

(2) 民族学的要因の影響

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

(3) 線量評価に関する考察

①線量評価と血液毒性の相関

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

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

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

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

腫瘍量の代用変数と PK パラメータ又は線量評価パラメータとの相関関係

解析対象パラメータ 腫瘍量代用変数	薬物動態 パラメータ	p 値			解析方法
		11. 1MBq/kg 群 (症例数)	14. 8MBq/kg 群 (症例数)	全投与群 [#] (症例数)	
二方向積和 ・ 15cm ² 未満 ・ 15cm ² 以上 30cm ² 未満 ・ 30cm ² 以上 70cm ² 未満 ・ 70cm ² 以上	実効半減期 (血液)	0.284 (n= 42)	0.018*(n= 98)	0.029*(n=144)	Kruskal- Wallis test
	実効半減期 (血漿)	0.390 (n= 25)	0.007*(n= 95)	0.016*(n=125)	
	AUC (血液)	0.416 (n= 42)	0.443 (n= 98)	0.596 (n=144)	
	AUC (血漿)	0.383 (n= 26)	0.152 (n= 95)	0.286 (n=125)	
腫瘍の最大径 ・ 5cm 未満 ・ 5cm 以上 7cm 未満 ・ 7cm 以上	実効半減期 (血液)	0.237 (n= 43)	0.053 (n= 98)	0.056 (n=145)	Kruskal- Wallis test
	実効半減期 (血漿)	0.299 (n= 27)	0.098 (n= 95)	0.075 (n=126)	
	AUC (血液)	0.389 (n= 43)	0.091 (n= 98)	0.095 (n=145)	
	AUC (血漿)	0.338 (n= 27)	0.121 (n= 95)	0.058 (n=126)	
脾腫 ・ あり ・ なし	実効半減期 (血液)	0.007*(n= 43)	0.013*(n= 98)	<0.001*(n=145)	Wilcoxon rank-sum test
	実効半減期 (血漿)	0.096 (n= 27)	0.042*(n= 95)	0.003*(n=126)	
	AUC (血液)	0.019*(n= 43)	0.081 (n= 98)	0.001*(n=145)	
	AUC (血漿)	0.058 (n= 27)	0.049*(n= 95)	0.003*(n=126)	
骨髓浸潤 ・ 0% ・ 0.1%以上 5.0%以下 ・ 5.1%以上 20.0%以下 ・ 20.0%超	実効半減期 (血液)	0.003*(n= 43)	0.418 (n= 98)	0.001*(n=145)	Kruskal- Wallis test
	実効半減期 (血漿)	0.015*(n= 27)	0.078 (n= 95)	0.001*(n=126)	
	AUC (血液)	0.437 (n= 43)	0.114 (n= 98)	0.152 (n=145)	
	AUC (血漿)	0.647 (n= 27)	0.013*(n= 95)	0.018*(n=126)	
	赤色骨髓吸収線量 (血液由来)	0.286 (n= 46)	0.102 (n=129)	0.014*(n=179)	
	赤色骨髓吸収線量 (仙骨由来)	0.024*(n= 46)	0.916 (n=102)	0.611 (n=152)	

#: 7.4MBq/kg、11.1MBq/kg、14.8MBq/kg の合計

*: 有意差有(≤0.05)

③¹¹¹In-イブリツモマブ チウキセタン¹¹¹In-イブリツモマブの生体内分布の読影判定の必要性

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

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

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

<機構における審査の概要>

1) イブリツモマブ チウキセタン及びリツキシマブの PK について

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

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

①について：

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

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

②について：

(1) リツキシマブ

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

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

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

(2) ¹¹¹In-又は⁹⁰Y-イブリツモマブ チウキセタン

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

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

PK パラメータが評価された症例のみの集計結果

機構は、以下のように考える。

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

2) リツキシマブの用法・用量について

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

は⁹⁰Y-イブリツモマブ チウキセタンの分布やPKの推定値に検討したリツキシマブの用量（100及び250mg/m²）間での違いは認められていないにもかかわらず、高用量のリツキシマブの腫瘍増殖抑制効果がより高いことを理由に、申請者は前投薬として使用するリツキシマブの用量として250mg/m²を設定している。

機構は、申請者が説明するリツキシマブの投与目的を考慮すると、リツキシマブの用量は250mg/m²ではなく100mg/m²と設定することが可能と考えられることから、上記を踏まえて、リツキシマブの用量の設定根拠を説明するよう求め、申請者は、以下のように回答した。

リツキシマブ100mg/m²と250mg/m²は、¹¹¹In-又は⁹⁰Y-イブリツモマブ チウキセタンの分布やPKパラメータの推定値に違いはないものの、リツキシマブの用量が高いほど、本療法として高い腫瘍増殖抑制効果が期待されることに加え、以下の2点からリツキシマブの前投与用量を選択した。

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

国内第I相試験（303535試験）及び海外第I/II相試験（106-03試験）におけるリツキシマブ250mg/m²投与時の血清中リツキシマブ濃度（AUC最高値：26.1mg・h/mL）は、リツキシマブの臨床試験（「リツキサン注10mg/mL申請概要」参照）において100～375mg/m²投与した際の曝露量（AUC最高値：64.6mg・h/mL）を下回り、安全性は確保されている。しかし、リツキシマブの生体内分布は、治療前腫瘍量、末梢血中CD20陽性細胞数、腫瘍の骨髄浸潤（骨髄病変）の有無、肝臓・脾臓腫大の有無等の患者背景に影響されると考えられ、大きな個体間変動を示している。また、海外106-03試験において、リツキシマブ100mg/m²を投与した際の血清中リツキシマブ濃度のAUC最小値は2.12mg・h/mLであり、リツキシマブのクリアランスの大きい患者にリツキシマブ100mg/m²を投与した場合には、非標的臓器のCD20抗原をマスクする効果が不十分となり、⁹⁰Y-イブリツモマブ チウキセタンの非標的臓器への分布の増加により、非標的臓器での吸収線量が増大する可能性がある。

リツキシマブの用量別に、本療法の有効性を比較したデータはないが、リツキシマブの用量が低い場合は本療法の有効性の低下が懸念されることから、前投与するリツキシマブの用量は、米国と同様に250mg/m²が推奨されると考えた。

機構は、国内第II相試験において、今般の申請用量（250mg/m²）のリツキシマブでの一定の有効性及び安全性は確認されており、当該用量を設定することは可能と考える。ただし、上記（1）及び（2）においては、リツキシマブ100mg/m²に比べて250mg/m²を前投与した方が、⁹⁰Y-イブリツモマブ チウキセタン投与時の安全性が高いことを示唆する具体的な成績は示されておらず、また、非標的臓器のCD20抗原をマスクする効果がリツキシマブ100mg/m²では十分ではない患者集団が特定された又はその存在が示唆されたわけではないことから、機構は、リツキシマブの最適な用量は必ずしも明確ではないと考える。

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

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

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

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

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

4) 今後の検討課題について

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

申請者は、以下のように回答した。

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

*：新薬承認情報提供時に置き換えた

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

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

4.3 臨床的有効性及び安全性に関する資料

<提出された資料の概略>

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

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

NHL : Non Hodgkin Lymphoma

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

1) 国内臨床試験

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

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

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

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

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

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

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

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

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

用法・用量は、1及び8日目（若しくは7又は9日目）にリツキシマブ 250mg/m²を単回静脈内投与後速やかに、それぞれ ¹¹¹In-イブリツモマブ チウキセタン 185MBq（1日目）及び ⁹⁰Y-イブリツモマブ チウキセタン 11.1又は14.8MBq/kg（8日目）を単回静脈内投与することとされた。⁹⁰Y-イブリツモマブ チウキセタンの用量は、投与前血小板数が100,000/mm³以上150,000/mm³未満の患者では11.1MBq/kg、150,000/mm³以上の患者では14.8MBq/kgとされた。なお、本試験での検討用法・用量は、国内第I相試験（303535試験）での生体内分布及びリツキシマブ血中濃度推移を含む薬物動態結果が米国臨床試験結果と類似していたという理由により、米国承認用法・用量に従い設定されたものである。

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

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

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

臨界毒性（critical toxicity）は、「①Grade 4の血小板数減少、②通常の血小板輸血に加えて、他の対策（HLA適合血小板輸血の施行等）を必要とした場合、③血小板輸血が無効で生命を脅かす出血をきたした場合、④イブリツモマブ チウキセタンと因果関係が否定できない死亡」と定義された。投与前血小板数100,000/mm³以上150,000/mm³未満の患者（18例）には臨界毒性は認められなかった。投与前血小板数150,000/mm³以上の患者では、9.1%（2/22例、90%CI [1.6, 25.9%]）に臨界毒性（いずれもGrade 4の血小板数減少）が認められた。

