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 $15\text{MBq}/\text{kg}$ を静脈内に 1 回投与する。
(2) 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 (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 $11\text{MBq}/\text{kg}$ 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（¹¹¹In）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 ⁹⁰Y-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]
- ¹¹¹In-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/m²を点滴静注し、点滴終了後 4 時間以内に、通常、成人には ¹¹¹In-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。
 - ¹¹¹In-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（⁹⁰Y）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）
- CD20 陽性の B 細胞性非ホジキンリンパ腫
 - 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 ¹¹¹In-イブリツモマブ チウキセタン又は ⁹⁰Y-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）
- <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/m² 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。
<¹¹¹In-イブリツモマブ チウキセタン又は ⁹⁰Y-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/m² を 1 回、点滴静注する。
 - 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 (⁹⁰Y) を反応させて作成した錯体（以下、⁹⁰Y-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、⁹⁰Y 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 ⁹⁰Y-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 (¹¹¹In) を反応させて作成した錯体（以下、¹¹¹In-イブリツモマブ チウキセタン）は、⁹⁰Y-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。

¹¹¹In-及び ⁹⁰Y-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、¹¹¹In-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、⁹⁰Y-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 ⁹⁰Y 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 (⁸⁹Sr) 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⁹⁰Y-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⁹⁰Y-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、¹¹¹In-及び⁹⁰Y-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。

¹¹¹In-及び⁹⁰Y-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、⁹⁰Y 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（⁹⁰Sr）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 ($\gamma 1$ 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 ($C_{23}H_{30}N_4O_{10}S$; 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 [] 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 ([] 工場) で開始され、非臨床試験用原薬は同工場及び [] 社で製造された。その後、 [] 社の製造工程のうち、 [] 及び [] 工程が Biogen Idec 社 ([] 工場) に、 [] 工程が [] 社 (現 [] 社) に移管され、さらに [] 工程は [] 社から Biogen Idec 社 ([] 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 ([] 工場) で、イブリツモマブ チウキセタンの製造を Biogen Inc 社 ([] 工場) あるいは Biogen Inc 社 ([] 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 [] マウスの脾臓細胞及びマウス骨髄腫細胞 [] 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、 [] プライマーを用い [] 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 [] 由来である [] 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、 [] を欠損させた []、 [] 要求性の CHO 由来細胞株 [] が用いられ、イブリツモマブ発現ベクターを制限酵素 [] で消化した後、 [] 法により宿主細胞を形質転換し、 [] 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 [] を指標にした選択及び [] 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 アンブル 1 本につき [redacted] mL)

細胞培養工程 2

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)

細胞培養工程 4

培養装置： [redacted]
培地：生産培地 [redacted] ([redacted] L)

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] [redacted] ずつ添加)

工程管理 1

微生物限度

工程管理 2

微生物限度

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]
[redacted]
[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]
[redacted]
[redacted]
[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]
[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]
[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]

