

《原 著》

再発・難治性低悪性度 B 細胞リンパ腫 (B-NHL) に対する⁹⁰Y-ibritumomab tiuxetan 第 II 相試験における¹¹¹In-ibritumomab tiuxetan のシンチグラムの読影判定

織内 昇*¹ 小泉 潔*² 小泉 満*³ 照井 頌二*^{4,5}
 山浦 秀和*⁶ 今井 裕*⁷ 金田 朋洋*⁸ 縄野 繁*^{9,10}
 久保 敦司*¹¹ 西村 恒彦*¹² 絹谷 清剛*¹³ 飛内 賢正*¹⁴
 遠藤 啓吾*¹

要旨 [目的] 再発・難治性低悪性度 B 細胞リンパ腫患者を対象とした⁹⁰Y 標識抗 CD20 抗体 (⁹⁰Y-ibritumomab tiuxetan ; Y2B8) の多施設共同第 II 相試験で得られた¹¹¹In 標識抗体 (In2B8) シンチグラムの中央読影判定を行い, Y2B8 治療に不適格な生体内分布の読影判定基準の確立を目的とした. [方法] 45 症例の 2~24 時間, 48~72 時間, および 90~144 時間後の全身像を核医学専門医 3 名が判定した. [結果] 不適格生体内分布を治験実施計画書基準で 4 例, 米国添付文書基準で 2 例に認めた. 両基準で不適格の 2 例は骨髄のびまん性高集積を示した. 前者の基準でのみ不適格の 2 例は, 脾臓への高集積と血液クリアランスの亢進を示したが骨髄の集積亢進はなく, Y2B8 投与後に有害事象の増強はなかった. [結論] 1) 骨髄へのびまん性の集積亢進を示し, 骨シンチグラフィにおけるスーパースキャン類の所見, 2) 肝, 脾および骨髄のすべてへの著明な高集積, 3) 病変のない肺, 腎および腸管への肝よりも高度の集積を不適格生体内分布とすることが妥当と考えた.

(核医学 45: 99-113, 2008)

I. 緒 言

非ホジキンリンパ腫 (non-Hodgkin's lymphoma; NHL) はリンパ系悪性腫瘍の 1 つで, 最近患者数の増加が顕著である^{1~3)}. 厚生労働省の患者調査

(2002 年) によると, 本邦における NHL の総患者数は約 35,000 人で, 年々増加傾向にある⁴⁾. 本疾患は B 細胞性と T 細胞性に大別され, 前者 (B-NHL) がその大半を占める. また, B-NHL のうち濾胞性リンパ腫を代表とする低悪性度 B-NHL の

*¹ 群馬大学核医学科

*² 東京医科大学八王子医療センター放射線科

*³ 放射線医学総合研究所

分子イメージング研究センター

*⁴ 国立がんセンター中央病院核医学診断

*⁵ JA 長野厚生連 長野 PET 画像診断センター

*⁶ 愛知県がんセンター中央病院放射線診断部

*⁷ 東海大学診療部画像診断科

*⁸ 東北大学放射線診断科

*⁹ 国立がんセンター東病院放射線部

*¹⁰ 国際医療福祉大学 三田病院

*¹¹ 慶應義塾大学放射線治療・核医学科

*¹² 京都府立医科大学放射線科

*¹³ 金沢大学バイオトレーサ診療学

*¹⁴ 国立がんセンター中央病院内科

受付: 19 年 12 月 12 日

最終稿受付: 20 年 3 月 4 日

別刷請求先: 群馬県前橋市昭和町 3-39-22

(☎ 371-8511)

群馬大学大学院医学系研究科

画像核医学

織 内 昇

患者は NHL 患者全体の約 22% を占める⁵⁾。低悪性度 B-NHL は生存期間が 7~10 年 (中央値) と比較的長いものの、初診時にリンパ腫の骨髄浸潤を伴う頻度が高く、化学療法が一時的に奏効したとしても、治癒することは少ない⁶⁾。再発・再燃の回避は困難であり、寛解と再発・再燃を繰り返して化学療法に対する治療抵抗性を示し、寛解期間は次第に短くなる⁷⁾。また診断から 5 年後には 15~50% の患者がびまん性大細胞型 B 細胞リンパ腫など病理組織学的に悪性度の高い組織型への転化 (histologic transformation) をきたす^{8,9)}。

低悪性度 B-NHL は、腫瘍の広がり、各臓器への浸潤および全身状態により Ann Arbor 分類¹⁰⁾ に基づいて病期が決定され、治療方針が選択されることが多い。初期診断時に患者の約 85~90% は進行期 (III/IV 期) であり、限局期 (I/II 期) の患者は 10~15% である。濾胞性リンパ腫など小型の腫瘍細胞は化学療法よりも放射線療法に対する感受性が高いと考えられており¹¹⁾、腫瘍が限局している I/II 期の患者では放射線外照射により約 50% に 10 年間の無病生存が期待できる^{12,13)}。しかし、III/IV 期患者の多くは放射線外照射による治療の適応はない。一方、キメラ型の抗 CD20 モノクローナル抗体である rituximab は低悪性度 B-NHL の治療に広く用いられており、CHOP (cyclophosphamide, doxorubicine, vincristine, prednisolone) との併用療法は進行期低悪性度 B-NHL 治療の第一選択となりつつある^{14~16)}。

Y2B8 を用いたアイソトープ内用療法は、抗 CD20 抗体による免疫療法と放射性核種 (⁹⁰Y) を標的腫瘍細胞に選択的に集積させ、腫瘍細胞に β 線を照射する放射線療法を融合した放射免疫療法である。⁹⁰Y は物理学的半減期が 64.1 時間の純 β 核種で、 β 線のエネルギーが高く (2.3 MeV)、平均飛程距離が長い ($\chi_{90}=5$ mm) ため放射免疫療法に適した放射性核種と考えられている^{17~20)}。本療法では、Y2B8 投与に先立って rituximab が前投与される。この非標識抗体の前投与は、末梢血中の B リンパ球や正常 B 細胞が大量に含まれている脾臓および肝臓などに存在する CD20 抗原に rituximab

を集積させて非標的細胞 (非腫瘍性 B 細胞) への Y2B8 の結合を抑制し、標的である腫瘍細胞に Y2B8 を効率的に集積させるために行われる。

本療法は、米国臨床試験^{21~25)} にて再発・難治性の低悪性度 B-NHL に対する高い奏効率 (73~83%) および長期寛解が示され、2002 年の米国での上市 (商品名: Zevalin) 以来、欧州各国ならびに韓国を含む 37 か国 (2006 年 5 月現在) で承認されている。再発・難治性の低悪性度 B-NHL の治療法として広く用いられ、初発例やびまん性大細胞型 B-NHL 患者などに対する有効性評価を目的とした臨床試験が進められている。

本邦における Y2B8 の臨床試験は、2002 年より第 I 相試験²⁶⁾、2004 年より第 II 相試験²⁷⁾ が実施された。本療法では Y2B8 の投与に先立ち In2B8 によるシンチグラフィを行う。これは、標識抗体の骨髄や肺・腎臓・腸管などへの著明な取り込みを示す異常な生体内分布によって、Y2B8 投与時に重篤な骨髄抑制などの重大な副作用の発現が予想されるため、そのような生体内分布を示す患者に対する Y2B8 の治療を回避することが目的である。病巣への集積を確認することで治療の適確性を類推しうが、集積の有無は治療の適否判定の根拠とはしない。第 I 相試験における In2B8 シンチグラムの読影判定は、米国上市時の添付文書 (2002 年 1 月付) の記述に従って行われた (Table 1)。その結果、米国上市時の定義に基づく全例 (10 例) が「altered biodistribution (不適格生体内分布)」に該当しなかった。しかし、このう

Table 1 The interpretation criteria for altered biodistribution of ¹¹¹In-ibritumomab tiuxetan in the phase I study on ⁹⁰Y-ibritumomab tiuxetan

The patient may be considered to have an altered biodistribution if the blood pool is not visualized on the first image indicating rapid clearance of the In2B8 by the reticuloendothelial system to the liver, spleen, and/or marrow. Other potential examples of altered biodistribution may include diffuse uptake in the normal lungs or kidneys more intense than the liver on the imaging at 48~72 hours or 90~120 hours.