⁹⁰Y-イブリツモマブ チウキセタンを、投与前血小板数が100,000/mm³以上150,000/mm³未満の患者では11.1MBq/kg、150,000/mm³以上の患者では14.8MBq/kgの用量で投与した場合の忍容性はあると判断された。

試験期間中に死亡例は認められなかった。

2) 海外臨床試験

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

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

年 6 月～1996 年 8 月)

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

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

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

試験期間中に死亡例は認められなかった。

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

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

本試験では、リツキシマブ（100 又は 250mg/m²）の用量設定（パート 1）、 ^{90}Y -イブリツモマブ チウキセタンの用量設定（パート 2）が行われ、パート 2 では、パート 1 で設定した至適用量のリツキシマブ（250mg/m²）投与後に 7.4MBq/kg（5 例）、11.1MBq/kg（16 例）、14.8MBq/kg（30 例）の 3 用量を用いた段階的増量法による検討が行われた。パート 3 では、パート 1 及び 2 で設定した至適用量のリツキシマブ（250mg/m²）及び ^{90}Y -イブリツモマブ チウキセタンを投与し、投与前血小板数別に 11.1MBq/kg [投与前血小板数 100,000/mm³ 以上 150,000/mm³ 未満（軽度血小板減少例）] 及び 14.8MBq/kg（投与前血小板数 150,000/mm³ 以上）が投与され、有効性、安全性、線量が検討された。

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

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

低悪性度リンパ腫（IWF 分類 A-D）の用量別 ORR（ITT）

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

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

死亡は 8 例に認められ、いずれも原疾患の進行によるものと判断された。

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

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

用法・用量は、1 及び 8 日目にリツキシマブ 250mg/m² を点滴静注後速やかに、それぞれ ¹¹¹In-イブリツモマブ チウキセタン 185MBq (1 日目) 及び ⁹⁰Y-イブリツモマブ チウキセタン 11.1MBq/kg (8 日目) を静脈内投与することとされた。

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

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

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

試験期間中に 2 例が死亡したが、いずれも治験薬との因果関係は否定された。

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

再発又は難治性の「低悪性度又はる胞性 B-NHL」を対象 (目標症例数 140～150 例) に、リツキシマブ単独療法 (375mg/m² 週 1 回 4 週投与) との有効性及び安全性を検討することを目的とした多施設共同ランダム化比較試験が海外 41 施設で実施された。

用法・用量は、¹¹¹In-及び ⁹⁰Y-イブリツモマブ チウキセタン群には 1 及び 6～8 日目にリツキシマブ 250mg/m² を点滴静注後速やかに、それぞれ ¹¹¹In-イブリツモマブ チウキセタン 185MBq (1 日目) 及び ⁹⁰Y-イブリツモマブ チウキセタン 14.8MBq/kg (6～8 日目) を静脈内投与することとされた。リツキシマブ群にはリツキシマブ 375mg/m² を週 1 回 4 週間点滴静注することとされた。

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

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

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

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

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

ORR: overall response rate, CR: complete response, CCR: clinical complete response, PR: partial response

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

腫瘍縮小効果 (IWRC)

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

<機構における審査の概略>

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

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

1) 審査方針について

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

*: 新薬承認情報提供時に置き換えた

れたすべての臨床試験の情報をもとに審査を行った。

2) 有効性について

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

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

(1) 有効性の評価項目について

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

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

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

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

(2) 腫瘍縮小効果及び奏効期間に関して

国内外の臨床試験における腫瘍縮小効果は下表のとおりである。

国内外の臨床試験における腫瘍縮小効果（IWRC）

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

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

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

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

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

組織型別腫瘍縮小効果 (IWRC 基準)

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

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

奏効例数/評価例数 (%)

FL に対する有効性について：

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

MCL に対する有効性について：

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

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

FL 以外の低悪性度 B-NHL の組織型に対する有効性について：

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

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

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

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

*：新薬承認情報提供時に置き換えた

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

(3) 前治療別の有効性について

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

国内臨床試験（併合）における治療歴別の腫瘍縮小効果（IWRC）

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

直近のリツキシマブ治療への奏効別腫瘍縮小効果（国内試験 2 試験併合）

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

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

3) 安全性について

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

(1) 血液毒性について

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

(2) HAMA/HACA について

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

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

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

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

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

機構は、国内第Ⅱ相試験の組入れ基準では、HAMA/HACA 陽性例も組み入れ可能とされているものの、登録時の HAMA 陽性例の 1 例（症例番号A0*）が、安全性や有効性に与える影響を懸念した治験責任医師の判断により治験薬投与開始前に治験中止されたことから、HAMA/HACA 陽性例を ¹¹¹In-及び⁹⁰Y-イブリツモマブ チウキセタンの投与対象とすることについて、申請者の見解を求めた。

申請者は以下のように回答した。

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

*：新薬承認情報提供時に置き換えた

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

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

(3) 二次性悪性腫瘍について

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

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

AML/MDS について :

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

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

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

AML/MDS 以外の悪性腫瘍について：

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

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

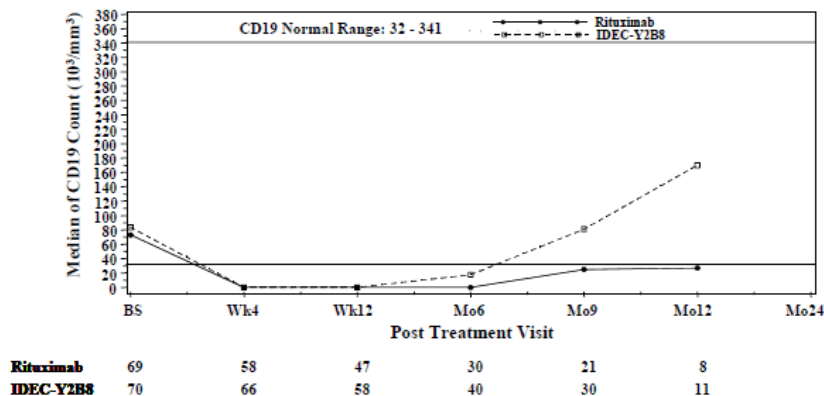
機構は、申請者の回答を了承した。

(4) B 細胞数減少及び免疫グロブリン値低下について

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

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

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



末梢血中 CD19 陽性細胞数推移 (106-04 試験)

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

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

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

(5) 血管外漏出を含む皮膚及び粘膜障害について

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

機構は、血管外漏出時の対処法について申請者に尋ね、以下の回答が示された。

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

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

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

又は遅発性（3～4 カ月後）に発現している。

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

(6) その他

機構は、 ^{111}In -及び ^{90}Y -イブリツモマブ チウキセタンの幹細胞動員（mobilization）に与える影響について説明を求めたところ、申請者は以下のように回答した。

^{111}In -及び ^{90}Y -イブリツモマブ チウキセタン投与後の末梢血幹細胞移植治療に関しては、問題なく実施できるとの報告（Clinical Lymphoma 2004: 5; 202-204）はあるが、現時点での報告は少数例にとどまっており、通常の末梢血幹細胞移植治療の場合と同様に、個々の患者の状態を十分に検討した上で実施の適切性を検討すべきと考える。

機構は、 ^{111}In -及び ^{90}Y -イブリツモマブ チウキセタン投与後の自家末梢血幹細胞移植経験例の報告は存在するものの、申請者が回答するように症例数は限定的であり、また、申請者の回答した公表論文においては、8 例中 1 例で十分な幹細胞動員が得られなかったことに注意が必要であると考ええる。

4) 臨床的位置付けについて

機構は、低悪性度 B-NHL 患者における治療は、限局例の場合は局所放射線療法を、それ以外は「watch and wait」（腫瘍による臓器障害や自覚症状が出現した場合に初めて抗悪性腫瘍薬による治療を行うこと）、又は抗悪性腫瘍薬による治療が行われることが通常とされてきたと認識している。また、腫瘍による臓器障害や自覚症状が出現していない段階から治療を行う場合と、「watch and wait」を比較すると、生存期間や aggressive lymphoma への組織学的進展（transformation）の頻度等に差が認められないことも報告されている（N Engl J Med 1984: 311; 1471-1475）。

