2.7.1 生物薬剤学試験及び関連する分析法

目次

2.7.1 生物薬剤学試験及び関連する分析法 1
2.7.1.1 背景及び概観 3
2.7.1.2 分析法 3
2.7.1.3 個々の試験結果の要約 3
2.7.1.4 全試験を通しての結果の比較と解析 3
2.7.1.5 付録 3

付録一覧

付録 A. 分析法のライフサイクル 4
付録 B. 臨床試験で使用した分析法 5
付録 C. ベネトクラクスの分析法バリデーション結果の要約：Validation #1 6
付録 D. イブルチニブの分析法バリデーション結果の要約：Validation #2 8
付録 E. イブルチニブ及びイブルチニブ代謝物 PCI-45227 の分析法バリデーション結果の要約：Validation #3 10
付録 F. 臨床試験での分析性能評価の要約 12

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）
BCL 2	B cell lymphoma 2	
BTK	bruton's tyrosine kinas	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
MCL	mantle cell lymphoma	マントル細胞リンパ腫
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

2.7.1.1 背景及び概観

ベネトクラクスは，経口投与可能なビアリールアシルスルホンアミド系の低分子 B 細胞性リンパ腫-2（Bcl-2）ファミリー阻害剤である。イブルチニブ（イムブルビカ®）は，ブルトン型チロシンキナーゼ（以下「BTK」）に共有結合する低分子経口 BTK 阻害剤であり，B 細胞性悪性腫瘍の治療薬として，米国では Janssen Research & Development, LLC と Pharmacyclics LLC が共同開発しており，本邦ではヤンセンファーマ社が販売している。

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」）患者を対象として，ベネトクラクスとイブルチニブの併用療法を評価した。R/R の MCL 患者を対象とした臨床試験ではベネトクラクスの市販用錠剤と同一の製剤を使用しており，本申請に新たな生物薬剤学試験は含まれていない。本申請では，MCL 患者を対象にベネトクラクスとイブルチニブを併用したときの薬物動態を評価した以下の臨床試験のデータを示す。

- PCYC-1143-CA 試験（以下「1143 試験」，MCL 被験者を対象としたベネトクラクスとイブルチニブの併用療法）
- M20-075 試験（日本人 R/R MCL 被験者を対象としたベネトクラクスとイブルチニブの併用療法）

2.7.1.2 分析法

ヒト血漿中のベネトクラクス濃度を測定するため，高速液体クロマトグラフィー/タンデム質量分析を用いた特異的かつ高感度の分析法を開発してバリデートした。ベネトクラクスの分析法の詳細は，ベネトクラクス初回申請時資料（CLL/SLL 承認申請時 CTD2.7.1）に記載されており，関連する報告書も提出済みである。ベネトクラクス，イブルチニブ及びイブルチニブ代謝物（PCI-45227）の分析法バリデーションのライフサイクルについて付録 A に概説し，臨床試験で使用した分析法の概略について付録 B に記載した。また，ベネトクラクス，イブルチニブ及びイブルチニブ代謝物のバリデーション試験の要約を付録 C，付録 D 及び付録 E に要約する。更に，M20-075 試験及び 1143 試験でのベネトクラクス，イブルチニブ及びイブルチニブ代謝物濃度の測定時の性能評価に関して，付録 F に要約する。

2.7.1.3 個々の試験結果の要約

該当なし

2.7.1.4 全試験を通しての結果の比較と解析

該当なし

2.7.1.5 付録

付録 A. 分析法のライフサイクル

	Validation #1		Validation #2	Validation #3	
Analyte	Venetoclax		Ibrutinib	Ibrutinib	PCI 45227
Validation type	full		full	full	
Method ID	R&D/14/0548		BTM 1891	BTM 2201	
Duration of method use	06 May 2014 to current		09 Jan 2015 to current	21 Jul 2016 to current	
Bioanalytical site	AbbVie Inc, North Chicago, IL		[redacted], [redacted], [redacted]	[redacted], [redacted], [redacted]	
Matrix	plasma		plasma	plasma	
Platform	LC MS/MS		LC MS/MS	LC MS/MS	
Format	NA		NA	NA	
Stock reference lot number expiration date	A 1195425		Ibrutinib	Ibrutinib	PCI 45227
	[redacted] 30 Sep 2011	[redacted] 31 Oct 2013	[redacted] Dec 2016	[redacted] Aug 2016	[redacted] Sep 2016
	[redacted] 03 Jul 2016	[redacted] 17 Jun 2018		[redacted] 15 Dec 2019	[redacted] Apr 2019
Calibration range (ng/mL)	2.11 to 2030		1.00 to 400	0.500 to 250	
Matrix study population	Healthy		Healthy	Healthy	
Report	c da rd140548 val lcms plasma c da rd150131 update lcms plasma c da rd170857 update lcms plasma		c da btm1891 r4430 val lcms pla c da btm1891 r4430a1 val lcms pla c da btm1891 r4430a2 val lcms pla c da btm1891 r4430a3 val lcms pla c da btm1891 r4430a4 val lcms pla	c da btm1534 ba10399 val lcms pla c da btm2201 r5932 val lcms pla c da btm2201 r5932a1 val lcms pla c da btm2201 r5932a2 val lcms pla c da btm2201 121r9543 val lcms pla	
Synopsis of amendment history	Update 1: interference evaluations Update 2: stability, selectivity and interference updates		Update 1: stability Update 2: stability Update 3: stability and anticoagulant evaluation Update 4: stability	Partial validation; stability Additional evaluations	

付録 B. 臨床試験で使用した分析法

	Clinical Study M20-075			Clinical Study PCYC-1143-CA			
Analyte	Venetoclax	Ibrutinib		Venetoclax		Ibrutinib	
Validation type	Full			full			
Method ID	R&D/14/0548	BTM 1891		R&D/14/0548		BTM 2201	
Duration of method use	23 Jun 2021 to 16 Feb 2022	30 Jun 2021 to 08 Apr 2022		19 Feb 2018 to 19 May 2022		16 Feb 2018 to 09 Nov 2022	
Bioanalytical site	AbbVie Inc., North Chicago, IL	[redacted], [redacted] [redacted]		AbbVie Inc., North Chicago, IL		[redacted], [redacted], [redacted]	
Matrix	plasma			plasma			
Platform	LC MS/MS			LC MS/MS			
Format	NA			NA			
Stock reference lot number expiration date	A 1195425 [redacted] 15 Jun 2021	Ibrutinib [redacted] 29 Mar 2022	 [redacted] 04 Mar 2024	A 1195425 [redacted] 18Jun2024		Ibrutinib [redacted] 29 Mar 2022	PCI 45227 [redacted] 30Sep2022
Calibration range (ng/mL)	2.12 to 2040	1.00 to 400		2.11 to 2030[a] 2.14 to 2100[b]	2.12 to 2040[c] 2.11 to 2030[d]	0.500 to 250	
Matrix study population	diseased						
Report	m20075 analytical plasma	m20075 analytical plasma ibrutinib		pcyc1143 analytical plasma		pcyc1143 analytical plasma ibrutinib	

a. 16May2022 to 19May2022 b. 19Feb2018 to 06Nov2018 c. 24Jun2021 to 12May2022 d. 25Feb2020 to 03Mar2020

付録 C. ベネトクラクスの分析法バリデーション結果の要約：Validation #1

Bioanalytical method validation report name, amendments and hyperlinks	Validation Report for the Determination of A1195425 in Human Plasma K2 EDTA using Liquid/Liquid Extraction Followed by LC MS/MS Detection Amended (c da rd140548 val lcms plasma) Update Report for a 96 Well Liquid/Liquid Extraction HPLC Tandem Mass Spectrometric Method for the Determination of A1195425 in Human Plasma K2EDTA Amended (c da rd150131 update lcms plasma) Update Report 2 for a 96 Well Liquid/Liquid Extraction HPLC Tandem Mass Spectrometric Method for the Determination of A1195425 in Human Plasma (c da rd170857 update lcms plasma)
Method description	A 1195425 and the SLIS are extracted from plasma using a mixture of ethyl acetate and hexane. Following evaporation of the organic layer, the reconstituted sample is subjected to LC MS/MS quantitation
Materials used for standard calibration curve and concentration (% purity)	A 1195425 Lots: [redacted] (99.7%), [redacted] (99.5%), [redacted] (99.0%), [redacted] (99.6%)
Validated assay range	2.11 to 2030 ng/mL
Material used for QCs and concentration (% purity)	A 1195425 Lots: [redacted] (99.7%), [redacted] (99.5%), [redacted] (99.0%), [redacted] (99.6%)
Minimum required dilutions (MRDs)	NA
Source and lot of reagents	NA
Regression model and weighting	Linear, $1/x^2$

Validation parameters	**Method Validation Summary**	**Venetoclax (A-1195425)**
Standard calibration curve performance during accuracy and precision runs	# std calibrators from LLOQ to ULOQ	8 (R&D/14/0548: Table 1)
	% bias from LLOQ to ULOQ	4.4 to 5.3% (R&D/14/0548: Table 1)
	%CV from LLOQ to ULOQ	0.5 to 3.4% (R&D/14/0548: Table 1)
Performance of QCs during accuracy and precision runs	% bias in 5 QCs	1.6 to 0.0% (R&D/14/0548: Tables 3 5)
	Inter batch %CV	≤ 5.5% (R&D/14/0548: Tables 3 5)
	Total Error (TE)	NA

付録 C. ベネトクラクスの分析法バリデーション結果の要約：Validation #1（つづき）

Selectivity & matrix effect	6 lots; 100% of lots <20% of LLOQ PA (R&D/14/0548: Table 6) 6 lots, 2 concentrations; inter lot CV 1.2 to 1.8% (R&D/14/0548: Table 9)
Interference & specificity	2 concentrations: 1.4 to 3.9% bias in samples spiked with bendamustine, bortezomib, dexamethasone, ketoconazole, rifampin, azacitidine, decitabine (R&D/14/0548: Table 20) 2 concentrations: 1.9 to 12.0% bias in samples spiked with warfarin, IPI 145 and IPI 656 (R&D/15/0131: Table 1) 2 concentrations: 14.4 to 11.1% bias in samples spiked with cyclophosphamide, doxorubicin, vincristine, prednisone, cytarabine, digoxin, ritonavir, posaconazole, MMAE, cobimetinib, idasanutlin and azithromycin (R&D/17/0857: Tables 2 4)
Hemolysis effect	1 lot at 2 concentrations: 14.1 to 6.3% bias (R&D/14/0548: Table 24)
Lipemic effect	1 lot at 2 concentrations: 8.6 to 0.6% bias (R&D/14/0548: Table 25)
Dilution linearity & hook effect	3940, 3990, 4080 ng/mL; 10 fold dilution: 7.0 to 0.8% bias (R&D/14/0548: Table 10)
Bench-top/process stability	24 h RT plasma stability: 4.3 to 3.8% bias; CV ≤ 3.7% (R&D/17/0857: Table 5) 69 h 10°C post processing stability: 17.0 to 5.5% bias (R&D/17/0857: Table 8)
Freeze-Thaw stability	20°C: at F/T 7 for RT thaw, 4.3 to 3.8% bias; CV ≤ 3.7% (R&D/17/0857: Table 5)
Long-term storage	1480 days at 20°C; 8.7 to 9.4% bias; CV ≤ 4.8% (R&D/17/0857: Table 6)
Parallelism	NA
Carry over	24.5% of LLOQ peak area following ULOQ (R&D/14/0548: Table 14)

RT room temperature; F/T freeze/thaw

PA peak area

付録 D. イブルチニブの分析法バリデーション結果の要約：Validation #2

Bioanalytical method validation report name, amendments and hyperlinks	Report for the Validation of Method BTM 1891 R0: Determination of Ibrutinib in K_2EDTA Human Plasma by LC MS/MS (c da btm1891 r4430 val lcms pla) Validation Addendum Report for Method BTM 1891 R0: Solution Stability, Long term Sample Stability, and Bench top Stability for Ibrutinib in K_2EDTA Human Plasma by LC MS/MS (c da btm1891 r4430a1 val lcms pla) Validation Addendum Report for Method BTM 1891 R1: Long term Sample Stability at 20 °C for Ibrutinib in K_2EDTA Human Plasma by LC MS/MS (c da btm1891 r4430a2 val lcms pla) Validation Addendum Report No.3 for Method BTM 1891 R1: Additional Long term Sample Storage Stability and Anticoagulant Evaluation Determination Ibrutinib in Human Plasma by LC MS/MS (c da btm1891 r4430a3 val lcms pla) Addendum Report No.4 for the Validation of Method BTM 1891 R1: Determination of Ibrutinib in K2EDTA Human Plasma by LC MS/MS (c da btm1891 r4430a4 val lcms pla)
Method description	Ibrutinib and the corresponding SLIS are extracted from plasma using protein precipitation extraction followed by LC MS/MS quantitation of the supernatant
Materials used for standard calibration curve and concentration (% purity)	Ibrutinib lot [redacted] (99.9%)
Validated assay range	1.00 to 400 ng/mL
Material used for QCs and concentration (% purity)	Ibrutinib lot [redacted] (99.9%)
Minimum required dilutions (MRDs)	NA
Source and lot of reagents	NA
Regression model and weighting	Linear, $1/x^2$

Validation parameters	**Method Validation Summary**	**Ibrutinib**
Standard calibration curve performance during accuracy and precision runs	# std calibrators from LLOQ to ULOQ	8 (R4430: Table 9)
	% bias from LLOQ to ULOQ	5.6 to 6.0% (R4430: Table 9)
	%CV from LLOQ to ULOQ	1.0 to 3.1% (R4430: Table 9)
Performance of QCs during accuracy and precision runs	% bias in 4 QCs	2.3 to 1.0% (R4430: Table 11)
	Inter batch %CV	≤ 7.4% (R4430: Table 11)
	Total Error (TE)	NA

付録 D. イブルチニブの分析法バリデーション結果の要約：Validation #2（つづき）

	Ibrutinib
Selectivity & matrix effect	No significant chromatographic peaks detected in 6 lots (R4430: Table 3) 6 lots, 2 concentrations; 2.1 to 4.9% CV (R4430: Table 5 and Table 6)
Interference & specificity	N/A
Hemolysis effect	2 concentrations: 3.0 to 1.7% bias (R4430: Table 7)
Lipemic effect	N/A
Dilution linearity & hook effect	3000 ng/mL; 10 fold dilution: 2.0% bias (R4430: Table 13)
Bench-top/process stability	6 h ice water bath plasma stability: 3.0 to 0.7% bias; CV ≤ 3.3% (R4430: Table 14) 90 h at RT process stability: 4.0 to 1.6% bias; CV ≤ 4.6% (R4430: Table 16)
Freeze-Thaw stability	70°C: at F/T 3 for ice water bath thaw: 3.3 to 2.3% bias; CV ≤ 4.0% (R4430: Table 15)
Long-term storage	34 days at 20°C: 1.3 to 1.3% bias; CV ≤ 8.2% (R4430A2: Table 1) 1393 days at 70°C: 13.3 to 9.3% bias; CV ≤ 5.3% (R4430A4: Table 2)
Parallelism	NA
Carry over	No contribution from chromatographic peaks detected (R4430: Table 4)

RT room temperature; F/T freeze/thaw

付録 E. イブルチニブ及びイブルチニブ代謝物 PCI-45227 の分析法バリデーション結果の要約：Validation #3

Bioanalytical method validation report name, amendments and hyperlinks	Validation Report for Method BTM 1534 R0: Determination of JNJ 54179060 (Ibrutinib, PCI 32765) and JNJ 54243761 (PCI 45227, dihydrodiol metabolite) in Sodium Heparin Human Plasma by LC/MS/MS (Calibration Range 0.500 100 ng/mL) (c da btm1534 ba10399 val lcms pla) Report for the Partial Validation of Method BTM 2201: Determination of JNJ 54179060 (Ibrutinib, PCI 32765) and JNJ 54243761 (PCI 45227, dihydrodiol metabolite) in Sodium Heparin Human Plasma by LC MS/MS (0.500 250 ng/mL) (c da btm2201 121r9543 val lcms pla) Report for the Validation of Method BTM 2201 R0: Determination of JNJ 54179060 (Ibrutinib, PCI 32765) and JNJ 54243761 (PCI 45227, dihydrodiol metabolite) in Sodium Heparin Human Plasma by LC/MS/MS (0.500 100 ng/mL) (c da btm2201 r5932 val lcms pla) Addendum Report No. 1 for the Validation of Method BTM 2201 R0: Determination of JNJ 54179060 (Ibrutinib, PCI 32765) and JNJ 54243761 (PCI 45227, dihydrodiol metabolite) in Sodium Heparin Human Plasma by LC MS/MS (0.500 250 ng/mL) (c da btm2201 r5932a1 val lcms pla) Addendum Report No. 2 for the Validation of Method BTM 2201: Determination of JNJ 54179060 (Ibrutinib, PCI 32765) and JNJ 54243761 (PCI 45227, dihydrodiol metabolite) in Sodium Heparin Human Plasma by LC MS/MS (0.500 250 ng/mL) (c da btm2201 r5932a2 val lcms pla)
Method description	JNJ 54179060 (Ibrutinib, PCI 32765) and JNJ 54243761 (PCI 45227, dihydrodiol metabolite) and their respective internal standards are extracted from plasma using protein precipitation extraction followed by LC MS/MS quantitation of the supernatant
Materials used for standard calibration curve and concentration (% purity)	Ibrutinib lot [redacted] (99.6%), lot [redacted] (99.5% and 99.6%) PCI 45227 lot [redacted] (96.1%), lot [redacted] (98.3% and 98.5%)
Validated assay range	0.500 to 250 ng/mL for both Ibrutinib and PCI 45227
Material used for QCs and concentration (% purity)	Ibrutinib lot [redacted] (99.6%), lot [redacted] (99.5% and 99.6%) PCI 45227 lot [redacted] (96.1%), lot [redacted] (98.3 % and 98.5%)
Minimum required dilutions (MRDs)	NA
Source and lot of reagents	NA
Regression model and weighting	Linear, $1/x^2$

Validation parameters	**Method Validation Summary**	**Ibrutinib**	**PCI-45227**
Standard calibration curve performance during accuracy and precision runs	**# std calibrators from LLOQ to ULOQ**	8 (121R9543: Table 13)	8 (121R9543: Table 14)
	% bias from LLOQ to ULOQ	-2.6 to 5.0% (121R9543: Table 13)	-3.3 to 2.8% (121R9543: Table 14)
	%CV from LLOQ to ULOQ	3.0 to 6.9% (121R9543: Table 13)	2.0 to 6.6% (121R9543: Table 14)
Performance of QCs during accuracy and precision runs	**% bias in 6 QCs**	-7.2 to 2.8% (121R9543: Table 18)	-4.8 to 3.2% (121R9543: Table 19)
	Inter-batch %CV	≤ 15.0% (121R9543: Table 18)	≤ 9.4% (121R9543: Table 19)
	Total Error (TE)	NA	

付録 E. イブルチニブ及びイブルチニブ代謝物 PCI-45227 の分析法バリデーション結果の要約：Validation #3（つづき）

	Ibrutinib	**PCI-45227**
Selectivity & matrix effect	No significant chromatographic peaks detected in 6 lots (including hemolyzed & lipemic lots) (121R9543: Table 5) 8 lots (including hemolyzed & lipemic lots), 2 concentrations; 5.1 to 5.2% CV (121R9543: Table 9 and Table 10)	No significant chromatographic peaks detected in 6 lots (including hemolyzed & lipemic lots) (121R9543: Table 7) 8 lots (including hemolyzed & lipemic lots), 2 concentrations; 4.1 to 10.7% bias (121R9543: Table 11 and Table 12)
Interference & specificity	No interference detected from acetaminophen (paracetamol) on both analytes (Ibrutinib and PCI 45227) (121R9543: Table 22)	
Hemolysis effect	2 concentrations: 2.7 to 6.4% bias (ba10399: Table 18)	2 concentrations: 0.5 to 0.8% bias (ba10399: Table 18)
Lipemic effect	N/A	
Dilution linearity & hook effect	3760 ng/mL; 20 fold dilution: 2.4% bias (121R9543: Table 18)	3760 ng/mL; 20 fold dilution: 3.2% bias (121R9543: Table 19)
Bench-top/process stability	6 h RT plasma stability: 13.6 to 12.0% bias; CV ≤ 4.5% (ba10399: Table 28) 20.5 h 4°C plasma stability: 9.9 to 6.4% bias; CV ≤ 2.1% (ba10399: Table 28) 116 h at 2°C to 8°C process stability: 5.6 to 0.9% bias; CV ≤ 6.4% (ba10399: Table 32)	6 h RT plasma stability: 1.6 to 2.4% bias; CV ≤ 2.9% (ba10399: Table 29) 20.5 h 4°C plasma stability: 3.7 to 3.2%; CV ≤ 5.2% (ba10399: Table 29) 116 h at 2°C to 8°C process stability: 9.6 to 3.7% bias; CV ≤ 5.5% (ba10399: Table 33)
Freeze-Thaw stability	20°C: at F/T 3 for ice water bath thaw: 2.1 to 2.4% bias; CV ≤ 12.0% (R5932A1: Table 5) 70°C: at F/T 3 for RT thaw: 4.3 to 8.8% bias; CV ≤ 4.7% (R5932A1: Table 5) 70°C: at F/T 3 for ice water thaw: 6.9 to 7.2% bias; CV ≤ 8.1% (R5932A1: Table 5)	20°C: at F/T 3 for ice water bath thaw: 8.8 to 12.2% bias; CV ≤ 10.0% (R5932A1: Table 5) 70°C: at F/T 3 for RT thaw: 10.4 to 12.8% bias; CV ≤ 11.6% (R5932A1: Table 5) 70°C at F/T 3 for ice water thaw: 8.0 to 14.4% bias; CV ≤ 14.7% (R5932A1: Table 5)
Long-term storage	1059 d at 70°C: 0.5 to 0.0% bias; CV ≤ 3.2% (R5932A2: Table 1) 194 d at 20°C: 4.8 to 0.5% bias; CV ≤ 9.0% (R5932A1: Table 3)	1059 d at 70°C: 6.4 to 0.0% bias; CV ≤ 7.8% (R5932A2: Table 1) 194 d at 20°C: 4.3 to 8.1% bias; CV ≤ 13.1% (R5932A1: Table 4)
Parallelism	NA	
Carry over	No contribution from chromatographic peaks detected for Ibrutinib and PCI 45227 (121R9543: Table 20 and Table 21)	

RT room temperature; F/T freeze/thaw

付録 F. 臨床試験での分析性能評価の要約

Method Performance in Study:		**M20-075**	
Study Report ID		m20075 analytical plasma	m20075 analytical plasma ibrutinib
Analyte		A 1195425	Ibrutinib
Assay passing rate	accepted runs/total runs	6/6 Section 4.11	3/3 Table 7
Standard curve performance	x to y% bias ≤ x% CV	3.7 to 3.8% ≤ 6.4% Table 1	1.6 to 3.5% ≤ 4.3% Table 5
QC performance	x to y% bias; ≤ x% CV	2.2 to 0.4% ≤ 6.6% Table 3	6.0 to 0.0% ≤ 4.3% Table 4
Method reproducibility	# study samples % study samples; # passed	ISR not conducted	ISR not conducted
Study sample analysis/stability	maximum calibrators/QCs storage maximum sample storage validated LTS	910 d at 20°C Section 4.11 224 d at 20°C Section 4.6 1480 d at 20°C†	283 d at 70°C Section 5.2.4, Table 7 275 d at 70°C Section 5.3.2 1393 d at 70°C‡
Standard calibration curve performance during accuracy and precision runs	# calibrators; % bias %CV	8 4.4 to 5.3% 0.5 to 3.4%	8 5.6 to 6.0% 1.0 to 3.1%

LTS (long term stability)

† LTS data from c da rd170857 update lcms plasma: Table 6.

‡ LTS data from c da btm1891 r4430a4 val lcms pla: Table 2.

付録 F. 臨床試験での分析性能評価の要約（つづき）

Method Performance in Study:		**PCYC-1143-CA**		
Study Report ID		pcyc1143 analytical plasma	pcyc1143 analytical plasma ibrutinib	
Analyte		A 1195425	Ibrutinib	PCI 45227
Assay passing rate	accepted runs/total runs	33/34 Section 4.11	41/42 Table 11	
Standard curve performance	x to y% bias ≤ x% CV	3.6 to 3.6% ≤ 7.6% Tables 1 4	3.2 to 3.2% ≤ 6.7% Table 7	2.5 to 2.0% ≤ 6.4% Table 8
QC performance	x to y% bias; ≤ x% CV	1.2 to 4.5% ≤ 8.7% Tables 10 13	3.7 to 0.8% ≤ 8.4% Table 5	0.5 to 2.0% ≤ 10.2% Table 6
Method reproducibility	# study samples % study samples; # passed	ISR not conducted	2681 7.3% (Attachment 2)	
			183/195 Section 6.6, Table 16	178/195 Section 6.6, Table 17
Study sample analysis/stability	maximum calibrators/QCs storage maximum sample storage validated LTS	714 d at 20°C Section 4.11 1428 d at 20°C Section 4.6 1480 d at 20°C†	Unavailable 1493 d at 70°C Sections 5.1 and 5.3.2 1059 d at 70°C‡	
Standard calibration curve performance during accuracy and precision runs	# calibrators; % bias %CV	8 4.4 to 5.3% 0.5 to 3.4%	8 2.6 to 5.0% 3.0 to 6.9%	8 3.3 to 2.8% 2.0 to 6.6%

† LTS data from c da rd170857 update lcms plasma: Table 6.

‡ LTS data from c da btm2201 r5932a2 val lcms pla: Table 1.

