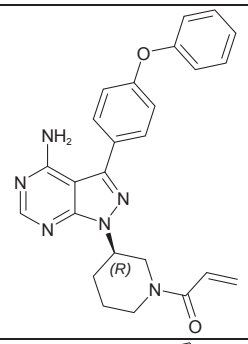
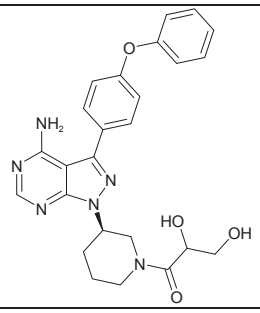
目次

2.7.1 生物薬剤学試験及び関連する分析法 4
2.7.1.1 背景及び概観 4
2.7.1.2 個々の試験結果の要約 9
2.7.1.3 全試験を通しての結果の比較と解析 16
2.7.1.4 付録 20

略号一覧表

略号又は略称	化学名又は一般名	構造式	由来
イブルチニブ（PCI-32765 又は JNJ-54179060）	1-{(3*R*)-3-[4-Amino-3-(4-phenoxyphenyl)-1*H*-pyrazolo[3,4-*d*]pyrimidin-1-yl]piperidin-1-yl}prop-2-en-1-one		主薬
PCI-45227（JNJ-54243761）	ジヒドロジオール体（M37）		代謝物

略号又は略称	名称及び内容
AAPS	米国薬学会（American Association of Pharmaceutical Scientists）
AUC	血漿中濃度－時間曲線下面積（area under the plasma concentration-time curve）
AUC_{∞}	0 時間から無限大時間までの血漿中濃度－時間曲線下面積（area under the plasma concentration-time curve from time zero to infinite time）
AUC_{last}	0 時間から最終定量可能時間までの血漿中濃度－時間曲線下面積（area under the plasma concentration-time curve from time zero to the last quantifiable time）
AUC_{24}	0 時間から 24 時間までの血漿中濃度－時間曲線下面積（area under the plasma concentration-time curve from time zero to 24 hours）
BCS	生物薬剤学分類システム（Biopharmaceutics Classification System）
BSV	被験者間変動（between-subject variability）
BTK	ブルトン型チロシンキナーゼ（Bruton’s tyrosine kinase）
CI	信頼区間（confidence interval）
C_{max}	最高血漿中濃度（maximum plasma concentration）
CLL	慢性リンパ性白血病（chronic lymphocytic leukemia）
CV	変動係数（coefficient of variation）
CYP	チトクローム P450（cytochrome P450）
DN	用量で規格化（dose normalized）
EMA	欧州医薬品庁（European Medicines Agency）

略号又は略称	名称及び内容
FDA	米国食品医薬品局（Food and Drug Administration）
GMR	幾何平均値の比（geometric mean ratio）
Janssen R&D	Janssen Research & Development, LLC
LC-MS/MS	液体クロマトグラフィー－タンデム質量分析（liquid chromatography-tandem mass spectrometry）
MRM	多重反応モニタリング（multiple reaction monitoring）
PCYC	Pharmacyclics, Inc.
SD	標準偏差（standard deviation）
SLL	小リンパ球性リンパ腫（small lymphocytic lymphoma）
$t_{1/2}$	消失半減期（elimination half-life）
t_{max}	最高濃度到達時間（time to reach the maximum concentration）

2.7.1 生物薬剤学試験及び関連する分析法

本項では，イブルチニブ（PCI-32765 及び JNJ-54179060）の生物薬剤学的情報（イブルチニブの絶対的バイオアベイラビリティ及びイブルチニブの曝露量に対する食事の影響）及び臨床試験に使用した製剤情報の概要を示す。

また，臨床試験より得られた生体試料中の濃度測定に使用した分析法の概要も示す。血漿中のイブルチニブ及びジヒドロジオール代謝物 PCI-45227 の定量のため，定量分析法を開発し，バリデーション（施設間のクロスバリデーションを含む）を行った。さらに，血液中，尿中及び糞便中のイブルチニブ及び PCI-45227 の濃度の測定には，適格性が確認された分析法を使用した。ヒトマスバランス試験では，代謝物の同定及び定量化のために放射能検出法を使用した。さらに，イブルチニブとその *S*-エナンチオマーである PCI-32769 を分離して測定するために，キラル分析法を用いて適格性を確認した。

2.7.1.1 背景及び概観

イブルチニブ分子には 1 つのキラル中心が存在し，イブルチニブは *R*-エナンチオマーである。原薬には，活性の弱い *S*-エナンチオマーである PCI-32769 が微量（<1%）に存在する。これまでに得られた臨床試験でのイブルチニブの曝露量及び非臨床での代謝試験成績に基づくと，イブルチニブはチトクローム P450（CYP）3A4 が関与するアクリロイル部分のエポキシ化によって高度に代謝された後，加水分解によりジヒドロジオール代謝物 PCI-45227 に代謝される。多くの非臨床試験成績から，PCI-45227 の血漿中濃度はイブルチニブの血漿中濃度を超えることが示されたため，臨床試験でも PCI-45227 を定量した。なお，PCI-45227 のブルトン型チロシンキナーゼ（BTK）への結合は可逆的であり，イブルチニブの約 15 分の 1 の力価である【2.6.2.2.3 項参照】。

慢性リンパ性白血病/小リンパ球性リンパ腫（CLL/SLL）に対する推奨用法用量は，イブルチニブ 420 mg（3×140 mg カプセル）の 1 日 1 回経口投与であり，経口投与時の食事摂取の制限はない。市販予定製剤はイブルチニブ 140 mg を含有する即放性のカプセル剤であり，[redacted]（[redacted]社）で製造される。

2.7.1.1.1 製剤開発

2.7.1.1.1.1 製剤開発過程

市販予定製剤は，白色不透明の 0 号硬カプセル剤に，有効成分イブルチニブ 140 mg 並びに賦形剤として結晶セルロース，クロスカルメロースナトリウム，ラウリル硫酸ナトリウム及びステアリン酸マグネシウムを充填したものである。

開発初期の段階では，[redacted]（[redacted]社）で 40 mg，200 mg 及び 140 mg の有効成分を含有する 3 種類の製剤を製造していた。その後，製剤の製造を[redacted]社から[redacted]社に移管し，現在，140 mg カプセル剤のみを製造している。製剤開発の経緯の詳細は【2.3.P.2 項】に示す。

[redacted]社と[redacted]社で製造した製剤の溶出プロファイルは同等であった。

2.7.1.1.1.2　BCS 分類

生物薬剤学分類システム（Biopharmaceutics Classification System，BCS）クラスを決定するため，pH1.0～7.5 範囲の種々の緩衝溶液系における 37°C での原薬の溶解性とともに，in vitro での細胞膜透過性を検討した。イブルチニブは水又は緩衝溶液に不溶であった。一方，Caco-2 細胞及び MDR1-MDCK 細胞単層膜を用いた in vitro 試験において，イブルチニブは高い細胞膜透過性を示した【2.6.4.3.1 項参照】。

ヒトマスバランス試験である PCI-32765CLL1004 試験（CLL1004 試験）より，ヒトにおけるイブルチニブの吸収率は 90%以上と算出され，高い膜透過性が in vivo で確認された【2.7.2.2.1.1 (1) 項参照】。

以上のように，水性媒体における低い溶解性及び高い膜透過性から，米国食品医薬品局（FDA）ガイドライン [1)] 及び欧州医薬品庁（EMA）ガイダンス [2)] に基づき，イブルチニブは BCS クラス 2 の化合物に分類される。

2.7.1.1.1.3　製剤

臨床試験全体で使用した製剤の一覧を付録 1 に，[redacted] 社製及び [redacted] 社製の製剤について，本申請に含まれる臨床試験で使用した曝露サイクルの割合を表 2.7.1-1 に示す。

開発初期に実施した first-in-human 試験である PCYC-04753 試験（04753 試験）及び PCYC-1102-CA（1102 試験）試験，40 mg カプセル剤を使用した PCI-32765CLL1002 試験（CLL1002 試験）では，[redacted] 社製の製剤を使用したが，その他の臨床試験では，すべての被験者に対して [redacted] 社製の製剤のみが投与された。[redacted] 社で製造された製剤は，現在実施中の臨床試験でも使用されており，今後の臨床試験にも同製剤を使用する予定である。

表 2.7.1-1　製剤別の曝露サイクルの割合

実施地域	試験番号	相	カプセルの含量（mg）	[redacted] 社	[redacted] 社
国内	PCI-32765-JPN-101	I	140	100%	0%
海外	PCYC-04753[a]	I	40/140/200	9%	91%
海外	PCYC-1102-CA（再発又は難治性の 420 mg/日コホート）	Ib/II	140	72%	28%
海外	PCYC-1112-CA	III	140	100%	0%
海外	PCI-32765CLL1001[b]	I	140	100%	0%
海外	PCI-32765CLL1002[b]	I	40	0%	100%
海外	PCI-32765CLL1004[b]	I	該当せず，溶液製剤		
海外	PCI-32765CLL1006[c]	I	140	100%	0%
海外	PCI-32765CLL1010[b]	I	140	100%	0%
海外	PCI-32765CLL1011[b]	I	140	100%	0%

a 実施施設に出荷された治験薬数に基づく。治験薬の出荷記録は試験のマスターファイルに保管されている。
b 健康被験者を対象とした臨床薬理試験；単回投与
c 肝機能障害を有する非悪性腫瘍被験者を対象とした臨床薬理試験；単回投与
参照元：各試験報告書

2.7.1.1.2　生物薬剤学試験

2.7.1.1.2.1　概観及び根拠

イブルチニブの生物薬剤学試験として，海外において，再発又は難治性の CLL/SLL 患者を対象とした 1102 試験（コホート 6），健康被験者を対象とした PCI-32765CLL1001 試験（CLL1001 試験）及び PCI-32765CLL1011 試験（CLL1011 試験）を実施した【2.7.1.2 項参照】。

1102 試験及び CLL1001 試験の目的は，絶食時（一晩絶食後［少なくとも投与前 10 時間］に経口投与し，その後 4 時間絶食）又は高脂肪／高カロリー食摂取後にイブルチニブ 420 mg を単回経口投与したときのイブルチニブの薬物動態に対する食事の影響を評価することであった。さらに，CLL1001 試験では食事のタイミングの影響を検討するため，4 期クロスオーバーデザインを採用した。

CLL1011 試験では，静脈内投与との比較により，イブルチニブ 560 mg を絶食時又は標準食摂取後 30 分に単回経口投与したときの絶対的バイオアベイラビリティを評価した。

薬物動態パラメータはノンコンパートメント法により算出し，文章中では，特別な記載がない限り「算術平均値」を代表値として使用した。

2.7.1.1.3　分析法

2.7.1.1.3.1　序論

開発過程で，イブルチニブ及びそのジヒドロジオール代謝物 PCI-45227（JNJ-54243761）の定量分析法として種々の液体クロマトグラフィー・タンデム質量分析（LC-MS/MS）法を用いた。本項では，これらの分析法について要約する。

血漿中のイブルチニブ及び PCI-45227 の定量分析法はいずれも各分析機関でバリデーション試験が実施され，結果はいずれも事前に設定した許容基準を満たしていた。一部の臨床試験において，実試料による再現性確認のための再測定（incurred sample reproducibility）を行った。結果はすべて，事前に設定した許容基準を満たした。

ヒトを含むさまざまな動物種におけるイブルチニブ（*R*-エナンチオマー）経口投与後の血漿中 PCI-32769（*S*-エナンチオマー）の曝露量評価に用いたキラル分析法は，事前に設定した基準を満たした頑健な分析法であった【2.6.4.2.1.2 項参照】。

各臨床試験で使用した分析法及びバリデーション報告書の一覧を付録 2 に示す。

2.7.1.1.3.2　血漿中のイブルチニブ及び PCI-45227 の濃度の測定

開発当初，低濃度範囲及び高濃度範囲におけるイブルチニブの定量分析法のバリデーション試験（07-085-Hu-Z-BMV）【参考資料 5.3.1.4.1】が［redacted］（［redacted］社）で行われた。しかし，本分析法には代謝物 PCI-45227 の測定は含まれなかったため，本分析法は臨床試験から得られた生体試料には使用していない。引き続き，［redacted］社で，低濃度範囲及び高濃度範囲におけるイブルチニブ及び PCI-45227 の定量分析法のバリデーション試験（08-086-Hu-Z-BMV）【評価資料 5.3.1.4.2】が行われた。

その後，イブルチニブ及び PCI-45227 の定量分析法のバリデーション試験（10-088-Hu-Z-BMV）【評価資料 5.3.1.4.3】が［redacted］（［redacted］社）で行われた後，Janssen Research and Development（Janssen R&D）において，低濃度範囲（BA10267/12-071-Hu-Z-BMV）【参考資料

5.3.1.4.4】及び高濃度範囲（BA10283/12-153-Hu-Z-BMV）【評価資料 5.3.1.4.5】でのバリデーション試験が行われた。当該分析法は[redacted]社に移管され，低濃度範囲（BA10400/12-104-Hu-Z-BMV）【評価資料 5.3.1.4.6】及び高濃度範囲（BA10399/12-156-Hu-Z-BMV）【参考資料 5.3.1.4.7】でバリデーション試験が行われた。なお，本移管に伴い，クロスバリデーション試験（BA10468/13-102-Hu-Z-BMV）【評価資料 5.3.1.4.8】を実施した。

肝機能障害を有する被験者を対象とした PCI-32765CLL1006 試験（CLL1006 試験）より得られた血漿試料において，代謝物 PCI-45227 の内標準物質と同じマストランジションを有する内因性物質が認められた。そこで，代謝物 PCI-45227 の内標準物質から干渉する内因性物質を分離する定量分析法（BA10636/14-111-Hu-PO-BA）が，Janssen R&D でバリデートされた【参考資料 5.3.1.4.9】。それまでの臨床試験から得られた血漿試料では同様の内因性物質は認められていなかったが，実施中及び新規の臨床試験でのイブルチニブ及び PCI-45227 の定量分析における潜在的な干渉を排除するため，[redacted]社において，高濃度範囲での定量分析法（BA10399/12-156-Hu-Z-BMV）について，再度バリデーション試験（BA10667/14-112-Hu-Z-BMV）【参考資料 5.3.1.4.10】を実施した。この再度バリデートした定量分析法では，CLL1006 試験より得られた実試料を用いて，内因性干渉物質がクロマトグラフ上，代謝物 PCI-45227 の内標準物質と分離されていることが確認されている。また，これらの定量分析法（BA10399/12-156-Hu-Z-BMV 及び BA10667/14-112-Hu-Z-BMV）は実施中の 3 試験での実試料を用いて，[redacted]社においてクロスバリデーション試験を実施した。実施中及び新規の臨床試験での定量分析には，再度バリデートした高濃度範囲での定量分析法（BA10667/14-112-Hu-Z-BMV）のみで対応可能と考えられたため，[redacted]社での低濃度範囲での定量分析法（BA10400/12-104-Hu-Z-BMV）は再度バリデーション試験を実施していない。

異なる分析機関で使用されたこれらの定量分析法の詳細を表 2.7.1-2 に，また各臨床試験で使用された定量分析法を付録 2 に示す。

表 2.7.1-2 定量分析法の概観

分析機関 （試験番号）	バリデーション実施年 （報告書添付場所）	抽出法	クロマトグラフィーの条件 （カラム，移動層）	質量分析の条件
[redacted] 社 [a] （[redacted]-622020/07-085-Hu-Z-BMV）	2008 （参考資料 5.3.1.4.1）	アセトニトリルによるたん白質沈殿	[redacted] (3 µm，4.6 x 150 mm) 勾配：A：0.2%ギ酸水溶液，B：0.2%ギ酸アセトニトリル溶液；流速 0.7 mL/min	MRM モード イブルチニブ：m/z 441.2 → 138.0
[redacted] 社 （[redacted]-622021/08-086-Hu-Z-BMV）	2008 （評価資料 5.3.1.4.2）	アセトニトリルによるたん白質沈殿	[redacted] (3 µm，4.6 x 150 mm) 勾配：A：0.2%ギ酸水溶液，B：0.2%ギ酸アセトニトリル溶液；流速 0.7 mL/min	MRM モード イブルチニブ：m/z 441.2 → 138.1 PCI-45227：m/z 475.2 → 304.2
[redacted] 社 [b] （AV11-PCI32765-01/10-088-Hu-Z-BMV）	2011 （評価資料 5.3.1.4.3）	アセトニトリルによるたん白質沈殿	[redacted] (3 µm, 2.1 x 50 mm) 勾配：A：1%ギ酸水溶液，B：1%ギ酸アセトニトリル溶液；流速 0.7 mL/min	MRM モード イブルチニブ：m/z 441.4 → 304.2 PCI-45227：m/z 475.1 → 304.2
Janssen R&D[b] （BA10267/12-071-Hu-Z-BMV, BA10283/12-153-Hu-Z-BMV）	2012 （参考資料 5.3.1.4.4, 評価資料 5.3.1.4.5）	アセトニトリルによるたん白質沈殿	[redacted] (3.5 µm，2.1 x 50 mm) 勾配：A：0.01 M 炭酸アンモニウム水溶液，B：メタノール/イソプロパノール 80/20 (v/v)；流速 0.6 mL/min	MRM モード イブルチニブ：m/z 441.2 → 138.1 PCI-45227：m/z 475.2 → 304.1
[redacted] 社 [b] （BA10400/JNJ-R2119A1; 12-104-Hu-Z-BMV, BA10399/JNJ-R2120A3; 12-156-Hu-Z-BMV）	2012 （評価資料 5.3.1.4.6, 参考資料 5.3.1.4.7）	アセトニトリルによるたん白質沈殿	[redacted] (3.5 µm，2.1 x 50 mm) 勾配：A：0.01 M 炭酸アンモニウム水溶液，B：メタノール/イソプロパノール 80/20 (v/v)；流速 0.5 mL/min	MRM モード イブルチニブ：m/z 441.2 → 138.1 PCI-45227：m/z 475.2 → 304.1
Janssen R&D （BA10636/14-111-Hu-PO-BA）	2014 （参考資料 5.3.1.4.9）	アセトニトリルによるたん白質沈殿	[redacted] (1.7 µm, 2.1 x 100 mm) 勾配：A：0.01 M 炭酸アンモニウム水溶液，B：アセトニトリル；流速 0.6 mL/min	MRM モード PCI-45227：m/z 475.2 → 304.1
[redacted] 社 （BA10667/JNJ-R3221; 14-112-Hu-Z-BMV）	2014 （参考資料 5.3.1.4.10）	アセトニトリルによるたん白質沈殿	[redacted] (3.5 µm, 50 x 2.1 mm) 勾配：A：0.01 M 炭酸アンモニウム水溶液，B：アセトニトリル；流速 0.6 mL/min	MRM モード イブルチニブ：m/z 441.2 → 138.1 PCI-45227：m/z 475.2 → 304.1
Janssen R&D （BA10398/12-194-Hu-Z-BMV）	2013 （参考資料 5.3.1.4.11）	t-ブチルメチルエステルによる液-液抽出	[redacted] (3.5 µm, 2.1 x 50 mm) 勾配：A：0.01 M 炭酸アンモニウム水溶液，B：アセトニトリル；流速 0.6 mL/min	MRM モード $^{13}C_6$-イブルチニブ：m/z 447.2 → 138.0

MRM = 多重反応モニタリング

a この方法はいずれの臨床試験の試料の解析にも使用されなかった。

b これらの方法のクロスバリデーション試験（BA10468 [13-102-Hu-Z-BMV]；評価資料 5.3.1.4.8）を行った。

2.7.1.1.3.3 尿及び全血中のイブルチニブ及び PCI-45227 の濃度の測定

イブルチニブ及び PCI-45227 について，事前に設定した基準を満たした頑健な分析法【参考資料 5.3.3.1.1 及び参考資料 5.3.3.1.2】を用いて，ヒトの尿試料（CLL1002 試験及び CLL1004 試験）及び全血試料（CLL1004 試験）について定量分析を行った。

2.7.1.2 個々の試験結果の要約

2.7.1.2.1 絶対的バイオアベイラビリティ（CLL1011 試験）【参考資料 5.3.1.1.1】

CLL1011 試験は，健康被験者 8 例を対象とした非盲検，単施設，逐次デザイン試験であり，イブルチニブ経口投与時の絶対的バイオアベイラビリティを評価した。

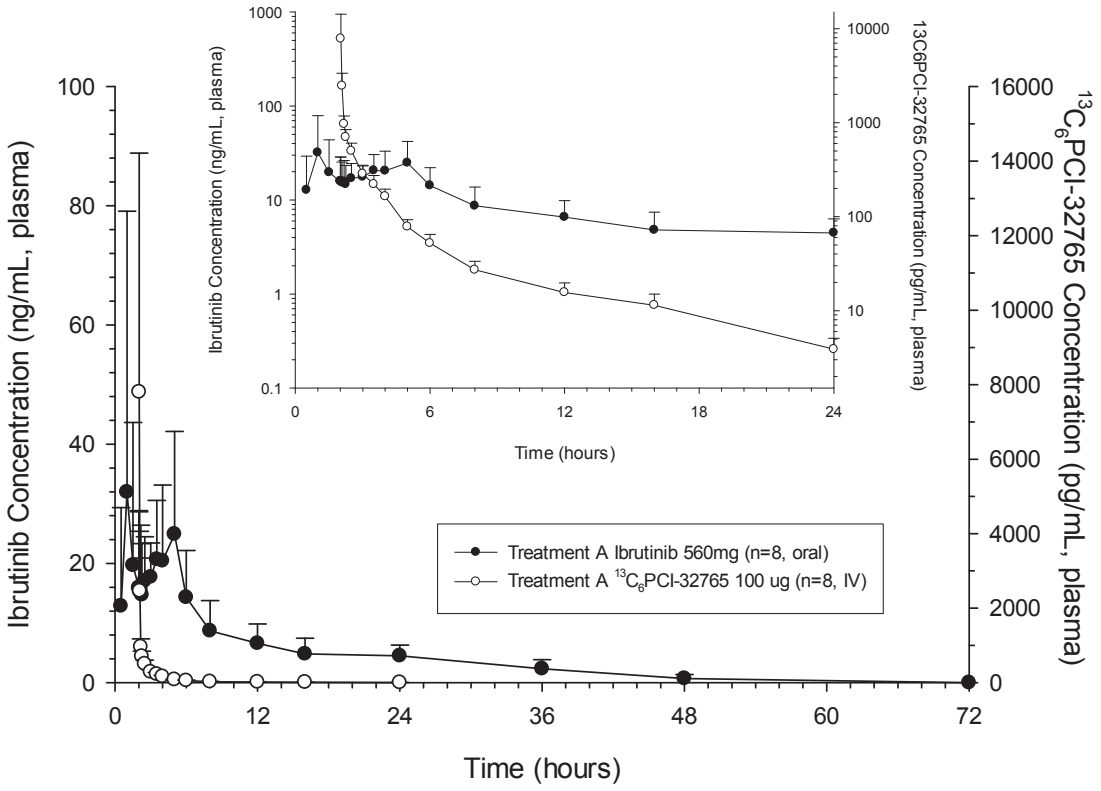
イブルチニブ 560 mg（140 mg×4 カプセル）を絶食時（一晩絶食後に経口投与し，その後 4 時間絶食；Treatment A）又は食前 30 分（標準朝食摂取の 30 分前，Treatment B）に経口投与した後，経口投与後 2 時間に $^{13}C_6$標識イブルチニブ 100 µg を単回静脈内投与（microdose）し，非標識及び $^{13}C_6$標識イブルチニブ濃度を比較した。また，グレープフルーツジュースとの探索的薬物相互作用試験として，投与前夜及び投与前 30 分にグレープフルーツジュース摂取後，イブルチニブ 140 mg を標準食後 30 分に経口投与した（Treatment C）。Treatment C の結果は【2.7.2.2.1.4 (3)項】に示す。なお，いずれの投与群もイブルチニブ投与後 4 時間以降に昼食を摂取した。

Treatment A での血漿中イブルチニブ濃度－時間推移を図 2.7.1-1 に示す。Treatment A 及び Treatment B での AUC の幾何平均値の比（GMR）及び 90%信頼区間（CI）を表 2.7.1-5 に示す。なお，最終消失相で濃度変動が大きかったため，Treatment A での AUC_{∞}は 3 例でしか評価できなかった。

Treatment A での AUC_{last}及び AUC_{∞}の GMR に基づき算出した絶対的バイオアベイラビリティはそれぞれ 2.9%（90% CI = 2.12～3.94%）及び 3.9 %（90% CI = 3.06～5.02%）であった。

Treatment B での AUC_{last}及び AUC_{∞}の GMR に基づき算出した絶対的バイオアベイラビリティはそれぞれ 7.6%（90% CI = 6.41～9.03%）及び 8.4 %（90% CI = 7.32～9.68%）であった。なお，絶食時（Treatment A）に対する食前 30 分投与時（Treatment B）の AUC_{last}の GMR は 2.2（90% CI = 1.69～2.97）であった。

以上のように，イブルチニブ 560 mg を絶食時に経口投与したときの AUC_{last}に基づき算出した絶対的バイオアベイラビリティは 2.9%であった。同じ被験者にイブルチニブを食前 30 分に経口投与したときの絶対的バイオアベイラビリティは 7.6%であり，絶食時と比較して 2.6 倍増加した。



Note: IV dosing occurred 2 hours after oral administration

参照元：CLL1011 CSR Fig1

図 2.7.1-1 イブルチニブ 560 mg を絶食時（Treatment A）に経口投与及び $^{13}C_6$ 標識イブルチニブ 100 µg を静脈内投与したときの平均（SD）血漿中イブルチニブ濃度－時間推移［CLL1011 試験；薬物動態解析対象集団］

表 2.7.1-3 イブルチニブ 560 mg を絶食時（Treatment A）又は食前 30 分（Treatment B）に経口投与及び $^{13}C_6$ 標識イブルチニブ 100 µg を静脈内投与したときの幾何平均値の比及び 90% 信頼区間［CLL1011 試験；薬物動態解析対象集団］

Parameter[a]	Test Treatment / Reference Treatment	N	Geometric Mean	Ratio: Test/Reference	90% Confidence Interval	Intra-Subject CV (%)
Treatment A (Fasted)						
AUC_{last} (ng·h/mL)	Oral Ibrutinib	8	263.95	2.9	(2.12 , 3.94)	36.5
	IV Ibrutinib	8	9134.18			
AUC_{∞} (ng·h/mL)	Oral Ibrutinib	3	329.77	3.9	(3.06 , 5.02)	10.4
	IV Ibrutinib	3	8420.95			
Treatment B (non-Fasted)						
AUC_{last} (ng·h/mL)	Oral Ibrutinib	8	588.06	7.6	(6.41 , 9.03)	18.2
	IV Ibrutinib	8	7725.88			
AUC_{∞} (ng·h/mL)	Oral Ibrutinib	6	666.23	8.4	(7.32 , 9.68)	12.1
	IV Ibrutinib	6	7917.91			

CV = coefficient of variability

a A mixed-effects model with treatment as a fixed effect and subject as a random effect was used for analysis on a log scale, and the results were presented at original scale after anti-log transformation. The IV ibrutinib treatment was dose-normalized to 560 mg.

参照元: CLL1011 CSR Table 4 and Table 6

2.7.1.2.2　食事の影響

2.7.1.2.2.1　CLL/SLL 患者における食事の影響（1102 試験）【評価資料 5.3.5.2.1】

1102 試験は，未治療若しくは再発又は難治性の CLL/SLL 患者を対象とした非盲検，非ランダム化，多施設共同，第 Ib/II 相試験であった。各コホートの被験者背景（未治療若しくは再発又は難治性）及びイブルチニブの用量を表 2.7.1-4 に示す。食事の影響を検討するためのサブスタディとして，ランダム化，2 期クロスオーバーによる検討コホートをコホート 6 として追加した。疾患進行，耐容不能な毒性の発現，又は治療中止を要するその他の理由が認められるまで，被験者にイブルチニブを 1 日 1 回投与した。なお，コホート 1～5 で合計 116 例の患者が投与を受けており，これらのコホートの結果は【2.7.2.2.1.2 (3)項】に示す。

表 2.7.1-4　1102 試験でのコホート別の登録及び投与情報

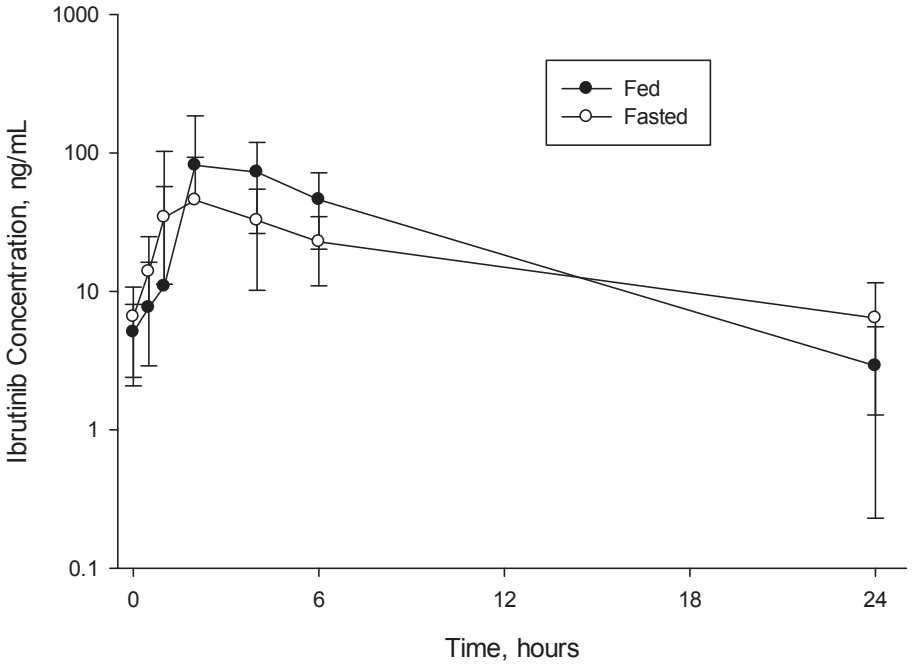
コホート	被験者背景	イブルチニブの用量	被験者数
1	再発又は難治性	420 mg/day	27
2	未治療で 65 歳以上	420 mg/day	27
3	再発又は難治性	840 mg/day	34
4	再発又は難治性で高リスク	420 mg/day	24
5	未治療で 65 歳以上	840 mg/day	4
合計	**コホート 1～5**		**116**
6	再発又は難治性－食事の影響	420 mg/day	16

参照元： CLL1102 CSR Table 3 and Appendix 9.3

コホート 6 に登録された患者はすべて CLL 患者であった。CLL 患者 16 例には，イブルチニブ 420 mg（140 mg×3 カプセル，すべて [redacted] 社製のカプセル剤）を Cycle 1 の Day 8 及び Day 15 に食後 30 分（高脂肪朝食摂取開始から 30 分後）又は絶食時（一晩絶食後に経口投与し，その後 4 時間絶食）に経口投与し，イブルチニブの薬物動態に対する高脂肪食の影響を検討した。なお，これらの患者は約 6 サイクルの投与を受け，その後，疾患進行がない場合は継続投与試験 PCYC-1103-CA に登録された。

CLL 患者にイブルチニブ 420 mg を絶食時及び食後 30 分に経口投与したときのイブルチニブの血漿中濃度－時間推移を図 2.7.1-2 に，薬物動態パラメータを表 2.7.1-5 に示す。

イブルチニブを食後 30 分に経口投与したときの曝露量は，絶食時と比べて約 2 倍であった（GMR：C_{max} については 2.24［90% CI：1.62～3.09］，AUC_{last} については 1.65［90% CI：1.23～2.19］）。最高血漿中濃度到達時間（t_{max}）の中央値は約 2 時間から約 4 時間に遅延した。C_{max} 及び AUC の被験者内変動係数（CV）は 42.0%～53.4%の範囲であった。被験者間 CV は，C_{max} では 79.6%～90.3%，AUC では 46.5%～58.3%であり，絶食時と食後 30 分で同程度であった。



参照元：CLL1102 CSR Appendix 9.3 Figure 1

図 2.7.1-2 CLL 患者にイブルチニブ 420 mg を絶食時及び食後 30 分に経口投与したときの平均（SD）血漿中イブルチニブ濃度－時間推移［1102 試験；薬物動態解析対象集団］

表 2.7.1-5 CLL 患者におけるイブルチニブの薬物動態パラメータに対する食事の影響［1102 試験，コホート 6；薬物動態解析対象集団］

Parameter[a]	Treatment[b]	N	Geometric Mean	Ratio: Test/Reference (%)[c]	90% Confidence Interval (%)	Intra-Subject CV (%)	Inter-Subject CV (%)
C_{max} (ng/mL)	Fasted	15	39.22			53.4	90.3
	Fed	15	87.69	223.6	(161.60 - 309.35)		79.6
AUC_{24} (ng·h/mL)	Fasted	12	439.02			42.0	51.3
	Fed	12	757.89	172.6	(127.59 - 233.58)		46.5
AUC_{last} (ng·h/mL)	Fasted	15	366.69			46.6	58.3
	Fed	15	603.43	164.6	(123.44 - 219.39)		58.1
			Mean	**SD**	**Median**	**Range**	
t_{max} (h)	Fasted	15			1.9	(1.0 - 4.1)	
	Fed	16			3.9	(1.1 - 6.0)	
$t_{1/2}$ (h)	Fasted	9	11.3	(9.62)			
	Fed	4	4.50	(0.76)			

CV = coefficient of variability
[a] A mixed-effect model was used with treatment, treatment period and treatment sequence as fixed effects, and subject within sequence as random effect. Parameter data were natural log (ln) transformed prior to analysis.
[b] Fasted treatment was used as the reference.
[c] Ratio of parameter means (expressed as a percent), transformed back to the linear scale.
参照元：CLL1102 CSR Appendix 9.3 Table 9 and 11

以上のように，イブルチニブを食後 30 分に経口投与したときの曝露量（C_{max} 及び AUC_{last}）は，絶食時と比べて約 2 倍であった。

これまでに患者を対象に実施した臨床試験では，食事の 30 分以上前又は 2 時間以上後（modified fasting）にイブルチニブを服用することとしており，完全な絶食状態及び完全な摂食状態を避けている。このサブスタディ（コホート 6）の Cycle 1 の Day 1 では，modified fasting の条件下でイブルチニブを投与しており，血漿中イブルチニブの曝露量（0 時間から 24 時間までの

血漿中濃度－時間曲線下面積［AUC_{24}］）は 546 ng·h/mL であったのに対し，絶食時及び食後での AUC_{24} はそれぞれ 485 ng·h/mL 及び 864 ng·h/mL であった。絶食時投与又は食後 30 分投与を規定した試験日（Day 8 及び Day 15）を除き，このサブスタディにおける食事摂取は上記の指示のみで，食事のタイミングや内容は直接確認していなかった。更に，このサブスタディの Cycle 1 の Day 1（単回投与）は modified fasting での単回投与であったのに対し，食事の影響を検討した Cycle 1 の Day 8 及び Day 15 では反復投与条件下であった。反復経口投与によるイブルチニブの蓄積率が約 1.5 であったことを考慮すると【2.7.2.2.1.2 (3)項参照】，modified fasting での反復投与による曝露量は食後投与での反復投与による曝露量に近いものと考えられる。2.7.1.3.2.3 項で詳細に説明するとおり，これは母集団薬物動態解析結果（modified fasting での曝露量は食後投与での曝露量と同程度）と同様の結果であった。

2.7.1.2.2.2 健康被験者における食事の影響（CLL1001 試験）【参考資料 5.3.3.1.3】

CLL1001 試験は，イブルチニブの薬物動態に対する食事の影響を評価するための，健康被験者男女 52 例を対象としたランダム化，非盲検，単一施設，単回投与，4 期クロスオーバー試験であった。

被験者 44 例を，以下に示す 4 つの投与方法（Treatment A～D）より構成される投与順序（sequence）の 1 つにランダムに割り付け，イブルチニブ 420 mg を経口投与した。また，被験者 8 例を追加の探索的コホートに組み入れ，より高用量での安全性を評価するため，イブルチニブ 840 mg を食後に単回経口投与した（Treatment E）。

- Treatment A：イブルチニブ 420 mg を高脂肪朝食摂取終了から 30 分後（食後 30 分）に経口投与
- Treatment B：イブルチニブ 420 mg を 10 時間以上絶食した後，高脂肪朝食摂取開始の 30 分前（食前 30 分）に経口投与
- Treatment C：イブルチニブ 420 mg を高脂肪朝食摂取終了から 2 時間後（食後 2 時間）に経口投与
- Treatment D（対照）：イブルチニブ 420 mg，10 時間以上絶食した後，次の食事の 4 時間前（絶食時）に経口投与
- Treatment E：イブルチニブ 840 mg を別の被験者コホートで高脂肪朝食摂取終了から 30 分後（食後 30 分）に経口投与

健康被験者にイブルチニブ 420 mg を絶食時，食後 30 分，食前 30 分又は食後 2 時間に経口投与したときのイブルチニブの血漿中濃度－時間推移を図 2.7.1-3 に，薬物動態パラメータを表 2.7.1-6 に示す。

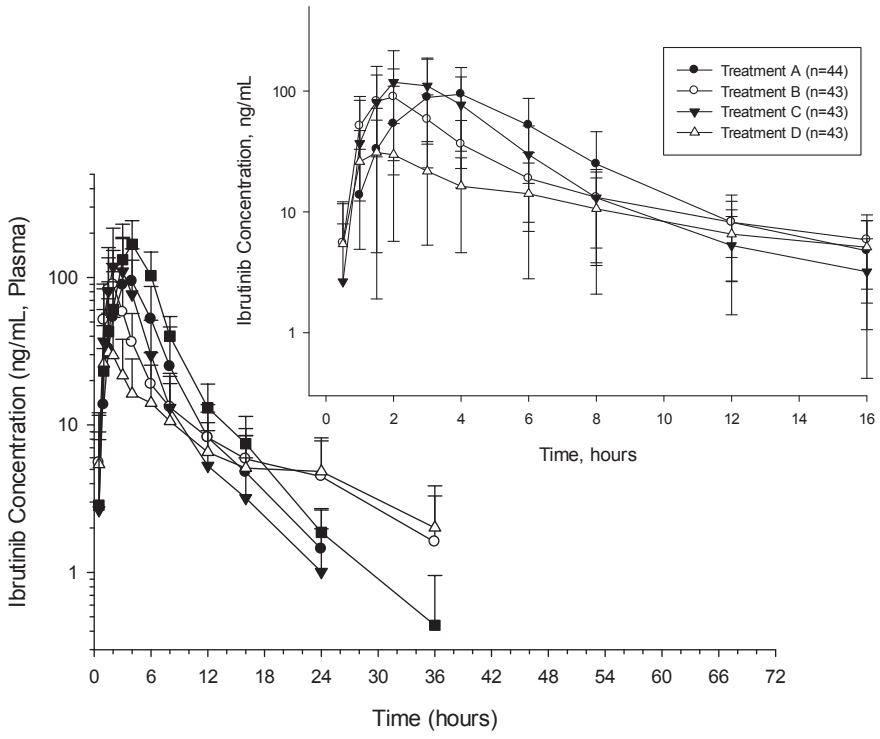
イブルチニブを食後 30 分，食前 30 分又は食後 2 時間に投与したとき，絶食時投与と比べて，血漿中イブルチニブ濃度は高値を示した。血漿中イブルチニブの C_{max} は食後 2 時間投与（Treatment C）で最も上昇し，一方，t_{max} は食後 30 分投与（Treatment A）で最も遅延した。血漿中イブルチニブの消失半減期（$t_{1/2}$）は，食後（Treatment A 及び Treatment C）にイブルチニブを

投与したときで約 5 時間と同程度であったが，空腹時投与（Treatment B 及び Treatment D では約 9～11 時間と同程度）と比べて短かった。

探索的解析として，食前 30 分投与（Treatment B）と食後 2 時間投与（Treatment C）間で C_{max} 及び AUC_{last} を比較したところ，両投与条件間での AUC_{last} の GMR の 90% CI は 80～125%であったが，C_{max} は範囲外であった（Treatment C に対する Treatment B の AUC_{last} 及び C_{max} の GMR はそれぞれ 0.91 及び 0.68）。また，食後 30 分投与（Treatment A）と食後 2 時間投与（Treatment C）の間でも同様であった（Treatment C に対する Treatment A の AUC_{last} 及び C_{max} の GMR はそれぞれ 1.05 及び 0.82）。

なお，食後 30 分にイブルチニブ 840 mg を経口投与したとき（Treatment E）の C_{max} 及び AUC は，420 mg 投与時（Treatment A）より高かったが，2 倍未満であった。

以上のように，イブルチニブ 420 mg を食後 30 分に経口投与したとき，絶食時投与と比べて，AUC_{last} の GMR は 1.86，C_{max} の GMR は 3.15 であった。イブルチニブの投与のタイミングを，食後 30 分から食前 30 分又は食後 2 時間に変更したとき，絶食時投与と比べて，AUC_{last} の GMR は 2 倍未満であった（GMR は，30 分前では 1.62，2 時間後では 1.78）が， C_{max} の GMR はそれぞれ 2.63 及び 3.85 であった。



参照元：CLL1001 CSR Figure 1

図 2.7.1-3 健康被験者にイブルチニブ 420 mg を絶食時（Treatment D），食後 30 分（Treatment A），食前 30 分（Treatment B）又は食後 2 時間（Treatment C）に経口投与したときの平均（SD）血漿中イブルチニブ濃度－時間推移［CLL1001 試験；薬物動態解析対象集団］

表 2.7.1-6 健康被験者におけるイブルチニブの薬物動態パラメータに対する食事の影響
［CLL1001 試験；薬物動態解析対象集団］

Parameter[a]	Treatment[b]	N	Geometric Mean	Ratio: Test/Reference (%)[c]	90% Confidence Interval (%)	Intra-Subject CV (%)	Inter-Subject CV (%)
C_{max} (ng/mL)	D- Fasted	43	32.67	-	-	-	67.0
	A- Fed (30 min after meal)	44	102.86	314.9	271.70 - 364.89	43.2	79.3
	B- 30 min before meal	43	85.81	262.7	226.58 - 304.51		63.4
	C- 2 h after meal	43	125.82	385.2	332.23 - 446.51		68.0
AUC_{last} (ng·h/mL)	D- Fasted	43	260.17	-	-	-	56.4
	A- Fed (30 min after meal)	44	483.45	185.8	169.07 - 204.23	26.9	57.1
	B- 30 min before meal	43	421.96	162.2	147.55 - 178.28		46.6
	C- 2 h after meal	43	462.42	177.7	161.70 - 195.37		57.8
			Mean	**SD**	**Median**	**Range**	
t_{max} (h)	D- Fasted	43			1.5	1.00 - 8.00	
	A- Fed(30 min after meal)	44			4.0	2.00 - 6.00	
	B- 30 min before meal	43			1.5	1.00 - 4.00	
	C- 2 h after meal	43			3.0	1.00 - 6.00	
$t_{1/2}$ (h)	D- Fasted	27	9.67	3.21			
	A- Fed (30 min after meal)	43	4.79	1.44			
	B- 30 min before meal	36	8.95	3.27			
	C- 2 h after meal	39	5.17	1.92			

CV=coefficient of variability
a A mixed-effect model was used with treatment, treatment period and treatment sequence as fixed effects, and subject within sequence as random effect. Parameter data were natural log (ln) transformed prior to analysis.
b Fasted treatment was used as the reference.
c Ratio of parameter means (expressed as a percent), transformed back to the linear scale.
参照元： CLL1001 CSR Table 4

2.7.1.3 全試験を通しての結果の比較と解析

すべての生物薬剤学試験及び臨床薬理試験より得られた薬物動態パラメータの概要表を【2.7.2 項 付録 3】に示す。

2.7.1.3.1 絶対的バイオアベイラビリティ

これまでに得られている非臨床試験成績及び臨床試験成績より，イブルチニブの絶対的バイオアベイラビリティは低いと考えられる。健康被験者を対象とした絶対的バイオアベイラビリティ試験（CLL1011 試験）の結果，イブルチニブの絶対的バイオアベイラビリティは絶食時投与（一晩絶食後に経口投与し，その後 4 時間絶食）で 2.9%（90% CI = 2.12～3.94%），食前 30 分投与で 7.6%（90% CI = 6.41～9.03%）であった。このイブルチニブ経口投与時のバイオアベイラビリティの低さがイブルチニブの薬物動態の大きな被験者間変動の要因の一つになっているものと考えられた。

経口 CYP3A 阻害剤との併用投与【2.7.2.2.1.4 (1)項】又は食後投与【2.7.1.2.2 項】により，イブルチニブの曝露量は増加した。また，マスバランス試験【2.7.2.2.1.1 (1)項】の結果，イブルチニブはほぼ完全な吸収を示したこと，更に生理学的薬物動態モデルでの検討【2.7.2.2.1.4 (4)項】から，イブルチニブ経口投与時のバイオアベイラビリティの低さは腸及び肝臓での CYP3A による初回通過効果が主な原因であると考えられる。

2.7.1.3.2 相対的バイオアベイラビリティ

本申請のための相対的バイオアベイラビリティ試験は実施しなかった。しかし，本申請に含む試験成績から，バイオアベイラビリティに関連した以下の評価を行った。

2.7.1.3.2.1 製剤変更の影響

(1) 製造の変更／組成の変化の影響

開発初期の製剤である [redacted] 社で製造した製剤バッチと [redacted] 社で製造した製剤バッチについて溶出プロファイルを比較した結果，同様のプロファイルが示された【2.3.P.2 項】。

(2) 臨床試験で使用した製剤

臨床試験で使用した製剤の詳細を付録 1 に，製剤組成の詳細は【2.3.P.2 項】に示す。

開発初期の段階では，製剤は [redacted] 社が製造し，first-in-human 試験（04753 試験）で体重あたりの投与量で評価したため，40，140 及び 200 mg 含量のイブルチニブカプセルが含まれていた。04753 試験の後は，B 細胞性腫瘍患者には固定用量のみを投与し，表 2.7.1-1 に示すように 140 mg カプセルを使用した。健康被験者を対象とした臨床薬理試験である 1002 試験及び 1004 試験では，[redacted] に溶解させた 5 mg/mL 経口液剤を使用した。さらに，1002 試験では 40 mg カプセルも使用した（付録 1 参照）。

(3) 市販予定製剤と主要な臨床試験で使用した製剤の比較

海外第 I 相及び第 II 相試験では [redacted] 社製の製剤と [redacted] 社製の製剤の両製剤が使用されたが，現在実施中の臨床試験では [redacted] 社で製造された製剤が使用されており，また今後実施されるすべての臨床試験で使用される予定である。なお，臨床試験で使用した製剤と申請する市販予定製剤の溶出プロファイルは同等であった【2.3.P.2 項】。

2.7.1.3.2.2　他の剤形／投与経路に対する相対的バイオアベイラビリティ

CLL1002 試験では，ケトコナゾールとの併用のため，より低い含量である 40 mg カプセルを使用した。同じ剤形は，first-in-human 試験である 04753 試験でも使用された。また，[redacted] に溶解させた 5 mg/mL イブルチニブを含む経口液剤が 1002 試験の被験者 3 例で検討され，その後，ヒトマスバランス試験である CLL1004 試験で使用された。

140 mg カプセルとその他の剤形との正式な比較は行っていないが，他の用量のカプセル剤と液剤でのイブルチニブの薬物動態を比較した。健康男性被験者を対象に，カプセル剤又は液剤を絶食時に単回経口投与した 2 試験での血漿中イブルチニブ及び PCI-45227 の曝露量を表 2.7.1-7 に示す。

溶剤を投与した症例数は限られていたが，カプセル剤又は液剤投与時のイブルチニブ及び PCI-45227 の AUC_{24} は同程度であった。一方，C_{max} は液剤投与後の方が 2～3 倍高かった。なお，液剤を投与した 1004 試験において，被験者 11 例中 5 例での t_{max} は最初の薬物動態評価時点である 0.5 時間であった。

表 2.7.1-7 健康男性被験者にカプセル剤又は液剤としてイブルチニブを単回経口投与したときの血漿中イブルチニブ及び PCI-45227 の薬物動態パラメータ

	試験番号	用量 (mg)	製剤	N	平均値（SD） t_{max} (h)	C_{max} (ng/mL)	DN_C_{max} (ng/mL)	AUC_{24} (ng·h/mL)	DN_AUC_{24} (ng·h/mL)
イブルチニブ									
	CLL1002 試験	120	カプセル	18	1.8 (1.0 - 3.0)	11.8 (6.67)	54.9	63.8 (37.3)	298
		70	液剤	3	1.0 (1.0 - 1.5)	13.5 (5.93)	108	38.5 (33.6)	308
	CLL1004 試験	140	液剤	6	0.5 (0.5 - 1.5)	37.1 (22.4)	148	62.1 (39.4)	248
PCI-45227									
	CLL1002 試験	120	カプセル	18	2.0 (1.0 - 4.0)	29.1 (11.9)		247 (91.9)	
		70	液剤	3	1.5 (1.5 - 3.0)	22.2 (5.28)		173 (79.9)	
	CLL1004 試験	140	液剤	6	0.8 (0.5 - 1.5)	43.5 (9.09)		227 (56.0)	

DN = 投与量 560 mg に規格化
t_{max}：中央値（範囲）

2.7.1.3.2.3　食事の影響

食事の影響を評価した 2 試験（1102 試験及び CLL1001 試験）の結果を 2.7.1.2.2 項に示す。CLL 患者と健康被験者の両方で，高脂肪食後にイブルチニブを経口投与したときのイブルチニブの AUC_{last} は絶食時投与時の約 2 倍であった。

さらに，母集団薬物動態解析において，共変量候補として食事の影響について検討した【2.7.2.2.1.5 項】。母集団薬物動態解析では，1102 試験で食事の影響を検討したサブスタディで CLL 患者 16 例に食後 30 分投与及び絶食時投与したときの薬物動態成績を，イブルチニブを食事の 30 分以上前又は 2 時間以上後（modified fasting）に投与したその他の薬物動態成績とあわせて解析した。食後投与による定常状態でのイブルチニブのバイオアベイラビリティには，modified fasting との間に有意差はなかったが，絶食時投与でのイブルチニブのバイオアベイラビリティは有意に低く，食後投与及び modified fasting の 67%であった（食後投与及び modified fasting の AUC は絶食時投与での AUC の 1.5 倍）。これは，ノンコンパートメント解析により算出された 1102 試験での報告値（GMR で 1.65）とほぼ一致した結果であった【2.7.1.2.2.1 項参照】。一方，ノンコンパートメント解析では，1102 試験で食事の影響を検討したサブスタディ内で食後投与と modified fasting 投与時の曝露量を比較したところ，modified fasting 投与では食後投与よりイブルチニブの曝露量が小さかった【2.7.1.2.2.1 項参照】。しかし，食後投与と異なり，modified fasting の成績は反復経口投与後の定常状態ではなく単回経口投与から得られたものであり，イブルチニブのわずかな累積（累積率は 1.6 未満）による影響を受けた可能性がある。母集団薬物動態解析での modified fasting 投与及び食後投与の比較において，食後投与では 0 次吸収の持続時間（1.10 時間から 3.29 時間）が延長し，それに伴って最高血漿中濃度到達時間が遅延した。これはノンコンパートメント解析結果と一致する【2.7.1.2.2 項】。

以上のことより，食事とともに投与したとき，イブルチニブの曝露量が約 2 倍増加するものの，良好な安全性プロファイルであったこと【2.7.4.5.2.1 項参照】を考慮すると，イブルチニブは食事摂取の制限なく投与可能と考えられる。

2.7.1.3.3 被験者間及び被験者内変動

イブルチニブ及び代謝物 PCI-45227 の薬物動態パラメータは試験間で一致しているが【2.7.2 付録 3 参照】，被験者間変動は大きかった。CLL/SLL 患者を対象とした試験（JPN-101 試験及び 1102 試験）において，C_{max} 及び AUC の被験者間変動は 48～110%の範囲であった。健康被験者では，C_{max} 及び AUC_{last} の被験者間変動は 50%を超えていた。食事の影響試験である CLL1001 試験でみられた被験者内変動は，C_{max} 及び AUC_{last} について 27～43%の範囲であった（表 2.7.1-6）。04753 試験，1102 試験及び 1104 試験を含む母集団薬物動態解析及び 1112 試験における母集団薬物動態解析のデータに基づいて推定した B 細胞性腫瘍患者での被験者間変動（BSV）は，C_{max} と AUC_{24} ともに約 60%であった【2.7.2.2.1.5 項参照】。これは，ノンコンパートメント解析で健康被験者に認められた結果と同程度であった。ヒトマスバランス試験（1004 試験）の結果から，イブルチニブはほぼ完全に吸収されるため，この大きな変動は小腸及び肝臓での CYP3A を介した初回通過代謝によるものと考えられた【2.7.2.3.2.2 項参照】。

2.7.1.3.4 まとめ

イブルチニブの生物薬剤学的検討を実施した試験より，以下の生物薬剤学的特性が確認された。

- イブルチニブを経口投与したときの曝露量（AUC_{last}）に基づく絶対的バイオアベイラビリティは絶食時投与で 2.9%，標準食前 30 分投与で 7.6%であった。
- イブルチニブを食後 30 分に経口投与したときの曝露量（AUC_{last}）は，食事の 30 分前又は 2 時間後投与時と同程度であった。イブルチニブを食後に経口投与したときの曝露量は絶食時の約 2 倍であったが，被験者間変動が大きく，良好な安全性プロファイルであったことを考慮し，イブルチニブは食事摂取の有無にかかわらず投与できる。
- 健康被験者における経口液剤及びカプセル剤のバイオアベイラビリティ（AUC）は類似していた。しかし，経口液剤の t_{max} の中央値は 0.5 時間（最初の薬物動態時点）であり，カプセル製剤（2 時間）と比べて短く，経口液剤の C_{max} はカプセル剤の 2〜3 倍であった。
- イブルチニブの薬物動態の被験者間変動は大きく，CLL/SLL 患者での曝露量の被験者間変動は 48〜110%であった。母集団薬物動態解析の結果，B 細胞性腫瘍患者での曝露量の推定被験者間変動は約 60%であった。

2.7.1.4 付録

付録 1 全臨床試験で使用した製剤

ロット番号	製造施設	Process	臨床試験
12E07/G003	[redacted]	5 mg/mL 経口液剤	PCI-32765CLL1002
FK10274	[redacted]	^{14}C-標識 5 mg/mL	PCI-32765CLL1004
08-0078	[redacted]	40 mg カプセル	PCYC-04753
08-0079	[redacted]	200 mg カプセル	PCYC-04753
09-0036	[redacted]	40 mg カプセル	PCYC-04753
09-0037	[redacted]	200 mg カプセル	PCYC-04753
10-0017	[redacted]	40 mg カプセル	PCYC-04753
10-0023	[redacted]	140 mg カプセル	PCYC-04753, PCYC-1102
10-0033	[redacted]	140 mg カプセル	PCYC-04753, PCYC-1102
10-0040	[redacted]	40 mg カプセル	PCI-32765CLL1002, PCYC-04753
10-0062	[redacted]	140 mg カプセル	PCYC-04753, PCYC-1102
10-0109	[redacted]	140 mg カプセル	PCYC-04753, PCYC-1102
10-0119	[redacted]	140 mg カプセル	PCYC-04753, PCYC-1102
L0304110	[redacted]	140 mg カプセル	PCYC-04753, PCYC-1102
L0304897	[redacted]	140 mg カプセル	PCYC-04753, PCYC-1102
L0305448	[redacted]	140 mg カプセル	PCYC-04753, PCYC-1102
L0305985	[redacted]	140 mg カプセル	PCYC-1102
L0307025	[redacted]	140 mg カプセル	PCYC-04753, PCYC-1102
L0307693	[redacted]	140 mg カプセル	PCI-32765-JPN-101, PCYC-1102
L0308266	[redacted]	140 mg カプセル	PCI-32765-JPN-101
L0308541	[redacted]	140 mg カプセル	PCYC-1112
L0308792	[redacted]	140 mg カプセル	PCYC-1112, PCI-32765CLL1006, PCI-32765CLL1010
L0309801	[redacted]	140 mg カプセル	PCI-32765CLL1001, PCI-32765CLL1011
L0309805	[redacted]	140 mg カプセル	PCYC-1112
L0403953	[redacted]	140 mg カプセル	PCI-32765-JPN-101

参照元：各試験報告書，3.2.P.5.4

付録 2 本申請の全臨床試験で使用した分析法

試験番号 （試験報告書添付場所）	マトリックス	分析物	濃度範囲 （ng/mL）[a]	分析法	分析法バリデーション試験 （試験報告書添付場所）	生体試料中濃度測定報告書
PCI-32675-JPN-101 （評価資料 5.3.3.2.1-1）	血漿 血漿	イブルチニブ PCI-45227	0.5 – 100 0.5 – 100	LC-MS/MS	Janssen R&D (BA10283/12-153-Hu-Z-BMV) （評価資料 5.3.1.4.5）	BSS-PCI-32765-JPN-101-plasma-ibrutinib-PCI-45227
PCYC-04753 （評価資料 5.3.5.2.2）	血漿	イブルチニブ PCI-45227	0.05 – 1 1 – 100 0.1 – 1 1 – 100	LC-MS/MS	[redacted] ([redacted]-622021/08-086-Hu-Z-BMV) （評価資料 5.3.1.4.2）	Rpt_PCYC-04753-Hu-PO-BA_Amendments
PCYC-1102-CA （評価資料 5.3.5.2.1）	血漿	イブルチニブ PCI-45227	0.05 – 1 1 – 100 0.1 – 1 1 – 100	LC-MS/MS	[redacted] ([redacted]-622021/08-086-Hu-Z-BMV) （評価資料 5.3.1.4.2）	Rpt_PCYC-1102-Hu-PO-BA1
PCYC-1102-CA-Food Effect （評価資料 5.3.5.2.1）		イブルチニブ PCI-45227	0.5 – 100 0.5 – 100	LC-MS/MS	[redacted] (AV11-PCI32765-01/10-088-Hu-Z-BMV) （評価資料 5.3.1.4.3）	Rpt_PCYC-1102-Hu-PO-BA2
PCYC-1112-CA （評価資料 5.3.5.1.1-1）	血漿	イブルチニブ PCI-45227	0.5 – 100 0.5 – 100	LC-MS/MS	[redacted] (BA10400/JNJ-R2119A1; 12-104-Hu-Z-BMV) （評価資料 5.3.1.4.6）	Rpt_PCYC-1112-Hu-PO-BA
PCI-32765CLL1002 （参考資料 5.3.3.1.1）	血漿 血漿 尿 尿	イブルチニブ PCI-45227 イブルチニブ PCI-45227	0.100 – 25.0 0.100 – 25.0 LOQ 0.200 LOQ 0.200	LC-MS/MS 適格性確認済みの LC-MS/MS	Janssen R&D (BA10267/12-071-Hu-Z-BMV) （参考資料 5.3.1.4.4） NA	BSS-PCI-32765CLL1002-plasma-JNJ-54179060-JNJ-54243761 BSS-PCI-32765CLL1002-plasma-JNJ-54179060-JNJ-54243761
PCI-32765CLL1004 （参考資料 5.3.3.1.2）	血漿 血漿 血液 血液 尿 尿	イブルチニブ PCI-45227 イブルチニブ PCI-45227 イブルチニブ PCI-45227	0.100 – 25.0 0.100 – 25.0 LOQ 0.100 LOQ 0.100 LOQ 0.200 LOQ 0.200	LC-MS/MS 適格性確認済みの LC-MS/MS 適格性確認済みの LC-MS/MS	Janssen R&D (BA10267/12-071-Hu-Z-BMV) （参考資料 5.3.1.4.4） NA NA	BSS-PCI-32765CLL1004-plasma-JNJ-54179060- JNJ-54243761 BSS-PCI-32765CLL1004-plasma-JNJ-54179060- JNJ-54243761 BSS-PCI-32765CLL1004-plasma-JNJ-54179060- JNJ-54243761

付録 2 本申請の全臨床試験で使用した分析法（続き）

試験番号 （試験報告書添付場所）	マトリックス	分析物	濃度範囲 （ng/mL）[a]	分析法	分析法バリデーション試験 （試験報告書添付場所）	生体試料中濃度測定報告書
PCI-32765CLL1001 （参考資料 5.3.3.1.3）	血漿 血漿	イブルチニブ PCI-45227	0.5 – 100 0.5 – 100	LC-MS/MS	[redacted] (BA10399/JNJ-R2120A3; 12-156-Hu-Z-BMV) （参考資料 5.3.1.4.7）	PCI-32765CLL1001/BC-00184 (JNJ-R2409)
PCI-32765CLL1010 （参考資料 5.3.3.1.4）	血漿 血漿	イブルチニブ PCI-45227	0.100 – 25.0 0.100 – 25.0	LC-MS/MS	[redacted] (BA10400/JNJ-R2119A1; 12-104-Hu-Z-BMV) （評価資料 5.3.1.4.6）	PCI-32765/BC-00201 (JNJ-R2395)
PCI-32765CLL1006 （参考資料 5.3.3.3.1）	血漿 血漿 尿 尿	イブルチニブ PCI-45227 イブルチニブ PCI-45227	0.100 – 25.0 0.100 – 25.0 LLOQ 0.100 LLOQ 0.250	LC-MS/MS	Janssen R&D (12-071-Hu-Z-BMV-BA10267) （参考資料 5.3.1.4.4） Janssen R&D (BA10636/14-111-Hu-PO-BA) （参考資料 5.3.1.4.9）	BSS-PCI-32765CLL1006-plasma-JNJ-54179060-JNJ-54243761 BSS-PCI-32765CLL1006-plasma-JNJ-54179060-JNJ-54243761 BSS-PCI-32765CLL1006-plasma-JNJ-54179060-JNJ-54243761
PCI-32765CLL1011 （参考資料 5.3.1.1.1）	血漿 血漿	イブルチニブ PCI-45227 $^{13}C_6$-PCI-32765	0.5 – 100 0.5 – 100 2 – 1000 pg/mL	LC-MS/MS	Janssen R&D (BA10398/12-194-Hu-Z-BMV) （参考資料 5.3.1.4.11）	BSS-PCI-32765CLL1011-plasma-JNJ-54179060-JNJ-54243761 BSS-PCI-32765CLL1011-plasma-JNJ-55308669

注：本付録には 2.7.1 及び 2.7.2 に示す試験が含まれている。
a 定量下限（LLOQ）とは濃度範囲の下限である。
LC-MS/MS = 液体クロマトグラフィー・タンデム質量分析法；NA = 該当なし

参考文献

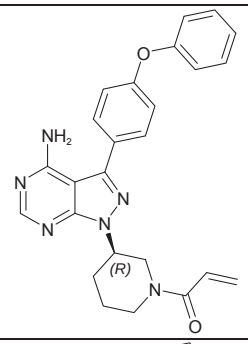
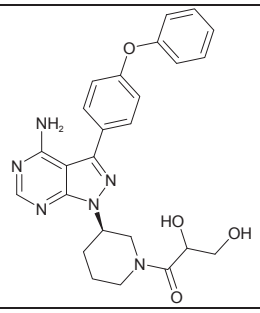
1） Food and Drug Administration (FDA) Guidance for Industry. Waiver of In Vivo Bioavailability and Bioequivalence Studies for Immediate-Release Solid Oral Dosage Forms Based on a Biopharmaceutics Classification System. U.S. Department of Health and Human Services, Center for Drug Evaluation and Research (CDER), Aug 2000.

2） European Medicines Agency, Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP). Guideline on the Investigation of Bioequivalence. 20 Jan 2010.

目次

2.7.2 臨床薬理試験 4
2.7.2.1 背景及び概観 4
2.7.2.2 個々の試験結果の要約 12
2.7.2.3 全試験を通しての結果の比較と解析 47
2.7.2.4 特別な試験 67
2.7.2.5 付録 68

略号一覧表

略号又は略称	化学名又は一般名	構造式	由来
イブルチニブ（PCI-32765 又は JNJ-54179060）	1-{(3*R*)-3-[4-Amino-3-(4-phenoxyphenyl)-1*H*-pyrazolo[3,4-*d*]pyrimidin-1-yl]piperidin-1-yl}prop-2-en-1-one		主薬
PCI-45227（JNJ-54243761）	ジヒドロジオール体（M37）		代謝物

略号又は略称	名称及び内容
AGP	α_1-酸性糖たん白質（α_1-acid glycoprotein）
AUC	血漿中濃度－時間曲線下面積（area under the plasma concentration-time curve）
AUC_∞	0 時間から無限大時間までの血漿中濃度－時間曲線下面積（area under the plasma concentration-time curve from time zero to infinite time）
AUC_{last}	0 時間から最終定量可能時間までの血漿中濃度－時間曲線下面積（area under the plasma concentration-time curve from time zero to the last quantifiable time）
AUC_t	0 時間から t 時間までの血漿中濃度－時間曲線下面積（area under the plasma concentration-time curve from time zero to time t）
BCS	生物薬剤学分類システム（Biopharmaceutics Classification System）
BCRP	乳癌耐性たん白質（breast cancer resistance protein）
BTK	ブルトン型チロシンキナーゼ（Bruton’s tyrosine kinase）
CI	信頼区間（confidence interval）
C_{max}	最高血液中又は血漿中濃度（maximum blood or plasma concentration）
CL	全身クリアランス（total body clearance）
CLL	慢性リンパ性白血病（chronic lymphocytic leukemia）
CV	変動係数（coefficient of variation）
CYP	チトクローム P450（cytochrome P450）
ECG	心電図（electrocardiogram）
ELISA	固相酵素結合免疫測定法（enzyme-linked immunosorbent assay）
F	絶対的バイオアベイラビリティ（absolute bioavailability）
GOF	適合度（goodness of fit）
IC_{50}	50%阻害濃度（50% inhibitory concentration）
Janssen R&D	Janssen Research & Development, LLC
K_m	ミカエリス定数（Michaelis constant）
LC-MS/MS	液体クロマトグラフィー－タンデム質量分析（liquid chromatography-tandem mass spectrometry）

略号又は略称	名称及び内容
MCL	マントル細胞リンパ腫（mantle cell lymphoma）
MTD	最大耐量（maximum tolerated dose）
NONMEM	非線形混合効果モデリング（non-linear mixed effects modeling）
OATP	有機アニオン輸送ポリペプチド（organic anion transporting polypeptide）
OCT	有機カチオントランスポーター（organic cation transporter）
PBMC	末梢血単核細胞（peripheral blood mononuclear cells）
PBPK	生理学的薬物動態（physiologically-based pharmacokinetic(s)）
P-gp	P-糖たん白質（P-glycoprotein）
Q/F	みかけのコンパートメント間クリアランス（apparent inter-compartmental flow）
QRS	心電図上の QRS 波（combination of Q, R, and S waves seen on an electrocardiogram）
QT	心臓の電気的周期における Q 波の開始から T 波の終了までの時間（measure of the time between the start of the Q wave and the end of the T wave in the heart's electrical cycle）
QTcB	Bazett 法を使って心拍数で補正した QT 間隔（QT interval corrected for heart rate using Bazett's Formula）
QTcF	Fridericia 法を使って心拍数で補正した QT 間隔（QT interval corrected for heart rate using Fridericia's Formula）
RUV	説明のつかない残差変動 （residual unexplained variability）
SD	標準偏差（standard deviation）
SLL	小リンパ球性リンパ腫（small lymphocytic lymphoma）
S/R	*S* 体／*R* 体比（*S* to *R* enantiomer ratios）
$t_{1/2}$	消失半減期（elimination half-life）
t_{max}	最高血液中又は血漿中濃度到達時間（time to reach the maximum blood or plasma concentration）
V_c	中枢コンパートメントの分布容積（volume of distribution of the central compartment）
Vd_{ss}	定常状態における分布容積（volume of distribution at steady state）
V_{max}	最大速度（maximum velocity）
VPC	visual predictive checks

2.7.2 臨床薬理試験

イブルチニブ（PCI-32765 及び JNJ-54179060）は，B 細胞性腫瘍を対象として開発しているブルトン型チロシンキナーゼ（BTK）の強力な低分子阻害剤である。

2.7.2.1 背景及び概観

本項では，ヒトにおけるイブルチニブの薬物動態及び薬力学特性を検討するために，ヒト生体試料（ヒトの細胞，組織又は関連試料）を用いて実施した in vitro 試験成績を要約する（付録 1）。また，健康被験者及び慢性リンパ球性白血病/小リンパ球性リンパ腫（CLL/SLL）を含む B 細胞性腫瘍患者を対象とした臨床試験で検討したイブルチニブの薬物動態及び薬力学特性を要約する（表 2.7.2-1）。薬物動態及び薬力学を検討した臨床薬理試験の一覧を付録 2 に示す。なお，生物薬剤学試験から得られたイブルチニブの生物薬剤学試験の要約は【2.7.1 項】に示す。

2.7.2.1.1 ヒト生体試料を用いて実施した試験

2.7.2.1.1.1 概観

イブルチニブのヒト生体試料を用いた試験の概観を付録 1 に，当該試験の詳細を【2.6.4 項】に示す。

2.7.2.1.1.2 吸収

Caco-2 細胞及び MDR1-MDCK 細胞の単層膜を用いて実施した in vitro 細胞膜透過性試験より，イブルチニブが P-糖たん白質（P-gp）の基質でないことが示された。【2.6.4.3.1 項参照】

低い溶解性と高い膜透過性から，イブルチニブは生物薬剤学分類システム（Biopharmaceutics Classification System，BCS）クラス 2 の化合物に分類される【2.7.1.1.1.2 項参照】。

2.7.2.1.1.3 たん白結合及び血球移行【参考資料 5.3.2.1.1, 5.3.2.1.2, 5.3.2.1.3】

ヒト血漿を用いた平衡透析法による検討の結果，イブルチニブの血漿たん白結合率は 97.3%であり，その大部分が可逆的であった。当該結合率はイブルチニブ濃度（50～1000 ng/mL）に依存せず，イブルチニブは主にヒト血清アルブミンに結合したが，ヒト α_1-酸性糖たん白質（AGP）にも結合した。また，ヒト血漿中の主代謝物である M23，M25，M34 及び PCI-45227 のヒト血漿たん白結合率はそれぞれ 92.3%，74.5%，77.1%及び 91.0%であった。【2.6.4.2.2 項参照】

健康被験者を対象とした臨床薬理試験 3 試験，PCI-32765CLL1002 試験（1002 試験），PCI-32765CLL1004 試験（1004 試験）及び PCI-32765CLL1006 試験（1006 試験）において，投与前に採取した血漿試料にイブルチニブを 100 ng/mL の濃度で添加したときの血漿たん白結合率はいずれの試験においても高値（96.7%～98.0%）であった。なお，重度の肝機能障害を有する被験者において，イブルチニブの血漿たん白結合率はわずかに低値（95.2%）であった【2.6.4.4.2.2 項参照】。

[^{14}C]-イブルチニブは，ヒト BTK に強力かつ不可逆的に結合した。イブルチニブと共有結合するオフターゲットたん白質（チトクローム P450 酵素，ヒトアルブミン，ヘモグロビン，血漿，

肝 S9 及びミクロソームたん白）は少なく，標的たん白質へ選択的に結合することが示された。【2.6.4.4.2.4 項参照】

ヒトマスバランス試験（1004 試験）において，健康男性被験者を対象に[^{14}C]-イブルチニブ 140 mg を単回経口投与後 1，2，4，8，24 及び 72 時間に採取したヒト血漿試料での血漿たん白質に共有結合した放射能を測定した。血漿中の共有結合放射能及び総放射能の最高血漿中濃度（C_{max}）は，それぞれ投与後 8 及び 1 時間に認められた。投与後 24 時間において，血漿中総放射能は C_{max} の 1/6 に低下したが，共有結合放射能の低下はわずかであった。C_{max} を比較すると，血漿中の共有結合放射能は，総放射能の約 12%であった。【2.6.4.4.2.4 (2) 3)項参照】

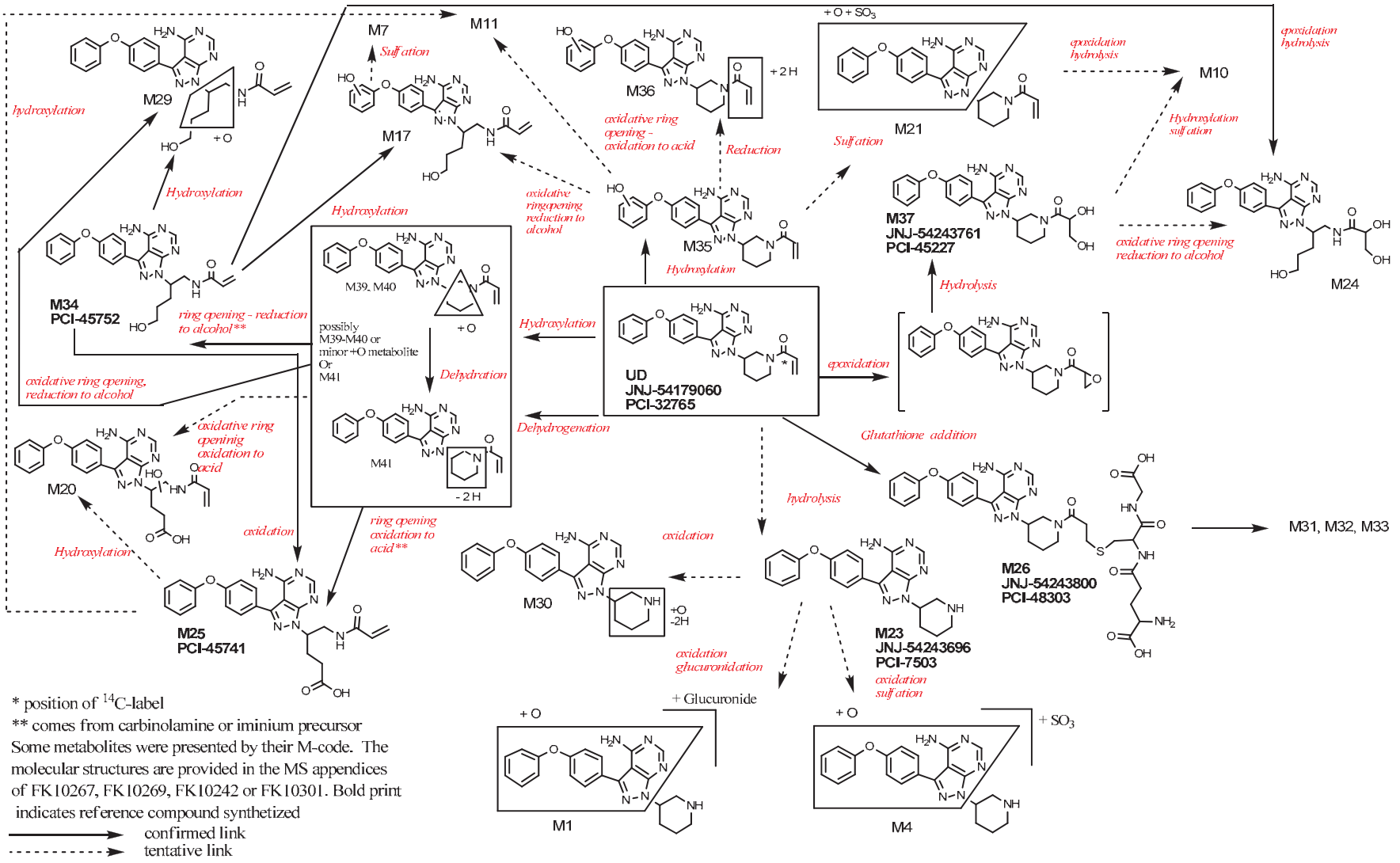
イブルチニブの血球移行を検討した in vitro 試験より，イブルチニブの大部分が血漿に分布した。100～1000 ng/mL の検討濃度における血液中濃度／血漿中濃度比は 0.74～0.82 であり，ほとんど濃度に依存しなかった【2.6.4.4.2.3 (1)項参照】。

2.7.2.1.1.4 代謝酵素

肝ミクロソーム及び肝細胞を用いた in vitro 試験並びに健康男性被験者を対象にイブルチニブを経口投与した試験において，イブルチニブは広範に代謝された。イブルチニブは次の 3 つの主要な代謝経路により代謝された；（1）末端フェニル基の水酸化（M35），（2）ピペリジン環の酸化的開環及びそれに続く第一級アルコールへの還元（M34）又はカルボン酸への酸化（M25），及び（3）アクリロイル部分のエチレンのエポキシ化とそれに続く加水分解によるジヒドロジオール（PCI-45227）の生成であった。残りの代謝物のほとんどはこれらの主要経路の組合せ又は更に下流の二次的な代謝により生成した【2.6.4.5.1.3 項参照】。健康男性被験者から採取した血液，血漿，尿及び糞便を用いて検討したイブルチニブの代謝経路を図 2.7.2-1 に示す。なお，PCI-45227 を除き，実験動物種及びヒトでの定常状態における代謝物は定量していない。

実施中の臨床試験である PCYC-1111-CA 試験において，B 細胞性腫瘍患者にイブルチニブを単回及び反復投与後に採取した血漿試料を用い，イブルチニブ（*R* 体）及び *S* 体の曝露量を検討した。単回投与及び反復投与のいずれにおいても C_{max} 及び AUC における *S* 体／*R* 体比（*S*/*R* 比）は比較的小さく（0.80～1.5%），イブルチニブの原薬に含まれる *S* 体の割合（0.2%）と同程度であった。本結果より，体内（in vivo）において *R* 体から *S* 体へのキラル変換がほとんど起こらないことが示唆された。【2.6.4.5.6 項参照】

組換えチトクローム P450（CYP）分子種及びヒト肝ミクロソームを用いた in vitro 試験において，CYP 分子種に特異的な阻害剤を用い，イブルチニブの代謝に関与する CYP 分子種を同定した。上述したイブルチニブの代謝経路に関与する主な CYP 分子種として CYP3A4 が同定された。一方，CYP1A，CYP2B6，CYP2C8，CYP2C9，CYP2C19 及び CYP2D6 の関与は認められず，CYP3A5 の寄与の程度は小さかった【2.6.4.5.1.3 項参照】。



* position of ^{14}C-label

** comes from carbinolamine or iminium precursor

Some metabolites were presented by their M-code. The molecular structures are provided in the MS appendices of FK10267, FK10269, FK10242 or FK10301. Bold print indicates reference compound synthetized

confirmed link

tentative link

参照元：2.6.4　図 2.6.4-9

図 2.7.2-1 ヒトにおけるイブルチニブの推定代謝経路

2.7.2.1.1.5 酵素の誘導及び阻害

ヒト肝ミクロソームを用いた in vitro 試験において，主な CYP 分子種に対するイブルチニブ並びに代謝物 PCI-45227，M23，M25 及び M34 の阻害能を評価した。なお，代謝物 M21（水酸化代謝物 M35 の硫酸抱合体）は代謝物標品が入手できなかったことから試験を実施しなかった。

イブルチニブは CYP1A2 及び CYP2E1 活性を阻害せず，CYP2B6，CYP2C8，CYP2C9，CYP2C19，CYP2D6 及び CYP3A に対して弱い阻害作用を示した（IC_{50} 値は 10～25 μmol/L）。CYP3A4 の時間依存的阻害を示す所見はみられなかった。PCI-45227 は CYP1A2，CYP2C19，CYP2E1 及び CYP3A 活性を阻害せず，CYP2B6，CYP2C8，CYP2C9 及び CYP2D6 に対して弱い阻害作用を示した（IC_{50} 値は 15～80 μmol/L）。M23 は CYP1A2，CYP2A6，CYP2C9，CYP2C19，及び CYP2E1 活性を阻害せず，CYP2B6，CYP2C8 及び CYP3A4（テストステロン代謝）に対して IC_{50} 値が 50 μmol/L 以上の弱い阻害作用を示し，また CYP2D6 に対して IC_{50} 値が 2.8 μmol/L の中程度の阻害作用を示した。M25 は CYP2C8 に対して IC_{50} 値が 78 μmol/L の弱い阻害作用を示したが，他の検討した CYP 分子種に対する阻害作用が認められなかった。M34 は CYP1A2，CYP2A6，CYP2C19，CYP2B6，CYP2D6 及び CYP2E1 活性を阻害せず，CYP3A4，CYP2C8 及び CYP2C9 に対して，CYP3A4（テストステロン代謝に対する IC_{50} 値：7.6 μmol/L）以外は IC_{50} 値が 20 μmol/L 以上の弱い阻害作用を示した。【2.6.4.5.5.2 項参照】

ヒト CYP 分子種に対するイブルチニブの IC_{50} 値と治療用量を患者に投与したときに予想される最高血漿中濃度（C_{max}）との間には大きな開きがあるため，イブルチニブによって臨床的に意味ある CYP を介する薬物相互作用が起こる可能性は低いと考えられる。生理学的薬物動態（PBPK）モデルによるシミュレーションにおいて，経口投与後の消化管上部でイブルチニブの一時的な高濃度により，小腸の CYP3A が軽度に阻害される可能性があるものの，ミダゾラムの AUC の増加は最大でも 2 倍未満と予測された。M23，M25 及び M34 は CYP1A2，CYP2A6，CYP2B6，CYP2C8，CYP2C9，CYP2C19，CYP2D6，CYP2E1 及び CYP3A4/5 に対して臨床的に意味ある全身的な阻害作用は予想されない。【2.6.4.9.5 項参照】

ヒト肝細胞を用いた in vitro 誘導試験において，イブルチニブでは CYP1A2 の mRNA の濃度非依存的な増加が認められたものの，CYP2B6 及び CYP3A4 の mRNA 増加は認められなかった。また CYP1A2，CYP2B6 及び CYP3A4/5 のいずれの活性も亢進しなかった。一方，PCI-45227 では CYP2B6 及び CYP3A4 の mRNA 増加が認められたものの，CYP1A2 の mRNA 増加は認められなかった。また CYP1A2，CYP2B6 及び CYP3A4/5 のいずれの活性も亢進しなかった。【2.6.4.5.5.1 項参照】

2.7.2.1.1.6 トランスポーターを介した薬物相互作用

In vitro 試験より，イブルチニブ及び代謝物 M25 は P-gp の基質ではないことが示されたが，代謝物 M23，M34 及び PCI-45227（M37）は P-gp の基質であった。他の in vitro 試験より，イブルチニブ及び PCI-45227 はともに有機アニオン輸送たん白質（OATP）の基質ではないことが示された。【2.6.4.7.3.1 項参照】イブルチニブ及び代謝物 M23，M25，M34 及び PCI-45227（M37）は，ヒト実測又は予測の C_{max} 値から，OATP1B1，OATP1B3，OAT1，OAT3，有機カチオン輸送タイプ-2（OCT2），P-gp 及び乳がん耐性たん白質（BCRP）に対して，臨床的に意味ある全身的な阻害作用を示さないと予想される。PBPK モデルによるシミュレーションより，回腸上部に至るま

での消化管壁において，非結合型イブルチニブ濃度は経口投与後約 1.5 時間まで一時的に P-gp や BCRP の IC_{50} 値より高値を示すことが予想されるため，消化管壁の P-gp 又は BCRP に対する阻害効果は局限されない可能性がある。【2.6.4.7.3.2 項参照】

In vitro 試験より，イブルチニブ（30～1000 ng/mL）は血漿たん白結合率の高いワルファリンの血漿たん白結合に影響を及ぼさないことが示された【2.6.4.7.1 項参照】。

2.7.2.1.2 臨床薬理試験

2.7.2.1.2.1 概観

第 I 相試験 8 試験，第 II 相試験及び第 III 相試験それぞれ 1 試験での被験者 540 例において，イブルチニブ単剤投与時の薬物動態又は薬力学特性を検討した。完了した生物薬剤試験の概観は【2.7.1.1.2 項】に示す。本申請資料に含む完了した及び実施中のすべての臨床薬理試験の一覧を表 2.7.2-1 に，詳細を付録 2 に示す。なお，母集団薬物動態解析においては，マントル細胞リンパ腫（MCL）患者を対象とした PCYC-1104-CA 試験（1104 試験）より得られた薬物動態成績も含めてモデル構築を行っており，当該成績を含めた結果を示す。

表 2.7.2-1 本申請資料に含むイブルチニブの薬物動態又は薬力学特性を検討した臨床試験

試験の種類	試験番号	被験者集団	被験者数[a]	用量 (mg)	状況
第 I 相（標記がない限り全て単回投与）					
単回及び反復用量漸増投与：安全性及び有効性	PCI-32765-JPN-101	日本人 B 細胞性腫瘍患者	15	140, 280, 420, 560	実施中
単回及び反復用量漸増投与：安全性及び有効性	PCYC-04753	外国人 B 細胞性腫瘍患者	64	40-1400	完了
CYP3A 阻害剤との薬物相互作用	PCI-32765CLL1002	外国人健康被験者	18 3[b]	40, 120 70	完了 完了
CYP3A 誘導剤との薬物相互作用	PCI-32765CLL1010	外国人健康被験者	18	560	完了
マスバランス	PCI-32765CLL1004	外国人健康被験者	6	140	完了
食事の影響	PCI-32765CLL1001	外国人健康被験者	44 8[c]	420 840	完了 完了
肝機能障害	PCI-32765CLL1006	外国人肝機能障害を有する非がん被験者	30	140	完了
絶対的バイオアベイラビリティ及び小腸 CYP3A 阻害剤との薬物相互作用	PCI-32765CLL1011	外国人健康被験者	8	140, 560, +100 µg iv	完了
第 II 相					
安全性及び有効性	PCYC-1102-CA	外国人 CLL/SLL 患者	131	420, 840	完了
第 III 相					
安全性及び有効性	PCYC-1112-CA	外国人 CLL/SLL 患者	195[d]	420	完了
計			**540**		

a 薬物動態解析に組み入れた被験者のみ
b 本薬物相互作用試験で経口溶液を投与する探索的な群に被験者 3 例を組み入れた
c 食後に 840 mg を投与する探索的な群に被験者 8 例を組み入れた　d イブルチニブ投与群の被験者数

健康被験者におけるイブルチニブの単回経口用量は 70～840 mg で，ケトコナゾール併用時は 40 mg，グレープフルーツジュース併用時は 140 mg，リファンピシン併用時は 560 mg であった。

また，B 細胞性腫瘍患者を対象にした臨床試験における反復経口用量は 40～1400 mg で，CLL/SLL 患者では 420～840 mg の 1 日 1 回投与であった。

なお，$^{13}C_6$-PCI-32765 の 100 µg 静脈内投与（microdose）は，絶対的バイオアベイラビリティ試験（1011 試験）において投与された。70 mg 溶液経口投与後のイブルチニブの曝露量を探索するため，ケトコナゾールとの薬物相互作用試験（1002 試験）の一部として，さらに被験者 3 例を組み入れた。

2.7.2.1.2.2 薬物相互作用

CYP3A 相互作用薬がイブルチニブの曝露量に及ぼす潜在的影響を評価するため，健康被験者を対象にケトコナゾール及びリファンピシンとの薬物相互作用試験を実施した（2.7.2.2.1.4 項）。また，消化管及び肝臓での CYP3A の寄与を検討するために絶対的バイオアベイラビリティ試験（PCI-32765CLL1011 試験；1011 試験）の一部として，健康被験者を対象に消化管選択的 CYP3A 阻害作用を有するグレープフルーツジュースを用いた薬物相互作用サブスタディを実施した（2.7.2.2.1.4 項）。さらにイブルチニブの曝露量に対する，他の 8 つの代表的な CYP3A 誘導剤及び阻害剤の影響を予測するため，PBPK モデルによるシミュレーションを実施した。また，相互作用薬としてのイブルチニブによる影響を調べるため，PBPK モデルによるシミュレーションを実施した。