Table 2 Institutions and primary investigators in each institution collaborating in the phase II study on ^{90}Y -ibritumomab tiuxetan

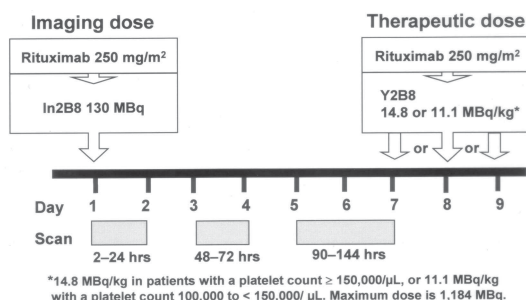
Kensei Tobinai , Internal Medicine, National Cancer Center Hospital
Yasuo Morishima , Department of Hematology and Cell Therapy, Aichi Cancer Center Hospital
Tomomitsu Hotta , Department of Hematology and Oncology, Tokai University Hospital
Norifumi Tsukamoto , Department of Hematology, Gunma University Hospital
Kenichi Ishizawa , Department of Hematology and Rheumatology, Tohoku University Hospital
Kuniaki Itoh , Division of Oncology/Hematology, National Cancer Center Hospital East
Shin-ichiro Okamoto , Division of Hematology, School of Medicine, Keio University Hospital
Masafumi Taniwaki , Department of Hematology, Kyoto Prefectural University Hospital
Hirokazu Okumura , Department of Hematology, Kanazawa University Hospital

ちの 1 例では、初回の撮像で血液プールが明らかに描出されたが骨髓への著明な In2B8 の取り込みが認められ、Y2B8 投与後に重症の血液毒性が遷延し、重篤な有害事象（発熱性好中球減少症、敗血性ショックの疑い）が発現した²⁶⁾。それを考慮して、第 II 相試験では血液プールからの In2B8 の迅速なクリアランスとともに、骨髓への著明な取り込み (prominent bone-marrow uptake) が認められる場合も「不適格生体内分布」と判定するなどの改訂を加えた読影判定基準を用いた。

今回の検討において、第 II 相試験で得られた In2B8 のシンチグラムについて、治験実施計画書で設定した読影判定基準に基づく中央判定と米国の最新の添付文書における基準に基づく中央判定の両者を行い、その結果を比較することにより In2B8 の不適格生体内分布の最適な読影判定基準の確立を目指した。

II. 対象と方法

B-NHL に対する Y2B8 の多施設共同第 II 相試験は、2004 年 7 月から全国 9 施設 (Table 2) で実施された²⁷⁾。対象疾患は病理組織学的に確認され

**Fig. 1** Schedule for dosing and the assessment of biodistribution of ^{111}In -ibritumomab tiuxetan (In2B8) in the protocol of the phase II study on ^{90}Y -ibritumomab tiuxetan (Y2B8).

た低悪性度 B-NHL であり、過去に抗がん剤による治療が行われている再発・難治例を対象とし、有効性と安全性を検討した。ほかの主な対象の選択基準は、フローサイトメトリーまたは免疫組織化学的検査で腫瘍細胞の CD20 抗原が陽性、投与前血小板数 $100,000/\text{mm}^3$ 以上、投与前好中球数 $1,200/\text{mm}^3$ 以上、悪性リンパ腫細胞の骨髓浸潤率が 25% 未満であり、過去の rituximab 投与から 3 ヶ月以上経過していることなどであった。造血幹細胞移植の治療歴がある患者、抗凝固剤・抗血栓剤の投与を行っている患者は対象から除外した。

本治験での投与レジメンを Fig. 1 に示す。まず Day 1 に rituximab 250 mg/m^2 を投与した後、直ちに In2B8 130 MBq (3.5 mCi) を 10 分間で静脈内に投与した。次に、Day 8 (または Day 7 もしくは Day 9) に再び rituximab 250 mg/m^2 の投与に引き続き、血小板数 $150,000/\text{mm}^3$ 以上の患者には 14.8 MBq/kg (0.4 mCi/kg)、血小板数 $100,000$ 以上 $150,000/\text{mm}^3$ 未満の患者には 11.1 MBq/kg (0.3 mCi/kg) の Y2B8 を 10 分間かけて静脈内に投与した。ただし、Y2B8 の投与量は 1,184 MBq (32 mCi) を超えないものとした。

ガンマカメラによる撮像は、In2B8 投与の 2～24 時間後 (スキャン 1)、48～72 時間後 (スキャン 2) および 90～144 時間後 (スキャン 3) の 3 回行った。Y2B8 投与の可否判断は、各施設の核医学診断医を含む 2 名の治験担当医師が治験実施計

Table 3 The assessment of biodistribution and the interpretation criteria for altered biodistribution of ^{111}In -ibritumomab tiuxetan (In2B8) in the protocol of the phase II study on ^{90}Y -ibritumomab tiuxetan (Y2B8) and in the latest version of the package insert of Zevalin® in the United States of America

治験実施計画書	最新の米国添付文書
【撮像時期】 In2B8 投与 2～24 時間後 (スキャン 1) In2B8 投与 48～72 時間後 (スキャン 2) In2B8 投与 90～144 時間後 (スキャン 3) 【読影方法】 スキャン 1 および 2 の全身像 (前・後面像) を読影することにより比較評価し、Y2B8 投与の可否判断を行う。スキャン 1 および 2 より十分な判断が下せない場合は、スキャン 3 の全身像を含めて比較読影し判定する。 【Altered biodistribution】 読影の結果、以下のいずれかの所見が認められた場合、Y2B8 の投与は不可とする。 ① 骨髄への取り込みが著明である。 ② Scan 1 のイメージングにおいて肝臓、脾臓および/または骨髄への取り込みが著明にみられ、血液プールからの In2B8 の迅速なクリアランスが認められる。 ③ 以下のように、腫瘍の浸潤がみられない正常臓器で取り込みが強くみられる： ・ Scan 1 での心血液プールまたは Scan 2 での肝臓よりも正常肺におけるびまん性の取り込みが強い。 ・ Scan 2 の背面像で、肝臓よりも腎臓への取り込みが強い。 ・ Scan 2 で、肝臓よりも正常腸の一定領域 (経時的变化がみられない) への取り込みが強い。	【撮像時期】 In2B8 投与 48～72 時間後 【読影方法】 In2B8 投与の 48～72 時間後にガンマカメラにより撮像した全身像 (前・後面ブレンダー像) を読影して評価する。評価が不確定の場合には、その他の測定点での任意の撮像が必要となることがある。 【Altered biodistribution】 読影の結果、以下のいずれかの所見が認められた場合は、altered biodistribution とみなす。altered biodistribution が明らかになった場合、Y2B8 の投与は行うべきでない。 ① 網内系への取り込みを示す肝臓、脾臓および骨髄への強い局在化。 ② 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： ・ 肝臓よりも強い正常肺へのびまん性の取り込み ・ 後面像で、肝臓よりも強い腎臓への取り込み ・ 肝臓よりも強い正常腸の一定領域 (経時的变化がみられない) への取り込み ・ In2B8 の投与を受けた患者の 0.5% 未満に、長管骨および肋骨の明瞭な描出を特徴とする顕著な骨髄への取り込みが認められる。

画書に定義した読影判定基準 (Table 3) を用いてスキャン 1 および 2 の全身像 (前・後面ブレンダー像) を読影し、協議して行った。また、十分な判断が下せない場合は、スキャン 3 の全身像を含めて比較読影し判定した。各施設の読影で「不適格生体内分布」の場合には、Y2B8 の投与を行わなかった。

