ガザイバ点滴静注1000 mg
（オビヌツズマブ（遺伝子組換え））

［CD20陽性の B 細胞性濾胞性リンパ腫］

第2部　（モジュール2）：CTD の概要（サマリー）

2.7.2 臨床薬理試験

中外製薬株式会社

略語一覧

略語	英語名	和名
ADA	anti-drug (obinutuzumab) antibody	抗オビヌツズマブ抗体
aNHL	aggressive NHL	中高悪性度 NHL
ARISg	grobal safety database	グローバル安全性データベース
A_{ss}	amount at steady state	定常状態の薬物量
AUC_{11day}	area under the concentration-time curve from 0 to 11day	投与後11日目までの血清/血漿中薬物濃度時間曲線下面積
AUC_{21day}	area under the concentration-time curve from 0 to 21day	投与後21日目までの血清/血漿中薬物濃度時間曲線下面積
AUC_{7day}	area under the concentration-time curve from 0 to 7day	投与後7日目までの血清/血漿中薬物濃度時間曲線下面積
AUC_{inf}	area under the concentration-time curve from 0 to infinity	無限大時間まで外挿した血清/血漿中薬物濃度時間曲線下面積
AUC_{last}	area under the concentration-time curve from 0 to last observation	最終観察までの血清/血漿中薬物濃度時間曲線下面積
Avg.	average	平均値
Benda	bendamustine	ベンダムスチン
BMI	body mass index	体格指標
CD19	cluster of differentiation 19	CD19
CD20	cluster of differentiation 20	CD20
CHOP	cyclophosphamide, doxorubicin, vincristine, and prednisolone, prednisone or methylprednisolone	シクロホスファミド，ドキソルビシン，ビンクリスチン，プレドニゾロン／プレドニゾン併用
CI	confidence interval	信頼区間
CL	clearance	クリアランス
CL_{inf}	non-specific time-independent clearance	時間非依存的なクリアランス
CLL	chronic lymphocytic leukemia	慢性リンパ球性白血病
CL_{ss}	clearance at steady state	定常状態のクリアランス
CL_T	initial value of time-dependent clearance	時間依存的なクリアランス
C_{max}	maximum concentration	最高血清/血漿中薬物濃度
Conc.	concentration	濃度
CR	complete response	完全奏効
C_{ss}	concentration at steady state	定常状態の濃度
C_{trough}	trough concentration	トラフ血清/血漿中薬物濃度
CV	coefficient of variance	変動係数
CVP	cycolphosphamide, vincristine and prednisolone, predonisone or methylprednisolone	シクロホスファミド，ビンクリスチン，プレドニゾロン／プレドニゾン併用
D	duration of administration	投与時間
DLBCL	diffuse large B-cell lymphoma	びまん性大細胞型 B 細胞リンパ腫
DV	dependent variable	従属変数
ECOG	eastern cooperative oncology group	米国東海岸がん臨床試験グループ
f	factor	定数
FC	fludarabine and cyclophosphamide	フルダラビン，シクロホスファミド併用

略語	英語名	和名
Fcγ	fagment, crystallization γ	Fcγ 領域
FL	follicular lymphoma	濾胞性リンパ腫
5-FU	fluorouracil	5-フルオロウラシル
G-B	obinutuzumab in combination with bendamustine	オビヌツズマブ，ベンダムスチン併用
G–CHOP	obinutuzumab in combination with cyclophosphamide, doxorubicin, vincristine, and prednisolone, prednisone or methylprednisolone	オビヌツズマブ，シクロホスファミド，ドキソルビシン，ビンクリスチン，プレドニゾロン／プレドニゾン／メチルプレドニゾロン併用
G-FC	obinutuzumab in combination with fludarabine and cyclophosphamide	オビヌツズマブ，フルダラビン，シクロホスファミド併用
h	hour	時間
ICH	International Conference on Harmonizationof Technical Requirement for Registration on Pharmaceuticals for Human Use	日米 EU 医薬品規制調和国際会議
iNHL	indolent non-Hodgkin’s lymphoma	低悪性度非ホジキンリンパ腫
IV	intravenous	静脈内
k	elimination rate constant	消失速度定数
K_{des}	decay coefficient of time-dependent clearance	時間依存的クリアランスの減衰係数
mcg	Microgram	マイクログラム
MCL	mantle cell lymphoma	マントル細胞リンパ腫
MedDRA	medical dictionary for regulatory	ICH 国際医薬用語集
min	minute	分
MZL	marginal zone lymphoma	辺縁帯リンパ腫
NA	not applicable	該当せず
NC	not calculated	算出不可
NHL	non-Hodgkin’s lymphoma	非ホジキンリンパ腫
NONMEN	nonlinear mixed effect model	非線形混合効果モデル
PBRER	periodic benefit risk evaluation report	定期的ベネフィット・リスク評価報告
PD	progression deisease	病勢の進行
PFS	progression-free survival	無増悪生存期間
PI	predction interval	予測区間
PK	pharmacokinetics	薬物動態
PR	partial response	部分奏効
QT	QT interval	QT 間隔
QTc	QT interval, corrected	補正 QT 間隔
QTcF	QT interval corrected using Fridericia's formulas	Fridericia 法補正 QT 間隔
r2	coefficient of determination	決定係数
R–CHOP	rituximab in combination with cyclophosphamide, doxorubicin, vincristine, and prednisolone, prednisone or methylprednisolone	リツキシマブ，シクロホスファミド，ドキソルビシン，ビンクリスチン，プレドニゾロン／プレドニゾン／メチルプレドニゾロン併用療法

略語	英語名	和名
RI	regular infusion	通常投与
R_{inf}	infusion rate	点滴静注速度
SAE	serious adverse event	重篤な有害事象
SD (Std Dev)	standard deviation	標準偏差
SDI	shorter duration of infusion	短時間点滴
SLL	small lymphocytic lymphoma	小リンパ球性リンパ腫
SMQ	standardized MedDRA queries	MedDRA 標準検索式
$t_{1/2}$	half life	半減期
V (V_d)	distribution volume	分布容積
V_1	central volume	セントラルコンパートメントの分布容積
V_2	peripheral volume	末梢コンパートメントの分布容積
V_{ss}	distribution volume at steady state	定常状態での分布容積
WM	Waldenstrom macroglobulinemia	ワルデンシュトレーム型マクログロブリン血症

目次

頁
2.7.2 臨床薬理試験 7
2.7.2.1 背景及び概観 7
2.7.2.2 個々の試験結果の要約 9
2.7.2.2.1 日本人非ホジキンリンパ腫患者を対象とした第Ⅰ相臨床試験（JO21900 試験） 9
2.7.2.2.2 日本人非ホジキンリンパ腫患者を対象とした第Ⅱ相臨床試験（JO29737 試験） 12
2.7.2.2.3 日本人及び外国人低悪性度非ホジキンリンパ腫患者を対象とした第Ⅲ相臨床試験（BO21223 試験） 15
2.7.2.2.4 日本人及び外国人びまん性大細胞型 B 細胞リンパ腫患者を対象とした第Ⅲ相臨床試験（BO21005 試験） 16
2.7.2.2.5 外国人 CD20 陽性悪性疾患患者を対象とした第Ⅰ/Ⅱ相臨床試験（BO20999 試験） 17
2.7.2.2.6 外国人濾胞性リンパ腫患者を対象とした第Ⅰb 相臨床試験（BO21000 試験） 22
2.7.2.2.7 外国人非ホジキンリンパ腫/慢性リンパ球性白血病患者を対象とした第Ⅰ/Ⅱ相臨床試験（BO21003 試験） 26
2.7.2.2.8 外国人びまん性大細胞型 B 細胞リンパ腫患者を対象とした第Ⅱ相臨床試験（GAO4915g 試験） 29
2.7.2.2.9 外国人リツキシマブ治療抵抗性低悪性度非ホジキンリンパ腫患者を対象とした第Ⅲ相臨床試験（GAO4753g 試験） 33
2.7.2.3 全試験を通しての結果の比較と解析 34
2.7.2.3.1 日本人と外国人の薬物動態の比較 34
2.7.2.3.2 薬物動態に対する点滴速度の影響 38
2.7.2.3.2.1 モデルに基づく PK シミュレーション 38
2.7.2.3.2.2 外国人における本剤の投与速度別の薬物動態（GAO4915g 試験） 41
2.7.2.3.2.3 日本人における本剤の投与速度別の薬物動態 41
2.7.2.3.2.4 まとめ 43
2.7.2.3.3 薬物相互作用 44
2.7.2.3.4 心電図に対する影響 46
2.7.2.3.5 母集団薬物動態解析 47
2.7.2.3.5.1 母集団薬物動態解析 47
2.7.2.3.5.2 組織型による薬物動態の比較 48
2.7.2.3.5.3 第Ⅲ相臨床試験で用いた用法・用量の設定根拠 49
2.7.2.4 特別な試験 51

2.7.2.4.1 免疫原性.....51
2.7.2.5 参考文献.....52
2.7.2.6 付録.....53

2.7.2 臨床薬理試験

2.7.2.1 背景及び概観

CD20陽性の B 細胞性低悪性度濾胞性リンパ腫（以下，FL）に対するガザイバ点滴静注 1000 mg（以下，本剤又はオビヌツズマブ）の臨床薬理は，日本人患者を対象とした JO21900 試験（国内第 I 相臨床試験）及び JO29737試験（国内第 II 相臨床試験），日本人及び外国人患者を対象とした BO21223試験（国際共同第 III 相臨床試験）並びに外国人患者を対象とした BO20999試験（海外第 I/II 相臨床試験），BO21000試験（海外第 Ib 相臨床試験），BO21003試験（海外第 I/II 相臨床試験）及び GAO4753g 試験（海外第 III 相臨床試験）の成績に基づいて評価した。日本人及び外国人びまん性大細胞型 B 型リンパ腫（以下，DLBCL）患者を対象とした BO21005試験（国際共同第 III 相臨床試験）及び外国人 DLBCL 患者を対象とした GAO4915g 試験（海外第 II 相臨床試験）も評価に加えた。これらの臨床薬理の評価に用いた9試験のデザインを表 2.7.2.1-1に示す。

これらの9試験の薬物動態の成績から，オビヌツズマブの薬物動態的特徴，すなわち本剤の用量と薬物動態の関係，血清中オビヌツズマブ濃度の累積性，日本人と外国人の薬物動態の類似性，薬物動態に対する点滴時間の影響，併用薬との薬物相互作用，心電図に対する血清中オビヌツズマブ濃度の影響，薬物動態に影響を及ぼす因子，組織型間での薬物動態の比較及び第 III 相臨床試験で用いられた投与レジメンの設定根拠について述べる。JO21900試験，JO29737試験，BO20999試験及び BO21223試験では本剤の薬力学的反応である CD19陽性 B 細胞数の枯渇について述べる。JO29737試験では本剤投与後のサイトカインの推移及び心電図に対する血清中オビヌツズマブ濃度の影響について述べる。また，JO21900試験，BO20999試験，BO21000試験，BO21003試験，BO21004試験（外国人慢性リンパ性白血病患者を対象とした海外第 III 相臨床試験，本申請データパッケージ外），BO21223試験，GAO4753g 試験及び GAO4915g 試験から本剤の免疫原性についても述べる。

表 2.7.2.1-1　臨床薬理評価に用いた試験一覧

地域	試験番号 (試験略称)	相 (依頼者)	試験 デザイン	対象	登録 例数	治療群	主要評 価項目	データカットオフ日付	CTD 番号 <資料区分>
国内	JO21900	I (中外)	用量漸増	再発・治療抵抗性 CD20陽性 NHL	12	本剤群	安全性	[redacted]年[redacted]月[redacted]日	5.3.3.2-1 <評価>
	JO29737 (GATS)	II (中外)	非盲検 単群	未治療の B 細胞性 CD20陽性 NHL	36	G–CHOP 療法群	安全性 PK	[redacted]年[redacted]月[redacted]日	5.3.3.2-2 <評価>
海外・国内	BO21223 (GALLIUM)	III (Roche,中外)	ランダム化 非盲検 2群	未治療の CD20陽性進行期 iNHL	1401	G–化学療法群 R–化学療法群	PFS	2016年1月31日	5.3.5.1-1 <評価>
	BO21005 (GOYA)	III (Roche,中外)	ランダム化 非盲検 2群	未治療の CD20陽性 DLBCL	1418	G–CHOP 療法群 R–CHOP 療法群	PFS	2016年4月29日	5.3.5.4-4 <参考>
海外	BO20999 (GAUGUIN)	I/II (Roche)	PI:用量漸増，PII:ランダム化，非盲検，2群	PI:NHL と CLL，PII:再発・治療抵抗性の CD20陽性 iNHL，NHL，CLL	PI: 34 PII: 100	PI:本剤群 PII:本剤低用量 a) 本剤高用量群 b)	PI: 安全性， PII:完全奏効率	PI:2012年3月31日 PII:2013年11月25日	5.3.5.4-1 <参考>
	BO21000 (GAUDI)	Ib (Roche)	ランダム化 非盲検 2群	再発・治療抵抗性，未治療の CD20陽性 B 細胞性 FL	56 c) 81 d)	G–CHOP 療法群 c, d) G–FC 療法群 c) G–Benda 療法群 d)	安全性	[redacted]年[redacted]月[redacted]日	5.3.5.4-3 <参考>
	BO21003 (GAUSS)	I/II (Roche)	PI:用量漸増，PII:ランダム化，非盲検，2群	PI:NHL と CLL，PII:再発・治療抵抗性 CD20陽性 NHL	PI: 22 PII: 175	PI:本剤群 PII:本剤群，リツキシマブ群	PI: 安全性，PII:安全性，完全奏効率	PI：[redacted]年[redacted]月[redacted]日 PII：2013年3月14日	5.3.5.4-2 <参考>
	GAO4915g (GATHER)	II (Roche)	非盲検 単群	未治療の CD20陽性 DLBCL	100	G–CHOP 療法群	完全奏効率 奏効率	2013年12月20日	5.3.5.2-1 <評価>
	GAO4753g (GADOLIN)	III (Roche)	ランダム化 非盲検 2群	リツキシマブ治療抵抗性の CD20陽性 iNHL	413	G–Benda 療法療法群 Benda 療法群	PFS	2015年5月1日	5.3.5.1-3 <評価>

G-CHOP：本剤，シクロホスファミド，ドキソルビシン，ビンクリスチン，プレドニゾロン／プレドニゾン併用療法，R-CHOP：リツキシマブ，シクロホスファミド，ドキソルビシン，ビンクリスチン，プレドニゾロン／プレドニゾン併用療法，PK：薬物動態，PFS：無増悪生存期間，G–Benda：本剤，ベンダムスチン併用療法，G-FC：本剤，フルダラビン，シクロホスファミド併用療法，NHL：非ホジキンリンパ腫

a) 本剤400 mg/body
b) 本剤1600 mg/body（サイクル1 Day 1及び Day 8），本剤800 mg/body（サイクル2 Day 1以降）
c) 再発・治療抵抗性患者対象
d) 未治療患者対象

2.7.2.2　個々の試験結果の要約

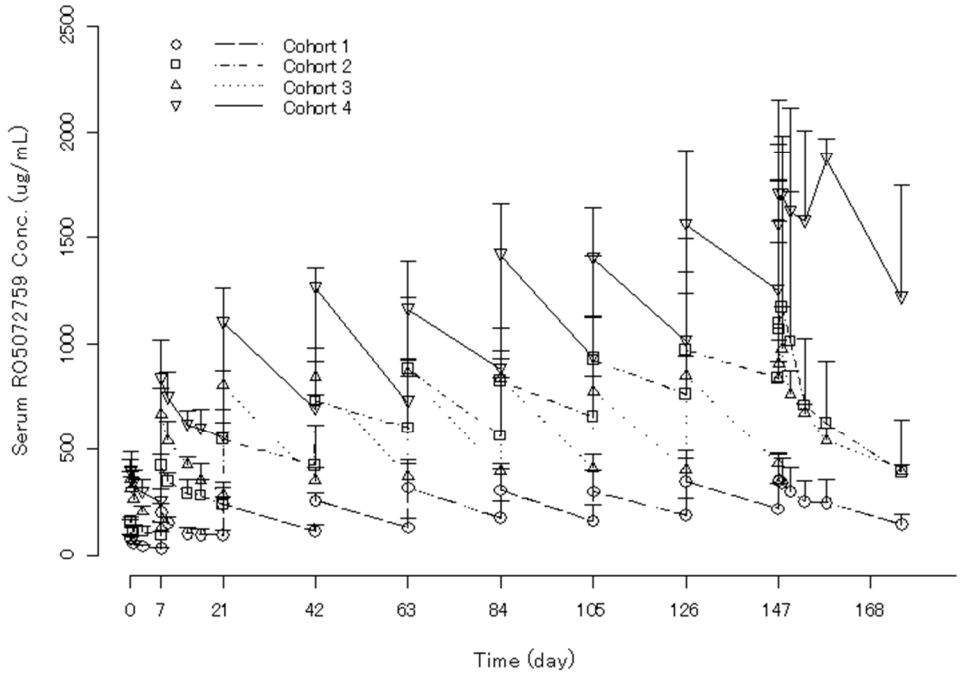
2.7.2.2.1　日本人非ホジキンリンパ腫患者を対象とした第Ⅰ相臨床試験（JO21900試験）

日本人非ホジキンリンパ腫（以下，NHL）患者に本剤を3週間ごとに8サイクルにわたって点滴静注した。ただし，サイクル1では Day 1に加えて Day 8にも本剤を投与した。コホート1，2，3及び4の初回投与量は，それぞれ200，400，800及び1200 mg とし，2回目投与以降はそれぞれ400，800，1200及び2000 mg（各群 n=3）とした。初回投与時では50 mg/時間で点滴静注を開始した後，徐々に点滴速度を上昇させて，上限400 mg/時間まで可能とした。2回目投与以降では100 mg/時間で点滴静注を開始した後，徐々に点滴速度を上昇させて，上限400 mg/時間までを可能とした。登録患者数は12例であった。

(1)　薬物動態

薬物動態解析対象例数は各コホート3例（合計12例）であった。コホートごとの血清中オビヌツズマブ濃度推移（平均値 ＋ 標準偏差）を図 2.7.2.2.1-1，薬物動態パラメータを表 2.7.2.2.1-1に示す。ノンコンパートメントモデル法により算出した最終測定点までの血清中オビヌツズマブ濃度-時間曲線下面積（以下，AUC_{last}）はコホート1からコホート4の用量範囲では，用量に対して比例的に増加した。いずれのコホートにおいても，クリアランス（以下，CL）は初回投与直後から減少し，サイクル3以降，ほぼ一定値になった。12例中8例で定常状態への到達が観察され，定常状態到達時間の平均値は28.9日であった。

図 2.7.2.2.1-1　日本人 NHL 患者に本剤を反復点滴静注したときの血清中オビヌツズマブ濃度推移（平均値 ＋ 標準偏差）（JO21900試験）



［5.3.3.2-1 図 11.4.1.1-5を再掲］

表 2.7.2.2.1-1 日本人 NHL 患者に本剤を反復点滴静注したときの薬物動態パラメータ（J021900試験）

サイクル1 Day 1 (平均値 ± 標準偏差)				
パラメータ	コホート1	コホート2	コホート3	コホート4
投与量	200 mg	400 mg	800 mg	1200 mg
N	3	3	3	3
AUC_{last} (μg•day/mL)	305 ± 39.5	768 ± 109	1470 ± 297	1970 ± 624
C_{max} (μg/mL)	79.0 ± 17.2	157 ± 24.4	358 ± 37.2	415 ± 81.7
CL (mL/day)	257 ± 12.6	220 ± 49.0	347 ± 82.4	248 ± 155
$t_{1/2}$ (day)	9.65 ± 2.00	10.9 ± 1.80	6.11 ± 0.617	14.5 ± 8.87
サイクル1 Day 8 (平均値 ± 標準偏差)				
パラメータ	コホート1	コホート2	コホート3	コホート4
投与量	400 mg	800 mg	1200 mg	2000 mg
N	3	3	3	3
AUC_{last} (μg•day/mL)	1630 ± 283	4190 ± 1190	6540 ± 1070	9340 ± 2060
C_{max} (μg/mL)	201 ± 40.5	421 ± 56.4	669 ± 124	833 ± 186
CL_{ss} (mL/day)	115 ± 43.9	80.2 ± 43.4	108 ± 16.9	69.1 ± 11.2
$t_{1/2}$ (day)	17.1 ± 4.68	28.1 ± 19.7	14.2 ± 1.44	30.3 ± 7.88
サイクル8 (平均値 ± 標準偏差)				
パラメータ	コホート1	コホート2	コホート3	コホート4
投与量	400 mg	800 mg	1200 mg	2000 mg
N	3	2	3	2
AUC_{last} (μg•day/mL)	3470 ± 1820	11900 ± 7130	10800 ± 722	25100 ± 4970
C_{max} (μg/mL)	359 ± 118	1200 ± 698	1040 ± 146	1910 ± 156
CL_{ss} (mL/day)	38.8 ± 31.5	29.3 ± 2.61	44.1 ± 9.29	NC
$t_{1/2}$ (day)	37.0 ± 19.4	25.2 ± 15.0	27.2 ± 6.23	NC