2.7.2.1.2.3 薬力学及び薬物動態－薬力学

(1) 薬力学評価項目及びバイオマーカーの選択

イブルチニブは BTK 活性部位のシステイン残基（Cys-481）に共有結合し，本キナーゼの正常な機能を持続的に阻害する。薬力学検討として，被験者から採取した末梢血単核細胞（PBMC）における BTK 活性部位のイブルチニブによる占有率を測定した。本検討には，ex vivo 活性部位標識アフィニティープローブアッセイ［ゲル電気泳動法又は固相酵素結合免疫測定法（ELISA）］を利用し，イブルチニブ投与前後に被験者から採取した PBMC を用いて実施した。標識アフィニティープローブはイブルチニブの誘導体で，イブルチニブに似た結合特性を持つため，イブルチニブと共有結合していない BTK に結合する[1),2)]。この探索的な ex vivo 法を使い，B 細胞性腫瘍患者を対象とした PCI-32765-JPN-101 試験（JPN-101 試験），PCYC-04753 試験（04753 試験）及び PCYC-1102-CA 試験（1102 試験）のサイクル 1 において単回投与後及び反復投与後の薬力学（BTK 活性部位占有率）を評価した（プローブアッセイ）。また健康被験者を対象とした薬物相互作用試験では，ケトコナゾール及びリファンピシンの存在下及び非存在下での薬力学を評価した（ELISA 法）。

2.7.2.1.2.4 試験の概要

イブルチニブの薬物動態又は薬力学特性は計 10 試験において評価した。健康被験者を対象にした食事の影響試験［PCI-32765CLL1001 試験（1001 試験）］1 試験に加え，CLL/SLL 患者において 1102 試験の一部として食事の影響を検討した。さらに健康被験者を対象にした臨床薬理試験 1 試験（1002 試験）において，イブルチニブの経口溶液をカプセル剤と比較した。

04753 試験は B 細胞性腫瘍患者を対象にしたヒトで最初の用量漸増試験であり，最大耐量（MTD），薬物動態及び薬力学を検討した。JPN-101 試験は，04753 試験を参考とした，B 細胞性腫瘍患者を対象にした用量漸増試験であり，忍容性，薬物動態及び薬力学を検討した。

1102 試験は，高リスク再発又は難治性を含む再発又は難治性患者（18 歳以上）及び高齢未治療患者（65 歳以上）の 2 つの CLL/SLL 患者集団において 2 種類のイブルチニブ固定用量（420 及び 840 mg/日）連日経口投与時の安全性，予備的有効性，薬物動態及び薬力学を評価するためにデザインされた第 Ib／II 相試験であった。PCYC-1112-CA 試験（1112 試験）は，再発又は難治性の CLL/SLL 患者においてイブルチニブの有効性及び安全性をオファツムマブと比較する第 III 相ランダム化試験であった。

複数の in vitro 試験においてイブルチニブが CYP3A によって広範に代謝されることが示されたため，CYP3A の阻害剤（ケトコナゾール）及び誘導剤（リファンピシン）を用いた 2 つの薬物相互作用試験［それぞれ 1002 試験及び PCI-32765CLL1010 試験（1010 試験）］を実施した。ヒトマスバランス試験（1004 試験）での用量選択の参考として，経口溶液投与後のイブルチニブの曝露量を探索する目的で，1002 試験の一環として追加で被験者 3 例を組み入れた。イブルチニブの代謝プロファイル及びその体内動態を検討するため，放射標識したイブルチニブを用いたマスバランス試験（1004 試験）を実施した。1002 試験及び 1004 試験は，試験開始時点で胚・胎児発生への影響に関する毒性試験が完了していなかったため，健康男性被験者のみを組み入れた。1010 試験（リファンピシンとの薬物相互作用）及び 1001 試験（食事の影響試験）でも，組み入れた女性は閉経後又は外科的不妊の女性であった。イブルチニブの消失経路として肝代謝が重要であることから，肝機能障害を有する被験者を対象に 1006 試験を実施した。最後に，消化管選択的 CYP3A 阻害作用を有するグレープフルーツジュースを用い，小腸及び肝でのバイオアベイラビリティ（それぞれ F_g 及び F_h）及び絶対的バイオアベイラビリティの評価を目的とした 1011 試験を実施した。

2.7.2.1.2.5 評価方法

薬物動態を検討したいずれの試験においても血漿試料を採取し，液体クロマトグラフィー-タンデム質量分析法（LC-MS/MS 法）でイブルチニブ及びそのジヒドロジオール代謝物 PCI-45227 を測定した【2.7.1.1.3 項参照】。B 細胞性腫瘍患者を対象にした第 I 相及び第 II 相試験では反復連日投与を実施し，詳細な薬物動態プロファイルを評価した。CLL/SLL 患者を対象にした第 III 相 1112 試験では，初回投与及び反復投与後にスパースな薬物動態試料を採取した。

非臨床試験及び開発初期に実施された臨床試験で得られた安全性情報から，CYP3A が介する代謝過程でケトコナゾールとの薬物相互作用を加味しても単回経口投与に伴う重大な毒性は予想されないと考えられたことから，臨床薬理試験には B 細胞性腫瘍患者のみでなく健康被験者を組み入れた。健康被験者の組入れにより，併存疾患や併用薬といった交絡因子なしに代謝過程での相互作用の可能性や代謝物プロファイルを評価可能であった。

健康被験者を対象とした試験の開始時点で，イブルチニブの薬物動態プロファイルに及ぼす食事の影響に関する情報はなかった。そこで，最近完了した食事の影響に関する 1001 試験を除き，健康被験者へのイブルチニブ投与はすべて絶食条件下で実施した。また，B 細胞性腫瘍患者を対象としたいずれの試験においても，食事の 30 分以上前又は 2 時間以上後（modified fasting）にイ

ブルチニブを投与した。これは，非臨床試験で食事の影響の有無を確認していなかったため，患者を被験者にする場合は完全な絶食状態及び満腹状態の両方を避けるためである。

2.7.2.1.2.6 分析法

すべての臨床試験で用いた生物学的分析法を【2.7.1.1.3 項】に示した。

2.7.2.1.2.7 薬物動態解析法

薬物動態パラメータは実採血時間を用いたノンコンパートメント法により算出し，本項では，特別な記載がない限り「算術平均値」を代表値として使用した。母集団薬物動態解析では，非線形混合効果モデルを用いて薬物動態パラメータを推定した。なお，母集団薬物動態解析では本申請資料には含めていない，マントル細胞リンパ腫患者を対象とした PCYC-1104-CA 試験より得られた薬物動態成績を含めてモデル構築を行った。

2.7.2.1.2.8 反応評価項目及びバイオマーカーごとの測定方法及び解析方法

PBMC における BTK 活性部位占有率の探索的解析として，薬物と結合していない状態で細胞溶解液に含まれる遊離 BTK の量を測定した。臨床試験では薬物動態試料とは別に試料を採取し，イブルチニブの曝露量と活性部位占有率との関係を検討した。

細胞溶解液を標識プローブに結合させるプローブアッセイを実施し，BTK 活性部位占有率を測定した。04753 試験及び 1102 試験において，ゲル電気泳動法を使い，サイクル 1 の投与前及び投与後経時的に PBMC における BTK 活性部位占有率を測定した。この方法では蛍光プローブ PCI-33380 を用いた [1)] 。この BTK 占有アッセイで，BTK 活性部位最大占有，すなわち B 細胞受容体シグナル伝達阻害に必要な用量及び曝露量を検討した [2)] 。

JPN-101 試験，1002 試験及び 1010 試験ではビオチニル化プローブ PCI-41025 を使い，ELISA 法で PBMC における BTK 活性部位占有率を測定した。BTK 占有率の定量範囲は 0%～100%であった。占有されずに残っている BTK が 5%未満の場合を BTK フル占有とした。BTK 活性部位占有率とイブルチニブ濃度，C_{max} 又は AUC との関連性を探索した。

2.7.2.1.2.9 統計的手法

薬物動態パラメータの推定は，投与期間すべてにおいて薬物動態パラメータが算出できた被験者の対数変換したデータを各試験の実施計画書に定められた線形混合効果モデルで解析した。適切な場合には，C_{max} 及び AUC の各パラメータについて，対数変換データの Test 群と Reference 群との平均値の差及びその 90%信頼区間（CI）を算出した。その後これらの結果を逆変換し，幾何平均値の比を求めてパーセントで示し，元の尺度で表される 90% CI を算出した。

2.7.2.2 個々の試験結果の要約

臨床薬理試験の要約を付録 2 に示す。

2.7.2.2.1 薬物動態試験

2.7.2.2.1.1 健康被験者での薬物動態試験

(1) 1004 試験【参考資料 5.3.3.1.2】

1004 試験は，健康男性被験者 6 例を対象とした非盲検，単施設，単回投与，マスバランス試験であり，イブルチニブの吸収，代謝及び排泄経路を評価した。本試験では，健康男性被験者に ^{14}C-イブルチニブ 1480 kBq（40 μCi）を含むイブルチニブ 140 mg 溶液を単回経口投与した。In vitro 試験において，イブルチニブの代謝に CYP3A4/5 及び CYP2D6 が関与する可能性が示唆されたため，本試験のスクリーニングでは CYP3A4/5 及び CYP2D6 の遺伝子型判定も実施した。本試験に組み入れた被験者 6 例中 2 例が遺伝子型から CYP2D6 の poor metabolizer と判定された。同被験者の DNA 試料を使い，CYP3A4 及び CYP3A5 についても解析した。

投与後 7 日間にわたって血液，血漿，尿及び糞便を採取し，イブルチニブ及び PCI-45227 の濃度並びに総放射能を測定した。さらに，放射能測定法及び質量分析法を用いて代謝経路の推定及び代謝プロファイルを検討した。また，投与前の血液試料を採取し，たん白結合率を検討した。

血液中及び血漿中のイブルチニブ，PCI-45227 及び総放射能の薬物動態パラメータを表 2.7.2-2 に，各濃度－時間推移を図 2.7.2-2 に示す。

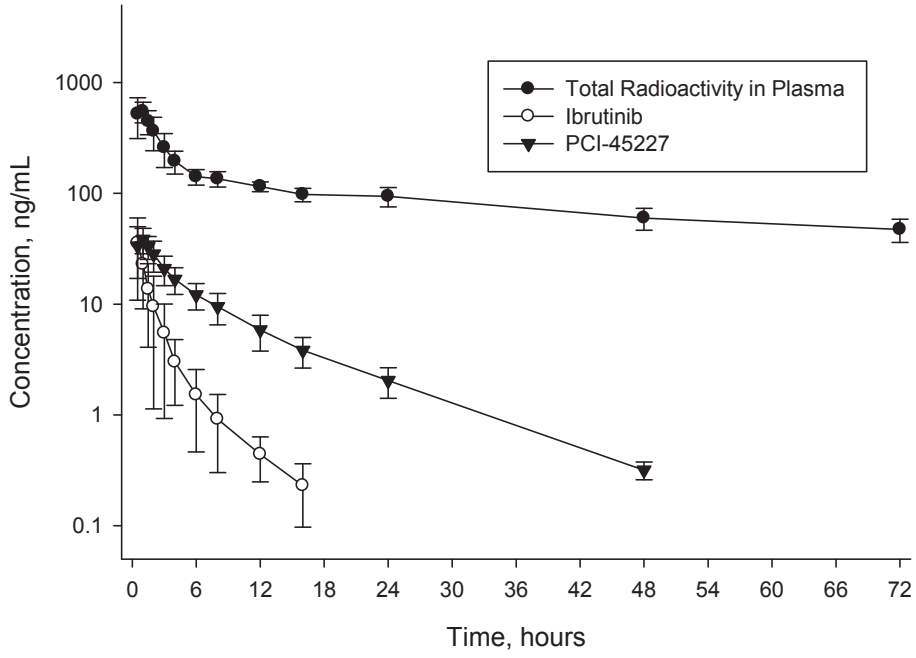
t_{max} での総放射能の血液中濃度／血漿中濃度比は約 0.7 であった。

血液中及び血漿中のいずれにおいても，イブルチニブ及び PCI-45227 濃度の合算値（LC-MS/MS 法）は総放射能濃度（液体シンチレーションカウンター）の 10%未満であった。血液中及び血漿中のいずれにおいても総放射能は投与後速やかに低下した後，消失半減期（$t_{1/2}$）は 25 時間以上であった。総放射能のほとんどは血液中の血球成分でなく血漿中に存在した。総放射能の血液中濃度／血漿中濃度比に明確な時間依存性は認められなかった。なお，消失相のデータポイント数が十分でなかったため，血液中イブルチニブ及び総放射能の $t_{1/2}$ を過小評価している可能性がある。

表 2.7.2-2 ^{14}C-イブルチニブ 140 mg を単回経口投与したときの血液中及び血漿中のイブルチニブ，PCI-45227 及び総放射能の平均薬物動態パラメータ［1004 試験；薬物動態解析対象集団］

Parameter	Ibrutinib Blood	Ibrutinib Plasma	PCI-45227 Blood	PCI-45227 Plasma	Total Radioactivity in Blood	Total Radioactivity in Plasma
C_{max} (ng/mL)	33.9	37.1	49.6	43.5	480[b]	634[b]
t_{max} (h)[a]	0.52	0.52	0.78	0.78	0.78	0.77
t_{last} (h)[d]	17.34	17.34	56.01	56.01	11.34	72.03
AUC_{last} (ng·h/mL)	52.0	61.5	280	257	1932[c]	6821[c]
AUC_{∞} (ng·h/mL)	59.6	70.5	283	259	6173[c]	10107[c]
$t_{1/2}$ (h)	3.33	3.14	8.45	8.37	25.79	47.25

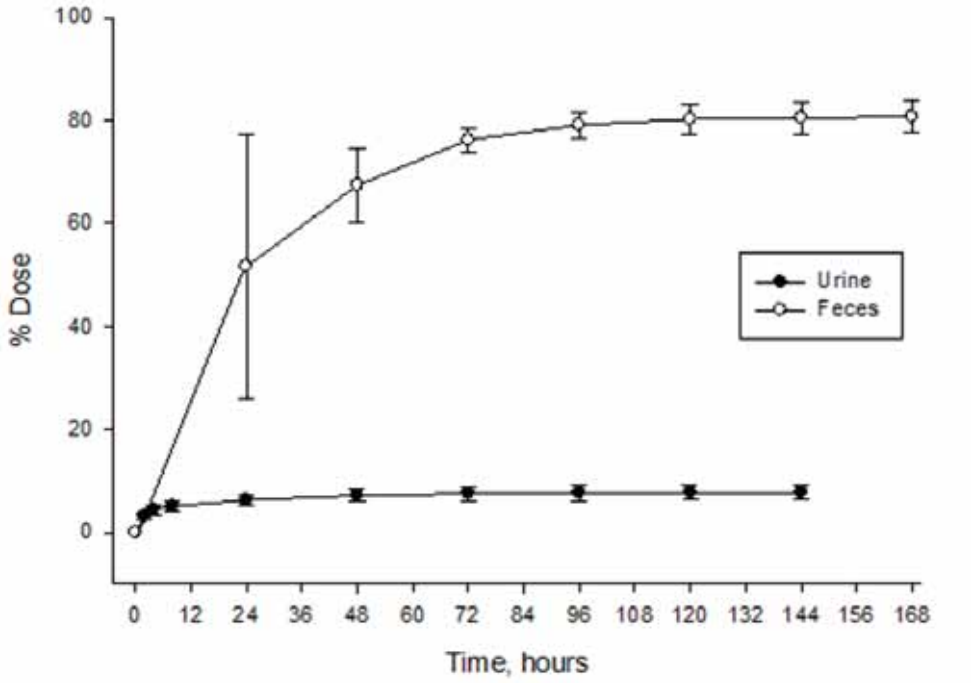
t_{last}= time of the last point with quantifiable concentration
[a] Median
[b] ng·eq/mL
[c] ng·eq·h/mL
[d] The last measurable time point for total radioactivity in blood and plasma varies due to different LOQs
参照元：1004 CSR Tab2



参照元：1004 CSR Fig3

図 2.7.2-2 ^{14}C-イブルチニブ 140 mg を単回経口投与したときの総放射能，イブルチニブ及び PCI-45227 の平均（±SD）血漿中濃度－時間推移［1004 試験；薬物動態解析対象集団］

図 2.7.2-3 に示すように，放射能の排泄は主に糞中（平均値：投与量の 80.6%，範囲：投与量の 75.9%～83.5%）であり，その多くが投与後 48 時間以内に排泄された。尿中へ排泄された放射能は投与量の 5.5%～9.3%（平均値：投与量の 7.8%）で，その多くが投与後 24 時間以内に排泄された。イブルチニブは広範に代謝され，糞中の未変化体は投与量の約 1%，尿中への未変化体の排泄はほとんどなかった【2.6.4.1.2 項参照】。



参照元：1004 CSR Fig4

図 2.7.2-3 健康被験者に ^{14}C-イブルチニブ 140 mg を単回経口投与後の尿中及び糞中の総放射能の平均（SD）累積排泄率［1004 試験；薬物動態解析対象集団］

血液中，血漿中，尿中及び糞中における ^{14}C-イブルチニブの代謝物のプロファイリング及び同定を実施した。代謝プロファイルは放射能検出を伴う超高速液体クロマトグラフィー（UPLC）法で決定し，質量分析法で代謝物を同定した。なお，UPLC の試料前処理におけるたん白質沈殿段階で，たん白質と共有結合している放射能はすべて除去されるため，循環中の代謝プロファイルは，（たん白質と共有結合していない）非結合型代謝物についてのみである。健康男性被験者から採取した血液，血漿，尿及び糞を用いて推定された代謝経路を図 2.7.2-1 に示す。

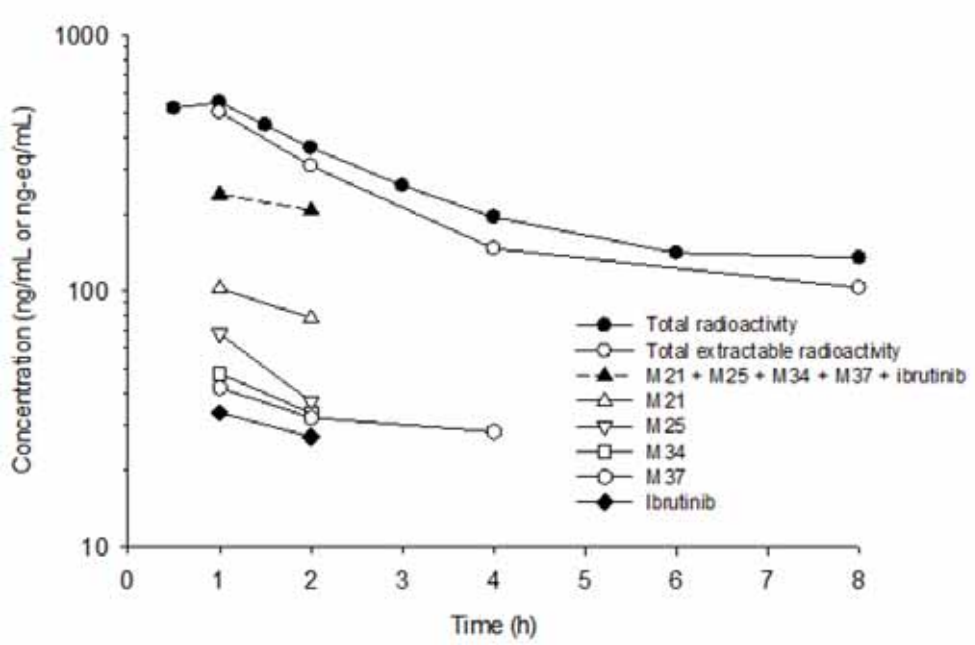
循環血液中及び血漿中に主に存在していたのは M21（水酸化された末端フェニル基の硫酸抱合体），M25（ピペリジン環の酸化的開環とそれに続くカルボン酸への酸化），M34（ピペリジン環の酸化的開環とそれに続く第一級アルコールへの還元），PCI-45227（M37，ジヒドロジオール）及び未変化体であった。これらの代謝物は主に投与後 1 時間に認められた後，投与後 4 時間まで速やかに消失した【2.6.4.5.2.3 項参照】。

血漿中の薬物関連総放射能濃度並びにイブルチニブ及び定量可能な代謝物の濃度－時間推移を図 2.7.2-4 に示す。

放射能検出分析より，単回投与後 1 時間及び 2 時間において，イブルチニブ及び PCI-45227（M37）はそれぞれ血漿中の総放射能の 7%及び 10%を占めた。同時点において代謝物 M25 及び M34 はそれぞれ総放射能の 10%～14%，M21 は 20%～25%を占めた。イブルチニブとこれらの代謝物の合算濃度に対するイブルチニブ，M21，M25，M34 及び M37 の相対存在量はそれぞれ 11%～13%，35%～38%，18%～23%，16%及び 14%～15%であった。

糞中の未変化体の量は少なく，投与量の約 1%であった。糞中の主な代謝物は，M11（M25 のフェニル基の水酸化），M17（M34 のフェニル基の水酸化），M20（M25 の脂肪族炭素の水酸化），M24（M34 経路とジヒドロジオール経路の組合せ），M25（ピペリジン環の酸化的開環とそれに続くカルボン酸への酸化），M29（M34 の脂肪族炭素の水酸化），M34（ピペリジン環の酸化的開環とそれに続く第一級アルコールへの還元），M36（M35 のアクリロイル部分への+2H）及び PCI-45227（M37，アクリロイル部分のエチレンのエポキシ化とそれに続くジヒドロジオールへの加水分解）であり，それぞれ投与量の 2%～9%を占めた。

尿中に未変化体は認められず，認められた代謝物の多くは，ピペリジン開環代謝経路を介するものであった。認められた代謝物は，M7（M34 の水酸化と硫酸化），M10，M17，M20，M21，M24，M25，M29，M34 及び PCI-45227 であった。これらの代謝物の合算値は投与量の 5%であった。



Note: the concentrations determined for metabolites of M21 and M34 included contributions from co-eluting metabolites
参照元：1004 CSR App9/FK10267

図 2.7.2-4 健康被験者に ^{14}C-イブルチニブ 140 mg を単回経口投与後の血漿中イブルチニブ関連放射能濃度－時間推移［1004 試験；薬物動態解析対象集団］

CYP2D6 の poor metabolizer と extensive metabolizer でのイブルチニブの薬物動態及び代謝プロファイルに差は認められなかった（表 2.7.2-3）。この結果は CYP3A4/5 がイブルチニブのクリアランスに関与する主代謝酵素であるという in vitro 試験結果と一致した。

表 2.7.2-3 健康被験者に ^{14}C-イブルチニブ 140 mg を単回経口投与後の血漿中イブルチニブ及び PCI-45227 の薬物動態パラメータ［1004 試験；薬物動態解析対象集団］

Subject ID	CYP2D6 Phenotype	Ibrutinib			PCI-45227		
		C_{max} (ng/mL)	AUC_{last} (ng.h/mL)	$t_{1/2}$ (h)	C_{max} (ng/mL)	AUC_{last} (ng.h/mL)	$t_{1/2}$ (h)
1	PM	60.7	77.2	4.51	39.6	245	8.44
2	PM	29.6	53.9	2.64	59.4	360	8.42
3	EM	13.0	32.3	3.11	44.0	268	9.67
4	EM	39.4	54.7	2.97	42.8	185	7.75
5	EM	65.2	131	2.45	43.9	275	7.11
6	EM	14.5	20.2	NC	31.5	207	8.80
Mean ± SD (CV%)		37.1 ± 22.4 (60%)	61.5 ± 39.2 (64%)	3.14 ± 0.81 (26%)	43.5 ± 9.09 (21%)	257 ± 61.5 (24%)	8.37 ± 0.88 (11%)

EM=extensive metabolizer; NC= not calculated; PM=poor metabolizer
参照元：1004 CSR TabPK3 及び App9 (Pharmacogenomics Report)

2.7.2.2.1.2 患者での薬物動態試験

(1) JPN-101 試験【評価資料 5.3.3.2.1-1】

JPN-101 試験は日本人の再発性成熟 B 細胞性腫瘍患者 15 例を対象にしたイブルチニブの第 I 相，多施設共同，非盲検，用量漸増試験であり，3 コホートから構成した。コホート 1 は，単回投与期及び反復投与期から構成し，コホート 1 の単回投与期では，イブルチニブ 140 mg を単回経口投与後，72～168 時間の休薬期間を経て，イブルチニブ 280 mg を単回経口投与した。その後 72～168 時間の 2 度目の休薬期間を経て，反復投与期を開始した。コホート 1 の反復投与期では，イブルチニブ 420 mg/日をサイクル 1 で 35 日間，サイクル 2 以降は 28 日間を 1 サイクルとして反復経口投与した。コホート 2 は，イブルチニブ 560 mg/日をサイクル 1 で 35 日間，サイクル 2 以降は 28 日間を 1 サイクルとして反復経口投与した。CLL/SLL コホートは，CLL/SLL 患者の海外推奨用量であるイブルチニブ 420 mg/日をサイクル 1 で 35 日間，サイクル 2 以降は 28 日間を 1 サイクルとして反復経口投与した。

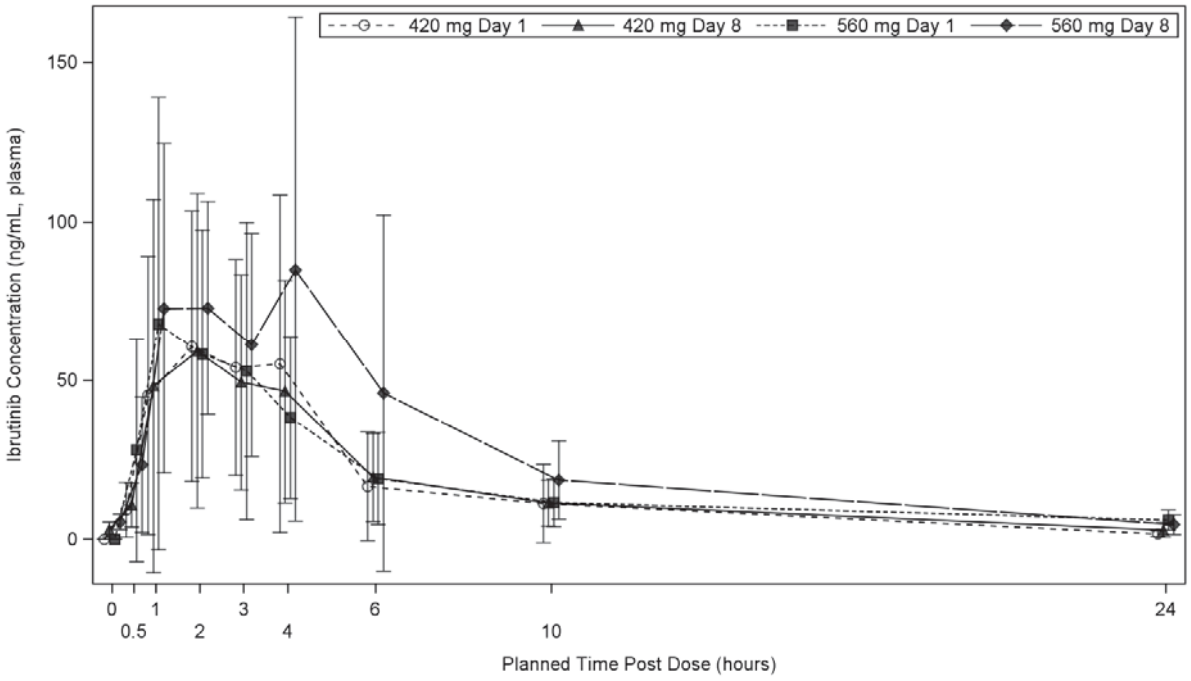
コホート 1 では単回投与期，全てのコホートでは反復投与期のサイクル 1 の 1 日目及び 8 日目でイブルチニブ及び PCI-45227 の薬物動態を評価した。また，蛍光プローブアッセイを使用して，PBMC におけるイブルチニブの BTK 活性部位占有率を評価した。

イブルチニブ 420 mg/日及び 560 mg/日を反復経口投与したときの血漿中イブルチニブ濃度－時間推移を図 2.7.2-5 に，イブルチニブ単回投与時及び反復投与時の血漿中イブルチニブの薬物動態パラメータをそれぞれ表 2.7.2-4 及び表 2.7.2-5 に示す。また，イブルチニブ 420 mg/日及び 560 mg/日を反復経口投与したときの血漿中 PCI-45227 濃度－時間推移を図 2.7.2-6 に，イブルチニブ単回投与時及び反復投与時の血漿中 PCI-45227 の薬物動態パラメータをそれぞれ表 2.7.2-6 及び表 2.7.2-7 に示す。

イブルチニブ及び PCI-45227 の血漿中濃度並びに C_{max} 及び AUC は，被験者間変動が大きかったが，用量に伴って増加した。イブルチニブは投与後速やかに吸収されたのち，循環血中から速やかに消失し，t_{max} の中央値は 1～2 時間，$t_{1/2}$ は 4～9 時間で，用量及び反復投与による影響はなかった。PCI-45227 もイブルチニブと同様の薬物動態プロファイルを示した。8 日目にはイブル

チニブは定常状態に到達しており，イブルチニブ及び PCI-45227 の C_{max} 及び AUC に基づく累積率はともに 1.6 未満であった。

また，イブルチニブの曝露量は B 細胞性腫瘍のサブタイプにかかわらず，同様であった（図 2.7.2-7）。



参照元：JPN-101 CSR Figure 4

図 2.7.2-5 日本人の再発性成熟 B 細胞性腫瘍患者にイブルチニブ 420 mg/日及び 560 mg/日を反復経口投与したときの平均（SD）血漿中イブルチニブ濃度－時間推移［JPN-101 試験；薬物動態解析対象集団］

表 2.7.2-4 日本人の再発性成熟 B 細胞性腫瘍患者にイブルチニブ単回経口投与したときの血漿中イブルチニブの薬物動態パラメータ［JPN-101 試験；薬物動態解析対象集団］

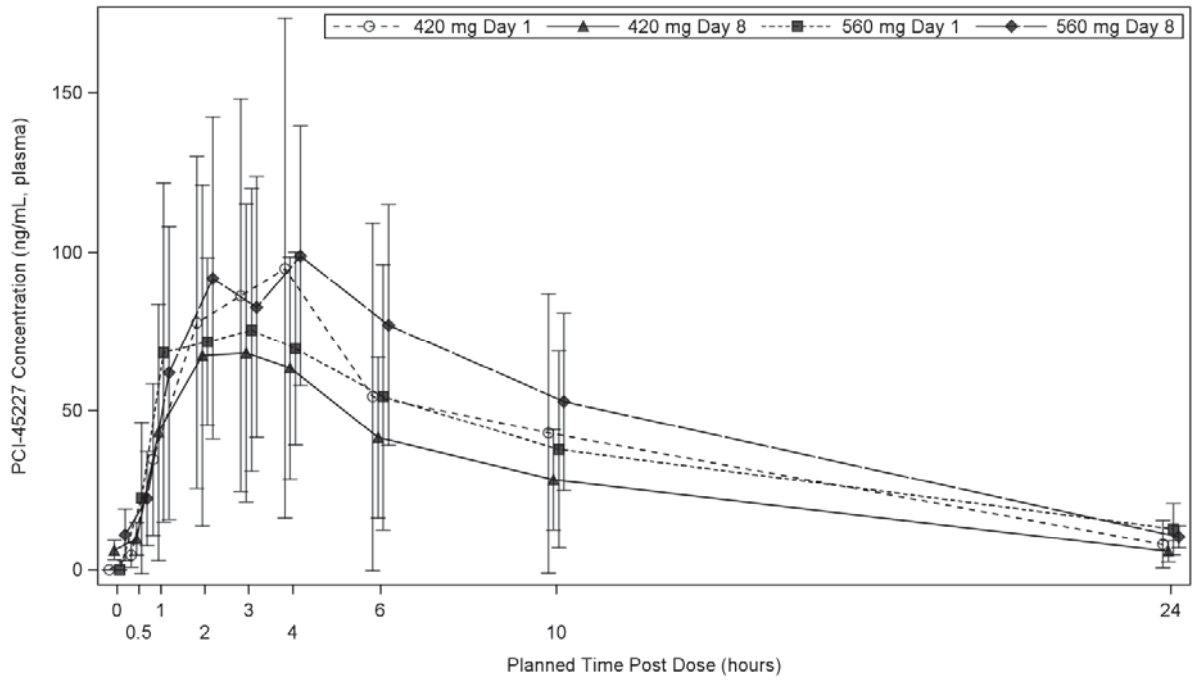
Pharmacokinetic Parameters	Descriptive Statistics	Single Dose		
		140 mg	280 mg	420 mg
Analysis Set: PK Analysis Population	N	3	3	3
C_{max} (ng/mL)	Mean (SD)	42.53 (23.74)	68.47 (14.09)	140.93 (49.10)
	CV%	55.8	20.6	34.8
t_{max} (h)	Median	2.020	1.820	1.050
	Range	(1.98; 3.95)	(1.00; 1.97)	(1.00; 3.87)
AUC_{last} (ng*h/mL)	Mean (SD)	203.6 (128.6)	339.2 (72.4)	639.0 (301.1)
	CV%	63.2	21.3	47.1
AUC_{inf} (ng*h/mL)	Mean (SD)	211.4 (124.6)	354.2 (76.4)	653.6 (298.0)
	CV%	58.9	21.6	45.6
$t_{1/2}$ (h)	Mean (SD)	3.896 (1.669)	5.638 (1.495)	5.089 (1.318)
	CV%	42.8	26.5	25.9

Note: these are the same 3 subjects
参照元：JPN-101 CSR Table 13

表 2.7.2-5 日本人の再発性成熟 B 細胞性腫瘍患者にイブルチニブ反復経口投与したときの血漿中イブルチニブの薬物動態パラメータ［JPN-101 試験；薬物動態解析対象集団］

Pharmacokinetic Parameters	Descriptive Statistics	Dose			
		420 mg/day			560 mg/day
		Cohort 1	CLL/SLL Cohort	All	Cohort 2
CYCLE 1, DAY 1	N	3	6	9	6
C_{max} (ng/mL)	Mean (SD)	140.93 (49.10)	60.53 (51.29)	87.33 (62.15)	94.57 (65.43)
	CV%	34.8	84.7	71.2	69.2
t_{max} (h)	Median	1.050	2.025	1.970	1.475
	Range	(1.00; 3.87)	(1.85; 3.98)	(1.00; 3.98)	(0.98; 3.92)
AUC_{last} (ng*h/mL)	Mean (SD)	639.0 (301.1)	253.1 (129.3)	381.7 (265.3)	419.1 (238.7)
	CV%	47.1	51.1	69.5	57.0
AUC_{inf} (ng*h/mL)	Mean (SD)	653.6 (298.0)	257.3 (110.6)	455.4 (295.9) [a]	461.6 (NC) [c]
	CV%	45.6	43.0	65.0	NC
$t_{1/2}$ (h)	Mean (SD)	5.089 (1.318)	8.895 (3.917)	6.992 (3.343) [a]	6.340 (NC) [c]
	CV%	25.9	44.0	47.8	NC
CYCLE 1, DAY 8	N	3	5	8	6
C_{max} (ng/mL)	Mean (SD)	82.80 (37.13)	74.32 (72.02)	77.50 (58.11)	105.47 (68.60)
	CV%	44.8	96.9	75.0	65.0
t_{max} (h)	Median	2.970	1.030	1.995	2.000
	Range	(2.02; 3.97)	(0.95; 2.87)	(0.95; 3.97)	(0.97; 4.00)
AUC_{last} (ng*h/mL)	Mean (SD)	440.1 (159.7)	349.0 (215.1)	383.2 (189.6)	639.0 (476.2)
	CV%	36.3	61.6	49.5	74.5
AUC_{inf} (ng*h/mL)	Mean (SD)	463.2 (178.6)	467.9 (240.3) [b]	465.6(189.3) [a]	577.3 (NC) [c]
	CV%	38.5	51.3	40.7	NC
$t_{1/2}$ (h)	Mean (SD)	5.425 (0.904)	3.773 (2.400) [b]	4.599 (1.857) [a]	5.306 (NC) [c]
	CV%	16.7	63.6	40.4	NC
Accumulation index using C_{max} (ng/mL)	Mean (SD)	0.590 (0.214)	1.579 (1.778)	1.208 (1.443)	1.255 (0.562)
	CV%	36.2	112.6	119.4	44.8
Accumulation index using AUC_{last} (ng*h/mL)	Mean (SD)	0.741 (0.317)	1.593 (1.181)	1.273 (1.010)	1.522 (0.580)
	CV%	42.7	74.2	79.3	38.1

Note: Accumulation index (Accumulation Ratio) = Cycle1 Day8/Cycle1 Day1
a : n=6, b : n=3, c : n=2
参照元：JPN-101 CSR Table 14



参照元：JPN-101 CSR Figure 12

図 2.7.2-6 日本人の再発性成熟 B 細胞性腫瘍患者にイブルチニブ 420 mg/日及び 560 mg/日を反復経口投与したときの平均（SD）血漿中 PCI-45227 濃度－時間推移［JPN-101 試験；薬物動態解析対象集団］

表 2.7.2-6 日本人の再発性成熟 B 細胞性腫瘍患者にイブルチニブ単回経口投与したときの血漿中 PCI-45227 の薬物動態パラメータ［JPN-101 試験；薬物動態解析対象集団］

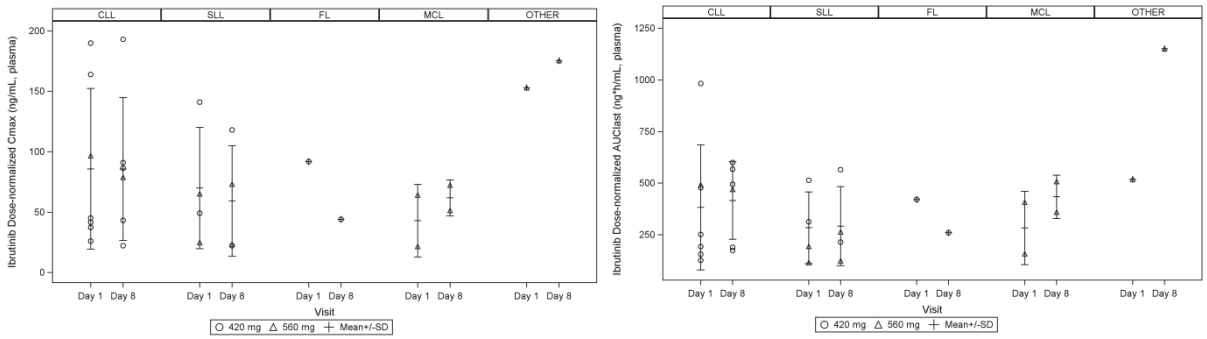
Pharmacokinetic Parameters	Descriptive Statistics	Single Dose		
		140 mg	280 mg	420 mg
Analysis Set: PK Analysis Population	N	3	3	3
C_{max} (ng/mL)	Mean (SD)	47.07 (3.88)	74.00 (30.26)	144.8 (113.4)
	CV%	8.2	40.9	78.3
t_{max} (h)	Median	3.950	1.820	2.130
	Range	(1.98; 3.95)	(1.00; 1.97)	(1.05; 3.87)
AUC_{last} (ng*h/mL)	Mean (SD)	412.8 (79.27)	584.0 (274.0)	1359.4 (1124.7)
	CV%	19.2	46.9	82.7
AUC_{inf} (ng*h/mL)	Mean (SD)	452.9 (93.6)	633.5 (278.2)	1494.6 (1218.2)
	CV%	20.7	43.9	81.5
$t_{1/2}$ (h)	Mean (SD)	6.557 (1.427)	6.934 (1.917)	7.141 (1.137)
	CV%	21.8	27.6	15.9

Note: these are the same 3 subjects
参照元：JPN-101 CSR Table 15

表 2.7.2-7 日本人の再発性成熟 B 細胞性腫瘍患者にイブルチニブ反復経口投与したときの血漿中 PCI-45227 の薬物動態パラメータ［JPN-101 試験；薬物動態解析対象集団］

Pharmacokinetic Parameters	Descriptive Statistics	Dose 420 mg/day			560 mg/day
		Cohort 1	CLL/SLL Cohort	All	Cohort 2
CYCLE 1, DAY 1	N	3	6	9	6
C_{max} (ng/mL)	Mean (SD)	144.8 (113.4)	87.08 (63.72)	106.3 (81.1)	102.7 (43.8)
	CV%	78.3	73.2	76.3	42.7
t_{max} (h)	Median	2.130	2.870	2.870	1.475
	Range	(1.05; 3.87)	(1.97; 3.98)	(1.05; 3.98)	(0.98; 3.92)
AUC_{last} (ng·h/mL)	Mean (SD)	1359.4 (1124.7)	659.9 (408.5)	893.1 (736.8)	853.5 (488.5)
	CV%	82.7	61.9	82.5	57.2
AUC_{∞} (ng·h/mL)	Mean (SD)	1494.6 (1218.2)	686.4 (464.0) [b]	989.5 (849.7) [a]	1115.2 (671.4) [c]
	CV%	81.5	67.6	85.9	60.2
$t_{1/2}$ (h)	Mean (SD)	7.141 (1.137)	6.783 (1.363) [b]	6.917 (1.211) [a]	7.705 (2.633) [c]
	CV%	15.9	20.1	17.5	34.2
CYCLE 1, DAY 8	N	3	5	8	6
C_{max} (ng/mL)	Mean (SD)	82.27 (28.33)	81.00 (64.04)	81.48 (50.72)	112.5 (41.6)
	CV%	34.4	79.1	62.3	37.0
t_{max} (h)	Median	3.000	1.950	2.960	3.890
	Range	(2.97; 3.97)	(1.00; 3.90)	(1.00; 3.97)	(1.95; 6.05)
AUC_{last} (ng·h/mL)	Mean (SD)	704.3 (185.2)	621.9 (447.7)	652.8 (355.2)	1097.5 (478.3)
	CV%	26.3	72.0	54.4	43.6
AUC_{∞} (ng·h/mL)	Mean (SD)	775. 7 (197.7)	672.1 (461.0)	711.0 (368.1)	1150.4 (546.3) [b]
	CV%	25.5	68.6	51.8	47.5
$t_{1/2}$ (h)	Mean (SD)	6.622 (1.849)	7.080 (2.449)	6.908 (2.112)	6.654 (1.197) [b]
	CV%	27.9	34.6	30.6	18.0
Accumulation index using C_{max} (ng/mL)	Mean (SD)	0.743 (0.435)	1.087 (0.824)	0.958 (0.689)	1.172 (0.458)
	CV%	58.5	75.8	71.8	39.1
Accumulation index using AUC_{last} (ng·h/mL)	Mean (SD)	0.703 (0.392)	1.083 (0.789)	0.941 (0.662)	1.515 (0.936)
	CV%	55.8	72.8	70.4	61.8

Note: Accumulation index (Accumulation Ratio) = Cycle1 Day8/Cycle1 Day1
a : n=8, b : n=5, c : n=4
参照元：JPN-101 CSR Table 16

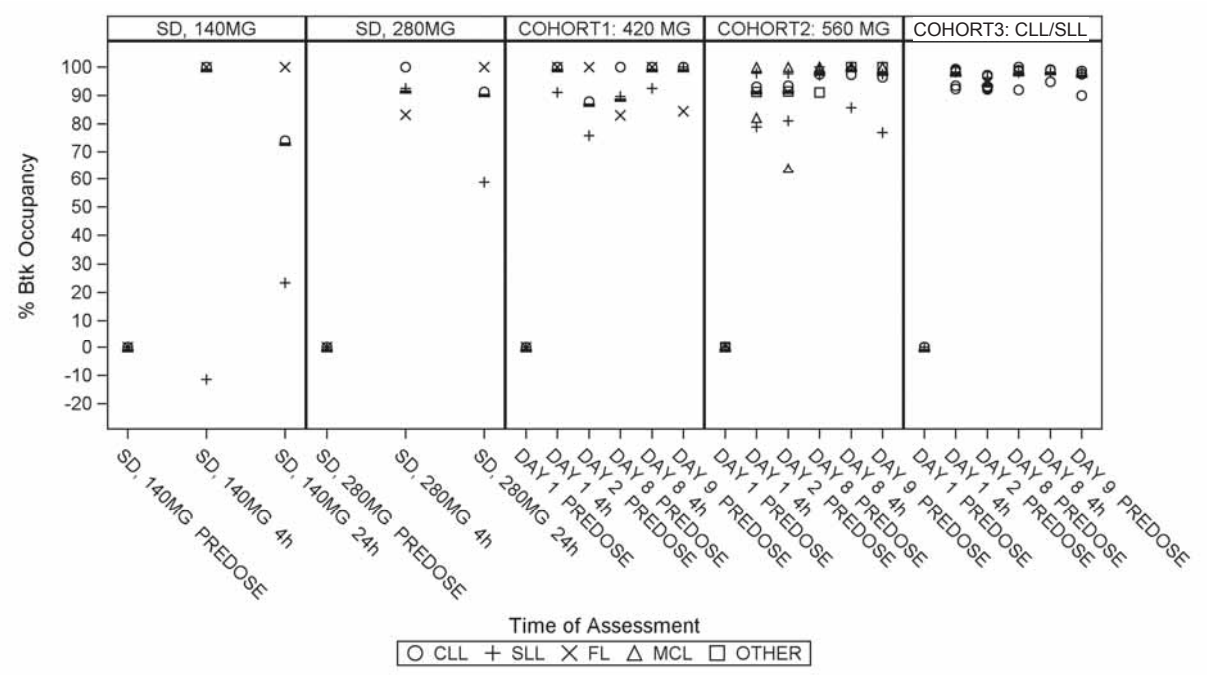


参照元：JPN-101 CSR Fig 9 and Fig 10

図 2.7.2-7 日本人の再発性成熟 B 細胞性腫瘍患者にイブルチニブ 420 mg/日及び 560 mg/日を反復経口投与したときの B 細胞性腫瘍のサブタイプ別の血漿中イブルチニブの薬物動態パラメータ（用量で規格化した C_{max}；左図及び AUC_{last}；右図）［JPN-101 試験；薬物動態解析対象集団］

イブルチニブの単回及び反復投与後 4 時間及び 24 時間における BTK 活性部位占有率は，280 mg 以上の用量でほぼ 90%を超え，当該占有率は 24 時間（投与間隔）及び投与期間にわたって持続した（図 2.7.2-8）。イブルチニブは循環血中から速やかに消失したが，薬力学的効果が持続したことは，被験者の PBMC において，イブルチニブが BTK に不可逆的に結合し阻害することと一致した。

また，BTK 活性部位占有率は B 細胞性腫瘍のサブタイプにかかわらず，同様であった（図 2.7.2-8）。



参照元：JPN-101 CSR Figure 19

図 2.7.2-8 日本人の再発性成熟 B 細胞性腫瘍患者にイブルチニブ単回又は反復経口投与後の PBMC における用量ごとの BTK 活性部位占有率（%）［JPN-101 試験；薬力学解析対象集団］

(2) 04753 試験【評価資料 5.3.5.2.2】

04753 試験は再発性 B 細胞性リンパ腫患者を対象にした第 I 相，非盲検，多施設共同，用量漸増試験であった。MTD を求め，薬力学検討として BTK 活性部位占有率を評価する目的で，患者 66 例を各 6～10 例からなる 8 コホートに組み入れた。最初のコホートでは，1 日 1 回 28 日間投与し，その後 7 日間の休薬期間からなる 35 日サイクルを採用した（間欠投与コホート）。「望ましい BTK 活性部位占有率の用量（5 例以上の被験者で BTK の完全占有がみられた最小用量，又は他の薬力学測定の結果に基づき決定）」の決定後，休薬期間がない 35 日サイクルの 8.3 mg/kg/日投与コホート及び 560 mg 固定用量 1 日 1 回継続投与コホート（MCL 患者 5 例を組み入れた）の 2 コホートを追加した。体重に基づく用量コホート（1.25～12.5 mg/kg/日）及び固定用量コホート（560 mg/日）において，サイクル 1 でのイブルチニブ及び PCI-45227 の薬物動態を評価した。蛍光プローブアッセイを使用して，PBMC におけるイブルチニブの BTK 活性部位占有率を評価した（2.7.2.1.2.3(1)項）。

各用量のイブルチニブを単回経口投与したときの血漿中イブルチニブの薬物動態パラメータを表 2.7.2-8 に示す。

イブルチニブの曝露量は用量間で重なりがあったが，用量の増加に伴って増加した。すべての用量群で，t_{max} の中央値は 1～2 時間，$t_{1/2}$ は 4～6 時間であった。12.5 mg/kg/日までの用量の間欠投与コホート（4 週間投与／1 週間休薬）及び 560 mg 継続投与コホートでは MTD に達しなかった。

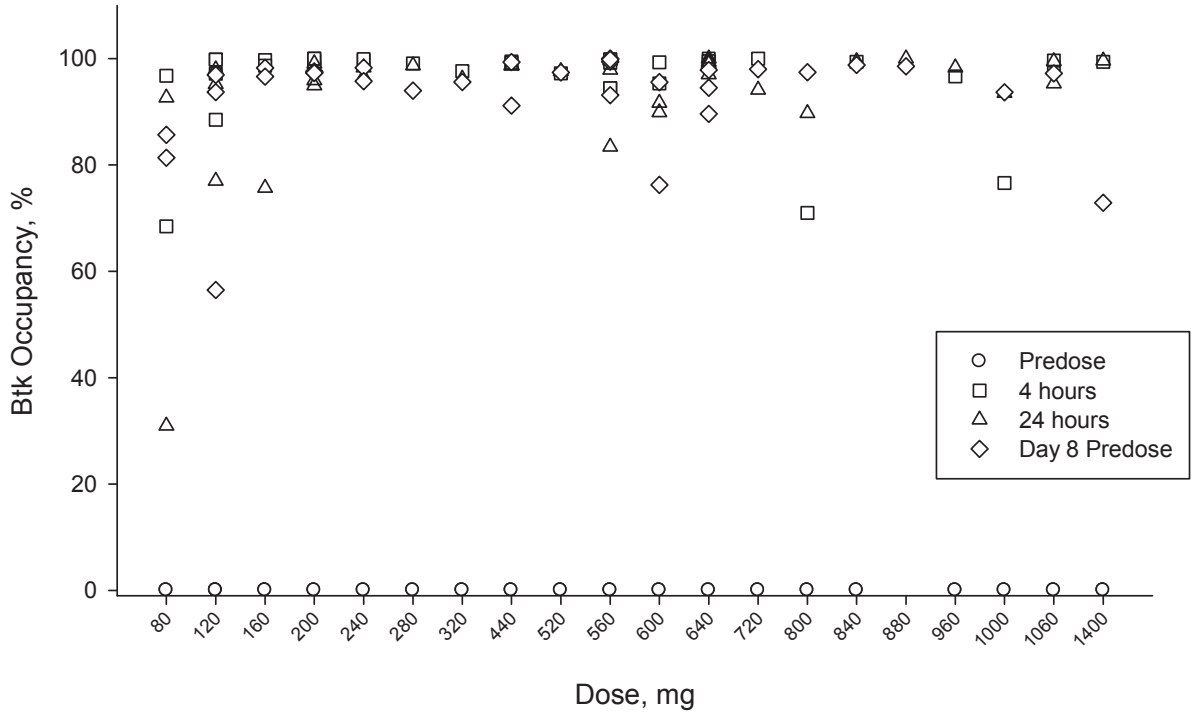
PCI-45227 はイブルチニブと同様の薬物動態プロファイルを示した。PCI-45227 の 0 時間から 24 時間までの血漿中濃度－時間曲線下面積（AUC_{24}）は全般的にイブルチニブを上回り，代謝物／イブルチニブ比は 0.7～3.4 で，用量間で大きな差はみられなかった。イブルチニブ及び PCI-45227 の 8 日目の C_{max} 及びトラフ濃度ともにほとんど累積はみられなかった。

表 2.7.2-8 再発性 B 細胞性リンパ腫患者にイブルチニブを単回経口投与したときの平均（SD）血漿中イブルチニブの薬物動態パラメータ［04753 試験；薬物動態解析対象集団］

Treatment	N	Dose Range mg	C_{max} ng/mL	DN_C_{max} ng/mL	AUC_{24} ng·h/mL	DN_AUC_{24} ng·h/mL
1.25 mg/kg/day	7	40-160	36.0	182 (106)	126	641 (381)
2.5 mg/kg/day	9	40-320	90.4	277 (194)	451	1411 (1042)
5 mg/kg/day	6	280-600	86.1	93.3 (115)	372	417 (383)
8.3 mg/kg/day	7	440-880	109	98.6 (57.7)	547	462 (280)
12.5 mg/kg/day	7	840-1400	383	217 (170)	1445	793 (504)
Continuous Fixed Dose	9	560	156	156 (141)	780[a]	780 (558)[a]
Continuous 8.3 mg/kg/day	10	560-960	155	129 (104)	938	776 (581)
DLBCL ABC Subtype Fixed Dose	9	560	141	141 (110)	682	682 (500)

DLBCL= diffuse large B-cell lymphoma; DN = dose normalized to 560 mg
[a] n=8
参照元：04753 CSR Tab10 より一部改変

本試験における 8 つのコホートの BTK 活性部位占有率から，2.5 mg/kg/日（40～320 mg）以上の用量において，イブルチニブ投与後 4 時間及び 24 時間の PBMC における BTK 活性部位占有率が 90%超であり（図 2.7.2-9），イブルチニブは PBMC 中の BTK と共有結合し，その結合が投与後 24 時間以上持続することが示唆された。



参照元：04753 CSR Fig11

図 2.7.2-9 再発性 B 細胞性リンパ腫患者にイブルチニブ反復経口投与したときの 1 日目（投与前，投与後 4 時間及び 24 時間）及び 8 日目（投与前）の PBMC における各用量でのイブルチニブの BTK 活性部位占有率（%）［04753 試験；薬力学解析対象集団］

(3) 1102 試験【評価資料 5.3.5.2.1】

1102 試験は，未治療及び再発又は難治性の CLL/SLL 患者を対象にした非盲検，非ランダム化，多施設共同，第 Ib／II 相試験であった。CLL/SLL 患者 117 例をコホート 1～5 に組み入れ，116 例にイブルチニブ 420 mg/日又は 840 mg/日を反復経口投与した。また，食事の影響を調べるため，コホート 6 を追加した。本コホートの結果は【2.7.1.2.1 項】及び付録 4 に示す。

各コホートともにサイクル 1 の 1 日目及び 8 日目でイブルチニブ及び PCI-45227 の薬物動態を評価した。また，蛍光プローブアッセイを用いて，PBMC におけるイブルチニブの BTK 活性部位占有率を評価した。

イブルチニブ 420 mg/日又は 840 mg/日を反復経口投与したときの血漿中イブルチニブの薬物動態パラメータを表 2.7.2-9 に示す。

イブルチニブは経口投与後速やかに吸収された後，速やかに消失し，t_{max} の中央値は 2 時間，$t_{1/2}$ は 6～7 時間で，いずれも用量及び反復投与による影響はみられなかった（付録 3.1）。C_{max} 及び AUC は用量間で重なりがあったが，420 mg/日から 840 mg/日の用量範囲では，用量にほぼ比例して増加した。C_{max} 及び AUC_{24} の被験者間変動（CV%）はそれぞれ 77～110%及び 71～85%であった。AUC に基づいた 420 mg/日投与時の累積率は約 1.6 であったのに対し，840 mg/日投与時では累積がほとんど認められなかった。

表 2.7.2-9 CLL/SLL 患者にイブルチニブ 420 mg/日又は 840 mg/日を反復経口投与したときの血漿中イブルチニブの薬物動態パラメータ［1102 試験；薬物動態解析対象集団］

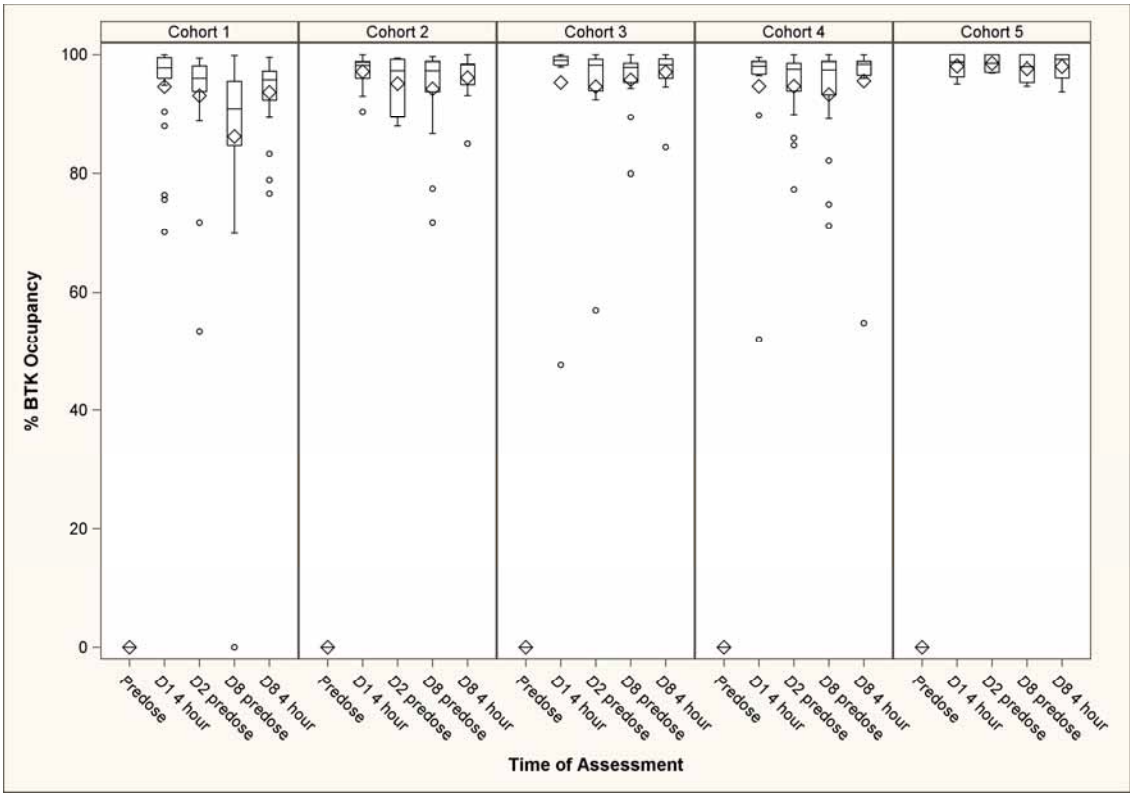
		C_{max} ng/mL	t_{max} (h)	AUC_{24} ng·h /mL	Accumulation Ratio AUC_{24}
420 mg Day 1	N	77	77	76	NA
	Mean (CV%)	113 (110)		585 (83.4)	
	Median	74.6	2.0	455	
	Range	10.7 – 740	(0.5 - 24.0)	49.5 - 2735	
840 mg Day 1	N	37	37	36	NA
	Mean (CV%)	218 (77.1)		1177 (85.3)	
	Median	167	2.0	899	
	Range	17.2 - 633	(0.6 - 4.2)	149 - 5367	
420 mg Day 8	N	73	73	71	68
	Mean (CV%)	137 (86.1)		732 (71.1)	1.60 (64.6)
	Median	110	2.0	608	1.39
	Range	11.2 - 609	(0.5 - 7.0)	102 - 2333	0.33 - 6.95
840 mg Day 8	N	36	36	36	35
	Mean (CV%)	210 (88.6)		1202 (73.1)	1.13 (54.3)
	Median	164	2.0	1095	1.04
	Range	33.2 - 1010	(0.5 - 4.0)	179 - 4050	0.27 - 2.73

NA=not applicable.
参照元：1102 CSR Table 11 and Table 12

PCI-45227 の C_{max} 及び AUC は用量に比例して増加した。t_{max} は約 2 時間で，イブルチニブと同様であった。420 mg/日及び 840 mg/日投与時の代謝物／イブルチニブの AUC_{24} 比はそれぞれ約 2.5 及び 1.7 で，反復投与により影響されなかった。PCI-45227 の累積率はいずれの用量においても約 1.5 であった。$t_{1/2}$ は約 6～10 時間で，イブルチニブと同程度であった（付録 3.2 及び付録 3.3）。

各コホートでの BTK 活性部位占有率を図 2.7.2-10 に示す。

サイクル 1 の 1 日目の投与後及び 8 日目の投与前後の BTK 活性部位占有率の中央値はすべてのコホートで 90%超であり，用量群間及び患者集団間（未治療か再発又は難治性か）に差はみられなかった。



Box plot includes the 25th to 75th percentile of the distribution. The line in the middle of the box shows the median and the diamond sign shows the mean. The lines show standard deviation and the open circles show outliers.
Cohorts 1, 2, and 4 received 420 mg per day; Cohorts 3 and 5 received 840 mg per day.
参照元：1102 CSR Attachment 9.6 Figure1

図 2.7.2-10 CLL/SLL 患者にイブルチニブ 420 mg/日又は 840 mg/日を反復経口投与したときの PBMC における各コホートでのイブルチニブの BTK 活性部位占有率（%）［1102 試験；薬力学解析対象集団］

(4) 1112 試験【評価資料 5.3.5.1.1-1】

1112 試験は，再発又は難治性の CLL/SLL 患者を対象としたイブルチニブとオファツムマブの有効性及び安全性を比較検討するランダム化，非盲検，国際多施設共同試験であった。イブルチニブ 420 mg/日を疾患進行まで 1 日 1 回反復経口投与した。サイクル 1 及び 2 にイブルチニブ及び PCI-45227 の濃度測定用のスパース試料を採取した。

他の試験より構築した母集団薬物動態モデルに本試験での濃度データを当てはめ，イブルチニブの薬物動態特性を検討した。検討結果は 2.7.2.2.1.5 項に記載する。なお，本試験では PCI-45227 の定量を実施したが，本代謝物の BTK 阻害は可逆的でイブルチニブに比べて阻害活性が低いことから，PCI-45227 についての母集団薬物動態解析は実施しなかった。また，BTK 活性部位占有率は検討しなかった。

2.7.2.2.1.3 特殊患者での薬物動態試験

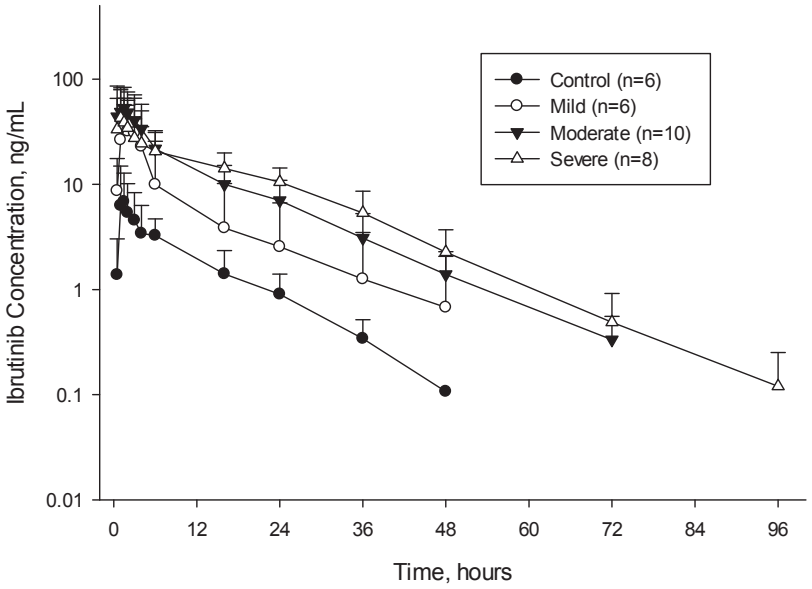
(1) 肝機能障害（1006 試験）【参考資料 5.3.3.3.1】

1006 試験は，肝機能障害を有する被験者でのイブルチニブの曝露量を評価するための非盲検，多施設共同，非ランダム化，単回投与試験であった。本試験には被験者 30 例を組み入れた【肝機能障害被験者 24 例：Child-Pugh 分類に応じ，軽度 6 例（グレード A），中等度 9 例（グレード B），重度 9 例（グレード C）；正常肝機能被験者 6 例（対照群）】。データ解析中，“中等度”とすべき 1 例の被験者が“重度”グループに含まれていることが分かったため，中等度群は 10 例，重度群は 8 例となった。なお，肝移植を受けた被験者は本試験から除外した。軽度又は中等度の肝機能障害被験者が試験を完了した後，対照群の正常肝機能被験者を組み入れ，性別，年齢（±10 歳）及び体格指数（BMI）を軽度及び中等度の肝機能障害被験者の平均値の 20%以内に一致させた。

正常肝機能被験者並びに軽度，中等度及び重度の肝機能障害被験者にイブルチニブ 140 mg を単回経口投与したときの血漿中イブルチニブ濃度－時間推移を図 2.7.2-11 に，薬物動態パラメータを表 2.7.2-10 に示す。

軽度，中等度及び重度の肝機能障害被験者における C_{max} の GMR は，正常肝機能被験者のそれぞれ 5.2 倍，8.8 倍及び 7.0 倍増加し，AUC_{last} ではそれぞれ 2.7 倍，8.2 倍及び 9.8 倍増加した。中等度及び重度の肝機能障害被験者における $t_{1/2}$ はわずかに延長する傾向があった。

投与前の血漿試料を用いてたん白結合率を検討した結果，たん白結合率は肝機能障害が悪化するにつれてわずかに低下し，正常肝機能被験者での平均非結合率は 3.3%であったのに対し，軽度，中等度及び重度の肝機能障害被験者での平均（SD）非結合率はそれぞれ 3.0（0.52）%，3.8（0.64）%及び 4.8（0.88）%であった。軽度，中等度及び重度の肝機能障害被験者における非結合型のイブルチニブの AUC_{last} はそれぞれ 4.1 倍，9.8 倍及び 13 倍増加すると考えられる（表 2.7.2-11）。



参照元：1006 CSR Fig1

図 2.7.2-11 正常肝機能被験者（対照）及び各程度の肝機能障害被験者にイブルチニブ 140 mg を単回経口投与したときの平均（+SD）血漿中イブルチニブ濃度－時間推移［1006 試験；薬物動態解析対象集団］

表 2.7.2-10 正常肝機能被験者及び各程度の肝機能障害被験者にイブルチニブ 140 mg を単回経口投与したときの平均（CV%）血漿中イブルチニブの薬物動態パラメータ［1006 試験；薬物動態解析対象集団］

	Hepatic Function			
Parameter	Control (n=6)	Mild (n=6)	Moderate (n=10)	Severe (n=8)
% Unbound	3.26 (1.23)	3.02 (0.515)	3.80 (0.634)	4.76 (0.878)
C_{max} (ng/mL)	8.66 (8.29)	46.7 (36.2)	67.2 (37.8)	56.7 (37.8)
$C_{max, unb}$ (ng/mL)	0.259 (0.236)	1.48 (1.27)	2.57 (1.48)	2.51 (1.50)
t_{max} (h)[a]	1.5 (1.0 – 6.0)	1.25 (1.0 – 3.0)	1.5 (0.5 – 4.0)	1.25 (0.5 – 36)
$t_{1/2}$ (h)	9.4 (2.7)	8.8 (2.0)	10.6 (4.0)	10.2 (2.7)
AUC_{last} (ng·h/mL)	66.7 (33.7)	273 (338)	558 (235)	620 (162)
$AUC_{last, unb}$ (ng·h/mL)	2.17 (1.21)	8.97 (11.8)	21.3 (9.91)	29.1 (8.11)
AUC_{∞} (ng·h/mL)	68.8 (33.3)	299 (372)[b]	562 (236)	624 (162)
$AUC_{\infty, unb}$ (ng·h/mL)	2.24 (1.23)	9.96 (12.9)[b]	21.4 (9.96)	29.3 (8.17)
CL/F (L/h)	2349 (840)	1377 (1490)[b]	323 (233)	244 (90)
Vd/F (L)	34341 (21306)	14043 (10545)[b]	4035 (942)	3595 (1725)
Ae (ng)	169 (217)	1520 (2858)	3063 (2399)	2865 (1713)
Ae (%)	0.000121 (0.000155)	0.00109 (0.00204)	0.00219 (0.00171)	0.00205 (0.00122)
CL_r (mL/h)	2.42 (1.80)	4.08 (2.57)	6.65 (4.99)	6.20 (2.80)

Ae=amount of drug excreted into urine; Ae,%=percent unchanged drug in urine; CL_r=renal clearance
a Median (range)
b n=5
参照元：1006 CSR Tab3 and Tab5

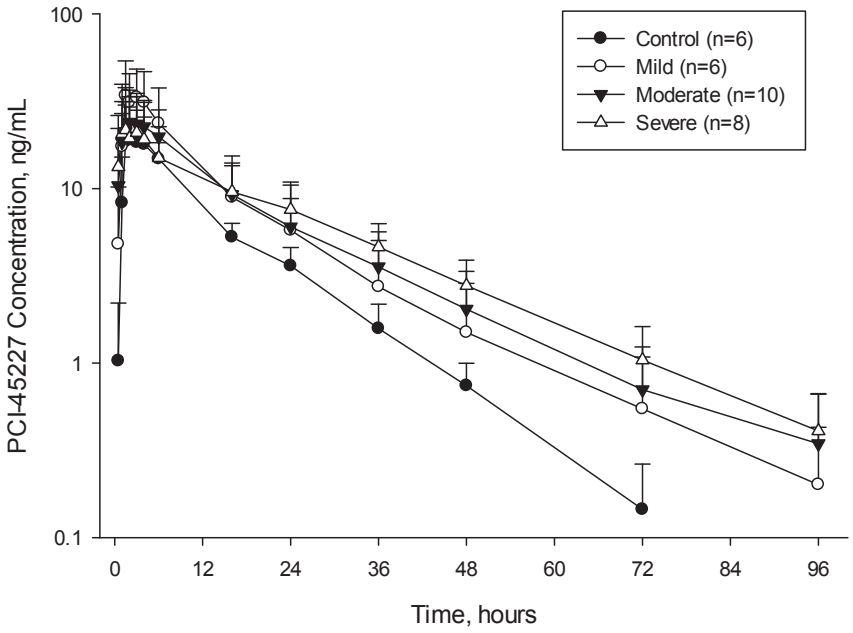
表 2.7.2-11 正常肝機能被験者及び各程度の肝機能障害被験者にイブルチニブ 140 mg を単回経口投与したときの血漿中イブルチニブの薬物動態パラメータに関する統計解析結果［1006 試験；薬物動態解析対象集団］

PK Parameter	Trt Comparison	N	Geometric Mean	Ratio: Test/ Reference (%)	90% Confidence Interval (%)	Total CV(%)
C_{max}	Severe vs. Normal	8	43.30	695.75	309.16- 1565.74	107
	Moderate vs. Normal	10	54.51	875.89	403.29- 1902.31	87.8
	Mild vs. Normal	6	32.11	516.01	216.81- 1228.14	154
	Normal	6	6.22	.		103
AUC_{last}	Severe vs. Normal	8	597.86	976.64	548.31- 1739.55	31.7
	Moderate vs. Normal	10	502.04	820.11	472.23- 1424.27	57.5
	Mild vs. Normal	6	162.98	266.24	143.63- 493.50	154
	Normal	6	61.22	.		45.4

An ANOVA model with cohort as fixed effects was used for analysis on a log scale, and results were presented at the original scale after anti-log transformation.
Test = mild, moderate, or severe hepatic impairment; Reference = Normal hepatic function
参照元：1006 CSR Tab4

血漿中 PCI-45227 濃度は肝機能障害被験者において正常肝機能被験者に比べわずかに高かった（図 2.7.2-12）。正常肝機能被験者に比較して，軽度，中等度及び重度の肝機能障害被験者では，血漿中 PCI-45227 の C_{max} の GMR はそれぞれ 1.7 倍，1.1 倍及び 0.9 倍であり，PCI-45227/イブルチニブ（M/P）の C_{max} 比はそれぞれ 1/2.5，1/8.0 及び 1/8.5 に低下した。また，AUC_{last} の GMR はいずれも 1.5 倍であり，M/P の AUC 比はそれぞれ 1/1.5，1/5.5 及び 1/6.0 に低下した。$t_{1/2}$ は正常肝機能被験者の 11.4 時間から重度の肝機能障害被験者では 16.7 時間に延長した。

正常肝機能被験者に比較して，軽度，中等度及び重度の肝機能障害被験者では，PCI-45227 の尿中排泄量がそれぞれ 1.7 倍，2.1 倍及び 1.4 倍増加したが，PCI-45227 の尿中排泄率はすべてのコホートにおいて同程度であり，0.2%未満であった。



参照元：1006 CSR Fig7

図 2.7.2-12 正常肝機能被験者（対照）及び各程度の肝機能障害被験者にイブルチニブ 140 mg を単回経口投与したときの平均（+SD）血漿中 PCI-45227 濃度－時間推移［1006 試験；薬物動態解析対象集団］

(2) 腎機能障害

腎機能障害被験者を対象とした試験は実施していない。イブルチニブの尿中排泄はわずかで，尿中のイブルチニブ関連物質を合わせても投与量の 10%未満であることがヒトマスバランス試験（1004 試験）で示されたことから，腎臓を介した消失経路の寄与は小さいと判断した。軽度及び中等度の腎機能障害を有する被験者の第 II 相試験への組入れを認め，これらの被験者を母集団薬物動態解析に含めた（2.7.2.2.1.5 項）。

2.7.2.2.1.4 薬物相互作用

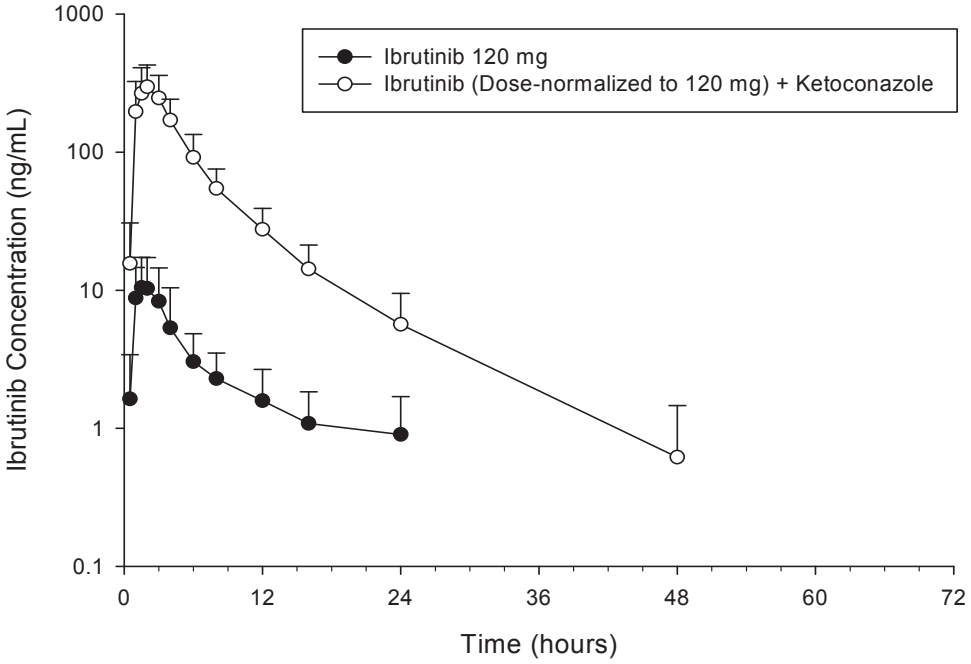
(1) ケトコナゾールとの相互作用（1002 試験）【参考資料 5.3.3.1.1】

1002 試験は，ケトコナゾールがイブルチニブ及び PCI-45227 の薬物動態に及ぼす影響を評価する健康男性被験者 18 例を対象にした単施設，非盲検，逐次デザイン試験であった。被験者全員に対し，絶食条件下で 1 日目にイブルチニブ 120 mg（3x40 mg）を単剤で単回経口投与後，7 日目にイブルチニブ 40 mg とケトコナゾールを併用投与した。最大阻害を達成するために，4～6 日目，7 日目のイブルチニブ投与 1 時間前，8 日目及び 9 日目にケトコナゾール 400 mg を 1 日 1 回経口投与した。血漿中イブルチニブ及び PCI-45227 の薬物動態評価に加えて，たん白結合率，BTK 活性部位占有率及びファーマコゲノミクス（CYP3A4/5 及び CYP2D6 遺伝子型）を評価した。なお，本試験では，経口液剤の利用を予定していたマスバランス試験用の用量選択のため，別の被験者 3 例にイブルチニブ 70 mg 溶液を投与した。

イブルチニブを単剤及びケトコナゾール併用で経口投与したときの血漿中イブルチニブ濃度－時間推移を図 2.7.2-13 に，薬物動態パラメータ及び用量で規格化した薬物動態パラメータを表 2.7.2-12 に示す。

ケトコナゾール併用投与後の血漿中イブルチニブ濃度は，イブルチニブ単剤投与後に比べて顕著に高かった。

ケトコナゾール併用でイブルチニブ 40 mg 投与時の C_{max} 及び AUC_{last} はそれぞれ 108 ng/mL 及び 533 ng·h/mL であった。これらの値はイブルチニブ 120 mg 単剤投与時の値より有意に高かったものの，B 細胞性腫瘍患者で治療用量投与後に認められる血漿中イブルチニブの曝露量の範囲内であった。イブルチニブの単剤投与及びケトコナゾールとの併用投与の忍容性はどちらも良好であった。$t_{1/2}$ の延長はみられなかった。



参照元：1002 CSR Figure1

図 2.7.2-13 健康男性被験者にイブルチニブを単剤（1 日目）及びケトコナゾール併用（7 日目）で経口投与したときの用量で規格化した平均（SD）血漿中イブルチニブ濃度－時間推移［1002 試験；薬物動態解析対象集団］

表 2.7.2-12 健康男性被験者にケトコナゾール併用下及び非併用下でイブルチニブを経口投与したときの血漿中イブルチニブの薬物動態パラメータ［1002 試験；薬物動態解析対象集団］

		C_{max} (ng/mL)	DN_C_{max} (ng/mL)	t_{max} (h)	AUC_{last} (ng·h/mL)	DN_AUC_{last} (ng·h/mL)	$t_{1/2}$ (h)
Ibrutinib 120 mg (n=18)	Mean (CV%)	11.8 (57%)	11.8	1.89 (37%)	71.4 (63%)	71.4	8.20 (39%)
	Median	10.7	10.7	1.75	57.5	57.5	8.63
Ibrutinib 40 mg + 400 mg Ketoconazole (n=18)	Mean (CV%)	108 (41%)	325	1.97 (27%)	533 (37%)	1599	6.32 (32%)
	Median	122	365	2.00	559	1677	6.68

DN – Dose-normalized to 120 mg for ibrutinib 40 mg treatment group based on individual data.
参照元：1002 CSR Tab4

C_{max}及びAUCについて，試験群（イブルチニブ＋ケトコナゾール）と対照群（イブルチニブ単剤）との統計学的比較の結果を表 2.7.2-13 に示す。

ケトコナゾールとの併用投与に伴い，イブルチニブの用量で規格化したAUC_{last}は24（90% CI: 19～30）倍，用量で規格化したC_{max}は29（90% CI: 24～34）倍増加した。被験者内変動は30.8～41.3%であった。ケトコナゾール併用投与時の被験者間変動はイブルチニブ単剤投与時に比べて小さかったが，これはケトコナゾール併用投与に伴うバイオアベイラビリティの上昇によるものと考えられた。

表 2.7.2-13 イブルチニブ単剤投与に対するケトコナゾール併用投与の GMR 及び 90% CI；［1002 試験；薬物動態解析対象集団］

Parameter[a]	Test Treatment/ Reference Treatment	N	Geometric Mean	Ratio: (%)[b]	90% Confidence Interval (%)[c]	Intra-Subject CV%
C_{max}(ng/mL)	ibrutinib + ketoconazole	18	285.49	2854.47	(2396.65 - 3399.75)	30.8
	ibrutinib	18	10.00			
AUC_{last} (ng.h/mL)	ibrutinib + ketoconazole	18	1463.43	2392.79	(1900.86 - 3012.01)	41.3
	ibrutinib	18	61.16			

a Parameter values were natural log (ln) transformed and dose-normalized to 120 mg Ibrutinib before analysis.
b Ratio of Test/Reference parameter means, transformed back to the linear scale.
c 90% confidence interval (CI) for ratio of parameter means, transformed back to the linear scale.
参照元：1002 CSR Tab6

ケトコナゾール併用投与後の PCI-45227 濃度は，イブルチニブ単剤投与後に比べて顕著に低かった。イブルチニブ 120 mg に相当する用量で規格化した PCI-45227 のC_{max}及びAUC_{last}はイブルチニブ単剤投与に比べ，ケトコナゾール併用投与時においてそれぞれ 1/2.6（29.1 ng/mL から 11.1 ng/mL)及び 1/1.2（304 ng·h/mL から 256 ng·h/mL）に減少した。C_{max}及びAUC_{last}の被験者間変動はいずれもイブルチニブ単剤投与時は約 40%，ケトコナゾール併用投与時は約 20%であった。t_{max}及び$t_{1/2}$のいずれもケトコナゾール併用投与においてわずかに延長した。

イブルチニブ単剤投与時の平均（SD）PCI-45227/イブルチニブ比はC_{max}において 2.64（0.97），AUC_{last}において 5.03（2.78）であり，ケトコナゾール併用投与後の平均（SD）PCI-45227/イブルチニブ比はC_{max}において 0.05（0.05），AUC_{24}において 0.19（0.17）であった。

投与開始日（イブルチニブ 120 mg 単剤）の PBMC における BTK 活性部位占有率は被験者 18 例中 13 例で投与後 2 時間以内に，16 例で投与後 4 時間以内に 90%を超えた。7 日目（イブルチニブ 40 mg＋ケトコナゾール）では 1 例を除く全員の BTK 活性部位占有率が投与後 2 時間以内に 90%を超え，投与後 48 時間にわたって当該占有率が持続された。なお，占有率が低かった 1 例におけるイブルチニブの血漿中濃度は BTK 活性部位占有率が 90%を超えている被験者の範囲内にあった。

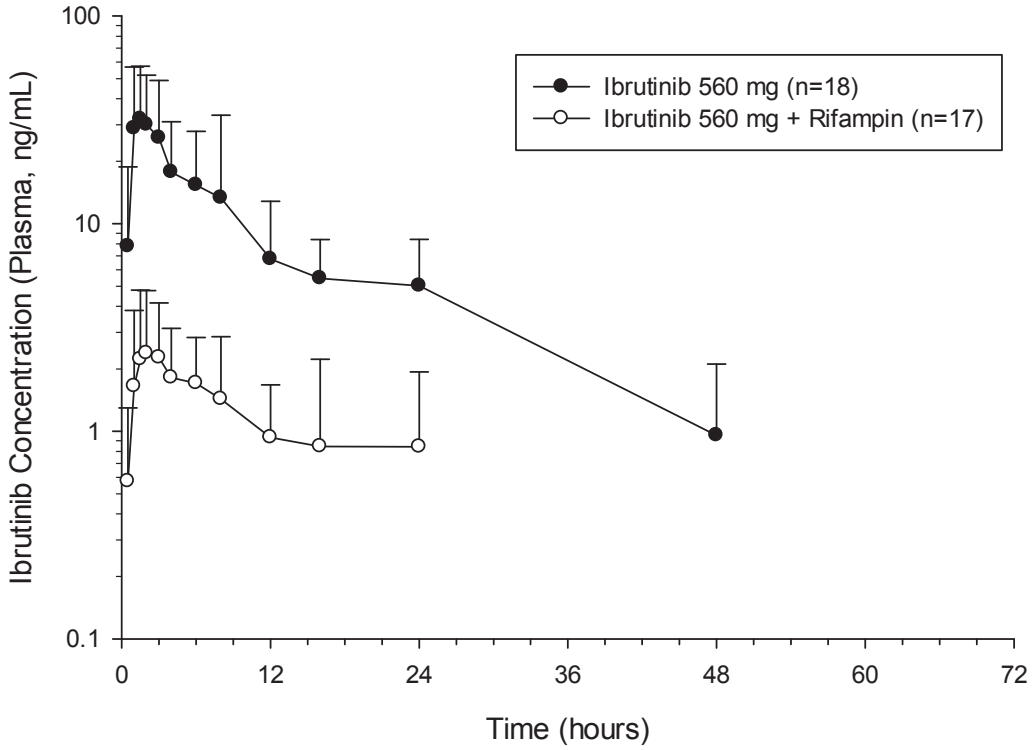
(2) リファンピシンとの相互作用（1010 試験）【参考資料 5.3.3.1.4】

1010 試験は，リファンピシンがイブルチニブ及び PCI-45227 の薬物動態に及ぼす影響を評価する健康男女被験者 18 例を対象にした単施設，非盲検，逐次デザイン試験であった。被験者全員に対し，絶食条件下で 1 日目にイブルチニブ 560 mg（4x140 mg）単剤を，11 日目にリファンピシンとの併用でそれぞれ単回経口投与した。最大の酵素誘導を得るために，4～13 日目にリファンピシン 600 mg を 1 日 1 回経口投与した。

イブルチニブを単剤及びリファンピシン併用で経口投与したときの血漿中イブルチニブ濃度－時間推移を図 2.7.2-14 に，薬物動態パラメータ及び用量で規格化した薬物動態パラメータを表 2.7.2-14 に示す。

リファンピシン併用投与後の血漿中イブルチニブ濃度は，イブルチニブ単剤投与時に比較して大きく低下した。

リファンピシン併用投与により，イブルチニブの C_{max} は 42.1 ng/mL から 3.38 ng/mL に，AUC_{last} は 335 ng·h/mL から 38.0 ng·h/mL に減少した。C_{max} も AUC_{last} も被験者間変動（CV%）はイブルチニブ単剤投与後で>60%，リファンピシン併用投与後で>70%であった。t_{max} の中央値は 1.8 時間から 3.0 時間に延長した。$t_{1/2}$ は同程度であったが，リファンピシン併用投与では消失相において複数のデータポイントが定量下限を下回ったため，$t_{1/2}$ の算出が可能な被験者は 17 例中 5 例のみであった。



参照元： 1010 CSR Figure 1

図 2.7.2-14 健康男女被験者にイブルチニブを単剤（1 日目）及びリファンピシン併用（11 日目）で経口投与したときの平均（+SD）血漿中イブルチニブ濃度－時間推移［1010 試験；薬物動態解析対象集団］

表 2.7.2-14 健康男女被験者にリファンピシン併用下及び非併用下にイブルチニブを経口投与したときの血漿中イブルチニブの薬物動態パラメータ［1010 試験；薬物動態解析対象集団］

		C_{max} (ng/mL)	t_{max} (h)	AUC_{last} (ng·h/mL)	$t_{1/2}$ (h)
Ibrutinib (n=18)	Mean (CV%)	42.1 (72.3)	2.5	335 (68.1)	9.95 (25.6)[a]
	Median	32.9	1.8	283	8.59
Ibrutinib + Rifampin (n=17)	Mean (CV%)	3.38 (77.6)	5.5	38.0 (96.0)	8.42 (42.9)[b]
	Median	2.31	3.0	28.3	7.21

[a]N =11; [b]N =5
参照元：1010 CSR TabPK3

推測統計解析の結果を表 2.7.2-15 に示す。C_{max} 及び AUC_{last} の GMR（リファンピシン併用／イブルチニブ単剤）はそれぞれ 7.94%（90% CI：5.46～11.55%）及び 10.44%（90% CI：7.44～14.65%）であり，イブルチニブの曝露量はリファンピシン併用投与に伴って，イブルチニブ単剤投与のそれぞれ約 1/13（92%低下）及び 1/10（90%低下）になることが示唆された。C_{max} 及び AUC の被験者内変動は 60.6～74.1%であった。

表 2.7.2-15 イブルチニブ単剤投与に対するリファンピシン併用投与の GMR 及び 90% CI［1010 試験；薬物動態解析対象集団］

Parameter[a]	Test Treatment/ Reference Treatment[b]	N	Geometric Mean	Ratio: Test/Reference (%)[c]	90% Confidence Interval (%)[c]	Intra-Subject CV(%)	Fold Reduction in Exposure[d]
C_{max} (ng/mL)	ibrutinib + rifampin	17	2.57	7.94	(5.46 - 11.55)	69.1	12.59
AUC_{last} (ng.h/mL)	ibrutinib	17	32.33				
	ibrutinib + rifampin	17	27.90	10.44	(7.44 - 14.65)	61.5	9.58
	Ibrutinib	17	267.28				

[a] A mixed-effect model with treatment as a fixed effect and subject as a random effect was used. Parameter values were natural log (ln) transformed before analysis.
[b] Test Treatment: ibrutinib+rifampin, Reference Treatment: ibrutinib.
[c] Ratio of parameter means (expressed as a percent) and 90% confidence intervals (CIs) were transformed back to the linear scale.
[d] Reciprocal of the ratio of geometric means to indicate fold reduction in ibrutinib C_{max} or AUCs with ibrutinib + rifampin compared to ibrutinib alone.
参照元：1010 CSR Tab3

