2.5 臨床に関する概括評価

目次

2.5.1 製品開発の根拠 5
2.5.1.1 MCL の臨床的／病態生理学的側面 5
2.5.1.2 MCL の治療選択肢と課題 5
2.5.1.3 ベネトクラクスの背景情報 7
2.5.1.4 臨床開発計画 7
2.5.1.4.1 海外の臨床開発 8
2.5.1.4.2 日本の臨床開発 8
2.5.1.4.3 海外試験の結果を国内申請に用いることの妥当性 9
2.5.1.5 臨床データパッケージ 9
2.5.1.6 規制当局によるガイダンス及び助言 10
2.5.1.7 医薬品の臨床試験の実施に関する基準（GCP）遵守 12
2.5.1.8 参考文献 12
2.5.2 生物薬剤に関する概括評価 15
2.5.3 臨床薬理に関する概括評価 16
2.5.3.1 薬物動態特性 16
2.5.3.2 薬物間相互作用 16
2.5.3.2.1 イブルチニブの薬物動態に及ぼすベネトクラクスの影響 16
2.5.3.2.2 ベネトクラクスの薬物動態に及ぼすイブルチニブの影響 16
2.5.3.3 日本人と外国人の比較 17
2.5.3.4 曝露－反応解析及び用法・用量の妥当性 17
2.5.4 有効性の概括評価 19
2.5.4.1 有効性の評価に用いた試験 19
2.5.4.2 1143 試験 20
2.5.4.2.1 主要評価項目 21
2.5.4.2.2 副次評価項目 22
2.5.4.3 M20-075 試験 23
2.5.4.3.1 主要評価項目 24
2.5.4.3.2 副次評価項目 24

2.5.4.3.3 日本人集団及び外国人集団の結果の一貫性 25
2.5.4.4 参考文献 25
2.5.5 安全性の概括評価 26
2.5.5.1 PCYC-1143-CA 試験 26
2.5.5.2 M20-075 試験 28
2.5.5.3 参考文献 29
2.5.6 ベネフィットとリスクに関する結論 30
2.5.6.1 治療の背景 30
2.5.6.1.1 疾患又は症状 30
2.5.6.1.2 現行の治療 30
2.5.6.2 プロダクトプロファイル 31
2.5.6.2.1 ベネフィット 34
2.5.6.2.2 リスク 36
2.5.6.2.3 ベネフィット・リスク評価の限界及び不確実性 37
2.5.6.3 リスク管理計画 38
2.5.6.4 ベネフィット・リスク評価の結論 38
2.5.6.5 参考文献 39
2.5.7 参考文献 41

表一覧

表 2.5.1-1 臨床試験（評価資料）の一覧 10
図 2.5.4-1 治験責任医師判定による無増悪生存期間の Kaplan-Meier 曲線－1143 試験（ITT 集団） 21

図一覧

図 2.5.6-1 R/R の MCL に対する VEN + IBR のベネフィット・リスク分類 32
図 2.5.6-2 R/R の MCL に対する VEN + IBR の主要なベネフィット及びリスク発現割合のフォレストプロット（1143 試験） 33

略語及び定義一覧

略語又は用語	省略していない表現又は説明（英語）	省略していない表現又は説明（日本語）
1143 試験		PCYC 1143 CA 試験
AML	acute myeloid leukemia	急性骨髄性白血病
AUC	area under the plasma concentration time curve	血漿中濃度　時間曲線下面積
AUC_{24}	AUC from time 0 to 24 hours	0 時間から 24 時間までの AUC
$AUC_{ss,avg}$	average AUC at steady state	定常状態での平均 AUC
BCL 2	B cell lymphoma 2	
BR	bendamustine and rituximab	ベンダムスチン及びリツキシマブ
BTK	Bruton's tyrosine kinase	ブルトン型チロシンキナーゼ
CLL	chronic lymphocytic leukemia	慢性リンパ性白血病
COVID 19	coronavirus disease 2019	新型コロナウイルス感染症
CR	complete remission	完全奏効
C_{max}	maximum observed plasma concentration	最高血漿中濃度
DLT	dose limiting toxicity	用量制限毒性
DOCR	duration of complete response	完全奏効期間
DOR	duration of response	奏効期間
ECOG PS	Eastern Cooperative Oncology Group performance status	
FACT Lym	Functional Assessment of Cancer Therapy Lymphoma	
FAS	full analysis set	最大の解析対象集団
G CSF	Granulocyte colony stimulating factor	顆粒球コロニー刺激因子
GDP	gemcitabine, dexamethasone, and cisplatin	ゲムシタビン，デキサメタゾン及びシスプラチン
HR	hazard ratio	ハザード比
Hyper CVAD	cyclophosphamide, vincristine, doxorubicin, and dexamethasone alternating with high dose methotrexate and cytarabine	シクロホスファミド，ビンクリスチン，ドキソルビシン及びデキサメタゾンとメトトレキサート及びシタラビンとの交替療法
IRC	independent review committee	独立評価委員会
ITT	intent to treat	
MCL	mantle cell lymphoma	マントル細胞リンパ腫
MRD	minimal residual disease	微小残存病変
NE	not estimable	推定不能
NHL	non Hodgkin lymphoma	非ホジキンリンパ腫

略語又は用語	省略していない表現又は説明（英語）	省略していない表現又は説明（日本語）
NORDIC regimen	Dose intensified induction immunochemotherapy with rituximab plus cyclophosphamide, vincristine, doxorubicin, prednisone (maxi CHOP) alternating with rituximab + high dose cytarabine	用量強化寛解導入免疫化学療法として，リツキシマブ + シクロホスファミド，ビンクリスチン，ドキソルビシン及び prednisone（maxi CHOP）とリツキシマブ + 高用量シタラビンの交替療法
OR	overall response	奏効
ORR	overall response rate	奏効率
OS	overall survival	全生存期間
P gp	P glycoprotein	P 糖蛋白質
PBO + IBR		プラセボとイブルチニブの併用投与
PD	progressive disease	疾患進行
PFS	progression free survival	無増悪生存期間
PK	Pharmacokinetics	薬物動態
PP 集団	per protocol population	治験実施計画書に適合した解析対象集団
PR	partial response	部分奏功
PT	preferred term	基本語
R CHOP	rituximab plus cyclophosphamide, doxorubicin, vincristine, and prednisone	リツキシマブ + シクロホスファミド，ドキソルブシン，ビンクリスチン及び prednisone
R CHOP	rituximab plus cyclophosphamide, doxorubicin, vincristine, and prednisolone	リツキシマブ + シクロホスファミド，ドキソルブシン，ビンクリスチン及びプレドニゾロン
R DHAP	rituximab plus dexamethasone, cytarabine, and platinum	リツキシマブ + デキサメタゾン，シタラビン及びプラチナ製剤
R/R	relapsed or refractory	再発又は難治性
SLL	small lymphocytic lymphoma	小リンパ球性リンパ腫
TLS	tumor lysis syndrome	腫瘍崩壊症候群
TTNT	time to next treatment	次治療開始までの期間
T_{max}	time to C_{max}	最高血漿中濃度到達時間
VEN + IBR		ベネトクラクスとイブルチニブの併用投与
VR CAP	bortezomib, rituximab, cyclophosphamide, doxorubicin, and prednisone	ボルテゾミブ，リツキシマブ，シクロホスファミド，ドキソルビシン及び prednisone
VR CAP	bortezomib, rituximab, cyclophosphamide, doxorubicin, and prednisolone	ボルテゾミブ，リツキシマブ，シクロホスファミド，ドキソルビシン及びプレドニゾロン
sMIPI	simplified Mantle Cell Lymphoma International Prognostic Index	簡易マントル細胞リンパ腫国際予後指標

2.5.1 製品開発の根拠

2.5.1.1 MCL の臨床的／病態生理学的側面

マントル細胞リンパ腫（以下「MCL」）は B 細胞性非ホジキンリンパ腫（以下「NHL」）に分類される特有の臨床病理学的所見を有する疾患である。大部分の MCL で認められる t（11;14）（q13;q32）転座により，サイクリン D1 の恒常的過剰発現が生じることが明らかになっている[1]。ほとんどの症例で，免疫組織学的にはサイクリン D1 の陽性，分子遺伝学的には t（11;14）（q13;q32）転座が認められることから，これらの特徴は疾患の診断に重要である。

MCL は既存治療で治癒を得ることは難しい。1 次治療で 60～97%という高い奏効率（以下「ORR」）を示すことがあるが，再発率が高いことが特徴である[2]。再発の場合，化学療法の治療効果は使用薬剤に関わらず 1 次治療より劣り，急速な進行が認められる。全生存期間（以下「OS」）中央値はおおむね 4～5 年であり，予後不良である[2,3]。MCL の典型的な症状は全身性リンパ節腫大であり，節外病変は消化管，脾臓，骨髄，及び肝臓に発生することが多い。頻度は低いが皮膚，肺，乳房又は軟組織に節外病変が発生することもある[4]。また，MCL 患者は初発時に進行期（病期：III 期又は IV 期）にあることが特徴であり，疾患及び治療関連の合併症リスクが高い。注目すべき疾患特有の合併症には，リンパ腫細胞の骨髄浸潤による血球減少症及び関連する合併症（例：疲労，発熱，感染症及び出血性事象）がある。更に，広範なリンパ節腫大，脾腫，肝腫大及び白血化も認められる。Bulky 病変及び B 症状（発熱，寝汗，体重減少）は診断時にはあまりみられず，時間経過とともに発現する場合がある。MCL 患者では，消化管浸潤に起因する消化器症状も多く認められる。

欧米では，MCL は成人 NHL 全症例の約 5～10%を占めており[5,6]，10 万人あたりの年間罹患率は 0.4～0.9 人と推定される[5,7,8]。MCL 患者の年齢中央値は 68～74 歳である[7,8,9]。男女比は 1.88～2.4[7,8]であり，男性に多い。

日本では，MCL は NHL 全症例の約 3%を占める。発症年齢中央値は 60 歳代半ばで，男性に多い。約 90%は初発時に病期 III，IV の進行期で，表在リンパ節腫大以外に 70%程度は節外病変を有し，骨髄浸潤は半数以上，脾腫は 30%以上，消化管浸潤は 30%以上に認められる[10]。厚生労働省が実施した令和 2 年患者調査によると，日本の MCL の総患者数は約 2 千人と報告されている[11]。

2.5.1.2 MCL の治療選択肢と課題

海外では，MCL の 1 次治療は，患者ごとの体力や副作用に対する忍容性に応じて aggressive induction therapy 又は less aggressive induction therapy が用いられる[12]。Aggressive induction therapy が実施できる場合には，R-DHAP 療法（リツキシマブ + デキサメタゾン，シタラビン及びプラチナ製剤）と R-CHOP 療法（リツキシマブ + シクロホスファミド，ドキソルビシン，ビンクリスチン及び prednisone）の交替療法，NORDIC regimen（用量強化寛解導入免疫化学療法として，リツキシマブ + シクロホスファミド，ビンクリスチン，ドキソルビシン及び prednisone［maxi-CHOP］とリツキシマブ + 高用量シタラビンの交替療法），Hyper-CVAD 療法（シクロホスフ

ァミド，ビンクリスチン，ドキソルビシン及びデキサメタゾンとメトトレキサート及びシタラビンとの交替療法）＋ リツキシマブなどが選択肢となる。若年で造血幹細胞移植の適応のある患者では，寛解導入療法後に地固め療法として自家造血幹細胞移植を行う。その後リツキシマブによる維持療法を行う。最近のデータでは，造血幹細胞移植の実施に関わらず，初回免疫化学療法にイブルチニブを追加する有効性が示唆されている[13]。

一方，高齢の患者，移植に適応のない患者，又は積極的な免疫化学療法の毒性に耐えられない患者には，BR 療法（ベンダムスチン及びリツキシマブ），R-CHOP 療法，VR-CAP 療法（ボルテゾミブ，リツキシマブ，シクロホスファミド，ドキソルビシン及び prednisone），レナリドミドとリツキシマブの併用療法などの less aggressive induction therapy が推奨されている[12]。

再発又は難治性（以下「R/R」）の MCL に対して，米国ではボルテゾミブ，レナリドミド，アカラブルチニブ，zanubrutinib，brexucabtagene autoleucel，及び pirtobrutinib（for relapsed or refractory mantle cell lymphoma [MCL] after at least two lines of systemic therapy, including a BTK inhibitor.）の分子標的薬を含む 6 つの薬剤が承認されている。これらの分子標的薬は顕著な臨床効果を示し，各薬剤の ORR／完全奏効（以下「CR」）率は，brexucabtagene autoleucel で 87%／62%[14]，zanubrutinib で 84%／59%[15]，アカラブルチニブで 80%／40%[16]，pirtobrutinib で 50%／13%[17] と報告されている。また，欧州ではテムシロリムス，イブルチニブ，レナリドミド，及び brexucabtagene autoleucel が R/R の MCL を適応として承認されている。