一次治療として CHOP 療法（シクロホスファミド、塩酸ドキソルビシン、硫酸ビンクリスチン、プレドニゾロン）や、CHOP 療法から塩酸ドキソルビシンを除いた治療（COP 療法又は CVP 療法）等が行われてきたが（J Clin Oncol 1993: 11; 644-651）、リツキシマブが使用可能となってからは、特に FL に対して、リツキシマブ単剤又はリツキシマブと他の抗悪性腫瘍薬との併用が使用されている（Semin Oncol 2006: 29; 36-40）。リツキシマブと併用する抗悪性腫瘍薬は、CHOP 療法（Semin Oncol 2002: 29; 36-40）、リン酸フルダラビン（Semin Oncol 2002: 29; 36-40）、FND 療法（リン酸フルダラビン、塩酸ミトキサントロン、デキサメタゾン）（Semin Oncol 2000: 27; 37-41）等が用いられているものと機構は認識している。また、SLL についても、リツキシマブと他の抗悪性腫瘍薬の併用が使用されている（N Engl J Med 2000: 343; 1750-1757 等）。

機構は、上記の複数の治療レジメンが低悪性度 B-NHL に対する選択肢として認識されているが、各治療レジメン間での有効性についての優劣に関するエビデンスは乏しく、また、腫瘍縮小と延命効果との関係についても明確ではないため、エビデンスに基づく標準治療レジメンは確立されていないと考えるが、現時点においては、国内外ともにリツキシマブと CHOP 療法又は COP 療法の併用が事実上の第一選択療法であり、主流となっているものと考ええる。

一方、二次治療以降の救援療法について、標準的な治療レジメンはなく、すべての治療レジメンが治療選択肢の一つであると機構は認識している。再発又は難治性の患者に対す

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

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

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

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

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

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

5) 効能・効果について

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

と判断した。

また、¹¹¹In-イブリツモマブ チウキセタンの効能・効果に関する使用上の注意においては、「¹¹¹In-イブリツモマブ チウキセタンは、⁹⁰Y-イブリツモマブ チウキセタン投与に先立ち、⁹⁰Y-イブリツモマブ チウキセタンの集積状況を予測評価するものであり、腫瘍に対する有効性を有するものではないこと」の旨を注意喚起することが適切であると判断した。

同様に、リツキシマブの効能・効果として、「¹¹¹In-イブリツモマブ チウキセタン（遺伝子組換え）又は⁹⁰Y-イブリツモマブ チウキセタン（遺伝子組換え）投与の前投与」とすることが適切であると判断した。

(1) イブリツモマブ チウキセタンの投与対象となる組織型について

申請効能・効果は、⁹⁰Y-イブリツモマブ チウキセタンにおいては、「CD20 陽性の再発又は難治性の下記疾患：低悪性度又はろ胞性 B 細胞性非ホジキンリンパ腫及びマントル細胞リンパ腫」である。

機構は、FL は「低悪性度 B 細胞性 NHL」に含まれる疾患と考えられることから、申請者がイブリツモマブ チウキセタンの投与対象者として想定している組織型について、具体的に説明するよう申請者に求めた。

申請者は、WHO 分類における①small lymphocytic lymphoma、②lymphoplasmacytic lymphoma、③splenic marginal zone B-cell lymphoma、④extranodal marginal zone B-cell lymphoma of MALT type、⑤nodal marginal zone B-cell lymphoma、⑥follicular lymphoma、⑦mantle cell lymphoma に相応する、と説明した。

機構は、本審査報告(1)作成時点の悪性リンパ腫に関する臨床的分類(indolent lymphoma、aggressive lymphoma)と病理組織分類の対応の理解では、FL は「低悪性度 B 細胞性 NHL」に含まれる疾患と考える。したがって、「低悪性度 B 細胞性非ホジキンリンパ腫」と「ろ胞性 B 細胞性非ホジキンリンパ腫」を区別する必要はないと考え、「低悪性度又はろ胞性 B 細胞性非ホジキンリンパ腫」は「低悪性度 B 細胞性非ホジキンリンパ腫」と統一することが適切であると判断した。また、MCL を「低悪性度 B 細胞性非ホジキンリンパ腫」と分けて記載することについての申請者の説明は妥当なものと判断した。

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

病理組織学的進展例における IWRC に基づく腫瘍縮小効果

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

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

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

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

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

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

(2) 効能・効果の記載内容について

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

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

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

また、機構は、⁹⁰Y-イブリツモマブ チウキセタンの投与対象の選択に関わる注意事項として、効能・効果に関連する使用上の注意の項において、①⁹⁰Y-イブリツモマブ チウキセタンの投与は、リツキシマブを含む治療後の患者を対象とすること、②⁹⁰Y-イブリツモマブ チウキセタン投与の適応となる疾患の診断は、病理診断に十分な経験をもつ医師・施設により行うこと、③CD20 抗原は、免疫組織染色法又はフローサイトメトリー法等により検査を行い、陽性であることが確認されている患者のみに投与する旨を注意喚起する

ことが適切であると考える。

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

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

6) 用法・用量について

(1) ⁹⁰Y-イブリツモマブ チウキセタンの用量について

国内第 I 相試験においては、海外での承認用法・用量を参考に、投与前血小板数が 150,000/mm³ 以上の患者を対象として、⁹⁰Y-イブリツモマブ チウキセタンの 2 用量が検討された。11.1MBq/kg 群のうち臨界毒性評価可能例 3 例において臨界毒性は発現せず、14.8MBq/kg 群では 6 例のうち 2 例に臨界毒性が発現し、投与前血小板数が 150,000/mm³ 以上の患者における次相の推奨用量は 14.8MBq/kg と判断された。次に実施された国内第 II 相試験では、投与前血小板数が 100,000/mm³ 以上 150,000/mm³ 未満の患者も組み入れ可能とされ、当該患者に対する用量は 11.1MBq/kg、投与前血小板数が 150,000/mm³ 以上の患者では 14.8MBq/kg での検討がなされた。国内の申請用法・用量は、これらの結果を踏まえ、投与前血小板数が 150,000/mm³ 以上では 15MBq/kg、100,000/mm³ 以上 150,000/mm³ 未満では 11MBq/kg と設定された。

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

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

投与量別の Grade3 以上の有害事象（国内 2 試験統合）

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

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

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

申請者は以下のように回答した。

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

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

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

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

申請者は以下のように回答した。

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

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

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

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

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

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

申請者は以下の内容を回答した。

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

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

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

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

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

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

国内試験では、骨髄浸潤率 25%未満かつ投与前血小板数 100,000/mm³ 以上の患者を対象
とし、⁹⁰Y-イブリツモマブ チウキセタン投与の可否判断は¹¹¹In-イブリツモマブ チウキ
セタン投与後のシンチグラムの読影によって行い、「異常な生体内分布」が認められた場合
には⁹⁰Y-イブリツモマブ チウキセタンの投与を行わないこととされた。

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

*：新薬承認情報提供時に置き換えた

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

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

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

「異常な生体内分布」の判断基準（定義）について

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

機構は以下のように考える。

国内第I相試験において、異常な生体内分布と判断される1例に⁹⁰Y-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、¹¹¹In-イブリツモマブ チウキセタンの投与による、⁹⁰Y-イブリツモマブ チウキセタン投与の適切性の確認は、患者の安全性の確保のために必要であるとする申請者の説明は、妥当であると判断した。

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

したがって、機構は、①国内で用いる「異常な生体内分布」の定義が適切であるか、また、②⁹⁰Y-イブリツモマブ チウキセタン投与前の¹¹¹In-イブリツモマブ チウキセタン投与による「異常な生体内分布」評価が有用であるかについては、製造販売後の調査の中で情報を収集し、検討する必要があるものと考え。

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

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

(3) 他の抗悪性腫瘍薬との併用について

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

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

(4) 複数回投与（再投与）について

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

申請者は、以下のように回答した。

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

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

7) 製造販売後の検討事項等について

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

機構は、¹¹¹In-及び⁹⁰Y-イブリツモマブ チウキセタンの使用にあたっては、造血器悪性腫瘍の専門医による患者選択及び投与後の骨髄抑制に対する対応が必須であることに加えて、①⁹⁰Yの半減期は64時間と短く、また⁹⁰Yとキレート化したイブリツモマブの長期安定性が担保できないため、患者の治療施設内でのイブリツモマブ チウキセタンへのアイソトープ標識が必要であること、②¹¹¹In-イブリツモマブ チウキセタン投与後のシンチグラムの評価が必要であることから、放射性医薬品の取扱いと画像診断に精通した医師及び設備を有する医療機関において、血液悪性腫瘍に対する治療の知識・経験を有する医師と放射線治療の知識・経験を有する医師との連携が十分にとられることが必要であると考え