リファンピシン併用投与に伴い，PCI-45227 の C_{max} は 70.0 ng/mL から 49.9 ng/mL に，AUC_{last} は 946 ng·h/mL から 374 ng·h/mL に減少した。C_{max} も AUC_{last} も被験者間変動（CV%）はイブルチニブ単剤投与で 30%，リファンピシン併用投与で 20%であった。リファンピシン併用投与に伴い，t_{max} の中央値は 1.76 時間から 3.00 時間に延長したが，$t_{1/2}$ は短縮する傾向があった。リファンピシン併用投与に伴い，PCI-45227 のイブルチニブに対する C_{max} の比は 2.09 から 20.8 に，AUC_{last} の比は 3.10 から 15.5 に上昇した。

なお，リファンピシン 1 日 1 回反復経口投与後の 11 日目及び 14 日目の 4-β-ヒドロキシコレステロール濃度は投与前の値に比べて上昇した。このことから，リファンピシン 600 mg 1 日 1 回 1 週間投与後にイブルチニブを投与したとき（11 日目）には十分な CYP3A 誘導が生じており，その誘導が 14 日目まで持続していたことが確認された。

イブルチニブ単剤投与後の PBMC における BTK 活性部位占有率が 80%を超えた被験者は 18 例中 17 例，90%を超えた被験者は 18 例中 13 例であった。これらの占有率に達したのは投与後 2 時間以内で，ほとんどの被験者で 48 時間持続した。リファンピシンとの併用投与では，BTK 活性部位占有率が 80%を超えた被験者は 18 例中 15 例，90%を超えた被験者は 18 例中 13 例であった。

(3) グレープフルーツジュースとの相互作用（1011 試験）【参考資料 5.3.1.1.1】

1011 試験は，イブルチニブ経口投与時の絶対的バイオアベイラビリティ及びイブルチニブのバイオアベイラビリティに対するグレープフルーツジュースの影響を評価するための健康被験者 8 例を対象にした非盲検，単施設，3 期からなる（1 期は固定デザイン，2 期及び 3 期はクロスオーバーデザイン）薬物動態試験であった。いずれの被験者も第 1 期に投与 A を受けた後，第 2 期，第 3 期は割り付けスケジュールに従って，投与 B 及び投与 C を受けた。

- 投与 A：一晩絶食後にイブルチニブ 560 mg（140 mg×4 カプセル）投与。
- 投与 B：240 mL の砂糖水を摂取 30 分後，イブルチニブ 560 mg（140 mg×4 カプセル）投与し，投与 30 分後に標準朝食を摂取。
- 投与 C：グレープフルーツジュース 240 mL を投与前日の夜及び投与 30 分前に摂取。次いでイブルチニブ 140 mg（140 mg×1 カプセル）を投与し，その 30 分後，標準朝食を摂取。

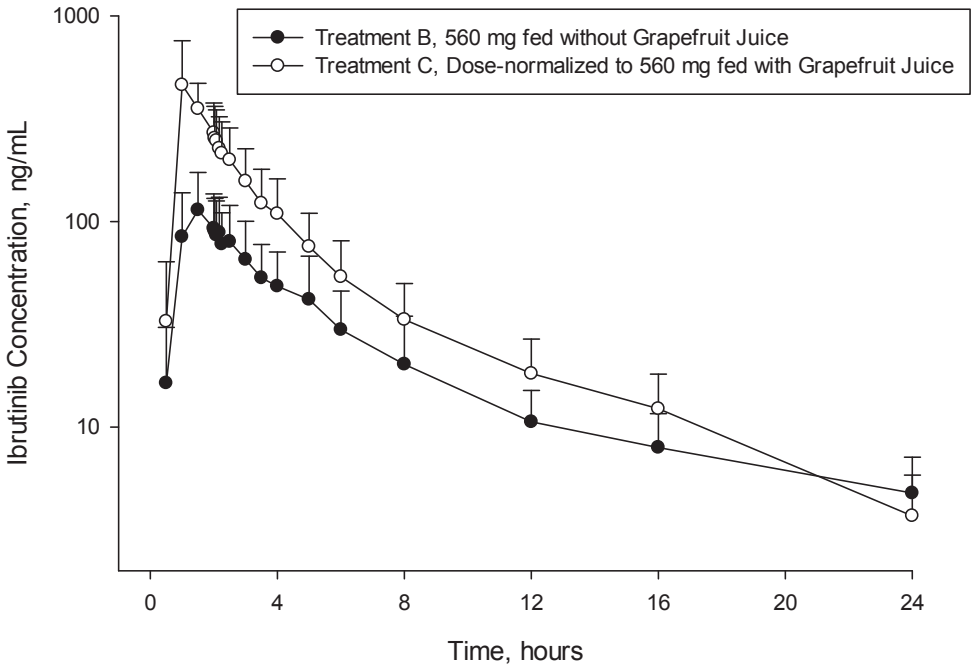
各イブルチニブの経口投与後 2 時間に $^{13}C_6$標識イブルチニブ 100 µg を単回静脈内投与した。なお，絶対的バイオアベイラビリティ（投与 A）の結果は【2.7.1.2.1 項】に記載した。

食前 30 分にイブルチニブ 560 mg を経口投与したとき（投与 B）及びグレープフルーツジュース摂取後，食前 30 分前にイブルチニブ 140 mg を経口投与したとき（投与 C）のイブルチニブの血漿中濃度－時間推移を図 2.7.2-15 に，薬物動態パラメータを表 2.7.2-16 に示す。

グレープフルーツジュース摂取後，イブルチニブを経口投与したとき，血漿中イブルチニブ濃度は顕著に高くなった。

グレープフルーツジュース摂取後にイブルチニブを経口投与したときの用量で規格化した C_{max} は約 4 倍，AUC は約 2 倍高かった。みかけのクリアランス（CL/F）及び $t_{1/2}$ は 1/2 に減少した。$^{13}C_6$標識イブルチニブを単回静脈内投与時の AUC から算出した全身クリアランス（CL）はグレープフルーツジュースの併用及び非併用間で差はなかった。C_{max} 及び AUC の被験者内変動は，グレープフルーツジュース併用または非併用下においては同程度であった。

食前 30 分にイブルチニブを経口投与したときの絶対的バイオアベイラビリティの平均（SD）は，8.51（1.40）%であった。マスバランス試験（1004 試験）の結果から，イブルチニブの吸収はほぼ完全であることから，消化管からの吸収率を 100%，グレープフルーツジュースにより，完全に消化管での代謝を阻害されたと仮定すると，F_h（肝初回通過効果を受けない割合：肝利用率）の平均（SD）は 17.0（6.37）%であると推定された。イブルチニブの消化管での利用率（F_g）は約 45%であった。



参照元：1011 CSR Fig8

図 2.7.2-15 グレープフルーツジュース併用下（投与 C）及び非併用下（投与 B）でイブルチニブ 560 mg を経口投与したときの平均（+SD）血漿中イブルチニブ濃度－時間推移［1011 試験；薬物動態解析対象集団］

表 2.7.2-16 グレープフルーツジュース併用下（投与 C）及び非併用下（投与 B）で $^{13}C_6$ 標識イブルチニブ 100 µg を静脈内投与及びイブルチニブ 560 mg 又は 140 mg を経口投与したときの血漿中 $^{13}C_6$ 標識イブルチニブ及びイブルチニブの薬物動態パラメータ［1011 試験；薬物動態解析対象集団］

Parameter	Mean (SD)			
	Treatment B		Treatment C	
	Oral Ibrutinib560 mg without GFJ(N=8)	IV $^{13}C_6$PCI-32765 100 µg(N=8)	Oral Ibrutinib 140 mg with GFJ(N=8)	IV $^{13}C_6$PCI-32765 100 µg(N=8)
C_{max}, ng/mL	128 (45.6)	8.11 (5.78)	125 (67.5)	7.69 (6.29)
t_{max}, h[b]	1.77 (1.5 – 5.0)	0.03 (0.03 – 0.1)	1.5 (1.0 – 1.5)	0.03 (0.03 – 0.08)
AUC_{last}, ng.h/mL	606 (160)	1.41 (0.33)	325 (103)	1.44 (0.37)
AUC_{∞}, ng.h/mL	659 (132)[a]	1.36 (0.25)[a]	334 (105)	1.47 (0.37)
$t_{1/2, term}$, h	9.51 (4.06)[a]	6.01 (2.21)[a]	5.83 (2.20)	5.31 (0.80)
CL, L/h	NA	76.1 (15.6)[a]	NA	71.4 (14.2)
CL/F, L/h	875 (144)[a]	NA	466 (176)	NA
V_d, L	NA	683 (375)[a]	NA	551 (148)
V_d/F, L	12026 (5783)[a]	NA	3757 (1511)	NA
F, %	8.51 (1.40)[c]		17.0 (6.37)	
F_h, %			17.0 (6.37)	
F_g, %	45.4 (9.03)[c]			

Key: CL = total clearance of drug after intravenous administration; CL/F = apparent total clearance of drug after extravascular administration; F_{abs} = absolute bioavailability; F_g = fraction escaping metabolism in the gut; F_h = fraction escaping first-pass metabolism in the liver; GFJ = Grapefruit Juice; NA = not applicable; Vd = volume of distribution; Vd/F = apparent volume of distribution after extravascular administration

a n=7

b Median (range)

c N=6

Calculation: $F_g=F_{abs}$(Treatment B)/F_h(Treatment C)

参照元：1011 CSR Attachment TablePK3 and TablePK5

投与 B における静脈内投与（$^{13}C_6$標識イブルチニブ）に対する経口投与（イブルチニブ）の AUC の GMR 及び 90% CI を表 2.7.2-17 に示す。なお，静脈内投与の AUC は用量 560 mg に規格化した。

AUC_{last}及びAUC_{∞}の GMR に基づく絶対的バイオアベイラビリティは，それぞれ 7.6%及び 8.4%と推定された。このことから，投与 30 分後に食事を摂取したとき（投与 B）の絶対的バイオアベイラビリティは絶食条件下での絶対的バイオアベイラビリティ（投与 A，2.9%）の 2 倍以上になることが示唆された【2.7.1.2.1 項参照】。

表 2.7.2-17 投与 B における静脈内投与（$^{13}C_6$標識イブルチニブ）に対する経口投与（イブルチニブ）の AUC の GMR 及び 90% CI［1011 試験；薬物動態解析対象集団］

Parameter[a]	Test Treatment / Reference Treatment	N	Geometric Mean	Ratio: Test/Reference (%)	90% Confidence Interval (%)	Intra-Subject CV (%)
AUC_{last} (ng·h/mL)	Oral Ibrutinib	8	588.06	7.6	(6.41 , 9.03)	18.2
	IV Ibrutinib	8	7725.88			
AUC_{∞} (ng·h/mL)	Oral Ibrutinib	6	666.23	8.4	(7.32 , 9.68)	12.1
	IV Ibrutinib	6	7917.91			

[a] A mixed-effects model with treatment as a fixed effect and subject as a random effect was used for analysis on a log scale, and the results were presented at original scale after anti-log transformation. The IV ibrutinib treatment was dose-normalized to 560 mg.
参照元：1011 CSR Attachment Table PK3

投与 C における静脈内投与（$^{13}C_6$標識イブルチニブ）に対する経口投与（イブルチニブ）の AUC の GMR 及び 90% CI を表 2.7.2-18 に示す。なお，経口投与及び静脈内投与時の AUC は用量 560 mg に規格化した。

AUC_{last}及びAUC_{∞}の GMR に基づく絶対的バイオアベイラビリティは，それぞれ 15.8%，15.9%と推定された。このことから，グレープフルーツジュース摂取後にイブルチニブを経口投与し，さらに 30 分後に食事を摂取したときの絶対的バイオアベイラビリティは，絶食下に比較して 5 倍，グレープフルーツジュース非併用下と比較して 2 倍上昇することが示唆された。

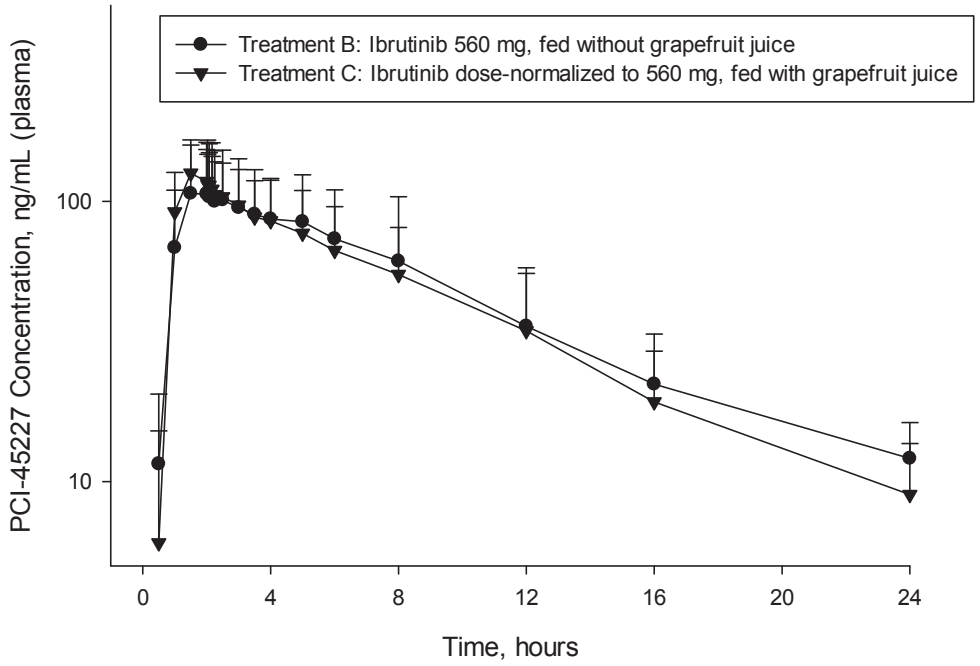
表 2.7.2-18 投与 C における静脈内投与（$^{13}C_6$標識イブルチニブ）に対する経口投与（イブルチニブ）の AUC の GMR 及び 90% CI［1011 試験；薬物動態解析対象集団］

Parameter[a]	Test Treatment / Reference Treatment	N	Geometric Mean	Ratio: Test/Reference (%)	90% Confidence Interval (%)	Intra-Subject CV (%)
AUC_{last} (ng·hr/mL)	Oral Ibrutinib	8	1236.18	15.8	(11.93 , 20.79)	29.9
	IV Ibrutinib	8	7847.46			
AUC_{∞} (ng·hr/mL)	Oral Ibrutinib	8	1270.45	15.9	(12.07 , 20.89)	29.6
	IV Ibrutinib	8	8000.60			

[a] A mixed-effects model with treatment as a fixed effect and subject as a random effect was used for analysis on a log scale, and the results were presented at original scale after anti-log transformation. Oral ibrutinib with GFJ and IV ibrutinib treatment groups were dose-normalized to 560 mg.
参照元：1011 CSR Attchment Table PK3

食前 30 分前にイブルチニブを経口投与したとき，用量で規格化した血漿中 PCI-45227 濃度はグレープフルーツジュース併用，非併用下によらず同様であった（図 2.7.2-16）。

グレープフルーツジュース併用下において，C_{max}の代謝物/イブルチニブの比は 1.03 から 0.32 に低下した。AUC も同様にグレープフルーツジュース併用下（投与 C）においてわずかに低下した（10%以下）。t_{max}及び$t_{1/2}$はグレープフルーツジュース非併用下と比較して，併用下ではわずかに遅延した。



参照元：1011 CSR Fig12

図 2.7.2-16 グレープフルーツジュース併用下及び非併用下におけるイブルチニブ 560 mg を経口投与したときの平均（+SD）血漿中 PCI-45227 濃度－時間推移［1011 試験；薬物動態解析対象集団］

(4) 生理学的薬物動態モデリング【参考資料 5.3.5.4.1，参考資料 5.3.5.4.2】

利用可能な非臨床及び臨床試験成績に基づき，イブルチニブの生理学的薬物動態（PBPK）モデルを構築し，健康被験者を対象とした臨床試験成績を用いて検証した。1002 試験（薬物相互作用），1004 試験（マスバランス）及び 1011 試験（絶対的バイオアベイラビリティ）成績を用いて，イブルチニブの吸収率（F_a），さらには小腸及び肝での利用率（F_g及びF_h）を求めた。臨床薬物相互作用試験（1002 試験，1010 試験及び 1011 試験）成績を用いて，構築した PBPK モデルにおけるイブルチニブの全身クリアランスにおける CYP3A の寄与を検証した。また，イブルチニブは高クリアランス化合物であるため，イブルチニブの全身クリアランスに対する血流の変化の影響について，感度分析を実施した。

検証済の PBPK モデルを用いて，他の CYP3A 相互作用薬との薬物相互作用についてプロスペクティブなシミュレーションを実施した。CYP3A 相互作用薬の PBPK モデルについては，モデルを構築した後，これらの薬物の公表文献で利用可能な臨床薬物動態及び薬物相互作用データ，又は Simcyp に組み込まれているモデルを用いて検証した。シミュレーションで得られた血漿中濃度－時間推移及び薬物動態パラメータはイブルチニブ投与後 48 時間まで検討した。

健康男性被験者 180 例にイブルチニブ 40 mg を経口投与したときの初期 PBPK モデルを用いたシミュレーションより，強力な CYP3A 阻害剤であるケトコナゾール 400 mg の 1 日 1 回投与によってイブルチニブの C_{max} 及び AUC_{last} がそれぞれ平均 19 倍及び 28 倍に増加すると予測された（表 2.7.2-19）。このシミュレーション結果は，1002 試験で認められた薬物相互作用の結果と一致していた。1002 試験の結果はみかけのクリアランスが約 96%減少することを示しており，これはイブルチニブがほぼ完全（95.8%）に CYP3A4/5 により代謝されることを明らかにした in vitro 試験（12-014-Hu-X-MT 試験）【評価資料 5.3.2.2.8】及びヒトマスバランス試験（1004 試験）における代謝物プロファイリングの結果と一致した。ヒトマスバランス試験（1004 試験）では尿糞中に未変化体はほとんど存在しなかったが，総放射能回収率は 89%に達していたことから，腎臓及び胆汁を介した未変化体の排泄がごくわずかであることが示された。尿糞中に認められた代謝物は主に CYP の関与によって生じる酸化代謝物であり，腸内微生物叢による代謝の可能性は低い。これらの結果は，イブルチニブが完全に吸収され（$F_a = 1$），消化管頂端膜における薬物排出トランスポーター［例えば P-gp，乳がん耐性たん白質（BCRP），MRP2］がイブルチニブの吸収を制限しないことを示す。したがって，ケトコナゾールとの薬物相互作用試験（1002 試験）の結果は，ケトコナゾールによる P-gp 阻害によるものではなく，腸及び肝臓の CYP3A 阻害によるものと考えられる。さらにケトコナゾール 400 mg 1 日 1 回併用投与において，イブルチニブの $t_{1/2}$ に影響することなく，イブルチニブの C_{max} 及び AUC_{last} が同程度増加（GMR はそれぞれ 29 及び 24）することより，観察されたケトコナゾールとの薬物相互作用は主に初回通過時の CYP3A による代謝阻害に起因することが示唆された。

表 2.7.2-19 健康男性被験者 180 例におけるケトコナゾール 400 mg 1 日 1 回併用下及び非併用下でのイブルチニブの AUC_{last}，C_{max} 及び変動のシミュレーション結果と 1002 試験結果との比較

	Simulated Study ID:FK10387 (13-040-Hu-PO-PBPK)		Clinical StudyID: PCI-32765CLL1002	
	Mean (± SD)	CV%	Mean (± SD)	CV%
	120 mg ibrutinib		120 mg ibrutinib	
N	180		18	
C_{max} (ng/mL)	18.6 (12.9)	59	11.8 (6.67)	57
AUC_{last} (ng·h/mL)	61.3 (43.4)	61	71.4 (45.0)	63
	40 mg ibrutinib + 400 mg qd ketoconazole			
N	180		18	
C_{max} (ng/mL)	132 (32)	24	108 (44.3)	41
AUC_{last} (ng·h/mL)	596 (211)	35	533 (199)	37
	Geometric Mean Ratio with/without ketoconazole			
N	180		18	
C_{max}	19		29	
AUC_{last}	28		24	
AUC_{last} has been used for calculation of observed ratios. Dose-normalized AUC and C_{max} were used to calculate ratios.				

参照元：付録 5 及び FK10387 (13-040-Hu-PO-PBPK) Table 1 and Table 5

同様に，リファンピシンとイブルチニブの併用投与のシミュレーション結果は，リファンピシンとの薬物相互作用試験である 1010 試験の結果に一致した。

食事はイブルチニブの初回通過効果を低下させるため，PBPK モデルを用いて食事の効果についても検討した。本検討では parallel-tube モデル及び肝クリアランスへの影響で検討したときと同様に，血流の影響について検討した。さらに，1011 試験で得られた F_g 及び F_h を本モデルに用いて最適化した。最適化されたモデルは，グレープフルーツジュースとの薬物相互作用試験である 1011 試験（表 2.7.2-20）の結果と比較することで，バリデートされた。

表 2.7.2-20 健康男性被験者 96 例におけるグレープフルーツジュース併用下及び非併用下のイブルチニブの AUC_{last}，C_{max} 及び変動のシミュレーション結果と 1011 試験結果との比較

	Simulated StudyID:FK10387 (13-040-Hu-PO-PBPK Addendum)		Clinical StudyID: PCI-32765CLL1011	
	Geometric Mean (± SD)	CV%	Geometric Mean (± SD)	CV%
	560 mg ibrutinib		560 mg ibrutinib	
N	96		8	
C_{max} (ng/mL)	146 (85)	58.2	121 (45.6)	35.5
AUC_{last} (ng·h/mL)	534 (248)	46.4	588 (160)	26.4
	140 mg ibrutinib + GFJ			
N	96		8	
C_{max} (ng/mL)	73.8 (46.6)	63.1	109 (67.5)	54.2
AUC_{last} (ng·.h/mL)	265 (157)	59.2	309 (103)	28.5
	Geometric Mean Ratio with/without GFJ			
N	96		8	
C_{max}	2.1		3.6	
AUC_{last}	2.0		2.1	
AUC_{last} has been used for calculation of observed ratios. Dose-normalized AUC and C_{max} were used to calculate ratios.				

参照元：付録 5 及び FK10387 (13-040-Hu-PO-PBPK) Table 2 and Table 3

グレープフルーツジュースとの薬物相互作用試験（1011 試験）の結果をもとに最適化したモデルを用いて，強力な誘導剤から強力な阻害剤の範囲に至る 8 つの臨床で代表的な CYP 阻害剤及び誘導剤の影響についてシミュレーションした結果を表 2.7.2-21 に示す。

イブルチニブの AUC は CYP3A の強力な誘導剤であるカルバマゼピンの併用により 83%減少し，強力な阻害剤であるクラリスロマイシンの併用により 14 倍増加すると予測された。

表 2.7.2-21 摂食時及び絶食時に CYP 阻害剤及び誘導剤を併用したときのイブルチニブの AUC 及び GMR のシミュレーション値

Ibrutinib Dose	Fasted Y/N	Perpetrator	N	AUC_{48} ng·h/mL	Geometric Mean Ratio With/Without Co-Administered Drug
560 mg	Y	Azithromycin 500 mg qd	100	402 (65.4)	1.5
	N		100	860 (58.7)	1.5
560 mg	Y	Fluvoxamine 100 mg bid		553 (58.0)	1.9
	N		100	976 (55.1)	1.7
140 mg	Y	Diltiazem 120 mg bid	100	380 (88.9)	4.9
	N			726 (76.7)	4.4
140 mg	Y	Erythromycin 500 mg tid	100	543 (79.7)	7.5
	N			1091 (68.1)	7.1
140 mg	Y	Voriconazole 200 mg bid	100	715 (52.9)	9.1
	N			1109 (50.0)	7.6
140 mg	Y	Clarithromycin 500 mg bid	100	1066 (56.2)	14
	N			1547 (54.3)	10.5
560 mg	Y	Efavirenz 600 mg qd	100	106 (60.9)	0.39
	N			182 (59.9)	0.39
560 mg	Y	Carbamazepine 400 mg qd	100	46.1 (52.1)	0.18
	N			100 (51.5)	0.17

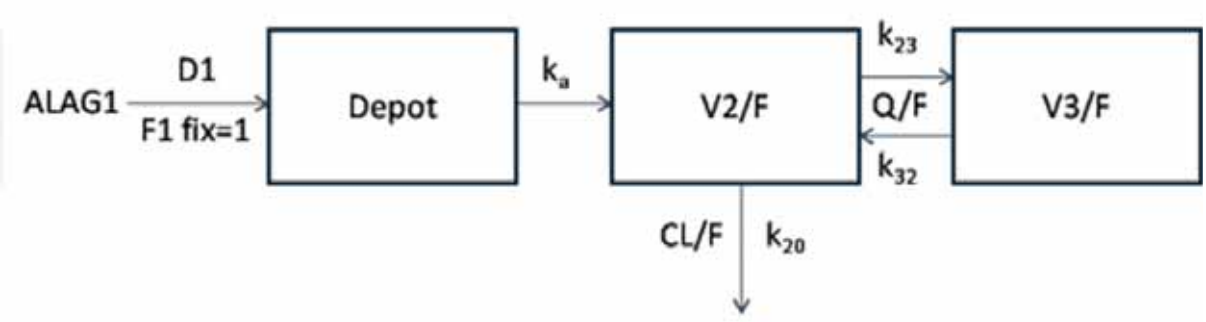
参照元：付録 5 及び FK10387(13-040-Hu-PO-PBPK) Table 6-13

2.7.2.2.1.5 母集団薬物動態解析【参考資料 5.3.3.5.1，参考資料 5.3.3.5.2】

3 試験（04753 試験，1102 試験及び 1104 試験）のデータを統合したデータセットを用い，母集団薬物動態解析【参考資料 5.3.3.5.1】を実施した。本解析の目的は以下のとおりであった：

- MCL 及び CLL/SLL を含む B 細胞性腫瘍患者から得られたイブルチニブの血漿中濃度－時間曲線を説明する適切な薬物動態モデルを選択すること
- 母集団薬物動態パラメータを算出し，被験者間変動及び残差変動（RUV）を評価すること
- 薬物動態パラメータと人口統計学的共変量及び病態生理学的共変量との関連性を探索すること

母集団薬物動態モデルの構築には，非線形混合効果モデル（NONMEM ver 7.1）を用いた。条件付 1 次近似法（FOCE）により，ベースモデルとして，イブルチニブの血漿中濃度－時間推移を説明する 0 次吸収と 1 次消失を伴う 2 コンパートメントモデル（図 2.7.2-17）を構築した。血漿中濃度は対数変換し，残差変動を加法誤差モデルで記述した。被験者間変動には指数モデルを用いた。



Key: ALAG1=temporal delay (lag time) before absorption process is started; CL/F = apparent (oral) drug clearance; D1 = duration of zero order input; F1 = relative bioavailability; k_a = first-order absorption rate constant (KA in NONMEM code); V2/F = apparent central volume of distribution, V3/F = apparent peripheral volume of distribution, Q/F = apparent inter-compartmental flow; F=absolute oral bioavailability; k_{20}, k_{23}, k_{32} microconstants.

図 2.7.2-17 母集団薬物動態モデル

最終モデルとして，D1 及び F1 への食事の影響を含み，分布容積（V2/F 及び V3/F）に共変量として体重を組み込んだ 2 コンパートメントモデルを構築した。最終モデルでの母集団薬物動態パラメータの推定値を表 2.7.2-22 に示す。

表 2.7.2-22 最終モデルでの母集団薬物動態パラメータ推定値

Parameter	Population Mean Estimate	% SEM	BSV (CV%)	% SEM
CL/F (L/h)	1060	4.32	21.9	51.3
V2/F (L)	246	10.4	153	17.7
Q/F (L/h)	865	5.79	60.7	22.1
V3/F (L)	9620	5.64	47.3	22.5
k_a (h^{-1})	0.463	4.15	0 FIX	-
ALAG1 (h)	0.283	7.67	27.8	30.0
D1 fast/mod fast (h)	1.10	4.62	20.9	45.2
D1 fed (h)	3.29	9.00	20.9	45.2
F1 mod fast/fed (fixed)	1 FIX	-	62.8	11.4
F1 fast	0.666	15.8	62.8	11.4
Power on volumes (allometric coefficient) for body weight	0.641	35.6		
Antacids on D1 (factor)	1.61	3.95		
RUV (CV%)	72.7	5.85		

CL/F = apparent (oral) drug clearance; V2/F = apparent central volume of distribution; Q/F = apparent inter-compartmental flow; V3/F = apparent peripheral volume of distribution; k_a = first-order absorption rate constant; ALAG1=temporal delay (lag time) before absorption process is started; D1 = duration of zero order input; F1 = relative bioavailability; the allometric correction for describing the effect of weight on volumes was implemented as $(WT/median\ weight)^{power}$.
RUV: residual unexplained variability (percent square root of the SIGMA-COV matrix); SEM: relative standard error of the mean parameter; BSV: between-subject variability (per cent square root of the OMEGA-COV matrix); %CV: percent coefficient of variation
参照元：参考資料 5.3.3.5.1 Table 11

患者を対象とした臨床試験では，食事の 30 分以上前又は 2 時間以上後（modified fasting）にイブルチニブを服用するよう指示した。一晩絶食後（fast）や modified fasting でのイブルチニブ投与では，投与後約 2 時間に最高血漿中濃度を示した。高脂肪朝食後（fed）のイブルチニブ投与では最高血漿中濃度到達時間は遅延し，これは 0 次吸収の持続時間の延長（1.10 時間から 3.29 時

間）で説明された。食事の前後でのイブルチニブ投与に対する一晩絶食後にイブルチニブを投与したときの相対的バイオアベイラビリティは 67%であった。

みかけの中枢コンパートメントの分布容積（V2/F）の推定値は個体間変動（BSV）が大きかったが，定常状態におけるみかけの分布容積（Vd_{ss}/F=V2/F+V3/F）の推定値は約 10,000 L と一定しており，イブルチニブが全身に広く分布することが示唆された。みかけのクリアランスも約 1000 L/h と高値であった。この値は著しい初回通過効果により，バイオアベイラビリティが低いためと考えられ，さらには全身循環からのイブルチニブの非常に速やかな消失を示唆する。$t_{1/2}$ は 14～15 時間と推定され，ノンコンパートメント解析により算出した値よりわずかに長かった。しかし，これらの薬物動態特性に基づくと，AUC に基づく 1 日 1 回反復投与後のイブルチニブの蓄積は最小であることと考えられる。最高濃度とトラフ濃度との比を考慮して算出した機能的半減期（functional half-life）は 5～6 時間で，蓄積がほとんどないことが示唆されている。

異なる用量の単回投与後及び反復投与後に得られたデータが線形モデルで適切に説明されたことは，イブルチニブの薬物動態が用量に比例し，時間に依存しないことを示す。更に，イブルチニブの薬物動態は試験（対象集団）によらず，異なる B 細胞性腫瘍患者の薬物動態プロファイルに大きな違いはないと考えられる。

モデルの最適化において，絶食／摂食条件が吸収関連パラメータに及ぼす影響のほかに，体重が V2/F の共変量であったが，比較的小さな影響であった（アロメトリックべき係数の推定値は約 0.64）。一方，体重はクリアランス（CL/F）の共変量ではなかった。

最終モデルにおいて，CL/F（CV%は約 22%）を除き，いずれの薬物動態パラメータも，BSV は大きく［V2/F の CV%は 153%，みかけの末梢コンパートメントの分布容積（V3/F），みかけのコンパートメント間クリアランス（Q/F）及び F1 の CV%は 47%以上］，RUV も大きかった（CV%は約 73%）。

共変量解析より，制酸薬とイブルチニブの併用投与が 0 次吸収持続時間を 61%延長することが示唆されたが，他の共変量［年齢，性別，前治療，臨床検査値（トランスアミナーゼ，クレアチニンクリアランス，乳酸脱水素酵素及び総たん白質），及び製造施設］はイブルチニブの薬物動態パラメータに有意な影響を及ぼさなかった。被験者の多くが白人であり，被験者集団の 10%以上を占める他の人種がいなかったため，イブルチニブの薬物動態に対する人種の影響は検討できなかった。

また，CLL/SLL 患者を対象にした第 III 相 1112 試験で得られた薬物動態データ（179 例 1338 ポイントの測定データ）が上記の母集団薬物動態モデルに適合するかを評価し，当該試験に組み入れた患者の薬物動態パラメータを推定した（ベイズ推定）。モデルの適合性については，グラフを利用した探索的解析［適合度（GOF）プロット及び visual predictive checks (VPC)を含む］及び予測誤差（%PE）の算出により評価した。【参考資料 5.3.3.5.2】

探索的解析の結果，個々の予測値にバイアスがないことを示された。%PE 中央値は事前に定めたカットオフ値（15%）の範囲内であった。このことより，構築した前述の薬物動態モデルは，1112 試験のデータをよく説明することができると判断されたため，1112 試験におけるイブルチニブの個々の薬物動態パラメータ及び曝露量を評価した。

これらの解析結果から，1112 試験に組み入れた CLL/SLL 患者における薬物動態データが先に実施した B 細胞性腫瘍患者を対象とした第 I 相及び第 II 相試験で報告された薬物動態データと変わらないこと，先に構築した母集団薬物動態モデルが当該試験で得られた薬物動態データに十分適合する頑健なモデルであることが示された。

2.7.2.2.2 薬力学試験

B 細胞性腫瘍患者及び健康被験者を対象にした臨床試験で得られた薬力学の結果は，個々の試験の要約に記載した。探索的な母集団薬物動態/薬力学評価を行った結果を 2.7.2.3.6.1 項に示す。綿密な QT（Thorough QT）試験は現在実施中であるが，JPN-101 試験，04753 試験及び 1102 試験の一環として心血管安全性を評価しており，当該結果を以下に示す。

2.7.2.2.2.1 心血管安全性評価

すべての試験で有害事象をモニタリングすることにより，イブルチニブの心血管安全性を評価した。さらに 3 つの非比較対照試験［JPN-101 試験（n=15），04753 試験（n = 45）及び 1102 試験（n = 124）］において中央判読機関による心電図（ECG）モニタリングを実施した。

(1) JPN-101 試験

安全性評価の一貫として，ECG を記録した。スクリーニング時に標準 12 誘導 ECG を 1 回記録した。単回投与期及び反復投与期のサイクル 1 の 1 及び 8 日目の投与前並びに投与後 2 及び 6 時間に各 1 回，投与後 1～2 時間（ほぼ t_{max} に相当）に 1 回，サイクル 1 の 15 日目の投与前及び投与後 2 時間に各 1 回，薬物動態試料採取と時間を合わせて ECG を逐次測定した。

その結果，イブルチニブ 420 mg/日の投与を受けた再発又は難治性 CLL/SLL 患者 8 例中 1 例（12.5%）で Fridericia 法を用いて心拍数で補正した QT（QTcF）間隔>450 ms から≦470 ms が認められた。ベースラインから QTcF 間隔が 30 ms を超える増加が認められた被験者はいなかった。【2.7.4.4.2 項参照】

(2) 04753 試験

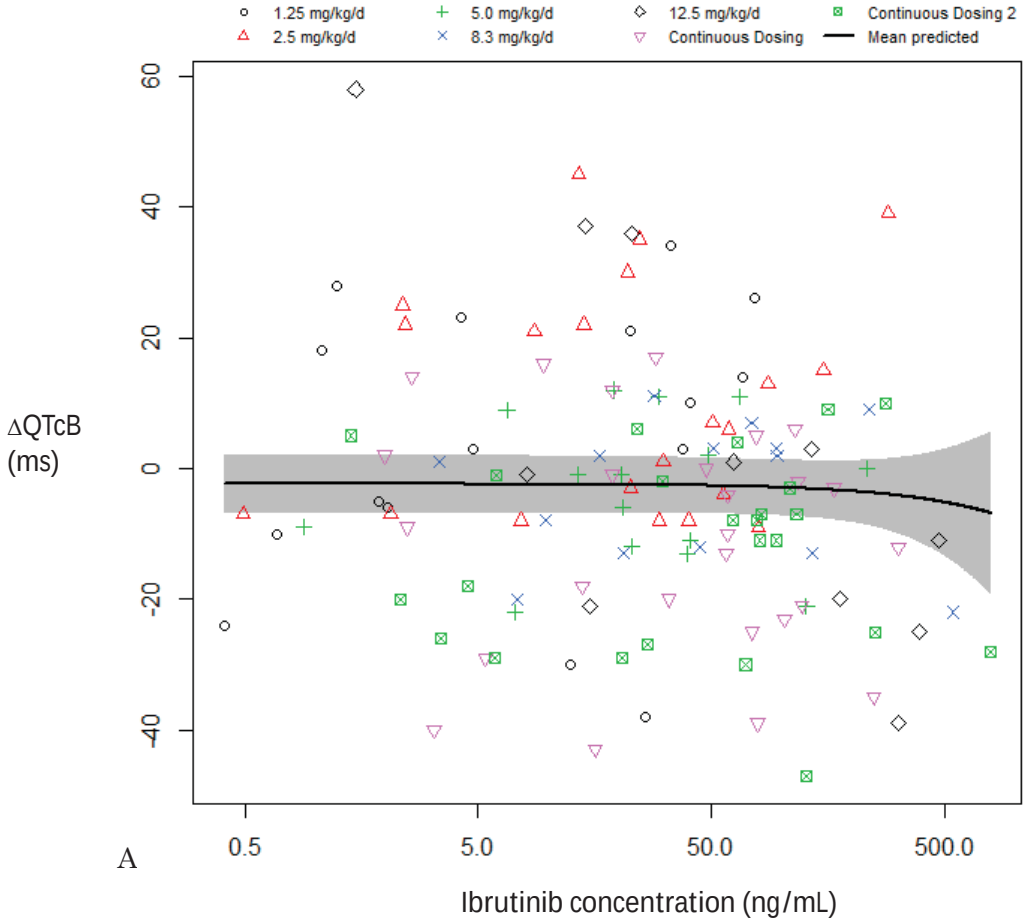
ECG 評価の主要目的は，再発性 B 細胞性リンパ腫被験者へのイブルチニブの経口投与が Bazett 法を用いて心拍数で補正した QT（QTcB）間隔で測定される心筋再分極に及ぼす影響を調べることであった。副次目的は，曝露－臨床反応モデリングを構築することにより，イブルチニブの QTcB 間隔への作用と血漿中濃度との関係を評価することであった。

スクリーニング時に標準 12 誘導 ECG を 1 回記録した。その後サイクル 1 の 1，8 及び 15 日目の投与前に 1 回，投与後 1～2 時間（ほぼ t_{max} に相当）に 1 回，薬物動態試料採取と時間を合わせて ECG を逐次測定した。標準 12 誘導 ECG 記録計を使って治験実施施設で得た QTcB 間隔を，用量及びイブルチニブ濃度と併せて評価した。なお，本試験における ECG データの評価には以下のような制限があった。QTc 間隔の測定には治験実施施設の異なる心電計を用いており，QTcB のみで評価された。さらに，本試験はプラセボ対照試験でなかった。

患者 45 例の評価において，有意な QTc 延長［絶対値 500 ms 超又はベースライン（スクリーニング時）からの 60 ms 超の延長］は認められなかった。しかし，特に 12.5 mg/kg/日投与を受けた患者及び継続投与を受けた患者において，QTcB が短縮する傾向があった。

線形混合効果モデルを用いて，イブルチニブの血漿中濃度と QTcB のベースラインからの変化量との関係を検討した。個々の被験者におけるイブルチニブの血漿中濃度は 0.406～792 ng/mL の範囲であったが，血漿中濃度の上昇に伴う QTcB 延長は認められず，傾きは-0.0056 ms/ng/mL で有意でなかった（p = 0.5714）（図 2.7.2-18）。

キャリブレーションの状況が不明の異なる心電計，QTcF の評価がない等によりデータセットに限界があり，イブルチニブが心筋再分極に影響しないと結論づけることはできないが，イブルチニブ投与による明らかな影響は認められなかった。



** The solid line with gray shaded area denotes the model-predicted mean ΔQTcB with 90% CI and the x-axis is in log-scale*

参照元：04753 CSR Appendix 9 iCardiacReport Figure 5

図 2.7.2-18 イブルチニブの血漿中濃度と QTcB のベースラインからの変化量との関係（観測データ及び母集団平均予測）［04753 試験］

(3) 1102 試験

ECG の主要目的は，CLL/SLL 患者において 2 種類のイブルチニブ固定用量（420 mg/日及び 840 mg/日）連日経口投与が QTcF 間隔で測定される心筋再分極に及ぼす影響を検討することであった。

副次目的は次のとおりであった：

- 2 種類のイブルチニブ固定用量（420 mg 及び 840 mg）連日経口投与レジメンがその他の ECG パラメータ［心拍数，QT，QTcB, PR，及び心電図上の QRS 波（QRS）］で測定される心筋再分極に及ぼす影響の検討。
- 曝露量－臨床反応モデルを構築し，イブルチニブ及び PCI-45227 の QTcF 間隔への影響と血漿中濃度との関係の評価。

本試験では，頻繁な ECG モニタリングにあわせて，薬物動態評価用の血液試料を採取し，イブルチニブの心血管安全性を評価した。標準 12 誘導 ECG を記録して，中央判読機関に電子的に送信し，ECG 判読及び解釈の一貫性を確保した。心臓専門医が盲検下ですべての ECG を評価し，臨床的に有意な異常がないか検討した。表 2.7.2-23 に ECG データを取得したサイクルと試験日を示す。なお，本試験はプラセボ対照試験でなかった。

表 2.7.2-23 ECG データの取得［1102 試験］

Study Segment	Day	ECG Acquisition Time
Screening	−14 to −1	Triplicate at least 1 min apart
Cycle 1	1–2	Single ECG predose, and 1, 2, 4, 6, and 24 hours after 1st dose; window for ECGs at 1, 2, 4, 6, hours is ±10 min.
Cycle 1	8	Single ECG predose, and 1, 2, 4, and 6 hours after 8th dose; window for ECGs at 1, 2, 4, 6, hours is ±10 min.
Cycle 1	15, 22, 28	Single ECG 2 hours (±30 min) postdose
Cycle 3, 6, 12, 18, and 24	28	Single ECG anytime during the visit
30-day follow-up	–	Single ECG anytime during the visit

参照元：1102 CSR Appendix 9.6 iCardiacReport Table 2

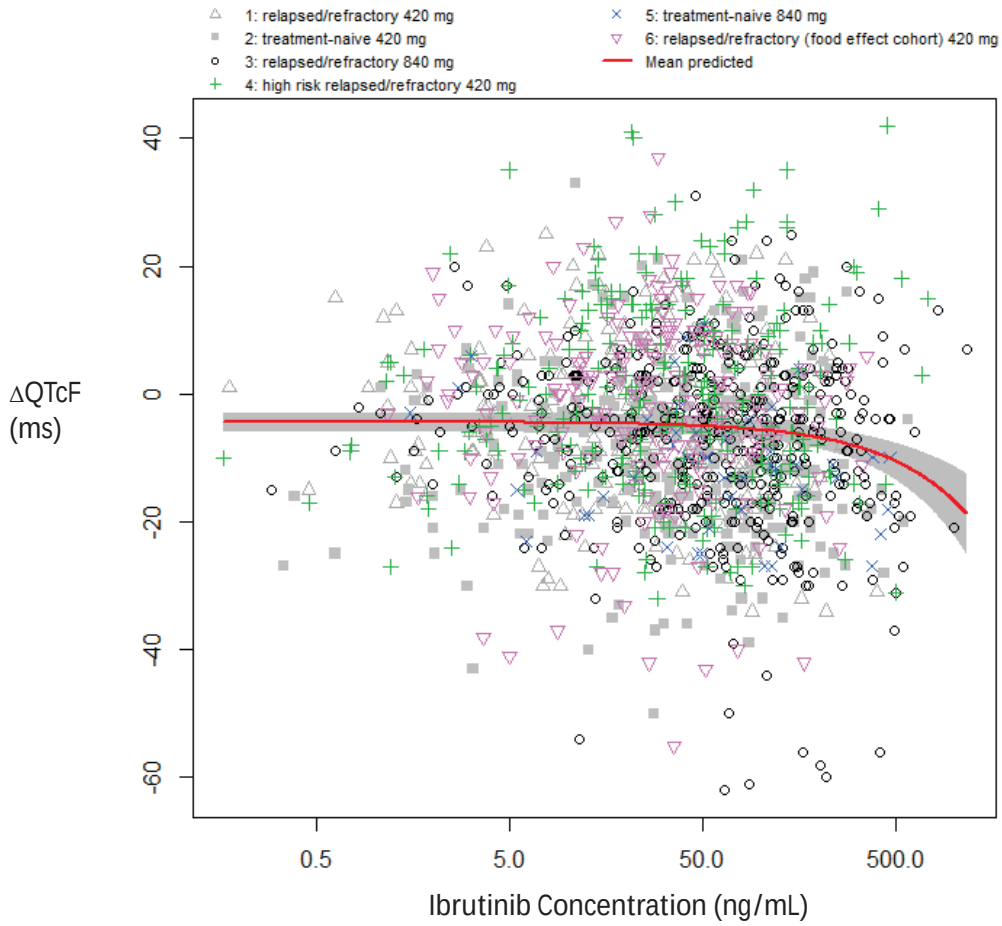
QTc 間隔の延長は認められなかった。第 1 群（再発又は難治性 CLL/SLL 患者，420 mg），第 2 群（未治療 CLL/SLL 患者，420 mg）及び第 3 群（再発又は難治性 CLL/SLL 患者，840 mg）における QTcF 間隔はベースラインに比べて平均 8.9 ms 短縮したが，用量依存性を示すエビデンスはなかった。第 4 群（高リスク再発又は難治性 CLL/SLL 患者，420 mg）及び第 6 群（再発又は難治性 CLL/SLL 患者，食事の影響評価コホート，420 mg）では変化が認められなかった。

420 mg 群及び 840 mg 群のどちらにおいても心拍数がベースライン（スクリーニング時）に比べて平均 6.8 bpm 減少したが，臨床的に意味のある徐脈（50 bpm 未満）の所見はなかった。

どちらの用量群においても，PR 間隔がベースラインに比べて平均 9.7 ms 延長した。1 例の被験者で PR 間隔の最大値は 242 ms であったが，それ以外の被験者では 240 ms を超える PR 間隔延長は認められなかった。

どの投与群においても，QRS 幅に対する投与に伴う影響はなく，用量及び投与群を問わず，イブルチニブは QRS 幅に影響しなかった。

線形混合効果モデルを用い，イブルチニブ又は PCI-45227 の血漿中濃度と QTcF 及び PR 間隔のベースラインからの変化量との曝露量－反応関係を検討した。イブルチニブの血漿中濃度と QTcF 間隔の線形混合効果モデルでの傾きの推定値は-0.0122 ms/ng/mL で，これは統計学的に有意であり（p = 0.0002），イブルチニブの血漿中濃度が 100 ng/mL 上昇するごとに QTcF が 1.2 ms 短縮することが示された（図 2.7.2-19）。PR でも同様に，イブルチニブの血漿中濃度が 100 ng/mL 上昇するごとに 1.05 ms の延長が認められた。CLL/SLL 患者において 420 mg/日又は 840 mg/日投与後に認められたイブルチニブ血漿中濃度は 0～1170 ng/mL であった。



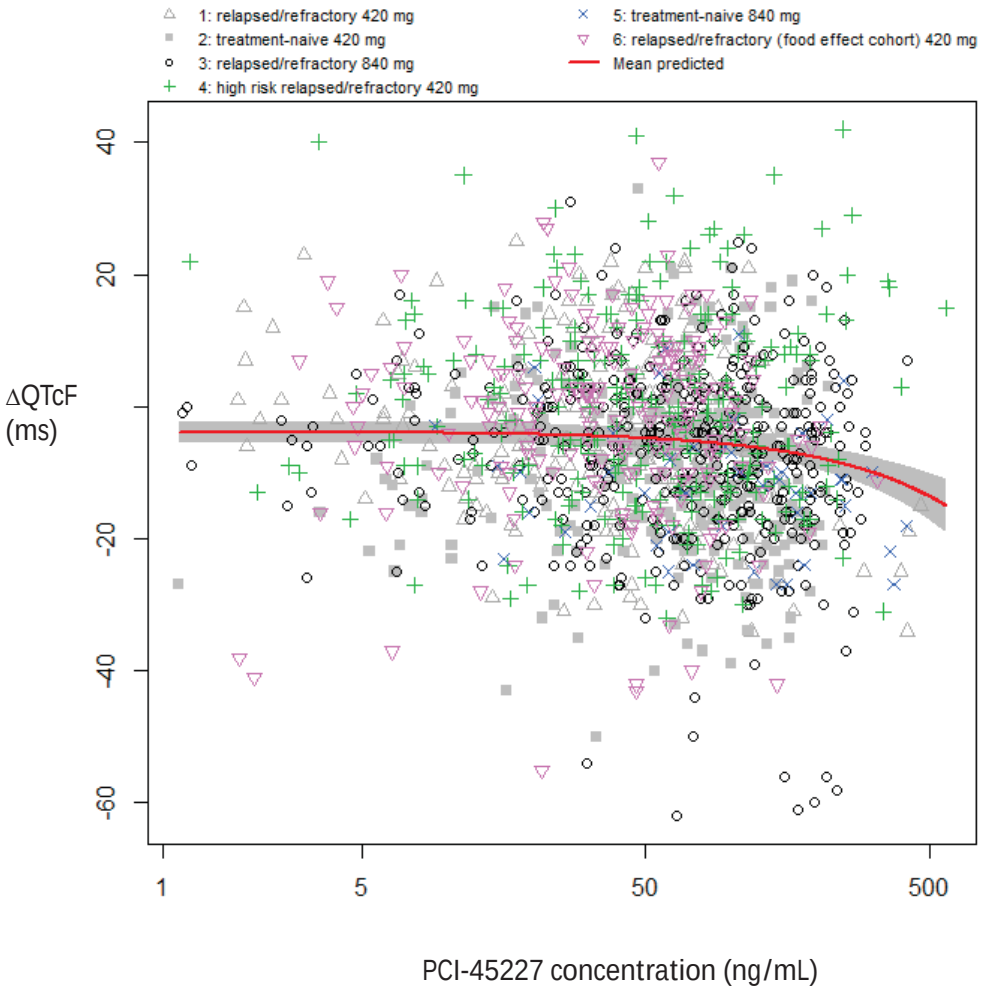
** The solid red line with gray shaded area denotes the model-predicted mean ΔQTcF with 90% CI and the x-axis is in log-scale.*

参照元：1102 CSR iCardiac Report Appendix 9.8 Figure 5a

図 2.7.2-19 イブルチニブの血漿中濃度と QTcF のベースラインからの変化量との関係（観測データ及び母集団平均予測）［1102 試験］

代謝物 PCI-45227 の血漿中濃度と QTcF データの解析の結果，PCI-45227 の血漿中濃度と QTcF の線形混合効果モデルでの傾きは-0.0197 ms/ng/mL（p<0.0001）と推定され，PCI-45227 の血漿中濃度が 100 ng/mL 上昇するごとに QTcF が 2 ms 短縮することを示した（図 2.7.2-20）。PR 間隔に関する同様のアプローチでは，PCI-45227 の血漿中濃度が 100 ng/mL 上昇するごとに 2.28 ms 延長

することを示した。CLL/SLL 患者において 420 mg/日又は 840 mg/日投与後に認められた PCI-45227 の血漿中濃度は 1.14～568 ng/mL であった。



** The solid red line with gray shaded area denotes the model-predicted mean ΔQTcF with 90% CI and the x-axis is in log-scale.*

参照元：1102 CSR Appendix 9.8 iCardiac Report Figure 5b

図 2.7.2-20 PCI-45227 の血漿中濃度と QTcF のベースラインからの変化量との関係（観測データ及び母集団平均予測）［1102 試験］

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 B 細胞性腫瘍患者及び健康被験者におけるイブルチニブ及びそのジヒドロジオール代謝物 PCI-45227 の薬物動態特性

イブルチニブは消化管からの吸収はほぼ完全ではあるものの，初回通過効果により高度に消失するため，絶対的バイオアベイラビリティが低く，薬物動態の被験者間変動が大きかった。イブルチニブ及びジヒドロジオール代謝物 PCI-45227 のいずれも定常状態での薬物動態は単回投与での薬物動態と同様であった。$t_{1/2}$ は比較的短いため，1 日 1 回反復経口投与後の蓄積はわずかで，AUC_{24} に基づく累積率は 1.6 未満であった。イブルチニブの薬物動態プロファイルは B 細胞性腫瘍のサブタイプにかかわらず，同様であった。健康被験者における曝露量は B 細胞性腫瘍患者に比べて低かったが，これは主に健康被験者への投与が絶食条件下に行われたのに対し，患者への投与が食事の 30 分以上前又は 2 時間以上後（modified fasting）に行われたことが一因と考えられた。用量比例性検討試験は実施しなかったが，利用可能なデータより，検討した用量範囲でイブルチニブの薬物動態は用量にほぼ比例することが示唆された。なお，母集団薬物動態解析からもこれを支持する結果が得られている。

生物薬剤学的試験及び臨床薬理試験より得られたすべての薬物動態パラメータを付録 3 に示す。

2.7.2.3.1.1 単回投与時の薬物動態

(1) 経口投与

健康被験者を対象にした 6 つの試験（1001 試験，1002 試験，1004 試験，1006 試験，1010 試験及び 1011 試験）及び B 細胞性腫瘍患者を対象にした 3 つの第 I 相又は第 II 相試験（04753 試験，1102 試験及び JPN-101 試験）でイブルチニブ単回経口投与時の薬物動態を評価した。

CLL/SLL 患者にイブルチニブ 420 mg（1102 試験及び JPN-101 試験）を modified fasting で単回経口投与時の薬物動態パラメータを，健康被験者にイブルチニブ 420 mg（1001 試験）を modified fasting（食事の 30 分前又は 2 時間後）及び絶食条件下で単回経口投与時の薬物動態パラメータと比較した結果を表 2.7.2-24 に示す。

B 細胞性腫瘍患者（modified fasting）におけるイブルチニブの C_{max} 及び AUC_{24} は，健康被験者（絶食条件）の値の 1.6～3 倍であった。$t_{1/2}$ は 6～10 時間で，健康被験者と B 細胞性腫瘍患者で大きな差は認められなかった。

一方，イブルチニブを modified fasting で単回経口投与したときのイブルチニブの薬物動態パラメータは，健康被験者と B 細胞性腫瘍患者で大きな差は認められなかった。

表 2.7.2-24 健康被験者及び B 細胞性腫瘍患者を対象にイブルチニブ 420 mg を単回経口投与したときの薬物動態パラメータ

対象被験者	試験番号	用量 (mg)	N	平均値（SD） C_{max} (ng/mL)	t_{max} (h)	AUC_{24} (ng·h/mL)	$t_{1/2}$ (h)
CLL/SLL 患者	JPN-101 試験	420	8	86.8 (66.4)	2.0 (1.1 – 4.0)	380 (281)	7.1 (3.7)
	1102 試験	420	77	113 (125)	2.0 (0.5 - 24.0)	585 (488)	5.9 (2.3)
健康被験者	1001 試験	420（絶食時）	43	38.5 (25.8)	1.5 (1.0 - 8.0)	236 (133)	9.7 (3.2)
		420（食事 30 分前）	43	99.2 (62.9)	1.5 (1.0 - 4.0)	412 (193)	8.95[b] (3.27)
		420（食事 2 時間後）	43	147 (100)	3.0 (1.0 - 6.0)	611[a] (301)	5.17[c] (1.92)

t_{max}：中央値（範囲）, a: n=30, b: n=36, c: n=39

また，海外において，CLL/SLL を含む B 細胞性腫瘍患者で検討したイブルチニブ 420 mg, 560 mg（MCL 患者を対象とした 1104 試験）及び 840 mg を modified fasting で単回経口投与時の薬物動態プロファイルを健康被験者にイブルチニブ 420 mg（1001 試験）及び 560 mg（1010 試験）を絶食条件下又は摂食条件下で単回経口投与時の薬物動態プロファイルと比較した結果を図 2.7.2-21 に示す。また，薬物動態パラメータは付録 3 に示す。

イブルチニブを溶液として経口投与したときの t_{max} は，通常のカプセル剤投与に比べて短く，C_{max} は高かった。上記 JPN-101 試験を含めた比較同様，B 細胞性腫瘍患者（modified fasting）における用量 560 mg で規格化した C_{max} 及び AUC_{24} は，健康被験者（摂食条件下）の値の 1.4～5 倍であった。$t_{1/2}$ は 4～13 時間で，健康被験者と B 細胞性腫瘍患者で大きな差は認められなかった。摂食条件下における Vd_{ss}/F 及び CL/F は，B 細胞性腫瘍患者及び健康被験者ともそれぞれ約 10,000 L 及び 1000 L/h であった。Vd_{ss}/F 及び CL/F はどちらも絶食条件の方が高値であった。これはクリアランスや分布容積への影響ではなく，絶対的バイオアベイラビリティが低い（絶食条件下及び非絶食条件下でそれぞれ 2.9%及び 7.6%）【2.7.1.2.1 項参照】ことによるものと考えられる。

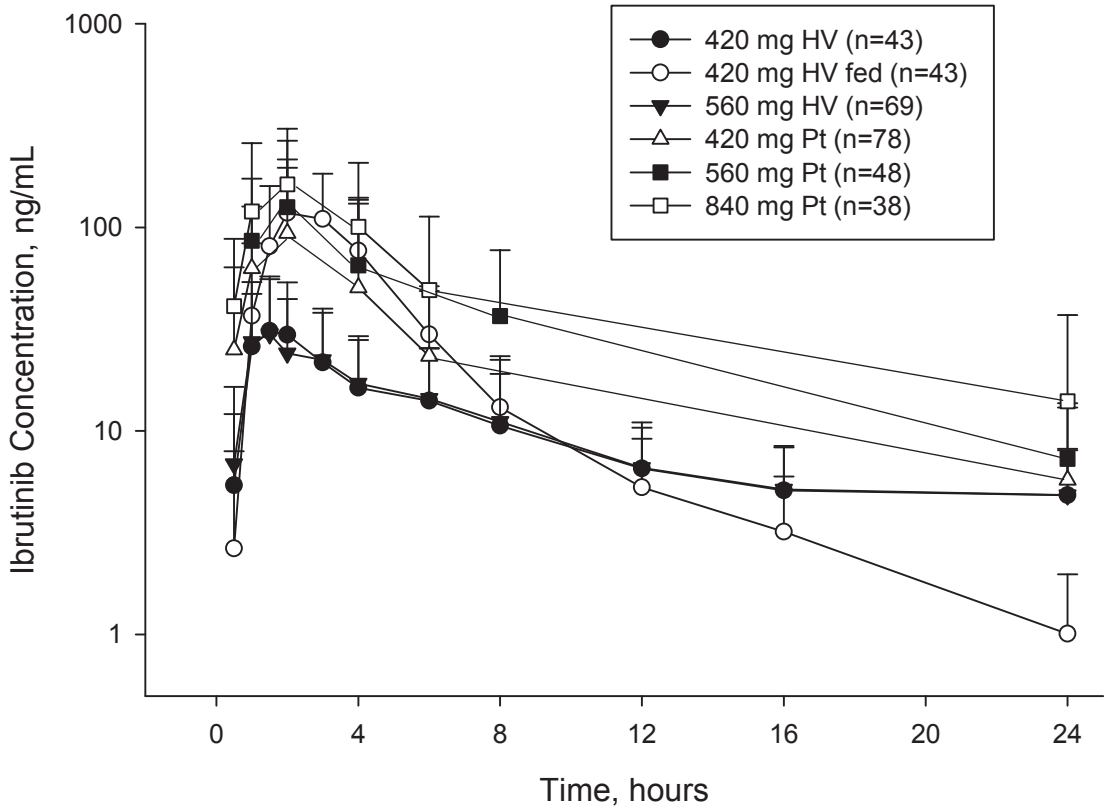


図 2.7.2-21 健康被験者（HV，420 mg 及び 560 mg）及び B 細胞性腫瘍患者（Pt，420，560 及び 840 mg）にイブルチニブを単回経口投与したときの平均（+SD）血漿中イブルチニブ濃度－時間推移

代謝物 PCI-45227 の血漿中濃度はイブルチニブの血漿中濃度より高く，イブルチニブと同様の薬物動態プロファイル及び変動を示した。PCI-45227／イブルチニブ比は C_{max} が 0.7～2.6，AUC が 0.7～4.5 で，健康被験者の方が B 細胞性腫瘍患者に比べて高い傾向にあった（付録 3.3）。これは，健康被験者では絶食条件下での投与であり，初回通過効果が大きかったことにより，PCI-45227 の曝露量が相対的に大きくなった可能性が考えられた。実際，健康被験者を対象にした食事の影響試験（1001 試験）では，イブルチニブを高脂肪朝食後に投与することにより絶食時での投与よりも PCI-45227 の曝露量が増え，高脂肪朝食後及び絶食時投与での PCI-45227／イブルチニブ比は C_{max} で 1.22 及び 1.60，AUC_{24} で 3.27 及び 2.42 であった。なお，この影響は食事のタイミングに大きく依存することはなかった。図 2.7.2-21 に示すように，健康被験者に食後 2 時間にイブルチニブ 420 mg を経口投与したときの薬物動態プロファイルは B 細胞性腫瘍患者での薬物動態プロファイルと類似していた。さらに，食事の影響試験（1001 試験）において，PCI-45227／イブルチニブ比は絶食条件下から摂食条件下への条件変化に伴って低下する傾向を示した。これは，消化管での初回通過効果を反映する C_{max} で最も顕著であった。これらは，同一被験者において絶食条件又は摂食条件の両方で 560mg の経口投与後 2 時間にイブルチニブを静脈内投与した絶対的バイオアベイラビリティ試験（1011 試験）において確認できた。

(2) 静脈内投与

イブルチニブ静脈内投与時の薬物動態を絶対的バイオアベイラビリティ試験（1011 試験）で評価した。健康被験者 8 例に計 3 回，イブルチニブを単回静脈内投与（microdose）したとき，絶食条件下及び摂食条件下での全身クリアランスは 62 及び 76 L/h であり，消失は肝血流律速であることが示唆された。

2.7.2.3.1.2 CLL/SLL 患者における反復投与時の薬物動態

日本人及び外国人 CLL/SLL 患者にイブルチニブ 420 mg（JPN-101 試験及び 1102 試験）を modified fasting で反復経口投与時の 1 日目及び 8 日目の薬物動態パラメータを比較した結果を表 2.7.2-25 及び図 2.7.2-22 に示す。

定常状態である 8 日目の t_{max} 及び $t_{1/2}$ は日本人及び外国人ともに，1 日目と大きく変わらなかった。また，累積率は被験者間変動が大きいが，約 1.3～1.8 であり，認められた $t_{1/2}$ に一致した。日本人 CLL/SLL 患者におけるイブルチニブの C_{max} 及び AUC_{24} は外国人のバラツキの範囲であり，明らかな差異はみられなかった。

表 2.7.2-25 日本人（JPN-101 試験）及び外国人（1102 試験）CLL/SLL 患者を対象にイブルチニブ 420 mg を反復経口投与したときの 1 日目及び 8 日目の薬物動態パラメータ

試験番号	用量 (mg)	試験日	N	平均値（SD）					
				C_{max} (ng/mL)	t_{max} (h)	AUC_{24} (ng·h/mL)	$t_{1/2}$ (h)	累積率 (C_{max})	累積率 (AUC_{24})
JPN-101 試験	420	1	8	86.8 (66.4)	2.0 (1.1 – 4.0)	380 (281)	7.1[a] (3.7)		
		8	7	82.3 (61.0)	2.0 (1.0 – 4.0)	404 (194)	4.6[a] (2.1)	1.31 (1.53)	1.33 (0.90)
1102 試験	420	1	77	113 (125)	2.0 (0.5 - 24.0)	585[b] (488)	5.9[c] (2.3)		
		8	73	137 (118)	2.0 (0.5 - 7.0)	732[d] (521)	7.2[e] (3.3)	1.83[f] (1.74)	1.60[g] (1.04)

t_{max}：中央値（範囲）
a: n=5, b: n=76, c: n=35, d: n=71, e: n=30, f: n=72, g: n=68

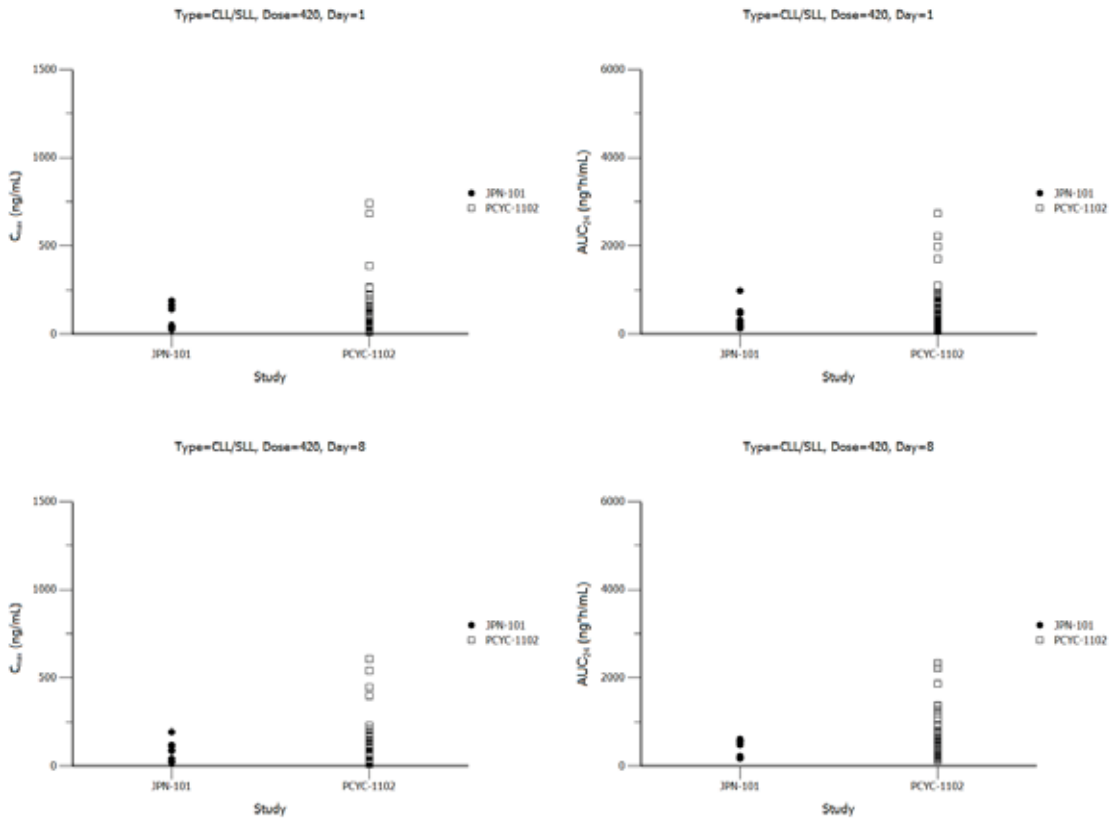


図 2.7.2-22 日本人（JPN-101 試験）及び外国人（1102 試験）CLL/SLL 患者を対象にイブルチニブ 420 mg を反復経口投与したときの 1 日目（上図）及び 8 日目（下図）の C_{max}（左図）及び AUC_{24}（右図）の比較

2.7.2.3.1.3 健康被験者と患者集団の薬物動態の比較

健康被験者におけるイブルチニブの曝露量は B 細胞性腫瘍患者に比べて低かった（2.7.2.3.1.1(1)項及び付録 3）。健康被験者では反復経口投与を実施しなかったため，単回経口投与の比較しかできなかった。健康被験者を対象にした絶対的バイオアベイラビリティ試験（1011 試験）及び食事の影響試験（1001 試験）の結果から，イブルチニブの曝露量の差の一因が食事の影響によることが示唆された。健康被験者を対象にした臨床試験では絶食条件下でイブルチニブを投与し，さらに 4 時間絶食を続けたのに対し，B 細胞性腫瘍患者を対象にした臨床試験では食事の 30 分以上前又は 2 時間以上後（modified fasting）の服薬を許容した。その他に曝露量に認められた変動に寄与する交絡因子として，腸管血流（年齢及び身体活動に伴って減少し，食物摂取によって増加する）及び疾患状態（対象疾患又は他の疾患に関連する状態）が考えられるが，寄与の程度は不明である。

2.7.2.3.1.4 薬物動態パラメータの被験者間及び被験者内変動

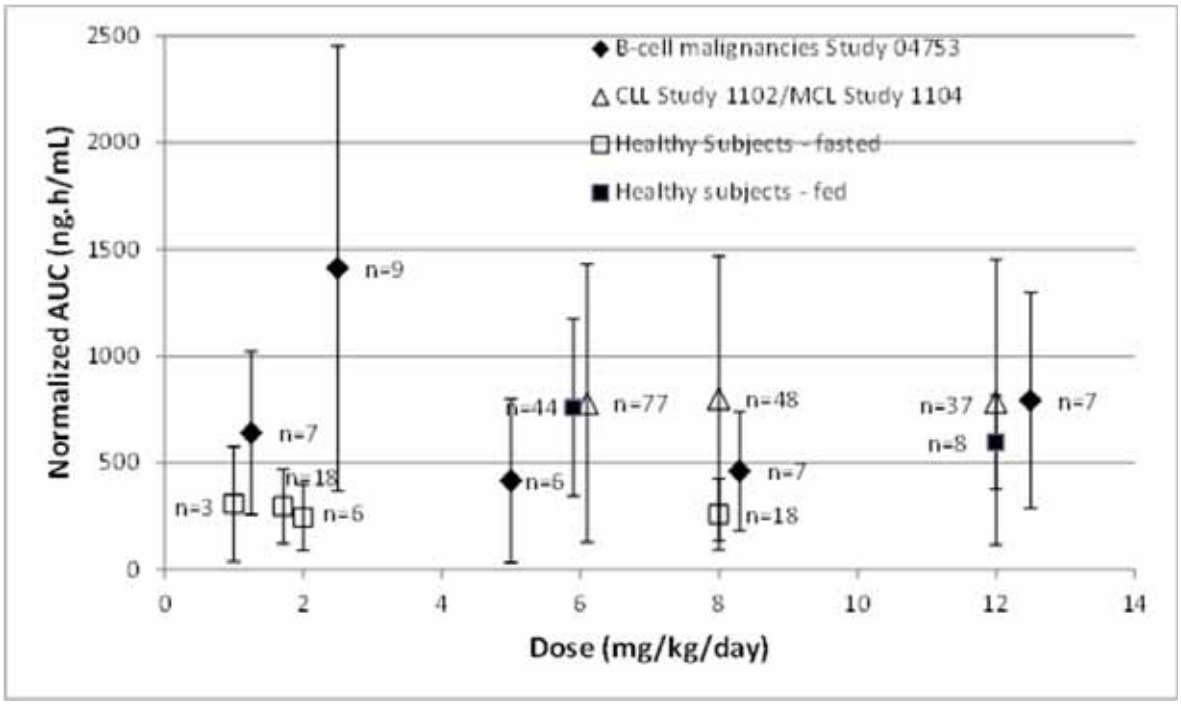
薬物動態パラメータの平均値は異なる試験間でほぼ同程度の値であったが（付録 3），イブルチニブの薬物動態の被験者間変動は大きかった。これはイブルチニブの経口投与時の絶対的バイオアベイラビリティが 2.9%と非常に低いことが原因と考えられる。健康被験者における C_{max} 及び AUC の被験者間変動は 50%を超えていた。食事の影響試験（1001 試験）で得られた C_{max} 及び

AUC の被験者内変動は 27%～43%であった【2.7.1.2.2.2 項参照】。04753，1102 及び 1104 試験を含む母集団薬物動態解析及び 1112 試験における母集団薬物動態解析のデータに基づいて推定した B 細胞性腫瘍患者での C_{max} 及び AUC_{24} の BSV は約 60%で，健康被験者における結果と同様であった。ヒトマスバランス試験（1004 試験）の結果から，イブルチニブはほぼ完全に吸収されるため，この大きな変動は小腸及び肝臓での CYP3A を介した初回通過効果によるものと考えられた【2.7.2.3.2.2 項参照】。

2.7.2.3.1.5 用量比例性及び時間依存性

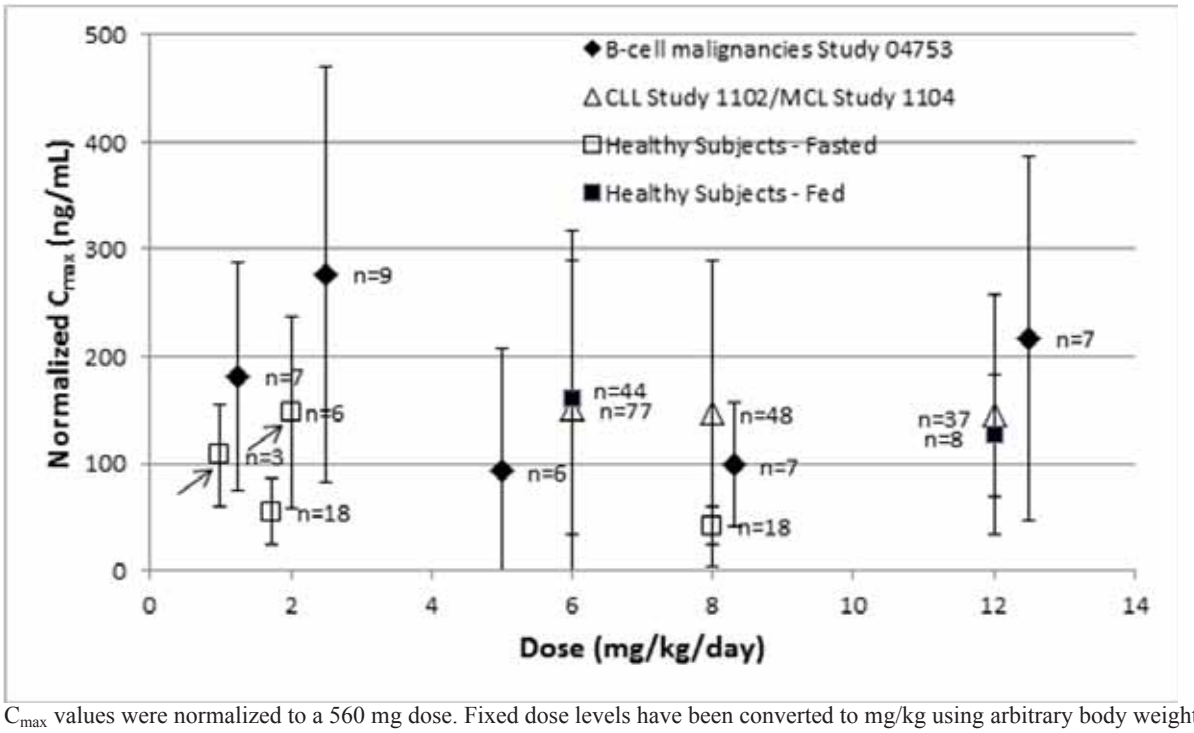
用量比例性を評価する試験は実施しなかった。しかし，04753 試験において，1.25～12.5 mg/kg/日（絶対用量 40～1400 mg/日）の用量範囲で非線形性は示されなかった。JPN-101 試験においても，140 mg～560 mg の用量範囲で非線形性は示されなかった。また，1102 試験の 420 mg データと 840 mg データの比較から，イブルチニブの曝露量は用量にほぼ比例することが示された。同様の結論が母集団薬物動態解析からも得られた（2.7.2.2.1.5 項）。健康被験者でも同様の結果が得られた。本申請資料に含めたイブルチニブ 70～840 mg を投与した 6 つの臨床薬理試験における曝露量は，用量の増加に伴って増加した。

海外試験より得られた AUC 及び C_{max} について，用量 560 mg に規格化後に比較した結果を図 2.7.2-23 及び図 2.7.2-24 に示す。溶液投与時の C_{max} は高く，t_{max} も早いため，健康被験者を対象とした試験での C_{max} は単純に比較できないことに注意する必要があるが，定常状態における用量比例性の評価には限界があったものの，1102 試験の 840 mg 用量における C_{max} 及び AUC は，どちらも 420 mg 1 日 1 回投与時の約 2 倍であった。



a AUCs were normalized to a 560 mg dose. Fixed dose levels have been converted to mg/kg using an arbitrary body weight of 70 kg (x-axis). For all studies, AUC_{24} values after single dose administration were used.
参照元：FK10387(13-040-Hu-PO-PBPK) Fig1

図 2.7.2-23 B 細胞性腫瘍患者及び健康被験者にイブルチニブを単回経口投与したときの用量で規格化した AUC_{24} の試験間での比較 [a]



C_{max} values were normalized to a 560 mg dose. Fixed dose levels have been converted to mg/kg using arbitrary body weight of 70 kg (x-axis). Arrows indicate where a solution instead of capsule formulation was administered.
参照元：FK10387(13-040-Hu-PO-PBPK)

図 2.7.2-24 B 細胞性腫瘍患者及び健康被験者にイブルチニブを単回経口投与したときの用量で規格化した C_{max} の試験間での比較

2.7.2.3.2 イブルチニブ及び PCI-45227 の一般的な薬物動態特性

イブルチニブ経口投与時の薬物動態特性を以下に要約する。

- 完全な吸収にもかかわらず経口投与時の絶対的バイオアベイラビリティは低い。これは消化管及び肝臓での CYP3A を介した初回通過効果のためであり，結果として薬物動態の被験者間変動が大きい。
- イブルチニブ経口投与時のみかけの分布容積及びみかけのクリアランスはそれぞれ 10,000 L 及び 1,000 L/h と高値である。イブルチニブ 100 µg を静脈内投与時の分布容積及びクリアランスはそれぞれ 683 L 及び 76.1 L/h である。血漿中イブルチニブのクリアランスが大きく，半減期が比較的短いが，臨床用量における曝露量は PBMC における BTK 活性部位の完全な占有に十分なものであった。
- 複数の循環血中代謝物の一つであり，すべての臨床試験で定量した PCI-45227 の曝露量はイブルチニブと同程度であった。しかし，BTK 阻害活性が低く，可逆的であるため，PCI-45227 はイブルチニブの臨床的有効性及び安全性に関係しないと考えられる。
- 循環血中の薬物関連物質の多くは，主に肝・胆汁経路を介して速やかにかつ完全に排泄される。未変化体として尿中に排泄されるイブルチニブはごくわずかで，薬物関連物質全体の尿中排泄率は 10%未満である。したがって，腎排泄は重要な消失経路でない。肝機能障害を有する被験者においては尿中排泄が増加するが，ごくわずかである。

2.7.2.3.2.1 経口吸収

ラット及びヒトのマスバランス／代謝試験（FK10242 試験及び FK10267 試験）から経口溶液投与後の完全な吸収を示す結果が得られている。胆管にカニューレを挿入したラット及び挿入していないラット並びに健康被験者の糞に含まれるイブルチニブ未変化体はごくわずかで，酸化代謝物が多く含まれていた。糞中に還元代謝物は含まれず，イブルチニブ未変化体の糞中の回収率も低いことより，腸内微生物叢による代謝が関与するとは考えにくい。ラット及びヒトのどちらにおいても糞中に酸化代謝物が多く含まれていたことは，投与された経口溶液がほぼ完全に吸収されたのち，腸壁及び／又は肝臓で代謝されることを示唆する【2.6.4.9 項参照】。

マスバランス試験（1004 試験）には液剤を用いたが，AUC に基づく固形剤のバイオアベイラビリティは試験を通じて同程度か，それ以上であった。Caco-2 細胞及び MDR1-MDCK 細胞の単層膜を用いた in vitro 試験で良好な透過性が認められたことを考慮すると，840 mg までの用量でイブルチニブは完全に吸収されると考えられる【2.6.4.3.1 項参照】。

2.7.2.3.2.2 バイオアベイラビリティ

生物薬剤学的試験及び臨床薬理試験での薬物動態パラメータの概要表を付録 3 に示す。

イブルチニブを絶食時及び標準食前 30 分に経口投与したときの絶対的バイオアベイラビリティはそれぞれ 2.9%（90% CI = 2.12～3.94%）及び 7.6%（90% CI = 6.41～9.03%）であった【2.7.1.3.1 項】。ヒトにおけるイブルチニブの曝露量は経口 CYP3A 阻害剤との併用投与により有意に増加する【2.7.2.2.1.4 項】。マスバランス試験でほぼ完全な吸収が示唆されたこと，及び PBPK モデルの結果から，バイオアベイラビリティの低さは主に腸及び肝臓での CYP3A を介した初回通過効果によるものと考えられた。

(1) 食事の影響

食事がイブルチニブの吸収に及ぼす影響を【2.7.1.3.2.3 項】に示す。CLL/SLL 患者において食事の影響を評価したサブスタディ及び健康被験者を対象にした食事の影響試験のデータを付録 4 に示す。

イブルチニブ投与直前の高脂肪朝食摂取で曝露量が絶食時投与の約 2 倍と高かったが，イブルチニブの吸収がほぼ完全であることを考慮すると，消化管におけるイブルチニブの可溶化亢進ではなく，食物摂取の腸管血流刺激作用により初回通過効果が低下するためと考えられる。血流の増加によって腸細胞から腸間膜静脈及び門脈系へのイブルチニブの拡散が増え，腸細胞における滞留時間が減り，その結果 CYP3A を介した初回通過効果が低下する。この効果は，主に CYP3A によって代謝されるブデソニドでも報告されている [3)]。母集団薬物動態解析の結果，B 細胞性腫瘍患者を対象にしたすべての試験で採用された食事の 30 分以上前又は 2 時間以上後の投与（modified fasting）に伴う曝露量は食後投与に比べて低いものの，有意な差がないことが示された。食事のタイミングのみかけの影響が小さいことは，投与が高脂肪朝食の 30 分前か，30 分後（摂食条件）か，2 時間以上後かにかかわらずイブルチニブの AUC が同程度であることを示した健康被験者を対象とした食事の影響試験（1001 試験）において確認された。さらに，投与後 30 分後に標準的な朝食を摂取した絶対的バイオアベイラビリティ試験（1011 試験）では，食事

のタイミングのみかけの影響が小さい結果が得られた。しかし，食事のタイミングは t_{max} 及び C_{max} に影響し，食後 2 時間に投与した被験者で C_{max} が最も高かった。

2.7.2.3.2.3 分布

イブルチニブは速やかにかつ広範囲に分布し，みかけの分布容積は約 10,000 L であり，イブルチニブの末梢組織への広範囲な分布及び血液中の高分子への結合又はそのいずれかが示唆された。これは，イブルチニブ 100 µg を静脈内投与時の定常状態での分布容積が 683 L であることと一致した。

(1) 血漿たん白結合

イブルチニブのヒト血漿たん白結合率は 97.3%であり，その大部分は可逆的な結合であった【2.7.2.1.1.3 項】。1002 試験，1004 試験及び 1006 試験（それぞれ n = 18，n = 6 及び n = 6）において，個々の被験者から採取したイブルチニブ投与前の血漿を用いて血漿たん白結合率を検討した。代謝物 M23，M25，M34 及び PCI-45227 のヒト血漿たん白結合率はそれぞれ 92.3%，74.5%，77.1%及び 91.0%であった。ヒト血漿たん白結合率はイブルチニブ濃度に依存せず，イブルチニブは主にヒト血清アルブミンに結合し，程度は低いがヒト AGP にも結合した。1006 試験において，血漿たん白結合率は肝機能障害の悪化につれてわずかに低下した。【2.6.4.4.2.2 項参照】

ヒトマスバランス試験（1004 試験）において，^{14}C-イブルチニブ単回経口投与後の血漿たん白に対する総放射能の共有結合を検討した。血漿中の総放射能（共有結合及び非共有結合）は，共有結合放射能よりも速く低下した。これは，代謝及び排泄を通じた非共有結合放射能のクリアランスに比べて，共有結合したたん白質のターンオーバーが遅いためと考えられる。C_{max} 値の比較に基づき，ヒト血漿中の共有結合放射能は総放射能の約 12%であった【2.6.4.4.2.4 項】。

(2) 血液中濃度／血漿中濃度比

ヒト血液移行に関する in vitro 試験より，イブルチニブの大部分が血漿中でたん白に結合することが示された。血液中濃度／血漿中濃度比は 100～1,000 ng/mL において 0.74～0.82 であり，濃度上昇に伴って比はごくわずか低下したが，ほとんど濃度に依存しなかった。

(3) 組織分布

イブルチニブの組織への分布に関するヒトでのデータはない。なお，ラットにおける組織分布結果を【2.6.4.4.1 項】に示す。

(4) トランスポーター

イブルチニブ及び PCI-45227 は，in vitro 試験において OATP1B1，OATP1B3 及び OATP2B1 の基質ではなかった。また，イブルチニブ及び M25 は P-gp の基質ではなかったが，M23，M34 及び PCI-45227 は P-gp の基質であった。しかし，臨床使用時の C_{max} において，イブルチニブ及び代謝物 PCI-45227，M23，M25 及び M34 は OATP1B1，OATP1B3，OAT1，OAT3，OCT2，P-gp 及び BCRP に対し臨床的に意味ある阻害を起こさないと考えられた。PBPK シミュレーションの

結果，経口投与後の消化管細胞内の非結合型イブルチニブが，P-gp や BCRP に対する IC_{50} 値を上回るのは，経口投与後約 1.5 時間の回腸上部に至るまでのみであることが示唆された。

2.7.2.3.2.4 代謝

イブルチニブは検討したすべての in vitro 及び in vivo 試験系において，ほとんど CYP3A4 により迅速かつ完全に代謝された。イブルチニブは循環血中からみかけのクリアランス 1000 L/h で消失する。これは，イブルチニブ 100 µg を静脈内投与時のクリアランスが 76.1 L/h であることと一致した。

(1) in vitro 代謝

肝ミクロソーム及び肝細胞を用いた in vitro 試験及び健康男性被験者への経口投与試験において，イブルチニブは広範に代謝された【2.7.2.1.1.4 項】。イブルチニブは主に次の 3 つの代謝クリアランス経路を介して代謝された：（1）末端フェニル基の水酸化（M35），（2）ピペリジン環の酸化的開環とそれに続く第一級アルコールへの還元（M34）又はカルボン酸への酸化（M25），及び（3）アクリロイル部分のエチレンのエポキシ化とそれに続く加水分解によるジヒドロジオール（PCI-45227）の生成。残りの代謝物のほとんどはこれらの主要経路の組合せ又は下流の二次代謝によって生成された【2.6.4.5.1.3 項】。

イブルチニブの代謝に関与する主なミクロソーム酵素として CYP3A4 が同定された。一方，CYP3A5 の寄与は小さく，CYP1A，CYP2B6，CYP2C8，CYP2C9，CYP2C19 及び CYP2D6 の明らかな関与は認められなかった【2.6.4.5.1.3 項】。CYP3A 阻害剤ケトコナゾール又は CYP3A 誘導剤リファンピシンは，ヒトにおけるイブルチニブ曝露量に有意に影響する【2.7.2.1.1.4 項】。

(2) in vivo 代謝

^{14}C-イブルチニブ単回経口投与後の健康男性被験者から採取した血液，血漿，尿及び糞便を用いて検討した代謝経路【2.6.4.5.2.3 項】を図 2.7.2-1 に示す。【2.7.2.1.1.4 項及び 2.7.2.1.1.5 項参照】

血液中及び血漿中では主に M21（水酸化されたフェニル基の硫酸抱合体），M25（ピペリジン環の開環とそれに続くカルボン酸への酸化），M34（ピペリジン環の開環とそれに続く第一級アルコールへの還元），及び M37（PCI-45227，ジヒドロジオール体）及び未変化体イブルチニブが認められた。PCI-45227 を除き，これらの代謝物は経口投与後 1 時間に見られ，投与後 4 時間まで速やかに消失した。

尿中にイブルチニブの未変化体は認められなかった。認められた代謝物の多くは，ピペリジン開環代謝経路にて代謝されたものであり，M7（M34 の水酸化と硫酸化），M10，M17，M20，M21，M24，M25，M29，M34 及び PCI-45227 であった。これらの代謝物は合わせて投与量の 5%を占めた。

