

医薬品インタビューフォーム

日本病院薬剤師会のIF記載要領(1998年9月)に準拠して作成

放射性医薬品 / 放射標識抗 CD20 モノクローナル抗体

放射性医薬品, 生物由来製品, 劇薬, 処方せん医薬品

注意—医師等の処方箋により使用すること

ゼヴァリン®インジウム (¹¹¹In) 静注用セット
ZEVALIN® indium injection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) 注射液調製用

剤形	注射剤
規格・含量	イブリツモマブ チウキセタン溶液 (2mL) : 1バイアル中にイブリツモマブ チウキセタン (遺伝子組換え) 3.2mg 含有 放射性医薬品基準 塩化インジウム (¹¹¹ In) 溶液 (イブリツモマブ チウキセタン用) (0.5mL) : 塩化インジウム (¹¹¹ In) 185MBq 含有 (検定日時)
一般名	和名: イブリツモマブ チウキセタン (遺伝子組換え) 洋名: Ibritumomab Tiuxetan (genetical recombination) 和名: 塩化インジウム (¹¹¹ In) 洋名: Indium (¹¹¹ In) Chloride

抗悪性腫瘍剤 / 放射標識抗 CD20 モノクローナル抗体

放射性医薬品, 生物由来製品, 劇薬, 処方せん医薬品

注意—医師等の処方箋により使用すること

ゼヴァリン®イットリウム (⁹⁰Y) 静注用セット
ZEVALIN® yttrium injection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) 注射液調製用

剤形	注射剤
規格・含量	イブリツモマブ チウキセタン溶液 (2mL) : 1バイアル中にイブリツモマブ チウキセタン (遺伝子組換え) 3.2mg 含有 放射性医薬品基準 塩化イットリウム (⁹⁰ Y) 溶液 (1mL) : 塩化イットリウム (⁹⁰ Y) 185MBq 含有 (検定日時)
一般名	和名: イブリツモマブ チウキセタン (遺伝子組換え) 洋名: Ibritumomab Tiuxetan (genetical recombination) 和名: 塩化イットリウム (⁹⁰ Y) 洋名: Yttrium (⁹⁰ Y) Chloride

製造販売 (輸入) 承認年月日
薬価基準収載年月日
発売年月日製造販売承認年月日: 2008年1月25日
薬価基準収載年月日: 2008年6月13日
販売開始年月日: 2008年8月4日開発・製造・輸入・発売・
提携・販売会社名製造販売元 ムンディファーマ株式会社
発売元 PDR ファーマ株式会社担当者の連絡先・
電話番号・FAX番号

IF 利用の手引きの概要

—日本病院薬剤師会—

1. 医薬品インタビューフォーム作成の経緯

当該医薬品について製薬企業の医薬情報担当者（以下、MR と略す）等にインタビューし、当該医薬品の評価を行うのに必要な医薬品情報源として使われていたインタビューフォームを、昭和63年日本病院薬剤師会（以下、日病薬と略す）学術第2小委員会が「医薬品インタビューフォーム」（以下、IF と略す）として位置付けを明確化し、その記載様式を策定した。そして、平成10年日病薬学術第3小委員会によって新たな位置付けとIF記載要領が策定された。

2. IF とは

IF は「医療用医薬品添付文書等の情報を補完し、薬剤師等の医療従事者にとって日常業務に必要な医薬品の適正使用や評価のための情報あるいは薬剤情報提供の裏付けとなる情報等が集約された総合的な医薬品解説書として、日病薬が記載要領を策定し、薬剤師等のために当該医薬品の製薬企業に作成及び提供を依頼している学術資料」と位置付けられる。

しかし、薬事法の規制や製薬企業の機密等に関わる情報、製薬企業の製剤意図に反した情報及び薬剤師自らが評価・判断・提供すべき事項等はIFの記載事項とはならない。

3. IF の様式・作成・発行

規格はA4判、横書きとし、原則として9ポイント以上の字体で記載し、印刷は一色刷りとする。表紙の記載項目は統一し、原則として製剤の投与経路別に作成する。IFは日病薬が策定した「IF記載要領」に従って記載するが、本IF記載要領は、平成11年1月以降に承認された新医薬品から適用となり、既発売品については「IF記載要領」による作成・提供が強制されるものではない。また、再審査及び再評価（臨床試験実施による）がなされた時点ならびに適応症の拡大等がなされ、記載内容が大きく異なる場合にはIFが改訂・発行される。

4. IF の利用にあたって

IF策定の原点を踏まえ、MRへのインタビュー、自己調査のデータを加えてIFの内容を充実させ、IFの利用性を高めておく必要がある。

MRへのインタビューで調査・補足する項目として、開発の経緯、製剤的特徴、薬理作用、臨床成績、非臨床試験等の項目が挙げられる。また、随時改訂される使用上の注意等に関する事項に関しては、当該医薬品の製薬企業の協力のもと、医療用医薬品添付文書、お知らせ文書、緊急安全性情報、Drug Safety Update（医薬品安全対策情報）等により薬剤師等自らが加筆、整備する。そのための参考として、表紙の下段にIF作成の基となった添付文書の作成又は改訂年月を記載している。なお適正使用や安全確保の点から記載されている「臨床成績」や「主な外国での発売状況」に関する項目等には承認外の用法・用量、効能・効果が記載されている場合があり、その取扱いには慎重を要する。

目 次

I. 概要に関する項目

1. 開発の経緯 1
2. 製品の特徴及び有用性 2

II. 名称に関する項目

1. 販売名
 - 1-1. 和名 3
 - 1-2. 洋名 3
 - 1-3. 名称の由来 3
2. 一般名
 - 2-1. 和名 (命名法) 3
 - 2-2. 洋名 (命名法) 3
3. 構造式又は示性式 4
4. 分子式及び分子量 6
5. 化学名 (命名法) 7
6. 慣用名, 別名, 略号, 記号番号 7
7. CAS 登録番号 7

III. 有効成分に関する項目

1. 有効成分の規制区分 8
2. 物理化学的性質
 - 2-1. 外観・性状 8
 - 2-2. 溶解性 8
 - 2-3. 吸湿性 8
 - 2-4. 融点 (分解点), 沸点, 凝固点 8
 - 2-5. 酸塩基解離定数 8
 - 2-6. 分配係数 9
 - 2-7. その他の主な示性値 9
3. 有効成分の各種条件下における安定性 9
4. 有効成分の確認試験法 10
5. 有効成分の定量法 10

IV. 製剤に関する項目

1. 剤形
 - 1-1. 剤形の区別・規格及び性状 11

- 1-2. 溶液及び溶解時の pH, 浸透圧比, 粘度, 比重, 安定な pH 域等 12
- 1-3. 注射剤の容器中の特殊な気体の有無及び種類 12

2. 製剤の組成

- 2-1. 有効成分 (活性成分) の含量 13
- 2-2. 添加物 13
- 2-3. 添付溶解液の組成及び容量 13

3. 注射剤の調製法

- 3-1. 注射液の調製 15
- 3-2. 標識率の算出 19

4. 製剤の各種条件下における安定性 23

5. 溶解後の安定性 25
6. 他剤との配合変化 (物理化学的変化) 26
7. 電解質の濃度 26
8. 混入する可能性のある夾雑物 26
9. 生物学的試験法 26
10. 製剤中の有効成分の確認試験法 26
11. 製剤中の有効成分の定量法 27
12. 力価 27
13. 容器の材質 27

V. 治療に関する項目

1. 効能又は効果 28
2. 用法及び用量 28
3. 臨床成績
 - 3-1. 臨床効果 29
 - 3-2. 臨床薬理試験: 忍容性試験 30
 - 3-3. 探索的試験: 用量反応探索試験 30
 - 3-4. 検証的試験 31
 - 3-5. 治療的使用 32

VI. 薬効薬理に関する項目

1. 薬理的に関連ある化合物又は化合物群 34
2. 薬理作用
 - 2-1. 作用部位・作用機序 34

2-2. 薬効を裏付ける試験成績	35
------------------	----

VII. 薬物動態に関する項目

1. 血中濃度の推移・測定法	
1-1. 治療上有効な血中濃度	41
1-2. 最高血中濃度到達時間	41
1-3. 通常用量での血中濃度	41
1-4. 中毒症状を発現する血中濃度	41
2. 薬物速度論的パラメータ	
2-1. 吸収速度定数	41
2-2. バイオアベイラビリティ	41
2-3. 消失速度定数	41
2-4. クリアランス	41
2-5. 分布容積	41
2-6. 血漿蛋白結合率	41
3. 吸収	41
4. 分布	
4-1. 血液-脳関門通過性	41
4-2. 胎児への移行性	42
4-3. 乳汁中への移行性	42
4-4. 髄液への移行性	42
4-5. その他の組織への移行性	42
5. 代謝	
5-1. 代謝部位及び代謝経路	43
5-2. 代謝に関する酵素(CYP450等)の分子種	43
5-3. 初回通過効果の有無及びその割合	43
5-4. 代謝物の活性の有無及びその比率	43
5-5. 活性代謝物の速度論的パラメータ	43
6. 排泄	
6-1. 排泄部位	43
6-2. 排泄率	43
6-3. 排泄速度	44
7. 透析等による除去率	
7-1. 腹膜透析	44
7-2. 血液透析	44
7-3. 直接血液灌流	44

VIII. 安全性(使用上の注意等)に関する項目

1. 警告内容とその理由	45
2. 禁忌内容とその理由	47

3. 効能・効果に関連する使用上の注意とその理由	48
4. 用法・用量に関連する使用上の注意とその理由	50
5. 慎重投与内容とその理由	57
6. 重要な基本的注意とその理由及び処置方法	59
7. 相互作用	
7-1. 併用禁忌とその理由	61
7-2. 併用注意とその理由	61
8. 副作用	
8-1. 副作用の概要	61
8-2. 項目別副作用発現頻度及び臨床検査値異常一覧	64
8-3. 基礎疾患, 合併症, 重症度及び手術の有無等背景別の副作用発現頻度	68
8-4. 薬物アレルギーに対する注意及び試験法	70
9. 高齢者への投与	70
10. 妊婦, 産婦, 授乳婦等への投与	70
11. 小児等への投与	71
12. 臨床検査結果に及ぼす影響	71
13. 過量投与	71
14. 適用上及び薬剤交付時の注意(患者等に留意すべき必須事項等)	71
15. その他の注意	71

IX. 非臨床試験に関する項目

1. 一般薬理	73
2. 毒性	
2-1. 単回投与毒性試験	73
2-2. 反復投与毒性試験	73
2-3. 生殖発生毒性試験	73
2-4. その他の特殊毒性	74

X. 取扱い上の注意等に関する項目

1. 有効期間又は使用期限	75
2. 貯法・保存条件	75
3. 薬剤取扱い上の注意点	75
4. 承認条件	75
5. 包装	75

6. 同一成分・同効薬	75
7. 国際誕生年月日	75
8. 製造・輸入承認年月日及び承認番号	76
9. 薬価基準収載年月日	76
10. 効能・効果追加, 用法・用量変更追加 等の年月日及びその内容	76
11. 再審査結果, 再評価結果公表年月日 及びその内容	76
12. 再審査期間	76
13. 長期投与の可否	76
14. 厚生労働省薬価基準収載医薬品コード	76
15. 保険給付上の注意	76

XI. 文献

1. 引用文献	77
2. その他の参考文献	77

XII. 参考資料

主な外国での発売状況	77
------------	----

XIII. 備考

	77
--	----

I. 概要に関する項目

1. 開発の経緯

米国 IDEC 社（現 Biogen Idec 社）は、1980 年代後半から、放射性同位元素（RI）を抗体に結合させた RI 内用療法を非ホジキンリンパ腫等の治療に応用するための検討を開始しました。

海外では、Biogen Idec 社が、1993 年から再発又は難治性の B 細胞性非ホジキンリンパ腫患者を対象としたイットリウム (^{90}Y) イブリツモマブ チウキセタン（遺伝子組換え）の米国第 I 相試験を開始し、1996 年からはイットリウム (^{90}Y) イブリツモマブ チウキセタン（遺伝子組換え）の推奨用量の検討を目的とした米国第 I / II 相試験を実施しました。さらに、1998 年からは再発又は難治性の低悪性度、ろ胞性又は病理組織学的な進展が見られた B 細胞性非ホジキンリンパ腫患者を対象とした米国第 III 相無作為化比較試験、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の軽度血小板減少例を対象とした米国第 II 相試験、リツキシマブ（遺伝子組換え）治療に対して不応であった再発又は難治性のろ胞性リンパ腫を対象とした米国第 III 相試験を実施しました。

Biogen Idec 社は、上記 5 試験の結果を基に、2000 年に米国で承認申請を行い、2002 年 2 月に「再発又は難治性の低悪性度、ろ胞性あるいは組織学的進展を示した B 細胞性非ホジキンリンパ腫」の適応で承認を取得しました。また、欧州では、米国の承認申請データを用いて Schering AG 社（現 Bayer AG）が 2003 年 2 月に承認申請を行い、2004 年 3 月に「リツキシマブ（遺伝子組換え）治療後の再発又は難治性の CD20 陽性ろ胞性 B 細胞性非ホジキンリンパ腫」の適応で承認されました。米国では、インジウム (^{111}In) 及びイットリウム (^{90}Y) イブリツモマブ チウキセタン（遺伝子組換え）の開発・販売の権利が Biogen Idec 社から Spectrum Pharmaceuticals 社に移行しました。国内では、日本シエーリング株式会社（現バイエル薬品株式会社）が、2002 年 5 月から、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患者を対象としたインジウム (^{111}In) 及びイットリウム (^{90}Y) イブリツモマブ チウキセタン（遺伝子組換え）の第 I 相試験を開始し、2004 年 7 月から第 II 相試験を実施しました。2005 年には、「CD20 陽性の B 細胞性非ホジキンリンパ腫」に対する希少疾病用医薬品〔日薬食審査発第 0113001 号、指定番号（17 薬）第 176 号〕として指定され、同年に開催された未承認薬使用問題検討会議においても早期承認申請を要請すべき品目であると結論されました。そして、2006 年 6 月に上記の国内及び海外臨床試験成績を基に厚生労働省に承認申請を行い、2008 年 1 月にインジウム (^{111}In) イブリツモマブ チウキセタン（遺伝子組換え）が「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、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）が「CD20 陽性の再発又は難治性の低悪性度 B 細胞性非ホジキンリンパ腫、マントル細胞リンパ腫」をそれぞれ、適応症として承認されました。日本の開発・販売の権利は 2014 年 2 月バイエル薬品株式会社からスペクトラム・ファーマシューティカルズ合同会社へ移行し、2016 年 3 月スペクトラム・ファーマシューティカルズ合同会社からムンディファーマ株式会社へ移行しました。2017 年 2 月現在、世界 40 ヶ国で承認されています。

2. 製品の特徴及び有用性

- 1) ゼヴァリン® は、世界初の RI (アイソトープ) 標識抗 CD20 モノクローナル抗体です。
- 2) 集積部位の確認 (治療の適格性の確認) には、ガンマ線を放出する放射性同位元素であるインジウム (^{111}In) を抗 CD20 修飾抗体であるイブリツモマブ チウキセタン (遺伝子組換え) に標識調製して使用します。
治療用には、ベータ線を放出する放射性同位元素であるイットリウム (^{90}Y) を抗 CD20 修飾抗体であるイブリツモマブ チウキセタン (遺伝子組換え) に標識調製して使用します。なお、標識調製は、各医療施設 (放射性同位元素使用室) で実施する必要があります。
- 3) ガンマ線を放出する放射性同位元素であるインジウム (^{111}In) で標識したインジウム (^{111}In) イブリツモマブ チウキセタン (遺伝子組換え) を用いたシンチグラムにより抗体の生体内分布を確認できます。
- 4) ベータ線を放出する放射性同位元素であるイットリウム (^{90}Y) で標識したイットリウム (^{90}Y) イブリツモマブ チウキセタン (遺伝子組換え) は、低悪性度 B 細胞性非ホジキンリンパ腫細胞を標的に、腫瘍近傍からベータ線を照射し、抗腫瘍効果を発揮します。 (*in vivo*)
- 5) CD20 陽性の再発又は難治性の低悪性度 B 細胞性非ホジキンリンパ腫、マントル細胞リンパ腫の患者さんを対象とした国内第 II 相臨床試験における奏効率 (部分寛解以上) は 82.5% (33/40 例)、完全寛解率は 67.5% (27/40 例) 無増悪生存期間は 9.6 ヶ月でした。
- 6) インジウム (^{111}In) 及びイットリウム (^{90}Y) イブリツモマブ チウキセタン (遺伝子組換え) 注射液を投与した国内臨床試験において、副作用は安全性評価症例 55 例中 53 例 (96.4%) に認められました。

主な副作用は、倦怠感 13 例 (23.6%)、頭痛 11 例 (20.0%)、便秘、口内炎、発熱 それぞれ 10 例 (18.2%)、悪心 9 例 (16.4%)、下痢、食欲不振 それぞれ 7 例 (12.7%)、胃不快感、皮下出血、鼻咽頭炎 それぞれ 6 例 (10.9%) などでした。主な臨床検査値異常はリンパ球数減少、好中球数減少、血小板数減少、白血球数減少 それぞれ 47 例 (85.5%)、ヘモグロビン減少 38 例 (69.1%)、ヘマトクリット減少 37 例 (67.3%)、赤血球数減少 35 例 (63.6%)、血中乳酸脱水素酵素 (LDH) 増加 15 例 (27.3%)、血中ビリルビン増加 12 例 (21.8%)、アラニン・アミノトランスフェラーゼ (ALT) 増加 8 例 (14.5%)、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ (AST) 増加、尿中血陽性 それぞれ 7 例 (12.7%) 等でした。(承認時)

重大な副作用として、汎血球減少症、白血球減少症、血小板減少症、好中球減少症 (発熱性好中球減少症を含む)、リンパ球減少症、赤血球減少症、貧血などの骨髄抑制 (頻度不明) があらわれる又は増悪することがあるので、治療後は頻回に血液検査を行うなど患者さんの状態を十分に観察して下さい。異常が認められた場合には G-CSF 製剤投与や輸血など適切な処置を行って下さい。なお、国内試験結果より、血球減少は遅延性であり、約 2 ヶ月後に最低値となり、1 ~ 3 週間で軽快しました。また、紅皮症 (剥脱性皮膚炎)、皮膚粘膜眼症候群 (Stevens-Johnson 症候群)、天疱瘡様症状、中毒性表皮壊死融解症 (Toxic Epidermal Necrolysis : TEN) などの重篤な皮膚障害 (頻度不明) が発現することがあるので、紅斑、水疱、痒疹、粘膜疹などがあらわれた場合には投与を中止し、適切な処置を行って下さい。敗血症、肺炎等の重篤な感染症があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には適切な処置を行ってください。

Ⅱ. 名称に関する項目

ゼヴァリン[®]インジウム (¹¹¹In) 静注用セット

1. 販売名	
1-1. 和名	ゼヴァリン [®] インジウム (¹¹¹ In) 静注用セット
1-2. 洋名	ZEVALIN [®] indium injection
1-3. 名称の由来	特になし
2. 一般名	
2-1. 和名(命名法)	イブリツモマブ チウキセタン (遺伝子組換え) (JAN)
2-2. 洋名(命名法)	Ibritumomab Tiuxetan (genetical recombination) (JAN, INN)
2-1. 和名(命名法)	塩化インジウム (¹¹¹ In) (該当資料なし)
2-2. 洋名(命名法)	Indium Chloride (¹¹¹ In) (該当資料なし)

ゼヴァリン[®]イットリウム (⁹⁰Y) 静注用セット

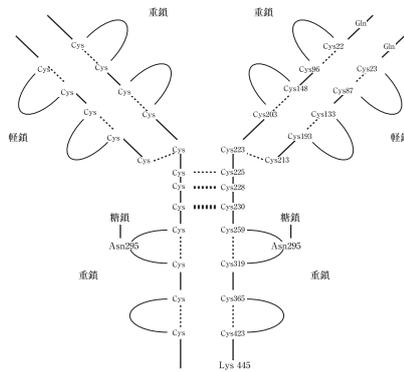
1. 販売名	
1-1. 和名	ゼヴァリン [®] イットリウム (⁹⁰ Y) 静注用セット
1-2. 洋名	ZEVALIN [®] yttrium injection
1-3. 名称の由来	特になし
2. 一般名	
2-1. 和名(命名法)	イブリツモマブ チウキセタン (遺伝子組換え) (JAN)
2-2. 洋名(命名法)	Ibritumomab Tiuxetan (genetical recombination) (JAN, INN)
2-1. 和名(命名法)	塩化イットリウム (⁹⁰ Y) (該当資料なし)
2-2. 洋名(命名法)	Yttrium Chloride (⁹⁰ Y) (該当資料なし)

ゼヴァリン[®]インジウム (¹¹¹In) 静注用セット

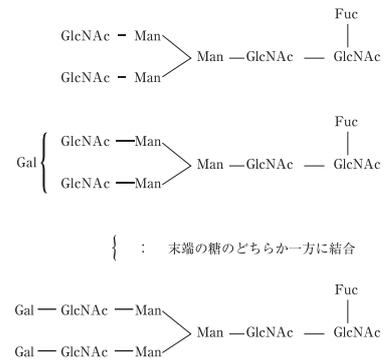
3. 構造式又は示性式

イブリットモマブ チウキセタン (遺伝子組換え)