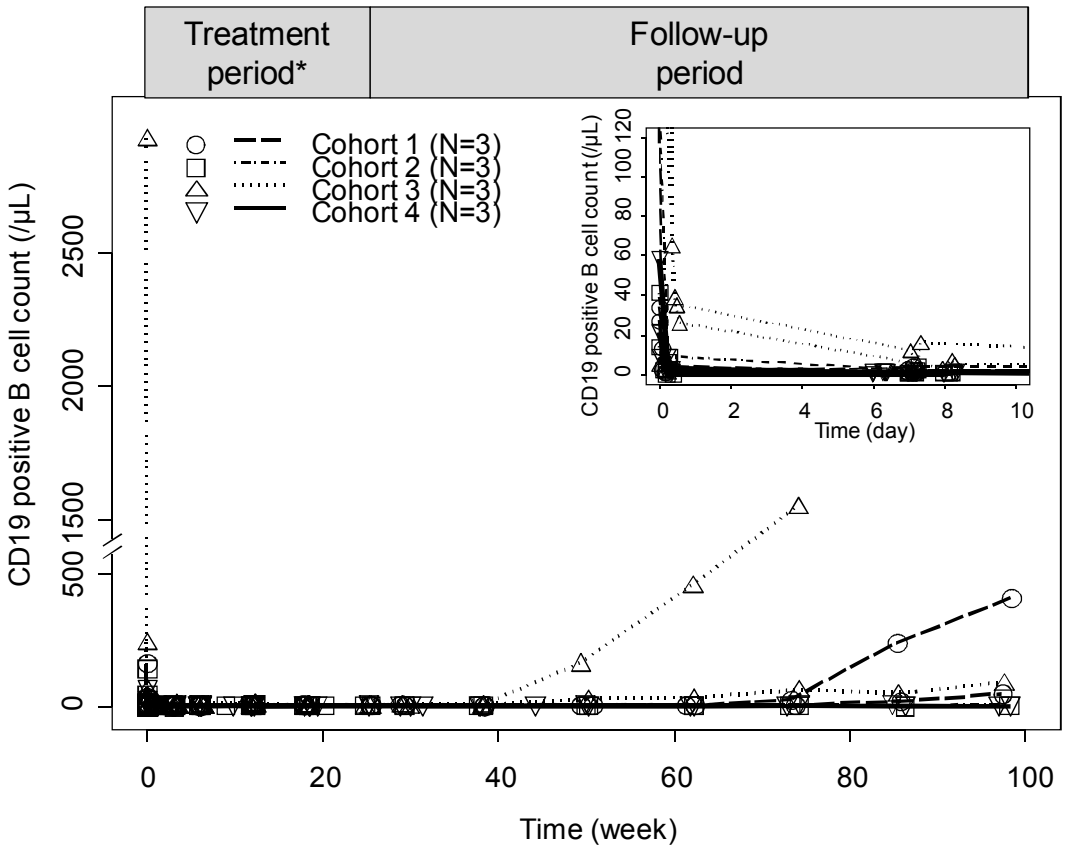
NC: Not Calculated

［5.3.3.2-1 表 11.4.1.1-2を改変］

(2) 薬力学

CD19陽性 B 細胞数の経時推移（個別値）を図 2.7.2.2.1-2に示す。いずれのコホートにおいても，CD19陽性 B 細胞数は初回投与後に速やかに低下し，投与期間中低値を維持した。また，フォローアップ期間中に4例がベースライン又は基準値内に回復した。その内訳はコホート1の2例及びコホート3の2例であり，回復した時期はそれぞれ599及び683日目並びに684及び347日目であった。他の8例中3例は，規定のフォローアップ完了時点も低値を維持していた。

図 2.7.2.2.1-2　CD19陽性 B 細胞数の経時推移（個別値）（J021900試験）



*Two out of twelve patients who had undergone a treatment period entered into a follow-up period at about ten weeks.

［5.3.3.2-1 図 11.4.1.2-1を再掲］

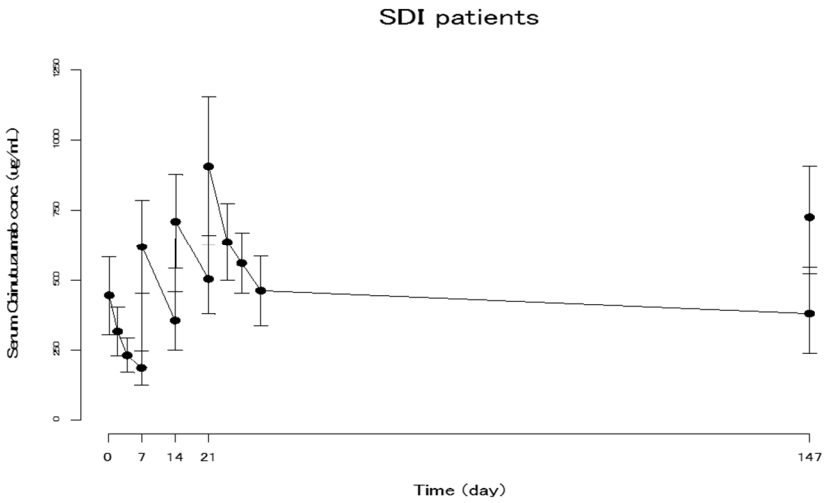
2.7.2.2.2　日本人非ホジキンリンパ腫患者を対象とした第Ⅱ相臨床試験（JO29737試験）

本剤の Shorter duration of infusion（以下，SDI）の薬物動態，薬力学及び安全性を確認する目的で，日本人 NHL 患者を対象にシクロホスファミド，ドキソルビシン，ビンクリスチン，プレドニゾロン／プレドニゾン／メチルプレドニゾロン併用（CHOP）療法と本剤の併用療法を行った。3週間を1サイクルとする各 Day 1に本剤1000 mg を点滴静注する治療を8サイクル施行した。ただし，サイクル1では Day 8及び Day 15にも本剤1000 mg を点滴静注した。サイクル1の Day 1の点滴静注は50 mg/時間で開始した後，徐々に点滴速度を上昇させて，上限400 mg/時間まで可能とし，Day 8及び Day 15の点滴静注は100 mg/時間で開始した後，徐々に点滴速度を上昇させて，上限400 mg/時間まで可能とする regular infusion（以下，RI）とした。そして SDI 実施基準（(1) RI による投与が連続3回以上実施され，オビヌツズマブとの因果関係ありと判定された Grade 3以上の infusion reaction が発現していない。かつ，(2) SDI の前の末梢血中リンパ球数が5000 /μL 未満である。）に合致した患者に対してサイクル2以降，100 mg/時間で開始した後，上限900 mg/時間まで可能とする SDI を実施した。登録患者数は36例であった。

(1)　薬物動態

薬物動態解析対象例数は20例であり，このうち17例が SDI 移行例であった。血清中オビヌツズマブ濃度推移（平均値 ± 標準偏差）を図 2.7.2.2.2-1，サイクル2の SDI 投与後7日目及び11日目までの薬物動態パラメータを表 2.7.2.2.2-1に示す。血清中オビヌツズマブ濃度はサイクル1 Day 1（0日）からサイクル2 Day 1（21日）まで上昇し，サイクル8 Day 1（147日）ではサイクル2 Day 1（21日）と同様の値を示したことから，血清中オビヌツズマブ濃度はサイクル2 Day 1の投与前に定常状態に到達することが示された。また，ノンコンパートメントモデル法により算出したサイクル2の SDI 投与後の投与7日目及び11日目までの AUC_{last} は，それぞれ4770 ± 898（平均値 ± 標準偏差，以下同様）及び6790 ± 1450 μg•day/mL であり，$t_{1/2}$は15.4 ± 7.55 day であった。

図 2.7.2.2.2-1　日本人 NHL 患者に本剤を SDI にて反復点滴静注したときの血清中オビヌツズマブ濃度推移（平均値 ± 標準偏差）（JO29737試験）



1，2及び3回目（0，7及び14日）投与は RI，4回目（21日）投与以降は SDI にて点滴静注した。
［5.3.3.2-2 16.4 薬物動態解析図表 図 11-3を再掲］

表 2.7.2.2.2-1　サイクル2の投与7日目及び投与11日目までの薬物動態パラメータ

Statistics	AUC_{last} (AUC_{7day}) (μg•day/mL)	AUC_{last} (AUC_{11day}) (μg•day/mL)	C_{max} (μg/mL)	$t_{1/2}$ (day)	CL_{ss} (mL/day)
N	17	17	17	13	17
Mean	4770	6790	925	15.4	215
SD	898	1450	221	7.55	45.3

AUC_{7day}以外は投与12日目までのデータから算出。

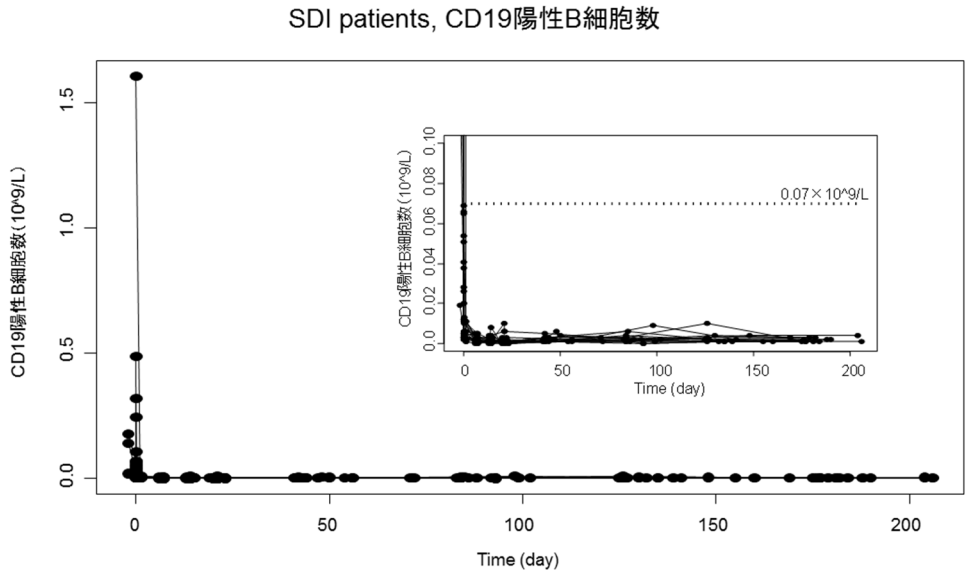
［5.3.3.2-2 16.4 薬物動態解析図表 表 10-6，表 10-7を改変］

(2) 薬力学

CD19陽性 B 細胞数の経時推移（個別値）を図 2.7.2.2.2-2に示す。いずれの患者においても，CD19陽性 B 細胞数は初回投与後に速やかに低下した後，試験期間を通じて枯渇の基準である 0.07×10^9/L 未満を推移した。

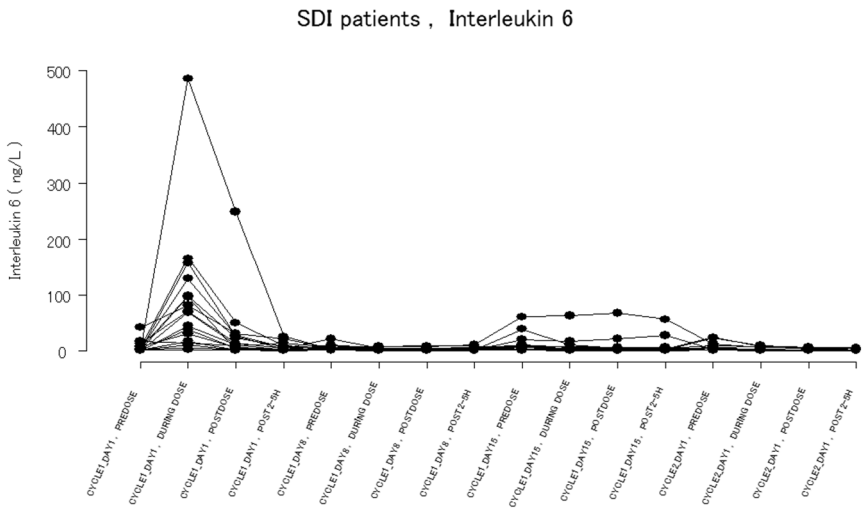
代表的なサイトカインであるインターロイキン6及びインターロイキン8の経時推移（個別値）をそれぞれ図 2.7.2.2.2-3及び図 2.7.2.2.2-4に示す。いずれの患者においても，インターロイキン6及びインターロイキン8は初回投与中に上昇した後，投与後2-5時間には速やかにベースライン値まで復した。サイクル1 Day 8の2回目投与以降は顕著な変動を示さなかった。

図 2.7.2.2.2-2　CD19陽性 B 細胞数の経時推移（個別値）（JO29737試験）



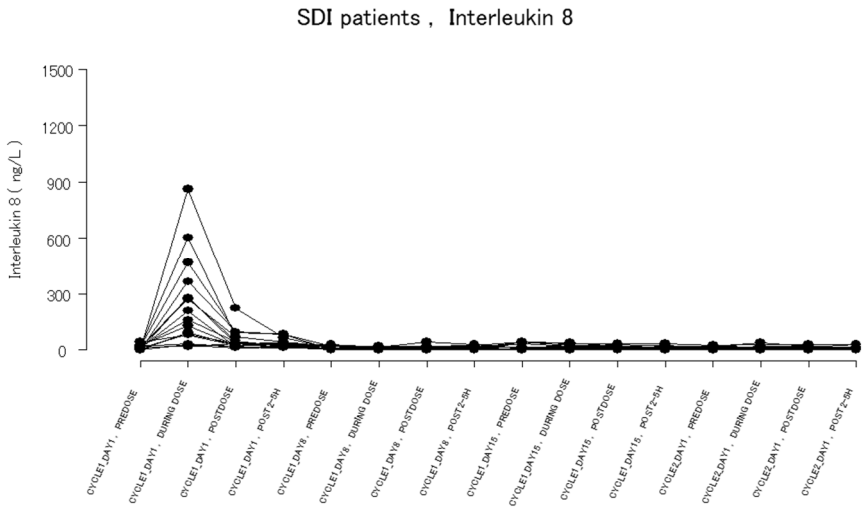
［5.3.3.2-2 16.4 薬物動態解析図表 図 11-13を再掲］

図 2.7.2.2.2-3　インターロイキン6の経時推移（個別値）（J029737試験）



［5.3.3.2-2 16.4 薬物動態解析図表 図 11-15を改変］

図 2.7.2.2.2-4　インターロイキン8の経時推移（個別値）（J029737試験）

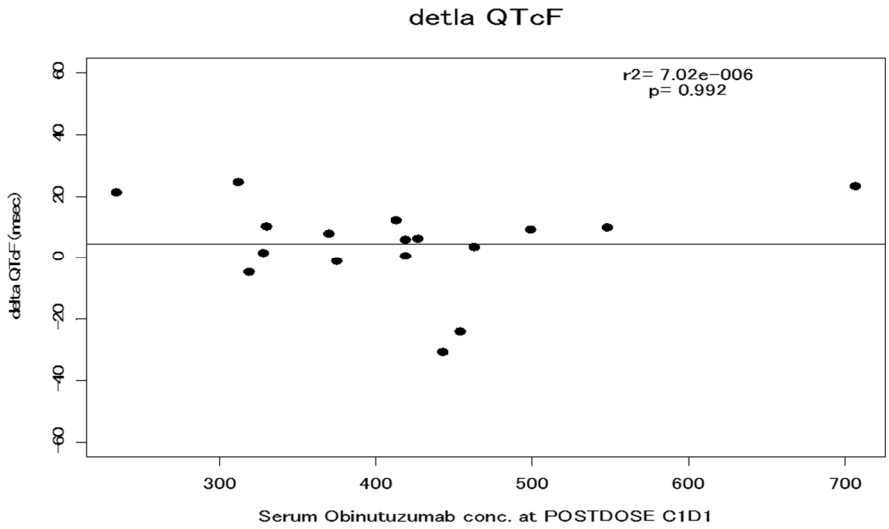


［5.3.3.2-2 16.4 薬物動態解析図表 図 11-15を改変］

(3)　心電図

サイクル1 Day 1の本剤投与前後で心電図を測定し，心電図に対する血清中オビヌツズマブ濃度の影響を検討した。サイクル1 Day 1の投与直後の血清中オビヌツズマブ濃度とベースラインからの QTcF の変化量（以下，delta QTcF）の散布図を図 2.7.2.2.2-5に示す。血清中オビヌツズマブ濃度と delta QTcF の間に関連性は認められず，血清中オビヌツズマブ濃度は心電図に影響しないことが示された。

図 2.7.2.2.2-5 血清中オビヌツズマブ濃度とベースラインからの QTcF の変化量の散布図（J029737試験）



［5.3.3.2-2 16.4 薬物動態解析図表 図 11-42を再掲］

2.7.2.2.3 日本人及び外国人低悪性度非ホジキンリンパ腫患者を対象とした第Ⅲ相臨床試験（BO21223試験）

日本人及び外国人の未治療の進行期低悪性度非ホジキンリンパ腫（以下，iNHL）患者を対象に，化学療法（CHOP，CVP 又はベンダムスチン）と本剤の併用療法又は化学療法とリツキシマブの併用療法を行った。本剤1000 mg を21日サイクルの各 Day 1に点滴静注する治療を8サイクル施行した。ベンダムスチンとの併用療法の場合は28日サイクルとし，6サイクル施行した。ただし，サイクル1では Day 8及び Day 15にも本剤1000 mg を点滴静注した。サイクル1 Day 1の初回投与時では50 mg/時間で点滴静注を開始した後，徐々に点滴速度を上昇させて，上限400 mg/時間まで可能とした。サイクル1 Day 8の2回目投与以降では100 mg/時間で点滴静注を開始した後，徐々に点滴速度を上昇させて，上限400 mg/時間までを可能とした。CHOP はサイクル1-6の Day 1に投与し，CHOP のうちプレドニゾン/プレドニゾロンは Day 2-5にも投与した。CVP はサイクル1-8の Day 1に投与し，CVP のうちプレドニゾン/プレドニゾロンは Day 2-5にも投与した。ベンダムスチンはサイクル1-6の Day 1及び Day 2に投与し，サイクル1 Day 1に限りプレドニゾン/プレドニゾロンも投与した。この導入療法終了時に完全奏功（以下，CR）又は部分奏功（以下，PR）を達成した患者に対しては，本剤1000 mg を2カ月ごとに，病勢進行が認められるまで，最大2年間にわたって継続投与した。登録患者数は1401例であった

(1) 薬物動態

薬物動態解析対象例は493例であり，このうち日本人は47例であった。本試験での血清中オビヌツズマブ濃度は特定のサイクルの本剤投与前と本剤投与後に測定した。このように採血時点が限定的であるため，ノンコンパートメントモデル解析は実施せず，他試験（BO20999試験，BO21000試験，BO21003試験，BO21004試験，GAO4915g 試験及び GAO4753g 試験）の血清中オビヌツズマブ濃度と合わせて母集団薬物動態解析に供した。その結果を2.7.2.3.5.1に示す。

(2) 薬力学

本剤と化学療法併用群（以下，G-化学療法群）及びリツキシマブと化学療法併用群（以下，

R-化学療法群）の CD19陽性 B 細胞の枯渇と回復について述べる。最終投与時において，G-化学療法群では595例中454例（76.3%）が枯渇（0.07 × 10^9/L 未満），3例（0.5%）が非枯渇及び138例（23.2%）が欠測であり，R-化学療法群では597例中445例（74.5%）が枯渇，7例（1.2%）が非枯渇及び145例（24.3%）が欠測であった。最終投与から6～12カ月後のフォローアップ期間において，G-化学療法群では190例中3例（progression disease（以下，PD）例：0例，非 PD 例：3例），R-化学療法群では190例中24例（PD 例：1例，非 PD 例：23例）が回復した。最終投与から12～18カ月後のフォローアップ期間において，G-化学療法群では112例中8例（PD 例：0例，非 PD 例：8例），R-化学療法群では85例中17例（PD 例：1例，非 PD 例：16例）が回復した。

2.7.2.2.4　日本人及び外国人びまん性大細胞型 B 細胞リンパ腫患者を対象とした第Ⅲ相臨床試験（BO21005試験）

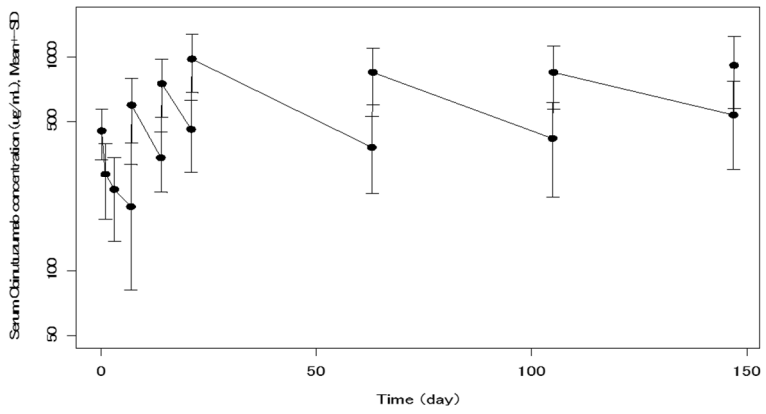
日本人及び外国人の未治療の CD20陽性びまん性大細胞型 B 細胞リンパ腫（以下，DLBCL）患者に CHOP 併用下で本剤1000 mg を3週間ごとに8サイクルにわたって点滴静注した。ただし，サイクル1では Day 1，Day 8及び Day 15に本剤1000 mg を投与した。サイクル1 Day 1の初回投与時では50 mg/時間で点滴静注を開始した後，徐々に点滴速度を上昇させて，上限400 mg/時間まで可能とした。サイクル1 Day 8の2回目投与以降では100 mg/時間で点滴静注を開始した後，徐々に点滴速度を上昇させて，上限400 mg/時間までを可能とした。登録患者数は1418例であった