糞中の未変化体イブルチニブは少なく，投与量の約 1%であった。それぞれ投与量の 2%～9%を占めた糞中の主な代謝物は，M11（M25 のフェニル基の水酸化），M17（M34 のフェニル基の水酸化），M20（M25 の脂肪族炭素の水酸化），M24（M34 と PCI-45227 の組合せ），M25（ピペリジンの酸化的開環とそれに続くカルボン酸への酸化），M29（M34 の脂肪族炭素の水酸化），

M34（ピペリジンの酸化的開環とそれに続く第一級アルコールへの還元），M36（M35 のアクリロイル部分への+2H）及び PCI-45227（アクリロイル部分のエチレンのエポキシ化とそれに続くジヒドロジオールへの加水分解）であった。

ヒトマスバランス試験（1004 試験）に引き続き，代謝物の存在量を患者 10 例にイブルチニブ 420 mg/日を単回及び 8 日間反復経口投与後の血漿（PCYC-1111-CA から得た試料）を用いて検討した。同定された主なヒト代謝物（血漿中総薬物関連物質の曝露量 の 10%を超える，又は反復投与により 10%程度となる代謝物）は，M21，M23（アミド加水分解により生成），M25，M34 及び PCI-45227（M37）であった。M23 は単回及び 8 日間投与後の血漿のいずれでも主代謝物ではなかったが，投与 8 日目以降も累積が認められた。【2.6.4.5.2.3 項参照】

(3) キラル変換

3 つの独立したアッセイにおいて，イブルチニブの *S* 体である PCI-32769 の BTK に対する阻害活性を生化学的に評価した。その結果，PCI-32769 の阻害活性はイブルチニブの 1/3.6 であることを示した【2.6 項参照】。イブルチニブ単回及び反復投与時の患者から得た試料において，イブルチニブの曝露量における *S* 体の割合を算出した（2.7.2.1.1.4 項）。C_{max} 及び AUC における *S* 体／*R* 体比（*S/R*）は非常に小さく，*S* 体の割合は 0.80%～1.5%であった。*R* 体である原薬に含まれる *S* 体が 0.2%であることから，C_{max} 及び AUC における *S/R* は本薬における *S* 体の含有率よりわずかに高いだけである。単回投与及び反復投与のどちらについても C_{max} 及び AUC における *S/R* は小さく，本薬に含まれる *S* 体の割合に整合したことから，in vivo における *R* 体から *S* 体へのキラル変換が大規模に起こらないと考えられる。

(4) 代謝物の薬物動態

すべての臨床試験において PCI-45227 の曝露量を評価し，C_{max} 及び AUC について代謝物／イブルチニブ比を算出した。AUC の代謝物／イブルチニブ比は 0.7～4.5（付録 3.3）と大きなバラツキが見られたが，用量及び被験者集団による差はなかった。

(5) 遺伝子多型の影響

CYP3A4 はイブルチニブの代謝に関与する主要な酵素であると推定された。遺伝子多型が明らかになっている酵素（CYP2D6，CYP2C19，N-アセチルトランスフェラーゼ等）は，イブルチニブの代謝に大きく関与しない。遺伝的な差がイブルチニブの薬物動態に及ぼす影響を 2.7.2.3.3.8 項に記載する。

2.7.2.3.2.5 排泄

^{14}C-イブルチニブ 140 mg 溶液を単回経口投与した健康男性被験者において，放射能は主に糞中に排泄された（平均 80.6%，範囲 75.9%～83.5%）。放射能の尿中排泄率は 5.5%～9.3%（平均 7.8%）であった（2.7.2.2.1.1 項）。糞中には投与後 48 時間以内に，尿中には投与後 24 時間以内に放射能のほとんどが排泄された（図 2.7.2-3）。イブルチニブは健康男性被験者において広範に代謝され，未変化体の糞中排泄は投与量の約 1%で，未変化体の尿中排泄はほとんど無視できる

程度であった【2.6.4.6.1 項参照】。重度の肝機能障害を有する被験者では，尿中排泄は増加するが，1%未満であった。

2.7.2.3.3 内因性要因の影響

母集団薬物動態解析において，年齢，性別，体重及び人種／民族等の内因性要因の影響を評価した。被験者 245 例のデータに基づくと，体重によるわずかな影響を除き，これらのどの共変量についても統計的に有意な影響は認められなかった。したがって，これらの要因に基づく用量調節は不要である。

CLL/SLL 患者にイブルチニブを投与した 1112 試験の薬物動態評価が可能な 179 例の薬物動態データは 04753，1102 及び 1104 試験のデータを用いて構築した母集団薬物動態モデルに適合し，薬物動態特性はこれらの試験間で差がないことが示唆された【参考資料 5.3.3.5.2】。

2.7.2.3.3.1 年齢

イブルチニブの曝露量に及ぼす年齢の影響を評価する臨床試験は実施していない。母集団薬物動態解析において，薬物動態パラメータに対する統計的に有意な年齢の影響は認められなかった。小児の B 細胞性悪性腫瘍患者はほとんどいないため，小児患者を対象とした試験はこれまで実施していない。

2.7.2.3.3.2 性別

母集団薬物動態解析において，薬物動態パラメータに対する統計的に有意な性別の影響は認められなかった。完了した 6 つの臨床薬理試験のうち 4 試験に女性被験者を組み入れた。これらの試験（1001 試験，1006 試験，1010 試験及び 1011 試験）は統計学的比較を行うようにデザインされていなかったが，イブルチニブの薬物動態における性差を示す所見はなかった。

2.7.2.3.3.3 体重及び関連する体格尺度

04753 試験における投与量は体重に基づいていたが，体格尺度とイブルチニブの薬物動態との関連性を評価する正式な解析は実施しなかった。母集団薬物動態モデルでは中枢コンパートメント及び末梢コンパートメントの分布容積に対する体重の影響（アロメトリックべき係数の推定値は約 0.64）が統計学的に有意な共変量として同定されているが，その影響は比較的小さかった。また，クリアランスに及ぼす体重の影響は統計学的に有意ではなく，ごくわずかであった。

2.7.2.3.3.4 肝機能障害

これまでの有効性及び安全性を評価した臨床試験では肝機能障害被験者を除外しており，母集団薬物動態解析においてこのパラメータを共変量として評価するために利用できる肝トランスアミナーゼ値及びビリルビン値の範囲は限られていた。母集団薬物動態解析の結果，これらの肝機能検査項目のベースライン値とイブルチニブの薬物動態パラメータとの相関は認められなかった。

軽度，中等度及び重度の肝機能障害を有する被験者を対象にした 1006 試験より，肝機能障害の悪化に伴い，イブルチニブの曝露量及び非結合型分率が増加することを示された。軽度，中等度及び重度の肝機能障害被験者における非結合型イブルチニブの曝露量（$AUC_{last,unbound}$）は，正常肝機能被験者のそれぞれ 4.1，9.8 及び 13 倍であった。中等度及び重度の肝機能障害被験者において，$t_{1/2}$ がわずかに延長する傾向があったが，反復投与に伴う蓄積のリスクは小さいと考えられた。

2.7.2.3.3.5 腎機能障害

腎機能障害被験者を対象とした試験は実施していないが，マスバランス試験（1004 試験）においてイブルチニブを経口投与したときの尿中への放射能排泄率は投与量の 8%であり，未変化体は排泄されていないことから，腎排泄はイブルチニブの消失に関与しないことが示唆された。臨床試験では，クレアチニンクリアランスが 30 mL/min 以上の被験者は組み入れ可能としていたことから，母集団薬物動態解析においてクレアチニンクリアランスの影響を評価した。被験者の 40.8%が軽度障害（クレアチニンクリアランス 60 mL/min 以上 90 mL/min 未満）に，21.2%が中等度障害（クレアチニンクリアランス 30 mL/min 以上 60 mL/min 未満）に相当したが，ベースラインでの推定クレアチニンクリアランスはイブルチニブの薬物動態に明らかな影響を及ぼさなかった。

2.7.2.3.3.6 人種／民族

母集団薬物動態解析集団における被験者の大多数が白人であり（247 例中 221 例），他の人種はどれも人種の影響の評価に必要な集団全体の 10%という事前に定めた閾値に達しなかった。データが不十分なことから，イブルチニブの薬物動態に対する人種／民族の潜在的効果について最終的な結論を下すことはできなかった。例数は少ないが，2.7.2.3.1.2 項に示すとおり， JPN-101 試験で得られたイブルチニブの曝露量を 1102 試験と比較した結果，大きな差はみられなかった。

2.7.2.3.3.7 妊娠又は授乳

利用可能な情報はない。

2.7.2.3.3.8 遺伝子多型

In vitro 試験及び in vivo 試験において，イブルチニブの体内からの消失にはほとんど CYP3A4/5 が関与する。薬物相互作用試験（1002 試験）での数名の被験者で認められた CYP3A5 遺伝子型の差が代謝クリアランスや代謝物／イブルチニブ比に影響するという所見はみられなかった。同様の結果が食事の影響試験（1001 試験）においても認められた。この試験には黒人が 64%，白人が 31%参加しており，CYP3A5 の代謝能に関しては poor metabolizer， intermediate metabolizer 及び extensive metabolizer が混在していた。ヒトマスバランス試験（1004 試験）の被験者 2 例は既知の遺伝子型を有する CYP2D6 の poor metabolizer であったが，これらの被験者における曝露量及び代謝パターンは同試験に組み入れた extensive metabolizer 4 例と同様であった。

2.7.2.3.4 外因性要因の影響

外因性要因（ハーブ製品，食生活，喫煙，飲酒等）の潜在的影響は検討していない。CYP3A 相互作用薬がイブルチニブの曝露量に影響することから，投与期間中は中程度の阻害作用を有するグレープフルーツジュース，セビリアオレンジやサワーオレンジ，誘導作用を有するセイヨウオトギリソウ等の食物やハーブ製品を控えるべきである。

2.7.2.3.5 薬物相互作用

in vitro 試験及び in vivo 試験で示されたように，イブルチニブの大部分が CYP3A4 により代謝される。臨床薬物相互作用試験でも，強力な及び中等度の CYP3A 阻害剤であるケトコナゾール及びグレープフルーツジュース，並びに強力な誘導剤であるリファンピシンとの有意な薬物相互作用が認められた。PBPK モデルを用いて，シミュレーションを実施し，その他の CYP3A の阻害剤及び誘導剤との臨床的な薬物相互作用について評価した。イブルチニブは全身的な作用として，CYP 分子種を阻害しないと考えられる。なお，PBPK シミュレーションの結果，イブルチニブは消化管において CYP3A の弱い阻害作用を示す可能性が示された。

代謝物 M23，M25， M34 及び PCI-45227 はいずれも全身的な作用として CYP 分子種を阻害しないと考えられる。イブルチニブと代謝物 M23，M25，M34 及び PCI-45227 は全身的な作用として，OATP1B1，OATP1B3，OAT1，OAT3，OCT2，P-gp 及び BCRP に対し臨床的に意味のある影響を及ぼさないと考えられる。

シミュレーション結果を含む in vivo 薬物相互作用試験の概観を付録 5 に示す。

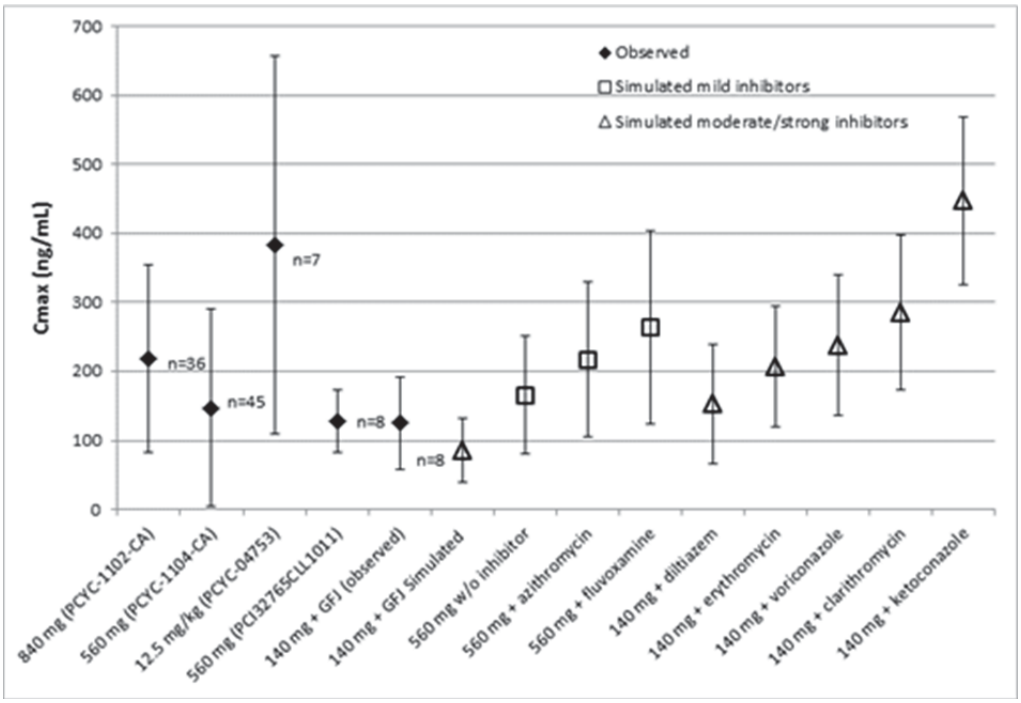
2.7.2.3.5.1 他の薬剤がイブルチニブの薬物動態に及ぼす影響

(1) CYP3A 阻害剤

強力な CYP3A 阻害剤であるケトコナゾール及び中程度の CYP3A 阻害剤であるグレープフルーツジュースがイブルチニブの薬物動態に及ぼす影響はそれぞれ 2.7.2.2.1.4(1)項及び 2.7.2.2.1.4(3)項に記載した。絶食条件下の健康被験者にイブルチニブをケトコナゾールと併用投与したところ，イブルチニブの C_{max} 及び AUC_{last} がそれぞれ 29 倍及び 24 倍増加した。$t_{1/2}$ の延長はなかった。ケトコナゾールと対照的に，グレープフルーツジュースは食事との組み合わせにおいて試験を実施し，イブルチニブの C_{max} 及び AUC_{last} がそれぞれ 3.5 倍及び 2 倍増加した。

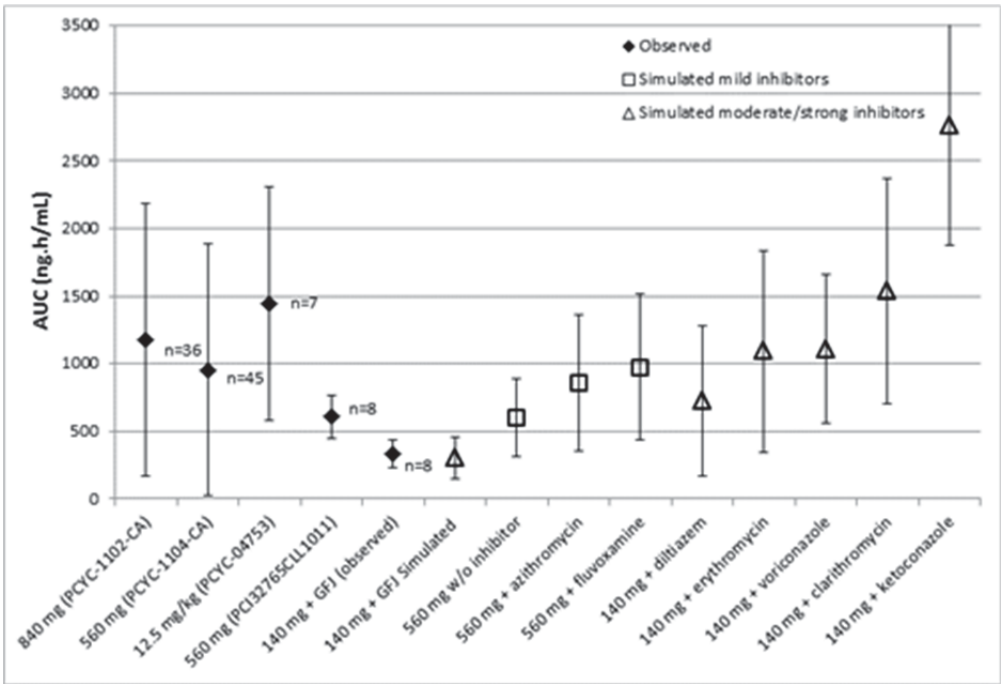
In vivo 試験から得たデータは，PBPK モデリングの in silico で得たシミュレーション結果の検証に問題なく使用できた。PBPK モデルを用いて，臨床使用時に想定される非絶食下での影響について，6 つの CYP3A 阻害剤についてシミュレーションした。中程度及び強力な阻害剤との相互作用について，シミュレーションした結果，AUC はそれぞれ非絶食条件下で 2 倍未満から 10.5 倍増加し，絶食条件下においては 14 倍まで増加した。絶食条件下でより強い影響が示唆された理由として，絶食条件下でのイブルチニブのバイオアベイラビリティは低いことに起因すると考えられる。非絶食条件下において CYP3A 阻害剤と併用投与したときのイブルチニブの C_{max} 及び AUC をシミュレーションした結果を，海外臨床試験において患者に治療用量の最高用量 560 mg 並びに最も高い曝露量が得られた 840 mg 及び 12.5 mg/kg を投与したときの C_{max} 及び

AUC とともに図 2.7.2-25 及び図 2.7.2-26 に示す。すべての臨床試験及びシミュレーションによる薬物相互作用データは付録 5 に示す。



参照元：13-040-Hu-PO-PBPK(FK10387)addendum

図 2.7.2-25 非絶食条件下で，弱い，中程度及び強力な CYP3A 阻害剤併用時のイブルチニブの C_{max}（平均値±SD）の実測値とシミュレーション結果

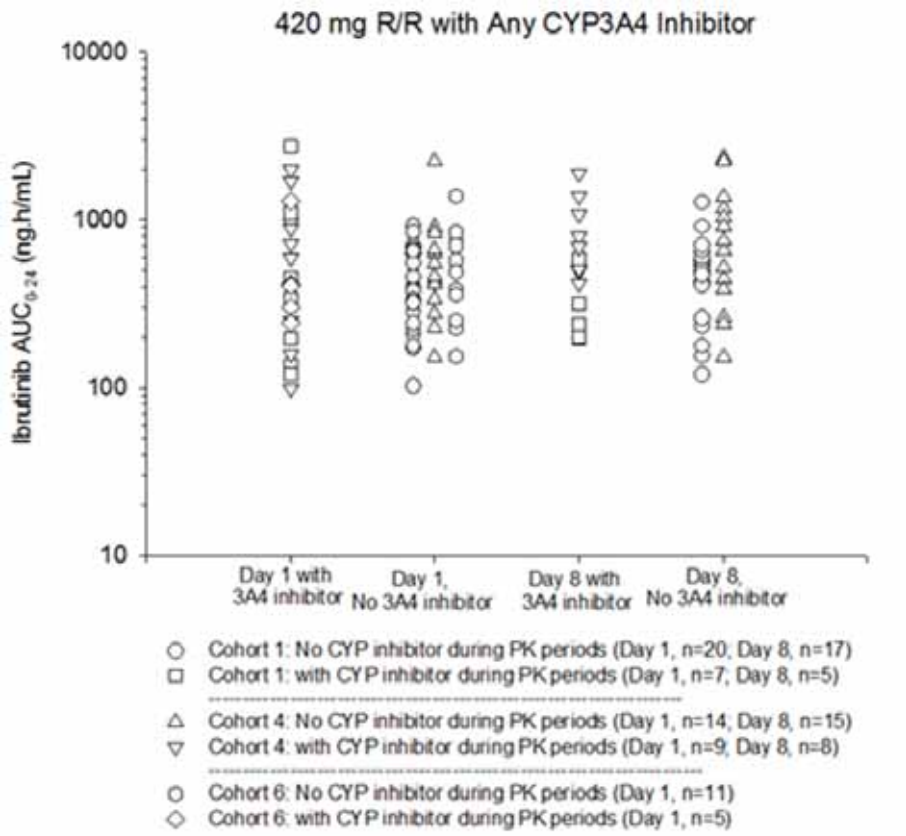


参照元：13-040-Hu-PO-PBPK(FK10387) addendum

図 2.7.2-26 非絶食条件下で，弱い，中程度及び強力な CYP3A 阻害剤併用時のイブルチニブの AUC（平均値±SD）の実測値とシミュレーション結果

1102 試験成績（コホート 1，4 及び 6 統合）を用いて，CLL/SLL 患者（420 mg）でのイブルチニブの曝露量に及ぼす CYP3A 阻害剤の影響を検討した。薬物動態試料採取期間中に CYP3A 阻害剤投与を受けた患者及び CYP3A 阻害剤投与を受けなかった患者から得た 1 日目及び 8 日目のイブルチニブの AUC を用い，イブルチニブの曝露量を探索的に比較した結果を図 2.7.2-27 に示す。なお，臨床試験では薬物動態評価期間中に強力な CYP3A 阻害剤の投与を受けた患者はいなかったため，解析は中程度及び弱い阻害剤との併用投与に基づいて行った。

弱い及び／又は中程度の阻害剤の併用投与を受けた患者の曝露量（AUC）は，阻害剤の併用投与を受けなかった患者での曝露量の範囲内であり，大きな差がないことが示された。なお，弱い，中程度又は強力な CYP3A 阻害剤投与を受けた患者の臨床安全性データでは，CYP3A 阻害剤投与を受けなかった被験者と比べて意味のある有害事象の増加は認められなかった【2.7.4.5.2.2 項参照】。



R/R: relapsed/refractory
Moderate CYP3A inhibitors: ciprofloxacin, fluconazole
Mild CYP3A inhibitors: alprazolam, amlodipine, atorvastatin, oral contraceptive, Ginkgo Biloba, ciclosporin
参照元：1102 CSR 一部改変

図 2.7.2-27 イブルチニブ 420 mg/日投与を受けた CLL/SLL 患者におけるイブルチニブの AUC の（弱い及び／又は中程度の）CYP3A 阻害剤併用時と非併用時の比較

ノンコンパートメント解析による個々の薬物動態データを用いた評価とは別に，04753，1102 及び 1104 試験の薬物動態データを用いた母集団薬物動態解析より，B 細胞性腫瘍患者における薬物相互作用の可能性を評価した。薬物動態試料採取期間中に CYP3A 阻害剤（弱い，中程度及び強力を区別しない）投与を受けた被験者及び CYP3A 阻害剤投与を受けなかった被験者から得

たデータを使い，イブルチニブの曝露量を探索的に比較した。CYP3A 阻害剤併用投与群と CYP3A 阻害剤非併用群との間にイブルチニブの曝露量の有意な差は認められなかった。母集団薬物動態解析において既知の CYP3A 阻害剤の併用投与で有意な影響が認められなかったことは，上述した薬物動態の結果に一致する。なお，CYP3A 阻害剤の阻害能の程度は考慮せず，CYP3A の弱い阻害剤，中程度の阻害剤及び強力な阻害剤を併せて併用投与の有無のみで評価したため，イブルチニブの曝露量に対する CYP3A 阻害剤の影響が検出されなかった可能性は否定できない。

以上の結果より，イブルチニブの曝露量が増加するおそれがあるため，強力な及び中程度の CYP3A 阻害剤の併用は避けるべきである。有益性が危険性を上回り，強力な CYP3A 阻害剤を併用する場合には，イブルチニブの用量を 140 mg に減量するか投与を中断（7 日以内）すべきである。中程度の CYP3A 阻害剤を使用しなければならない場合，イブルチニブの開始用量として 140 mg が推奨される。弱い CYP3A 阻害剤との併用に伴うイブルチニブの用量調節は不要である。

(2) CYP3A 誘導剤

強力な CYP3A 誘導剤であるリファンピシンを用いた薬物相互作用試験を実施した結果，リファンピシンはイブルチニブの曝露量を約 90%減少させた。ケトコナゾールと同様，in vivo で観察されたリファンピシンによる相互作用は in silico シミュレーション結果の検証に問題なく使用できた。さらに，エファビレンツ（中程度の誘導剤）及びカルバマゼピンの影響（強力な誘導剤）を PBPK モデルにより推定したところ，臨床使用時に想定される非絶食条件下において曝露量（AUC）をそれぞれ 41%及び 83%減少させると考えられた。この誘導剤に関するすべての薬物相互作用データは付録 5 に示す。

以上の結果より，イブルチニブの曝露量の低下を避けるため，イブルチニブ投与期間中は強力な CYP3A 誘導剤の使用を避けるべきである。CYP3A 誘導能が弱い又は CYP3A 誘導能がない別の薬剤の投与を考慮すべきである。

(3) トランスポーターの阻害剤

In vitro 試験成績より，イブルチニブは OATP 及び P-gp の基質ではないことが示唆された。そのため，これらのトランスポーターの基質，阻害剤又は誘導剤と併用しても，薬物相互作用が生じる可能性は低いと考えられる。

2.7.2.3.5.2 イブルチニブが他の薬剤の薬物動態に及ぼす影響

イブルチニブが併用薬の薬物動態に及ぼす影響は検討していない。しかし，イブルチニブ及びそのジヒドロジオール代謝物 PCI-45227 による CYP の阻害及び誘導に関する in vitro 試験に基づき，主に CYP によって代謝される薬剤の薬物動態への影響はないと推察された。相互作用薬としてのイブルチニブの薬物相互作用に関する PBPK シミュレーションの結果，消化管 CYP3A 阻害を介してミダゾラムの AUC を最大 1.6 倍増加させる可能性を除いて，一致していた。代謝物 M23，M25，M34 及び PCI-45227 は CYP 分子種を阻害しないと考えられる。また，イブルチニブ並びに代謝物 M23，M25，M34 及び PCI-45227 は全身的な作用として，OATP1B1，OATP1B3，OAT1，OAT3，OCT2 及び BCRP を臨床的に意味のある阻害を起こさないと考えられる。投与後

に消化管で予想されるもっと高い濃度において，イブルチニブは P-gp 及び BCRP を阻害する可能性がある（2.7.2.1.1.6 項）。消化管における潜在的相互作用を避けるため，治療域の狭い P-gp 基質（ジゴキシン等）投与とイブルチニブ投与との間隔は 6 時間以上あけるべきである。

2.7.2.3.6 薬力学

B 細胞性腫瘍の治療において，イブルチニブの有効性の最も適切なバイオマーカーは BTK 活性部位占有率と考えられ，イブルチニブの曝露量と BTK 活性部位占有率との関連性を本項で要約する。安全性については，イブルチニブが ECG パラメータに及ぼす影響について，これまでに得られているデータを基に評価する。

2.7.2.3.6.1 曝露量-反応関係の特性

(1) 有効性

利用可能なデータに基づき，イブルチニブの曝露量と BTK 活性部位占有率の関係性に関して予備的探索を実施した[4)]。

1102 試験及び 04753 試験（1102 試験：81 例の被験者から 396 の実測値，04753 試験：46 例の被験者から 299 の実測値）において PBMC の BTK 活性部位占有率データを得た。BTK 活性部位占有率と当該評価時点での各被験者での血漿中濃度及び AUC（母集団薬物動態モデルを用いて推定）との関係性に E_{max} モデルを用いて検討した。いずれの場合も，最大 BTK 活性部位占有率は 100%，ヒル係数は 1 と仮定した。

被験者別の BTK 活性部位占有率と濃度データの比較による探索的検討の結果，BTK 活性部位占有率と血漿中イブルチニブ濃度との間に比較的速やかな平衡を示唆した。EC_{50}（50%の BTK 活性部位占有率を示すイブルチニブ濃度）は 0.136 ng/mL であった。

速やかな平衡と AUC が血漿中濃度の積分値であることを考慮し，BTK と AUC データの比較は，より頑健性の高い探索結果をもたらすと考えられる。BTK 活性部位占有率と AUC の比較に関する E_{max} モデルのパラメータを表 2.7.2-26 に示す。図 2.7.2-28 の visual predicitive check で示したように，本モデルは利用可能なデータに適合した。·

表 2.7.2-26 BTK 活性部位占有率と AUC に関する E_{max} モデルのパラメータ

Parameter	Point estimate	Standard error (%)	Between-subject variability (%)	Standard error (%)
AUC_{50} (ng·h/mL)	13.8	11.5	134	17.4
Residual unexplained variability (%)	27.1	22.2		

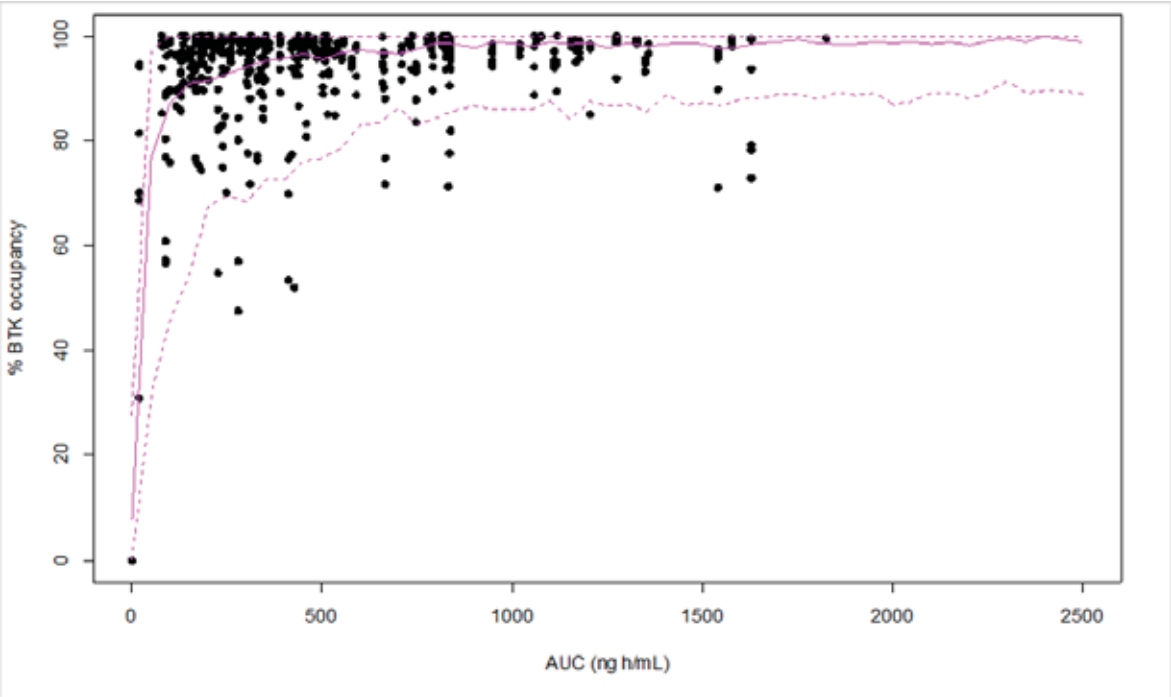


図 2.7.2-28 BTK 活性部位占有率と AUC に関する E_{max} モデルの visual predictive check

AUC_{50}（50%の BTK 活性部位占有率を示す AUC 値）は 13.8 ng·h/mL であり，視覚的探索より，試験や他の臨床検査値などの共変量が AUC_{50} に有意な影響を与えないことが示唆された。

このモデルにより，異なる投与量において予想される BTK 活性部位占有率をシミュレーションし，次いで 4 つの任意に定義した閾値（75%，80%，90%及び 95%）以上の BTK 活性部位占有率を示す被験者の割合を算出した（表 2.7.2-27）。

シミュレーションの結果，イブルチニブの 1 日投与量 140 mg 又は 280 mg での BTK 活性部位占有率は臨床で用いられるイブルチニブの 1 日投与量（420mg 及び 560mg）での BTK 活性部位占有率よりも低値を示すことが示された。

表 2.7.2-27 閾値以上の BTK 活性部位占有率を示す被験者の割合

Daily Dose levels (mg)	Percentage of subjects with TO ≥ 95 %	Percentage of subjects with TO ≥ 90 %	Percentage of subjects with TO ≥ 80 %	Percentage of subjects with TO ≥ 75 %
140	26.3 %	53.5 %	79.1 %	86.5 %
280	51.4 %	75.7 %	93.3 %	96.1 %
420	65.2 %	86.5 %	97.2 %	98.5 %
560	74 %	91.9 %	98.5 %	99.5 %

TO=target occupancy.

(2) 安全性

イブルチニブによる ECG 波形の各種間隔に及ぼす潜在的影響の評価（2.7.2.2.2.1 項）を除き，薬物動態と安全性パラメータとの関係は試験していない。1102 試験では，イブルチニブ 420 mg 及び 840 mg の 2 用量でのイブルチニブ反復経口投与時の安全性，有効性及び薬物動態を評価した。これら 2 用量ではイブルチニブの曝露量に予想どおりの差が認められたが，CLL/SLL 患者における安全性，有効性及び薬力学の結果に関して高用量での有益性は認められなかった。

1) QT 間隔又は QTc 間隔

B 細胞性腫瘍患者を対象にした 3 つの試験（JPN-101 試験，04753 試験及び 1102 試験）において ECG モニタリングを実施した（2.7.2.2.2.1 項）。

いずれの試験も対照群（プラセボ群又は陽性対照群）を設けていなかったが，投与前後の薬物動態試料採取に合わせて ECG を繰り返し測定した。

最も頑健な評価を行ったのは 1102 試験である。用量及び投与群を問わず，イブルチニブ投与によって QTcF 間隔がベースライン（スクリーニング時）より延長することはなかった。用量依存性は認められず，治療群 1（再発又は難治性 420mg），治療群 2（未治療 420mg）及び治療群 3（再発又は難治性 840mg）において，平均 QTcF 間隔にはベースラインに比べて 8.9 ms までの短縮が認められた。治療群 1～6 のすべてのデータを用い，QTcF のベースラインからの変化において反復測定解析を実施した。ベースラインからの推定平均変化（QTcF の平均ベースライン）は-7.5 ms（95% CI：-9.9，-5.2）であった。イブルチニブ投与に伴い，平均心拍数はベースラインと比べて 6.8 bpm まで減少したが，臨床的に意味のある徐脈の所見はなかった。さらに用量に依存しない PR 間隔のわずかな延長が認められた。242 ms が 1 回認められたことを除けば，PR 間隔延長（240 ms 超）の所見はなかった。用量及び投与群を問わず，イブルチニブは QRS 幅に影響しなかった。

イブルチニブ及びジヒドロジオール代謝物 PCI-45227 の血漿中濃度を用いた曝露量－反応解析では，QTcF 及び PR のどちらとも有意な相関が認められ，イブルチニブ及び PCI-45227 の両方に QTcF とのわずかな負の濃度－作用関係及び PR とのわずかな正の濃度－作用関係があった。イブルチニブ及び PCI-45227 のいずれにおいても広い血漿中濃度範囲にわたって 100 ng/mL 上昇に伴う QTc 及び PR の変化量は最大 2 ms であり，臨床的に意味ある影響を及ぼさないと考えられる【2.7.2.2.2.1 項参照】。

2.7.2.3.6.2 薬力学的相互作用

(1) 他の薬剤がイブルチニブの薬力学に及ぼす影響

イブルチニブの単剤投与による試験がほとんどであるため，臨床試験より評価できなかった。

(2) イブルチニブが他の薬剤の薬力学に及ぼす影響

上述したように，イブルチニブは単剤投与による試験がほとんどである。In vitro 試験より，イブルチニブは他のキナーゼや他の潜在的標的外たん白質に比べて BTK への高い特異性を示す【2.6.2.2.1 項参照】。

イブルチニブの血漿たん白結合率は高いため（97.3%）【2.6.4.4.2.2 項参照】，経口抗凝固薬ワルファリンのような血漿たん白結合率が高い他の薬剤との相互作用が危険因子として考えられる。ワルファリンの血漿タンパク結合がイブルチニブより置換されないことを確認する目的で，in vitro 試験にて血漿たん白結合相互作用試験（平衡結合試験）を実施した。その結果，治療濃度を上回る 1.0 µg/mL までのイブルチニブ濃度は遊離型ワルファリン濃度に影響しないことが示された。

2.7.2.3.6.3 用法・用量の根拠

海外において，1 レジメン以上の治療を受けた CLL/SLL 患者の治療に対して推奨する用法・用量（イブルチニブ 420 mg/日連日投与）は，04753 試験及び 1102 試験での薬物動態，薬力学評価及び臨床評価に基づき決定した。イブルチニブの用量選択は，MTD ではなく，BTK 活性部位占有率，有効性の結果及び安全性プロファイルに基づいて決定した。

04753 試験では，イブルチニブ 2.5 mg/kg/日～12.5 mg/kg/日の用量における PBMC 中の BTK 活性部位占有率が，投与後 4 又は 24 時間のいずれの時点においてもすべて 90%を超えていた。造血器（骨髄，脾臓及びリンパ節）及びリンパ腫組織など，遠位区画で組織/血漿中濃度比は 50%（ラットにおいて 0.44～0.67 の範囲）と推測されていることから【2.6.5.5 項参照】，これらの組織では，5 mg/kg 以上の用量で BTK 活性部位の完全占有が期待される。

04753 試験の結果から，CLL/SLL 患者 16 例に 2.5 mg/kg/日以上のイブルチニブを投与すると許容可能な安全性プロファイル及び臨床効果が期待できることが示された。2.5 mg/kg 以上の用量で BTK 活性部位の完全占有が認められたが，曝露量に大きな被験者間変動が認められた［C_{max} 及び AUC の変動係数（CV%）の範囲はそれぞれ 59%～136%及び 60%～107%］。1102 試験で評価された 420 mg/日（体重 80 kg の場合約 5 mg/kg）は，標的組織で BTK 活性部位の完全占有が達成されるために必要な曝露量であり，すべての B 細胞性腫瘍患者で達成できる用量であると考えられる。

04753 試験では，間欠投与及び連日投与のいずれも MTD に達しなかったため，1102 試験を含む以降の臨床試験での評価には連日投与を選択した。1102 試験では，以降の第 III 相試験に対する用量選択のサポートとして CLL/SLL 患者での用量反応の追加情報を得るために，420 mg/日に加えて 840 mg/日の高用量が検討された。04753 試験で得られた所見と同様に，1102 試験では 420 mg と 840 mg の用量で BTK 活性部位が飽和し，イブルチニブの 1 日 1 回投与により PBMC の BTK が持続的に阻害された。血漿イブルチニブの曝露量は，420 mg に比べ 840 mg で高かったが，1102 試験の CLL/SLL 患者で 420 mg/日と 840 mg/日による安全性，有効性及び BTK 活性部位占有に大きな差はなかった。

JPN-101 試験において，日本人 CLL/SLL 患者にイブルチニブ 420 mg/日を連日投与したときの薬物動態，薬力学は外国人と大きくことならず，有効性及び安全性も確認されたため，海外同様 CLL/SLL に対する推奨用法・用量は 420 mg（3 × 140 mg カプセル）1 日 1 回投与であると考える。

2.7.2.4 特別な試験

該当資料なし。

2.7.2.5 付録

付録 1 ヒト生体試料を用いた試験

試験番号	目的	ヒト生体試料	濃度[a]	報告書添付場所
07-151-MDCK-X-TI	透過性，P-gp 基質，P-gp 阻害	Caco-2 及び MDR1-MDCK 単層培養細胞	イブルチニブ 10 又は 50 µM （4.40 又は 22.0 µg/mL）	5.3.2.3.1 （4.2.2.2.1 の重複記載）
08-005-MDCK-X-TI	P-gp トランスポーターIC50 評価	MDR1-MDCK 単層培養細胞	イブルチニブ 0.1～50 µM （0.044～22.0 µg/mL）	5.3.2.3.2 （4.2.2.6.9 の重複記載）
10-017-V-X-ADMET	P-gp 基質，P-gp 阻害	Caco-2 及び MDR1-MDCK 単層培養細胞	PCI-45227 10 又は 50 µM （4.75 又は 23.75 µg/mL）	5.3.2.3.3 （4.2.2.2.3 の重複記載）
12-181-V-X-TS (FK10429)	透過性	Caco-2 単層培養細胞	^{14}C-イブルチニブ （単一エナンチオマー） 10 µM （4.4 µg/mL）	5.3.2.3.4 （4.2.2.2.2 の重複記載）
08-019-V-X-SB	血漿中安定性	血漿	イブルチニブ 1 µM （0.44 µg/mL）	5.3.2.3.5 （4.2.2.2.2 の重複記載）
10-028-Hu-X-SB	血漿中安定性	血漿	イブルチニブ 1 µM （0.44 µg/mL）	5.3.2.3.6 （4.2.2.2.2 の重複記載）
07-088-Hu-X-PB	血漿たん白結合	血漿	イブルチニブ 0.2 及び 2.0 µM （88.1 及び 881 ng/mL）	5.3.2.1.4 （4.2.2.3.6 の重複記載）
12-083-Hu-X-PB (FK10375)	血漿たん白結合及び血球移行	血漿及び血液	イブルチニブ 50～1000 ng/mL（血漿） 100～1000 ng/mL（血液）	5.3.2.1.5 （4.2.2.3.7 の重複記載）
12-079-Hu-PO-PB (FK10373)	血漿たん白結合	PCI-32765CLL1002 試験で得た投与前血漿	イブルチニブ 100 ng/mL	5.3.2.1.1
12-190-Hu-PO-PB (FK10430)	血漿たん白結合	PCI-32765CLL1004 試験で得た投与前血漿	イブルチニブ 100 ng/mL	5.3.2.1.2
13-044-Hu-X-PB	血漿たん白結合	血漿	PCI-45227 475 ng/mL	5.3.2.1.6 （4.2.2.3.8 の重複記載）
13-184-V-X-PB (FK10606)	血漿たん白結合	血漿	M23, M25, M34 及び PCI-45227 (M37) 100 及び 500 ng/mL	5.3.2.1.7 （4.2.2.3.9 の重複記載）
07-095-Hu-X-PB	共有結合	組換え BTK，肝 S9，血漿及びアルブミン	ラセミ体 ^{14}C-イブルチニブ 1 又は 2 µM（0.44 又は 0.88 µg/mL）	5.3.2.3.7 （4.2.2.3.10 の重複記載）
07-157-Hu-X-MTI	共有結合	肝 S9，肝ミクロソーム，組換え CYP3A4，組換え CYP2D6	ラセミ体 ^{14}C-イブルチニブ 10 µM（4.4 µg/mL）	5.3.2.3.8 （4.2.2.3.12 の重複記載）
07-153-Hu-X-MTI	共有結合	組換え CYP1A2，CYP2C19，CYP2D6 及び CYP3A4	ラセミ体 ^{14}C-イブルチニブ 10 µM（4.4 µg/mL）	5.3.2.3.9 （4.2.2.3.11 の重複記載）
08-085-Hu-X-MTI	共有結合	組換え CYP2E1，精製ヘモグロビン，肝ミクロソーム	ラセミ体 ^{14}C-イブルチニブ 10 µM（4.4 µg/mL）	5.3.2.3.10 （4.2.2.3.13 の重複記載）
08-090-Hu-X-MTI	共有結合	血漿	ラセミ体 ^{14}C-イブルチニブ 10 µM（4.4 µg/mL）	5.3.2.3.11 （4.2.2.3.14 の重複記載）
08-093-Hu-X-MTI	共有結合	高，中又は低 CYP2D6 活性の肝ミクロソーム	ラセミ体 ^{14}C-イブルチニブ 10 µM（4.4 µg/mL）	5.3.2.3.12 （4.2.2.3.15 の重複記載）
12-059-V-X-PA	共有結合	肝 S9	^{14}C-イブルチニブ （単一エナンチオマー） 2 µM（0.88 µg/mL）	5.3.2.3.13 （4.2.2.3.17 の重複記載）

付録 1 ヒト生体試料を用いた試験（続き）

試験番号	目的	ヒト生体試料	濃度 [a]	報告書添付場所
12-086-V-X-PA	共有結合	肝ミクロソーム	^{14}C-イブルチニブ（単一エナンチオマー）2 及び 10 µM（0.88 及び 4.4 µg/mL）	5.3.2.3.14（4.2.2.3.18 の重複記載）
12-087-V-X-PA	共有結合	アルブミン，血漿，精製 BTK	^{14}C-イブルチニブ（単一エナンチオマー）2 µM（0.88 µg/mL）	5.3.2.3.15（4.2.2.3.16 の重複記載）
12-188-Hu-PO-MT (FK10267)	in vivo 代謝（代謝物同定）並びに血漿及び血球画分への共有結合	PCI-32765CLL1004 試験で得た血漿，血液，血球画分，尿，糞便試料	^{14}C-イブルチニブ（単一エナンチオマー）140 mg 単回経口投与	5.3.2.2.1（4.2.2.4.12 の重複記載）
12-129-Hu-PO-MT (FK10347)	代謝物の存在量	PCI-32765CLL1002 試験及び PCYC-1111-CA 試験で得た血漿試料	70 mg 単回投与 420 mg 単回及び反復経口投与	5.3.2.2.2（4.2.2.4.13 の重複記載）
12-159-V-PO-MT (FK10390)	S-イブルチニブの曝露量	PCYC-1111-CA 試験で得た血漿試料	イブルチニブ用量 420 mg/日	5.3.2.2.3（4.2.2.4.20 の重複記載）
07-123-V-X-MT	in vitro 代謝	肝ミクロソーム	イブルチニブ 3 µM（1.32 µg/mL）	5.3.2.2.4（4.2.2.4.1 の重複記載）
07-153-Hu-X-MTI	in vitro 代謝	肝ミクロソーム，組換え CYP1A2，CYP2C9，CYP2C19，CYP2D6 及び CYP3A4	ラセミ体 ^{14}C-イブルチニブ 10 µM（4.4 µg/mL）	5.3.2.3.9（4.2.2.3.11 の重複記載）
12-080-V-X-MT (FK10269)	in vitro 代謝	肝ミクロソーム及び肝細胞	^{14}C-イブルチニブ（単一エナンチオマー）3 µM（1.32 µg/mL）	5.3.2.2.5（4.2.2.4.2 の重複記載）
12-105-V-X-MT (FK10351)	in vitro 代謝	肝細胞	イブルチニブ又は[D5]-イブルチニブ（単一エナンチオマー）2.5 µM（1.1 µg/mL）	5.3.2.2.6（4.2.2.4.3 の重複記載）
12-013-Hu-X-MT	代謝に関与する CYP450	組換え CYP1A，CYP2B6，CYP2C8，CYP2C9，CYP2C19，CYP2D6，CYP3A4/5	イブルチニブ 5 µM（2.2 µg/mL）	5.3.2.2.7（4.2.2.4.4 の重複記載）
12-014-Hu-X-MT	代謝に関与する CYP450	CYP450 特異的阻害剤存在下の肝ミクロソーム	イブルチニブ 3 µM（1.32 µg/mL）	5.3.2.2.8（4.2.2.4.5 の重複記載）
11-041-Hu-X-MT	K_m/V_{max} 測定	組換え CYP2D6，CYP3A4，CYP3A5	イブルチニブ 0.1～100 µM（0.044～44 µg/mL）	5.3.2.2.9（4.2.2.4.7 の重複記載）
10-075-Hu-X-INDC	CYP450 誘導能	肝細胞を用いた CYP1A2，CYP2B6，CYP3A4/5 の検討	イブルチニブ 10 µM（4.40 µg/mL）PCI-45227 10 µM（4.75 µg/mL）	5.3.2.2.11（4.2.2.4.14 の重複記載）
06-029-Hu-X-CYP	CYP450 阻害能	肝ミクロソームを用いた CYP1A2，CYP2B6，CYP2C8，CYP2C9，CYP2C19，CYP2D6，CYP2E1，CYP3A4/5 及び時間依存的 CYP3A4/5 阻害	イブルチニブ 0.0044～44.0 µg/mL	5.3.2.2.12（4.2.2.4.15 の重複記載）

付録 1 ヒト生体試料を用いた試験（続き）

試験番号	目的	ヒト生体試料	濃度 [a]	報告書添付場所
14-026-Hu-X-CYP (FK10650)	CYP450 阻害能	肝ミクロソームを用いた CYP1A2, CYP2A6，CYP2B6, CYP2C8，CYP2C9, CYP2C19，CYP2D6, CYP2E1，CYP3A4/5 の検討	M23 0.1～100 µM （0.039～39 µg/mL）	5.3.2.2.13 （4.2.2.4.16 の重複記載）
13-161-Hu-X-CYP (FK10597)	CYP450 阻害能	肝ミクロソームを用いた CYP1A2, CYP2A6，CYP2B6, CYP2C8，CYP2C9, CYP2C19，CYP2D6, CYP2E1，CYP3A4/5 の検討	M25 0.1～100 µM （0.047～47 µg/mL）	5.3.2.2.14 （4.2.2.4.17 の重複記載）
13-162-Hu-X-CYP (FK10598)	CYP450 阻害能	肝ミクロソームを用いた CYP1A2, CYP2A6，CYP2B6, CYP2C8，CYP2C9, CYP2C19，CYP2D6, CYP2E1，CYP3A4/5 の検討	M34 0.1～100 µM （0.046～46 µg/mL）	5.3.2.2.15 （4.2.2.4.18 の重複記載）
10-016-Hu-X-CYP	CYP450 阻害能	肝ミクロソームを用いた CYP1A2, CYP2B6，CYP2C8, CYP2C9，CYP2C19, CYP2D6，CYP2E1, CYP3A4/5 の検討	PCI-45227 (M37) 0.014～47.5 µg/mL	5.3.2.2.16 （4.2.2.4.19 の重複記載）
12-144-Hu-X-薬物動態 X (FK10377)	ワルファリンとのたん白結合での相互作用	血漿	イブルチニブ 0.030～1.0 µg/mL	5.3.2.2.17 （4.2.2.6.1 の重複記載）
12-103-V-X-TS (FK10340)	トランスポーター相互作用（基質）	OATP1B1，OATP1B3 及び OATP2B1 を発現させた HEK293 cells	イブルチニブ 0.2，1 及び 5 µM （0.088，0.44 及び 2.2 µg/mL） PCI-45227 0.2，1 及び 5 µM （0.095，0.475 及び 2.37 µg/mL）	5.3.2.2.18 （4.2.2.6.2 の重複記載）
13-191-V-X-TS (FK10643)	トランスポーター相互作用（基質及び阻害）	P-gp/MDR1 を発現させた LLC-PK1 cells	M23 0.11 ～113 µM (0.042～44 µg/mL)	5.3.2.2.19 （4.2.2.6.3 の重複記載）
13-157-V-X-TS (FK10576)	トランスポーター相互作用（基質及び阻害）	P-gp/MDR1 を発現させた LLC-PK1 cells	M25 0.1 ～100 µM (0.047 ～47 µg/mL)	5.3.2.2.20 （4.2.2.6.4 の重複記載）
13-158-V-X-TS (FK10577)	トランスポーター相互作用（基質及び阻害）	P-gp/MDR1 を発現させた LLC-PK1 cells	M34 0.1 ～100 µM (0.046～46 µg/mL)	5.3.2.2.21 （4.2.2.6.5 の重複記載）

付録 1 ヒト生体試料を用いた試験（続き）

試験番号	目的	ヒト生体試料	濃度 [a]	報告書添付場所
14-028-V-X-TS (FK10654)	トランスポーター相互作用（阻害）	OATP1B1 及び OATP1B3 を発現させた HEK293 cells	イブルチニブ 0.1 ～100 μM (0.044～44 μg/mL) M23 0.1 ～100 μM (0.039 ～39 μg/mL) M25 0.1 ～100 μM (0.047 ～47 μg/mL) M34 0.1 ～100 μM (0.046～46 μg/mL) PCI-45227 (M37) 0.1～100 μM (0.48 ～48 μg/mL)	5.3.2.2.22 （4.2.2.6.6 の重複記載）
14-025-V-X-TS (FK10656)	トランスポーター相互作用（阻害）	OAT1 及び OCT2 を発現させた CHO cells	イブルチニブ 10～100 μM (4.4 ～44 μg/mL) M23 10 ～100 μM (3.9 ～39 μg/mL) M25 10～100 μM (4.7 ～47 μg/mL) M34 10～100 μM (4.6～46 μg/mL) PCI-45227 (M37) 10 ～100 μM (4.8 ～48 μg/mL)	5.3.2.2.23 （4.2.2.6.7 の重複記載）
14-027-V-X-TS (FK10655)	トランスポーター相互作用（阻害）	OAT3 を発現させた MDCK-II cells	イブルチニブ 1～100 μM (0.44 ～ 44 μg/mL) M23 0.1 ～100 μM (0.039 ～39 μg/mL) M25 1～100μM (0.47 ～47 μg/mL) M34 0.1～100 μM (0.046 ～46 μg/mL) PCI-45227 (M37) 1～100 μM (0.48 ～ 48 μg/mL)	5.3.2.2.24 （4.2.2.6.8 の重複記載）

付録 1 ヒト生体試料を用いた試験（続き）

試験番号	目的	ヒト生体試料	濃度 [a]	報告書添付場所
12-180-V-X-TS (FK10657)	トランスポーター相互作用（阻害）	BCRP を発現させた反転膜小胞	イブルチニブ 0.1 ～350 µM (0.044 ～154 µg/mL) M23 0.1 ～100 M (0.039 ～39 µg/mL) M25 0.1 ～100 µM (0.047 ～47 µg/mL) M34 0.1 ～100 µM (0.046 ～46 µg/mL) PCI-45227 (M37) 0.1 ～100 µM (0.048～48 µg/mL)	5.3.2.2.25（4.2.2.6.10 の重複記載）

a 試験報告書では濃度が ng/mL，µg/mL 又は µM で報告されており，イブルチニブ 1 µM = 0.440 µg/mL，PCI-45227（ジヒドロジオール代謝物）1 µM = 0.475 µg/mL，イブルチニブ分子量 = 440.5 g/mol，PCI-45227 分子量 = 475 g/mol として µM の値を µg/mL に変換した。

付録 2 臨床薬理試験

Ibrutinib Clinical Pharmacology Studies

Study ID	Objective(s)	Treated Subjects	Dose	Route	Formulation	Included in Pop PK	Section in 2.7.1 and 2.7.2	Location of Report
Hepatic Metabolism and Drug Interaction Studies								
PCI-32765CLL1002	Assess the effect of ketoconazole on the PK of ibrutinib	18	Ibrutinib capsule: 120 mg on Day 1; 40 mg on Day 7. Ketoconazole tablet: 400 mg on Days 4 to 6,8, and 9 following an overnight fast, and on Day 7, 1 hour before ibrutinib	oral	40 mg capsules		2.7.2.2.1.4(1)	5.3.3.1.1
		3	Ibrutinib 70 mg (14 mL)	oral	5 mg/mL in [redacted]			
PCI-32765CLL1010	Assess the effect of rifampin on the PK of ibrutinib	18	Ibrutinib capsule: 560 mg on Days 1 and 11. Rifampin tablet 600 mg on Days 4 through 13	oral	140 mg capsules		2.7.2.2.1.4(2)	5.3.3.1.4
PCI-32765CLL1006	Determine the PK in subjects with hepatic impairment	30	Ibrutinib capsule: 140 mg	oral	140 mg capsules		2.7.2.2.1.3(1)	5.3.3.3.1
Healthy Subject Pharmacokinetic Studies								
PCI-32765CLL1004	Determine the absorption, metabolism, and routes of excretion following oral administration of (^{14}C) radiolabeled ibrutinib	6	[^{14}C]-ibrutinib: solution Single-dose of ibrutinib admixed with radiolabeled [^{14}C]-ibrutinib, 140 mg on Day 1	oral	5 mg/mL in [redacted]		2.7.2.2.1.1(1)	5.3.3.1.2
PCI-32765CLL1001	Assess the effect of food on the PK of ibrutinib	44	Ibrutinib capsule: 560 mg	oral	140 mg capsules		2.7.1.2.2.2	5.3.3.1.3
		8	Ibrutinib capsule: 840 mg	oral	140 mg capsules			
PCI-32765CLL1011	Determine absolute bioavailability and effect of grapefruit juice	8	Ibrutinib capsule: 560 mg 140 mg	oral	140 mg capsules		2.7.1.2.1 2.7.2.2.1.4(3)	5.3.1.1.1
			$^{13}C_6$PCI-32765 solution: 100 µg	iv	0.1 mg/mL in water for injection solution			

付録 2 臨床薬理試験（続き）

Ibrutinib Clinical Pharmacology Studies								
Study ID	Objective(s)	Treated Subjects	Dose	Route	Formulation	Included in Pop PK	Section in 2.7.1 and 2.7.2	Location of Report
Efficacy and Safety Uncontrolled Clinical Studies								
PCI-32765-JPN-101	Evaluate safety, PK, PD	15	140 mg or 280 mg single-dose 420 mg or 560 mg daily	oral	140 mg capsules [redacted]		2.7.2.2.1.2(1)	5.3.3.2.1-1
PCYC-04753	Evaluate safety, MTD, PK, PD	66	Dose Escalation Cohorts: Ibrutinib (28-day cycle + 7-day rest period): 1: 1.25 mg/kg/day 2: 2.5 mg/kg/day 3: 5.0 mg/kg/day 4: 8.3 mg/kg/day 5: 12.5 mg/kg/day Cohorts (35-day cycle): Continuous Dosing: 8.3 mg/kg/day Fixed dose and DLBCL-ABC: 560 mg/day	oral	40, 140, 200 mg capsules [redacted] and 140 mg [redacted]	x	2.7.2.2.1.2(2)	5.3.5.2.2
PCYC-1102-CA	Determine the safety, efficacy, PK, PD of 2 fixed-doses of ibrutinib	116	420 mg or 840 mg daily	oral	140 mg capsules [redacted] and [redacted]	x	2.7.2.2.1.2(3)	5.3.5.2.1
Controlled Clinical Studies								
PCYC-1112	Determine the efficacy, safety of ibrutinib compared to ofatumumab		420 mg daily	oral	140 mg capsules [redacted]	x	2.7.2.2.1.2(4)	5.3.5.1.1-1

[a] PK and/or PK/PD results described in proposed label

Key: ABC: activated B cell (subtype of DLBCL); MTD: maximum tolerated dose; PD: pharmacodynamics; PK: pharmacokinetics

付録 3 臨床試験を通しての薬物動態パラメータ

付録 3.1 健康被験者及び B 細胞性腫瘍患者におけるイブルチニブ単回及び反復経口投与したときのイブルチニブの薬物動態パラメータ（すべての臨床薬理及び生物薬剤学試験）

				Mean (SD); t_{max}: Median (Range)							
Study ID	Dose mg	Treatment Group	N	t_{max} h	C_{max} ng/mL	DN_C_{max} ng/mL	AUC_{24} ng·h/mL	DN_AUC_{24} ng·h/mL	$t_{1/2}$ h	Vd/F L	CL/F L/h
PCI-32765CLL1002	120		18	1.8 (1.0 - 3.0)	11.8 (6.67)	54.9	63.8 (37.3)	298	8.20 (3.22)[b]	19049 (6133)[b]	2014 (1300)[b]
(Healthy males)	70[a]		3	1.0 (1.0 - 1.5)	13.5 (5.93)	108	38.5 (33.6)	308			
PCI-32765CLL1004 (Healthy males)	140[a]		6	0.5 (0.5 - 1.5)	37.1 (22.4)	148	61.5 (39.2)[c]	246	3.14 (0.81)[d]	11038 (5485)[d]	2443 (1188)[d]
PCI-32765CLL1001 (Healthy males and females)	420		43	1.5 (1.0 - 8.0)	38.5 (25.8)	51.3	236 (133)	315	9.67 (3.21)[e]	20978 (13434)[e]	1471 (704)[e]
PCI-32765CLL1010 (Healthy males and females)	560		18	1.8 (1.0 - 8.0)	42.1 (30.4)	42.1	259 (176)	259	9.95 (2.54)[f]	27067 (15279)[f]	1974 (1330)[f]
PCI-32765CLL1011 (Healthy males and females	560 SD		8	3.8 (0.5 - 5.0)	45.2 (43.3)	45.2	229 (107)	229	12.8 (4.9)[v]	30464 (17148)[v]	1572 (318)[v]
	0.1 SD[w]		8	0.03 (0.03 - 0.08)	8.54 (5.39)	47824	1.64 (0.18)[x]	9184	5.91 (1.38)[v]	523 (121)[vx]	61.5 (7.00)[vy]
PCYC-04753	40 - 160	1.25 mg/kg/day	7	1.0 (1.0 - 2.0)	36.0 (30.5)	182	126 (105)	641	6.22 (2.60)[d]		
(Subjects with B-cell malignancies)	40 - 320	2.5 mg/kg/day	9	2.0 (0.6 - 4.0)	90.4 (82.9)	277	451 (395)	1411	5.88 (0.70)[d]		
	280 - 600	5 mg/kg/day	6	2.0 (1.0 - 4.0)	86.1 (117)	93.3	372 (398)	417	NAs		
	440 - 880	8.3 mg/kg/day	7	1.0 (1.0 - 4.0)	109 (63.5)	98.6	547 (422)	462	*6.13 (0.01)*[g]		
	840 - 1400	12.5 mg/kg/day	7	2.0 (1.0 - 2.1)	383 (274)	217	1445 (869)	793	5.81 (3.70)[h]		
	560	Continuous Dosing 560 mg/day	9	2.0 (1.0 - 4.0)	156 (141)	156	780 (558)[i]	780	5.24 (1.46)[j]		
	560 - 960	Continuous Dosing 8.3 mg/kg/day	10	2.0 (1.0 - 23.7)	155 (126)	129	938 (729)	776	4.03 (0.80)[j]		
	560	DLBCL AB Subtype 560 mg/day	9	2.0 (0.9 - 6.1)	141 (110)	NA	682 (500)	NA	*6.07 (3.22)*[g]		

付録 3.1 健康被験者及び B 細胞性腫瘍患者におけるイブルチニブ単回及び反復経口投与したときのイブルチニブの薬物動態パラメータ（すべての臨床薬理及び生物薬剤学試験）（続き）

Study ID	Dose mg	Treatment Group	N	Mean (SD); t_{max}: Median (Range)							
				t_{max} h	C_{max} ng/mL	DN_C_{max} ng/mL	AUC_{24} ng·h/mL	DN_AUC_{24} ng·h/mL	$t_{1/2}$ h	Vd/F L	CL/F L/h
PCI-32765-JPN-101 (subjects with recurrent mature B-cell neoplasms)	140 SD		3	2.0 (2.0 - 4.0)	42.5 (23.7)	[128]	214 (117)	[641]	3.90 (1.67)	4284 (2178)	824 (429)
	280 SD		3	1.8 (1.0 - 2.0)	68.5 (14.1)	[103]	339 (72.4)	[509]	5.64 (1.45)	6535 (1740)	816 (176)
	420 SD		9	2.0 (1.0 - 4.0)	87.3 (62.2)	[87.3]	384 (263)	[384]	6.99 (3.34)[j]	14116 (10818)[j]	1333 (971)[j]
	420 MD		8	2.0 (1.0 - 4.0)	77.5 (58.1)	[77.5]	386 (186)	[386]	4.60 (1.86)[j]	6123 (2446)[j]	1106 (627)[j]
	560 SD		6	1.5 (1.0 - 3.9)	94.6 (65.4)	[70.9]	419 (239)	[314]	NA	16043[g]	1624[g]
	560 MD		6	2.0 (1.0 - 4.0)	105 (68.6)	[79.1]	639 (476)	[479]	5.31[g]	7657[g]	980[g]
PCYC-1102-CA (Subjects with CLL/SLL)	420 SD	Relapsed/Refractory and Naïve	77	2.0 (0.5 - 24.0)	113 (125)	151	585 (488)[k]	771[j]	5.93 (2.28)[l]	10837 (14742)[l]	1221 (1436)[l]
	420 MD	Relapsed/Refractory and Naïve	73	2.0 (0.5 - 7.0)	137 (118)	183	732 (521)[m]	977[j]	7.17 (3.34)[n]		
	840 SD	Relapsed/Refractory and Naïve	37	2.0 (0.6 - 4.2)	218 (168)	145	1177 (1004)[o]	785[j]	7.17 (3.34)[p]	10587 (12143)[p]	1177 (868)[p]
	840 MD	Relapsed/Refractory and Naïve	36	2.0 (0.5 - 4.0)	210 (186)	140	1202 (879)	801	7.30 (2.73)[q]		
PCYC-1104-CA (Subjects with MCL)	560 SD	Bortezomib exposed and bortezomib naïve	48	2.0 (0.8 - 22.8)	147 (143)	147	802 (668)[r]	802	5.89 (1.96)[s]	8251 (6572)[s]	982 (787)[s]
	560 MD	Bortezomib exposed and bortezomib naïve	45	2.0 (0.0 - 4.1)	164 (164)	164	953 (705)[t]	933	*8.48 (6.15)*[u]		
PCI-32765CLL1006 (Non-cancer subjects with hepatic impairment)	140 SD	Control	6	1.5 (1.0 - 6.0)	8.66 (8.29)	34.6	56.9 (34.0)	228	9.4 (2.7)	34341 (21306)	2349 (840)
		Mild impairment	6	1.25 (1.0 - 3.0)	46.7 (36.2)	187	229 (286)	916	8.8 (2.0)	14043 (10545)[d]	1377 (1490)[d]
		Moderate impairment	10	1.5 (0.5 - 4.0)	67.2 (37.8)	269	448 (195)	1792	10.6 (4.0)	4035 (942)	323 (233)
		Severe impairment	8	1.25 (0.5 - 36)	56.7 (37.8)	227	441 (157)	1764	10.2 (2.7)	3595 (1725)	244 (90)

Dose: healthy subjects were dosed after an overnight fast of at least 10 hours; patients took ibrutinib at least 30 minutes before or 2 hours after a meal.
DN = individual values dose normalized to 560 [420] mg; NAs = not assessable; NA = not applicable; SD = single dose; MD = multiple dose
[a] Solution formulation; [b] n=12; [c] AUC_{last}; [d] n=5; [e] n=27; [f] n=11; [g] n=2; [h] n=4; [i] n=8; [j] n=6; [k] n=76; [l] n=35; [m] n=71; [n] n=30; [o] n=36; [p] n=15; [q] n=25; [r] n=45; [s] n=20; [t] n=43; [u] n=21 [v] n=7 [w] AUC_{22} [x] Vd [y] CL
$t_{1/2}$ values where >50% were excluded are in *italics*

付録 3.2 健康被験者及び B 細胞性腫瘍患者におけるイブルチニブ単回及び反復経口投与したときの PCI-45227 の薬物動態パラメータ（すべての臨床薬理及び生物薬剤学試験）

Study ID	Dose (mg)	Treatment	N	Mean (SD); t_{max}: Median (Range)			
				t_{max} h	C_{max} ng/mL	AUC_{24} ng·h/mL	$t_{1/2}$ h
PCI-32765CLL1002 (Healthy males)	120		18	2.0 (1.0 - 4.0)	29.1 (11.9)	247 (91.9)	11.4 (2.33)
	70[a]		3	1.5 (1.5 - 3.0)	22.2 (5.28)	173 (79.9)	NC
PCI-32765CLL1004 (Healthy males)	140[a]		6	0.8 (0.5 - 1.5)	43.5 (9.09)	227 (56.0)	9.59 (1.13)
PCI-32765CLL1001 (Healthy males and females)	420		43	2.0 (1.0 - 8.0)	54.3 (20.8)	538 (197)	11.1 (3.22)[b]
PCI-32765CLL1010 (Healthy males and females)	560		18	2.0 (1.0 - 8.0)	70.0 (22.6)	693 (265)	11.2 (2.45)
PCYC-04753 (Subjects with B-cell malignancies)	40 - 160	1.25 mg/kg/day	7	1.2 (1.0 - 2.0)	33.8 (20.7)	258 (145)	6.79 (1.40)[c]
	40 - 320	2.5 mg/kg/day	9	2.1 (2.0 - 4.0)	45.8 (22.5)	475 (193)	*6.46 (1.87)*[d]
	280 - 600	5 mg/kg/day	6	2.0 (1.0 - 6.0)	60.7 (39.4)	571 (285)	*6.30 (1.06)*[d]
	440 - 880	8.3 mg/kg/day	7	1.8 (1.0 - 4.0)	158 (75.1)	1402 (711)	6.77 (1.63)[c]
	840 - 1400	12.5 mg/kg/day	7	2.0 (1.0 - 2.1)	278 (135)	2259 (1015)	7.44 (2.18)
	560	Continuous Dosing 560 mg/day	9	2.0 (1.0 - 4.0)	122 (67.9)	1314 (783)[e]	6.45 (1.09)[f]
	560 - 960	Continuous Dosing 8.3 mg/kg/day	10	2.0 (2.0 - 4.0)	176 (97.4)	1617 (884)	*6.80 (1.63)*[c]
	560	DLBCL AB Subtype 560 mg/day	9	2.0 (1.0 - 4.0)	66.0 (39.7)	398 (246)	*6.55 (1.97)*[g]
PCI-32765-JPN-101 (subjects with recurrent mature B-cell neoplasms)	140 SD		3	4.0 (2.0 - 4.0)	47.1 (3.88)	413 (79.3)	6.56 (1.43)
	280 SD		3	1.8 (1.0 - 2.0)	74.0 (30.3)	584 (274)	6.93 (1.92)
	420 SD		9	2.9 (1.1 - 4.0)	106 (81.1)	893 (737)	6.92 (1.21)[e]
	420 MD		8	3.0 (1.0 - 4.0)	81.5 (50.7)	653 (355)	6.91 (2.11)
	560 SD		6	1.5 (1.0 − 3.9)	103 (43.8)	854 (489)	7.70 (2.63)[r]
	560 MD		6	3.9 (2.0 - 6.0)	112 (41.6)	1097 (478)	6.65 (1.20)[c]
PCYC-1102-CA (Subjects with CLL/SLL)	420 SD	relapsed/refractory and Naïve	77	2.0 (0.5 - 24.0)	104 (81.6)	964 (535)[h]	7.32 (1.62)[i]
	420 MD	relapsed/refractory and Naïve	73	2.0 (0.9 - 7.0)	124 (78.9)	1317 (763)[j]	8.47 (3.77)[k]
	840 SD	relapsed/refractory and Naïve	37	2.0 (1.0 - 5.9)	140 (84.2)	1371 (812)[l]	6.58 (1.73)[m]
	840 MD	relapsed/refractory and Naïve	36	2.0 (1.0 - 4.0)	166 (69.2)	1659 (897)	10.5 (5.59)[n]
PCYC-1104-CA (Subjects with MCL)	560 SD	Bortezomib exposed and bortezomib naïve	48	2.0 (0.9 - 6.1)	112 (54.0)	1052 (583)[o]	6.89 (1.53)[p]
	560 MD	Bortezomib exposed and bortezomib naïve	45	2.0 (1.0 - 4.1)	122 (59.0)	1263 (707)[q]	9.18 (3.68)[p]

付録 3.2 健康被験者及び B 細胞性腫瘍患者におけるイブルチニブ単回及び反復経口投与したときの PCI-45227 の薬物動態パラメータ（すべての臨床薬理及び生物薬剤学試験）（続き）

				Mean (SD); t_{max}: Median (Range)			
	Dose			t_{max}	C_{max}	AUC_{24}	$t_{1/2}$
Study ID	(mg)	Treatment	N	h	ng/mL	ng·h/mL	h
PCI-32765CLL1006	140	Control	6	3.0 (1.5 - 6.0)	22.4 (8.4)	224 (56.9)	11.4 (3.0)
(Non-cancer subjects with hepatic impairment)	140	Mild hepatic impairment	6	2.25 (1.5 - 4.0)	39.3 (20.3)	379 (212)	14.1 (6.1)
	140	Moderate hepatic impairment	10	2.5 (1.0 - 4.0)	26.9 (12.3)	326 (138)	15.4 (4.3)
	140	Severe hepatic impairment	8	1.25 (0.5 - 6.0)	25.7 (17.7)	299 (158)	16.7 (3.1)
PCI-32765CLL1011	560		8	4.5 (1.0 - 5.0)	84.3 (28.3)	677 (152)	11.4 (3.01)

Dose: healthy subjects were dosed after an overnight fast of at least 10 hours; patients took ibrutinib at least 30 minutes before or 2 hours after a meal. $t_{1/2}$ values where >50% were excluded are in *italics.* NC = not calculated; SD= single dose; MD = multiple dose

[a] Solution formulation; [b] n= 41; [c] n=5; [d] n=3; [e] n=8; [f] n=6; [g] n=2; [h] n=75; [i] n=45; [j] n=71; [k] n=42; [l] n=36; [m] n=18; [n] n=25; [o] n=46; [p] n=28; [q] n=44; [r] n=4

付録 3.3 健康被験者及び B 細胞性腫瘍患者におけるイブルチニブ単回及び反復経口投与したときのイブルチニブ及び PCI-45227 の PCI-45227/イブルチニブ（M/P）比及び累積率（すべての臨床薬理及び生物薬剤学試験）

				Mean (SD)					
						Ibrutinib		PCI-45227	
Study ID	Dose (mg)	Treatment Condition	N	M/P C_{max} ratio	M/P AUC_{24} ratio	Acc.Ratio C_{max}	Acc. Ratio AUC_{24}	Acc.Ratio C_{max}	Acc. Ratio AUC_{24}
PCI-32765CLL1002 (Healthy males)	120		18	2.64 (0.97)	4.34 (2.32)				
	70[a]		3	1.65 (0.53)	2.56 (2.23)				
PCI-32765CLL1004 (Healthy males)	140[a]		6	1.54 (0.99)	NC				
PCI-32765CLL1001 (Healthy males and females)	420	Fed, dosing 30 min after a high-fat breakfast	44	1.22 (0.451)	3.27 (0.814)[l]				
	420	Dose 30 min before breakfast	43	1.03 (0.374)	2.04 (0.638)				
	420	Dose 2 h after breakfast	43	1.35 (0.871)	2.29 (0.797)[m]				
	420	Fasted	43	1.60 (0.613)	2.42 (0.864)				
	840	Fed	8	1.57 (0.729)	2.88 (0.952)				
PCI-32765CLL1010 (Healthy males and females)	560		18	2.09 (0.96)	2.90 (0.87)				
PCYC-04753 (Subjects with B-cell malignancies)	40 - 160	1.25 mg/kg/day	7	1.34 (1.01)	2.69 (1.74)				
	40 - 320	2.5 mg/kg/day	9	0.77 (0.50)	1.48 (0.79)				
	280 - 600	5 mg/kg/day	6	1.53 (1.22)	2.38 (1.61)				
	440 - 880	8.3 mg/kg/day	7	1.86 (1.45)	3.38 (2.77)				
	560	DLBCL AB Subtype 560 mg/day	9	0.69 (0.51)	0.72 (0.53)				
PCI-32765-JPN-101 (subjects with recurrent mature B-cell neoplasms)	420 MD		8			1.21 (1.44)	1.24 (0.87)	0.96 (0.69)	0.94 (0.66)
	560 MD		6			1.25 (0.56)	1.52 (0.58)	1.17 (0.46)	1.51 (0.94)

付録 3.3 健康被験者及び B 細胞性腫瘍患者におけるイブルチニブ単回及び反復経口投与したときのイブルチニブ及び PCI-45227 の PCI-45227/イブルチニブ（M/P）比及び累積率（すべての臨床薬理及び生物薬剤学試験）（続き）

				Mean (SD)					
						Ibrutinib		PCI-45227	
Study ID	Dose (mg)	Treatment Condition	N	M/P C_{max} ratio	M/P AUC_{24} ratio	Acc.Ratio C_{max}	Acc. Ratio AUC_{24}	Acc.Ratio C_{max}	Acc. Ratio AUC_{24}
PCYC-1102-CA	420 SD	Relapsed/refractory and Naïve	77	1.53 (1.09)	2.46 (1.38)[c]				
(Subjects with	420 MD	Relapsed/refractory and Naïve	73	1.43 (1.01)	2.47 (1.49)[d]	1.83 (1.74)[e]	1.60 (1.04)[f]	1.83 (1.74)[e]	1.54 (0.94)[f]
CLL/SLL)	840 SD	Relapsed/refractory and Naïve	37	0.97 (0.64)	1.58 (0.97)[g]				
	840 MD	Relapsed/refractory and Naïve	36	1.14 (0.78)	1.81 (0.92)	1.28 (0.97)	1.13 (0.62)[h]	1.28 (0.97)	1.41 (0.98)[h]
	420 MD	Fasted	15	1.39 (1.21)	1.64 (1.21)				
	420 SD	30 min before/2 h after	16	0.98 (0.55)	1.69 (1.08)				
	420 MD	Fed	16	1.06 (0.51)	1.45 (0.69)				
PCYC-1104-CA	560 SD	Bortezomib exposed and bortezomib naïve	48	1.14 (1.06)	1.65 (1.13)[i]				
(Subjects with MCL)	560 MD	Bortezomib exposed and bortezomib naïve	45	1.19 (1.16)	1.65 (1.09)[j]	1.41 (1.26)	1.40 (0.75)[k]	1.41 (1.26)	1.41 (0.89)[k]
PCI-32765CLL1006	140 SD	Control	6	3.49 (1.51)	4.15 (1.15)				
(Non-cancer subjects with hepatic	140 SD	Mild hepatic impairment	6	1.37 (1.35)	2.65 (1.57)				
impairment)	140 SD	Moderate hepatic impairment	10	0.44 (0.22)	0.69 (0.18)				
	140 SD	Severe hepatic impairment	8	0.41 (0.03)	0.60 (0.21)				
PCI-32765CLL1011	560 SD		8	2.41 (1.12)	3.22 (1.35)				

Dose: Except where noted, healthy subjects were dosed after an overnight fast of at least 10 hours and patients took ibrutinib at least 30 min before or at least 2 hours after a meal. All treatments were single dose, excepted where noted.

M/P Ratio = [PK Parameter(metabolite)/Molecular weight(metabolite)]/[PK Parameter(parent)/Molecular weight(parent)]; NC= not calculated

MW: ibrutinib (440.50 g/mol); PCI-45227 (474.20 g/mol)

SD = single dose; MD = multiple dose

[a] Solution formulation; [b] n=8; [c] n=75; [d] n=71; [e] n=72; [f] n=68; [g] n=36; [h] n=35 ; [i] n=45; [j] n=43; [k] n=42; [l] AUC_{last}; [m] n=39; [n] n=30

付録 4 食事の影響試験成績

Study ID	Dose mg	Treatment Condition	N	Mean (SD); t_{max}: Median (Range) t_{max} h	C_{max} ng/mL	AUC_{24} ng·h/mL	AUC_{last} ng·h/mL	$t_{1/2}$ h	Geometric Mean Ratio Fed/Fasted (90% CI) C_{max}	AUC_{24}	AUC_{last}
PCYC-1102-CA	420	Fasted	15	1.9 (1.0 - 4.1)	51.7 (46.7)	485 (249)[c]	455 (265)	11.3 (9.62)[d]			
(Subjects with CLL/SLL)	420	30 min before/2 h after[a]	16	2.0 (1.0 - 4.0)	86.3 (63.0)	546 (364)	546 (364)	*5.58 (1.23)*[e]			
	420	Fed[b]	16	3.9 (1.1 - 6.0)	120 (95.4)	864 (402)[f]	750 (436)	*4.50 (0.76)*[g]	2.24 (1.62 - 3.09)	1.73 (1.28 - 2.34)	1.65 (1.23 - 2.19)
PCI-32765CLL1001	420	Fasted	43	1.5 (1.0 - 8.0)	38.5 (25.8)	236 (133)	289 (163)	9.67 (3.21)[h]			
(Healthy males and females)	420	Dose 30 min before breakfast	43	1.5 (1.0 - 4.0)	99.2 (62.9)	412 (193)	457 (213)	8.95 (3.27)[i]	2.63 (2.27 - 3.05)	1.79 (1.63 - 1.97)	1.62 (1.48 - 1.78)
	420	Dose 2 h after breakfast	43	3.0 (1.0 - 6.0)	147 (100)	611 (301)[j]	521 (301)	5.17 (1.92)[k]	3.85 (3.32 - 4.47)	2.32 (2.08 - 2.59)	1.78 (1.62 - 1.95)
	420	Fed[b]	44	4.0 (1.0 - 6.0)	121 (96.0)	570 (310)[k]	546 (312)	4.80 (1.42)[l]	3.15 (2.72 - 3.65)	2.26 (2.04 - 2.49)	1.86 (1.69 - 2.04)
	840	Fed[b]	8	4.0 (3.0 - 6.0)	190 (86.2)	896 (327)	905 (329)	4.98 (1.51)			
PCI-32765CLL1011	560	Fasted	8	3.8 (0.5 - 5.0)	45.2 (43.3)	229 (107)	289 (117)	12.8 (4.90)[g]			
(Healthy males and females)	560	Dose 30 min before breakfast	8	1.8 (1.5 - 5.0)	128 (45.6)	544 (161)	606 (160)	9.51(4.06)[m]	3.51 (2.13 - 5.82)	2.53 (1.89 - 3.38)	2.23 (1.67 - 2.97)

[a] dosing at least 30 minutes before a meal or at least 2 hours after a meal
[b] dosing 30 minutes after a high-fat breakfast
[c] n=14 [d] n=9 [e] n=6 [f] n=13 [g] n=4 [h] n=27 [i] n=36 [j] n=30 [k] n=39 [l] n=43 [m] n=7
$t_{1/2}$ values where >50% were excluded are in *italics*

付録 5 薬物相互作用試験成績

Study ID	Ibrutinib	Fasted Y/N	Perpetrator	N	Ibrutinib PK Parameters Arithmetic Mean (SD);t_{max}: Median (Range) t_{max} h	C_{max} ng/mL	AUC_{last}[a] ng·h/mL	$t_{1/2}$ h	Geometric Mean Ratio With/Without Co-Administered Drug (90% CI) C_{max}	AUC_{last}[a]
PCI-32765CLL1002	120 mg (Day 1)	Y	Ketoconazole 400 mg (Days 4 - 6)	18	1.8 (1.0 - 3.0)	11.8 (6.67)	71.4 (45.1)	8.2 (3.2)		
	40 mg (Day 7)	Y	400 mg Days 8 and 9 following overnight fast on Day 7, 1 hour prior to ibrutinib	18	2 (1.5 - 3.0)	108 (44.3)	533 (199)	6.3 (2.0)	28.5 (24.0 - 34.0)	23.9 (20.0 - 30.7)
PCI-32765CLL1010	560 mg (Day 1)	Y	Rifampin 600 mg (Days 4 - 10)	18	7.8 (1.0 - 8.0)	42.1 (30.4)	335 (229)	9.95 (2.54)		
	560 mg (Day 11)	Y	600 mg Days 11-13 following overnight fast on Day 11, 1 hour prior to ibrutinib	17	3 (1.5 - 24)	3.38 (2.62)	38.0 (36.5)	8.4 (3.6)	0.0794 (0.0546 - 0.116)	0.104 (0.0744 - 0.147)
PCI-32765CLL1011	560 mg	N		8	1.77 (1.5 - 5.0)	128 (45.6)	606 (160)	9.51 (4.1)		
	140 mg	N	Grapefruit Juice	8	1.5 (1.0 - 1.5)	125 (67.5)	325 (103)	5.83 (2.2)	3.60 (2.69 - 4.83)	2.10 (1.82 - 2.43)

付録 5 薬物相互作用試験成績（続き）

Study ID	Ibrutinib	Fasted Y/N	Perpetrator	N	Ibrutinib PK Parameters Arithmetic Mean (SD);t_{max}: Median (Range) t_{max} h	C_{max} ng/mL	AUC_{last} [a] ng.h/mL	$t_{1/2}$ h	Geometric Mean Ratio With/Without Co-Administered Drug (90% CI) C_{max}	AUC_{last} [a]
13-040-Hu-PO-PBPK (FK10387 + Addendum)[b]	120 mg	Y		180[b]	0.6 (0.4 - 1.6)	21.7 (12.9)	71.4 (43.4)	NC		
	40 mg	Y	Ketoconazole 400 mg x 7 days	180[b]	NC	132 (32)	596 (211)	NC	19	28
	560 mg	Y	Rifampin 600 mg x 7 days	180[b]	NC	9.0 (9.2)	29.6 (27.2)	NC	0.09 11 [c]	0.10 10 [c]
	560 mg	Y	Azithromycin 500 mg qd	100 [b]	NC	122 (83.9)	401 (263)	NC	1.4	1.5
		N		100 [b]	NC	217 (112)	860 (505)	NC	1.4	1.5
	560 mg	Y	Fluvoxamine 100 mg bid		NC	199 (109)	553 (321)	NC	2.0	1.9
		N		100 [b]	NC	264 (141)	976 (538)	NC	1.7	1.7
	140 mg	Y	Diltiazem 120 mg bid	100[b]	NC	106 (82.0)	380 (338)	NC	4.7	4.9
		N			NC	153 (86.3)	726 (557)	NC	3.7	4.4
	140 mg	Y	Erythromycin 500 mg tid	100[b]	NC	142 (94)	543 (433)	NC	6.7	7.5
		N			NC	207 (88.3)	1091 (743)	NC	5.5	7.1
	140 mg	Y	Voriconazole 200 mg bid	100[b]	NC	201 (91.5)	715 (378)	NC	8.4	9.1
		N			NC	238 (102)	1109 (554)	NC	6.3	7.6
	140 mg	Y	Clarithromycin 500 mg bid	100[b]	NC	274 (119)	1066 (599)	NC	12	14
		N			NC	286 (113)	1547 (841)	NC	7.6	10.5
	140 mg	Y	Ketoconazole	100[b]	NC	441 (123)	2040 (717)	NC	20	28
		N			NC	447 (122)	2766 (889)	NC	12	21
	560 mg	Y	Efavirenz 600 mg qd	100[b]	NC	35.4 (24.0)	106 (64.6)	NC	0.41	0.39
		N			NC			NC	0.41	0.39
	560 mg	Y	Carbamazepine 400 mg qd	100[b]	NC	12.6 (8.72)	46.1 (24.0)	NC	0.15	0.18
		N			NC	27.5 (14.2)	100 (51.5)	NC	0.17	0.17

[a] observed data: AUC_{last}; simulated data: AUC_{0-48}
[b] simulated data
[c] Fold change = reciprocal of GMR
NC= not calculated

参考文献

1） Honigberg LA, Smith AM, Sirisawad M, et al. The Bruton tyrosine kinase inhibitor PCI-32765 blocks B-cell activation and is efficacious in models of autoimmune disease and B-cell malignancy. PNAS. 2010;107:13075-13080.

2） Advani R, Sharman JP, Smith SM, et al. Effect of Btk inhibitor PCI-32765 monotherapy on responses in patients with relapsed aggressive NHL: Evidence of antitumor activity from a phase I study. J. Clin Oncol. 2010; 28:8012.

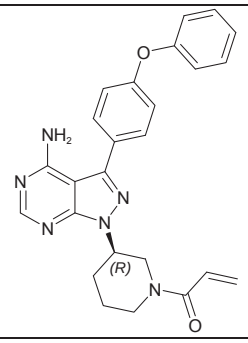
3） Seidegard J, Nyberg L, Borga,O. Differentiating mucosal and hepatic metabolism of budesonide by local pretreatment with increasing doses of ketoconazole in the proximal jejunum. Eur J. Pharmaceutical Sci, 2012:46: 530-536.

4） Poggesi I, Sardu ML, Marostica E, et al. Population pharmacokinetic-pharmacodynamic (PKPD) modeling of ibrutinib in patients with B-Cell malignancies [poster]. Presented at AACR Special Conference on Hematologic Malignancies: Translating Discoveries to Novel Therapies, Philadelphia PA; 20-23 Sept 2014. Abstract B19.