イブリットモマブ チウキセタン (遺伝子組換え) は、マウス抗ヒト CD20 モノクローナル抗体である IgG1 の重鎖 (γ 1 鎖) 及び軽鎖 (κ 鎖) をコードする cDNA の発現によりチャイニーズハムスター卵巣細胞で産生される 213 個のアミノ酸残基からなる軽鎖 2 分子と 445 個のアミノ酸残基からなる重鎖 2 分子からなる糖たん白質 (イブリットモマブ) を、N-[(2S)-2-[ビス (カルボキシメチル) アミノ]-3-(4-イソチオシアナトフェニル) プロピル]-N-[2-[ビス (カルボキシメチル) アミノ] プロピル] グリシン (以下、MX-DTPA) に結合させた修飾糖たん白質 (遺伝子組換え) である。



イブリットモマブ構造模式図



N 型結合糖鎖

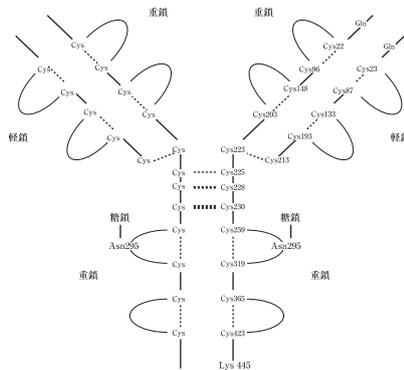
末端の糖のどちらか一方に結合

ゼヴァリン[®]イットリウム (⁹⁰Y) 静注用セット

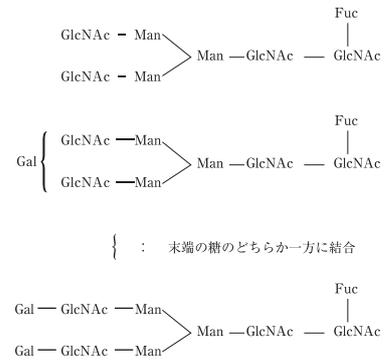
3. 構造式又は示性式

イブリットモマブ チウキセタン (遺伝子組換え)

イブリットモマブ チウキセタン (遺伝子組換え) は、マウス抗ヒト CD20 モノクローナル抗体である IgG1 の重鎖 (γ 1 鎖) 及び軽鎖 (κ 鎖) をコードする cDNA の発現によりチャイニーズハムスター卵巣細胞で産生される 213 個のアミノ酸残基からなる軽鎖 2 分子と 445 個のアミノ酸残基からなる重鎖 2 分子からなる糖たん白質 (イブリットモマブ) を、N-[(2S)-2-[ビス (カルボキシメチル) アミノ]-3-(4-イソチオシアナトフェニル) プロピル]-N-[2-[ビス (カルボキシメチル) アミノ] プロピル] グリシン (以下、MX-DTPA) に結合させた修飾糖たん白質 (遺伝子組換え) である。



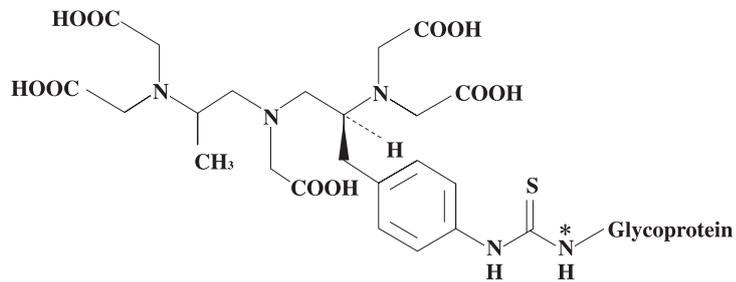
イブリットモマブ構造模式図



N 型結合糖鎖

末端の糖のどちらか一方に結合

ゼヴァリン[®]インジウム (¹¹¹In) 静注用セット



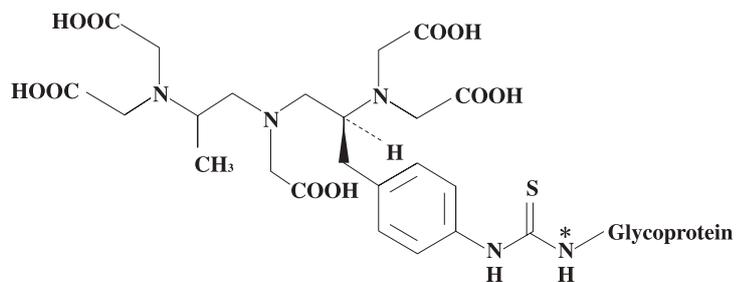
イブリットモマブ チウキセタン^{*}の化学構造

* : イブリットモマブのアミノ酸残基

塩化インジウム (¹¹¹In)

¹¹¹InCl₃

ゼヴァリン[®]イットリウム (⁹⁰Y) 静注用セット



イブリットモマブ チウキセタン^{*}の化学構造

* : イブリットモマブのアミノ酸残基

塩化イットリウム (⁹⁰Y)

⁹⁰YCl₃

ゼヴァリン[®]インジウム (¹¹¹In) 静注用セット

4. 分子式及び分子量

イブリティモマブ チウキセタン (遺伝子組換え)

分子式：C₂₃H₃₀N₄O₁₀S -Glycoprotein

軽鎖 C₁₀₁₈H₁₅₆₄N₂₇₆O₃₃₃S₇

重鎖 C₂₁₈₃H₃₃₃₄N₅₆₄O₆₇₁S₂₁

分子量：148kDa (daltons)

C₂₃H₃₀N₄O₁₀S の分子量：554.57

軽鎖 C₁₀₁₈H₁₅₆₄N₂₇₆O₃₃₃S₇ の分子量：23,221.42

重鎖 C₂₁₈₃H₃₃₃₄N₅₆₄O₆₇₁S₂₁ の分子量：48,888.57

アミノ酸部分計算値 約 144,000

糖鎖部分計算値 約 2,600

MX-DTPA 部分計算値 約 900

塩化インジウム (¹¹¹In)

分子式：¹¹¹InCl₃

分子量：221.18

ゼヴァリン[®]イットリウム (⁹⁰Y) 静注用セット

4. 分子式及び分子量

イブリティモマブ チウキセタン (遺伝子組換え)

分子式：C₂₃H₃₀N₄O₁₀S -Glycoprotein

軽鎖 C₁₀₁₈H₁₅₆₄N₂₇₆O₃₃₃S₇

重鎖 C₂₁₈₃H₃₃₃₄N₅₆₄O₆₇₁S₂₁

分子量：148kDa (daltons)

C₂₃H₃₀N₄O₁₀S の分子量：554.57

軽鎖 C₁₀₁₈H₁₅₆₄N₂₇₆O₃₃₃S₇ の分子量：23,221.42

重鎖 C₂₁₈₃H₃₃₃₄N₅₆₄O₆₇₁S₂₁ の分子量：48,888.57

アミノ酸部分計算値 約 144,000

糖鎖部分計算値 約 2,600

MX-DTPA 部分計算値 約 900

塩化イットリウム (⁹⁰Y)

分子式：⁹⁰YCl₃

分子量：196.36

ゼヴァリン[®]インジウム (¹¹¹In) 静注用セット

5. 化学名 (命名法)

イブリツモマブ チウキセタン (遺伝子組換え)

マウス抗ヒト CD20 モノクローナル抗体である IgG1 の重鎖 (γ 1 鎖) 及び軽鎖 (κ 鎖) をコードする cDNA の発現によりチャイニーズハムスター卵巣細胞で産生される 213 個のアミノ酸残基 ($C_{1018}H_{1564}N_{276}O_{333}S_7$; 分子量: 23,221.42) からなる軽鎖 2 分子と 445 個のアミノ酸残基 ($C_{2183}H_{3334}N_{564}O_{671}S_{21}$; 分子量: 48,888.57) からなる重鎖 2 分子からなる糖たん白質を N -{(2S)-2-[ビス(カルボキシメチル) アミノ]3-(4-イソチオシアナトフェニル) プロピル]- N -[2-[ビス(カルボキシメチル) アミノ] プロピル] グリシン ($C_{23}H_{30}N_4O_{10}S$; 分子量: 554.57) に結合させた修飾糖タンパク質 (遺伝子組換え) である。

6. 慣用名, 別名, 略号, 記号番号

開発記号: SH L 749 (開発コード)

7. CAS 登録番号

イブリツモマブ チウキセタン (遺伝子組換え)

206181-63-7

塩化インジウム (¹¹¹In)

50800-85-6

ゼヴァリン[®]イットリウム (⁹⁰Y) 静注用セット

5. 化学名 (命名法)

イブリツモマブ チウキセタン (遺伝子組換え)

マウス抗ヒト CD20 モノクローナル抗体である IgG1 の重鎖 (γ 1 鎖) 及び軽鎖 (κ 鎖) をコードする cDNA の発現によりチャイニーズハムスター卵巣細胞で産生される 213 個のアミノ酸残基 ($C_{1018}H_{1564}N_{276}O_{333}S_7$; 分子量: 23,221.42) からなる軽鎖 2 分子と 445 個のアミノ酸残基 ($C_{2183}H_{3334}N_{564}O_{671}S_{21}$; 分子量: 48,888.57) からなる重鎖 2 分子からなる糖たん白質を N -{(2S)-2-[ビス(カルボキシメチル) アミノ]3-(4-イソチオシアナトフェニル) プロピル]- N -[2-[ビス(カルボキシメチル) アミノ] プロピル] グリシン ($C_{23}H_{30}N_4O_{10}S$; 分子量: 554.57) に結合させた修飾糖タンパク質 (遺伝子組換え) である。

6. 慣用名, 別名, 略号, 記号番号

開発記号: SH L 749 (開発コード)

7. CAS 登録番号

イブリツモマブ チウキセタン (遺伝子組換え)

206181-63-7

塩化イットリウム (⁹⁰Y)

該当資料なし

Ⅲ. 有効成分に関する項目

ゼヴァリン[®]インジウム (¹¹¹In) 静注用セット

1. 有効成分の規制区分	<p>イブリティモマブ チウキセタン (遺伝子組換え) 生物由来製品, 劇薬</p> <p>塩化インジウム (¹¹¹In) 放射性医薬品</p>
2. 物理化学的性質	
2-1. 外観・性状	<p>イブリティモマブ チウキセタン溶液 無色澄明又はわずかに白濁した液</p> <p>塩化インジウム (¹¹¹In) 溶液 (イブリティモマブ チウキセタン用) 無色透明の液</p>
2-2. 溶解性	該当資料なし
2-3. 吸湿性	該当資料なし
2-4. 融点 (分解点), 沸点, 凝固点	該当資料なし
2-5. 酸塩基解離定数	該当資料なし

ゼヴァリン[®]イットリウム (⁹⁰Y) 静注用セット

1. 有効成分の規制区分	<p>イブリティモマブ チウキセタン (遺伝子組換え) 生物由来製品, 劇薬</p> <p>塩化イットリウム (⁹⁰Y) 放射性医薬品, 劇薬</p>
2. 物理化学的性質	
2-1. 外観・性状	<p>イブリティモマブ チウキセタン溶液 無色澄明又はわずかに白濁した液</p> <p>塩化イットリウム (⁹⁰Y) 溶液 無色透明の液</p>
2-2. 溶解性	該当資料なし
2-3. 吸湿性	該当資料なし
2-4. 融点 (分解点), 沸点, 凝固点	該当資料なし
2-5. 酸塩基解離定数	該当資料なし

ゼヴァリン[®]インジウム (¹¹¹In) 静注用セット

2-6. 分配係数

該当資料なし

2-7. その他の主な示性値

イブリツモマブ チウキセタン溶液

pH: 6.0 ~ 8.0

放射性同位元素の特性

インジウム (¹¹¹In)

物理化学的半減期: 67.3 時間

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

3. 有効成分の各種条件下における安定性

イブリツモマブ チウキセタン (遺伝子組換え)

実生産スケールで製造した原薬 3 ロットについて、長期安定性試験及び加速試験を実施した結果、いずれの測定項目においても経時変化は認められず、イブリツモマブ チウキセタン (遺伝子組換え) 原薬の有効期間は、2 ~ 8℃で保存するとき 2 年と設定した。

試験	温度	湿度	光	保存形態	保存期間
長期保存試験	5℃	—	暗所	250mL ポリカーボ ネット製容器	24 ヶ月
加速試験	25℃	60% RH	暗所		3 ヶ月

試験項目: 性状, pH, 純度試験 (単量体, SDS-PAGE), エンドトキシン, 微生物限度, 標識率, たん白質含量及び力価。

ゼヴァリン[®]イットリウム (⁹⁰Y) 静注用セット

2-6. 分配係数

該当資料なし

2-7. その他の主な示性値

イブリツモマブ チウキセタン溶液

pH: 6.0 ~ 8.0

放射性同位元素の特性

イットリウム (⁹⁰Y)

物理化学的半減期: 64.1 時間

ベータ線エネルギー: 2.281MeV (99.98%)

3. 有効成分の各種条件下における安定性

イブリツモマブ チウキセタン (遺伝子組換え)

実生産スケールで製造した原薬 3 ロットについて、長期安定性試験及び加速試験を実施した結果、いずれの測定項目においても経時変化は認められず、イブリツモマブ チウキセタン (遺伝子組換え) 原薬の有効期間は、2 ~ 8℃で保存するとき 2 年と設定した。

試験	温度	湿度	光	保存形態	保存期間
長期保存試験	5℃	—	暗所	250mL ポリカーボ ネット製容器	24 ヶ月
加速試験	25℃	60% RH	暗所		3 ヶ月

試験項目: 性状, pH, 純度試験 (単量体, SDS-PAGE), エンドトキシン, 微生物限度, 標識率, たん白質含量及び力価。

ゼヴァリン[®]インジウム (¹¹¹In) 静注用セット

4. 有効成分の確認試験法	塩化インジウム (¹¹¹In) 塩化インジウム (¹¹¹ In) は半減期が非常に短いことから (67.3 時間), 原薬としての安定性試験は実施していない。
	イブリツモマブ チウキセタン (遺伝子組換え) ペプチドマップ
5. 有効成分の定量法	塩化インジウム (¹¹¹In) 原薬としての確認試験は設定していない。
	イブリツモマブ チウキセタン (遺伝子組換え) たん白質含量
	塩化インジウム (¹¹¹In) ガンマ線測定法

ゼヴァリン[®]イットリウム (⁹⁰Y) 静注用セット

4. 有効成分の確認試験法	塩化イットリウム (⁹⁰Y) 塩化イットリウム (⁹⁰ Y) は半減期が非常に短いことから (64.1 時間), 原薬としての安定性試験は実施していない。
	イブリツモマブ チウキセタン (遺伝子組換え) ペプチドマップ
5. 有効成分の定量法	塩化イットリウム (⁹⁰Y) 原薬としての確認試験は設定していない。
	イブリツモマブ チウキセタン (遺伝子組換え) たん白質含量
	塩化イットリウム (⁹⁰Y) 該当資料なし

IV. 製剤に関する項目

ゼヴァリン[®]インジウム (¹¹¹In) 静注用セット

1. 剤形

1-1. 剤形の区別・規格及び性状

区別：注射液（用時調製する溶液）

調製後注射液

性状：緑黄色から黄色ないし黄褐色の澄明な液

イブリツモマブ チウキセタン溶液

規格：2mL 1バイアル

性状：無色澄明又はわずかに白濁した液

注射液調製用酢酸ナトリウム溶液

規格：2mL 1バイアル

性状：無色澄明の液

注射液調製用緩衝液

規格：10mL 1バイアル

性状：緑黄色から黄色ないし黄褐色の澄明の液

注射液調製用無菌バイアル

規格：10mL 1バイアル

性状：内容物を含まない無菌のガラスバイアル

ゼヴァリン[®]イットリウム (⁹⁰Y) 静注用セット

1. 剤形

1-1. 剤形の区別・規格及び性状

区別：注射液（用時調製する溶液）

調製後注射液

性状：緑黄色から黄色ないし黄褐色の澄明な液

イブリツモマブ チウキセタン溶液

規格：2mL 1バイアル

性状：無色澄明又はわずかに白濁した液

注射液調製用酢酸ナトリウム溶液

規格：2mL 1バイアル

性状：無色澄明の液

注射液調製用緩衝液

規格：10mL 1バイアル

性状：緑黄色から黄色ないし黄褐色の澄明の液

注射液調製用無菌バイアル

規格：10mL 1バイアル

性状：内容物を含まない無菌のガラスバイアル

ゼヴァリン[®]インジウム (¹¹¹In) 静注用セット

1-2. 溶液及び溶解時の pH, 浸透圧比, 粘度, 比重, 安定な pH 域等

1-3. 注射剤の容器中の特殊な気体の有無及び種類

塩化インジウム (¹¹¹In) 溶液 (イブリツモマブ チウキセタン用)

規格: 0.5mL 1 バイアル

性状: 無色澄明の液

調製後注射液

pH: 5.9 ~ 7.9

浸透圧比: 約 1 (0.9%生理食塩液に対する比)

なし

ゼヴァリン[®]イットリウム (⁹⁰Y) 静注用セット

1-2. 溶液及び溶解時の pH, 浸透圧比, 粘度, 比重, 安定な pH 域等

1-3. 注射剤の容器中の特殊な気体の有無及び種類

塩化イットリウム (⁹⁰Y) 溶液

規格: 1mL 1 バイアル

性状: 無色澄明の液

調製後注射液

pH: 5.6 ~ 7.6

浸透圧比: 約 1 (0.9%生理食塩液に対する比)

なし

ゼヴァリン[®]インジウム (¹¹¹In) 静注用セット

2. 製剤の組成

2-1. 有効成分(活性成分)の
含量

2-2. 添加物

2-3. 添付溶解液の組成及び
容量

名称	容量	1 バイアル中の成分含量		
イブリツモマブ チウキセタン溶液*	2mL	有効成分	イブリツモマブ チウキセタン (遺伝子組換え)	3.2mg
		添加物	塩化ナトリウム	17.6mg
注射液調製用 酢酸ナトリウム溶液	2mL	添加物	酢酸ナトリウム水和物	13.6mg
注射液調製用緩衝液	10mL	添加物	人血清アルブミン	749.7mg
			塩化ナトリウム	75.6mg
			リン酸水素ナトリウム水和物	27.5mg
			ジエチレントリアミン五酢酸	4.0mg
			リン酸二水素カリウム	1.9mg
			塩化カリウム	1.9mg
pH 調整剤 (水酸化ナトリウム, 塩酸)	適量			

*本品はチャイニーズハムスター卵巣細胞を用いて製造される。製造工程において、培地成分としてヒトインスリン（遺伝子組換え）、精製カラムの充填剤としてプロテイン A（遺伝子組換え）を使用している。

ゼヴァリン[®]イットリウム (⁹⁰Y) 静注用セット

2. 製剤の組成

2-1. 有効成分(活性成分)の
含量

2-2. 添加物

2-3. 添付溶解液の組成及び
容量

名称	容量	1 バイアル中の成分含量		
イブリツモマブ チウキセタン溶液*	2mL	有効成分	イブリツモマブ チウキセタン (遺伝子組換え)	3.2mg
		添加物	塩化ナトリウム	17.6mg
注射液調製用 酢酸ナトリウム溶液	2mL	添加物	酢酸ナトリウム水和物	13.6mg
注射液調製用緩衝液	10mL	添加物	人血清アルブミン	749.7mg
			塩化ナトリウム	75.6mg
			リン酸水素ナトリウム水和物	27.5mg
			ジエチレントリアミン五酢酸	4.0mg
			リン酸二水素カリウム	1.9mg
			塩化カリウム	1.9mg
pH 調整剤 (水酸化ナトリウム, 塩酸)	適量			

*本品はチャイニーズハムスター卵巣細胞を用いて製造される。製造工程において、培地成分としてヒトインスリン（遺伝子組換え）、精製カラムの充填剤としてプロテイン A（遺伝子組換え）を使用している。

ゼヴァリン[®]インジウム (¹¹¹In) 静注用セット

名称	容量	1 バイアル中の成分含量		
注射液調製用 無菌バイアル	内容物を含まない無菌のガラスバイアル (10mL)			
放射性医薬品基準 塩化インジウム (¹¹¹ In) 溶液 (イブリティモマブ チウキセタン用)	0.5mL	有効成分	塩化インジウム (¹¹¹ In)	185MBq (検定日時)
		添加物	pH 調整剤 (塩酸)	適量

ゼヴァリン[®]イットリウム (⁹⁰Y) 静注用セット

名称	容量	1 バイアル中の成分含量		
注射液調製用 無菌バイアル	内容物を含まない無菌のガラスバイアル (10mL)			
放射性医薬品基準 塩化イットリウム (⁹⁰ Y) 溶液	1mL	有効成分	塩化イットリウム (⁹⁰ Y)	1850MBq (検定日時)
		添加物	pH 調整剤 (塩酸)	適量

ゼヴァリン[®]インジウム (¹¹¹In) 静注用セット

3. 注射剤の調製法

【使用上の注意：

適用上の注意 (1) 調製時】

3-1. 注射液の調製

準備：

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

ゼヴァリン[®]イットリウム (⁹⁰Y) 静注用セット

3. 注射剤の調製法

【使用上の注意：

適用上の注意 (1) 調製時】

3-1. 注射液の調製

準備：

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

ゼヴァリン[®]インジウム (¹¹¹In) 静注用セット

表 ¹¹¹In 減衰表

経過時間 (時間)	残存放射能 (%)	経過時間 (時間)	残存放射能 (%)	経過時間 (時間)	残存放射能 (%)
-70	206	-45	159	-20	123
-69	203	-44	157	-19	122
-68	201	-43	156	-18	120
-67	199	-42	154	-17	119
-66	197	-41	153	-16	118
-65	195	-40	151	-15	117
-64	193	-39	149	-14	116
-63	191	-38	148	-13	114
-62	189	-37	146	-12	113
-61	187	-36	145	-11	112
-60	185	-35	143	-10	111
-59	184	-34	142	-9	110
-58	182	-33	140	-8	109
-57	180	-32	139	-7	107
-56	178	-31	138	-6	106
-55	176	-30	136	-5	105
-54	174	-29	135	-4	104
-53	173	-28	133	-3	103
-52	171	-27	132	-2	102
-51	169	-26	131	-1	101
-50	167	-25	129	0	100
-49	166	-24	128		
-48	164	-23	127		
-47	162	-22	125		
-46	161	-21	124		