2.7.2 臨床薬理試験

目次

2.7.2 臨床薬理試験 1
2.7.2.1 背景及び概観 5
2.7.2.2 個々の試験結果の要約 5
2.7.2.2.1 1143 試験：R/R の MCL 患者を対象としたイブルチニブとベネトクラクスの併用療法 5
2.7.2.2.1.1 ベネトクラクスの薬物動態 6
2.7.2.2.1.2 イブルチニブの薬物動態 8
2.7.2.2.2 M20-075 試験：R/R の日本人 MCL 患者を対象としたベネトクラクスとイブルチニブの併用投与 12
2.7.2.2.2.1 ベネトクラクスの薬物動態 12
2.7.2.2.2.2 イブルチニブの薬物動態 13
2.7.2.3 全試験を通しての結果の比較と解析 14
2.7.2.3.1 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の評価 14
2.7.2.3.1.1 外国人での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 14
2.7.2.3.1.2 日本人集団での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 15
2.7.2.3.2 日本人と外国人の比較 16
2.7.2.3.2.1 ベネトクラクスの薬物動態の比較 16
2.7.2.3.2.2 イブルチニブの薬物動態の比較 17
2.7.2.3.3 曝露－反応関係 19
2.7.2.3.3.1 曝露量と有効性 19
2.7.2.3.3.2 曝露量と安全性 26
2.7.2.3.3.3 曝露－反応関係の結論 30
2.7.2.4 用法・用量の妥当性 31
2.7.2.5 特別な試験 31
2.7.2.6 付録 31

表一覧

表 2.7.2-1. 臨床試験一覧 5
表 2.7.2-2. R/R 又は未治療 MCL 被験者にベネトクラクスとイブルチニブ（560 mg）を併用投与したときのベネトクラクスの薬物動態パラメータ：1143 試験 7

表 2.7.2-3. R/R 又は未治療 MCL 被験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イブルチニブの薬物動態パラメータ：1143 試験 11
表 2.7.2-4. R/R の日本人 MCL 被験者における 6 週 1 日目のベネトクラクスの薬物動態パラメータ：M20-075 試験 13
表 2.7.2-5. R/R の日本人 MCL 被験者における 6 週 1 日目のイブルチニブの薬物動態パラメータ：M20-075 試験 14
表 2.7.2-6. ベネトクラクス単剤及びイブルチニブ併用投与時のベネトクラクスの PK パラメータ（平均値 ± 標準偏差）：M12-175 試験，1143 試験 15
表 2.7.2-7. 日本人被験者でのベネトクラクス単剤及びイブルチニブ併用投与時のベネトクラクスの PK パラメータ（平均値 ± 標準偏差）：M13-834 試験，M20-075 試験 16
表 2.7.2-8. 外国人（1143 試験）及び日本人（M20-075 試験）にイブルチニブとベネトクラクスを併用投与したときのベネトクラクスの PK パラメータ 17
表 2.7.2-9. 外国人（1143 試験）及び日本人（M20-075 試験）にイブルチニブとベネトクラクスを併用投与したときのイブルチニブの PK パラメータ 18
表 2.7.2-10. ベネトクラクス及びイブルチニブの $AUC_{ss,avg}$ による PFS に関する Cox 比例ハザードモデルのパラメータ推定値 22
表 2.7.2-11. ベネトクラクス及びイブルチニブの $AUC_{ss,avg}$ による OS に関する Cox 比例ハザードモデルのパラメータ推定値 24

図一覧

図 2.7.2-1. R/R 又は未治療 MCL 被験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 6 週 1 日目のベネトクラクスの血漿中濃度推移（平均値 + 標準偏差）：1143 試験 6
図 2.7.2-2. 未治療 MCL 被験者にベネトクラクス 200 mg（4 週 7 日目）又は 400 mg（6 週 1 日目，13 週 1 日目）とイブルチニブ 560 mg を併用投与したときのベネトクラクスの血漿中濃度推移（平均値 + 標準偏差）：1143 試験 7
図 2.7.2-3. R/R 又は未治療 MCL 被験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ベネトクラクスの C_{max}（左）及び AUC_{24}（右）：1143 試験 8
図 2.7.2-4. 未治療 MCL 被験者にベネトクラクス又はプラセボとイブルチニブを併用投与したときの 6 週 1 日目のイブルチニブの血漿中濃度推移（平均値 + 標準偏差）：1143 試験（無作為化期） 9

図 2.7.2-5. 未治療 MCL 被験者にベネトクラクス 200 mg（4 週 7 日目）又は 400 mg（6 週 1 日目，13 週 1 日目）とイブルチニブ 560 mg を併用投与したときのイブルチニブの血漿中濃度推移（平均値 + 標準偏差）：1143 試験 9
図 2.7.2-6. R/R 又は未治療 MCL 被験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 6 週 1 日目のイブルチニブの血漿中濃度推移（平均値 + 標準偏差）：1143 試験 10
図 2.7.2-7. R/R 又は未治療 MCL 被験者にベネトクラクス又はプラセボとイブルチニブを併用投与したときのイブルチニブの C_{max}（左）及び AUC_{24}（右）：1143 試験 12
図 2.7.2-8. R/R の日本人 MCL 被験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 6 週 1 日目のベネトクラクスの血漿中濃度推移（平均値 + 標準偏差）：M20-075 試験 13
図 2.7.2-9. R/R の日本人 MCL 被験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 6 週 1 日目のイブルチニブの血漿中濃度推移（平均値 + 標準偏差）：M20-075 試験 14
図 2.7.2-10. 外国人（1143 試験）及び日本人（M20-075 試験）にイブルチニブとベネトクラクスを併用投与したときのベネトクラクスの C_{max} 及び AUC_{24} の個別値及び中央値 17
図 2.7.2-11. 外国人（1143 試験）及び日本人（M20-075 試験）にイブルチニブとベネトクラクスを併用投与したときのイブルチニブの C_{max} 及び AUC_{24} の個別値及び中央値 19
図 2.7.2-12. R/R の MCL 被験者における PFS の Kaplan-Meier 曲線：ベネトクラクス（上）及びイブルチニブ（下）の $AUC_{ss,avg}$ の三分位で層別 21
図 2.7.2-13. R/R の MCL 被験者における OS の Kaplan-Meier 曲線：ベネトクラクス（上）及びイブルチニブ（下）の $AUC_{ss,avg}$ の三分位別 23
図 2.7.2-14. 有効性評価項目に関するイブルチニブ併用時のベネトクラクス $AUC_{ss,avg}$ の四分位プロット 24
図 2.7.2-15. 有効性評価項目に関するイブルチニブ併用時のベネトクラクス $AUC_{ss,avg}$ のロジスティック回帰プロット 25
図 2.7.2-16. 有効性評価項目に関するプラセボ（左）又はベネトクラクス（右）併用時のイブルチニブ $AUC_{ss,avg}$ の四分位プロット 26
図 2.7.2-17. 安全性評価項目に関するイブルチニブ併用時のベネトクラクス $AUC_{ss,avg}$ の四分位プロット 28
図 2.7.2-18. 安全性評価項目に関するプラセボ（左）又はベネトクラクス（右）併用時のイブルチニブ $AUC_{ss,avg}$ の四分位プロット 29
図 2.7.2-19. イブルチニブの臨床的に注目すべき安全性評価項目に関するプラセボ（左）又はベネトクラクス（右）併用時のイブルチニブ $AUC_{ss,avg}$ の四分位プロット 30

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）
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	
BTK	bruton's tyrosine kinas	ブルトン型チロシンキナーゼ
CI	confidence interval	信頼区間
CLL	chronic lymphocytic leukemia	慢性リンパ性白血病
C_{max}	maximum observed plasma concentration	最高血漿中濃度
CR	complete remission	完全奏効
CV	coefficient of variation	変動係数
MCL	mantle cell lymphoma	マントル細胞リンパ腫
MRD	minimal residual disease	微小残存病変
OR	overall response	奏効
OS	overall survival	全生存期間
PFS	progression free survival	無増悪生存期間
P gp	P glycoprotein	P 糖蛋白質
PK	pharmacokinetics	薬物動態
R/R	relapsed or refractory	再発又は難治性
SD	standard deviation	標準偏差
SLL	small lymphocytic lymphoma	小リンパ球性リンパ腫
T_{max}	time to C_{max}	最高血漿中濃度到達時間

2.7.2.1 背景及び概観

ベネトクラクスは，経口投与可能な B-cell lymphoma-2（以下「BCL-2」）阻害剤であり，がん細胞のプログラム細胞死（アポトーシス）に対する抵抗性を低下させる。ベネトクラクスは，小リンパ球性リンパ腫（以下「SLL」）を含む慢性リンパ性白血病（以下「CLL」）及び急性骨髄性白血病の治療薬として承認されており，それ以外の血液悪性腫瘍の治療薬として米国アッヴィ社と Genentech/Roche 社が共同で開発している。イブルチニブ（イムブルビカ®）は，ブルトン型チロシンキナーゼ（以下「BTK」）に共有結合する低分子経口 BTK 阻害剤であり，B 細胞性悪性腫瘍の治療薬として，米国 Janssen Research & Development, LLC と Pharmacyclics LLC が共同開発しており，本邦ではヤンセンファーマ社が販売している。

本臨床薬理試験の概要では，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」）患者を対象として，ベネトクラクスとイブルチニブの併用療法を評価した臨床試験（表 2.7.2-1）で得られた薬物動態（以下「PK」）データについて記載した。また，得られた PK データを用いて実施した有効性及び安全性に関する曝露　反応解析の結果についても記載した。

表 2.7.2-1. 臨床試験一覧

Study	Study Design
PCYC 1143 CA	Phase 3 study of venetoclax in combination with ibrutinib in subjects with MCL.
M20 075	Phase 2 study of venetoclax in combination with ibrutinib in Japanese subjects with R/R MCL

2.7.2.2 個々の試験結果の要約

2.7.2.2.1 1143 試験：R/R の MCL 患者を対象としたイブルチニブとベネトクラクスの併用療法

PCYC-1143-CA 試験（以下「1143 試験」）は，外国人の MCL 患者を対象としてベネトクラクス（400 mg）及びイブルチニブ（560 mg）の安全性及び有効性を評価する無作為化，二重盲検の国際共同第 III 相試験である。本試験は，R/R の MCL 患者を登録する Safety Run-in 期及び無作為化期，並びに未治療の MCL 患者を登録する非盲検の未治療 MCL 群で構成された。

本試験では，全ての投与群の被験者にイブルチニブ 560 mg を 1 日 1 回投与した。ベネトクラクス投与群では，ベネトクラクスを 1 日 1 回 20 mg から開始し，規定用量である 400 mg まで 5 週間かけて段階的に増量した。治験薬の投与は，疾患進行，許容できない毒性，同意撤回又は治験終了まで継続し，効果判定にかかわらず 104 週間の投与後にベネトクラクス又はプラセボの投与を終了した。

本試験の全てのパート（Safety Run-in 期，無作為化期及び未治療 MCL 群）に登録された被験者から，6 週 1 日目にベネトクラクス（投与量は 400 mg）及びイブルチニブの intensive PK 評価用検体を採取した。更に，未治療 MCL 群では 4 週 7 日目（ベネトクラクスの投与量 200 mg），及び 13 週 1 日目（ベネトクラクスの投与量 400 mg）にも，ベネトクラクス及びイブルチニブの

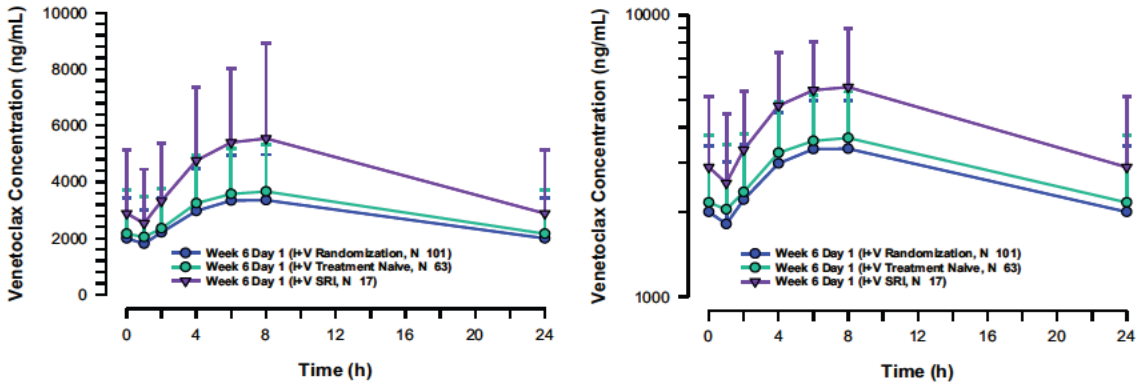
intensive PK 評価用検体を採取した。得られた薬物濃度データから，ノンコンパートメント解析を用いて PK パラメータを算出した（PCYC-1143-CA Pharmacokinetic Report [R&D/23/2851]）。

2.7.2.2.1.1 ベネトクラクスの薬物動態

R/R 又は未治療 MCL 被験者にベネトクラクス 400 mg とイブルチニブ 560 mg を併用投与したときの，6 週 1 日目のベネトクラクスの血漿中濃度推移及び PK パラメータをそれぞれ図 2.7.2-1 及び表 2.7.2-2 に示す。また，未治療 MCL 被験者にベネトクラクスとイブルチニブ 560 mg を併用投与したときの，4 週 7 日目（ベネトクラクス 200 mg），6 週 1 日目（ベネトクラクス 400 mg）及び 13 週 1 日目（ベネトクラクス 400 mg）のベネトクラクスの血漿中濃度推移を図 2.7.2-2 に示す。

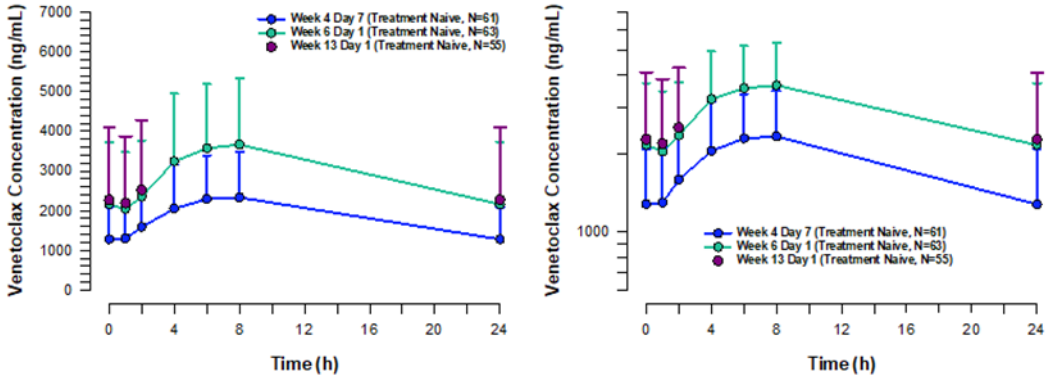
イブルチニブとベネトクラクス 400 mg 投与後のベネトクラクスの PK パラメータは，いずれの投与群でも同程度であった（図 2.7.2-3）。

図 2.7.2-1. R/R 又は未治療 MCL 被験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 6 週 1 日目のベネトクラクスの血漿中濃度推移（平均値 + 標準偏差）：1143 試験



Presented in Linear (left panel) and Log Linear (right panel) scales.
I+V ibrutinib + venetoclax; SRI safety run in
Source: Study PCYC 1143 CA Pharmacokinetic Report Figure 8.1

図 2.7.2-2. 未治療 MCL 被験者にベネトクラクス 200 mg（4 週 7 日目）又は 400 mg（6 週 1 日目，13 週 1 日目）とイブルチニブ 560 mg を併用投与したときのベネトクラクスの血漿中濃度推移（平均値 + 標準偏差）：1143 試験



Presented in Linear (left panel) and Log Linear (right panel) scales.
Source: Study PCYC 1143 CA Pharmacokinetic Report Figure 8.3

表 2.7.2-2. R/R 又は未治療 MCL 被験者にベネトクラクスとイブルチニブ（560 mg）を併用投与したときのベネトクラクスの薬物動態パラメータ：1143 試験

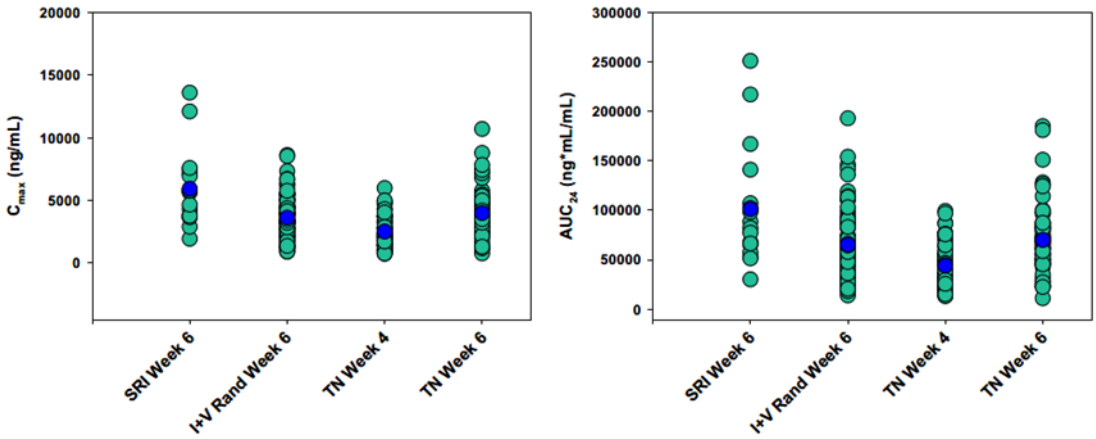
Visit	Venetoclax Dose (mg)	N	C_{max} (µg/mL)	T_{max}[a] (h)	AUC_{24} (µg•h/mL)
			Venetoclax + Ibrutinib (Safety Run-In)		
Week 6 Day 1	400	17	5.92 ± 3.10 (5.27, 52)	6.0 (3.6 8.0)	101 ± 60.4 (87.5, 60)
			Venetoclax + Ibrutinib Randomization		
Week 6 Day 1	400	102	3.62 ± 1.65 (3.23, 46)	6.0 (0.0 8.0)	65.0 ± 32.9 (57.1, 51)[b]
			Venetoclax + Ibrutinib Treatment-Naïve Arm		
Week 4 Day 7	200	62	2.51 ± 1.22 (2.22, 49)	6.0 (1.0 8.2)	43.8 ± 22.2 (38.4, 51)
Week 6 Day 1	400	63	3.99 ± 1.83 (3.58, 46)	6.0 (0.0 8.2)	69.8 ± 35.5 (61.3, 51)[c]
			Venetoclax + Ibrutinib (All Arms)*		
Week 6 Day 1	400	182	3.97 ± 1.98 (3.50, 50)	6.0 (0.0 8.2)	70.1 ± 38.3 (61.0, 55)[d]

Note: Data are presented as mean ± SD (Geometric mean,% CV).

* All arms summarize Venetoclax + Ibrutinib safety run in, randomization and treatment naïve arms.

a. Median (minimum through maximum).
b. n 98.
c. n 61.
d. n 176.
Source: Study PCYC 1143 CA Pharmacokinetic Report Table 7.3, Table 7.8, Table 7.11, Table 7.14, Appendix B 3, Appendix B 8a, Appendix B 11b, Appendix B 14a

図 2.7.2-3. R/R 又は未治療 MCL 被験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ベネトクラクスの C_{max}（左）及び AUC_{24}（右）：1143 試験



I+V ibrutinib + venetoclax; Rand randomization; SRI safety run in; TN treatment naïve
Note: Arithmetic mean displayed as blue dots; individual values displayed as green dots.
Source: Study PCYC 1143 CA Pharmacokinetic Report Figure 8.4

2.7.2.2.1.2 イブルチニブの薬物動態

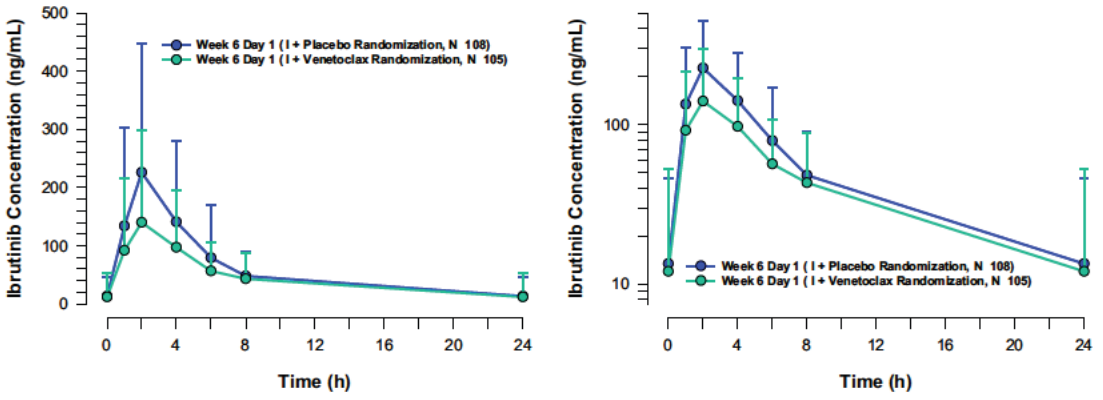
無作為化期において，R/R の MCL 被験者にベネトクラクス 400 mg 又はプラセボとイブルチニブ 560 mg を併用投与したときの 6 週 1 日目のイブルチニブの血漿中濃度推移を図 2.7.2-4 に示す。また，未治療 MCL 群にベネトクラクスとイブルチニブ 560 mg を併用投与したときの，4 週 7 日目（ベネトクラクス 200 mg），6 週 1 日目（ベネトクラクス 400 mg）及び 13 週 1 日目（ベネトクラクス 400 mg）のイブルチニブの血漿中濃度推移を図 2.7.2-5 に示す。

更に，全投与群を通して，R/R 又は未治療 MCL 被験者にベネトクラクス 400 mg とイブルチニブ 560 mg を併用投与したときの 6 週 1 日目のイブルチニブの血漿中濃度推移を図 2.7.2-6 に示し，イブルチニブの PK パラメータを表 2.7.2-3 に示す。

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におけるイブルチニブの曝露量は，全てのコホート（Safety Run-in 期，無作為化期，及び未治療 MCL 群）の間でおおむね同程度であった（図 2.7.2-7）。無作為化期において，イブルチニブの定常状態における 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

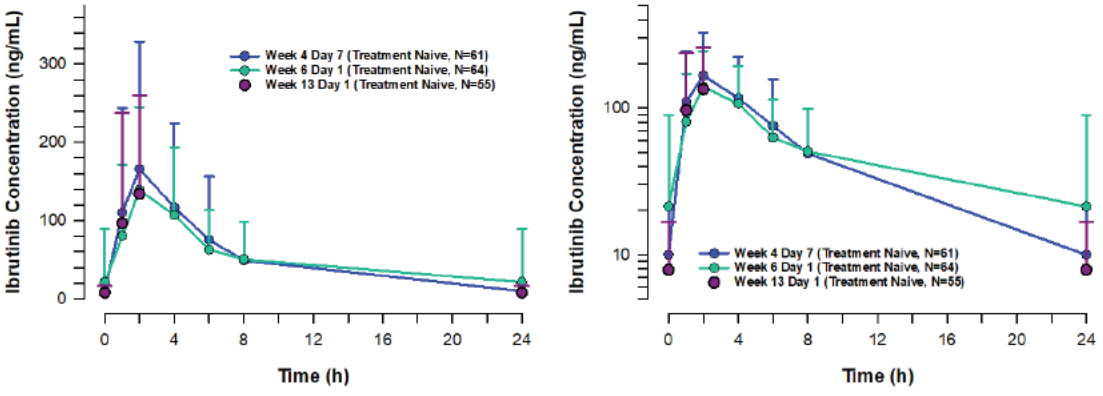
れ 32%及び 25%低かったがおおむね同程度であり，被験者間変動の範囲内であった。また，本試験で得られたベネトクラクス併用時のイブルチニブの定常状態での AUC は，報告されているイブルチニブ 560 mg 単剤投与時の AUC（953 ± 705 ng•h/mL）と同程度であった[1]。したがって，イブルチニブの薬物動態に対するベネトクラクスの影響はないと考えられた。

図 2.7.2-4. 未治療 MCL 被験者にベネトクラクス又はプラセボとイブルチニブを併用投与したときの 6 週 1 日目のイブルチニブの血漿中濃度推移（平均値 + 標準偏差）：1143 試験（無作為化期）



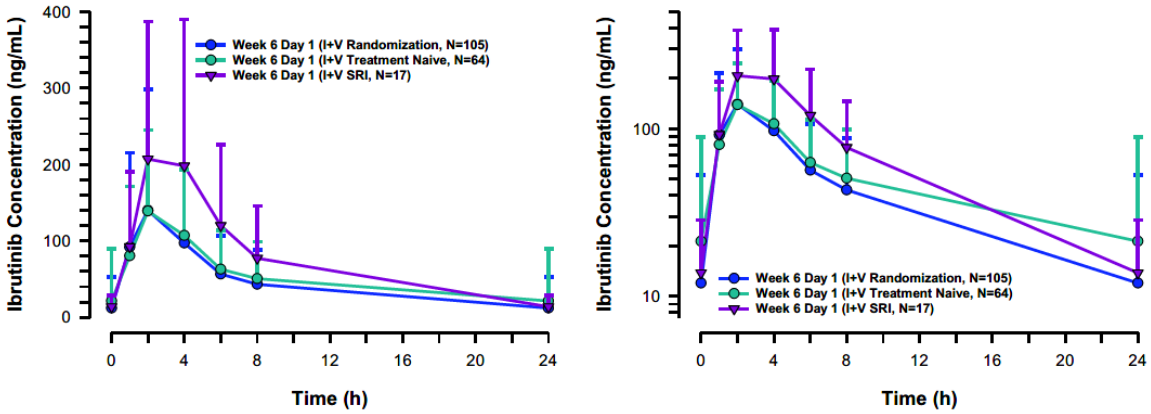
Presented in Linear (left panel) and Log Linear (right panel) scales.
I ibrutinib
Source: Study PCYC 1143 CA Pharmacokinetic Report Figure 8.2

図 2.7.2-5. 未治療 MCL 被験者にベネトクラクス 200 mg（4 週 7 日目）又は 400 mg（6 週 1 日目，13 週 1 日目）とイブルチニブ 560 mg を併用投与したときのイブルチニブの血漿中濃度推移（平均値 + 標準偏差）：1143 試験



Presented in Linear (left panel) and Log Linear (right panel) scales.
Source: PCYC 1143 CA Pharmacokinetic Report Figure 8.3

図 2.7.2-6. R/R 又は未治療 MCL 被験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 6 週 1 日目のイブルチニブの血漿中濃度推移（平均値 + 標準偏差）：1143 試験



Presented in Linear (left panel) and Log Linear (right panel) scales.
I+V ibrutinib + venetoclax; SRI safety run in
Source: Study PCYC 1143 CA Pharmacokinetic Report Figure 8.1

表 2.7.2-3. R/R 又は未治療 MCL 被験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イブルチニブの薬物動態パラメータ：1143 試験

Visit	Ibrutinib Dose (mg)	N	C_{max} (ng/mL)	T_{max}[a] (h)	AUC_{24} (ng•h/mL)
			Ibrutinib + Venetoclax (Safety Run-In)		
Week 6 Day 1	560	17	274 ± 194 (216, 71)	3.8 (0.9 7.4)	1920 ± 1310 (1540, 68)
			Ibrutinib + Venetoclax (Randomization)		
Week 6 Day 1	560	106	195 ± 179 (135, 92)	2.0 (0.0 8.0)	1090 ± 870 (793, 80)[b]
			Ibrutinib + Placebo (Randomization)		
Week 6 Day 1	560	108	287 ± 230 (205, 80)	2.0 (0.8 6.0)	1440 ± 1060 (1090, 74)[c]
			Ibrutinib + Venetoclax + Treatment-Naïve Arm		
Week 4 Day 7	560	61	211 ± 161 (159, 76)	2.0 (0.0 6.0)	1250 ± 999 (952, 80)
Week 6 Day 1	560	64	182 ± 112 (146, 62)	2.0 (0.0 8.0)	1270 ± 1010 (989, 80)[d]
			Ibrutinib + Venetoclax (All Arms)*		
Week 6 Day 1	560	187	197 ± 162 (145, 82)	2.0 (0.0 8.0)	1230 ± 986 (910, 80)[e]

Note: Data are presented as mean ± SD (Geometric mean,% CV).