目次

2.7.3 臨床的有効性 3
2.7.3.1 背景及び概観 3
2.7.3.2 個々の試験結果の要約 6
2.7.3.2.1 海外第 III 相試験（1112 試験） 6
2.7.3.2.2 国内第 I 相試験（JPN-101 試験） 9
2.7.3.2.3 海外第 Ib/II 相試験（1102 試験） 14
2.7.3.2.4 海外第 I 相試験（04753 試験） 17
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 統計解析 19
2.7.3.3.2 試験対象集団 21
2.7.3.3.3 治験薬の曝露 33
2.7.3.3.4 全有効性試験の結果の比較検討 36
2.7.3.3.5 部分集団における結果の比較 55
2.7.3.4 推奨用法・用量に関する臨床情報の解析 62
2.7.3.5 効果の持続，耐薬性 62
2.7.3.6 付録 65

略号一覧表

略号又は略称	化学名又は一般名	構造式	由来
イブルチニブ（PCI-32765 又は JNJ-54179060）	1-{(3*R*)-3-[4-amino-3-(4-phenoxyphenyl)-1*H*-pyrazolo[3,4-*d*]pyrimidin-1-yl]piperidin-1-yl}prop-2-en-1-one		主薬

略号又は略称	名称及び内容
BTK	ブルトン型チロシンキナーゼ（Bruton’s tyrosine kinase）
CI	信頼区間（confidence interval）
CLL	慢性リンパ性白血病（chronic lymphocytic leukemia）
CR	完全奏効（complete response）
CRi	complete response with incomplete blood count recovery
CT	コンピュータ断層撮影（computed tomography）
del 17p	17p 染色体の短腕欠損（deletion in the short arm of chromosome 17p）
DLBCL	びまん性大細胞型 B 細胞リンパ腫（diffuse large B-cell lymphoma）
DLT	用量制限毒性（dose-limiting toxicity）
DMC	独立データモニタリング委員会（data monitoring committee）
ECOG	Eastern Cooperative Oncology Group
EMA	欧州医薬品庁（European Medicines Agency）
FACIT	Functional Assessment of Chronic Illness Therapy
FDA	米国食品医薬品局（Food and Drug Administration）
FL	濾胞性リンパ腫（follicular lymphoma）
IgVH	免疫グロブリン可変領域（immunoglobulin variable region）
IRC	独立評価委員会（Independent Review Committee）
ITT	intent-to-treat
IWCLL	International Workshop on Chronic Lymphocytic Leukemia
IWG	国際ワーキンググループ（International Working Group）
MALT	粘膜関連リンパ組織（mucosa-associated lymphoid tissue）
MCL	マントル細胞リンパ腫（mantle cell lymphoma）
MTD	最大耐量（maximum tolerated dose）
NCCN	National Comprehensive Cancer Network
nPR	nodular partial response
ORR	全奏効率（overall response rate）
OS	全生存期間（overall survival）
PFS	無増悪生存期間（progression-free survival）
PR	部分奏効（partial response）
PRL	リンパ球増加症を伴う部分奏効（partial response with lymphocytosis）
PS	performance status
SD	安定（stable disease）
SLL	小リンパ球性リンパ腫（small lymphocytic lymphoma）
SPD	sum of the products of diameters
WHO	世界保健機関 （World Health Organization）

2.7.3 臨床的有効性

2.7.3.1 背景及び概観

臨床的有効性では，イブルチニブの再発又は難治性慢性リンパ性白血病（CLL）/小リンパ球性リンパ腫（SLL）に対する有効性を評価するために，再発又は難治性 CLL/SLL 患者を含む国内及び海外臨床 4 試験［海外第 III 相試験（PCYC-1112-CA 試験），国内第 I 相試験（PCI-32765-JPN-101 試験），海外第 Ib/II 相試験（PCYC-1102-CA 試験）及び海外第 I 相試験（PCYC-04753 試験）］を用いた。

再発又は難治性 CLL/SLL に対するイブルチニブの有効性評価に用いた臨床試験を表 2.7.3.1-1 に示す。

表 2.7.3.1-1 有効性評価に用いた臨床試験

実施地域	開発の相	試験番号	有効性評価に用いたデータカットオフ日又は試験完了日		評価/参考資料	資料番号
国内	第 I 相	PCI-32765-JPN-101	[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日	継続中	評価	5.3.3.2.1-1
海外	第 III 相	PCYC-1112-CA	2013 年 11 月 [redacted] 日	継続中	評価	5.3.5.1.1-1
	第 Ib/II 相	PCYC-1102-CA	2012 年 12 月 [redacted] 日 [1)]	完了	評価	5.3.5.2.1
	第 I 相	PCYC-04753	2012 年 7 月 [redacted] 日 [1)]	完了	評価	5.3.5.2.2

1) PCYC-1102-CA 及び PCYC-04753 試験は完了しており，継続投与試験である PCYC-1103-CA 試験でイブルチニブの投与を継続可能とした。

本項では，表 2.7.3.1-1 に記載した試験番号の表記「PCYC-」及び「-CA」，並びに「PCI-32765-」を省略して記載する。

有効性の評価資料とした 4 試験の臨床試験概要を表 2.7.3.1-2 に，有効性評価に用いた被験者集団を表 2.7.3.1-3 に示す。

海外第 III 相試験である 1112 試験は，イブルチニブ 420 mg/日とオファツムマブとの有効性を比較する多施設共同，ランダム化，非盲検試験であった。ランダム化された再発又は難治性 CLL/SLL 患者 391 例（イブルチニブ群 195 例，オファツムマブ群 196 例）を intent-to-treat（ITT）集団とし，有効性解析に用いた。なお，そのうち 1 回以上の投与を受けた再発又は難治性 CLL/SLL 患者は 386 例（イブルチニブ群 195 例，オファツムマブ群 191 例）であった。

国内第 I 相試験である JPN-101 試験は，再発性成熟 B 細胞腫瘍患者を対象とした試験であった。イブルチニブの投与を受けた再発性成熟 B 細胞腫瘍患者は 15 例であり，その内訳は，CLL/SLL が 11 例，マントル細胞リンパ腫（MCL）が 2 例，濾胞性リンパ腫（FL）が 1 例，その他の疾患［粘膜関連リンパ組織（MALT）リンパ腫］1 例であった。そのうち，再発又は難治性 CLL/SLL 患者での抗腫瘍効果の評価可能な解析対象集団は，再発又は難治性 CLL/SLL 患者全 11 例とした。11 例の内訳は，イブルチニブ 420 mg/日の投与を受けた被験者は 8 例，560 mg/日の投与を受けた被験者は 3 例であった。

海外第 Ib/II 相試験である 1102 試験は，再発又は難治性若しくは未治療 CLL/SLL 患者を対象としたイブルチニブ 420 mg/日又は 840 mg/日を投与する固定用量の試験であった。イブルチニブの投与を受けた CLL/SLL 患者は 132 例で，そのうち再発又は難治性 CLL/SLL 患者 85 例（食事の影

響を検討したコホート 6 を除く）を再発又は難治性 CLL/SLL 患者での有効性解析対象集団とした。85 例の内訳は，イブルチニブ 420 mg/日の投与を受けた被験者が 51 例，840 mg/日の投与を受けた被験者が 34 例であった。

海外第 I 相試験である 04753 試験は，再発性 B 細胞腫瘍患者を対象とした用量漸増試験であった。イブルチニブを投与された再発性 B 細胞腫瘍患者は 66 例であった。そのうち，再発又は難治性 CLL/SLL 患者での有効性解析対象集団は，再発又は難治性 CLL/SLL 患者全 16 例を対象とした。

本項の主要な有効性評価は 4 試験における再発又は難治性 CLL/SLL 患者での有効性解析対象集団のうち，イブルチニブ 420 mg/日の投与を受けた被験者（1112 試験：イブルチニブ群 195 例，JPN-101 試験：8 例，1102 試験：51 例）に基づき記載した。また，04753 試験 16 例の結果は，用量設定根拠に使用した。

表 2.7.3.1-2 有効性評価に用いた臨床試験概要

試験番号 開発の相 （進行状況）	試験名	試験デザイン/用法・用量	被験者数
PCYC-1112-CA 第 III 相 （継続中）	再発又は難治性 CLL/SLL 患者を対象とした BTK 阻害剤であるイブルチニブとオファツムマブを比較するランダム化，多施設共同，非盲検第 III 相試験	イブルチニブ 420 mg/日及びオファツムマブを投与したときの再発又は難治性 CLL/SLL 患者に対する有効性，安全性，忍容性，薬物動態を評価・検討した試験 オファツムマブ群 ：合計 12 回投与 Week 1：300 mg IV を 1 回 Week 2~8：2000 mg IV を週 1 回 Week 12~24：2000 mg IV（4 週ごと） イブルチニブ群 ：420 mg/日を経口投与	登録例数・有効性解析対象集団（ITT 集団）：391 例 －イブルチニブ群 195 例 －オファツムマブ群 196 例 投与例数：386 例 －イブルチニブ群 195 例 －オファツムマブ群 191 例
PCI-32765-JPN-101 第 I 相 （継続中）	BTK 阻害剤 PCI-32765 の再発性成熟 B 細胞腫瘍の患者を対象とした第 I 相試験	イブルチニブを 420 mg/日及び 560 mg/日で投与したときの日本人における再発性成熟 B 細胞腫瘍患者に対する安全性，忍容性，薬物動態，薬力学，抗腫瘍効果を検討した試験 コホート 1 ：再発又は難治性 B 細胞腫瘍患者を対象として 140 mg 及び 280 mg を単回投与後，420 mg/日を連日投与 コホート 2 ：再発又は難治性 B 細胞腫瘍患者を対象として 560 mg/日を連日投与 CLL/SLL コホート ：再発又は難治性 CLL/SLL 患者を対象として 420 mg/日を連日投与	投与例数：15 例 抗腫瘍効果の評価可能な解析対象集団：再発又は難治性 CLL/SLL 11 例（420 mg/日 8 例，560 mg/日 3 例） コホート 1（420 mg/日）：3 例（2 例*） コホート 2（560 mg/日）：6 例（3 例*） CLL/SLL コホート（420 mg/日）：6 例（6 例*） *：再発又は難治性 CLL/SLL 患者数
PCYC-1102-CA 第 Ib/II 相 （完了）	慢性リンパ性白血病患者を対象とした BTK 阻害薬，PCI-32765 の固定用量，第 Ib/II 相試験	イブルチニブを 420 mg/日及び 840 mg/日の固定用量にて投与したときの再発又は難治性若しくは未治療 CLL/SLL 患者における安全性，有効性，薬物動態及び薬力学を検討した試験（食事の影響を検討した 16 例の薬物動態及び薬力学の結果を含む）	登録例数：133 例 投与例数：132 例 有効性解析対象集団：再発又は難治性 CLL/SLL 85 例（コホート 6 除く） コホート 1（420 mg/日）：27 例* コホート 2（420 mg/日，65 歳以上）：27 例** コホート 3（840 mg/日）：34 例* コホート 4（420 mg/日，高リスク）：24 例* コホート 5（840 mg/日，65 歳以上）：4 例** コホート 6（420 mg/日，食事の影響）：16 例* *再発又は難治性 CLL/SLL， **未治療 CLL/SLL

表 2.7.3.1-2 有効性評価に用いた臨床試験概要（続き）

試験番号 開発の相 （進行状況）	試験名	試験デザイン/用法・用量	被験者数
PCYC-04753 第 I 相 （完了）	再発性 B 細胞性リンパ腫を対象とした BTK 阻害薬 PCI-32765 の第 I 相用量漸増試験	イブルチニブの固定用量における安全性，MTD，薬物動態及び薬力学を検討した試験 用量漸増コホートでは，イブルチニブ 1.25～12.5 mg/kg/日を，28 日間経口投与し 7 日間休薬した。 連日投与コホートでは，イブルチニブ 8.3 mg/kg/日又は固定用量 560 mg/日を連日投与した。 いずれのコホートでも，1 サイクル 35 日間とした。	登録例数：66 例 投与例数：66 例 有効性解析対象集団：再発又は難治性 CLL/SLL 16 例 28 日サイクル +7 日間休薬： 1.25 mg/kg/日：8 例（0 例*） 2.5 mg/kg/日：8 例（3 例*） 5.0 mg/kg/日：6 例（3 例*） 8.3 mg/kg/日：8 例（1 例*） 12.5 mg/kg/日：7 例（2 例*） 連日投与： 8.3 mg/kg/日 10 例（6 例*） 560 mg/日：9 例（1 例*） DLBCL 患者の 560 mg/日：10 例（0 例*） *:再発又は難治性 CLL/SLL 患者数

BTK：ブルトン型チロシンキナーゼ，DLBCL：びまん性大細胞型 B 細胞リンパ腫，MTD：最大耐量，IV：静脈注射

表 2.7.3.1-3 再発又は難治性 CLL/SLL 患者において有効性評価に用いた被験者集団

試験/ 投与群又はコホート	投与群又はコホートの詳細	被験者数 [1)] (del 17p)	イブルチニブの 用量	再発又は難治性 CLL/SLL 患者において有効性評価に用いた被験者集団
PCYC-1112-CA 試験				
イブルチニブ群	再発又は難治性 CLL/SLL	195 例（63 例）	420 mg/日	○
オファツムマブ群	再発又は難治性 CLL/SLL	196 例（64 例）	－	－
PCI-32765-JPN-101 試験				
コホート 1	再発又は難治性 CLL/SLL	2 例	140 mg 及び 280 mg を単回投与後，420 mg/日で連日投与	○
コホート 2	再発又は難治性 CLL/SLL	3 例	560 mg/日	○
CLL/SLL コホート	再発又は難治性 CLL/SLL	6 例	420 mg/日	○
PCYC-1102-CA 試験				
コホート 1	再発又は難治性 CLL/SLL	27 例（11 例）	420 mg/日	○
コホート 2	未治療 CLL/SLL，高齢者	27 例（2 例）	420 mg/日	－
コホート 3	再発又は難治性 CLL/SLL	34 例（11 例）	840 mg/日	○
コホート 4	再発又は難治性 CLL/SLL 高リスク	24 例（7 例）	420 mg/日	○
コホート 5	未治療 CLL/SLL，高齢者	4 例（0 例）	840 mg/日	－
コホート 6	再発又は難治性 CLL/SLL 食事の影響	16 例（5 例）	420 mg/日	－
PCYC-04753 試験				
CLL/SLL	再発又は難治性 CLL/SLL	16 例	用量漸増コホート：1.25, 2.5, 5.0, 8.3, 12.5 mg/kg/日 連日投与コホート：8.3 mg/kg/日及び固定用量 560 mg/日	○

1) 各試験の主たる有効性解析対象集団は表 2.7.3.3-1 を参照のこと。

有効性評価に用いた 4 試験（1112，JPN-101，1102 及び 04753 試験）は，試験デザイン，有効性評価のエンドポイント及び追跡調査期間等が異なるため，試験間での併合は行わず，試験デザイン及び有効性のエンドポイントについては試験ごとに記載することとした。

2.7.3.2 個々の試験結果の要約

2.7.3.2.1 海外第 III 相試験（1112 試験）

(1) 試験デザイン

1112 試験は，再発又は難治性 CLL/SLL 患者を対象に，イブルチニブ及びオファツムマブの安全性及び有効性を比較検討するランダム化，多施設共同，非盲検，第 III 相，国際共同試験である。

本試験の主要目的は，再発又は難治性 CLL/SLL 患者を対象に，イブルチニブ及びオファツムマブの有効性について，独立評価委員会（IRC）判定による無増悪生存期間（PFS）に基づき比較検討することであった。

1112 試験のデザインは，適用されるガイドライン，並びに試験デザイン，統計学的原則，エンドポイントの選択，安全性及び有効性の評価に関する米国食品医薬品局（FDA）及び欧州医薬品庁（EMA）との相談結果を考慮し計画した。高齢者や 17p 染色体の短腕欠損（del 17p）を有する患者等を含む本試験において，対照薬にオファツムマブを使用することは，National Comprehensive Cancer Network（NCCN）及び European Society for Medical Oncology（ESMO）のガイドラインからも適切な対照薬として支持されると考えた[1)，2)]。1112 試験では，少なくとも 350 例の被験者をイブルチニブ群又はオファツムマブ群に 1：1 の割合でランダムに割り付けることとした。ランダム化の計画を地域ごと（米国又は米国以外）に作成し，以下の因子を用いた層別ランダム化を実施した。

- プリンアナログ療法及び抗 CD20 抗体製剤を含む免疫化学療法を併用するレジメンに対する治療抵抗性の有無
- del 17p の有無

本試験の主な選択基準は，再発又は難治性 CLL/SLL と確定診断されていること，1 レジメン以上の全身性の前治療に不応不耐で，Eastern Cooperative Oncology Group（ECOG）performance status（PS）が 0 又は 1 であること，2008 年の International Workshop on Chronic Lymphocytic Leukemia （IWCLL）ガイドライン[3)] の定義に 1 つ以上当てはまる治療を必要とする活動性の疾患を有し，プリンアナログ療法による治療又は再治療が適切ではないと考えられることとした。

1112 試験には，Screening Phase，Treatment Phase 及び Follow-up Phase を設けた。Screening Phase は投与開始 28 日前までとし，その期間中に被験者の適格性とベースラインの疾患特性を確認した。Treatment Phase は，ランダム化から投与中止までの期間とした。イブルチニブ群にランダムに割り付けられた被験者は疾患進行又は耐容不能な毒性の発現が認められない限り，イブルチニブを経口投与した。オファツムマブ群にランダムに割り付けられた被験者は，疾患進行又は耐容不能な毒性の発現まで，添付文書に従い最大 12 回（約 6 カ月）静脈内投与した。Follow-up Phase は最初の被験者が組み入れられてから 3 年間（[redacted] 年 [redacted] 月まで）とした。Follow-up Phase は，Post-treatment Phase 及び Post-disease Progression Phase で構成した。Post-treatment Phase は，投与中止から，疾患進行又はその他の治験実施計画書で定義された基準に合致するまでの期間と

した。Post-disease Progression Phase は，疾患進行が認められた時点から，被験者の死亡，追跡不能，同意の撤回，治験終了のうちいずれか早い時点までの期間とした。

1112 試験実施中に，第 II 相試験である 1102 試験の結果が報告され，イブルチニブの単剤投与の持続的な効果が示された。このため，オファツムマブの被験者のうち IRC により疾患進行が確定された被験者に対してイブルチニブをクロスオーバー投与することについて治験担当医師から要望があり， 1112 試験 Steering Committee からも勧告された。この勧告は独立データモニタリング委員会（DMC）及び FDA に支持され，EMA と協議された。その結果，[redacted]年[redacted]月[redacted]日に治験実施計画書は改訂[redacted]版が発行され，オファツムマブ群において IRC により疾患進行と確定された被験者のうち治験担当医師が適格と判断し，その後，社内医学専門家が承認した診察及び追跡調査が可能な被験者に対しイブルチニブの投与を可能とした。

(2) 有効性評価及び統計解析

1) 被験者数の設定及び中間解析の取扱い

目標登録例数は 350 例で，PFS の投与群間差を検出するために適切な検出力を得られるよう設定された。

O'Brien-Fleming の棄却域及び Lan-Demets 消費関数を用いた群逐次デザインに基づき，ログランク検定に基づくハザード比の目標を 0.6，検出力 90%で検出するために必要な PFS イベント件数として 176 件を推定した。優越性と無効性(non-binding)の両方の基準に関し，計画した PFS イベント件数の 66.5%である 117 件が認められた時点での 1 回の中間解析に対して，両側有意水準 0.05 を試験全体で調整した。無効性は片側検定で評価した。優越性及び無効性の有意水準は，中間解析時点での PFS の実際のイベント数に基づいて決定した。

中間解析は，計画された PFS のイベント件数の 83%である 146 件で実施した。この中間解析では，優越性の基準を $p < 0.028$（両側），無効性の基準を $p \geq 0.052$（片側）と設定した。中間解析時に，DMC が主要評価項目である PFS 及び主要な副次評価項目である全生存期間（OS）を満たしたことを全会一致で合意したため，本試験は早期に終了し，本中間解析が本試験の最終解析とされた。

2) 効果判定基準等

抗腫瘍効果は，2008 年の IWCLL ガイドライン[3)] に基づき IRC が評価した。その後に明確化された治療に関連したリンパ球増加症に対する取扱い[4)]，及び部分奏効（PR）の評価方法の補足[5)] も考慮し評価した。さらに，リンパ球数の基準を満たせば PR に到達する状態を，リンパ球増加症を伴う PR（PRL）と定義した。

疾病評価には，身体的検査，全血球数，コンピュータ断層撮影（CT）スキャン（頸部，胸部，腹部及び骨盤），生検（骨髄及びリンパ節），輸血及び造血成長因子の使用状況，FACIT-Fatigue scale による患者報告アウトカム（PRO）評価を含めた。

IRC は，投与群及びリンパ球絶対数に関し盲検下にて，PFS 及び全奏効率（ORR）を評価・判定した。DMC は，治験実施計画書で定義された中間解析時の安全性及び有効性のみならず，試験期間を通しての安全性を確認・評価した。

3) 有効性の評価項目及び解析方法

主要評価項目は PFS であった。PFS は，治療に関連したリンパ球増加症の取扱いを明確にし，IWCLL ガイドライン[3)]に基づき IRC が評価した。PFS はランダム化された日から，疾患進行又はあらゆる原因による死亡が認められた日のうちいずれか早い時点までの期間と定義した。

主要な副次評価項目は，OS 及び IWCLL ガイドラインに基づき IRC が評価した ORR とした。OS は，ランダム化された日からあらゆる原因による死亡日までの期間と定義した。ORR は，IRC 判定に基づく最良総合効果が完全奏効（CR），complete response with incomplete blood count recovery（CRi），nodular partial response（nPR）又は PR であった被験者（CRi 及び nPR を含む奏効例）の割合として定義した。

その他の副次評価項目は，血液学的改善及び FACIT-Fatigue scale により評価した疲労であった。主な探索的評価項目は European Organization for Research and Treatment of Cancer（EORTC）QLQ-C30，EQ-5D-5L，medical resource utilization（MRU）及び血清免疫グロブリンの経時的変化であった。

PFS の中央値及びその両側 95%信頼区間（CI）の推定には Kaplan-Meier 曲線を用い，各時点での点推定値を算出した。オファツムマブ群に対するイブルチニブ群の治療効果は，2 因子（難治性疾患，del 17p の有無）の層別ランダム化因子により調整された層別ログランク検定を用いて比較した。2 因子の層別ランダム化因子により層別された Cox 回帰モデルに基づくハザード比（イブルチニブ群/オファツムマブ群）及び 95% CI を集計した。

OS は，PFS と同様の解析を行った。イブルチニブにクロスオーバーされたオファツムマブ群の被験者は，イブルチニブの投与開始日における打ち切りの有無別に解析した。

ORR は，Fisher の直接確率検定を用いて評価した。副次評価項目は，主要評価項目である PFS が統計学的に有意となった場合にのみ，両側有意水準 0.05 で検定することとした。最終解析時点での試験ごとの第一種の過誤を両側 0.05 に維持するため，多重性の調整を実施した。また，副次評価項目（OS，ORR，FACIT-Fatigue scale，血液学的改善）の投与群間差は，閉検定手順に基づき逐次階層法で検定した。

部分集団解析は，標準的な人口統計学的変数（年齢，性別，人種など）及びイブルチニブの治療効果に影響があると考えられる因子（プリンアナログ療法に対する治療抵抗性，del 17p の有無，地域など）を含めた。

(3) 被験者の内訳

1112 試験では 391 例を組み入れ，イブルチニブ群 195 例，オファツムマブ群 196 例に割り付けた。これらの被験者のうち 386 例が治験薬を 1 回以上投与された（イブルチニブ群：195 例，オファツムマブ群：191 例）。イブルチニブ群では，27 例（13.8%）が投与を中止した。オファツムマブ群では，5 例（2.6%）は投与を受けず，190 例（96.9%）は投与を完了又は中止し，1 例は中間解析のカットオフ時点で投与を継続していた。119 例（60.7%）が計画されていた投与を完了した（表 2.7.3.3-3）。

ベースラインにおける人口統計学的特性及び疾患特性は，本試験の対象とする被験者集団を反映しており，投与群間で大きな偏りはみられなかった（表 2.7.3.3-7，表 2.7.3.3-10）。両群ともに

被験者の多くが CLL であった（イブルチニブ群：94.9%，オファツムマブ群：95.9%）。多くの被験者の疾患はベースライン時に進行性であった（イブルチニブ群：Rai 分類 III 期 11.8%， IV 期 44.1%，5 cm 以上の bulky disease を有する被験者 63.6%，オファツムマブ群：Rai 分類 III 期 17.9%，IV 期 39.8%，5 cm 以上の bulky disease を有する被験者 51.5%）（表 2.7.3.3-10）。

(4) 有効性の結果

1112 試験の有効性解析には，投与の有無にかかわらず，すべてのランダム化された被験者である ITT 集団を用いた。

再発又は難治性 CLL/SLL 患者において，イブルチニブ群はオファツムマブ群と比較し良好な有効性を示した。PFS 及び OS の結果から，疾患進行又は死亡のリスクは，イブルチニブ群でオファツムマブ群と比較し統計学的に有意な減少を示した。

投与期間の中央値は，イブルチニブ群 8.6 カ月，オファツムマブ群 5.3 カ月であった。試験期間の中央値は，イブルチニブ群 9.6 カ月，オファツムマブ群 9.2 カ月であった（表 2.7.3.3-3）。

Kaplan-Meier 推定による PFS はイブルチニブ群でオファツムマブ群と比較し有意に延長した（p<0.0001，ハザード比 0.215，95% CI：0.146～0.317）。PFS の中央値は，イブルチニブ群ではイベント率が低いため推定できず，オファツムマブ群では 8.1 カ月であった（表 2.7.3.3-20）。この結果は，部分集団（del 17p を有する患者，プリンアナログ療法に対する治療抵抗性，年齢，性別，人種及び地域）解析で一貫しており，頑健性を示した（2.7.3.3.5）。PFS が 6 カ月以上であった被験者の割合は，イブルチニブ群 87.8%，オファツムマブ群 64.6%であった（図 2.7.3.3-1）。

IRC 判定に基づく ORR は，イブルチニブ群が 42.6%であり，オファツムマブ群の 4.1%と比較し有意に高かった（p<0.0001）。同様に，IRC 判定に基づく PRL を含む ORR は，イブルチニブ群が 62.6%であり，オファツムマブ群の 4.1%と比較し有意に高かった（p<0.0001）（表 2.7.3.3-24）。

OS は，イブルチニブ群でオファツムマブ群と比較し有意に延長した（p=0.0049，ハザード比 0.434，95% CI：0.238～0.789）。OS の中央値は，イベント率が低いため両群とも推定できなかった（表 2.7.3.3-33）。

2.7.3.2.2 国内第 I 相試験（JPN-101 試験）

(1) 試験デザイン

JPN-101 試験は，再発性成熟 B 細胞腫瘍患者を対象とした，イブルチニブの用量漸増，非盲検，多施設共同，第 I 相試験である。

本試験の主要な目的は，イブルチニブの日本人再発性成熟 B 細胞腫瘍患者に対する安全性及び忍容性の確認であり，副次目的は，イブルチニブ及びその代謝物の薬物動態プロファイルの評価，薬力学的検討，並びに抗腫瘍効果の評価であった。

本試験の主な選択基準は，世界保健機関（WHO）分類に従い CLL/SLL，MCL 及び FL を含む再発性成熟 B 細胞腫瘍と診断された患者であること，測定可能病変を有する患者であること，1 レジメン以上の前治療に対して不応不耐で他に有効な標準治療がない患者であること，ECOG PS が 0 又は 1 の患者であることとした。

疾患進行，耐容不能な毒性の発現又はその他の理由に該当するまで，イブルチニブの投与を継続した。被験者が投与を中止した時点で後観察期を開始した。イブルチニブ投与中に疾患進行が認められなかった被験者では，疾患進行を確認するため最終投与後 2～3 カ月ごとに最長 6 カ月間追跡調査した。

コホート 1 は，単回投与期及び反復投与期からなり，コホート 1 の単回投与期では，イブルチニブ 140 mg の単回投与後，72～168 時間ウォッシュアウトし，イブルチニブ 280 mg を単回投与した。その後 72～168 時間の 2 度目のウォッシュアウトを経て，反復投与期を開始した。反復投与期では，イブルチニブ 420 mg/日をサイクル 1 で 35 日間連日投与し，サイクル 2 以降は 28 日間を 1 サイクルとして連日投与した。コホート 2 は，560 mg/日をサイクル 1 で 35 日間連日投与し，サイクル 2 以降は 28 日間を 1 サイクルとして連日投与した。コホート 2 の被験者登録は，コホート 1 のサイクル 1 における忍容性が確認された後に開始することとした。CLL/SLL コホートは，コホート 1 での 420 mg/日の用量レベルの忍容性確認後に治験実施計画書を改訂し追加したコホートであり，CLL/SLL 患者の海外推奨用量である 420 mg/日での日本人患者の安全性及び忍容性を評価した。CLL/SLL コホートでは，イブルチニブ 420 mg/日を連日投与し，治験スケジュール及び忍容性の評価はコホート 2 と同様とした。本コホートは，登録されたすべての被験者がサイクル 6 又は投与中止時の評価の完了後に実施したカットオフまでのデータを用いて評価することとした。

(2) 有効性評価及び統計解析

1) 被験者数の設定

本試験では，コホート 1 に 3～12 例の，コホート 2 に 6～12 例の再発性成熟 B 細胞腫瘍患者を登録することとし，CLL/SLL コホートに 6～12 例の CLL 又は SLL 患者を登録することとした。

2) 効果判定基準等

抗腫瘍効果は，CLL 患者に対しては 2008 年の IWCLL ガイドライン[3)] を，SLL 患者を含むその他の患者に対しては国際ワーキンググループ（IWG）の改訂版「悪性リンパ腫効果判定基準」[6)] を用いて治験担当医師が評価した。

抗腫瘍効果は，CT スキャン，血液学的検査及び骨髄生検（任意）の結果に基づき治験担当医師が評価した。

3) 有効性の評価項目及び解析方法

抗腫瘍効果判定基準に基づき，ORR，奏効到達期間，奏効持続期間，PFS，疾患進行に至るまでの期間及び死亡に至るまでの期間について有効性解析を行った。

イブルチニブの投与を 1 回以上受け，ベースライン後の適切な腫瘍評価が 1 つ以上あるすべての被験者を抗腫瘍効果の評価可能な解析対象集団とし，すべての有効性解析はこの集団に対し実施した。

ORR は，抗腫瘍効果の評価可能な解析対象集団のうち，抗腫瘍効果が CR 又は PR となった被験者（奏効例）の割合とした。日本人の再発又は難治性 CLL/SLL 患者での有効性解析の評価で

は，正確二項分布を用いて両側 95%CI を算出し，その下限値がこの無効値（20%）を超えることをもってイブルチニブが有効であると判断することとした。再発又は難治性 CLL/SLL 患者を対象とした海外第 Ib/II 相試験（1102 試験）の ORR 約 75%に基づくと，被験者数を 8 例とした場合の検出力は 89%となる。感度分析として，イブルチニブを 1 回以上投与されたすべての被験者である全投与集団に対する ORR も集計した。

奏効到達期間は，投与開始日から PR 又は CR が認められた最初の日までの期間とした。なお，コホート 1 の奏効到達期間は，単回投与期の投与開始日からの期間とし，2 度のウォッシュアウト期間を含んだ。奏効持続期間は，PR 又は CR が認められた最初の日から疾患進行又はあらゆる原因による死亡が認められるまでの期間とした。奏効到達期間及び奏効持続期間は，奏効例を対象に解析した。奏効到達期間及び奏効持続期間の中央値及び両側 95% CI を推定した。

PFS は，投与開始日から，疾患進行又はあらゆる原因による死亡が認められた日のうちいずれか早いほうまでの期間とした。疾患進行に至るまでの期間は，投与開始日から，疾患進行又は原疾患による死亡が認められた日のうちいずれか早いほうまでの期間とした。死亡に至るまでの期間は，投与開始日から，原疾患による死亡が認められた日までの期間とした。PFS 及び疾患進行に至るまでの期間の評価では，疾患進行又は死亡が記録される前に他の抗がん剤治療を始めた被験者は，他の抗がん剤治療が開始された時点で打ち切りとした。

リンパ節の最大奏効は，標的病変でのリンパ節 SPD（sum of the products of diameters）のベースラインからの最大変化率及びベースラインからの最大変化率の中央値の推移とした。リンパ節 SPD のベースラインからの最大変化率は，再発性成熟 B 細胞腫瘍患者を対象に Water-fall plot で示した。リンパ節 SPD のベースラインからの最大変化率の中央値の推移は，イブルチニブ 420 mg/日を投与した再発又は難治性 CLL/SLL 患者を対象に経時的に評価した。

再発又は難治性 CLL/SLL 患者の血液学的検査（リンパ球数，血小板数，ヘモグロビン及び好中球数），脾腫大/肝腫大及び骨髄穿刺/生検の結果を評価した。

(3) 被験者の内訳

JPN-101 試験の主な有効性解析結果は，イブルチニブ 420 mg/日を投与した再発又は難治性 CLL/SLL 患者 8 例（コホート 1：2 例，CLL/SLL コホート：6 例）に基づき記載した。なお，JPN-101 試験の抗腫瘍効果の評価可能な解析対象集団は，全投与集団と同一であった。

イブルチニブを 1 回以上投与された再発又は難治性 CLL/SLL 患者数をコホート別に表 2.7.3.2-1 に示す。

表 2.7.3.2-1 コホートごとの再発又は難治性 CLL/SLL 患者数
［JPN-101 試験：All-Treated Analysis Population］

コホート	再発又は難治性 CLL/SLL 患者数 / 各コホートの合計被験者数	イブルチニブの用量
コホート 1	2 例/3 例	140 mg 及び 280 mg を単回投与後，420 mg/日で連日投与
コホート 2	3 例/6 例	560 mg/日で連日投与
CLL/SLL コホート	6 例/6 例	420 mg/日で連日投与

420 mg/日を投与した再発又は難治性 CLL/SLL 患者 8 例のうち，1 例（12.5%）がカットオフ時点で投与を中止しており，7 例（87.5%）が投与を継続していた。

420 mg/日を投与した 8 例の年齢の中央値は 67.0 歳（範囲：45～78 歳）であり，被験者の 62.5%が 65 歳以上であった。性別は，男女ともに 50.0%であった（表 2.7.3.3-8）。420 mg/日を投与した 8 例のうち 6 例が CLL，2 例が SLL であった。ベースラインの ECOG PS は，0 が 5 例（62.5%），1 が 3 例（37.5%）であった（表 2.7.3.3-11）。

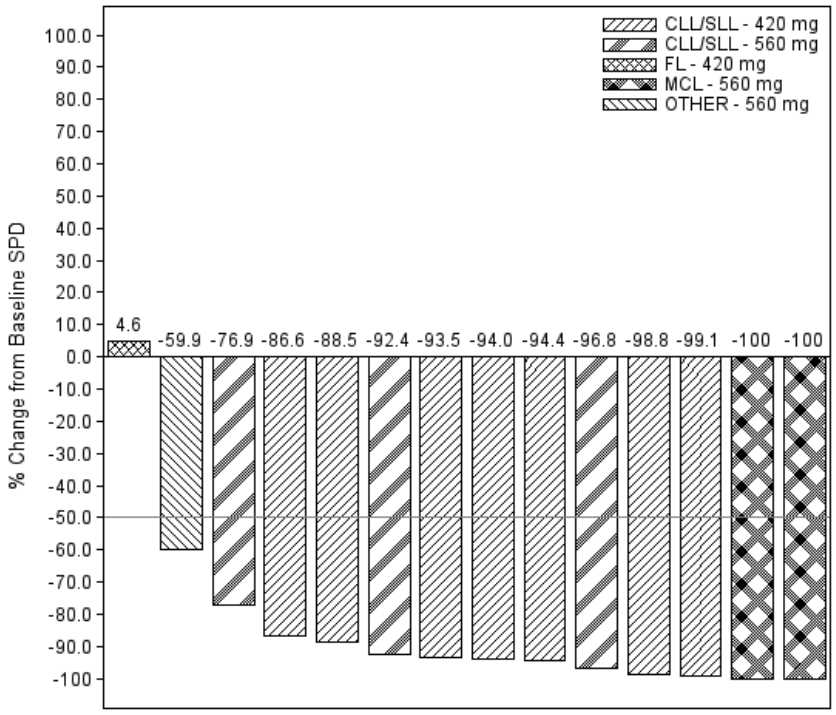
(4) 有効性の結果

再発又は難治性 CLL/SLL 患者のうち，イブルチニブ 420 mg/日を投与した 8 例の反復投与期での投与期間の中央値は，10.4 カ月（範囲：4.8～19.7 カ月）であった。

再発又は難治性 CLL/SLL 患者全 11 例及びイブルチニブ 420 mg/日を投与した再発又は難治性 CLL/SLL 患者 8 例の主な有効性解析結果を下記に示す。

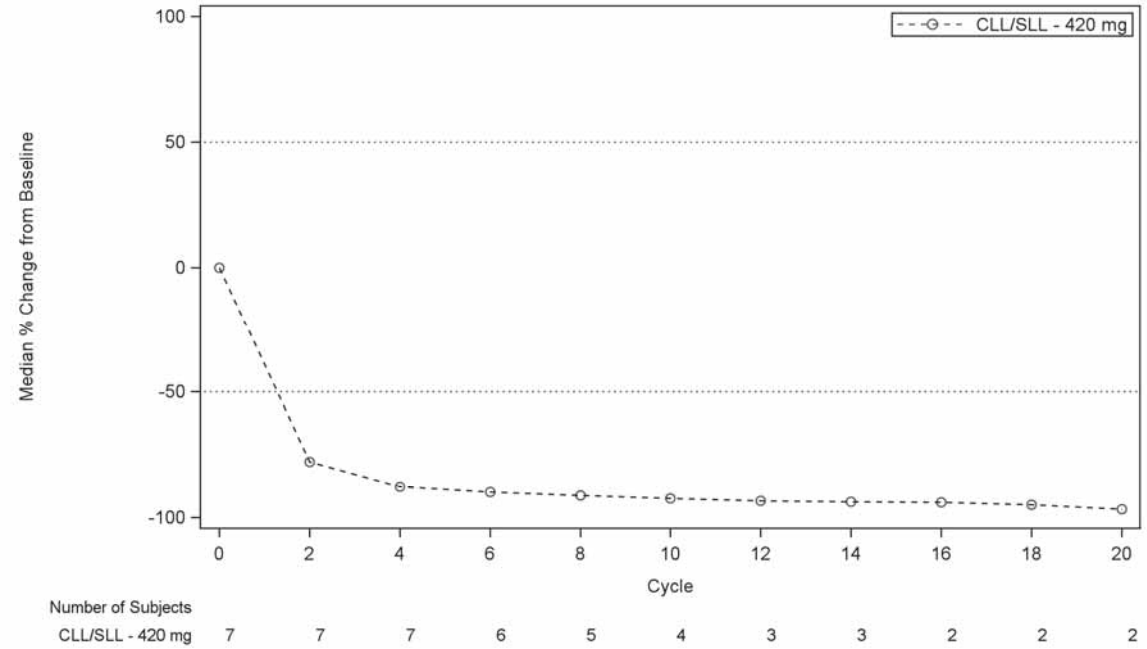
- 治験担当医師評価に基づく ORR は，全 11 例では 72.7%（8 例，95% CI：39.0%～94.0%），420 mg/日を投与した 8 例では 62.5%（5 例，95% CI：24.5%～91.5%）であった（表 2.7.3.3-25）。420 mg/日を投与した 8 例の 95%CI の下限値は 24.5%であり，治験実施計画書であらかじめ設定した無効値 20%を上回った。日本人の再発又は難治性 CLL/SLL 患者において，イブルチニブ 420 mg の 1 日 1 回投与は有効であった。
- 治験担当医師評価に基づく奏効到達期間の中央値は，全 11 例のうち奏効例 8 例で 2.3 カ月（範囲：1.9～8.1 カ月），420 mg/日を投与した 8 例のうち奏効例 5 例で 2.5 カ月（範囲：1.9～8.1 カ月）であった（表 2.7.3.3-28）。
- 全 11 例のうち奏効例 8 例がカットオフ時点で投与を継続しており，打ち切り例として扱われた。このため，治験担当医師評価に基づく奏効持続期間の中央値は，Kaplan-Meier 法により推定できなかった（表 2.7.3.3-31）。
- 再発又は難治性 CLL/SLL 患者 11 例に死亡した被験者は認められなかった（表 2.7.3.3-22）。

JPN-101 試験のすべての被験者 15 例のうち，ベースライン時にリンパ節の病変を有していた 14 例では，FL の 1 例を除く 13 例でリンパ節 SPD の減少がみられた（図 2.7.3.2-1）。420 mg/日を投与した再発又は難治性 CLL/SLL 患者 8 例のうち，ベースライン時にリンパ節の病変を有していた 7 例では，サイクル 2 でリンパ節 SPD のベースラインからの大きな減少が認められ，その後も経時的なリンパ節 SPD の減少がみられた（図 2.7.3.2-2）。



Key: SPD=Sum of the products of the diameters
CLL/SLL: chronic lymphocytic leukemia/ small lymphocytic lymphoma
FL: follicular lymphoma
MCL: mantle cell lymphoma
OTHER: MALT lymphoma
[FEF01.rtf] [JNJ-54179060\PCI32765JPN101\DBR_CSR\RE_CSR\fef01.sas] 11JUL2014, 12:12
参照元：JPN-101 CSR FEF01

図 2.7.3.2-1 リンパ節 SPD のベースラインからの最大変化率
［JPN-101 試験：Response Evaluable Population］



[FEF02.rtf] [JNJ-54179060\PCI32765JPN101\DBR_CSR\RE_CSR\Program fef02.sas] 11JUL2014, 12:03
参照元： JPN-101 CSR FEF02

図 2.7.3.2-2 標的病変でのリンパ節の直径の積の合計におけるベースラインからの Median 変化量の推移［JPN-101 試験：Response Evaluable Population - CLL/SLL 420 mg/day Subjects］

2.7.3.2.3 海外第 Ib/II 相試験（1102 試験）

(1) 試験デザイン

1102 試験は，未治療並びに再発又は難治性 CLL/SLL 患者を対象とした，イブルチニブの固定用量，非盲検，非ランダム化，多施設共同，第 Ib/II 相試験である。

本試験の目的は CLL/SLL 患者を対象に，イブルチニブを 2 用量（420 mg/日及び 840 mg/日の固定用量）にて投与したときの安全性を検討すること，イブルチニブの予備的な有効性，薬物動態（食事の影響を含む），薬力学及び長期投与時の安全性を評価することであった。

本試験の主な選択基準は，未治療並びに再発又は難治性 CLL/SLL 患者であること，ECOG PS が 0，1 又は 2 であることとした。コホート 1 からコホート 5 の 116 例にイブルチニブを投与し，コホート 6 では食事の影響を評価するため 16 例にイブルチニブを投与した。

1102 試験の各コホートのまとめを表 2.7.3.2-2 に示す。

表 2.7.3.2-2 1102 試験の各コホートのまとめ［1102 試験］

Study Cohort	Cohort Description	No. Subjects Treated	Ibrutinib Dose	Support for Efficacy	
				All	del 17p
Cohort 1	Relapsed/refractory	27	420 mg/day	Primary	Yes (n=11)
Cohort 2	Elderly treatment-naïve	27	420 mg/day	No[1)]	Yes (n=2)
Cohort 3	Relapsed/refractory	34	840 mg/day	Supportive	Yes (n=11)
Cohort 4	Relapsed/refractory high risk patients	24	420 mg/day	Primary	Yes (n=7)
Cohort 5	Elderly treatment-naïve	4	840 mg/day	No[1)]	Yes (n=0)
Cohort 6	Relapsed/refractory; food effect substudy	16	420 mg/day	No[2)]	Yes (n=5)

1) Efficacy data from this cohort are summarized in the CSR for Study 1102.
2) This cohort received a planned shorter duration of treatment than the other study cohorts and was therefore not included in the primary efficacy analyses for relapsed/refractory CLL/SLL. However, the available data from this cohort support the efficacy of ibrutinib in previously-treated CLL/SLL.

疾患進行，耐容不能な毒性の発現又は投与中止を要する他の理由が認められるまで，1 日 1 回，イブルチニブを投与した。疾患進行が認められる前に中止した被験者は，疾患進行が認められるまで追跡調査した。

1 サイクルを 28 日とし，コホート 1 から 5 の被験者のうち，イブルチニブの投与を 12 サイクル以上完了し，疾患進行が認められない被験者は，長期継続試験である PCYC-1103-CA（以下，1103 試験）に移行可能とした。また，1102 試験の終了時点でイブルチニブの投与を継続していた被験者も長期継続試験の 1103 試験に移行した。コホート 6 の被験者は，サイクル 1 の 8 及び 15 日目のイブルチニブ投与時に，イブルチニブの薬物動態に対する食事の影響を評価する，ランダム化，クロスオーバーサブスタディに登録され，イブルチニブを最大 6 サイクル投与した。コホート 1 からコホート 5 の被験者は，12 又は 24 サイクルのイブルチニブの投与であったのに対し，コホート 6 の被験者は，6 サイクルの投与であったことなどから，本申請の有効性の解析には含めなかった。コホート 6 の被験者についても，1102 試験の終了時点でイブルチニブの投与を継続していた場合，長期継続試験の 1103 試験でイブルチニブの投与を継続可能とした。

(2) 有効性評価及び統計解析

1) 被験者数の設定

目標登録例数は 124 例であった。

2) 効果判定基準等

抗腫瘍効果は，CLL 患者に対しては 2008 年の IWCLL ガイドライン[3]，SLL 患者に対しては IWG の改訂版「悪性リンパ腫効果判定基準」[6]を用いて治験担当医師が評価した。CLL 患者に対しては，治療に関連したリンパ球増加症は疾患進行とは考えなかった。これは，後に出された 2012 年の IWCLL ガイドライン[4]及び NCCN ガイドライン[7]と一致している。

疾患評価では，放射線検査，身体的検査，血液学的検査，及び適切であれば骨髄の検査結果に対する評価を治験担当医師が行った。CLL 患者に対して胸部，腹部及び骨盤で CT スキャンを，SLL 患者に対して陽電子放出断層撮影（PET）及び CT を施行した。

3) 有効性の評価項目及び解析方法

本試験では，副次評価項目は ORR 及び PFS，探索的評価項目は奏効到達期間，奏効持続期間及び OS とし，コホート間での統計学的比較は行わなかった。

ORR は，最良総合効果が CR，CRi，nPR 又は PR であった被験者（CRi 及び nPR を含む奏効例）の割合として定義した。最良総合効果の被験者数及び割合を，治験担当医師の評価に基づき集計した。ORR の正確二項分布を用いて 95% CI も算出した。

奏効到達期間は，PR 又はそれ以上の奏効に到達した被験者を対象に解析することとした。奏効到達期間は，投与開始日から奏効が認められた最初の日までの期間と定義し，連続値を記述的にまとめた。

奏効持続期間は，PR 又はそれ以上の奏効に到達した被験者を対象に解析することとし，PRL 又はそれ以上の奏効が認められた最初の日から疾患進行又はあらゆる原因による死亡が認められるまでの期間として定義した。奏効持続期間の中央値及び両側 95% CI の推定に Kaplan-Meier 法を用いた。

PFS は，投与開始日から，疾患進行又はあらゆる原因による死亡が認められた日のうちいずれか早いほうまでの期間として定義した。疾患進行又は死亡が認められた日が不明である被験者は，適切な疾患評価が行われた最後の日で打ち切りとした。OS は，投与開始日から，あらゆる原因による死亡が認められた日までの期間として定義した。死亡日が不明である被験者は，生存が確認できた最後の日をもって打ち切りとした。PFS 及び OS は，奏効持続期間に対する解析と同様に行った。

持続的な血液学的改善までの期間及びその被験者割合は，ベースライン時に血球減少を有する被験者（ヘモグロビン ≤11 g/dL，血小板数 $\leq 100 \times 10^9$/L，好中球絶対数 $\leq 1.5 \times 10^9$/L のいずれか）の部分集団で解析した。血液学的改善は，血小板数は，$>100 \times 10^9$/L 又はベースラインから 50%以上の増加，ヘモグロビンは，>11 g/dL 又はベースラインから 50%以上の増加，好中球絶対数は，$>1.5 \times 10^9$/L 又はベースラインから 50%以上の増加として定義した。持続的な血液学的改善まで

の期間の中央値及びその 95% CI の推定に Kaplan-Meier 法を用い，持続的な血液学的改善を示す被験者割合を集計した。

1102 試験では，各有効性の評価項目について治験担当医師の評価に基づき解析した。その後，イブルチニブ 420 mg/日を投与した再発又は難治性 CLL/SLL 患者 51 例を対象に，IRC 判定に基づく ORR 及び奏効持続期間，PFS，OS，持続的な血液学的改善及び血清免疫グロブリン値の解析も実施した。これらの結果は，以下の 2.7.3.2.3(4)項又は 1102 試験治験総括報告書に示した。

del 17p を有する患者は，部分集団解析に含めた。コホート 1 からコホート 5 で del 17p を有する 18 例を対象に，追加解析を実施した。本集団は，標準治療に対して反応不良で，全体的に予後不良である点で注目すべきである。この結果の詳細は 2.7.3.3.5.2 項に記載する。

(3) 被験者の内訳

1102 試験の主な有効性解析結果は，イブルチニブ 420 mg/日を投与した再発又は難治性 CLL/SLL 51 例（コホート 1 及びコホート 4）に基づき記載した。

51 例全例がイブルチニブの投与を 1 回以上受け，そのうち 16 例（31.4%）が投与を中止した（表 2.7.3.3-6）。年齢の中央値は 68.0 歳で，被験者の 52.9%が 65 歳以上であった。性別では男性（72.5%），人種では白人（94.1%）が多かった（表 2.7.3.3-9）。被験者の多くが CLL（94.1%）と診断された。被験者の 54.9%が進行期の疾患を有しており，Rai 分類では被験者の 39.2%が IV 期，15.7%が III 期であった。5 cm 以上の bulky disease を有する被験者の割合は 45.1%であり（表 2.7.3.3-12），CLL/SLL に対する前治療数別の被験者の割合は，3 レジメン 11.8%，4 レジメン以上 52.9%であった（表 2.7.3.3-15）。

(4) 有効性の結果

再発又は難治性 CLL/SLL 患者のうちイブルチニブ 420 mg/日を投与した集団 51 例（コホート 1 及びコホート 4）の投与期間の中央値は 15.6 カ月（範囲：0.3～28.7 カ月）であった。420 mg/日を投与した集団の 68.6%が投与を完了した。主要な有効性解析対象集団 51 例での主な結果を以下に示す。

- 治験担当医師評価に基づく ORR は 78.4%（40/51 例，95% CI：64.7%～88.7%）で，IRC 判定に基づく ORR は 64.7%（33/51 例，95% CI：50.1%～77.6%）であった（表 2.7.3.3-26）。
- 初回奏効到達期間の中央値は 1.8 カ月（範囲：1.4～12.2 カ月）で，最良効果到達期間の中央値は 4.9 カ月であった（表 2.7.3.3-29，5.3.5.3.1 ISE Table C.7）。
- PFS の中央値は，イベント率が低かった（13.7%）ため推定できなかった。Kaplan-Meier 推定による PFS が 24 カ月以上であった被験者の割合は 82.3%であった（表 2.7.3.3-23）。
- Kaplan-Meier 推定による奏効持続期間が 24 カ月以上であった被験者の割合は 87.6%であった（表 2.7.3.3-32）。
- OS の中央値は推定できなかった。Kaplan-Meier 推定による OS が 24 カ月以上であった被験者の割合は 89.6%であった（表 2.7.3.3-34）。

1102 試験では，840 mg/日を投与した集団を含むすべての再発又は難治性 CLL/SLL 患者 85 例の結果と，420 mg/日を投与した集団 51 例の結果は同様であった。再発又は難治性 CLL/SLL 患者 85 例の投与期間の中央値は 16.3 カ月であった。治験担当医師評価に基づく ORR は 75.3%（CR2 例，PR62 例）であった。初回奏効到達期間の中央値は 1.8 カ月（範囲：1.4～12.2 カ月）で，最良効果到達期間の中央値は 5.9 カ月であった。Kaplan-Meier 法を用いた奏効持続期間の中央値は推定できなかった。Kaplan-Meier 推定による奏効持続期間が 24 カ月以上であった被験者の割合は奏効例の 81.8%であった。奏効持続期間のフォローアップは，長期継続試験である 1103 試験で引き続き行った。

2.7.3.2.4 海外第 I 相試験（04753 試験）

(1) 試験デザイン

04753 試験は，再発性 B 細胞腫瘍患者を対象とした第 I 相，非盲検，多施設共同，用量漸増試験である。

本試験の主要目的は，再発性 B 細胞腫瘍患者を対象に，イブルチニブを経口投与したときの安全性及び最大耐量（MTD）を確立すること，イブルチニブを経口投与したときの薬物動態を検討すること，並びにブルトン型チロシンキナーゼ（BTK）の薬物占有率，標的酵素及び B 細胞機能のバイオマーカーへの影響を含む薬力学パラメータを測定することであった。

対象患者は，体重 40 kg 以上の 18 歳以上の男女で，WHO 分類に従い，CLL/SLL， FL，MCL 並びにワルデンストローム・マクログロブリン血症及びびまん性大細胞型 B 細胞リンパ腫（DLBCL）等のリンパ形質細胞性リンパ腫を含むものとした。被験者は，測定可能病変を有し，リンパ腫に対する 1 種類以上の前治療が無効で，他に有効な標準治療がなく，ECOG PS が 1 以下とした。

用量漸増コホートへの被験者の登録は連続して行い，連日投与コホートへは並行して組み入れた。1 コホートあたり 4 例以上の評価可能例で用量制限毒性（DLT）及び安全性を評価し，増量又は次コホート開始を決定した。用量漸増コホート（1.25, 2.5, 5.0, 8.3, 12.5 及び 17.5 mg/kg/日）は，1 日 1 回，28 日間投与し，7 日間休薬する 35 日サイクルとした。連日投与コホート（35 日サイクル，休薬なし）は， 8.3 mg/kg/日及び固定用量 560 mg/日のコホートとし，望ましい BTK 占有率の用量の特定後に両コホートを追加した。なお，「望ましい BTK 占有率の用量」は，5 例以上の被験者で BTK の完全占有がみられた最小用量，又は他の薬力学測定の結果に基づき決定することとした。

有効性の評価項目は，ORR 及び PFS とした。

(2) 有効性評価及び統計解析

1) 被験者数の設定

イブルチニブの MTD を決定し，BTK の薬物占有に基づく薬力学的評価のための十分なデータを得るため，1 コホートあたり 6～10 例，全 8 コホートで合計約 75 例の被験者を組み入れることとした。なお，DLT 及び安全性の評価に対して，評価可能な被験者を 1 コホート 4 例以上確保するため，1 コホートあたり少なくとも 6 例を組み入れることとした。

2) 効果判定基準等

抗腫瘍効果の評価は，サイクル 2，4，6 及びその後のすべての偶数サイクルの 29 日目と 35 日目の間で，IWG の改訂版「悪性リンパ腫効果判定基準」[6]，2008 年の IWCLL のガイドライン[3]又はワルデンストローム・マクログロブリン血症の統一的な効果判定基準（Uniform Response Criteria in Waldenström's Macroglobulinemia）[8]に基づき，治験担当医師が行った。

疾患進行以外の理由で中止した被験者は，最終投与後最大 6 カ月間，疾患進行の有無を追跡調査した。投与期間中，胸部，腹部，骨盤の CT スキャンを疾患進行が認められるまで実施した。

3) 有効性の評価項目及び解析方法

有効性の評価項目は ORR 及び PFS とした。ORR は，治験担当医師により最良効果として CR 又は PR と評価された被験者（奏効例）の割合と定義した。最良効果は，最初の奏効評価から試験終了又は新たな抗がん剤治療開始までのどちらか早いほうまでに認められた最良の奏効評価とした。PFS は，投与開始日から疾患進行又は死亡のうちいずれか先に認められた事象までの時間として定義した。

ORR は，奏効例数及びその割合を報告することとし，ORR の点推定値及び対応する正確二項分布を用いた 95% CI を算出した。それぞれの最良効果のカテゴリー［CR，PR，安定（SD）及び疾患進行］の被験者数及び割合を要約することとした。

PFS の中央値及び 95% CI は，Kaplan-Meier 推定を用いて算出し，生存分布は Kaplan-Meier 曲線で示した。疾患進行又は死亡が認められなかった被験者に対する PFS は，最後の疾患評価で打ち切りとした。疾患進行が記録される前に新たに抗がん剤治療を始めた被験者は，新たな抗がん剤治療の開始日又は開始前に行われた最後の適切な疾患評価日で打ち切りとした。適切なベースライン後の疾患評価がない被験者に対しては，PFS のデータは投与開始 1 日目で打ち切りとした。

(3) 被験者の内訳

04753 試験の主な有効性解析結果は，イブルチニブを投与した再発又は難治性 CLL/SLL 16 例に基づき記載した。

イブルチニブを 1 回以上投与した被験者は 16 例で，そのうち 7 例（43.8%）が投与を中止した。主な投与中止理由は，疾患進行，治験担当医師の判断及び同意撤回（2 例，各 12.5%），有害事象（1 例，6.3%）であった（表 2.7.3.3-6）。年齢の中央値は 65.5 歳で，被験者の 62.5%が 65 歳以上であった。性別では男性（75.0%），人種では白人（93.8%）が多かった（表 2.7.3.3-9）。半数以上が CLL（68.8%）であった（表 2.7.3.3-12）。

(4) 有効性の結果

8 コホートに 66 例を組み入れ，全例に対しイブルチニブを 1 回以上投与した。17.5 mg/kg/日のコホートに組み入れられた被験者はいなかった。66 例のうち，再発又は難治性 CLL/SLL 患者 16 例の主要な有効性の結果を以下に示す。

- 投与期間の中央値は 9.9 カ月（範囲：0.5～18.4 カ月）であった（表 2.7.3.3-19）。
- ORR は 75.0%（12 例）で，CR2 例，PR10 例であった（表 2.7.3.3-26）。

・ 死亡又は疾患進行は 16 例中 5 例（31.3%）に認められた。PFS が 18 カ月以上であった被験者の割合は 63.6%であった（表 2.7.3.3-23）。

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 統計解析

2.7.3.3.1.1 解析対象集団

各試験での主たる有効性解析対象集団を表 2.7.3.3-1 に示す。

1112 試験ではランダム化されたすべての被験者集団である ITT 集団を，JPN-101 試験ではイブルチニブを 1 回以上投与しベースライン後の適切な腫瘍評価が 1 つ以上あるすべての被験者である抗腫瘍効果の評価可能な解析対象集団を，1102 及び 04753 試験ではイブルチニブの投与を 1 回以上受けたすべての被験者である全投与集団を，主たる有効性解析対象集団とした。

表 2.7.3.3-1 本申請で用いた各試験での主たる有効性解析対象集団

試験番号	主たる有効性解析対象集団	定義
PCYC-1112-CA	ITT 集団	ランダム化されたすべての被験者
PCI-32765-JPN-101	抗腫瘍効果の評価可能な解析対象集団 [1)]	イブルチニブを 1 回以上投与され，ベースライン後の適切な腫瘍評価が 1 つ以上あるすべての被験者
PCYC-1102-CA	全投与集団	イブルチニブを 1 回以上投与されたすべての被験者
PCYC-04753[2)]	全投与集団	イブルチニブを 1 回以上投与されたすべての被験者

1) JPN-101 試験の抗腫瘍効果の評価可能な解析対象集団は，全投与集団と同一であった。
2) 治験総括報告書での有効性解析対象集団は，治験実施計画書に適合した解析対象集団（イブルチニブを 1 回以上投与し 1 回以上抗腫瘍効果の判定を行った被験者）であった。

2.7.3.3.1.2 本申請で提示した有効性の評価項目と統計解析の概略

各試験の有効性評価項目を表 2.7.3.3-2 に示す。

2.7.3.3 項では主に表 2.7.3.3-2 の「本項で提示した有効性評価項目」に着目し，各試験の結果を提示した。

表 2.7.3.3-2 各試験の有効性評価項目

開発の相	試験番号	治験総括報告書で規定した 有効性評価項目	本項で提示した 有効性評価項目 3)
第 III 相	PCYC-1112-CA	主要評価項目：PFS1) 副次評価項目：OS，ORR，FACIT-Fatigue scale により評価された疲労，血液学的改善	・ PFS ・ ORR ・ 奏効到達時間 - 初回奏効到達期間 - 最良効果到達期間 - CR 到達期間 ・ 奏効持続期間 ・ OS
第 I 相	PCI-32765-JPN-101	主要評価項目：—2) 副次評価項目：抗腫瘍効果の評価	
第 Ib/II 相	PCYC-1102-CA	主要評価項目：—2) 副次評価項目：ORR，PFS 探索的評価項目：OS	
第 I 相	PCYC-04753	主要評価項目：—2) 副次評価項目：抗腫瘍効果の評価	

ORR: 全奏効率，PFS: 無増悪生存期間，OS:全生存期間
1) 治療に関連したリンパ球増加症に対して明確化された 2008 年の IWCLL ガイドライン 3) に基づき Independent Review Committee (IRC)によって確定された PFS
2) 有効性評価では該当なし
3) 1112 及び 1102 試験では探索的な有効性評価項目として，累積最良効果（その評価時点かその前までに，CR 又は PR となった被験者）及び PRL を示した被験者の経時的推移も評価した

(1) 海外第 III 相試験（1112 試験）

1112 試験では，治験総括報告書で解析しなかった有効性評価項目である奏効到達期間及び奏効持続期間について，解析を実施し 2.7.3.3 項に記載した。これらの有効性評価項目に対する解析方法は，FDA 及び EMA における承認申請時に実施した 1102 及び 04753 試験に対する解析方法に準じた（2.7.3.3.1.2(3)項参照）。

1112 試験では探索的な有効性評価項目として，累積最良効果及び PRL を示した被験者の割合の経時的推移を評価した。累積最良効果は，その評価時点かその前までに，CR 又は PR となった被験者の割合と定義した。

(2) 国内第 I 相試験（JPN-101 試験）

JPN-101 試験では治験総括報告書で実施した解析結果を 2.7.3.3 項で提示した。

集計は，3 集団に分けて提示した。3 集団の内訳は，再発又は難治性 CLL/SLL 患者 11 例，再発又は難治性 CLL/SLL 患者以外の疾患（Other）4 例，及び全被験者である。再発又は難治性 CLL/SLL 患者 11 例は，420 mg/日（コホート 1 及び CLL/SLL コホート）及び 560 mg/日（コホート 2）の用量ごとに分けて提示した。2.7.3.3 項では主に 420 mg/日を投与した再発又は難治性 CLL/SLL 患者に着目した。

(3) 海外第 Ib/II 相試験（1102 試験）及び海外第 I 相試験（04753 試験）

1102 及び 04753 試験は， FDA 及び EMA における承認申請時に，治験総括報告書とは別の解析を行い，その解析結果を 2.7.3.3 項で提示した。以下にその概略を示す。

1102 試験の食事の影響（コホート 6）に関する有効性データは，試験目的が異なること，計画された投与期間が短かったこと，及び試験観察項目が異なることから，2.7.3.3 項で提示した有効性解析に含めなかった（表 2.7.3.1-3 参照）。

04753 試験の治験総括報告書では，イブルチニブを 1 回以上投与し 1 回以上抗腫瘍効果の判定を行った被験者である，治験実施計画書に適合した解析対象集団（再発又は難治性 CLL/SLL：14 例）を有効性解析に用いた。本申請で用いた有効性解析では全投与集団（再発又は難治性 CLL/SLL：16 例）を用いた。

1102 及び 04753 試験の有効性解析は，1102 試験の未治療 CLL/SLL，再発又は難治性 CLL/SLL，及び 04753 試験の再発又は難治性 CLL/SLL の 3 集団に分けて実施した。本項では 1102 試験及び 04753 試験の再発又は難治性 CLL/SLL の 2 集団について主に結果を提示した。1102 試験の再発又は難治性 CLL/SLL 患者は，420 mg/日の 51 例（コホート 1 及び 4 の合計），840 mg/日の 34 例（コホート 3）及びその合計の 85 例であり，04753 試験の再発又は難治性 CLL/SLL 患者 16 例は様々な用量レベルを 1 つの集団として合計した。04753 試験の 16 例のうち，連日投与コホートは 8.3 mg/kg/日が 6 例，560 mg/日が 1 例でイブルチニブを連日投与した。残り 9 例は用量漸増コホートの 2.5 mg/kg（3 例），5.0 mg/kg（3 例），8.3 mg/kg（1 例），12.5 mg/kg（2 例）の用量でイブルチニブを 1 日 1 回 28 日間投与し，その後 7 日間休薬した。

有効性評価項目に対する定義は，1102 試験の治験総括報告書の最終解析の定義を採用した。04753 試験の治験総括報告書の最終解析では，ORR 及び PFS の定義は 1102 試験の定義と同様であった。04753 試験における ORR 及び PFS 以外の有効性評価項目は，治験総括報告書では解析しておらず 1102 試験の定義に従った。

抗腫瘍効果は治験担当医師による評価としたが，1102 試験の ORR については，FDA の要求に基づき，IRC 判定に基づく ORR も評価した。IRC 判定に基づく ORR は，1102 試験の IRC Charter に記載されたガイドライン並びに治験実施計画書に従い，IRC が独立して評価した。

1102 試験では探索的な有効性評価項目として，サイクル 24 までの累積最良効果及び PRL を示した被験者の割合の経時的推移を評価した。累積最良効果は，その評価時点かその前までに，CR 又は PR となった被験者の割合と定義した。サイクル 24 以前に試験を中止した場合は，利用可能な最終評価時点までの最良効果をそれ以降のすべての時点に反映した。

ORR とその両側 95% CI は，正確二項分布を用いて算出した。ORR とその正確二項分布を用いた 95%CI は，ベースラインの疾患特性や年齢，性別，人種，ECOG PS，Rai 分類，bulky disease の有無，ベースラインの血球減少，前治療数，免疫グロブリン可変領域（IgVH）の突然変異状態，del 17p 及び del 11q のような細胞遺伝学的異常といった潜在的リスク因子ごとに評価した。

奏効持続期間，PFS 及び OS の分布は Kaplan-Meier 法を用いて推定した。初回奏効到達期間，最良効果到達期間及び CR 到達期間を記述的にまとめた。奏効持続期間及び奏効到達期間は奏効例のみを解析対象とした。

2.7.3.3.2 試験対象集団

2.7.3.3.2.1 被験者及び登録情報

(1) 海外第 III 相試験（1112 試験）

1112 試験では，イブルチニブ群 195 例，オファツムマブ群 196 例にランダムに割り付けた。

イブルチニブ群に割り付けられた 195 例のすべての被験者にイブルチニブを 1 回以上投与し，27 例（13.8%）が投与を中止した。主な中止理由は，疾患進行（4.6%），死亡及び有害事象（各

4.1%）であった（表 2.7.3.3-3）。

オファツムマブ群に割り付けた 196 例のうち，5 例（2.6%）はオファツムマブを投与されず，190 例（96.9%）は投与を完了又は中止し，1 例は中間解析のカットオフ時点で投与を継続していた。多くの被験者（60.7%）が予定されていたオファツムマブの投与を完了した。主な中止理由は，疾患進行（19.4%），死亡（4.6%），有害事象（3.6%）であった（表 2.7.3.3-3）。

イブルチニブ群及びオファツムマブ群の試験期間の中央値はそれぞれ 9.6 カ月及び 9.2 カ月で，投与期間の中央値はそれぞれ 8.6 カ月及び 5.3 カ月であった（表 2.7.3.3-3）。

表 2.7.3.3-3 被験者内訳及び投与期間［1112 試験：ITT Population］

	Study 1112	
	Ibrutinib	Ofatumumab
Analysis set: ITT population	195	196
Subjects continues treatment[1)]	168 (86.2%)	1 (0.5%)
Subjects discontinued treatment	27 (13.8%)	190 (96.9%)
Primary reason for treatment discontinuation		
Disease progression	9 (4.6%)	38 (19.4%)
Death	8 (4.1%)	9 (4.6%)
Adverse event	8 (4.1%)	7 (3.6%)
Consent withdrawal	1 (0.5%)	6 (3.1%)
Investigator's decision	1 (0.5%)	11 (5.6%)
Lost to follow-up	0	0
Completion of maximal planned doses for ofatumumab	0	119 (60.7%)
Other	0	0
Time on study (months)[2)]		
n	195	196
Median (95% CI)	9.59 (9.13, 9.86)	9.23 (8.84, 9.53)
Range	(0.3+; 16.6)	(0.1; 16.5)
Primary reason for study withdrawal		
Death	16 (8.2%)	38 (19.4%)
Consent withdrawal	2 (1.0%)	8 (4.1%)
Lost to follow-up	0	0
Other	0	0
Total treatment duration (months)		
n	195	190
Mean (SD)	8.61 (2.818)	4.32 (1.720)
Median	8.57	5.32
Range	(0.2; 16.1)	(>0.0; 7.4)
<=6 months	23 (11.8%)	182 (92.9%)
>6-12 months	151 (77.4%)	8 (4.1%)
>12 months	21 (10.8%)	0

1) Subjects remaining on treatment as of data cutoff date for pre-specified interim analysis.
2) The Kaplan-Meier method was used to estimate the median time on study with subjects who died being censored at death date.
Note: '+' on Min or Max means censored observation. Key: SD=standard deviation
Percentages are calculated with the number of subjects in ITT population as denominators.
[TEF03.rtf] [JNJ-54179060\Z_SCS\DBR_ISS_2014\RE_ISS_JAPAN\tef03.sas] 30MAY2014, 13:02
参照元：5.3.5.3.4 ISS TEF03

(2) 国内第 I 相試験（JPN-101 試験）

イブルチニブ 420 mg/日を投与した再発又は難治性 CLL/SLL 患者 8 例のうち，1 例（12.5%）はカットオフ時点で耐容不能な毒性により投与を中止しており，7 例（87.5%）は投与を継続していた（表 2.7.3.3-4）。420 mg/日を投与した 8 例における反復投与期での投与期間の中央値は，

10.4 カ月（範囲：4.8～19.7 カ月）であった（表 2.7.3.3-5）。なお，この 8 例の単回投与期を含む投与期間の中央値は，10.4 カ月（範囲：4.8～20.2 カ月）であった（5.3.3.2.1-1 CSR TSIEXP02B）。

表 2.7.3.3-4 被験者内訳［JPN-101 試験：All Subjects］

	CLL/SLL				
	420 mg/day	560 mg/day	All doses	Other	All Tumors
All Subjects Obtained Informed Consent					18
Screen Failure					3
All-Treated Analysis Population	8	3	11	4	15
Response Evaluable Analysis Population	8 (100.0%)	3 (100.0%)	11 (100.0%)	4 (100.0%)	15 (100.0%)
PK Analysis Population	8 (100.0%)	3 (100.0%)	11 (100.0%)	4 (100.0%)	15 (100.0%)
Pharmacodynamic Analysis Population	8 (100.0%)	3 (100.0%)	11 (100.0%)	4 (100.0%)	15 (100.0%)
Ongoing at date of cut-off	7 (87.5%)	3 (100.0%)	10 (90.9%)	3 (75.0%)	13 (86.7%)
Treatment Discontinuation	1 (12.5%)	0	1 (9.1%)	1 (25.0%)	2 (13.3%)
PROGRESSIVE DISEASE	0	0	0	1 (25.0%)	1 (6.7%)
UNACCEPTABLE TOXICITY	1 (12.5%)	0	1 (9.1%)	0	1 (6.7%)

[TSIDS01B.rtf] [JNJ-54179060\PCI32765JPN101\DBR_CSR\RE_CSR\Program tsids01b.sas] 19AUG2014, 12:48
参照元： JPN-101 CSR TSIDS01B

表 2.7.3.3-5 反復投与期での投与期間
［JPN-101 試験：All-Treated Analysis Population］

	CLL/SLL				
	420 mg/day	560 mg/day	All doses	Other	All Tumors
Analysis Set: All-Treated Analysis Population	8	3	11	4	15
Duration of exposure (months)					
N	8	3	11	4	15
Mean (SD)	11.50 (5.765)	15.10 (2.256)	12.48 (5.207)	13.80 (5.315)	12.83 (5.078)
Median	10.43	16.00	12.53	16.21	13.45
Range	(4.8; 19.7)	(12.5; 16.8)	(4.8; 19.7)	(5.9; 16.9)	(4.8; 19.7)
Category					
Day 1 - 90	0	0	0	0	0
Day 91 - 180	2 (25.0%)	0	2 (18.2%)	1 (25.0%)	3 (20.0%)
Day 181 - 270	1 (12.5%)	0	1 (9.1%)	0	1 (6.7%)
Day 271 - 365	2 (25.0%)	0	2 (18.2%)	0	2 (13.3%)
>= Day 366	3 (37.5%)	3 (100.0%)	6 (54.5%)	3 (75.0%)	9 (60.0%)

Note: Duration of study drug treatment (in months, 30.25 days) is derived based on the date of the last study drug administration minus the date of the first study drug administration in MD phase plus 1.
Key: SD=standard deviation

[TSIEXP01B.rtf] [JNJ-54179060\PCI32765JPN101\DBR_CSR\RE_CSR\Program tsiexp01b.sas] 11JUL2014, 11:56
参照元： JPN-101 CSR TSIEXP01B

(3) 海外第 Ib/II 相試験（1102 試験）及び海外第 I 相試験（04753 試験）

1102 試験では，再発又は難治性 CLL/SLL を含むコホート 1，3 及び 4 の 85 例（イブルチニブ 420 mg/日：51 例，840 mg/日：34 例）に対し，イブルチニブを投与した（表 2.7.3.1-3）。420 mg/日を投与した集団のうち 16 例（31.4%）がイブルチニブの投与を中止し，残りの 35 例（68.6%）が長期継続試験である 1103 試験でイブルチニブの投与を継続していた。420 mg/日を投与した集団での投与中止の主な理由は，有害事象（9.8%），疾患進行（7.8%），治験担当医師の判断及び同意撤回（各 5.9%）であった。420 mg/日を投与した集団での投与期間の中央値は 15.6 カ月（範

囲：0.3～28.7 カ月）で，試験期間の中央値は 16.4 カ月（範囲：0.85～29.01 カ月）であった（表 2.7.3.3-6）。

04753 試験では，再発又は難治性 CLL/SLL 患者 16 例にイブルチニブを投与した。この 16 例のうち 7 例（43.8%）の被験者がイブルチニブの投与を中止し，残り 9 例（56.3%）が長期継続試験の 1103 試験でイブルチニブの投与を継続していた。投与中止の理由は，疾患進行，治験担当医師の判断及び同意撤回（各 12.5%），有害事象（6.3%）であった。投与期間の中央値は 9.9 カ月（範囲：0.5～18.4 カ月）で，試験期間の中央値は 11.5 カ月（範囲：0.82～19.88 カ月）であった（表 2.7.3.3-6）。

表 2.7.3.3-6 被験者内訳及び投与期間［1102 及び 04753 試験：All-Treated Population］

	PCYC-1102 Relapsed/Refractory			PCYC-04753 CLL/SLL
	420 mg (N=51)	840 mg (N=34)	Total (N=85)	Total (N=16)
Subjects Continued Treatment in Extension Study	35 (68.6%)	18 (52.9%)	53 (62.4%)	9 (56.3%)
Subjects Discontinued Study Treatment and Study	16 (31.4%)	16 (47.1%)	32 (37.6%)	7 (43.8%)
Primary Reason for Study Treatment Discontinuation				
Disease Progression	4 (7.8%)	6 (17.6%)	10 (11.8%)	2 (12.5%)
Adverse Event	5 (9.8%)	5 (14.7%)	10 (11.8%)	1 (6.3%)
Investigator's Decision	3 (5.9%)	5 (14.7%)	8 (9.4%)	2 (12.5%)
Consent Withdrawal	3 (5.9%)	0	3 (3.5%)	2 (12.5%)
Lost to follow-up	1 (2.0%)	0	1 (1.2%)	0
Time on Study (Months)[1)]				
Median	16.4	22.1	22.1	11.5
Min, Max	0.85, 29.01	0.72+, 24.21	0.72+, 29.01	0.82, 19.88
Primary Reason for Study Termination				
Death	3 (5.9%)	9 (26.5%)	12 (14.1%)	2 (12.5%)
Consent Withdrawal	4 (7.8%)	0	4 (4.7%)	1 (6.3%)
Lost to follow-up	1 (2.0%)	0	1 (1.2%)	0
Other	8 (15.7%)	7 (20.6%)	15 (17.6%)[2)]	4 (25.0%)[3)]
Treatment Duration (Months)				
n	51	34	85	16
Mean (SD)	16.3 (8.37)	15.9 (8.16)	16.1 (8.24)	9.0 (5.30)
Median	15.6	20.7	16.3	9.9
Min, Max	0.3, 28.7	0.3, 24.0	0.3, 28.7	0.5, 18.4
≤6 Months	9 (17.6%)	7 (20.6%)	16 (18.8%)	5 (31.3%)
>6 -≤12 Months	3 (5.9%)	4 (11.8%)	7 (8.2%)	6 (37.5%)
>12 Months	39 (76.5%)	23 (67.6%)	62 (72.9%)	5 (31.3%)

Note: + indicates censored observation. Key: SD=standard deviation
1) Time on study is defined as the interval between the date of first dose of study drug and the date last known alive (the same way as overall survival with reversed censoring). The Kaplan-Meier method was used to estimate the median time on study with subjects who died being censored at death date.
2) Started other therapy/received stem cell transplant (5 subjects); study closure (3 subjects); lost to follow-up (2 subjects); relapse during treatment, death after disease progression, investigator decision, development of squamous cell carcinoma, and serious adverse event (1 subject each).
3) Completed all protocol-specified follow-up until adverse event, dose-limiting toxicity, or disease progression.
参照元：5.3.5.3.1 ISE Table C.1

2.7.3.3.2.2 人口統計学的特性及びベースラインの疾患特性等

(1) 人口統計学的特性

1) 海外第 III 相試験（1112 試験）

1112 試験のベースラインにおける人口統計学的特性は，本試験の対象とする被験者集団を反映しており，投与群間で大きな偏りはみられなかった。イブルチニブ群において，年齢の中央値は

67.0 歳（範囲：30.0～86.0 歳）で，被験者の 60.5%が 65 歳以上であった。イブルチニブ群の被験者の多くは，性別では男性（66.2%），人種では白人（89.2%）であった（表 2.7.3.3-7）。

表 2.7.3.3-7 人口統計学的特性［1112 試験：ITT Population］

	Study 1112	
	Ibrutinib	Ofatumumab
Analysis set: ITT population	195	196
Age (years)		
n	195	196
Mean (SD)	66.11 (10.151)	66.84 (8.883)
Median	67.00	67.00
Range	(30.0; 86.0)	(37.0; 88.0)
< 65 years	77 (39.5%)	75 (38.3%)
≥ 65 years	118 (60.5%)	121 (61.7%)
>= 70 years	78 (40.0%)	80 (40.8%)
>= 75 years	43 (22.1%)	37 (18.9%)
Sex		
Male	129 (66.2%)	137 (69.9%)
Female	66 (33.8%)	59 (30.1%)
Weight at baseline		
n	194	194
Mean (SD)	77.20 (16.713)	77.33 (16.605)
Median	74.85	77.05
Range	(38.5; 131.5)	(40.4; 128.2)
<= Q1	49 (25.1%)	49 (25.0%)
> Q1 - <= Q2	48 (24.6%)	48 (24.5%)
> Q2 - <= Q3	50 (25.6%)	50 (25.5%)
> Q3 - <= Q4	47 (24.1%)	47 (24.0%)
Missing	1 (0.5%)	2 (1.0%)
Ethnicity		
Hispanic or Latino	2 (1.0%)	3 (1.5%)
Not Hispanic or Latino	182 (93.3%)	186 (94.9%)
Patient declined to answer	11 (5.6%)	7 (3.6%)
Race		
Black or African American	8 (4.1%)	9 (4.6%)
White	174 (89.2%)	177 (90.3%)
Asian	3 (1.5%)	2 (1.0%)
Multiple	1 (0.5%)	0
Patient declined to answer	9 (4.6%)	8 (4.1%)

Note: Percentages are calculated with the number of subjects in ITT population as denominators.
Key: SD=standard deviation
[TEF10.rtf] [JNJ-54179060\Z_SCS\DBR_ISS_2014\RE_ISS_JAPAN\tef10.sas] 30MAY2014, 13:03
参照元：5.3.5.3.4 ISS TEF10

2) 国内第 I 相試験（JPN-101 試験）

420 mg/日を投与した再発又は難治性 CLL/SLL 患者 8 例の，年齢の中央値は 67.0 歳（範囲：45～78 歳）であり，被験者の 62.5%が 65 歳以上であった。性別は，男女ともに 50.0%であった（表 2.7.3.3-8）。

表 2.7.3.3-8 人口統計学的特性［JPN-101 試験：All-Treated Analysis Population］

	CLL/SLL				
	420 mg/day	560 mg/day	All doses	Other	All Tumors
Analysis Set: All-Treated Analysis Population	8	3	11	4	15
Age (years)					
N	8	3	11	4	15
Mean (SD)	64.4 (10.28)	65.0 (12.29)	64.5 (10.21)	57.5 (14.53)	62.7 (11.41)
Median	67.0	70.0	69.0	56.5	65.0
Range	(45; 78)	(51; 74)	(45; 78)	(42; 75)	(42; 78)
Category					
< 65	3 (37.5%)	1 (33.3%)	4 (36.4%)	3 (75.0%)	7 (46.7%)
>= 65	5 (62.5%)	2 (66.7%)	7 (63.6%)	1 (25.0%)	8 (53.3%)
Sex					
N	8	3	11	4	15
Male	4 (50.0%)	2 (66.7%)	6 (54.5%)	4 (100.0%)	10 (66.7%)
Female	4 (50.0%)	1 (33.3%)	5 (45.5%)	0	5 (33.3%)
Race					
N	8	3	11	4	15
Asian	8 (100.0%)	3 (100.0%)	11 (100.0%)	4 (100.0%)	15 (100.0%)
Weight (kg)					
N	8	3	11	4	15
Mean (SD)	53.68 (10.117)	61.97 (16.599)	55.94 (11.906)	58.78 (12.957)	56.69 (11.786)
Median	53.00	69.80	57.40	59.25	57.40
Range	(40.4; 65.5)	(42.9; 73.2)	(40.4; 73.2)	(44.2; 72.4)	(40.4; 73.2)
BSA (m^2)					
N	8	3	11	4	15
Mean (SD)	1.54 (0.181)	1.67 (0.267)	1.57 (0.202)	1.65 (0.176)	1.59 (0.193)
Median	1.52	1.80	1.63	1.66	1.63
Range	(1.3; 1.7)	(1.4; 1.8)	(1.3; 1.8)	(1.5; 1.8)	(1.3; 1.8)
Baseline Creatinine Clearance (mL/min)					
N	8	3	11	4	15
< 60	3 (37.5%)	2 (66.7%)	5 (45.5%)	0	5 (33.3%)
>= 60	5 (62.5%)	1 (33.3%)	6 (54.5%)	4 (100.0%)	10 (66.7%)

Key: SD=standard deviation

[TSIDEM01B.rtf] [JNJ-54179060\PCI32765JPN101\DBR_CSR\RE_CSR\tsidem01b.sas] 22JUL2014, 09:52
参照元： JPN-101 CSR TSIDEM01B

3) 海外第 Ib/II 相試験（1102 試験）及び海外第 I 相試験（04753 試験）

1102 試験で 420 mg/日を投与した集団における，年齢の中央値は 68.0 歳（範囲：37.0 ～82.0 歳）で，被験者の 52.9%が 65 歳以上であった。被験者の多くは，性別では男性（72.5%），人種では白人（94.1%）であった（表 2.7.3.3-9）。

04753 試験の年齢の中央値は 65.5 歳（範囲：57.0～82.0 歳）で，被験者の 62.5%が 65 歳以上であった。性別では男性（75.0%），人種では白人（93.8%）が多かった（表 2.7.3.3-9）。

表 2.7.3.3-9 人口統計学的特性［1102 及び 04753 試験：All-Treated Population］

	PCYC-1102 Relapsed/Refractory			PCYC-04753 CLL/SLL
	420 mg (N=51)	840 mg (N=34)	Total (N=85)	Total (N=16)
Age (years)				
n	51	34	85	16
Mean (SD)	63.7 (11.31)	63.6 (9.28)	63.7 (10.49)	68.3 (8.35)
Median	68.0	63.5	66.0	65.5
Min, Max	37.0, 82.0	44.0, 80.0	37.0, 82.0	57.0, 82.0
Age Group				
<65 years	24 (47.1%)	18 (52.9%)	42 (49.4%)	6 (37.5%)
≥65 years	27 (52.9%)	16 (47.1%)	43 (50.6%)	10 (62.5%)
≥70 years	20 (39.2%)	10 (29.4%)	30 (35.3%)	5 (31.3%)
≥75 years	9 (17.6%)	5 (14.7%)	14 (16.5%)	5 (31.3%)
Sex				
Male	37 (72.5%)	28 (82.4%)	65 (76.5%)	12 (75.0%)
Female	14 (27.5%)	6 (17.6%)	20 (23.5%)	4 (25.0%)
Ethnicity				
Hispanic or Latino	3 (5.9%)	0	3 (3.5%)	0
Not Hispanic or Latino	48 (94.1%)	34 (100%)	82 (96.5%)	16 (100%)
Race				
Asian	0	0	0	0
Black or African-American	3 (5.9%)	1 (2.9%)	4 (4.7%)	0
White	48 (94.1%)	33 (97.1%)	81 (95.3%)	15 (93.8%)
Other	0	0	0	1 (6.3%)

CLL=chronic lymphocytic leukemia; SLL=small lymphocytic lymphoma; SD=standard deviation
参照元：5.3.5.3.1 ISE Table C.2

(2) ベースラインの疾患特性

1) 海外第 III 相試験（1112 試験）

1112 試験のベースラインの疾患特性は，本試験の対象とする被験者集団を反映しており，投与群間で大きな偏りはみられなかった。イブルチニブ群の被験者の多くが CLL（94.9%）であり，ベースライン時に進行性であった（Rai 分類 III 期：11.8%，IV 期：44.1%，5 cm 以上の bulky disease を有する被験者：63.6%）。イブルチニブ群のベースラインの ECOG PS が 0 であった被験者の割合は 40.5%，1 であった被験者の割合は 59.5%であった（表 2.7.3.3-10）。

表 2.7.3.3-10 ベースラインの疾患特性［1112 試験：ITT Population］

	Study 1112	
	Ibrutinib	Ofatumumab
Analysis set: ITT population	195	196
Time since initial diagnosis (months)		
n	195	196
Mean (SD)	105.01 (64.439)	104.61 (62.810)
Median	92.25	90.74
Range	(4.9; 329.4)	(6.4; 345.8)
Rai stage at baseline		
Stage 0	5 (2.6%)	2 (1.0%)
Stage I	51 (26.2%)	42 (21.4%)
Stage II	30 (15.4%)	39 (19.9%)
Stage III	23 (11.8%)	35 (17.9%)
Stage IV	86 (44.1%)	78 (39.8%)
Not done/unknown	0	0
Missing	0	0
ECOG at baseline		
0	79 (40.5%)	80 (40.8%)
1	116 (59.5%)	116 (59.2%)

表 2.7.3.3-10 ベースラインの疾患特性［1112 試験：ITT Population］（続き）

	Study 1112	
	Ibrutinib	Ofatumumab
Diagnosis		
CLL	185 (94.9%)	188 (95.9%)
SLL	10 (5.1%)	8 (4.1%)
Chromosome abnormalities		
17p del positive	63 (32.3%)	64 (32.7%)
11q del positive	63 (32.3%)	59 (30.1%)
IgHV mutated	35 (17.9%)	48 (24.5%)
Bulky disease based on largest lymph node		
LDi ≥ 5 cm	124 (63.6%)	101 (51.5%)
LDi ≥ 10 cm	10 (5.1%)	9 (4.6%)
Absolute lymphocyte count (10^9/L)		
n	193	195
Mean (SD)	58.21 (77.014)	60.41 (81.887)
Median	29.47	29.93
Range	(0.1; 467.7)	(0.3; 551.0)
Absolute neutrophils counts (10^9/L)		
n	193	195
Mean (SD)	3.59 (2.932)	3.83 (2.730)
Median	2.68	3.08
Range	(0.4; 22.0)	(0.3; 13.5)
Platelets (10^9/L)		
n	192	193
Mean (SD)	126.19 (69.733)	136.63 (68.782)
Median	116.50	122.00
Range	(20.0; 441.0)	(23.0; 345.0)
Hemoglobin (g/L)		
n	193	195
Mean (SD)	112.60 (18.375)	113.59 (20.478)
Median	114.00	113.00
Range	(65.0; 155.0)	(62.0; 162.0)
White blood cell (10^9/L)		
n	193	190
Mean (SD)	63.14 (78.763)	65.54 (84.484)
Median	34.24	34.15
Range	(1.9; 477.2)	(1.3; 562.3)
Cytopenia		
ANC ≤ 1.5 x 10^9/L	41 (21.0%)	38 (19.4%)
HGB ≤ 110g/L	89 (45.6%)	86 (43.9%)
PLT ≤ 100 x 10^9/L	74 (37.9%)	64 (32.7%)
HGB ≤ 110g/L or PLT ≤ 100 x 10^9/L	115 (59.0%)	117 (59.7%)
Any of the above	124 (63.6%)	123 (62.8%)
LDH		
<350 unit/L	160 (82.1%)	154 (78.6%)
≥350 unit/L	33 (16.9%)	39 (19.9%)
Missing	2 (1.0%)	3 (1.5%)
Beta microglobulin (mg/L)		
≤3 mg/L	17 (8.7%)	15 (7.7%)
> 3 mg/L	166 (85.1%)	158 (80.6%)
Missing	12 (6.2%)	23 (11.7%)