(1)　薬物動態

薬物動態解析対象例は39例であり，全例が日本人であった。39例中7例はサイクル1 Day 1の初回投与後に詳細に血清中オビヌツズマブ濃度を測定し，ノンコンパートメントモデル法により薬物動態パラメータを評価した。

血清中オビヌツズマブ濃度はサイクル2 Day 1投与前からほぼ一定に推移した（図 2.7.2.2.4-1）。サイクル1 Day 1の初回投与後，血清中オビヌツズマブ濃度は投与開始後0.217 ± 0.0305日に419 ± 119 µg/mL の C_{max} を示した後，7.82 ± 3.41 日の $t_{1/2}$で消失した。AUC_{last}（AUC_{7day}）は1720 ± 636 µg•day/mL であった（表 2.7.2.2.4-1）。

図 2.7.2.2.4-1　日本人 DLBCL 患者の血清中オビヌツズマブ濃度推移（平均値 ± 標準偏差）（BO21005試験）



［5.3.3.2-3 図 12-2を再掲］

表 2.7.2.2.4-1　日本人 DLBLC 患者の薬物動態パラメータ（BO21005試験）

AUC_{last} (μg•day/mL)	AUC_{inf} (μg•day/mL)	C_{max} (μg/mL)	T_{max} (day)	$t_{1/2}$ (day)	CL (mL/day)	V_{ss} (mL)
1720 ± 636 (7)	4070 ± 2040 (6)	419 ± 119 (7)	0.217 ± 0.0305 (7)	7.82 ± 3.41 (6)	331 ± 235 (6)	2850 ± 470 (6)

平均値 ± 標準偏差（例数）

［5.3.3.2-3 表 11-3を改変］

2.7.2.2.5　外国人 CD20陽性悪性疾患患者を対象とした第Ⅰ/Ⅱ相臨床試験（BO20999試験）

(1)　第Ⅰ相臨床試験パート

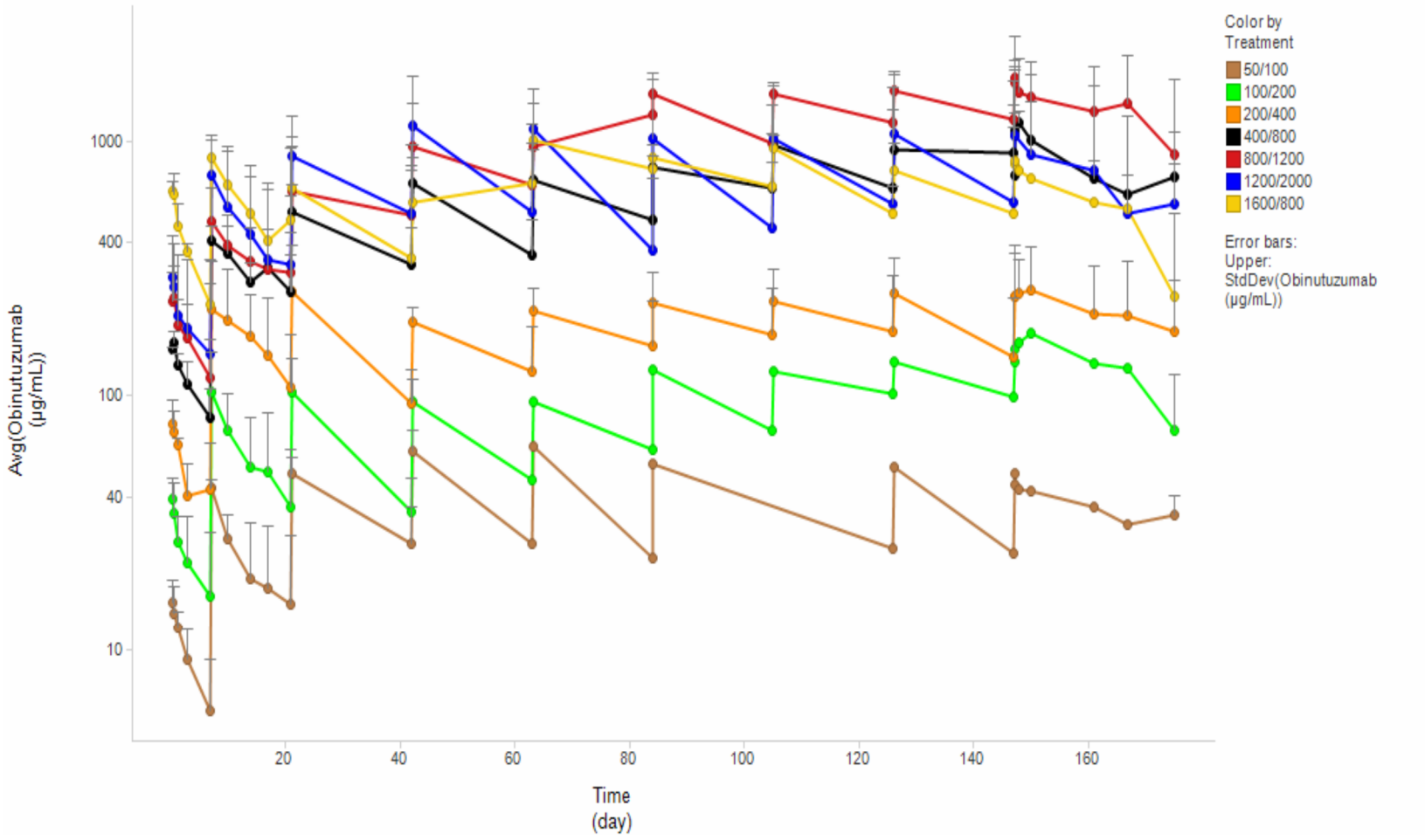
外国人 NHL 患者に本剤を3週間ごとに8サイクルにわたって点滴静注した。投与群としてコホート1，2，3，4a，5a，6a 及び7a を設定した。コホート1，2，3，4a，5a 及び6a の初回投与量は，それぞれ50，100，200，400，800及び1200 mg とし，2回目投与以降はそれぞれ100，200，400，800，1200及び2000 mg とした。ただし，サイクル1では Day 1に加えて Day 8にも本剤を投与した。コホート7a の初回投与量は1600 mg とし，次いでサイクル1 Day 8に1600 mg，以降は800 mg とした。初回投与時では50 mg/時間で点滴静注を開始した後，徐々に点滴速度を上昇させて，上限400 mg/時間まで可能とした。2回目投与以降では100 mg/時間で点滴静注を開始した後，徐々に点滴速度を上昇させて，上限400 mg/時間までを可能とした。登録患者数は34例であった

1)　薬物動態

薬物動態解析対象例数は，NHL 患者を対象としたコホート1，2，3，4a，5a，6a 及び7a でそれぞれ2，3，2，4，6，6及び3例（合計26例）であった。すべてのサイクルで，投与直前及び投与直後の血清中オビヌツズマブ濃度を測定し，更に，サイクル1 Day 1，サイクル1 Day 8及びサイクル8では詳細に血清中オビヌツズマブ濃度を測定し，薬物動態パラメータを算出した。NHL 患者のコホートごとの血清中オビヌツズマブ濃度推移（平均値 + 標準偏差）を図 2.7.2.2.5-1，薬物動態パラメータを表 2.7.2.2.5-1に示す。

血清中オビヌツズマブ濃度並びにノンコンパートメントモデル法により算出した最高血清中オビヌツズマブ濃度（以下，C_{max}）及び AUC_{last} は，いずれの時点でも投与量の増加に伴って増加し，コホート4（400/800 mg，初回/2回目以降の投与量，以下同様）以上の投与量では，コホート4未満の投与量よりも高値を示した。C_{max} はいずれの時点でもコホート1からコホート5（800/1200 mg）までは用量比例的な増加を示したが，コホート6（1200/2000 mg）では用量比を下回る増加を示した。コホート4未満の投与量では，C_{max} とトラフ血清中オビヌツズマブ濃度（以下，C_{trough}）はサイクル2以降より明確な増加を示さなかった。

図 2.7.2.2.5-1　外国人 NHL 患者に本剤を反復点滴静注したときの血清中オビヌツズマブ濃度推移（平均値 + 標準偏差）（BO20999試験）



［5.3.5.4-1-2 Figure 1を再掲］

表 2.7.2.2.5-1　外国人 NHL 患者及び CLL 患者に本剤を反復点滴静注したときの薬物動態パラメータ（BO20999試験）

サイクル1 Day 1 (平均値 ± 標準偏差)							
パラメータ	コホート1	コホート2	コホート3	コホート4a	コホート5a	コホート6a	コホート7a
投与量	50 mg	100 mg	200 mg	400 mg	800 mg	1200 mg	1600 mg
N	2	3	2	4	6	6	3
AUC_{last} (μg•day/mL)	63.8 ± 18.9	158 ± 65.2	309 ± 73.2	522 ± 296	1049 ± 287	1314 ± 608	2491 ± 466
C_{max} (μg/mL)	15.4 ± 3.6	39.4 ± 8.4	77.2 ± 19.8	134.5 ± 36.4	234 ± 70.4	307 ± 94.2	566 ± 168
サイクル1 Day 8 (平均値 ± 標準偏差)							
パラメータ	コホート1	コホート2	コホート3	コホート4a	コホート5a	コホート6a	コホート7a
投与量	100 mg	200 mg	400 mg	800 mg	1200 mg	2000 mg	800 mg
N	2	3	1	4	6	6	3
AUC_{last} (μg•day/mL)	311 ± 144	810 ± 422	1540	3190 ± 1430	4310 ± 1440	7060 ± 3260	7490 ± 3440
C_{max} (μg/mL)	43.7 ± 3.39	103 ± 44.7	181	374 ± 81.3	461 ± 117	736 ± 179	869 ± 197
サイクル8 (平均値 ± 標準偏差)							
パラメータ	コホート1	コホート2	コホート3	コホート4a	コホート5a	コホート6a	コホート7a
投与量	100 mg	200 mg	400 mg	800 mg	1200 mg	2000 mg	800 mg
N	2	1	2	5	5	6	NC
AUC_{last} (μg•day/mL)	NC	15400	6150 ± 3480	43900 ± 34000	87200 ± 82700	107000 ± 90700	NC
C_{max} (μg/mL)	NC	177	270 ± 113	798 ± 426	1220 ± 720	1560 ± 705	NC
CL_{ss} (mL/day)	NC	64.4	96.2 ± 50.4	109 ± 75.3	95.1 ± 70.8	185 ± 275	NC
$t_{1/2}$ (day)	NC	31.4	47.1 ± 18.0	29.0 ± 14.1	39.2 ± 18.6	25.2 ± 17.3	NC

NC: Not Calculated

［5.3.5.4-1-2 page145-161の Table を改変］

2) 薬力学

薬力学として CD19陽性 B 細胞数を測定した。NHL 患者の CD19陽性 B 細胞数は，ベースライン時では中央値0.0550 × 10^9/L (範囲0.002 – 128.214 × 10^9/L) であった。治療サイクル終了時までに CD19陽性 B 細胞数の枯渇（0.07 × 10^9/L 未満）を経験した例数は，21例中20例であった。

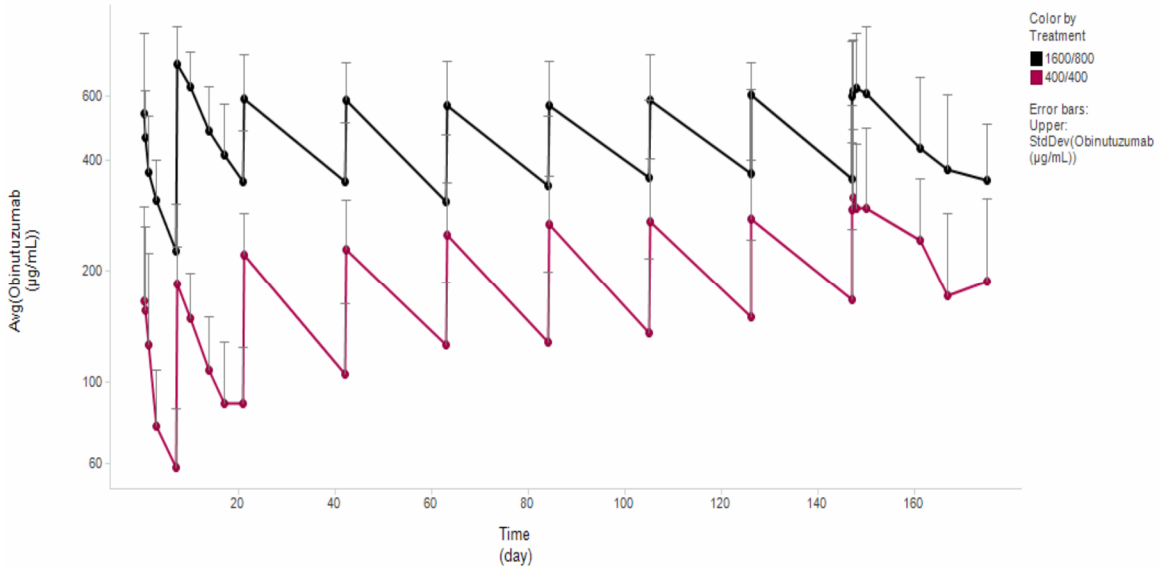
(2) 第Ⅱ相臨床試験パート

外国人 NHL 患者及び慢性リンパ球性白血病（以下，CLL）患者に本剤を3週間ごとに最大8サイクルにわたって点滴静注した。初回投与量は400又は1600 mg とし，2回目投与以降はそれぞれ400又は800 mg とした。ただし，サイクル1では Day 1及び Day 8にも本剤を投与した。初回投与時では50 mg/時間で点滴静注を開始した後，徐々に点滴速度を上昇させて，上限400 mg/時間まで可能とした。2回目投与以降では100 mg/時間で点滴静注を開始した後，徐々に点滴速度を上昇させて，上限400 mg/時間までを可能とした。登録患者数は100例であった

薬物動態解析対象例数は，NHL 患者のうち iNHL 患者の400 mg 及び1600/800 mg 投与群で各17例（合計34例），中高悪性度 NHL（以下，aNHL）患者の400 mg 及び1600/800 mg 投与群でそれぞれ18及び16例（合計34例）あった。すべてのサイクルで，投与直前及び投与直後の血清中オビヌツズマブ濃度を測定し，更に，NHL 患者ではサイクル1 Day 1，サイクル1 Day 8及びサイクル8に詳細に血清中オビヌツズマブ濃度を測定し，ノンコンパートメントモデル法により薬物動態パラメータを算出した。本申請の対象疾患である FL は iNHL の代表的な組織型であることから，iNHL 患者の投与群ごとの血清中オビヌツズマブ濃度推移（平均値 + 標準偏差）を図 2.7.2.2.5-2，薬物動態パラメータを表 2.7.2.2.5-2に示す。

血清中オビヌツズマブ濃度及び薬物動態パラメータは，400 mg 投与群に比して1600/800 mg 群で高い曝露が認められた。1600/800 mg 投与群の C_{max} 及び C_{trough} はサイクル3で定常状態に達した。iNHL 患者のサイクル8での平均 C_{max} 及び C_{trough} はそれぞれ654及び350 µg/mL であり，C_{max} 及び C_{trough} はサイクル2からサイクル8にかけて上昇し続けた。サイクル8の CL 及び半減期（以下，$t_{1/2}$）は400 mg 投与時（400 mg 投与群）と800 mg 投与時（1600/800 mg 投与群）で同程度であった。

図 2.7.2.2.5-2　外国人 iNHL 患者に本剤を反復点滴静注したときの血清中オビヌツズマブ濃度推移（平均値 ＋ 標準偏差）（BO20999試験）



［5.3.5.4-1-4 Figure 3を再掲］

表 2.7.2.2.5-2　外国人 iNHL 患者に本剤を反復点滴静注したときの薬物動態パラメータ（BO20999試験）

サイクル1 Day 1 (平均値 ± 標準偏差)		
パラメータ	iNHL	
投与量	400 mg	1600 mg
N	17	17
AUC_{last} (μg•day/mL)	632 ± 290	2300 ± 708
C_{max} (μg/mL)	162 ± 126	570 ± 364
サイクル1 Day 8 (平均値 ± 標準偏差)		
パラメータ	iNHL	
投与量	400 mg	800 mg
N	15	18
AUC_{last} (μg•day/mL)	1670 ± 702	7150 ± 2710
C_{max} (μg/mL)	178 ± 60.6	704 ± 182
サイクル8 (平均値 ± 標準偏差)		
パラメータ	iNHL	
投与量	400 mg	800 mg
N	11※	19
AUC_{last} (μg•day/mL)	16500 ± 11800	37900 ± 22800
C_{max} (μg/mL)	335 ± 167	654 ± 243
CL_{ss} (mL/day)	87.4 ± 36.5	91.6 ± 34.6
$t_{1/2}$ (day)	30.5 ± 14.2	28.1 ± 9.11

NC: Not Calculated
※C_{max} 以外は N=10

［5.3.5.4-1-4 page382-393の Table を改変］

2.7.2.2.6 外国人濾胞性リンパ腫患者を対象とした第Ⅰb 相臨床試験（BO21000 試験）

本試験は再発・治療抵抗性 CD20陽性 FL 患者及び未治療 CD20陽性 FL 患者を対象としており，対象ごとの薬物動態及び薬力学の結果を以下に示す。

(1) 再発・治療抵抗性 CD20陽性 FL 患者

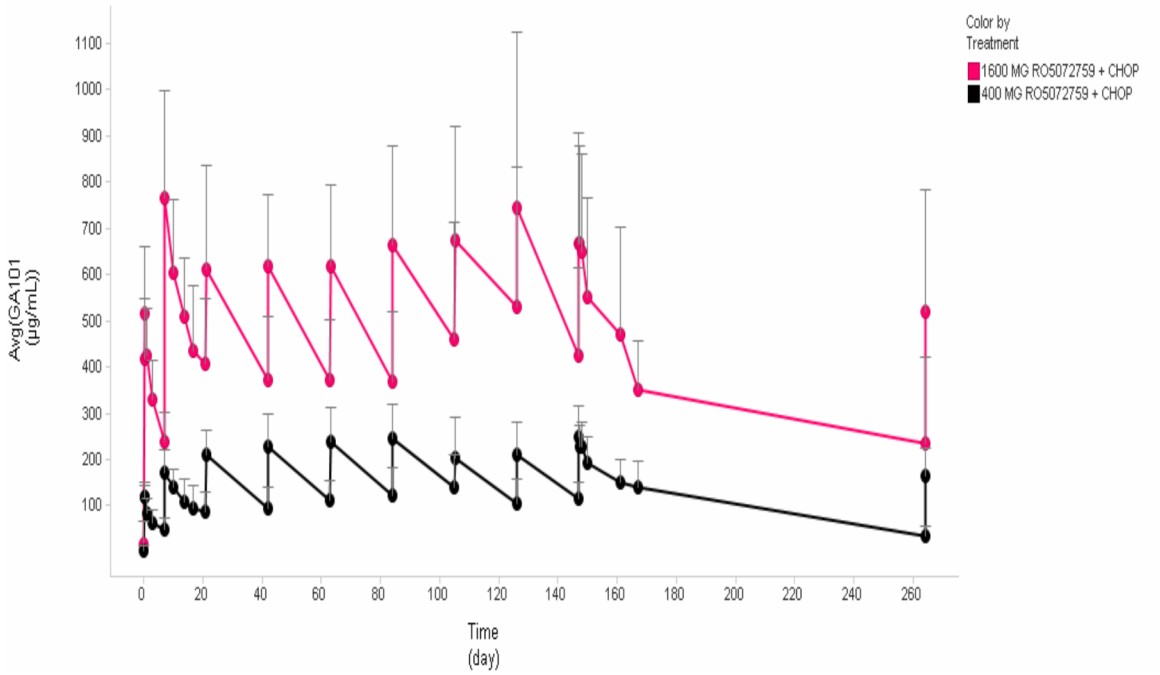
外国人再発・治療抵抗性 CD20陽性 FL 患者に，本剤及び CHOP（以下，G-CHOP 療法群）又は本剤及びフルダラビン，シクロホスファミド（以下，FC）（以下，G-FC 療法群）を，それぞれ1サイクル3週間を最大8サイクル又は1サイクル4週間を最大6サイクルにわたって投与した。このとき，G-CHOP 療法群及び G-FC 療法群のいずれもサイクル1の Day 1及び Day 8に本剤400 mg，以降はサイクルごとに本剤400 mg を点滴静注，又はサイクル1の Day 1及び Day 8に本剤1600 mg，以降はサイクルごとに本剤800 mg を点滴静注した。その後，G-CHOP 療法群と G-FC 療法群を無作為化し，サイクルごとに本剤400 mg 及び CHOP，本剤1600 mg 及び CHOP，本剤400 mg 及び FC 又は本剤1000 mg 及び FC を投与した後，CR 又は PR の患者に本剤の維持療法を施した。登録患者数は137例であった