* All arms summarize Venetoclax + Ibrutinib safety run in, randomization and treatment naïve arms.

a. Median (minimum through maximum).

b. n 102.

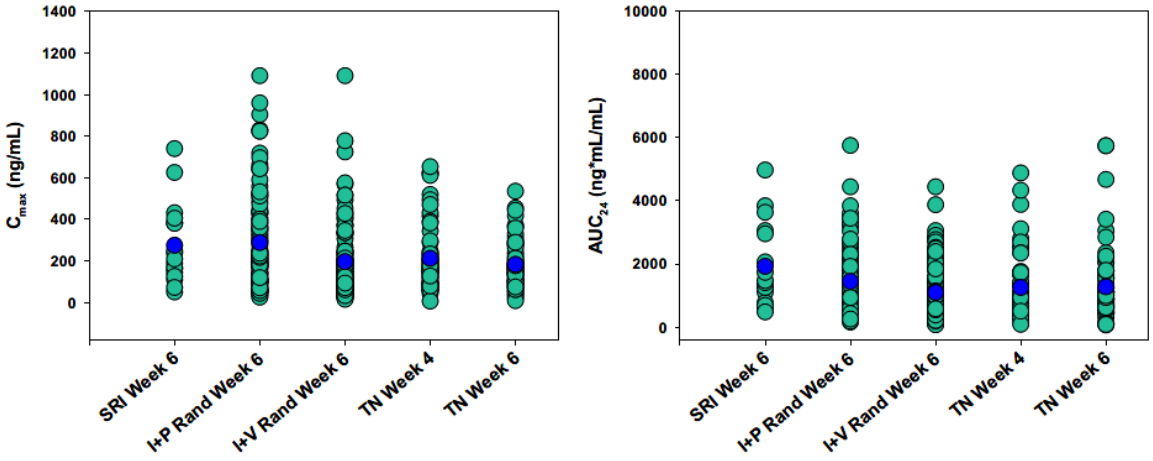
c. n 106.

d. n 62.

e. n 181.

Source: Study PCYC 1143 CA Pharmacokinetic Report Table 7.1, Table 7.4, Table 7.6, Table 7.9, Table 7.12, Appendix B 1, Appendix B 4a, Appendix B 6a, Appendix B 9a, Appendix B 12a

図 2.7.2-7. R/R 又は未治療 MCL 被験者にベネトクラクス又はプラセボとイブルチニブを併用投与したときのイブルチニブの C_{max}（左）及び AUC_{24}（右）：1143 試験



I+P ibrutinib + placebo; I+V ibrutinib + venetoclax; Rand randomization; SRI safety run in; TN treatment naïve
Note: Arithmetic mean displayed as blue dots; individual values displayed as green dots.
Source: Study PCYC 1143 CA Pharmacokinetic Report Figure 8.4

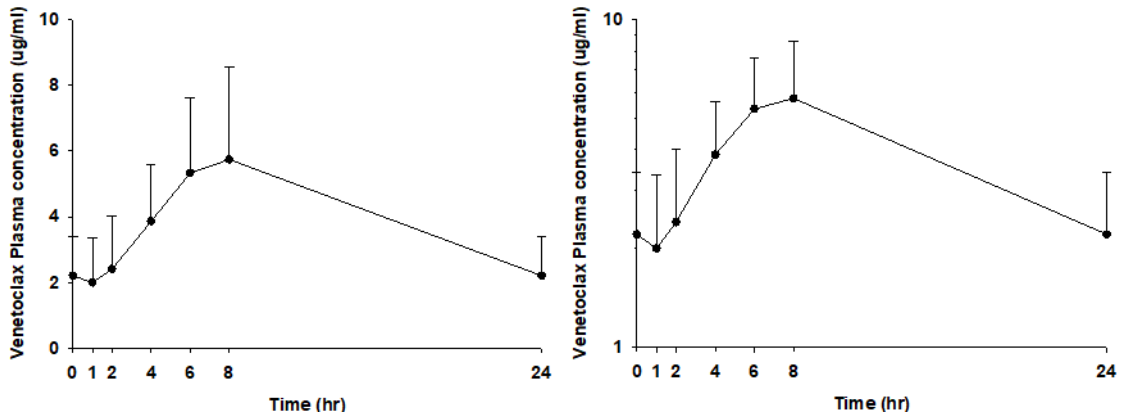
2.7.2.2.2 M20-075 試験：R/R の日本人 MCL 患者を対象としたベネトクラクスとイブルチニブの併用投与

M20-075 試験は，R/R の日本人 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の有効性及び安全性を評価する，非盲検，単群，多施設共同第 II 相試験である。本試験の被験者には，イブルチニブ 560 mg を 1 日 1 回投与するとともに，ベネトクラクスを 1 日 1 回 20 mg から開始し，規定用量である 400 mg まで 5 週間かけて週 1 回段階的に増量した。6 週 1 日目にベネトクラクス及びイブルチニブの intensive PK 評価用検体を採取した。得られた薬物濃度データから，ノンコンパートメント解析を用いて PK パラメータを算出した。

2.7.2.2.2.1 ベネトクラクスの薬物動態

R/R の日本人 MCL 被験者にベネトクラクス 400 mg とイブルチニブ 560 mg を併用投与したときの，定常状態（6 週 1 日目）におけるベネトクラクスの血漿中濃度推移及び PK パラメータをそれぞれ図 2.7.2-8 及び表 2.7.2-4 に示す。血漿中ベネトクラクス濃度は，投与 6 から 8 時間後に最高濃度となった。

図 2.7.2-8. R/R の日本人 MCL 被験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 6 週 1 日目のベネトクラクスの血漿中濃度推移（平均値 + 標準偏差）：M20-075 試験



Presented in Linear (left panel) and Log Linear (right panel) scales.

Note: Week 6 Day 1, venetoclax concentrations at 24 hours were imputed using 0 hour (pre dose) concentrations.

Source: Study M20 075 CSR Figure 6

表 2.7.2-4. R/R の日本人 MCL 被験者における 6 週 1 日目のベネトクラクスの薬物動態パラメータ：M20-075 試験

Pharmacokinetic Parameters (unit)	Venetoclax 400 mg (N = 11)
C_{max} (µg/mL)	5.87 ± 2.68 (5.42, 46)
T_{max}[a] (h)	8.0 (6.0 8.0)
AUC_{24}[b] (µg•h/mL)	94.4 ± 44.1 (86.8, 47)

Note: Data are presented as mean ± SD (Geometric mean,% CV).

a. Median (minimum through maximum).

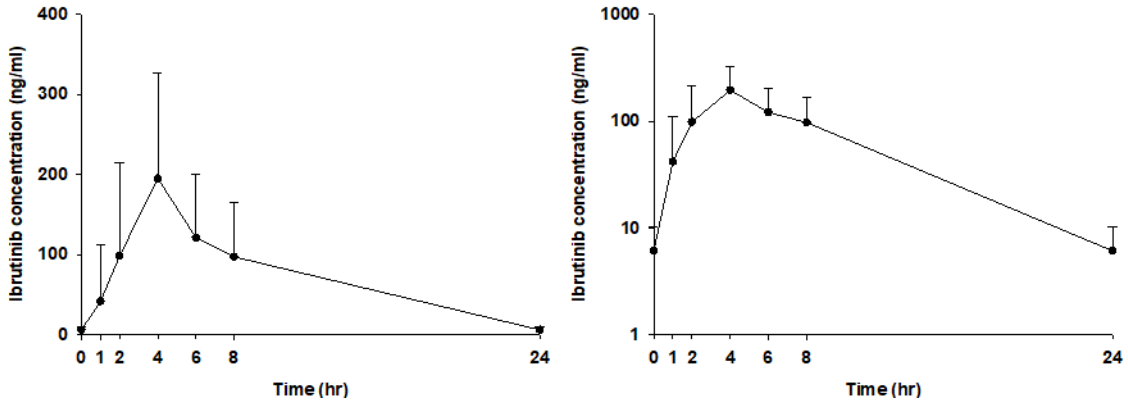
b. Week 6 Day 1, venetoclax concentrations at 24 hours were imputed using 0 hour (pre dose) concentrations to calculate venetoclax AUC_{24}.

Source: Study M20 075 CSR Table 14.2 11.1, Appendix 16.2 5.4.1

2.7.2.2.2.2 イブルチニブの薬物動態

R/R の日本人 MCL 被験者にベネトクラクス 400 mg とイブルチニブ 560 mg を併用投与したときの，定常状態（6 週 1 日目）におけるイブルチニブの血漿中濃度推移及び PK パラメータをそれぞれ図 2.7.2-9 及び表 2.7.2-5 に示す。血漿中イブルチニブ濃度は，投与 2 から 8 時間後に最高濃度となった。

図 2.7.2-9. R/R の日本人 MCL 被験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 6 週 1 日目のイブルチニブの血漿中濃度推移（平均値 + 標準偏差）：M20-075 試験



Presented in Linear (left panel) and Log Linear (right panel) scales.

Note: Week 6 Day 1, ibrutinib concentrations at 24 hours were imputed using 0 hour (pre dose) concentrations.

Source: Study M20 075 CSR Figure 7

表 2.7.2-5. R/R の日本人 MCL 被験者における 6 週 1 日目のイブルチニブの薬物動態パラメータ：M20-075 試験

Pharmacokinetic Parameters (unit)	Ibrutinib 560 mg (N = 11)
C_{max} (ng/mL)	201 ± 127 (165, 63)
T_{max}[a] (h)	4.0 (2.0 8.0)
AUC_{24}[b] (ng•h/mL)	1750 ± 1000 (1470, 57)

Data are presented as mean ± SD (Geometric mean,% CV).

a. Median (minimum through maximum).

b. Week 6 Day 1, ibrutinib concentrations at 24 hours were imputed using 0 hour (pre dose) concentrations to calculate ibrutinib AUC_{24}.

Source: Study M20 075 CSR Table 14.2 11.2, Appendix 16.2 5.4.2

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 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の評価

2.7.2.3.1.1 外国人での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

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，ベネトクラクス 400 mg を CLL/SLL 被験者に単剤投与した M12-175 試験（CLL/SLL 承認申請時に既提出）の結果を用いて試験間比較を行った。

ベネトクラクス 400 mg を CLL/SLL 被験者に単剤投与したとき（M12-175 試験），及び MCL 被験者にイブルチニブ 560 mg と併用投与したとき（1143 試験）の，定常状態における PK パラメータの比較を表 2.7.2-6 に示す。イブルチニブと併用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，単剤投与したときと比較してそれぞれ 1.9 倍及び 2.2 倍高かった。このベネトクラクスの曝露量の増加は，CLL 被験者にイブルチニブ 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する [1]。非臨床データから，イブルチニブは臨床用量で P-糖蛋白質（以下「P-gp」）を阻害する可能性があり [1,2]，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。なお，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示されている（2.7.2.3.3.2 項）。

表 2.7.2-6.　ベネトクラクス単剤及びイブルチニブ併用投与時のベネトクラクスの PK パラメータ（平均値 ± 標準偏差）：M12-175 試験，1143 試験

	Venetoclax 400 mg	
Pharmacokinetic Parameters (units)	**Monotherapy Study M12-175 (N=60)**	**With Ibrutinib 560 mg Study PCYC-1143-CA (N=182*)**
C_{max} (µg/mL)	2.07 ± 1.07	3.97 ± 1.98
T_{max}[a] (h)	6.0 (2.0　24.7)	6.0 (0.0　8.2)
AUC_{24} (µg•h/mL)	31.8 ± 15.5[b]	70.1 ± 38.3[c]

*　All arms summarize Venetoclax + Ibrutinib safety run in, randomization and treatment naïve arms.

a.　Median (minimum through maximum).

b.　N 56.

c.　N 176.

Source: Study M12 175 CSR Table 14.2　20.1.1.2.5; Study PCYC 1143 CA Pharmacokinetic Report Appendix B 3, Appendix B 8a, Appendix B 14a

2.7.2.3.1.2　日本人集団での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

日本人集団における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，ベネトクラクス 400 mg を日本人 CLL/SLL 被験者に単剤投与した M13-834 試験（CLL/SLL 承認申請時に既提出）の結果を用いて試験間比較を行った。

ベネトクラクス 400 mg を日本人 CLL/SLL 被験者に単剤投与したとき（M13-834 試験），及び日本人 MCL 被験者にイブルチニブ 560 mg と併用投与したとき（M20-075 試験）の，定常状態における PK パラメータの比較を表 2.7.2-7 に示す。イブルチニブと併用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，単剤投与したときと比較してそれぞれ 2.2 倍

及び 2.4 倍高かった。このベネトクラクスの曝露量の増加は，外国人被験者での結果と一致しており，イブルチニブによる P-gp 阻害に起因する可能性が考えられる（2.7.2.3.1.1 項）。

表 2.7.2-7. 日本人被験者でのベネトクラクス単剤及びイブルチニブ併用投与時のベネトクラクスの PK パラメータ（平均値 ± 標準偏差）：M13-834 試験，M20-075 試験

	Venetoclax 400 mg	
Pharmacokinetic Parameters (units)	**Monotherapy Study M13-834 (N=6)**	**With Ibrutinib 560 mg Study M20-075 (N=11)**
C_{max} (µg/mL)	2.67 ± 1.20 (2.39, 45)	5.87 ± 2.68 (5.42, 46)
T_{max}[a] (h)	7.0 (6.0 8.0)	8.0 (6.0 8.0)
AUC_{24} (µg•h/mL)	39.0 ± 17.4 (34.6, 45)	94.4 ± 44.1 (86.8, 47)

a. Median (minimum through maximum).

Source: Study M13 834 CSR Table 14.2 10.2.1; Study M20 075 CSR Table 14.2 11.1, Appendix 16.2 5.4.1

2.7.2.3.2 日本人と外国人の比較

ベネトクラクス 400 mg とイブルチニブ 560 mg を併用投与したときの薬物動態について，M20-075 試験と 1143 試験のデータを用いた試験間比較を実施して，日本人と外国人の薬物動態の差異を検討した。

2.7.2.3.2.1 ベネトクラクスの薬物動態の比較

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（6 週 1 日目）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（表 2.7.2-8）。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り（図 2.7.2-10），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。

表 2.7.2-8. 外国人（1143 試験）及び日本人（M20-075 試験）にイブルチニブとベネトクラクスを併用投与したときのベネトクラクスの PK パラメータ

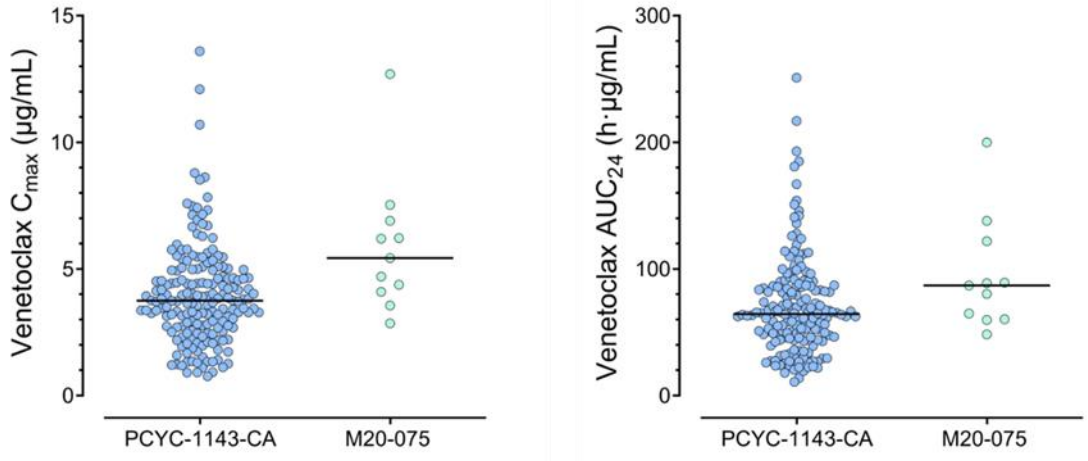
PK Parameters (Units)	Study PCYC-1143-CA Venetoclax (400 mg) Global Subjects N = 182*	Study M20-075 Venetoclax (400 mg) Japanese Subjects N = 11
Mean ± SD (Geometric Mean, %CV)		
C_{max} (µg/mL)	3.97 ± 1.98 (3.50, 50)	5.87 ± 2.68 (5.42, 46)
AUC_{24} (µg•h/mL)	70.1 ± 38.3 (61.0, 55)[a]	94.4 ± 44.1 (86.8, 47)
Median (minimum through maximum)		
T_{max} (h)	6.0 (0.0 8.2)	8.0 (6.0 8.0)

* Summarizes venetoclax PK across Venetoclax + Ibrutinib safety run in, randomization and treatment naïve arms.

a. N 176.

Source: Study PCYC 1143 CA Pharmacokinetic Report Appendix B 3, Appendix B 8a, Appendix B 14a; Study M20 075 Interim CSR Table 14.2 11.1, Appendix 16.2 5.4.1

図 2.7.2-10. 外国人（1143 試験）及び日本人（M20-075 試験）にイブルチニブとベネトクラクスを併用投与したときのベネトクラクスの C_{max} 及び AUC_{24} の個別値及び中央値



Source: Study PCYC 1143 CA Pharmacokinetic Report Appendix B 3, Appendix B 8a, Appendix B 14a; Study M20 075 Interim CSR Table 14.2 11.1, Appendix 16.2 5.4.1

2.7.2.3.2.2 イブルチニブの薬物動態の比較

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（6 週 1 日目）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。日本人 MCL 被験者の 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被験者で認められた曝露量の範囲内であった（表 2.7.2-9，図 2.7.2-11）。AUC_{24} で認められた差は，被験者間変動が高く，M20-075 試験での日本人例数が少なく，試験間比較であることによる可能性が考えられ，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。

表 2.7.2-9. 外国人（1143 試験）及び日本人（M20-075 試験）にイブルチニブとベネトクラクスを併用投与したときのイブルチニブの PK パラメータ

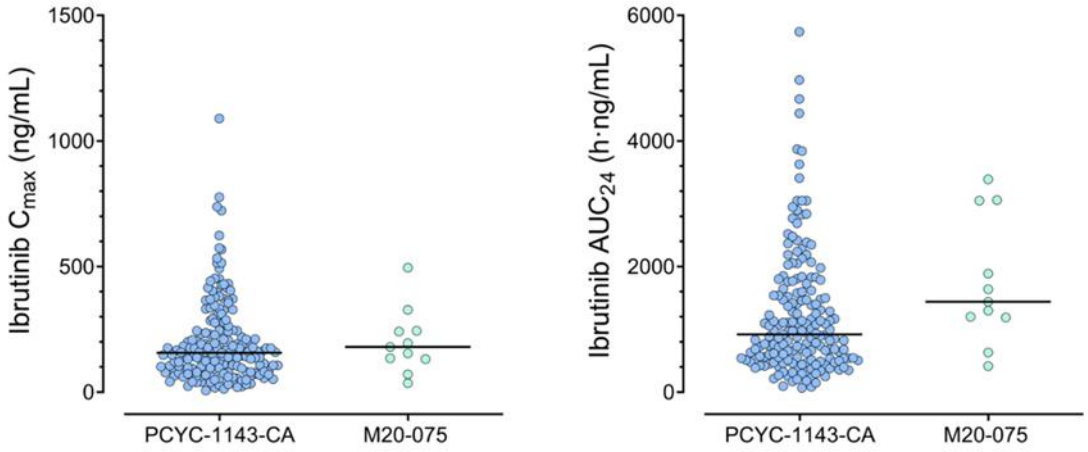
PK Parameters (Units)	Study PCYC-1143-CA Ibrutinib (560 mg) Global Subjects* N = 187*	Study M20-075 Ibrutinib (560 mg) Japanese Subjects N = 11
Mean ± SD (Geometric Mean, %CV)		
C_{max} (ng/mL)	197 ± 162 (145, 82)	201 ± 127 (165, 63)
AUC_{24} (ng•h/mL)	1230 ± 986 (910, 80)a	1750 ± 1000 (1470, 57)
Median (minimum through maximum)		
T_{max} (h)	2.0 (0.0 8.0)	4.0 (2.0 8.0)

* Summarizes ibrutinib PK across Venetoclax + Ibrutinib safety run in, randomization and treatment naïve arms.

a. N 181.

Source: Study PCYC 1143 CA Pharmacokinetic Report Appendix B 1, Appendix B 6a, Appendix B 12a; Study M20 075 Interim CSR Table 14.2 11.2, Appendix 16.2 5.4.2

図 2.7.2-11. 外国人（1143 試験）及び日本人（M20-075 試験）にイブルチニブとベネトクラクスを併用投与したときのイブルチニブの C_{max} 及び AUC_{24} の個別値及び中央値



Source: Study PCYC 1143 CA Pharmacokinetic Report Appendix B 1, Appendix B 6a, Appendix B 12a; Study M20 075 Interim CSR Table 14.2 11.2, Appendix 16.2 5.4.2

2.7.2.3.3 曝露－反応関係

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。定常状態での血漿中濃度のノンコンパートメント解析を実施して，各被験者のベネトクラクス及びイブルチニブの PK パラメータの個別値を算出した。得られた PK パラメータを用いて，注目すべき事象発現までの平均用量を考慮に入れた被験者ごとの平均 AUC（$AUC_{ss,avg}$）を推定し，その後の曝露 反応解析の主要な曝露量指標として用いた。1143 試験及び M20-075 試験でベネトクラクス 400 mg 又はプラセボとイブルチニブ 560 mg の投与を受けた R/R の MCL 被験者 300 例のデータを曝露 反応解析に含めた（R&D/23/2614）。

2.7.2.3.3.1 曝露量と有効性

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」，MRD 評価可能被験者のみ）との関係を評価した。これらの評価項目は，悪性リンパ腫の治療効果判定基準の改訂版を用いて評価した。

曝露 有効性解析から，ベネトクラクスの投与は PFS の延長と関連しており（図 2.7.2-12，表 2.7.2-10），ハザード比は 0.611（95%信頼区間：0.453, 0.825）であった。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 が延長する傾向も認められた（図 2.7.2-13，表 2.7.2-11）。奏効率に関しては，ベネトクラクスの投与と末梢血での MRD 陰性化率の増

加との間に有意な相関が認められ，ベネトクラクスの曝露量（$AUC_{ss,avg}$）の増加と CR，OR 及び骨髄での MRD 陰性化率の増加との間に有意な曝露　反応関係が認められた（図 2.7.2-14，図 2.7.2-15）。

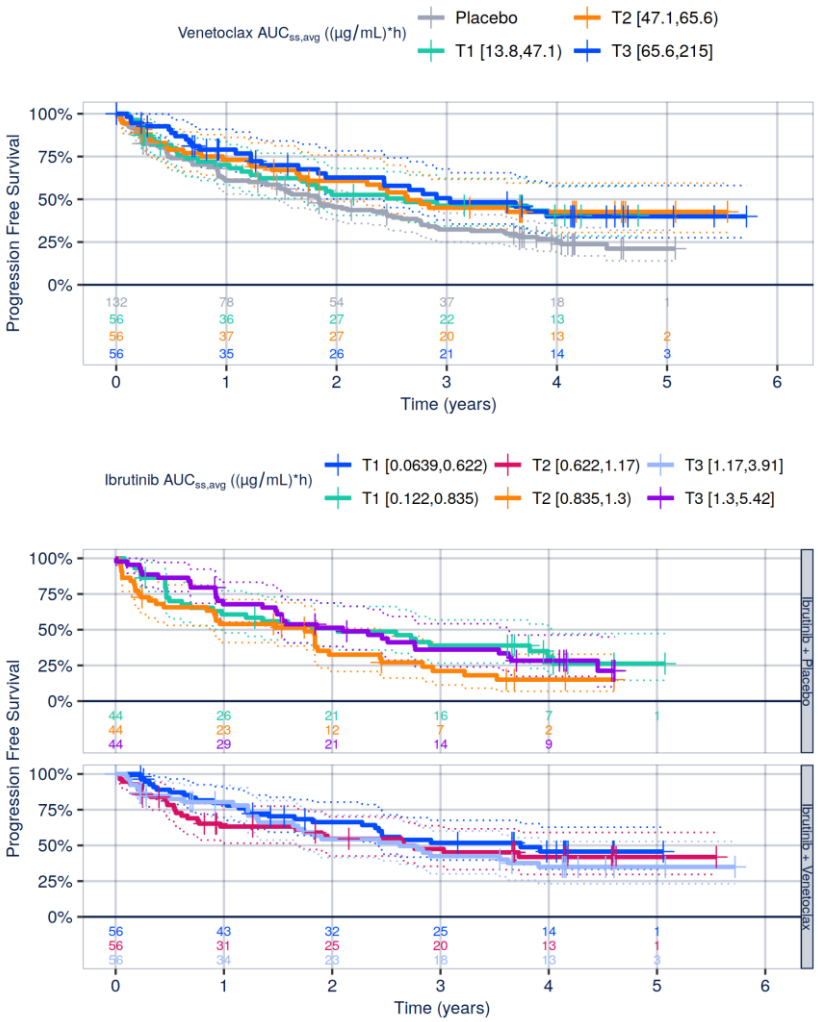
プラセボ投与群のデータを除外して，ベネトクラクスとイブルチニブを投与された被験者を対象とした追加解析を実施したところ，ベネトクラクス曝露量と PFS，OS，OR 及び末梢血での MRD 陰性化率との間に有意な曝露　反応関係は認められず，これらの有効性評価項目の改善は検討したベネトクラクス曝露量の範囲で最大になることが示された（R&D/23/2614 Appendix Table4, Appendix Figure 12, Appendix Table 7）。CR 率及び骨髄中の MRD 陰性化率とベネトクラクス曝露量との間には有意な曝露　反応関係が認められたが，これらの評価項目でも同様に，評価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（図 2.7.2-15A, D）。

これらの結果から，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曝露量の範囲内で最大と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評価したイブルチニブ曝露量の範囲内で最大になることが示唆された（図 2.7.2-16）。

以上の曝露量と有効性との関係に関する解析結果から，ベネトクラクス 400 mg とイブルチニブ 560 mg の 1 日 1 回併用投与によって，最も高い効果を期待できることが裏付けられた。

図 2.7.2-12. R/R の MCL 被験者における PFS の Kaplan-Meier 曲線：ベネトクラクス（上）及びイブルチニブ（下）の $AUC_{ss,avg}$ の三分位で層別



T1 first tertile; T2 second tertile; T3 third tertile

Note: T1 T3: first to third tertile of venetoclax average AUC_{ss} or ibrutinib average AUC_{ss}, respectively up to the event. The risk table shows the number of subjects per venetoclax average AUC_{ss} and ibrutinib average AUC_{ss} tertiles that have not experienced an event or censoring at their corresponding point of time.