治験期間中に 47 例が登録され、基準に合致した 45 例に In2B8 が投与された。患者背景は、年齢 32～72 歳 (中央値 57)、男女比は 18 例：27 例であった。全例が CD20 陽性の再発または難治性

の低悪性度または濾胞性 B-NHL であり、病理組織学的診断 (WHO 分類) では濾胞性リンパ腫が最多 (33 例, 73%) であった。臨床病期が III 期以上および骨髄浸潤のない患者はともに 30 例 (67%) であり、測定可能病変の最大長径 5 cm 未満が 28 例 (62%)、脾腫のない患者は 38 例 (84%) であった。全例に何らかの治療歴があり、過去に 2 回以上の治療を受けた患者は 25 例 (56%) で、ほとんどの患者 (40 例, 89%) はリツキシマブを含む治療歴を有していた。

治験終了後の中央判定には、治験実施計画書に

Table 4 Instructions for image interpretation used in the central assessment of ¹¹¹In-ibritumomab tiuxetan

【血液プール】	
－	：none (集積から心臓であることを識別できない)
±	：very low (淡い集積があり，心臓であることを識別できる)
＋	：low (心室の形状が判別できる)
++	：moderate (心室内の形状が明瞭に判別できる [肝臓と同レベルの強い集積])
+++	：high (心室内の形状が明瞭に判別でき，非常に強い集積がある [肝臓と比較して明らかに強い集積])
【骨髄】	
－	：none (集積から椎体・長管骨・肋骨であることを識別できない)
±	：very low (淡い集積があり，椎体・長管骨・肋骨であることを識別できる)
＋	：low (椎体 [後面像] が明瞭に分離して判別できる，または，腸骨，長管骨あるいは肋骨の形状が明瞭に判別できる)
++	：moderate (明らかな強い集積がある [肝臓と同レベルの強い集積]，限局性の分布がある場合は集積の強い領域と他の領域を分けて評価する)
+++	：high (非常に強い集積がある [肝臓と比較して明らかに強い集積]，限局性の分布がある場合は集積の強い領域と他の領域を分けて評価する)
【脾臓 (スキャン 2 および 3)】	
－	：none (集積から脾臓であることを識別できない)
±	：very low (淡い集積があり，脾臓であることを識別できる)
＋	：low (脾臓の形状が明瞭に判別できる)
++	：moderate (脾臓の形状が明瞭に判別でき，肝臓と同レベルの強い集積がある)
+++	：high (脾臓の形状が明瞭に判別でき，非常に強い集積がある [肝臓と比較して明らかに強い集積])
【肺，腎臓，腸管】	
“Expected” あるいは “Altered” に評価する．それぞれ “Altered” は以下の所見とし，それ以外は “Expected” と判定する．	
肺	：スキャン 1 での心血液プールまたはスキャン 2 での肝臓よりも正常肺におけるびまん性の取り込みが強い．
腎臓	：スキャン 2 の後面像で，肝臓よりも腎臓への取り込みが強い．
腸管	：スキャン 2 で，肝臓よりも正常腸の一定領域 (経時的变化がみられない) への取り込みが強い．

設定した読影判定基準および最新の米国添付文書における基準の両者を用いた (Table 3). 米国の最新の添付文書における「不適格生体内分布」の判定基準では，① 顕著な骨髄への取り込み (prominent bone-marrow uptake) を「長管骨および肋骨の明瞭な描出」と特徴づけたほか，② 血液プールからの迅速なクリアランスという項目が削除された．また ③ 読影判定は In2B8 投与 48～72 時間後のシンチグラムにて行うよう変更し，④ 網内系への取り込みを示す肝臓・脾臓および骨髄への強い局在化を加えた．

中央判定は，In2B8 が投与された 45 例を対象に，核医学専門医 3 名の読影判定委員 (NO, KK,

MK) が個別に読影し，その後に討議を行い判定のコンセンサス形成を図った．読影は，スキャン毎に In2B8 の集積程度を血液プール，骨髄および脾臓については 5 段階で，肺，腎臓および腸管については 2 段階で評価し記録した (Table 4)．なお，この記録票に基づいた読影結果を治験計画書あるいは米国の添付文書における読影判定基準に照合し，「不適格生体内分布」あるいは「expected biodistribution (適格生体内分布)」に分類した．読影に際しては，個々の症例の患者背景，Y2B8 の投与状況，ならびに有効性・安全性に関する情報は参考としなかった．

III. 結 果

1. 治験実施計画書の読影判定基準による評価基準に合致して In2B8 が投与された 45 例のうち、治験実施計画書の読影判定基準を用いた中央判定において、各委員が個別に判定した結果、いずれかの委員が「不適格生体内分布」と判定した症例は 6 例であった。そのうち 3 例は 2 名の委員、2 例は 1 名の委員が不適格と判定し、3 名とも「不適格生体内分布」と判定した症例は 1 例であった。これらの 6 例を 3 名で討議した結果、最終的に「不適格生体内分布」としてコンセンサスが得られた症例は 2 例 (症例 A, B) であった (Fig. 2, 3)。それに対し、最終的に「適格生体内分布」と判定された 4 例は、肝臓と脾臓に高い集積を示したが骨髄には高集積を示さなかった症例 (症例 C, D) と、骨髄への取り込みは亢進していたが限局性であった症例 (症例 E: 肋骨背面および椎体の一部, 症例 F: 肋骨, 椎体, 腸骨および仙骨の一部) であった (Fig. 4-7)。なお、最終的に「不適格生体内分布」と判定された 2 例は、治験の際の実施施設でも「不適格生体内分布」と判定されていた。

症例 A (Fig. 2) は、全員が「不適格生体内分布」と判定した。骨髄全体への著明な取り込みがあり、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である。脾臓および骨髄への取り込みが著明であり、スキャン 2 において血液プールの残存がほとんど認められず、血液プールからのクリアランスが迅速である。なお、本症例は治験施設においても「不適格生体内分布」と判定されており、Y2B8 は投与されなかった。

症例 B (Fig. 3) は、2 名の委員が「不適格生体内分布」と判定した。四肢の骨に末梢までのびまん性の取り込みがあり、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である。脾臓への取り込みが著明であり、スキャン 2 における血液プールの残存は淡く、血液プールからのクリアランスが迅速である。本症例も治験施設において「不適格生体内分布」と判定されており、Y2B8 は

投与されなかった。

症例 C (Fig. 4) および症例 D (Fig. 5) は、いずれも 2 名の委員が「不適格生体内分布」と判定した。脾臓への取り込みが著明であり、スキャン 2 における血液プールの残存は淡く、血液プールからのクリアランスが迅速である。しかし、いずれも脾臓による脾臓への著明な取り込みによる血液プールからの迅速なクリアランスを示した症例であって、骨髄へのびまん性の取り込みではない。これらの 2 例には Y2B8 が投与されたが、特別な有害事象はなく、1 例は完全寛解に達した。

症例 E (Fig. 6) および症例 F (Fig. 7) は、いずれも 1 名の委員が「不適格生体内分布」と判定した。骨髄への集積は亢進しているが、びまん性ではなく、前者では肋骨と椎体の一部に、後者では肋骨、椎体、腸骨および仙骨の一部に異常な集積が認められる。血液プールはスキャン 2 でも残存しており、血液クリアランスの著明な亢進は見られない。