本剤の初回投与時では50 mg/時間で点滴静注を開始した後，徐々に点滴速度を上昇させて，上限400 mg/時間まで可能とした。2回目投与以降では100 mg/時間で点滴静注を開始した後，徐々に点滴速度を上昇させて，上限400 mg/時間までを可能とした。

G-CHOP 療法群ではサイクル1 Day 1，サイクル1 Day 8及びサイクル8で並びに G-FC 療法群ではサイクル1 Day 1，サイクル1 Day 8及びサイクル6で詳細に血清中オビヌツズマブ濃度を測定した。投与群ごとの血清中オビヌツズマブ濃度推移（平均値 + 標準偏差）を図 2.7.2.2.6-1及び図 2.7.2.2.6-2に示す。

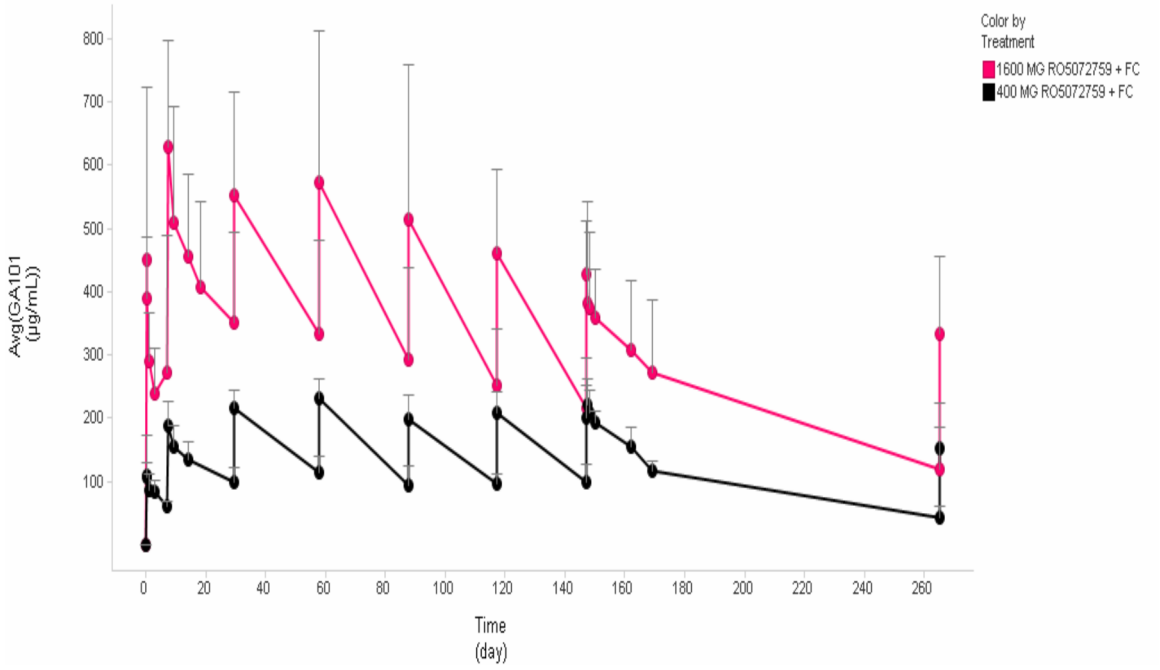
血清中オビヌツズマブ濃度は，G-CHOP 療法群と G-FC 療法群で同様の推移を示した（図 2.7.2.2.6-1及び図 2.7.2.2.6-2）。G-CHOP 療法群では，本剤400 mg 投与群の血清中オビヌツズマブ濃度はサイクル2 Day1（Day 22）で定常状態に達し，C_{max} 及び C_{trough} はそれぞれ約250 μg/mL 及び100 μg/mL であった。一方，1600/800 mg 投与群ではサイクル2-4に定常状態に達し，C_{max} 及び C_{trough} はそれぞれ約600 μg/mL 及び350 μg/mL であった。G-FC 療法群（本剤400 mg）の血清中オビヌツズマブ濃度はサイクル2（Day 22）で定常状態に達した後，治療期間を通じて維持された。一方，1600/800 mg 投与群ではサイクル3-6 Day1にかけて若干の低下を示した。

図 2.7.2.2.6-1　外国人再発・治療抵抗性 CD20陽性 FL 患者に CHOP 併用下で本剤を反復点滴静注したときの血清中オビヌツズマブ濃度推移（平均値 ＋ 標準偏差）（B021000試験）



［5.3.5.4-3-1 Figure 3を再掲］

図 2.7.2.2.6-2　外国人再発・治療抵抗性 CD20陽性 FL 患者に FC 併用下で本剤を反復点滴静注したときの血清中オビヌツズマブ濃度推移（平均値 ＋ 標準偏差）（B021000試験）



［5.3.5.4-3-1 Figure 4を再掲］

(2) 未治療 CD20陽性 FL 患者

外国人未治療 CD20陽性 FL 患者に本剤及びベンダムスチン（以下，G-B 療法群）では1サイクル4週間を最大6サイクル，又は G-CHOP 療法群では1サイクル3週間を最大8サイクルにわたって投与した。このとき，G-B 療法群及び G-CHOP 療法群のいずれもサイクル1の Day 1及び Day 8に本剤1000 mg，以降はサイクルごとに本剤1000 mg を点滴静注した。その後，サイクルごとにベンダムスチン又は本剤1000 mg 及び CHOP を投与した後，CR 又は PR の患者に本剤の維持療法を施した。

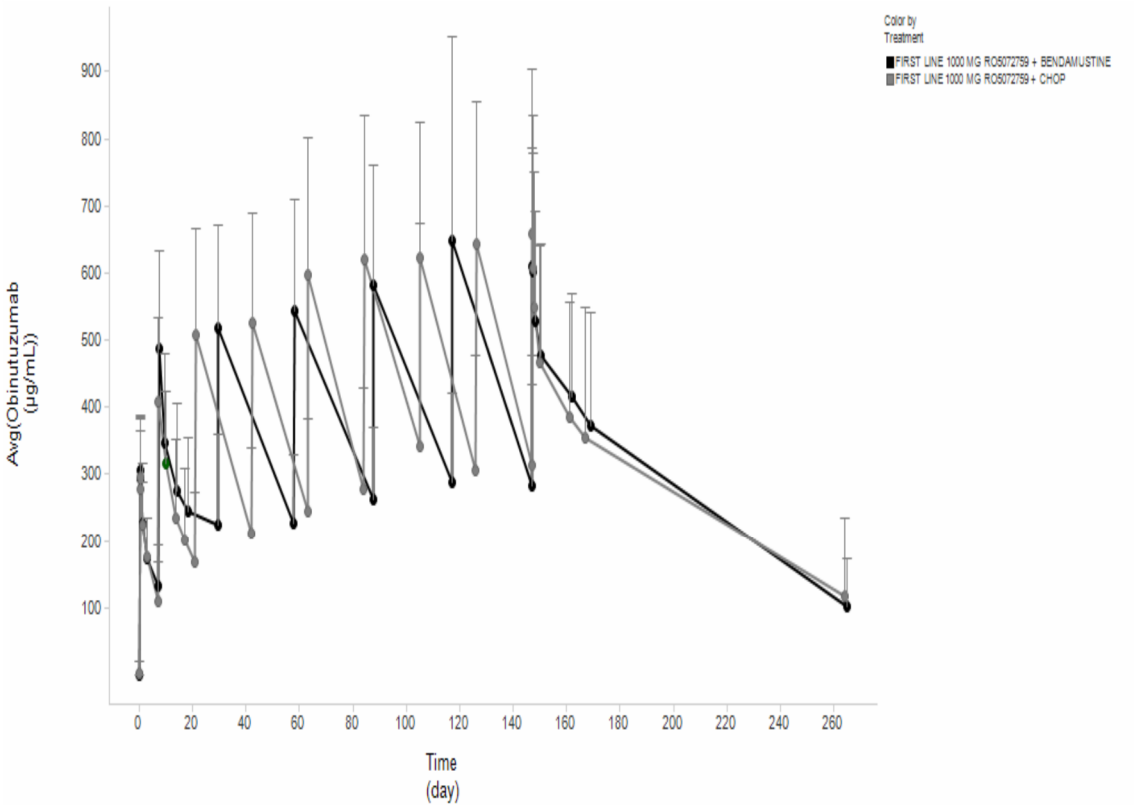
本剤の初回投与時では50 mg/時間で点滴静注を開始した後，徐々に点滴速度を上昇させて，上限400 mg/時間まで可能とした。2回目投与以降では100 mg/時間で点滴静注を開始した後，徐々に点滴速度を上昇させて，上限400 mg/時間までを可能とした。

薬物動態解析対象例数は，G-B 療法群及び G-CHOP 療法群でそれぞれ34及び31例（合計65例）であった。すべてのサイクルで，投与直前及び投与直後の血清中オビヌツズマブ濃度を測定し，更に，G-B 療法群ではサイクル1 Day 1，サイクル1 Day 8及びサイクル6並びに G-CHOP 療法群ではサイクル1 Day 1，サイクル1 Day 8及びサイクル8で詳細に血清中オビヌツズマブ濃度を測定した。投与群ごとの血清中オビヌツズマブ濃度推移（平均値 + 標準偏差）及び薬物動態パラメータをそれぞれ図 2.7.2.2.6-3及び表 2.7.2.2.6-1に示す。

血清中オビヌツズマブ濃度は，G-B 療法群及び G-CHOP 療法群のいずれにおいても試験期間を通じて上昇し続けた。C_{max} 及び C_{trough} は，G-B 療法群と G-CHOP 療法群で同程度であり，それぞれの平均値の範囲は295～645 μg/mL 及び100～298 μg/mL であった。最終回投与後の血清中オビヌツズマブ濃度は，G-B 療法群と G-CHOP 療法群で同様の推移で消失した。

ノンコンパートメントモデル法により算出した C_{max} 及び AUC_{7day} は，G-B 療法群及び G-CHOP 療法群のいずれにおいても試験期間を通じて上昇し続けた。C_{max}，AUC_{7day} 及び $t_{1/2}$は，G-B 療法群と G-CHOP 療法群で同程度であり，それぞれの平均値の範囲は314～646 μg/mL，1229～3430 μg•h/mL 及び37.2～39.0日であった。G-B 療法群及び G-CHOP 療法群の定常状態の分布容積（以下，V_{ss}）は5～7 L であり，このことからオビヌツズマブは主に血中に存在することが示唆された。

図 2.7.2.2.6-3　外国人未治療 CD20陽性 FL 患者にベンダムスチン又は CHOP 併用下で本剤を反復点滴静注したときの血清中オビヌツズマブ濃度推移（平均値 ＋ 標準偏差）（BO21000試験）



［5.3.5.4-3-2 Figure 5を再掲］

表 2.7.2.2.6-1　外国人未治療 CD20陽性 FL 患者にベンダムスチン又は CHOP 併用下で本剤を反復点滴静注したときのオビヌツズマブの薬物動態パラメータ（BO21000試験）

群	サイクル	N	C_{max} (µg/mL)	AUC_{7day} (day•µg/mL)	AUC_{last} (day•µg/mL)	CL_{ss} (mL/h)	V_{ss} (L)	$t_{1/2}$ (day)	C_{trough} (µg/mL)
G-B 療法群	サイクル1 Day 1	32	314 ± 88.2	1229 ± 417	1249 ± 427	NC	NC	NC	NA
	サイクル1 Day 8	34	502 ± 151	2450 ± 977	5750 ± 2580	NC	NC	NC	NA
	サイクル6	30	646 ± 183	3430 ± 1110	22700 ± 12700	4.08 ± 1.43	5.44 ± 1.66	39.0 ± 12.7	297 ± 148
G-CHOP 療法群	サイクル1Day 1	27	324 ± 82.7	1300 ± 363	1310 ± 380	NC	NC	NC	NA
	サイクル1Day 8	31	406 ± 128	2170 ± 849	3640 ± 1640	NC	NC	NC	NA
	サイクル8	28	638 ± 223	3370 ± 1080	20700 ± 8300	5.25 ± 1.40	6.82 ± 2.21	37.2 ± 11.6	270 ± 121

［5.3.5.4-3-2 Appendix 1-5を改変］

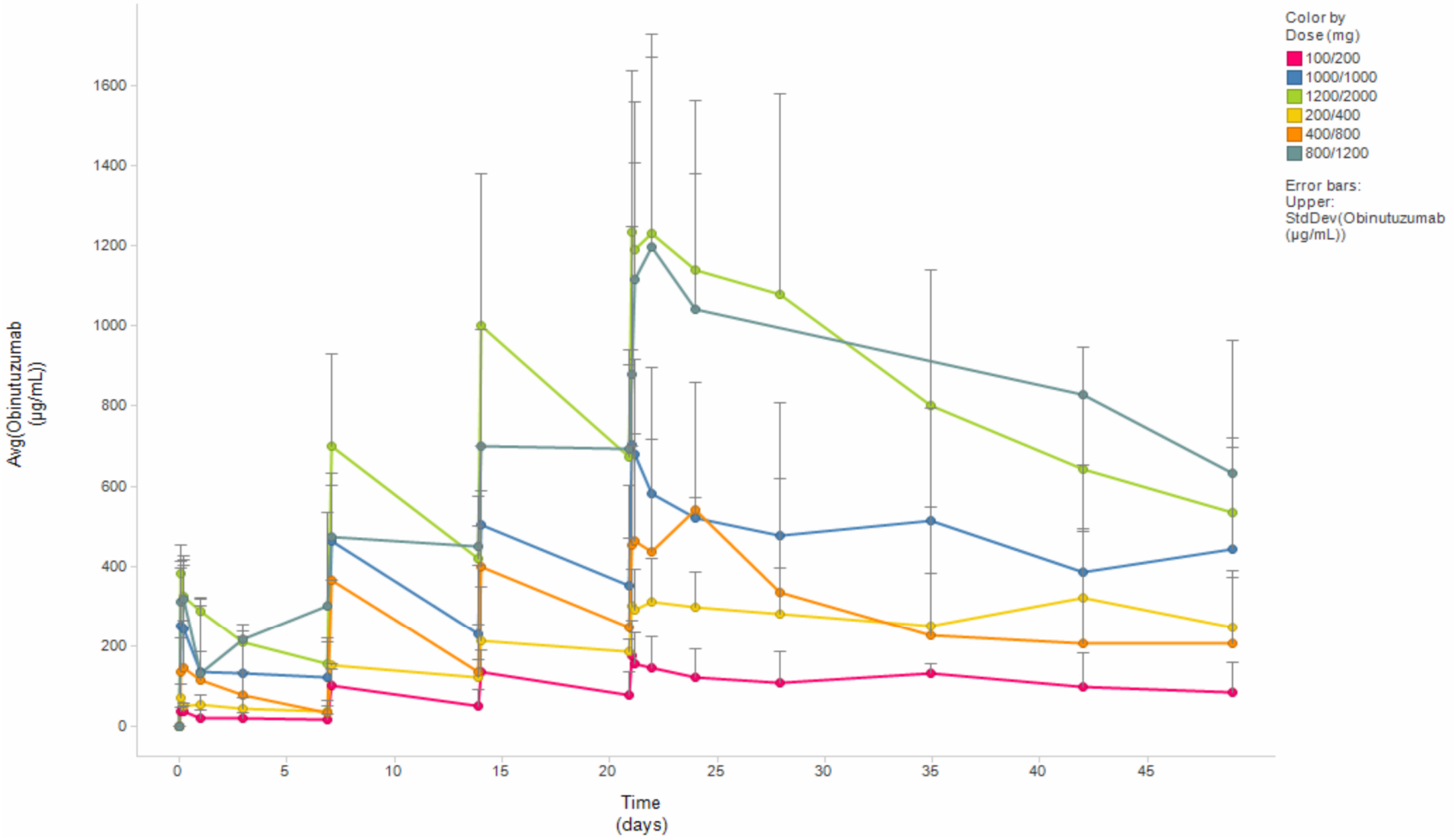
2.7.2.2.7 外国人非ホジキンリンパ腫/慢性リンパ球性白血病患者を対象とした第Ⅰ/Ⅱ相臨床試験（BO21003試験）

第Ⅰ相臨床試験パートの薬物動態の結果を以下に示す。

外国人 NHL 患者に，導入療法期では1週間を1サイクルとして4サイクルにわたって本剤を点滴静注した。初回投与量は100，200，400，800，1000又は1200 mg とし，2回目投与以降はそれぞれ200，400，800，1200，1000又は2000 mg とした。初回投与時では50 mg/時間で点滴静注を開始した後，徐々に点滴速度を上昇させて，上限400 mg/時間まで可能とした。2回目投与以降では100 mg/時間で点滴静注を開始した後，徐々に点滴速度を上昇させて，上限400 mg/時間までを可能とした。導入療法期終了から4週後に維持療法を開始した。維持療法では3カ月間隔で導入療法期と同じ投与量を継続した。登録患者数は22例であった

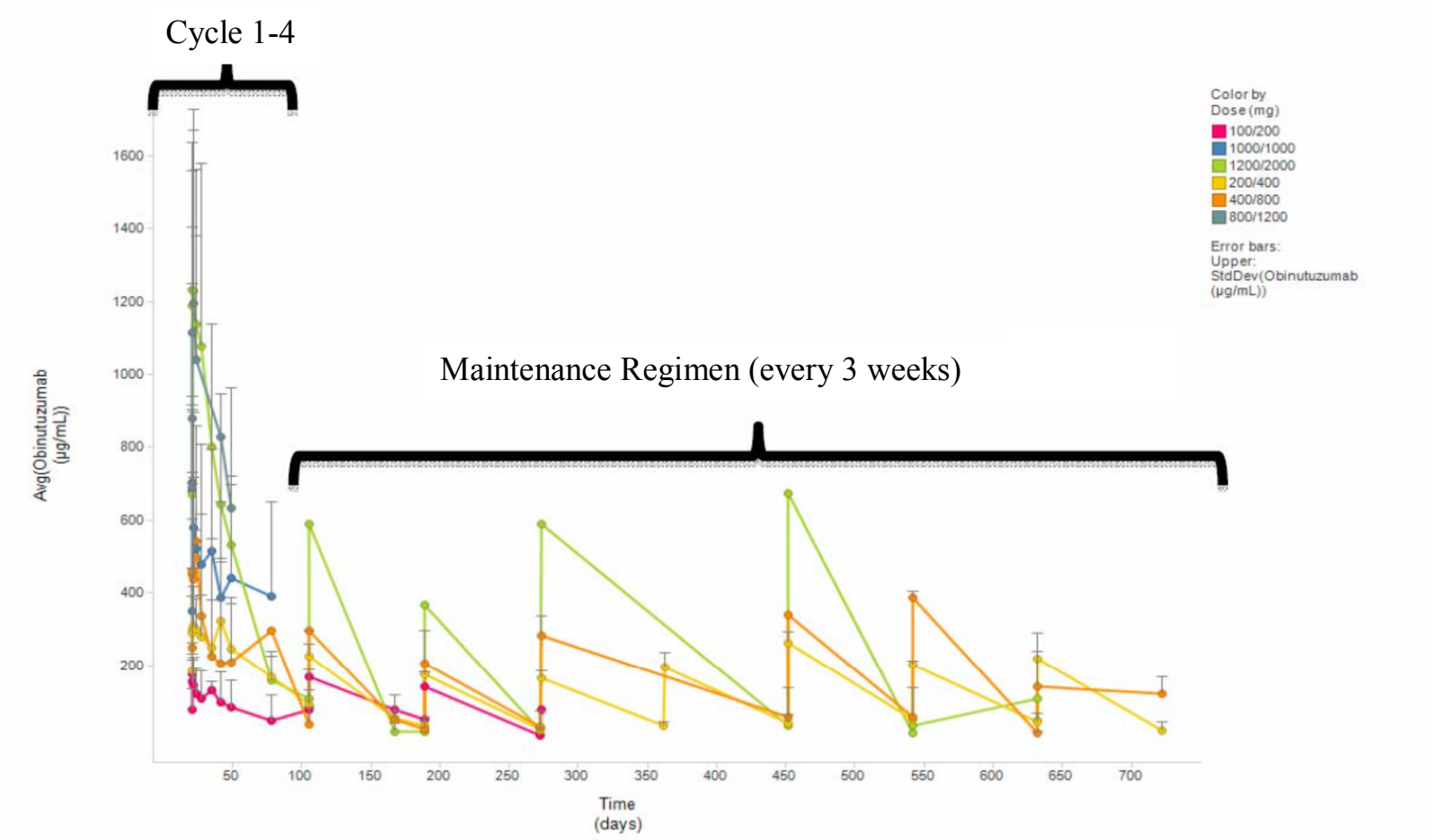
薬物動態解析対象例は100/200，200/400，400/800，800/1200，1000/1000及び1200/2000 mg（初回投与量/2回目以降投与量）でそれぞれ3，3，3，2，3及び2例（合計16例）であった。導入療法期の血清中オビヌツズマブ濃度推移を図 2.7.2.2.7-1，導入療法期及び維持療法期の血清中オビヌツズマブ濃度推移を図 2.7.2.2.7-2に示した。血清中オビヌツズマブ濃度は，投与量の増加に伴って増加する傾向が認められた。