Key: CLL = Chronic Lymphocytic Leukemia, SLL = Small Lymphocytic Lymphoma, ANC = Absolute Neutrophil Count, PLT = Platelet Count, LDH = Lactate Dehydrogenase, LDi = Longest Diameter, ECOG=Eastern Cooperative Oncology Group, SD=standard deviation
Note: Baseline is defined as the last value collected on or prior to first dose date of study drug.
NA means not applicable or data were not collected. Only subjects with data available is included in the analysis .
Percentages are calculated with the number of subjects in ITT population as denominators.
参照元：5.3.5.3.4 ISS TEF11

2) 国内第 I 相試験（JPN-101 試験）

420 mg/日を投与した再発又は難治性 CLL/SLL 患者 8 例のうち 6 例が CLL，2 例が SLL であった。CLL 患者 6 例におけるベースラインの Rai 分類は，III 期が 1 例，IV 期が 2 例，High risk が 1 例であった（5.3.3.2.1-1 CSR LSIRAI01）。SLL 患者 2 例のベースラインの Ann Arbor ステージは

いずれも IV 期であった（5.3.3.2.1-1 CSR LSIANN01）。ベースラインの ECOG PS は，0 が 5 例（62.5%），1 が 3 例（37.5%）であった（表 2.7.3.3-11）。

表 2.7.3.3-11 ベースラインの疾患特性［JPN-101 試験：All-Treated Analysis Population］

	CLL/SLL				
	420 mg/day	560 mg/day	All doses	Other	All Tumors
Analysis Set: All-Treated Analysis Population	8	3	11	4	15
ECOG performance status					
N	8	3	11	4	15
0	5 (62.5%)	3 (100.0%)	8 (72.7%)	3 (75.0%)	11 (73.3%)
1	3 (37.5%)	0	3 (27.3%)	1 (25.0%)	4 (26.7%)

参照元： JPN-101 CSR TSIDEM02B

3) 海外第 Ib/II 相試験（1102 試験）及び海外第 I 相試験（04753 試験）

1102 試験で 420 mg/日を投与した集団の多くが CLL（94.1%）であった。被験者の 54.9%が進行期の疾病を有しており，ベースラインの Rai 分類では被験者の 39.2%が IV 期，15.7%が III 期であった。ベースラインの ECOG PS は，すべての被験者で 0 又は 1 であった。染色体異常については，420 mg/日を投与した集団のうち，del 17p を 35.3%が，del 11q を 31.4%が有していた。5 cm 以上の bulky disease を有する被験者の割合は 45.1%であった（表 2.7.3.3-12）。

04753 試験の再発又は難治性 CLL/SLL 患者 16 例のうち，11 例（68.8%）が CLL で，5 例（31.3%）が SLL であった。ベースラインの Rai 分類では被験者の 25.0%が IV 期で，III 期の被験者は認められなかった（表 2.7.3.3-12）。

表 2.7.3.3-12 ベースラインの疾患特性［1102 及び 04753 試験：All-Treated Population］

	PCYC-1102 Relapsed/Refractory			PCYC-04753 CLL/SLL
	420 mg (N=51)	840 mg (N=34)	Total (N=85)	Total (N=16)
Time since initial diagnosis (months)				
Mean (SD)	94.7 (62.13)	99.2 (49.09)	96.5 (57.01)	106 (78.24)
Median	80.0	98.6	88.8	93.8
Min, Max	14.2, 283.0	27.2, 232.0	14.2, 283.0	15.6, 293.6
Rai staging at baseline				
Stage 0	1 (2.0%)	1 (2.9%)	2 (2.4%)	1 (6.3%)
Stage I	15 (29.4%)	7 (20.6%)	22 (25.9%)	2 (12.5%)
Stage II	4 (7.8%)	0	4 (4.7%)	3 (18.8%)
Stage III	8 (15.7%)	2 (5.9%)	10 (11.8%)	0
Stage IV	20 (39.2%)	22 (64.7%)	42 (49.4%)	4 (25.0%)
Not done/unknown	2 (3.9%)	0	2 (2.4%)	6 (37.5%)
Missing	1 (2.0%)	2 (5.9%)	3 (3.5%)	0
ECOG				
0	19 (37.3%)	16 (47.1%)	35 (41.2%)	9 (56.3%)
1	32 (62.7%)	16 (47.1%)	48 (56.5%)	6 (37.5%)
2	0	2 (5.9%)	2 (2.4%)	0
Diagnosis				
CLL	48 (94.1%)	33 (97.1%)	81 (95.3%)	11 (68.8%)
SLL	3 (5.9%)	1 (2.9%)	4 (4.7%)	5 (31.3%)
Chromosome Abnormalities				
17p deletion Positive	18 (35.3%)	11 (32.4%)	29 (34.1%)	NA
13q deletion Positive	23 (45.1%)	16 (47.1%)	39 (45.9%)	NA
11q deletion Positive	16 (31.4%)	13 (38.2%)	29 (34.1%)	NA
Trisomy 12 Positive	5 (9.8%)	5 (14.7%)	10 (11.8%)	NA
IgVH Unmutated	38 (74.5%)	27 (79.4%)	65 (76.5%)	NA
ZAP-70 Methylated	18 (35.3%)	8 (23.5%)	26 (30.6%)	NA
Bulky Disease Based on Largest Lymph Node				
LDi ≥5 cm	23 (45.1%)	20 (58.8%)	43 (50.6%)	NA
LDi ≥10cm	3 (5.9%)	9 (26.5%)	12 (14.1%)	NA
Absolute Lymphocyte Count (10^9/L)				
Mean (SD)	33.2 (55.26)	38.9 (62.12)	35.5 (57.80)	53.8 (109.8)
Median	10.8	8.4	8.9	11.7
Min, Max	0.1, 298.9	0.8, 233.6	0.1, 298.9	0.2, 439.3
Cytopenia				
ANC ≤1.5x10^9/L	14 (27.5%)	16 (47.1%)	30 (35.3%)	4 (25.0%)
HGB ≤11 g/dL	17 (33.3%)	20 (58.8%)	37 (43.5%)	4 (25.0%)
PLT ≤100x10^9/L	20 (39.2%)	23 (67.6%)	43 (50.6%)	3 (18.8%)
HGB ≤11 g/dL or PLT ≤100 x 10^9/L	26 (51.0%)	27 (79.4%)	53 (62.4%)	7 (43.8%)
Any of the above	28 (54.9%)	30 (88.2%)	58 (68.2%)	8 (50.0%)
LDH				
<350 unit/L	29 (56.9%)	16 (47.1%)	45 (52.9%)	8 (50.0%)
≥350 unit/L	22 (43.1%)	18 (52.9%)	40 (47.1%)	8 (50.0%)
Beta-2 Microglobulin (mg/L)				
≤3.0 mg/L	30 (58.8%)	11 (32.4%)	41 (48.2%)	NA
>3.0 mg/L	18 (35.3%)	21 (61.8%)	39 (45.9%)	NA
Missing	3 (5.9%)	2 (5.9%)	5 (5.9%)	NA

ANC=absolute neutrophil count; CLL=chronic lymphocytic leukemia; HGB=hemoglobin; IgVH=immunoglobulin variable region; LDH=lactate dehydrogenase; LDi=longest diameter; NA=not applicable or data were not collected; PLT=platelets; SLL=small lymphocytic lymphoma; SD=standard deviation
Note: Baseline is defined as the last value collected on or prior to first dose date of study drug.
参照元：5.3.5.3.1 ISE Table C.3.1

(3) 前治療歴

1) 海外第 III 相試験（1112 試験）

1112 試験の両群のすべての被験者が，治験開始前に CLL/SLL に対する前治療歴を有していた。イブルチニブ群で 3 レジメン以上の前治療歴を有する被験者は 103 例（52.8%）であった。前治療のレジメン数の中央値は，イブルチニブ群 3 レジメン，オファツムマブ群 2 レジメンであった。

イブルチニブ群の多くの被験者で，細胞傷害性療法（97.4%），モノクローナル抗体を用いた免疫療法（96.4%）及び抗 CD20 モノクローナル抗体を用いた化学免疫療法（89.2%）を本試験参加前に受けていた。イブルチニブ群で同種造血幹細胞移植を施行された被験者は 3 例（1.5%）であった（表 2.7.3.3-13）。

表 2.7.3.3-13 前治療歴［1112 試験：ITT Population］

	Study 1112	
	Ibrutinib	Ofatumumab
Analysis set: ITT population	195	196
Prior surgery		
Yes	NA	NA
No	NA	NA
Prior radiotherapy		
Yes	4 (2.1%)	6 (3.1%)
No	191 (97.9%)	190 (96.9%)
Prior systemic therapy		
Yes	195 (100.0%)	196 (100.0%)
No	0	0
Number of prior CLL/SLL therapies		
n	195	196
Mean (SD)	3.26 (2.095)	2.92 (2.179)
Median	3.00	2.00
Range	(1.0; 12.0)	(1.0; 13.0)
1	35 (17.9%)	54 (27.6%)
2	57 (29.2%)	52 (26.5%)
>=3	103 (52.8%)	90 (45.9%)
Prior drug treatment		
Alkylating Agent	181 (92.8%)	173 (88.3%)
Bendamustine	84 (43.1%)	73 (37.2%)
Purine analog	166 (85.1%)	151 (77.0%)
Immunotherapy (with monoclonal antibody)	188 (96.4%)	183 (93.4%)
Alemtuzumab	40 (20.5%)	33 (16.8%)
Anti-CD20	183 (93.8%)	176 (89.8%)
Immunomodulatory therapy with lenalidomide or thalidomide	17 (8.7%)	14 (7.1%)
Chemoimmunotherapy (CIT) with any anti-CD20	174 (89.2%)	167 (85.2%)
Alkylating agent based	165 (84.6%)	150 (76.5%)
Purine analog based	139 (71.3%)	130 (66.3%)
Alkylating agent or purine analog based	174 (89.2%)	167 (85.2%)
Cytotoxic therapy	190 (97.4%)	189 (96.4%)
Received bone marrow or prior stem cell transplant		
Autologous	3 (1.5%)	2 (1.0%)
Allogeneic	3 (1.5%)	1 (0.5%)

Key: CLL = Chronic Lymphocytic Leukemia, SLL = Small Lymphocytic Lymphoma, SD=standard deviation
Note: Baseline is defined as the last value collected on or prior to first dose date of study drug.
NA means not applicable or data were not collected. Only subjects with data available is included in the analysis .
Percentages are calculated with the number of subjects in ITT population as denominators.
参照元：5.3.5.3.4 ISS TEF11

2) 国内第 I 相試験（JPN-101 試験）

420 mg/日を投与した再発又は難治性 CLL/SLL 患者 8 例すべてが前治療を受けており，そのうち 6 例（75.0%）が 3 レジメン以上の前治療歴を有していた（表 2.7.3.3-14）。

表 2.7.3.3-14 前治療歴［JPN-101 試験：All-Treated Analysis Population］

	CLL/SLL				
	420 mg/day	560 mg/day	All doses	Other	All Tumors
Analysis Set: All-Treated Analysis Population	8	3	11	4	15
Number of Prior Anticancer Treatment or Regimen					
N	8	3	11	4	15
1	2 (25.0%)	1 (33.3%)	3 (27.3%)	0	3 (20.0%)
2	0	0	0	2 (50.0%)	2 (13.3%)
>= 3	6 (75.0%)	2 (66.7%)	8 (72.7%)	2 (50.0%)	10 (66.7%)
Number of Prior Radiotherapy					
N	8	3	11	4	15
0	8 (100.0%)	3 (100.0%)	11 (100.0%)	4 (100.0%)	15 (100.0%)
1	0	0	0	0	0
>= 2	0	0	0	0	0
Number of subjects with prior anticancer regimens or treatment	8 (100.0%)	3 (100.0%)	11 (100.0%)	4 (100.0%)	15 (100.0%)

参照元： JPN-101 CSR TSIDEM02B, TSICM01B

3) 海外第 Ib/II 相試験（1102 試験）及び海外第 I 相試験（04753 試験）

1102 試験の再発又は難治性 CLL/SLL 患者全 85 例が全身性の前治療歴を有していた。420 mg/日を投与した集団の過半数（52.9%）は，4 つ以上の寛解導入/サルベージ療法を受けていた。高頻度に認められた前治療歴は，リツキシマブ（98.0%），ヌクレオシドアナログ製剤（92.2%）及びアルキル化剤（86.3%）であった。420 mg/日を投与した集団で同種造血幹細胞移植を施行された被験者は 1 例（2.0%）であった（表 2.7.3.3-15）。

04753 試験の再発又は難治性 CLL/SLL 患者全 16 例が全身性の前治療歴を有していた。高頻度に認められた前治療歴は，ヌクレオシドアナログ製剤（93.8%），リツキシマブ（93.8%），アルキル化剤（75.0%）であった（表 2.7.3.3-15）。

表 2.7.3.3-15 過去の癌関連治療歴［1102 及び 04753 試験：All-Treated Population］

	PCYC-1102 Relapsed/Refractory			PCYC-04753 CLL/SLL
	420 mg (N=51)	840 mg (N=34)	Total (N=85)	Total (N=16)
Prior Surgery	0	3 (8.8%)	3 (3.5%)	3 (18.8%)
Prior Radiotherapy	6 (11.8%)	4 (11.8%)	10 (11.8%)	0
Prior Systemic Therapy	51 (100%)	34 (100%)	85 (100%)	16 (100%)
Number of Prior Induction/Salvage Therapy				
1	3 (5.9%)	0	3 (3.5%)	3 (18.8%)
2	15 (29.4%)	6 (17.6%)	21 (24.7%)	4 (25.0%)
3	6 (11.8%)	5 (14.7%)	11 (12.9%)	6 (37.5%)
≥4	27 (52.9%)	23 (67.6%)	50 (58.8%)	3 (18.8%)
Type of Prior Selected Systemic Therapy				
Nucleoside Analog	47 (92.2%)	34 (100%)	81 (95.3%)	15 (93.8%)
Rituximab	50 (98.0%)	33 (97.1%)	83 (97.6%)	15 (93.8%)
Alkylator	44 (86.3%)	32 (94.1%)	76 (89.4%)	12 (75.0%)
Bendamustine	20 (39.2%)	13 (38.2%)	33 (38.8%)	1 (6.3%)
Alemtuzumab	11 (21.6%)	7 (20.6%)	18 (21.2%)	1 (6.3%)
Ofatumumab	10 (19.6%)	12 (35.3%)	22 (25.9%)	1 (6.3%)
CAL-101 (GS1101, Idelalisib)	3 (5.9%)	2 (5.9%)	5 (5.9%)	0
Prior Bone Marrow or Stem Cell Transplant				
Autologous	0	0	0	0
Allogeneic	1 (2.0%)	3 (8.8%)	4 (4.7%)	NA

CLL=chronic lymphocytic leukemia; SLL=small lymphocytic lymphoma
参照元：5.3.5.3.1 ISE Table C.3.2

2.7.3.3.3 治験薬の曝露

(1) 海外第 III 相試験（1112 試験）

1112 試験のイブルチニブ群における投与期間の中央値は 8.6 カ月（範囲：0.2～16.1 カ月）で，相対用量強度の中央値は 99.6%であった。イブルチニブ群で有害事象により減量を行った被験者は，1 段階で 7 例（3.6%），2 段階で 1 例（0.5%）おり，イブルチニブの投与を少なくとも 7 日間中断した被験者は 74 例（37.9%）であった（表 2.7.3.3-16，5.3.5.1.1-1 CSR Section 4.5）。

オファツムマブ群における投与期間の中央値は 5.32 カ月（範囲：0.0～7.4 カ月）で，相対用量強度の中央値は 100%であった（表 2.7.3.3-16）。オファツムマブの投与中断は，毒性を管理するため実施された。オファツムマブ群では，有害事象により 26 例（13.6%）が投与中断し，51 例（26.7%）が少なくとも 7 日間投与中断した（5.3.5.1.1-1 CSR Section 4.5）。

表 2.7.3.3-16 治験薬の曝露及び用量変更［1112 試験：Safety Population］

	Study 1112	
	Ibrutinib	Ofatumumab
Analysis set:Safety Population	195	191
Total treatment duration (months)		
n	195	190
Mean (SD)	8.61 (2.818)	4.32 (1.720)
Median	8.57	5.32
Range	(0.2; 16.1)	(0.0; 7.4)
Total Cumulative Dose Received (gram)		
n	195	190
Mean (SD)	105.06 (37.034)	19.00 (5.442)
Median	105.42	22.30
Range	(2.5; 205.8)	(0.1; 22.3)
Average Daily Dose (mg/day)		
n	195	NA
Mean (SD)	398.02 (41.478)	-
Median	418.47	-
Range	(150.6; 430.3)	-
Relative Dose Intensity % [1)]		
n	195	190
Mean (SD)	94.77 (9.876)	85.22 (24.404)
Median	99.64	100.00
Range	(35.9; 102.4)	(0.7; 100.1)
Number of Dose Reduction due to AE		
0	187 (95.9%)	NA
1	7 (3.6%)	NA
2	1 (0.5%)	NA

1) Relative dose intensity (%) is calculated as the percentage of total cumulative dose received divided by planned total cumulative dose during the treatment period.
Key: SD=standard deviation
Note: Percentages are calculated with the number of subjects in safety population as denominators.
Dose reduction are not applicable for ofatumumab
参照元：5.3.5.3.4 ISS TSF01

(2) 国内第 I 相試験（JPN-101 試験）

イブルチニブ 420 mg/日を投与した再発又は難治性 CLL/SLL 患者 8 例における反復投与期での投与期間の中央値は，10.4 カ月（範囲：4.8～19.7 カ月）（表 2.7.3.3-5），相対用量強度の中央値は 99.68%であった（表 2.7.3.3-17）。1 日平均投与量の中央値は，各投与量と大きく異ならず，420 mg/日を投与した被験者では 420.0 mg/日（範囲：282.7～420.0 mg/日），560 mg/日を投与した被験者では 560.0 mg/日（範囲：560.0～560.0 mg/日）であった（表 2.7.3.3-17）。420 mg/日を投与した被験者では 5 例（62.5%）が投与中断し，このうち 3 例（37.5%）は少なくとも 7 日間投与中断した（表 2.7.3.3-18）。

表 2.7.3.3-17 治験薬の曝露量［JPN-101 試験：All-Treated Analysis Population］

	CLL/SLL				
	420 mg/day	560 mg/day	All doses	Other	All Tumors
Analysis Set: All-Treated Analysis Population	8	3	11	4	15
Cumulative exposure ($x10^3$mg)[a]					
N	8	3	11	4	15
Mean (SD)	136.27 (72.966)	246.40 (31.225)	166.31 (81.043)	196.81 (100.223)	174.44 (83.897)
Median	117.95	257.60	132.30	212.87	155.26
Range	(57.5; 250.7)	(211.1; 270.5)	(57.5; 270.5)	(74.8; 286.7)	(57.5; 286.7)
Dose intensity (mg/day)[b]					
N	8	3	11	4	15
Mean (SD)	394.29 (56.799)	541.32 (28.799)	434.39 (84.504)	462.94 (120.469)	442.01 (91.549)
Median	418.67	557.04	420.00	490.00	420.00
Range	(255.6; 420.0)	(508.1; 558.8)	(255.6; 558.8)	(311.8; 560.0)	(255.6; 560.0)
Relative dose intensity (%)[c]					
N	8	3	11	4	15
Mean (SD)	93.88 (13.523)	96.67 (5.143)	94.64 (11.619)	88.92 (22.164)	93.11 (14.441)
Median	99.68	99.47	99.68	100.00	99.68
Range	(60.9; 100.0)	(90.7; 99.8)	(60.9; 100.0)	(55.7; 100.0)	(55.7; 100.0)
Category					
< 70	1 (12.5%)	0	1 (9.1%)	1 (25.0%)	2 (13.3%)
70 -< 90	0	0	0	0	0
>= 90	7 (87.5%)	3 (100.0%)	10 (90.9%)	3 (75.0%)	13 (86.7%)
Average dose intensity (mg/day)[d]					
N	8	3	11	4	15
Mean (SD)	402.08 (48.297)	560.00 (0.000)	445.15 (84.108)	469.56 (109.629)	451.66 (88.053)
Median	420.00	560.00	420.00	490.00	420.00
Range	(282.7; 420.0)	(560.0; 560.0)	(282.7; 560.0)	(338.3; 560.0)	(282.7; 560.0)

[a] Cumulative study drug exposure ($x10^3$mg) for a subject is the sum of all non-missing doses of study drug including the SD phase.
[b] Dose intensity equals the sum of doses (mg) received during the MD phase divided by the duration of exposure during the MD phase.
[c] Relative dose intensity (in %) is calculated as 100 x Dose intensity/420 for the 420 mg/day group and 100 x Dose intensity/560 for the 560 mg/day group.
[d] Average dose intensity equals the sum of doses (mg) received during the MD phase divided by the number of non-zero dosing days during the MD phase.

Key: SD=standard deviation

[TSIEXP03B.rtf] [JNJ-54179060\PCI32765JPN101\DBR_CSR\RE_CSR\Program tsiexp03b.sas] 11JUL2014, 11:57
参照元：JPN-101 CSR TSIEXP03B

表 2.7.3.3-18 治験薬用量変更［JPN-101 試験：All-Treated Analysis Population］

	CLL/SLL				
	420 mg/day	560 mg/day	All doses	Other	All Tumors
Analysis Set: All-Treated Analysis Population	8	3	11	4	15
Dose delay or reduction	5 (62.5%)	3 (100.0%)	8 (72.7%)	1 (25.0%)	9 (60.0%)
Dose delay[a]	5 (62.5%)	3 (100.0%)	8 (72.7%)	1 (25.0%)	9 (60.0%)
ADVERSE EVENT	3 (37.5%)	1 (33.3%)	4 (36.4%)	1 (25.0%)	5 (33.3%)
DOSING ERROR	2 (25.0%)	2 (66.7%)	4 (36.4%)	0	4 (26.7%)
OTHER	1 (12.5%)	1 (33.3%)	2 (18.2%)	1 (25.0%)	3 (20.0%)
7 or more continuous days of dose delay	3 (37.5%)	1 (33.3%)	4 (36.4%)	1 (25.0%)	5 (33.3%)
Dose reduction[b]	2 (25.0%)	0	2 (18.2%)	1 (25.0%)	3 (20.0%)
ADVERSE EVENT	2 (25.0%)	0	2 (18.2%)	1 (25.0%)	3 (20.0%)

[a] Dose delay is defined as any skipped or missed study drug administration (zero dose) with at least one later re-dosing. Hence dose delay without later re-dosing will not be considered.
[b] Dose reduction is any dose reduction from the assigned dose or from the protocol permitted increased dose. Dose reduction to zero-dose is not considered as dose reduction.

[TSIEXP04B.rtf] [JNJ-54179060\PCI32765JPN101\DBR_CSR\RE_CSR\Program tsiexp04b.sas] 10OCT2014, 19:10
参照元： JPN-101 CSR TSIEXP04B

(3) 海外第 Ib/II 相試験（1102 試験）及び海外第 I 相試験（04753 試験）

1102 試験で 420 mg/日を投与した集団の投与期間の中央値は 15.6 カ月（範囲：0.3～28.7 カ月），相対用量強度の中央値は 99.1%であった。この 51 例のうち 7 例（13.7%）の被験者で 1 段階の減量があり，1 例（2.0%）の被験者で 2 段階の減量がみられた。1 日平均投与量の中央値は，420 mg/日を投与した集団では 416.2 mg/日，840 mg/日を投与した集団では 826.7 mg/日であり，各投与量と大きく異ならなかった（表 2.7.3.3-19）。

04753 試験の投与期間の中央値は 9.9 カ月（範囲：0.5～18.4 カ月）であった。相対用量強度の中央値は 99.8%であった。1 日平均投与量の中央値は 600.0 mg/日であった（表 2.7.3.3-19）。なお，16 例のコホートの内訳は，連日投与コホートでは 8.3 mg/kg/日が 6 例，560 mg/日が 1 例で，用量漸増コホートでは 2.5 mg/kg/日が 3 例，5.0 mg/kg/日が 3 例，8.3 mg/kg/日が 1 例，12.5 mg/kg/日が 2 例であった。

表 2.7.3.3-19 治験薬の曝露及び用量変更［1102 及び 04753 試験：All-Treated Population］

	PCYC-1102 Relapsed/Refractory			PCYC-04753 CLL/SLL
	420 mg (N=51)	840 mg (N=34)	Total (N=85)	Total (N=16)
Treatment Duration (months)				
Mean (SD)	16.3 (8.4)	15.9 (8.2)	16.1 (8.2)	9.0 (5.3)
Median	15.6	20.7	16.3	9.9
Min, Max	0.3, 28.7	0.3, 24.0	0.3, 28.7	0.5, 18.4
Total Cumulative Dose Received (gram)				
Mean (SD)	195.5 (105.4)	385.5 (202.6)	271.5 (177.5)	156.7 (114.9)
Median	187.3	478.6	209.2	174.2
Min, Max	4.2, 363.2	6.7, 609.8	4.2, 609.8	3.6, 308.2
Average Daily Dose (mg/day)				
Mean (SD)	395.8 (49.8)	797.4 (66.9)	556.5 (205.9)	591.2 (258.6)
Median	416.2	826.7	420.0	600.0
Min, Max	140.7, 420.0	562.5, 840.0	140.7, 840.0	159.3, 1060.0
Relative Dose Intensity[1)] (%)				
Mean (SD)	94.2 (11.9)	94.9 (8.0)	94.5 (10.4)	97.5 (5.6)
Median	99.1	98.4	99.0	99.8
Min, Max	33.5, 100	67.0, 100	33.5, 100	78.6, 101
<70%	2 (3.9%)	1 (2.9%)	3 (3.5%)	0
70% - <90%	5 (9.8%)	5 (14.7%)	10 (11.8%)	1 (6.3%)
≥90%	44 (86.3%)	28 (82.4%)	72 (84.7%)	15 (93.8%)
Number of Dose Reductions				
1	7 (13.7%)	5 (14.7%)	12 (14.1%)	NA
2	1 (2.0%)	0	1 (1.2%)	NA

CLL=chronic lymphocytic leukemia; NA=not applicable or data were not collected; SLL=small lymphocytic lymphoma; SD=standard deviation
1) Relative dose intensity (%) is calculated as the percentage of total cumulative dose received/planned total cumulative dose during the treatment period.
参照元：5.3.5.3.1 ISE Table C.4

2.7.3.3.4 全有効性試験の結果の比較検討

2.7.3.3.4.1 無増悪生存期間（PFS）

(1) 海外第 III 相試験（1112 試験）

1112 試験の試験期間の中央値は，イブルチニブ群 9.6 カ月，オファツムマブ群 9.2 カ月であった（表 2.7.3.3-3）。Kaplan-Meier 推定による PFS の中央値は，イブルチニブ群ではイベント率が低いため推定できず，オファツムマブ群では 8.1 カ月であった（表 2.7.3.3-20）。PFS が 6 カ月以

上であった被験者の割合は，オファツムマブ群の 64.6%に対し，イブルチニブ群は 87.8%であった（図 2.7.3.3-1）。IRC 判定に基づく PFS の主要な解析では，イブルチニブ群はオファツムマブ群と比較し統計学的に有意に延長した（p<0.0001，ハザード比 0.215，95% CI：0.146～0.317）（表 2.7.3.3-20）。PFS に対する感度分析結果は一貫しており，頑健であった（表 2.7.3.3-21）。

表 2.7.3.3-20 無増悪生存期間（PFS）［1112 試験：ITT Population］

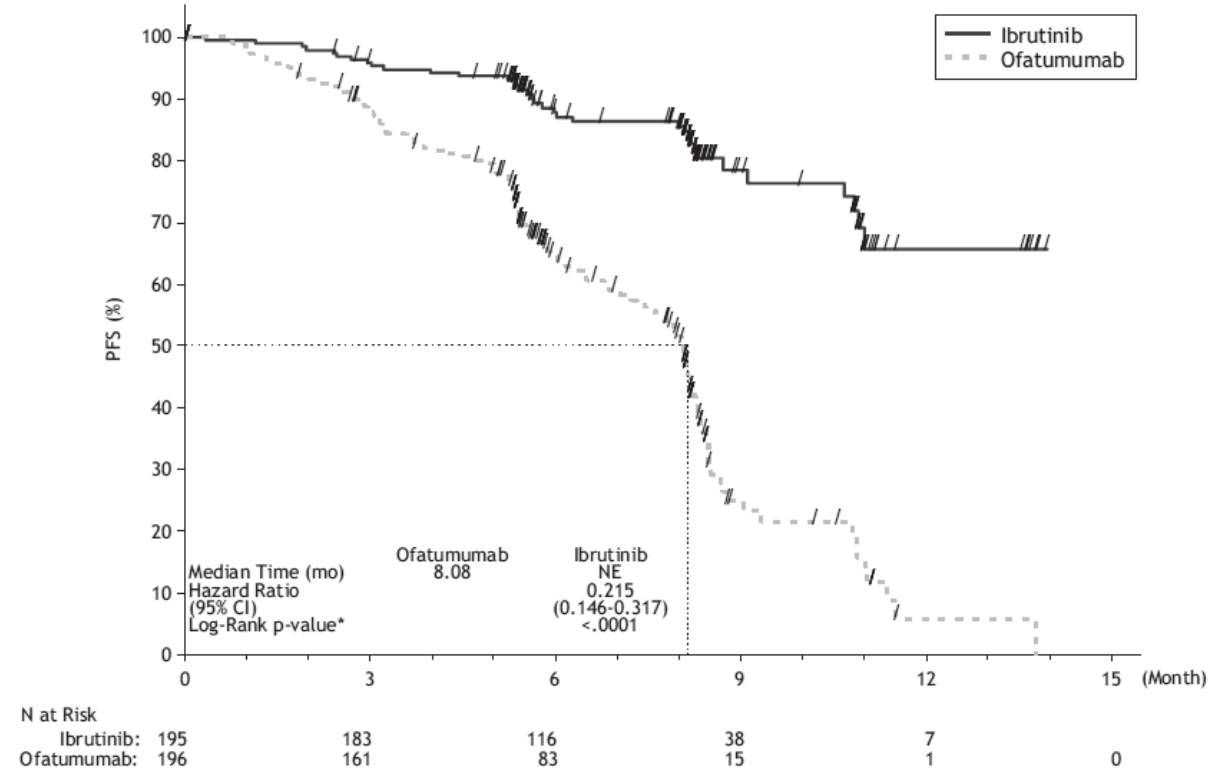
	Study 1112		
	Ibrutinib	Ofatumumab	Ibrutinib vs. Ofatumumab
Analysis set: ITT population	195	196	
Subject status			
Events	35 (17.9%)	111 (56.6%)	
Progressed	26 (13.3%)	93 (47.4%)	
Died without documentation of progression	9 (4.6%)	18 (9.2%)	
Censored	160 (82.1%)	85 (43.4%)	
Progression-free survival (months)[1)]			
Median (95% CI)[2)]	NE (NE, NE)	8.08 (7.23, 8.28)	
Range[2)]	(0.0+; 14.0+)	(0.0+; 13.8)	
P-value			<0.0001
Hazard ratio (95% CI)			0.215 (0.146, 0.317)
6-month progression-free survival rate (95% CI)[2)]	0.88 (0.82, 0.92)	0.65 (0.57, 0.71)	
12-month progression-free survival rate (95% CI)[2)]	0.66 (0.52, 0.76)	0.06 (0.01, 0.16)	

1) P-value is based on a log-rank test stratified by the two randomization stratification factors reported in the IWRS at the time of randomization. Hazard ratio is based on Cox regression model (with treatment as the only covariate) stratified by the same factors as for the p-value and is relative to ofatumumab with <1 favoring ibrutinib.
2) Kaplan-Meier product limit estimates.
Note: + indicates censored observation, NE=Not Estimable. Analyzes are based on IRC assessments.
Percentages are calculated with the number of subjects in ITT population as denominators.
[TEF08.rtf] [JNJ-54179060\Z_SCS\DBR_ISS_2014\RE_ISS_JAPAN\tef08.sas] 30MAY2014, 13:10
参照元：5.3.5.3.4 ISS TEF08

表 2.7.3.3-21 無増悪生存期間（PFS）の感度分析［1112 試験：ITT Population］

	Hazard Ratio and 95% Confidence Interval	P-value based on log rank test
Sensitivity Analysis		
Subjects were considered having PFS event at the initiation of the subsequent anticancer therapy	0.205 (0.141, 0.298)	<0.0001
Subjects were censored at the last adequate assessment showing no evidence of progressive disease prior to the subsequent anticancer therapy	0.218 (0.147, 0.322)	<0.0001
Investigator assessed PFS	0.133 (0.085, 0.209)	<0.0001
Unstratified analysis	0.210 (0.143-0.308)	<0.0001

PFS=progression-free survival
参照元：Study 1112 CSR Att2/Table 14.2.1.2，Table 14.2.1.3，Table 14.2.1.4，Table 14.2.1.5



CI, confidence interval. PFS, progression-free survival. *stratified log-rank p-value.
SAS-PROD: BTK/PCYC-1112-CA/Unblind/Programs/f_pfs_km_curve.sas lgau Created on: 12FEB14:21:15:56
参照元：Study 1112 CSR Figure 14.2.1.1.1

図 2.7.3.3-1 PFS の Kaplan-Meier 曲線［1112 試験：ITT Population］

(2) 国内第 I 相試験（JPN-101 試験）

JPN-101 試験で 420 mg/日を投与した再発又は難治性 CLL/SLL 患者 8 例のうち，1 例が投与中止となったが，残り 7 例は PR 又は SD と評価されイブルチニブ投与を継続していた。Kaplan-Meier 推定による PFS の解析において，この 7 例は打ち切り例とした。420 mg/日を投与した再発又は難治性 CLL/SLL 患者 8 例における PFS の最大値は，コホート 1 の 2 例に認められた 609 日（打ち切り例）であった。また，この 8 例の投与中止例を除く PFS は，175 日（約 6 カ月）以上であった（表 2.7.3.3-22）。投与中止となった 1 例は，Day 147 に耐容不能な毒性によりイブルチニブの投与を中止するまで SD と評価され，Day 155 に疾患進行と評価された。この投与中止となった 1 例の PFS は 154 日であった（表 2.7.3.3-22，5.3.3.2.1-1 CSR LSIDS01 及び LEF05）。

表 2.7.3.3-22 抗腫瘍効果の一覧［JPN-101 試験］

Tumor Subtype	Cohort	Subject ID	Time to response (TTR)[a] / Visit	Duration of response (DOR)[b]	Time to progression (TTP)[c]	Progression free survival (PFS)[d]	Time to death (TTD)[e]	Best Overall Response
CLL	**COHORT1: 420 MG**	**810101**	**245 / CYCLE 8, DAY 22-28**	**364+**	**609+**	**609+**	**609+**	**PR**
CLL	**COHORT3: CLL**	**810107**			**154**	**154**	**154+**	**SD**
CLL	**COHORT3: CLL**	**810108**			**315+**	**315+**	**315+**	**SD**
CLL	**COHORT3: CLL**	**810109**			**175+**	**175+**	**175+**	**SD**
CLL	**COHORT3: CLL**	**810206**	**62 / CYCLE 2, DAY 22-28**	**252+**	**314+**	**314+**	**314+**	**PR**
CLL	**COHORT3: CLL**	**810301**	**210 / CYCLE 8, DAY 22-28**	**196+**	**406+**	**406+**	**406+**	**PR**
CLL	COHORT2: 560 MG	810204	118 / CYCLE 4, DAY 22-28	388+	506+	506+	506+	PR
SLL	**COHORT1: 420 MG**	**810202**	**75 / CYCLE 2, DAY 22-28**	**534+**	**609+**	**609+**	**609+**	**PR**
SLL	**COHORT3: CLL**	**810207**	**56 / CYCLE 2, DAY 22-28**	**173+**	**229+**	**229+**	**229+**	**PR**
SLL	COHORT2: 560 MG	810103	61 / CYCLE 2, DAY 22-28	422+	483+	483+	483+	PR
SLL	COHORT2: 560 MG	810106	56 / CYCLE 2, DAY 22-28	322+	378+	378+	378+	PR

Note: TTR, DOR, TTP, PFS, and TTD are displayed in days.
Note: ′+′ indicates censored observation.
[a] Time from the first study drug administration to first documentation of response (CR or PR).
[b] Interval from the first documentation of response to first PD evaluation or death of any cause.
[c] Time from the first study drug administration to first PD evaluation or death of indicated cause, whichever occurs first.
[d] Time from the first study drug administration to first PD evaluation or death of any cause, whichever occurs first.
[e] Time from the first study drug administration to death of indicated cause.

参照元： JPN-101 CSR LEF01，LEF05

(3) 海外第 Ib/II 相試験（1102 試験）及び海外第 I 相試験（04753 試験）

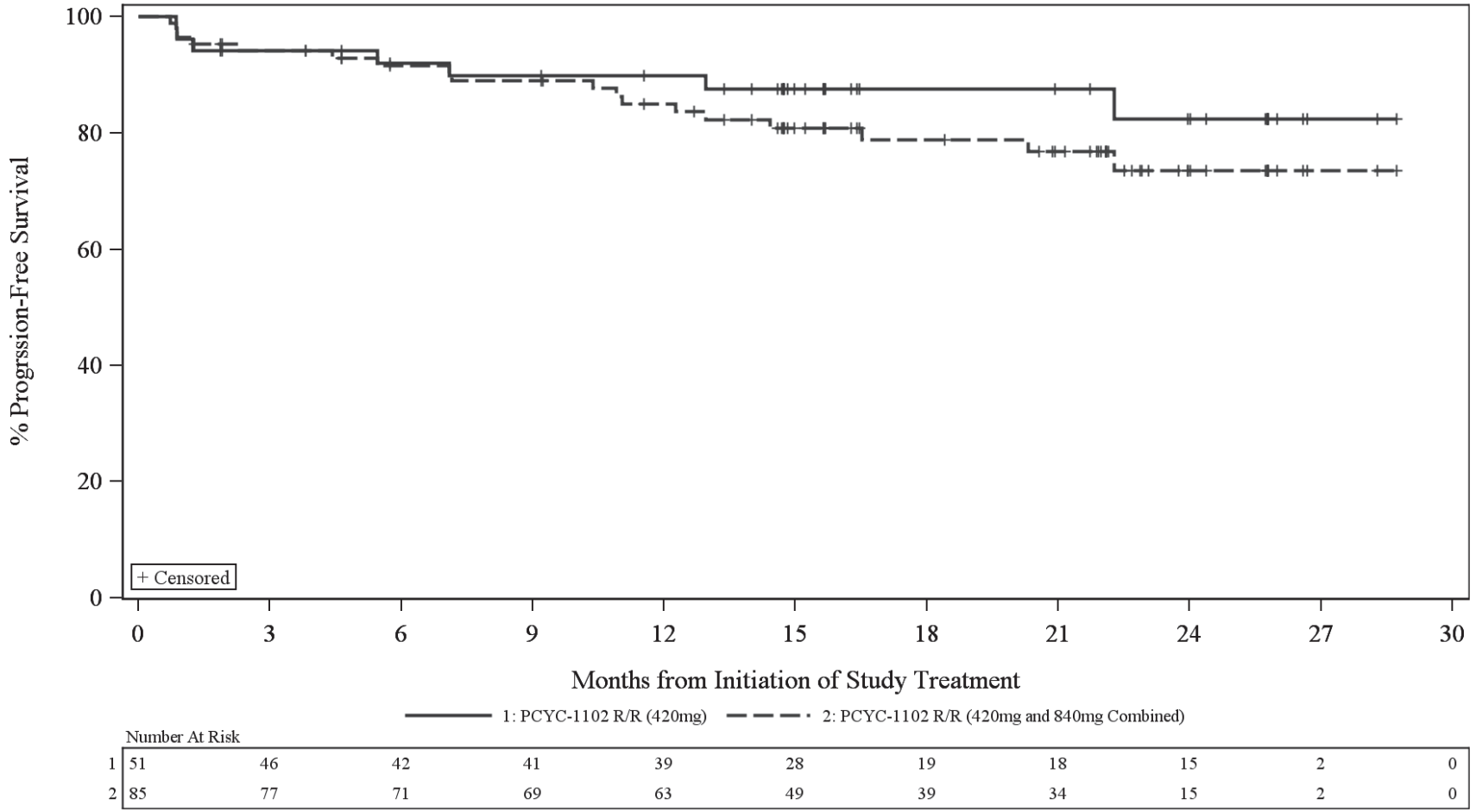
1102 試験で 420 mg/日を投与した集団 51 例のうち，7 例（13.7%）が疾患進行又は死亡しており，PFS の解析では残り 44 例（86.3%）を打ち切りとした。Kaplan-Meier 推定による PFS の中央値は，いずれの用量コホートにおいても推定できなかった。420 mg/日を投与した集団のうち，PFS が 6 カ月以上であった被験者の割合は 92.0%，24 カ月以上であった被験者の割合は 82.3%であった（表 2.7.3.3-23，図 2.7.3.3-2）。

04753 試験の再発又は難治性 CLL/SLL 患者 16 例のうち，5 例（31.3%）が疾患進行又は死亡しており，本解析では残り 11 例（68.8%）を打ち切りとした。Kaplan-Meier 推定による PFS が 18 カ月以上であった被験者の割合は 63.6%であった（表 2.7.3.3-23）。

表 2.7.3.3-23 無増悪生存期間（PFS）［1102 及び 04753 試験：All-Treated Population］

	PCYC-1102 Relapsed/Refractory			PCYC-04753 CLL/SLL
	420 mg (N=51)	840 mg (N=34)	Total (N=85)	Total (N=16)
Subject status				
Events	7 (13.7%)	11 (32.4%)	18 (21.2%)	5 (31.3%)
Progressed	5 (9.8%)	6 (17.6%)	11 (12.9%)	4 (25.0%)
Died without documentation of progression	2 (3.9%)	5 (14.7%)	7 (8.2%)	1 (6.3%)
Censored	44 (86.3%)	23 (67.6%)	67 (78.8%)	11 (68.8%)
PFS (months)[1)]				
Median (95% CI)	NE (NE, NE)	NE (16.5, NE)	NE (NE, NE)	NE (4.6, NE)
Min, Max	0.85, 28.71+	0.72, 23.95+	0.72, 28.71+	0.03+, 18.56+
6-month PFS rate (95% CI)	92.0 (80.0, 96.9)	91.0 (74.6, 97.0)	91.6 (83.1, 95.9)	80.0 (50.0, 93.1)
12-month PFS rate (95% CI)	89.8 (77.1, 95.6)	78.1 (59.4, 88.9)	85.0 (75.1, 91.2)	63.6 (32.7, 83.3)
18-month PFS rate (95% CI)	87.5 (74.2, 94.2)	68.0 (48.6, 81.4)	78.8 (67.5, 86.6)	63.6 (32.7, 83.3)
24-month PFS rate (95% CI)	82.3 (64.2, 91.8)	-[2)]	73.6 (60.2, 83.1)	-[2)]

CLL=chronic lymphocytic leukemia; NE=Not estimable; PFS=progression-free survival; SLL=small lymphocytic lymphoma
Note: + indicates censored observation.
1) Kaplan-Meier product limit estimates.
2) The event-free rate was not calculated if the last event was censored prior to the landmark time.
参照元：5.3.5.3.1 ISE Table C.9



R/R=Relapsed or Refractory
SAS-PROD: BTK/Integrated/ISE/CLL2013/Programs/f_cll_surv_2ln.sas mzhang 28MAY2013:09:28
参照元：5.3.5.3.1 ISE Figure C.4.1

図 2.7.3.3-2 PFS の Kaplan-Meier 曲線［1102 試験：All-Treated Population］

2.7.3.3.4.2 奏効率（Response Rate）

(1) 海外第 III 相試験（1112 試験）

1112 試験の IRC 判定に基づく ORR は，イブルチニブ群 42.6%でオファツムマブ群 4.1%と比較し統計学的に有意に高かった（p<0.0001）（表 2.7.3.3-24）。最良総合効果が PRL であった被験者の割合は，オファツムマブ群 0%に対しイブルチニブ群で 20%であった。IRC 判定に基づく PRL を含む ORR は，イブルチニブ群 62.6%でオファツムマブ群 4.1%と比較し統計学的に有意に高かった（p<0.0001）（表 2.7.3.3-24）。

表 2.7.3.3-24 奏効率（Response Rate）［1112 試験：ITT Population］

	Study 1112		
	Ibrutinib	Ofatumumab	Ibrutinib vs. Ofatumumab
Analysis set: ITT population	195	196	
Overall response rate (CR, CRi, nPR, or PR)			
Number (percentage) of subjects with OR	83 (42.6%)	8 (4.1%)	
95 % CI[1)]	(35.5%, 49.8%)	(1.8%, 7.9%)	
P-value[2)]			< 0.0001
Overall response rate with PRL (CR, CRi, nPR, PR, or PRL)			
Number (percentage) of subjects with OR	122 (62.6%)	8 (4.1%)	
P-value[2)]			<0.0001
Best overall response			
Complete response (CR)	0	0	
CR with incomplete blood count recovery (CRi)	0	0	
Nodular partial response (nPR)	0	0	
Partial response (PR)	83 (42.6%)	8 (4.1%)	
Partial response with lymphocytosis (PRL)	39 (20.0%)	0	
Stable disease (SD)	63 (32.3%)	153 (78.1%)	
Progressive disease (PD)	5 (2.6%)	20 (10.2%)	
Not evaluable/missing (NE)	5 (2.6%)	15 (7.7%)	

Key: CI = Confidence Interval; OR = Overall Response.
1) 95% confidence interval is based on exact binomial distribution.
2) P-value for overall response rate is based on Fisher's exact test.
Note: Analyses are based on IRC assessments.
Percentages are calculated with the number of subjects in ITT population as denominators.
参照元：Study 1112 CSR Table 15，5.3.5.3.4 ISS TEF05

(2) 国内第 I 相試験（JPN-101 試験）

JPN-101 試験で 420 mg/日を投与した再発又は難治性 CLL/SLL 患者 8 例において，治験担当医師評価に基づく ORR は 62.5%（5 例，95% CI：24.5%～91.5%）であった。最良総合効果は PR が 5 例，SD が 3 例であった（表 2.7.3.3-25）。420 mg/日を投与した 8 例の 95%CI の下限値は 24.5%であり，治験実施計画書であらかじめ設定した無効値 20%を上回った。日本人の再発又は難治性 CLL/SLL 患者において，イブルチニブ 420 mg の 1 日 1 回投与は有効であった。

表 2.7.3.3-25 奏効率（Response Rate）
［JPN-101 試験：Response Evaluable Population］

	CLL/SLL				
	420 mg/day	560 mg/day	All doses	Other	All Tumors
Analysis Set: Response Evaluable Population	8	3	11	4	15
Best Overall Response					
CR	0	0	0	1 (25.0%)	1 (6.7%)
PR	5 (62.5%)	3 (100.0%)	8 (72.7%)	2 (50.0%)	10 (66.7%)
SD	3 (37.5%)	0	3 (27.3%)	1 (25.0%)	4 (26.7%)
PD	0	0	0	0	0
ORR (CR+PR)	5 (62.5%)	3 (100.0%)	8 (72.7%)	3 (75.0%)	11 (73.3%)
Exact 95% CI	(24.5; 91.5)	(29.2; 100.0)	(39.0; 94.0)	(19.4; 99.4)	(44.9; 92.2)

Key: ORR=Overall response rate.

[TEFBOR01B.rtf] [JNJ-54179060\PCI32765JPN101\DBR_CSR\RE_CSR\Program tefbor01b.sas] 11JUL2014, 11:47
参照元： JPN-101 CSR TEFBOR01B

(3) 海外第 Ib/II 相試験（1102 試験）及び海外第 I 相試験（04753 試験）

1102 試験で 420 mg/日を投与した集団 51 例において，治験担当医師評価に基づく ORR は 78.4%（40 例，95% CI：64.7%～88.7%）で，IRC 判定に基づく ORR は 64.7%（33 例）であった。この ORR に PRL は含まなかった。最良総合効果が PRL であった被験者は治験担当医師評価では 7 例（13.7%），IRC 判定では 3 例（5.9%）であった。IRC 判定に基づく PRL を含む ORR は 70.6%（36/51 例）であった（表 2.7.3.3-26）。

04753 試験の再発又は難治性 CLL/SLL 患者 16 例では，治験担当医師評価に基づく ORR は 75.0%（95% CI：47.6%～92.7%）であり，そのうち CR は 2 例（12.5%），PR は 10 例（62.5%）であった（表 2.7.3.3-26）。

表 2.7.3.3-26 奏効率（Response Rate）
［1102 及び 04753 試験：All-Treated Population］

	PCYC-1102 Relapsed/Refractory				PCYC-04753
	IRC-assessed	Investigator-assessed			CLL/SLL
.	420 mg (N=51)	420 mg (N=51)	840 mg (N=34)	Total (N=85)	Total (N=16)
Best Overall Response for the Study					
Complete response (CR)	0	2 (3.9%)	0	2 (2.4%)	2 (12.5%)
Partial response (PR)	33 (64.7%)	38 (74.5%)	24 (70.6%)	62 (72.9%)	10 (62.5%)
Partial response with lymphocytosis (PRL)	3 (5.9%)	7 (13.7%)	4 (11.8%)	11 (12.9%)	0
Stable disease (SD)	10 (19.6%)	1 (2.0%)	3 (8.8%)	4 (4.7%)	2 (12.5%)
Progressive disease (PD)	2 (3.9%)	2 (3.9%)	0	2 (2.4%)	0
Not evaluable[1](NE)	3 (5.9%)	1 (2.0%)	3 (8.8%)	4 (4.7%)	2 (12.5%)
Overall Response Rate (CR or PR)					
n (%)	33 (64.7%)	40 (78.4%)	24 (70.6%)	64 (75.3%)	12 (75.0%)
95% CI[2]	(50.1%, 77.6%)	(64.7%, 88.7%)	(52.5%, 84.9%)	(64.7%, 84.0%)	(47.6%, 92.7%)
Overall Response Rate (CR, PR or PRL)					
n (%)	36 (70.6%)	-	-	-	-

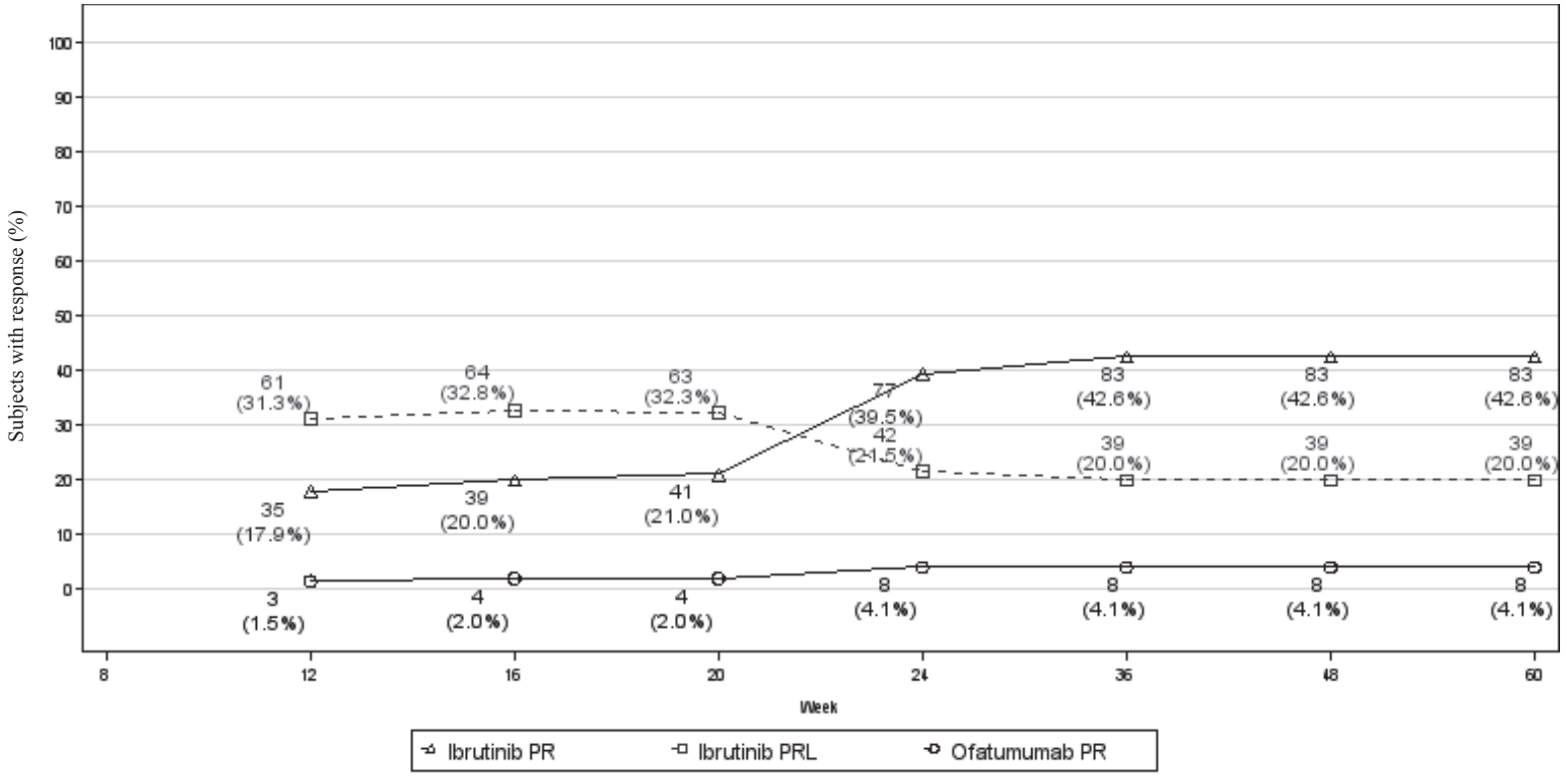
CLL=chronic lymphocytic leukemia; SLL=small lymphocytic lymphoma
1) No post-baseline assessment.
2) 95% confidence interval is based on exact binomial distribution.
参照元：5.3.5.3.2 ISE Table 2.1, 5.3.5.3.1 ISE Table C.5

2.7.3.3.4.3 奏効を示した被験者の経時的推移

(1) 海外第 III 相試験（1112 試験）

1112 試験の ITT 集団における累積最良効果及び PRL を示した被験者の経時的推移を図 2.7.3.3-3 に示す。

イブルチニブ群で PR に到達した被験者数は，Week 12 の 35 例（17.9%）から Week 60 の 83 例（42.6%）に増加した。オファツムマブ群で PR に到達した被験者数は，Week 12 の 3 例（1.5%）から Week 60 の 8 例（4.1%）と大きな変化はみられなかった。イブルチニブ群で PRL であった被験者数は，Week 12 の 61 例（31.3%）から Week 60 の 39 例（20.0%）と時間の経過とともに減少した（表 2.7.3.6-付録-1）。このことは，継続的な治療を行うことにより，PRL から PR へ改善する傾向を示唆している。



PR=partial response; PRL=partial response with lymphocytosis
[GEFORC.rtf] [JNJ-54179060\Z_SCS\DBR_ISS_2014\RE_ISS_JAPAN\geforc.sas] 30MAY2014, 13:00
参照元：5.3.5.3.4 ISS GEFORC

図 2.7.3.3-3 累積最良効果及び PRL を示した被験者の経時的推移［1112 試験：ITT Population］

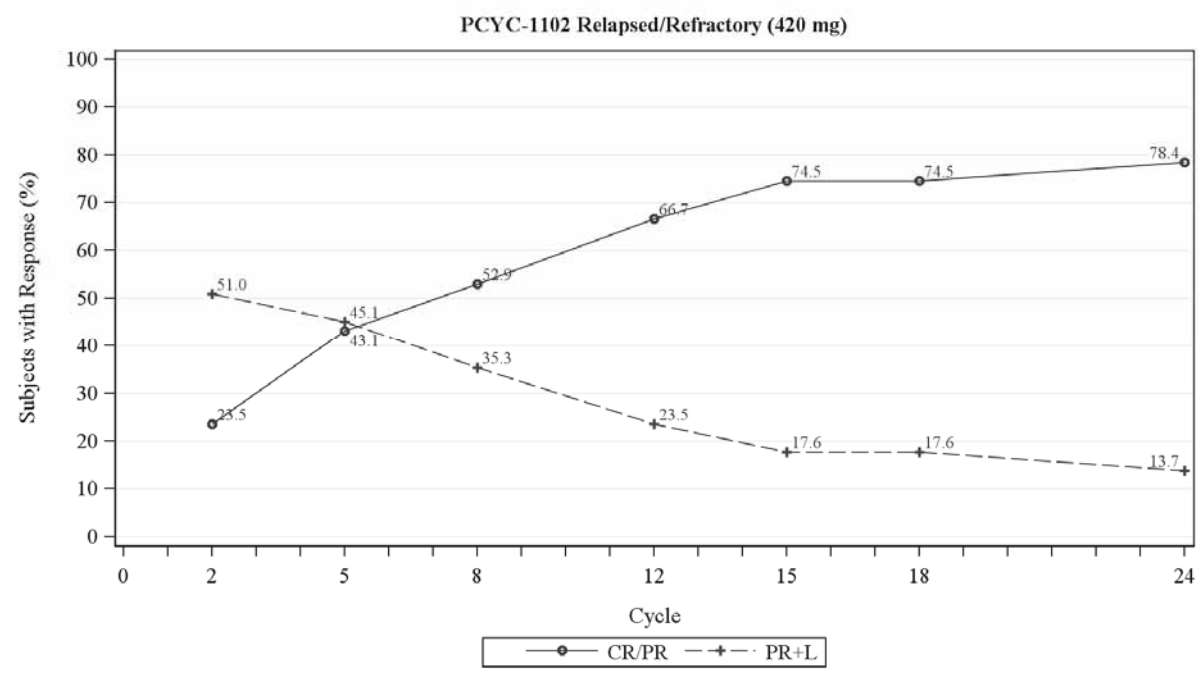
(2) 国内第 I 相試験（JPN-101 試験）

JPN-101 試験では 2 サイクルごとに ORR を評価した。420 mg/日を投与した再発又は難治性 CLL/SLL 患者 8 例のうち奏効例 5 例（いずれも PR）における奏効（PR）が認められた時点は，サイクル 2 が 3 例，サイクル 8 が 2 例であった（表 2.7.3.3-22）。

(3) 海外第 Ib/II 相試験（1102 試験）

1102 試験の 420 mg/日を投与した集団における，累積最良効果及び PRL を示した被験者の経時的推移を図 2.7.3.3-4 に示す。

420 mg/日を投与した集団 51 例のうち，PR に到達した被験者数はサイクル 2 の 12 例（23.5%）からサイクル 24 の 38 例（74.5%）に経時的に増加した。PRL であった被験者数は，サイクル 2 の 26 例（51.0%）からサイクル 24 の 7 例（13.7%）と経時的に減少した（図 2.7.3.3-4）。このことは，継続的な治療を行うことによりリンパ球増加症が改善し，最良効果が PRL から PR へ改善する傾向を示唆している。



CR=complete response; PR=partial response; PR+L=partial response with lymphocytosis
Note: For each cycle, all subjects are summarized under the best response achieved up to that cycle. For subjects who discontinued from the study prior to Cycle 24, best response up to the last available cycle was carried forward to all subsequent cycle(s).
SAS-PROD: BTK/Integrated/ISE/CLL2013/Programs/f_cll_cumu_rsp.sas mzhang 21MAY2013:18:34
参照元：5.3.5.3.1 ISE Figure C.3

図 2.7.3.3-4 420 mg/日を投与した集団 51 例における，累積最良効果及び PRL を示した被験者の経時的推移［1102 試験：All-Treated Population］

2.7.3.3.4.4 奏効到達期間（Time to Response）

(1) 海外第 III 相試験（1112 試験）

1112 試験の初回奏効到達期間は，PR 又はそれ以上の奏効が認められた被験者を対象に，ランダム化された日から PRL 又はそれ以上の奏効が最初に記録されるまでの期間を算出した。初回奏効到達期間の中央値は，オファツムマブ群 4.3 カ月（範囲：2.6～5.7 カ月）に対しイブルチニブ群 2.7 カ月（範囲：2.3～8.3 カ月）であり，イブルチニブ投与による速やかな奏効到達が示唆された（表 2.7.3.3-27）。

表 2.7.3.3-27 奏効到達期間（Time to Response）［1112 試験：ITT Population］

	Study 1112	
	Ibrutinib	Ofatumumab
Analysis set: ITT population - responders	83	8
Time to initial response (months)[1)]		
n	83	8
Median	2.69	4.30
Range	(2.3; 8.3)	(2.6; 5.7)
Time to best response (months)[2)]		
n	83	8
Median	5.03	4.30
Range	(2.4; 8.3)	(2.6; 5.7)

1) Time to initial response was calculated as the number of months from the randomization date to first documented partial response with lymphocytosis or better for subjects who achieved partial response or better.
2) Time to best response is calculated for subjects who achieved PR or better. It is the number of months from the randomization date to the best response achieved.
Note: The above summaries are based on descriptive statistics.
Analyses are based on IRC assessments.
[TEF06.rtf] [JNJ-54179060\Z_SCS\DBR_ISS_2014\RE_ISS_JAPAN\tef06.sas] 30MAY2014, 13:03
参照元：5.3.5.3.4 ISS TEF06

(2) 国内第 I 相試験（JPN-101 試験）

JPN-101 試験で 420 mg/日を投与した再発又は難治性 CLL/SLL 患者 8 例のうち奏効例 5 例では，治験担当医師評価に基づく奏効到達期間の中央値は 2.5 カ月（範囲：1.9～8.1 カ月）であった（表 2.7.3.3-28）。

表 2.7.3.3-28 奏効到達期間（Time to Response）
［JPN-101 試験：Response Evaluable Population］

	CLL/SLL				
	420 mg/day	560 mg/day	All doses	Other	All Tumors
Analysis Set: Response Evaluable Population	8	3	11	4	15
TTR (months)[a]					
N	5	3	8	3	11
Mean (SD)	4.28 (2.991)	2.59 (1.139)	3.65 (2.500)	5.20 (5.174)	4.07 (3.203)
Median	2.48	2.02	2.26	2.35	2.35
Range	(1.9; 8.1)	(1.9; 3.9)	(1.9; 8.1)	(2.1; 11.2)	(1.9; 11.2)

Key: TTR=Time to response, SD=standard deviation
[a] Time from the first study drug administration to first documentation of response (CR or PR). Patients without CR/PR will be excluded from the analysis.

[TEFTTR01B.rtf] [JNJ-54179060\PCI32765JPN101\DBR_CSR\RE_CSR\Program tefttr01b.sas] 11JUL2014, 11:49
参照元： JPN-101 CSR TEFTTR01B

(3) 海外第 Ib/II 相試験（1102 試験）及び海外第 I 相試験（04753 試験）

1102 及び 04753 試験の初回奏効到達期間は，PR 又はそれ以上の奏効が認められた被験者を対象に，投与開始日から PRL 又はそれ以上の奏効が最初に記録されるまでの期間を算出した。

1102 試験のすべての再発又は難治性 CLL/SLL 患者及び各用量コホートの初回奏効到達期間の中央値は一貫性があり，効果は速やかであった。420 mg/日を投与した集団の治験担当医師評価に基づく初回奏効到達期間の中央値は 1.8 カ月（範囲：1.4～12.2 カ月）であった。CR に到達した 2 例の CR 到達期間は，それぞれ 4.6 カ月及び 11.2 カ月であった。初回奏効到達期間の中央値は，1102 試験で 840 mg/日を投与した集団の奏効例（24 例）及び 04753 試験の奏効例（12 例）においても同様の結果が得られた。また，CR 到達期間の中央値は，04753 試験の奏効例においても同様の結果が得られた（表 2.7.3.3-29）。

表 2.7.3.3-29 治験担当医師評価に基づく奏効到達期間（Time to Response）
［1102 及び 04753 試験：All-Treated Population］

	PCYC-1102 relapsed/refractory			PCYC-04753 CLL/SLL
	420 mg (N=51)	840 mg (N=34)	Total (N=85)	Total (N=16)
Time to initial response (months)[1)]				
N	40	24	64	12
Median	1.8	1.9	1.8	2.1
Min, Max	1.4, 12.2	1.7, 4.7	1.4, 12.2	0.5, 4.5
Time to complete response (months)[2)]				
N	2	-	2	2
Median	7.9	-	7.9	10.3
Min, Max	4.6, 11.2	-	4.6, 11.2	2.1, 18.6

CLL=chronic lymphocytic leukemia; SLL=small lymphocytic lymphoma
Note: The above summaries are based on descriptive statistics.
1) Time to initial response is calculated as the number of months from first dose date of study treatment to first documented PR with lymphocytosis or better for subjects who achieved PR or better.
2) Time to CR is calculated as the number of months from first dose date of study treatment to first documented CR.
参照元：5.3.5.3.1 ISE Table C.7

2.7.3.3.4.5 奏効持続期間（Duration of Response）

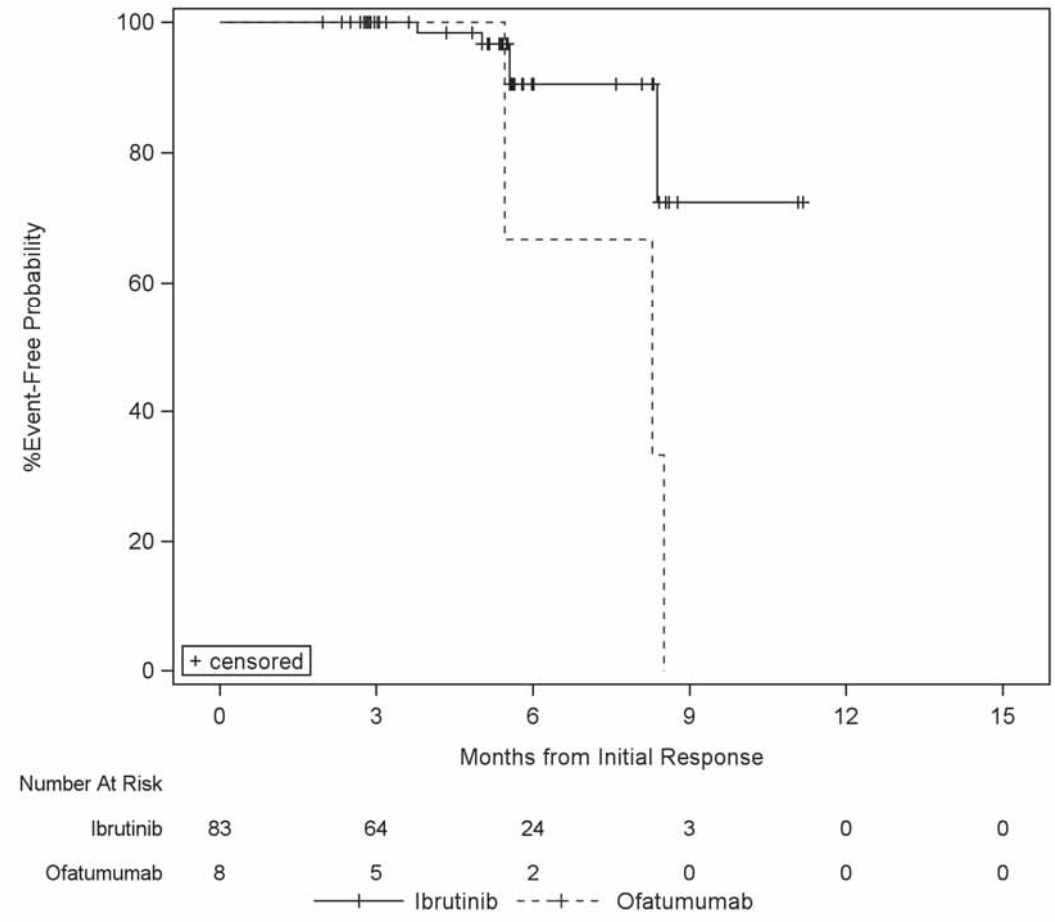
(1) 海外第 III 相試験（1112 試験）

1112 試験におけるイブルチニブ群の CRi 及び nPR を含む奏効例は 83 例（42.6%）であり，そのうち 7 例に疾患進行が認められ，奏効持続期間の解析では残り 76 例を打ち切りとした。オファツムマブ群の CRi 及び nPR を含む奏効例は 8 例（4.1%）であり，そのうち 3 例に疾患進行が認められ，残り 5 例は本解析で打ち切りとした。奏効持続期間の中央値は，オファツムマブ群 8.28 カ月（95% CI：5.45～8.51）に対し，イブルチニブ群では推定できなかった（表 2.7.3.3-30，図 2.7.3.3-5）。

表 2.7.3.3-30 奏効持続期間（Duration of Response ）［1112 試験：ITT Population］

	Study 1112		
	Ibrutinib	Ofatumumab	Ibrutinib vs. Ofatumumab
Analysis set: ITT population	195	196	
Responders (CR+CRi+nPR+PR)	83 (42.6%)	8 (4.1%)	
Events	7 (3.6%)	3 (1.5%)	
Progressed	7 (3.6%)	3 (1.5%)	
Died without documentation of progression	0	0	
Censored	76 (39.0%)	5 (2.6%)	
Duration of response (months)[1,2]			
Median (95% CI)[3]	NE (8.38, NE)	8.28 (5.45, 8.51)	
Range[3]	(2.0+; 11.2+)	(2.8+; 8.5)	
P-value			0.252
Hazard ratio (95% CI)			0.351 (0.056, 2.189)
6-month DOR rate (95% CI)[3]	0.91 (0.79, 0.96)	0.67 (0.05, 0.95)	
9-month DOR rate (95% CI)[3]	0.72 (0.42, 0.89)	0.00 (NE, NE)	

Key: CI = Confidence Interval; DOR = Duration of Response.
1) Duration of response is calculated as the number of months from first documented PR or better to disease progression, death, or date of censoring.
2) P-value is based on a log-rank test stratified by the two randomization stratification factors reported in the IWRS at the time of randomization. Hazard ratio is based on Cox regression model (with treatment as the only covariate) stratified by the same factors as for the p-value and is relative to ofatumumab with <1 favoring ibrutinib.
3) Based on Kaplan-Meier estimates.
Note: + indicates censored observation.
Analyses are based on IRC assessments.
Percentages are calculated with the number of subjects in ITT population as denominators.
[TEF07.rtf] [JNJ-54179060\Z_SCS\DBR_ISS_2014\RE_ISS_JAPAN\tef07.sas] 30MAY2014, 13:03
参照元：5.3.5.3.4 ISS TEF07



[GEFKM.rtf] [JNJ-54179060\Z_SCS\DBR_ISS_2014\RE_ISS_JAPAN\gefkm.sas] 30MAY2014, 13:00
参照元：5.3.5.3.4 ISS GEFKM

図 2.7.3.3-5 奏効持続期間（Duration of Response）の Kaplan-Meier 曲線
［1112 試験：ITT Population］

(2) 国内第 I 相試験（JPN-101 試験）

JPN-101 試験で 420 mg/日を投与した再発又は難治性 CLL/SLL 患者 8 例のうち奏効例 5 例は，いずれもカットオフ時点で投与を継続していた。Kaplan-Meier 推定による治験担当医師評価に基づく奏効持続期間の解析において，この 5 例を打ち切り例とした。奏効持続期間の解析対象であった奏効例全例が打ち切り例であったため，治験担当医師評価に基づく奏効持続期間の中央値は，Kaplan-Meier 法により推定できなかった（表 2.7.3.3-31）。420 mg/日を投与した再発又は難治性 CLL/SLL 患者 8 例のうち PR が認められた 5 例では，奏効持続期間の最小値は 173 日（5.7 カ月，打ち切り例），最大値は 534 日（17.7 カ月，打ち切り例）であった（表 2.7.3.3-22，表 2.7.3.3-31）。

表 2.7.3.3-31 奏効持続期間（Duration of Response）
［JPN-101 試験：Response Evaluable Population］

	CLL/SLL				
	420 mg/day	560 mg/day	All doses	Other	All Tumors
Analysis Set: Response Evaluable Population	8	3	11	4	15
DOR (months)[a]					
N	5	3	8	3	11
Mean (SD)	10.04 (4.904)	12.47 (1.681)	10.95 (4.017)	11.22 (4.777)	11.03 (3.984)
Median	8.33	12.83	11.34	13.59	12.03
Range	(5.7+; 17.7+)	(10.6+; 14.0+)	(5.7+; 17.7+)	(5.7+; 14.3+)	(5.7+; 17.7+)
Median (95% CI) based on KM estimates	NE (NE, NE)	NE (NE, NE)	NE (NE, NE)	NE (NE, NE)	NE (NE, NE)

Key: DOR=Duration of response, KM=Kaplan-Meier, NE=Not Estimable, SD=standard deviation
[a] Interval from the first documentation of response to first PD evaluation or death of any cause. Patients without CR/PR will be excluded from the analysis. ´+´ indicates censored observation.

[TEFDOR01B.rtf] [JNJ-54179060\PCI32765JPN101\DBR_CSR\RE_CSR\Program tefdor01b.sas] 11JUL2014, 11:49
参照元： JPN-101 CSR TEFDOR01B

(3) 海外第 Ib/II 相試験（1102 試験）及び海外第 I 相試験（04753 試験）

1102 試験の再発又は難治性 CLL/SLL 患者全 85 例のうち 64 例が奏効例で，そのうち，420 mg/日を投与した集団は 40 例，840 mg/日を投与した集団は 24 例であった。420 mg/日を投与した集団の奏効例 40 例のうち，3 例が疾患進行又は死亡しており，奏効持続期間の解析では残り 37 例を打ち切りとした。全 85 例の試験期間の中央値は 22.1 カ月であり（表 2.7.3.3-6），奏効持続期間の中央値（治験担当医師評価及び IRC 判定）はいずれの用量コホートでも推定できなかった（表 2.7.3.3-32，5.3.5.3.2 ISE Table 2.1）。420 mg/日を投与した被験者集団で，Kaplan-Meier 推定による奏効持続期間が 24 カ月以上であった被験者の割合は，87.6%（95% CI：63.9～96.2）であった（表 2.7.3.3-32）。

04753 試験の再発又は難治性 CLL/SLL 患者 16 例のうち，12 例が奏効例であった。試験期間の中央値は 11.5 カ月（表 2.7.3.3-6）であった。12 例の奏効例のうち 4 例（33.3%）が疾患進行，8 例（66.7%）が長期継続試験の 1103 試験でイブルチニブの投与を継続しており，投与を継続している被験者のデータを本解析では打ち切りとして取り扱った。Kaplan-Meier 推定による奏効持続期間が 12 カ月以上であった被験者の割合は 61.7%（95% CI：26.0～84.1）であった（表 2.7.3.3-32）。

表 2.7.3.3-32 治験担当医師評価に基づく奏効持続期間（Duration of Response ）
［1102 及び 04753 試験：All-Treated Population］

	PCYC-1102 Relapsed/Refractory			PCYC-04753 CLL/SLL
	420 mg (N=51)	840 mg (N=34)	Total (N=85)	Total (N=16)
Responders (CR+PR)	40	24	64	12
Events	3 (7.5%)	5 (20.8%)	8 (12.5%)	4 (33.3%)
Progressed	2 (5.0%)	4 (16.7%)	6 (9.4%)	4 (33.3%)
Died without documentation of progression	1 (2.5%)	1 (4.2%)	2 (3.1%)	0
Censored	37 (92.5%)	19 (79.2%)	56 (87.5%)	8 (66.7%)
Duration of response (months)[1)]				
Median (95% CI)	NE (NE, NE)	NE (18.7, NE)	NE (NE, NE)	NE (2.9, NE)
Min, Max	0.03+, 26.87+	2.79+, 22.21+	0.03+, 26.87+	2.53, 16.46+
6-month event-free rate (95% CI)	97.1 (81.4, 99.6)	100 (100, 100)	98.3 (88.4, 99.8)	74.1 (39.1, 90.9)
12-month event-free rate (95% CI)	93.9 (77.7, 98.4)	90.9 (68.3, 97.6)	92.8 (82.0, 97.3)	61.7 (26.0, 84.1)
18-month event-free rate (95% CI)	87.6 (63.9, 96.2)	81.3 (57.6, 92.6)	85.2 (70.8, 92.8)	-[2)]
24-month event-free rate (95% CI)	87.6 (63.9, 96.2)	-[2)]	81.8 (65.9, 90.7)	-[2)]

CLL=chronic lymphocytic leukemia; CR=complete response; NE=Not estimable; PR=partial response; SLL=small lymphocytic lymphoma
Note: + indicates censored observation.
Note: All percentage calculations are based on the number of subjects with response (CR+ PR).
1) Kaplan-Meier product limit estimates.
2) The event-free rate was not calculated if the last event was censored prior to the landmark time.
参照元：5.3.5.3.1 ISE Table C.6

2.7.3.3.4.6 全生存期間（OS）

(1) 海外第 III 相試験（1112 試験）

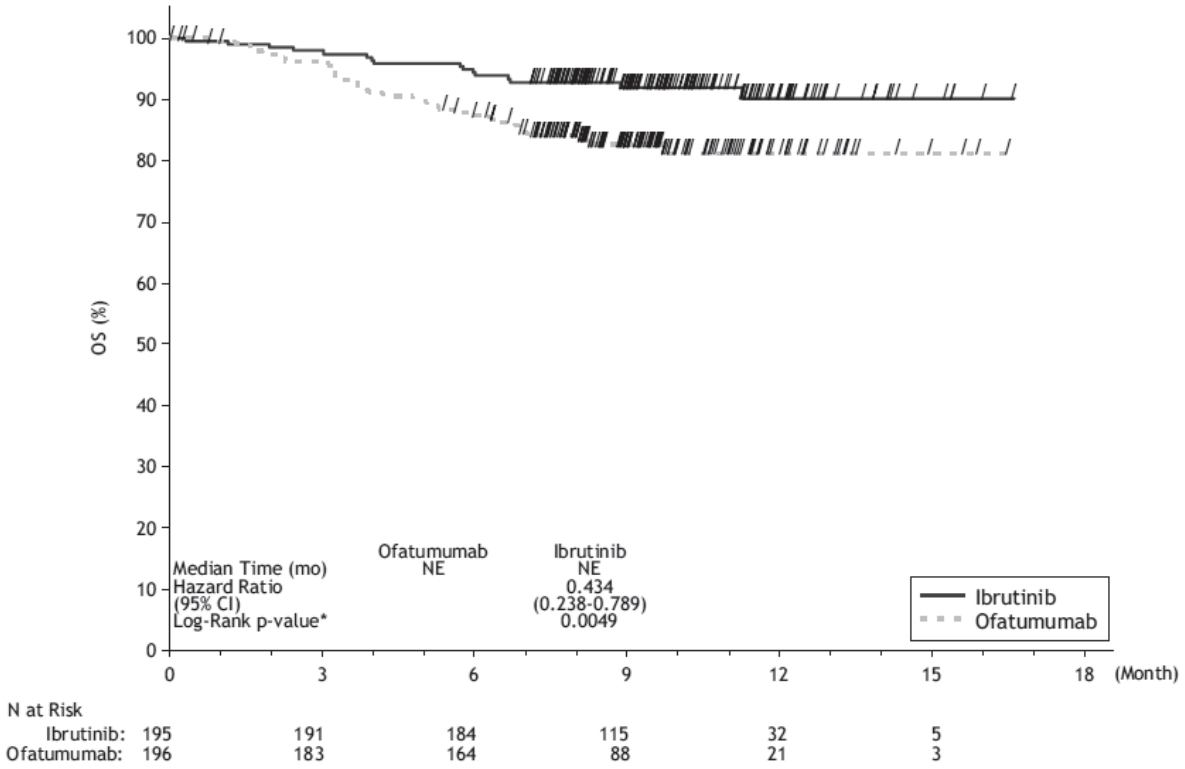
1112 試験のイブルチニブ群の OS は，オファツムマブ群に対し，有意に延長した（p=0.0049，ハザード比 0.434，95% CI：0.238～0.789）。OS の中央値は，イベント率が低いため両群とも推定できなかった（表 2.7.3.3-33）。本解析には，イブルチニブの投与を受けるためオファツムマブ群からクロスオーバーされた 57 例が含まれており，このクロスオーバーされた被験者は本解析では，イブルチニブの投与開始日に打ち切りとした。カットオフ時点で死亡した被験者の割合は，イブルチニブ群 8.2%，オファツムマブ群 16.8%であった（表 2.7.3.3-33，図 2.7.3.3-6）。このほか，オファツムマブ群で疾患進行が認められ，クロスオーバー後，イブルチニブを投与した被験者で 5 例が死亡した。

生存に対する効果は，オファツムマブ群からクロスオーバーとなった 57 例をイブルチニブ投与開始日に打ち切りとせず解析に含めた感度分析においても確認された（ハザード比 0.387，95% CI：0.216～0.695，p=0.0010）。非層別解析のハザード比（0.437）及び p 値（0.0053）は，層別解析と同様の結果であった（5.3.5.1.1-1 CSR Section 6.3.1）。

表 2.7.3.3-33 全生存期間（OS）［1112 試験：ITT Population］

Overall Survival	Ibrutinib (N=195)	Ofatumumab (N=196)	Total (N=391)	Ibrutinib vs. Ofatumumab
Deaths	16 (8.2%)	33 (16.8%)	49 (12.5%)	
Censored	179 (91.8%)	163 (83.2%)	342 (87.5%)	
Crossover	0 (0.0%)	57 (29.1%)	57 (14.6%)	
Cut-off date	179 (91.8%)	106 (54.1%)	285 (72.9%)	
Overall Survival (Months)				
Median	NE	NE		
Min, Max	0.33, 16.62+	0.07+, 16.49+		
P-value [1)]				0.0049
Hazard Ratio (95% CI)				0.434 (0.238, 0.789)
Kaplan-Meier Point Estimate for Overall Survival Rates (%)				P-value [2)]
6 Months	94.4%	87.4%		0.0167
12 Months	90.2%	81.3%		0.0283
18 Months	-	-		-
24 Months	-	-		-

1) P-value is based on a log-rank test stratified by the two randomization stratification factors reported in the IWRS at the time of randomization. Hazard ratio is based on Cox regression model (with treatment as the only covariate) stratified by the same factors as for the p-value and is relative to ofatumumab with <1 favoring ibrutinib.
+ Indicating censored observation
2) P-value is based on Z test
NE = Not estimable
参照元：Study 1112 CSR Table 14



CI, confidence interval. OS, overall survival. *stratified log-rank p-value.
SAS-PROD: BTK/PCYC-1112-CA/Unblind/Programs/f_os_km_curve.sas lgau Created on: 12FEB14:21:14:36
参照元：Study 1112 CSR Figure 14.2.2.1.1

図 2.7.3.3-6 全生存期間（OS）の Kaplan-Meier 曲線［1112 試験：ITT Population］

(2) 国内第 I 相試験（JPN-101 試験）

JPN-101 試験では死亡例はおらず，OS の解析結果を評価しなかった。

(3) 海外第 Ib/II 相試験（1102 試験）及び海外第 I 相試験（04753 試験）

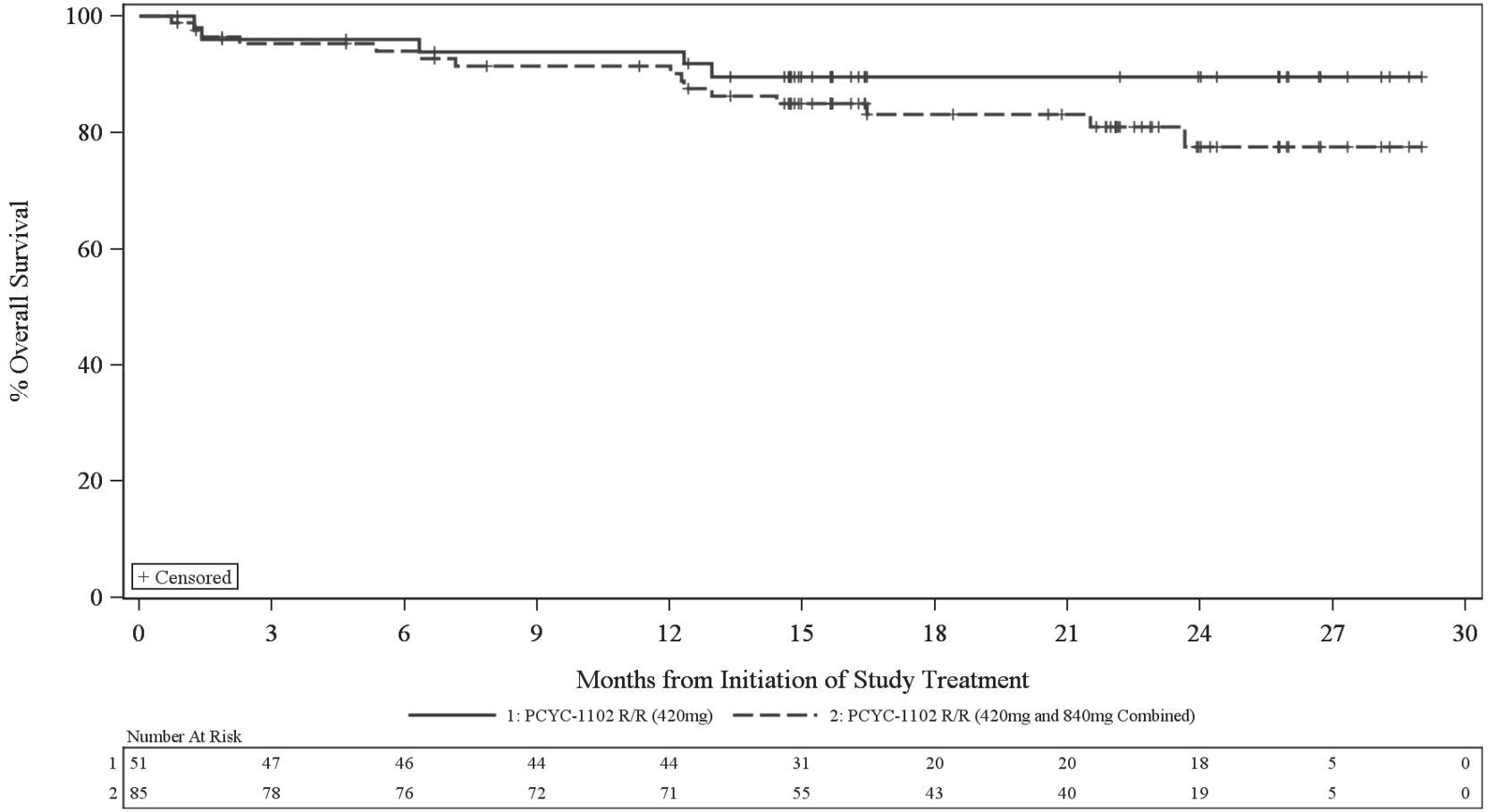
1102 及び 04753 試験の全投与集団に対する OS を表 2.7.3.3-34 に，1102 試験の OS の Kaplan-Meier 曲線を図 2.7.3.3-7 に示す。