日本では，MCL に対する標準治療は確立していない[10]。ガイドラインでは自家造血幹細胞移植治療に適応となる患者には強力な化学療法後に自家造血幹細胞移植併用大量化学療法を実施することが推奨されるが，MCL は高齢者に多く発症し，強力な化学療法が適応とならないことが多い。強力な化学療法の実施が困難な場合は，R-CHOP 療法（リツキシマブ ＋ シクロホスファミド，ドキソルビシン，ビンクリスチン及びプレドニゾロン）（奏効例にはその後リツキシマブ維持療法），BR 療法，VR-CAP 療法（ボルテゾミブ，リツキシマブ，シクロホスファミド，ドキソルビシン及びプレドニゾロン）などが推奨されている。R/R の MCL には，前治療の使用薬剤や奏効持続期間を考慮して，イブルチニブ単剤療法，BR 療法，ボルテゾミブ単剤又はリツキシマブとの併用療法，GDP 療法（ゲムシタビン，デキサメタゾン及びシスプラチン）などが推奨される。各治療レジメンの ORR／CR 率／無憎悪生存期間（以下「PFS」）は，イブルチニブ単剤療法で 72%／19%／14.6 ヵ月[18]，BR 療法で 82%／40%／17.2 ヵ月[19]，ボルテゾミブ単剤療法で 31%／8%／6.5 ヵ月[20,21]，ボルテゾミブ ＋ リツキシマブの併用療法で 81%／44%／12.1 ヵ月[22]，GDP 療法で 44%／22%（不確定 CR を含む）／8.5 ヵ月[23] と報告されており，更なる CR 率の向上及び予後の改善が課題である。

なお，海外で適応をもつレナリドミド及びアカラブルチニブは日本では R/R の MCL に対して適応はなく，近年海外で迅速承認された zanubrutinib，pirtobrutinib 及び brexucabtagene autoleucel は日本で承認されていない。

このように，日本で R/R の MCL に推奨されている治療法の効果は限定的であり，寛解率を向上させ予後を更に改善させる新規薬剤への医療ニーズは高い。

2.5.1.3 ベネトクラクスの背景情報

ベネトクラクスは，biarylacylsulfonamide（ビアリールアシルスルホンアミド）化合物に分類され，B-cell lymphoma-2（以下「BCL-2」）を強力かつ選択的に阻害する低分子の経口投与可能な薬剤であり，がん細胞におけるアポトーシス誘導機構の抑制を阻害して細胞死を誘導する。

ベネトクラクスは，血液悪性腫瘍の治療薬として開発が進められており，2023 年 12 月時点で慢性リンパ性白血病（以下「CLL」）に対して 84 ヵ国で，急性骨髄性白血病（以下「AML」）に対して 83 ヵ国で承認されている。米国では，2016 年 4 月に「chronic lymphocytic leukemia (CLL) with 17p deletion, as detected by an FDA approved test, who have received at least one prior therapy.」の効能・効果で FDA より迅速承認され，2018 年 6 月に「chronic lymphocytic leukemia (CLL) or small lymphocytic lymphoma (SLL), with or without 17p deletion, who have received at least one prior therapy.」の効能・効果として，2019 年 5 月に「For the treatment of adult patients with chronic lymphocytic leukemia (CLL) or small lymphocytic lymphoma (SLL)」の効能・効果として承認を取得した。AML に対しては，「In combination with azacitidine or decitabine or low-dose cytarabine for the treatment of newly-diagnosed acute myeloid leukemia (AML) in adults who are age 75 years or older, or who have comorbidities that preclude use of intensive induction chemotherapy.」の効能・効果で，2018 年 11 月に迅速承認を，2020 年 10 月に承認を，FDA より取得した。日本では 2019 年 9 月に「再発又は難治性の慢性リンパ性白血病（小リンパ球性リンパ腫を含む）」を，2021 年 3 月に「急性骨髄性白血病」を効能・効果として製造販売承認を取得した。

イブルチニブは，B 細胞癌の発症に関与する B 細胞シグナル伝達経路のメディエーターであるブルトン型チロシンキナーゼ（以下「BTK」）を強力に阻害する経口投与可能な低分子化合物である。

ベネトクラクスとイブルチニブの併用については，複数の in vitro 試験でその相乗効果が示されている。MCL 細胞株及び白血病患者細胞をイブルチニブ単剤，ベネトクラクス単剤及び両剤の併用下で 72 時間曝露した際に，各薬剤の単独処理と比較して，併用によりアポトーシス誘導が大幅に増加した（併用：23%，イブルチニブ単剤：3.8%，ベネトクラクス単剤：3.0%）と報告されている [24]。MCL 細胞株を用いた別の試験では，BTK，AKT 及び BCL-2 経路の perturbation（摂動）による増殖阻害及びアポトーシス促進に対するベネトクラクスとイブルチニブの相乗効果が確認された [25]。更に，イブルチニブにより BTK が阻害されることで，MCL 細胞の二次リンパ系器官や骨髄へのホーミングが阻害され，末梢血中に排出されるという報告もある [26]。末梢血中の MCL 細胞はベネトクラクスに対する感受性が高いことから，ベネトクラクスとイブルチニブの高い相補性が期待されている。

2.5.1.4 臨床開発計画

ベネトクラクスのがん領域での臨床開発は 20[redacted] 年 [redacted] 月に開始した。血液悪性腫瘍の治療を目的として，海外ではアッヴィ社とジェネンテック社／ロシュ社が共同で，日本ではアッヴィ社が開発を進めている。

2.5.1.4.1 海外の臨床開発

R/R の MCL を対象とした臨床開発としては，検証的試験の海外第 III 相試験（PCYC-1143-CA 試験，以下「1143 試験」）が実施されている。1143 試験は，R/R の MCL 患者を対象に，ベネトクラクスとイブルチニブの併用投与（以下「VEN + IBR」）の有効性及び安全性をプラセボとイブルチニブの併用投与（以下「PBO + IBR」）と比較する第 III 相，国際共同，無作為化，二重盲検試験である。非盲検の Safety Run-in 期及び二重盲検の無作為化期で構成される。また，治験実施計画書を改訂し非盲検の未治療 MCL 群を追加した。

Safety Run-in 期では R/R の MCL 患者にベネトクラクスとイブルチニブを併用投与したときの腫瘍崩壊症候群（以下「TLS」）及び用量制限毒性（以下「DLT」）の発現を評価した。ベネトクラクス 20 mg 1 日 1 回及びイブルチニブ 560 mg 1 日 1 回を併用投与し，ベネトクラクスは以降 1 週間ごとに 50 mg，100 mg，200 mg，規定用量の 400 mg まで漸増した。Safety Run-in 期の結果より，5 週間のベネトクラクス漸増スケジュールを用いることで，ベネトクラクスとイブルチニブを安全に併用投与できることが確認された。

無作為化期では，R/R の MCL 患者にベネトクラクスとイブルチニブを併用投与したときに PFS の延長が認められるかをプラセボとイブルチニブの併用投与と比較評価した。被験者を VEN + IBR 群又は PBO + IBR 群に 1：1 の割合で無作為に割り付け，VEN + IBR 又は PBO + IBR のいずれかを約 104 週間投与した後に，疾患進行（以下「PD」），許容できない毒性の発現，又は同意撤回までイブルチニブの単剤投与を行った。

非盲検の未治療 MCL 群は，未治療の MCL 患者にベネトクラクスとイブルチニブを併用投与したときの CR 率を評価することを目的として，ベネトクラクス 400 mg 及びイブルチニブ 560 mg を併用投与した。

1143 試験は 2023 年 5 月 22 日をデータカットオフ日として，主要解析である無作為化期の検証的解析が実施された。

2.5.1.4.2 日本の臨床開発

国内では，R/R の日本人 MCL 患者を対象に VEN + IBR による有効性及び安全性を評価する第 II 相，多施設共同，単群，非盲検試験（M20-075 試験）が実施された。M20-075 試験では，ベネトクラクス 20 mg 1 日 1 回及びイブルチニブ 560 mg 1 日 1 回を併用投与し，ベネトクラクスは以降 1 週間ごとに 50 mg，100 mg，200 mg，規定用量の 400 mg まで漸増した。VEN + IBR を約 104 週間投与した後，PD，許容できない毒性の発現，又は同意撤回までイブルチニブの単剤投与を行った。

M20-075 試験は 2022 年 2 月 9 日をデータカットオフ日として，主要評価項目である独立評価委員会（以下「IRC」）判定による CR 率の解析が実施された。

2.5.1.4.3 海外試験の結果を国内申請に用いることの妥当性

MCL の診断に国内外で大きな差はない。また，治療選択肢の数は国内外で異なるものの，治療体系には大きな差がないと考えられる（2.5.1.2 項）。

また，M20-075 試験と 1143 試験で得られた結果から，内因性民族的要因の影響は受けにくいものと考えられる。ベネトクラクス 400 mg とイブルチニブ 560 mg を 1 日 1 回併用投与したときの定常状態でのベネトクラクスの最高血漿中濃度（以下「C_{max}」）及び 0 時間から 24 時間までの AUC（以下「AUC_{24}」）の平均値は，外国人 MCL 被験者と比較して日本人 MCL 被験者でそれぞれ約 48%及び 35%高かった。しかし，日本人 MCL 被験者での曝露量は外国人 MCL 被験者で認められた曝露量の範囲内であり，日本人 MCL 患者に対するベネトクラクスの用量調節は不要と考えられる（2.7.2.3.2.1 項）。また，ベネトクラクス 400 mg とイブルチニブ 560 mg を 1 日 1 回併用投与したときの定常状態でのイブルチニブの C_{max} の平均値は，日本人 MCL 被験者と外国人 MCL 被験者と同程度であった。日本人 MCL 被験者のイブルチニブの AUC_{24} の平均値は，外国人 MCL 被験者と比較して約 43%高かったが，日本人 MCL 被験者での曝露量は外国人 MCL 被験者で認められた曝露量の範囲内であり（2.7.2.3.2.2 項），日本人 MCL 患者に対するイブルチニブの用量調節は不要と考えられる。

更に，M20-075 試験での日本人 MCL 被験者と 1143 試験での外国人 MCL 被験者で有効性の結果はおおむね一致しており（2.5.4 項），ベネトクラクスとイブルチニブを併用投与したときの安全性プロファイルに大きな違いは認められなかった（2.5.5 項）。

以上より，1143 試験に日本人被験者は登録されていないが，M20-075 試験の日本人での用量反応，安全性及び有効性の結果が 1143 試験の結果と類似していたことから，1143 試験の結果を国内申請に用いることは可能であると判断した。

2.5.1.5 臨床データパッケージ

本承認申請で評価資料とした臨床試験の一覧を表 2.5.1-1 に示す。本承認申請では，R/R の MCL 患者を対象とした 1143 試験及び M20-075 試験の 2 試験を評価資料とした。

表 2.5.1-1　　臨床試験（評価資料）の一覧

試験名	試験デザイン	対象患者	登録例数 全体/日本人	主な評価項目
1143 試験	第 III 相，国際共同，無作為化，二重盲検試験	Safety Run in 期及び無作為化期： R/R の MCL 患者	Safety Run in 期： 21/0 例 無作為化期： 267/0 例	Safety Run in 期：安全性（TLS，DLT） 無作為化期：有効性（PFS，CR 率，TTNT，OS，ORR，DOR，MRD 陰性化率，FACT Lym 下位尺度の悪化までの期間），安全性，PK
		未治療 MCL 群： 未治療の MCL 患者	未治療 MCL 群： 78/0 例	未治療 MCL 群：有効性（PFS，CR 率，TTNT，OS，ORR，DOR，MRD 陰性化率），安全性，PK
M20 075 試験	第 II 相，多施設共同，単群，非盲検試験	R/R の MCL 患者	13/13 例	有効性（CR 率，PFS，OS，ORR，DOR，MRD 陰性化率），安全性，PK

略語：DOR　奏効期間，FACT Lym　Functional Assessment of Cancer Therapy Lymphoma，MRD　微小残存病変，TTNT　次治療開始までの期間

2.5.1.6　　規制当局によるガイダンス及び助言

本承認申請に関して，独立行政法人医薬品医療機器総合機構（以下「PMDA」）との[redacted]相談（[redacted]）（#[redacted]）及び厚生労働省との[redacted]相談を実施した。相談結果の概要は以下のとおりであった。

[redacted]相談（[redacted]）（[redacted] 20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日までに実施）

[redacted]を目的とした[redacted]（[redacted]）を計画し，[redacted]（[redacted]），及び[redacted]，並びに[redacted]を相談した。

PMDA より以下の助言を得た。

- 本試験計画について
  - [redacted]として[redacted]を[redacted]と[redacted]は可能であると考える。ただし，[redacted]ことに留意すること。

- [redacted]について，[redacted]と[redacted]との間で[redacted]の[redacted]に[redacted]があることから，[redacted]を勧める。
- [redacted]，M20-075 試験の[redacted]，[redacted]などして，[redacted]必要がある。

- [redacted]について
  - 相談者が提示する[redacted]をもって[redacted]はあると考える。ただし，以下の点に留意すること。
    - [redacted]とされた[redacted]に，[redacted]があること。
    - [redacted]にあたっては，[redacted]であること。
- [redacted]について
  - [redacted]，[redacted]を含む[redacted]（[redacted]）[redacted]，[redacted]，[redacted]あると考える。

以上の助言を踏まえ申請者は，[redacted]は，[redacted]によって[redacted]ことが可能な[redacted]として[redacted]こととした。また，[redacted]を対象に[redacted]を評価し，[redacted]による評価で[redacted]判断された後に，[redacted]することとした。

なお，[redacted]相談において[redacted]として提示した[redacted]（[redacted]）は，[redacted]（[redacted]）に提出したデータから[redacted]ため，[redacted]こととした。また，参考資料として提示した[redacted]は，[redacted]であるため[redacted]こととした。加えて，[redacted]ため，[redacted]こととした。