Source: R&D/23/2614 Figure 1

表 2.7.2-10. ベネトクラクス及びイブルチニブの $AUC_{ss,avg}$ による PFS に関する Cox 比例ハザードモデルのパラメータ推定値

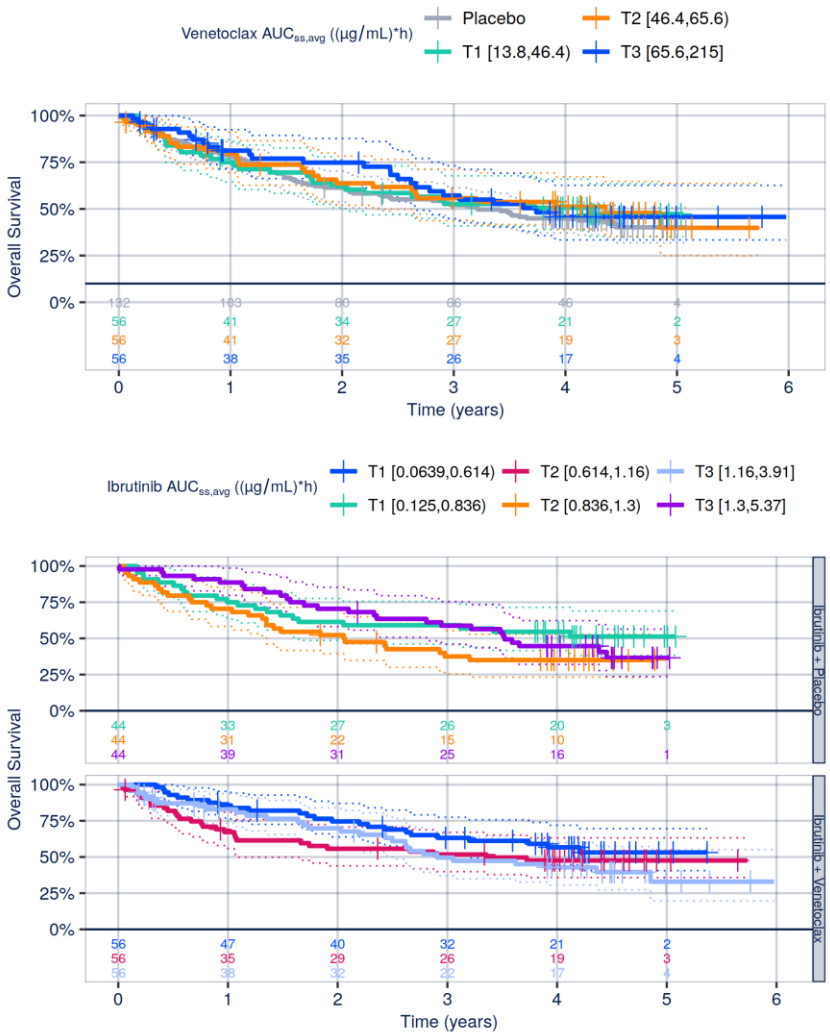
Predictor	**Hazard Ratio (95%CI)**	**P-value**
Venetoclax Active Treatment	0.611 (0.453, 0.825)	0.00132
Ibrutinib avg AUC_{ss} ((µg*h)/mL)	1.03 (0.866, 1.22)	0.756
Number of Prior Lines of Therapy ≥ 3	1.48 (1.03, 2.14)	0.0351
TLS Risk Category High	1.42 (1.02, 1.99)	0.0367
Ibrutinib avg AUC_{ss} T3 median versus T1 median	1.04 (0.807, 1.34)	

T1 first tertile; T3 third tertile; TLS tumor lysis syndrome

Note: For the ibrutinib exposure metric, the hazard ratio is based on a 1 unit change in exposure value. The lower part of the table shows the calculated hazard ratio for a change in exposure that corresponds to the differences between T1 and T3 median exposures.

Source: R&D/23/2614 Table 3

図 2.7.2-13. R/R の MCL 被験者における OS の Kaplan-Meier 曲線：ベネトクラクス（上）及びイブルチニブ（下）の $AUC_{ss,avg}$ の三分位別



T1 first tertile; T2 second tertile; T3 third tertile

Note: T1 T3: first to third tertile of venetoclax average AUC_{ss} or ibrutinib average AUC_{ss}, respectively up to the event. The risk table shows the number of subjects per venetoclax average AUC_{ss} and ibrutinib average AUC_{ss} tertiles that have not experienced an event or censoring at their corresponding point of time.

Source: R&D/23/2614 Figure 2

表 2.7.2-11. ベネトクラクス及びイブルチニブの $AUC_{ss,avg}$ による OS に関する Cox 比例ハザードモデルのパラメータ推定値

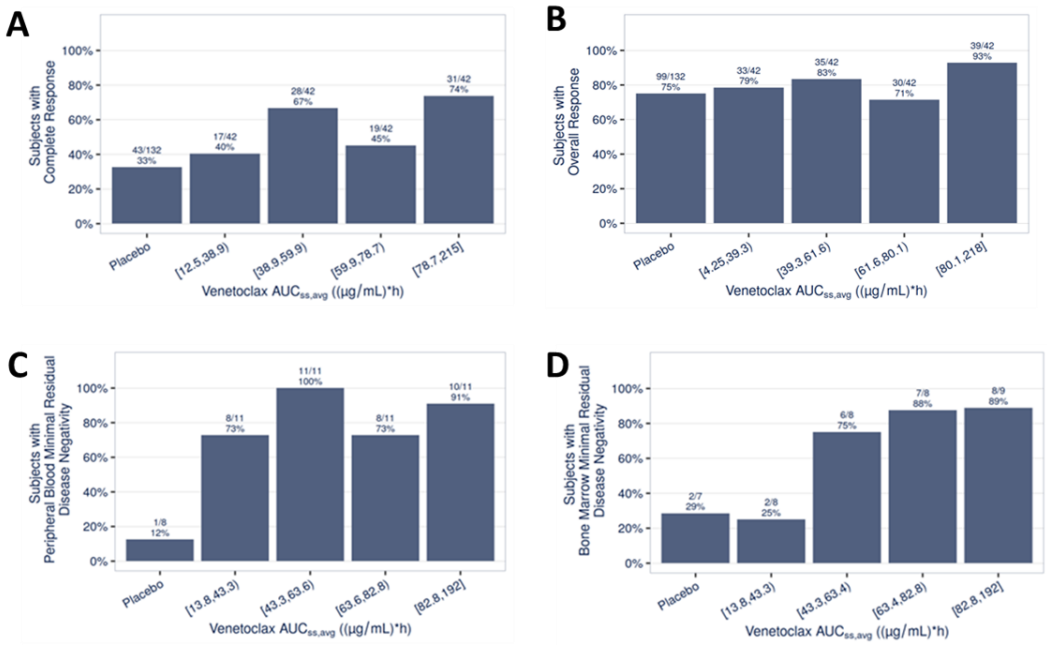
Predictor	Hazard Ratio (95%CI)	P-value
Venetoclax avg AUC_{ss} ((µg*h)/mL)	0.997 (0.993, 1.00)	0.124
Ibrutinib avg AUC_{ss} ((µg*h)/mL)	1.09 (0.914, 1.30)	0.341
Number of Prior Lines of Therapy ≥ 3	1.55 (1.06, 2.27)	0.0233
TLS Risk Category High	1.48 (1.04, 2.10)	0.0276
Venetoclax avg AUC_{ss} T3 median versus T1 median	0.826 (0.648, 1.05)	
Ibrutinib avg AUC_{ss} T3 median versus T1 median	1.13 (0.875, 1.47)	

T1 first tertile; T3 third tertile; TLS tumor lysis syndrome

Note: For the ibrutinib exposure metric, the hazard ratio is based on a 1 unit change in exposure value. The lower part of the table shows the calculated hazard ratio for a change in exposure that corresponds to the differences between T1 and T3 median exposures.

Source: R&D/23/2614 Table 5

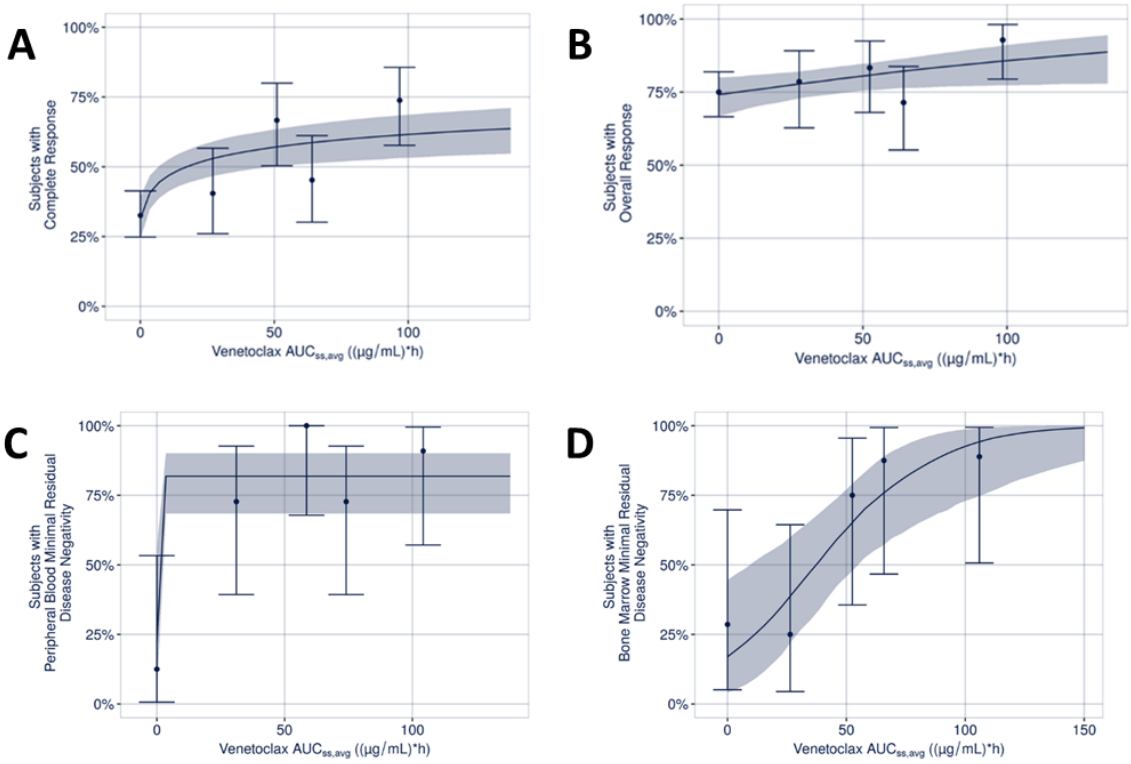
図 2.7.2-14. 有効性評価項目に関するイブルチニブ併用時のベネトクラクス $AUC_{ss,avg}$ の四分位プロット



A) CR; B) OR; C) MRD Negativity in the Peripheral Blood; D) MRD Negativity in the Bone Marrow Aspirate

Source: R&D/23/2614 Figure 3, Figure 5, Figure 7, Figure 9

図 2.7.2-15. 有効性評価項目に関するイブルチニブ併用時のベネトクラクス $AUC_{ss,avg}$ のロジスティック回帰プロット

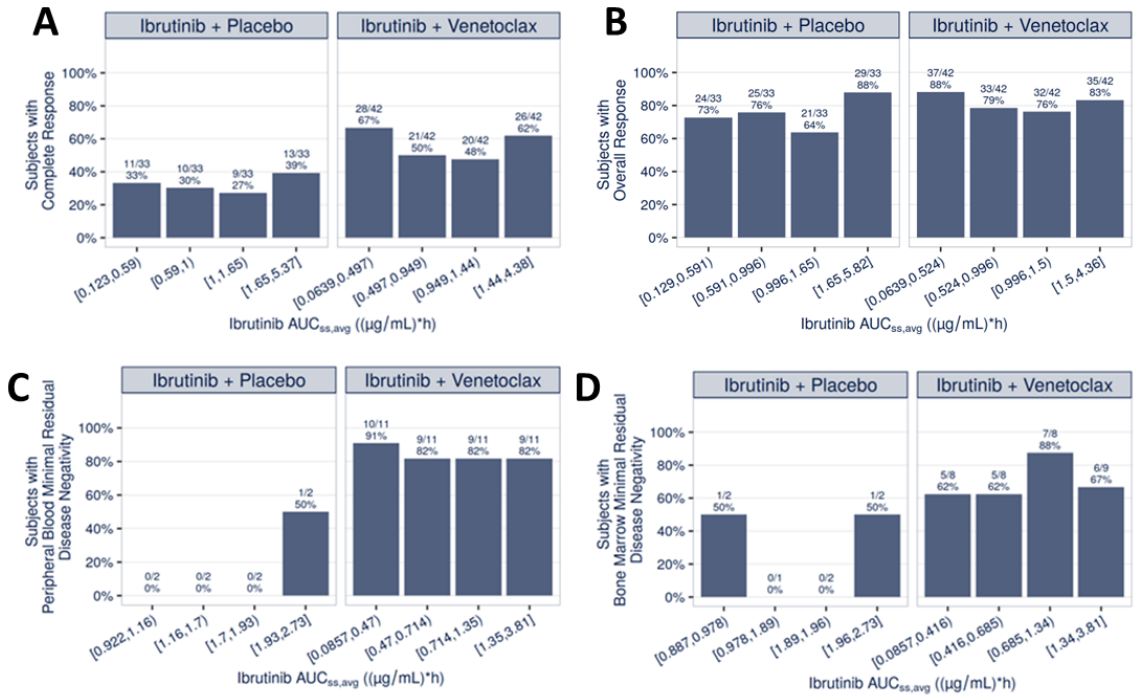


A) CR; B) OR; C) MRD Negativity in the Peripheral Blood; D) MRD Negativity in the Bone Marrow Aspirate

Note: The solid lines represent median predicted response and the shaded areas represent 95% CIs of the response. The circles and error bars represent median and 95% binomial CIs of binned observed responses.

Source: R&D/23/2614 Figure 4, Figure 6, Figure 8, Figure 10

図 2.7.2-16. 有効性評価項目に関するプラセボ（左）又はベネトクラクス（右）併用時のイブルチニブ $AUC_{ss,avg}$ の四分位プロット



A) CR; B) OR; C) MRD Negativity in the Peripheral Blood; D) MRD Negativity in the Bone Marrow Aspirate
Source: R&D/23/2614 Figure 3, Figure 5, Figure 7, Figure 9

2.7.2.3.3.2 曝露量と安全性

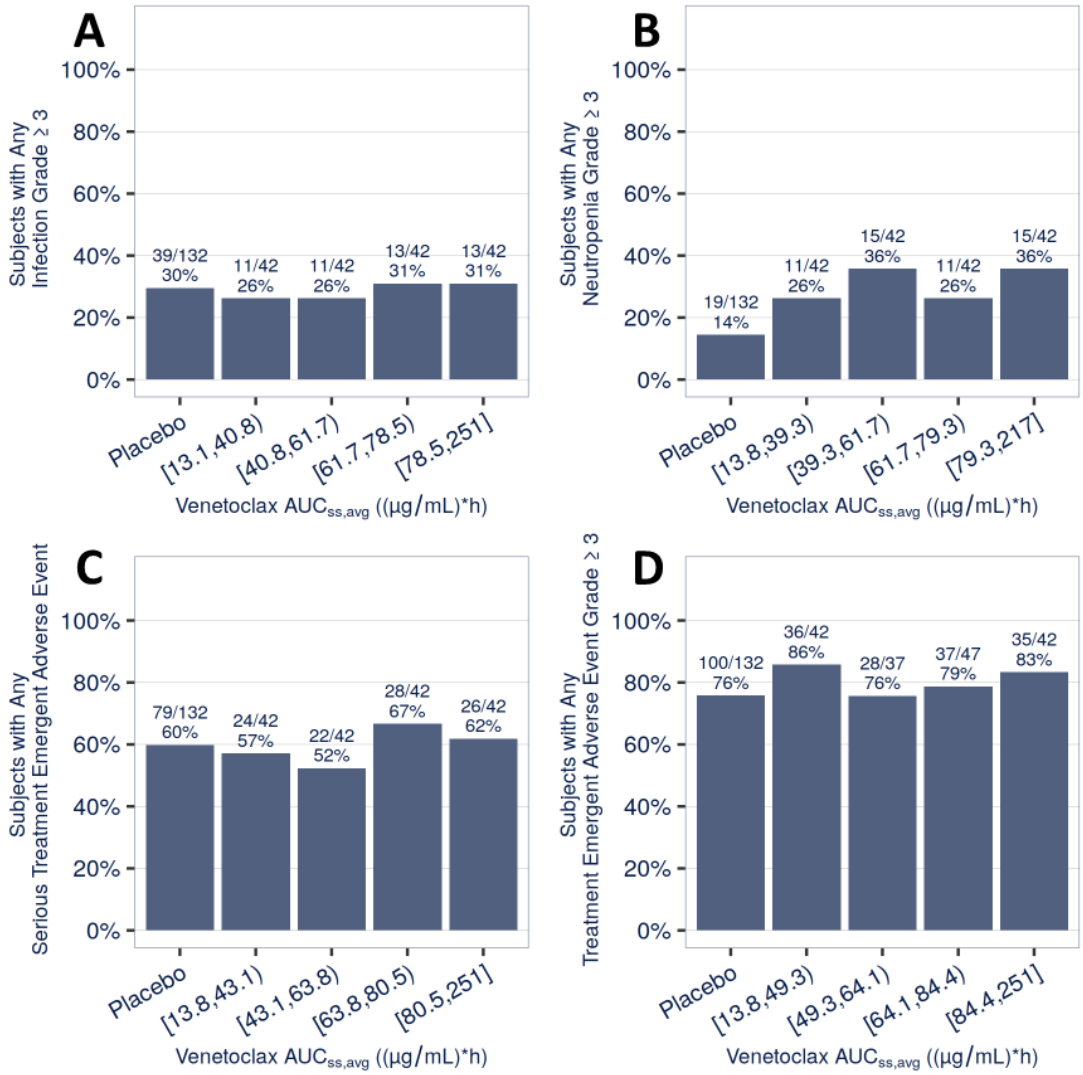
曝露　安全性解析では，ベネトクラクス及びイブルチニブの曝露量と Grade 3 以上の好中球減少症，Grade 3 以上の感染症，Grade 3 以上の有害事象，及び全 Grade の重篤な有害事象との関係を評価した。また，イブルチニブの曝露　安全性解析は，イブルチニブの臨床的に注目すべき安全性評価項目（全 Grade の心房細動，Grade 3 以上の高血圧，全 Grade の心関連事象，Grade 3 以上の心関連事象，全 Grade の出血及び Grade 2 以上の下痢）について，ベネトクラクスの投与により層別化して実施した。

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（図 2.7.2-17，図 2.7.2-18）。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（R&D/23/2614 Table 12）。イブルチニブの曝露量と Grade 3 以上の好中球減少症の発現リスクの間に関連性は認められなかった（図 2.7.2-18B）。

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（図 2.7.2-19）。検討したベネトクラクス曝露量の範囲内では，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。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ことから（P＜0.05，R&D/23/2614 Appendix Table 13），ベネトクラクスがイブルチニブの消化管毒性を増悪させる可能性が示唆された。したがって，ベネトクラクスとイブルチニブの併用投与時の安全性を確保するためには，用量調節ガイドラインを遵守することが重要である。

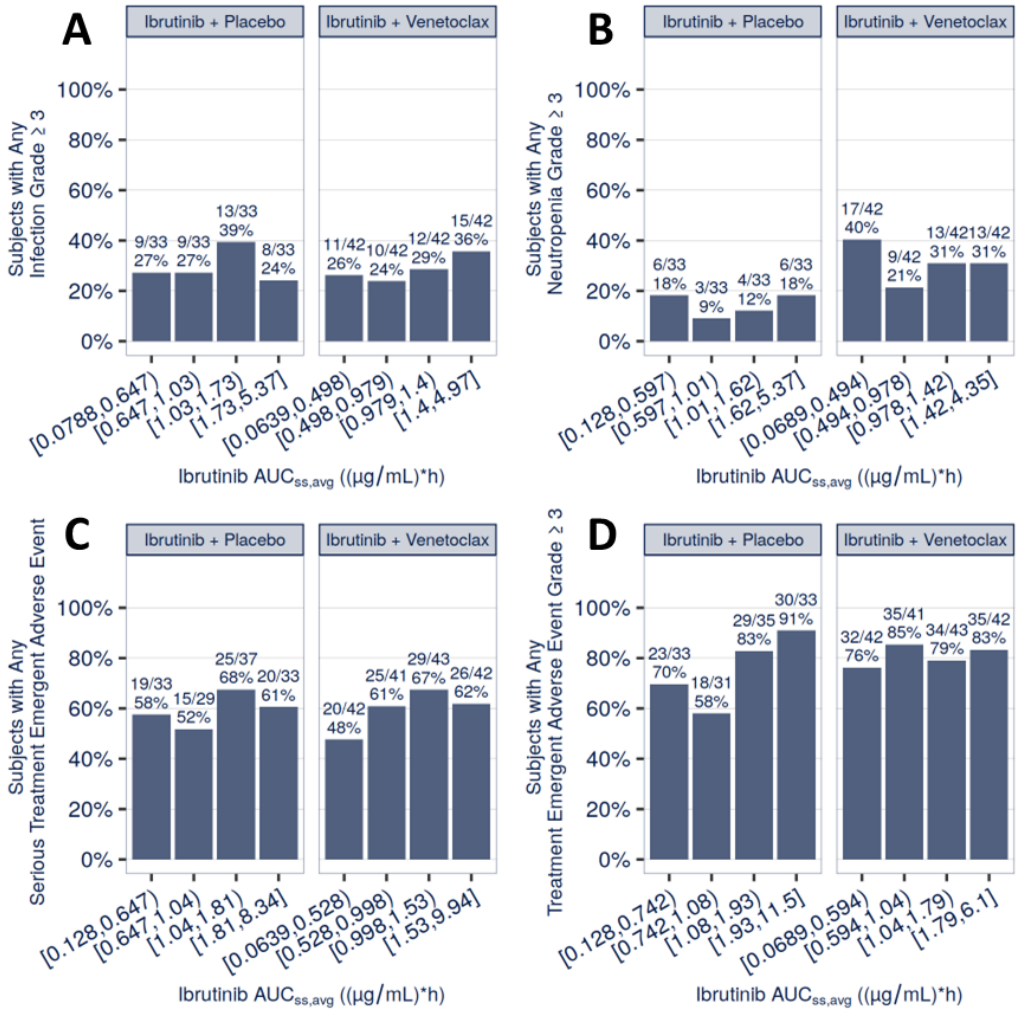
以上の曝露量と安全性との関係に関する解析結果から，ベネトクラクス 400 mg とイブルチニブ 560 mg の 1 日 1 回併用投与時の安全性プロファイルは許容可能であり，個々の薬剤の既知の毒性と一致していることが裏付けられた。