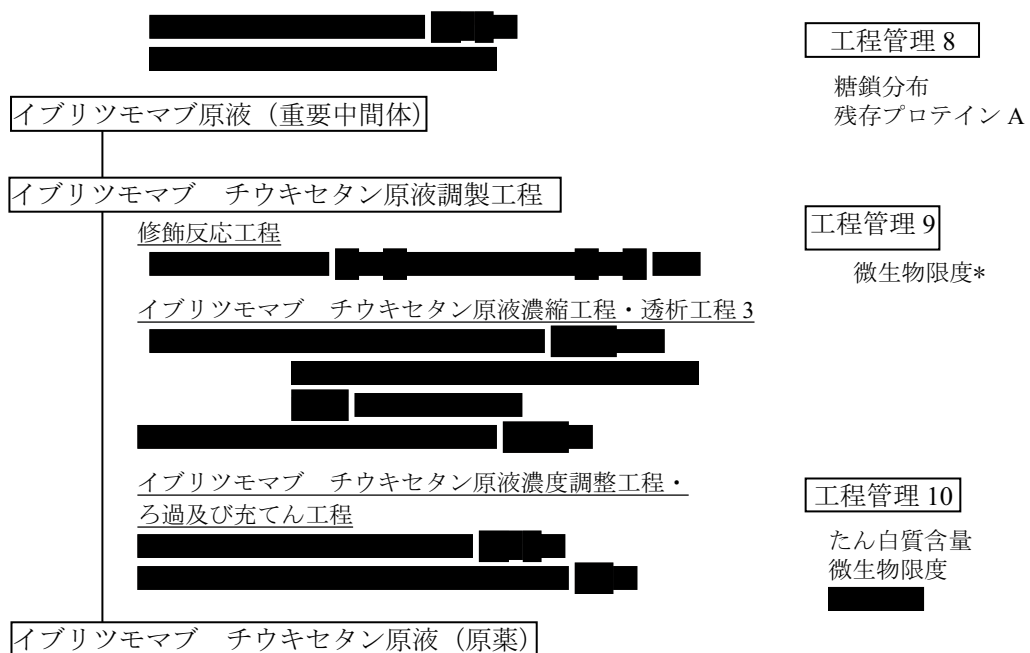
イブリツモマブ原液調製工程

濃縮工程・透析工程 2

[redacted]
[redacted]
[redacted]
[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



*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] °C 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ーランド産であり、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 (Log₁₀)

| 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 | ≧ | ≧ | — | — |
| 精製工程 2 | ≧ | | ≧ | |
| 精製工程 3 | ≧ | — | — | < |
| ウイルス除去工程 | ≧ | — | | — |
| 総クリアランス率 | ≧18.26±1.16 | ≧8.23±0.87 | ≧8.40±0.48 | 5.84±0.86 |

—：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 ■■■ 及びハイブリドーマ ■■■) を用いて製造され、19■■■ 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 ■■■ 及びハイブリドーマ ■■■ 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、■■■■■ 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 ■■■ 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■■■■■ 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、⁹⁰Y 又は ¹¹¹In 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 チウキセタンの両方で評価し、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 | ■ | ■ |
| N 末端アミノ酸 | ■ | ■ |
| C 末端アミノ酸 | ■ | ■ |
| 糖鎖プロファイル | ■ | ■ |
| ジスルフィド結合 | ■ | ■ |
| ペプチドマップ | ■ | ■ |
| RP-HPLC 分析 (フラグメントの分子量) | ■ | ■ |
| 分子量 (MALDI-TOF/MS) | ■ | ■ |
| キレーター結合数 | ■ | ■ |
| キレーター結合領域 | ■ | ■ |
| SDS-PAGE (非還元下) | ■ | ■ |
| SDS-PAGE (還元下) | ■ | ■ |
| 単量体含量 (ゲルろ過液体クロマトグラフィー) | ■ | ■ |
| 等電点電気泳動 | ■ | ■ |
| イオン交換液体クロマトグラフィー | ■ | ■ |
| 吸光係数 | ■ | ■ |
| FT-IR スペクトル | ■ | ■ |
| 円偏光二色性スペクトル | ■ | ■ |
| 放射性標識率 | ■ | ■ |
| 競合結合活性 | ■ | ■ |
| ■ | ■ | ■ |
| 免疫学的性質 | ■ | ■ |
| 生物学的性質 | ■ | ■ |

- 重鎖及び軽鎖の N 末端アミノ酸はグルタミンで、約 ■%が ■により ■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 ■%がリジン、約 ■%が ■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； ■%）、分枝鎖のいずれか一方に一つ結合したもの（以下、G1； ■%）及び両方に一つずつ結合したもの（以下、G2； ■%）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 ■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 チウキセタンの分子量は 146,391Da であった。