2. 米国の最新の添付文書の読影判定基準による評価

米国の最新の添付文書の読影判定基準を用いて中央判定を行った結果、いずれかの委員が「不適格生体内分布」と判定した症例は 4 例 (症例 A, B, C, E) であった。このうち、2 例 (症例 C, E) は 1 名の委員のみが「不適格」と判定した。3 名とも「不適格生体内分布」と判定した症例は 2 例 (症例 A, B) であり、いずれも長管骨および肋骨の明瞭な描出を特徴とする顕著な骨髄への取り込みが認められた症例であった。コンセンサス判定ではこの 2 例のみが「不適格生体内分布」とされ、他の 2 例 (症例 C, E) は、それぞれ脾臓への高度の集積および限局的な骨髄への高集積が見られたものの、網内系への取り込み亢進を示す肝臓・脾臓・骨髄への強い局在化は明らかではなかったため、「適格生体内分布」と判定された。米国の添付文書の判定基準により「不適格生体内分布」とされた 2 例は、治験実施計画書の判定基準においても同様に判定された症例である。この 2 例の臨床情報の詳細を Table 5 に示す。

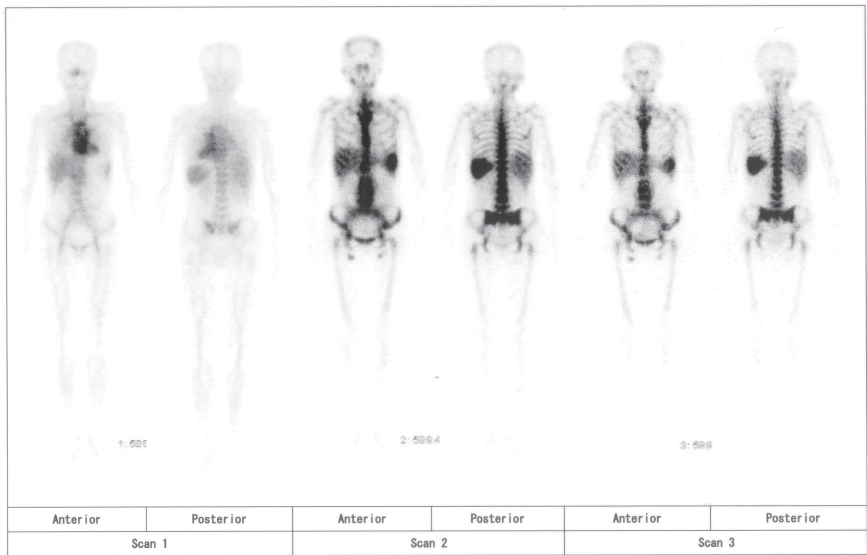


Fig. 2 Altered biodistribution in a case (Case A) not treated with ^{90}Y -ibritumomab tiuxetan. Whole-body images of a representative patient obtained at 2 hrs (Scan 1), 49 hrs (Scan 2), and 137 hrs (Scan 3) after administration of ^{111}In -ibritumomab tiuxetan, showing prominent bone marrow and splenic uptake.

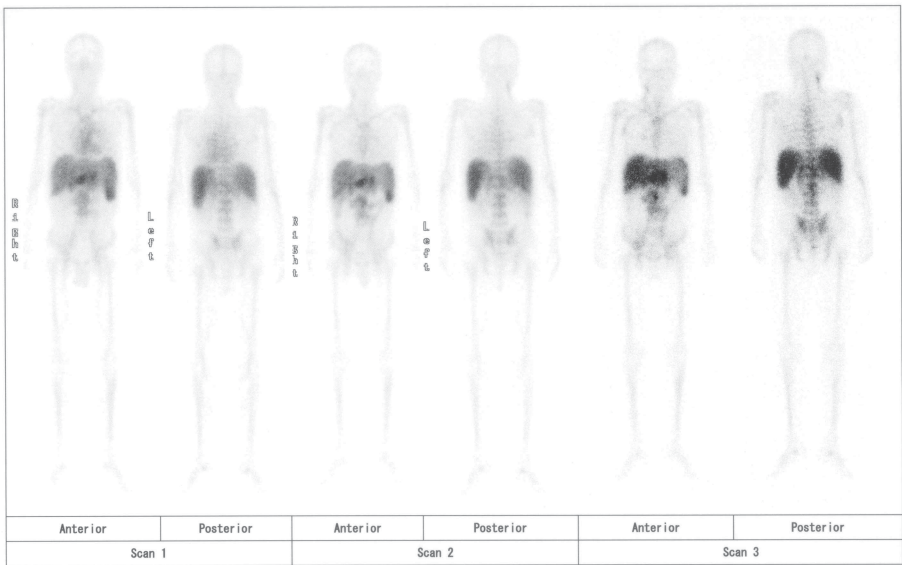


Fig. 3 Altered biodistribution in a case (Case B) not treated with ^{90}Y -ibritumomab tiuxetan. Whole-body images of a representative patient obtained at 19 hrs (Scan 1), 49 hrs (Scan 2), and 142 hrs (Scan 3) after administration of ^{111}In -ibritumomab tiuxetan, showing prominent bone marrow and splenic uptake.

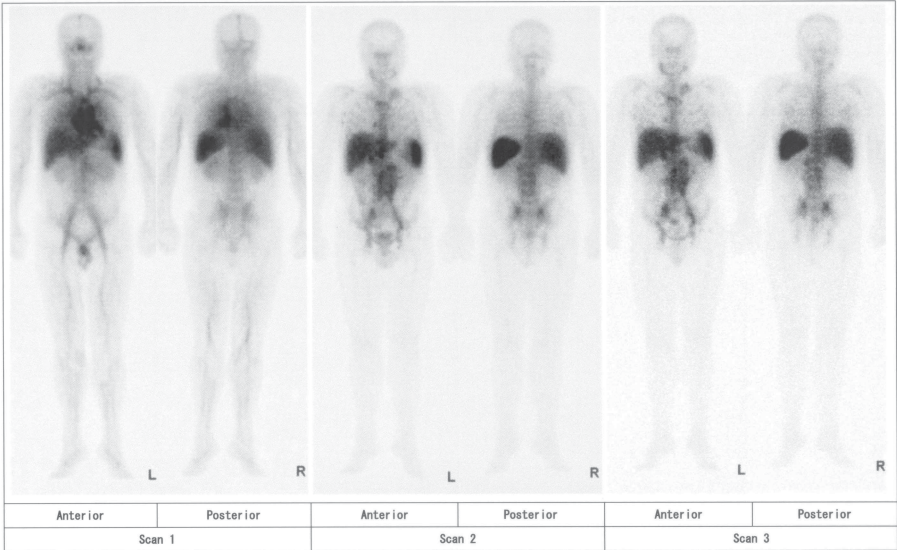


Fig. 4 Biodistribution in a case (Case C) treated with ^{90}Y -ibritumomab tiuxetan. Whole-body images of a patient obtained at 2 hrs (Scan 1), 66 hrs (Scan 2), and 120 hrs (Scan 3) after administration of ^{111}In -ibritumomab tiuxetan, showing prominent splenic uptake on Scan 1. The facilitated blood clearance of radioactivity as shown on Scan 2 and Scan 3 is supposed to be due to the increased splenic uptake.