図 2.7.2-17. 安全性評価項目に関するイブルチニブ併用時のベネトクラクス $AUC_{ss,avg}$ の四分位プロット



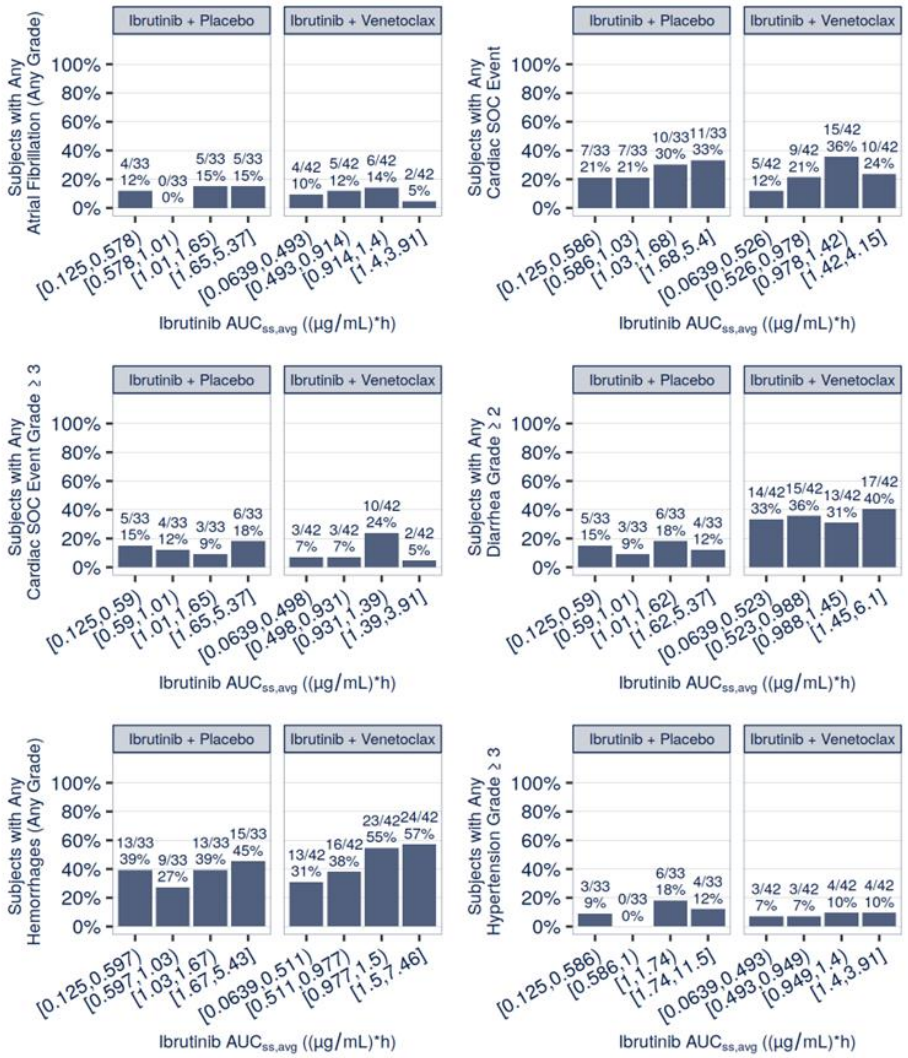
A) Grade ≥ 3 Infections; B) Grade ≥ 3 Neutropenia; C) Any Grade STEAEs; D) Grade ≥ 3 TEAEs
STEAE serious treatment emergent adverse event; TEAE treatment emergent adverse event
Source: R&D/23/2614 Figure 11

図 2.7.2-18. 安全性評価項目に関するプラセボ（左）又はベネトクラクス（右）併用時のイブルチニブ $AUC_{ss,avg}$ の四分位プロット



A) Grade ≥ 3 Infections; B) Grade ≥ 3 Neutropenia; C) Any Grade STEAEs; D) Grade ≥ 3 TEAEs
STEAE serious treatment emergent adverse event; TEAE treatment emergent adverse event
Source: R&D/23/2614 Figure 12

図 2.7.2-19. イブルチニブの臨床的に注目すべき安全性評価項目に関するプラセボ（左）又はベネトクラクス（右）併用時のイブルチニブ $AUC_{ss,avg}$ の四分位プロット



SOC system organ class
Source: R&D/23/2614 Figure 14

2.7.2.3.3.3 曝露－反応関係の結論

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。

2.7.2.4 用法・用量の妥当性

薬物動態及び曝露　反応解析の結果から，R/R の MCL 患者における良好なベネフィット・リスクプロファイルが示され，ベネトクラクス 400 mg とイブルチニブ 560 mg の 1 日 1 回併用投与の妥当性が裏付けられた。

- MCL 患者を対象とした M20-075 試験及び 1143 試験において，ベネトクラクス単剤投与時に比べて，イブルチニブとの併用投与時にベネトクラクスの曝露量は約 2 倍に増加することが示され，これは CLL 患者で過去に報告されたベネトクラクスとイブルチニブの結果と一致していた。ベネトクラクスはイブルチニブの薬物動態に影響を及ぼさなかった。
- 定常状態でのベネトクラクスの曝露量の平均値は外国人と比べて日本人で高かったが，日本人での曝露量は外国人で認められた曝露量の範囲内であったことから，他の患者集団と同様に日本人に対する用量調節は不要であることが示された。
- 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。得られた有効性の改善は，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と考えられた。
- イブルチニブの曝露量と PFS，OS，CR 及び OR との間に有意な関係性は認められず，イブルチニブの有効性は，検討したイブルチニブ 560 mg での曝露量の範囲で最大になると考えられた。
- 曝露　安全性解析から，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個々の薬剤の既知の毒性と一致していることが示され，ベネトクラクスとイブルチニブの併用投与時の安全性を確保するためには，用量調節ガイドラインを遵守することが重要であることが示唆された。

2.7.2.5 特別な試験

該当なし

2.7.2.6 付録

該当なし

参考文献

1. Ibrutinib SmPC 2024
2. Ibrutinib USPI 2024

2.7.3 臨床的有効性

目次

2.7.3 臨床的有効性 1
2.7.3.1 背景及び概観 4
2.7.3.1.1 有効性の評価に用いた臨床試験の概要 4
2.7.3.1.2 試験デザイン 7
2.7.3.1.2.1 1143 試験 7
2.7.3.1.2.2 M20-075 試験 9
2.7.3.1.3 有効性の評価項目及び統計解析 9
2.7.3.1.3.1 1143 試験 11
2.7.3.1.3.2 M20-075 試験 13
2.7.3.2 個々の試験結果の要約 15
2.7.3.2.1 1143 試験 15
2.7.3.2.2 M20-075 試験 16
2.7.3.3 全試験を通しての結果の比較と解析 19
2.7.3.3.1 試験対象集団 19
2.7.3.3.1.1 被験者の内訳 19
2.7.3.3.1.1.1 1143 試験 19
2.7.3.3.1.1.2 M20-075 試験 19
2.7.3.3.1.2 人口統計学的特性及びその他のベースライン特性 19
2.7.3.3.1.2.1 1143 試験 19
2.7.3.3.1.2.2 M20-075 試験 20
2.7.3.3.2 全有効性試験の結果の比較検討 20
2.7.3.3.2.1 無増悪生存期間 20
2.7.3.3.2.1.1 1143 試験 20
2.7.3.3.2.1.2 M20-075 試験 24
2.7.3.3.2.2 完全奏効率 24
2.7.3.3.2.2.1 1143 試験 24
2.7.3.3.2.2.2 M20-075 試験 25
2.7.3.3.2.3 次回治療までの期間 25
2.7.3.3.2.3.1 1143 試験 25
2.7.3.3.2.4 全生存期間 25
2.7.3.3.2.4.1 1143 試験 25
2.7.3.3.2.4.2 M20-075 試験 26

2.7.3.3.2.5 奏効率 26
2.7.3.3.2.5.1 1143 試験 26
2.7.3.3.2.5.2 M20-075 試験 26
2.7.3.3.2.6 奏効期間 26
2.7.3.3.2.6.1 1143 試験 26
2.7.3.3.2.6.2 M20-075 試験 26
2.7.3.3.2.7 微小残存病変陰性化率 27
2.7.3.3.2.7.1 1143 試験 27
2.7.3.3.2.7.2 M20-075 試験 27
2.7.3.3.2.8 FACT-Lym 下位尺度の悪化までの期間 27
2.7.3.3.2.8.1 1143 試験 27
2.7.3.3.3 部分集団における結果の比較 28
2.7.3.3.3.1 部分集団解析 28
2.7.3.3.3.1.1 1143 試験 28
2.7.3.4 推奨用法・用量に関する臨床情報の解析 29
2.7.3.5 効果の持続，耐薬性 30
2.7.3.6 付録 31

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）
CI	confidence interval	信頼区間
COVID 19	coronavirus disease 2019	新型コロナウイルス感染症
CR	complete remission	完全奏効
CSR	clinical study report	治験総括報告書
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
HR	hazard ratio	ハザード比
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
ORR	overall response rate	奏効率
OS	overall survival	全生存期間
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
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 remission	部分奏効
R/R	relapsed or refractory	再発又は難治性
SAP	statistical analysis plan	統計解析計画書
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
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
VEN + IBR		ベネトクラクスとイブルチニブの併用投与

2.7.3.1 背景及び概観

2.7.3.1.1 有効性の評価に用いた臨床試験の概要

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。

有効性評価に用いた 2 試験の概要を表 2.7.3-1 に示す。

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。本試験のデザインは，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 群で構成されており，本申請では，無作為化期の検証的解析の結果を検討した。

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，本概要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 試験で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。

表 2.7.3-1. 有効性評価に用いた臨床試験の概要

試験番号/ 資料番号 施設数/ 実施国/ 実施状況	登録開始日/ 登録状況/ データカットオフ日/ 登録/目標被験者数	デザイン 対照の種類	被験薬及び 対照薬の用量 投与経路及び 投与方法	試験の目的	登録被験者数	性別： 男性/女性 年齢の中央値 （範囲）	診断 選択基準	主な評価項目
PCYC 1143 CA[a] 5.3.5.1 1/ 94 施設/ ポーランド，イタリア，チェコ，フランス，スペイン，英国，ハンガリー，ウクライナ，オランダ，ベルギー，ドイツ，トルコ，ギリシャ，米国，カナダ，オーストラリア，韓国/ 実施中	2017 年 6 月 19 日 登録完了/ 2023 年 5 月 22 日 267 / 260 例	R/R の MCL 患者を対象に， VEN + IBR の有効性及び安全性を PBO + IBR と比較する第 III 相，国際共同，無作為化，二重盲検試験	VEN： 規定用量 400 mg（4 × 100 mg 錠），1 日 1 回，経口投与 IBR： 560 mg（4 × 140 mg カプセル又は 1 × 560 mg 錠），1 日 1 回，経口投与 PBO： 被験薬の VEN（400 mg［4 × 100 mg 錠］）と識別不能な PBO，1 日 1 回，経口投与	主要目的： R/R の MCL 患者を対象に，PBO + IBR と比較して VEN + IBR で PFS の延長が認められるかを評価する。 主な副次目的： CR 率，ORR，スクリーニング時の MRD が陽性で CR を達成した被験者の MRD 陰性化率，OS，DOR 及び TTNT について，PBO + IBR と比較して VEN + IBR で改善が認められるかを評価する。 健康関連 QOL に関する質問票（FACT Lym）を用いた QOL の改善について，PBO + IBR と比較して VEN + IBR で改善が認められるかを評価する。	VEN + IBR： 134 例 PBO + IBR： 133 例	VEN + IBR： 103 / 31 例 69 歳（42，84） PBO + IBR： 108 / 25 例 67 歳（44，88）	R/R の MCL 成人患者， 1 レジメン以上のリツキシマブ／抗 CD20 抗体を使用したレジメンを含む 1 5 レジメンの治療歴， ECOG PS が 2 以下	主要評価項目： 治験責任医師判定による PFS 主な副次評価項目： 治験責任医師判定による CR 率， 治験責任医師判定による ORR， ベースライン時の MRD が陽性で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， OS，TTNT， 健康関連 QOL に関する質問票（FACT Lym）下位尺度の悪化までの期間

5

表 2.7.3-1. 有効性評価に用いた臨床試験の概要（続き）

試験番号/ 資料番号/ 施設数/ 実施国/ 実施状況	登録開始日/ 登録状況/ データカットオフ日/ 登録/目標被験者数	デザイン 対照の種類	被験薬及び 対照薬の用量 投与経路及び 投与方法	試験の目的	登録被験者数	性別： 男性/女性 年齢の中央値（範囲）	診断 選択基準	主な評価項目
M20 075 5.3.5.2 1/ 8 施設[b]/ 国内/ 実施中	2020 年 9 月 23 日 登録完了/ 2022 年 2 月 9 日/ 13 / 12 例	R/R の MCL を有する日本人患者を対象に， 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	VEN： 規定用量 400 mg（4 × 100 mg 錠），1 日 1 回，経口投与 IBR： 560 mg（4 × 140 mg カプセル），1 日 1 回，経口投与	主要目的： R/R の MCL を有する日本人患者を対象に，VEN + IBR が CR の最良総合効果に及ぼす影響を評価する。 主な副次目的： R/R の MCL を有する日本人患者を対象に，VEN + IBR が CR 又は PR の最良総合効果，DOR，MRD，PFS 及び OS に及ぼす影響を評価する。	13 例	10/3 例 71 歳（59，81）	R/R の MCL 成人患者， 1 レジメン以上のリツキシマブ／抗 CD20 抗体を使用したレジメンを含む 1 5 レジメンの治療歴， ECOG PS が 2 以下	主要評価項目： IRC 判定による CR の最良総合効果 主な副次評価項目： 治験責任医師判定による CR の最良総合効果， IRC 又は治験責任医師判定による CR 又は PR の最良総合効果， IRC 又は治験責任医師判定による DOCR 及び DOR， IRC 又は治験責任医師判定による CR の最良総合効果を達成した被験者の MRD 陰性化， PFS，OS

a. 表中には，1143 試験の無作為化期のデータを示す。

b. 被験者を登録した施設数

2.7.3.1.2 試験デザイン

2.7.3.1.2.1 1143 試験

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を併用投与したとき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する第 III 相，国際共同，無作為化，二重盲検試験である。本試験は，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。試験デザインの詳細を以下に記載する。

Safety Run-in 期

1143 試験では，最初に Safety Run-in 期を実施し，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。

Safety Run-in 期の目標登録被験者数は最大約 27 例とした。

最初に，TLS の低リスク被験者 6～9 例及び TLS の高リスク被験者 12 例に対し，イブルチニブ 560 mg を 1 日 1 回，及びベネトクラクスは，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 回にまで漸増して投与した。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。TLS 事象及び DLT の発現に応じて，TLS の高リスク被験者を最大 6 例追加することとした。なお，TLS の高リスク被験者は，高腫瘍量（10 cm 超の病変が 1 つ以上ある，又は 5 cm 超の病変が 1 つ以上ありかつ血中リンパ球が 25000/mm^3 超である），及び／又はベースライン時の Cockroft-Gault 式による推算クレアチニンクリアランスが 60 mL/min 未満である被験者と定義した。高リスクの基準を満たさない被験者は，TLS の低リスク被験者とみなした。

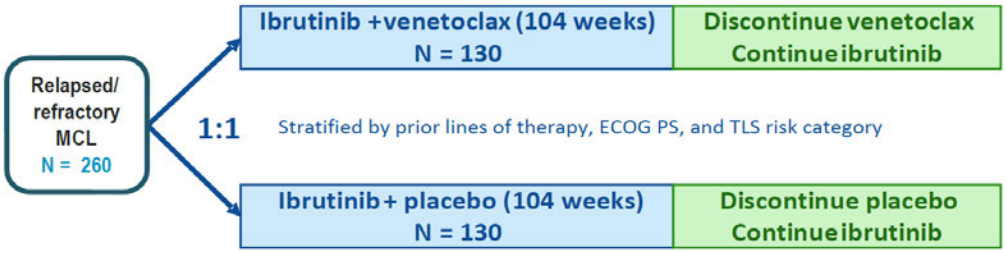
被験者は，非盲検下でベネトクラクスの規定用量 400 mg とイブルチニブ 560 mg を約 104 週間 1 日 1 回継続投与した後に，疾患進行（以下「PD」），許容できない毒性，又は同意撤回までイブルチニブ単剤療法を受けた。ベネトクラクスは，奏効の評価にかかわらず 104 週間（2 年間）投与後に中止した。

無作為化期

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プラセボとイブルチニブの併用投与と比較する無作為化，二重盲検デザインで実施した。

被験者の適格性を無作為化の 28 日前までに判定し，約 260 例の被験者を VEN + IBR 群又は PBO + IBR 群に 1 : 1 の比で無作為に割り付けた（図 2.7.3-1）。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。

図 2.7.3-1.　　無作為化期の試験デザイン－1143 試験



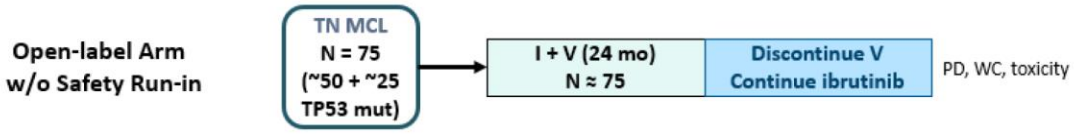
Cross reference：PCYC 1143 CA CSR 16.1　1 Protocol Amendment 4, Figure 8

投与量及び投与スケジュールは，Safety Run-in 期で確立したものを使用した。VEN + IBR 群に無作為に割り付けられた被験者は，イブルチニブ 560 mg を 1 日 1 回投与した。ベネトクラクスは，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 回にまで漸増して投与した。PBO + IBR 群に無作為に割り付けられた被験者は，イブルチニブ 560 mg 及びプラセボを 1 日 1 回投与した。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

非盲検の未治療 MCL 群の主要目的は，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」）率を評価することであった。非盲検の未治療 MCL 群には，約 75 例（65 歳以上の被験者を約 50 例，TP53 遺伝子変異を有する被験者を約 25 例）の被験者を登録し，ベネトクラクス 400 mg 及びイブルチニブ 560 mg を投与した（図 2.7.3-2）。投与量及び投与スケジュールは，Safety Run-in 期で確立したものを使用した。

図 2.7.3-2.　　非盲検の未治療 MCL 群の試験デザイン－1143 試験



I　イブルチニブ，mo　月，PD　疾患進行，TN　未治療，WC　同意撤回，w/o　without，V　ベネトクラクス
Cross reference：PCYC 1143 CA CSR 16.1　1 Protocol Amendment 4, Figure 9

被験者の適格性は治験薬初回投与 28 日前までに判定した。

被験者は，VEN + IBR を約 104 週間継続した後に，イブルチニブ単剤療法を PD，許容できない毒性，同意撤回又は治験の終了まで受けた。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。

2.7.3.1.2.2 M20-075 試験

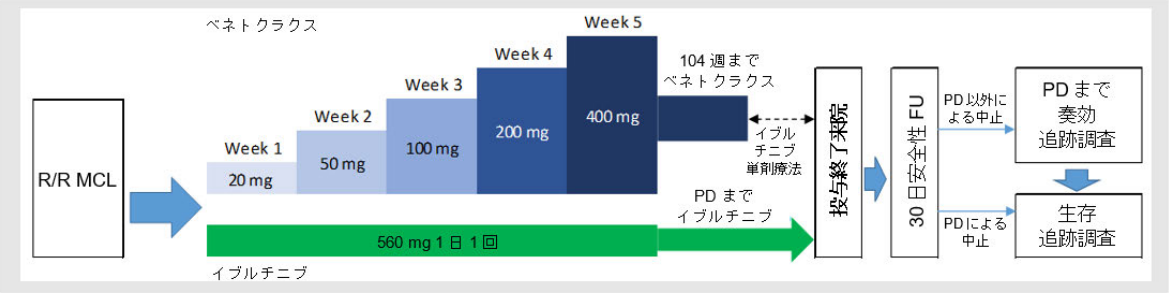
M20-075 試験は，R/R の MCL を有する日本人患者を対象に，VEN + IBR の有効性と安全性を評価する第 II 相，非盲検，単群試験である。

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。

約 12 例の被験者にイブルチニブ 560 mg を 1 日 1 回投与し，かつベネトクラクスを 20 mg 1 日 1 回から開始して，5 週間かけて規定用量の 400 mg 1 日 1 回にまで漸増して投与した（図 2.7.3-3）。漸増期の 1 週の 1 日目にベネトクラクス 20 mg を投与し，忍容性に応じて 7 日ごとに漸増した用量で投与を継続した。ベネトクラクスの漸増用量には 20 mg，50 mg，100 mg，200 mg 及び 400 mg が含まれた。漸増期の 1 週の 1 日目からイブルチニブ 560 mg 1 日 1 回投与を開始した。

漸増期の 1 週の 1 日目にベネトクラクス（開始用量 20 mg）とイブルチニブの併用投与を開始して最大 104 週間継続した後に，イブルチニブ単剤療法を PD，許容できない毒性，又は同意撤回まで行うことができた。ベネトクラクスは最大 104 週間投与後に中止した。国内では，R/R の MCL に対する VEN + IBR が承認された場合，本試験を終了し，被験者は市販薬に切り替えることができるとした。

図 2.7.3-3. 試験デザイン－M20-075 試験



FU 追跡調査，wks 週

Cross reference：M20 075 CSR 16.1 1 Protocol Amendment 3, Figure 1

2.7.3.1.3 有効性の評価項目及び統計解析

1143 試験及び M20-075 試験では，効果判定は，治験責任医師及び独立評価委員会（以下「IRC」）が，悪性リンパ腫の治療効果判定基準の改訂版（表 2.7.3.6-1）[1] を用いて実施した。

各試験の有効性評価項目の定義及び説明を表 2.7.3-2 に示す。

9

表 2.7.3-2. 有効性評価項目の定義及び説明（1143 試験及び M20-075 試験）

有効性評価項目	定義又は説明
PCYC 1143 CA 試験	
PFS （治験責任医師判定）	無作為割付け日から治験責任医師による治療効果判定基準の改訂版[1]を用いた判定に基づく PD まで，又は原因を問わない死亡までのいずれか早い時点までの期間
CR 率 （治験責任医師判定）	無作為割付け日から次治療の開始又は最初に記録された PD までのいずれか早い時点までの期間に，治験責任医師による治療効果判定基準の改訂版[1]を用いた判定に基づく CR の最良総合効果が得られた被験者の割合
TTNT	無作為割付け日から次治療の開始日までの期間
OS	無作為割付け日から原因を問わない死亡までの期間
ORR （治験責任医師判定）	無作為割付け日から次治療の開始又は最初に記録された PD までのいずれか早い時点までの期間に，治験責任医師による治療効果判定基準の改訂版[1]を用いた判定に基づく，CR 又は PR の最良総合効果が得られた被験者の割合
MRD 陰性化率	ベースライン時に MRD 陽性の MRD 評価可能例のうち，治験責任医師判定による CR の最良総合効果を達成し，MRD 陰性化（検出限界未満）を達成した被験者の割合。MRD 陰性化は，末梢血及び骨髄穿刺液を用いて，フローサイトメトリーにより評価した。
FACT Lym 下位尺度の悪化までの期間	無作為割付け日から，健康関連 QOL に関する質問票として実施した FACT Lym によるリンパ腫症状悪化（ベースラインから 5 点以上減少）の開始日又は原因を問わない死亡までのいずれか早い時点までの期間
DOCR （治験責任医師判定）	最初の CR が認められた時点から最初に記録された PD 又は死亡のいずれか早い時点までの期間
DOR （治験責任医師判定）	最初の奏効が認められた時点（CR 又は PR のいずれか早い時点）から最初に記録された PD 又は死亡のいずれか早い時点までの期間
M20 075 試験	
CR 率 （IRC 判定）	IRC による，治療効果判定基準の改訂版[1]を用いた判定に基づく，CR の最良総合効果が得られた被験者の割合
ORR （IRC 判定，治験責任医師判定）	IRC 又は治験責任医師による，治療効果判定基準の改訂版[1]を用いた判定に基づく，CR 又は PR の最良総合効果が得られた被験者の割合
CR 率 （治験責任医師判定）	治験責任医師による，治療効果判定基準の改訂版[1]を用いた判定に基づく，CR の最良総合効果が得られた被験者の割合
DOCR （IRC 判定又は治験責任医師判定）	IRC 又は治験責任医師による，治療効果判定基準の改訂版[1]を用いた判定に基づく，CR の最良総合効果が得られた被験者における，最初の CR が認められた時点から PD 又は死亡のいずれか早い時点までの期間
DOR （IRC 判定又は治験責任医師判定）	IRC 又は治験責任医師による，治療効果判定基準の改訂版[1]を用いた判定に基づく，CR 又は PR の最良総合効果が得られた被験者における，最初の奏効が認められた時点（CR 又は PR のいずれか早い時点）から PD 又は死亡のいずれか早い時点までの期間

有効性評価項目	定義又は説明
MRD 陰性化率	IRC 又は治験責任医師による，治療効果判定基準の改訂版[1]を用いた判定に基づく，CR の最良総合効果を達成し，MRD 陰性であった被験者の割合。MRD 陰性化（検出限界未満）は，末梢血及び／又は骨髄穿刺液を用いて，フローサイトメトリーにより評価した。
PFS	治験薬（ベネトクラクス又はイブルチニブ）の初回投与日から治験責任医師による，治療効果判定基準の改訂版[1]を用いた判定に基づく PD まで，又は原因を問わない死亡までのいずれか早い時点までの期間
OS	治験薬（ベネトクラクス又はイブルチニブ）の初回投与日から原因を問わない死亡までの期間

2.7.3.1.3.1 1143 試験

1143 試験の無作為化期の有効性の評価項目，解析対象集団，解析方法について以下に記載する。

有効性の評価項目：

主要評価項目

主要評価項目は，治験責任医師による，治療効果判定基準の改訂版[1]を用いた判定に基づく，PFS であった。

副次評価項目

副次評価項目は以下のとおりである。

- 治験責任医師による，治療効果判定基準の改訂版[1]を用いた判定に基づく CR 率
- 次治療開始までの期間（以下「TTNT」）
- 全生存期間（以下「OS」）
- 治験責任医師による，治療効果判定基準の改訂版[1]を用いた判定に基づく奏効率（以下「ORR」）
- ベースライン時の微小残存病変（以下「MRD」）が陽性で，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
- Functional Assessment of Cancer Therapy-Lymphoma（以下「FACT-Lym」）下位尺度の悪化までの期間