[redacted]相談（20[redacted]年[redacted]月[redacted]日付，[redacted]実施）

[redacted]とした[redacted]が[redacted]相談した。

厚生労働省より以下の助言を得た。

- [redacted]に従い，[redacted]ことで，[redacted]は[redacted]した。なお，[redacted]は 20[redacted]年[redacted]月の[redacted]である。

- [redacted]を対象とした[redacted]して，[redacted]，[redacted]して[redacted]ことから，[redacted]いると考える。

2.5.1.7 医薬品の臨床試験の実施に関する基準（GCP）遵守

すべての試験は ICH「医薬品の臨床試験の実施の基準」ガイダンス，ヘルシンキ宣言の倫理的概念，並びに各地域の法令及び規制を遵守して実施した。すべての試験は，倫理委員会及び治験審査委員会が審査し，その承認の下に実施した。

2.5.1.8 参考文献

1. Zucca E, Stein H, Coiffier B. European Lymphoma Task Force (ELTF): Report of the workshop on Mantle Cell Lymphoma (MCL). Ann Oncol. 1994;5(6):507-11.
2. Parrott M, Rule S, Kelleher M, et al. A Systematic Review of Treatments of Relapsed/Refractory Mantle Cell Lymphoma. Clin Lymphoma Myeloma Leuk. 2018 Jan;18(1):13-25.e6.
3. Armitage JO, Longo DL. Mantle-Cell Lymphoma. N Engl J Med. 2022;386(26):2495-506.
4. Cortelazzo S, Ponzoni M, Ferreri AJ, et al. Mantle cell lymphoma. Crit Rev Oncol Hematol. 2012 Apr;82(1):78-101.
5. Bhatt VR, Valdes RF, Vose JM. Chapter 81 - Mantle Cell Lymphoma. In: Hoffman R, Benz EJ, Silberstein LE, et al., editors. Hematology. 7th Edition. Amsterdam: Elsevier; 2018. p.1298-308.e2.
6. Mantle Cell Lymphoma. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing. 2023 [updated 28 Jul 2023; cited Jan 2024]. Available from: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK536985/.
7. HMRN. Haematological Malignancy Research Network (HMRN) - QuickStats: Incidence, survival and prevalence 2022 [cited 18 Jan 2024]. Available from: https://hmrn.org/statistics/quickstats
8. Smith A, Howell D, Patmore R, et al. Incidence of haematological malignancy by sub-type: a report from the Haematological Malignancy Research Network. Br J Cancer. 2011;105(11):1684-92.
9. Jain P, Wang M. Mantle cell lymphoma: 2019 update on the diagnosis, pathogenesis, prognostication, and management. Am J Hematol. 2019;94(6):710-25.
10. 一般社団法人 日本血液学会編集．造血器腫瘍診療ガイドライン 2023 年度版．第 II 章リンパ腫．4 マントル細胞リンパ腫．金原出版株式会社；2023.

11. 政府統計の総合窓口（e-Stat）．統計で見る日本．患者調査．令和 2 年患者調査　確定数　全国編　閲覧（報告書非掲載表），閲覧第 119 表　総患者数，傷病基本分類別．Available from: https://www.e-stat.go.jp/dbview?sid=0004002720

12. National Comprehensive Cancer Network. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology, B-Cell Lymphomas, ver 1, 2024. January 18, 2024.

13. Dreyling M, Doorduijn JK, Gine E, et al. Efficacy and Safety of Ibrutinib Combined with Standard First-Line Treatment or As Substitute for Autologous Stem Cell Transplantation in Younger Patients with Mantle Cell Lymphoma: Results from the Randomized Triangle Trial By the European MCL Network. Blood. 2022;140 Suppl 1:1-3.

14. TECARTUS® (brexucabtagene autoleucel) [prescribing information]. Santa Monica, CA, USA; Kite Pharma, Inc., 2023.

15. BRUKINSA® (zanubrutinib) [prescribing information]. San Mateo, CA, USA; BeiGene USA, Inc., 2023.

16. CALQUENCE® (acalabrutinib) [prescribing information]. Wilmington, DE, USA; AstraZeneca Pharmaceuticals LP, 2022.

17. JAYPIRCA® (pirtobrutinib) [prescribing information]. Indianapolis, IN, USA; Eli Lilly and Company, 2023.

18. Dreyling M, Jurczak W, Jerkeman M, et al. Ibrutinib versus temsirolimus in patients with relapsed or refractory mantle-cell lymphoma: an international, randomised, open-label, phase 3 study. Lancet. 2016;387:770-8.

19. Czuczman MS, Goy A, Lamonica D, et al. Phase II study of bendamustine combined with rituximab in relapsed/refractory mantle cell lymphoma: efficacy, tolerability, and safety findings. Ann Hematol. 2015;94(12):2025-32.

20. VELCADE® (bortezomib) [summary of product characteristics]. Cambridge, MA, USA; Millennium Pharmaceuticals, Inc., 2019.

21. Campo E and Rule S. Mantle cell lymphoma: evolving management strategies. Blood. 2015;125:48-55.

22. Lamm W, Kaufmann H, Raderer M, et al. Bortezomib combined with rituximab and dexamethasone is an active regimen for patients with relapsed and chemotherapy-refractory mantle cell lymphoma. Haematologica. 2011;96(7):1008-14.

23. Morschhauser F, Depil S, Jourdan E, et al. Phase II study of gemcitabine dexamethasone with or without cisplatin in relapsed or refractory mantle cell lymphoma. Ann Oncol. 2007;18:370-5.

24. Portell C, Axelrod M, Brett L, et al. Synergistic Cytotoxicity of Ibrutinib and the BCL2 Antagonist, ABT-199 (GDC-0199) in Mantle Cell Lymphoma (MCL) and Chronic Lymphocytic Leukemia (CLL): Molecular Analysis Reveals Mechanisms of Target Interactions. Blood. 2014;124:509.

25. Zhao X, Bodo J, Sun D, et al. Combination of ibrutinib with ABT-199: synergistic effects on proliferation inhibition and apoptosis in mantle cell lymphoma cells through perturbation of BTK, AKT and BCL2 pathways. Br J Haematol. 2015;168(5):765-8.

26. Chiron D, Dousset C, Brosseau C, et al. Biological rational for sequential targeting of Bruton tyrosine kinase and Bcl-2 to overcome CD40-induced ABT-199 resistance in mantle cell lymphoma. Oncotarget. 2015;6(11):8750-9.

2.5.2 生物薬剤に関する概括評価

R/R の MCL を対象としたベネトクラクスの臨床試験では，市販用のベネトクラクス錠と同一の製剤を使用しており，本申請に関連して提出する新たな生物薬剤学試験はない。

2.5.3 臨床薬理に関する概括評価

2.5.3.1 薬物動態特性

M20-075 試験及び PCYC-1143-CA 試験（以下「1143 試験」）で，マントル細胞リンパ腫（以下「MCL」）被験者にベネトクラクス及びイブルチニブを併用投与したときのベネトクラクス及びイブルチニブの薬物動態（以下「PK」）を検討した。また，1143 試験で，MCL 被験者にイブルチニブをプラセボと併用投与したときのイブルチニブの PK を検討した。

1143 試験において，MCL 被験者 182 例にベネトクラクス 400 mg 及びイブルチニブ 560 mg を反復併用投与したとき，6 週 1 日目でのベネトクラクスの T_{max} の中央値は 6 時間であり，C_{max} 及び 0 時間から 24 時間までの AUC（以下「AUC_{24}」）の平均値はそれぞれ 3.97 µg/mL 及び 70.1 µg•h/mL であった（2.7.2.2.1.1 項）。また，MCL 被験者 187 例にイブルチニブ 560 mg とベネトクラクス 400 mg を反復併用投与したとき，6 週 1 日目でのイブルチニブの T_{max} の中央値は 2 時間であり，C_{max} 及び AUC_{24} の平均値はそれぞれ 197 ng/mL 及び 1230 ng•h/mL であった（2.7.2.2.1.2 項）。

ベネトクラクス及びイブルチニブの PK パラメータは，1143 試験で MCL 被験者にベネトクラクス 400 mg とイブルチニブ 560 mg を併用投与した複数のパート（Safety Run-in 期，無作為化期，未治療 MCL 群）を通しておおむね同程度であった。

2.5.3.2 薬物間相互作用

2.5.3.2.1 イブルチニブの薬物動態に及ぼすベネトクラクスの影響

1143 試験の無作為化期において，イブルチニブ 560 mg とベネトクラクス 400 mg を併用投与したときの定常状態でのイブルチニブの C_{max} 及び AUC_{24} の平均値は，プラセボ併用時と比較してベネトクラクス併用時にそれぞれ 32%及び 25%低かったが，被験者間変動の範囲内であった。また，本試験で得られたベネトクラクス併用時のイブルチニブの定常状態での AUC は，報告されているイブルチニブ 560 mg 単剤投与時の AUC と同程度であった。したがって，イブルチニブの薬物動態に対するベネトクラクスの影響はないと考えられた（2.7.2.2.1.2 項）。

2.5.3.2.2 ベネトクラクスの薬物動態に及ぼすイブルチニブの影響

ベネトクラクスの薬物動態に対するイブルチニブの影響を評価するため，試験間比較を行った。

M12-175 試験で外国人 CLL/SLL 被験者にベネトクラクス 400 mg を単剤投与したときと比較して，1143 試験で外国人 MCL 被験者にイブルチニブ 560 mg と併用投与したときのベネトクラクスの定常状態での C_{max} 及び AUC_{24} の平均値は，それぞれ 1.9 倍及び 2.2 倍高かった（2.7.2.3.1.1 項）。このベネトクラクスの曝露量の増加は，CLL 被験者でイブルチニブ 420 mg との併用投与時にベネトクラクスの AUC が 1.8 倍増加したとの報告と一致している。

また日本人被験者でも同様の結果が得られており，M13-834 試験で日本人 CLL/SLL 被験者にベネトクラクス 400 mg を単剤投与したときと比較して，M20-075 試験で日本人 MCL 被験者にイブルチニブ 560 mg と併用投与したときのベネトクラクスの定常状態での C_{max} 及び AUC_{24} の平均値は，それぞれ 2.2 倍及び 2.4 倍高かった（2.7.2.3.1.2 項）。

このイブルチニブとの併用によるベネトクラクスの曝露量の増加は，イブルチニブによる P-糖蛋白質（以下「P-gp」）阻害によって説明できると考えられる。非臨床データから，イブルチニブは臨床用量で P-gp を阻害する可能性があり，P-gp の基質であるベネトクラクスと併用投与したときにベネトクラクスの曝露量を増加させた可能性が考えられる。

イブルチニブとの併用によるベネトクラクス曝露量の増加については，曝露　安全性解析の結果からベネトクラクス及びイブルチニブの全体的な安全性プロファイルにほとんど影響しないことが示されている（2.7.2.3.3 項）。

2.5.3.3　　日本人と外国人の比較

イブルチニブ 560 mg とベネトクラクス 400 mg を 1 日 1 回併用投与したときの定常状態でのベネトクラクスの C_{max} 及び AUC_{24} の平均値は，外国人 MCL 被験者（1143 試験）と比較して日本人 MCL 被験者（M20-075 試験）でそれぞれ約 48%及び 35%高かった（2.7.2.3.2.1 項）。しかし，日本人 MCL 被験者での曝露量は外国人被験者で認められた曝露量の範囲内であった。

イブルチニブ 560 mg とベネトクラクス 400 mg を 1 日 1 回併用投与したときの定常状態でのイブルチニブの C_{max} の平均値は日本人 MCL 被験者と外国人 MCL 被験者で同程度であった（2.7.2.3.2.2 項）。AUC_{24} の平均値は外国人 MCL 被験者と比較して日本人 MCL 被験者で約 43%高かったが，外国人被験者で認められた曝露量の範囲内であった。

以上のことから，日本人 MCL 患者に対するベネトクラクス及びイブルチニブの用量調節はいずれも不要と考えられる。

2.5.3.4　　曝露－反応解析及び用法・用量の妥当性

R/R の MCL 被験者におけるベネトクラクスとイブルチニブの曝露量と有効性及び安全性評価項目の関係を明らかにすることを目的として，曝露　反応解析を実施した。曝露　有効性解析では，ベネトクラクス及びイブルチニブの曝露量と無増悪生存期間（以下「PFS」），全生存期間（以下「OS」），完全奏効（以下「CR」），奏効（以下「OR」）及び微小残存病変（以下「MRD」））との関係を評価した（2.7.2.3.3.1 項）。曝露　安全性解析では，ベネトクラクス及びイブルチニブの曝露量と Grade 3 以上の好中球減少症，Grade 3 以上の感染症，Grade 3 以上の有害事象，及び全 Grade の重篤な有害事象との関係を評価した。また，イブルチニブの曝露　安全性解析は，イブルチニブの臨床的に注目すべき安全性評価項目（全 Grade の心房細動，Grade 3 以上の高血圧，全 Grade の心関連事象，Grade 3 以上の心関連事象，全 Grade の出血及び Grade 2 以上の下痢）について，ベネトクラクスの投与により層別化して実施した（2.7.2.3.3.2 項）。