る。

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

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

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

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

(2) 製造販売後の検討事項について

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

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

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

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

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

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

8) 周囲環境への放射線の影響について

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

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

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

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

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

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

4.4 臨床試験において認められた有害事象等

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

1) 国内臨床試験

(1) 国内第 I 相試験 (試験番号303535)

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

発現頻度20%以上の有害事象

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

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

Grade3以上の有害事象

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

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

(2) 国内第Ⅱ相試験（試験番号305618）

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

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

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

発現頻度5%以上の有害事象

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

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

Grade3以上の有害事象

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

2) 海外臨床試験

(1) 米国第I相試験 (試験番号106-01)

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

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

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

(2) 米国第 I / II 相試験 (試験番号 106-03)

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

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

(3) 米国第 III 相試験 (試験番号 106-04)

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

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

発現頻度 5% 以上の有害事象

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

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

Grade3以上の有害事象

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

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

(4) 米国第Ⅱ相試験（試験番号106-05）

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

(5) 米国第Ⅲ相試験（試験番号106-06）

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

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

発現頻度20%以上の有害事象

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

Grade3以上の有害事象

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

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

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

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

Ⅲ. 資料適合性調査結果及び機構の判断

1) 適合性書面調査結果に対する機構の判断

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

2) GCP 実地調査結果に対する機構の判断

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

Ⅳ. 総合評価

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

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

審査報告 (2)

平成 19 年 10 月 9 日作成

I. 品目の概要

- ① [販 売 名] ゼヴァリン イットリウム (^{90}Y) 静注用セット
[一 般 名] イブリツモマブ チウキセタン (遺伝子組換え)
塩化イットリウム (^{90}Y)
[申 請 者] 日本シエーリング株式会社 (現 バイエル薬品株式会社)
[申請年月日] 平成 18 年 6 月 23 日
- ② [販 売 名] ゼヴァリン インジウム (^{111}In) 静注用セット
[一 般 名] イブリツモマブ チウキセタン (遺伝子組み換え)
塩化インジウム (^{111}In)
[申 請 者] 日本シエーリング株式会社 (現 バイエル薬品株式会社)
[申請年月日] 平成 18 年 6 月 23 日
- ③ [販 売 名] リツキサン注 10mg/mL
[一 般 名] リツキシマブ (遺伝子組換え)
[申 請 者] 全薬工業株式会社
[申請年月日] 平成 18 年 6 月 23 日

II. 審査内容

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

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

1) 有効性及び効能・効果について

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

と判断した。

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

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

2) 安全性について

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

専門協議において、これらの機構の判断は支持された。また、専門委員より、①¹¹¹In-及び⁹⁰Y-イブリツモマブ チウキセタン の前投与としてのリツキシマブ が投与されるため、リツキシマブ にアナフィラキシー等の過敏症を呈した患者も禁忌として、十分な注意喚起を行うべきであるとの意見、②¹¹¹In-及び⁹⁰Y-イブリツモマブ チウキセタン の投与に際しては、放射線管理上の問題がなければ、必ずしも入院管理は必要ないものの、日本人での安全性に関する情報は限定的であるため、慎重なモニタリングが必要であるとの意見、③¹¹¹In-イブリツモマブ チウキセタン にてシンチグラム評価を実施した場合であっても、血液毒性を含め重篤な有害事象が起り得ることを注意喚起する必要があるとの意見が出された。なお、ヒト抗マウス抗体/ヒト抗キメラ抗体 (HAMA/HACA)、及び投与前血小板数が $100,000/\text{mm}^3$ 未満の患者における安全性の問題点については、別途記載する。

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

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

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

機構は、審査報告 (1) 作成後に以下の検討を行った。

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

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

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

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

申請者は、以下のように回答した。

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

¹¹¹In-及び⁹⁰Y-イブリツモマブ チウキセタン投与前の HAMA の存在が過敏症反応の発現に関連する可能性が理論的には考えられるものの、①¹¹¹In-及び⁹⁰Y-イブリツモマブ チウキセタン投与前に HAMA が検出された症例において、HAMA の¹¹¹In-及び⁹⁰Y-イブリツモマブ チウキセタンの有効性及び安全性への影響は認められていないこと、②HAMA の抗体価と安全性との関連は明確ではないことから、¹¹¹In-及び⁹⁰Y-イブリツモマブ チウキセタン投与にあたり、HAMA の抗体価の事前確認を必須とする特別な理由はないと考える。また、HAMA の出現頻度は低いことや、国内ではバリデートされた検査方法（商業用で可能な検査）は確立されたものがないことから、欧米と同様の注意喚起は必要ないと考える。

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

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

4) 用法・用量について

(1) ⁹⁰Y-イブリツモマブ チウキセタンの用法・用量について

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

申請者は以下の旨を回答した。

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

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

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

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

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

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

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

イブリツモマブ チウキセタン（遺伝子組換え）として 14.8MBq/kg（最大 1184MBq）を 10 分間かけて 1 回静脈内投与する。また、患者の状態に応じて 11.1MBq/kg に減量する。」と設定し、用法・用量に関連する使用上の注意の項において、「投与前血小板数が 100,000/mm³ 以上 150,000/mm³ 未満の患者には、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）注射液の投与量は 11.1MBq/kg に減量すること。」及び「血小板数が 100,000/mm³ 未満の患者には、イットリウム (⁹⁰Y) イブリツモマブ チウキセタン注射液を投与した経験はなく、有効性及び安全性は確立していない」旨の注意喚起を行うよう申請者に指示した。

申請者はこれを了承した。

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

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

¹¹¹In-イブリツモマブ チウキセタン及びリツキシマブの用法・用量について、国内第Ⅱ相試験の設定と同じ用法・用量とすることが妥当であるとした機構の判断は、専門委員より支持された。しかし、現時点で得られた試験成績よりリツキシマブを 250mg/m² とする根拠は明確ではないが、実施された臨床試験において検討された用量であり、設定することはやむを得ないと考えるが、前投与するリツキシマブの投与量に関しては、検討や考察が不足であり、情報が限定的であるとの意見が出された。

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

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

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

申請者はこれを了承した。

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

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

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

*：新薬承認情報提供時に置き換えた

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

専門協議において、機構の判断は支持された。

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

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

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

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

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

6) 製造販売後の検討事項について

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

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

の発現頻度については、考察し、HAMA/HACA についての更なる調査や臨床試験の実施の必要性を検討していくことが妥当と判断した。

専門協議において、機構の判断は支持された。専門委員から、①HAMA/HACAの発現頻度が国内でも情報収集されることが望ましいとの意見、②⁹⁰Y-イブリツモマブ チウキセタンの再投与のデータは得られておらず推奨されないが、完全寛解維持後長期間を経て再発した症例等では再投与される場合も考えられるため、¹¹¹In-及び⁹⁰Y-イブリツモマブ チウキセタン投与後のHAMAの出現頻度や、¹¹¹In-及び⁹⁰Y-イブリツモマブ チウキセタン投与後のHAMA出現例に¹¹¹In-及び⁹⁰Y-イブリツモマブ チウキセタン再投与を実施した場合の有効性や安全性について考察可能なデータを収集することは有意義であるとの意見、③治療前の骨髄像、FDG-PETやCT/MR像から推定される腫瘍量・腫瘍の分布と有効性や安全性との関連性についても検討が必要であるとの意見、④日本人における使用実態として、入院・外来の情報を収集することも必要であるとの意見も出された。

機構は、HAMA/HACA についての製造販売後の検討の必要性の有無について申請者に見解を求めた。

申請者は、現時点では、製造販売後に前投与としてのリツキシマブの投与前及び⁹⁰Y-イブリツモマブ チウキセタン注射液投与後のHAMA/HACAの測定を臨床試験として直ちに実施する必要性はないと考えるが、製造販売後調査において¹¹¹In-及び⁹⁰Y-イブリツモマブ チウキセタン静注時に重症な過敏症反応が予期されない頻度で認められた場合や、過敏反応の発現が¹¹¹In-及び⁹⁰Y-イブリツモマブ チウキセタン投与例で高い傾向にある等の研究報告等が行われた場合には、HAMA/HACA測定を検査項目に含めた臨床試験等の実施についての必要性を再検討する。