ドトキシン、微生物限度、XXXXXXXXXX、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XXXXXXXXXX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XXXX工程で得た塩化インジウム (^{111}In) 原液のXXXXが工程管理されている。

第一工程（分離）：

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

第二工程（精製）：

XXXXXXXXXX、XXXXXXXXXX及びXXXXXXXXXXを積層したXXXXXXXXXX用カラムに第一工程で得たXXXXXXXXXX製ビーカー内の液を通液する。ビーカーの内壁をXXXXXXXXXXでXXXX回洗い、洗液はXXXXXXXXXX用カラムに通液し、さらにXXXXXXXXXXでカラムを洗う。XXXXXXXXXXをカラムに通液し、溶出液を集め、フィルター処理したXXXXXXXXXXにて沸騰しないように蒸発乾固し、ビーカーの底に目に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、XXXXXXXXXXを加えて内容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 [] 工場で実施され、その後、[] 社 (現 [] 社)、[] 社へと変更された。現在は Baxter Pharmaceutical Solutions 社 (以下、[] 社) で [] が行われており、本邦の市販用製剤としては Baxter 社で [] 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 [] フィルター (孔径 [] μm) [] 枚を用いて無菌ろ過する。

第二工程 (充てん工程) :

洗浄及び脱ピ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 [] 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°C 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、XXXXXXXXXX、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°C | — | 暗所 | 3mL ガラスバイアル（倒立） | 36 カ月 |
| 加速試験 | 25°C | 60%RH | | | 6 カ月 |
| 苛酷試験（光） | 5°C | — | 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°C | — | 近紫外蛍光ランプ | 3mL ガラスバイアル （アルミニウム箱でカバー） | 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/m² 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：■→■）が認められた。

以上の結果から、2～8°C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、XXXXXXXXXX、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 ⁹⁰Y-イブリツモマブ チウキセタン及び ¹¹¹In-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、XXXXXXXXXX溶液の製造から直接容器への充てんまで一貫してXXXXXXXXXX社で実施されていたがXXXXXXXXXX社に製造移管された。その後XXXXXXXXXX溶液の製造工程は Biogen Idec 社に、XXXXXXXXXXへの充てん工程は Baxter 社に変更された。さらにその後、XXXXXXXXXX溶液の製造工程も Baxter 社に移管された。なお、Biogen Idec 社は、20XXXX年までの市販品供給のために必要十分量のXXXXXXXXXX溶液をXXXXXXXXXX工場で製造した後、製造ラインを20XXXX年に閉鎖し、現在は Baxter 社がXXXXXXXXXX溶液の製造からXXXXXXXXXX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（XXXXXXXXXX工場）又は Baxter 社で製造されたXXXXXXXXXX溶液を、Baxter 社でXXXXXXXXXX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 \blacksquare をかき混ぜながら加え、その後 \blacksquare を測定する。DTPA 及び HSA をかき混ぜながら加え、再び \blacksquare を測定し、必要に応じ \blacksquare 又は \blacksquare 溶液を用いて \blacksquare を \blacksquare ～ \blacksquare 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 \blacksquare フィルター（孔径 \blacksquare μm） \blacksquare 枚を用いてろ過し、バルク溶液を得て、 \blacksquare ～ \blacksquare °Cで保存する。