図 2.7.2.2.7-1　導入療法期の血清中オビヌツズマブ濃度推移（平均値 + 標準偏差）（B021003試験：第Ⅰ相臨床試験パート）



［5.3.5.4-2-2 Figure 2を再掲］

図 2.7.2.2.7-2　導入期及び維持療法期の血清中オビヌツズマブ濃度推移（平均値 + 標準偏差）（B021003試験：第Ⅰ相臨床試験パート）



［5.3.5.4-2-2 Figure3を再掲］

2.7.2.2.8　外国人びまん性大細胞型 B 細胞リンパ腫患者を対象とした第Ⅱ相臨床試験（GAO4915g 試験）

外国人 DLBCL 患者に CHOP 併用下で本剤1000 mg を3週間ごとに8サイクルにわたって点滴静注した。ただし，サイクル1では Day 1，Day 8及び Day 15に本剤1000 mg を投与した。サイクル1 Day 1の初回投与時では50 mg/時間で点滴静注を開始した後，徐々に点滴速度を上昇させて，上限400 mg/時間まで可能とした。サイクル1 Day 8及び Day 15の2回目及び3回目投与時は100 mg/時間で点滴静注を開始した後，徐々に点滴速度を上昇させて，上限400 mg/時間まで可能とした。SDI 実施基準（(1) RI による投与が連続3回以上実施され，オビヌツズマブとの因果関係ありと判定された Grade 3以上の infusion reaction が発現していない。かつ，(2) SDI の前の末梢血中リンパ球数が5000 /μL 未満である。）を満たす患者に対しては，サイクル2以降の投与時では100 mg/時間で30分，400 mg/時間で30分及び800 mg/時間で56分間順次点滴静注する120分 SDI 又は100 mg/時間で30分及び900 mg/時間で63分間点順次滴静注する90分 SDI を施した。また，SDI 実施基準を満たさない患者に対しては，サイクル1と同様にサイクル2以降でも100 mg/時間で点滴静注を開始した後，徐々に点滴速度を上昇させる点滴静注を施した。登録患者数は100例であった

(1) RI と SDI の薬物動態の比較

薬物動態解析対象例は RI 及び SDI 群でそれぞれ53及び39例（合計92例）であった。サイクル2の点滴終了時の血清中オビヌツズマブ濃度は SDI では578 ± 194 μg/mL（平均値 ± 標準偏差，以下同様）であり，RI の536 ± 188 μg/mL と同程度であったこと（表 2.7.2.2.8-1）から，本剤の SDI は RI と同様の薬物動態であることが示された。

表 2.7.2.2.8-1　外国人 DLBCL 患者における RI 及び SDI のサイクル2の点滴終了時の血清中オビヌツズマブ濃度（GAO4915g 試験）

投与方法	N	血清中オビヌツズマブ濃度（μg/mL）
RI	53	536 ± 188
SDI	39	578 ± 194

平均値 ± 標準偏差

［5.3.5.2-1 Table 18を改変］

(2) シクロホスファミド水和物，ドキソルビシン塩酸塩，ビンクリスチン硫酸塩及びプレドニゾンの薬物動態に対する本剤の影響

本試験において，シクロホスファミド水和物，ドキソルビシン塩酸塩，ビンクリスチン硫酸塩及びプレドニゾンの薬物動態に対する本剤の影響を検討するサブスタディを実施した。本サブスタディのコホート1（本剤非併用群）では，サイクル1 Day 1にシクロホスファミド水和物，ドキソルビシン塩酸塩，ビンクリスチン硫酸塩及びプレドニゾンを投与した後，サイクル1 Day 2に本剤を投与した。また，コホート2（本剤併用群）では，サイクル1 Day 1に本剤を投与した後，サイクル1 Day 2にシクロホスファミド水和物，ドキソルビシン塩酸塩，ビンクリスチン硫酸塩及びプレドニゾンを投与した。サイクル1 Day 1（コホート1）及び Day 2（コホート2）にシクロホスファミドの活性代謝物である4-水酸化シクロホスファミド，ドキソルビシン，ビンクリスチン，プレドニゾン及びプレドニゾンの活性代謝物であるプレドニゾロンの血中濃度を測定した。サイクル1 Day 1及び Day 2でそれぞれ14例及び11例の薬物動態データを得た。これらの本剤非併用時及び本剤併用時のそれぞれの薬物動態パラメータを表 2.7.2.2.8-2～表 2.7.2.2.8-6に示した。

4-水酸化シクロホスファミド（表 2.7.2.2.8-2），ドキソルビシン（表 2.7.2.2.8-3），ビンクリスチン（表 2.7.2.2.8-4），プレドニゾン（表 2.7.2.2.8-5）及びプレドニゾロン（表 2.7.2.2.8-6）の曝露量は本剤の非併用時と併用時で同程度であった。

以上のことから，本剤とシクロホスファミド水和物，ドキソルビシン塩酸塩，ビンクリスチン硫酸塩及びプレドニゾンを併用した場合，本剤は併用薬それぞれの薬物動態に影響しないと考えられた。

表 2.7.2.2.8-2　シクロホスファミドの活性代謝物である4-水酸化シクロホスファミドの薬物動態パラメータ（GA04915g 試験）

		C_{max} (ng/ml)	AUC_{last} (hr*ng/ml)	t_{max} (hr)
Day 1 CHOP alone	N	13	13	13
	Mean	810	3000	1.47
	SD	587	1590	0.904
	Median	664	2430	1.18
	CV%	72.6	52.9	61.4
	Geometric Mean	689	2700	1.26
Day 2 CHOP and Obinutuzumab	N	11	11	11
	Mean	1100	4310	1.22
	SD	787	2730	0.784
	Median	816	3750	0.917
	CV%	71.5	63.3	64.3
	Geometric Mean	894	3680	1.07

［5.3.5.2-1 page722 Table 2を再掲］

表 2.7.2.2.8-3　ドキソルビシンの薬物動態パラメータ（GA04915g 試験）

		C_{max} (ng/ml)	$t_{1/2}$ (hr)	Cl (L/hr)	Vd (L)	AUC_{last} (hr*ug/ml)
Day 1 CHOP alone	N	14	13	14	14	14
	Mean	379	5.12	186	1380	352
	SD	531	1.15	61.4	494	148
	Median	93.6	4.75	169	1340	304
	CV%	140	22.5	33	35.8	42.2
	Geometric Mean	179	5.01	176	1290	330
Day 2 CHOP and Obinutuzumab	N	11	11	10	10	11
	Mean	204	5.75	182	1510	319
	SD	273	1.96	39.4	463	127
	Median	95.6	5.17	185	1360	296
	CV%	134	34.2	21.7	30.7	39.9
	Geometric Mean	122	5.53	178	1450	301

* Pt 3143 excluded from t1/2 in Day 1 due to adjusted r2 <0.7, Dose of cyclophosphamide on Day 2 for Pt 3108 was not recorded therefore Cl and Vd not determined for this patient.

［5.3.5.2-1 page723 Table 3を再掲］

表 2.7.2.2.8-4 ビンクリスチンの薬物動態パラメータ（GAO4915g 試験）

		C_{max} (ng/ml)	$t_{1/2}$ (hr)	Cl (L/hr)	Vd (L)	AUC_{last} ($hr^{+}ug/ml$)
Day 1 CHOP alone	N	13	13	13	13	13
	Mean	38.9	24.9	58.9	696	23.6
	SD	60.4	40.3	74.1	313	15.8
	Median	8.47	10.9	31.7	592	20.9
	CV%	155	162	126	44.9	67
	Geometric Mean	12.4	13.7	32.1	635	19.2
Day 2 CHOP and Obinutuzumab	N	11	11	11	11	11
	Mean	20.1	7.89	57.5	671	17
	SD	40	1.87	11.2	248	8.48
	Median	3.8	7.66	60.3	697	13.9
	CV%	199	23.7	19.4	37	49.8
	Geometric Mean	6.2	7.7	56.5	627	15.6

［5.3.5.2-1 page726 Table 6を再掲］

表 2.7.2.2.8-5 プレドニゾンの薬物動態パラメータ（GAO4915g 試験）

		C_{max} (ng/ml)	$t_{1/2}$ (hr)	Cl (L/hr)	Vd (L)	AUC_{last} ($hr^{+}ng/ml$)	t_{max} (hr)
Day 1 CHOP alone	N	9	6	7	7	9	9
Prednisone Oral	Mean	47.2	6.77	262	2750	200	1.21
	SD	16.1	1.86	112	1110	74.4	1.19
	Median	46.1	7.26	236	2390	190	1.00
	CV%	34.2	27.4	43.0	40.5	37.1	98.3
	Geometric Mean	44.9	6.52	241	2580	188	ND
Day 2 CHOP and Obinutuzumab	N	10	6	8	8	10	10
Prednisone Oral	Mean	55.8	7.04	177	2020	227	1.05
	SD	21.8	2.67	61.9	809	88.7	1.09
	Median	52.8	5.72	153	1790	194	0.75
	CV%	39.1	37.9	34.9	40.1	39.1	104
	Geometric Mean	52.0	6.65	169	1870	212	ND

* Nominal time used for NCA as actual time of prednisone administration was not recorded; IV data not shown in summary tables due to insufficient numbers.

* Pt 3127 excluded from t1/2 in Day 1 and Pts 3108 and 3152 in Day 2 due to adjusted r2 <0.7, t1/2, Cl and V were not determined for Pts 3096 and 3121 for Day 1 and Pts 3098 and 3099 for Day 2 due to the concentration profiles (less than 3 time points after t_{max}).

［5.3.5.2-1 page724 Table 4を再掲］

表 2.7.2.2.8-6 プレドニゾンの活性代謝物であるプレドニゾロンの薬物動態パラメータ（GA04915g 試験）

		C_{max} (ng/ml)	AUC_{last} (hr*ng/ml)	t_{max} (hr)
Day 1 CHOP alone	N	9	9	9
Prednisone Oral	Mean	828	2800	0.369
	SD	205	807	0.654
	Median	775	2710	0.08
	CV%	24.8	28.8	177
	Geometric Mean	805	2700	ND
Day 2 CHOP and Obinutuzumab	N	10	10	10
Prednisone Oral	Mean	845	2640	0.616
	SD	379	1130	0.911
	Median	766	2760	0.250
	CV%	44.8	42.7	148
	Geometric Mean	773	2390	ND

* Nominal time used for NCA as actual time of prednisone administration was not recorded; IV data not shown in summary tables due to insufficient numbers.

［5.3.5.2-1 page725 Table 5を再掲］

2.7.2.2.9　外国人リツキシマブ治療抵抗性低悪性度非ホジキンリンパ腫患者を対象とした第Ⅲ相臨床試験（GAO4753g 試験）

外国人リツキシマブ治療抵抗性 iNHL 患者にベンダムスチン単独又はベンダムスチンと本剤1000 mg を4週間ごとに6サイクルにわたって点滴静注した。その後，CR 又は PR を達成した患者に対しては，本剤1000 mg を2カ月ごとに，病勢進行が認められるまで，最大2年間にわたって継続投与した。ただし，サイクル1では Day 1，Day 8及び Day 15に本剤1000 mg を投与した。サイクル1 Day 1の初回投与時では50 mg/時間で点滴静注を開始した後，徐々に点滴速度を上昇させて，上限400 mg/時間まで可能とした。サイクル1 Day 8の2回目投与以降では100 mg/時間で点滴静注を開始した後，徐々に点滴速度を上昇させて，上限400 mg/時間までを可能とした。登録患者数は413例であった

ベンダムスチンは，4週間を1サイクルとするサイクル1 Day 2及び Day 3に90 mg/m^2/day（サイクル2-6 Day 1は本剤投与前）を静脈内投与した。また，ベンダムスチン単独投与の投与量は120 mg/m^2/day とした。

(1) オビヌツズマブの薬物動態

薬物動態解析対象例は183例であった。本試験での血清中オビヌツズマブ濃度は特定のサイクルの本剤投与前と本剤投与後に測定した。このように採血時点が限定的であるため，ノンコンパートメントモデル解析は実施せず，他試験（BO20999試験，BO21000試験，BO21003試験，BO21004試験，BO21223試験及び GAO4915g 試験）の血清中オビヌツズマブ濃度と合わせて母集団薬物動態解析に供した。その結果を2.7.2.3.5.1に示す。

(2) ベンダムスチンの薬物動態に対する本剤併用の影響

本試験において，ベンダムスチンの薬物動態に対する本剤の影響を検討するサブスタディを実施した。本サブスタディでは，オビヌツズマブとベンダムスチンを併用した10例及びベンダムスチンを単独投与した10例を対象に，サイクル1 Day 2に血漿中ベンダムスチン濃度を測定した。オビヌツズマブ併用時とベンダムスチン単独投与時でベンダムスチンの投与量が異なるため，ノンコンパートメントモデル法により算出し，比較のため投与量で補正した AUC_{inf} 及び C_{max} を用いた。

ベンダムスチンの薬物動態パラメータを表 2.7.2.2.9-1に示した（本剤は GA101と標記）。ベンダムスチンの $t_{1/2}$は，単独投与群及び本剤併用群でそれぞれ24.6分及び28.6分であった。投与量で補正した AUC_{inf} 及び C_{max} は両群間で同程度であり，ベンダムスチンの薬物動態に対する本剤併用の影響は認められなかった。

表 2.7.2.2.9-1　ベンダムスチンの薬物動態パラメータ（GA04753g 試験）

	Bendamustine	Bendamustine + GA101	Bendamustine/ Bendamustine + GA101	
	Geometric mean (%CV)	Geometric mean (%CV)	Ratio of Geometric Mean	95% CI for Ratio of Geometric Mean
Cmax (ng/mL/mg)	26.40 (65.3)	23.8 (72.5)	1.11	(0.57, 2.16)
AUC(inf) (min*ng/mL/mg)	1680 (72.6)	1540 (87.7)	1.10	(0.53, 2.26)
t1/2 (min)	24.6 (29.0)	28.6 (20.7)		
Vd (mL)	21100 (71.6)	26800 (59.5)		
CL (mL/min)	594 (78.0)	650 (54.2)		

Cmax and AUCinf were dose normalized.

［5.3.5.1-3-1 Table 46を再掲］

2.7.2.3　全試験を通しての結果の比較と解析

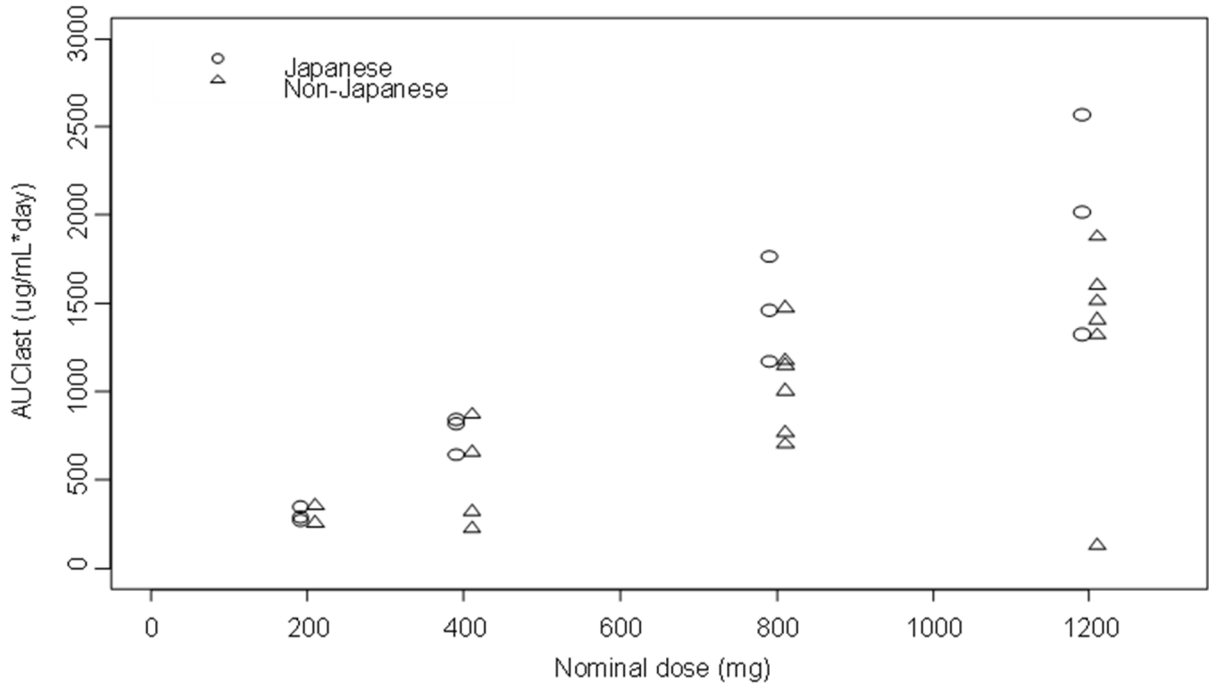
2.7.2.3.1　日本人と外国人の薬物動態の比較

(1) RI

1) JO21900試験と BO20999試験の比較

日本人 NHL 患者を対象とした国内第 I 相臨床試験（JO21900試験）での AUC_{last} と，外国人 NHL 患者/CLL 患者を対象に JO21900試験と同一用法・用量で本剤を点滴静注した海外第 I 相臨床試験（BO20999試験）での AUC_{last} を図 2.7.2.3.1-1に示した。JO21900試験と BO20999試験の AUC_{last} の個別値の範囲は，いずれの用量においても試験間で大部分が重なり合っており，本剤の薬物動態は日本人と外国人で民族差のないことが示された。

図 2.7.2.3.1-1　日本人（JO21900試験）と外国人（BO20999試験）の本剤の AUC_{last} の比較



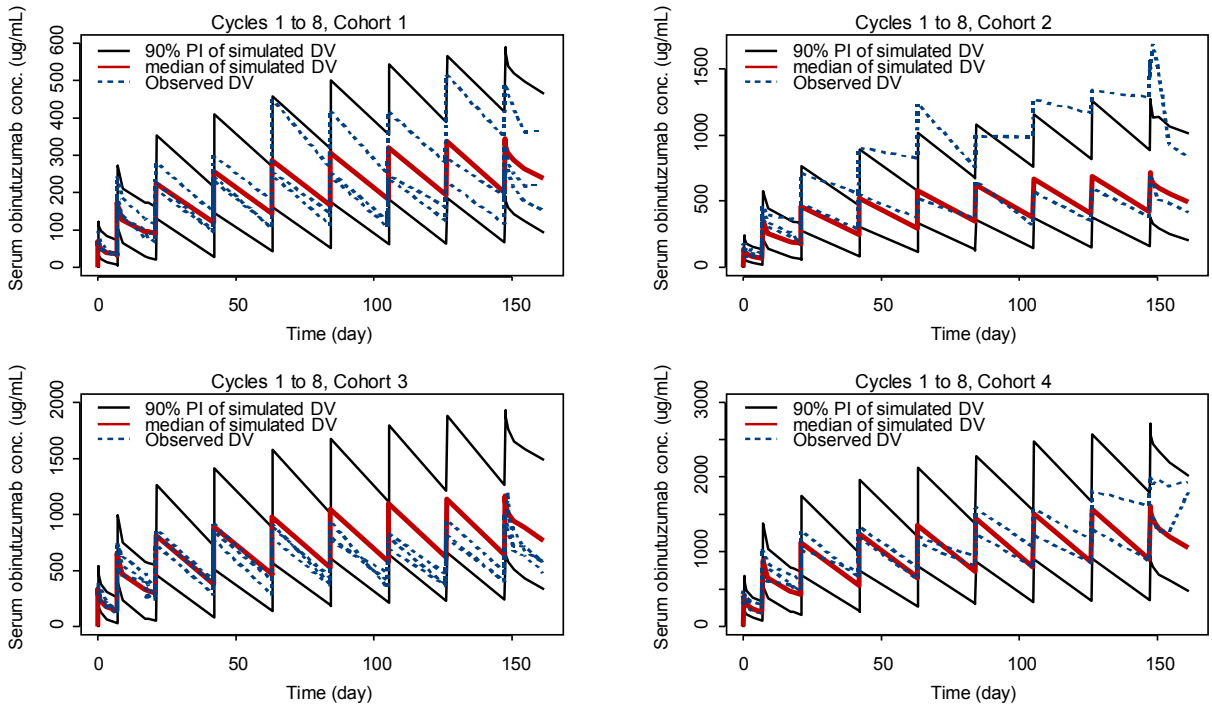
［5.3.3.5-2 図 5-2を再掲］

2) 母集団薬物動態解析

後述の2.7.2.3.5.1に示す母集団薬物動態解析モデルの共変量を，日本人 NHL 患者を対象とした JO21900試験での共変量値に設定し，JO21900試験での本剤の用法・用量で1000回シミュレーションを繰り返した。母集団薬物動態解析モデルは，全例1454例中で外国人1407例と主に外国人データで構築していることから，本シミュレーションから得られる血清中オビヌツズマブ濃度は，外国人であること以外はすべて日本人と同一の患者を対象としたものとなる。したがって，このシミュレーション結果と日本人を対象とした JO21900試験の実測値を比較することにより，本剤の薬物動態の民族間（日本人と外国人）の比較が可能となる。シミュレーション結果の中央値及び90%予測信頼区間を，JO21900試験の個別実測推移とともに図 2.7.2.3.1-2に示した。

個別実測値の大部分は，外国人を主な対象とする母集団薬物動態解析結果に基づくシミュレーションの90%予測区間内で推移することから，本剤の薬物動態は日本人と外国人で民族差のないことが示された。