解析対象集団：

無作為化期の intent-to-treat（以下「ITT」）集団

ITT 集団には，本試験に無作為に割り付けられたすべての被験者が含まれた。

解析方法：

主要評価項目

治験責任医師判定による PFS：層別ログランク検定を用いて，2 群間の治療効果を検討した。層別 Cox 回帰モデル用いて，ハザード比（以下「HR」）及び両側 95%信頼区間を算出した。Tie の扱いには Efron 法を用いた。また，両投与群の Kaplan-Meier プロットも示した。二重対数変換した Greenwood の分散推定に基づき Brookmeyer-Crowley 法を用いて，各投与群の PFS の中央値の両側 95%信頼区間を算出した。Kaplan-Meier 法を用いた各時点の推定値も算出した。なお，主要解析では，PFS イベントが発生しなかった被験者については，PD がみられなかったベースライン後の最後の適切な疾患評価日を打切り日とした。

感度分析として，PFS の主要解析結果の頑健性を評価するため，主要解析と同じ打切り基準で IRC 判定による PFS の解析を実施し，非層別ログランク検定及び非層別 Cox 回帰モデルを用いて PFS の HR 及び両側 95%信頼区間を算出した。また，新型コロナウイルス感染症（以下「COVID-19」）の影響を評価するため，COVID-19 関連死の場合には，COVID-19 による死亡前の最後の適切な疾患評価日を打切り日として，PFS の感度分析を実施した（主要解析では，COVID-19 関連死は PFS イベントとした）。

副次評価項目

- 治験責任医師判定による CR 率：2 つの割付因子（前治療レジメン数［1–2 レジメン，3 レジメン以上］，TLS のリスク分類［低リスク，高リスク］）で層別した Cochran-Mantel-Haenszel 検定を用いて 2 群間の CR 率の比を算出し，検定した。また，各投与群の Kaplan-Meier 法を用いた完全奏効期間（以下「DOCR」）の中央値及び各時点の推定値を算出した。
- TTNT：PFS の主要解析と同じ方法で解析した。
- OS：PFS の主要解析と同じ方法で解析した。PFS の主要解析と同様に COVID-19 関連死は OS イベントとした。OS イベントが発生しなかった被験者は，最終生存確認日に打ち切りとした。また，COVID-19 の影響を評価するため，COVID-19 関連死の場合には，死亡日の 1 日前を打切り日として，OS の感度分析を実施した。
- 治験責任医師判定による ORR：CR 率と同じ方法で解析した。また，各投与群の Kaplan-Meier 法を用いた奏効期間（以下「DOR」）の中央値及び各時点の推定値を算出した。
- MRD 陰性化率：CR を達成した MRD 評価可能例の骨髄 MRD 陰性化率及び末梢血 MRD 陰性化率をそれぞれ算出し，Fisher の正確検定を用いて検定した。
- FACT-Lym 下位尺度の悪化までの期間：PFS の主要解析と同じ方法で解析した。

多重性の調整

主要評価項目及び主な副次評価項目を検定する際のファミリーワイズエラー率（FWER）は，閉手順を採用することによって片側 0.025 に制御した。主な副次評価項目の解析は，主要評価項目の解析結果が統計学的に有意（片側 0.025）であったときにのみ実施することとした。副次評

価項目の検定は片側有意水準 0.025 を用いて以下の順番で実施し，下位の評価項目の検定は，上位の項目で統計学的な有意差が認められない場合は実施しないこととした。

1. 治験責任医師判定による CR 率
2. TTNT
3. OS
4. 治験責任医師判定による ORR

PFS の部分集団解析

- 以下に示す因子をカテゴリ別に部分集団解析を行った。年齢（65 歳未満，65 歳以上），性別（男性，女性），人種（白人，非白人），地域（北米，欧州，アジア太平洋），前治療レジメン数（1–2 レジメン，3 レジメン以上），ECOG PS（0，1–2），TLS のリスク分類（低リスク，高リスク），簡易マントル細胞リンパ腫国際予後指標（以下「sMIPI」）（低リスク，中間リスク，高リスク），治験責任医師の評価による bulky 病変（5 cm 未満，5 cm 以上），治験責任医師の評価による脾腫（有無），治験責任医師の評価による節外病変（有無），MCL の芽球様亜型又は多形性亜型（有無），MCL の芽球様亜型（有無），TP53 遺伝子変異（遺伝子変異の有無，未実施／欠測）及び幹細胞移植歴（有無）

有効性の解析の詳細を統計解析計画書（以下「SAP」）に示す（PCYC-1143-CA CSR Appendix 16.1　9）。

2.7.3.1.3.2　M20-075 試験

M20-075 試験の有効性の評価項目，解析対象集団，解析方法について以下に記載する。

有効性の評価項目：

主要評価項目

主要評価項目は，IRC による，治療効果判定基準の改訂版 [1] を用いた判定に基づく，CR の最良総合効果であった。

副次評価項目

副次評価項目は以下のとおりである。

- IRC による，治療効果判定基準の改訂版 [1] を用いた判定に基づく，CR 又は部分奏効（以下「PR」）の最良総合効果
- 治験責任医師による，治療効果判定基準の改訂版 [1] を用いた判定に基づく，CR の最良総合効果
- 治験責任医師による，治療効果判定基準の改訂版 [1] を用いた判定に基づく，CR 又は PR の最良総合効果

- 治験責任医師による，治療効果判定基準の改訂版[1]を用いた判定に基づく，DOCR
- 治験責任医師による，治療効果判定基準の改訂版[1]を用いた判定に基づく，DOR
- IRC による，治療効果判定基準の改訂版を用いた判定に基づく，DOCR
- IRC による，治療効果判定基準の改訂版を用いた判定に基づく，DOR
- 治験責任医師による，治療効果判定基準の改訂版[1]を用いた判定に基づく，CR の最良総合効果を達成した被験者における MRD 陰性化（検出限界未満）
- IRC による，治療効果判定基準の改訂版[1]を用いた判定に基づく，CR の最良総合効果を達成した被験者における MRD 陰性化（検出限界未満）
- 治験責任医師判定による PFS
- OS

解析対象集団：

最大の解析対象集団（以下「FAS」）には，治験薬の投与を 1 回以上受けたすべての被験者を含めた。FAS を対象に，IRC 判定に基づく評価項目を除く有効性，安全性，薬物動態及びベースラインの解析を行った。治験実施計画書に適合した解析対象集団（以下「PP 集団」）には，IRC により，ベースライン時に評価可能病変を有さないと判定された FAS の被験者は含めなかった。IRC 判定に基づく評価項目に対して PP 集団を用いた。PP 集団は，治験責任医師が判定した評価項目と IRC が判定した評価項目の感度を比較するためにも用いた。

解析方法：

主要評価項目

有効性の主要評価項目は，PP 集団を対象とした IRC 判定による CR の最良総合効果を達成した被験者の割合とし，CR 率を用いて評価した。正確な二項検定を用いて全体の片側有意水準 0.025 で，CR 率の閾値 12.5%（R/R の MCL に対するイブルチニブ単剤療法を検討した国内の試験を参考に設定）と比較し，VEN + IBR の優越性を検証した。正確な二項分布に基づき CR 率の推定値及び 95%信頼区間を算出した。

感度分析では，PP 集団及び FAS を対象に，治験責任医師判定による CR の最良総合効果を主要解析と同じ方法で解析した。

副次評価項目

- 治験責任医師判定による CR の最良総合効果は，CR 率を用いて主要評価項目と同じ方法で解析した。
- 治験責任医師判定による CR 又は PR の最良総合効果は，ORR を用いて評価した。正確な二項分布に基づき ORR の推定値及び 95%信頼区間を算出した。IRC 判定による ORR の解析も実施した。
- 治験責任医師判定による最良総合効果が CR であった被験者及び CR 又は PR であった被験者についてそれぞれ DOCR 及び DOR を解析した。DOCR 及び DOR 分布は

Kaplan-Meier 法を用いて推定した。推定可能な場合，DOCR 及び DOR の中央値及び対応する 95%信頼区間を示した。同様に，IRC が判定したデータを用いて DOCR 及び DOR の解析を行った。

- 治験責任医師判定による CR の最良総合効果を達成した被験者での MRD 陰性化率を推定し，またその割合に対応する 95%信頼区間を正確な二項分布に基づいて推定した。同様に，IRC 判定による CR の最良総合効果を達成した被験者での MRD 陰性化率を推定した。
- 治験責任医師判定による PFS イベント及び OS の分布は Kaplan-Meier 法を用いて推定した。推定可能な場合，PFS 及び OS の中央値及び対応する 95%信頼区間を示した。

有効性の解析の詳細を SAP に示す（M20-075 CSR Appendix 16.1　9）。

2.7.3.2　個々の試験結果の要約

2.7.3.2.1　1143 試験

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を併用投与したとき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する第 III 相，国際共同，無作為化，二重盲検試験である。

本試験の主要目的は，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 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することであった。

267 例が本試験に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 例では，血小板数が低値であったため治験薬の投与を受けなかった。データカットオフ時点で，治療期間の中央値は VEN + IBR 群が 22.2 ヵ月（範囲：0.5，60.4），PBO + IBR 群が 17.7 ヵ月（範囲：0.1，58.9）であり，全体の試験参加期間の中央値は VEN + IBR 群が 51.02 ヵ月（範囲：0.5，61.6），PBO + IBR 群が 51.52 ヵ月（範囲：0.1，61.0）であった。

ITT 集団の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（211 例［79.0%］），白人（231 例［86.5%］）であった。無作為化期の被験者の人口統計学的特性は，投与群間でおおむね同様であった。

主要評価項目の治験責任医師判定による PFS の中央値は，VEN + IBR 群が 31.9 ヵ月（95%信頼区間：22.8，47.0），PBO + IBR 群が 22.1 ヵ月（95%信頼区間：16.5，29.5）であり，VEN + IBR 群で統計学的に有意な延長が認められた（HR = 0.645［95%信頼区間：0.474，0.878］，$P = 0.0052$［層別ログランク検定］）。

治験責任医師判定による CR 率は，VEN + IBR 群が 53.7%（95%信頼区間：44.9，62.4），PBO + IBR 群が 32.3%（95%信頼区間：24.5，41.0）であり，VEN + IBR 群で統計学的に有意に高かった（$P = 0.0004$［Cochran-Mantel-Haenszel 検定］）。また，治験責任医師判定による

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 群が 44.9 ヵ月（95%信頼区間：31.9，NE），PBO + IBR 群が 38.6 ヵ月（95%信頼区間：25.2，53.4）であり，投与群間に有意差は認められなかったものの（HR = 0.854［95%信頼区間：0.615，1.186］，*P* = 0.3465［層別ログランク検定］），VEN + IBR 群で数値上の延長が認められた。

治験責任医師判定による ORR は，VEN + IBR 群が 82.1%（95%信頼区間：74.5，88.2），PBO + IBR 群が 74.4%（95%信頼区間：66.2，81.6）であり，投与群間に有意差は認められなかったものの（descriptive *P* = 0.1279［Cochran-Mantel-Haenszel 検定］），VEN + IBR 群で数値的に高かった。また，治験責任医師判定による DOR の中央値は，VEN + IBR 群が 42.1 ヵ月（95%信頼区間：28.7，NE），PBO + IBR 群が 27.6 ヵ月（95%信頼区間：19.4，39.5）であり，VEN + IBR 群で数値上延長していた。

ベースライン時の MRD が陽性で，治験責任医師判定による CR を達成した被験者の MRD 陰性化率は，末梢血では VEN + IBR 群が 77.4%（24/31 例）（95%信頼区間：58.9，90.4），PBO + IBR 群が 12.5%（1/8 例）（95%信頼区間：0.3，52.7）（*P* = 0.0014［Fisher の正確検定］），骨髄では VEN + IBR 群が 61.5%（16/26 例）（95%信頼区間：40.6，79.8），PBO + IBR 群が 28.6%（2/7 例）（95%信頼区間：3.7，71.0）（*P* = 0.2028［Fisher の正確検定］）であり，VEN + IBR 群で改善が認められた。ただし，MRD 評価可能例数は非常に少なかった。

FACT-Lym 下位尺度の悪化までの期間の中央値は，VEN + IBR 群が 9.3 ヵ月（95%信頼区間：6.5，12.7），PBO + IBR 群が 12.5 ヵ月（95%信頼区間：8.3，17.9）であり，VEN + IBR 群で数値上短かったが，意味のある差異は認められなかった（HR = 1.169［95%信頼区間：0.879，1.554］，*P* = 0.2861［層別ログランク検定］）。

2.7.3.2.2 M20-075 試験

M20-075 試験は，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を併用投与したときの有効性と安全性を評価する第 II 相，非盲検，単群試験である。

主要目的は，日本人の R/R の MCL 患者を対象に，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り，主要目的の仮説は，VEN + IBR 群の CR 率が閾値 12.5%（R/R の MCL に対するイブルチニブ単剤療法を検討した国内の試験を参考に設定）に対して優越性が示されるということであった[2]。

13 例が本試験に登録され，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，全体の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。

被験者はいずれも日本人であった。FAS では，大多数の被験者は男性（10 例［76.9%］）であり，年齢の中央値は 71.0 歳（範囲：59，81）であった。

IRC 判定による奏効率の要約を表 2.7.3-3，治験責任医師判定による奏効率の要約を表 2.7.3.6-10 に示す。

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，$P < 0.001$）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，VEN + IBR が統計学的に有意に優れていることが示された。治験責任医師判定による CR 率は，PP 集団では 83.3%（10/12 例，95%信頼区間：51.6，97.9），FAS では 76.9%（10/13 例，95%信頼区間：46.2，95.0）であった。

IRC 判定による ORR は 83.3%（10/12 例，95%信頼区間：51.6，97.9）であった。治験責任医師判定による ORR は，PP 集団では 83.3%（10/12 例，95%信頼区間：51.6，97.9），FAS では 76.9%（10/13 例，95%信頼区間：46.2，95.0）であった。

IRC 判定による DOCR の中央値は未到達であった（M20-075 CSR Table 14.2　2.1）。CR 例は，データカットオフ時点まで CR を維持していた。治験責任医師判定による DOCR の結果は，IRC 判定による DOCR の結果と同一であった（M20-075 CSR Table 14.2　2.2）。

IRC 判定による DOR の中央値は未到達であった（M20-075 CSR Table 14.2　2.1）。奏効例（≥ PR）は，データカットオフ時点まで奏効を維持していた。治験責任医師判定による DOR の結果は，IRC 判定による DOR の結果と同一であった（M20-075 CSR Table 14.2　2.2）。

治験責任医師判定による PFS 及び 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。

IRC 判定による CR を達成した MRD 評価可能例の 6 例全例（100%）が，末梢血 MRD 陰性化及び/又は骨髄 MRD 陰性化（検出限界未満）を達成した（M20-075 CSR Table 14.2　4.1 及び Appendix 16.2　6.11）。また，治験責任医師判定による CR を達成した MRD 評価可能例の結果は，IRC 判定による CR を達成した MRD 評価可能例の結果と同一であった。

表 2.7.3-3. IRC 判定による奏効率の要約－M20-075 試験（PP 集団）

	Venetoclax + Ibrutinib (N 12)
Subject best response n (%)	
Complete remission (CR)	10 (83.3)
Partial remission (PR)	0
Stable disease (SD)	1 (8.3)
Disease progression (PD)	1 (8.3)
Not evaluable (NE)	0
Complete response rate (CRR) (CR) n (%) [95% CI] p value	10 (83.3) [51.6, 97.9] <0.001***
Overall response rate (ORR) (CR+PR) n (%) [95% CI]	10 (83.3) [51.6, 97.9]
Disease control rate (DCR) (CR+PR+SD) n (%) [95% CI]	11 (91.7) [61.5, 99.8]

Note: 95% Confidence interval and p value are from the exact binomial distribution.

Cross reference: M20 075 CSR Table 14.2 1.1

2.7.3.3 全試験を通しての結果の比較と解析

2.7.3.3.1 試験対象集団

2.7.3.3.1.1 被験者の内訳

2.7.3.3.1.1.1 1143 試験

1143 試験の被験者の内訳を表 2.7.3.6-2 に示す。

本試験には 267 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）。データカットオフ時点で登録は完了していた。データカットオフまでの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）。

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 群では，ベネトクラクス投与中止が 74 例（55.2%），イブルチニブ投与中止が 94 例（70.1%），PBO + IBR 群では，プラセボ投与中止が 86 例（64.7%），イブルチニブ投与中止が 106 例（79.7%）であり，VEN + IBR 群の方が治験薬の投与を中止した被験者が少なかった。治験薬投与中止の主な理由は，PD（VEN + IBR 群イブルチニブ 37 例［27.6%］及びベネトクラクス 31 例［23.1%］，PBO + IBR 群イブルチニブ 61 例［45.9%］及びプラセボ 46 例［34.6%］）であった（PCYC-1143-CA CSR Table 14.1.1.4）。

PBO + IBR 群と比較して，VEN + IBR 群で試験を継続している被験者が多かった（表 2.7.3.6-2）。

2.7.3.3.1.1.2 M20-075 試験

M20-075 試験の被験者の内訳を表 2.7.3.6-3，試験中止の理由を表 2.7.3.6-4 に示す。

M20-075 試験では，国内 12 施設で試験を開始し，そのうち 8 施設でスクリーニング後に合計 13 例の被験者を登録した。データカットオフ時点で登録は完了していた。全体の試験参加期間の中央値は 9.6 ヵ月（範囲：2.3，15.2）であった（M20-075 CSR Table 14.1　8）。

試験を継続している被験者は 11 例，試験を中止した被験者は 2 例であった。試験継続中の被験者のうち 1 例は有害事象（肺扁平上皮癌）により治験薬の投与を中止し，残りの 10 例は VEN + IBR を継続中であった。試験を中止した 2 例は，PD により治験薬投与を中止後に，同じく PD による死亡のため試験を中止した（M20-075 CSR Table 14.1　2.3）。

2.7.3.3.1.2 人口統計学的特性及びその他のベースライン特性

2.7.3.3.1.2.1 1143 試験

1143 試験の人口統計学的特性を表 2.7.3.6-5 に，その他のベースライン特性を表 2.7.3.6-6 に，ベースラインの疾患特性を表 2.7.3.6-7 に示す。

19

ITT 集団では，被験者の年齢の中央値は VEN + IBR 群及び PBO + IBR 群でそれぞれ 69.0 歳（範囲：42，84）及び 67.0 歳（範囲：44，88），65 歳以上の被験者の割合はそれぞれ 69.4%及び 64.7%であった。大多数の被験者は男性（それぞれ 103/134 例［76.9%］及び 108/133［81.2%］），白人（それぞれ 116/134 例［86.6%］及び 115/133［86.5%］）であった。大多数の被験者は欧州（それぞれ 99/134 例［73.9%］及び 96/133 例［72.2%］）で組み入れられた（PCYC-1143-CA CSR Table 14.1.1.2）。

被験者のベースライン特性は，以下の軽度の差異を除き投与群間でおおむね同様であった。VEN + IBR 群では PBO + IBR 群よりも多くの被験者が，高リスクの sMIPI スコア（VEN + IBR 群 38.1%及び PBO + IBR 群 30.8%，以下同順），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（29.9%及び 27.8%）を有していた。被験者の人口統計学的特性，その他のベースライン特性及びベースラインの疾患特性の詳細は PCYC-1143-CA CSR 10.1 項及び 10.4 項に示す。

2.7.3.3.1.2.2 M20-075 試験

M20-075 試験の人口統計学的特性及びその他のベースライン特性を表 2.7.3.6-8 に示す。

M20-075 試験では，日本人の R/R の MCL 患者を組み入れた。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。被験者の大部分は男性（10 例［76.9%］）であった。

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，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。

2.7.3.3.2 全有効性試験の結果の比較検討

2.7.3.3.2.1 無増悪生存期間

2.7.3.3.2.1.1 1143 試験

1143 試験における主な有効性評価項目の結果の要約を表 2.7.3-4 に，PFS の Kaplan-Meier 曲線を図 2.7.3-4 に示す。

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）であり，PBO + IBR 群と比較して VEN + IBR 群で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］）。VEN + IBR 群の PBO + IBR 群に対する HR は 0.645（95%信頼区間：0.474，0.878）であった。

IRC 判定による PFS の感度分析：

IRC 判定による PFS の中央値は，VEN + IBR 群では 31.8 ヵ月（95%信頼区間：20.9，47.0），PBO + IBR 群では 20.9 ヵ月（95%信頼区間：16.3，25.2）であり，主要解析である治験責任医師判定による PFS の結果と一致していた（PCYC-1143-CA CSR Table 14.2.1.5）。

COVID-19 の感度分析：

COVID-19 関連死が PFS に及ぼす影響を評価した感度分析で，治験責任医師判定による PFS の中央値は，VEN + IBR 群では 36.4 ヵ月（95%信頼区間：27.3，NE），PBO + IBR 群では 22.1 ヵ月（95%信頼区間：17.8，31.1）であり（$P = 0.0042$［層別ログランク検定］），VEN + IBR 群の PBO + IBR 群に対する HR は 0.628（95%信頼区間：0.456，0.865）であった。感度分析の結果は主要解析の結果と一致しており，COVID-19 関連死による PFS への影響は認められなかった（PCYC-1143-CA CSR Table 14.2.1.10）。

表 2.7.3-4.　　主な有効性評価項目の結果の要約－1143 試験（ITT 集団）

Parameter [a]	Ibr + Ven (N = 134)	Ibr + Pbo (N = 133)	Treatment Comparison Ibr + Ven vs. Ibr + Pbo
Progression-Free Survival (primary objective)			
Events　n (%)	73 (54.5)	94 (70.7)	
PD　n	46	74	
Death　n	27	20	
Time to event (months)			
Median (95% CI) (Kaplan Meier method)	31.9 (22.8, 47.0)	22.1 (16.5, 29.5)	
Range	0.03, 60.9	0.03, 60.9	
P value (Log rank test, stratified)			0.0052
Hazard ratio (stratified), (95% CI)			0.645 (0.474, 0.878)
Complete Response Rate (secondary objective)			
Responders	72	43	
% (95% CI) (Clopper Pearson method)	53.7 (44.9, 62.4)	32.3 (24.5, 41.0)	
Rate ratio (95% CI)			1.658 (1.240, 2.218)
P value (Cochran Mantel Haenszel [CMH] test, stratified)			0.0004

Parameter [a]	Ibr + Ven (N = 134)	Ibr + Pbo (N = 133)	Treatment Comparison Ibr + Ven vs. Ibr + Pbo
Time to Next Treatment (secondary objective)			
Subjects with event n (%)	42 (31.3)	60 (45.1)	
Time to event (months)			
Median (95% CI) (Kaplan Meier method)	NE (48.0, NE)	35.4 (24.7, 49.5)	
Range	0.03, 60.9	0.03, 60.9	
P value (Log rank test, stratified)			0.0096
Hazard ratio (stratified), (95% CI)			0.596 (0.401, 0.885)
Overall Survival (secondary objective)			
Deaths n (%)	69 (51.5)	75 (56.4)	
Censored n (%)	65 (48.5)	58 (43.6)	
Time to event (months)			
Median (95% CI) (Kaplan Meier method)	44.9 (31.9, NE)	38.6 (25.2, 53.4)	
Range	0.5, 61.6	0.1, 61.0	
P value (Log rank, stratified)			0.3465
Hazard ratio (stratified) (95% CI)			0.854 (0.615, 1.186)
Overall Response Rate (secondary objective)			
Responders	110	99	
% (95% CI) (Clopper Pearson method)	82.1 (74.5, 88.2)	74.4 (66.2, 81.6)	
Rate Ratio (95% CI)			1.101 (0.973, 1.247)
P value (CMH test, stratified)			0.1279[b]
Duration of Response[c] (secondary objective)			
Subjects with event n (%)	53 (48.2)	64 (64.6)	
Time to event (months)			
Median (95% CI) (Kaplan Meier method)	42.1 (28.7, NE)	27.6 (19.4, 39.5)	
Range	0.03, 58.2	0.03, 58.2	
MRD-Negativity Rate in Bone Marrow Aspirates of Subjects Who Achieved CR[c,d] (secondary objective)			
MRD Evaluable	26	7	
MRD remission (n)	16	2	
% (95% CI) (Clopper Pearson method)	61.5 (40.6, 79.8)	28.6 (3.7, 71.0)	
P value (Fisher's Exact test)			0.2028[b]

Parameter [a]	Ibr + Ven (N = 134)	Ibr + Pbo (N = 133)	Treatment Comparison Ibr + Ven vs. Ibr + Pbo
MRD-Negativity Rate in Peripheral Blood of Subjects Who Achieved CR[c,d] (secondary objective)			
MRD Evaluable	31	8	
MRD remission (n)	24	1	
% (95% CI) (Clopper Pearson method)	77.4 (58.9, 90.4)	12.5 (0.3, 52.7)	
P value (Fisher's Exact test)			0.0014[b]
Time to Worsening in FACT-Lym Subscale[c] (secondary objective)			
Worsening n (%)	99 (73.9)	95 (71.4)	
Median (months) (95% CI) (Kaplan Meier method)	9.3 (6.5, 12.7)	12.5 (8.3, 17.9)	
Range	0.03, 58.2	0.03, 58.0	
P value (Log rank, stratified)			0.2861[b]
Hazard Ratio (stratified) (95% CI)			1.169 (0.879, 1.554)

a. CR rate, TTNT, OS and ORR were also compared using a stratified test (according to the global hierarchical testing approach).