第三工程（無菌ろ過工程）：

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

第四工程（充てん工程）：

洗浄及び脱ピ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 \blacksquare 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°C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 \blacksquare 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 \blacksquare （承認番号： \blacksquare ）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°C | — | 暗所 | 10mL ガラスバイアル (倒立) | Biogen Index 社 \blacksquare 工場製造・Baxter 社 \blacksquare 品：48 カ月 |
| 加速試験 | 25°C | 60%RH | | | Baxter 社製造・ \blacksquare 品：24 カ月 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（██████████工場）製造・Baxter 社██████████ロット、及び Baxter 社製造・██████████ロットともに、██████████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。⁹⁰Y-イブリツモマブ チウキセタン及び¹¹¹In-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（⁹⁰Y）溶液及び塩化インジウム（¹¹¹In）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、██████████溶液の製造から██████████への充てん及び██████████まで、一貫して██████████社で実施されていたが、██████████社に製造移管された。その後、██████████溶液の製造工程は Biogen Idec 社に、██████████への充てん及び██████████工程は Baxter 社に変更された。さらに Biogen Idec 社は20██████████年に██████████工場を閉鎖し、現在、注射液調製用酢酸ナトリウム溶液の██████████溶液の製造を██████████工場に移管中である。なお、本品の最終滅菌工程として██████████℃で行われる加熱処理の加熱時間が、20██████████年に██████████分から██████████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██████████年までの市販品供給のために必要十分量の██████████溶液を██████████工場で製造した後、製造ラインを20██████████年に閉鎖し、現在は Biogen Idec 社██████████工場において、██████████工場と同様の製造方法による██████████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██████████工場で製造された██████████溶液を、Baxter 社で██████████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、██████████及び██████████を測定する。この液を██████████樹脂を充てんした██████████カラムに通液する。溶出液の██████████と██████████を測定し、精製前と比較し、██████████が██████████mS/cm、██████████が██████████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██████████フィルター（孔径██████████μm）██████████枚を用いてろ過し、バルク溶液を得て、██████████～██████████℃で保存する。

第三工程（無菌ろ過工程）：

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

第四工程（充てん工程）：

洗浄及び脱ピ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██████████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 [] にて [] °C で [] 分間滅菌し、2~8°C 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 (⁹⁰Y) 溶液又は塩化インジウム (¹¹¹In) 溶液とともに包装し、ゼヴァリン イットリウム (⁹⁰Y) 静注用セット又はゼヴァリン インジウム (¹¹¹In) 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°C | — | 暗所 | 3mL ガラスバイアル（倒立） | [] 社製造・[] 品：60 カ月 Biogen Idec 社製造・Baxter 社（最終滅菌時間 [] 分）[] 品：48 カ月 Biogen Idec 社製造・Baxter 社（最終滅菌時間 [] 分）[] 品：12 カ月 |
| 加速試験 | 25°C | 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°C 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 [] ロット（最終滅菌時間 [] 分のロット及び [] 分のロット）は、[] 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、⁹⁰Y-イブリツモマブ チウキセタン注射液及び ¹¹¹In-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 [] 社で実施していたが、[] 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、洗浄及び脱ピロジェン済み 10mL 容量のガラスバイアルを、洗浄及

び滅菌済み[]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、[]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、[]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 ([]社製) を [] で希釈する。この液に []% [] [] 溶液を加え、 [] 分間激しくかき混ぜ ^{90}Y を [] に抽出する。 [] に [] を加え、 [] 分間激しくかき混ぜ、 [] を回収する。この操作を [] 回繰り返す。 [] に [] を加え、 [] 分間激しくかき混ぜ、 [] を回収する。再度 [] に [] を加え [] 分間激しくかき混ぜ、回収した [] を前の [] に合わせる。

第二工程（精製工程）：

第一工程で得た [] を、 [] カラムに通液し、溶出液を回収する。カラムは [] で洗浄し、溶出液と洗液を合わせて [] 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 [] 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■■■■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 (■■■■社製) に ■■■■ mol/L ■■■■ ■■■■溶液を加え、■■■■し、■■■■に ^{90}Y を抽出する。■■■■に■■■■を加え、■■■■し、■■■■を回収する。■■■■に■■■■を加え、■■■■し、■■■■に ^{90}Y を抽出する。

第二工程 (精製工程) :