ゼヴァリン[®]イットリウム (⁹⁰Y) 静注用セット

表 ⁹⁰Y 減衰表

経過時間 (時間)	残存放射能 (%)	経過時間 (時間)	残存放射能 (%)	経過時間 (時間)	残存放射能 (%)
-90	265	-60	191	-30	138
-89	262	-59	189	-29	137
-88	259	-58	187	-28	135
-87	256	-57	185	-27	134
-86	253	-56	183	-26	132
-85	251	-55	181	-25	131
-84	248	-54	179	-24	130
-83	245	-53	177	-23	128
-82	243	-52	175	-22	127
-81	240	-51	174	-21	125
-80	238	-50	172	-20	124
-79	235	-49	170	-19	123
-78	232	-48	168	-18	121
-77	230	-47	166	-17	120
-76	227	-46	164	-16	119
-75	225	-45	163	-15	118
-74	223	-44	161	-14	116
-73	220	-43	159	-13	115
-72	218	-42	157	-12	114
-71	215	-41	156	-11	113
-70	213	-40	154	-10	111
-69	211	-39	152	-9	110
-68	209	-38	151	-8	109
-67	206	-37	149	-7	108
-66	204	-36	148	-6	107
-65	202	-35	146	-5	106
-64	200	-34	144	-4	104
-63	198	-33	143	-3	103
-62	196	-32	141	-2	102
-61	193	-31	140	-1	101
				0	100

ゼヴァリン[®]インジウム (¹¹¹In) 静注用セット



ステップ 1:

適切な容量の注射筒を用い、ステップ 2 で使用する塩化インジウム (¹¹¹In) 溶液 (イブリツモマブ チウキセタン用) 量の 1.2 倍量の注射液調製用酢酸ナトリウム溶液を分取し、注射液調製用無菌バイアルのバイアル壁に静かにつたわせながら分注する。



ステップ 2:

遮蔽された 1 mL 用注射筒を用い、145MBq の塩化インジウム (¹¹¹In) 溶液 (イブリツモマブ チウキセタン用) を遮蔽された注射液調製用無菌バイアルに分注し、泡立てたり攪拌しないよう静かに混和する。



ステップ 3:

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

ゼヴァリン[®]イットリウム (⁹⁰Y) 静注用セット



ステップ 1:

適切な容量の注射筒を用い、ステップ 2 で使用する塩化イットリウム (⁹⁰Y) 溶液量の 1.2 倍量の注射液調製用酢酸ナトリウム溶液を分取し、注射液調製用無菌バイアルのバイアル壁に静かにつたわせながら分注する。



ステップ 2:

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



ステップ 3:

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

ゼヴァリン[®]インジウム (¹¹¹In) 静注用セット



ステップ 4:

ステップ 1～3 で加えた注射液調製用酢酸ナトリウム溶液、塩化インジウム (¹¹¹In) 溶液 (イブリツモマブ チウキセタン用) 及びイブリツモマブ チウキセタン溶液の液量の合計を 10mL から引いた値を注射液調製用緩衝液の液量とする。10mL 用注射筒を用い、計算された液量の注射液調製用緩衝液を分取し、注射液調製用無菌バイアルに注入し、泡立ったりしないよう静かに転倒混和する。患者に投与するまで 2～8℃ にて保存する。

ゼヴァリン[®]イットリウム (⁹⁰Y) 静注用セット



ステップ 4:

ステップ 1～3 で加えた注射液調製用酢酸ナトリウム溶液、塩化イットリウム (⁹⁰Y) 溶液及びイブリツモマブ チウキセタン溶液の液量の合計を 10mL から引いた値を注射液調製用緩衝液の液量とする。10mL 用注射筒を用い、計算された液量の注射液調製用緩衝液を分取し、注射液調製用無菌バイアルに注入し、泡立ったりしないよう静かに転倒混和する。患者に投与するまで 2～8℃ にて保存する。

ゼヴァリン[®]インジウム (¹¹¹In) 静注用セット

3-2. 標識率の算出

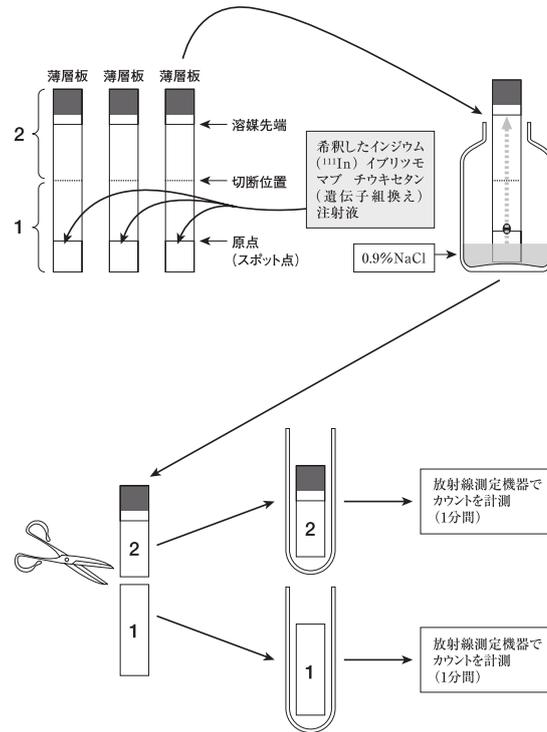


図 標識率の算出方法

ゼヴァリン[®]イットリウム (⁹⁰Y) 静注用セット

3-2. 標識率の算出

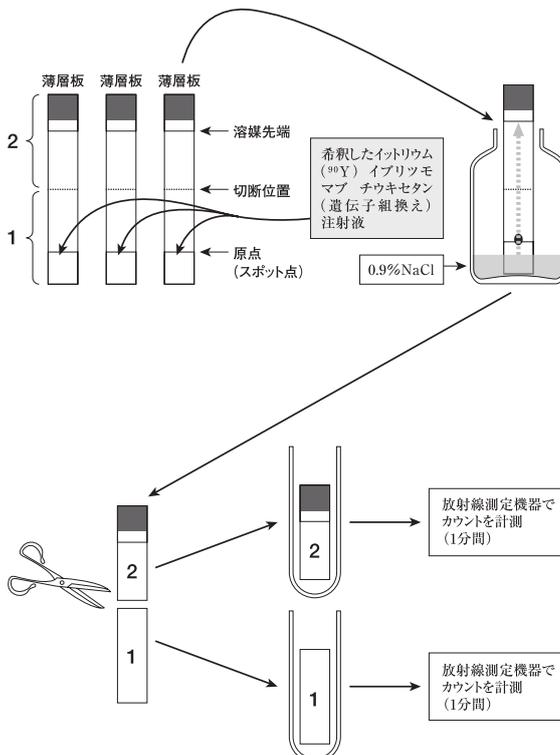


図 標識率の算出方法

ゼヴァリン[®]インジウム (¹¹¹In) 静注用セット

ステップ 1:

本品用の薄層板 (Biodex Medical Systems 社製:Tec-Control) を準備する。展開溶媒 (0.9% NaCl 溶液) 適量を展開用バイアルに分注する。



ステップ 2:

室温下、1 mL 用注射筒を用いてインジウム (¹¹¹In) イブリツモマブ チウキセタン (遺伝子組換え) 注射液を少量分取し、0.9% NaCl 溶液にて1～100倍に適宜希釈する。希釈したインジウム (¹¹¹In) イブリツモマブ チウキセタン (遺伝子組換え) 注射液約 3 μL を3枚の薄層板の原点 (薄層板の下端から1cm) にスポットする。



ゼヴァリン[®]イットリウム (⁹⁰Y) 静注用セット

ステップ 1:

本品用の薄層板 (Biodex Medical Systems 社製:Tec-Control) を準備する。展開溶媒 (0.9% NaCl 溶液) 適量を展開用バイアルに分注する。



ステップ 2:

室温下、1 mL 用注射筒を用いてイットリウム (⁹⁰Y) イブリツモマブ チウキセタン (遺伝子組換え) 注射液を少量分取し、0.9% NaCl 溶液にて1～100倍に適宜希釈する。希釈したイットリウム (⁹⁰Y) イブリツモマブ チウキセタン (遺伝子組換え) 注射液約 3 μL を3枚の薄層板の原点 (薄層板の下端から1cm) にスポットする。



ゼヴァリン[®]インジウム (¹¹¹In) 静注用セット

ステップ 3:

スポットが展開溶媒に接触しないよう注意しながら、展開用バイアルに薄層板を入れ、溶媒先端位置（薄層板の下端から 5cm）まで溶媒を展開する。展開中は薄層板が展開用バイアルの内壁に接触しないよう注意する。



ステップ 4:

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



ゼヴァリン[®]イットリウム (⁹⁰Y) 静注用セット

ステップ 3:

スポットが展開溶媒に接触しないよう注意しながら、展開用バイアルに薄層板を入れ、溶媒先端位置（薄層板の下端から 5cm）まで溶媒を展開する。展開中は薄層板が展開用バイアルの内壁に接触しないよう注意する。



ステップ 4:

展開後、薄層板を切断位置（薄層板の下端から 3cm）で切断する。分離された薄層板 No.1（下側）と薄層板 No.2（上側）を各々測定用チューブに入れ、ガンマカウンターなど適切な放射線測定機器（適切な測定エネルギー範囲：例えば 140 ~ 1,000keV）により 1 分間のカウント数を計測する。



ゼヴァリン[®]インジウム (¹¹¹In) 静注用セット

ステップ 5:

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

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

ゼヴァリン[®]イットリウム (⁹⁰Y) 静注用セット

ステップ 5:

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

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

ゼヴァリン[®]インジウム (¹¹¹In) 静注用セット

4. 製剤の各種条件下における安定性

イブリットモマブ チウキセタン溶液

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

苛酷試験（光）の結果、総照度として132万lx・hr、総近紫外放射エネルギーとして214.7w・h/m²で保存した場合、SDS-PAGEの還元条件下において、高分子量バンドの強度に増加が認められ、単量体の試験において高分子量分解物のわずかな増加が認められた。以上の結果から、2～8℃で紙箱に入れ遮光保存した場合、有効期間は3年と設定された。なお、その後に実施された長期保存試験の結果、有効期間は5年に変更されている。

試験	温度	湿度	光	保存形態	保存期間
長期保存試験	5℃	—	暗所	3mL ガラスバイアル（倒立）	36 ヶ月
加速試験	25℃	60% RH			6 ヶ月
苛酷試験	5℃	—	白色蛍光ランプ 近紫外蛍光ランプ	3mL ガラスバイアル（アルミニウム箔でカバー）	33万～132万lx・hr 53.7～214.7w・h/m ²
	5℃	—			132万lx・hr 220w・h/m ²

試験項目：性状（目視）、確認試験（標識率、力価）、pH、純度試験（単量体、SDS-PAGE）、エンドトキシン、採取容量、不溶性微粒子、無菌、標識率、たん白質含量及び力価

ゼヴァリン[®]イットリウム (⁹⁰Y) 静注用セット

4. 製剤の各種条件下における安定性

イブリットモマブ チウキセタン溶液

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

苛酷試験（光）の結果、総照度として132万lx・hr、総近紫外放射エネルギーとして214.7w・h/m²で保存した場合、SDS-PAGEの還元条件下において、高分子量バンドの強度に増加が認められ、単量体の試験において高分子量分解物のわずかな増加が認められた。以上の結果から、2～8℃で紙箱に入れ遮光保存した場合、有効期間は3年と設定された。なお、その後に実施された長期保存試験の結果、有効期間は5年に変更されている。

試験	温度	湿度	光	保存形態	保存期間
長期保存試験	5℃	—	暗所	3mL ガラスバイアル（倒立）	36 ヶ月
加速試験	25℃	60% RH			6 ヶ月
苛酷試験	5℃	—	白色蛍光ランプ 近紫外蛍光ランプ	3mL ガラスバイアル（アルミニウム箔でカバー）	33万～132万lx・hr 53.7～214.7w・h/m ²
	5℃	—			132万lx・hr 220w・h/m ²

試験項目：性状（目視）、確認試験（標識率・力価）、pH、純度試験（単量体、SDS-PAGE）、エンドトキシン、採取容量、不溶性微粒子、無菌、標識率、たん白質含量及び力価

ゼヴァリン[®]インジウム (¹¹¹In) 静注用セット

注射液調製用酢酸ナトリウム溶液

長期保存試験及び加速試験の結果、いずれの測定項目においても経時変化は認められなかった。以上の結果から、本品を2～8℃で遮光保存した場合、有効期間は5年と設定された。

試験	温度	湿度	光	保存形態	保存期間
長期保存試験	5℃	—	暗所	3mL ガラスバイアル (倒立)	60 カ月
加速試験	25℃	60% RH			6 カ月

試験項目：性状（目視）、不溶性異物、不溶性微粒子、定量法（キャピラリー電気泳動法）

注射液調製用緩衝液

長期保存試験及び加速試験の結果、いずれの測定項目においても経時変化は認められなかった。以上の結果から、本品を2～8℃で遮光保存した場合、有効期間は4年と設定された。なお、その後に実施された長期保存試験の結果、有効期間は5年に変更されている。

試験	温度	湿度	光	保存形態	保存期間
長期保存試験	5℃	—	暗所	10mL ガラスバイアル (倒立)	48 カ月
加速試験	25℃	60% RH			6 カ月

試験項目：性状（目視）、DTPA：液体クロマトグラフィー）、pH、不溶性異物、不溶性微粒子、定量法（HSA：紫外可視吸光度測定法、DTPA：光度滴定法）

ゼヴァリン[®]イットリウム (⁹⁰Y) 静注用セット

注射液調製用酢酸ナトリウム溶液

長期保存試験及び加速試験の結果、いずれの測定項目においても経時変化は認められなかった。以上の結果から、本品を2～8℃で遮光保存した場合、有効期間は5年と設定された。

試験	温度	湿度	光	保存形態	保存期間
長期保存試験	5℃	—	暗所	3mL ガラスバイアル (倒立)	60 カ月
加速試験	25℃	60% RH			6 カ月

試験項目：性状（目視）、不溶性異物、不溶性微粒子、定量法（キャピラリー電気泳動法）

注射液調製用緩衝液

長期保存試験及び加速試験の結果、いずれの測定項目においても経時変化は認められなかった。以上の結果から、本品を2～8℃で遮光保存した場合、有効期間は4年と設定された。なお、その後に実施された長期保存試験の結果、有効期間は5年に変更されている。

試験	温度	湿度	光	保存形態	保存期間
長期保存試験	5℃	—	暗所	10mL ガラスバイアル (倒立)	48 カ月
加速試験	25℃	60% RH			6 カ月

試験項目：性状（目視）、DTPA：液体クロマトグラフィー）、pH、不溶性異物、不溶性微粒子、定量法（HSA：紫外可視吸光度測定法、DTPA：光度滴定法）

ゼヴァリン[®]インジウム (¹¹¹In) 静注用セット

塩化インジウム (¹¹¹In) 溶液 (イブリツモマブ チウキセタン用)

塩化インジウム (¹¹¹In) 溶液 (イブリツモマブ チウキセタン用) は放射性医薬品であり、半減期が短いことから、検定日時 (製造日から7日後) から1日後までについて、3ロットの安定性試験が実施されている。本品を正立及び倒立状態で室温保存した場合、検定日時から1日後ではいずれも安定であった。以上の結果から、本品の有効期間は検定日時より1日とされている。

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

試験項目：性状 (目視) 及び定量法 (ガンマ線測定法)

5. 溶解後の安定性

調製後注射液

調製後のインジウム (¹¹¹In) イブリツモマブ チウキセタン (遺伝子組換え) を2～8℃で保存し、標識率及びCD20結合活性等を測定した結果、少なくとも12時間は安定であった。

ゼヴァリン[®]イットリウム (⁹⁰Y) 静注用セット

塩化イットリウム (⁹⁰Y) 溶液

長期保存試験 (5ロット) 及び加速試験 (3ロット) の結果、2mL バイアルに0.5mL 及び2mL 充填した製剤は、製造日より7日間安定であった。以上の結果から、本品 (2mL バイアルに1mL 充填) も同様に安定であると考えられ、有効期間は製造日より7日と設定されている。

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

試験項目：性状 (目視)、確認試験、放射化学的異物、エンドトキシン、無菌及び定量法等

5. 溶解後の安定性

調製後注射液

調製後のイットリウム (⁹⁰Y) イブリツモマブ チウキセタン (遺伝子組換え) を2～8℃で保存し、標識率及びCD20結合活性等を測定した結果、少なくとも8時間は安定であった。

ゼヴァリン[®]インジウム (¹¹¹In) 静注用セット

6. 他剤との配合変化 (物理化学的变化)	<p>該当資料なし</p> <p>【添付文書 使用上の注意：適用上の注意 (2)】</p> <p>2) 他剤との混注はしないこと。</p>
7. 電解質の濃度	<p>該当資料なし</p>
8. 混入する可能性のある夾雑物	<p>イブリツモマブ チウキセタン (遺伝子組換え) の目的物質由来不純物としては、イブリツモマブ (遺伝子組換え) の目的物質由来不純物及び未反応の MX-DTPA が考えられる。</p> <p>イブリツモマブ チウキセタン (遺伝子組換え) の活性に影響を与えることが予想される目的物質由来不純物として、主に製造工程又は保存中に生じる重合体及びペプチド断片が考えられる。重合体に由来するピークはいずれのロットにおいても 1% 以下であった。残存 MX-DTPA については、一定量以下であることを確認している。</p> <p>標識調製過程における夾雑物等の混入に対する対応として静注フィルター (蛋白低吸着性) を介して静注する。</p>
9. 生物学的試験法	<p>該当資料なし</p>
10. 製剤中の有効成分の確認試験法	<p style="border: 1px solid black; display: inline-block; padding: 2px;">イブリツモマブ チウキセタン溶液</p> <p>標識率, 力価</p>

ゼヴァリン[®]イットリウム (⁹⁰Y) 静注用セット

6. 他剤との配合変化 (物理化学的变化)	<p>該当資料なし</p> <p>【添付文書 使用上の注意：適用上の注意 (2)】</p> <p>2) 他剤との混注はしないこと。</p>
7. 電解質の濃度	<p>該当資料なし</p>
8. 混入する可能性のある夾雑物	<p>イブリツモマブ チウキセタン (遺伝子組換え) の目的物質由来不純物としては、イブリツモマブ (遺伝子組換え) の目的物質由来不純物及び未反応の MX-DTPA が考えられる。</p> <p>イブリツモマブ チウキセタン (遺伝子組換え) の活性に影響を与えることが予想される目的物質由来不純物として、主に製造工程又は保存中に生じる重合体及びペプチド断片が考えられる。重合体に由来するピークはいずれのロットにおいても 1% 以下であった。残存 MX-DTPA については、一定量以下であることを確認している。</p> <p>標識調製過程における夾雑物等の混入に対する対応として静注フィルター (蛋白低吸着性) を介して静注する。</p>
9. 生物学的試験法	<p>該当資料なし</p>
10. 製剤中の有効成分の確認試験法	<p style="border: 1px solid black; display: inline-block; padding: 2px;">イブリツモマブ チウキセタン溶液</p> <p>標識率, 力価</p>

ゼヴァリン[®]インジウム (¹¹¹In) 静注用セット

11. 製剤中の有効成分の定量法	<div style="border: 1px solid black; padding: 2px; margin-bottom: 5px;">塩化インジウム (¹¹¹In) 溶液 (イブリツモマブ チウキセタン用)</div> <p style="margin-left: 20px;">ガンマ線測定法及び薄層クロマトグラフィー</p> <div style="border: 1px solid black; padding: 2px; margin-bottom: 5px;">イブリツモマブ チウキセタン溶液</div> <p style="margin-left: 20px;">たん白質含量及び力価</p> <div style="border: 1px solid black; padding: 2px; margin-bottom: 5px;">塩化インジウム (¹¹¹In) 溶液 (イブリツモマブ チウキセタン用)</div> <p style="margin-left: 20px;">ガンマ線測定法</p>
12. 力価	該当資料なし
13. 容器の材質	<div style="border: 1px solid black; padding: 2px; margin-bottom: 5px;">イブリツモマブ チウキセタン溶液</div> <p style="margin-left: 20px;">3mL ガラスバイアル及びゴム栓</p> <div style="border: 1px solid black; padding: 2px; margin-bottom: 5px;">塩化インジウム (¹¹¹In) 溶液 (イブリツモマブ チウキセタン用)</div> <p style="margin-left: 20px;">10mL ガラスバイアル及びゴム栓 放射線遮蔽用鉛容器</p>