1143 試験及び M20-075 試験に登録された R/R の MCL 被験者を対象とした曝露　有効性解析において，ベネトクラクスの投与又は曝露量と PFS，CR，OR 及び MRD 陰性率との間に有意な関連性が認められ，統計学的に有意ではないもののベネトクラクスの曝露量の増加に伴い OS が延長する傾向が認められたことから，イブルチニブにベネトクラクスを追加することの明らかなベネフィットが示された。プラセボ投与群のデータを除外して，ベネトクラクスとイブルチニブを併用投与された被験者を対象とした追加解析を実施したところ，PFS，OS，OR 及び末梢血での MRD 陰性化率との間に有意な曝露　反応関係は認められなかった。CR 率及び骨髄中の MRD 陰性化率とベネトクラクス曝露量との間には有意な曝露　反応関係が認められたが，これらの評価項目でも同様に，評価したベネトクラクスの曝露量の範囲内で有効性はほぼ最大になると考えられた。以上の結果から，イブルチニブとプラセボの併用投与と比較して，イブルチニブとベネトクラクスを併用投与することにより R/R の MCL 患者で顕著な有効性が得られ，有効性の改善は検討したベネトクラクス 400 mg での曝露量の範囲で最大になることが示された。また，イブルチニブ曝露量と PFS，OS，CR 及び OR との間に有意な曝露　反応関係は認められず，イブルチニブの有効性はイブルチニブ 560 mg での曝露量の範囲内で最大になることが示唆された。

Grade 3 以上の感染，Grade 3 以上の有害事象及び全 Grade の重篤な有害事象の発現に関しては，ベネトクラクス及びイブルチニブの曝露量（$AUC_{ss,avg}$）の増加に伴う発現割合の増加はみられなかった。他の患者集団でみられている既知の毒性と一致して，ベネトクラクスの曝露量と Grade 3 以上の好中球減少症のリスク増加との間に有意な関連性が認められた。イブルチニブの臨床的に注目すべき安全性事象に関しては，イブルチニブの曝露量の増加に伴い，全グレードの出血及び Grade 3 以上の高血圧の発現割合が増加した。Grade 2 以上の下痢の発現リスクはベネトクラクスの投与によって増加したものの，全 Grade の心房細動，Grade 3 以上の高血圧，全 Grade の心関連事象，Grade 3 以上の心関連事象及び全 Grade の出血のリスクはベネトクラクスの投与によって増加しないことが示された。これらの曝露　安全性解析の結果から，評価した曝露量の範囲で安全性プロファイルは許容可能であり，個々の薬剤の既知の毒性と一致していることが示された。

要約すると，有効性及び安全性に関する曝露　反応解析から，ベネトクラクス 400 mg とイブルチニブ 560 mg の 1 日 1 回併用投与は，許容可能な安全性プロファイルを維持しながら，イブルチニブとプラセボの併用投与と比較して R/R の MCL 患者で高い効果が得られることが裏付けられた。

2.5.4 有効性の概括評価

2.5.4.1 有効性の評価に用いた試験

再発又は難治性（以下「R/R」）のマントル細胞リンパ腫（以下「MCL」）患者を対象としたベネトクラクスの有効性は，海外で実施した第 III 相試験である PCYC-1143-CA 試験（以下「1143 試験」）（5.3.5.1-1 項）及び国内で実施した第 II 相試験である M20-075 試験（5.3.5.2-1 項）の 2 試験を評価資料として検討した。1143 試験では，R/R の MCL 患者を対象に，ベネトクラクスとイブルチニブの併用投与（以下「VEN + IBR」）の有効性及び安全性をプラセボとイブルチニブの併用投与（以下「PBO + IBR」）と比較評価した。M20-075 試験では，日本人の R/R の MCL 患者を対象に，VEN + IBR の有効性と安全性を評価した。本申請時点で，1143 試験の無作為化期の被験者登録は完了しており，本申請ではデータカットオフ日（2023 年 5 月 22 日）までの成績に基づいて評価した。M20-075 試験の被験者登録は完了しており，データカットオフ日（2022 年 2 月 9 日）までの成績に基づいて評価した。

1143 試験は，非盲検の Safety Run-in 期，二重盲検の無作為化期及び非盲検の未治療 MCL 群で構成されている。本概要では，無作為化期の検証的解析の結果を示す。

- Safety Run-in 期では，R/R の MCL 患者にベネトクラクスとイブルチニブを併用投与したときの腫瘍崩壊症候群（以下「TLS」）及び用量制限毒性（以下「DLT」）の発現を評価した。イブルチニブ 560 mg 1 日 1 回投与と併用して，ベネトクラクスを非盲検下で 20 mg 1 日 1 回から投与を開始し，5 週間かけて規定用量の 400 mg 1 日 1 回にまで漸増した。ベネトクラクス漸増期間中（少なくとも 5 週間）の TLS 及び DLT の発現を評価した。被験者は，非盲検下でベネトクラクスの規定用量 400 mg とイブルチニブ 560 mg を約 104 週間 1 日 1 回継続投与した後に，疾患進行（以下「PD」），許容できない毒性，又は同意撤回までイブルチニブ単剤療法を受けた。ベネトクラクス又はプラセボは，奏効の評価にかかわらず 104 週間（2 年間）投与後に中止した。Safety Run-in 期の結果より，5 週間の標準的なベネトクラクス漸増スケジュールを用いて VEN + IBR 及び PBO + IBR による無作為化期を安全に実施できることが確認された。
- 無作為化期は，R/R の MCL 患者を対象にベネトクラクスとイブルチニブを併用投与したときに無増悪生存期間（以下「PFS」）の延長が認められるかを PBO + IBR と比較する無作為化，二重盲検デザインで実施した。被験者を VEN + IBR 群又は PBO + IBR 群に 1 : 1 の比で無作為に割り付けた。無作為化の層別因子は，前治療レジメン数（1–2 レジメン，3 レジメン以上），Eastern Cooperative Oncology Group performance status（以下「ECOG PS」）（0–1，2），TLS のリスク分類（低リスク，高リスク）とした。被験者は，VEN + IBR 又は PBO + IBR のいずれかを約 104 週間継続した後に，PD，許容できない毒性，又は同意撤回までイブルチニブ単剤療法を受けた。ベネトクラクス又はプラセボは，奏効の評価にかかわらず 104 週間（2 年間）投与後に中止した。
- 非盲検の未治療 MCL 群は，未治療の MCL 患者にベネトクラクスとイブルチニブを併用投与したときの完全奏効（以下「CR」）率を評価することを目的として，ベネトクラクス 400 mg 及びイブルチニブ 560 mg を併用投与した。被験者は，VEN + IBR

を約 104 週間継続した後に，PD，許容できない毒性，同意撤回又は治験の終了までイブルチニブ単剤療法を受けた。ベネトクラクスは，奏効の評価にかかわらず 104 週間（2 年間）投与後に中止した。

1143 試験の試験デザインの詳細は 2.7.3.1.2.1 項に，有効性の評価項目及び統計解析の詳細は 2.7.3.1.3.1 項に示す。

M20-075 試験は，日本人の R/R の MCL 患者を対象に，VEN + IBR の有効性と安全性を評価する第 II 相，非盲検，単群試験であり，主要目的は VEN + IBR が CR の最良総合効果に及ぼす影響を評価することであった。イブルチニブ 560 mg 1 日 1 回投与と併用して，ベネトクラクスを 20 mg 1 日 1 回から投与を開始し，5 週間かけて規定用量の 400 mg 1 日 1 回にまで漸増した。被験者は，VEN + IBR の開始から最大 104 週間継続した後に，PD，許容できない毒性，又は同意撤回までイブルチニブ単剤療法を行うことができた。ベネトクラクスは最大 104 週間投与後に中止した。M20-075 試験の試験デザインの詳細は 2.7.3.1.2.2 項に，有効性の評価項目及び統計解析の詳細は 2.7.3.1.3.2 項に示す。

2.5.4.2 1143 試験

本試験の無作為化期には 267 例が登録され，このうち 266 例（VEN + IBR 群 134 例，PBO + IBR 群 132 例）が治験薬投与を 1 回以上受けた。PBO + IBR 群に無作為に割り付けられた 1 例は治験薬の投与を受けなかった（PCYC-1143-CA CSR Table 14.1.1.4）。試験参加期間の中央値は，全体で 51.19 ヵ月（範囲：0.1，61.6）であった（PCYC-1143-CA CSR Table 14.1.1.6）。

被験者の人口統計学的特性及びその他のベースライン特性は，治療歴を有する MCL 患者の全体集団をおおむね反映していた。intent-to-treat（以下「ITT」）集団では，被験者の年齢の中央値は 68.0 歳（範囲：42，88）であり，大多数の被験者は男性（79.0%），白人（86.5%）であった（PCYC-1143-CA CSR Table 14.1.2.1）。組み入れられた地域は欧州（73.0%），北米（21.3%）及びアジア太平洋地域（5.6%）であった（PCYC-1143-CA CSR Table 14.1.1.2）。

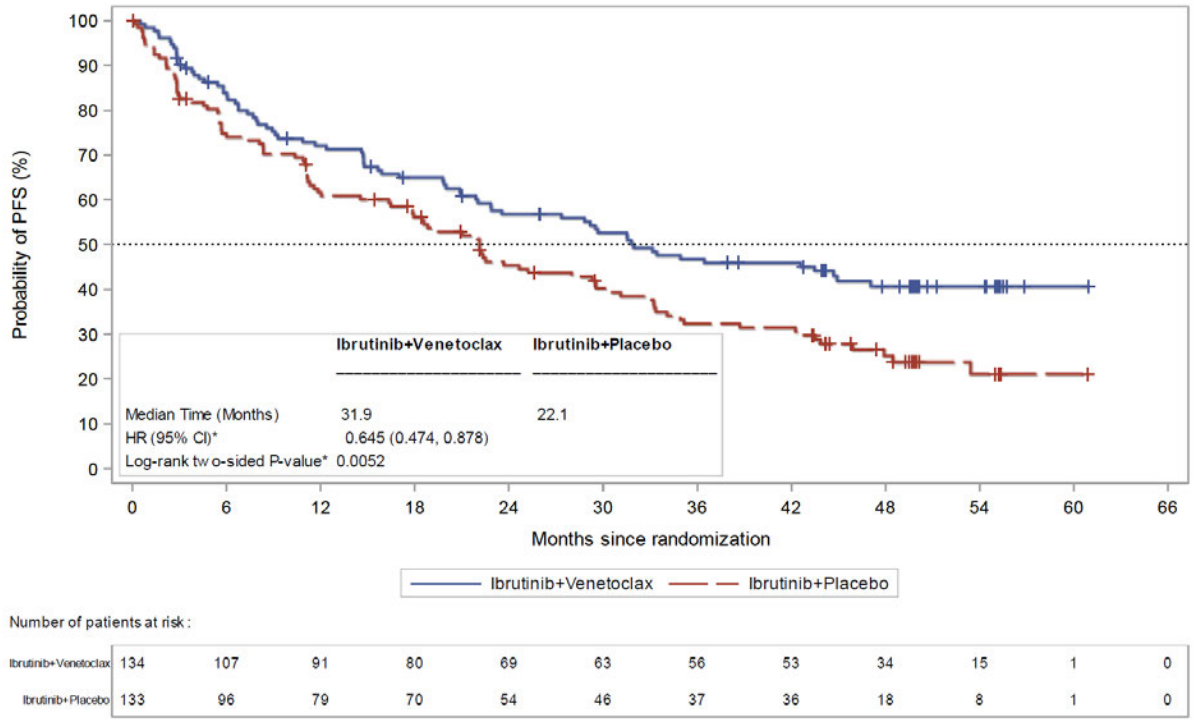
被験者のベースライン特性は，投与群間でおおむね同様であった（PCYC-1143-CA CSR Table 14.1.2.2，Table 14.1.2.3，Table 14.1.2.4）。前治療レジメン数は，1 レジメン，2 レジメン及び 3 レジメン以上が全体集団でそれぞれ 59.6%，23.6%及び 16.9%であった。VEN + IBR 群では，幹細胞移植の治療歴を有する被験者が PBO + IBR 群より少なかった（VEN + IBR 群 29.1%及び PBO + IBR 群 37.6%，以下同順）。また，高リスクの簡易マントル細胞リンパ腫国際予後指標（以下「sMIPI」）スコア（38.1%及び 30.8%），5 cm 以上の bulky 病変（46.3%及び 39.8%），骨髄浸潤（46.3%及び 40.6%），脾腫（31.3%及び 24.8%）及び TP53 遺伝子変異の有無（変異あり 29.9%及び 27.8%，変異なし 49.3%及び 42.9%，未実施又は欠測 20.9%及び 29.3%）の特性を有する被験者の割合には投与群間で軽度の差異が認められた。

2.5.4.2.1 主要評価項目

治験責任医師判定による PFS の中央値は，VEN + IBR 群では 31.9 ヵ月（95%信頼区間：22.8，47.0），PBO + IBR 群では 22.1 ヵ月（95%信頼区間：16.5，29.5）であった。VEN + IBR 群の PBO + IBR 群に対するハザード比（以下「HR」）は 0.645（95%信頼区間：0.474，0.878）であり，VEN + IBR 群では PBO + IBR 群と比較して統計学的に有意な延長を示した（$P = 0.0052$［層別ログランク検定］）（表 2.7.3-4）。

治験責任医師判定による PFS の Kaplan-Meier 曲線より，VEN + IBR 群のベネフィットが試験期間を通じて維持されることが示された（図 2.5.4-1）。