第一工程で得た■■■■を■■■■カラムに通液し、溶出液は廃棄する。次に■■■■を通液し、洗液は廃棄する。■■■■カラムに■■■■カラムを接続し、■■■■を通液し、 ^{90}Y を■■■■カラムから溶出し、■■■■カラムに保持させる。■■■■カラムに■■■■を通液して洗浄した後、■■■■カラムに■■■■カラムと■■■■樹脂カラムを順に接続し、■■■■を通液し、溶出液を■■■■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■■■■で加熱し溶媒を留去し、残渣を■■■■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■■■■%となるよう■■■■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、■■■■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■■■■にて■■■■ $^{\circ}\text{C}$ 以上で■■■■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) 溶液をイブリンツモマブ 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 (ロット、IRE 社 (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°C | 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°C | 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、 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) :

、塩化インジウム (^{111}In) 原液の放射能濃度を測定し、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 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 製メンブランフィルター (孔径 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 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 $^{\circ}\text{C}$ で 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、⁹⁰Y-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 ⁹⁰Y-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 ⁹⁰Y-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) ¹¹¹In-イブリツモマブ チウキセタン

¹¹¹In-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 (¹¹¹In) 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

¹¹¹In-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 (¹¹¹In) 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 (¹¹¹In) 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 (¹¹¹In) 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、⁹⁰Y-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 ¹¹¹In-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 [] 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 | イブリツモマブ | リツキシマブ | 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 細胞とは特異的な結合は認められず、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 Immunopharmacol 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 WIL2-S 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⁹⁰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 0.375 μ g/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 ⁹⁰Y 又は ¹¹¹In の錯体形成の影響を検討する目的で、塩化イットリウム (⁹⁰Y) 溶液又は塩化インジウム (¹¹¹In) 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、⁹⁰Y-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%、¹¹¹In-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、⁹⁰Y 又は ¹¹¹In 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 ¹¹¹In-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]）。

⁹⁰Y-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、⁹⁰Y-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 ⁹⁰Y 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 ⁹⁰Y-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（200 μ g）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）。⁹⁰Y-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 (mm²) 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 ⁸⁹Y-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 ⁸⁹Y-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 ⁹⁰Y 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。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)、⁹⁰Y-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、¹²⁵I 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 ⁸⁹Y-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、⁸⁹Y-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、⁸⁹Y-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、¹¹¹In-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、⁹⁰Y-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、⁹⁰Y-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する。

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 ⁹⁰Y-又は ¹¹¹In-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 ⁸⁹Y-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 ⁸⁹Y-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。⁸⁹Y-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、⁸⁹Y-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 週間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、⁸⁹Y-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} ($\mu\text{g/mL}$) | AUC ($\mu\text{g}\cdot\text{d/mL}$) | $t_{1/2}$ (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} ($\mu\text{g/mL}$) | AUC ($\mu\text{g}\cdot\text{d/mL}$) | $t_{1/2}$ (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 () 社 (現) 社) 又は () 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) 社又は () 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 V_d 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 25 μg 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 $5\mu\text{g}$ (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 $5\mu\text{g}$ (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 $1\mu\text{g}$ (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 $4\mu\text{g}$ (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 $1.8\sim 3.1$ 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 ^{111}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°C 、 $5\%\text{CO}_2$ 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°C 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 $5\mu\text{g}$ (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 $5\mu\text{g}$ (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ると考える。

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。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 ^{111}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 ⁸⁹Y-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 ⁸⁹Y-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。

⁸⁹Y-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 日目までにはほぼ回復している。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 ⁸⁹Y-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。⁸⁹Y-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、⁸⁹Y-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 ⁸⁹Y-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球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、⁸⁹Y-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 ⁸⁹Y-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 ⁸⁹Y-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、⁹⁰Y-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 of 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いないものの、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 ⁸⁹Y-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。