機構は、申請者の回答を了承した。

機構は、患者又は医師が、HAMA/HACA測定を希望した場合の対応について尋ねた。

申請者は、患者に安全性上の問題等が認められ、医療機関よりHAMA/HACA測定を依頼された場合には、申請者が[]に検体回収及び測定の依頼を行う予定であることを回答した。

機構は、製造販売後直ちに HAMA/HACA に係る臨床試験を実施する必要はないと考えるが、医療機関からの依頼があり測定がなされた場合には、HAMA/HACA に関する当該結果を収集できるよう、製造販売後の調査項目として明確に設定し、情報収集を行う必要があると考える。また、国内での製造販売後の重篤な過敏症反応の発現状況がある場合の考察に必要な情報として、患者背景因子（治療歴等）の情報を収集する必要があると考える。

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

7) 申請資料等について

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、希少疾病用医薬品の取扱い規定に基づき優先的に承認審査が進められた。しかし、承認申請後の2007年[]月に塩化インジウム（¹¹¹In）の海外製造業者では無菌性保証についてパラメトリックリリースを行う

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

Ⅲ. 総合評価

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

① [販売名]

ゼヴァリン イットリウム (⁹⁰Y) 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 (⁹⁰Y)

[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 (⁹⁰Y) 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 (⁹⁰Y)

イブリツモマブ チウキセタン（遺伝子組換え）注射液とする。

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

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

[承認条件]

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

[指示事項]

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

[警告]

- (1) 本品目の使用においては、緊急時に十分に対応できる医療施設において、造血器悪性腫瘍の治療及び放射線治療に対して、十分な知識・経験を持つ医師のもとで、本セットの使用が適切と判断される症例のみに行うこと。また、治療開始に先立ち、患者又はその家族に有効性及び危険性を十分に説明し、同意を得てから投与を開始すること。
- (2) イットリウム (^{90}Y) イブリツモマブ チウキセタン（遺伝子組換え）注射液の投与に先立ち、ゼヴァリン インジウム (^{111}In) 静注用セットを用いてイブリツモマブ チウキセタン（遺伝子組換え）の集積部位の確認を行い、異常な生体内分布が認められた患者には本セットを用いた治療は行わないこと。
- (3) リツキサン注 10mg/mL 及びゼヴァリン インジウム (^{111}In) 静注用セットの添付文書についても熟読すること。

なお、本剤使用にあたっては、添付文書を熟読のこと。

② [販売名]

ゼヴァリン インジウム (^{111}In) 静注用セット

[一般名]

イブリツモマブ チウキセタン（遺伝子組換え）

塩化インジウム (^{111}In)

[効能・効果]

イブリツモマブ チウキセタン (遺伝子組換え) の集積部位の確認

[用法・用量]

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

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

[承認条件]

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

[指示事項]

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

[警告]

- (1) 本品目の使用においては、緊急時に十分に対応できる医療施設において、造血器悪性腫瘍の治療及び放射線治療に対して、十分な知識・経験を持つ医師のもとで、本セットの使用が適切と判断される症例のみに行うこと。また、投与開始に先立ち、患者又はその家族に本セットを使用する意義及び危険性を十分に説明し、同意を得てから投与を開始すること。
- (2) リツキサン注 10mg/mL 及びゼヴァリン イットリウム (^{90}Y) 静注用セットの添付文書についても熟読すること。

なお、本剤使用にあたっては、添付文書を熟読のこと。

③ [販売名]

リツキサン注 10mg/mL

[一般名]

リツキシマブ (遺伝子組換え)

[効能・効果] (下線部今回追加)

1. CD20 陽性の B 細胞性非ホジキンリンパ腫
2. インジウム (¹¹¹In) 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 (⁹⁰Y) イブリツモマブ チウキセタン (遺伝子組換え) 注射液投与の前投
与

[用法・用量] (下線部今回追加)

1. <CD20 陽性の B 細胞性非ホジキンリンパ腫に用いる場合>
通常成人には、リツキシマブ (遺伝子組み換え) として 1 回量 375mg/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。
<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) 注射液及び
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。
2. 本剤は用時生理食塩液又は5%ブドウ糖注射液にて10倍に希釈調製し使用する。

[警 告] (下線部今回追加)

1. 本剤は、緊急時に十分に対応できる医療施設において、造血器悪性腫瘍の治療に対
して、十分な知識・経験を持つ医師のもとで、本剤の使用が適切と判断される症例
のみに行うこと。また、治療開始に先立ち、患者又はその家族に有効性及び危険性
を十分に説明し、同意を得てから投与を開始すること。
2. 本剤の投与開始後 30 分～2 時間よりあらわれる infusion reaction のうちアナフィラ
キシー様症状、肺障害、心障害等の重篤な副作用 (低酸素血症、肺浸潤、急性呼吸
促迫症候群、心筋梗塞、心室細動、心原性ショック等) により、死亡に至った例が
報告されている。これらの死亡例の多くは初回投与後 24 時間以内にみられている。
また、本剤を再投与した時の初回投与後にも、これらの副作用があらわれるおそれ
がある。本剤投与中はバイタルサイン (血圧、脈拍、呼吸数等) のモニタリングや
自他覚症状の観察を行うとともに、投与後も患者の状態を十分観察すること。特に
以下の患者については発現頻度が高く、かつ重篤化しやすいので注意すること (「重
要な基本的注意」、「重大な副作用」の項参照)。
 - (1) 血液中に大量の腫瘍細胞がある (25,000/μL 以上) など腫瘍量の多い患者
 - (2) 脾腫を伴う患者
 - (3) 心機能、肺機能障害を有する患者
3. 腫瘍量の急激な減少に伴い、腎不全、高カリウム血症、低カルシウム血症、高尿
酸血症、高 Al_P 血症等の腫瘍崩壊症候群 (tumor lysis syndrome) があらわれ、本
症候群に起因した急性腎不全による死亡例及び透析が必要となった患者が報告さ
れている。血液中に大量の腫瘍細胞がある患者において、初回投与後 12～24 時間
以内に高頻度に認められることから、急激に腫瘍量が減少した患者では、血清中
電解質濃度及び腎機能検査を行うなど、患者の状態を十分観察すること。また、
本剤を再投与した時の初回投与後にも、これらの副作用があらわれるおそれがあ
る (「重大な副作用」の項参照)。

4. B型肝炎ウイルスキャリアの患者で、本剤の治療期間中又は治療終了後に、劇症肝炎又は肝炎の増悪、肝不全による死亡例が報告されている（「重要な基本的注意」、「重大な副作用」の項参照）。
5. 皮膚粘膜眼症候群（Stevens-Johnson 症候群）、中毒性表皮壊死症（Lyell 症候群）等の皮膚粘膜症状があらわれ、死亡に至った例が報告されている（「重大な副作用」の項参照）。
6. ゼヴァリン イットリウム (⁹⁰Y) 静注用セット及びゼヴァリン インジウム (¹¹¹In) 静注用セットの前投薬として本剤を用いる場合には、ゼヴァリン イットリウム (⁹⁰Y) 静注用セット及びゼヴァリン インジウム (¹¹¹In) 静注用セットの添付文書についても熟読すること。

IV. 審査報告 (1) の追記

審査報告 (1) の作成時点で申請者に照会中であった事項等について以下に記載する。

2. 品質に関する資料

<提出された資料の概略> 注射液調製用酢酸ナトリウム溶液

(1) 外来性感染性物質の安全性評価

生物由来の原材料として、添加剤として用いられる人血清アルブミン（以下、HSA）が該当する。本品の製造に使用されている HSA は、生物学的製剤基準の規格に適合しており、その製造に使用される血漿の採取及びドナースクリーニング検査は、全て米国の米国食品医薬局（以下、FDA）認定の施設において実施され、血液を採取する際には、問診及び生物由来原料基準に定められた感染症関連の検査（個々の血漿サンプルについて、HBs 抗原、HIV-1/HIV-2 抗体及び HCV 抗体。ミニプール血漿について、HCV の RNA、HIV-1 の RNA、HBV の DNA に対する核酸増幅検査）を実施する。製造工程においても、低温エタノール分画処理、イオン交換樹脂処理、アフィニティクロマトグラフィー、低温加熱処理によるウイルスの不活化及び除去処理を実施している。以下に、分画IV沈殿分離工程及び低温加熱処理工程におけるウイルスクリアランス試験結果を示す。

ウイルスクリアランス指数 (Log₁₀)