図 2.7.2.3.1-2　日本人の血清中オビヌツズマブ濃度個別推移（JO21900試験）と外国人の母集団薬物動態解析結果からシミュレートした血清中オビヌツズマブ濃度推移



［5.3.3.5-2 図 5-1を改変］

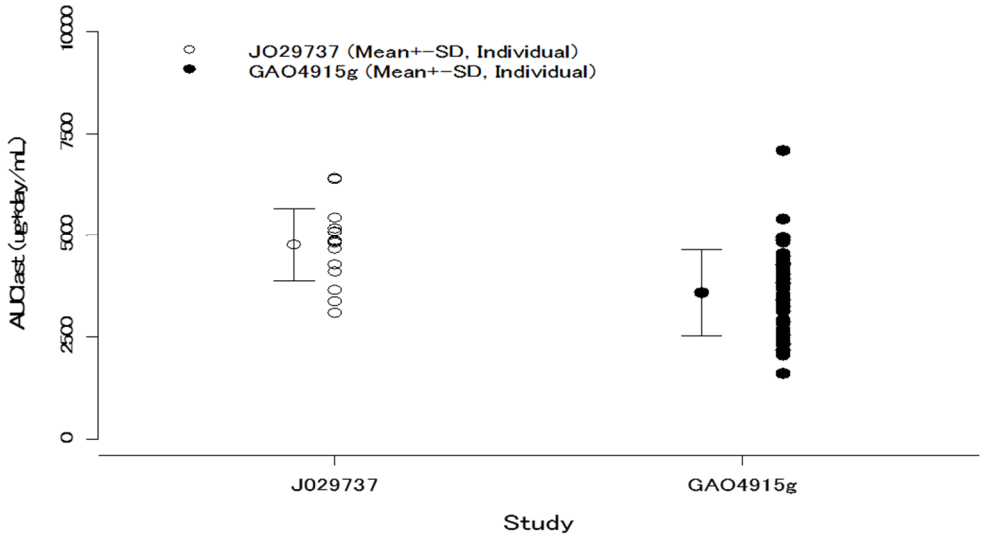
(2)　SDI

1)　JO29737試験と GAO4915g 試験の比較

日本人 NHL 患者を対象とした国内第Ⅱ相臨床試験（JO29737試験）では，21日間を1サイクルとして本剤1000 mg を各サイクルの1日目に点滴静注し，サイクル1では8日目及び15日目にも本剤1000 mg を点滴静注した。SDI 移行基準に合致した患者に対してサイクル2以降は SDI で本剤1000 mg を点滴静注した。外国人 DLBCL 患者を対象とした海外第Ⅱ相臨床試験（GAO4915g 試験）でも JO29737試験と同様に SDI での本剤投与が実施された。

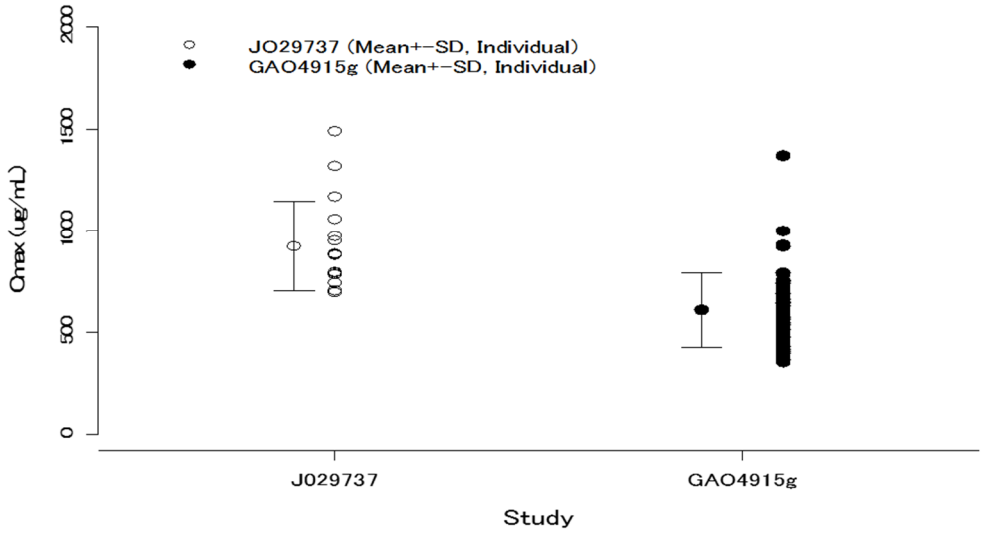
JO29737試験の SDI 移行例のサイクル2 Day 1の AUC_{last}（AUC_{7day}）及び C_{max} はそれぞれ4770 ± 898 μg•day/mL 及び925 ± 221 μg/mL であり，GAO4915g 試験のそれぞれ3590 ± 1060 μg•day/mL 及び612 ± 184 μg/mL と明確な差異は認められなかった（図 2.7.2.3.1-3及び図 2.7.2.3.1-4）。これらの結果から，本剤を SDI 投与した場合でも，RI の場合と同様に本剤の薬物動態に民族差がないことが示された。

図 2.7.2.3.1-3 日本人（JO29737試験）と外国人（GAO4915g 試験）の SDI 移行例の定常状態（JO29737試験：サイクル2，GAO4915g 試験：サイクル8）での AUC_{last}（AUC_{7day}）の比較



［5.3.3.2-2 図 11.4.3.4-5を再掲］

図 2.7.2.3.1-4 日本人（JO29737試験）と外国人（GAO4915g 試験）の SDI 移行例の定常状態（JO29737試験：サイクル2，GAO4915g 試験：サイクル8）での C_{max} の比較



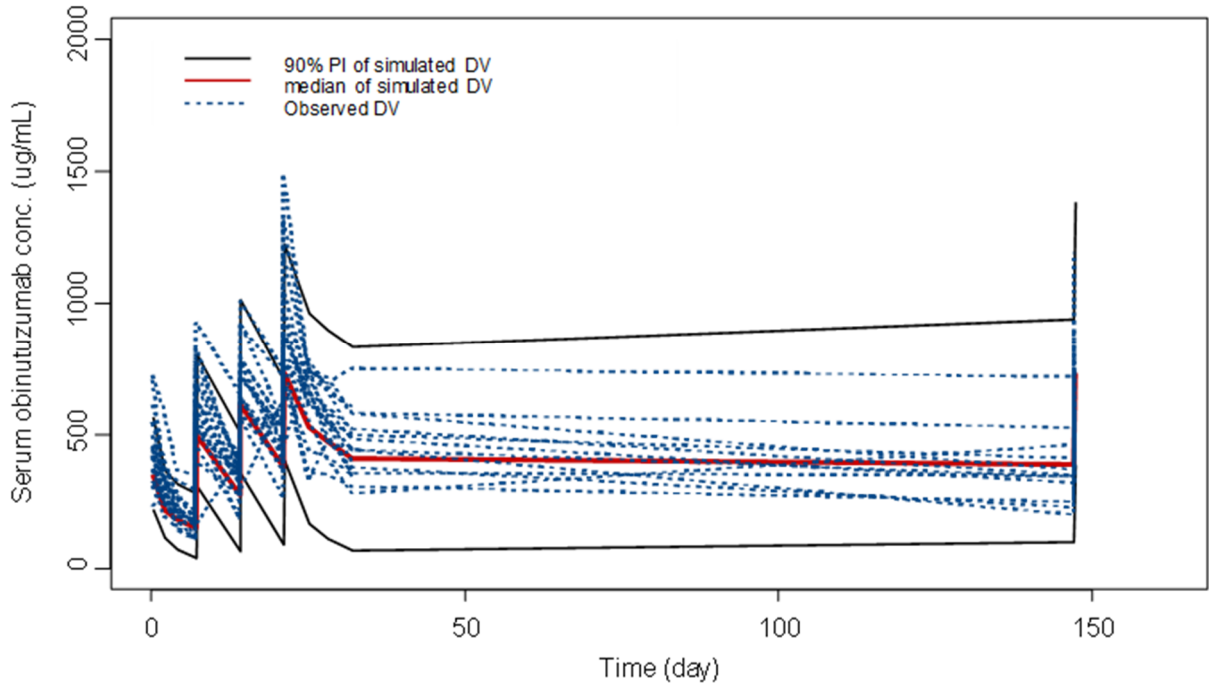
［5.3.3.2-2 図 11.4.3.4-6を再掲］

2)　母集団薬物動態

前述の(1)2)に示した母集団薬物動態解析モデルによるシミュレーションを，JO29737試験に対しても実施した。シミュレーション結果の中央値及び90%予測信頼区間を，JO29737試験の個別実測推移とともに図 2.7.2.3.1-5に示した。

個別実測値の大部分は，外国人を主な対象とする母集団薬物動態解析結果に基づくシミュレーションの90%予測区間内で推移することから，本剤の薬物動態は日本人と外国人で民族差のないことが示された。

図 2.7.2.3.1-5　日本人の血清中オビヌツズマブ濃度個別推移（JO29737試験）と外国人の母集団薬物動態解析結果からシミュレートした血清中オビヌツズマブ濃度推移



［5.3.3.5-2 図 5-1を再掲］

2.7.2.3.2 薬物動態に対する点滴速度の影響

2.7.2.3.2.1 モデルに基づく PK シミュレーション

一般に血中からの消失が1-コンパートメントモデルにより表される薬物の場合，点滴静注時の血中薬物濃度は数式1に従う。このとき R_{inf} は点滴静注速度，k は薬物の消失速度定数，V は分布容積，t は点滴静注終了時からの経過時間，t'は点滴静注開始時からの経過時間である。数式2に示すように定常状態の濃度，すなわち点滴静注終了時の血中薬物濃度 C_{ss} は，点滴静注終了時の体内の薬物量 A_{ss} を分布容積 V で除した値となる。この A_{ss} の変化速度である dA_{ss}/dt は数式3のように $R_{inf}-k*A_{ss}$ で表される。この式を変換すると $A_{ss}*(f/D-t_{1/2}/0.693)$ となる。このとき f は定数，D は投与時間，$t_{1/2}$ は半減期である。$A_{ss}*(f/D-t_{1/2}/0.693)$ は，$t_{1/2}$ が短いと $f/D>>t_{1/2}/0.693$ となり，$t_{1/2}/0.693$ が無視でき $A_{ss}*f/D=f'*R_{inf}$ と近似される。すなわち C_{ss} は R_{inf} に従うこととなる。一方で，$t_{1/2}$ が長いと $f/D<<t_{1/2}/0.693$ となり，f/D が無視でき $-A_{ss}*t_{1/2}/0.693$ と近似される。すなわち C_{ss} は $t_{1/2}$ に従うこととなる。

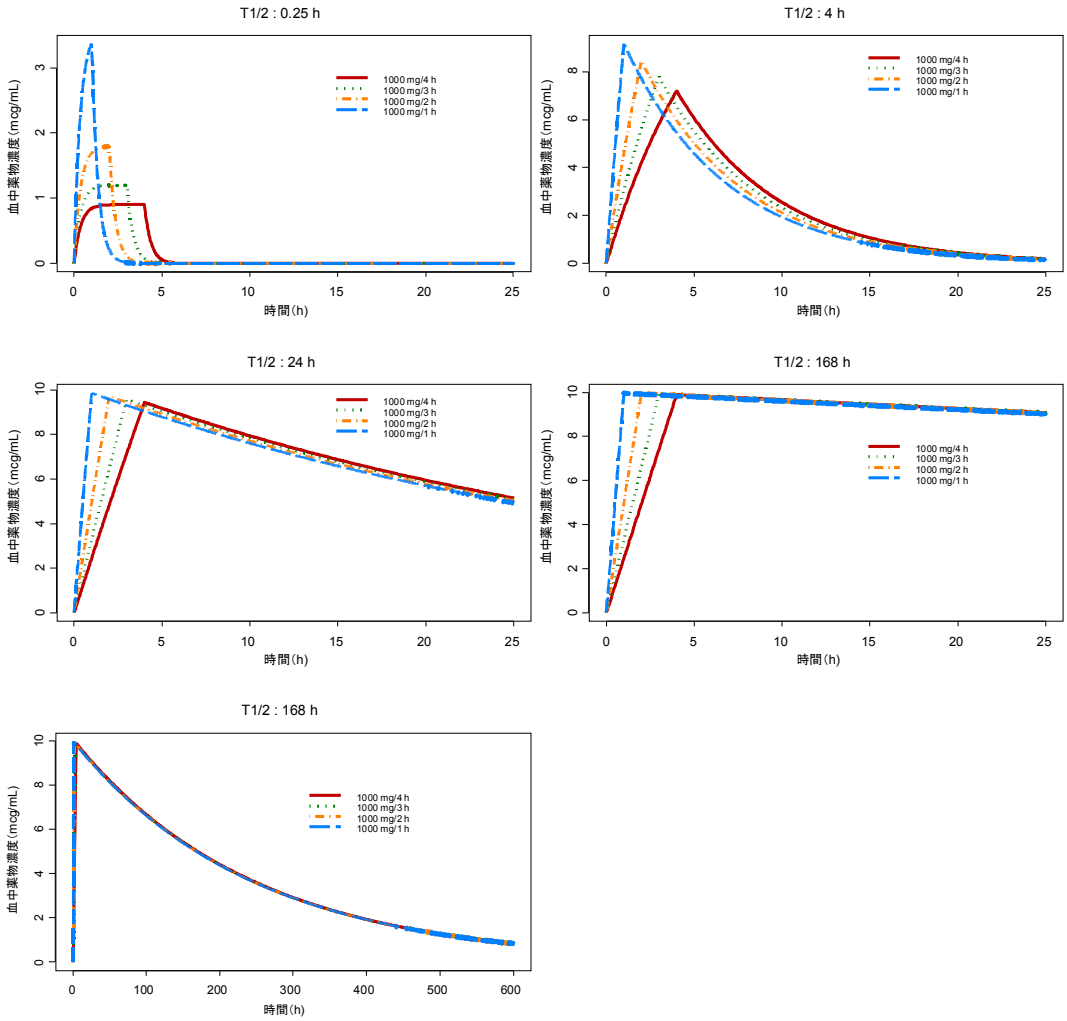
$$C = \frac{R_{inf}}{kV}(1 - e^{-kt'})e^{-k(t-t')} \quad \text{・・・数式1}$$

$$C_{ss} = \frac{A_{ss}}{V} \quad \text{・・・数式2}$$

$$\frac{dA_{ss}}{dt} = R_{inf} - kA_{ss} = R_{inf} - \frac{t_{\frac{1}{2}}}{0.693}A_{ss} = A_{ss} * (\frac{f}{D} - \frac{t_{\frac{1}{2}}}{0.693}) \quad \text{・・・数式3}$$

従って，$t_{1/2}$ の短い薬物の場合，点滴静注終了時の血中薬物濃度は点滴速度律速となるが，$t_{1/2}$ の長い薬物の場合，点滴静注終了時の血中薬物濃度は $t_{1/2}$ 律速となる。この数式1に従って，$t_{1/2}$ が0.25時間，4時間，24時間及び168時間の薬物1000 mg を4時間，3時間，2時間又は1時間かけて点滴静注したときの投与開始時からの血中薬物濃度をシミュレートし，図 2.7.2.3.2-1に示した。このときいずれの $t_{1/2}$ の薬物も分布容積は100 L に設定した。その結果，$t_{1/2}$ が長くなればなるほど，点滴終了時の血中薬物濃度は点滴速度に影響されにくくなることが示された。これらのシミュレーション結果から，$t_{1/2}$ が168時間と長い薬物は点滴速度を4時間から1時間まで変化させても，血中薬物濃度に影響しないことが示された。日本人 CD20陽性 B 細胞性非ホジキンリンパ腫患者を対象とした本剤の国内第 I 相臨床試験（JO21900試験）で得られた本剤の $t_{1/2}$ は147時間～348時間（サイクル1の1日目，平均値の範囲）であり，また，本剤の点滴時間は RI で3時間15分，SDI で1時間30分であることから，本剤の場合，RI から SDI へと変更しても血中オビヌツズマブ濃度へ影響しないことが推測された。

図 2.7.2.3.2-1　$t_{1/2}$ごとの点滴速度が及ぼす血中薬物濃度への影響



左上：$t_{1/2}$が0.25時間のモデル薬物の場合，右上：$t_{1/2}$が4時間のモデル薬物の場合，左中：$t_{1/2}$が24時間のモデル薬物の場合，右中：$t_{1/2}$が168時間のモデル薬物の場合，左下：$t_{1/2}$が168時間のモデル薬物の場合　[横軸を600時間（3.57週）まで延長]

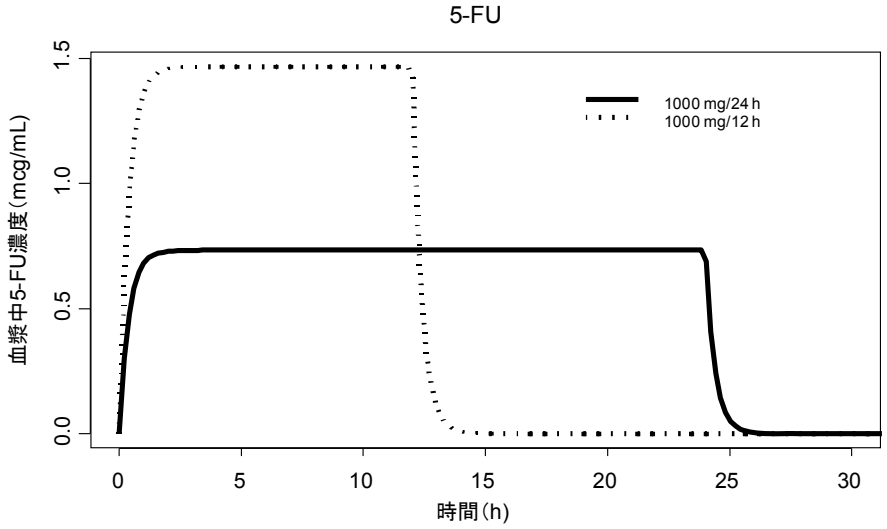
［5.3.3.5-2 図 5-3を改変］

また，以下に $t_{1/2}$の短い薬物及び長い薬物の実例としてそれぞれ5-FU 及び本剤を用いて，それぞれ点滴速度が及ぼす薬物動態への影響を検討した。

1)　$t_{1/2}$の短い薬剤（5-FU）における点滴速度が及ぼす薬物動態への影響の予測

Christophidis らは大腸癌患者に5-FU 12.7 mg/kg を静脈内投与後の血漿中薬物濃度データを用いて1-コンパーメントモデル解析したときの $t_{1/2}$は0.202時間（12.1分）であったことを報告している[1)]。この解析結果を用いて5-FU 1000 mg を投与時間12時間又は24時間かけて静脈内投与したときの投与開始時からの血漿中5-FU 濃度推移を予測し，図 2.7.2.3.2-2に示した。投与時間24時間に比して，投与時間12時間では点滴終了時の血漿中5-FU 濃度は2倍となることから，5-FU のような $t_{1/2}$の短い薬物の場合，血中薬物濃度は点滴速度の影響を受けやすいため，薬物濃度を Therapeutic window（治療域）に維持させようとする場合，点滴速度の許容範囲は狭いと考えられる。

図 2.7.2.3.2-2　$t_{1/2}$の短い薬剤（5-FU）における点滴速度が及ぼす薬物動態への影響の予測

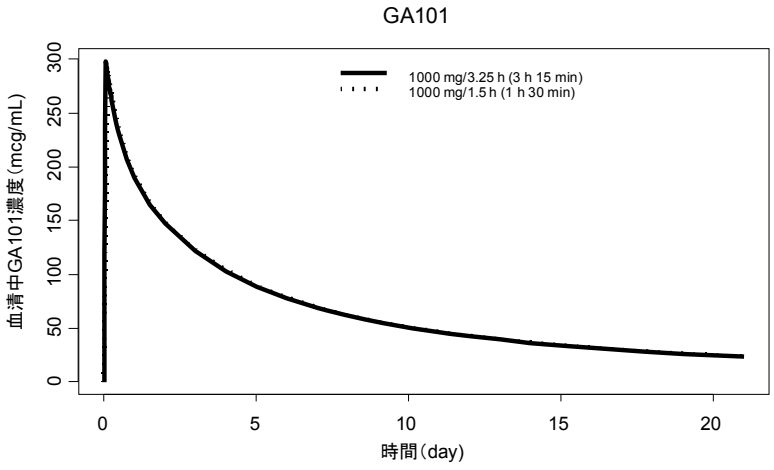


［5.3.3.5-2 図 5-3を再掲］

2)　$t_{1/2}$の長い薬剤（本剤）における点滴速度が及ぼす薬物動態への影響の予測

Gibiansky らは外国人慢性リンパ性白血病患者及び外国人非ホジキンリンパ腫患者の合計678例に本剤200～2000 mg をさまざまな用法で点滴静脈内投与後の血清中オビヌツズマブ濃度12634点を用いて母集団薬物動態解析を実施し，時間依存的なクリアランスを含む2-コンパートメントモデルにより本剤の薬物動態を良好に表せたことを報告している[2)]。このときの薬物動態パラメータを用いて，21日間を1サイクルとして，サイクル1の Day 1，8及び15，並びにサイクル2以降の Day 1に本剤1000 mg を，RI 又は SDI で点滴静脈内投与したときの投与開始時からの血中薬物濃度推移を予測し，図 2.7.2.3.2-3に示した。このとき，本剤1000 mg を RI 及び SDI でそれぞれ3時間15分及び1時間30分かけて点滴静注したと設定した。RI と SDI では同様の血清中オビヌツズマブ濃度推移を示した。以上より，本剤のような $t_{1/2}$の長い薬物の場合，その血中薬物濃度は点滴速度の影響を受けにくいことから，薬物を治療域に維持させようとする場合，点滴速度の許容範囲は広いと考えられる。