⁹⁰Y 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 ⁹⁰Y 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、⁹⁰Y 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、⁹⁰Y-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、⁹⁰Y-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 ⁹⁰Y-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）の発現が認められており、 ^{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0.2 μg 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られる。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つ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 $250\text{mg}/\text{m}^2$ 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 $250\text{mg}/\text{m}^2$ 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 $14.8\text{MBq}/\text{kg}$ 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 $14.8\text{MBq}/\text{kg}$ 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} 95.0 $\mu\text{g}/\text{mL}$ 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} ($\text{mg}\cdot\text{h}/\text{mL}$) * | MRT (h) | CL (mL/h) | V_z (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、 V_z : 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 2.5 mg/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/m² と、より高用量の 250mg/m² 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/m² 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 $100\text{mg}/\text{m}^2$ 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 $250\text{mg}/\text{m}^2$ (既承認用量 $375\text{mg}/\text{m}^2$ 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 $250\text{mg}/\text{m}^2$ 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] | 16.0 | 7.9 | 15.5 | 8.54, 24.3 |
| | 実効 $t_{1/2}$ [h] | 22.8 | 7.7 | 22.5 | 14.3, 31.9 |
| 11.1 MBq/kg 5 例 | 実効 AUC [h] | 22.4 | 8.6 | 23.0 | 11.4, 33.7 |
| | 実効 $t_{1/2}$ [h] | 25.9 | 7.0 | 27.6 | 15.3, 33.3 |
| 14.8 MBq/kg 5 例 | 実効 AUC [h] | 23.4 | 6.3 | 21.3 | 15.5, 30.6 |
| | 実効 $t_{1/2}$ [h] | 27.2 | 3.7 | 27.0 | 21.9, 31.7 |
| 全体 14 例 | 実効 AUC [h] | 20.9 | 7.8 | 21.2 | 8.54, 33.7 |
| | 実効 $t_{1/2}$ [h] | 25.5 | 6.0 | 26.4 | 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] | 21.2 | 11.0 | 19.7 | 3.97, 37.8 |
| | 実効 $t_{1/2}$ [h] | 24.2 | 5.5 | 25.0 | 15.4, 29.9 |
| 14.8 MBq/kg 23 例 | 実効 AUC [h] | 28.5 | 8.7 | 28.5 | 12.1, 47.9 |
| | 実効 $t_{1/2}$ [h] | 28.2 | 4.5 | 29.5 | 16.6, 36.1 |
| 全体 34 例 | 実効 AUC [h] | 26.2 | 9.9 | 25.7 | 3.97, 47.9 |
| | 実効 $t_{1/2}$ [h] | 26.9 | 5.2 | 27.7 | 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 $250\text{mg}/\text{m}^2$ 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 $11.1\text{MBq}/\text{kg}$ 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 $14.8\text{MBq}/\text{kg}$ 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 $250\text{mg}/\text{m}^2$ 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 $14.8\text{MBq}/\text{kg}$ 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、XXXXXXXXXX 社製又は XXXXXXXXXX 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 $250\text{mg}/\text{m}^2$ 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 $14.8\text{MBq}/\text{kg}$ （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（XXXXXXXXXX 社群/XXXXXXXXXX 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（全身プランナー像による前・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。

②¹¹¹In-イブリツモマブ チウキセタン の生体内分布

¹¹¹In-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。

③⁹⁰Y-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、⁹⁰Y-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、⁹⁰Y-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）。

⁹⁰Y-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

¹¹¹In-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)

異常な生体内分布

以下のいずれかの所見が認められた場合、⁹⁰Y-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 ¹¹¹In-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 (経時的变化がみられない) 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 ¹¹¹In-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、¹¹¹In-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 ⁹⁰Y-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¹¹¹In-イブリツモマブ チウキセタン

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

正常な生体内分布

通常、¹¹¹In-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、頸部、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（腸壁のリンパ集簇への局在）。
- ・ 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。
- ・ ¹¹¹In-イブリツモマブ チウキセタンによる腫瘍の描出は、⁹⁰Y-イブリツモマブ チウキセタン投与の必要要件ではない。

異常な生体内分布

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、⁹⁰Y-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 週間に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。