対象ウイルス*1	HIV	HBV	HCV	HAV	Parvo B19
エンベロープ	あり	あり	あり	なし	なし
核酸	RNA	DNA	RNA	RNA	DNA
モデルウイルス*1	HIV	PRV	BVDV	HAV	PPV
分画IV沈殿分離	■	≥ ■	≥ ■	■	■
低温加熱処理 (60℃、10時間)	≥ ■	≥ ■	≥ ■	■	■
総指数	≥ 9.98	≥ 7.97	≥ 9.87	5.35	6.3

*1 : HIV: Human immunodeficiency virus, HBV: Hepatitis B virus, HCV: Hepatitis C virus, HAV: Hepatitis A virus, Parvo B19: Parvovirus B19, PRV: Pseudorabies virus, BVDV: Bovine viral diarrhea virus, PPV: Porcine parvovirus

*2 : 検出限界以下

<機構における審査の概略>

機構は、以下の検討を行った結果、提出された資料より原薬及び製剤の品質は適切に管理されるものと判断した。

(1) イブリツモマブ及びイブリツモマブ チウキセタンについて

機構は、リツキシマブとイブリツモマブの抗原認識部位、CD20陽性細胞に対する反応性等の違いについて説明を求めたところ、申請者は以下のように回答した。

リツキシマブは、イブリツモマブの可変領域のDNAを、ヒト定常領域のcDNAを含む発現ベクターに組み込み、これを遺伝子導入した細胞で産生される抗体であり、イブリツモマブとリツキシマブの可変領域は完全に同一で、CD20抗原に対する結合活性及び特異性に関して、両抗体間に差は認められていない。一方、リツキシマブはヒト■■■■との結合能を有するため、ヒト補体存在下では、結合したCD20陽性細胞に対して補体依存性細胞傷害作用(CDC)を示すが、ヒト■■■■との結合能を持たないイブリツモマブはCDCを示さない。

また、イブリツモマブよりもイブリツモマブ チウキセタンのほうがCD20に対する解離定数が約■■倍上昇した理由について説明を求めたところ、申請者は以下のように回答した。

イブリツモマブ チウキセタンにおいて、MX-DPTAはイブリツモマブの■■■■の一部に結合していると予想され、イブリツモマブ チウキセタンの活性の低下は一部のMX-DPTAが■■■■領域又はその近傍に結合したことによると推察される。しかしながら、イブリツモマブ チウキセタンは修飾後もCD20抗原に対し十分な親和性を保持し、抗原特異性に関しても、イブリツモマブとイブリツモマブ チウキセタンのいずれも造血系を含むリンパ組織とのみ反応し、他組織とは全く反応せず、組織反応性に差がないことを確認している。

機構はこれらの回答を了承した。

機構は、N末端の約■■%は■■■■されており、C末端のリジンの約■■%も翻訳後脱落していることから、N末端及びC末端の不均一性が有効性及び安全性に及ぼす影響を考察した上で、品質の恒常性の観点からこれらを規格設定する必要がないか説明を求めた。

申請者は以下のように回答した。

- ・ イブリツモマブの■■フラグメントを酵素的に除去して得られた■■フラグメントを用いてCD20に対する競合結合活性を評価した結果、未処理のイブリツモマブとほぼ同じ活性値を示した。また、イブリツモマブと同一の可変領域を有するリツキシマブの■■フラグメントを用いた実験により、イブリツモマブのCD20結合活性はN-末端アミノ酸に依存しないことを確認した。以上より、C-及びN-末端アミノ酸の不均一性はイブリツモマブのCD20結合活性に影響を与えないと判断した。
- ・ 安全性については、イブリツモマブ又はイブリツモマブ チウキセタンを用いた種々の試験により、確認されており、翻訳後修飾がイブリツモマブ チウキセタンの安全性に与える影響は少ないと判断した。
- ・ 実生産スケールで製造したイブリツモマブ ■■■ロットについて、末端アミノ酸分析、■■■■との反応性試験、競合結合活性測定を行った結果、いずれについてもほぼ一定であることが確認された。

以上より、C-末端及びN-末端アミノ酸についての規格を設定する必要はないと判断した。

機構は、重鎖C-末端リジンの脱落及びN-末端グルタミンの■■■■は、様々の免疫グロブリンにおいても認められ、イブリツモマブに特異的なものではないこと、C-及びN-末端アミノ酸の不均一性がイブリツモマブ チウキセタンの有効性及び安全性に与える影響は少ないと考えられること、また一定の品質の原薬を製造することが可能であることから、以上の回答を了承した。

機構はイブリツモマブ チウキセタンの糖鎖構造を規格設定する必要がないか説明を求

等を規定する必要はないと考える。

機構は、回答を了承した。

機構は、イブリツモマブ標準物質の規格及び試験方法（ペプチドマップ、ポリアクリルアミドゲル等電気泳動、SDSポリアクリルアミドゲル電気泳動、イオン交換クロマトグラフィー及び力価）及びイブリツモマブ チウキセタン標準物質の規格及び試験方法（SDSポリアクリルアミドゲル電気泳動及び力価）において対照として用いられる『標準物質』として何を用いているのか説明を求めたところ、申請者は、使用中の標準物質ロットを対照として用いると回答した。

機構は、ペプチドマップ、ポリアクリルアミドゲル等電気泳動、SDSポリアクリルアミドゲル電気泳動及びイオン交換クロマトグラフィーにおいて、使用中の標準物質を対照として用いることは妥当と考える。しかし、力価に関しては、規格値の幅がイブリツモマブ標準物質で ■～■単位/mg、イブリツモマブ チウキセタン標準物質で ■～■×■単位/mL と広く、一定の方向にずれていく可能性があることから、特定のロットを一次標準物質とし、これを対照として標準物質の力価試験を実施する等、一定の規格が担保できるように対策を講じるよう指導した。

機構は、ゼヴァリン インジウム (^{111}In) 静注用セットの適用上の注意として「標識調製後、2～8℃で遮光して保管し12時間以内に使用する。」、ゼヴァリン イットリウム (^{90}Y) 静注用セットの適用上の注意として「標識調製後、2～8℃で遮光して保管し8時間以内に使用する。」と設定した根拠について、説明を求めたところ、申請者は以下のように回答した。

標識された抗体は、保存期間中に放射線により、CD20に対する結合部位及びMX-DTPAとの結合部位が分解され、標識率及び結合活性に影響を与える可能性が考えられたことから、 ^{111}In -イブリツモマブ チウキセタンを2～8℃で■時間保存したときの、標識率及びCD20結合活性を測定したところ、標識化直後とほぼ同じ結果が得られたことより、適用上の注意として、「標識調製後、2～8℃で遮光して保管し12時間以内に使用すること。」と設定した。また、 ^{90}Y -イブリツモマブ チウキセタンを2～8℃で8時間及び■時間保存したとき、標識調製後8時間では、標識直後とほぼ同じ結果が得られたことより、適用上の注意として、「標識調製後、2～8℃で遮光して保管し8時間以内に使用すること」と設定した。

機構は回答を了承した。

(2) 塩化インジウム (^{111}In) 溶液の無菌性保証について

今般、塩化イットリウム (^{90}Y) 溶液については従来の無菌試験法により無菌性保証が行われているが、塩化インジウム (^{111}In) 溶液についてはパラメトリックリリースにより無菌性保証が行われていることから、機構は、以下の検討を行った。

機構は、塩化インジウム (^{111}In) 溶液の無菌性をパラメトリックリリースにより保証する設定とした理由を尋ねた。

申請者は以下のとおり回答した。

塩化インジウム (^{111}In) 溶液は放射性医薬品であり、有効期間が検定日時（製造日から7日後）から1日間と短いため、パラメトリックリリースにより無菌性を担保することとした。なお、製造元の Mallinckrodt Medical B.V.（オランダ）では、これまで一貫してパラメトリックリリースによる無菌性保証を行なっている。

機構は、パラメトリックリリースによる無菌性保証を担保するために、どのような管理が必要と考えたのか尋ねた。

申請者は以下の通り回答した。

最新の欧州 GMP 基準 (Annex 17 to EU Guide to Good Manufacturing Practices, Parametric Release. ENTR/6270/00, January 2002) を参考に、無菌性保証を担保するために以下の要件が必要と考えた。