図 2.5.4-1 治験責任医師判定による無増悪生存期間の Kaplan-Meier 曲線－1143 試験（ITT 集団）



Cross reference: PCYC 1143 CA CSR Figure 14.2.1.1

感度分析

感度分析の結果より，主要解析の結果の頑健性が示された。独立評価委員会（以下「IRC」）判定による PFS の感度分析及び新型コロナウイルス感染症（以下「COVID-19」）関連死が PFS に及ぼす影響を評価した感度分析のいずれの結果も主要解析の結果と一致した（PCYC-1143-CA CSR Table 14.2.1.5，Table 14.2.1.10）。

1143 試験は COVID-19 パンデミック発生以前に被験者の組入れを完了しており，パンデミックにより治験来院が不可能となるケースは少なかったため，COVID-19 の感度分析では，有効性評価が COVID-19 パンデミックの影響をほとんど受けていないことが示された。

部分集団解析

治験責任医師判定による PFS を対象に，被験者の性別，年齢，人種，地域，前治療レジメン数，ECOG PS，TLS のリスク分類，sMIPI スコア，bulky 病変，脾腫，節外病変，MCL 亜型（芽球様亜型又は多形性亜型），TP53 遺伝子変異，及び幹細胞移植歴による部分集団解析を実施した。部分集団解析の結果，ほぼすべての部分集団で VEN + IBR 群のベネフィットが一貫して示された（図 2.7.3-5，PCYC-1143-CA CSR Table 14.2.1.12.1）。

2.5.4.2.2 副次評価項目

主な副次評価項目

主要評価項目及び主な副次評価項目の解析は，閉手順を採用することによってファミリーワイズエラー率を片側 0.025 に制御した。主な副次評価項目として治験責任医師判定による CR 率，次治療開始までの期間（以下「TTNT」），全生存期間（以下「OS」）及び治験責任医師判定による奏効率（以下「ORR」）を閉手順で解析した結果，CR 率及び TTNT の評価で PBO + IBR 群に対する VEN + IBR 群の優越性が示され，OS 及び ORR の評価で VEN + IBR 群の数値的な改善が示された。主な副次評価項目の結果の詳細は 2.7.3.3.2 項及び PCYC-1143-CA CSR 11.1.1.2 項に示す。

- 治験責任医師判定による CR 率は，PBO + IBR 群（32.3%［95%信頼区間：24.5，41.0］）と比較して，VEN + IBR 群（53.7%［95%信頼区間：44.9，62.4］）で統計学的に有意な優れた奏効が認められた（CR 率の比：1.658［95%信頼区間：1.240，2.218］，$P = 0.0004$［Cochran-Mantel-Haenszel 検定］）。治験責任医師判定による完全奏効期間（以下「DOCR」）の中央値は，VEN + IBR 群が未到達（95%信頼区間：42.1，推定不能［以下「NE」］），PBO + IBR 群が 40.8 ヵ月（95%信頼区間：26.7，NE）であった。
- TTNT の中央値は，VEN + IBR 群が未到達（95%信頼区間：48.0，NE），PBO + IBR 群が 35.4 ヵ月（95%信頼区間：24.7，49.5）であり，VEN + IBR 群で統計学的に有意な延長が認められた（HR = 0.596［95%信頼区間：0.401，0.885］，$P = 0.0096$［層別ログランク検定］）。
- OS の中央値は，VEN + IBR 群で 44.9 ヵ月（95%信頼区間：31.9，NE），PBO + IBR 群で 38.6 ヵ月（95%信頼区間：25.2，53.4）であり，VEN + IBR 群での OS は PBO + IBR 群と比較して数値的に延長した。PBO + IBR 群に対する VEN + IBR 群の HR は 0.854（95%信頼区間：0.615，1.186）であった（$P = 0.3465$［層別ログランク検定］）。
- 治験責任医師判定による ORR は，PBO + IBR 群（74.4%［95%信頼区間：66.2，81.6］）と比較して，VEN + IBR 群（82.1%［95%信頼区間：74.5，88.2］）で数値的

に高かった（descriptive $P = 0.1279$［Cochran-Mantel-Haenszel 検定］）。治験責任医師判定による奏効期間（以下「DOR」）の中央値は，PBO + IBR 群（27.6 ヵ月［95%信頼区間：19.4，39.5］）と比較して，VEN + IBR 群（42.1 ヵ月［95%信頼区間：28.7，NE］）で延長した。

その他の副次評価項目

その他の副次評価項目の結果は，R/R の MCL の治療に対する VEN + IBR の有効性プロファイルを更に裏付けた。その他の副次評価項目の結果の詳細は 2.7.3.3.2 項及び PCYC-1143-CA CSR 11.1.1.2 項に示す。

- ベースライン時の微小残存病変（以下「MRD」）が陽性で評価対象となった被験者は，末梢血（VEN + IBR 群 31 例，PBO + IBR 群 8 例）及び骨髄（VEN + IBR 群 26 例，PBO + IBR 群 7 例）ともに非常に少なかった。末梢血 MRD 陰性化率は，VEN + IBR 群では 77.4%（95%信頼区間：58.9，90.4），PBO + IBR 群では 12.5%（95%信頼区間：0.3，52.7）であり，VEN + IBR 群では PBO + IBR 群と比較して MRD 陰性化率が高かった（$P = 0.0014$［Fisher の正確検定］）。骨髄 MRD 陰性化率は，VEN + IBR 群では 61.5%（95%信頼区間：40.6，79.8），PBO + IBR 群では 28.6%（95%信頼区間：3.7，71.0）であり，VEN + IBR 群では PBO + IBR 群と比較して MRD 陰性化率が高かった（$P = 0.2028$［Fisher の正確検定］）。
- 健康関連 QOL に関する質問票として実施した Functional Assessment of Cancer Therapy-Lymphoma（以下「FACT-Lym」）によるリンパ腫症状の評価で，FACT-Lym 下位尺度の悪化までの期間の中央値は，PBO + IBR 群（12.5 ヵ月［95%信頼区間：8.3，17.9］）と比較して，VEN + IBR 群（9.3 ヵ月［95%信頼区間：6.5，12.7］）で短縮した。

2.5.4.3 M20-075 試験

本試験には 13 例が登録され，全例が VEN + IBR を 1 回以上受けた。データカットオフ時点で，投与期間の中央値は 20.43 週間（範囲：0.9，70.1）であり，試験参加期間の中央値は 9.6 ヵ月（95%信頼区間：3.8，11.2）であった（M20-075 CSR Table 14.1 7，Table 14.1 8）。

M20-075 試験では，日本人の R/R の MCL 患者を組み入れた。最大の解析対象集団（以下「FAS」）では，被験者の年齢の中央値は 71.0 歳（範囲：59，81）であった。被験者の大多数は男性（10 例［76.9%］）であった（M20-075 CSR Table 14.1 3）。

ベースライン時に骨髄浸潤歴及び消化管浸潤歴が各 3 例（23.1%）に報告された。また，TLS の高リスク被験者は，治験実施計画書に適合した解析対象集団（以下「PP 集団」）では 5 例（41.7%），FAS では 6 例（46.2%）であり，TLS の低リスク被験者は PP 集団では 7 例（58.3%），FAS では 7 例（53.8%）であった。

M20-075 試験の VEN + IBR の有効性評価に及ぼす COVID-19 パンデミックの影響は最小限であった。被験者は予定どおりに登録され，パンデミックによって治験来院が不可能となったケースはなかった。

2.5.4.3.1 主要評価項目

主要評価項目である IRC 判定による CR 率は 83.3%（10/12 例，95%信頼区間：51.6，97.9，$P < 0.001$［正確な二項検定］）であり，全体の片側有意水準 0.025 で，事前に設定した CR 率の閾値 12.5%と比較して，ベネトクラクスとイブルチニブの併用療法が統計学的に有意に優れていることが示された。

2.5.4.3.2 副次評価項目

M20-075 試験では，副次評価項目として治験責任医師判定による PFS，治験責任医師判定による CR 率，OS，IRC 判定又は治験責任医師判定による ORR，IRC 判定又は治験責任医師判定による DOCR 及び DOR，並びに IRC 判定又は治験責任医師判定による MRD 陰性化率を評価した。データカットオフ時点で PFS，OS，DOCR 及び DOR の中央値は未到達であり，CR 率，ORR 及び MRD 陰性化率の評価では，R/R の MCL を有する日本人被験者に対する VEN＋IBR の良好な有効性が示された。副次評価項目の結果を以下に要約し，結果の詳細は 2.7.3.3.2 項及び M20-075 CSR 11.1.1.2 項に示す。

- 治験責任医師判定による PFS の中央値は未到達であり，95%信頼区間の上限は NE であった。Kaplan-Meier 法を用いた 3，6，9 及び 12 ヵ月時点の PFS の推定値は，いずれも 83.3%（95%信頼区間：48.2，95.6）であった。
- PP 集団での治験責任医師判定による CR 率は，83.3%（10/12 例，95%信頼区間：51.6，97.9）であり，IRC 判定による結果と同一であった。
- OS の中央値は未到達であり，95%信頼区間の上限は NE であった。Kaplan-Meier 法を用いた 6，9 及び 12 ヵ月時点の OS の推定値は，いずれも 83.9%（95%信頼区間：49.4，95.7）であった。
- PP 集団での IRC 判定による ORR は，83.3%（10/12 例，95%信頼区間：51.6，97.9）であり，治験責任医師判定による結果と同一であった。
- IRC 及び治験責任医師判定による DOCR 及び DOR の中央値はいずれも未到達であった。Kaplan-Meier 法を用いた 9 ヵ月時点の DOCR 及び DOR の推定値はいずれも 100%であった。
- 末梢血及び／又は骨髄 MRD 評価で，治験責任医師判定による CR を達成した MRD 評価可能例 6 例のうち 6 例全例が MRD 陰性化を達成した。そのうち 1 例は，末梢血 MRD 陰性化と骨髄 MRD 陰性化の両方を達成した。末梢血 MRD 評価では，治験責任医師判定による CR を達成した MRD 評価可能例 5 例のうち，5 例全例（100%［95%信頼区間：47.8，100］）が末梢血 MRD 陰性化を達成した。骨髄 MRD 評価では，治験責任医師判定による CR を達成した MRD 評価可能例 2 例のうち，2 例全例（100%［95%信頼区間：15.8，100］）が骨髄 MRD 陰性化を達成した。IRC 判定による CR を達成した被験者の MRD 陰性化率の結果は，治験責任医師判定による CR を達成した被験者の MRD 陰性化率の結果と同一であった。

2.5.4.3.3 日本人集団及び外国人集団の結果の一貫性

日本人被験者での VEN + IBR の有効性は，1143 試験での非日本人被験者での有効性と一貫していることが示された。

日本人の R/R の MCL 被験者を対象とした M20-075 試験の試験期間は短く，被験者数も少なかったことから，VEN + IBR の効果の持続及び耐薬性の評価は困難であった。しかし，M20-075 試験ではベネトクラクス又はイブルチニブを増量することなく，VEN + IBR の有効性が試験期間を通じて維持されることが示された。

2.5.4.4 参考文献

該当なし

2.5.5 安全性の概括評価

再発又は難治性（以下「R/R」）のマントル細胞リンパ腫（以下「MCL」）患者を対象にベネトクラクスをイブルチニブと併用投与したときの安全性は，海外で実施した第 III 相試験である PCYC-1143-CA 試験（以下「1143 試験」）（5.3.5.1-1 項）及び国内で実施した第 II 相試験である M20-075 試験（5.3.5.2-1 項）の 2 試験を評価資料として評価した。

1143 試験では，R/R の MCL 患者を対象にベネトクラクスとイブルチニブの併用投与の有効性及び安全性をプラセボとイブルチニブの併用投与と比較評価した。本試験は Safety Run-in 期及び無作為化期並びに非盲検の未治療 MCL 群で構成されており，本申請では無作為化期の結果を評価した。

M20-075 試験では，日本人の R/R の MCL 患者を対象にベネトクラクスとイブルチニブの併用投与の有効性及び安全性を評価した。

いずれの試験も実施中であり，本概括評価ではデータカットオフ日（1143 試験：2023 年 5 月 22 日，M20-075 試験：2022 年 2 月 9 日）の結果を示す。

2.5.5.1 PCYC-1143-CA 試験

R/R の MCL 患者を対象にベネトクラクスの規定用量 400 mg 1 日 1 回の 24 ヵ月投与とイブルチニブ 560 mg 1 日 1 回継続投与を併用したときの安全性プロファイルはおおむね許容可能であることが示された。新たな安全性シグナルは確認されず，ベネトクラクスとイブルチニブの併用投与の安全性プロファイルは，個々の薬剤で知られているリスクとおおむね一致しており管理可能であった。本概括評価では，1143 試験の無作為化期の安全性データについて記載する。

試験には 267 例（ベネトクラクスとイブルチニブの併用投与［以下「VEN＋IBR」］群 134 例，プラセボとイブルチニブの併用投与［以下「PBO＋IBR」］群 133 例）が無作為に割り付けられ，このうち 266 例（VEN＋IBR 群 134 例，PBO＋IBR 群 132 例）が治験薬を投与された（PCYC-1143-CA CSR Table 14.1.1.1）。試験参加期間の中央値は，全体で 51.19 ヵ月（範囲：0.1，61.6）（VEN＋IBR 群 51.02 ヵ月，PBO＋IBR 群 51.52 ヵ月）であった。治療期間の中央値は，全体で 19.5 ヵ月（範囲：0.1，60.4）（VEN＋IBR 群 22.2 ヵ月，PBO＋IBR 群 17.7 ヵ月）であった（表 2.7.4.7-1）。VEN＋IBR 群の 60 例（44.8%）が 2 年間のベネトクラクス投与を完了し，PBO＋IBR 群の 46 例（34.6%）が 2 年間のプラセボ投与を完了した。VEN＋IBR 群の 40 例（29.9%），PBO＋IBR 群の 26 例（19.5%）がイブルチニブを投与中であった。最も多かった投与中止理由はいずれの群でも疾患進行であったが，疾患進行による投与中止率は PBO＋IBR 群（イブルチニブ 45.9%，プラセボ 34.6%）と比較して VEN＋IBR 群（イブルチニブ 27.6%，ベネトクラクス 23.1%）で低かった（PCYC-1143-CA CSR Table 14.1.1.4）。