1102 試験のイブルチニブ 420 mg/日を投与した 51 例のうち，5 例（9.8%）が死亡しており，本解析では残り 46 例（90.2%）を打ち切りとした。OS の中央値は推定できなかった。420 mg/日を投与した被験者集団では，Kaplan-Meier 推定による OS が 18 カ月及び 24 カ月以上であった被験者の割合はいずれも 89.6%であった。1102 試験の 840 mg/日を投与した被験者集団及び 04753 試験の 16 例に対する 18 カ月時点での OS の結果は同様であった。

表 2.7.3.3-34 全生存期間（OS）［1102 及び 04753 試験：All-Treated Population］

	PCYC-1102 Relapsed/Refractory			PCYC-04753 CLL/SLL
	420 mg (N=51)	840 mg (N=34)	Total (N=85)	Total (N=16)
Subject status				
Death of any cause (event)	5 (9.8%)	10 (29.4%)	15 (17.6%)	2 (12.5%)
Censored	46 (90.2%)	24 (70.6%)	70 (82.4%)	14 (87.5%)
Overall survival (months)[1)]				
Median (95% CI)	NE (NE, NE)	NE (23.7, NE)	NE (NE, NE)	NE (NE, NE)
Min, Max	0.85+, 29.01+	0.72, 24.21+	0.72, 29.01+	0.82+, 19.88+
6-month OS rate (95% CI)	96.0 (84.9, 99.0)	91.0 (74.6, 97.0)	94.0 (86.1, 97.4)	86.7 (56.4, 96.5)
12-month OS rate (95% CI)	93.9 (82.3, 98.0)	88.0 (71.0, 95.3)	91.5 (83.0, 95.8)	86.7 (56.4, 96.5)
18-month OS rate (95% CI)	89.6 (76.8, 95.5)	74.9 (56.0, 86.6)	83.1 (72.5, 89.9)	86.7 (56.4, 96.5)
24-month OS rate (95% CI)	89.6 (76.8, 95.5)	53.4 (19.1, 78.8)	77.5 (63.9, 86.5)	-[2)]

CLL=chronic lymphocytic leukemia; NE=Not estimable; OS=overall survival; SLL=small lymphocytic lymphoma
Note: + indicates censored observation.
1) Kaplan-Meier product limit estimates.
2) The event-free rate was not calculated if the last event was censored prior to the landmark time.
参照元：5.3.5.3.1 ISE Table C.10



R/R=Relapsed or Refractory
SAS-PROD: BTK/Integrated/ISE/CLL2013/Programs/f_cll_surv_2ln.sas mzhang 28MAY2013:09:28
参照元：5.3.5.3.1 ISE Figure C.5.1

図 2.7.3.3-7 全生存期間（OS）の Kaplan-Meier 曲線［1102 試験：All-Treated Population］

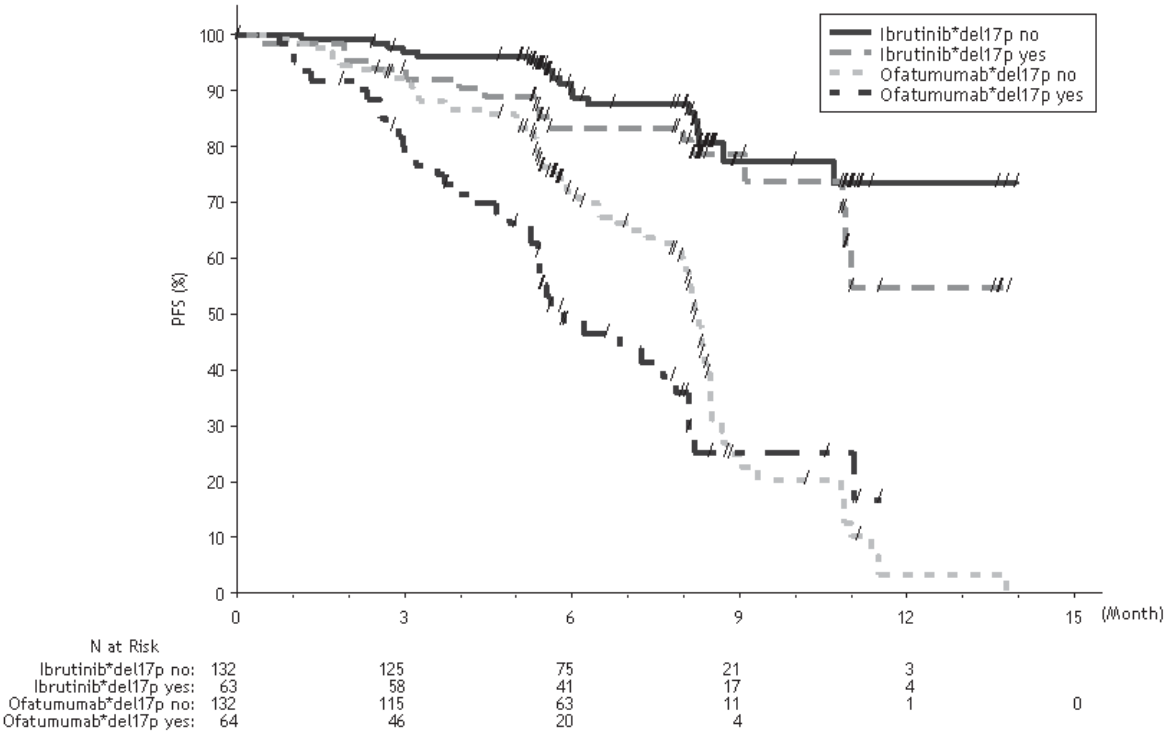
2.7.3.3.5 部分集団における結果の比較

2.7.3.3.5.1 各試験の部分集団解析

(1) 海外第 III 相試験（1112 試験）

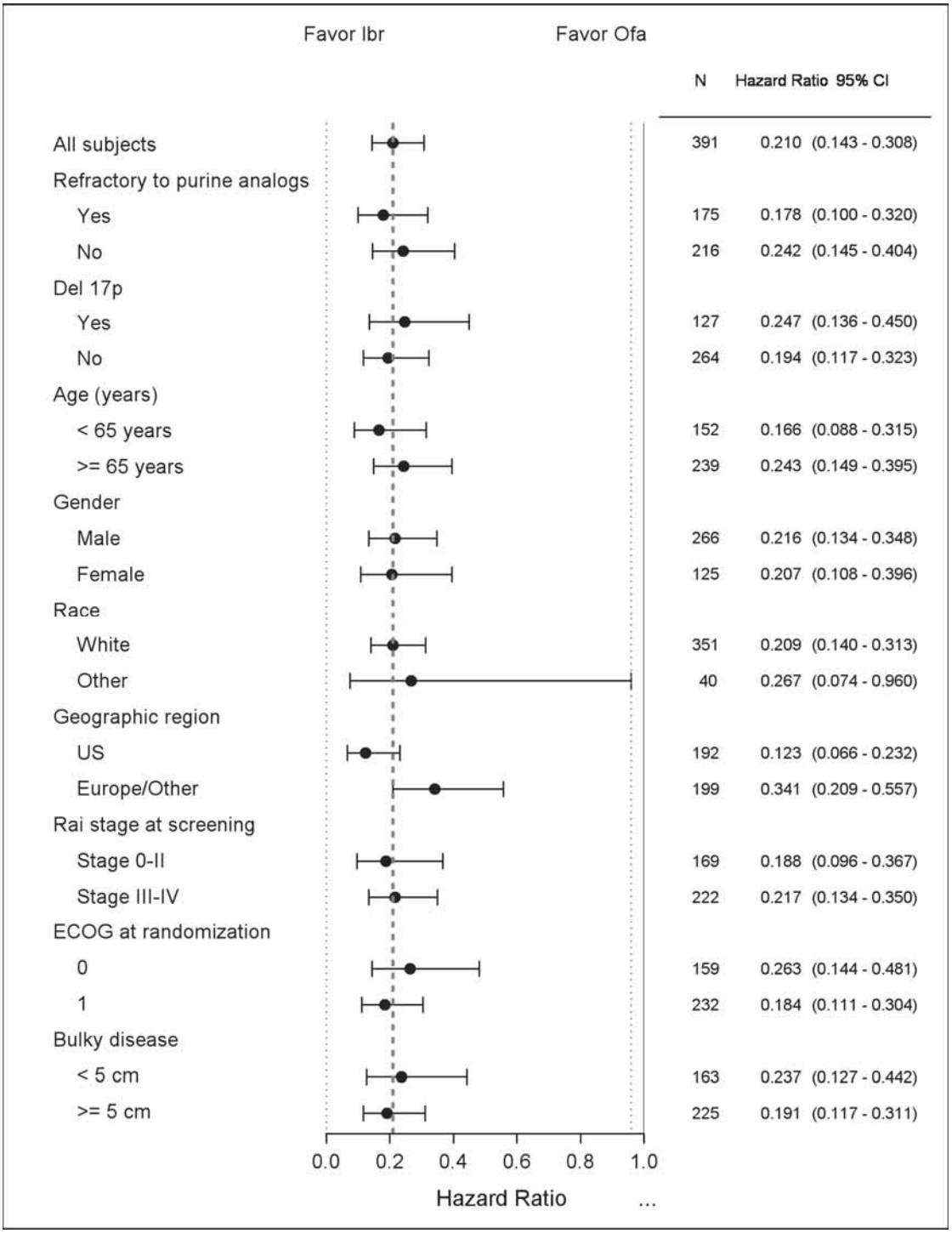
1112 試験の主要評価項目である PFS 並びに副次評価項目である OS 及び ORR について，ベースラインの疾患特性別，人種，性別及び年齢等の部分集団解析を実施した。

PFS，OS 及び ORR の結果は，解析した部分集団間（del 17p の有無，プリンアナログ療法に対する治療抵抗性，並びに年齢，性別，人種及び地域に対する部分集団を含む）においても一貫しており，頑健性を示した（図 2.7.3.3-8，図 2.7.3.3-9， 図 2.7.3.3-10，図 2.7.3.3-11）。年齢（<65 years：ハザード比 0.166，p<0.0001；≥65 years：ハザード比 0.243，p<0.0001），性別（男性：ハザード比 0.216，p<0.0001；女性：ハザード比 0.207，p<0.0001），及び人種（白人：ハザード比 0.209，p<0.0001；白人以外：ハザード比 0.267，p=0.0306）の部分集団解析において，全体の PFS と同様の改善がみられた（図 2.7.3.3-9）。



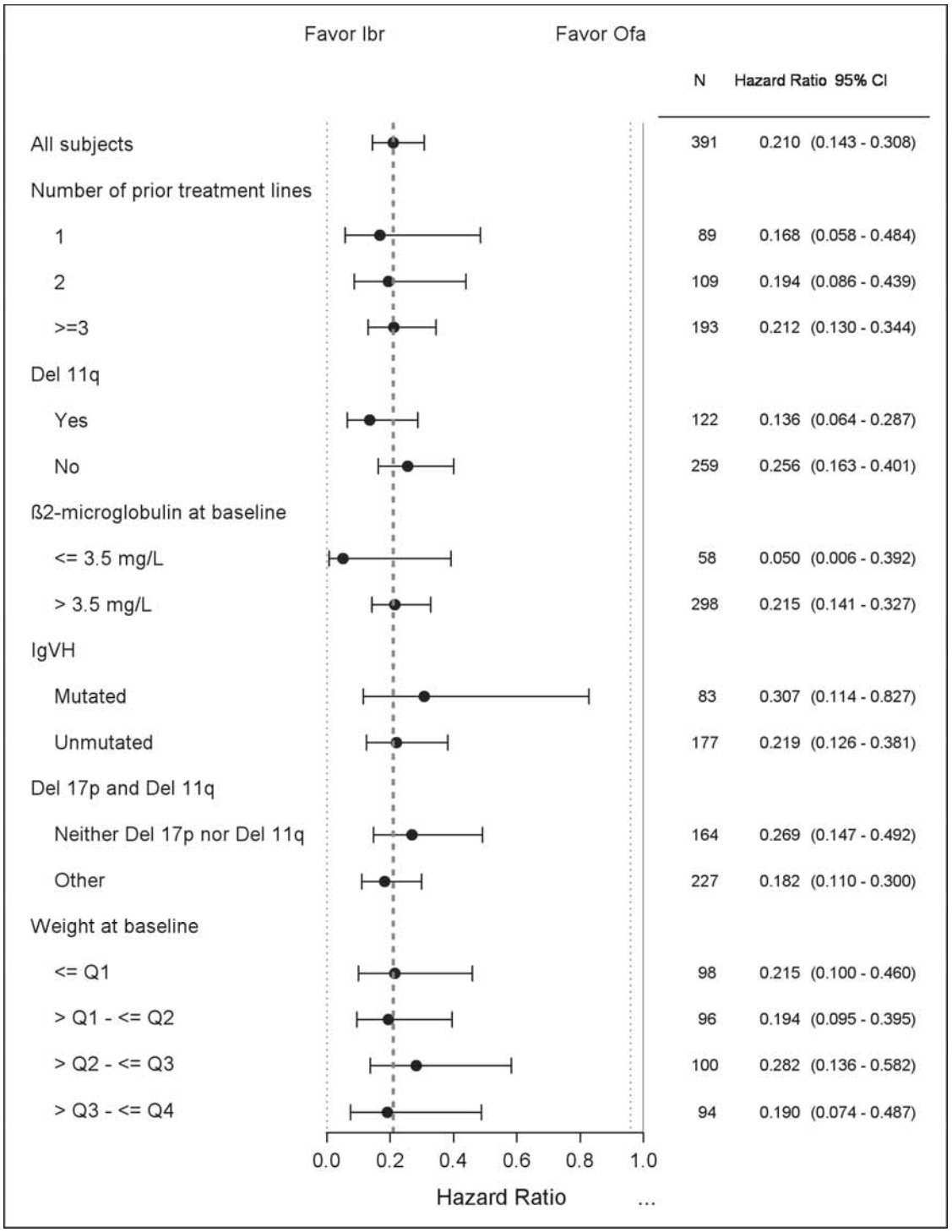
参照元：Study 1112 CSR Figure 3

図 2.7.3.3-8 無増悪生存期間（PFS）の del 17p 有無別 Kaplan-Meier 曲線
［1112 試験：ITT Population］



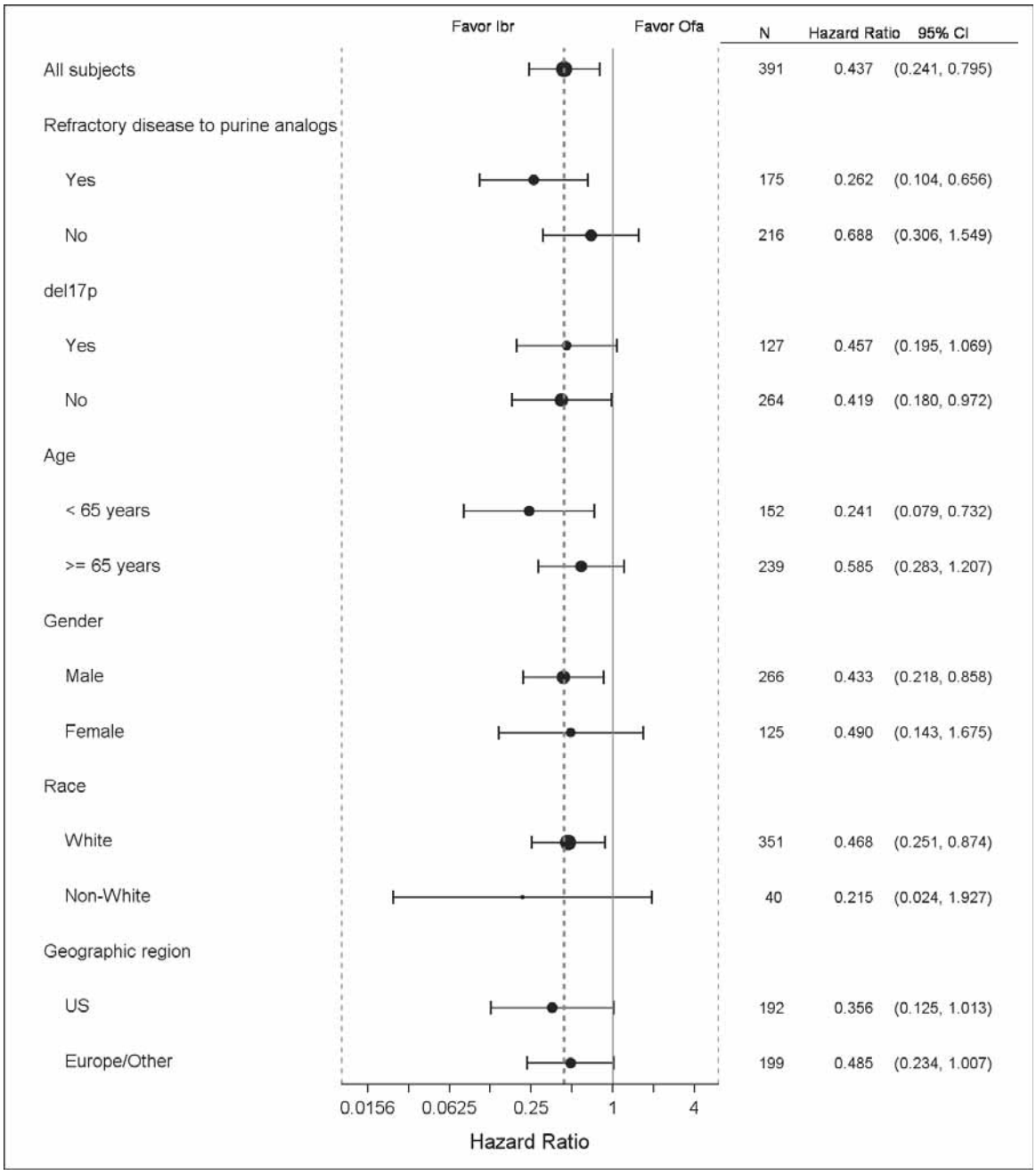
ECOG=Eastern Cooperative Oncology Group
Note: Races “Non-white” and “Patient declined to answer” are categorized to race “Other” in the analysis.
Only subjects with data available are included in the analysis.
[GEFPFS-PART1OF2.rtf] [JNJ-54179060\Z_SCS\DBR_ISS_2014\RE_ISS_JAPAN\gefpfs.sas] 30MAY2014, 16:16
参照元：5.3.5.3.4 ISS GEFPFS-PART1OF2

図 2.7.3.3-9 無増悪生存期間（PFS）のハザード比の Forest plot
［1112 試験：ITT Population］



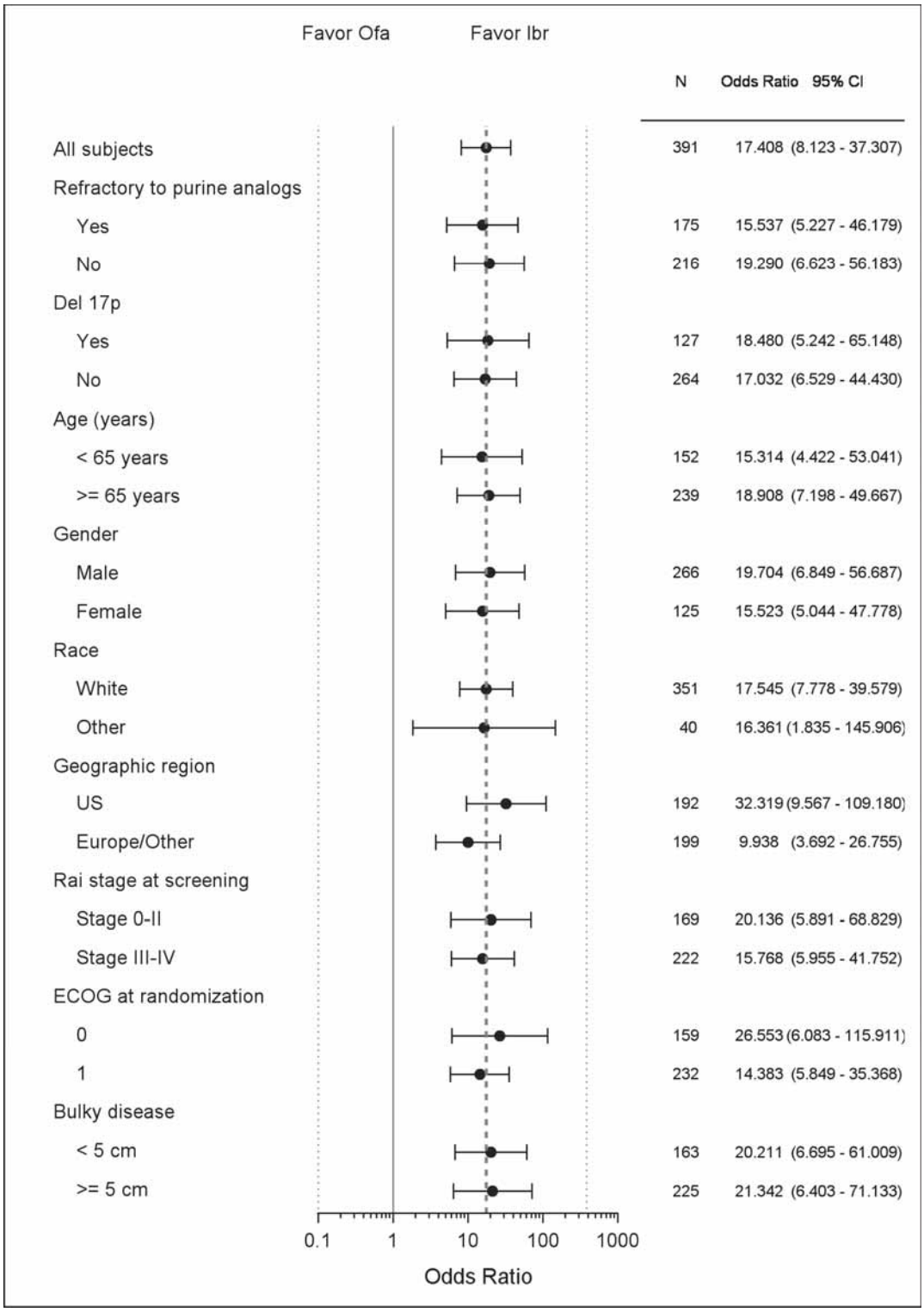
IgVH=immunoglobulin variable region
Note: Races “Non-white” and “Patient declined to answer” are categorized to race “Other” in the analysis.
Only subjects with data available are included in the analysis.
[GEFPFS-PART2OF2.rtf] [JNJ-54179060\Z_SCS\DBR_ISS_2014\RE_ISS_JAPAN\gefpfs.sas] 30MAY2014, 16:16
参照元：5.3.5.3.4 ISS GEFPFS-PART2OF2

図 2.7.3.3-9 無増悪生存期間（PFS）のハザード比の Forest plot
［1112 試験：ITT Population］（続き）



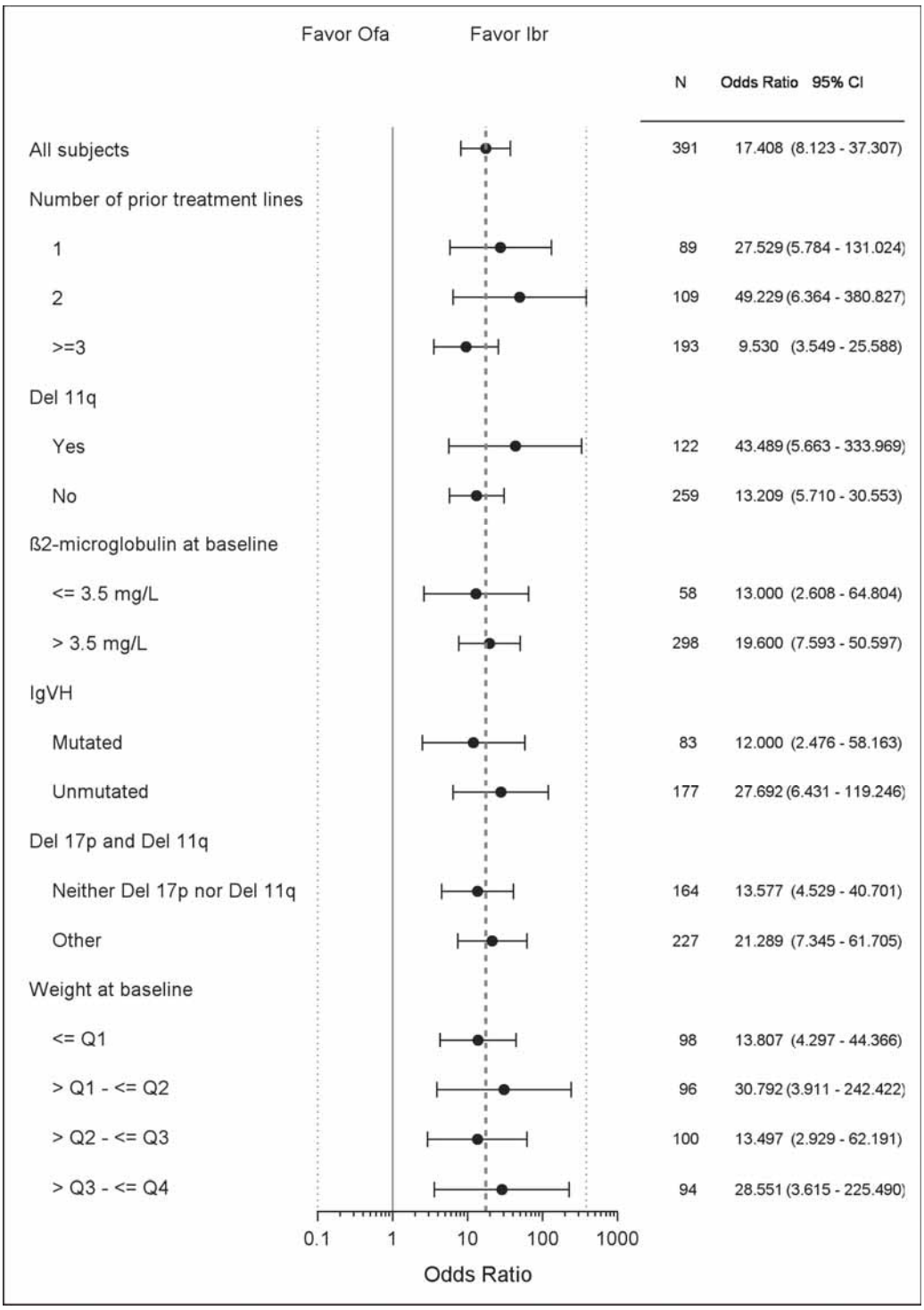
Scale for hazard ratio is log of base 2.
参照元：Study 1112 CSR Figure 5

図 2.7.3.3-10 全生存期間（OS）のハザード比の Forest plot［1112 試験：ITT Population］



ECOG=Eastern Cooperative Oncology Group
Note: Scale used is log of base 10.
Races “Non-white” and “Patient declined to answer” are categorized to race “Other” in the analysis.
Only subjects with data available are included in the analysis.
[GEFORR-PART1OF2.rtf] [JNJ-54179060\Z_SCS\DBR_ISS_2014\RE_ISS_JAPAN\geforr.sas] 30MAY2014, 16:50
参照元：5.3.5.3.4 ISS GEFORR-PART1OF2

図 2.7.3.3-11 全奏効率（ORR）のオッズ比の Forest plot［1112 試験：ITT Population］



IgVH=immunoglobulin variable region; Note: Scale used is log of base 10.
Races “Non-white” and “Patient declined to answer” are categorized to race “Other” in the analysis.
Only subjects with data available are included in the analysis.
[GEFORR-PART2OF2.rtf] [JNJ-54179060\Z_SCS\DBR_ISS_2014\RE_ISS_JAPAN\geforr.sas] 30MAY2014, 16:50
参照元：5.3.5.3.4 ISS GEFORR-PART2OF2

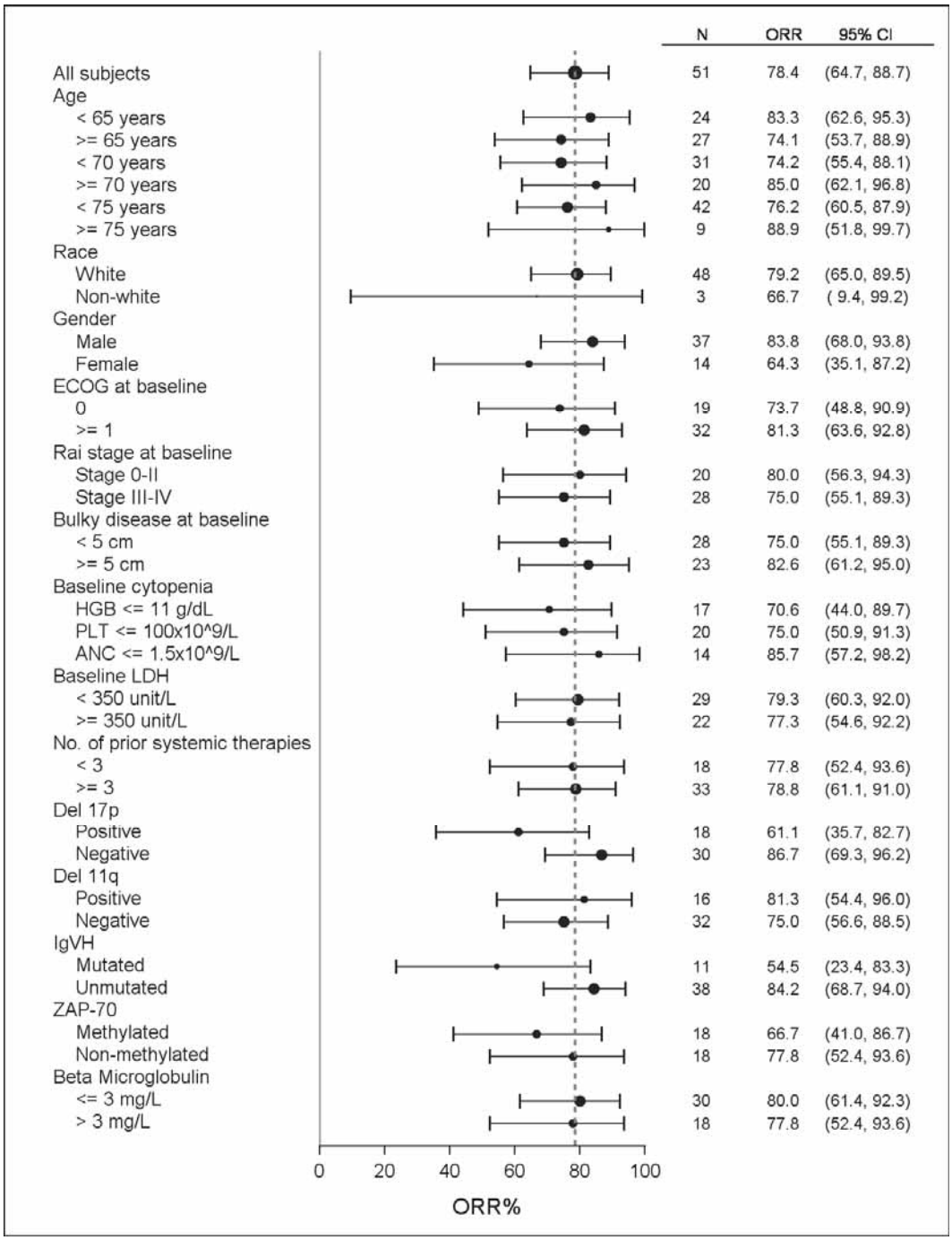
図 2.7.3.3-11 全奏効率（ORR）のオッズ比の Forest plot［1112 試験：ITT Population］
（続き）

(2) 国内第 I 相試験（JPN-101 試験）

JPN-101 試験において，有効性評価項目に関する部分集団解析は実施していない。

(3) 海外第 Ib/II 相試験（1102 試験）

1102 試験の 420 mg/日を投与した集団において，治験担当医師評価に基づく ORR の Forest plot では，すべての部分集団で高い奏効率が観察された（図 2.7.3.3-12）。奏効率は，ECOG PS，Rai 分類，bulky disease の有無，ベースラインの血球減少，前治療数，IgVH 突然変異状態，del 17p 及び del 11q のような細胞遺伝学的異常といった予後因子に依存しないものと考えられた。



ANC=absolute neutrophil count; ECOG=Eastern Cooperative Oncology Group; HGB=hemoglobin; IgVH=immunoglobulin variable region; LDH=lactate dehydrogenase; ORR=overall response rate; PLT=platelets;
Note: 95% CI is based on exact binomial distribution.
SAS-PROD:BTK/Integrated/ISE/CLL2013/Programs/f_cll_orr.sasmzhang21MAY2013:18:34
参照元：5.3.5.3.1 ISE Figure C.1.1

図 2.7.3.3-12 治験担当医師評価に基づく全奏効率（ORR）の Forest plot
［1102 試験：All-Treated Population - Relapsed/Refractory CLL/SLL 420mg/日］

2.7.3.3.5.2 17p 染色体欠損（del 17p）を有する患者の部分集団解析

1112 及び 1102 試験の del 17p を有する患者に対する部分集団解析を行った。

1112 試験では，イブルチニブ群 195 例中 63 例（32.3%）が del 17p を有する患者であった（表 2.7.3.3-10）。PFS において，del 17p を有する患者のハザード比は 0.247（p<0.0001）であり，del 17p を有さない患者と同様の結果（ハザード比 0.194，p<0.0001）であった（5.3.5.1.1-1 CSR Section 6.2.1）。OS において，del 17p を有する患者のハザード比は 0.457（p=0.0638）であり，del 17p を有さない患者の部分集団と同様の結果（ハザード比 0.419，p=0.0365）であった（5.3.5.1.1-1 CSR Section 6.3.1）。ORR は，del 17p の有無にかかわらずイブルチニブ群（del 17p 有：47.6%，del 17p 無：40.2%）でオファツムマブ群（del 17p 有：4.7%，del 17p 無：3.8%）と比較し高かった（5.3.5.1.1-1 CSR Section 6.3.2.1）。

1102 試験では，420 mg/日を投与した集団 51 例中 18 例（35.3%）が del 17p を有する患者であった（表 2.7.3.3-12）。この 18 例の ORR は 50.0%（9 例）であり，すべて PR であった。さらに 2 例に PRL が確認された。試験期間の中央値は 24 カ月であった。なお，del 17p を有する患者を含む 51 例の Kaplan-Meier 推定による PFS の解析において，24 カ月時点で 82.3%（95% CI：64.2～91.8）の被験者に疾患進行が認められず，治験担当医師評価に基づく PFS の中央値は推定できなかった。51 例において，Kaplan-Meier 推定による OS の中央値は推定できず，OS が 24 カ月以上であった被験者の割合は 89.6%（95% CI：76.8～95.5）であった（5.3.5.2.1 CSR App9.10）。

2.7.3.4 推奨用法・用量に関する臨床情報の解析

海外における，CLL/SLL 患者に対するイブルチニブの用法・用量は，04753 及び 1102 試験の薬物動態，薬力学評価及び臨床評価に基づき決定した。イブルチニブの用量選択は，MTD には基づかず（MTD には到達せず），BTK の活性部位の占有の達成と維持，有効性の結果及び安全性プロファイルに基づいて決定することとした。これらの検討の結果，少なくとも 1 レジメン以上の前治療歴を有する再発又は難治性 CLL/SLL 患者におけるイブルチニブの海外での推奨用法・用量は 420 mg/日であることが決定された。

日本人 CLL/SLL 患者にイブルチニブを投与したときの曝露量は，外国人患者に投与したときと大きく異ならなかった。また，JPN-101 試験にて，日本人患者に対する忍容性及び有効性が確認されたことから，日本人患者に対し，海外と同様の推奨用法・用量を選択した。

国内外の推奨用量の決定は【2.5.6.4 項】に詳述した。

2.7.3.5 効果の持続，耐薬性

イブルチニブ 420 mg/日を投与した再発又は難治性 CLL/SLL 患者における投与期間の中央値（最大値）は，1112 試験では 8.6（16.1）カ月，1102 試験では 15.6（28.7）カ月，JPN-101 試験の反復投与期では 10.4（19.7）カ月であった（表 2.7.3.3-3，表 2.7.3.3-5，表 2.7.3.3-6）。

1112 及び 1102 試験では，イブルチニブの長期投与後にリンパ球増加症が改善し，PRL から PR となり初回奏効が認められた被験者がいるように，イブルチニブの奏効率は時間とともに改善した（2.7.3.3.4.3）。JPN-101 試験では，420 mg/日を投与した 8 例のうち PR が認められた被験者は

5 例であり，そのうち 3 例ではイブルチニブ投与後の初回評価時点であるサイクル 2 の時点で PR に到達した（2.7.3.3.4.3(2)）。

1112 及び 1102 試験の PFS 及び OS の Kaplan-Meier 曲線の解析結果より，イブルチニブの効果は持続することが示唆された（2.7.3.3.4.1，2.7.3.3.4.6）。JPN-101 試験においても，420 mg/日を投与した 8 例の Kaplan-Meier 推定による PFS は，最小値が 154 日，最大値が打ち切り例の 609 日であった（2.7.3.3.4.1(2)）。このことから，国内の再発又は難治性 CLL/SLL 患者においても，イブルチニブ 420 mg/日の効果が持続することが示唆された（2.7.3.3.4.5(2)）。

1112 試験のイブルチニブ群 195 例において，26 例のみに IRC 判定による疾患進行が認められた。この 26 例のうち 5 例（2.6%）に最良効果として疾患進行が認められ（表 2.7.3.3-24），21 例（10.8%）が Day 135 から Day 335 の間に SD 又はそれ以上の改善がみられた後に疾患進行が認められた（5.3.5.3.2 ISE List1）。1102 試験の結果も 1112 試験と同様であった（5.3.5.3.2 ISE List2）。JPN-101 試験のカットオフ時点における，治験担当医師評価による最良総合効果は，420 mg/日を投与した 8 例全例で SD 又は改善（PR）が認められ，そのうち 5 例で PR が認められた（2.7.3.3.4.1(2)）。

以上より，イブルチニブの投与期間及び有効性を検討した結果，イブルチニブの治療効果は持続性があると考える。

参考文献

1） National comprehensive cancer network clinical practice guidelines in oncology (NCCN guidelines). Non-Hodgkin's Lymphomas, Version 1.2014.

2） Eichhorst B, Hallek M, Dreyling M on behalf of the ESMO Guidelines Working Group. Chronic lymphocytic leukaemia: ESMO clinical practice guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. Ann Oncol. 2010;21 Suppl 5:v162-4.

3） Hallek M, Cheson BD, Catovsky D, et al. Guidelines for the diagnosis and treatment of chronic lymphocytic leukemia: a report from the International Workshop on Chronic Lymphocytic Leukemia updating the National Cancer Institute-Working Group 1996 guidelines. Blood. 2008;111:5446–56.

4） Hallek M, Cheson BD, Catovsky D, et al. Response assessment in chronic lymphocytic leukemia treated with novel agents causing an increase of peripheral blood lymphocytes. Blood. 2012;e-letter June 04, 2012.

5） Hallek M, Cheson BD, Catovsky D, et al. Clarification of IWCLL criteria for a partial response to therapy. Blood. 2013; e-letter, published November 13, 2013.

6） Cheson BD, Pfistner B, Juweid ME, et al. Revised response criteria for malignant lymphoma. J Clin Oncol. 2007;25(5):579-86.

7） National comprehensive cancer network clinical practice guidelines in oncology (NCCN guidelines). Non-Hodgkin's Lymphomas, Version 3. 2012.

8） Kimby E, Treon SP, Anagnostopoulous A, et al. Update on recommendations for assessing response from the Third International Workshop on Waldenstrom’s Macroglobulinemia. Clin Lymphoma Myeloma. 2006;6(5):380-3.

2.7.3.6 付録

表 2.7.3.6-付録-1 週ごとの累積最良効果（Carried Forward）

［1112 試験：ITT Population］

	Study 1112	
	Ibrutinib	Ofatumumab
Analysis set: ITT population	195	196
Week/Cumulative best response		
Week 2		
PR	0	0
PR with lymphocytosis	0	0
SD	0	1 (0.5%)
PD	0	0
NE	0	0
Week 4		
PR	0	0
PR with lymphocytosis	0	0
SD	0	2 (1.0%)
PD	0	1 (0.5%)
NE	0	0
Week 5		
PR	0	0
PR with lymphocytosis	0	0
SD	0	4 (2.0%)
PD	0	4 (2.0%)
NE	0	0
Week 6		
PR	0	0
PR with lymphocytosis	0	0
SD	1 (0.5%)	4 (2.0%)
PD	0	5 (2.6%)
NE	0	0
Week 7		
PR	0	0
PR with lymphocytosis	0	0
SD	1 (0.5%)	5 (2.6%)
PD	0	6 (3.1%)
NE	0	0
Week 8		
PR	0	0
PR with lymphocytosis	0	0
SD	2 (1.0%)	6 (3.1%)
PD	1 (0.5%)	8 (4.1%)
NE	0	2 (1.0%)
Week 12		
PR	35 (17.9%)	3 (1.5%)
PR with lymphocytosis	61 (31.3%)	0
SD	70 (35.9%)	138 (70.4%)
PD	4 (2.1%)	17 (8.7%)
NE	2 (1.0%)	3 (1.5%)

表 2.7.3.6-0 ベースラインの疾患特性［1112 試験：ITT Population］（続き）

	Study 1112	
	Ibrutinib	Ofatumumab
Week 16		
PR	39 (20.0%)	4 (2.0%)
PR with lymphocytosis	64 (32.8%)	0
SD	76 (39.0%)	155 (79.1%)
PD	5 (2.6%)	19 (9.7%)
NE	2 (1.0%)	3 (1.5%)
Week 20		
PR	41 (21.0%)	4 (2.0%)
PR with lymphocytosis	63 (32.3%)	0
SD	76 (39.0%)	156 (79.6%)
PD	5 (2.6%)	19 (9.7%)
NE	1 (0.5%)	3 (1.5%)
Week 24		
PR	77 (39.5%)	8 (4.1%)
PR with lymphocytosis	42 (21.5%)	0
SD	66 (33.8%)	153 (78.1%)
PD	5 (2.6%)	18 (9.2%)
NE	0	3 (1.5%)
Week 36		
PR	83 (42.6%)	8 (4.1%)
PR with lymphocytosis	39 (20.0%)	0
SD	63 (32.3%)	153 (78.1%)
PD	5 (2.6%)	18 (9.2%)
NE	0	3 (1.5%)
Week 48		
PR	83 (42.6%)	8 (4.1%)
PR with lymphocytosis	39 (20.0%)	0
SD	63 (32.3%)	153 (78.1%)
PD	5 (2.6%)	18 (9.2%)
NE	0	3 (1.5%)
Week 60		
PR	83 (42.6%)	8 (4.1%)
PR with lymphocytosis	39 (20.0%)	0
SD	63 (32.3%)	153 (78.1%)
PD	5 (2.6%)	18 (9.2%)
NE	0	3 (1.5%)

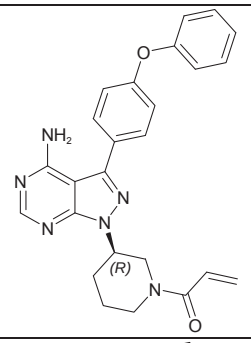
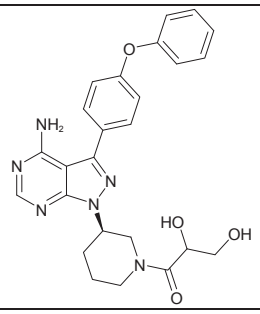
Key: PR = Partial Response; SD = Stable Disease; PD = Progressive Disease; NE = Not Evaluable.
Note: Percentages are calculated with the number of subjects in ITT population as denominators.
[TEF09.rtf] [JNJ-54179060\Z_SCS\DBR_ISS_2014\RE_ISS_JAPAN\tef09.sas] 30MAY2014, 13:03
参照元：5.3.5.3.4 ISS TEF09

目次

2.7.4 臨床的安全性 5
2.7.4.1 医薬品への曝露 5
2.7.4.1.1 総括的安全性評価計画及び安全性試験の記述 5
2.7.4.1.1.1 安全性の評価に用いた試験 5
2.7.4.1.1.2 主な試験のデザイン 5
2.7.4.1.1.3 安全性の評価・解析方法 9
2.7.4.1.2 全般的な曝露状況 12
2.7.4.1.2.1 海外の再発又は難治性 CLL/SLL 患者対象試験 12
2.7.4.1.2.2 国内の再発性成熟 B 細胞腫瘍患者対象試験 13
2.7.4.1.2.3 海外の再発性 B 細胞腫瘍患者対象試験 16
2.7.4.1.3 治験対象集団の人口統計学的特性及びその他の特性 16
2.7.4.1.3.1 海外の再発又は難治性 CLL/SLL 患者対象試験 16
2.7.4.1.3.2 国内の再発性成熟 B 細胞腫瘍患者対象試験 19
2.7.4.1.3.3 海外の再発性 B 細胞腫瘍患者対象試験 21
2.7.4.1.4 被験者の内訳 21
2.7.4.1.4.1 海外の再発又は難治性 CLL/SLL 患者対象試験 21
2.7.4.1.4.2 国内の再発性成熟 B 細胞腫瘍患者対象試験 22
2.7.4.1.4.3 海外の再発性 B 細胞腫瘍患者対象試験 23
2.7.4.2 有害事象 23
2.7.4.2.1 有害事象の解析 23
2.7.4.2.1.1 有害事象の概要 23
2.7.4.2.1.2 比較的よくみられる有害事象 26
2.7.4.2.1.3 死亡 35
2.7.4.2.1.4 その他の重篤な有害事象 37
2.7.4.2.1.5 その他の重要な有害事象 41
2.7.4.2.1.6 器官別又は症候群別有害事象の解析 45
2.7.4.2.2 個別有害事象の文章による説明 55
2.7.4.3 臨床検査値の評価 55
2.7.4.3.1 血液学的検査 55
2.7.4.3.1.1 リンパ球絶対数 58
2.7.4.3.2 血液生化学検査 60
2.7.4.3.2.1 肝機能異常 62
2.7.4.3.2.2 血清クレアチニン異常 62
2.7.4.3.2.3 血清電解質異常 62
2.7.4.4 バイタルサイン，身体的所見及び安全性に関連する他の観察項目 63
2.7.4.4.1 バイタルサイン 63
2.7.4.4.2 心電図 63
2.7.4.5 特別な患者集団及び状況下における安全性 64

2.7.4.5.1 内因性要因 64
2.7.4.5.1.1 年齢 64
2.7.4.5.1.2 性別 65
2.7.4.5.1.3 体重 65
2.7.4.5.1.4 人種 66
2.7.4.5.1.5 ベースラインの腎機能 66
2.7.4.5.1.6 ベースラインの肝機能 66
2.7.4.5.2 外因性要因 67
2.7.4.5.2.1 食事の影響 67
2.7.4.5.2.2 薬物相互作用 67
2.7.4.5.3 妊娠及び授乳時の使用 69
2.7.4.5.4 過量投与 70
2.7.4.5.5 薬物乱用 70
2.7.4.5.6 離脱症状及び反跳現象 70
2.7.4.5.7 自動車運転及び機械操作に対する影響又は精神機能の障害 70
2.7.4.5.8 DLT 評価 70
2.7.4.5.9 健康成人対象試験 71
2.7.4.6 市販後データ 71
2.7.4.6.1 PSUR 第 1 報（期間：2013 年 11 月 13 日～2014 年 5 月 12 日） 71
2.7.4.7 付録 73

略号一覧表

略号又は略称	化学名又は一般名	構造式	由来
イブルチニブ（PCI-32765 又は JNJ-54179060）	1-{(3*R*)-3-[4-amino-3-(4-phenoxyphenyl)-1*H*-pyrazolo[3,4-*d*]pyrimidin-1-yl]piperidin-1-yl}prop-2-en-1-one		主薬
PCI-45227（JNJ-54243761）	ジヒドロジオール体（M37）		代謝物

略号又は略称	名称及び内容
AE	有害事象（adverse event）
ALC	リンパ球絶対数（absolute lymphocyte count）
ALT	アラニンアミノトランスフェラーゼ（alanine aminotransferase）
ANC	好中球数（absolute neutrophil count）
AST	アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ（aspartate aminotransferase）
BTK	ブルトン型チロシンキナーゼ（Bruton’s tyrosine kinase）
CLL	慢性リンパ性白血病（chronic lymphocytic leukemia）
CrCL	クレアチニン・クリアランス（creatinine clearance）
CSR	治験総括報告書（clinical study report）
CTCAE	Common Terminology Criteria for Adverse Events
CYP	チトクローム P450（cytochrome p450）
del 17p	17p 染色体の短腕欠損（deletion in the short arm of chromosome 17p）
DLBCL	びまん性大細胞型 B 細胞リンパ腫（diffuse large B-cell lymphoma）
DLT	用量制限毒性（dose-limiting toxicity）
EAIR	曝露期間により調整した有害事象の発現割合（exposure-adjusted incidence rates）
ECG	心電図（electrocardiogram）
ECOG	Eastern Cooperative Oncology Group
FL	濾胞性リンパ腫（follicular lymphoma）
INR	国際標準化比（international normalized ratio）
IRC	独立評価委員会（Independent Review Committee）
IWCLL	International Workshop on Chronic Lymphocytic Leukemia
LDi	最長径（longest diameter）
MCL	マントル細胞リンパ腫（mantle cell lymphoma）
MD 期	反復投与（Multiple dose）期
MedDRA	ICH 国際医薬用語集（Medical Dictionary for Regulatory Activities）
MTD	最大耐量（maximum tolerated dose）
NCI	国立がん研究所（National Cancer Institute）

PR	部分奏効（partial response）
PS	performance status
PSUR	定期的安全性最新報告（periodic safety update report）
PT	基本語（Preferred Term）
QTc	QT interval (time between the start of the Q wave and the end of the T wave in an ECG reading) corrected for heart rate
SAE	重篤な有害事象（serious adverse event）
SD	標準偏差（standard deviation）
SD 期	単回投与（Single dose）期
SEER	Surveillance, Epidemiology, and End Results Program
SLL	小リンパ球性リンパ腫（small lymphocytic lymphoma）
SMQ	MedDRA 標準検索式（Standardized MedDRA query）
SOC	器官別大分類（system organ class）
TEAE	治験薬投与後に発現した有害事象（treatment-emergent adverse event）
ULN	正常上限（upper limit of normal）

2.7.4 臨床的安全性

2.7.4.1 医薬品への曝露

2.7.4.1.1 総括的安全性評価計画及び安全性試験の記述

2.7.4.1.1.1 安全性の評価に用いた試験

イブルチニブの再発又は難治性慢性リンパ性白血病（CLL）/小リンパ球性リンパ腫（SLL）に対する安全性は，表 2.7.4-1 に示す国内試験 1 試験及び海外試験 9 試験の計 10 試験を用いて評価した。評価に際して，表 2.7.4-1 に示す区分に各試験を分類した。海外の再発又は難治性 CLL/SLL 患者対象試験（PCYC-1112-CA 試験及び PCYC-1102-CA 試験）でイブルチニブ 420 mg/日の投与を受けた再発又は難治性 CLL/SLL 患者計 246 例のデータの併合解析（海外 2 試験併合）を実施した。安全性は，海外 2 試験併合と国内の再発性成熟 B 細胞腫瘍患者対象試験（PCI-32765-JPN-101 試験）でイブルチニブ 420 mg/日の投与を受けた再発又は難治性 CLL/SLL 患者の結果を中心に評価した。なお，PCYC-1112-CA 試験でイブルチニブの対照薬として用いたオファツムマブの安全性データは，死亡及び重篤な有害事象など特に注目した有害事象についてイブルチニブとの比較結果を記載した。

表 2.7.4-1 安全性の評価に用いた試験

実施地域	区分	試験番号	相	対象	資料
海外	海外の再発又は難治性 CLL/SLL 患者対象試験	PCYC-1112-CA[*1]	III	再発又は難治性 CLL/SLL 患者	評価
		PCYC-1102-CA	Ib/II	未治療及び再発又は難治性 CLL/SLL 患者[*2]	
国内	国内の再発性成熟 B 細胞腫瘍患者対象試験	PCI-32765-JPN-101	I	再発性成熟 B 細胞腫瘍患者[*3]	
海外	海外の再発性 B 細胞腫瘍患者対象試験	PCYC-04753	I	再発性 B 細胞腫瘍患者	
海外	健康成人対象試験	PCI-32765CLL1001	I	健康成人	参考
		PCI-32765CLL1002	I	健康成人	
		PCI-32765CLL1004	I	健康成人	
		PCI-32765CLL1006	I	肝機能障害被験者	
		PCI-32765CLL1010	I	健康成人	
		PCI-32765CLL1011	I	健康成人	

*1: 2013 年 11 月 [redacted] 日にカットオフした中間解析の結果を用いた。
*2: 本項では再発又は難治性患者の結果のみを用いた。
*3: 最終被験者が 6 サイクルを終了又は中止した時点でカットオフした中間解析の結果を用いた。

2.7.4 項（本項）本文では，表 2.7.4-1 に示した試験の試験番号の表記「PCYC-」及び「-CA」並びに試験番号冒頭の表記「PCI-32765-」又は「PCI-32765」を省略して記載する。

2.7.4.1.1.2 主な試験のデザイン

評価資料の試験の概要を表 2.7.4-2 に，参考資料の試験の概要を表 2.7.4-3 に示す。

(1) 海外の再発又は難治性 CLL/SLL 患者対象試験

1) 1112 試験

1112 試験は，1 レジメン以上の全身治療に不応不耐でプリンアナログ療法による治療又は再治療が適切ではなく，治療を要する活動期の再発又は難治性 CLL/SLL 患者を対象にイブルチニブの有効性及び安全性を評価する，第 III 相，オファツムマブ対照，非盲検，ランダム化，多施設共同試験であった。

391 例（intent-to treat population）をイブルチニブ群又はオファツムマブ群のいずれかに 1:1 の比でランダムに割り付け，疾患進行又は耐容不能な毒性の発現が認められるまで，イブルチニブ 420 mg を 1 日 1 回経口投与又はオファツムマブを各国の添付文書の用法用量に従い，最大 12 回（約 6 カ月）静脈内投与した。

2013 年 11 月 [redacted] 日にカットオフした中間解析で主要評価項目の無増悪生存期間及び主な副次評価項目の全生存期間の有意な延長が認められたことから，データモニタリング委員会の全会一致で中間解析を最終解析とした。中間解析時点で，オファツムマブ群全例が治験実施計画書で規定した投与サイクルを完了又は投与中止していた。独立評価委員会（IRC）によって疾患進行が認められたオファツムマブ群の被験者で，治験担当医師が適切と判断した場合は，社内医学専門家の承認によりイブルチニブへの投与変更を可とした。本項では本中間解析の結果を評価に用いた。

2) 1102 試験

1102 試験は，未治療並びに再発又は難治性 CLL/SLL 患者を対象にイブルチニブ 2 用量（420 mg 又は 840 mg の固定用量）の安全性，有効性，薬物動態及び薬力学を検討する，第 Ib/II 相，非盲検，非ランダム化，多施設共同試験であった。

疾患（未治療若しくは再発又は難治性）及びイブルチニブの用量によりコホート 1～5 を設定した。サブスタディとして，イブルチニブの薬物動態に対する食事の影響を評価するランダム化，クロスオーバーデザインのコホート 6 を設定した。未治療患者 31 例及び再発又は難治性患者 101 例（コホート 6 の 16 例を含む）の計 132 例に疾患進行，耐容不能な毒性の発現又は投与中止を要する他の理由が認められるまで，イブルチニブを 1 日 1 回経口投与した。コホート 1～5 でイブルチニブの投与を 12 サイクル以上完了後又は本試験終了時に疾患進行が認められない場合，又はコホート 6 でイブルチニブの投与を 6 サイクル完了後，長期継続試験である PCYC-1103-CA 試験（1103 試験）に移行し，イブルチニブの投与を継続可能とした。

(2) 国内の再発性成熟 B 細胞腫瘍患者対象試験

1) JPN-101 試験

JPN-101 試験は，日本人の再発性成熟 B 細胞腫瘍患者を対象にイブルチニブの忍容性及び安全性を評価する，第 I 相，非盲検，多施設共同，用量漸増試験であった。再発性成熟 B 細胞腫瘍患者を対象とした用量漸増パートであるコホート 1 及び 2，並びに再発性成熟 B 細胞腫瘍患者のうち CLL/SLL 患者を対象に固定用量の 420 mg/日を投与する CLL/SLL コホートの計 3 コホートで構成した。コホート 1 はイブルチニブ 140 mg 及び 280 mg の単回投与期（SD 期）を経て，サイクル 1 では 35 日間，サイクル 2 以降は 28 日間，イブルチニブ 420 mg を 1 日 1 回投与する反復投

与期（MD 期）に移行するデザインとした。コホート 2 ではイブルチニブ 560 mg，CLL/SLL コホートではイブルチニブ 420 mg を，サイクル 1 は 35 日間，サイクル 2 以降は 28 日間，1 日 1 回投与した。疾患進行，耐容不能な毒性の発現又は投与中止を要する他の理由が認められるまで，イブルチニブを投与した。

コホート 1 の SD 期及び MD 期のサイクル 1，並びにコホート 2 及び CLL/SLL コホートのサイクル 1 で用量制限毒性（DLT）を評価した。

再発性成熟 B 細胞腫瘍患者として 15 例が組み入れられ，全例がイブルチニブの投与を受けた。CLL/SLL 患者はこのうち 11 例であり，11 例のうち 8 例がイブルチニブ 420 mg/日の投与を受けた（コホート 1：2 例，CLL/SLL コホート：6 例）。なお，CLL/SLL 患者以外の再発性成熟 B 細胞腫瘍患者 4 例の内訳は，マントル細胞リンパ腫（MCL）（2 例），濾胞性リンパ腫（FL）（1 例），MALT リンパ腫（1 例）であった。

最終被験者が 6 サイクルを終了した時点でカットオフしたデータを評価に用いた。本項では主に，イブルチニブ 420 mg/日の投与を受けた CLL/SLL 患者の結果について記載する。

(3) 海外の再発性 B 細胞腫瘍患者対象試験

1) 04753 試験

04753 試験は，再発性 B 細胞腫瘍患者を対象にした，第 I 相，非盲検，多施設共同，用量漸増試験であり，イブルチニブを初めてヒトに投与した試験であった。1.25，2.5，5.0，8.3，12.5 及び 17.5 mg/kg/日の用量で，1 コホートあたり 6～10 例の被験者を組み入れ，最大耐量（MTD）が確立するまで又はブルトン型チロシンキナーゼ（BTK）の完全占有到達後 3 段階高い用量まで，イブルチニブを投与することとした。2.5 mg/kg/日で BTK の完全占有が認められたことから，最高用量は 12.5 mg/kg/日とした。なお，本試験の最高用量で DLT は認められず，MTD には到達しなかった。本試験終了時に疾患進行がみられない場合は，長期継続試験（1103 試験）に移行し，イブルチニブの投与を継続可能とした。

再発性 B 細胞腫瘍患者として 66 例が組み入れられ，CLL/SLL 患者はこのうち 16 例であった。本項では主に，再発性 B 細胞腫瘍患者のうち CLL/SLL 患者の結果について記載する。

表 2.7.4-2 評価資料の試験の概要

試験番号（資料番号）	試験名	対象	試験デザイン	被験者数
1112（5.3.5.1.1-1）	再発又は難治性 CLL/SLL 患者を対象としたブルトン型チロシンキナーゼ（BTK）阻害薬であるイブルチニブとオファツムマブのランダム化，多施設共同，非盲検，第 III 相比較試験	CLL/SLL	再発又は難治性 CLL/SLL 患者をイブルチニブ 420 mg/日を経口投与又はオファツムマブを添付文書に従い，最大 12 回（約 6 カ月間）静脈内投与する，いずれかの群に 1:1 の比でランダム化し，有効性及び安全性を検討する	386 (195 イブルチニブ，191 オファツムマブ)
1102（5.3.5.2.1）	CLL 患者を対象とした BTK 阻害薬，PCI-32765 の固定用量，第 Ib/II 相試験	CLL/SLL	未治療並びに再発又は難治性 CLL/SLL 患者を対象に，イブルチニブ 2 用量（420 mg/日又は 840 mg/日の固定用量）を投与し，安全性，有効性，薬物動態及び薬力学を検討する	51（再発又は難治性患者かつ 420 mg/日投与例）[a]
JPN-101（5.3.3.2.1-1）	BTK 阻害薬 PCI-32765 の再発性成熟 B 細胞腫瘍の患者を対象とした第 I 相試験	再発性成熟 B 細胞腫瘍	非盲検，多施設共同，用量漸増デザインで，再発性成熟 B 細胞腫瘍日本人患者を対象に，イブルチニブを投与し，安全性及び忍容性を評価する	15 (11 CLL/SLL)
04753（5.3.5.2.2）	再発性 B 細胞リンパ腫を対象とした BTK 阻害薬 PCI-32765 の第 I 相用量漸増試験	再発性 B 細胞腫瘍	イブルチニブを 1.25 から 12.5 mg/kg/日にて用量漸増，35 日サイクルで 28 日間連日投与又は 8.3 mg/kg/日又は 560 mg/日の固定用量で連日投与し，用量探索，薬物動態及び薬力学を検討する	66 (16 CLL/SLL)

[a] コホート 6（食事の影響を評価するサブスタディコホート）の 16 例を除く，コホート 1 及び 4 の合計例数

(4) 健康成人対象試験

健康成人対象試験として，肝機能障害被験者対象試験 1 試験を含む，第 I 相試験 6 試験を評価した。試験はすべて海外で実施した。試験の内訳は，マスバランス試験 1 試験（CLL1004 試験），バイオアベイラビリティ検討試験 1 試験（CLL1011 試験），薬物相互作用検討試験 2 試験［ケトコナゾールとの相互作用（CLL1002 試験），リファンピシンとの相互作用（CLL1010 試験）］，食事の影響検討試験 1 試験（CLL1001 試験）及び肝機能障害被験者対象試験 1 試験（CLL1006 試験）であった。

表 2.7.4-3 参考資料の試験の概要

試験番号（資料番号）	対象	試験デザイン	被験者数
CLL1001（5.3.3.1.3）	健康成人	イブルチニブを食事の有無の条件下で投与したときのイブルチニブの曝露量を評価する，非盲検，ランダム化，4 期クロスオーバー試験	52
CLL1002（5.3.3.1.1）	健康成人	イブルチニブの薬物動態に対するケトコナゾール（CYP3A 阻害剤）の潜在的影響を評価する，単施設，非盲検，逐次デザイン試験	21
CLL1004（5.3.3.1.2）	健康成人	放射標識したイブルチニブを単回経口投与したときの吸収，代謝及び排泄を検討する，非盲検，単施設試験	6
CLL1006（5.3.3.3.1）	肝機能障害被験者	ベースラインで肝機能障害を有する被験者で，イブルチニブの薬物動態及び安全性を評価する，非盲検，多施設共同，非ランダム化，単回投与試験	30
CLL1010（5.3.3.1.4）	健康成人	イブルチニブの薬物動態に対するリファンピシンの潜在的影響を評価する，非盲検，逐次デザイン試験	18
CLL1011（5.3.1.1.1）	健康成人	イブルチニブを経口投与したときの絶対バイオアベイラビリティ及びグレープフルーツジュースのバイオアベイラビリティへの影響を評価する，非盲検，逐次デザイン，2 期クロスオーバー試験	8

CYP=cytochrome p450

2.7.4.1.1.3 安全性の評価・解析方法

(1) 評価方法

1) 有害事象

有害事象

本項では，治験薬投与後に新たに発現した有害事象又は治験薬投与前に発現していた有害事象で治験薬投与後に悪化した事象（treatment-emergent adverse event，TEAE）を治験担当医師が評価した。有害事象は，試験によって，最後の試験手順（安全性に関するフォローアップのための連絡を含む）の完了又は治験薬の最終投与後 30 日のいずれかまで収集した。

重篤な有害事象

重篤な有害事象は，以下の基準に該当する有害事象と定義し，治験薬の投与開始から最終投与後 30 日まで収集した。

- 死亡又は死亡につながるおそれのあるもの
- 治療のため入院又は入院期間の延長が必要なもの
- 永続的又は顕著な障害/機能不能に陥るもの
- 先天異常・先天性欠損を来すもの
- 医薬品（治験薬を含む）を介する感染因子伝播の疑いがあるもの（JPN-101 試験のみ）
- 医学的に重要なもの

重症度

National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events（NCI-CTCAE）に基づき，有害事象の重症度を判定した。各試験で使用した NCI-CTCAE のバージョンは，1112 試験及び 1102 試験では ver.4.03，04753 試験では ver.4.0，JPN-101 試験では ver.3.0 であり，海外 2 試験併合では ver. 4.03 を用いた。なお，1112 試験，1102 試験，JPN-101 試験の CLL 患者及び 04753 試験では，ヘモグロビン量，血小板数及び好中球数（ANC）の血液毒性に関する有害事象については，International Workshop on Chronic Lymphocytic Leukemia（IWCLL）ガイドライン [1)] に従い重症度を判定した。

Grade 1～5 まですべての有害事象を集計し，重症度判定結果が複数ある有害事象については，最高 Grade を採用した。なお，1112 試験及び海外 2 試験併合の Grade 3 又は 4 の有害事象の発現割合に Grade 5 の有害事象が発現した被験者は含めていない。

治験薬との因果関係

治験担当医師がすべての有害事象について，治験薬との因果関係を評価した。各試験で用いた因果関係の評価スケールは，表 2.7.4-4 のとおり。このうち「可能性小」，「可能性大」，「ほぼ確実」と評価された事象を治験薬との因果関係が否定できない有害事象とした。なお，「可能

性小」，「可能性大」，「ほぼ確実」に加え，「多分なし」と評価された事象を，治験薬との因果関係が否定できない有害事象とした解析（表 2.7.4-4 に記載のない、参考資料として提出した計 6 試験を含む）も実施し，2.7.4.7 付録（表 2.7.4-付録-53～74）に添付した。

表 2.7.4-4 治験薬との因果関係の評価

試験番号	因果関係の評価					
1112		関連なし not related	多分なし unlikely	可能性小 possibly related		ほぼ確実 related
1102		関連なし unrelated		可能性小 possibly related		ほぼ確実 definitely related
JPN-101		関連なし not related	多分なし doubtful	可能性小 possible	可能性大 probable	ほぼ確実 very likely
04753	致死性 fatal	関連なし unrelated		可能性小 possibly related		ほぼ確実 definitely related

治験薬との因果関係が否定できない有害事象

2) 臨床検査

治験薬の最終投与 30 日後又は安全性フォローアップ終了のいずれか遅い時点までに得られた結果に基づき，血液学及び血液生化学の臨床検査結果を評価した。1112 試験，1102 試験及び 04753 試験では，ヘモグロビン量，血小板数及び ANC は IWCLL ガイドライン [1)] を用い，それ以外の臨床検査結果については NCI-CTCAE を用いて重症度を判定した。JPN-101 試験においては，臨床検査値の評価は NCI-CTCAE を用いて重症度を判定した。

3) 心電図

各試験の試験スケジュールに従い，心電図（ECG）測定を実施した。試験期間中に発現し，治験担当医師により臨床的意義があると判断された変化を有害事象とした。

1102 試験，JPN-101 試験及び 04753 試験では，ECG 測定結果を中央評価機関で評価した。

4) 眼検査

1112 試験では，スクリーニング時及び試験期間中，次の眼関連症状の有無を被験者に質問した：眼乾燥，流涙/異常放出，眼痛，霧視/複視，視力低下，羞明/眼の光線過敏，浮遊物，光のちらつき及び眼刺激。JPN-101 試験，1102 試験（コホート 6 を除く）及び 04753 試験では，スクリーニング時及び試験期間中のあらかじめ決められた時点で，眼科医による所定の眼検査を実施した。

5) DLT

JPN-101 試験及び 04753 試験で DLT を評価した。DLT は，SD 期（JPN-101 試験のみ）及びサイクル 1 で発現したイブルチニブとの因果関係が否定できない，以下のいずれかに該当する事象

と定義し，以下に該当しない場合であっても，JPN-101 試験では治験担当医師が DLT に相当すると判断した事象については DLT として取り扱うこととした。

- 外来で標準的な対症療法を実施してもなお持続する Grade 3 以上のあらゆる非血液毒性
  - JPN-101 試験では，治療を必要としない Grade 3 の一過性の電解質異常は除く
  - 04753 試験では脱毛症は除く
- 中央評価機関の心臓専門医の判定による Grade 3 以上の QTc 間隔の延長
- Grade 4 の好中球減少症（ANC < 500/μL）で，かつ以下のいずれかに該当する場合：
  - 成長因子を投与せずに治験薬の投与中断後 7 日を超えて持続
  - 成長因子を投与しても治験薬の投与中断後 5 日を超えて持続

  CLL 被験者は，IWCLL ガイドライン[1)] に従い評価した好中球減少症
- Grade 4 の血小板減少症（血小板数< 25,000/μL）で，かつ以下のいずれかに該当する場合：
  - 治験薬の投与中断後 7 日を超えて持続
  - 輸血を必要とする

  CLL 被験者は，ベースラインから 75%以上の血小板数減少
- 毒性により連続 7 日間を超えて投与遅延するもの。

(2) 解析方法

1) 解析対象集団

再発又は難治性 CLL/SLL 患者で，治験薬投与を 1 回以上受けた被験者を安全性解析対象集団とした（表 2.7.4-5）。1112 試験については 2013 年 11 月 [redacted] 日にカットオフした中間解析の結果を用い，オファツムマブ群で疾患進行が認められ，イブルチニブの投与を開始した被験者（57 例）の安全性データは，イブルチニブ投与開始前に収集した有害事象に限りオファツムマブ群の解析に用いた。1102 試験については，再発又は難治性 CLL/SLL 患者でイブルチニブ 420 mg/日の投与を受けたコホート 1 及び 4 の計 51 例を主要な安全性解析対象集団とし，試験目的及びデザインが異なり，計画した投与期間が短いコホート 6 の 16 例は含めなかった。

表 2.7.4-5 再発又は難治性 CLL/SLL 患者　安全性解析対象集団

Monotherapy studies in subjects with relapsed/refractory CLL/SLL					
Dose	04753 試験	1102 試験	1112 試験	Total	JPN-101 試験
Ibrutinib					
1.25 mg/kg/day					
2.5 mg/kg/day	3			3	
5 mg/kg/day	3			3	
8.3 mg/kg/day	7[a]			7	
12.5 mg/kg/day	2			2	
420 mg/day		51[b]	195	246	8
560 mg/day	1			1	3
840 mg/day		34		34	
Total	16	85	195	296	11
Ofatumumab			191	191	

[a.] 28 日間連日投与後 7 日間の休薬期間を有するコホート 1 例，連日投与コホート 6 例の計 7 例
[b.] コホート 6（食事の影響を評価するサブスタディコホート）の 16 例を除く，コホート 1 及び 4 の合計例数

併合解析

1112 試験及び 1102 試験でイブルチニブ 420 mg/日の投与を受けた再発又は難治性 CLL/SLL 患者を主要な安全性解析対象集団とし，安全性データを併合解析した（海外 2 試験併合）。併合解析対象は 1112 試験のイブルチニブ群 195 例並びに 1102 試験の 51 例（コホート 1 及び 4）の計 246 例とした（表 2.7.4-5）。なお，1112 試験については 2013 年 11 月 ■ 日にカットオフした中間解析の結果を用い，オファツムマブ群で疾患進行が認められ，イブルチニブの投与を開始した被験者（57 例）は本併合解析の対象としていない。

2) 有害事象

有害事象の読み替え

有害事象名は，ICH 国際医薬用語集（MedDRA）を用いてコード化し，器官別大分類（SOC）及び基本語（PT）単位で集計した。評価資料の試験及び海外 2 試験併合で用いた MedDRA のバージョンを表 2.7.4-6 に示す。1112 試験と 1102 試験で用いた MedDRA バージョンが異なっていたため，海外 2 試験併合では 1102 試験の有害事象名を MedDRA ver.16.1 で再コード化した。

表 2.7.4-6 MedDRA のバージョン

試験番号	MedDRA ver
1112	16.1
1102	15.1
JPN-101	16.1
04753	15.0
海外 2 試験併合	16.1

2.7.4.1.2 全般的な曝露状況

2.7.4.1.2.1 海外の再発又は難治性 CLL/SLL 患者対象試験

海外 2 試験併合，1112 試験及び 1102 試験の主要な安全性解析対象集団のイブルチニブの曝露量及び用量変更を表 2.7.4-7 に示す。海外 2 試験併合（246 例）のイブルチニブの曝露期間の中央値（範囲）は，9.0（0.2 - 28.7）カ月であり，相対用量強度の中央値は 99.2%であった。16 例（6.5%）が有害事象により 1 又は 2 回減量した。減量に至った有害事象は 2.7.4.2.1.5(1)2)項に記載する。

1112 試験では，オファツムマブ群と比較して，イブルチニブ群の曝露期間の中央値（最大値）は長かった［イブルチニブ群 8.6（16.1）カ月，オファツムマブ群 5.3（7.4）カ月］。本申請で用いた安全性データは曝露期間による調整はしていないが，1112 試験の有害事象の概要については各投与群の曝露期間により有害事象の発現割合を調整した（2.7.4.2.1.1(1)1)項）。曝露期間により調整した有害事象の発現割合（EAIR）で，新たな安全性シグナルは検出されなかった。

1102 試験の 51 例の曝露期間の中央値（範囲）は 15.6（0.3 - 28.7）カ月で，1112 試験のイブルチニブ群 195 例の曝露期間の中央値（8.6 カ月，範囲：0.2 - 16.1）よりも長かった。

表 2.7.4-7 曝露量及び用量変更：1112 試験，1102 試験，海外 2 試験併合

	Study 1112		Study 1102	Pooled
	Ibrutinib	Ofatumumab	Ibrutinib	Ibrutinib
Analysis set: Safety Population	195	191	51	246
Total treatment duration (months)				
N	195	190	51	246
Mean (SD)	8.61 (2.818)	4.32 (1.720)	16.31 (8.367)	10.21 (5.511)
Median	8.57	5.32	15.64	8.97
Range	(0.2; 16.1)	(0.0; 7.4)	(0.3; 28.7)	(0.2; 28.7)
Total Cumulative Dose Received (gram)				
N	195	190	51	246
Mean (SD)	105.06 (37.034)	19.00 (5.442)	195.50 (105.388)	123.81 (68.573)
Median	105.42	22.30	187.32	110.04
Range	(2.5; 205.8)	(0.1; 22.3)	(4.2; 363.2)	(2.5; 363.2)
Average Daily Dose (mg/day)				
N	195	NA	51	246
Mean (SD)	398.02 (41.478)	-	395.83 (49.778)	397.56 (43.229)
Median	418.47	-	416.24	416.80
Range	(150.6; 430.3)	-	(140.7; 420.0)	(140.7; 430.3)
Relative Dose Intensity % [a]				
N	195	190	51	246
Mean (SD)	94.77 (9.876)	85.22 (24.404)	94.24 (11.852)	94.66 (10.293)
Median	99.64	100.00	99.11	99.24
Range	(35.9; 102.4)	(0.7; 100.1)	(33.5; 100.0)	(33.5; 102.4)
Number of Dose Reduction due to AE				
0	187 (95.9%)	NA	43 (84.3%)	230 (93.5%)
1	7 (3.6%)	NA	7 (13.7%)	14 (5.7%)
2	1 (0.5%)	NA	1 (2.0%)	2 (0.8%)

AE = adverse event; CLL = chronic lymphocytic leukemia; SD = standard deviation; SLL = small lymphocytic lymphoma.
[a] Relative dose intensity (%) is calculated as the percentage of total cumulative dose received divided by planned total cumulative dose during the treatment period..
Note: Percentages are calculated with the number of subjects in safety population as denominators.
Study 1102 population was comprised of 51 subjects in study cohorts 1 and 4 (previously-treated disease) who received 420 mg/day ibrutinib.
Pooled ibrutinib population comprised of 195 subjects from Study 1112 and 51 subjects from Study 1102 (cohorts 1 and 4) with previously-treated CLL/SLL who received at least 1 dose of ibrutinib 420 mg/day.

参照元：5.3.5.3.4 ISS TSF01

2.7.4.1.2.2 国内の再発性成熟 B 細胞腫瘍患者対象試験

JPN-101 試験の MD 期の曝露期間を表 2.7.4-8 に，曝露量及び用量強度を表 2.7.4-9 に，減量及び投与遅延を表 2.7.4-10 に示す。

イブルチニブ 420 mg/日の投与を受けた再発又は難治性 CLL/SLL 患者 8 例の MD 期の曝露期間の中央値（範囲）は 10.4（4.8 - 19.7）カ月で，相対用量強度の中央値は 99.7%であった。有害事象により減量した患者は 2 例（25.0%）であり，有害事象による投与遅延は 3 例（37.5%）に報告された。減量又は投与遅延に至った有害事象については 2.7.4.2.1.5(1)2)項に記載する。

表 2.7.4-8 MD 期の曝露期間：JPN-101 試験

	CLL/SLL				
	420 mg/day	560 mg/day	All doses	Other	All Tumors
Analysis Set: All-Treated Analysis Population	8	3	11	4	15
Duration of exposure (months)					
N	8	3	11	4	15
Mean (SD)	11.50 (5.765)	15.10 (2.256)	12.48 (5.207)	13.80 (5.315)	12.83 (5.078)
Median	10.43	16.00	12.53	16.21	13.45
Range	(4.8; 19.7)	(12.5; 16.8)	(4.8; 19.7)	(5.9; 16.9)	(4.8; 19.7)
Category					
Day 1 – 90	0	0	0	0	0
Day 91 – 180	2 (25.0%)	0	2 (18.2%)	1 (25.0%)	3 (20.0%)
Day 181 – 270	1 (12.5%)	0	1 (9.1%)	0	1 (6.7%)
Day 271 – 365	2 (25.0%)	0	2 (18.2%)	0	2 (13.3%)
>= Day 366	3 (37.5%)	3 (100.0%)	6 (54.5%)	3 (75.0%)	9 (60.0%)

Note: Duration of study drug treatment (in months, 30.25 days) is derived based on the date of the last study drug administration minus the date of the first study drug administration in MD phase plus 1.

[TSIEXP01B.rtf] [JNJ-54179060\PCI32765JPN101\DBR_CSR\RE_CSR\Program tsiexp01b.sas] 11JUL2014, 11:56

参照元：JPN-101 CSR TSIEXP01B

表 2.7.4-9 曝露量及び用量強度：JPN-101 試験

	CLL/SLL				
	420 mg/day	560 mg/day	All doses	Other	All Tumors
Analysis Set: All-Treated Analysis Population	8	3	11	4	15
Cumulative exposure ($x10^3$mg)[a]					
N	8	3	11	4	15
Mean (SD)	136.27 (72.966)	246.40 (31.225)	166.31 (81.043)	196.81 (100.223)	174.44 (83.897)
Median	117.95	257.60	132.30	212.87	155.26
Range	(57.5; 250.7)	(211.1; 270.5)	(57.5; 270.5)	(74.8; 286.7)	(57.5; 286.7)
Dose intensity (mg/day)[b]					
N	8	3	11	4	15
Mean (SD)	394.29 (56.799)	541.32 (28.799)	434.39 (84.504)	462.94 (120.469)	442.01 (91.549)
Median	418.67	557.04	420.00	490.00	420.00
Range	(255.6; 420.0)	(508.1; 558.8)	(255.6; 558.8)	(311.8; 560.0)	(255.6; 560.0)
Relative dose intensity (%)[c]					
N	8	3	11	4	15
Mean (SD)	93.88 (13.523)	96.67 (5.143)	94.64 (11.619)	88.92 (22.164)	93.11 (14.441)
Median	99.68	99.47	99.68	100.00	99.68
Range	(60.9; 100.0)	(90.7; 99.8)	(60.9; 100.0)	(55.7; 100.0)	(55.7; 100.0)
Category					
< 70	1 (12.5%)	0	1 (9.1%)	1 (25.0%)	2 (13.3%)
70 -< 90	0	0	0	0	0
>= 90	7 (87.5%)	3 (100.0%)	10 (90.9%)	3 (75.0%)	13 (86.7%)
Average dose intensity (mg/day)[d]					
N	8	3	11	4	15
Mean (SD)	402.08 (48.297)	560.00 (0.000)	445.15 (84.108)	469.56 (109.629)	451.66 (88.053)
Median	420.00	560.00	420.00	490.00	420.00
Range	(282.7; 420.0)	(560.0; 560.0)	(282.7; 560.0)	(338.3; 560.0)	(282.7; 560.0)

[a] Cumulative study drug exposure ($x10^3$mg) for a subject is the sum of all non-missing doses of study drug including the SD phase.
[b] Dose intensity equals the sum of doses (mg) received during the MD phase divided by the duration of exposure during the MD phase.
[c] Relative dose intensity (in %) is calculated as 100 x Dose intensity/420 for the 420 mg/day group and 100 x Dose intensity/560 for the 560 mg/day group.
[d] Average dose intensity equals the sum of doses (mg) received during the MD phase divided by the number of non-zero dosing days during the MD phase.

[TSIEXP03B.rtf] [JNJ-54179060\PCI32765JPN101\DBR_CSR\RE_CSR\Program tsiexp03b.sas] 11JUL2014, 11:57

参照元：JPN-101 CSR TSIEXP03B

表 2.7.4-10 減量及び投与遅延：JPN-101 試験

	CLL/SLL				
	420 mg/day	560 mg/day	All doses	Other	All Tumors
Analysis Set: All-Treated Analysis Population	8	3	11	4	15
Dose delay or reduction	5 (62.5%)	3 (100.0%)	8 (72.7%)	1 (25.0%)	9 (60.0%)
Dose delay[a]	5 (62.5%)	3 (100.0%)	8 (72.7%)	1 (25.0%)	9 (60.0%)
ADVERSE EVENT	3 (37.5%)	1 (33.3%)	4 (36.4%)	1 (25.0%)	5 (33.3%)
DOSING ERROR	2 (25.0%)	2 (66.7%)	4 (36.4%)	0	4 (26.7%)
OTHER	1 (12.5%)	1 (33.3%)	2 (18.2%)	1 (25.0%)	3 (20.0%)
7 or more continuous days of dose delay	3 (37.5%)	1 (33.3%)	4 (36.4%)	1 (25.0%)	5 (33.3%)
Dose reduction[b]	2 (25.0%)	0	2 (18.2%)	1 (25.0%)	3 (20.0%)
ADVERSE EVENT	2 (25.0%)	0	2 (18.2%)	1 (25.0%)	3 (20.0%)

[a] Dose delay is defined as any skipped or missed study drug administration (zero dose) with at least one later re-dosing. Hence dose delay without later re-dosing will not be considered.
[b] Dose reduction is any dose reduction from the assigned dose or from the protocol permitted increased dose. Dose reduction to zero-dose is not considered as dose reduction.

[TSIEXP04B.rtf] [JNJ-54179060\PCI32765JPN101\DBR_CSR\RE_CSR\Program tsiexp04b.sas] 10OCT2014, 19:10
参照元：JPN-101 CSR TSIEXP04B

2.7.4.1.2.3 海外の再発性 B 細胞腫瘍患者対象試験

04753 試験で，イブルチニブの投与を受けた再発性 B 細胞腫瘍患者 66 例のイブルチニブの曝露期間の中央値（範囲）は 29（1 - 98）週で，投与サイクルの中央値（範囲）は 6（1 - 20）サイクルであった。92.4%の被験者が規定の投与の 80%以上を完了し，相対用量強度の中央値は 100%であった。CLL/SLL 患者 16 例では，イブルチニブの用量の中央値は 8.0 mg/kg/日で，曝露期間の中央値（範囲）は 43（2 - 80）週であった。相対用量強度の中央値は 100%であった。

2.7.4.1.3 治験対象集団の人口統計学的特性及びその他の特性

2.7.4.1.3.1 海外の再発又は難治性 CLL/SLL 患者対象試験

海外 2 試験併合，1112 試験及び 1102 試験の主要な安全性解析対象集団のベースラインの人口統計学的特性及び疾患の特性を表 2.7.4-11 及び表 2.7.4-12 に示す。海外 2 試験併合（246 例）の年齢の中央値（範囲）は 67（30 - 86）歳で，58.9%が 65 歳以上であった。男性が多く（67.5%），大多数が白人（90.2%）であった（表 2.7.4-11）。

海外 2 試験併合の大多数が CLL 患者であり（94.7%），診断後の経過期間の中央値（範囲）は 90.5（5.1 – 329.5）カ月（約 7.5 年）であった。大多数が進行期であり，Rai 分類で III 又は IV 期の被験者が 55.7%，5cm 以上の bulky disease を有する被験者が 59.8%であった。ベースラインの Eastern Cooperative Oncology Group（ECOG）performance status（PS）は 60.2%が 1 であり，17p 染色体の短腕欠損（del 17p）異常が 32.9%であった。前治療数の中央値（範囲）は 3（1 - 12）レジメンであり，ほとんどの被験者が細胞傷害性薬剤（98.0%），モノクローナル抗体を用いた免疫療法（96.7%）及び抗 CD20 抗体製剤による免疫化学療法（91.1%）の治療歴があった（表 2.7.4-12）。

1112 試験及び 1102 試験で，イブルチニブ 420 mg/日の投与を受けた再発又は難治性 CLL/SLL 患者の CLL 又は SLL の組織診断，Rai 分類，ECOG PS 及び前治療数の中央値において，ベースラインの人口統計学的特性及び疾患の特性は同様であり，偏りは認められなかった。5 cm 以上の

bulky disease を有する患者の割合は 1112 試験のイブルチニブ群（63.6%）と比較して，1102 試験（45.1%）で少なかった。1112 試験の投与群間においても，bulky disease を有する患者の割合を除くベースラインの人口統計学的特性及び疾患の特性に，顕著な偏りは認められなかった。

表 2.7.4-11 ベースラインの人口統計学的特性：1112 試験，1102 試験，海外 2 試験併合

	Study 1112		Study 1102	Pooled
	Ibrutinib	Ofatumumab	Ibrutinib	Ibrutinib
Analysis set: Safety Population	195	191	51	246
Age (years)				
N	195	191	51	246
Mean (SD)	66.11 (10.151)	66.72 (8.871)	63.75 (11.313)	65.62 (10.423)
Median	67.00	67.00	68.00	67.00
Range	(30.0; 86.0)	(37.0; 88.0)	(37.0; 82.0)	(30.0; 86.0)
< 65 years	77 (39.5%)	74 (38.7%)	24 (47.1%)	101 (41.1%)
≥ 65 years	118 (60.5%)	117 (61.3%)	27 (52.9%)	145 (58.9%)
≥ 70 years	78 (40.0%)	76 (39.8%)	20 (39.2%)	98 (39.8%)
≥ 75 years	43 (22.1%)	36 (18.8%)	9 (17.6%)	52 (21.1%)
Sex				
Male	129 (66.2%)	132 (69.1%)	37 (72.5%)	166 (67.5%)
Female	66 (33.8%)	59 (30.9%)	14 (27.5%)	80 (32.5%)
Race				
Black or African American	8 (4.1%)	9 (4.7%)	3 (5.9%)	11 (4.5%)
White	174 (89.2%)	172 (90.1%)	48 (94.1%)	222 (90.2%)
Asian	3 (1.5%)	2 (1.0%)	0	3 (1.2%)
Multiple	1 (0.5%)	0	0	1 (0.4%)
Patient declined to answer	9 (4.6%)	8 (4.2%)	0	9 (3.7%)

CLL = chronic lymphocytic leukemia; SD = standard deviation; SLL = small lymphocytic lymphoma.

Note: Percentages are calculated with the number of subjects in safety population as denominators.
Study 1102 population was comprised of 51 subjects in study cohorts 1 and 4 (previously-treated disease) who received 420 mg/day ibrutinib.
Pooled ibrutinib population comprised of 195 subjects from Study 1112 and 51 subjects from Study 1102 (cohorts 1 and 4) with previously-treated CLL/SLL who received at least 1 dose of ibrutinib 420 mg/day.