ゼヴァリン[®]イットリウム (⁹⁰Y) 静注用セット

11. 製剤中の有効成分の定量法	<div style="border: 1px solid black; padding: 2px; margin-bottom: 5px;">塩化イットリウム (⁹⁰Y) 溶液</div> <p style="margin-left: 20px;">液体シンチレーション計数器及び薄層クロマトグラフィー</p> <div style="border: 1px solid black; padding: 2px; margin-bottom: 5px;">イブリツモマブ チウキセタン溶液</div> <p style="margin-left: 20px;">たん白質含量及び力価</p> <div style="border: 1px solid black; padding: 2px; margin-bottom: 5px;">塩化イットリウム (⁹⁰Y) 溶液</div> <p style="margin-left: 20px;">電離箱による定量法</p>
12. 力価	該当資料なし
13. 容器の材質	<div style="border: 1px solid black; padding: 2px; margin-bottom: 5px;">イブリツモマブ チウキセタン溶液</div> <p style="margin-left: 20px;">3mL ガラスバイアル及びゴム栓</p> <div style="border: 1px solid black; padding: 2px; margin-bottom: 5px;">塩化イットリウム (⁹⁰Y) 溶液</div> <p style="margin-left: 20px;">2mL ガラスバイアル及びゴム栓 放射線遮蔽用鉛容器</p>

V. 治療に関する項目

ゼヴァリン[®]インジウム (¹¹¹In) 静注用セット

1. 効能又は効果

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

2. 用法及び用量

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 (¹¹¹In) 溶液（イブリツモマブ チウキセタン用）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 (¹¹¹In) イブリツモマブ チウキセタン（遺伝子組換え）注射液とする。（「適用上の注意」の項参照）

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

ゼヴァリン[®]イットリウム (⁹⁰Y) 静注用セット

1. 効能又は効果

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

2. 用法及び用量

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。（「適用上の注意」の項参照）

通常、成人には、リツキシマブ（遺伝子組換え）を点滴静注後、速やかに、イットリウム (⁹⁰Y) 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 (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。

ゼヴァリン[®]インジウム (¹¹¹In) ゼヴァリン[®]イットリウム (⁹⁰Y) 共通

3. 臨床成績

3-1. 臨床効果

国内臨床試験成績

CD20 陽性の再発又は難治性の低悪性度 B 細胞性非ホジキンリンパ腫及びマン
トル細胞リンパ腫患者を対象とした国内第 I 相及び第 II 相臨床試験における有効
性及び安全性（血液毒性）は以下のとおりであった。対象は、投与前血小板数
100,000/mm³ 以上及び好中球数 1,200/mm³ 以上の患者とされた。以下の情報は、
リツキシマブ（遺伝子組換え）、インジウム (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）注射液投与後のものである。

3-1-1. 有効性

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

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

* International workshop to standardize response criteria for non-Hodgkin's lymphoma (IWRC)
による奏効率（PR 以上の症例の割合）及び完全寛解率（CR の症例の割合）

3-1-2. 安全性

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

<最低値からの回復までの期間>

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

ゼヴァリン[®]インジウム (¹¹¹In) ゼヴァリン[®]イットリウム (⁹⁰Y) 共通

<持続期間>

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

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

1) [Watanabe, T. et al: Cancer Sci 96: 903 \(2005\)](#)

2) [Tobinai, K. et al: Cancer Sci 100: 158 \(2009\)](#)

3-1-3. ヒト抗マウス抗体の生成

(1) 日本人における成績

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

(2) 外国人における成績（参考）

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

3-2. 臨床薬理試験：忍容性試験

<参考>

米国臨床第I相試験

再発又は難治性の低悪性度又は中悪性度非ホジキンリンパ腫患者14例を対象とし、1サイクル目にイットリウム (⁹⁰Y) イブリツモマブ チウキセタン（遺伝子組換え）740 MBq (3例), 1110 MBq (3例), 1480 MBq (4例), 1850 MBq (4例) を、2サイクル目は3例にイットリウム (⁹⁰Y) イブリツモマブ チウキセタン（遺伝子組換え）1480 MBq を投与した。

因果関係のある毒性は主に血液毒性であったが、可逆性であり安全性プロフィールは許容範囲内であった。最大耐量は1850 MBq と判断された。

3) [Knox, S.I. et al: Clin Cancer Res 2: 457 \(1996\)](#)

3-3. 探索的試験：用量反応探索試験

国内第I相臨床試験

再発又は難治性のindolent B細胞性非ホジキンリンパ腫患者10例に、段階的増量法にて、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）11.1 MBq/kg (0.3mCi/kg) 又は14.8 MBq/kg (0.4mCi/kg) を単回静脈内投与した。臨界毒性の発現例数が2/6以下であった用量のうち高い用量を第II相試験における推奨用量とすることとした。

11.1 MBq/kg 群4例中4例、14.8 MBq/kg 群6例中4例にグレード3以上の有害事象が認められた。主な有害事象は血液毒性であったが、ほとんどがコントロール可能であった。また、10例中7例で抗腫瘍効果を認め（奏効率70.0%）、用量群別にみると11.1 MBq/kg 群で4例中3例、14.8 MBq/kg 群で6例中4例がPR以上であった。

臨界毒性は、11.1 MBq/kg 群で認められず、14.8 MBq/kg 群の6例中2例に認められた。推奨用量は14.8 MBq/kg であると考えられた。

1) [Watanabe, T. et al: Cancer Sci 96: 903 \(2005\)](#)

ゼヴァリン[®]インジウム (¹¹¹In) ゼヴァリン[®]イットリウム (⁹⁰Y) 共通

3-4. 検証的試験

3-4-1. 無作為化並行 用量反応試験

無作為化並行用量反応試験は実施していない。

3-4-2. 比較試験

国内では実施していない。

<参考>海外第Ⅲ相無作為化比較試験

再発又は難治性の低悪性度又はろ胞性 B 細胞性非ホジキンリンパ腫 143 例を対象にイットリウム (⁹⁰Y) イブリツモマブ チウキセタン (遺伝子組換え) とリツキシマブ (遺伝子組換え) の有効性及び安全性を比較した。

[結果]

有効性：

主要評価項目であった奏効率及び完全寛解率に有意差が得られたものの、病勢進行までの期間 (中央値) に有意な差は認められなかった。

試験群	奏効率 *	完全寛解率 *	病勢進行までの期間 (中央値) **
イットリウム (⁹⁰ Y) イブリツモマブ チウキセタン群	79.5%	30.1%	10.6 ヶ月
リツキシマブ群	55.7%	15.7%	10.1 ヶ月
P 値	P=0.002	P=0.040	P=0.540

* International workshop to standardize response criteria for non-Hodgkin's lymphoma (IWRC) による奏効率 (PR 以上の症例の割合) 及び完全寛解率 (CR の症例の割合)

** フォローアップ調査による結果

9) 審査報告書

安全性：

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) 投与群 (Y 群) の血液毒性は、リツキシマブ投与群 (R 群) に比べて発現率及び毒性グレードは高く、遅延性であった。血液毒性以外の有害事象の発現率は、Y 群で消化器系障害 (Y 群 対 R 群：57.5% 対 34.3%) 及び呼吸器系障害 (50.7% 対 30.0%) について高かった。主な消化器系障害及び呼吸器系障害の有害事象は、悪心 (42.5% 対 18.6%)、嘔吐 (19.2% 対 7.1%)、咳嗽増加及び呼吸困難 (それぞれ 15.1% 対 7.1%)、感染 (13.7% 対 4.3%)、食欲不振 (11.0% 対 2.9%) などであった。しかしながら、両群ともに多くの有害事象はグレード 2 以下であり、グレード 3 以上の発現率に有意な差はなかった。

4) Witzig, T.E. et al: Blood 94: 631a (1999)

5) Witzig, T.E. et al: J Clin Oncol 20: 2453 (2002)

3-4-3. 安全性試験

該当資料なし

3-4-4. 患者・病態別 試験

該当資料なし

<参考>国内臨床試験における部分集団解析の結果

国内第Ⅱ相試験において、リツキシマブ (遺伝子組換え) 併用化学療法の治療歴のある患者 (23 例) における有効性は、奏効率：83%、完全寛解率：70%、R-CHOP* 治療歴のある患者 (18 例) における有効性は、奏効率：94%、完全寛解率：78% であった。前治療レジメン数は 1 レジメンのみの患者群 (13 例) における

ゼヴァリン[®]インジウム (111In) ゼヴァリン[®]イットリウム (90Y) 共通

有効性は、奏効率：92%，完全寛解率：85%，2～3レジメンの患者群（14例）における奏効率：86%，完全寛解率：71%，4レジメン以上の患者群（13例）における有効性は、奏効率：69%，完全寛解率：46%であった。

病理組織型別の有効性：

ろ胞性リンパ腫患者（33例）における有効性は、奏効率：85%，完全寛解率：70%であった。その他の病理組織型では、小リンパ球性リンパ腫で1例中1例（CR），ろ胞性リンパ腫からびまん性大細胞型リンパ腫への転換型で1例中1例（CR），マンツル細胞リンパ腫（MCL）で2例中1例に奏効（PR）が認められた。

* R-CHOP：リツキシマブ+シクロホスファミド+ドキシソルピシン+ビンクリスチン+プレドニゾン

病理組織別の腫瘍縮小効果（国内第Ⅱ相試験）

病理組織型*	N	奏効率	完全寛解率	CR	CRu	PR
		[90%信頼区間]	[90%信頼区間]	N (%)	N (%)	N (%)
Small lymphocytic lymphoma	1	100.0% [5.0 - 100.0]	100.0% [5.0 - 100.0]	1 (100.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
Extranodal marginal zone (MALT)	2	50.0% [2.5 - 97.5]	50.0% [2.5 - 97.5]	0 (0.0%)	1 (50.0%)	0 (0.0%)
Follicular lymphoma	33	84.8% [70.7 - 93.8]	69.7% [54.0 - 82.5]	22 (66.7%)	1 (3.0%)	5 (15.2%)
Mantle cell lymphoma	2	50.0% [2.5 - 97.5]	0.0% [0.0 - 77.6]	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (50.0%)
不明	1	100.0% [5.0 - 100.0]	100.0% [5.0 - 100.0]	1 (100.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
その他*	1	100.0% [5.0 - 100.0]	100.0% [5.0 - 100.0]	1 (100.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)

IWRC：非ホジキンリンパ腫の国際ワークショップ判定基準，CR：完全寛解，CRu：不確定完全寛解，PR：部分寛解，奏効率：CR，CRu，及びPRの割合，完全寛解率：CR及びCRuの割合

* WHO分類（中央判定）

* Diffuse large cleaved cell lymphoma への転換型 1例を含む

2) Tobinai, K. et al: Cancer Sci 100: 158 (2009)

9) 審査報告書

3-5. 治療的使用

3-5-1. 使用成績調査・
特別調査・市
販後臨床試験

該当資料なし

ゼヴァリン[®]インジウム (¹¹¹In) 静注用セット

3-5-2. 承認条件として
実施予定の内容
又は実施し
た試験の概要

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 (¹¹¹In) 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 (¹¹¹In) 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 (¹¹¹In) 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。

使用成績調査は症例数が満たされたことから、症例登録は終了しています。

ゼヴァリン[®]イットリウム (⁹⁰Y) 静注用セット

3-5-2. 承認条件として
実施予定の内容
又は実施し
た試験の概要

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 (⁹⁰Y) 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 (⁹⁰Y) 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 (⁹⁰Y) 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。

使用成績調査は症例数が満たされたことから、症例登録は終了しています。

VI. 薬効薬理に関する項目

ゼヴァリン[®]インジウム (¹¹¹In) 静注用セット

1. 薬理的に関連ある化合物又は化合物群

抗 CD20 抗体：リツキシマブ（遺伝子組換え）

ガンマ線を放出する放射性同位元素：ジエチレントリアミン五酢酸インジウム (¹¹¹In)

2. 薬理作用

2-1. 作用部位・作用機序

イブリツモマブは B 細胞上の CD20 抗原に対して強い抗原特異的結合能を示す。キレート剤であるチウキセタン (¹¹¹In と強力に結合) は、露出したリジンアミノ基及び抗体内のアルギニンと共有結合する。ガンマ線放出核種の ¹¹¹In で抗体を標識することにより、抗体の生体内分布をガンマカメライメージングにより確認できる。

6) Chinn, P.C. et al: Int J Oncol 15: 1017 (1999)

7) Spies, S.M.: Semin Nucl Med 34: 10 (2004)

ゼヴァリン[®]イットリウム (⁹⁰Y) 静注用セット

1. 薬理的に関連ある化合物又は化合物群

抗 CD20 抗体：リツキシマブ（遺伝子組換え）

ベータ線を放出する放射性同位元素：塩化ストロンチウム (⁹⁰Sr)

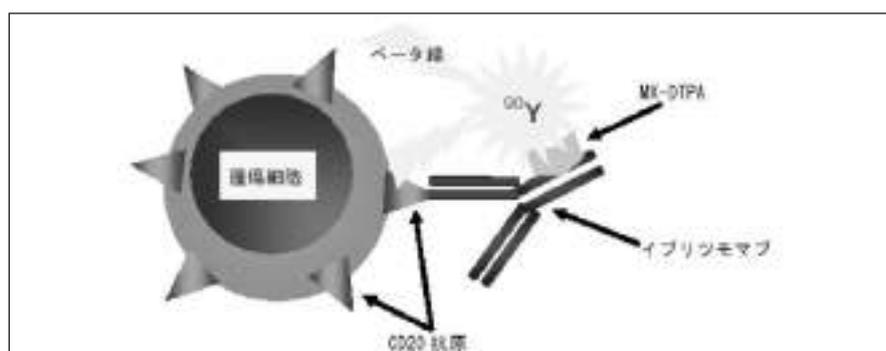
2. 薬理作用

2-1. 作用部位・作用機序

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

6) Chinn, P.C. et al: Int J Oncol 15: 1017 (1999)

8) Chakrabarti, M.C. et al: J Nucl Med 37: 1384 (2000)



ゼヴァリン[®]インジウム (¹¹¹In) ゼヴァリン[®]イットリウム (⁹⁰Y) 共通

2-2. 薬効を裏付ける試験成績

2-2-1. イブリツモマブの結合特性

① CD20 陽性細胞株を用いた結合特性試験－競合結合試験 (*in vitro*)

[方法] イブリツモマブと既存の抗 CD20 モノクローナル抗体 (B1 及び Leu16 抗体) の免疫反応性を, CD20 陽性 SB 細胞に対する ¹²⁵I- 標識 B1 抗体との競合結合試験により比較した.

10ng の ¹²⁵I- 標識 B1 抗体を含むフィルタープレートに 2ng ~ 2 μ g の抗体 (ハイブリドーマ由来イブリツモマブ, 非標識 B1 抗体又は Leu16 抗体) と SB 細胞の細胞懸濁液を添加しインキュベートした. 細胞に結合した放射活性を測定することにより ¹²⁵I- 標識 B1 抗体の SB 細胞への結合に対する各抗体の結合阻害作用を検討した.

[結果] いずれの非標識抗体も ¹²⁵I- 標識 B1 抗体との競合を示した. B1 及び Leu16 抗体はほぼ同様の結合曲線を示し, 50%阻害濃度は約 400ng/well であった. 一方, イブリツモマブは B1 及び Leu16 抗体よりも約 4 倍強い結合能を示し, 50%阻害濃度は約 100ng/well であった.

[結論] イブリツモマブは CD20 抗原に結合し, その結合親和性は B1 抗体及び Leu16 抗体よりも高いことが明らかとなった.

② CD20 陽性細胞株を用いた結合特性試験－フローサイトメトリー解析 (*in vitro*)

[方法] CD20 陽性 SB 細胞に対するイブリツモマブの結合をフローサイトメトリー解析により検討した.

蛍光色素 (FITC) で標識したハイブリドーマ由来イブリツモマブを SB 細胞懸濁液に添加し, インキュベートした. フローサイトメーターを用い FITC 標識イブリツモマブの SB 細胞への結合を解析し, 陽性対照として FITC 標識 B1 抗体についても同様の解析を行った.

[結果] イブリツモマブは CD20 陽性 SB 細胞と結合し, その結合量は B1 抗体よりも高いことが示された.

③イブリツモマブの CD20 陽性 SB 細胞に対する解離定数 (*in vitro*)

[方法] イブリツモマブの CD20 陽性 SB 細胞に対する見かけの解離定数を Scatchard 解析により求めた.

35ng ~ 5 μ g の ¹²⁵I- 標識ハイブリドーマ由来イブリツモマブを SB 細胞とインキュベートした. 細胞に結合した放射活性の値から抗体結合量を算出し, Scatchard プロットにより結合性について解析した.

[結果] イブリツモマブは CD20 陽性 SB 細胞に対して結合親和性を有し, その見かけの解離定数は 3.5nM であった.

④ CD20 陽性細胞株を用いた結合特性試験－放射免疫沈降法 (*in vitro*)

ゼヴァリン[®]インジウム (¹¹¹In) ゼヴァリン[®]イットリウム (⁹⁰Y) 共通

[方法] ¹²⁵I 標識した SB 細胞を 100 μ g のハイブリドーマ由来イブリットモマブ又は B1 抗体とインキュベートした後、非イオン性界面活性剤を用いて細胞を溶解した。この細胞溶解液に Protein A セファロースビーズを添加してイブリットモマブ又は B1 抗体と結合したたん白質を沈殿させ、電気泳動による分析を行った。

[結果] イブリットモマブ及び B1 抗体のいずれの場合も、免疫沈降物として分子量約 33kDa 及び 35kDa のたん白質が検出された。

[結論] イブリットモマブが CD20 抗原と特異的に結合することが裏付けられた。

⑤ハイブリドーマ由来と CHO 由来イブリットモマブの CD20 陽性細胞株に対する結合親和性 (*in vitro*)

[方法] ハイブリドーマ由来と CHO 細胞由来イブリットモマブの CD20 陽性 SB 細胞に対する結合親和性の同等性を競合結合試験により検討した。

SB 細胞懸濁液に 2ng ~ 17 μ g の抗体 (ハイブリドーマ由来イブリットモマブ、CHO 由来イブリットモマブ又は陰性対照抗体 S004) 及びトレーサーとしてルテニウム標識 CHO 由来イブリットモマブ (0.08 μ g/mL) を添加しインキュベートした後、相対的エレクトロケミルミネッセンスとして示される抗体結合量を測定した。

[結果] ハイブリドーマ由来と CHO 由来イブリットモマブの CD20 陽性 SB 細胞に対する結合親和性はほぼ同等であった。

[結論] ハイブリドーマ由来及び CHO 細胞由来のいずれのイブリットモマブも CD20 抗原に対して同様の親和性を有し、その免疫反応性は同等であることが示された。

⑥ CHO 由来イブリットモマブの CD20 陽性細胞株に対する結合特性 (*in vitro*)

[方法] 濃度を変えた CHO 由来イブリットモマブと一定量の CD20 陽性 SB 細胞又は CD20 陰性 HSB 細胞をインキュベートし、さらに FITC 標識ヤギ抗マウス IgG 抗体とインキュベートして、フローサイトメトリーによる解析を行った。

[結果] CHO 由来イブリットモマブは CD20 陽性 SB 細胞と結合し、CD20 陰性 HSB 細胞とは全く結合しなかった。

[結論] イブリットモマブは CD20 陽性細胞株に結合親和性を有し、CD20 陰性細胞株とは結合しないことが確認された。

⑦イブリットモマブのヒト末梢血リンパ球に対する結合特異性 (*in vitro*)

[方法] ヒト末梢血リンパ球に FITC で標識したハイブリドーマ由来イブリットモマブと B1 抗体及び Leu16 抗体を添加して、各標識抗体による染色性をフローサイトメトリーにより解析した。

[結果] イブリットモマブは B 細胞に特異的に結合し、単球、T 細胞、マクロファージ

ゼヴァリン[®]インジウム (¹¹¹In) ゼヴァリン[®]イットリウム (⁹⁰Y) 共通

ジとは結合しなかった。また、イブリツモマブは末梢血リンパ球の約14%と反応したのに対して、Leu16抗体は約12%、B1抗体は約11%のリンパ球と反応した。抗CD19抗体（B細胞マーカー）の反応性は11%から14%であった。

[結論] イブリツモマブはヒト末梢血リンパ球のうちB細胞に特異的に結合し、他のタイプのリンパ球とは反応しないことが示された。

⑧イブリツモマブの異種動物リンパ球との交差反応性 (*in vitro*)

[方法] イブリツモマブのイス、ラット及びマウスB細胞に対する交差反応性をフローサイトメトリーにより解析検討した。

[結果] イブリツモマブはイスB細胞に対する交差反応性は認められなかった。また、ラット及びマウスB細胞のいずれとも特異的な結合を示さなかった。

[結論] イブリツモマブはイス、ラット、マウスのB細胞とは結合しなかった。

2-2-2. イブリツモマブ チウキセタン及 びその放射性標 識体の結合特性

①ハイブリドーマ由来イブリツモマブのCD20陽性細胞株に対する結合特性試験 (*in vitro*)

[方法] ハイブリドーマ由来イブリツモマブを用いて、イブリツモマブと過剰量のMX-DTPAを反応させイブリツモマブチウキセタンを調製した。イブリツモマブチウキセタンと非修飾のイブリツモマブ又はB1抗体の免疫反応性をCD20陽性SB細胞に対する¹²⁵I-標識B1抗体との競合結合試験により比較した。10ngの放射性標識B1抗体と非標識B1抗体、イブリツモマブ又はイブリツモマブチウキセタンとの混合物をCD20陽性SB細胞に添加しインキュベートした後、細胞に結合した放射活性を測定した。