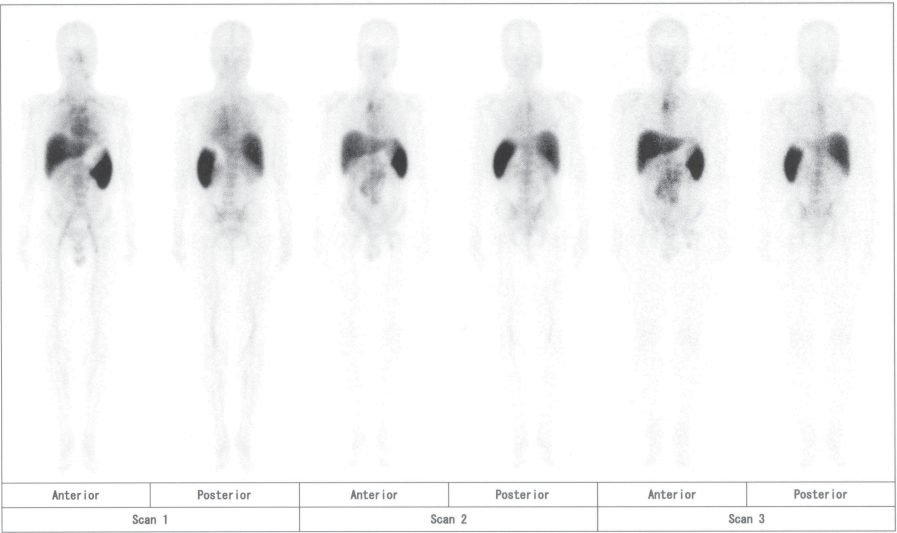


Fig. 5 Biodistribution in a case (Case D) treated with ^{90}Y -ibritumomab tiuxetan. Whole-body images of a patient obtained at 21 hrs (Scan 1), 49 hrs (Scan 2), and 142 hrs (Scan 3) after administration of ^{111}In -ibritumomab tiuxetan, showing prominent splenic uptake on Scan 1. The facilitated blood clearance of radioactivity as shown on Scan 2 (*middle*) and Scan 3 (*right*) is supposed to be due to the increased splenic uptake.

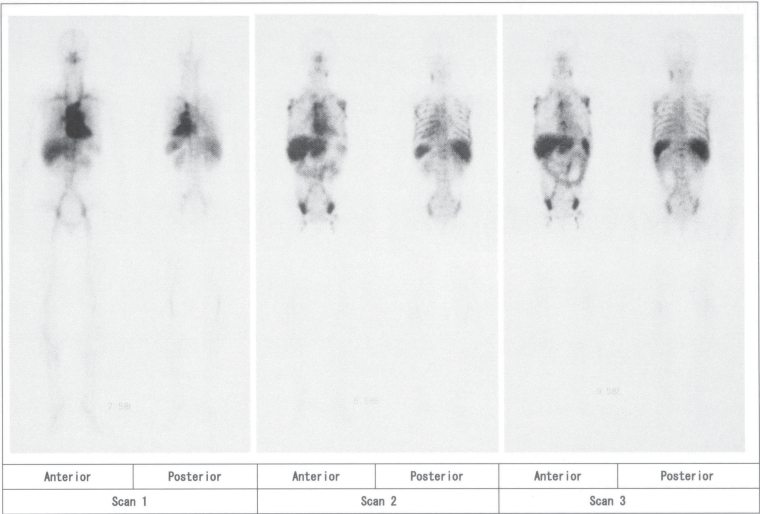


Fig. 6 Biodistribution in a case (Case E) treated with ^{90}Y -ibritumomab tiuxetan. Whole-body images of a patient obtained at 2 hrs (Scan 1), 66 hrs (Scan 2), and 122 hrs (Scan 3) after administration of ^{111}In -ibritumomab tiuxetan, showing focally increased bone marrow uptake in the ribs and spines on Scan 2 and Scan 3, but not increased splenic uptake on Scan 1. Radioactivity in the blood pool is noted on Scan 2 and Scan 3 indicative of not facilitated blood clearance.

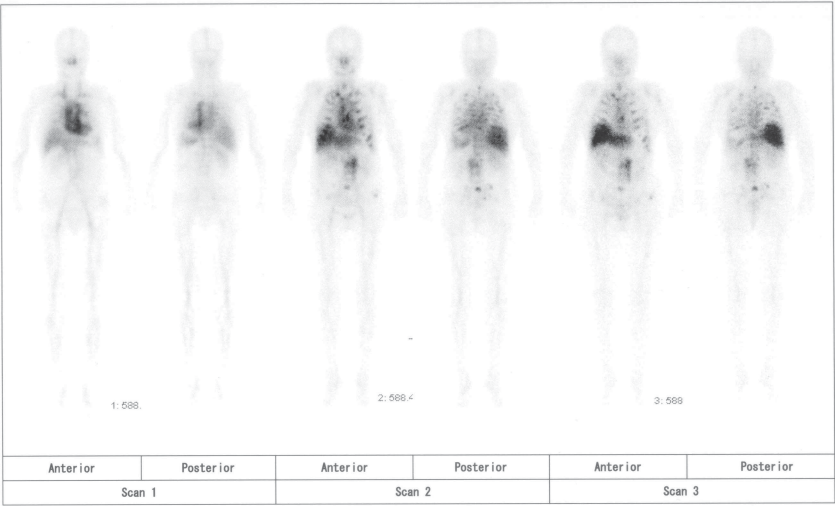


Fig. 7 Biodistribution in a case (Case F) treated with ^{90}Y -ibritumomab tiuxetan. Whole-body images of a patient obtained at 3 hrs (Scan 1), 49 hrs (Scan 2), and 138 hrs (Scan 3) after administration of ^{111}In -ibritumomab tiuxetan, showing focally increased bone marrow uptake in the ribs, spines, ileum, and sacrum on Scan 2 and Scan 3, but not increased splenic uptake. Radioactivity in the blood pool is noted on Scan 2 indicative of not facilitated blood clearance.

Table 5 Clinicopathological characteristics of two patients (Case A and B) showing prominent bone marrow uptake of ^{111}In -ibritumomab tiuxetan

	Case A	Case B
Interpretation criteria: phase II protocol (Central assessment)	altered biodistribution	altered biodistribution
Interpretation criteria: latest package insert in the US (Central assessment)	altered biodistribution	altered biodistribution
Platelet count at baseline	$\geq 100,000/\mu\text{l}$ to $< 150,000/\mu\text{l}$	$\geq 150,000/\mu\text{l}$
Y2B8* administration	no	no
Age/gender	48 y.o./female	52 y.o./male
Body weight	46.8 kg	67.0 kg
Disease stage at study entry	stage IV	stage IV
Histopathology WHO classification	follicular lymphoma	follicular lymphoma
Bone marrow involvement	$> 5\% - \leq 20\%$	$> 20\% - < 25\%$
CD20 in spinal fluid**	69.9%	24.8%
SmIg κ , λ in spinal fluid***	3.4%, 63.0%	56.2%, 1.5%
Splenomegaly	no	yes
Hepatomegaly	no	no
Baseline WBC	9,400/ μl	11,500/ μl
HAMA, HACA in serum****	negative	negative
Granulocyte colony-stimulating factor use	no	no

* ^{90}Y -ibritumomab tiuxetan

** Percent positive fraction of CD20 as a surface marker of lymphocytes in the spinal fluid

*** Percent positive fraction of SmIg κ and SmIg λ as a surface marker of lymphocytes in the spinal fluid

**** Human anti-mouse antibody (HAMA) and human anti-chimeric antibody (HACA) in the serum

IV. 考 察

In2B8 が投与された 45 例のうち、治験実施計画書および米国添付文書の両方の読影判定基準で「不適格生体内分布」と中央判定された症例は、骨髄への著明な取り込みにより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を呈した 2 例 (症例 A, B) であった。これらの症例は、治験施設でも「不適格生体内分布」と判定され、Y2B8 は投与されなかった。線量評価は行われていないが、国内第 I 相試験で骨髄への著明なびまん性の取り込みが見られた症例では、Y2B8 投与時の赤色骨髄の推定吸収線量が許容線量 (300 cGy) を上回ったことを考え合わせると、これらの 2 症例も赤色骨髄の吸収線量が許容線量上限を上回るか、またはそれに近い値を示しうるものと考えられる。したがって、これらの症例に Y2B8 投与を行った場合には、国内第 I 相試験で骨髄への著明

な取り込みを示した 1 例と同様に、遷延する強い骨髄抑制により重篤な感染症などが引き起こされる可能性が考えられ、「true altered biodistribution (真の不適格生体内分布)」と判断される。これら 2 例は、ともに前述の選択基準である骨髄浸潤率 25% 未満に適合していたものの、末梢血中の腫瘍細胞の存在がフローサイトメトリーで確認されており、実際には相当の骨髄浸潤があったものと推察され、骨髄への著明な取り込みは、悪性リンパ腫の骨髄浸潤が原因であった可能性が第一に考えられる。