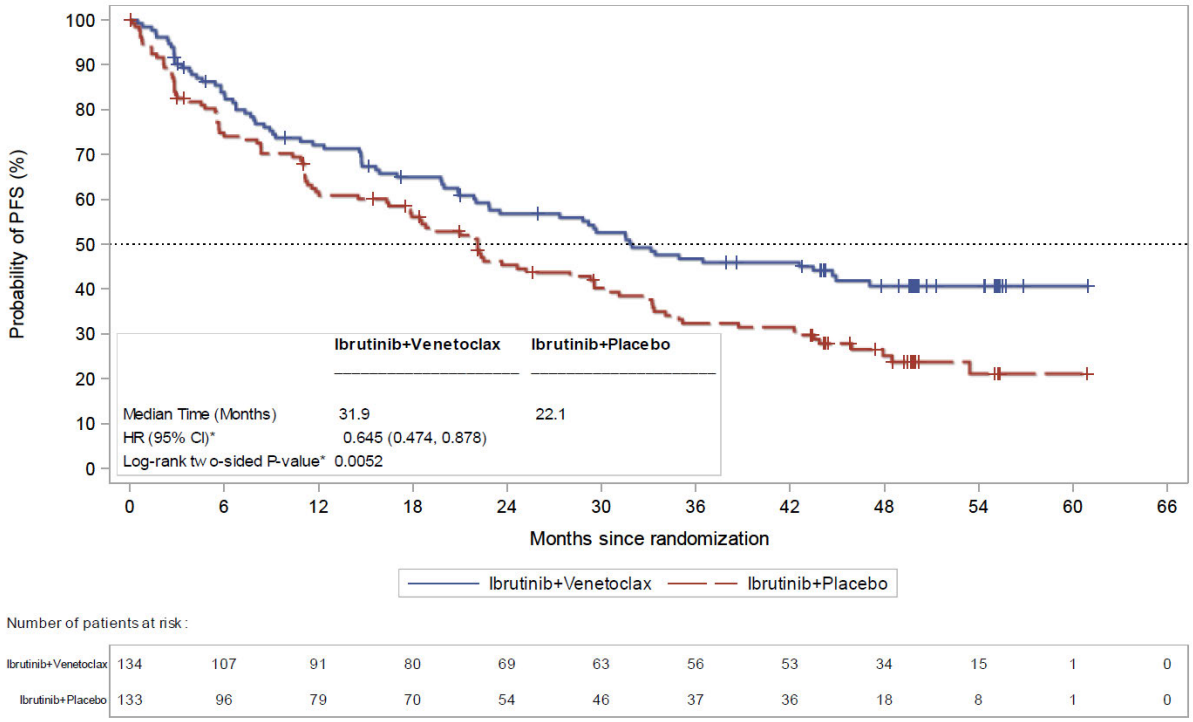
b. p values presented for overall response rate, MRD negativity rate, and time to worsening in FACT Lym subscale are descriptive.

c. Not included per global hierarchical testing order.

d. CR status is assessed by investigator.

Cross reference: PCYC 1143 CA CSR Table 14.2.1.1, Table 14.2.2.1, Table 14.2.5, Table 14.2.3.1, Table 14.2.2.2.1, Table 14.2.4.1, Table 14.2.6.

図 2.7.3-4. 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

2.7.3.3.2.1.2 M20-075 試験

治験責任医師判定による PFS の要約を表 2.7.3.6-9 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（M20-075 CSR Figure 14.2　7）。

2.7.3.3.2.2 完全奏効率

2.7.3.3.2.2.1 1143 試験

治験責任医師判定による CR 率の要約を表 2.7.3-4 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（$P = 0.0004$［Cochran-Mantel-Haenszel 検定］）。また，治験責任医師判定による DOCR の中央値は，VEN + IBR 群が未到達（95%信頼区間：42.1，NE），PBO + IBR 群が 40.8 ヵ月（95%信頼区間：26.7，NE）であった（PCYC-1143-CA CSR Table 14.2.2.2.2）。

2.7.3.3.2.2.2 M20-075 試験

IRC 判定による CR 率の要約を表 2.7.3-3，治験責任医師判定による CR 率の要約を表 2.7.3.6-10 に示す。

PP 集団での IRC 判定による CR 率は，83.3%（10/12 例，95%信頼区間：51.6，97.9）であった。治験責任医師判定による PP 集団での CR 率は，IRC 判定による結果と同一であり，FAS での治験責任医師判定による CR 率は，76.9%（10/13 例，95%信頼区間：46.2，95.0）であった。

また，DOCR の中央値は IRC 判定と治験責任医師判定のいずれでも未到達であった（M20-075 CSR Figure 14.2　6.1，Figure 14.2　6.2）。

2.7.3.3.2.3 次回治療までの期間

2.7.3.3.2.3.1 1143 試験

1143 試験における TTNT の要約を表 2.7.3-4 に示す。

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］）。

2.7.3.3.2.4 全生存期間

2.7.3.3.2.4.1 1143 試験

1143 試験における OS の要約を表 2.7.3-4 に示す。

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］）。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）であった。

COVID-19 の感度分析：

OS に及ぼす COVID-19 の影響を評価するために，COVID-19 の感度分析を実施した。感度分析での OS の PBO + IBR 群に対する VEN + IBR 群の HR は 0.837（95%信頼区間：0.587，1.193）であった（*P* = 0.3257［層別ログランク検定］）。OS の中央値は，VEN + IBR 群で 58.2 ヵ月（95%信頼区間：40.3，NE），PBO + IBR 群で 49.4 ヵ月（95%信頼区間：33.7，NE）であった。感度分析での結果は主要解析の結果と一致しており，COVID-19 の OS への影響は認められなかった（PCYC-1143-CA CSR Table 14.2.3.3）。

2.7.3.3.2.4.2 M20-075 試験

M20-075 試験における OS の要約を表 2.7.3.6-11 に示す。

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（M20-075 CSR Figure 14.2　8）。

2.7.3.3.2.5 奏効率

2.7.3.3.2.5.1 1143 試験

治験責任医師判定による ORR の要約を表 2.7.3-4 に示す。

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］）。

2.7.3.3.2.5.2 M20-075 試験

IRC 判定による ORR の要約を表 2.7.3-3，治験責任医師判定による ORR の要約を表 2.7.3.6-10 に示す。

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。FAS での治験責任医師判定による ORR は，76.9%（10/13 例，95%信頼区間：46.2，95.0）であった。

2.7.3.3.2.6 奏効期間

2.7.3.3.2.6.1 1143 試験

治験責任医師判定による DOR の要約を表 2.7.3-4 に示す。

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。

2.7.3.3.2.6.2 M20-075 試験

治験責任医師判定による DOR の要約を表 2.7.3.6-12 に示す。

治験責任医師判定による DOR の中央値は未到達であった。奏効例（≥ PR）は，データカットオフ時点で奏効を持続していた。Kaplan-Meier 法を用いた 9 ヵ月時点の DOR の推定値は 100%であった（M20-075 CSR Figure 14.2　6.2，Figure 14.2　6.4）。IRC 判定による DOR の結果は，治験責任医師判定による DOR の結果と同一であった。

2.7.3.3.2.7 微小残存病変陰性化率

2.7.3.3.2.7.1 1143 試験

治験責任医師判定による CR を達成した被験者の MRD 陰性化率の要約を表 2.7.3-4 に示す。

ベースラインで MRD が陽性で評価対象となった症例は，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］）。

2.7.3.3.2.7.2 M20-075 試験

治験責任医師判定による CR を達成した被験者の MRD 陰性化率の要約を表 2.7.3.6-13 に示す。

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（M20-075 CSR Appendix 16.2　6.11）。

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。

2.7.3.3.2.8 FACT-Lym 下位尺度の悪化までの期間

2.7.3.3.2.8.1 1143 試験

FACT-Lym 下位尺度の悪化までの期間の中央値は，VEN + IBR 群が 9.3 ヵ月（95%信頼区間：6.5，12.7），PBO + IBR 群が 12.5 ヵ月（95%信頼区間：8.3，17.9）であり，VEN + IBR 群では PBO + IBR 群と比較して FACT-Lym 下位尺度の悪化までの期間が短縮した（PCYC-1143-CA CSR Table 14.2.6）。

2.7.3.3.3 部分集団における結果の比較

2.7.3.3.3.1 部分集団解析

本項では，1143 試験で実施した治験責任医師判定による PFS の部分集団解析の結果を示す。M20-075 試験は被験者数が少なかったため，部分集団解析を実施しなかった。

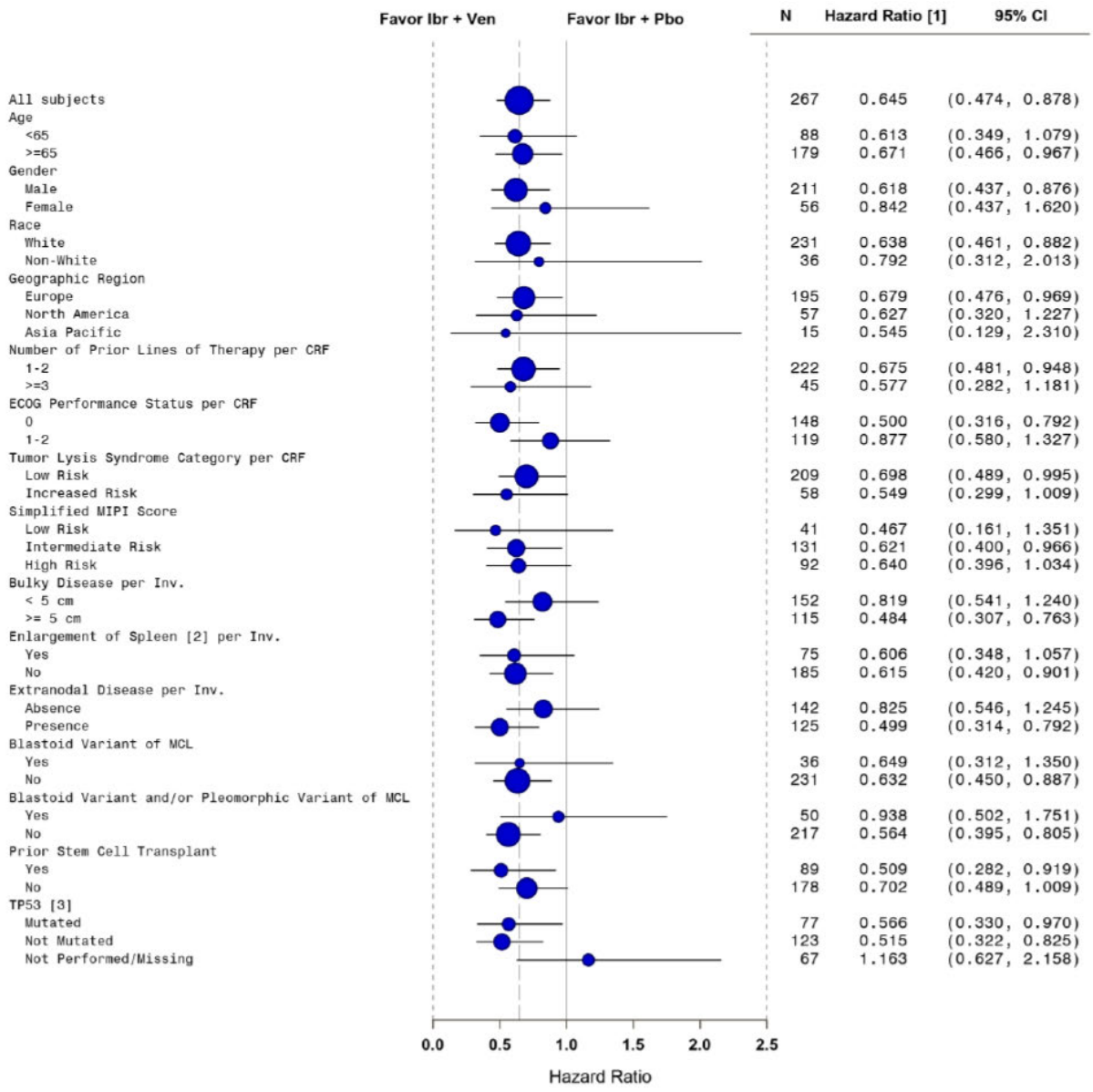
2.7.3.3.3.1.1 1143 試験

1143 試験では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。

TP53 遺伝子変異が不明又は未測定の集団を除くすべての部分集団で有効性のベネフィットを示す一貫した結果が得られた（PCYC-1143-CA CSR 11.1.1.1.1 項）。

治験責任医師判定による PFS の要約を部分集団別に図 2.7.3-5 に示す。全体として，VEN + IBR は，PBO + IBR と比較して，R/R の MCL 被験者のすべての部分集団に対して有効な治療であった。

図 2.7.3-5. 治験責任医師判定による PFS の部分集団別フォレストプロットー1143 試験（ITT 集団）



Cross reference: PCYC 1143 CA CSR Figure 14.2.1.12.1

2.7.3.4 推奨用法・用量に関する臨床情報の解析

第 III 相試験の用量及び推奨用法・用量の設定根拠は 1.8.3 項に示した。

29

2.7.3.5 効果の持続，耐薬性

1143 試験のデータカットオフ時点での治療期間の中央値は，VEN + IBR 群で 22.2 ヵ月，PBO + IBR 群で 17.7 ヵ月であり（PCYC-1143-CA CSR Table 14.1.1.6），VEN + IBR 群の 40 例及び PBO + IBR 群の 26 例は治験薬投与を継続中であった（表 2.7.3.6-2）。

VEN + IBR 群は，PBO + IBR 群と比較して，臨床的に意味があり統計学的に有意な PFS の延長を示した（2.7.3.3.2.1 項）。また，IRC 判定による感度分析及び COVID-19 の感度分析を通じて，PFS の結果は頑健であった（2.7.3.3.2.1 項）。VEN + IBR の治療効果は，TP53 遺伝子変異及び MCL 亜型（芽球様亜型又は多形性亜型）を含む様々な部分集団を通じて示された（2.7.3.3.3 項）。VEN + IBR の治療効果は，PBO + IBR と比較して統計学的に有意に高い CR 率と TTNT の延長でも示され，VEN + IBR の効果の持続は，IBR 単剤療法と比較して数値的に長い DOR，DOCR 及び OS によって示された（2.7.3.3.2 項）。

M20-075 試験では，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。

参考文献

1. Cheson BD, Fisher RI, Barrington SF, et al. Recommendations for initial evaluation, staging, and response assessment of Hodgkin and non-Hodgkin lymphoma: the Lugano classification. J Clin Oncol. 2014;32(27):3059-68.
2. Maruyama D, Nagai H, Fukuhara N, et al. Efficacy and safety of ibrutinib in Japanese patients with relapsed or refractory mantle cell lymphoma. Cancer Sci. 2016;107(12):1785-90.

2.7.3.6 付録

表 2.7.3.6-1

Revised Criteria for Response Assessment for Malignant Lymphoma

Site	PET-CT-based Response **Complete Metabolic Response (CMR)**	CT-based Response **Complete Radiologic Response (*ALL* of the following)**
Lymph nodes and extralymphatic sites	Score 1, 2, or 3* with or without a residual mass on 5PS**. It is recognized that in Waldeyer's ring or extranodal sites with high physiological uptake or with activation within spleen or marrow, eg, with chemotherapy or myeloid colony stimulating factors, uptake may be greater than normal mediastinum and/or liver. In this circumstance, CMR may be inferred if uptake at sites of initial involvement is no greater than surrounding normal tissue even if the tissue has high physiological uptake	Target nodes/nodal masses must regress to $\leq$1.5 cm in LDi No extralymphatic sites of disease
Non-measured lesion	Not applicable	Absent
Organ enlargement	Not applicable	Regress to normal
New lesions	None	None
Bone marrow	No evidence of FDG-avid disease in marrow	Normal by morphology; if indeterminate, IHC negative
	Partial Metabolic Response (PMR)	**Partial Remission (PR) (ALL of the following)**
Lymph nodes and extralymphatic sites	Score 4,5** with reduced uptake compared with baseline and residual mass(es) of any size. *At interim* these findings suggest responding disease *At end of treatment* these findings indicate residual disease	$\geq$ 50% decrease in SPD of up to 6 target measurable nodes and extranodal sites (When a lesion is too small to measure on CT, assign 5mm x 5mm as the default value. When no longer visible, 0x0 mm For a node > 5mm x 5mm, but smaller than normal, use actual measurement for calculation.)
Non-measured lesion	Not applicable	Absent/normal, regressed, but no increase
Organ enlargement	Not applicable	Spleen must have regressed by > 50% in length beyond normal
New lesions	None	None
Bone marrow	Residual uptake higher than uptake in normal marrow but reduced compared with baseline (diffuse uptake compatible with reactive changes from chemotherapy allowed). If there are persistent focal changes in the marrow in the context of a nodal response, consideration should be given to further evaluation with MRI or biopsy, or an interval scan	Not applicable

	No Metabolic Response (NMR)	**Stable disease**
Target nodes/nodal masses, extranodal lesions	Score 4 or 5 with no significant change in FDG uptake from baseline, at interim or end of treatment.	< 50% decrease from baseline in SPD of up to 6 dominant, measurable nodes and extranodal sites; no criteria for PD are met
Non-measured lesions	Not applicable	No increase consistent with progression
Organ enlargement	Not applicable	No increase consistent with progression
New lesions	None	None
Bone marrow	No change from baseline	Not applicable
	Progressive Metabolic Disease (PMD)	**Progressive disease requires at least ONE of the following**
Individual target nodes/nodal masses, Extranodal lesions	Score 4, 5 with an increase in intensity of uptake from baseline and/or New FDG-avid foci consistent with lymphoma at *interim* or *end of treatment* assessment	PPD Progression: An individual node must be abnormal with: LDi > 1.5 cm AND Increase by ≥ 50% from PPD nadir AND an increase in LDi or SDi from nadir 0.5 cm for lesions ≤ 2 cm 1.0 cm for lesions > 2 cm In the setting of splenomegaly, the splenic length must increase by > 50% of the extent of its prior increase beyond baseline (eg, a 15 cm spleen must increase to > 16 cm). If no prior splenomegaly, must increase by at least 2 cm from baseline New or recurrent splenomegaly
Non-measured lesions	None	New or clear progression of pre-existing non-measured lesions
New lesions	New FDG-avid foci consistent with lymphoma rather than another etiology, eg, infection, inflammation. If uncertain regarding etiology of new lesions, biopsy or interval scan may be considered.	Regrowth of previously resolved lesions A new node > 1.5 cm in any axis A new extranodal site > 1.0 cm in any axis if less than 1.0 cm in any axis, its presence must be unequivocal and must be attributable to lymphoma. Assessable disease of any size unequivocally attributable to lymphoma
Bone marrow	New or recurrent FDG avid foci	New or recurrent involvement

* Score 3 in many patients indicates a good prognosis with standard treatment, especially if at the time of an interim scan. However in trials involving PET where de-escalation is investigated, it may be preferable to consider score 3 as inadequate response (to avoid under-treatment).

SPD – sum of the product of the perpendicular diameters for multiple lesions

LDi – Longest transverse diameter of a lesion

SDi – Shortest axis perpendicular to the LDi

PPD – Cross product of the LDi and perpendicular diameter

Measured dominant lesions – Up to 6 of the largest dominant nodes, nodal masses and extranodal lesions selected to be clearly measurable in 2 diameters. Nodes should preferably be from disparate regions of the body, and should include, where applicable, mediastinal and retroperitoneal areas. Non-nodal lesions include those in solid organs, eg, liver, spleen, kidneys, lungs, etc, gastrointestinal involvement, cutaneous lesions of those noted on palpation.

Non-measured lesions – Any disease not selected as measured, dominant disease and truly assessable disease should be considered not measured. These sites include any nodes, nodal masses, and extranodal sites not selected as dominant, measurable or which do not meet the requirements for measurability, but are still considered abnormal. As well as truly assessable disease which is any site of suspected disease that would be difficult to follow quantitatively with measurement, including pleural effusions, ascites, bone lesions, leptomeningeal disease, abdominal masses and other lesions that cannot be confirmed and followed by imaging.

In Waldeyer's ring or in extranodal sites, eg, gastrointestinal tract, liver, and bone marrow, FDG uptake may be greater than mediastinum with CMR, but should be no higher than surrounding normal physiologic uptake, eg, with marrow activation due to chemotherapy or myeloid growth factors.

**PET Five Point Scale (5-PS)

1. No uptake above background
2. Uptake < mediastinum
3. Uptake > mediastinum, but < liver
4. Uptake moderately > liver
5. Uptake markedly higher than liver and/or new lesions

X. New areas of uptake unlikely to be related to lymphoma

Source: Cheson BD, Fisher RI, Barrington SF, et al. Recommendations for initial evaluation, staging, and response assessment of Hodgkin and non-Hodgkin lymphoma: the Lugano classification. J Clin Oncol.2014;32(27):3059-68.

表 2.7.3.6-2

Table 14.1.1.5 Study Disposition
ITT Population

	Ibrutinib + Venetoclax (N=134) n(%)	Ibrutinib + Placebo (N=133) n(%)	Total (N=267) n(%)
Subject Status			
On study treatment	40 (29.9)	26 (19.5)	66 (24.7)
Off treatment on study follow up	15 (11.2)	23 (17.3)	38 (14.2)
Off study	79 (59.0)	84*(63.2)	163 (61.0)
Primary Reason for Study Termination			
Withdrawal of consent for follow up observation	11 (8.2)	9 (6.8)	20 (7.5)
Lost to follow-up	1 (0.7)	3 (2.3)	4 (1.5)
Study terminated by Sponsor	0	0	0
Death	67 (50.0)	70 (52.6)	137 (51.3)
Other [1]	0	2 (1.5)	2 (0.7)

N = number of subjects in the specified population. n=number of subjects in each category. % = 100*n/N.
*: One subject (0621-002) did not receive study treatment.
[1]: Specifications are provided in Listing 14.1.1.5.

表 2.7.3.6-3

[redacted]20[redacted] 11:54 <[redacted] >
VENETOCLAX (ABT-199)
STUDY M20-075 INTERIM
R&D/21/1503 - CLINICAL/STATISTICAL

TABLE 14.1 1

Subject Accountability by Investigator

Current Investigator (Site Number) Treatment	Enrolled n	FAS Population n	PP Population n	Venetoclax Discontinued n	Ibrutinib Discontinued n	Both Drugs Discontinued n	Study Discontinued n
All Sites	13	13	12	3	3	3	2
Venetoclax + Ibrutinib	13	13	12	3	3	3	2
Fukuhara, Noriko (78377)	1	1	1	1	1	1	1
Venetoclax + Ibrutinib	1	1	1	1	1	1	1
Goto, Hideki (1162494)	3	3	2	1	1	1	0
Venetoclax + Ibrutinib	3	3	2	1	1	1	0
Ishizawa, Kenichi (53099)	2	2	2	0	0	0	0
Venetoclax + Ibrutinib	2	2	2	0	0	0	0
Izutsu, Koji (92761)	3	3	3	0	0	0	0
Venetoclax + Ibrutinib	3	3	3	0	0	0	0
Kato, Koji (92765)	1	1	1	1	1	1	1
Venetoclax + Ibrutinib	1	1	1	1	1	1	1
Kizaki, Masahiro (105850)	1	1	1	0	0	0	0
Venetoclax + Ibrutinib	1	1	1	0	0	0	0
Yamaguchi, Masaki (1967218)	1	1	1	0	0	0	0
Venetoclax + Ibrutinib	1	1	1	0	0	0	0
Yamamoto, Kazuhito (53098)	1	1	1	0	0	0	0
Venetoclax + Ibrutinib	1	1	1	0	0	0	0

Program Source Code: [redacted]

表 2.7.3.6-4

[redacted]20[redacted] 11:54 <[redacted]>
VENETOCLAX (ABT-199)
STUDY M20-075 INTERIM
R&D/21/1503 - CLINICAL/STATISTICAL

TABLE 14.1 2.2

Reason for Study Discontinuation
(Full Analysis Set)

Status	Venetoclax + Ibrutinib (N=13) n (%)
Completed study	0
Discontinued study	
All reasons$	2 (15.4)
Withdrew consent	0
Death	2 (15.4)
Lost to follow-up	0
Study terminated by sponsor	0
COVID-19 infection	0
COVID-19 logistical restrictions	0
Other	1 (7.7)
Primary reasons	2 (15.4)
Withdrew consent	0
Death	2 (15.4)
Lost to follow-up	0
Study terminated by sponsor	0
COVID-19 infection	0
COVID-19 logistical restrictions	0
Other	0

$ Subjects who discontinued study are counted under each reason given for discontinuation, therefore, the sum of the counts given for the reasons may be greater than the overall number of discontinuations.

Program Source Code: [redacted]

表 2.7.3.6-5

Table 14.1.2.1 Subject Demographics
ITT Population

	Ibrutinib + Venetoclax (N=134)	Ibrutinib + Placebo (N=133)	Total (N=267)
Age(Years)			
n	134	133	267
Mean (SD)	67.9 (8.63)	66.4 (9.63)	67.1 (9.15)
Median	69.0	67.0	68.0
Min, Max	42, 84	44, 88	42, 88
Age groups - n(%)			
< 65 years	41 (30.6)	47 (35.3)	88 (33.0)
>= 65 years	93 (69.4)	86 (64.7)	179 (67.0)
Gender - n(%)			
Male	103 (76.9)	108 (81.2)	211 (79.0)
Female	31 (23.1)	25 (18.8)	56 (21.0)
Race - n(%)			
American Indian or Alaska Native	0	0	0
Asian	2 (1.5)	3 (2.3)	5 (1.9)
Black or African American	1 (0.7)	1 (0.8)	2 (0.7)
Native Hawaiian or Pacific Islander	0	0	0
White	116 (86.6)	115 (86.5)	231 (86.5)
Not Reported	15 (11.2)	14 (10.5)	29 (10.9)
Ethnicity - n(%)			
Hispanic or Latino	8 (6.0)	7 (5.3)	15 (5.6)
Not Hispanic or Latino	112 (83.6)	110 (82.7)	222 (83.1)
Not Reported	14 (10.4)	16 (12.0)	30 (11.2)

N = number of subjects in the specified population. n = number of subjects in each category. % = 100*n/N.