[結果] イブリツモマブチウキセタンではイブリツモマブと比較して軽度の結合性の低下が認められたが、B1抗体とは同程度であった。

[結論] イブリツモマブはMX-DTPAの導入によりCD20結合能が僅かに低下したが、イブリツモマブチウキセタンはCD20抗原に対してなお高い親和性を有することが確認された。

②CHO由来イブリツモマブチウキセタンのCD20陽性細胞株に対する結合特性試験 (*in vitro*)

[方法] CHO由来イブリツモマブにおけるMX-DTPA導入の免疫反応性に対する影響を確認するため、CHO由来イブリツモマブ及びイブリツモマブチウキセタンのCD20陽性SB細胞に対する結合性を競合結合試験により比較した。

SB細胞懸濁液に2ng～17μgの抗体（イブリツモマブ又はイブリツモマブチウキセタン）及びトレーサーとしてルテニウム標識CHO由来イブリツモマブ（0.08μg/ml）を添加しインキュベートした後、相対的エレクトロケミルミネッセンスとして示される抗体結合量を測定した。イブリ

ゼヴァリン[®]インジウム (¹¹¹In) ゼヴァリン[®]イットリウム (⁹⁰Y) 共通

ツモマブ チウキセタン調製の際、イブリツモマブと MX-DTPA の反応時間は 8, 17 および 24 時間とし、反応時間の影響もあわせて検討した。

[結果] いずれの反応時間で調製したイブリツモマブ チウキセタンも同様の結合曲線を示した。イブリツモマブ チウキセタンの 50%結合阻害濃度はイブリツモマブに比べて 2～3 倍高く、MX-DTPA の導入により CD20 結合能の軽度の低下が認められた。

[結論] イブリツモマブは MX-DTPA の導入により CD20 結合能が軽度低下するが、その反応時間による影響はない。

③イブリツモマブ チウキセタンの CD20 陽性 WIL2-S 細胞に対する解離定数 (*in vitro*)

[方法] CHO 由来イブリツモマブ及びイブリツモマブ チウキセタンと CD20 陽性 WIL2-S 細胞をインキュベートして、遠心分離により抗原抗体複合体を分離した後、未結合の抗体濃度を測定した。結合抗体濃度と未結合抗体濃度の比を結合濃度に対してプロットして直線回帰により得られた傾きから見かけの解離定数を求めた。

[結果] WIL2-S 細胞に対するイブリツモマブの解離定数は 4.7 ± 1.1 nM、イブリツモマブ チウキセタンの解離定数は 17 ± 2 nM であった。

[結論] MX-DTPA を導入することによりイブリツモマブの免疫反応性は低下するが、その程度は軽度であり（解離定数が約 4 倍上昇）、イブリツモマブ チウキセタンが CD20 抗原に対して強い結合能を有することが確認された。

④放射性標識イブリツモマブ チウキセタンの CD20 抗原に対する結合特性 (*in vitro*)

[方法] ⁹⁰Y 及び ¹¹¹In により放射性標識したイブリツモマブ チウキセタンの結合特性を CD20 陽性 SB 細胞及び CD20 陰性 HSB 細胞を用いて検討した。放射性標識抗体と SB 細胞又は HSB 細胞懸濁液をインキュベートして、遠心分離により調製した細胞ペレットの放射活性を測定した。

[結果] イットリウム (⁹⁰Y) 及びインジウム (¹¹¹In) イブリツモマブ チウキセタンはいずれも CD20 陽性細胞と結合率は 80%以上であった。一方、CD20 陰性細胞との結合率は 4%以下であった。

[結論] 放射性標識後もイブリツモマブ チウキセタンの CD20 抗原への特異的結合能が保持されていることが示された。

⑤イブリツモマブ チウキセタンのヒト正常組織に対する免疫反応性 (*in vitro*)

[方法] 代表的な正常ヒト組織切片を用いて、ハイブリドーマ由来イブリツモマブ及びイブリツモマブ チウキセタン（ハイブリドーマ及び CHO 由来）の組織反応性を免疫組織化学的に検討した。

ゼヴァリン[®]インジウム (¹¹¹In) ゼヴァリン[®]イットリウム (⁹⁰Y) 共通

2-2-3. イブリツモマブのアポトーシス誘発作用 (*in vitro*)

[結果] イブリツモマブ及びイブリツモマブ チウキセタンはいずれも造血系を含むリンパ球起源の細胞系にのみ免疫反応が認められ、評価した他の組織とは反応しなかった。

[結論] イブリツモマブ チウキセタンが高い組織特異性を有することが裏付けられた。

[方法] CD20 陽性 SKW6.4 細胞又は DHL-4 細胞に対するイブリツモマブのアポトーシス誘発作用を Caspase-3 活性及び TUNEL アッセイにより評価した。

SKW6.4 細胞又は DHL-4 細胞と 10µg/mL の抗体 (CHO 由来イブリツモマブ, リツキシマブ又は陰性対照抗体) をインキュベートした後, それぞれの抗体を認識する二次抗体を添加して CD20 抗原に結合した抗体を架橋して培養した。

Caspase-3 による評価の場合, phycoerythrin 標識抗 caspase-3 抗体で細胞を染色し, フローサイトメーターで陽性染色細胞の割合を解析した。TUNEL アッセイの場合は TUNEL assay kit を用いて細胞を染色し, フローサイトメーターでアポトーシス細胞を検出した。

[結果] イブリツモマブ及びリツキシマブは単量体では作用を示さなかったが, それぞれ抗体を架橋した条件では, caspase-3 活性及び TUNEL 陽性細胞の割合が増加し, B 細胞にアポトーシスを誘発することが示された。

[結論] イブリツモマブが B 細胞に対してアポトーシスを誘導することが明らかとなった。このアポトーシス誘導は CD20 抗原に結合したイブリツモマブ同士をさらに抗マウス抗体で架橋した場合にのみ観察された。

2-2-4. B 細胞性リンパ腫移植マウスにおけるイットリウム (⁹⁰Y) イブリツモマブ チウキセタンの抗腫瘍効果 (マウス)

[方法] ヒト B 細胞性リンパ腫移植ヌードマウス (Ramos 腫瘍移植モデル) を用いてイットリウム (⁹⁰Y) イブリツモマブ チウキセタン及びリツキシマブの単独投与及び併用投与による抗腫瘍効果について検討した。

イットリウム (⁹⁰Y) ハイブリドーマ由来イブリツモマブ チウキセタン (3.7MBq, 100µCi) は腫瘍移植後 10 日目に, リツキシマブ (200µg) は移植後 10 日目と 17 日目の計 2 回, それぞれ尾静脈より静脈内投与した。併用投与群ではそれぞれ単剤投与群と同じスケジュールで併用して投与した。

[結果] イットリウム (⁹⁰Y) イブリツモマブ チウキセタン投与群およびリツキシマブ投与群でコントロール群 (生理食塩液投与群) に比較して腫瘍増殖の阻害が認められた。併用群においても抗腫瘍効果が認められたが, その作用は単剤投与群と同程度であった。

[結論] イットリウム (⁹⁰Y) イブリツモマブ チウキセタン単独又はイットリウム (⁹⁰Y) イブリツモマブ チウキセタンとリツキシマブの併用投与は移植した B 細胞性腫瘍の増殖を抑制した。

ゼヴァリン[®]インジウム (¹¹¹In) ゼヴァリン[®]イットリウム (⁹⁰Y) 共通

2-2-5. B細胞性リンパ腫移植マウスにおけるインジウム (¹¹¹In) イブリツモマブ チウキセタンの腫瘍への集積 (マウス)

[方法] インジウム (¹¹¹In) イブリツモマブ チウキセタンの生体内分布をヒトB細胞性リンパ腫移植ヌードマウス (Ramos 腫瘍移植モデル, Daudi 腫瘍移植モデル) で検討した.

Ramos 腫瘍移植モデル: インジウム (¹¹¹In) ハイブリドーマ由来イブリツモマブ チウキセタン (0.9MBq, 24 μ Ci) を静脈内投与し, 投与直後, 24, 48 及び 72 時間後に剖検とオートラジオグラフィを実施した.

Daudi 腫瘍移植モデル: インジウム (¹¹¹In) CHO 由来イブリツモマブ チウキセタン (0.6MBq, 15 μ Ci) を静脈内投与し, 4,24 及び 48 時間後に剖検し, 組織中放射能濃度を測定した.

[結果] Ramos 腫瘍移植モデル: 観察期間を通して腫瘍中の放射能濃度は 1% ID/g から 13% ID/g へと増加した. 対照的に血液中放射能濃度やそのほか全ての組織中の放射能濃度は時間とともに減少した.

Daudi 腫瘍移植モデル: 腫瘍中の放射能濃度の経時的な上昇が認められた. 血液中放射能濃度は観察期間を通じて減少した.

[結論] インジウム (¹¹¹In) イブリツモマブ チウキセタンは B 細胞性腫瘍に選択的に集積し, 他の組織への集積は認められないことが明らかとなった.

2-2-6. リツキシマブ前投与後イットリウム (⁹⁰Y) イブリツモマブ チウキセタン (CHO 由来) の B 細胞への作用 (サル)

[方法] カニクイザルにイットリウム (⁹⁰Y) イブリツモマブ チウキセタン 1.5mg/kg, リツキシマブ 30mg/kg を週 1 回, 合計 2 回 (試験 1 日目及び 8 日目) 静脈内投与した.

[結果] イットリウム (⁹⁰Y) イブリツモマブ チウキセタン単独投与群では, 試験 2 日目及び 9 日目において末梢血中の B 細胞数の減少が認められた. イットリウム (⁹⁰Y) イブリツモマブ チウキセタンとリツキシマブの併用群では, 試験 2 日目より始まる持続性の末梢血 B 細胞数減少を引き起こした. 一方, T 細胞系に対する作用は認められなかった.

[結論] イットリウム (⁹⁰Y) イブリツモマブ チウキセタンの作用が *in vivo* においても B 細胞特異的であることが裏付けられた.

VII. 薬物動態に関する項目

1. 血中濃度の推移・測定法

1-1. 治療上有効な血中濃度

該当資料なし

1-2. 最高血中濃度到達時間

該当資料なし

1-3. 通常用量での血中濃度

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

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

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

1) [Watanabe, T. et al: Cancer Sci 96: 903 \(2005\)](#)

1-4. 中毒症状を発現する血中濃度

該当資料なし

2. 薬物速度論的パラメータ

2-1. 吸収速度定数

該当しない

2-2. バイオアベイラビリティ

該当しない

2-3. 消失速度定数

該当資料なし

2-4. クリアランス

該当資料なし

2-5. 分布容積

該当資料なし

2-6. 血漿蛋白結合率

該当資料なし

3. 吸収

該当しない

4. 分布

4-1. 血液-脳関門通過性

該当資料なし

4-2. 胎児への移行性

該当資料なし

<参考>

イブリツモマブ チウキセタン（遺伝子組換え）を用いた動物での生殖・催奇形性試験は実施されていないが、ヒト IgG は胎盤関門を通過することが知られている。

4-3. 乳汁中への移行性

該当資料なし

<参考>

ヒト IgG は母乳中に移行することが知られている。

4-4. 髄液への移行性

該当資料なし

4-5. その他の組織への移行性

線量分布

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（CD20 抗原陽性）患者 10 例に、1 日目にリツキシマブ（遺伝子組換え）250mg/m² を静注後速やかに¹¹¹In イブリツモマブ チウキセタン（遺伝子組換え）129.5～185 MBq/ 個体を単回静脈内投与し、8 日目に再びリツキシマブ（遺伝子組換え）250mg/m² を静注後速やかにイットリウム（⁹⁰Y）イブリツモマブ チウキセタン（遺伝子組換え）11.1 MBq /kg 又は 14.8 MBq /kg を単回静脈内投与し、線量評価を行った。

線量評価は、米国核医学会の MIRD 委員会（Medical Internal Radiation Dose committee）が推奨する MIRD 法に従って評価した。イットリウム（⁹⁰Y）又はインジウム（¹¹¹In）イブリツモマブ チウキセタン（遺伝子組換え）投与時の吸収線量を単位投与放射エネルギーあたりで表した値は以下のとおりであった。

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

組織中放射能濃度
線量分布を参照.

腫瘍中放射能濃度
該当資料なし

<参考> マウス

インジウム (¹¹¹In) イブリツモマブ チウキセタン:

Daudi B細胞腫瘍を移植した担がんマウスにインジウム (¹¹¹In) イブリツモマブ チウキセタン 1μg を単回静脈内投与し、腫瘍中放射能濃度を測定した。腫瘍細胞中の放射能濃度は、投与4時間後には2.3%用量/gと他の組織と比較して低値であったが、経時的に上昇し、投与48時間後の腫瘍組織には、他の組織と比較して高い放射能 (7%用量/g) が認められた。以上より、CD20陽性のDaudi B細胞腫瘍へのインジウム (¹¹¹In) イブリツモマブ チウキセタンの選択的な集積が確認された。

5. 代謝

5-1. 代謝部位及び代謝経路

該当資料なし

<参考: 推定代謝経路>

インジウム (¹¹¹In) 及びイットリウム (⁹⁰Y) イブリツモマブ チウキセタンはマウス型標識抗体であるため、異種蛋白として認識され、網内系の細胞によって分解される経路が主な代謝経路と推定される。

9) 審査報告書

5-2. 代謝に関与する酵素 (CYP450 等) の分子種

該当しない

5-3. 初回通過効果の有無及びその割合

該当しない

5-4. 代謝物の活性の有無及びその比率

該当しない

5-5. 活性代謝物の速度論的パラメータ

該当しない

6. 排泄

6-1. 排泄部位

該当資料なし

6-2. 排泄率

再発又は難治性の indolent B細胞性非ホジキンリンパ腫 (CD20 抗原陽性) 患者 10 例に、1 日目にリツキシマブ (遺伝子組換え) 250mg/m² を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) 129.5 ~ 185 MBq/個体を単回静脈内投与し、8 日目に再びリツキシマブ (遺伝子組換え) 250mg/m² を静注後速やかにイットリウム (⁹⁰Y) イブリツモマブ チウキセタン (遺伝子組換え) 11.1 MBq/kg 又は 14.8 MBq/kg を単回静脈内投与した。インジウム (¹¹¹In) 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) 投与後 7 日間にわたり蓄尿し、インジウム (¹¹¹In) 放射能及びイットリウム (⁹⁰Y) 放射能を測定して尿中排泄データを得た。

平均総実効及び生物学的尿中排泄率は以下のとおりであった。

	平均総実効排泄率 (投与量に対する割合)	生物学的尿中排泄率 (投与量に対する割合)
^{111}In	8.3%	22.6%
^{90}Y	7.0%	14.2%

1) Watanabe, T. et al.: Cancer Sci., 96: 903 (2005)

6-3. 排泄速度

該当資料なし

7. 透析等による除去率

7-1. 腹膜透析

該当資料なし

7-2. 血液透析

該当資料なし

7-3. 直接血液灌流

該当資料なし

VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

ゼヴァリン[®]インジウム（¹¹¹In） 静注用セット

1. 警告内容とその理由

警告

- (1) 本品の使用においては、緊急時に十分に対応できる医療施設において、造血器悪性腫瘍の治療及び放射線治療に対して、十分な知識・経験を持つ医師のもとで、本品の使用が適切と判断される症例のみに行うこと。また、投与開始に先立ち、患者又はその家族に本品を使用する意義及び危険性を十分に説明し、同意を得てから投与を開始すること。

【解説】

「ゼヴァリン[®]による RI 標識抗体療法」は放射性同位元素を使用する治療法であり、また、好中球減少や血小板減少等の重篤な血液毒性が発現することがあるので、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適切に処方される必要があることから、造血器悪性腫瘍を効能・効果とする他の抗悪性腫瘍剤の添付文書の記載を参考に本項を設定しました。なお、本品投与にあたっては、患者又はその家族に本品を使用する意義及び危険性を十分に説明し、同意を得てから投与を開始して下さい。

- (2) 本品の使用にあたっては、添付文書を熟読すること。なお、リツキシマブ（遺伝子組換え）及びゼヴァリン[®]イットリウム（⁹⁰Y）静注用セットの添付文書についても熟読すること。

ゼヴァリン[®]イットリウム（⁹⁰Y） 静注用セット

1. 警告内容とその理由

警告

- (1) 本品の使用においては、緊急時に十分に対応できる医療施設において、造血器悪性腫瘍の治療及び放射線治療に対して、十分な知識・経験を持つ医師のもとで、本品の使用が適切と判断される症例のみに行うこと。また、治療開始に先立ち、患者又はその家族に有効性及び危険性を十分に説明し、同意を得てから投与を開始すること。

【解説】

「ゼヴァリン[®]による RI 標識抗体療法」は放射性同位元素を使用した治療法であり、また、好中球減少や血小板減少等の重篤な血液毒性が発現することがあるので、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適切に処方される必要があることから、造血器悪性腫瘍を効能・効果とする他の抗悪性腫瘍剤の添付文書の記載を参考に本項を設定しました。なお、本品投与にあたっては、患者又はその家族に本品の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して下さい。

- (2) 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）注射液の投与に先立ち、ゼヴァリン[®]インジウム（¹¹¹In）静注用セットを用いてイブリツモマブ チウキセタン（遺伝子組換え）の集積部位の確認を行い、異常な生体内分布が認められた患者には本品を用いた治療は行わないこと。〔「用法・用量に関連する使用上の注意」の項参照〕

ゼヴァリン[®]インジウム (¹¹¹In) 静注用セット

【解説】

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) 投与は、リツキシマブ (遺伝子組換え) による前投与が必要であり、また、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) 投与による治療を前提として行われるため、本項を設定しました。

ゼヴァリン[®]イットリウム (⁹⁰Y) 静注用セット

【解説】

正常な骨髄、肺、腎臓、腸管などの臓器にイットリウム (⁹⁰Y) イブリツモマブ チウキセタン (遺伝子組換え) が過剰に集積分布した場合、重篤な副作用が現れる可能性があります。したがって、インジウム (¹¹¹In) イブリツモマブ チウキセタン (遺伝子組換え) 投与後のガンマカメラによる撮像により事前に生体内分布を推定して、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) 投与の適格性を確認する必要があることから、海外の添付文書等の記載を参考に本項を設定しました (「用法・用量に関連する使用上の注意」の2項参照)。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) により不適格生体内分布が認められた患者には、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) を投与しないでください。

(3)本品の使用にあたっては、添付文書を熟読すること。なお、リツキシマブ(遺伝子組換え)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。

【解説】

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) 投与にあたっては、リツキシマブ (遺伝子組換え) による前投与、及びインジウム (¹¹¹In) イブリツモマブ チウキセタン (遺伝子組換え) による生体内分布の確認が必要であるため、本項を設定しました。

ゼヴァリン[®]インジウム (¹¹¹In) 静注用セット

2. 禁忌内容とその理由

禁忌（次の患者には投与しないこと）

- (1) 本品の成分、マウスタンパク質由来製品又はリツキシマブ（遺伝子組換え）に対する重篤な過敏症の既往歴のある患者

【解説】

本品の成分又はマウスタンパク質由来製品に対し重篤な過敏症の既往歴のある患者は、投与により重篤な過敏症を起こすおそれがあるため、海外の添付文書の記載を参考に本項を設定しました。また、「ゼヴァリン[®]による RI 標識抗体療法」では、リツキシマブ（遺伝子組換え）を前投与するため、リツキシマブ（遺伝子組換え）に対し重篤な過敏症の既往歴のある患者についても本項に設定しました。

- (2) 妊婦又は妊娠している可能性のある女性〔「妊婦，産婦，授乳婦等への投与」の項参照〕

【解説】

インジウム (¹¹¹In) 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）の生殖発生毒性試験は実施されていませんが、ヒト IgG が胎盤関門を通過すること、放射性同位元素を用いた治療法であることを鑑み、海外の添付文書等の記載を参考に本項を設定しました（「妊婦，産婦，授乳婦等への投与」の項参照）。

ゼヴァリン[®]イットリウム (⁹⁰Y) 静注用セット

2. 禁忌内容とその理由

禁忌（次の患者には投与しないこと）

- (1) 本品の成分、マウスタンパク質由来製品又はリツキシマブ（遺伝子組換え）に対する重篤な過敏症の既往歴のある患者

【解説】

本品の成分又はマウスタンパク質由来製品に対し重篤な過敏症の既往歴のある患者は、投与により重篤な過敏症を起こすおそれがあるため、海外の添付文書の記載を参考に本項を設定しました。また、「ゼヴァリン[®]による RI 標識抗体療法」では、リツキシマブ（遺伝子組換え）を前投与するため、リツキシマブ（遺伝子組換え）に対し重篤な過敏症の既往歴のある患者についても本項に設定しました。

- (2) 妊婦又は妊娠している可能性のある女性〔「妊婦，産婦，授乳婦等への投与」の項参照〕

【解説】

インジウム (¹¹¹In) 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）の生殖発生毒性試験は実施されていませんが、ヒト IgG が胎盤関門を通過すること、放射性同位元素を用いた治療法であることを鑑み、海外の添付文書等の記載を参考に本項を設定しました（「妊婦，産婦，授乳婦等への投与」の項参照）。

ゼヴァリン[®]インジウム (¹¹¹In) 静注用セット

3. 効能・効果に関連する使用上の注意とその理由

効能・効果に関連する使用上の注意

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

【解説】

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) による抗腫瘍効果は期待されないため設定しました。

ゼヴァリン[®]イットリウム (⁹⁰Y) 静注用セット

3. 効能・効果に関連する使用上の注意とその理由

効能・効果に関連する使用上の注意

1. リツキシマブ (遺伝子組換え) 又はリツキシマブ (遺伝子組換え) と化学療法剤による併用療法の治療歴がない患者群におけるイットリウム (⁹⁰Y) イブリツモマブ チウキセタン (遺伝子組換え) 注射液の有効性及び安全性は確立していない。 [[臨床成績] の項参照]