一方、米国添付文書の読影判定基準では「不適格生体内分布」と判定されたものの、治験実施計画書の基準では「適格生体内分布」と判定された 2 例 (症例 C, E) は、血液プールからの迅速なクリアランスを示した症例と骨髄の一部に異常な集積を示した症例であった。前者も骨髄へのびまん性の高集積を示さず、迅速な血中クリアランスは

脾腫による脾臓への著明な取り込みが原因と考えられ、いずれも Y2B8 を安全に投与することは可能と判断された。実際 Y2B8 が投与されたが、特に有害事象は生じなかった。

^{111}In と ^{90}Y は種々のモノクローナル抗体に結合して投与したときの生体内分布が同様であることから、 ^{111}In 標識体によるシンチグラフィは ^{90}Y 標識体の生体内分布を予測するために使用されてきた^{28~30)}。生体内分布を評価する意義は、Y2B8 の骨髄への著明な取り込みによる強い骨髄抑制や肺・腎臓・腸管など主要な臓器における潜在的なリスクを回避するためである。本療法では、In2B8 が「不適格生体内分布」を示す場合には Y2B8 投与を行わないよう米国の添付文書に記載されているが、添付文書における読影判定基準は、2002 年の販売承認以来、数回にわたって改訂が加えられてきた³¹⁾。

一方、欧州では、臨床試験で用いられた用量範囲において線量と毒性との間に相関がなかったことから、In2B8 の投与は必須要件とはなっていない³²⁾。これは、投与前の血小板数 $100,000/\text{mm}^3$ 以上、悪性リンパ腫の骨髄浸潤率 25% 未満で代表される骨髄予備能が保持されている患者に対する承認用量の投与は安全であるとの判断である。

Conti P らは、米国上市後の 1 年間に Y2B8 による治療を受けた 953 例の画像を解析し、「true altered biodistribution」が 6 例 (0.6%) に認められ、このうちの 4 例 (0.4%) が骨髄への著明な取り込みによるものであったと報告している³³⁾。一方、国内第 I 相試験では 10 例中 1 例、国内第 II 相試験では 45 例中 2 例の「真の不適格生体内分布」が認められ、これら 3 例 (5.5%) はいずれも骨髄への著明な取り込みを示した症例であった。これら 3 例のうち 2 例は骨髄穿刺により骨髄浸潤が 25% 未満と評価されており、骨髄塗抹標本を用いた形態学的診断において骨髄浸潤率が過小評価された可能性がある。また、国内臨床試験は実施症例数が少なく、画像や読影者の違いなども考えられるため、日本人での「不適格生体内分布」の頻度が欧米人に比較して高いか否かについては、今後の

検討が必要である。

骨髄への著明な取り込みは、悪性リンパ腫の骨髄浸潤、直近の造血成長因子投与による骨髄活性の増加、HAMA (human anti-mouse antibody) および HACA (human anti-chimeric antibody) が出現している患者での網内系への取り込みの増加などにより起こる可能性が考えられる。国内臨床試験の 3 例が骨髄への著明な取り込みを示した原因として、リンパ腫の骨髄浸潤が顕著であったことが第一に考えられるが、Conti P らが報告した 4 例のうち 1 例は骨髄浸潤が陰性 (ほかの 3 例は、2 例が骨髄浸潤率 25% 未満、1 例は骨髄浸潤率不明) であり、骨髄への取り込み亢進の機序は必ずしも明確ではない。また、国内臨床試験において治療前に HAMA が陽性であった 1 例は不適格生体内分布ではなかった。

国内臨床試験において、腎臓、肺および腸管への著明な取り込みにより「不適格生体内分布」と判断された症例はなかったが、Conti P らは腎臓への著明な取り込みを示した 7 例および肺への著明なびまん性の取り込みを示した 1 例を報告している。肺への著明な取り込みを示した 1 例については肺炎を合併していたこと、腎臓への著明な取り込みを示した 7 例中 6 例については、In2B8 の不適切な標識調製が原因であったことを指摘しているが、残りの 1 例では標識調製や腎機能にも問題はなく原因不明であった。

以上のように、不適格生体内分布を特異的かつ確実に予見する方法はなく、In2B8 を用いた Y2B8 投与の適格性の確認は、患者の安全性をより正確に担保するために必要な手段であると考えられる。また、先に述べた考えられる原因を除いた後に実施された生体内分布の再評価でも骨髄への著明な取り込みが確認された患者には、Y2B8 を投与すべきではない。

米国添付文書の読影判定基準は、2002 年の販売承認以来、使用例の情報集積が進むにつれて数度にわたる改訂が加えられてきた。今回の中央判定においても、少数例ではあるが委員間で判定の不一致が認められたことから、読影判定委員のほ

Table 6 Recommendation for the assessment of biodistribution and the revised interpretation criteria for altered biodistribution of ^{111}In -ibritumomab tiuxetan (In2B8) in the protocol of the phase II study on ^{90}Y -ibritumomab tiuxetan (Y2B8)

In2B8 投与後の生体内分布は、In2B8 投与の 48～72 時間後にガンマカメラにより撮像した全身像（前・後面プラナー像）を読影することにより評価する。評価が不確定の場合には、一日以上の間隔をあけて追加撮像を行う。

【推奨される撮像方法】

マトリックス	: 256×1024
エネルギーピーク	: 172, 247 keV
ウィンドウ	: 15%
スキャンスピード	: In2B8 投与 48～72 時間後 : 10 cm/min 以降の撮像 : 7～10 cm/min

適格生体内分布 (Expected biodistribution)

通常、In2B8 投与 48～72 時間後における生体内分布の読影所見は以下のとおりである。

- 1) 血液プール領域（心臓、腹部、頸部および四肢）において放射能が認められる。
- 2) 肝臓と脾臓に取り込みが認められる。
- 3) 腎臓、膀胱および腸管における取り込みは比較的弱い。
- 4) 腸管壁に限局的な取り込みがみられる場合がある（腸壁のリンパ集簇への局在）。
- 5) 経時的に変化する腸管内への取り込みについて確認するために追加撮像が必要な場合がある。
- 6) In2B8 のイメージングによる腫瘍の描出は、Y2B8 投与実施の必要要件ではない。

不適格生体内分布 (Altered biodistribution)

読影の結果、以下のいずれかの所見が認められた場合を不適格生体内分布とする。不適格生体内分布の場合には、Y2B8 の投与を行うべきでない。

- 1) 顕著な骨髄へのびまん性の取り込みが認められる（長管骨およ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、脾臓および骨髄への強い局在化。
- 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：
 - 肝臓よりも強い正常肺へのびまん性の取り込み。
 - 後面像で、肝臓よりも強い腎臓への取り込み。
 - 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）。

著明な骨髄への取り込みのある患者への Y2B8 投与の安全性と治療効果は不明である。著明な骨髄への取り込みは、リンパ腫による骨髄への浸潤、直近の造血成長因子投与による骨髄活性の増加、HAMA および HACA が出現している患者での網内系への取り込みの増加などにより起こる可能性が考えられる。考えられる原因を除いた後に実施された生体内分布の再評価でも、著明な骨髄への取り込みが確認された患者には Y2B8 を投与するべきではない。隣接する腫瘍からの放射能による臓器の障害は必ずしも発現しないが、放射線感受性の高い臓器に隣接した腫瘍に強い取り込みのある患者では、Y2B8 の投与に際して十分注意しなければならない。

かに本治験の核医学診断アドバイザー (ST, KE) も加えて読影判定基準が検討され改良が施された。治験実施計画書の読影判定基準における判定不一致の主要な問題点は次の二つであった。