図 2.7.2.3.2-3　$t_{1/2}$の長い薬剤（本剤）における点滴速度が及ぼす薬物動態への影響の予測



［5.3.3.5-2 図 5-3を再掲］

以上，代表的な化学療法剤である5-FU のような短半減期の抗癌剤による治療では，点滴速度を厳密に管理する必要がある一方で，本剤のような長半減期の薬剤の場合，SDI で想定される点滴速度の範囲において薬物血中濃度（C_{max} や AUC）に対する影響は小さく，安全性に対する薬物動態の影響という観点において点滴速度の許容範囲は広いことが示唆された。

2.7.2.3.2.2　外国人における本剤の投与速度別の薬物動態（GAO4915g 試験）

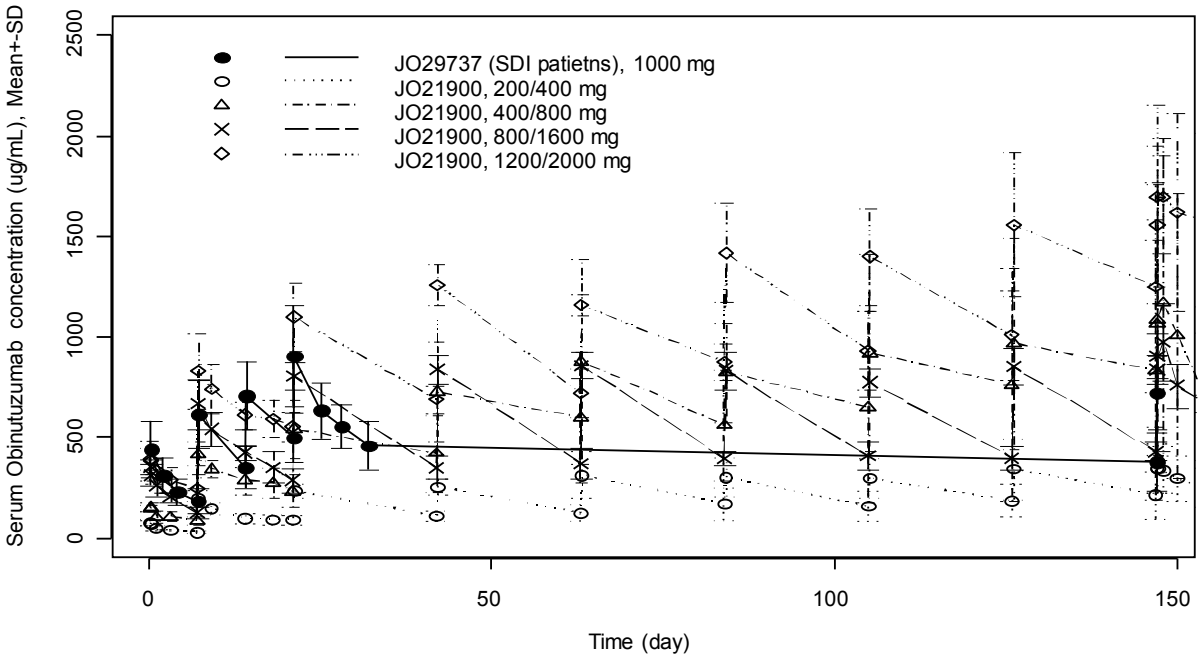
2.7.2.2.8に示したように外国人 DLBCL 患者を対象とした第Ⅱ相臨床試験（GAO4915g 試験）において，外国人の薬物動態は SDI と RI で同様であることが示されている。

2.7.2.3.2.3　日本人における本剤の投与速度別の薬物動態

SDI で実施した国内第 II 相臨床試験（JO29737試験）と RI で実施した国内第 I 相臨床試験（JO21900試験）及び国際共同第 III 相臨床試験（BO21223試験）の日本人患者の血清中オビヌツズマブ濃度及び薬物動態パラメータの比較結果を図 2.7.2.3.2.3-1，図 2.7.2.3.2.3-2及び図 2.7.2.3.2.3-3に示した。

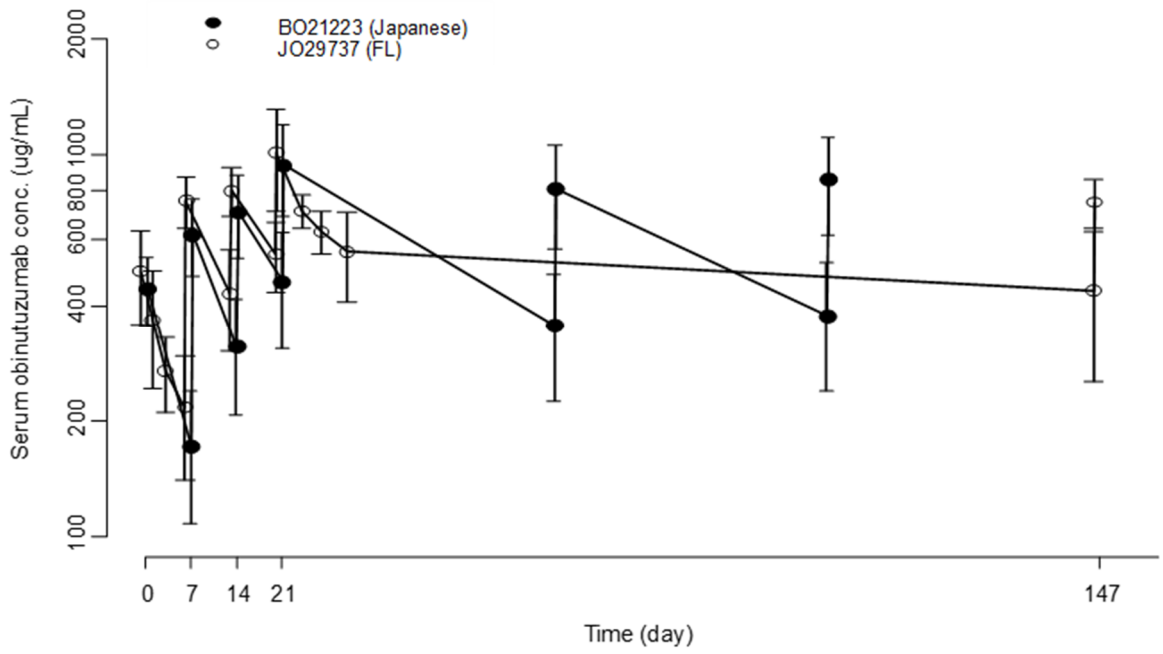
JO29737試験の SDI 移行例の血清中オビヌツズマブ濃度は，JO21900試験の800/1600 mg 群と1200/2000 mg 群の間で推移した（図 2.7.2.3.2.3-1）。また，JO29737試験の SDI 移行例の FL 患者の血清中オビヌツズマブ濃度は BO21223試験の日本人患者と同様の推移を示した（図 2.7.2.3.2.3-2）。JO29737試験の全例でのサイクル2 Day 1の投与終了直後の血清中オビヌツズマブ濃度は907 ± 246 μg/mL，FL 患者のみでは1010 ± 296 μg/mL であり，BO21223試験の日本人患者の942 ± 254 μg/mL と同程度であった（図 2.7.2.3.2.3-3）。

図 2.7.2.3.2.3-1　SDI（JO29737試験）と RI（JO21900試験）の血清中オビヌツズマブ濃度推移（平均値 ± 標準偏差）の比較



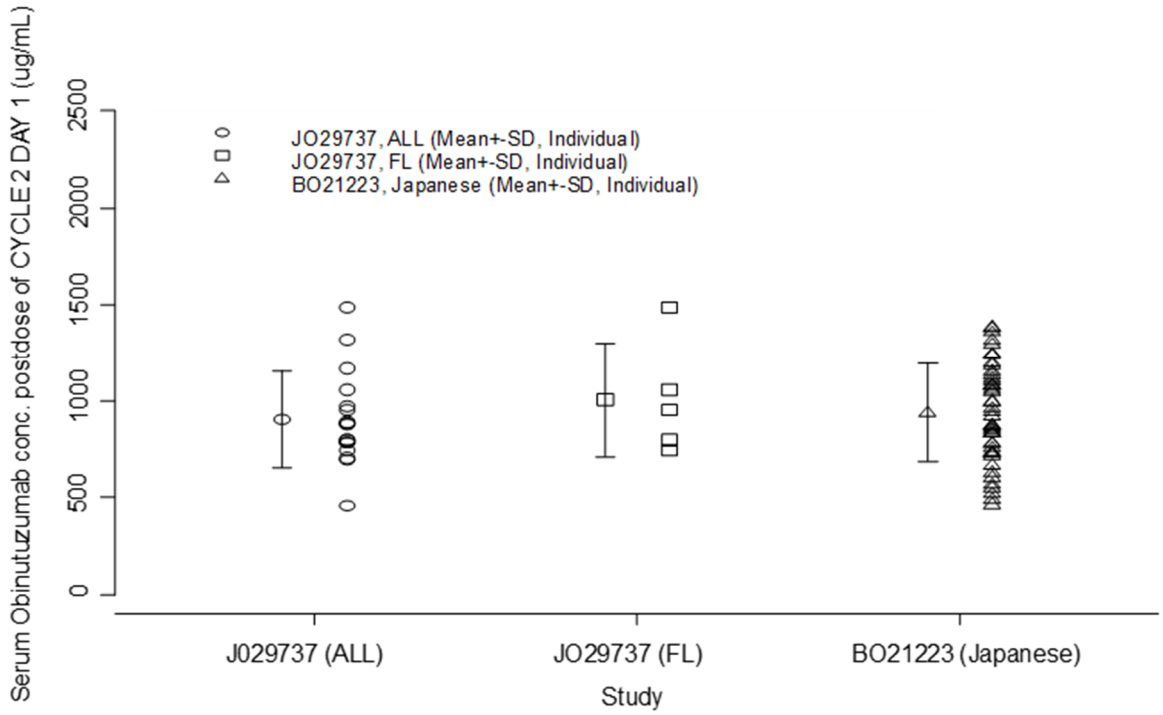
［5.3.3.2-2 図 11.4.3.4-1を改変］

図 2.7.2.3.2.3-2 SDI（JO29737試験のFL患者）とRI（BO21223試験の日本人患者）の血清中オビヌツズマブ濃度推移（平均値 ± 標準偏差）の比較



［5.3.3.2-4 図 5-1を再掲］

図 2.7.2.3.2.3-3 SDI（JO29737試験の全例又はFL患者）とRI（BO21223試験の日本人患者）のサイクル2 Day 1のオビヌツズマブ投与終了直後の血清オビヌツズマブ濃度の比較



［5.3.3.2-4 図 5-2を再掲］

2.7.2.3.2.4 まとめ

点滴時間と比較して $t_{1/2}$の短い薬物を点滴静脈内投与したときの血中薬物濃度は，点滴速度の影響を受けるが，$t_{1/2}$の長い薬物の場合は点滴速度の影響を受けにくいことが示された。本剤の $t_{1/2}$は147時間～348時間と長く，投与時間を3時間15分から1時間30分へと変化させても血清中薬物濃度（安全性・有効性の評価において重要と考えられる C_{max} 及び AUC）は影響を受けないことが予測された。実際，外国人患者及び日本人患者のいずれにおいても，投与時間が3時間15分（RI）の場合と1時間30分（SDI）で同程度の血清中薬物濃度を示した。以上より，本剤の薬物動態は RI と SDI とで同様であることが示された。また，本剤の有効性及び安全性の評価において RI 及び SDI で実施された臨床試験データの相互利用が可能であると考えられた。

2.7.2.3.3　薬物相互作用

(1) オビヌツズマブの薬物動態に対する他剤併用の影響

1) CHOP 併用の影響

JO21900試験において，日本人患者を対象として本剤単独投与後の血清中オビヌツズマブ濃度を測定している。また，BO21005試験においては，日本人患者を対象として本剤1000 mg と CHOP 併用時の血清中オビヌツズマブ濃度を測定している。これらの両試験での血清中オビヌツズマブ濃度を用いて，オビヌツズマブの薬物動態に対する CHOP 併用による影響を検討した。検討結果を以下に示す。

JO21900試験での初回投与時の血清中オビヌツズマブ濃度測定時期は，本剤投与前，本剤点滴終了時，点滴終了後3～6時間，点滴終了後20～28時間，点滴終了後66～80時間及び2回目投与前である。BO21005試験では，本剤投与前，本剤点滴終了時，点滴終了後20～28時間，点滴終了後66～80時間及び2回目投与前である。BO21005試験では CHOP のうちでプレドニゾンは本剤点滴前，シクロホスファミド水和物，ドキソルビシン塩酸塩，ビンクリスチン硫酸塩は本剤点滴終了時から30分以上経過して投与した。すなわち，プレドニゾン，シクロホスファミド水和物，ドキソルビシン塩酸塩及びビンクリスチン硫酸塩の投与後である点滴終了後20～28時間，点滴終了後66～80時間及び2回目投与前の血清中オビヌツズマブ濃度を JO21900試験と BO21005試験で比較することにより，本剤の薬物動態に対するシクロホスファミド水和物，ドキソルビシン塩酸塩，ビンクリスチン硫酸塩及びプレドニゾンの影響が検討可能となる。

JO21900試験及び BO21005試験の初回投与時に本剤点滴終了後20～28時間，点滴終了後66～80時間及び2回目投与前の血清中オビヌツズマブ濃度を表 2.7.2.3.3-1に示した。JO21900試験の800 mg 投与時と1200 mg 投与時の各測定時点の平均値の範囲は264～337 μg/mL，205～292 μg/mL 及び130～249 μg/mL であった。BO21005試験の血清中オビヌツズマブ濃度の平均値はそれぞれ284 μg/mL，239 μg/mL 及び199 μg/mL であった。したがって，JO21900試験の本剤800 mg 及び1200 mg 単独投与時の平均値の範囲内に，BO21005試験でのシクロホスファミド水和物，ドキソルビシン塩酸塩，ビンクリスチン硫酸塩及びプレドニゾン併用時の本剤1000 mg 投与時の血清中オビヌツズマブ濃度は推移した。以上より，シクロホスファミド水和物，ドキソルビシン塩酸塩，ビンクリスチン硫酸塩及びプレドニゾンの併用は本剤の薬物動態に影響しないと考えられた。

表 2.7.2.3.3-1　JO21900試験（本剤単独投与）及び BO21005試験（CHOP 併用投与）での血清中オビヌツズマブ濃度（μg/mL）

試験名	JO21900試験				BO21005試験
投与量	200 mg	400 mg	800 mg	1200 mg	1000 mg
本剤点滴終了後20～28時間	53.8 ± 9.9 (3)	108 ± 30.2 (3)	264 ± 55.4 (3)	337 ± 64.6 (3)	284 ± 110 (7)
本剤点滴終了後66～80時間	41.4 ± 4.46 (3)	110 ± 26.5 (3)	205 ± 23.6 (3)	292 ± 64.9 (3)	239 ± 101 (7)
本剤2回目投与前	33.4 ± 2.5 (3)	89.9 ± 17.7 (3)	130 ± 25.5 (3)	249 ± 65.3 (3)	199 ± 117 (38)

平均値 ± 標準偏差（例数）

［5.3.3.2-1 表 11.4.1.1-1，5.3.3.2-3 表 11-2を改変］

2) FC 併用の影響

2.7.2.2.6の BO21000試験で示したように本剤の薬物動態は CHOP 併用と FC 併用で同様であり，また，上記1) で示したように本剤の薬物動態は CHOP 併用の影響を受けないことから，本剤の薬物動態は FC 併用の影響を受けないと考えられた。

3) ベンダムスチン併用の影響

2.7.2.2.6の BO21000試験で示したように本剤の薬物動態は CHOP 併用とベンダムスチン併用

で同様であり，また，上記1) で示したように本剤の薬物動態は CHOP 併用の影響を受けないことから，本剤の薬物動態はベンダムスチン併用の影響を受けないと考えられた。

(2) 他剤の薬物動態に対するオビヌツズマブ併用の影響

1) CHOP への影響

① シクロホスファミドへの影響

2.7.2.2.8の GAO4915g 試験で示したようにシクロホスファミドの薬物動態に対する本剤併用の影響は認められなかった。

② ドキソルビシンへの影響

2.7.2.2.8の GAO4915g 試験で示したようにドキソルビシンの薬物動態に対する本剤併用の影響は認められなかった。

③ ビンクリスチンへの影響

2.7.2.2.8の GAO4915g 試験で示したようにビンクリスチンの薬物動態に対する本剤併用の影響は認められなかった。

④ プレドニゾンへの影響

2.7.2.2.8の GAO4915g 試験で示したようにプレドニゾンの薬物動態に対する本剤併用の影響は認められなかった。

2) ベンダムスチンへの影響

2.7.2.2.9の GAO4753g 試験で示したようにベンダムスチンの薬物動態に対する本剤併用の影響は認められなかった。

2.7.2.3.4 心電図に対する影響

本剤の QT 延長に関連した潜在的な安全性シグナルを評価するために，Roche 社は2015年1月13日をカットオフ日としてグローバル安全性データベース（ARISg）のレビューを実施した（5.3.5.4-7）。MedDRA 標準検索式（SMQ）にて心室頻拍/ QT 延長と報告された自発報告からのすべての有害事象及び Roche スポンサーの臨床試験からのすべての SAE が回収され，解析された。ARISg から心室頻拍/ QT 延長と報告された件数は少なかった（本剤投与を受けた約5000例のうち28例; PBRER カットオフ日2014年10月31日時点）。件数が少ないことから，本剤の潜在的な QTc 延長に関連した安全性シグナルがなかったと考えている。低悪性度 B 細胞性 NHL を対象とした海外第 III 相臨床試験である GAO4753g 試験において SMQ で心室頻拍/ QT 延長と検索された事象は，G-B 療法群の2例（1%）に対して，ベンダムスチン群では5例（2.5%）であり，臨床的に意義のある差ではなかった。すべての事象は失神で，真の QT 延長の事象ではなかった。BO21003試験（第Ⅱ相臨床試験部分のみ：本剤（87例）；リツキシマブ（86例））でもデータを評価しており，これらの試験から本剤が QTc 延長を引き起こす証拠は認められなかった。上記の2試験の臨床データベース解析は心室頻拍/ QT 延長と関連するイベントの発現率は本剤及び他の治療レジメンで治療された患者で同等であったことを示した。

また，ICH E14の QA 問6-3（平成27年7月10日付け事務連絡）で，モノクローナル抗体はイオンチャネルに直接作用する可能性が低いことから，催不整脈リスクを示唆するようなデータや機序的な懸念が臨床試験や非臨床試験から認められないのであれば，QT/QTc 評価試験を実施する必要はない旨，記されていることも踏まえ，本剤については，QT/QTc 評価試験の実施を実施しなかった。

実際，JO29737試験で本剤1000 mg の初回投与時の心電図データを収集した結果，血清中オビヌツズマブ濃度と delta QTcF の間に関連性は認められず，血清中オビヌツズマブ濃度は心電図に影響しないことが示された（2.7.2.2.2）。