【解説】

本邦の低悪性度 B 細胞性非ホジキンリンパ腫に対する薬物療法は、リツキシマブ (遺伝子組換え) 又はリツキシマブ (遺伝子組換え) と化学療法剤の併用療法 (R-Chemo) * が広く使われています。イットリウム (⁹⁰Y) イブリツモマブ チウキセタン (遺伝子組換え) の効能・効果にリツキシマブ (遺伝子組換え) 又は R-Chemo 治療歴のある患者という限定はありませんが、このような治療歴のない再発又は難治性の低悪性度細胞性非ホジキンリンパ腫の患者における本品の臨床的な位置づけは明らかでないことから、本項を設定しました。

なお、CD20 陽性の再発又は難治性の低悪性度 B 細胞性非ホジキンリンパ腫及びマントル細胞リンパ腫患者を対象とした国内第 I 相及び第 II 相臨床試験で、有効性評価対象 50 例中、43 例にリツキシマブ (遺伝子組換え) 又はリツキシマブ (遺伝子組換え) と化学療法剤の併用療法による治療歴がありました。

* R-CHOP :

リツキシマブ+シクロホスファミド+ドキシソピシン+ビンクリスチン+プレドニゾロン

R-COPP :

リツキシマブ+シクロホスファミド+ビンクリスチン+プロカルバジン+プレドニゾロン

ゼヴァリン[®]インジウム (¹¹¹In) 静注用セット

ゼヴァリン[®]イットリウム (⁹⁰Y) 静注用セット

CHASER :

シクロホスファミド + 高用量シタラビン + エトポシド + デキサメタゾン + リツキシマブ

R-F :

リツキシマブ + フルダラビン

R-FND :

リツキシマブ + フルダラビン + ミトキサントロン + デキサメタゾン

R-EPOCH :

リツキシマブ + エトポシド + ビンクリスチン + ドキソルビシン + シクロホスファミド + プレドニゾロン

2. イブリツモマブ チウキセタン (遺伝子組換え) の集積部位の確認の結果、異常な生体内分布が認められた症例に対して本品を使用しないこと。

【解説】

正常な骨髓、肺、腎臓、腸管などの臓器にイットリウム (⁹⁰Y) イブリツモマブ チウキセタン (遺伝子組換え) が過剰に集積分布した場合、重篤な副作用が現れる可能性があります。したがって、インジウム (¹¹¹In) イブリツモマブ チウキセタン (遺伝子組換え) 投与後のガンマカメラによる撮像により事前に生体内分布を推定して、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) 投与の適格性を確認する必要があることから、海外の添付文書等の記載を参考に本項を設定しました (「用法・用量に関連する使用上の注意」の2項参照)。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) により不適格生体内分布が認められた患者には、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) を投与しないで下さい。

ゼヴァリン[®]インジウム (¹¹¹In) 静注用セット

4. 用法・用量に関連する使用上の注意とその理由

用法・用量に関連する使用上の注意

1. ゼヴァリン[®]イットリウム (⁹⁰Y) 静注用セットを用いた治療における本品の使用は、通常、以下のスケジュールで実施する。
 - (1) 1日目：リツキシマブ（遺伝子組換え）250mg/m²を点滴静注し、点滴終了後4時間以内に、インジウム (¹¹¹In) イブリツモマブ チウキセタン（遺伝子組換え）注射液として130MBqを静脈内に10分間かけて1回投与する。
 - (2) 3～4日目：インジウム (¹¹¹In) イブリツモマブ チウキセタン（遺伝子組換え）注射液投与の48～72時間後にガンマカメラによる撮像を行い、イットリウム (⁹⁰Y) イブリツモマブ チウキセタン（遺伝子組換え）注射液投与の適切性を確認する。適切性の評価が不確定な場合は、1日以上の間隔をあけて追加撮像を実施し、再度適切性の検討を実施する。
 - (3) 7～9日目：リツキシマブ（遺伝子組換え）250mg/m²を点滴静注し、点滴終了後4時間以内にイットリウム (⁹⁰Y) イブリツモマブ チウキセタン（遺伝子組換え）注射液を静脈内に10分間かけて1回投与する。

【解説】

「ゼヴァリン[®]による RI 標識抗体療法」は、本品以外にリツキシマブ（遺伝子組換え）及びゼヴァリン[®]イットリウム (⁹⁰Y) 静注用セットを使用するため、本項を設定しました。

ゼヴァリン[®]イットリウム (⁹⁰Y) 静注用セット

4. 用法・用量に関連する使用上の注意とその理由

用法・用量に関連する使用上の注意

1. 本品を用いた治療は、通常、以下のスケジュールで実施する。
 - (1) 1日目：リツキシマブ（遺伝子組換え）250mg/m²を点滴静注し、点滴終了後4時間以内に、インジウム (¹¹¹In) イブリツモマブ チウキセタン（遺伝子組換え）注射液として130MBqを静脈内に10分間かけて1回投与する。
 - (2) 3～4日目：インジウム (¹¹¹In) イブリツモマブ チウキセタン（遺伝子組換え）注射液投与の48～72時間後にガンマカメラによる撮像を行い、イットリウム (⁹⁰Y) イブリツモマブ チウキセタン（遺伝子組換え）注射液投与の適切性を確認する。適切性の評価が不確定な場合は、1日以上の間隔をあけて追加撮像を実施し、再度適切性の検討を実施する。
 - (3) 7～9日目：リツキシマブ（遺伝子組換え）250mg/m²を点滴静注し、点滴終了後4時間以内にイットリウム (⁹⁰Y) イブリツモマブ チウキセタン（遺伝子組換え）注射液を静脈内に10分間かけて1回投与する。

【解説】

「ゼヴァリン[®]による RI 標識抗体療法」は、本品以外にリツキシマブ（遺伝子組換え）及びゼヴァリン[®]インジウム (¹¹¹In) 静注用セットを使用するため、本項を設定しました。

ゼヴァリン[®]インジウム (¹¹¹In) 静注用セット

2. 標識率が95%未満のインジウム (¹¹¹In) イブリツモマブ チウキセタン (遺伝子組換え) 注射液は使用しないこと。[有効性及び安全性は確立していない。]

【解説】

海外及び国内臨床試験では、いずれも標識率95%以上であることが確認されたインジウム (¹¹¹In) イブリツモマブ チウキセタン (遺伝子組換え) 注射液を投与に用いました。標識率95%未満のインジウム (¹¹¹In) イブリツモマブ チウキセタン (遺伝子組換え) 注射液を投与した臨床経験はなく、この場合の有効性及び安全性は確立していないことから本項を設定しました。

3. インジウム (¹¹¹In) イブリツモマブ チウキセタン (遺伝子組換え) 注射液の投与に際しては、以下の事項に留意すること。
- (1) インジウム (¹¹¹In) イブリツモマブ チウキセタン (遺伝子組換え) 注射液の投与量は、適切に校正された放射線測定器にて、投与の直前に確認すること。
 - (2) インジウム (¹¹¹In) イブリツモマブ チウキセタン (遺伝子組換え) 注射液の投与は0.22ミクロン径の静注フィルター (蛋白低吸着性) を介して10分間かけて静注すること。急速静注はしないこと。その後、10mL以上の生理食塩液を同じ注射筒及び静注ラインを通じて静注すること。

ゼヴァリン[®]イットリウム (⁹⁰Y) 静注用セット

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) 注射液投与48～72時間後の撮像にて、以下のいずれかの所見が認められた場合は、異常な生体内分布とみなす。異常な生体内分布が明らかになった場合にはイットリウム (⁹⁰Y) イブリツモマブ チウキセタン (遺伝子組換え) 注射液を投与しないこと。
- (1) 顕著な骨髄へのびまん性の取り込みが認められる (長管骨及び肋骨の明瞭な描出を特徴とする骨シンチグラムにおけるスーパースキャンに類似した画像)。
 - (2) 網内系への取り込みを示す肝臓及び脾臓及び骨髄への強い局在化が認められる。
 - (3) 以下のような、腫瘍の浸潤がみられない正常臓器への取り込みの増強が認められる。
 - ① 肝臓よりも強い正常肺へのびまん性の取り込み
 - ② 後面像で、肝臓よりも強い腎臓への取り込み
 - ③ 肝臓よりも強い正常腸管への取り込み (経時的変化がみられないもの)

【解説】

正常な骨髄、肺、腎臓、腸管などの臓器にイットリウム (⁹⁰Y) イブリツモマブ チウキセタン (遺伝子組換え) が過剰に集積分布した場合、重篤な副作用が現れる可能性があります。したがって、インジウム (¹¹¹In) イブリツモマブ チウキセタン (遺伝子組換え) 投与後のガンマカメラによる撮像により事前に生体内分布を

ゼヴァリン[®]インジウム (¹¹¹In) 静注用セット

【解説】

- (1) 適切な用量のインジウム (¹¹¹In) イブリツモマブ チウキセタン (遺伝子組換え) を投与するため、海外の添付文書等の記載を参考に本項を設定しました。
- (2) 標識調製過程における夾雑物等の混入に対する対応としてフィルターを介する投与が、また静注ラインへの投与液の残存に対する対応として生理食塩液の追加静注がそれぞれ必要であることから、海外添付文書等の記載を参考に本項を設定しました。

4. インジウム (¹¹¹In) イブリツモマブ チウキセタン (遺伝子組換え) 注射液投与 48～72時間後の撮像にて、以下のいずれかの所見が認められた場合は、異常な生体内分布とみなす。異常な生体内分布が明らかになった場合にはイットリウム (⁹⁰Y) イブリツモマブ チウキセタン (遺伝子組換え) 注射液を投与しないこと。

- (1) 顕著な骨髄へのびまん性の取り込みが認められる (長管骨及び肋骨の明瞭な描出を特徴とする骨シンチグラムにおけるスーパースキャンに類似した画像)。
- (2) 網内系への取り込みを示す肝臓及び脾臓及び骨髄への強い局在化が認められる。
- (3) 以下のような、腫瘍の浸潤がみられない正常臓器への取り込みの増強が認められる。

ゼヴァリン[®]イットリウム (⁹⁰Y) 静注用セット

推定して、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) 投与の適格性を確認する必要があることから、海外の添付文書等の記載を参考に本項を設定しました。インジウム (¹¹¹In) イブリツモマブ チウキセタン (遺伝子組換え) により不適格生体内分布が認められた患者には、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) を投与しないで下さい。

3. 投与前血小板数が $100,000/\text{mm}^3$ 以上 $150,000/\text{mm}^3$ 未満の患者には、イットリウム (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 $11.1\text{MBq}/\text{kg}$ に減量すること。

【解説】

投与前血小板数 $100,000/\text{mm}^3$ 以上の B 細胞性非ホジキンリンパ腫 (B-NHL) 患者を対象として実施された米国第 I / II 相オープン試験結果から、イットリウム (⁹⁰Y) イブリツモマブ チウキセタン (遺伝子組換え) の推奨用量は $14.8\text{MBq}/\text{kg}$ と推定されました。しかしながら、投与前血小板数 $100,000/\text{mm}^3$ 以上 $150,000/\text{mm}^3$ 未満の軽度血小板減少例では、骨髄予備能が低下していると予想されたことから用量は $11.1\text{MBq}/\text{kg}$ に減量することが妥当と考えられました。これらの結果から、以降の米国臨床試験では、軽度血小板減少例に $11.1\text{MBq}/\text{kg}$ 、投与前血小板数 $150,000/\text{mm}^3$ 以上の患者には $14.8\text{MBq}/\text{kg}$ が投与され、それぞれ十分な有効性及び安全性が確認されたので、これらの用量がイットリウム (⁹⁰Y) イブリツモマブ

ゼヴァリン[®]インジウム (¹¹¹In) 静注用セット

- ① 肝臓よりも強い正常肺へのびまん性の取り込み
- ② 後面像で、肝臓よりも強い腎臓への取り込み
- ③ 肝臓よりも強い正常腸管への取り込み（経時的变化がみられないもの）

【解説】

正常な骨髄、肺、腎臓、腸管などの臓器にイットリウム (⁹⁰Y) イブリツモマブ チウキセタン（遺伝子組換え）が過剰に集積分布した場合、重篤な副作用が現れる可能性があります。したがって、インジウム (¹¹¹In) イブリツモマブ チウキセタン（遺伝子組換え）投与後のガンマカメラによる撮像により事前に生体内分布を推定して、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）投与の適格性を確認する必要があることから、海外の添付文書等の記載を参考に本項を設定しました。インジウム (¹¹¹In) イブリツモマブ チウキセタン（遺伝子組換え）により不適格生体内分布が認められた患者には、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）を投与しないで下さい。

ゼヴァリン[®]イットリウム (⁹⁰Y) 静注用セット

チウキセタン（遺伝子組換え）の海外承認用量となりました。

国内臨床試験は、先行する米国臨床試験結果をもとに計画されました。国内第Ⅰ相試験及び国内第Ⅱ相試験成績の結果から、本邦においてもイットリウム (⁹⁰Y) イブリツモマブ チウキセタン（遺伝子組換え）の通常用量は14.8MBq/kgとし、骨髄予備能の低下が予想される軽度血小板減少例では11.1MBq/kgに減量することが妥当と判断されました。

4. 投与前血小板数が100,000/mm³未満の患者におけるイットリウム (⁹⁰Y) イブリツモマブ チウキセタン（遺伝子組換え）注射液の有効性及び安全性は確立していない。[使用経験がない.]

【解説】

投与前血小板数が100,000/mm³未満の患者を対象としたイットリウム (⁹⁰Y) イブリツモマブ チウキセタン（遺伝子組換え）の臨床試験は実施されておらず、使用経験がないため本項を設定しました。

5. 標識率が95%未満のイットリウム (⁹⁰Y) イブリツモマブ チウキセタン（遺伝子組換え）注射液は使用しないこと。[有効性及び安全性は確立していない.]

ゼヴァリン[®]インジウム (¹¹¹In) 静注用セット

ゼヴァリン[®]イットリウム (⁹⁰Y) 静注用セット

【解説】

海外及び国内臨床試験では、いずれも標識率95%以上であることが確認されたイットリウム (⁹⁰Y) イブリツモマブ チウキセタン (遺伝子組換え) 注射液を投与に用いました。標識率95%未満のイットリウム (⁹⁰Y) イブリツモマブ チウキセタン (遺伝子組換え) 注射液を投与した臨床経験はなく、この場合の有効性及び安全性は確立していないため本項を設定しました。

6. 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) 注射液の投与に際しては、以下の事項に留意すること。

- (1) 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、適切に校正された放射線測定器にて、投与の直前に確認すること。
- (2) イットリウム (⁹⁰Y) イブリツモマブ チウキセタン (遺伝子組換え) 注射液の投与は0.22ミクロン径の静注フィルター (蛋白低吸着性) を介して10分間かけて静注すること。急速静注はしないこと。その後、10mL以上の生理食塩液を同じ注射筒及び静注ラインを通じて静注すること。

【解説】

- (1) 適切な用量のイットリウム (⁹⁰Y) イブリツモマブ チウキセタン (遺伝子組換え) を投与するため、海外の添付文書等の記載を参考に本項を設定しました。

ゼヴァリン[®]インジウム (¹¹¹In) 静注用セット

ゼヴァリン[®]イットリウム (⁹⁰Y) 静注用セット

- (2) 標識調製過程における夾雑物等の混入に対する対応としてフィルターを介する投与が、また静注ラインへの投与液の残存に対する対応として生理食塩液の追加静注がそれぞれ必要であることから、海外の添付文書等の記載を参考に本項を設定しました。

7. 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) 注射液の再投与の有効性及び安全性は確認されていない。(「重要な基本的注意」の項参照)

【解説】

イットリウム (⁹⁰Y) イブリツモマブ チウキセタン (遺伝子組換え) を再投与した場合の有効性と安全性を判断する十分な情報が得られていないため、本項を設定しました。

リツキシマブ (遺伝子組換え)、インジウム (¹¹¹In) 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) の投与スケジュールの概要を以下に図示します。

ゼヴァリン[®]インジウム (¹¹¹In) 静注用セット

ゼヴァリン[®]イットリウム (⁹⁰Y) 静注用セット

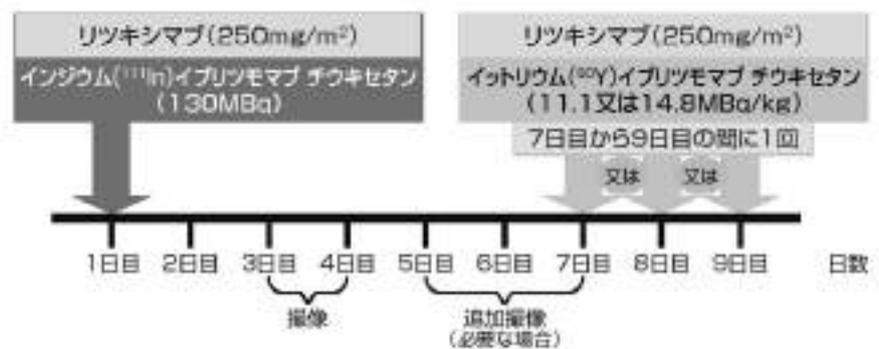


図 ゼヴァリン[®]による放射標識抗体療法のスケジュール概略

ゼヴァリン[®]インジウム (¹¹¹In) ゼヴァリン[®]イットリウム (⁹⁰Y) 共通

5. 慎重投与内容とその理由

慎重投与（次の患者には慎重に投与すること）

- (1) 骨髄のリンパ腫浸潤率が25%以上の患者〔血液毒性が強くあらわれるおそれがある.〕

【解説】

リンパ腫の骨髄浸潤が顕著な患者では、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）が骨髄に分布し、その放射線により、近傍の骨髄細胞が破壊されて重篤な血液毒性が発現するおそれがあるため、海外の添付文書の記載を参考に本項を設定しました。

- (2) 骨髄機能低下のある患者〔血液毒性が強くあらわれるおそれがある。なお、好中球数 1,200/mm³ 未満又は血小板数 100,000/mm³ 未満の患者における投与経験はない。「臨床成績」の項参照〕

【解説】

骨髄機能が低下している患者では、「ゼヴァリン[®]による RI 標識抗体療法」後に血液毒性が強くあらわれるおそれがあるために本項を設定しました。

- (3) 感染症（敗血症、肺炎、ウイルス感染等）を合併している患者〔免疫抑制作用により病態を悪化させるおそれがある.〕

【解説】

投与前に感染症を合併している患者では、「ゼヴァリン[®]による RI 標識抗体療法」後に血液毒性により、免疫機能が低下し感染症が悪化するおそれがあるため、本項を設定しました。

- (4) 骨髄移植や末梢血幹細胞移植などの造血幹細胞移植治療を受けた患者、骨髄の25%以上に外部放射線照射を受けた患者〔骨髄機能をより強く抑制するおそれがある.〕

【解説】

投与前に骨髄機能が低下している患者では、「ゼヴァリン[®]による RI 標識抗体療法」後に血液毒性が強くあらわれるおそれがあるため、海外の添付文書等の記載を参考に本項を設定しました。

- (5) 抗凝固剤又は抗血栓剤を投与している患者、出血又は出血傾向のある患者〔出血又は出血の増悪があらわれるおそれがある.〕

【解説】

投与前に出血もしくは出血傾向のある患者では、「ゼヴァリン[®]による RI 標識抗体療法」後に血小板減少により、出血を起こしたり出血が増悪する可能性があるため、海外の添付文書等の記載を参考に本項を設定しました。

ゼヴァリン[®]インジウム (¹¹¹In) ゼヴァリン[®]イットリウム (⁹⁰Y) 共通

- (6) マウスタンパク質由来製品の投与歴のある患者 [ヒト抗マウス抗体による過敏反応がおこるおそれがある.]