- ・滅菌条件がバリデートされたことを実証するための「バリデートされた滅菌条件」
- ・適切な製造が行われたことをバッチデータにより証明し、製品の無菌性を担保するための「バッチデータによる無菌性の保証」
- ・恒常的な無菌性を担保するための「十分な無菌試験結果の履歴」
- ・無菌性保証の有資格者及び微生物学の有資格者が製造及び滅菌の現場に常駐すべきであるとの考えから「資格を有する職員の存在」
- ・製品のデザインとそれに固有のバリデーションを行うことにより、完全性を維持するための「製品の容器施栓系の完全性」
- ・適切な変更管理を行うための「変更管理」
- ・最終滅菌前後の製品における微生物汚染を管理するシステムを確立するための「微生物汚染の管理」
- ・滅菌品と非滅菌品の取り違えを防ぐための「取り違え管理」
- ・滅菌記録を適切に確認するための「滅菌記録」
- ・上記の要件の確認の他、製品の各々のバッチの出荷の前に確認する項目を明確にするための「出荷手順」

機構は上記の要件に対して、どのような結果又は対応が取られているのか尋ねた。

申請者は以下の通り回答した。

個々の要件について、以下の結果又は対応を取っている。なお、塩化インジウム (^{111}In) 溶液の最終滅菌のバリデーションは、定期的 (年■回) 又は大きな変更が加えられたときに実施されることとしている。

「バリデートされた滅菌条件」に関して

- ・物理的パラメータ (滅菌サイクルの温度・時間・圧力) の工程内モニタリングが実施され、記録している (バッチレコードの一部とする)。
- ・各バイアルに物理的滅菌指標体が貼付され、滅菌後の全数目視検査及び製品管理の際に確認している。
- ・オートクレーブのバリデーションを定期的に行っている (少なくとも年■回行い、大きな変更が加えられた場合にも実施)。バリデーションは、空運転及び定義された積載形態 (最大負荷; ワーストケース) にて行っている。製品の滅菌に用いるオートクレーブについては、最小致死率 {設置した熱電対のうち、最低 (温度と時間) を示したものの F 値を D 値で除したもの} もバリデーションレポートに記載する。
- ・バリデーション時は、生物学的滅菌指標体として ■■■■■ を用いる (■■■■■を含む、製品と同じバイアルに封入)。

「バッチデータによる無菌性の保証」に関して

- ・ろ過後に無菌フィルターの完全性が規定通りに行われ、ラミナーフローで隔離された製造室及び ■■■■■ フィルターも微粒子及び微生物汚染に対して連続して評価/モニターしている。
- ・オートクレーブの記録を、二名の異なる、独立した職員によりチェックしている。

- ・製品の個々のバイアルに貼付された滅菌指標体を、オートクレーブ後に■回チェックしている。

「十分な無菌試験結果の履歴」に関して

- ・生物学的滅菌指標体 ■■■■■ を用いた滅菌工程のバリデーションにおいて、無菌試験による微生物汚染が認められた事例はない。
- ・製造用注射用水と同様、製品の LAL テストにおいてエンドトキシンが検出されなかった（検出された事例はない）。
- ・他の注射用放射性製品バッチにおいても、汚染が認められた事例はない。

「資格を有する職員の存在」に関して

- ・無菌性保証エンジニアの有資格者及び微生物学の有資格者が製造及び滅菌の現場に常駐している。

「製品の容器施栓系の完全性」に関して

- ・ガラスバイアル、ゴム栓及びアルミシールの各バッチは、その ■■■■ 及び ■■■■ について、■■■■■ 毎に規定通り評価している。
- ・バイアル施栓装置は、■■■■■ の ■■■■■ の後に直接インラインで設置されている。施栓装置は ■■■■■ によって機械的にゴム栓をバイアルの口に押し込む（ゴム栓は ■■■■■ によって ■■■■ で置かれる）。ゴム栓が正しく押し込まれたことは、■■■■■ によって電子的に検証されている。
- ・容器施栓系の完全性を、全ての施栓系の組み合わせについて評価している。

「変更管理」に関して

- ・変更管理システムのレビューアーの一人として、■■■■■ の有資格者を配置している。

「微生物汚染の管理」に関して

- ・十分な耐熱性を有する全ての材料（ガラス器具等）は、バリデートされた乾熱滅菌機により脱ピロジェン処理されている。それ以外の材料（ゴム栓等）は、オートクレーブ処理されている。
- ・放射活性材料の短い半減期のため、製品の製造工程は、最終滅菌までの全製造工程が ■■■■ 時間を超えないように設計している（これ自体で細菌の増殖の制限になる）。
- ・製造室では、調製エリアの清浄な環境は、ラミナーフローによって維持されている。ラミナーフローシステムは公認の第三者機関によって定期的にバリデートされている。
- ・製造工程の微生物的脆弱性を、■■■■■ を製造することにより、■ カ月毎に評価している。■■■■■ は ■■■■■ 処理を施さず、代わりに ■■■■■ を行って微生物の増殖を評価する。
- ・オーバーキル法による最終滅菌であること、原材料及び作業環境が適切に管理されていること、ろ過滅菌工程を有することから、製品への微生物汚染のリスクは極めて低いと考えられる。
- ・ろ過後に無菌フィルターの完全性を規定通りに行っている。各々のフィルターについて ■■■■■ があることを確認し、使用直後にフィルターの完全性試験が規定通りに行われるよう製造部門と調整する。
- ・製品は ■■■■ °C で ■■■■ 分間、高圧蒸気滅菌されている（ D 値を ■■■■ 分と仮定したとき ■■■■ べき乗の減少に相当）。無菌性保証水準（SAL） 10^{-6} を考慮すると、本オートクレーブ工程は ■■■■ バクテリア（あるいは 1mL 当たり > ■■■■ バクテリア；最終的なバル

ク溶液の容積が [L] 未満であるため) の安全マージンがある。このことは著しいオーバーキルキャパシティであることを意味する (実際には、滅菌前の最終的なバルク溶液のろ過工程により、バイオバーデンの減少は更に強化される)。

「取り違え管理」に関して

- 作業時に各々のバッチに必要な正確な [] が表示されている ([] を含む)。その後、 [] により、 []、 []、 []、 [] の一連の作業を実施する。同じ製品の次のバッチの製造が始まる前に、全てのラベルされたバイアルの収支確認を行っている。
- 各バイアルは、滅菌処理により [] から黒色に変色する物理的滅菌指標体が貼付されている。各バイアルの滅菌指標体の色については、製品の日常管理の一部として、規定通りにチェックしている。
- オートクレーブ処理の後に直接、 [] で全てのバイアルについて放射活性をチェックしている。取り違えがあった場合、予測値と異なる強度が検出され、作業員がその原因を調査することになる。

「滅菌記録」に関して

- 規定通りに、滅菌記録は、その製造施設の権限を与えられた Qualified Person (QP) だけでなく、製造工程管理グループ部門がチェックしている。

「出荷手順」に関して

- 上記の要件の確認に加え、全ての計器の保守/校正状態 (専用のオートクレーブを含む) が、装置上のラベルにより識別されている。また、使用した機器の状態をチェックすることが、バッチ製造記録にリストされる規定の工程管理となっている。
- [] の有資格者が、変更管理システムの規定のレビューアーの一人になることが規定されており、修理や改変の作業手順に対して署名を行い、その適切性を確認している。
- 全ての機器及び計器の校正状況が、バリデートされたコンピュータシステムによってモニターされている (機器/計器の再バリデーションが必要なときは自動的に警告する)。
- 承認された積載形態が、各々のバッチ製造プロトコールに記載されている。これらの積載形態はワーストケース (最大負荷) でバリデートされ、変更管理項目の一つとなっている。

機構は、以上の結果及び対応を踏まえ、申請者がパラメトリックリリースの適応を可能と判断した理由を尋ねた。

申請者は以下の通り回答した。

塩化インジウム (^{111}In) 溶液に適用される最終滅菌法 (オーバーキル法; オートクレーブを用いた高圧蒸気滅菌) は滅菌機構が十分に解明されており、その重要管理項目 (F_0 値、温度、圧力、時間、製品の積載形態/積載密度) が明らかとされていることから、適切なバリデーション及び管理体制を確立することにより、パラメトリックリリースを適用することは可能であると考えます。また、運転時適格性 (温度・圧力・時間制御装置の精度を含む) 及び稼働性能適格性 (物理的、微生物学的) は、年 [] 回の定期的バリデーションあるいは変更時バリデーションにより継続的に検証され続けている。実際、これまで生物学的滅菌指標体を用いた滅菌工程のバリデーションにおいて微生物汚染が認められた事例はなく、製品の LAL テストにおいてもエンドトキシンが検出された事例がないことから、滅菌