有害事象はほとんどの被験者で認められた（VEN＋IBR 群 100%，PBO＋IBR 群 98.5%）。発現割合が VEN＋IBR 群で 20%以上かつ PBO＋IBR 群より 5%以上高かった有害事象は，下痢

（VEN＋IBR 群 64.9%，PBO＋IBR 群 34.1%，以下同順），好中球減少症（34.3%，14.4%），悪心（31.3%，16.7%），貧血（22.4%，12.1%）であった（PCYC-1143-CA CSR Table 14.3.1.2.1）。

Grade 3 以上の有害事象の発現割合は，PBO＋IBR 群（75.8%）と比較して VEN＋IBR 群（83.6%）で高かった。発現割合が VEN＋IBR 群で 10%以上かつ PBO＋IBR 群より 2%以上高かった Grade 3 以上の有害事象は，好中球減少症（31.3%，10.6%），肺炎（12.7%，10.6%），血小板減少症（12.7%，7.6%）であった（PCYC-1143-CA CSR Table 14.3.1.4.1）。血小板減少症に関しては，ベースライン後に Grade 3/4 の血小板数低値を示した被験者の割合は VEN＋IBR 群（12.7%）と PBO＋IBR 群（12.9%）で同程度であったことから，この Grade 3 以上の血小板減少症の有害事象の発現割合の投与群間差は，臨床検査値の変動を反映していないことに留意する必要がある（PCYC-1143-CA CSR Table 14.3.3.1）。

重篤な有害事象（死亡に至った有害事象を含む）の発現割合は，VEN＋IBR 群と PBO＋IBR 群で同程度であった（重篤な有害事象：VEN＋IBR 群 60.4%，PBO＋IBR 群 59.8%［死亡に至った有害事象：VEN＋IBR 群 16.4%，PBO＋IBR 群 13.6%］）。VEN＋IBR 群で発現割合が 5%以上の重篤な有害事象は，肺炎（12.7%［17 例］），マントル細胞リンパ腫（6.7%［9 例］），偶発的過量投与（5.2%［7 例］）であった（2.7.4.2.1.6.1 項）。治験実施計画書の規定により偶発的過量投与は重篤な有害事象とされた。しかし，ベネトクラクスの偶発的過量投与が認められた 1 例に重篤な症状や後遺症は認められなかった（2.7.4.5.6 項）。心関連事象の発現割合は投与群間でおおむね同程度であり，死亡に至った有害事象の発現割合はいずれの投与群でも 3%未満であった。VEN＋IBR 群で 2 例以上に認められた死亡に至った有害事象は，マントル細胞リンパ腫（4 例），COVID-19，COVID-19 肺炎，心停止及び呼吸不全（各 2 例）であった（2.7.4.2.1.5.1 項）。

ベネトクラクス又はプラセボの投与中止に至った有害事象の発現割合は，PBO＋IBR 群（28.8%）と比較して VEN＋IBR 群（22.4%）で低かった。これは，最も発現割合が高かったベネトクラクス又はプラセボの投与中止に至った有害事象がマントル細胞リンパ腫であり，その発現割合は PBO＋IBR 群（9.8%）と比較して VEN＋IBR 群（3.7%）で低かったことが主な要因であった（2.7.4.2.1.7.1.1 項）。

ベネトクラクス又はプラセボの休薬に至った有害事象の発現割合は，VEN＋IBR 群 65.7%，PBO＋IBR 群 61.4%であった。ベネトクラクス又はプラセボの休薬に至った好中球減少症の発現割合は，VEN＋IBR 群 19.4%，PBO＋IBR 群 6.1%であった（2.7.4.2.1.7.2.1 項）。

ベネトクラクス又はプラセボの減量に至った有害事象の発現割合は，PBO＋IBR 群（11.4%）と比較して VEN＋IBR 群（23.1%）で高かった。これは減量に至った好中球減少症の発現割合が PBO＋IBR 群（0%）と比較して VEN＋IBR 群（10.4%）で高かったことが主な要因であった（PCYC-1143-CA CSR Table 14.3.1.7.1）。

イブルチニブ又はベネトクラクスの安全性プロファイルに基づき，1143 試験の治験実施計画書で定義した特に注目すべき有害事象の一部を 2.7.4.2.1.8 項に示し，残りの特に注目すべき有害事象は PCYC-1143-CA CSR 12.2.1.3.1 項に示す。
ベネトクラクスの重要な特定されたリスクである腫瘍崩壊症候群，好中球減少症及び重篤な感染症は 2.5.6.2.2 項に示す。

2.5.5.2 M20-075 試験

日本人の R/R の MCL 患者を対象にベネトクラクスの規定用量 400 mg 1 日 1 回とイブルチニブ 560 mg 1 日 1 回を併用投与したときの忍容性は良好であった。ベネトクラクスとイブルチニブの併用投与の安全性プロファイルは，日本人被験者と外国人被験者で同様であり，日本人被験者で新たな安全性シグナルは確認されなかった。

試験には 13 例が登録され，治験薬は 13 例に投与された。試験参加期間の中央値は 9.6 ヵ月（95%信頼区間：3.8，11.2）であった。投与期間の中央値は，全体で 20.43 週（範囲：0.9，70.1）であった（2.7.4.1.2.1.2 項）。最も多かった投与中止理由は，ベネトクラクス及びイブルチニブともに疾患進行（15.4%［2 例］）であった（2.7.3.3.1.1.2 項）。
日本人被験者におけるイブルチニブとの併用時のベネトクラクス曝露量は，外国人被験者で報告された曝露量の範囲内であった。日本人患者に対する用量調節は不要と考える。

有害事象は 13 例すべての被験者に認められた。発現割合が 20%以上の有害事象は，下痢（46.2%），好中球減少症（30.8%），白血球減少症，血小板減少症，悪心，皮膚感染及び高カリウム血症（各 23.1%）であった（2.7.4.2.1.2.2 項）。
Grade 3 以上の有害事象の発現割合は 30.8%であり，発現割合が 10%以上の Grade 3 以上の有害事象は好中球減少症（23.1%）であった（2.7.4.2.1.4.2 項）。
試験に組み入れられた最初の 6 例について，ベネトクラクスの漸増期に用量制限毒性は認められなかった（2.7.4.5.4 項）。

重篤な有害事象は 2 例（15.4%）に認められ，1 例には好中球減少症及び肺扁平上皮癌が，もう 1 例には敗血症及び痔核が報告された（2.7.4.2.1.6.2 項）。死亡に至った有害事象は認められなかった（2.7.4.2.1.5.2 項）。

ベネトクラクスの投与中止に至った有害事象は 1 例（7.7%，肺扁平上皮癌）に認められ，その発現割合は低く，忍容性は良好であった（2.7.4.2.1.7.1.2 項）。

ベネトクラクスの休薬に至った有害事象は 5 例（38.5%）に認められ，その内訳は，好中球減少症，下痢，痔核，発熱，過敏症，敗血症，C-反応性蛋白増加，高カリウム血症，肺扁平上皮癌及び多形紅斑（各 1 例［7.7%］）であった（2.7.4.2.1.7.2.2 項）。

ベネトクラクスの減量に至った有害事象は 4 例（30.8%）に認められ，その内訳は，好中球減少症（2 例［15.4%］），悪心及び敗血症（各 1 例［7.7%］）であった（2.7.4.2.1.7.3.2 項）。

イブルチニブ又はベネトクラクスの安全性プロファイルに基づき，M20-075 試験の治験実施計画書で定義した特に注目すべき有害事象の一部を 2.7.4.2.1.8 項に示し，残りの特に注目すべき有害事象は M20-075 CSR 12.2.1.3.5 項及び 12.2.1.3.6 項に示す。

ベネトクラクスの重要な特定されたリスクである腫瘍崩壊症候群，好中球減少症及び重篤な感染症は 2.5.6.2.2 項に示す。

2.5.5.3 参考文献

該当なし

2.5.6 ベネフィットとリスクに関する結論

2.5.6.1 治療の背景

2.5.6.1.1 疾患又は症状

マントル細胞リンパ腫（以下「MCL」）は B 細胞性非ホジキンリンパ腫（以下「NHL」）に分類される特有の臨床病理所見を有する疾患である。既存治療で治癒を得ることは難しく，再発率が高いことが特徴である。再発の場合，化学療法の治療効果は使用薬剤に関わらず 1 次治療より劣り，急速な進行が認められる。全生存期間（以下「OS」）中央値はおおむね 4～5 年であり，予後不良である [1,2]。MCL の典型的な症状は全身性リンパ節腫大であり，節外病変は消化管，脾臓，骨髄，及び肝臓に発生することが多い。頻度は低いが皮膚，肺，乳房又は軟組織に節外病変が発生することもある [3]。年齢，乳酸脱水素酵素値，performance status，Ki-67 増殖指数等の MCL 予後因子が数多く同定されている [4]。

MCL 患者は初発時に進行期（病期：III 期又は IV 期）にあることが特徴であり，疾患及び治療関連の合併症のリスクが高い。注目すべき疾患特有の合併症には，リンパ腫細胞の骨髄浸潤による血球減少症及び関連する合併症（例：疲労，発熱，感染症及び出血性事象）がある。更に，広範なリンパ節腫大，脾腫，肝腫大及び白血化も認められる。Bulky 病変及び B 症状（発熱，寝汗，体重減少）は診断時にはあまりみられず，時間経過とともに発現する場合がある。MCL 患者では，消化管浸潤に起因する消化器症状も多く認められる。

欧米では，MCL は成人 NHL 全症例の 5～10%を占めており [5,6]，10 万人あたりの年間罹患率は 0.4～0.9 人と推定される [5,7,8]。MCL 患者の年齢中央値は 68～74 歳である [7,8,9]。男女比は 1.88～2.4[7,8] であり，男性に多い。

日本では，MCL は NHL 全症例の約 3%を占める。発症年齢中央値は 60 歳代半ばで，男性に多い。約 90%は初発時に病期 III，IV の進行期で，表在リンパ節腫大以外に 70%程度は節外病変を有し，骨髄浸潤は半数以上，脾腫は 30%以上，消化管浸潤は 30%以上に認められる [10]。厚生労働省が実施した令和 2 年患者調査によると，日本の MCL の総患者数は約 2 千人と報告されている [11]。

2.5.6.1.2 現行の治療

海外では，MCL の 1 次治療は，患者ごとの体力や副作用に対する忍容性に応じて aggressive induction therapy 又は less aggressive induction therapy が用いられる [12]。Aggressive induction therapy が実施できる場合には，R-DHAP 療法（リツキシマブ + デキサメタゾン，シタラビン及びプラチナ製剤）と R-CHOP 療法（リツキシマブ + シクロホスファミド，ドキソルビシン，ビンクリスチン及び prednisone）の交替療法，NORDIC regimen（用量強化寛解導入免疫化学療法として，リツキシマブ + シクロホスファミド，ビンクリスチン，ドキソルビシン及び prednisone［maxi-CHOP］とリツキシマブ + 高用量シタラビンの交替療法），Hyper-CVAD 療法（シクロホスファミド，ビンクリスチン，ドキソルビシン及びデキサメタゾンとメトトレキサート及びシタラビンとの交替療法）+ リツキシマブなどが選択肢となる。若年で造血幹細胞移植の適応のある

患者では，寛解導入療法後に地固め療法として自家造血幹細胞移植を行う。その後リツキシマブによる維持療法を行う。

一方，高齢の患者，移植に適応のない患者，又は積極的な免疫化学療法の毒性に耐えられない患者には，BR 療法（ベンダムスチン及びリツキシマブ），R-CHOP 療法，VR-CAP 療法（ボルテゾミブ，リツキシマブ，シクロホスファミド，ドキソルビシン及び prednisone），レナリドミドとリツキシマブの併用療法などの less aggressive induction therapy が推奨されている[12]。

再発性又は難治性（以下「R/R」）の MCL に対して，米国ではボルテゾミブ，レナリドミド，アカラブルチニブ，zanubrutinib，brexucabtagene autoleucel，及び pirtobrutinib（for relapsed or refractory mantle cell lymphoma［MCL］ after at least two lines of systemic therapy, including a BTK inhibitor）の分子標的薬を含む 6 つの薬剤が R/R の MCL 患者を対象に承認されている。また，欧州では，テムシロリムス，イブルチニブ，レナリドミド，及び brexucabtagene autoleucel が R/R の MCL を適応として承認されている。