【解説】

インジウム (¹¹¹In) 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) は、マウス由来の異種たん白質を含む製剤を使用しており、マウスたん白質由来製品の投与歴のある患者では過敏症を発現するおそれがあるため、海外の添付文書等の記載を参考に本項を設定しました。

- (7) 薬物過敏症の既往歴のある患者

- (8) アレルギー素因のある患者

【解説】

インジウム (¹¹¹In) 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) は、たん白質の抗体を含む製剤であるため、海外の添付文書及び他の抗体製剤の添付文書の記載を参考に本項を設定しました。

ゼヴァリン[®]インジウム (¹¹¹In) 静注用セット

6. 重要な基本的注意とその理由 及び処置方法

重要な基本的注意

- (1) 本品投与後に、汎血球減少症、白血球減少症、血小板減少症、好中球減少症、貧血があらわれることがあるので、頻回に血液検査を行うなど患者の状態を十分に観察すること。（「重大な副作用」の項参照）

【解説】

「ゼヴァリン[®]による RI 標識抗体療法」後に、汎血球減少症、白血球減少症、血小板減少症、好中球減少症、貧血などの重篤な血液毒性が起り、感染症又は出血傾向などの副作用が発現又は増悪したとの報告があるので、海外の添付文書等の記載を参考に「重大な副作用」並びに本項を設定しました。

「重大な副作用」の「骨髄抑制」の項をご参照ください

- (2) 妊娠する可能性のある女性患者及びパートナーが妊娠する可能性のある男性患者に投与する場合には、投与後 12 ヶ月間は避妊させること。[イットリウム (⁹⁰Y) イブリツモマブ チウキセタン（遺伝子組換え）注射液を投与後、精巣で有意に高い放射線量が検出されている。]

【解説】

放射線曝露による生殖細胞障害の可能性があるので、薬物滞留期間を考慮し、海外の添付文書等の記載を参考に本項を設定しました。また、イットリウム (⁹⁰Y) イブリツモマブ チウキセタン（遺伝子組換え）注射液を投与後、精巣で高い放射線量が検出されていることから、本項設定根拠の説明として記載しました。「Ⅶ. 薬物動態に関する項目 4.5 その他の組織への移行性」の項を参照してください。

ゼヴァリン[®]イットリウム (⁹⁰Y) 静注用セット

6. 重要な基本的注意とその理由 及び処置方法

重要な基本的注意

- (1) 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）注射液による集積部位の確認において、イットリウム (⁹⁰Y) イブリツモマブ チウキセタン（遺伝子組換え）注射液の投与が適切と判断された場合であっても、重篤な副作用が発現するおそれがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合は適切な処置を行うこと。

【解説】

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）にてシンチグラム評価に問題がなかった場合であっても、イットリウム (⁹⁰Y) イブリツモマブ チウキセタン（遺伝子組換え）の投与により、血液毒性を含め重篤な有害事象が起こるおそれがあるため、本項を設定しました。

- (2) 本品投与後に、汎血球減少症、白血球減少症、血小板減少症、好中球減少症、貧血があらわれることがあるので、頻回に血液検査を行うなど患者の状態を十分に観察すること。（「重大な副作用」の項参照）

【解説】

「ゼヴァリン[®]による RI 標識抗体療法」後に、汎血球減少症、白血球減少症、血小板減少症、好中球減少症、貧血などの重篤な血液毒性が起り、感染症又は出血

ゼヴァリン[®]インジウム (¹¹¹In) 静注用セット

ゼヴァリン[®]イットリウム (⁹⁰Y) 静注用セット

傾向などの副作用が発現又は増悪したとの報告があるので、海外の添付文書等の記載を参考に「重大な副作用」並びに本項を設定しました。

「重大な副作用」の「骨髄抑制」の項をご参照ください

- (3) 妊娠する可能性のある女性患者及びパートナーが妊娠する可能性のある男性患者に投与する場合には、投与後12ヶ月間は避妊させること。[本品投与後、精巣で有意に高い放射線量が検出されている.]

【解説】

放射線曝露による生殖細胞障害の可能性があるので、薬物滞留期間を考慮し、海外の添付文書等の記載を参考に本項を設定しました。また、イットリウム (⁹⁰Y) イブリツモマブ チウキセタン (遺伝子組換え) 注射液を投与後、精巣で高い放射線量が検出されていることから、本項設定根拠の説明として記載しました。「Ⅶ. 薬物動態に関する項目 4.5 その他の組織への移行性」の項を参照してください。

- (4) 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) 注射液の再投与の有効性及び安全性は確認されていないので、患者の前治療の内容を十分に確認し、投与経験を有する患者に対して再投与しないこと。

【解説】

イットリウム (⁹⁰Y) イブリツモマブ チウキセタン (遺伝子組換え) を再投与した場合の有効性と安全性を判断する十分な情報が得られていないため、本項を設定しました。

ゼヴァリン[®]インジウム (¹¹¹In) ゼヴァリン[®]イットリウム (⁹⁰Y) 共通

7. 相互作用

7-1. 併用禁忌とその理由

該当しない

7-2. 併用注意とその理由

併用注意 (併用に注意すること)

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
生ワクチン又は弱毒生ワクチン	接種した生ワクチンの原病に基づく症状が発現した場合には適切な処置を行う。	Bリンパ球傷害作用により発病するおそれがある。
不活化ワクチン	ワクチンの効果を減弱させるおそれがある。	Bリンパ球傷害作用によりワクチンに対する免疫が得られないおそれがある。
免疫抑制剤	発熱などの感染症 (細菌及びウイルスなど) に基づく症状が発現した場合は適切な処置を行う。	過度の免疫抑制作用による感染症誘発のおそれがある。

【解説】

「ゼヴァリン[®]による RI 標識抗体療法」はリンパ球の一種である B 細胞表面上の CD20 抗原に対する抗体を利用した療法であり、B リンパ球傷害作用により接種した生ワクチン又は弱毒生ワクチンの原病を発症するおそれがあることから、海外の添付文書及びリツキシマブ (遺伝子組換え) の添付文書の記載を参考に設定しました。また、抗体を産生する B リンパ球がゼヴァリン[®]による治療で減少しており、ワクチンの効果が減弱するおそれのあることから「不活化ワクチン」の項を設定しました。

8. 副作用

8-1. 副作用の概要

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

【解説】

国内第 I 相及び第 II 相試験成績に基づき本項を記載しました。集計には MedDRA/J (Ver.8.1) を用い、発現頻度が 10% 以上の副作用について本項に記載しました。承認時の副作用一覧 (10% 以上を表示)

症例数	55 例
副作用発現症例数	53 例
副作用発現症例率	96.4%

ゼヴァリン[®]インジウム (111In) ゼヴァリン[®]イットリウム (90Y) 共通

副作用	発現例数	発現症例率 (%)
臨床検査	52	94.5
リンパ球数減少	47	85.5
好中球数減少	47	85.5
血小板数減少	47	85.5
白血球数減少	47	85.5
ヘモグロビン減少	38	69.1
ヘマトクリット減少	37	67.3
赤血球数減少	35	63.6
血中乳酸脱水素酵素 (LDH) 増加	15	27.3
血中ビリルビン増加	12	21.8
アラニン・アミノトランスフェラーゼ (ALT) 増加	8	14.5
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ (AST) 増加	7	12.7
尿中血陽性	7	12.7
胃腸障害	30	54.5
便秘	10	18.2
口内炎	10	18.2
悪心	9	16.4
下痢	7	12.7
胃不快感	6	10.9
全身障害及び投与局所様態	25	45.5
倦怠感	13	23.6
発熱	10	18.2
皮膚及び皮下組織障害	21	38.2
皮下出血	6	10.9
神経系障害	16	29.1
頭痛	11	20.0
感染症及び寄生虫症	15	27.3
鼻咽頭炎	6	10.9
代謝及び栄養障害	15	27.3
食欲不振	7	12.7

8-1-1. 重大な副作用
と初期症状

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

【解説】

「ゼヴァリン[®]による RI 標識抗体療法」の実施により, 汎血球減少症 (1.8%), 白血球減少症 (85.5%), 血小板減少症 (85.5%), 好中球減少症 (85.5%), リンパ球減少症 (85.5%), 赤血球減少症 (63.6%), 貧血 (1.8%) が遅延性に発現又は増悪したとの報告があります. 「臨床成績」の項に国内臨床試験の有効性評価対象 50 例に対する血液毒性の発現例数 (頻度) が示されています. グレード 3 以上の血液毒性が白血球で 76%, 好中球で 74%, 血小板で 64%, ヘモグロビンで 24% に認められ, グレード 4 の血液毒性が白血球で 30%, 好中球で 40%, 血小板で 4%, ヘモグロビンで 4% に認められています. さらに感染症又は出血傾向などの副作用が発現又は増悪したとの報告があるので, 海外の添付文書等の記載を参考に「重要な基本的注意」並びに本項を設定しました.

ゼヴァリン[®]インジウム (¹¹¹In) ゼヴァリン[®]イットリウム (⁹⁰Y) 共通

(2) 重篤な皮膚障害 (頻度不明) : 紅皮症 (剥脱性皮膚炎), 皮膚粘膜眼症候群 (Stevens-Johnson 症候群), 天疱瘡様症状, 中毒性表皮壊死融解症 (Toxic Epidermal Necrolysis : TEN) などの重篤な皮膚粘膜反応が発現することがあるので, 紅斑, 水疱, 痒疹, 粘膜疹などがあらわれた場合には投与を中止し, 適切な処置を行うこと.

【解説】

国内臨床試験において重篤な皮膚障害は発現していませんが, 海外において, 皮膚粘膜眼症候群 (Stevens-Johnson 症候群), 中毒性表皮壊死融解症 (Toxic Epidermal Necrolysis : TEN), 天疱瘡様症状 (水疱性皮膚炎) 及び紅皮症 (剥脱性皮膚炎) の症例が報告されていることから, 海外の添付文書等の記載を参考に本項を設定しました.

(3) 感染症 (頻度不明) : 敗血症, 肺炎等の重篤な感染症があらわれることがあるので, 観察を十分に行い, 異常が認められた場合には適切な処置を行うこと.

【解説】

国内において敗血症, 肺炎, 蜂巣炎等の重篤な感染症例が集積されていることから, 本項を設定しました.

8-1-2. その他の副作用

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

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

ゼヴァリン[®]インジウム (¹¹¹In) ゼヴァリン[®]イットリウム (⁹⁰Y) 共通

【解説】

「ゼヴァリン[®]による RI 標識抗体療法」の国内第 I 相及び第 II 相試験における副作用発現例、臨床検査値異常例及び海外の添付文書等の記載に基づき、本項を設定しました。

8-2. 項目別副作用発現頻度 及び臨床検査値異常一 覧

表 国内第 I 相及び第 II 相試験における全副作用 (N = 55, 承認時)

事象 [器官別大分類 / 基本語]	総計 (N = 55)						
	グレード						全グレード
	0	1	2	3	4	3 + 4	
	n						n (%)
副作用発現例数	0	2	4	27	20	47 (85.5%)	53 (96.4%)
臨床検査	0	2	3	27	20	47 (85.5%)	52 (94.5%)
リンパ球数減少	0	0	4	43	0	43 (78.2%)	47 (85.5%)
好中球数減少	0	3	6	18	20	38 (69.1%)	47 (85.5%)
血小板数減少	0	6	9	30	2	32 (58.2%)	47 (85.5%)
白血球数減少	0	2	7	23	15	38 (69.1%)	47 (85.5%)
ヘモグロビン減少	0	16	10	10	2	12 (21.8%)	38 (69.1%)
ヘマトクリット減少	0	26	5	6	0	6 (10.9%)	37 (67.3%)
赤血球数減少	0	24	5	6	0	6 (10.9%)	35 (63.6%)
血中乳酸脱水素酵素 (LDH) 増加	0	15	0	0	0	0 (0.0%)	15 (27.3%)
血中ビリルビン増加	0	6	5	1	0	1 (1.8%)	12 (21.8%)
アラニン・アミノトランスフェラーゼ (ALT) 増加	0	6	2	0	0	0 (0.0%)	8 (14.5%)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ (AST) 増加	0	6	1	0	0	0 (0.0%)	7 (12.7%)
尿中血陽性	0	7	0	0	0	0 (0.0%)	7 (12.7%)
総蛋白減少	0	4	1	0	0	0 (0.0%)	5 (9.1%)
血中アルカリフォスファターゼ増加	0	3	1	0	0	0 (0.0%)	4 (7.3%)
血中クレアチニン増加	0	2	1	0	0	0 (0.0%)	3 (5.5%)
血中アルブミン減少	0	1	1	0	0	0 (0.0%)	2 (3.6%)
血中クレアチンホスホキナーゼ増加	0	1	0	0	0	0 (0.0%)	1 (1.8%)
血中免疫グロブリン M 減少	0	1	0	0	0	0 (0.0%)	1 (1.8%)
血中リン減少	0	0	1	0	0	0 (0.0%)	1 (1.8%)
血中カリウム増加	0	1	0	0	0	0 (0.0%)	1 (1.8%)
血圧低下	0	1	0	0	0	0 (0.0%)	1 (1.8%)
血中尿素増加	0	1	0	0	0	0 (0.0%)	1 (1.8%)
血中尿酸増加	0	1	0	0	0	0 (0.0%)	1 (1.8%)
体温低下	0	1	0	0	0	0 (0.0%)	1 (1.8%)
尿中ブドウ糖陽性	0	1	0	0	0	0 (0.0%)	1 (1.8%)
体重減少	0	0	1	0	0	0 (0.0%)	1 (1.8%)

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

ゼヴァリン[®]インジウム (111In) ゼヴァリン[®]イットリウム (90Y) 共通

表 国内第 I 相及び第 II 相試験における全副作用 (N = 55, 承認時)

事象 [器官別大分類 / 基本語]	総計 (N = 55)						
	グレード					全グレード	
	0	1	2	3	4		3 + 4
	n					n (%)	n (%)
胃腸障害	0	13	16	1	0	1 (1.8%)	30 (54.5%)
便秘	0	3	7	0	0	0 (0.0%)	10 (18.2%)
口内炎	0	4	6	0	0	0 (0.0%)	10 (18.2%)
悪心	0	7	2	0	0	0 (0.0%)	9 (16.4%)
下痢	0	5	1	1	0	1 (1.8%)	7 (12.7%)
胃不快感	0	6	0	0	0	0 (0.0%)	6 (10.9%)
嘔吐	0	3	1	0	0	0 (0.0%)	4 (7.3%)
上腹部痛	0	1	2	0	0	0 (0.0%)	3 (5.5%)
消化不良	0	3	0	0	0	0 (0.0%)	3 (5.5%)
腹痛	0	2	0	0	0	0 (0.0%)	2 (3.6%)
肛門周囲痛	0	2	0	0	0	0 (0.0%)	2 (3.6%)
鼓腸	0	1	0	0	0	0 (0.0%)	1 (1.8%)
胃炎	0	0	1	0	0	0 (0.0%)	1 (1.8%)
萎縮性胃炎	0	0	1	0	0	0 (0.0%)	1 (1.8%)
歯肉痛	0	1	0	0	0	0 (0.0%)	1 (1.8%)
歯肉炎	0	0	1	0	0	0 (0.0%)	1 (1.8%)
痔出血	0	0	1	0	0	0 (0.0%)	1 (1.8%)
痔核	0	1	0	0	0	0 (0.0%)	1 (1.8%)
逆流性食道炎	0	0	1	0	0	0 (0.0%)	1 (1.8%)
全身障害及び投与局所様態	1	17	7	0	0	0 (0.0%)	25 (45.5%)
倦怠感	0	11	2	0	0	0 (0.0%)	13 (23.6%)
発熱	3	3	4	0	0	0 (0.0%)	10 (18.2%)
疲労	0	4	0	0	0	0 (0.0%)	4 (7.3%)
熱感	0	2	0	0	0	0 (0.0%)	2 (3.6%)
胸部不快感	0	1	0	0	0	0 (0.0%)	1 (1.8%)
胸痛	0	1	0	0	0	0 (0.0%)	1 (1.8%)
悪寒	0	1	0	0	0	0 (0.0%)	1 (1.8%)
不快感	0	1	0	0	0	0 (0.0%)	1 (1.8%)
注入に関連した反応	0	1	0	0	0	0 (0.0%)	1 (1.8%)
疼痛	0	0	1	0	0	0 (0.0%)	1 (1.8%)
口渇	0	1	0	0	0	0 (0.0%)	1 (1.8%)

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

ゼヴァリン[®]インジウム (111In) ゼヴァリン[®]イットリウム (90Y) 共通

表 国内第 I 相及び第 II 相試験における全副作用 (N = 55, 承認時)

事象 [器官別大分類 / 基本語]	総計 (N = 55)						
	グレード					全グレード	
	0	1	2	3	4		3 + 4
	n					n (%)	n (%)
皮膚及び皮下組織障害	0	16	5	0	0	0 (0.0%)	21 (38.2%)
皮下出血	0	6	0	0	0	0 (0.0%)	6 (10.9%)
点状出血	0	4	0	0	0	0 (0.0%)	4 (7.3%)
紫斑	0	1	1	0	0	0 (0.0%)	2 (3.6%)
発疹	0	2	0	0	0	0 (0.0%)	2 (3.6%)
蕁麻疹	0	1	1	0	0	0 (0.0%)	2 (3.6%)
冷汗	0	1	0	0	0	0 (0.0%)	1 (1.8%)
皮膚炎	0	0	1	0	0	0 (0.0%)	1 (1.8%)
アレルギー性皮膚炎	0	0	1	0	0	0 (0.0%)	1 (1.8%)
接触性皮膚炎	0	0	1	0	0	0 (0.0%)	1 (1.8%)
皮膚乾燥	0	1	0	0	0	0 (0.0%)	1 (1.8%)
多汗症	0	1	0	0	0	0 (0.0%)	1 (1.8%)
色素沈着障害	0	1	0	0	0	0 (0.0%)	1 (1.8%)
皮膚剝脱	0	1	0	0	0	0 (0.0%)	1 (1.8%)
皮膚病変	0	1	0	0	0	0 (0.0%)	1 (1.8%)
呼吸器, 胸郭及び縦隔障害	0	16	3	1	0	1 (1.8%)	20 (36.4%)
咳嗽	0	5	0	0	0	0 (0.0%)	5 (9.1%)
上気道の炎症	0	3	1	1	0	1 (1.8%)	5 (9.1%)
呼吸困難	0	3	1	0	0	0 (0.0%)	4 (7.3%)
鼻出血	0	4	0	0	0	0 (0.0%)	4 (7.3%)
咽喉頭疼痛	0	4	0	0	0	0 (0.0%)	4 (7.3%)
咽頭不快感	0	3	1	0	0	0 (0.0%)	4 (7.3%)
アレルギー性鼻炎	0	2	0	0	0	0 (0.0%)	2 (3.6%)
鼻閉	0	1	0	0	0	0 (0.0%)	1 (1.8%)
神経系障害	0	16	0	0	0	0 (0.0%)	16 (29.1%)
頭痛	0	11	0	0	0	0 (0.0%)	11 (20.0%)
浮動性めまい	0	4	0	0	0	0 (0.0%)	4 (7.3%)
味覚異常	0	1	0	0	0	0 (0.0%)	1 (1.8%)
感覚減退	0	1	0	0	0	0 (0.0%)	1 (1.8%)

グレード分類は NCI - CTC (National Cancer Institute-Common Toxicity Criteria, Version 20) による

ゼヴァリン[®]インジウム (111In) ゼヴァリン[®]イットリウム (90Y) 共通

表 国内第 I 相及び第 II 相試験における全副作用 (N = 55, 承認時)

事象 [器官別大分類 / 基本語]	総計 (N = 55)						全グレード n (%)
	グレード						
	0	1	2	3	4	3 + 4	
	n					n (%)	
感染症及び寄生虫症	0	4	5	5	1	6 (10.8%)	15 (27.3%)
鼻咽頭炎	0	4	2	0	0	0 (0.0%)	6 (10.9%)
膀胱炎	0	0	0	3	0	3 (5.5%)	3 (5.5%)
毛包炎	0	1	1	0	0	0 (0.0%)	2 (3.6%)
単純ヘルペス	0	1	1	0	0	0 (0.0%)	2 (3.6%)
帯状疱疹	0	0	2	0	0	0 (0.0%)	2 (3.6%)
咽頭炎	0	1	1	0	0	0 (0.0%)	2 (3.6%)
慢性気管支炎	0	1	0	0	0	0 (0.0%)	1 (1.8%)
感染	0	0	0	1	0	1 (1.8%)	1 (1.8%)
肺炎	0	0	0	1	0	1 (1.8%)	1 (1.8%)
敗血症性ショック	0	0	0	0	1	1 (1.8%)	1 (1.8%)
足部白癬	0	0	1	0	0	0 (0.0%)	1 (1.8%)
代謝及び栄養障害	0	14	0	1	0	1 (1.8%)	15 (27.3%)
食欲不振	0	7	0	0	0	0 (0.0%)	7 (12.7%)
低アルブミン血症	0	5	0	0	0	0 (0.0%)	5 (9.1%)
高カルシウム血症	0	2	0	0	0	0 (0.0%)	2 (3.6%)
脱水	0	0	1	0	0	0 (0.0%)	1 (1.8%)
高血糖	0	1	0	0	0	0 (0.0%)	1 (1.8%)
高カリウム血症	0	1	0	0	0	0 (0.0%)	1 (1.8%)
高リン酸塩血症	0	1	0	0	0	0 (0.0%)	1 (1.8%)
低ナトリウム血症	0	0	0	1	0	1 (1.8%)	1 (1.8%)
低蛋白血症	0	1	0	0	0	0 (0.0%)	1 (1.8%)
血管障害	0	6	0	0	0	0 (0.0%)	6 (10.9%)
潮紅	0	2	0	0	0	0 (0.0%)	2 (3.6%)
ほてり	0	2	0	0	0	0 (0.0%)	2 (3.6%)
高血圧	0	2	0	0	0	0 (0.0%)	2 (3.6%)
血液及びリンパ系障害	0	0	0	3	1	4 (7.3%)	4 (7.3%)
発熱性好中球減少症	0	0	0	2	1	3 (5.5%)	3 (5.5%)
貧血	0	1	0	0	0	0 (0.0%)	1 (1.8%)
汎血球減少症	0	0	0	1	0	1 (1.8%)	1 (1.8%)

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

ゼヴァリン[®]インジウム (¹¹¹In) ゼヴァリン[®]イットリウム (⁹⁰Y) 共通

表 国内第 I 相及び第 II 相試験における全副作用 (N = 55, 承認時)

事象 [器官別大分類 / 基本語]	総計 (N = 55)						
	グレード					全グレード	
	0	1	2	3	4		3 + 4
	n					n (%)	n (%)
眼障害	0	0	3	0	0	0 (0.0%)	3 (5.5%)
アレルギー性結膜炎	0	0	1	0	0	0 (0.0%)	1 (1.8%)
上強膜炎	0	0	1	0	0	0 (0.0%)	1 (1.8%)
眼の障害	0	0	1	0	0	0 (0.0%)	1 (1.8%)
精神障害	0	3	0	0	0	0 (0.0%)	3 (5.5%)
不眠症	0	3	0	0	0	0 (0.0%)	3 (5.5%)
腎及び尿路障害	0	3	0	0	0	0 (0.0%)	3 (5.5%)
血尿	0	3	0	0	0	0 (0.0%)	3 (5.5%)
心臓障害	0	2	0	0	0	0 (0.0%)	2 (3.6%)
動悸	0	1	0	0	0	0 (0.0%)	1 (1.8%)
心室性期外収縮	0	1	0	0	0	0 (0.0%)	1 (1.8%)
筋骨格系及び結合組織障害	0	2	0	0	0	0 (0.0%)	2 (3.6%)
関節痛	0	1	0	0	0	0 (0.0%)	1 (1.8%)
筋痛	0	1	0	0	0	0 (0.0%)	1 (1.8%)
耳及び迷路障害	0	0	1	0	0	0 (0.0%)	1 (1.8%)
感音性難聴	0	0	1	0	0	0 (0.0%)	1 (1.8%)
肝胆道系障害	0	1	0	0	0	0 (0.0%)	1 (1.8%)
高ビリルビン血症	0	1	0	0	0	0 (0.0%)	1 (1.8%)

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

8-3. 基礎疾患, 合併症, 重症度及び手術の有無等背景別の副作用発現頻度

国内第 I 相及び第 II 相試験の安全性解析対象集団 55 例において, 以下に示す背景因子において, 部分集団別の発現率が異なる傾向を示す有害事象を認めた.