条件及びその稼働実績は十分であると考えられる。製品の容器施栓系の完全性もバリデートされており、ユーティリティ（蒸気、空気、冷却水の品質）についても適切な規格設定及び管理がなされている。なお、放射活性物質による汚染のリスクを最小限にするために、バイオバーデンの評価は日常的に行われてはいないが、①オーバーキル法による最終滅菌であること、②原材料及び作業環境が適切に管理されていること、③ろ過滅菌工程を有することから、製品への微生物汚染のリスクは極めて低いと考えられる。出荷可否判定は、ロット番号、製品名、使用したオートクレーブの同定・適格性確認状況、温度、処理時間の照査により行われるが、変更管理と同様、これらの記録は適切に配置された有資格者による照査が規定されており、リスク評価に基づく滅菌工程の継続的な改善にも取り組んでいることから、管理体制は十分であると考えられる。以上より、最新の欧州 GMP 基準（Annex 17 to EU Guide to Good Manufacturing Practices, Parametric Release. ENTR/6270/00, January 2002）の要件を満たす水準にあることも踏まえ、無菌性保証水準（SAL） 10^{-6} を目標品質としたパラメトリックリリース（滅菌温度・時間等の重要パラメータ及び製造記録等の照査）による恒常的な無菌性保証は十分に担保可能であると判断した。

機構は上記の回答を踏まえ、塩化インジウム（ ^{111}In ）溶液の無菌性を従来の無菌試験法ではなく、パラメトリックリリースにより保証することは妥当であると判断した。なお、出荷時の無菌性の適否の判断には用いないものの、平成 13 年 5 月 1 日付 医薬審発第 568 号「新医薬品の規格及び試験方法の設定について」で求められているとおり、塩化イットリウム（ ^{90}Y ）溶液と同様に、無菌性を管理する試験方法及び規格についても設定するよう申請者に指示したところ、適切に日局無菌試験（直説法）が設定されたことから、これを了承した。

V. 審査報告 (1) の改訂

頁・行	改訂前	改訂後
19・下 13	フコシル化分枝型構造であり、	フコシル化 2 分枝型構造であり、
21・下 17	塩化インジウム（ ^{111}In ）原液の []	塩化インジウム（ ^{111}In ）原液中の []
23・表中	214.7W・hr/m ²	53.7～214.7W・hr/m ²
33・21	リツキシマブは 6µg/mL より明確な CDC が認められている（報告書 A00643）。	リツキシマブは 0.1µg/mL より明確な CDC が認められている（報告書 A00643）。
35・19	CD20 陽性 SB 細胞結合率及び CD20 陰性 HSB 細胞結合率の平均値±標準偏差は各々 99.1±0.2%、83.6±1.1%及び 2.9±0.4%、 ^{111}In -イブリツモマブ チウキセタンでは各々 98.2±0.5%、81.9±0.5%及び 3.4±3.1%であり、	CD20 陽性 SB 細胞結合率及び CD20 陰性 HSB 細胞結合率の平均値±標準偏差は各々 98.2±0.5%、81.9±0.5%及び 3.4±3.1%、 ^{111}In -イブリツモマブ チウキセタンでは各々 99.1±0.2%、83.6±1.1%及び 2.9±0.4%であり、
36・表中	^{90}Y -イブリツモマブ チウキセタン 投与開始 18 日後 332.5±202.1	^{90}Y -イブリツモマブ チウキセタン 投与開始 18 日後 346.2±202.1
36・表中	リツキシマブ/ ^{90}Y -イブリツモマブ チウキセタン 投与開始 18 日後 304.5±213.1	リツキシマブ/ ^{90}Y -イブリツモマブ チウキセタン 投与開始 18 日後 321.8±213.1
43・下 8	(減少率 60%)	(減少率 61%)
68・下 1、3、表題	low grade (IWF 分類 A-D)	low grade (IWF 分類 A-C)

頁・行	改訂前	改訂後
44・下14	この原因について、申請者はリツキシマブの ADCC や CDC によるもの（リツキシマブの結合した B 細胞は殆どが速やかに溶解する）であり、CHO 細胞由来イブリツモマブは ADCC や CDC を有していないことから、 ⁸⁹ Y-イブリツモマブ チウキセタン群で認められた B 細胞数減少は末梢血中のイブリツモマブ又は ⁸⁹ Y-イブリツモマブ チウキセタンと結合した B 細胞が肝臓や脾臓に運搬され、肝臓中のクッパー細胞や脾臓中の細網細胞等に貪食されることに起因すると推察されるとしている。	この原因はリツキシマブの ADCC や CDC によるもの（リツキシマブの結合した B 細胞は殆どが速やかに溶解する）と申請者は考察している。 略 AUC も約 2.5 倍に増大した（「3.2 薬物動態に関する資料 1）血清又は血漿中濃度推移」の項参照）。なお、カニクイザル毒性試験の ⁸⁹ Y-イブリツモマブ チウキセタン群で認められた B 細胞数減少は末梢血中のイブリツモマブ又は ⁸⁹ Y-イブリツモマブ チウキセタンと結合した B 細胞が肝臓や脾臓に運搬され、肝臓中のクッパー細胞や脾臓中の細網細胞等に貪食されることに起因すると推察されている。
100・下3	79 例 (15.4%)	74 例 (14.4%)

改訂前（審査報告（1）p96）

発現頻度5%以上の有害事象

白血球数減少	18 (94.7)	20 (76.9)	38 (84.4)
--------	-----------	-----------	-----------

改訂前（審査報告（1）p96）

発現頻度5%以上の有害事象

白血球数減少	18 (94.7)	20 (76.9)	38 (84.4)
代謝及び栄養障害	8 (42.1)	8 (30.8)	16 (35.6)
食欲不振	3 (15.8)	4 (15.4)	7 (15.6)
低アルブミン血症	4 (21.1)	3 (11.5)	7 (15.6)
神経系障害	7 (36.8)	10 (38.5)	17 (37.8)
浮動性めまい	2 (10.5)	4 (15.4)	6 (13.3)
頭痛	5 (26.3)	9 (34.6)	14 (31.1)
精神障害	2 (10.5)	5 (19.2)	7 (15.6)
不眠症	1 (5.3)	5 (19.2)	6 (13.3)
腎及び尿路障害	2 (10.5)	2 (7.7)	4 (8.9)
血尿	1 (5.3)	2 (7.7)	3 (6.7)
呼吸器、胸郭及び縦隔障害	7 (36.8)	13 (50.0)	20 (44.4)
咳嗽	3 (15.8)	4 (15.4)	7 (15.6)
呼吸困難	1 (5.3)	2 (7.7)	3 (6.7)
鼻出血	1 (5.3)	4 (15.4)	5 (11.1)
咽頭不快感	1 (5.3)	3 (11.5)	4 (8.9)
上気道の炎症	2 (10.5)	4 (15.4)	6 (13.3)
皮膚及び皮下組織障害	13 (68.4)	18 (69.2)	31 (68.9)
アレルギー性皮膚炎	1 (5.3)	2 (7.7)	3 (6.7)
皮下出血	4 (21.1)	5 (19.2)	9 (20.0)
点状出血	3 (15.8)	2 (7.7)	5 (11.1)
紫斑	0 (0)	3 (11.5)	3 (6.7)
発疹	2 (10.5)	2 (7.7)	4 (8.9)
蕁麻疹	3 (15.8)	5 (19.2)	8 (17.8)
限局性蕁麻疹	2 (10.5)	1 (3.8)	3 (6.7)

改訂前（審査報告（1）p97）

Grade 3以上の有害事象

感染症及び寄生虫症	2	0	2	10.5	3	0	3	11.5	5	0	5	11.1
膀胱炎	1	0	1	5.3	1	0	1	3.8	2	0	2	4.4

感染	0	0	0	1.0	0	1		3.8	1	0	1	2.2
肺炎	1	0	1	5.3	1	0	1	3.8	2	0	2	4.4

改訂後（審査報告（1） p97）

Grade 3以上の有害事象

感染症及び寄生虫症	2	0	2	10.5	3	0	3	11.5	5	0	5	11.1
膀胱炎	1	0	1	5.3	1	0	1	3.8	2	0	2	4.4
感染	0	0	0	0	1	0	1	3.8	1	0	1	2.2
肺炎	1	0	1	5.3	1	0	1	3.8	2	0	2	4.4

なお、本改訂後も、審査報告（1）に記載した機構の判断に変更はない。