一つは症例 E および F にみられるような骨髄への限局的な強い取り込みを認める場合である。国内第 I 相試験によると、骨髄にびまん性の著明な取り込みが見られた症例でも赤色骨髄の吸収線

量は許容線量を少し上回る程度であったことから、このような限局的な骨髄集積では骨髄の許容線量を超えないと推定される。したがって、骨髄への著明な取り込みに関する「不適格生体内分布」は、現在の米国添付文書基準のように「長管骨および肋骨の明瞭な描出」とともに、「骨シンチグラムにおけるスーパースキャンに類似した骨髄へのびまん性の集積」と表現することが評価者間での

判定のばらつきを抑える上で適切と考えられた。

もう一つは症例 C および D のように血液プールからの迅速なクリアランスがみられる場合である。標識抗体の凝集など、何らかの原因により網内系に異常に強い取り込みをきたした場合には、Y2B8 による治療目的が達成されないと考えられる。このような事例はこれまでに報告されていないが、血液プールからの迅速なクリアランスの有無を評価することは潜在的なリスクを回避するために有意義であると考えられた。しかし、血液プールからのクリアランスは腫瘍量や脾腫の有無などによる個体差が大きいと予想され、撮像時期にも影響されるため、均一な読影判定基準を作成することは容易ではない。このことから、米国添付文書と同様に、「不適格生体内分布」の読影判定基準から“血液プールからの迅速なクリアランス”を削除し、“網内系への取り込みを示す肝臓・脾臓および骨髄への強い局在化”を加えて、より本質的な生体内分布の評価を行うことが妥当と考えられた。

以上の検討内容をもとに、本邦における読影判定基準の改訂案を Table 6 にまとめた。本改訂案は In2B8 および Y2B8 の新薬製造販売申請に用いられたものであり、実際の臨床適用に際しては販売後の添付文書を参照されたい。なお、本論文では、「expected biodistribution」を「適格生体内分布」、「altered biodistribution」を「不適格生体内分布」と表現した。

また、Y2B8 の適正使用を推進する観点から、統一された判定基準のもとに適切な治療が行えるよう、本剤の読影判定基準は、国内外の症例集積を踏まえて検討を加え、必要な改訂を行う必要があろう。

V. 結 語

In2B8 シンチグラフィの中央読影判定の結果、

- 1) 骨髄へのびまん性の集積亢進を示し、骨シンチグラフィにおけるスーパースキャン類似の所見、
- 2) 肝、脾および骨髄のすべてへの著明な高集積、
- 3) 病変のない肺、腎および腸管への肝よりも高度

の集積、を In2B8 の不適格生体内分布と定義するのが妥当と考えられた。

In2B8 シンチグラフィによる事前の生体内分布の確認は、Y2B8 治療の安全性を担保する上で有用であり、Y2B8 の臨床適用に際して必要な画像診断である。今後の国内外におけるデータ集積をもとに、事前の生体内分布の確認の必要性も含めた読影判定基準の検討を続け、本療法をより安全かつ有効に施行することが望まれる。

文 献

- 1) Morgan G, Vornanen M, Puitinen J, Naukkarinen A, Brincker H, Olsen J, et al: Changing trends in the incidence of non-Hodgkin's lymphoma in Europe. *Ann Oncol* 1997; 8 (Suppl 2): S49-S54.
- 2) Weisenburger DD: Epidemiology of non-Hodgkin's lymphoma: recent findings regarding an emerging epidemic. *Ann Oncol* 1994; 5 (Suppl 1): s19-s24.
- 3) Parkin DM, Pisani P, Ferlay J: Global cancer statistics. *CA Cancer J Clin* 1999; 49: 33-64.
- 4) 厚生労働省大臣官房統計情報部編, 平成 14 年患者調査 (全国編) 上巻 2002: 632-633.
- 5) Lymphoma Study Group of Japanese Pathologists: The World Health Organization classification of malignant lymphomas in Japan: incidence of recently recognized entities. *Pathol Int* 2000; 50: 696-702.
- 6) 飛内賢正: 臨床腫瘍学 第 3 版, 癌と化学療法社 2004: 971-980.
- 7) Gallagher CJ, Gregory WM, Jones AE, Stansfeld AG, Richards MA, Dhaliwal HS, et al: Follicular lymphoma: prognostic factors for response and survival. *J Clin Oncol* 1986; 4: 1470-1480.
- 8) Garvin AJ, Simon RM, Osborne CK, Merrill J, Young RC, Berard CW: An autopsy study of histologic progression in non-Hodgkin's lymphomas: 192 cases from the National Cancer Institute. *Cancer* 1983; 52: 393-398.
- 9) Acker B, Hoppe RT, Colby TV, Cox RS, Kaplan HS, Rosenberg SA: Histologic conversion in the non-Hodgkin's lymphomas. *J Clin Oncol* 1983; 1: 11-16.
- 10) Carbone PP, Kaplan HS, Musshoff K, Smithers DW, Tubiane M: Report of the committee on Hodgkin's disease staging classification. *Cancer Res* 1971; 31: 1860-1861.
- 11) Longo DL: What's the deal with follicular lymphomas? *J Clin Oncol* 1993; 11: 202-208.
- 12) Paryani SB, Hoppe RT, Cox RS, Colby TV, Rosenberg SA, Kaplan HS: Analysis of non-Hodgkin's lymphomas with nodular and favorable histologies, stages I and II. *Cancer* 1983; 52: 2300-