2.7.2.3.5 母集団薬物動態解析

2.7.2.3.5.1 母集団薬物動態解析

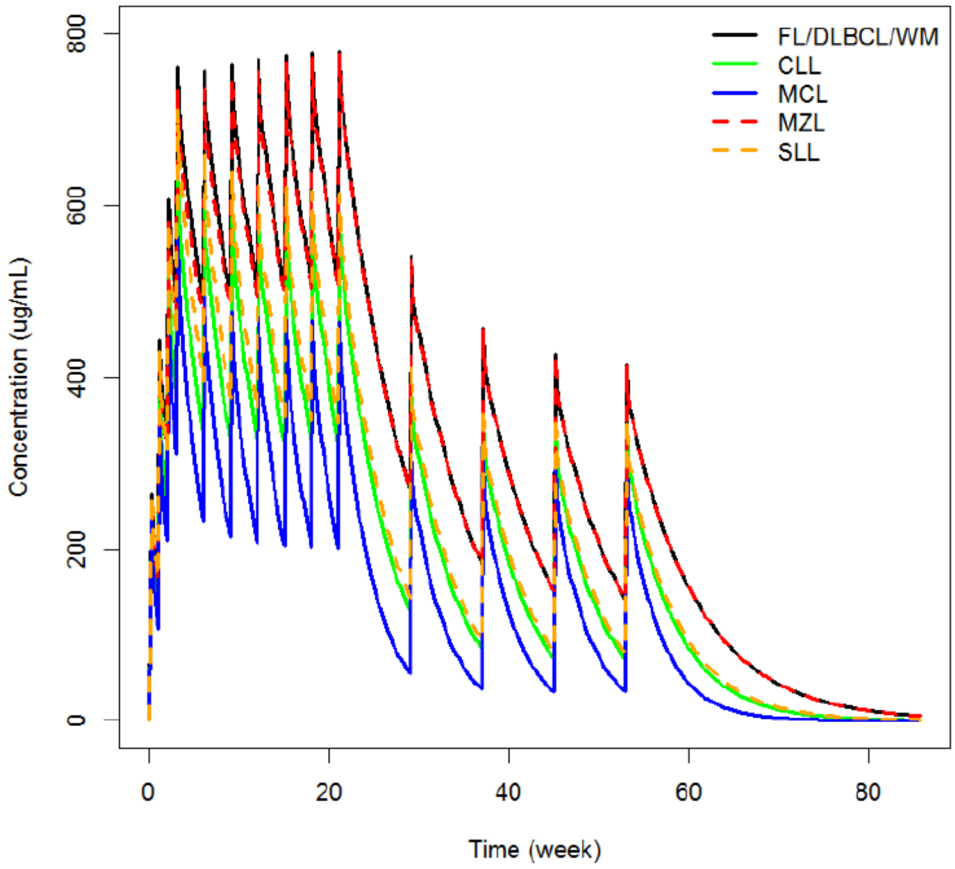
BO20999試験，BO21000試験，BO21003試験，BO21004試験，GAO4753g 試験，GAO4915g 試験及び BO21223試験の1454例の患者から得られた23851時点の血清中オビヌツズマブ濃度を用いて母集団薬物動態解析を実施した。1454例の内訳は CLL 患者343例（23.6%），iNHL 患者961例（66.1%），DLBCL 患者130例（8.9%）及び MCL 患者20例（1.4%）であった。母集団薬物動態解析は非線形混合効果モデル NONMEM version 7.3.0を用いて実施した。薬物動態解析モデルとして時間依存的なクリアランス（以下，CL_T）を含む2-コンパートメントモデルを用い，薬物動態パラメータの個体間変動は対数正規分布を仮定した。残差誤差モデルには比例誤差モデルを用い，対数化した血清中オビヌツマズ濃度を当てはめ，このとき，低濃度と高濃度で分散が異なる設定とした。薬物動態パラメータに対する共変量として，体重，BMI，年齢，性別，ベースライン時のそれぞれ ECOG スコア，Ann Arbor 分類，濾胞性リンパ腫国際予後指標リスク分類，診断からの経過時間，腫瘍サイズ，骨髄転移の有無，巨大病変の有無，B 症状（発熱，寝汗及び体重減少），白血球数，B 細胞数及びリンパ球数，並びに併用化学療法レジメンの種類，Fcγ 受容体 IIa，IIIa 及び IIb/IIc の分子多型を検討した。

母集団薬物動態解析の結果，時間非依存的なクリアランス（以下，CL_{inf}）には体重，性別，組織型/iNHL サブタイプ（CLL，MCL 及び MZL），ベースライン時の腫瘍サイズ，年齢及びアルブミン値，CL_T には性別，組織型/iNHL サブタイプ（CLL，MCL 及び MZL），ベースライン時の腫瘍サイズ，セントラルコンパートメントの分布容積（以下，V_1）には体重及び性別，末梢コンパートメントの分布容積（以下，V_2）には体重，時間依存的クリアランスの減衰係数（以下，K_{des}）には併用化学療法（CHOP/CVP，ベンダムスチン及び FC）の影響が示された。このうち，曝露量に直接的に影響する CL_{inf} に影響する共変量について以下に述べる。CL_{inf} は体重75 kg の患者に比べて，体重50 kg の患者で25%低値，体重115 kg では36%高値を示し，女性に比べて男性で18%高値を示した。CL_{inf} はベースライン時の腫瘍サイズに伴って増加し，アルブミン値の増加及び加齢に伴い低下したが，本母集団薬物動態解析に用いたデータセット中のこれらの共変量の2.5及び97.5パーセンタイルの患者と平均的な患者の CL_{inf} の差は25%以内であり，影響は小さかった。CL_{inf} は FL，MZL 及び DLBLC の間で同程度であり，これらの組織型に比べて SLL，CLL 及び MCL ではそれぞれ38%，45%及び104%高値を示した。

2.7.2.3.5.2 組織型による薬物動態の比較

2.7.2.3.5.1の母集団薬物動態解析結果に基づき，背景を女性，75 kg，65歳，ベースライン腫瘍サイズ3000 mm^2及びアルブミン値40 g/L に揃えた FL/DLBCL/ワルデンシュトレーム型マクログロブリン血症（以下，WM），CLL，MCL，MZL 及び SLL 患者に対して，0，7，14，21，42，63，84，105，126，147，203，259，315及び371日にオビヌツズマブ1000 mg を静脈内投与した時の予測血清中オビヌツズマブ濃度推移を図 2.7.2.3.5.2-1に示した。FL 患者，DLBCL 患者及び WM 患者は同様の薬物動態を示したことから同一分類とした。また，FL/DLBCL/WM と MZL は同様の血清中オビヌツズマブ濃度を示すことが推定された。

図 2.7.2.3.5.2-1 予測血清中オビヌツズマブ濃度推移（女性，75 kg，65歳，ベースライン腫瘍サイズ3000 mm^2及びアルブミン値40 g/L）



［5.3.3.5-1 Figure 118を再掲］

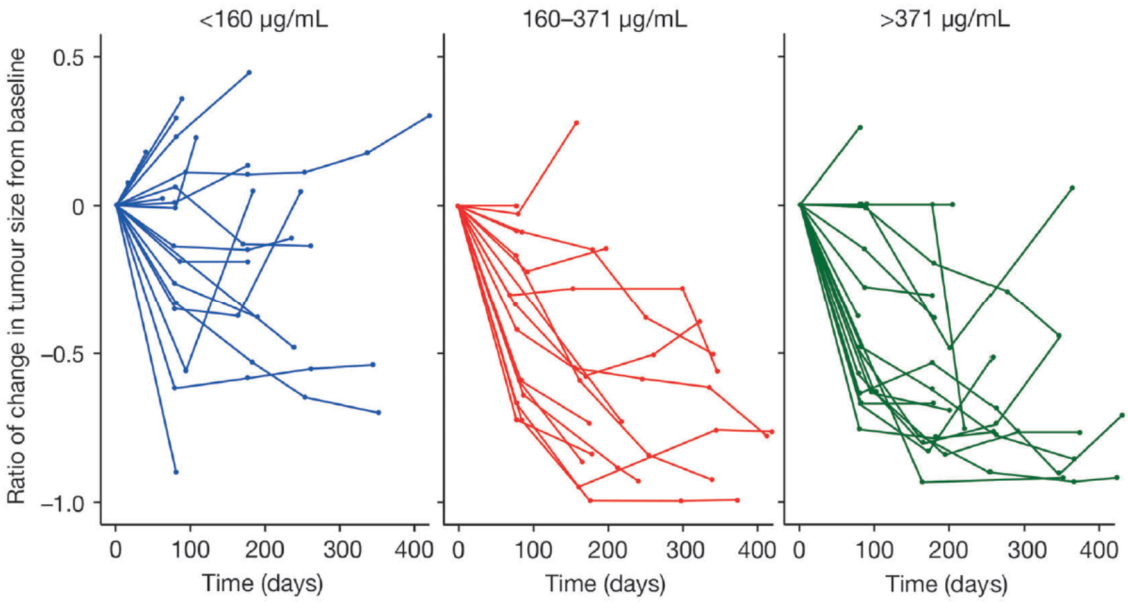
2.7.2.3.5.3　第Ⅲ相臨床試験で用いた用法・用量の設定根拠

日本人及び外国人進行期低悪性度非ホジキンリンパ腫患者を対象とした国際共同第Ⅲ相臨床試験（BO21223試験）では，3週を1サイクルとする各サイクルの Day 1に本剤1000 mg を点滴静注し，更にサイクル1では Day 8及び Day 15にも本剤1000 mg 点滴静注する投与レジメンを採用した。この投与レジメンの設定根拠[3)]を以下に要約する。

外国人 aNHL 及び iNHL 患者を対象とした第 I/Ⅱ相臨床試験（BO20999試験）の第Ⅱ相臨床試験パートにおいて，400/400 mg 群では3週を1サイクルとするサイクル1の Day 1及び Day 8に本剤400 mg を点滴静注し，サイクル2以降では Day 1に本剤400 mg を点滴静注した。1600/800 mg 群では3週を1サイクルとするサイクル1の Day 1及び Day 8に本剤1600 mg を点滴静注し，サイクル2以降では Day 1に本剤800 mg を点滴静注した。aNHL 患者での投与終了時の総合効果は，400/400 mg 群で24%（80%CI: 12-40%），1600/800 mg 群で32%（80%CI: 18-49%）であり，両投与群で同程度であった。一方，iNHL 患者の400/400 mg 群で17%（95%CI: 4-41%），1600/800 mg 群で55%（95%CI: 32-76%）であり，1600/800 mg 群で高い有効性が認められた。このときの5サイクル目までの平均血清中オビヌツズマブ濃度と6週目での腫瘍サイズのベースラインからの縮小率の関係を図 2.7.2.3.5.3-1に示した。平均血清中オビヌツズマブ濃度が160 μg/mL 未満の場合，腫瘍サイズの平均縮小率は17%であり，160-371 μg/mL では38%及び371 μg/mL 超では48%であり，血清中オビヌツズマブ濃度と有効性の間に関連性が認められた。

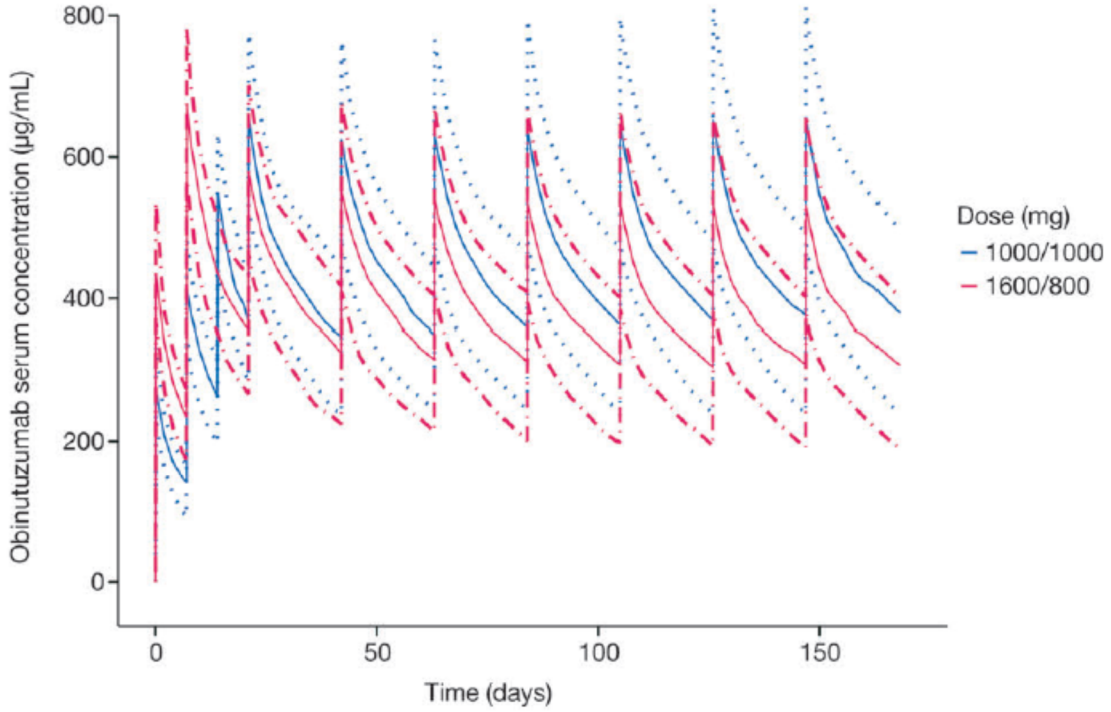
BO20999試験の1600/800 mg 群では上記のように，サイクル1とサイクル2以降で投与量が異なる。そこで BO20999試験及び BO21000試験の NHL 患者164例から得られた3119時点の血清中オビヌツズマブ濃度を用いて母集団薬物動態モデルを構築し，1600/800 mg 投与レジメンと同様の血清中オビヌツズマブ濃度推移が得られる固定用量での投与レジメンを推定した。その結果，図 2.7.2.3.5.3-2に示すように3週を1サイクルとする各サイクルの Day 1に本剤1000 mg を点滴静注し，更にサイクル1では Day 8及び Day 15にも本剤1000 mg 点滴静注する投与レジメン（1000/1000 mg レジメン）の血清中オビヌツズマブ濃度推移は，1600/800 mg レジメンと同様となることが推定された。このことから，1000/1000 mg レジメンで第Ⅲ相臨床試験を実施することとした。

図 2.7.2.3.5.3-1　平均血清中オビヌツズマブ濃度と腫瘍サイズの縮小率の関係



［参考文献3 Figure 5を再掲］

図 2.7.2.3.5.3-2　本剤の1600/800 mg レジメンと1000/1000 mg レジメンでの予測血清中オビヌツズマブ濃度の比較（実線：50パーセントタイル，破線：5及び95パーセンタイル）



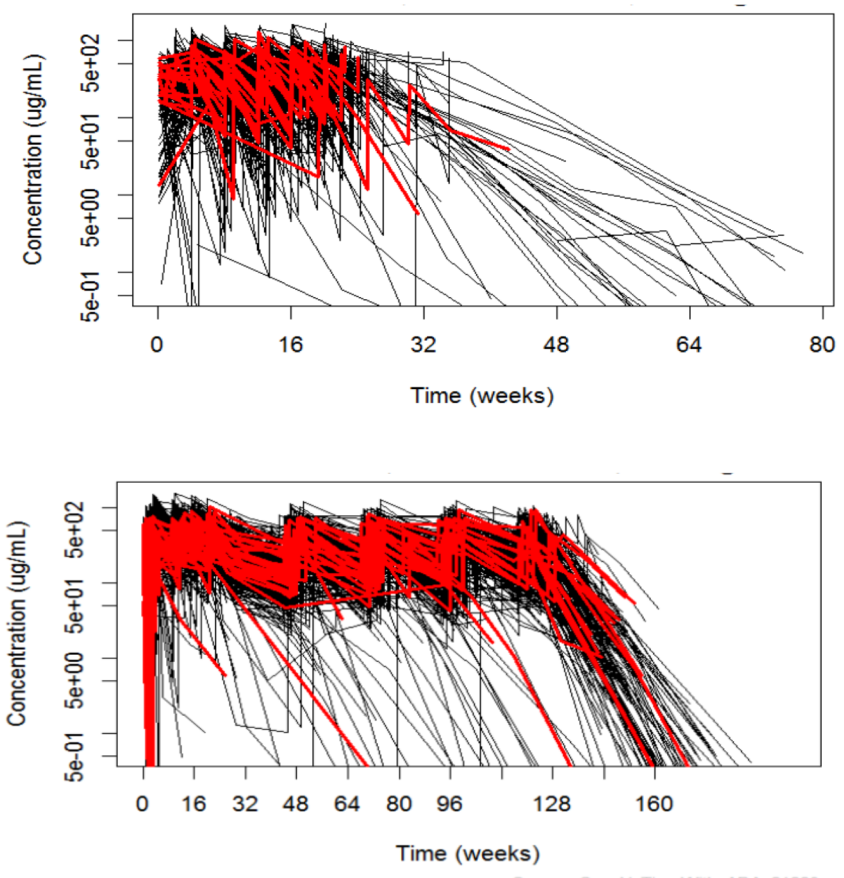
［参考文献3 Figure 6を再掲］

2.7.2.4　特別な試験

2.7.2.4.1　免疫原性

抗オビヌツズマブ抗体（以下，ADA）は BO20999試験，BO21000試験，BO21003試験，BO21004試験，GAO4753g 試験，GAO4915g 試験及び BO21223試験の1454例中49例（3.4%）で発現が認められた。BO21223試験では493例中29例（5.9%）で ADA の発現が認められ，内訳は G-CHOP/CVP 療法群及び G-B 療法群でそれぞれ9及び20例であった。他の20例は BO21004試験の308例中17例（5.5%），GAO4753g 試験の183例中1例（0.5%）及び GAO4915g 試験の100例中2例（2%）であった。このうち，BO21223試験，GAO4753g 試験及び GAO4915g 試験の全例並びに BO21004試験の17例中3例（17.6%）はベースライン時のみ，すなわち，オビヌツズマブ投与前のみの発現であり，これらは偽陽性と考えられた。オビヌツズマブ投与後に ADA を発現したのは海外で実施された BO21004試験の14例であり，いずれも CLL 患者であった。このように iNHL 又は DLBCL 患者ではオビヌツズマブ投与後に ADA の発現は認められていない。BO21004試験及び BO21223試験において ADA 発現例及び非発現例の血清中オビヌツズマブ濃度推移を図 2.7.2.4.1-1に示した。ADA 発現例と非発現例で血清中オビヌツズマブ濃度推移は同様であり，オビヌツズマブの薬物動態に対する ADA 発現の影響は認められなかった。また，JO21900試験では，12例中1例で本剤投与後に ADA の発現が認められたが，その血清中オビヌツズマブ濃度推移は非発現例と同様であった。これらの結果から，ADA 発現による本剤の薬物動態への影響は認められなかった。

図 2.7.2.4.1-1　ADA 発現例（赤線）及び ADA 非発現例（黒線）の個別血清中オビヌツズマブ濃度推移（上段：BO21004試験，下段：BO21223試験）



［5.3.3.5-1 Figure 10及び Figure 13を再掲］

2.7.2.5 参考文献

1) Christophidis N, Vajda FJE, Lucas I, Drummer O, Moon WJ, Louis WJ. Fluorouracil therapy in patients with carcinoma of the large bowel: a pharmacokinetic comparison of various rates and routes of administration. Clin Pharmacokinet. 1978 Jul-Aug;3 (4): 330-6.

2) Gibiansky E, Gibiansky L, Carlile DJ, Jamois C, Buchheit V, Frey N. Population Pharmacokinetics of Obinutuzumab (GA101) in Chronic Lymphocytic Leukemia (CLL) and Non-Hodgkin's Lymphoma and Exposure-Response in CLL. CPT Pharmacometrics Syst. Pharmacol. 2014 Oct 29;3: e144. doi: 10.1038/psp.2014.42.

3) Cartron G, Hourcade-Potelleret F, Morschhauser F, Salles G, Wenger M, Truppel-Hartmann A, et al. Rationale for optimal obinutuzumab/GA101 dosing regimen in B-cell non-Hodgkin lymphoma. Haematologica. 2016;101: 226-34.

2.7.2.6　付録

表 2.7.2.6-1　薬物動態パラメータ

試験番号	地域	対象	用量群	時期	N	AUC_{last} (μg•day/mL)	C_{max} (μg/mL)	$t_{1/2}$ (day)	CL_{ss} (mL/day)
JO21900	日本	NHL	200/400 mg	サイクル1 Day 1	3	305 ± 39.5	79.0 ± 17.2	9.65 ± 2.00	257 ± 12.6
			400/800 mg	サイクル1 Day 1	3	768 ± 109	157 ± 24.4	10.9 ± 1.80	220 ± 49.0
			800/1200 mg	サイクル1 Day 1	3	1470 ± 297	358 ± 37.2	6.11 ± 0.617	347 ± 82.4
			1200/2000 mg	サイクル1 Day 1	3	1970 ± 624	415 ± 81.7	14.5 ± 8.87	248 ± 155
			200/400 mg	サイクル1 Day 8	3	1630 ± 283	201 ± 40.5	17.1 ± 4.68	115 ± 43.9
			400/800 mg	サイクル1 Day 8	3	4190 ± 1190	421 ± 56.4	28.1 ± 19.7	80.2 ± 43.4
			800/1200 mg	サイクル1 Day 8	3	6540 ± 1070	669 ± 124	14.2 ± 1.44	108 ± 16.9
			1200/2000 mg	サイクル1 Day 8	3	9340 ± 2060	833 ± 186	30.3 ± 7.88	69.1 ± 11.2
			200/400 mg	サイクル8	3	3470 ± 1820	359 ± 118	37.0 ± 19.4	38.8 ± 31.5
			400/800 mg	サイクル8	2	11900 ± 7130	1200 ± 698	25.2 ± 15.0	29.3 ± 2.61
			800/1200 mg	サイクル8	3	10800 ± 722	1040 ± 146	27.2 ± 6.23	44.1 ± 9.29
			1200/2000 mg	サイクル8	2	25100 ± 4970	1910 ± 156	NC	NC
JO29737	日本	NHL	1000 mg (SDI)	サイクル2	17	4770 ± 898[a)] 6790 ± 1450[b)]	925 ± 221	15.4 ±7.55	215 ± 45.3
BO21223	日本	iNHL	1000 mg	サイクル2	47	NC	942 ± 254[c)]	NC	NC
BO21005	日本	DLBCL	1000 mg	サイクル1 Day 1	7	1720 ± 636	419 ± 119	7.82 ± 3.41	331 ± 235

平均値 ± 標準偏差，NC: Not calculated，a): AUC_{7day}，b): AUC_{11day}，c): 投与終了直後の濃度

［5.3.3.2-1 表 11.4.1.1-2，5.3.3.2-2 16.4 薬物動態解析図表 表 10-6，表 10-7，5.3.3.2-4 表 5-1，5.3.3.2-3 表 11-3を改変］