日本では，MCL に対する標準治療は確立していない[10]。ガイドラインでは自家造血幹細胞移植治療に適応となる患者には強力な化学療法後に自家造血幹細胞移植併用大量化学療法を実施することが推奨されるが，MCL は高齢者に多く発症し，強力な化学療法が適応とならないことが多い。強力な化学療法の実施が困難な場合は，R-CHOP 療法（リツキシマブ + シクロホスファミド，ドキソルビシン，ビンクリスチン及びプレドニゾロン）（奏効例にはその後リツキシマブ維持療法），BR 療法，VR-CAP 療法（ボルテゾミブ，リツキシマブ，シクロホスファミド，ドキソルビシン及びプレドニゾロン）などが推奨されている。R/R の MCL には，前治療の使用薬剤や奏効持続期間を考慮して，イブルチニブ単剤療法，BR 療法，ボルテゾミブ単剤又はリツキシマブとの併用療法，GDP 療法（ゲムシタビン，デキサメタゾン及びシスプラチン）などが推奨される。なお，海外で適応をもつレナリドミド及びアカラブルチニブは日本では R/R の MCL に対して適応はなく，近年海外で迅速承認された zanubrutinib，pirtobrutinib 及び brexucabtagene autoleucel は日本で承認されていない。

現在，日本で R/R の MCL に推奨されている治療法の効果は限定的であり，寛解率を向上させ予後を更に改善させる新規薬剤への医療ニーズは高い。

2.5.6.2 プロダクトプロファイル

R/R の MCL に対するベネトクラクスとイブルチニブの併用投与（以下「VEN + IBR」）のベネフィット・リスク分類を図 2.5.6-1 に，検証的試験の海外第 III 相試験（PCYC-1143-CA 試験，以下「1143 試験」）（主要解析時点）での R/R の MCL に対する VEN + IBR の主要なベネフィット及びリスクの発現割合についてのフォレストプロットを図 2.5.6-2 に示す。

図 2.5.6-1　　R/R の MCL に対する VEN + IBR のベネフィット・リスク分類

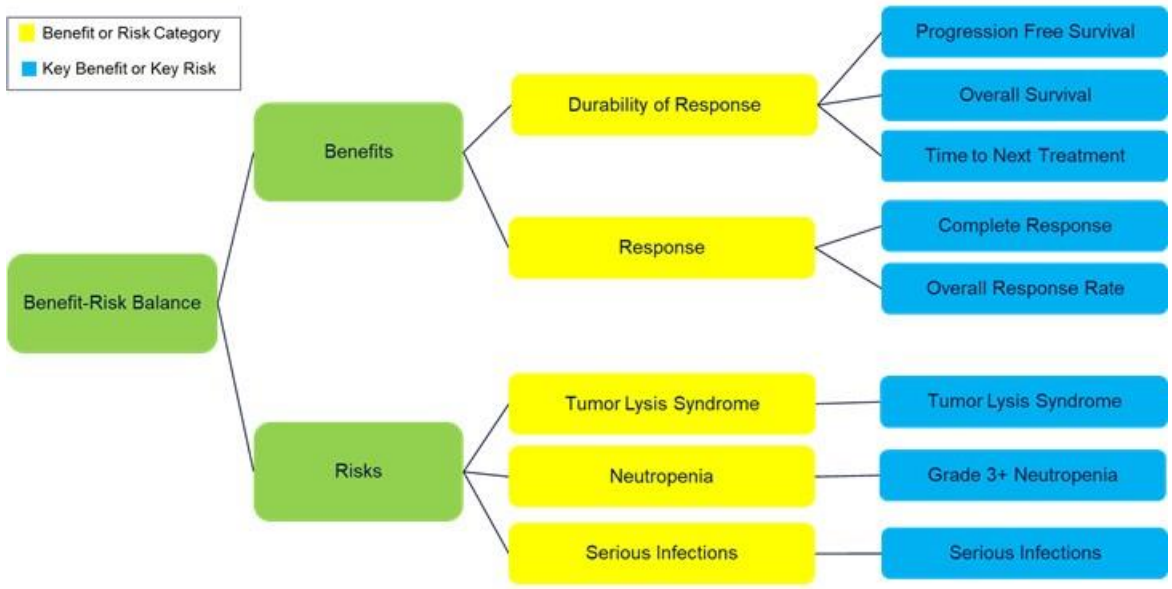
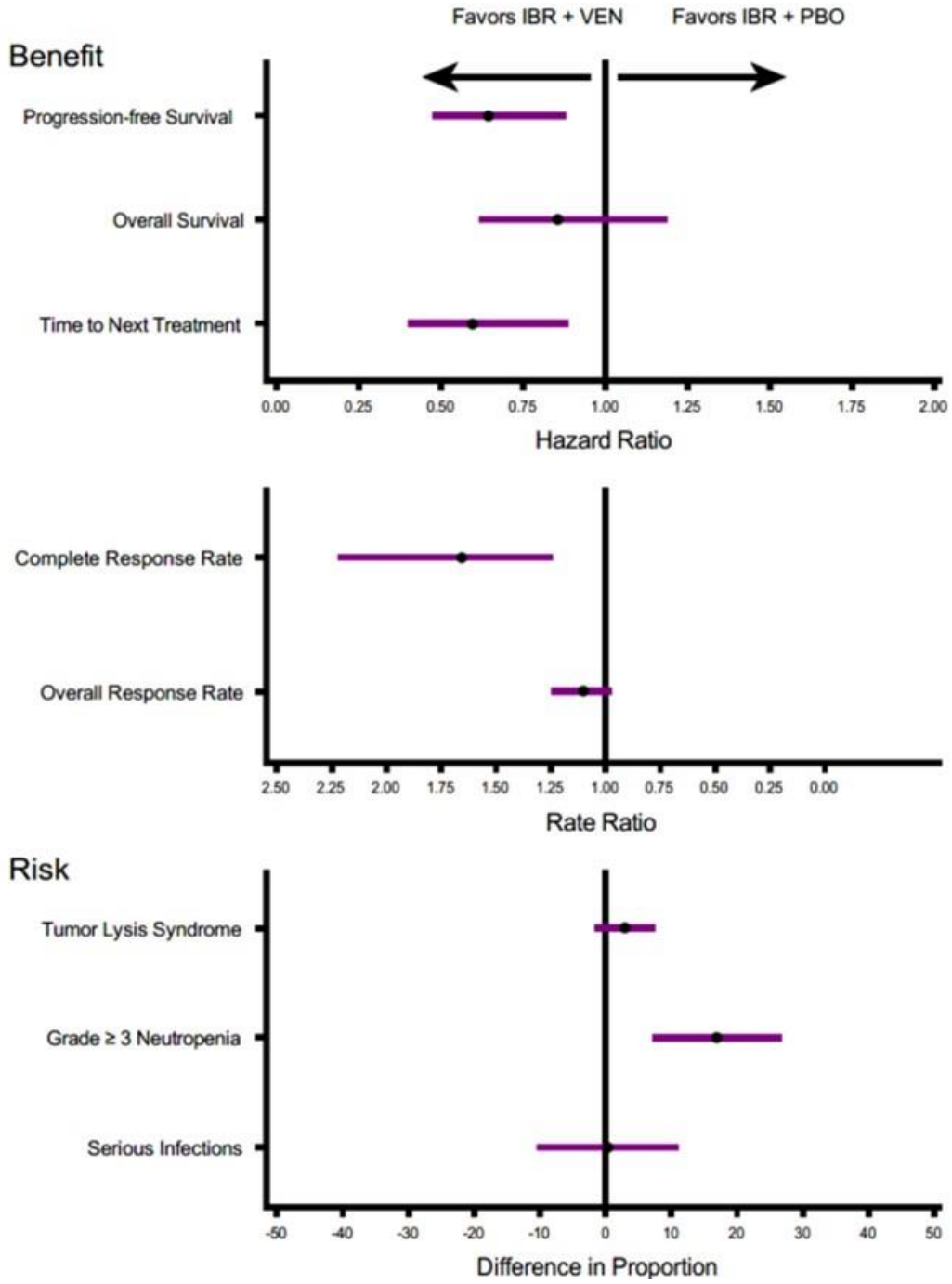


図 2.5.6-2　R/R の MCL に対する VEN + IBR の主要なベネフィット及びリスク発現割合のフォレストプロット（1143 試験）



Data extraction: 05JUL2023.

Abbreviations: IBR　ibrutinib, PBO　placebo, PFS　progression free survival, COVID 19　coronavirus disease 2019, VEN　venetoclax, CI　confidence interval. TEAE　treatment emergent adverse event

Notes: Hazard ratios and 95% CI are estimated using stratified Cox proportional hazards models with treatment as the only covariate.

For PFS, subjects are not censored for use of subsequent anticancer therapy, missing 2 or more consecutive assessments prior to a PFS event, or COVID 19 death.

Rate ratios are estimated based on Cochran Mantel Haenszel test adjusted for randomization stratification factors, and 95% CI is based on Mantel Haenszel method.

Stratified tests/models were based on 2 randomization stratification factors: number of prior lines of therapy (1 2 vs. ≥ 3) and tumor lysis syndrome category (low risk vs. increased risk) at randomization as reported in the Interactive Response Technology.

Neutropenia includes TEAEs of neutropenia, neutrophil count decreased, and febrile neutropenia.

95% CI for differences in proportion are exact unconditional confidence limits.

Cross reference: Study 1143 Primary Analysis CSR Table 14.2.1.1, Table 14.2.3.1, Table 14.2.5, Table 14.2.2.1, CO adhoc (R&D/21/0937) Table 2.5　1

M20-075 試験の結果は 1143 試験と一貫しており，日本人に対するベネフィット・リスク評価は外国人と同様であると考えられる。

2.5.6.2.1　ベネフィット

1143 試験の臨床データから，VEN＋IBR が R/R の MCL 患者に対して臨床的に意義のあるベネフィットをもたらしたことが示された。VEN＋IBR では，プラセボとイブルチニブの併用投与（以下「PBO＋IBR」）と比較してより深くより持続的な奏効が示された。M20-075 試験の臨床データから，日本人被験者でも外国人被験者と同様のベネフィットが得られたことが示された。

無増悪生存期間

1143 試験では，治験責任医師判定による無増悪生存期間（以下「PFS」）の中央値は VEN＋IBR 群 31.9 ヵ月（95%信頼区間：22.8，47.0），PBO＋IBR 群 22.1 ヵ月（95%信頼区間：16.5，29.5）であった。VEN＋IBR 群の PBO＋IBR 群に対するハザード比（以下「HR」）は 0.645（95%信頼区間：0.474，0.878）であり，VEN＋IBR 群では PBO＋IBR 群と比較して統計学的に有意な延長を示した（$P = 0.0052$［層別ログランク検定］）。PFS の改善は感度分析でも認められ，主要有効性解析結果の頑強性が示された。

M20-075 試験では，治験責任医師判定による PFS の中央値は未到達であり，95%信頼区間の上限は推定不能（以下「NE」）であった。Kaplan-Meier 法を用いた 3，6，9 及び 12 ヵ月時点の PFS の推定値は，いずれも 83.3%（95%信頼区間：48.2，95.6）であった。

全生存期間

1143 試験では，OS の中央値は VEN＋IBR 群 44.9 ヵ月（95%信頼区間：31.9，NE），PBO＋IBR 群 38.6 ヵ月（95%信頼区間：25.2，53.4）であり，VEN＋IBR 群で数値的に延長した。

本解析では，Haybittle-Peto の境界値（両側 0.001 有意水準）に基づき，VEN＋IBR 群の PBO＋IBR 群に対する HR は 0.854（95%信頼区間：0.615，1.186）であった（*P* = 0.3465［層別ログランク検定］）。また，新型コロナウイルス感染症（以下「COVID-19」）による死亡を打ち切りとする感度分析では，死亡は VEN＋IBR 群 59 件，PBO＋IBR 群 65 件に認められ，VEN＋IBR 群で OS の改善が認められた（PCYC-1143-CA CSR Table 14.2.3.3）。

M20-075 試験では，OS の中央値は未到達であり，95%信頼区間の上限は NE であった。Kaplan-Meier 法を用いた 6，9 及び 12 ヵ月時点の OS の推定値は，いずれも 83.9%（95%信頼区間：49.4，95.7）であった。

次治療開始までの期間

次治療開始までの期間（以下「TTNT」）は，無作為化日から次治療開始日までの期間を測定するものであり，治療のベネフィットの持続期間を推測することができる。1143 試験では，TTNT の中央値は VEN＋IBR 群で未到達（95%信頼区間：48.0，NE）であったが，PBO＋IBR 群では 35.4 ヵ月（95%信頼区間：24.7，49.5）であり，PBO＋IBR 群と比較して VEN＋IBR 群で統計学的に有意な延長が認められた（HR：0.596［95%信頼区間：0.401，0.885］，*P* = 0.0096［層別ログランク検定］）。

M20-075 試験では TTNT は評価しなかった。

完全奏効率

1143 試験では，治験責任医師判定による完全奏効（以下「CR」）率は VEN＋IBR 群 53.7%（72/134 例），PBO＋IBR 群 32.3%（43/133 例）であり，VEN＋IBR 群で統計学的に有意な改善が認められた（*P* = 0.0004［Cochran-Mantel-Haenszel 検定］）。完全奏効期間（以下「DOCR」）の中央値は，VEN＋IBR 群で未到達であったが（95%信頼区間：42.1，NE），PBO＋IBR 群で 40.8 ヵ月（95%信頼区間：26.7，NE）であった。