- 2307.
- 13) McLaughlin P, Fuller LM, Velasquez WS, Sullivan-Halley JA, Butler JJ, Cabanillas F: Stage I-II follicular lymphoma: treatment results for 76 patients. *Cancer* 1986; 58: 1596-1602.
- 14) Hiddemann W, Kneba M, Dreyling M, Schmitz N, Lengfelder E, Schmits R, et al: Frontline therapy with rituximab added to the combination of cyclophosphamide, doxorubicin, vincristine, and prednisone (CHOP) significantly improves the outcome for patients with advanced-stage follicular lymphoma compared with therapy with CHOP alone: results of a prospective randomized study of the German Low-Grade Lymphoma Study Group. *Blood* 2005; 106: 3725-3732.
- 15) Czuczman MS, Weaver R, Alkuzweny B, Berlefin J, Grillo-Lopez AJ: Prolonged clinical and molecular remission in patients with low-grade or follicular non-Hodgkin's lymphoma treated with rituximab plus CHOP chemotherapy: 9-year follow-up. *J Clin Oncol* 2004; 22: 4711-4716.
- 16) Ogura M, Morishima Y, Kagami Y, Watanabe T, Itoh K, Igarashi T, et al: Randomized phase II study of concurrent and sequential rituximab and CHOP chemotherapy in untreated indolent B-cell lymphoma. *Cancer Sci* 2006; 97: 305-312.
- 17) Anderson WT, Strand M: Radiolabeled antibody: iodine versus radiometal chelates. *NCI Monogr* 1987; 3: 149-151.
- 18) Berger MJ: Distribution of absorbed dose around point sources of electrons and beta particles in water and other media. *J Nucl Med* 1971; March (Suppl 5): 5-23.
- 19) Zelenetz AD: Radioimmunotherapy for lymphoma. *Curr Opin Oncol* 1999; 11: 375-380.
- 20) Prestwich WV, Nunes J, Kwok CS: Beta dose point kernels for radionuclides of potential use in radioimmunotherapy. *J Nucl Med* 1989; 30: 1036-1046.
- 21) Witzig TE, White CA, Wiseman GA, Gordon LI, Emmanouilides C, Raubitschek A, et al: Phase I/II trial of IDEC-Y2B8 radioimmunotherapy for treatment of relapsed or refractory CD20(+) B-cell non-Hodgkin's lymphoma. *J Clin Oncol* 1999; 17: 3793-3803.
- 22) Wiseman GA, Gordon LI, Multani PS, Witzig TE, Spies S, Bartlett NL, et al: Ibritumomab tiuxetan radioimmunotherapy for patients with relapsed or refractory non-Hodgkin lymphoma and mild thrombocytopenia: a phase II multicenter trial. *Blood* 2002; 99: 4336-4342.
- 23) Witzig TE, Flinn IW, Gordon LI, Emmanouilides C, Czuczman MS, Saleh MN, et al: Treatment with ibritumomab tiuxetan radioimmunotherapy in patients with rituximab-refractory follicular non-Hodgkin's lymphoma. *J Clin Oncol* 2002; 20: 3262-3269.
- 24) Witzig TE, Gordon LI, Cabanillas F, Czuczman MS, Emmanouilides C, Joyce R, et al: Randomized controlled trial of yttrium-90-labeled ibritumomab tiuxetan radioimmunotherapy versus rituximab immunotherapy for patients with relapsed or refractory low-grade, follicular, or transformed B-cell non-Hodgkin's lymphoma. *J Clin Oncol* 2002; 20: 2453-2463.
- 25) Gordon LI, Molina A, Witzig T, Emmanouilides C, Raubitschek A, Darif M, et al: Durable responses after ibritumomab tiuxetan radioimmunotherapy for CD20 B-cell lymphoma: long-term follow-up of a phase 1/2 study. *Blood* 2004; 103: 4429-4431.
- 26) Watanabe T, Terui S, Itoh K, Terauchi T, Igarashi T, Usubuchi N, et al: Phase I study of radioimmunotherapy with an anti-CD20 murine radioimmun-conjugate (^{90}Y -ibritumomab tiuxetan) in relapsed or refractory indolent B-cell lymphoma. *Cancer Sci* 2005; 96: 903-910.
- 27) Ogura M, Morishima Y, Watanabe T, et al: ^{90}Y Ibritumomab tiuxetan (Y2B8, Zevalin[®]) radioimmunotherapy is highly effective for patients with relapsed or refractory indolent B-cell non-Hodgkin's lymphoma pretreated with Rituximab-containing chemotherapy (R-Chemo): Japanese Multicenter Phase II Study. *Blood* 2006; 108. (abstract)
- 28) Carrasquillo JA, White JD, Paik CH, Raubitschek A, Le N, Rotman M, et al: Similarities and differences in ^{111}In - and ^{90}Y -labeled 1B4M-DTPA antiTac monoclonal antibody distribution. *J Nucl Med* 1999; 40: 268-276.
- 29) Chinn PC, Leonard J, Rosenberg J, Hanna N, Anderson DR: Preclinical evaluation of ^{90}Y -labeled anti-CD20 monoclonal antibody for treatment of non-Hodgkin's lymphoma. *Int J Oncol* 1999; 15: 1017-1025.
- 30) Gansow OA: Newer approaches to the radiolabeling of monoclonal antibodies by use of metal chelates. *Int J Rad Appl Instrum Part B* 1991; 18 (4): 369-381.
- 31) Zevalin (ibritumomab tiuxetan) [package insert]. San Diego, CA: Biogen Idec Inc; 2005.
- 32) Weiseman GA, Kornmehl E, Leigh B, Erwin WD, Podoloff DA, Spies S, et al: Radiation dosimetry results and safety correlations from ^{90}Y -Ibritumomab tiuxetan radioimmunotherapy for relapsed or refractory non-Hodgkin's lymphoma: combined data from 4 clinical trials. *J Nucl Med* 2003; 44: 465-474.
- 33) Conti PS, White C, Pieslor P, Molina A, Aussie J, Foster P: The role of imaging with (^{111}In)-ibritumomab tiuxetan in the ibritumomab tiuxetan (Zevalin) regimen: results from a Zevalin Imaging Registry. *J Nucl Med* 2005; 46: 1812-1818.

Summary

Assessment for the Image Interpretation of ^{111}In -Ibritumomab Tiuxetan in the Phase II Study of ^{90}Y -Ibritumomab Tiuxetan in Patients with Relapsed or Refractory Indolent B-Cell Lymphoma

Noboru ORIUCHI^{*1}, Kiyoshi KOIZUMI^{*2}, Mitsuru KOIZUMI^{*3}, Shoji TERUI^{*4,*5}, Hidekazu YAMAURA^{*6}, Yutaka IMAI^{*7}, Tomohiro KANETA^{*8}, Shigeru NAWANO^{*9,*10}, Atsushi KUBO^{*11}, Tsunehiko NISHIMURA^{*12}, Seigo KINUYA^{*13}, Kensei TOBINAI^{*14} and Keigo ENDO^{*1}

^{*1}*Department of Diagnostic Radiology and Nuclear Medicine, Gunma University Graduate School of Medicine;*

^{*2}*Department of Radiology, Tokyo Medical University Hachioji Medical Center;*

^{*3}*Molecular Imaging Center, National Institute of Radiological Sciences;*

^{*4}*Division of Nuclear Medicine, National Cancer Center Hospital;*

^{*5}*Association of Health and Welfare of Nagano Agricultural Cooperatives, Nagano PET Imaging and Diagnostic Center;*

^{*6}*Department of Diagnostic and Interventional Radiology, Aichi Cancer Center Hospital;*

^{*7}*Department of Diagnostic Radiology, Tokai University Hospital;*

^{*8}*Department of Diagnostic Radiology, Tohoku University Hospital;*

^{*9}*Radiology Division, National Cancer Center Hospital East;*

^{*10}*International University of Health and Welfare, Mita Hospital;*

^{*11}*Department of Radiology, Keio University School of Medicine;*

^{*12}*Department of Radiology, Kyoto Prefectural University of Medicine;*

^{*13}*Department of Biotracer Medicine, Kanazawa University Graduate School of Medical Science;*

^{*14}*Hematology and Stem Cell Transplantation Division, National Cancer Center Hospital*

Prior to the ^{90}Y -ibritumomab tiuxetan (Y2B8) therapy, imaging is performed to verify the expected biodistribution of ^{111}In -ibritumomab tiuxetan (In2B8). In order to determine the indication of radioimmunotherapy with Y2B8, the interpretation criteria for altered biodistribution of In2B8 was established.

A phase II study of Y2B8 in patients with relapsed or refractory indolent B-cell lymphoma was performed in nine institutions in Japan. After the completion of the rituximab infusion at 250 mg/m², 130 MBq of In2B8 was administered intravenously over 10 minutes. Gamma-camera imaging was performed at 2–24 hrs, 48–72 hrs, and 90–144 hrs. Images were interpreted by two investigators including a nuclear physician at the individual institution according to the protocol defined criteria to determine the indication of the radioimmunotherapy.

Forty-seven cases were enrolled in the study, and 45 cases underwent In2B8 scintigraphy. After the completion of the study, central assessment of the scintigram was performed by three nuclear physicians according to both the criteria of the phase II study and the latest version of the package insert of Zevalin® in the United States of America. Two cases were judged

as altered biodistribution based on both criteria. They demonstrated diffusely increased bone marrow uptake. The protocol defined criteria revealed additional two cases with altered biodistribution. They showed increased splenic uptake with facilitated blood clearance without increase in the bone marrow uptake. They received Y2B8 and no increment in the adverse event was noted as compared with cases with expected biodistribution. Then this type of biodistribution was not considered altered biodistribution. Increased focal bone marrow uptake was noted in other two cases. They were also considered within the limit of expected biodistribution.

The present study recommends the following criteria for altered biodistribution of In2B8. 1) Diffusely increased bone marrow uptake simulating the super scan on bone scintigraphy, 2) Prominent uptake in all of the liver, spleen, and bone marrow, 3) Uptake in the lung, kidney, and intestine without lymphoma higher than the liver.

Key words: Non-Hodgkin's lymphoma, Radioimmunotherapy, ^{111}In -ibritumomab tiuxetan, ^{90}Y -ibritumomab tiuxetan, Zevalin.