表 2.7.3.6-6

Table 14.1.2.2 Baseline Characteristics
ITT Population

	Ibrutinib + Venetoclax (N=134)	Ibrutinib + Placebo (N=133)	Total (N=267)
Weight (kg)			
n	134	133	267
Mean (SD)	80.1 (15.30)	82.9 (17.39)	81.5 (16.40)
Median	79.3	82.0	81.0
Min, Max	51, 122	47, 156	47, 156
Height (cm)			
n	131	128	259
Mean (SD)	170.6 (9.45)	172.1 (8.59)	171.3 (9.05)
Median	172.0	172.9	172.0
Min, Max	137, 200	147, 193	137, 200
Baseline ECOG score per CRF - n(%)			
0	74 (55.2)	74 (55.6)	148 (55.4)
1	54 (40.3)	55 (41.4)	109 (40.8)
2	6 (4.5)	4 (3.0)	10 (3.7)
Cytopenia - n(%)			
Hemoglobin <= 110 g/L	38 (28.4)	24 (18.0)	62 (23.2)
Platelets <= 100 x 10^9/L	21 (15.7)	23 (17.3)	44 (16.5)
Absolute neutrophil count <= 1.5 x 10^9/L	8 (6.0)	8 (6.0)	16 (6.0)
Any of the above	50 (37.3)	40 (30.1)	90 (33.7)

N = number of subjects in the specified population and denominator of percentages. n = number of subjects in each category.
% = 100*n/N. ECOG=Eastern Cooperative Oncology Group. NCI ODWG=NCI Organ Dysfunction Working Group Liver Function Classification.
Baseline is defined as the last measurement taken on or prior to first dose date of study treatment or the date of randomization for non-treated subjects.
[1]: Based on derived values.

Table 14.1.2.2 Baseline Characteristics
ITT Population

	Ibrutinib + Venetoclax (N=134)	Ibrutinib + Placebo (N=133)	Total (N=267)
Hemoglobin (g/L)			
n	134	132	266
Mean (SD)	124.4 (21.42)	126.1 (18.14)	125.2 (19.84)
Median	125.8	126.0	126.0
Min, Max	72, 173	75, 177	72, 177
Platelets (10^9/L)			
n	134	132	266
Mean (SD)	174.9 (77.16)	169.7 (77.94)	172.3 (77.44)
Median	165.0	159.5	163.5
Min, Max	18, 428	20, 466	18, 466
Absolute neutrophil count (10^9/L)			
n	134	132	266
Mean (SD)	4.2 (4.43)	4.2 (2.87)	4.2 (3.73)
Median	3.2	3.6	3.3
Min, Max	1, 46	1, 17	1, 46
Absolute lymphocyte count (10^9/L)			
n	134	132	266
Mean (SD)	7.5 (24.68)	7.6 (33.34)	7.5 (29.24)
Median	1.5	1.4	1.5
Min, Max	0, 180	0, 308	0, 308

N = number of subjects in the specified population and denominator of percentages. n = number of subjects in each category.
% = 100*n/N. ECOG=Eastern Cooperative Oncology Group. NCI ODWG=NCI Organ Dysfunction Working Group Liver Function Classification.
Baseline is defined as the last measurement taken on or prior to first dose date of study treatment or the date of randomization for non-treated subjects.
[1]: Based on derived values.

Table 14.1.2.2 Baseline Characteristics
ITT Population

	Ibrutinib + Venetoclax (N=134)	Ibrutinib + Placebo (N=133)	Total (N=267)
Lactate dehydrogenase (LDH)			
n	132	132	264
Mean (SD)	292.7 (153.19)	291.7 (236.49)	292.2 (198.87)
Median	244.8	224.5	232.5
Min, Max	76, 967	118, 2297	76, 2297
Creatinine Clearance Rate (mL/min)[1]			
n	133	132	265
Mean (SD)	81.9 (21.94)	85.0 (25.42)	83.4 (23.74)
Median	80.0	87.1	82.6
Min, Max	30, 147	30, 155	30, 155
<30 - n(%)	1 (0.7)	1 (0.8)	2 (0.7)
30-<60	21 (15.7)	25 (18.8)	46 (17.2)
>=60	111 (82.8)	106 (79.7)	217 (81.3)
Missing	1 (0.7)	1 (0.8)	2 (0.7)
Hepatic Function (NCI ODWG definition) - n (%)			
Normal	120 (89.6)	124 (93.2)	244 (91.4)
Mild	11 (8.2)	4 (3.0)	15 (5.6)
Moderate	2 (1.5)	2 (1.5)	4 (1.5)
Severe	0	1 (0.8)	1 (0.4)
Missing	1 (0.7)	2 (1.5)	3 (1.1)

N = number of subjects in the specified population and denominator of percentages. n = number of subjects in each category.
% = 100*n/N. ECOG=Eastern Cooperative Oncology Group. NCI ODWG=NCI Organ Dysfunction Working Group Liver Function Classification.
Baseline is defined as the last measurement taken on or prior to first dose date of study treatment or the date of randomization for non-treated subjects.
[1]: Based on derived values.

表 2.7.3.6-7

Table 14.1.2.3 Baseline Disease Characteristics
ITT Population

	Ibrutinib + Venetoclax (N=134)	Ibrutinib + Placebo (N=133)	Total (N=267)
Time from Initial Diagnosis to Randomization in Months			
n	134	133	267
Mean (SD)	52.0 (43.27)	49.1 (41.16)	50.5 (42.18)
Median	42.7	39.2	40.7
Min,Max	2, 262	0, 203	0, 262
MCL Histology - n(%)			
Typical	88 (65.7)	95 (71.4)	183 (68.5)
Blastoid	19 (14.2)	17 (12.8)	36 (13.5)
Pleomorphic	8 (6.0)	6 (4.5)	14 (5.2)
Round Cell (CLL-like)	1 (0.7)	0	1 (0.4)
Other	18 (13.4)	15 (11.3)	33 (12.4)
Confirmation of Diagnosis - n(%) [1]			
t (11,14)	24 (17.9)	25 (18.8)	49 (18.4)
CyclinD1 with other relevant markers	128 (95.5)	125 (94.0)	253 (94.8)
Other	22 (16.4)	23 (17.3)	45 (16.9)
Disease Status at Completion of Treatment Regimen Preceding Entry into the Study - n(%)			
Relapsed from CR	72 (53.7)	80 (60.2)	152 (56.9)
Relapsed from PR	30 (22.4)	25 (18.8)	55 (20.6)
Refractory (SD or PD)	32 (23.9)	28 (21.1)	60 (22.5)

N = number of subjects in the specified population and denominator of percentages. n=number of subjects in each category.
% = 100*n/N. IRT=Interactive Response technology. TLS=Tumor Lysis Syndrome. MIPI=MCL International Prognostic Index.
Baseline is defined as the last measurement taken on or prior to first dose date of study treatment or the date of randomization for non-treated subjects. [1] Subjects can be counted once only within each category but can be counted in both categories.
[2] Subjects with bulky disease are subjects with any lesion (nodal or extranodal) with any axis (short or long) >= 5 cm/ 10 cm at screening/baseline. [3] Based on the check box (Was palpable/enlarged?) with any method on the Spleen Assessment page per the investigator. [4] Central lab was used as the primary source of data; local lab was used only when central lab was not available.

Table 14.1.2.3 Baseline Disease Characteristics
ITT Population

	Ibrutinib + Venetoclax (N=134)	Ibrutinib + Placebo (N=133)	Total (N=267)
Ann Arbor Stage - n(%)			
I	3 (2.2)	5 (3.8)	8 (3.0)
IE	0	2 (1.5)	2 (0.7)
II	8 (6.0)	6 (4.5)	14 (5.2)
IIE	5 (3.7)	5 (3.8)	10 (3.7)
III	11 (8.2)	13 (9.8)	24 (9.0)
IIIE	2 (1.5)	3 (2.3)	5 (1.9)
IIIE, S	2 (1.5)	0	2 (0.7)
IV	103 (76.9)	99 (74.4)	202 (75.7)
Diagnosis Confirmed by - n(%)			
Local laboratory report reviewed by central lab	118 (88.1)	116 (87.2)	234 (87.6)
Pathology on fresh or archived tissue by central lab	16 (11.9)	17 (12.8)	33 (12.4)
Extranodal Disease at Screening/Baseline per Investigator - n(%)			
Absence	70 (52.2)	72 (54.1)	142 (53.2)
Presence	64 (47.8)	61 (45.9)	125 (46.8)

N = number of subjects in the specified population and denominator of percentages. n=number of subjects in each category.
% = 100*n/N. IRT=Interactive Response technology. TLS=Tumor Lysis Syndrome. MIPI=MCL International Prognostic Index.
Baseline is defined as the last measurement taken on or prior to first dose date of study treatment or the date of randomization for non-treated subjects. [1] Subjects can be counted once only within each category but can be counted in both categories.
[2] Subjects with bulky disease are subjects with any lesion (nodal or extranodal) with any axis (short or long) >= 5 cm/ 10 cm at screening/baseline. [3] Based on the check box (Was palpable/enlarged?) with any method on the Spleen Assessment page per the investigator. [4] Central lab was used as the primary source of data; local lab was used only when central lab was not available.

Table 14.1.2.3 Baseline Disease Characteristics
ITT Population

	Ibrutinib + Venetoclax (N=134)	Ibrutinib + Placebo (N=133)	Total (N=267)
Longest Diameter of Largest Target Lesion (cm)			
n	134	133	267
Mean (SD)	5.5 (3.05)	5.1 (2.97)	5.3 (3.01)
Median	4.6	4.0	4.3
Min,Max	2, 15	2, 15	2, 15
Bulky Disease [2] per investigator - n(%)			
>= 10 cm	13 (9.7)	10 (7.5)	23 (8.6)
>= 5 cm	62 (46.3)	53 (39.8)	115 (43.1)
Enlargement of Spleen per Investigator - n(%) [3]			
Yes	42 (31.3)	33 (24.8)	75 (28.1)
No	87 (64.9)	98 (73.7)	185 (69.3)
Missing	5 (3.7)	2 (1.5)	7 (2.6)

N = number of subjects in the specified population and denominator of percentages. n=number of subjects in each category.
% = 100*n/N. IRT=Interactive Response technology. TLS=Tumor Lysis Syndrome. MIPI=MCL International Prognostic Index.
Baseline is defined as the last measurement taken on or prior to first dose date of study treatment or the date of randomization for non-treated subjects. [1] Subjects can be counted once only within each category but can be counted in both categories.
[2] Subjects with bulky disease are subjects with any lesion (nodal or extranodal) with any axis (short or long) >= 5 cm/ 10 cm at screening/baseline. [3] Based on the check box (Was palpable/enlarged?) with any method on the Spleen Assessment page per the investigator. [4] Central lab was used as the primary source of data; local lab was used only when central lab was not available.

Table 14.1.2.3 Baseline Disease Characteristics
ITT Population

	Ibrutinib + Venetoclax (N=134)	Ibrutinib + Placebo (N=133)	Total (N=267)
TLS Category per CRF - n(%)			
Low risk	105 (78.4)	104 (78.2)	209 (78.3)
Increased risk	29 (21.6)	29 (21.8)	58 (21.7)
At least one lesion > 10 cm	14 (10.4)	11 (8.3)	25 (9.4)
At least one lesion > 5 cm and circulating lymphocytes >= 25,000 cells/mm3	4 (3.0)	7 (5.3)	11 (4.1)
Baseline creatinine clearance (CrCl) <60 mL/min	16 (11.9)	15 (11.3)	31 (11.6)
Simplified MIPI Score - n(%)			
Low risk	18 (13.4)	23 (17.3)	41 (15.4)
Intermediate risk	63 (47.0)	68 (51.1)	131 (49.1)
High risk	51 (38.1)	41 (30.8)	92 (34.5)
Missing	2 (1.5)	1 (0.8)	3 (1.1)
Absolute Lymphocytes Count > 4x10^9/L - n(%)			
Yes	22 (16.4)	20 (15.0)	42 (15.7)
No	112 (83.6)	112 (84.2)	224 (83.9)
Missing	0	1 (0.8)	1 (0.4)

N = number of subjects in the specified population and denominator of percentages. n=number of subjects in each category.
% = 100*n/N. IRT=Interactive Response technology. TLS=Tumor Lysis Syndrome. MIPI=MCL International Prognostic Index.
Baseline is defined as the last measurement taken on or prior to first dose date of study treatment or the date of randomization for non-treated subjects. [1] Subjects can be counted once only within each category but can be counted in both categories.
[2] Subjects with bulky disease are subjects with any lesion (nodal or extranodal) with any axis (short or long) >= 5 cm/ 10 cm at screening/baseline. [3] Based on the check box (Was palpable/enlarged?) with any method on the Spleen Assessment page per the investigator. [4] Central lab was used as the primary source of data; local lab was used only when central lab was not available.

Table 14.1.2.3 Baseline Disease Characteristics
ITT Population

	Ibrutinib + Venetoclax (N=134)	Ibrutinib + Placebo (N=133)	Total (N=267)
MRD status based on bone marrow aspirate - n(%)			
Positive	59 (44.0)	41 (30.8)	100 (37.5)
Negative	51 (38.1)	55 (41.4)	106 (39.7)
Unknown/Missing/Not Evaluable	24 (17.9)	37 (27.8)	61 (22.8)
MRD status based on peripheral blood - n(%)			
Positive	62 (46.3)	46 (34.6)	108 (40.4)
Negative	49 (36.6)	64 (48.1)	113 (42.3)
Unknown/Missing/Not Evaluable	23 (17.2)	23 (17.3)	46 (17.2)
Lymphoma involvement in Bone Marrow Biopsy - n(%)			
Positive	62 (46.3)	54 (40.6)	116 (43.4)
Negative	60 (44.8)	71 (53.4)	131 (49.1)
Indeterminate	6 (4.5)	5 (3.8)	11 (4.1)
Missing	6 (4.5)	3 (2.3)	9 (3.4)
TP53 - n(%) [4]			
Mutated	40 (29.9)	37 (27.8)	77 (28.8)
Not Mutated	66 (49.3)	57 (42.9)	123 (46.1)
Not Performed/Missing	28 (20.9)	39 (29.3)	67 (25.1)

N = number of subjects in the specified population and denominator of percentages. n=number of subjects in each category.
% = 100*n/N. IRT=Interactive Response technology. TLS=Tumor Lysis Syndrome. MIPI=MCL International Prognostic Index.
Baseline is defined as the last measurement taken on or prior to first dose date of study treatment or the date of randomization for non-treated subjects. [1] Subjects can be counted once only within each category but can be counted in both categories.
[2] Subjects with bulky disease are subjects with any lesion (nodal or extranodal) with any axis (short or long) >= 5 cm/ 10 cm at screening/baseline. [3] Based on the check box (Was palpable/enlarged?) with any method on the Spleen Assessment page per the investigator. [4] Central lab was used as the primary source of data; local lab was used only when central lab was not available.

表 2.7.3.6-8

[redacted]20[redacted] 11:54 <[redacted]>
VENETOCLAX (ABT-199)
STUDY M20-075 INTERIM
R&D/21/1503 - CLINICAL/STATISTICAL

TABLE 14.1 3

Demographic and Disease Characteristics
(PP Population/Full Analysis Set)

Variable	PP Population Venetoclax + Ibrutinib (N=12)	Full Analysis Set Venetoclax + Ibrutinib (N=13)
Age (years) - n (%)		
< 40	0	0
40 - < 65	2 (16.7)	2 (15.4)
>= 65	10 (83.3)	11 (84.6)
Age (years)		
n	12	13
Mean (SD)	69.4 (6.02)	69.8 (5.97)
Median	70.5	71.0
Min, Max	59, 81	59, 81
Sex - n (%)		
Male	9 (75.0)	10 (76.9)
Female	3 (25.0)	3 (23.1)
Race - n (%)		
Asian	12 (100)	13 (100)
Other	0	0
If Asian - n (%)		
Japanese	12 (100)	13 (100)
Non-Japanese	0	0
Height (cm)		
n	12	13
Mean (SD)	163.83 (7.493)	163.36 (7.373)
Median	162.80	161.20
Min, Max	152.8, 175.8	152.8, 175.8

Note: For categorical variables, 'Missing' row is only presented when there are missing data presented.
Percentages are calculated on non-missing values.

Program Source Code: [redacted]

TABLE 14.1 3

Demographic and Disease Characteristics
(PP Population/Full Analysis Set)

Variable	PP Population Venetoclax + Ibrutinib (N=12)	Full Analysis Set Venetoclax + Ibrutinib (N=13)
Weight (kg)		
n	12	13
Mean (SD)	56.00 (10.925)	56.92 (10.968)
Median	55.30	55.30
Min, Max	40.5, 72.2	40.5, 72.2
Tobacco User - n (%)		
Current	1 (8.3)	2 (15.4)
Former	8 (66.7)	8 (61.5)
Never	3 (25.0)	3 (23.1)
Unknown	0	0
Alcohol User - n (%)		
Current	6 (50.0)	7 (53.8)
Former	2 (16.7)	2 (15.4)
Never	4 (33.3)	4 (30.8)
Unknown	0	0
ECOG Performance Status - n (%)		
0	10 (83.3)	11 (84.6)
1	2 (16.7)	2 (15.4)
2	0	0

Note: For categorical variables, 'Missing' row is only presented when there are missing data presented.
Percentages are calculated on non-missing values.

Program Source Code: [redacted]

TABLE 14.1 3

Demographic and Disease Characteristics
(PP Population/Full Analysis Set)

Variable	PP Population Venetoclax + Ibrutinib (N=12)	Full Analysis Set Venetoclax + Ibrutinib (N=13)
Relapsed or Refractory - n (%)		
Relapsed	12 (100)	13 (100)
Refractory	0	0
Prior Bone Marrow Involvement - n (%)		
Yes	2 (16.7)	3 (23.1)
No	10 (83.3)	10 (76.9)
Prior GI Involvement - n (%)		
Yes	3 (25.0)	3 (23.1)
No	9 (75.0)	10 (76.9)
TLS Risk Category - n (%)		
High	5 (41.7)	6 (46.2)
Low	7 (58.3)	7 (53.8)
B-Symptoms - n (%)		
Yes	0	0
No	12 (100)	13 (100)
Child-Pugh Classification - n (%)		
A	12 (100)	13 (100)
B	0	0
C	0	0

Note: For categorical variables, 'Missing' row is only presented when there are missing data presented.
Percentages are calculated on non-missing values.

Program Source Code: [redacted]

TABLE 14.1 3

Demographic and Disease Characteristics
(PP Population/Full Analysis Set)

Variable	PP Population Venetoclax + Ibrutinib (N=12)	Full Analysis Set Venetoclax + Ibrutinib (N=13)
Number of Prior Regimens - n (%)		
1	1 (8.3)	2 (15.4)
2	7 (58.3)	7 (53.8)
>= 3	4 (33.3)	4 (30.8)
MIPI Score - n (%)		
Low	2 (16.7)	3 (23.1)
Intermediate	7 (58.3)	7 (53.8)
High	3 (25.0)	3 (23.1)
Bulky Disease - n (%)		
< 5 cm	8 (66.7)	8 (61.5)
>= 5 cm	4 (33.3)	5 (38.5)

Note: For categorical variables, 'Missing' row is only presented when there are missing data presented.
Percentages are calculated on non-missing values.

Program Source Code: [redacted]

表 2.7.3.6-9

[redacted]20[redacted] 11:49 <[redacted]>
VENETOCLAX (ABT-199)
STUDY M20-075 INTERIM
R&D/21/1503 - CLINICAL/STATISTICAL
TABLE PAGE 1 OF 1

TABLE 14.2 3

Analysis of Progression-Free Survival - Assessed by Investigator
(PP Population/Full Analysis Set)

	PP Population Venetoclax + Ibrutinib (N=12)	Full Analysis Set Venetoclax + Ibrutinib (N=13)
Number of subjects with events - n (%)	2 (16.7)	2 (15.4)
Earliest contribution event		
Death - n	0	0
Disease progression - n	2	2
Number of subjects without an event - n (%)	10 (83.3)	11 (84.6)
Duration of progression-free survival (months)		
25th [95% CI]	- [0.2, -]	- [0.2, -]
Median [95% CI]	- [0.5, -]	- [0.5, -]
75th [95% CI]	NA	NA
% KM Estimate at		
3 Month [95% CI]	83.3 [48.2, 95.6]	83.3 [48.2, 95.6]
6 Month [95% CI]	83.3 [48.2, 95.6]	83.3 [48.2, 95.6]
9 Month [95% CI]	83.3 [48.2, 95.6]	83.3 [48.2, 95.6]
12 Month [95% CI]	83.3 [48.2, 95.6]	83.3 [48.2, 95.6]

Note: Progression-Free Survival is defined as time from first study treatment to a documented PD or death as determined by the investigator or death due to any cause, whichever occurs first.

Program Source Code: [redacted]

表 2.7.3.6-10

[redacted]20[redacted] 11:50 <[redacted]>
VENETOCLAX (ABT-199)
STUDY M20-075 INTERIM
R&D/21/1503 - CLINICAL/STATISTICAL

TABLE 14.2 1.2

Summary of Response Rates - Assessed by Investigator
(PP Population/Full Analysis Set)

	PP Population Venetoclax + Ibrutinib (N=12)	Full Analysis Set Venetoclax + Ibrutinib (N=13)
Subject best response - n (%)		
Complete remission (CR)	10 (83.3)	10 (76.9)
Partial remission (PR)	0	0
Stable disease (SD)	0	0
Disease progression (PD)	2 (16.7)	2 (15.4)
Not evaluable (NE)	0	1 (7.7)
Complete response rate (CRR) (CR) - n (%) [95% CI]	10 (83.3) [51.6, 97.9]	10 (76.9) [46.2, 95.0]
Overall response rate (ORR) (CR+PR) - n (%) [95% CI]	10 (83.3) [51.6, 97.9]	10 (76.9) [46.2, 95.0]
Disease control rate (DCR) (CR+PR+SD) - n (%) [95% CI]	10 (83.3) [51.6, 97.9]	10 (76.9) [46.2, 95.0]

Note: 95% Confidence interval is from the exact binomial distribution.

Program Source Code: [redacted]

表 2.7.3.6-11

[redacted]20[redacted] 11:50 <[redacted] >
VENETOCLAX (ABT-199)
STUDY M20-075 INTERIM
R&D/21/1503 - CLINICAL/STATISTICAL

TABLE 14.2 5

Analysis of Overall Survival
(Full Analysis Set)

	Venetoclax + Ibrutinib (N=13)
Number of subjects who died	2 (15.4)
Number of subjects still alive	11 (84.6)
Duration of overall survival (months)	
25th [95% CI]	- [2.3, -]
Median [95% CI]	- [3.1, -]
75th [95% CI]	NA
% KM Estimate at	
3 Month [95% CI]	92.3 [56.6, 98.9]
6 Month [95% CI]	83.9 [49.4, 95.7]
9 Month [95% CI]	83.9 [49.4, 95.7]
12 Month [95% CI]	83.9 [49.4, 95.7]

Note: Overall survival is defined as number of days from the date of first dose to the date of death.

Program Source Code: [redacted]

表 2.7.3.6-12

[redacted]20[redacted] 11:50 <[redacted] >
VENETOCLAX (ABT-199)
STUDY M20-075 INTERIM
R&D/21/1503 - CLINICAL/STATISTICAL

TABLE 14.2 2.2

Analysis of Duration of Response - Assessed by Investigator
(Subjects with CR, (CR or PR) as Best Overall Response)

	Number of Subjects Who Had Overall Response	
	DOR (CR) Venetoclax + Ibrutinib (N=10)	DOR (CR or PR) Venetoclax + Ibrutinib (N=10)
Number of subjects with events - n (%)	0	0
Earliest contribution event		
Death - n	0	0
Disease progression - n	0	0
Number of subjects without an event - n (%)	10 (100)	10 (100)
Duration of response (months)		
25th [95% CI]	NA	NA
Median [95% CI]	NA	NA
75th [95% CI]	NA	NA
% KM Estimate at		
3 Month [95% CI]	100 [100, 100]	100 [100, 100]
6 Month [95% CI]	100 [100, 100]	100 [100, 100]
9 Month [95% CI]	100 [100, 100]	100 [100, 100]
12 Month [95% CI]	NA	NA

Note: Duration of Response (CR) is defined as the time from the initial response of CR to disease progression or death, whichever is early, per the Revised Criteria for Response Assessment.
Duration of Response (CR or PR) is defined as the time from the initial response of CR or PR to disease progression or death, whichever is early, per the Revised Criteria for Response Assessment.

Program Source Code: [redacted]

表 2.7.3.6-13

[redacted]20[redacted] 14:33 <[redacted]>
VENETOCLAX (ABT-199)
STUDY M20-075 INTERIM
R&D/21/1503 - CLINICAL/STATISTICAL

TABLE 14.2 4.2

Summary of Undetectable MRD Rates by Investigator-Assessed Response Rates and Overall
(MRD Evaluable Subjects)

	Peripheral Blood (MRD Evaluable Subjects) (N=6) n (%) [95% CI]	Bone Marrow (MRD Evaluable Subjects) (N=2) n (%) [95% CI]
Number of Subject Who Had CR	5	2
uMRD	5 (100) [47.8, 100]	2 (100) [15.8, 100]
MRD Positive	0	0
Missing	0	0
Number of Subject Who Had PR	0	0
uMRD	0	0
MRD Positive	0	0
Missing	0	0
Number of Subject with Other Response	1	0
uMRD	1 (100) [2.5, 100]	0
MRD Positive	0	0
Missing	0	0
Total	6	2
uMRD	6 (100) [54.1, 100]	2 (100) [15.8, 100]
MRD Positive	0	0
Missing	0	0

Note: # 95% confidence interval is from the exact binomial distribution. uMRD: Undetectable MRD.
uMRD: undetectable MRD post-baseline, defined as < 0.05% MCL cells per 10,000 leukocytes by blood or bone marrow.
MRD evaluable subjects are those with detectable MCL at baseline and non-missing post-baseline assessments.

Program Source Code: [redacted]