M20-075 試験では，主要評価項目である独立評価委員会（以下「IRC」）判定による CR 率は治験実施計画書に適合した解析対象集団（以下「PP 集団」）で 83.3%（10/12 例，95%信頼区間：51.6，97.9，*P* < 0.001［正確な二項検定］）であり，全体の片側有意水準 0.025 で，事前に設定した CR 率の閾値 12.5%と比較して，ベネトクラクスとイブルチニブの併用療法が統計学的に有意に優れていることが示された（M20-075 試験 CSR Table 14.2　1.2）。また，CR が認められた被験者の DOCR の中央値は未到達であった。Kaplan-Meier 法を用いた 9 ヵ月時点の CR 維持率の推定値は 100%であった（M20-075 CSR Table 14.2　2.1）。

奏効率

1143 試験では，治験責任医師判定による奏効率（以下「ORR」）は VEN＋IBR 群 82.1%（110/134 例），PBO＋IBR 群 74.4%（99/133 例）であり，統計学的な有意差は認められなかっ

たが，VEN＋IBR 群で数値的に改善が認められた。また，CR 又は部分奏効（以下「PR」）が認められた被験者の奏効期間（以下「DOR」）の中央値は，PBO＋IBR 群（27.6 ヵ月，95%信頼区間：19.4，39.5）と比較して，VEN＋IBR 群（42.1 ヵ月，95%信頼区間：28.7，NE）で延長した（PCYC-1143-CA CSR Table 14.2.2.2.1）。

M20-075 試験では，IRC 判定による ORR は PP 集団で 83.3%（10/12 例，95%信頼区間：51.6，97.9）であった。また，CR 又は PR が認められた被験者の DOR の中央値は未到達であった。Kaplan-Meier 法を用いた 9 ヵ月時点の奏効維持率の推定値は 100%であった。

2.5.6.2.2 リスク

腫瘍崩壊症候群

腫瘍崩壊症候群（以下「TLS」）はベネトクラクスの重要な特定されたリスクであり，イブルチニブの投与でも報告されている。ベネトクラクスに伴う TLS のリスクは標的に対する効果及び腫瘍量の急速な減少の結果であり，投与開始時にリスクが最も高くなる。5 週間のベネトクラクス漸増期では，低用量から開始し，段階的に増量することで腫瘍の大きさを段階的に縮小させることが可能となり，TLS のリスクを低下させるのに有効である。治験実施計画書で，リスクごとの TLS の予防，モニタリング及び管理には水分補給，高尿酸血症治療薬，臨床検査値の評価，ベネトクラクスの初回用量 20 mg 及び 50 mg の高リスク被験者を対象とした入院，及び用量変更を規定した（PCYC-1143-CA CSR 16.1　1 項 5.3.2.2，5.3.2.5 項）。

1143 試験では，TLS 関連事象の発現割合は，VEN＋IBR 群 5.2%（7/134 例），PBO＋IBR 群 2.3%（3/132 例）であった。いずれの事象も Laboratory TLS であり，Clinical TLS は認められなかった（2.7.4.2.1.8.2.1 項）。VEN＋IBR 群の 7 例のうち，6 例はベネトクラクス漸増期に発現した。VEN＋IBR 群の 7 例全例がベネトクラクス規定用量である 400 mg に到達した。いずれの投与群でも投与中止に至った事象は認められず，いずれも回復した。治験責任医師により重篤と判断された Laboratory TLS は，VEN＋IBR 群で 4 例，PBO＋IBR 群で 1 例であった。

M20-075 試験では TLS 関連事象は認められなかった（M20-075 CSR Table 14.3　2.3.1）。

Grade 3 以上の好中球減少症

好中球減少症，好中球数減少及び発熱性好中球減少症を含む血球減少関連事象は，イブルチニブで臨床上問題となる可能性がある。また，好中球減少症は，ベネトクラクスの重要な特定されたリスクである。

1143 試験では，好中球減少症関連事象（基本語［以下「PT」］「好中球減少症」，「好中球数減少」）の発現割合は，VEN＋IBR 群（34.3%）で PBO＋IBR 群（17.4%）より高かった。好中球減少症関連事象のほとんどは Grade 3 以上であり（VEN＋IBR 群［31.3%］及び PBO＋IBR 群［12.9%］），これらの有害事象のほとんどは治験責任医師によりベネトクラクス又はプラセボと関連ありと判断された（VEN＋IBR 群 30.6%及び PBO＋IBR 群 9.8%）（2.7.4.2.1.8.3 項）。治験実施計画書に従い，好中球減少症は用量調節（休薬又は減量等）により管理し，臨床的に

必要な場合には顆粒球コロニー刺激因子（以下「G-CSF」）が投与された（PCYC-1143-CA CSR 16.1　1 5.3.2.5 項）。その結果，死亡に至った好中球減少症関連事象は認められず，ベネトクラクス又はプラセボの投与中止に至った有害事象は VEN＋IBR 群で 0.7%（1 例）であった。また，上記の好中球減少症関連事象には含まれないが，発熱性好中球減少症の発現割合は，VEN＋IBR 群 1.5%（2 例），PBO＋IBR 群 2.3%（3 例）であった（PCYC-1143-CA CSR Table 14.3.1.2）。

M20-075 試験では，好中球減少症関連事象（PT「好中球減少症」，「好中球数減少」）の発現割合は 30.8%（4/13 例）であった。このうち 3 例（23.1%）は Grade 3 以上であった（M20-075 CSR Table 14.3　2.3.3）。重篤な好中球減少症（PT）が 1 例（7.7%）に認められ，治験責任医師によりベネトクラクス及びイブルチニブと関連ありと判定された（M20-075 CSR Table 14.3　2.1.3，Table 14.3　2.1.4）。

重篤な感染症

感染症（敗血症又は細菌性，ウイルス性若しくは真菌性感染症など）はイブルチニブの投与でも報告されている。更に，重篤な感染症はベネトクラクスの重要な特定されたリスクである。敗血症や致死的な事象を含む重篤な感染症は，基礎疾患，併発疾患，免疫抑制剤の前治療又は併用に関連している。

1143 試験では，重篤な感染症の全体的な発現割合は，VEN＋IBR 群 28.4%及び PBO＋IBR 群 28.0%であり，両群で同程度であった。重篤な感染症の多くは Grade 3/4 であり，発現割合が最も高かった Grade 3/4 の重篤な感染症は肺炎であった（VEN＋IBR 群 11.2%，PBO＋IBR 群 9.8%）。死亡に至った感染症の発現割合は，VEN＋IBR 群で 4.5%（COVID-19 及び COVID-19 肺炎各 2 例，肺炎及びクロストリジウム性大腸炎各 1 例），PBO＋IBR 群で 2.3%（COVID-19 肺炎 2 例，壊死性筋膜炎 1 例）であった（2.7.4.2.1.8.4.1 項）。

M20-075 試験では，感染症の発現割合は 53.8%（7/13 例）であった。Grade 3/4 の感染症は敗血症の 7.7%（1 例）であった（M20-075 CSR Table 14.3　1.2.2）。死亡及び治験薬の投与中止に至った感染症は認められなかった。重篤な感染症の発現割合は 7.7%（1 例）であった。認められた事象は Grade 4 の敗血症であり，治験責任医師によりベネトクラクス及びイブルチニブと関連ありと判断された。COVID-19 に関連する有害事象が発現した被験者は認められなかった（2.7.4.2.1.8.4.2 項）。

2.5.6.2.3　ベネフィット・リスク評価の限界及び不確実性

1143 試験は治験実施計画書に規定された主要解析の実施基準を満たしたが，本試験は現在実施中である。VEN＋IBR 群では，PBO＋IBR 群と比較して，PFS，CR 率，TTNT で臨床的に重要で統計学的に有意な改善が認められた。OS の中間解析では統計学的に有意な改善は示されなかったが，PBO＋IBR 群と比較して VEN＋IBR 群で数値的な延長が認められた。主要解析時点での試験参加期間は 51.19 ヵ月であり，投与継続中の被験者は VEN＋IBR 群で 29.9%及び

PBO + IBR 群で 19.5%であった。治験薬投与の継続及びより広範な追跡調査が OS を含む重要な有効性評価項目に及ぼす影響は，現時点では不明である。

M20-075 試験で評価した日本人被験者数は 13 例と限られているが，M20-075 試験でも良好な有効性及び 1143 試験と一貫した安全性が示された。

2.5.6.3 リスク管理計画

医薬品リスク管理計画で示した通常の医薬安全性監視活動とリスク最小化策を実施することにより，R/R の MCL 患者に対するベネトクラクスとイブルチニブの併用投与に関連する主なリスクは十分に管理できると考える。

ベネトクラクス及びイブルチニブの作用機序を考慮すると，VEN + IBR 併用投与の安全性プロファイルは予測可能であり，MCL 患者集団で報告された有害事象と一致している。イブルチニブ及びベネトクラクスそれぞれの添付文書に記載されている用量調節，予防，及び医学的管理（通常の臨床評価及び臨床検査値のモニタリング）により，がん治療での通常の実診療でリスクを管理することが可能である。リスク防止に関する詳細な情報は，添付文書（案）に記載している。

TLS のリスクを最小化するため，添付文書（案）にはベネトクラクスを規定用量 400 mg まで 5 週間かけて 1 週間ごとに漸増投与すること，並びに水分補給，高尿酸血症治療薬の使用及び定期的な血液検査を含むリスク予防に関する詳細な情報を記載する。加えて，毒性発現時の用量調整に関する推奨事項も記載する。

2.5.6.4 ベネフィット・リスク評価の結論

1143 試験及び M20-075 試験で 1 つ以上の前治療歴を有する成人 MCL 患者にベネトクラクスを規定用量 400 mg 1 日 1 回及びイブルチニブ 560 mg 1 日 1 回を投与したところ有効性が認められた。

1143 試験では，有効性の主要評価項目である治験責任医師判定による PFS の中央値が VEN + IBR 群では PBO + IBR 群と比較して延長していた。有効性の副次評価項目である CR 率及び TTNT は，PBO + IBR と比較して VEN + IBR で統計学的に有意に改善していた。副次評価項目である OS の中央値は，PBO + IBR 群と比較して VEN + IBR 群で数値的に延長していたが，本解析では統計学的に有意な差は認められなかった。VEN + IBR で観察された毒性は，個々の薬剤の毒性と一致していた。また，心房粗動及び低マグネシウム血症が，副作用として新たに特定された。

M20-075 試験では，有効性の主要評価項目である IRC 判定による CR 率は PP 集団で 83.3%（正確な二項検定）であり，全体の片側有意水準 0.025 で，事前に設定した CR 率の閾値 12.5%と比較して，ベネトクラクスとイブルチニブの併用療法が統計学的に有意に優れていた。被験者数は少なかったものの，R/R の MCL を有する日本人被験者におけるベネトクラクスとイブル

チニブの併用投与の安全性プロファイルはそれぞれ単剤投与時の安全性プロファイル，基礎疾患，及び高齢者集団でみられる併存疾患と一致していた。

全体として，1143 試験の主要解析及び M20-075 試験の主要評価項目では，ベネトクラクスとイブルチニブの併用療法のベネフィット・リスクプロファイルは良好であり，1 つ以上の前治療歴を有する成人 MCL 患者の治療において，重大なアンメットニーズを満たす治療となることが示された。

2.5.6.5 参考文献

1. Armitage JO, Longo DL. Mantle-Cell Lymphoma. N Engl J Med. 2022;386(26):2495-506.
2. Parrott M, Rule S, Kelleher M, et al. A Systematic Review of Treatments of Relapsed/Refractory Mantle Cell Lymphoma. Clin Lymphoma Myeloma Leuk. 2018 Jan;18(1):13-25.e6.
3. Cortelazzo S, Ponzoni M, Ferreri AJ, et al. Mantle cell lymphoma. Crit Rev Oncol Hematol. 2012 Apr;82(1):78-101.
4. Jain P, Dreyling M, Seymour JF, et al. High-Risk Mantle Cell Lymphoma: Definition, Current Challenges, and Management. J Clin Oncol. 2020;38(36):4302-16.
5. Bhatt VR, Valdes RF, Vose JM. Chapter 81 - Mantle Cell Lymphoma. In: Hoffman R, Benz EJ, Silberstein LE, et al., editors. Hematology. 7th Edition. Amsterdam: Elsevier; 2018. p.1298-308.e2.
6. Mantle Cell Lymphoma. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing. 2023 [Updated 28 Jul 2023; cited Jan 2024]. Available from: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK536985/.
7. HMRN. Haematological Malignancy Research Network (HMRN) - QuickStats: Incidence, survival and prevalence 2022. [cited 18 Jan 2024]. Available from: https://hmrn.org/statistics/quickstats
8. Smith A, Howell D, Patmore R, et al. Incidence of haematological malignancy by sub-type: a report from the Haematological Malignancy Research Network. Br J Cancer. 2011;105(11):1684-92.
9. Jain P, Wang M. Mantle cell lymphoma: 2019 update on the diagnosis, pathogenesis, prognostication, and management. Am J Hematol. 2019;94(6):710-25.
10. 一般社団法人 日本血液学会編集．造血器腫瘍診療ガイドライン 2023 年度版．第 II 章リンパ腫．4 マントル細胞リンパ腫．金原出版株式会社；2023．
11. 政府統計の総合窓口（e-Stat）．統計で見る日本．患者調査．令和 2 年患者調査　確定数　全国編　閲覧（報告書非掲載表），閲覧第 119 表　総患者数，傷病基本分類別．Available from: https://www.e-stat.go.jp/dbview?sid=0004002720

12. National Comprehensive Cancer Network. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology, B-Cell Lymphomas, ver 1, 2024. January 18, 2024.

2.5.7 参考文献

参考文献は，各セクションの末尾に記載した。