• 性別

性別ごとの便秘及び頭痛の副作用発現率は, 男性 (23 例) ではそれぞれ 0.0% 及び 8.7%, 女性 (32 例) では 31.3% 及び 28.1% と, 女性において高い傾向が見られた. 便秘はいずれも緩下剤で治療可能な程度 (グレード 2 以下) であり, 頭痛についてもいずれも軽度 (グレード 1) であった.

• 臨床病期

臨床病期ごとの頭痛の副作用発現率は, 「I / II 期」(16 例) で 6.3%, 「III / IV 期」(38 例) では 26.3% と, 「III / IV 期」において高い傾向が見られた. 頭痛はいずれも軽度 (グレード 1) であった.

• 前治療回数

前治療回数別の倦怠感及び発熱の副作用発現率は, 「1 回」(15 例) では倦怠感及び発熱ともに 13.3%, 「2 - 3 回」(21 例) ではそれぞれ 28.6% 及び 14.3%, 「4 回以上」(19 例) ではいずれも 26.3% と, いずれの副作用も 「2 回以上」において高い傾向が見られた.

• リンパ腫の骨髄浸潤率

リンパ腫の骨髄浸潤率別の倦怠感の副作用発現率は, 倦怠感の発現率は, 「0%」(36 例) で 22.2%, 「>0 - 5%」(9 例) で 11.1%, 「>5 - 20%」(8 例) では 50.0% と,

ゼヴァリン[®]インジウム (¹¹¹In) ゼヴァリン[®]イットリウム (⁹⁰Y) 共通

「>5 - 20%」において高い傾向が見られた。いずれもグレード2以下であった。

●軽度血小板減少例

国内臨床試験においてイットリウム (⁹⁰Y) イブリツモマブ チウキセタン (遺伝子組換え) を 11.1MBq に減量して投与した軽度血小板減少例 (18 例) に発現したグレード3以上の血液毒性の発現率は、好中球数減少 66.7%、血小板数減少 72.2%及びヘモグロビン量減少 16.7%であり、投与前血小板数 150,000/mm³以上の症例 (28 例) での発現率 (好中球: 78.6%, 血小板: 64.3%, ヘモグロビン: 32.1%) と顕著な差はなかった。グレード4の血液毒性発現率も両患者群の成績は類似していた (好中球数減少: 38.9%対 42.9%, 血小板数減少: 0.0%対 7.1%, ヘモグロビン量減少: 5.6%対 3.6%)。軽度血小板減少例において、好中球数、血小板数及びヘモグロビン量のベースラインから最低値到達までの期間は 41.5 ~ 67.0 日、最低値から回復までの期間は 7.0 ~ 15.0 日であり、投与前血小板数 150,000/mm³以上の症例においても類似した成績を示した (最低値到達: 42.0 ~ 58.0 日, 回復: 11.0 ~ 24.0 日)。また、G-CSF 製剤投与及び輸血の実施率についても同様に、両群間に顕著な差はなかった。

表 投与前血小板数別 血液毒性発現率 (グレード3以上 承認時)

		国内臨床試験 *	
		100,000/mm ³ 以上 150,000/mm ³ 未満	150,000/mm ³ 以上
投与前血小板数			
⁹⁰ Y-イブリツモマブ チウキセタン 投与量		11.1MBq/kg (0.3mCi/kg)	14.8MBq/kg (0.4mCi/kg)
N		18	28
グレード3以上の 発現率	好中球数減少	66.7%	78.6%
	血小板数減少	72.2%	64.3%
	ヘモグロビン量減少	16.7%	32.1%
グレード4 の発現率	好中球数減少	38.9%	42.9%
	血小板数減少	0.0%	7.1%
	ヘモグロビン量減少	5.6%	3.6%

*2 試験統合。⁹⁰Y-イブリツモマブ チウキセタン未投与例を除く

<最低値から回復までの期間>ヘモグロビン量はグレード2以上の最低値からグレード1以下 (≥ 10.0g/dL) まで、好中球数及び血小板数はグレード3以上の最低値からグレード2以下 (≥ 1 × 10³/mm³, ≥ 50 × 10³/mm³) まで回復した期間 (日数)

表 投与前血小板数別 血液毒性の最低値の時期と回復までの期間 (承認時)

		国内臨床試験 *	
		100,000/mm ³ 以上 150,000/mm ³ 未満	150,000/mm ³ 以上
投与前血小板数			
⁹⁰ Y-イブリツモマブ チウキセタン 投与量		11.1MBq/kg (0.3mCi/kg)	14.8MBq/kg (0.4mCi/kg)
N		18	28
ベースラインから 最低値までの期間: 中央値 [範囲]	好中球数	55.0 日 [36-102]	53.0 日 [37-174]
	血小板数	41.5 日 [32- 60]	42.0 日 [34- 52]
	ヘモグロビン量	67.0 日 [3-107]	58.0 日 [1-115]
最低値から 回復までの期間: 中央値 [範囲]	好中球数	7.0 日 [4- 49]	11.0 日 [2- 35]
	血小板数	15.0 日 [2- 42]	12.0 日 [2- 31]
	ヘモグロビン量	12.5 日 [4-112]	24.0 日 [7- 53]

<最低値から回復までの期間>ヘモグロビン量はグレード2以上の最低値からグレード1以下 (≥ 10.0g/dL) まで、好中球数及び血小板数はグレード3以上の最低値からグレード2以下 (≥ 1 × 10³/mm³, ≥ 50 × 10³/mm³) まで回復した期間 (日数)

* 国内臨床試験: ⁹⁰Y-イブリツモマブ チウキセタン未投与例を除く

ゼヴァリン[®]インジウム (¹¹¹In) ゼヴァリン[®]イットリウム (⁹⁰Y) 共通

表 投与前血小板数別の増殖因子投与及び輸血の実施率（承認時）

投与前血小板数	国内臨床試験*	
	100,000/mm ³ 以上 150,000/mm ³ 未満	150,000/mm ³ 以上
⁹⁰ Y-イブリツモマブ チウキセタン 投与量	11.1MBq (0.3mCi) /kg	14.8MBq (0.4mCi) /kg
N	18	28
増殖因子 G-CSF	55.6%	42.9%
血小板輸血	38.9%	35.7%
赤血球輸血	5.6%	14.3%

* 国内臨床試験：⁹⁰Y-イブリツモマブ チウキセタン未投与例を除く

8-4. 薬物アレルギーに対する注意及び試験法

【禁忌】（次の患者には投与しないこと）

【禁忌 抜粋】

本品の成分，マウスタンパク質由来製品又はリツキシマブ（遺伝子組換え）に対する重篤な過敏症の既往歴のある患者

慎重投与（次の患者には慎重に投与すること）

【慎重投与 抜粋】（次の患者には慎重に投与すること）

- (7) 薬物過敏症の既往歴のある患者
- (8) アレルギー素因のある患者

「Ⅷ-2. 禁忌内容とその理由」の項参照

「Ⅷ-5. 慎重投与内容とその理由」の項参照

9. 高齢者への投与

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

【解説】

一般に高齢者では生理機能が低下している上、種々の負荷に対する生理的予備能も低いと考えられるため、本項を設定しました。

10. 妊婦，産婦，授乳婦等への投与

- (1) 妊娠中の投与に関する安全性は確立していないので、妊婦又は妊娠している可能性のある女性には投与しないこと。[イブリツモマブ チウキセタン（遺伝子組換え）を用いた動物での生殖・催奇形性試験は実施されていないが、ヒト IgG は胎盤関門を通過することが知られている.]

【解説】

インジウム (¹¹¹In) 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）を用いた治療の生殖発生毒性試験は実施されていませんが、ヒト IgG が胎盤関門を通過すること、放射性同位元素を用いた療法であることを鑑み、海外の添付文書等の記載状況を参考に本項を設定しました。

ゼヴァリン[®]インジウム (¹¹¹In) ゼヴァリン[®]イットリウム (⁹⁰Y) 共通

(2) 授乳中の投与に関する安全性は確立していないので、授乳婦に投与する場合には授乳を中止させること。[ヒト IgG は母乳中に移行することが知られている.]

【解説】

ヒト IgG は母乳中に移行することが知られているので、海外の添付文書及びリツキシマブ（遺伝子組換え）の添付文書の記載を参考に本項を設定しました。授乳中の投与に関する安全性は確立していませんので、投与する場合には授乳を中止させて下さい。

11. 小児等への投与

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

【解説】

「ゼヴァリン[®]による RI 標識抗体療法」の小児に対する臨床試験は実施されていません。小児等に対する安全性が確立していないことから本項を設定しました。

12. 臨床検査結果に及ぼす影響

該当資料なし

13. 過量投与

該当資料なし

14. 適用上及び薬剤交付時の注意（患者等に留意すべき必須事項等）

「IV -3. 注射剤の調製法」の項参照

15. その他の注意

(1) 本品を投与された再発又は難治性非ホジキンリンパ腫患者に、急性骨髄性白血病，骨髄異形成症候群が認められたとの報告がある。
また、化学療法に奏効後の濾胞性非ホジキンリンパ腫患者を対象に観察期間 7 年間として実施された海外の無作為化比較臨床試験において、悪性腫瘍（急性骨髄性白血病，骨髄異形成症候群及び固形癌）が、本品を地固め療法として投与された患者では 14.7%（30/204 例），比較対照とされた無治療の患者では 6.8%（14/205 例）に認められたとの報告がある。

【解説】

国内において本品との因果関係は明らかではありませんが、急性骨髄性白血病及び骨髄異形成症候群が報告されています。

また、新たな海外の臨床試験成績が得られ、本品を投与した患者群及び無治療群における悪性腫瘍（急性骨髄性白血病，骨髄異形成症候群，固形癌）の発現率等に関するデータが CCDS（Company Core Data Sheet：企業中核データシート）に追記されたため、これらの内容を本項に反映しました。

ゼヴァリン[®]インジウム (¹¹¹In) ゼヴァリン[®]イットリウム (⁹⁰Y) 共通

- (2) イブリツモマブ チウキセタン（遺伝子組換え）投与後にヒト抗マウス抗体が認められることがあるので、インジウム (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）注射液投与後にマウス抗体又はキメラ抗体を使用する場合には、過敏反応に注意すること。

【解説】

海外の添付文書等の記載を参考に本項を設定しました。

- (3) 本品は、医療法その他の放射線防護に関する法令、関連する告示及び通知（患者退出等を含む）等を遵守し、適正に使用すること。

【解説】

「ゼヴァリン[®]による RI 標識抗体療法」に使用する放射性同位元素は医療法及び医療法施行規則で「診療用放射性同位元素」として規制されています。診療用放射性同位元素を使用する場合は、医療法施行規則第 30 条の規定により使用場所の制限が規定されています。また放射性医薬品を投与された患者さんの規定された使用場所からの退出については、別途通知されています。以上のことから、放射線防護に関する法令、関連する告示、患者の退出基準を含めた通知等を遵守し、適正に使用するために本項を設定しました。

Ⅸ. 非臨床試験に関する項目

1. 一般薬理

該当資料なし

2. 毒性

該当資料なし

イブリツモマブ及びリツキシマブに生物学的反応性を有するカニクイザルを用いて、「イブリツモマブ」あるいはイブリツモマブ チウキセタンを非放射性同位体である ^{89}Y で標識した「イットリウム (^{89}Y) イブリツモマブ チウキセタン」の、2週間までの反復あるいは単回静脈内投与による毒性試験、並びにヒト正常組織との交差反応性試験を実施した。また、放射線の影響に関してはマウスを用いて (^{111}In) イブリツモマブ チウキセタン及び (^{90}Y) イブリツモマブ チウキセタンの生体内分布試験より推定した吸収線量よりその安全性を検討した。それらの結果の概要は以下のとおりである。

2-1. 単回投与毒性試験

カニクイザルにイブリツモマブ 10mg/kg を単回静脈内投与したところ、末梢血 B 細胞数の減少が認められたが、T 細胞系には影響が認められなかった。その他に予期せぬ毒性所見は観察されず、カニクイザルに対する耐容性は良好であった。

9) 審査報告書

2-2. 反復投与毒性試験

2-2-1. イブリツモマブの2週間反復投与毒性試験

カニクイザルにイブリツモマブ 0.6, 2.5 及び 10mg/kg を、48 時間間隔で静脈内に 7 回反復投与した。その結果、末梢血 B 細胞数の減少 (50 ~ 90% の減少) が低用量群から認められたが、T 細胞系に影響は認められなかった。薬理作用である末梢血 B 細胞数の減少以外に影響は認められず、無毒性量は 10mg/kg/日と考えられた。

9) 審査報告書

2-2-2. イットリウム (^{89}Y) イブリツモマブ チウキセタンの2週間反復投与毒性試験

カニクイザルにイットリウム (^{89}Y) イブリツモマブ チウキセタン 0.003, 0.03 及び 0.3mg/kg を 48 時間間隔で静脈内に 7 回反復投与した。0.3mg/kg 群において試験 7 ~ 14 日目に一過性のリンパ球数減少が見られたが、0.03 及び 0.3mg/kg 群においてさまざまな程度の末梢血 B 細胞数の減少が認められていたことから、B 細胞数の減少に伴う変化と考えられた。薬理作用である B 細胞数の減少以外に影響は認められなかったことから、無毒性量は最高用量である 0.3mg/kg/日と考えられた。

9) 審査報告書

2-2-3. イットリウム (^{89}Y) イブリツモマブ チウキセタンのリツキシマブとの併用投与による2週間反復投与毒性試験

カニクイザルにイットリウム (^{89}Y) イブリツモマブ チウキセタン 1.5mg/kg 単独又はリツキシマブ 30mg/kg の前投与を併用し、週 1 回ずつ 2 週間静脈内投与した。その結果、イットリウム (^{89}Y) イブリツモマブ チウキセタン単独又はリツキシマブ前投与との併用により、末梢血中及びリンパ系臓器中の B 細胞数の減少とそれに基づく末梢血リンパ球数の減少が認められたが、これらの作用は薬理作用であることから、無毒性量はリツキシマブ前投与の有無にかかわらず、1.5mg/kg/日であると考えられた。

9) 審査報告書

2-3. 生殖発生毒性試験

該当資料なし

2-4. その他の特殊毒性

2-4-1. 交差反応性試験

イブリツモマブ及びイブリツモマブ チウキセタンはヒト正常組織との交差反応性試験において、リンパ球起源の細胞・組織成分にのみ反応性を有し、非リンパ球性細胞・組織成分とは交差反応性を示さなかった。

9) 審査報告書

2-4-2. 放射線の影響

マウスに (^{111}In) イブリツモマブ チウキセタン又は (^{90}Y) イブリツモマブ チウキセタンを単回静脈内投与し、組織中放射能濃度を測定したところ、いずれの臓器においても吸収線量は許容範囲内であった。

9) 審査報告書

X. 取扱い上の注意等に関する項目

ゼヴァリン[®]インジウム (¹¹¹In) 静注用セット

1. 有効期間又は使用期限	有効期間：検定日時（製造日から7日後）から1日間（ラベルにも記載）
2. 貯法・保存条件	凍結を避け冷所（2～8℃）に遮光保存
3. 薬剤取扱い上の注意点	放射性医薬品，生物由来製品，劇薬，処方箋医薬品 注意 - 医師等の処方箋により使用すること
4. 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。 使用成績調査は症例数が満たされたことから，症例登録は終了しています。
5. 包装	1セット
6. 同一成分・同効薬	同一成分薬：なし 同効薬：なし
7. 国際誕生年月日	2002年2月28日

ゼヴァリン[®]イットリウム (⁹⁰Y) 静注用セット

1. 有効期間又は使用期限	有効期間：製造日から7日間（ラベルにも記載）
2. 貯法・保存条件	凍結を避け冷所（2～8℃）に遮光保存
3. 薬剤取扱い上の注意点	放射性医薬品，生物由来製品，劇薬，処方箋医薬品 注意 - 医師等の処方箋により使用すること
4. 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。 使用成績調査は症例数が満たされたことから，症例登録は終了しています。
5. 包装	1セット
6. 同一成分・同効薬	同一成分薬：なし 同効薬：リツキシマブ（遺伝子組換え），クラドリビン，フルダラビン，ベンダムスチン等
7. 国際誕生年月日	2002年2月28日

ゼヴァリン[®]インジウム (¹¹¹In) 静注用セット

8. 製造・輸入承認年月日及び承認番号	2008年1月25日 22000AMX00028
9. 薬価基準収載年月日	2008年6月13日
10. 効能・効果追加, 用法・用量変更追加等の年月日及びその内容	該当しない
11. 再審査結果, 再評価結果公表年月日及びその内容	該当しない
12. 再審査期間満了年月	2018年1月 (10年)
13. 長期投与の可否	該当しない
14. 厚生労働省薬価基準収載医薬品コード	4300450G1027
15. 保険給付上の注意	特記事項なし

ゼヴァリン[®]イットリウム (⁹⁰Y) 静注用セット

8. 製造・輸入承認年月日及び承認番号	2008年1月25日 22000AMX00027
9. 薬価基準収載年月日	2008年6月13日
10. 効能・効果追加, 用法・用量変更追加等の年月日及びその内容	該当しない
11. 再審査結果, 再評価結果公表年月日及びその内容	該当しない
12. 再審査期間満了年月	2018年1月 (10年)
13. 長期投与の可否	該当しない
14. 厚生労働省薬価基準収載医薬品コード	4291414G1020
15. 保険給付上の注意	特記事項なし

XI. 文献

ゼヴァリン[®]インジウム (¹¹¹In) ゼヴァリン[®]イットリウム (⁹⁰Y) 共通

1. 引用文献

- 1) Watanabe, T. et al: Cancer Sci 96: 903 (2005)
- 2) Tobinai.K.et al:Cancer Sci 100:158 (2009)
- 3) Knox, S.J. et al: Clin Cancer Res 2: 457 (1996)
- 4) Witzig, T.E. et al: Blood 94: 631a (1999)
- 5) Witzig, T.E. et al: J Clin Oncol 20: 2453 (2002)
- 6) Chinn, P.C. et al: Int J Oncol 15: 1017 (1999)
- 7) Spies, S.M.: Semin Nucl Med 34: 10 (2004)
- 8) Chakrabarti, M.C. et al: J Nucl Med 37: 1384 (2000)
- 9) 審査報告書

2. その他の参考文献

XII. 参考資料

ゼヴァリン[®]インジウム (¹¹¹In) ゼヴァリン[®]イットリウム (⁹⁰Y) 共通

主な外国での発売状況

米国, オーストリア, ベルギー, デンマーク, フィンランド, フランス, ドイツ, ギリシャ, アイルランド, イタリア, ルクセンブルク, オランダ, ノルウェー, ポルトガル, スペイン, スウェーデン, 英国, アイスランド, スイス, キプロス, チェコ, エストニア, ハンガリー, ラトビア, リトアニア, マルタ, ポーランド, スロバキア, スロベニア, 韓国, ニュージーランド, カナダ, ルーマニアなど世界 40 ヶ国で承認されている。

XIII. 備考

ゼヴァリン[®]インジウム (¹¹¹In) ゼヴァリン[®]イットリウム (⁹⁰Y) 共通

【警告】【禁忌】を含む使用上の注意等, 添付文書の改訂に十分ご注意下さい。

製品情報お問合せ先

ムンディファーマ株式会社 お客様相談室

☎ : 0120-525-272

受付時間 : 月～金 9 : 00 ～ 17 : 30 (祝祭日及び当社休日を除く)

医療関係者向けホームページ

<http://mundipharma.co.jp/medical/>

MEMO



製造販売元

ムンディファーマ株式会社

〒108-6019 東京都港区港南2-15-1

ホームページ：<http://mundipharma.co.jp>



発売元

PDRファーマ株式会社

〒104-0031 東京都中央区京橋2-14-1 兼松ビルディング

<https://www.pdradiopharma.com> TEL 03-3538-3624

®：ZEVALIN、ゼヴァリンは登録商標です。

資材番号 **ZEV-1-001**

JP-ZEV-2200001