参照元：5.3.5.3.4 ISS TSF02

表 2.7.4-12 ベースラインの疾患の特性：1112 試験，1102 試験，海外 2 試験併合

	Study 1112		Study 1102	Pooled
	Ibrutinib	Ofatumumab	Ibrutinib	Ibrutinib
Analysis set: Safety Population	195	191	51	246
Time since initial diagnosis (months)				
N	195	191	51	246
Mean (SD)	105.11 (64.441)	104.76 (62.822)	94.73 (62.135)	102.95 (63.984)
Median	92.29	90.81	79.97	90.46
Range	(5.1; 329.5)	(6.5; 346.1)	(14.2; 283.0)	(5.1; 329.5)
Rai stage at baseline				
Stage III	23 (11.8%)	34 (17.8%)	8 (15.7%)	31 (12.6%)
Stage IV	86 (44.1%)	76 (39.8%)	20 (39.2%)	106 (43.1%)
ECOG at baseline				
0	79 (40.5%)	78 (40.8%)	19 (37.3%)	98 (39.8%)
1	116 (59.5%)	113 (59.2%)	32 (62.7%)	148 (60.2%)
Diagnosis				
CLL	185 (94.9%)	183 (95.8%)	48 (94.1%)	233 (94.7%)
SLL	10 (5.1%)	8 (4.2%)	3 (5.9%)	13 (5.3%)
Chromosome abnormality				
17p del positive	63 (32.3%)	62 (32.5%)	18 (35.3%)	81 (32.9%)
Bulky disease based on largest lymph node				
LDi ≥ 5 cm	124 (63.6%)	100 (52.4%)	23 (45.1%)	147 (59.8%)
LDi ≥ 10 cm	10 (5.1%)	9 (4.7%)	3 (5.9%)	13 (5.3%)
Number of prior CLL/SLL therapies				
N	195	191	51	246
Mean (SD)	3.26 (2.095)	2.91 (2.137)	4.43 (2.809)	3.50 (2.305)
Median	3.00	2.00	4.00	3.00
Range	(1.0; 12.0)	(1.0; 13.0)	(1.0; 12.0)	(1.0; 12.0)
1	35 (17.9%)	52 (27.2%)	3 (5.9%)	38 (15.4%)
2	57 (29.2%)	51 (26.7%)	15 (29.4%)	72 (29.3%)
>=3	103 (52.8%)	88 (46.1%)	33 (64.7%)	136 (55.3%)
Prior drug treatment				
Alkylating agent	181 (92.8%)	168 (88.0%)	44 (86.3%)	225 (91.5%)
Bendamustine	84 (43.1%)	71 (37.2%)	20 (39.2%)	104 (42.3%)
Purine Analog	166 (85.1%)	147 (77.0%)	47 (92.2%)	213 (86.6%)
Immunotherapy (with monoclonal antibody)	188 (96.4%)	179 (93.7%)	50 (98.0%)	238 (96.7%)
Alemtuzumab	40 (20.5%)	32 (16.8%)	11 (21.6%)	51 (20.7%)
Anti-CD20	183 (93.8%)	172 (90.1%)	50 (98.0%)	233 (94.7%)
Immunomodulatory therapy with lenalidomide or thalidomide	17 (8.7%)	13 (6.8%)	14 (27.5%)	31 (12.6%)
Chemoimmunotherapy with any anti-CD20	174 (89.2%)	163 (85.3%)	50 (98.0%)	224 (91.1%)
Alkylating agent based	165 (84.6%)	146 (76.4%)	41 (80.4%)	206 (83.7%)
Purine analog based	139 (71.3%)	126 (66.0%)	42 (82.4%)	181 (73.6%)
Alkylating agent or purine analog based	174 (89.2%)	163 (85.3%)	50 (98.0%)	224 (91.1%)
Cytotoxic therapy	190 (97.4%)	184 (96.3%)	51 (100.0%)	241 (98.0%)

表 2.7.4-12 ベースラインの疾患の特性：1112 試験，1102 試験，海外 2 試験併合（続き）

	Study 1112		Study 1102	Pooled
	Ibrutinib	Ofatumumab	Ibrutinib	Ibrutinib
Received bone marrow or prior stem cell transplant				
Autologous	3 (1.5%)	2 (1.0%)	0	3 (1.2%)
Allogeneic	3 (1.5%)	1 (0.5%)	1 (2.0%)	4 (1.6%)

CLL = chronic lymphocytic leukemia; ECOG = Eastern Cooperative Oncology Group; LDi = longest diameter, SD = standard deviation; SLL = small lymphocytic lymphoma
Note: Baseline is defined as the last value collected on or prior to first dose date of study drug.
Percentages are calculated with the number of subjects in safety population as denominators.
Study 1102 population was comprised of 51 subjects in study cohorts 1 and 4 (previously-treated disease) who received 420 mg/day ibrutinib.
Pooled ibrutinib population comprised of 195 subjects from Study 1112 and 51 subjects from Study 1102 (cohorts 1 and 4) with previously-treated CLL/SLL who received at least 1 dose of ibrutinib 420 mg/day.

参照元：5.3.5.3.4 ISS TSF03

2.7.4.1.3.2 国内の再発性成熟 B 細胞腫瘍患者対象試験

JPN-101 試験の人口統計学的特性を表 2.7.4-13 に，ベースラインの疾患の特性を表 2.7.4-14 に示す。再発又は難治性 CLL/SLL 患者のうちイブルチニブ 420 mg/日が投与された 8 例の年齢の中央値（範囲）は 67（45 - 78）歳であり，性別に偏りはみられなかった。疾患の内訳は CLL 患者が 6 例，SLL 患者が 2 例であり，ベースラインの ECOG PS は，0（5 例）又は 1（3 例）であった。前治療数は，1 レジメン（2 例）又は 3 レジメン以上（6 例）であった。診断後の経過期間の範囲は 15.7 − 205.8 カ月であった（表 2.7.4-付録-1）。

表 2.7.4-13 人口統計学的特性：JPN-101 試験

	CLL/SLL				
	420 mg/day	560 mg/day	All doses	Other	All Tumors
Analysis Set: All-Treated Analysis Population	8	3	11	4	15
Age (years)					
N	8	3	11	4	15
Mean (SD)	64.4 (10.28)	65.0 (12.29)	64.5 (10.21)	57.5 (14.53)	62.7 (11.41)
Median	67.0	70.0	69.0	56.5	65.0
Range	(45; 78)	(51; 74)	(45; 78)	(42; 75)	(42; 78)
Category					
< 65	3 (37.5%)	1 (33.3%)	4 (36.4%)	3 (75.0%)	7 (46.7%)
>= 65	5 (62.5%)	2 (66.7%)	7 (63.6%)	1 (25.0%)	8 (53.3%)
Sex					
N	8	3	11	4	15
Male	4 (50.0%)	2 (66.7%)	6 (54.5%)	4 (100.0%)	10 (66.7%)
Female	4 (50.0%)	1 (33.3%)	5 (45.5%)	0	5 (33.3%)
Race					
N	8	3	11	4	15
Asian	8 (100.0%)	3 (100.0%)	11 (100.0%)	4 (100.0%)	15 (100.0%)
Weight (kg)					
N	8	3	11	4	15
Mean (SD)	53.68 (10.117)	61.97 (16.599)	55.94 (11.906)	58.78 (12.957)	56.69 (11.786)
Median	53.00	69.80	57.40	59.25	57.40
Range	(40.4; 65.5)	(42.9; 73.2)	(40.4; 73.2)	(44.2; 72.4)	(40.4; 73.2)
BSA (m^2)					
N	8	3	11	4	15
Mean (SD)	1.54 (0.181)	1.67 (0.267)	1.57 (0.202)	1.65 (0.176)	1.59 (0.193)
Median	1.52	1.80	1.63	1.66	1.63
Range	(1.3; 1.7)	(1.4; 1.8)	(1.3; 1.8)	(1.5; 1.8)	(1.3; 1.8)
Baseline Creatinine Clearance (mL/min)					
N	8	3	11	4	15
< 60	3 (37.5%)	2 (66.7%)	5 (45.5%)	0	5 (33.3%)
>= 60	5 (62.5%)	1 (33.3%)	6 (54.5%)	4 (100.0%)	10 (66.7%)

[TSIDEM01B.rtf] [JNJ-54179060\PCI32765JPN101\DBR_CSR\RE_CSR\tsidem01b.sas] 22JUL2014, 09:52

参照元：JPN-101 CSR TSIDEM01B

表 2.7.4-14 ベースラインの疾患の特性：JPN-101 試験

	CLL/SLL				
	420 mg/day	560 mg/day	All doses	Other	All Tumors
Analysis Set: All-Treated Analysis Population	8	3	11	4	15
ECOG performance status					
N	8	3	11	4	15
0	5 (62.5%)	3 (100.0%)	8 (72.7%)	3 (75.0%)	11 (73.3%)
1	3 (37.5%)	0	3 (27.3%)	1 (25.0%)	4 (26.7%)
Number of Prior Anticancer Treatment or Regimen					
N	8	3	11	4	15
1	2 (25.0%)	1 (33.3%)	3 (27.3%)	0	3 (20.0%)
2	0	0	0	2 (50.0%)	2 (13.3%)
>= 3	6 (75.0%)	2 (66.7%)	8 (72.7%)	2 (50.0%)	10 (66.7%)
Number of Prior Radiotherapy					
N	8	3	11	4	15
0	8 (100.0%)	3 (100.0%)	11 (100.0%)	4 (100.0%)	15 (100.0%)
1	0	0	0	0	0
>= 2	0	0	0	0	0

[TSIDEM02B.rtf] [JNJ-54179060\PCI32765JPN101\DBR_CSR\RE_CSR\Program tsidem02b.sas] 11JUL2014, 11:56
参照元：JPN-101 CSR TSIDEM02B

2.7.4.1.3.3 海外の再発性 B 細胞腫瘍患者対象試験

04753 試験でイブルチニブの投与を受けた再発性 B 細胞腫瘍患者 66 例の年齢の中央値（範囲）は 65（40 - 82）歳で，ほとんどが白人（93.9%）であり，男性（66.7%）が多かった。ベースラインの ECOG PS は 0（56.1%）又は 1（42.4%）で，診断後の経過期間の中央値（範囲）は 63（4 - 294）カ月であった。前治療数の中央値（範囲）は 3（1 - 10）レジメンであった。主な組織学的サブタイプの内訳は，びまん性大細胞型 B 細胞リンパ腫（DLBCL）（25.8%），FL（24.2%），CLL/SLL（24.2%），MCL（13.6%）であった。他の低悪性度非ホジキンリンパ腫で男性が 25.0%であったことを除き，年齢，人種分布及び性別において，サブタイプによる明らかな違いは認められなかった。

CLL/SLL 患者 16 例の年齢の中央値（範囲）は 66（57 - 82）歳で，男性（75.0%）が多く，ほとんどが白人（93.8%）であった。ベースラインの ECOG PS は 0（56.3%）又は 1（37.5%）で，診断後の経過期間の中央値（範囲）は 94（16 - 294）カ月であった。前治療数の中央値（範囲）は 3（1 - 10）レジメンで，ヌクレオシドアナログ製剤（93.8%），リツキシマブ（93.8%）及びアルキル化剤（75.0%）が多かった。

2.7.4.1.4 被験者の内訳

2.7.4.1.4.1 海外の再発又は難治性 CLL/SLL 患者対象試験

海外 2 試験併合，1112 試験及び 1102 試験の主要な安全性解析対象集団の被験者の内訳を表 2.7.4-15 に示す。海外 2 試験併合（246 例）でイブルチニブの投与を中止した被験者は 43 例（17.5%）であり，主な中止理由は，疾患進行（5.3%）及び死亡（5.3%）であった。1112 試験のカットオフ時点でイブルチニブ投与を継続していた被験者及び 1102 試験で長期継続試験（1103 試験）に移行しイブルチニブ投与を継続した被験者は合計で 246 例中 203 例（82.5%）であった。

表 2.7.4-15 被験者の内訳：1112 試験，1102 試験，海外 2 試験併合

	Study 1112		Study 1102	Pooled
	Ibrutinib	Ofatumumab	Ibrutinib	Ibrutinib
Analysis set: Safety Population	195	191	51	246
Total treatment duration (months)				
n	195	190	51	246
Mean (SD)	8.61 (2.818)	4.32 (1.720)	16.31 (8.367)	10.21 (5.511)
Median	8.57	5.32	15.64	8.97
Range	(0.2; 16.1)	(0.0; 7.4)	(0.3; 28.7)	(0.2; 28.7)
≤6 Months	23 (11.8%)	182 (95.8%)	9 (17.6%)	32 (13.0%)
>6-12 Months	151 (77.4%)	8 (4.2%)	3 (5.9%)	154 (62.6%)
>12 Months	21 (10.8%)	0	39 (76.5%)	60 (24.4%)
Subjects continues treatment[a]	168 (86.2%)	1 (0.5%)	35 (68.6%)	203 (82.5%)
Subjects discontinued treatment	27 (13.8%)	190 (99.5%)	16 (31.4%)	43 (17.5%)
Primary reason for treatment discontinuation				
Disease progression	9 (4.6%)	38 (19.9%)	4 (7.8%)	13 (5.3%)
Death	8 (4.1%)	9 (4.7%)	5 (9.8%)	13 (5.3%)
Adverse event	8 (4.1%)	7 (3.7%)	0	8 (3.3%)
Consent withdrawal	1 (0.5%)	6 (3.1%)	3 (5.9%)	4 (1.6%)
Investigator's decision	1 (0.5%)	11 (5.8%)	1 (2.0%)	2 (0.8%)
Lost to follow-up	0	0	1 (2.0%)	1 (0.4%)
Completion of maximal planned doses for ofatumumab	0	119 (62.3%)	0	0
Other	0	0	2 (3.9%)	2 (0.8%)
Time on study (months)[b]				
N	195	191	51	246
Median	9.59 (9.13, 9.86)	9.26 (8.90, 9.56)	16.39 (15.64, 24.38)	10.22 (9.69, 10.74)
Range	(0.3+, 16.6)	(0.5, 16.5)	(0.9, 29.0)	(0.3+, 29.0)
Primary reason for study withdrawal				
Death	16 (8.2%)	37 (19.4%)	3 (5.9%)	19 (7.7%)
Consent withdrawal	2 (1.0%)	4 (2.1%)	4 (7.8%)	6 (2.4%)
Lost To follow-up	0	0	1 (2.0%)	1 (0.4%)
Other	0	0	8 (15.7%)	8 (3.3%)

CLL = chronic lymphocytic leukemia; SD = standard deviation; SLL = small lymphocytic lymphoma
[a] For Study 1112, subjects remaining on treatment as of data cutoff date for pre-specified interim analysis; For Study 1102, subjects who continued treatment in extension Study 1103.
[b] The Kaplan-Meier method was used to estimate the median time on study with subjects who died being censored at death date.
Note: Percentages are calculated with the number of subjects in safety population as denominators.
Study 1102 population was comprised of 51 subjects in study cohorts 1 and 4 (previously-treated disease) who received 420 mg/day ibrutinib.
Pooled ibrutinib population comprised of 195 subjects from Study 1112 and 51 subjects from Study 1102 (cohorts 1 and 4) with previously-treated CLL/SLL who received at least 1 dose of ibrutinib 420 mg/day.

参照元：5.3.5.3.4 ISS TSF04

2.7.4.1.4.2 国内の再発性成熟 B 細胞腫瘍患者対象試験

JPN-101 試験の被験者の内訳を表 2.7.4-16 に示す。再発又は難治性 CLL/SLL 患者でイブルチニブ 420 mg/日の投与を受けた 8 例のうち，データカットオフまでに投与を中止した被験者は 1 例（12.5%）であり，残り 7 例は投与を継続していた。投与中止した 1 例の中止理由は，耐容不能な毒性の発現であった。

表 2.7.4-16 被験者の内訳：JPN-101 試験

	CLL/SLL				
	420 mg/day	560 mg/day	All doses	Other	All Tumors
All Subjects Obtained Informed Consent					18
Screen Failure					3
All-Treated Analysis Population	8	3	11	4	15
Response Evaluable Analysis Population	8 (100.0%)	3 (100.0%)	11 (100.0%)	4 (100.0%)	15 (100.0%)
PK Analysis Population	8 (100.0%)	3 (100.0%)	11 (100.0%)	4 (100.0%)	15 (100.0%)
Pharmacodynamic Analysis Population	8 (100.0%)	3 (100.0%)	11 (100.0%)	4 (100.0%)	15 (100.0%)
Ongoing at date of cut-off	7 (87.5%)	3 (100.0%)	10 (90.9%)	3 (75.0%)	13 (86.7%)
Treatment Discontinuation	1 (12.5%)	0	1 (9.1%)	1 (25.0%)	2 (13.3%)
PROGRESSIVE DISEASE	0	0	0	1 (25.0%)	1 (6.7%)
UNACCEPTABLE TOXICITY	1 (12.5%)	0	1 (9.1%)	0	1 (6.7%)

[TSIDS01B.rtf] [JNJ-54179060\PCI32765JPN101\DBR_CSR\RE_CSR\Program tsids01b.sas] 19AUG2014, 12:48
参照元：JPN-101 CSR TSIDS01B

2.7.4.1.4.3 海外の再発性 B 細胞腫瘍患者対象試験

04753 試験では再発性 B 細胞腫瘍患者 66 例がイブルチニブの投与を 1 回以上受け，43 例（65.2%）が投与を中止した。主な投与中止理由は，疾患進行（26 例，39.4%），有害事象（6 例，9.1%），治験担当医師の判断（6 例，9.1%）であった。残り 23 例（34.8%）は，長期継続試験（1103 試験）に移行し，イブルチニブの投与を継続した。

CLL/SLL 患者 16 例のうち投与を中止した被験者は 7 例で，投与中止理由は，治験担当医師の判断，疾患進行及び同意撤回が各 2 例，有害事象が 1 例であった。残り 9 例は長期継続試験（1103 試験）に移行し，イブルチニブの投与を継続した。

2.7.4.2 有害事象

2.7.4.2.1 有害事象の解析

評価資料の各試験で認められたすべての有害事象は，各試験の 2.7.6 項に示す。1112 試験のイブルチニブ群よりも 1102 試験の方が曝露期間が長かったが，本申請では曝露期間による有害事象の発現割合の調整はしていない。

2.7.4.2.1.1 有害事象の概要

(1) 海外の再発又は難治性 CLL/SLL 患者対象試験

海外 2 試験併合，1112 試験及び 1102 試験で認められた有害事象の概要を表 2.7.4-17 に示す。海外 2 試験併合（246 例）で，ほとんどすべての被験者（99.6%）に有害事象が発現した。Grade 3 以上の有害事象の発現割合は 59.8%であった。重篤な有害事象及び死亡に至った有害事象の発現割合は，それぞれ 43.9%及び 6.1%であった。有害事象により投与を中止した被験者は 21 例（8.5%）であり，有害事象により減量した被験者は 14 例（5.7%）であった。

表 2.7.4-17 有害事象の概要：1112 試験，1102 試験，海外 2 試験併合

	Study 1112		Study 1102	Pooled
	Ibrutinib	Ofatumumab	Ibrutinib	Ibrutinib
Analysis Set: Safety Population	195	191	51	246
Subjects with any TEAE	194 (99.5%)	187 (97.9%)	51 (100.0%)	245 (99.6%)
Grade ≥3	111 (56.9%)	90 (47.1%)	36 (70.6%)	147 (59.8%)
Subjects with any related TEAE	164 (84.1%)	150 (78.5%)	47 (92.2%)	211 (85.8%)
Grade ≥3	65 (33.3%)	53 (27.7%)	16 (31.4%)	81 (32.9%)
Subjects with any serious TEAE	81 (41.5%)	58 (30.4%)	27 (52.9%)	108 (43.9%)
Grade ≥3	69 (35.4%)	55 (28.8%)	27 (52.9%)	96 (39.0%)
Subjects with any related serious TEAE	36 (18.5%)	27 (14.1%)	6 (11.8%)	42 (17.1%)
Grade ≥3	26 (13.3%)	26 (13.6%)	6 (11.8%)	32 (13.0%)
Subjects with any TEAE leading to study drug discontinuation	16 (8.2%)	16 (8.4%)	5 (9.8%)	21 (8.5%)
Subjects with any TEAE leading to study drug reduction	8 (4.1%)	1 (0.5%)	6 (11.8%)	14 (5.7%)
Subjects with fatal TEAE	12 (6.2%)	16 (8.4%)	3 (5.9%)	15 (6.1%)

CLL= chronic lymphocytic leukemia; SLL= small lymphocytic lymphoma; SAE = serious adverse event; TEAE = treatment-emergent adverse event
Note: Percentages are calculated with the number of subjects in safety population as denominators.
Study 1102 population was comprised of 51 subjects in study cohorts 1 and 4 (previously-treated disease) who received 420 mg/day ibrutinib.
Pooled ibrutinib population comprised of 195 subjects from Study 1112 and 51 subjects from Study 1102 (cohorts 1 and 4) with previously-treated CLL/SLL who received at least 1 dose of ibrutinib 420 mg/day.

参照元：5.3.5.3.4 ISS TSF05

1) 1112 試験の曝露期間により調整した有害事象の概要

1112 試験では投与群により曝露期間に差が認められたため，有害事象の発現割合を曝露期間により調整するために，曝露期間で標準化し，100 人月あたりの有害事象の発現割合を算出した。曝露期間は，投与開始日から 1) 当該有害事象を最初に発現した日，2) 当該有害事象を発現していない被験者の総曝露期間のいずれかを月数により定義した。有害事象の発現割合の解析では，同一被験者が同一有害事象を複数回発現しても 1 例として集計した。EAIR は，100 人月あたりの有害事象の発現割合で示し，「最初の有害事象が発現するまでの速さ（rate until the first treatment-emergent event occurs）」と解釈した。1112 試験の EAIR の詳細な解析方法及び結果については治験総括報告書の Appendix 9.5 に記載した【M5.3.5.1.1-1 治験総括報告書参照】。EAIR の要約を表 2.7.4-18 に示す。

EAIR の集計から 2.7.4 項の各項で記載した以外に特筆すべき安全性シグナルは検出されなかった。イブルチニブ群の有害事象の発現割合は，EAIR で 203/100 人月，オファツムマブ群で 260/100 人月であった。

出血事象の発現割合はオファツムマブ群よりもイブルチニブ群の方が高かったが，Grade 3 以上の出血事象又は大出血事象の発現割合は，両投与群で同程度であり，低かった。また，下痢の発現割合はイブルチニブ群の方が高かったが，そのほとんどは Grade 1 又は 2 であった。感染症に関連する有害事象の発現割合は，投与群で差は認められなかった。血球減少症（好中球減少症，血小板減少症及び貧血）は両投与群で最も多く認められた Grade 3 以上の有害事象であったが，Grade 3 以上の血球減少症はオファツムマブ群の方が多く認められた。出血事象，感染症及び血球減少症については，それぞれ 2.7.4.2.1.5(2)項，2.7.4.2.1.6(3)項及び 2.7.4.2.1.6(4)項に記載した。

総じて，イブルチニブ群の安全性プロファイルは許容可能であり，良好な忍容性を示した。

表 2.7.4-18 曝露期間により調整した有害事象の発現割合：1112 試験

	Ibrutinib			Ofatumumab		
	n	100 Patient-months at Risk[a]	EAIR[b]	n	100 Patient-months at Risk[a]	EAIR[b]
Analysis set: safety	195			191		
Subjects with any TEAE	194	0.96	202.51	187	0.72	260.04
Grade ≥ 3	111	10.66	10.41	90	6.03	14.92
Subjects with any drug-related AE	164	3.98	41.17	150	2.22	67.54
Grade ≥ 3	65	13.42	4.84	53	6.95	7.63
Subjects with any AE leading to study drug discontinuation	16	16.78	0.95	16	8.18	1.96
Subjects with any SAE	81	13.35	6.07	58	7.16	8.10
Grade ≥ 3	69	14.01	4.93	55	7.31	7.53
Drug-related SAEs	36	15.20	2.37	27	7.73	3.49
Subjects with any AE leading to death	12	16.78	0.72	16	8.18	1.96
Drug-related	1	16.79	0.06	2	8.22	0.24
Subjects with any infectious AE	137	7.62	17.99	104	5.49	18.95
Grade ≥ 3	47	14.74	3.19	42	7.50	5.60
SAE	46	14.75	3.12	39	7.54	5.17
Subjects with any hemorrhage AE	85	10.09	8.42	22	7.53	2.92
Grade ≥ 3	1	16.73	0.06	1	8.20	0.12
SAE	2	16.73	0.12	2	8.20	0.24
Major hemorrhage	2	16.73	0.12	3	8.17	0.37
Intracranial hemorrhage	1	16.79	0.06	0	8.22	0.00
Deaths within 30 days after last dose	11	16.79	0.66	12	8.22	1.46

AE = adverse event; EAIR = exposure adjusted incidence rate; SAE = serious adverse event; TEAE = treatment-emergent adverse event
[a] Patient-months at risk is the sum of the exposure times at the occurrence of the first TEAE for each subject. A subject's duration of exposure is given either a) by the time when the event had occurred (non-censored data) or b) by the total duration of treatment if the subject does not show the adverse event in question (censored data).
[b] EAIR represents the number of subjects with the event divided by the 100 patient-months at risk for that event. If a subject has multiple occurrences of an event, the subject is counted only once in the numerator.

参照元: 1112CSR Appendix9.5 Table1

(2) 国内の再発性成熟 B 細胞腫瘍患者対象試験

JPN-101 試験で認められた有害事象の概要を表 2.7.4-19 に示す。JPN-101 試験でイブルチニブの投与を受けた再発性成熟 B 細胞腫瘍患者 15 例全例に有害事象が発現した。15 例のうち 3 例（20.0%）に重篤な有害事象が発現し，7 例（46.7%）に Grade 3 以上の有害事象が発現した。有害事象により投与中止に至った患者は 1 例（6.7%）であった。有害事象により減量又は投与を遅延した被験者は 5 例（33.3%）であった。イブルチニブ投与後に死亡した被験者はいなかった。

イブルチニブ 420 mg/日の投与を受けた再発又は難治性 CLL/SLL 患者 8 例全例に有害事象が発現した。8 例のうち 2 例（25.0%）に重篤な有害事象が発現し，5 例（62.5%）に Grade 3 以上の有害事象が発現した。イブルチニブとの因果関係が否定できない有害事象は 8 例全例に発現した。

JPN-101 試験の以降の記載については，主にイブルチニブ 420 mg/日の投与を受けた再発又は難治性 CLL/SLL 患者 8 例について記載する。JPN-101 試験でイブルチニブの投与を受けた再発性成熟 B 細胞腫瘍患者 15 例の安全性データについては，【M2.7.6.2.1.2 (4)参照】項に記載した。

表 2.7.4-19 有害事象の概要：JPN-101 試験

	CLL/SLL				
	420 mg/day	560 mg/day	All doses	Other	All Tumors
Analysis Set: All-Treated Analysis Population	8	3	11	4	15
Number of Subjects with TEAE	8 (100.0%)	3 (100.0%)	11 (100.0%)	4 (100.0%)	15 (100.0%)
Number of Subjects with TEAE Leading to Death	0	0	0	0	0
Number of Subjects with Serious TEAE	2 (25.0%)	0	2 (18.2%)	1 (25.0%)	3 (20.0%)
Number of Subjects with Drug Related Serious TEAE	2 (25.0%)	0	2 (18.2%)	1 (25.0%)	3 (20.0%)
Number of Subjects with any TEAE of Toxicity Grade 3 or Higher	5 (62.5%)	1 (33.3%)	6 (54.5%)	1 (25.0%)	7 (46.7%)
Number of Subjects with any Drug Related TEAE[a]	8 (100.0%)	3 (100.0%)	11 (100.0%)	4 (100.0%)	15 (100.0%)
Number of Subjects with TEAE Leading to Study Drug Discontinuation	1 (12.5%)	0	1 (9.1%)	0	1 (6.7%)
Number of Subjects with TEAE Leading to Dose Reduction or Delay	3 (37.5%)	1 (33.3%)	4 (36.4%)	1 (25.0%)	5 (33.3%)

Key: TEAE=Treatment-Emergent Adverse Event
[a] Drug related AE is defined as an event related to study agent (relationship to study agent is possible, probable or very likely).

[TSFAE01B.rtf] [JNJ-54179060\PCI32765JPN101\DBR_CSR\RE_CSR\Program tsfae01b.sas] 11JUL2014, 11:51

参照元：JPN-101 CSR TSFAE01B

(3) 海外の再発性 B 細胞腫瘍患者対象試験

04753 試験ではイブルチニブの投与を受けた再発性 B 細胞腫瘍患者 66 例中 65 例（98.5%）に有害事象が発現し，35 例（53.0%）に Grade 3 以上の有害事象が発現した。重篤な有害事象は 35 例（53.0%）に発現した。有害事象による死亡は 6 例（9.1%）で報告され，このうち 1 例はイブルチニブ最終投与後 30 日超経過後のものであった。

CLL/SLL 患者は 16 例全例に有害事象が発現し，8 例に Grade 3 以上の有害事象が発現した。また，重篤な有害事象は 8 例に発現した。有害事象による死亡は 2 例で報告されたが，いずれも疾患進行によるものであり，イブルチニブとの因果関係は否定された。

2.7.4.2.1.2 比較的よくみられる有害事象

(1) 比較的よくみられる有害事象

1) 海外の再発又は難治性 CLL/SLL 患者対象試験

海外 2 試験併合，1112 試験及び 1102 試験のいずれにおいても発現割合が高かった有害事象は，SOC では胃腸障害，感染症および寄生虫症，一般・全身障害および投与部位の状態，及び皮膚および皮下組織障害であった。1112 試験のイブルチニブ群と 1102 試験で認められた有害事象に明らかな違いは認められなかった。海外 2 試験併合（246 例）で，発現割合が 10%以上であった有害事象を表 2.7.4-20 に，すべての有害事象の集計を表 2.7.4-付録-26 に示す。主な PT は，下痢（50.0%），疲労（28.9%），悪心（24.8%），発熱（23.6%），上気道感染（20.7%）及び貧血（20.7%）であった。Grade 3 以上の有害事象については，2.7.4.2.1.2(3)1)項に記載した。

表 2.7.4-20 10%以上に認められた有害事象：海外 2 試験併合

	Pooled Ibrutinib	
	Any Grade	Grade 3 or Higher
Analysis Set: Safety Population	246	
Subjects with TEAEs	245 (99.6%)	147 (59.8%)
MedDRA SOC/preferred term		
胃腸障害	197 (80.1%)	20 (8.1%)
下痢	123 (50.0%)	10 (4.1%)
悪心	61 (24.8%)	4 (1.6%)
便秘	41 (16.7%)	1 (0.4%)
嘔吐	37 (15.0%)	1 (0.4%)
口内炎	29 (11.8%)	1 (0.4%)
感染症および寄生虫症	174 (70.7%)	63 (25.6%)
上気道感染	51 (20.7%)	1 (0.4%)
副鼻腔炎	29 (11.8%)	4 (1.6%)
肺炎	25 (10.2%)	20 (8.1%)
一般・全身障害および投与部位の状態	147 (59.8%)	16 (6.5%)
疲労	71 (28.9%)	7 (2.8%)
発熱	58 (23.6%)	4 (1.6%)
末梢性浮腫	26 (10.6%)	0
皮膚および皮下組織障害	141 (57.3%)	10 (4.1%)
点状出血	30 (12.2%)	0
筋骨格系および結合組織障害	125 (50.8%)	12 (4.9%)
関節痛	46 (18.7%)	2 (0.8%)
筋痙縮	34 (13.8%)	1 (0.4%)
背部痛	27 (11.0%)	3 (1.2%)
四肢痛	25 (10.2%)	1 (0.4%)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	122 (49.6%)	10 (4.1%)
咳嗽	48 (19.5%)	0
呼吸困難	25 (10.2%)	4 (1.6%)
血液およびリンパ系障害	119 (48.4%)	65 (26.4%)
貧血	51 (20.7%)	9 (3.7%)
好中球減少症	49 (19.9%)	39 (15.9%)
血小板減少症	40 (16.3%)	16 (6.5%)
神経系障害	94 (38.2%)	5 (2.0%)
頭痛	36 (14.6%)	3 (1.2%)
浮動性めまい	32 (13.0%)	0

Key: TEAE = Treatment-Emergent Adverse Events
Note: A subject with multiple severity ratings for a given AE was counted only once under the maximum severity.
Adverse events are presented by descending frequency of SOC and PT within SOC within Any Grade, those with the same frequency are presented alphabetically.
Percentages are calculated with the number of subjects in safety population as denominators.
Adverse events were coded using MedDRA Version 16.1.

[TSF09-1.rtf] [JNJ-54179060\Z_SCS\DBR_ISS_2014\RE_ISS_JAPAN\tsf09-1.sas] 30MAY2014, 13:03
参照元：5.3.5.3.4 ISS TSF09-1

2) 国内の再発性成熟 B 細胞腫瘍患者対象試験

JPN-101 試験で認められた有害事象を表 2.7.4-21 に示す。イブルチニブ 420 mg/日の投与を受けた再発又は難治性 CLL/SLL 患者 8 例に認められた主な有害事象は，SOC では，血液およびリンパ系障害及び感染症および寄生虫症が各 7 例（87.5%），胃腸障害，一般・全身障害および投与部位の状態，及び皮膚および皮下組織障害が各 6 例（75.0%）に認められた。PT では貧血，好中球減少症，発熱，発疹が，各 4 例（50.0%）に認められた。

イブルチニブの投与を受けた再発性成熟 B 細胞腫瘍患者 15 例に認められた主な有害事象は，PT で，好中球減少症（8 例，53.3%），貧血（7 例，46.7%）並びに鼻咽頭炎，血中ビリルビン増加及び発疹（各 6 例，40.0%）であった。

表 2.7.4-21 有害事象：JPN-101 試験

	CLL/SLL				
	420 mg/day	560 mg/day	All doses	Other	All Tumors
Analysis Set: All-Treated Analysis Population	8	3	11	4	15
Total No. of Subjects with TEAE	8 (100.0%)	3 (100.0%)	11 (100.0%)	4 (100.0%)	15 (100.0%)
MedDRA SOC/preferred term					
感染症および寄生虫症	7 (87.5%)	3 (100.0%)	10 (90.9%)	4 (100.0%)	14 (93.3%)
鼻咽頭炎	2 (25.0%)	3 (100.0%)	5 (45.5%)	1 (25.0%)	6 (40.0%)
歯肉炎	2 (25.0%)	0	2 (18.2%)	0	2 (13.3%)
帯状疱疹	1 (12.5%)	1 (33.3%)	2 (18.2%)	0	2 (13.3%)
インフルエンザ	0	0	0	2 (50.0%)	2 (13.3%)
爪囲炎	1 (12.5%)	0	1 (9.1%)	1 (25.0%)	2 (13.3%)
咽頭炎	2 (25.0%)	0	2 (18.2%)	0	2 (13.3%)
肺炎	1 (12.5%)	0	1 (9.1%)	1 (25.0%)	2 (13.3%)
鼻炎	1 (12.5%)	0	1 (9.1%)	1 (25.0%)	2 (13.3%)
副鼻腔炎	0	1 (33.3%)	1 (9.1%)	1 (25.0%)	2 (13.3%)
上気道感染	1 (12.5%)	0	1 (9.1%)	1 (25.0%)	2 (13.3%)
アデノイド咽頭炎	1 (12.5%)	0	1 (9.1%)	0	1 (6.7%)
蜂巣炎	0	1 (33.3%)	1 (9.1%)	0	1 (6.7%)
毛包炎	0	1 (33.3%)	1 (9.1%)	0	1 (6.7%)
胃腸炎	0	0	0	1 (25.0%)	1 (6.7%)
単純ヘルペス	0	0	0	1 (25.0%)	1 (6.7%)
感染	1 (12.5%)	0	1 (9.1%)	0	1 (6.7%)
大葉性肺炎	0	0	0	1 (25.0%)	1 (6.7%)
外耳炎	0	1 (33.3%)	1 (9.1%)	0	1 (6.7%)
敗血症	1 (12.5%)	0	1 (9.1%)	0	1 (6.7%)
皮膚感染	0	1 (33.3%)	1 (9.1%)	0	1 (6.7%)
血液およびリンパ系障害	7 (87.5%)	3 (100.0%)	10 (90.9%)	3 (75.0%)	13 (86.7%)
好中球減少症	4 (50.0%)	3 (100.0%)	7 (63.6%)	1 (25.0%)	8 (53.3%)
貧血	4 (50.0%)	1 (33.3%)	5 (45.5%)	2 (50.0%)	7 (46.7%)
白血球減少症	1 (12.5%)	3 (100.0%)	4 (36.4%)	1 (25.0%)	5 (33.3%)
白血球増加症	2 (25.0%)	1 (33.3%)	3 (27.3%)	1 (25.0%)	4 (26.7%)
血小板減少症	3 (37.5%)	1 (33.3%)	4 (36.4%)	0	4 (26.7%)
鉄欠乏性貧血	1 (12.5%)	0	1 (9.1%)	1 (25.0%)	2 (13.3%)
リンパ球減少症	0	0	0	2 (50.0%)	2 (13.3%)
リンパ球増加症	1 (12.5%)	0	1 (9.1%)	0	1 (6.7%)
好中球増加症	0	0	0	1 (25.0%)	1 (6.7%)
臨床検査	5 (62.5%)	3 (100.0%)	8 (72.7%)	4 (100.0%)	12 (80.0%)
血中ビリルビン増加	2 (25.0%)	1 (33.3%)	3 (27.3%)	3 (75.0%)	6 (40.0%)
Ｃ－反応性蛋白増加	2 (25.0%)	0	2 (18.2%)	3 (75.0%)	5 (33.3%)
血小板数減少	1 (12.5%)	1 (33.3%)	2 (18.2%)	2 (50.0%)	4 (26.7%)
血中重炭酸塩増加	1 (12.5%)	1 (33.3%)	2 (18.2%)	1 (25.0%)	3 (20.0%)
血中乳酸脱水素酵素増加	2 (25.0%)	1 (33.3%)	3 (27.3%)	0	3 (20.0%)
体重減少	2 (25.0%)	1 (33.3%)	3 (27.3%)	0	3 (20.0%)
アミラーゼ増加	1 (12.5%)	0	1 (9.1%)	1 (25.0%)	2 (13.3%)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	0	0	0	2 (50.0%)	2 (13.3%)
血中重炭酸塩減少	1 (12.5%)	1 (33.3%)	2 (18.2%)	0	2 (13.3%)
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	0	0	0	1 (25.0%)	1 (6.7%)
血中アルカリホスファターゼ増加	0	0	0	1 (25.0%)	1 (6.7%)
血中クレアチニン増加	1 (12.5%)	0	1 (9.1%)	0	1 (6.7%)
血中マグネシウム減少	1 (12.5%)	0	1 (9.1%)	0	1 (6.7%)

表 2.7.4-21 有害事象：JPN-101 試験（続き）

	CLL/SLL				
	420 mg/day	560 mg/day	All doses	Other	All Tumors
血中マグネシウム増加	0	1 (33.3%)	1 (9.1%)	0	1 (6.7%)
血中カリウム増加	0	1 (33.3%)	1 (9.1%)	0	1 (6.7%)
血中尿素増加	1 (12.5%)	0	1 (9.1%)	0	1 (6.7%)
尿中ウロビリノーゲン増加	1 (12.5%)	0	1 (9.1%)	0	1 (6.7%)
体重増加	1 (12.5%)	0	1 (9.1%)	0	1 (6.7%)
皮膚および皮下組織障害	6 (75.0%)	3 (100.0%)	9 (81.8%)	3 (75.0%)	12 (80.0%)
発疹	4 (50.0%)	0	4 (36.4%)	2 (50.0%)	6 (40.0%)
皮膚乾燥	2 (25.0%)	2 (66.7%)	4 (36.4%)	0	4 (26.7%)
点状出血	2 (25.0%)	1 (33.3%)	3 (27.3%)	1 (25.0%)	4 (26.7%)
爪の障害	1 (12.5%)	0	1 (9.1%)	1 (25.0%)	2 (13.3%)
ざ瘡	0	0	0	1 (25.0%)	1 (6.7%)
脱毛症	0	1 (33.3%)	1 (9.1%)	0	1 (6.7%)
皮膚炎	0	0	0	1 (25.0%)	1 (6.7%)
水疱性皮膚炎	1 (12.5%)	0	1 (9.1%)	0	1 (6.7%)
薬疹	1 (12.5%)	0	1 (9.1%)	0	1 (6.7%)
皮脂欠乏性湿疹	0	0	0	1 (25.0%)	1 (6.7%)
紅斑	1 (12.5%)	0	1 (9.1%)	0	1 (6.7%)
皮下出血	1 (12.5%)	0	1 (9.1%)	0	1 (6.7%)
紅斑性皮疹	1 (12.5%)	0	1 (9.1%)	0	1 (6.7%)
丘疹性皮疹	0	1 (33.3%)	1 (9.1%)	0	1 (6.7%)
皮膚腫瘤	0	0	0	1 (25.0%)	1 (6.7%)
胃腸障害	6 (75.0%)	3 (100.0%)	9 (81.8%)	2 (50.0%)	11 (73.3%)
下痢	1 (12.5%)	2 (66.7%)	3 (27.3%)	2 (50.0%)	5 (33.3%)
口内炎	1 (12.5%)	1 (33.3%)	2 (18.2%)	1 (25.0%)	3 (20.0%)
腹部不快感	1 (12.5%)	1 (33.3%)	2 (18.2%)	0	2 (13.3%)
口唇炎	2 (25.0%)	0	2 (18.2%)	0	2 (13.3%)
便秘	2 (25.0%)	0	2 (18.2%)	0	2 (13.3%)
悪心	1 (12.5%)	0	1 (9.1%)	1 (25.0%)	2 (13.3%)
嘔吐	2 (25.0%)	0	2 (18.2%)	0	2 (13.3%)
肛門出血	1 (12.5%)	0	1 (9.1%)	0	1 (6.7%)
肛門の炎症	0	0	0	1 (25.0%)	1 (6.7%)
齲歯	1 (12.5%)	0	1 (9.1%)	0	1 (6.7%)
消化不良	1 (12.5%)	0	1 (9.1%)	0	1 (6.7%)
嚥下障害	1 (12.5%)	0	1 (9.1%)	0	1 (6.7%)
心窩部不快感	0	0	0	1 (25.0%)	1 (6.7%)
胃炎	1 (12.5%)	0	1 (9.1%)	0	1 (6.7%)
口腔内出血	1 (12.5%)	0	1 (9.1%)	0	1 (6.7%)
歯痛	1 (12.5%)	0	1 (9.1%)	0	1 (6.7%)
一般・全身障害および投与部位の状態	6 (75.0%)	2 (66.7%)	8 (72.7%)	1 (25.0%)	9 (60.0%)
発熱	4 (50.0%)	0	4 (36.4%)	1 (25.0%)	5 (33.3%)
疲労	2 (25.0%)	1 (33.3%)	3 (27.3%)	0	3 (20.0%)
倦怠感	1 (12.5%)	1 (33.3%)	2 (18.2%)	0	2 (13.3%)
浮腫	1 (12.5%)	1 (33.3%)	2 (18.2%)	0	2 (13.3%)
局所腫脹	1 (12.5%)	0	1 (9.1%)	0	1 (6.7%)
代謝および栄養障害	3 (37.5%)	2 (66.7%)	5 (45.5%)	2 (50.0%)	7 (46.7%)
高リン酸塩血症	3 (37.5%)	0	3 (27.3%)	0	3 (20.0%)
高血糖	0	1 (33.3%)	1 (9.1%)	1 (25.0%)	2 (13.3%)
高尿酸血症	2 (25.0%)	0	2 (18.2%)	0	2 (13.3%)
低リン酸血症	1 (12.5%)	0	1 (9.1%)	1 (25.0%)	2 (13.3%)
低蛋白血症	0	1 (33.3%)	1 (9.1%)	1 (25.0%)	2 (13.3%)
食欲減退	1 (12.5%)	0	1 (9.1%)	0	1 (6.7%)
脱水	1 (12.5%)	0	1 (9.1%)	0	1 (6.7%)
糖尿病	1 (12.5%)	0	1 (9.1%)	0	1 (6.7%)
高カリウム血症	1 (12.5%)	0	1 (9.1%)	0	1 (6.7%)
高マグネシウム血症	1 (12.5%)	0	1 (9.1%)	0	1 (6.7%)
低アルブミン血症	0	0	0	1 (25.0%)	1 (6.7%)

表 2.7.4-21 有害事象：JPN-101 試験（続き）

	CLL/SLL				
	420 mg/day	560 mg/day	All doses	Other	All Tumors
低カルシウム血症	0	0	0	1 (25.0%)	1 (6.7%)
低血糖症	0	0	0	1 (25.0%)	1 (6.7%)
栄養障害	1 (12.5%)	0	1 (9.1%)	0	1 (6.7%)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	2 (25.0%)	2 (66.7%)	4 (36.4%)	1 (25.0%)	5 (33.3%)
鼻出血	1 (12.5%)	1 (33.3%)	2 (18.2%)	1 (25.0%)	3 (20.0%)
咳嗽	0	1 (33.3%)	1 (9.1%)	0	1 (6.7%)
鼻閉	1 (12.5%)	0	1 (9.1%)	0	1 (6.7%)
咽頭の炎症	1 (12.5%)	0	1 (9.1%)	0	1 (6.7%)
上気道うっ血	0	1 (33.3%)	1 (9.1%)	0	1 (6.7%)
筋骨格系および結合組織障害	1 (12.5%)	0	1 (9.1%)	3 (75.0%)	4 (26.7%)
筋痙縮	0	0	0	2 (50.0%)	2 (13.3%)
出血性関節症	1 (12.5%)	0	1 (9.1%)	0	1 (6.7%)
四肢痛	0	0	0	1 (25.0%)	1 (6.7%)
狭窄性腱鞘炎	1 (12.5%)	0	1 (9.1%)	0	1 (6.7%)
腎および尿路障害	2 (25.0%)	1 (33.3%)	3 (27.3%)	0	3 (20.0%)
血尿	1 (12.5%)	0	1 (9.1%)	0	1 (6.7%)
神経因性膀胱	1 (12.5%)	0	1 (9.1%)	0	1 (6.7%)
蛋白尿	0	1 (33.3%)	1 (9.1%)	0	1 (6.7%)
血管障害	1 (12.5%)	2 (66.7%)	3 (27.3%)	0	3 (20.0%)
血腫	1 (12.5%)	0	1 (9.1%)	0	1 (6.7%)
充血	0	1 (33.3%)	1 (9.1%)	0	1 (6.7%)
高血圧	0	1 (33.3%)	1 (9.1%)	0	1 (6.7%)
耳および迷路障害	0	0	0	2 (50.0%)	2 (13.3%)
聴覚障害	0	0	0	1 (25.0%)	1 (6.7%)
回転性めまい	0	0	0	1 (25.0%)	1 (6.7%)
眼障害	1 (12.5%)	0	1 (9.1%)	1 (25.0%)	2 (13.3%)
上強膜炎	1 (12.5%)	0	1 (9.1%)	0	1 (6.7%)
霧視	0	0	0	1 (25.0%)	1 (6.7%)
肝胆道系障害	0	1 (33.3%)	1 (9.1%)	1 (25.0%)	2 (13.3%)
肝機能異常	0	0	0	1 (25.0%)	1 (6.7%)
高ビリルビン血症	0	1 (33.3%)	1 (9.1%)	0	1 (6.7%)
傷害、中毒および処置合併症	0	1 (33.3%)	1 (9.1%)	1 (25.0%)	2 (13.3%)
節足動物咬傷	0	0	0	1 (25.0%)	1 (6.7%)
熱傷	0	1 (33.3%)	1 (9.1%)	0	1 (6.7%)
神経系障害	2 (25.0%)	0	2 (18.2%)	0	2 (13.3%)
浮動性めまい	1 (12.5%)	0	1 (9.1%)	0	1 (6.7%)
頭痛	1 (12.5%)	0	1 (9.1%)	0	1 (6.7%)
精神障害	0	0	0	1 (25.0%)	1 (6.7%)
不眠症	0	0	0	1 (25.0%)	1 (6.7%)

Key: TEAE=Treatment-Emergent Adverse Event
Note: Adverse events were coded using MedDRA Version 16.1.

[TSFAE03B.rtf] [JNJ-54179060\PCI32765JPN101\DBR_CSR\RE_CSR\Program tsfae03b.sas] 11JUL2014, 11:51

参照元：JPN-101 CSR TSFAE03B

3) 海外の再発性 B 細胞腫瘍患者対象試験

04753 試験のイブルチニブの投与を受けた再発性 B 細胞腫瘍患者 66 例で，発現割合の高かった有害事象は，SOC では胃腸障害（77.3%），一般・全身障害および投与部位の状態（71.2%），呼吸器，胸郭および縦隔障害（57.6%），筋骨格系および結合組織障害（53.0%），皮膚および皮下組織障害（50.0%），感染症および寄生虫症（47.0%）であった。発現割合が 20%以上であった有害事象は，PT では下痢（40.9%），疲労（36.4%），咳嗽（28.8%），悪心（25.8%），頭痛（21.2%）及び発熱（21.2%）であった。

(2) 治験薬との因果関係が否定できない有害事象

評価資料の各試験で認められた，治験薬との因果関係が否定できないすべての有害事象の集計表は 2.7.6 項に示す。

1) 海外の再発又は難治性 CLL/SLL 患者対象試験

海外 2 試験併合（246 例）で認められた治験薬との因果関係が否定できない有害事象を表 2.7.4-付録-2 に示す。イブルチニブとの因果関係が否定できない有害事象の発現割合は 85.8%であった。発現割合が 10%以上であった有害事象は下痢（35.0%），悪心（15.0%），好中球減少症（12.6%），疲労（11.8%）及び関節痛（11.8%）であった。Grade 3 又は 4 のイブルチニブとの因果関係が否定できない有害事象の発現割合は 32.1%で，最も発現割合が高かった事象は好中球減少症（10.6%）であった。

2) 国内の再発性成熟 B 細胞腫瘍患者対象試験

JPN-101 試験でイブルチニブ 420 mg/日の投与を受けた再発又は難治性 CLL/SLL 患者 2 例以上に認められた，イブルチニブとの因果関係が否定できない有害事象を表 2.7.4-22 に示す。イブルチニブとの因果関係が否定できない有害事象は，イブルチニブ 420 mg/日が投与された CLL/SLL 患者 8 例全例に発現した。主な有害事象は PT では，貧血及び好中球減少症（各 4 例，50.0%）並びに発疹（3 例，37.5%）であった。

イブルチニブの投与を受けた再発性成熟 B 細胞腫瘍患者 15 例に認められたイブルチニブとの因果関係が否定できない有害事象は【2.7.6.2 項参照】に示した。主な PT は，好中球減少症（8 例，53.3%），貧血（7 例，46.7%）及び血中ビリルビン増加（6 例，40.0%）であった。

表 2.7.4-22 イブルチニブ 420 mg/日の投与を受けた再発又は難治性 CLL/SLL 患者 2 例以上に認められたイブルチニブとの因果関係が否定できない有害事象：JPN-101 試験

	CLL/SLL		
	420 mg/day	560 mg/day	All doses
Analysis Set: All-Treated Analysis Population	8	3	11
Total No. of Subjects with any Drug Related TEAE[a]	8 (100.0%)	3 (100.0%)	11 (100.0%)
MedDRA SOC/preferred term			
血液およびリンパ系障害	7 (87.5%)	3 (100.0%)	10 (90.9%)
貧血	4 (50.0%)	1 (33.3%)	5 (45.5%)
好中球減少症	4 (50.0%)	3 (100.0%)	7 (63.6%)
白血球増加症	2 (25.0%)	1 (33.3%)	3 (27.3%)
血小板減少症	2 (25.0%)	1 (33.3%)	3 (27.3%)
皮膚および皮下組織障害	6 (75.0%)	2 (66.7%)	8 (72.7%)
発疹	3 (37.5%)	0	3 (27.3%)
点状出血	2 (25.0%)	1 (33.3%)	3 (27.3%)
胃腸障害	5 (62.5%)	3 (100.0%)	8 (72.7%)
口唇炎	2 (25.0%)	0	2 (18.2%)
嘔吐	2 (25.0%)	0	2 (18.2%)
感染症および寄生虫症	5 (62.5%)	2 (66.7%)	7 (63.6%)
歯肉炎	2 (25.0%)	0	2 (18.2%)
一般・全身障害および投与部位の状態	4 (50.0%)	2 (66.7%)	6 (54.5%)
疲労	2 (25.0%)	1 (33.3%)	3 (27.3%)
臨床検査	4 (50.0%)	2 (66.7%)	6 (54.5%)
血中ビリルビン増加	2 (25.0%)	1 (33.3%)	3 (27.3%)
代謝および栄養障害	3 (37.5%)	2 (66.7%)	5 (45.5%)
高リン酸塩血症	2 (25.0%)	0	2 (18.2%)

Key: TEAE=Treatment-Emergent Adverse Event
[a] Drug related AE is defined as an event related to study agent (relationship to study agent is possible, probable or very likely).
Note: Adverse events were coded using MedDRA Version 16.1.

[TSFAE04B_1.rtf] [JNJ-54179060\PCI32765JPN101\DBR_CSR\RE_CSR\Program tsfae04b_1.sas] 11JUL2014, 11:58
参照元：JPN-101 CSR TSFAE04B_1

3) 海外の再発性 B 細胞腫瘍患者対象試験

04753 試験のイブルチニブの投与を受けた再発性 B 細胞腫瘍患者 66 例で，イブルチニブとの因果関係が否定できない有害事象は 55 例（83.3%）に発現した。発現割合が 10%以上であった有害事象は下痢（30.3%），疲労（22.7%），悪心（15.2%），咳嗽（10.6%）及び頭痛（10.6%）であった。ほとんどが Grade 1 又は 2 であり，Grade 3 又は 4 の有害事象が発現した被験者は，12 例（18.2%）であった。2 例以上に発現した Grade 3 又は 4 の事象は，好中球減少症（3 例，4.5%）及び下痢（2 例，3.0%）であった。イブルチニブとの因果関係が否定できない Grade 5 の有害事象はなかった。

(3) 重症度別の有害事象

1) 海外の再発又は難治性 CLL/SLL 患者対象試験

海外 2 試験併合（246 例）で，Grade 3 以上の有害事象の発現割合は 59.8%で，主な事象は好中球減少症（15.9%），肺炎（8.1%），血小板減少症（6.5%）であった（表 2.7.4-20）。肺炎等の感染症については 2.7.4.2.1.6(3)項に，血球減少症（好中球減少症，貧血，血小板減少症）については 2.7.4.2.1.6(4)項に記載する。

1112 試験で 10%以上に発現した Grade 3 以上の有害事象を表 2.7.4-付録-3 に示す。1102 試験の再発又は難治性患者，未治療患者及びコホート 6 で，20%以上に発現した Grade 3 以上の有害事象をそれぞれ，表 2.7.4-付録-4，表 2.7.4-付録-5 及び表 2.7.4-付録-6 に示す。イブルチニブ投与後に発現した Grade 3 以上の主な有害事象は，1112 試験と 1102 試験で同様であった。

2) 国内の再発性成熟 B 細胞腫瘍患者対象試験

JPN-101 試験で Grade 3 以上の有害事象は，イブルチニブ 420 mg/日の投与を受けた CLL/SLL 患者 8 例中 5 例に発現した。イブルチニブ 420 mg/日の投与を受けた CLL/SLL 患者に認められた Grade 3 以上の有害事象を表 2.7.4-23 に示す。イブルチニブ 420 mg/日の投与を受けた CLL/SLL 患者で最も発現割合が高かった Grade 3 以上の有害事象は好中球減少症（2 例，25.0%）であった。

イブルチニブの投与を受けた再発性成熟 B 細胞腫瘍患者 15 例に認められた Grade 3 以上の有害事象は，表 2.7.4-付録-7 に示した。Grade 3 以上の有害事象は 7 例（46.7%）に発現し，好中球減少症は 3 例（20.0%）に認められたが，それ以外に複数例に認められた事象はなかった。

表 2.7.4-23 イブルチニブ 420 mg/日の投与を受けた CLL/SLL 患者で認められた Grade 3 以上の有害事象：JPN-101 試験

	CLL/SLL					
	420 mg/day		560 mg/day		All doses	
	All Grade	Grade3 or higher	All Grade	Grade3 or higher	All Grade	Grade3 or higher
Analysis Set: All-Treated Analysis Population	8		3		11	
Total No. of Subjects with TEAE	8 (100.0%)	5 (62.5%)	3 (100.0%)	1 (33.3%)	11 (100.0%)	6 (54.5%)
MedDRA SOC/preferred term						
血液およびリンパ系障害	7 (87.5%)	2 (25.0%)	3 (100.0%)	1 (33.3%)	10 (90.9%)	3 (27.3%)
好中球減少症	4 (50.0%)	2 (25.0%)	3 (100.0%)	1 (33.3%)	7 (63.6%)	3 (27.3%)
感染症および寄生虫症	7 (87.5%)	1 (12.5%)	3 (100.0%)	0	10 (90.9%)	1 (9.1%)
感染	1 (12.5%)	1 (12.5%)	0	0	1 (9.1%)	1 (9.1%)
肺炎	1 (12.5%)	1 (12.5%)	0	0	1 (9.1%)	1 (9.1%)
敗血症	1 (12.5%)	1 (12.5%)	0	0	1 (9.1%)	1 (9.1%)
胃腸障害	6 (75.0%)	1 (12.5%)	3 (100.0%)	0	9 (81.8%)	1 (9.1%)
口内炎	1 (12.5%)	1 (12.5%)	1 (33.3%)	0	2 (18.2%)	1 (9.1%)
臨床検査	5 (62.5%)	1 (12.5%)	3 (100.0%)	1 (33.3%)	8 (72.7%)	2 (18.2%)
アミラーゼ増加	1 (12.5%)	1 (12.5%)	0	0	1 (9.1%)	1 (9.1%)
代謝および栄養障害	3 (37.5%)	1 (12.5%)	2 (66.7%)	0	5 (45.5%)	1 (9.1%)
高マグネシウム血症	1 (12.5%)	1 (12.5%)	0	0	1 (9.1%)	1 (9.1%)

Key: TEAE=Treatment-Emergent Adverse Event
Note: Adverse events were coded using MedDRA Version 16.1.
If an adverse event(preferred term event category) was reported more than once in the same subject, only the event with the worst severity was counted.
In case, toxicity grade 0 or missing grade is recorded, it will be summarized as grade 1.

[TSFAE06B_1.rtf] [JNJ-54179060\PCI32765JPN101\DBR_CSR\RE_CSR\tsfae06b_1.sas] 16JUL2014, 11:38

参照元：JPN-101 CSR TSFAE06B_1

3) 海外の再発性 B 細胞腫瘍患者対象試験

04753 試験で 20%以上に発現した Grade 3 以上の有害事象を，用量別にそれぞれ表 2.7.4-付録-8，表 2.7.4-付録-9 及び表 2.7.4-付録-10 に示す。イブルチニブの投与を受けた再発性 B 細胞腫瘍患者 66 例の Grade 3 以上の有害事象の発現割合は 53.0%であった。主な Grade 3 の有害事象は，貧血（7.6%），肺炎（4.5%）並びに錯乱状態，脱水，下痢，疲労，発熱性好中球減少症，歩行障害，低リン酸血症，大葉性肺炎，好中球数減少，胸膜痛及び失神（各 3.0%）であった。Grade 4 の有害事象は好中球減少症及び血小板減少症が各 3.0%に発現し，血中カリウム減少，心タンポナーデ，脳血管発作，転移部痛，骨髄異形成症候群，好中球数減少，及び急性腎不全が各 1.5%に発現した。Grade 5 の有害事象は，疾患進行（6.1%），リンパ腫/疾患進行（1.5%），代償不全及び performance status 悪化によるホスピスケア中の呼吸抑制（1.5%）が発現したが，イブルチニブとの因果関係はいずれも否定された。

(4) 発現時期別の有害事象

海外 2 試験併合でイブルチニブ投与期間中又は最終投与後 30 日以内の被験者に新たに発現した事象を発現時期別に集計した。海外 2 試験併合で発現割合が 10%以上であった有害事象の発現時期別の集計を表 2.7.4-付録-11 に，JPN-101 試験（MD 期）の発現時期別の有害事象を表 2.7.4-付録-12 に示す。

海外 2 試験併合（246 例）の有害事象の発現割合は，投与開始後 1 から 3 カ月では 97.2%（246 例中 239 例），12 カ月超では 58.3%（60 例中 35 例）であり経時的に減少した。個別の有害事象

においても上気道感染及び副鼻腔炎を除き，投与開始後 1 から 3 カ月の発現割合が最も高く，いずれの有害事象も継続投与により発現割合が高くなる傾向は認められなかった。JPN-101 試験も継続投与により発現割合が高くなる顕著な傾向は認められず，ほとんどの有害事象の発現割合は投与開始後の Day 1 から Day90 が最も高かった。

(5) 前治療数別の有害事象

海外 2 試験併合の前治療数 3 レジメン未満及び 3 レジメン以上のカテゴリ別の有害事象の概要を表 2.7.4-付録-13 に示す。海外 2 試験併合（246 例）で，前治療数が 3 レジメン以上のカテゴリでは，3 レジメン未満に比べ，死亡に至った有害事象及び重篤な有害事象を含む Grade 3 以上の有害事象の発現割合が高い傾向がみられた。JPN-101 試験では前治療数別の有害事象の解析は実施していない。

2.7.4.2.1.3 死亡

(1) 海外の再発又は難治性 CLL/SLL 患者対象試験

海外 2 試験併合，1112 試験及び 1102 試験で死亡に至った有害事象の集計を表 2.7.4-24 に，イブルチニブ投与後に死亡した被験者の一覧を表 2.7.4-25 に示す。また，各試験の死亡に至った全有害事象の一覧を表 2.7.4-付録-14 及び表 2.7.4-付録-15 に示す。

海外 2 試験併合（246 例）で，1112 試験 12 例，1102 試験 3 例の計 15 例（6.1%）がイブルチニブ投与後に有害事象により死亡した。2 例以上で認められた死亡に至った有害事象は肺炎（3 例，1.2%），CLL（疾患進行）及び敗血症（各 2 例，0.8%）であった。1112 試験で死亡に至った有害事象の発現割合は，イブルチニブ群（6.2%）よりもオファツムマブ群（8.4%）の方がわずかに高かった。

表 2.7.4-24 死亡に至った有害事象：1112 試験，1102 試験，海外 2 試験併合

	Study 1112		Study 1102	Pooled
	Ibrutinib	Ofatumumab	Ibrutinib	Ibrutinib
Analysis Set: Safety Population	195	191	51	246
Subjects with TEAEs	12 (6.2%)	16 (8.4%)	3 (5.9%)	15 (6.1%)
MedDRA preferred term				
肺炎	3 (1.5%)	2 (1.0%)	0	3 (1.2%)
慢性リンパ性白血病	2 (1.0%)	2 (1.0%)	0	2 (0.8%)
敗血症	2 (1.0%)	0	0	2 (0.8%)
心停止	1 (0.5%)	0	0	1 (0.4%)
消化器癌	1 (0.5%)	0	0	1 (0.4%)
白血病	1 (0.5%)	0	0	1 (0.4%)
悪性組織球増殖症	0	0	1 (2.0%)	1 (0.4%)
好中球減少性敗血症	1 (0.5%)	1 (0.5%)	0	1 (0.4%)
末梢性Ｔ細胞性リンパ腫、組織型不明	0	0	1 (2.0%)	1 (0.4%)
リクター症候群	1 (0.5%)	0	0	1 (0.4%)
全身性炎症反応症候群	0	0	1 (2.0%)	1 (0.4%)
菌血症	0	1 (0.5%)	0	0
気管支肺炎	0	1 (0.5%)	0	0
心不全	0	1 (0.5%)	0	0
インフルエンザ	0	1 (0.5%)	0	0
遠隔転移を伴う扁平上皮癌	0	1 (0.5%)	0	0
ノカルジア症	0	1 (0.5%)	0	0
発熱	0	1 (0.5%)	0	0
急性腎不全	0	1 (0.5%)	0	0
敗血症症候群	0	1 (0.5%)	0	0
扁平上皮癌	0	1 (0.5%)	0	0
上気道感染	0	1 (0.5%)	0	0

Key: TEAE = Treatment-Emergent Adverse Events
Note: Adverse events are presented by descending frequency of PT within Pooled Ibrutinib, those with the same frequency are presented alphabetically.
Percentages are calculated with the number of subjects in safety population as denominators.
Adverse events were coded using MedDRA Version 16.1.
Study 1102 population was comprised of 51 subjects in study cohorts 1 and 4 (relapsed/refractory disease) who received 420 mg/day ibrutinib.
Pooled ibrutinib population comprised of 195 subjects from Study 1112 and 51 subjects from Study 1102 (cohorts 1 and 4) with relapsed/refractory CLL/SLL who received at least 1 dose of ibrutinib 420 mg/day.

[TSF16.rtf] [JNJ-54179060\Z_SCS\DBR_ISS_2014\RE_ISS_2014\tsf16.sas] 31MAR2014, 22:09

参照元：5.3.5.3.4 ISS TSF16

表 2.7.4-25 イブルチニブ投与後に死亡した被験者：1112 試験，1102 試験

Study[a]	Subject ID	Sex, Age (y)	Duration of Treatment (Days)	Days from Last Dose[a]	Cause of Death by Preferred Term	Relationship to Ibrutinib
1102	032-104	M/5[redacted]	391	3	悪性組織球増殖症	Not related
1102	320-401	M/7[redacted]	10	28	全身性炎症反応症候群	Possible
1102	217-409	M/6[redacted]	21	22	末梢性 T 細胞性リンパ腫，組織型不明	Not related
1112	032-006	M/5[redacted]	182	0	心停止	Unlikely
1112	217-014	M/7[redacted]	327	13	肺炎	Not related
1112	217-019	M/5[redacted]	265	3	白血病	Not related
1112	501-003	M/6[redacted]	155	11	リクター症候群	Not related
1112	506-001	M/8[redacted]	57	2	敗血症	Not related
1112	517-002	F/7[redacted]	6	4	敗血症	Not related
1112	522-002	F/7[redacted]	83	8	慢性リンパ性白血病	Not related
1112	543-001	M/7[redacted]	69	4	肺炎	Possible
1112	550-006	M/6[redacted]	23	11	好中球減少性敗血症	Unlikely
1112	554-001	M/7[redacted]	177	1	肺炎	Unlikely
1112	552-001	M/7[redacted]	107	8	慢性リンパ性白血病	Not related
1112	541-005	F/8[redacted]	173	65	消化器癌	Not related

CLL = chronic lymphocytic leukemia; F = female; M = male; SLL = small lymphocytic lymphoma
[a] Days from last dose = Death date = last dose date.
Note: Only deaths among subjects receiving ibrutinib are summarized in this table.
Adverse events were coded using MedDRA Version 16.1.
Study 1102 population was comprised of 51 subjects in study cohorts 1 and 4 (previously-treated disease) who received 420 mg/day ibrutinib.
Pooled ibrutinib population comprised of 195 subjects from Study 1112 and 51 subjects from Study 1102 (cohorts 1 and 4) with previously-treated CLL/SLL who received at least 1 dose of ibrutinib 420 mg/day.
参照元：5.3.5.3.3 ISS LSFAE03 and 5.3.5.3.3 ISS LSFAE04

(2) 国内の再発性成熟 B 細胞腫瘍患者対象試験

JPN-101 試験で死亡した被験者はいなかった。

(3) 海外の再発性 B 細胞腫瘍患者対象試験

04753 試験で死亡に至った全有害事象の一覧を表 2.7.4-付録-16 に示す。イブルチニブの投与を受けた再発性 B 細胞腫瘍患者 66 例のうち死亡は 6 例（9.1%）で報告され，このうちイブルチニブ最終投与後 30 日以内の死亡は 5 例であった。死亡は用量及び組織学的サブタイプにかかわらず報告されたが，6 例中 5 例が疾患進行による死亡であり，残り 1 例は疾患進行に続く呼吸抑制による死亡であった。全例が治験担当医師によりイブルチニブとの因果関係を否定された。6 例中 CLL/SLL 患者は 2 例であり，このうち 1 例はイブルチニブ最終投与後 30 日超経過後のものであった。

2.7.4.2.1.4 その他の重篤な有害事象

(1) 海外の再発又は難治性 CLL/SLL 患者対象試験

海外 2 試験併合，1112 試験及び 1102 試験で発現割合が 2%以上であった治験薬投与後に発現した重篤な有害事象を表 2.7.4-26 に示す。また，1112 試験及び 1102 試験で発現したすべての重篤な有害事象一覧を表 2.7.4-付録-17 及び表 2.7.4-付録-18 に示す。

海外 2 試験併合（246 例）で 108 例（43.9%）に重篤な有害事象が発現した。最も多かった有害事象は，SOC では感染症および寄生虫症であり，PT では肺炎（21 例，8.5%），心房細動（9 例，

3.7%）及び発熱（6 例，2.4%）であった。なお，肺炎はイブルチニブとの因果関係が否定できない重篤な有害事象で，最も多い事象であった（9 例，3.7%）。1112 試験の重篤な有害事象の発現割合はイブルチニブ群で 41.5%，オファツムマブ群で 30.4%であり，両群ともに最も多かった事象は肺炎（イブルチニブ群：8.7%，オファツムマブ群：6.3%）であった。

表 2.7.4-26 2%以上に発現した重篤な有害事象：1112 試験，1102 試験，海外 2 試験併合

	Study 1112				Study 1102		Pooled	
	Ibrutinib		Ofatumumab		Ibrutinib		Ibrutinib	
	All	Related	All	Related	All	Related	All	Related
Analysis Set: Safety Population	195		191		51		246	
Subjects with Serious TEAEs	81 (41.5%)	36 (18.5%)	58 (30.4%)	27 (14.1%)	27 (52.9%)	6 (11.8%)	108 (43.9%)	42 (17.1%)
MedDRA SOC/preferred term								
感染症および寄生虫症	46 (23.6%)	20 (10.3%)	39 (20.4%)	19 (9.9%)	15 (29.4%)	2 (3.9%)	61 (24.8%)	22 (8.9%)
肺炎	17 (8.7%)	8 (4.1%)	12 (6.3%)	6 (3.1%)	4 (7.8%)	1 (2.0%)	21 (8.5%)	9 (3.7%)
蜂巣炎	3 (1.5%)	2 (1.0%)	1 (0.5%)	0	2 (3.9%)	0	5 (2.0%)	2 (0.8%)
肺感染	5 (2.6%)	3 (1.5%)	0	0	0	0	5 (2.0%)	3 (1.2%)
心臓障害	13 (6.7%)	4 (2.1%)	6 (3.1%)	2 (1.0%)	3 (5.9%)	1 (2.0%)	16 (6.5%)	5 (2.0%)
心房細動	6 (3.1%)	1 (0.5%)	1 (0.5%)	0	3 (5.9%)	1 (2.0%)	9 (3.7%)	2 (0.8%)
一般・全身障害および投与部位の状態	12 (6.2%)	6 (3.1%)	4 (2.1%)	2 (1.0%)	3 (5.9%)	2 (3.9%)	15 (6.1%)	8 (3.3%)
発熱	6 (3.1%)	4 (2.1%)	4 (2.1%)	2 (1.0%)	0	0	6 (2.4%)	4 (1.6%)

Key: TEAE = Treatment-Emergent Adverse Events
Note: Adverse events are presented by descending frequency of SOC and PT within SOC within All column and Pooled Ibrutinib, those with the same frequency are presented alphabetically.
Percentages are calculated with the number of subjects in safety population as denominators.
Adverse events were coded using MedDRA Version 16.1.
Study 1102 population was comprised of 51 subjects in study cohorts 1 and 4 (relapsed/refractory disease) who received 420 mg/day ibrutinib.
Pooled ibrutinib population comprised of 195 subjects from Study 1112 and 51 subjects from Study 1102 (cohorts 1 and 4) with relapsed/refractory CLL/SLL who received at least 1 dose of ibrutinib 420 mg/day.

[TSF12.rtf] [JNJ-54179060\Z_SCS\DBR_ISS_2014\RE_ISS_2014\tsf12.sas] 31MAR2014, 22:09

参照元：5.3.5.3.4 ISS TSF12

(2) 国内の再発性成熟 B 細胞腫瘍患者対象試験

重篤な有害事象は，イブルチニブの投与を受けた再発性成熟 B 細胞腫瘍患者 15 例中 3 例（20.0%）に発現した。JPN-101 試験で認められたすべての重篤な有害事象の集計を表 2.7.4-27 に，一覧を表 2.7.4-付録-19 に示す。

イブルチニブ 420 mg/日が投与された CLL/SLL 患者 8 例中 2 例（25.0%）に重篤な有害事象が計 6 件（被験者番号 810107：口内炎 1 件，被験者番号 810301：肺炎 2 件，敗血症，感染及び食欲減退，各 1 件）発現した。以下に事象の概要を示す。

- 被験者番号 810107 は 65 歳女性 CLL 患者であり，イブルチニブ投与開始後 146 日に Grade 3 の口内炎を発現し，検査及び治療のため入院した。口内炎とイブルチニブの因果関係は可能性小と判断された。イブルチニブの投与を中止し，薬物治療により口内炎は回復した。
- 被験者番号 810301 は 70 歳男性 CLL 患者であり，イブルチニブ投与開始後 7 日目に Grade 3 の肺炎及び敗血症を発現し，入院を延長した。肺炎及び敗血症とイブルチニブの因果関係は可能性大と判断された。イブルチニブを減量し，薬物治療により肺炎及び敗血症は回復した。イブルチニブ投与開始後 270 日に Grade 3 の感染を発現し，入院した。イブルチニブ投与を中断し，抗生剤投与により回復したが，感染源は特定されなかった。感染とイブルチニブの因果関係は可能性小であった。イブルチニブ投与開始後 378 日に Grade 2 の食欲減退により入院した。イブルチニブ投与を中断し，薬物治療により回復した。食欲減退とイブルチニブの因果関係は可能性大であった。イブルチニブ投与開始後 407 日に再び Grade 3 の肺炎を発現し，入院した。肺炎とイブルチニブの因果関係は可能性小と判断された。本事象はデータカットオフ時点で継続中であった。

表 2.7.4-27 重篤な有害事象：JPN-101 試験

	CLL/SLL				
	420 mg/day	560 mg/day	All doses	Other	All Tumors
Analysis Set: All-Treated Analysis Population	8	3	11	4	15
Total No. of Subjects with Serious TEAE	2 (25.0%)	0	2 (18.2%)	1 (25.0%)	3 (20.0%)
MedDRA SOC/preferred term					
感染症および寄生虫症	1 (12.5%)	0	1 (9.1%)	1 (25.0%)	2 (13.3%)
感染	1 (12.5%)	0	1 (9.1%)	0	1 (6.7%)
大葉性肺炎	0	0	0	1 (25.0%)	1 (6.7%)
肺炎	1 (12.5%)	0	1 (9.1%)	0	1 (6.7%)
敗血症	1 (12.5%)	0	1 (9.1%)	0	1 (6.7%)
胃腸障害	1 (12.5%)	0	1 (9.1%)	0	1 (6.7%)
口内炎	1 (12.5%)	0	1 (9.1%)	0	1 (6.7%)
代謝および栄養障害	1 (12.5%)	0	1 (9.1%)	0	1 (6.7%)
食欲減退	1 (12.5%)	0	1 (9.1%)	0	1 (6.7%)

Key: TEAE=Treatment-Emergent Adverse Event
Note: Adverse events were coded using MedDRA Version 16.1.

[TSFAE07B.rtf] [JNJ-54179060\PCI32765JPN101\DBR_CSR\RE_CSR\Program tsfae07b.sas] 11JUL2014, 11:52
参照元：JPN-101 CSR TSFAE07B

(3) 海外の再発性 B 細胞腫瘍患者対象試験

04753 試験で発現したすべての重篤な有害事象の一覧を表 2.7.4-付録-20 に示す。04753 試験のイブルチニブの投与を受けた再発性 B 細胞腫瘍患者 66 例中 35 例（53.0%）に重篤な有害事象が発現した。2 例以上に発現した重篤な有害事象は，肺炎（5 例，7.6%；肺炎 3 例，大葉性肺炎 2 例），疾患進行（5 例，7.6%；疾患進行 4 例，リンパ腫/疾患進行 1 例），発熱性好中球減少症（4 例，6.1%），心房細動（3 例，4.5%）及び貧血，胸膜痛，脱水，高カルシウム血症及び失神（各 2 例，3.0%）であった。

なお，CLL/SLL 患者では 16 例中 8 例に重篤な有害事象が発現した。このうちイブルチニブとの因果関係が否定できない事象は，ウィルス性リンパ節炎（1 例）であった。

2.7.4.2.1.5 その他の重要な有害事象

その他の重要な有害事象として，投与中止又は減量に至った有害事象及び国内外の臨床試験においてイブルチニブ投与後に特徴的に認められた出血事象について評価した。

(1) 投与中止又は減量に至った有害事象

1) 投与中止に至った有害事象

海外 2 試験併合，1112 試験及び 1102 試験で，投与中止に至った有害事象を表 2.7.4-28 に，JPN-101 試験で投与中止に至った有害事象を表 2.7.4-付録-21 に示す。

海外 2 試験併合で投与中止に至った有害事象は 246 例中 21 例（8.5%）に発現し，そのうち 11 例は感染症によるものであり，肺炎（4 例，1.6%）及び敗血症（3 例，1.2%）が多かった。感染症以外で 2 例以上に発現した投与中止に至った有害事象は，硬膜下血腫（2 例，0.8%）のみであった。投与中止に至った有害事象を発現した 21 例の転帰は，回復：9 例，死亡：9 例，未回復：3 例であった。1112 試験の投与中止に至った有害事象の発現割合に，投与群で差は認められず（イブルチニブ群：8.2%，オファツムマブ群：8.4%），いずれの群も投与中止に至った有害事象でもっとも多かった有害事象は肺炎（各群 2.1%）であった。

JPN-101 試験で有害事象により投与を中止した患者は，再発性成熟 B 細胞腫瘍患者 15 例中 1 例（6.7%）であり，イブルチニブ 420 mg/日の投与を受けた CLL/SLL 患者であった。当該患者は，Grade 3 の口内炎により投与を中止した。本事象は重篤な有害事象と判断され，薬物治療により回復した。重篤な有害事象については，2.7.4.2.1.4(2)項に記載した。

04753 試験で有害事象による投与中止は 7 例（10.6%）で報告され，このうち 3 例はイブルチニブとの因果関係が否定できない有害事象により中止した（Grade 2 の好中球数減少，Grade 2 の血小板減少症及び Grade 3 の過敏症）。

表 2.7.4-28 投与中止に至った有害事象：1112 試験，1102 試験，海外 2 試験併合

	Study 1112				Study 1102		Pooled	
	Ibrutinib		Ofatumumab		Ibrutinib		Ibrutinib	
	Any Grade	Grade 3+4	Any Grade	Grade 3+4	Any Grade	Grade 3+4	Any Grade	Grade 3+4
Analysis Set: Safety Population	195		191		51		246	
Subjects with TEAEs	16 (8.2%)	6 (3.1%)	16 (8.4%)	6 (3.1%)	5 (9.8%)	4 (7.8%)	21 (8.5%)	10 (4.1%)
MedDRA preferred term								
肺炎	4 (2.1%)	1 (0.5%)	4 (2.1%)	2 (1.0%)	0	0	4 (1.6%)	1 (0.4%)
敗血症	2 (1.0%)	0	0	0	1 (2.0%)	1 (2.0%)	3 (1.2%)	1 (0.4%)
硬膜下血腫	1 (0.5%)	0	0	0	1 (2.0%)	1 (2.0%)	2 (0.8%)	1 (0.4%)
心房細動	1 (0.5%)	1 (0.5%)	0	0	0	0	1 (0.4%)	1 (0.4%)
菌血症	0	0	1 (0.5%)	0	1 (2.0%)	1 (2.0%)	1 (0.4%)	1 (0.4%)
心停止	1 (0.5%)	0	0	0	0	0	1 (0.4%)	0
慢性閉塞性肺疾患	1 (0.5%)	0	0	0	0	0	1 (0.4%)	0
下痢	1 (0.5%)	1 (0.5%)	0	0	0	0	1 (0.4%)	1 (0.4%)
消化器癌	1 (0.5%)	0	0	0	0	0	1 (0.4%)	0
インフルエンザ	0	0	1 (0.5%)	0	1 (2.0%)	1 (2.0%)	1 (0.4%)	1 (0.4%)
遠隔転移を伴う肺腺癌	1 (0.5%)	1 (0.5%)	0	0	0	0	1 (0.4%)	1 (0.4%)
好中球減少症	1 (0.5%)	1 (0.5%)	0	0	0	0	1 (0.4%)	1 (0.4%)
好中球減少性敗血症	1 (0.5%)	0	0	0	0	0	1 (0.4%)	0
末梢性Ｔ細胞性リンパ腫、組織型不明	0	0	0	0	1 (2.0%)	0	1 (0.4%)	0
ニューモシスチス・イロベチイ感染	1 (0.5%)	1 (0.5%)	0	0	0	0	1 (0.4%)	1 (0.4%)
急性心筋梗塞	0	0	1 (0.5%)	1 (0.5%)	0	0	0	0
発熱性好中球減少症	0	0	1 (0.5%)	1 (0.5%)	0	0	0	0
帯状疱疹	0	0	1 (0.5%)	1 (0.5%)	0	0	0	0
注入に伴う反応	0	0	1 (0.5%)	1 (0.5%)	0	0	0	0
遠隔転移を伴う扁平上皮癌	0	0	1 (0.5%)	0	0	0	0	0
ノカルジア症	0	0	1 (0.5%)	0	0	0	0	0
発熱	0	0	1 (0.5%)	0	0	0	0	0
紅斑性皮疹	0	0	1 (0.5%)	0	0	0	0	0
扁平上皮癌	0	0	1 (0.5%)	0	0	0	0	0
上気道感染	0	0	1 (0.5%)	0	0	0	0	0

Key: TEAE = Treatment-Emergent Adverse Events
Note: A subject with multiple severity ratings for a given AE was counted only once under the maximum severity.
Adverse events are presented by descending frequency of PT within Any Grade and Pooled Ibrutinib, those with the same frequency are presented alphabetically.
Percentages are calculated with the number of subjects in safety population as denominators.
Adverse events were coded using MedDRA Version 16.1.
Study 1102 population was comprised of 51 subjects in study cohorts 1 and 4 (relapsed/refractory disease) who received 420 mg/day ibrutinib.
Pooled ibrutinib population comprised of 195 subjects from Study 1112 and 51 subjects from Study 1102 (cohorts 1 and 4) with relapsed/refractory CLL/SLL who received at least 1 dose of ibrutinib 420 mg/day.

[TSF15.rtf] [JNJ-54179060\Z_SCS\DBR_ISS_2014\RE_ISS_ROW\tsf15.sas] 21APR2014, 23:02
参照元：5.3.5.3.4 ISS TSF15

2) 減量に至った有害事象

海外 2 試験併合，1112 試験及び 1102 試験で減量に至った有害事象を表 2.7.4-29 に，JPN-101 試験で減量又は投与遅延に至った有害事象を表 2.7.4-付録-22 に示す。海外 2 試験併合で 246 例中 14 例（5.7%）が有害事象により減量し，4 例（1.6%）は Grade 3 又は 4 の有害事象による減量であった。減量に至った有害事象は主に胃腸障害，感染症及び発疹関連事象であり，2 例以上に発現した減量に至った有害事象は，下痢（4 例，1.6%）及び悪心（2 例，0.8%）であった。

JPN-101 試験では，再発性成熟 B 細胞腫瘍患者 15 例中 5 例（33.3%）が有害事象により減量又は投与を遅延した。イブルチニブ 420 mg/日の投与を受けた CLL/SLL 患者では，8 例中 3 例（37.5%）が減量又は投与を遅延した。3 例の減量又は投与遅延に至った有害事象は齲歯，悪心，口内炎，嘔吐，肺炎，感染，敗血症，血小板数減少，食欲減退（各 1 例）であった。

04753 試験は用量漸増デザインであり，減量の規定を設けなかった。投与中断に至った有害事象は，再発性 B 細胞腫瘍患者 66 例中 25 例（37.9%）に発現した。投与中断に至った主な有害事象は，好中球数減少（4 例，6.1%）及び肺炎（4 例，6.1%：肺炎 2 例，大葉性肺炎 2 例）であった【M5.3.5.2.2 治験総括報告書参照】。

表 2.7.4-29 減量に至った有害事象：1112 試験，1102 試験，海外 2 試験併合

	Study 1112				Study 1102		Pooled	
	Ibrutinib		Ofatumumab		Ibrutinib		Ibrutinib	
	Any Grade	Grade 3+4	Any Grade	Grade 3+4	Any Grade	Grade 3+4	Any Grade	Grade 3+4
Analysis Set: Safety Population	195		191		51		246	
Subjects with TEAEs	8 (4.1%)	2 (1.0%)	1 (0.5%)	0	6 (11.8%)	2 (3.9%)	14 (5.7%)	4 (1.6%)
MedDRA preferred term								
下痢	3 (1.5%)	2 (1.0%)	0	0	1 (2.0%)	1 (2.0%)	4 (1.6%)	3 (1.2%)
悪心	1 (0.5%)	0	0	0	1 (2.0%)	1 (2.0%)	2 (0.8%)	1 (0.4%)
腹痛	1 (0.5%)	0	0	0	0	0	1 (0.4%)	0
激越	0	0	0	0	1 (2.0%)	0	1 (0.4%)	0
貧血	0	0	0	0	1 (2.0%)	0	1 (0.4%)	0
関節痛	1 (0.5%)	0	0	0	0	0	1 (0.4%)	0
アスペルギルス感染	1 (0.5%)	0	0	0	0	0	1 (0.4%)	0
結膜炎	0	0	0	0	1 (2.0%)	0	1 (0.4%)	0
食欲減退	1 (0.5%)	0	0	0	0	0	1 (0.4%)	0
心電図ＱＴ延長	0	0	0	0	1 (2.0%)	0	1 (0.4%)	0
好中球減少症	0	0	0	0	1 (2.0%)	1 (2.0%)	1 (0.4%)	1 (0.4%)
斑状丘疹状皮疹	1 (0.5%)	0	1 (0.5%)	0	0	0	1 (0.4%)	0
自殺念慮	0	0	0	0	1 (2.0%)	0	1 (0.4%)	0
嘔吐	0	0	0	0	1 (2.0%)	1 (2.0%)	1 (0.4%)	1 (0.4%)

Key: TEAE = Treatment-Emergent Adverse Events
Note: A subject with multiple severity ratings for a given AE was counted only once under the maximum severity.
Adverse events are presented by descending frequency of PT within Any Grade and Pooled Ibrutinib, those with the same frequency are presented alphabetically.
Percentages are calculated with the number of subjects in safety population as denominators.
Adverse events were coded using MedDRA Version 16.1.
Study 1102 population was comprised of 51 subjects in study cohorts 1 and 4 (relapsed/refractory disease) who received 420 mg/day ibrutinib.
Pooled ibrutinib population comprised of 195 subjects from Study 1112 and 51 subjects from Study 1102 (cohorts 1 and 4) with relapsed/refractory CLL/SLL who received at least 1 dose of ibrutinib 420 mg/day.

[TSF15-1.rtf] [JNJ-54179060\Z_SCS\DBR_ISS_2014\RE_ISS_ROW\tsf15-1.sas] 21APR2014, 23:02
参照元：5.3.5.3.4 ISS TSF15-1

(2) 出血事象

海外 2 試験併合，1112 試験及び 1102 試験で認められた出血事象を表 2.7.4-付録-23 に，JPN-101 試験で認められた出血事象を表 2.7.4-付録-24 に示す。出血事象は，MedDRA 標準検索式（SMQ）の「出血」を用いて集計した。

海外 2 試験併合で出血事象の発現割合は 46.7%であり，主な出血事象は点状出血（14.2%），挫傷（13.8%），内出血発生の増加傾向（10.6%）及び鼻出血（8.1%）であった。ほとんどは Grade 1 又は 2 であり，Grade 3 又は 4 の出血事象の発現割合は 1.6%（4 例）で，その内訳は硬膜下血腫 2 例，斑状出血及び処置後出血が各 1 例であった。

大出血事象は，頭蓋内出血，Grade 3 以上の出血事象又は以下のいずれかに該当する事象と定義した：視力喪失を引き起こす眼内出血，2 単位以上の赤血球又はそれと同量の全血輸血を要する事象，入院又は入院期間の延長を要する出血事象。大出血事象は，4 例（1.6%）に発現した。1112 試験及び 1102 試験で発現した大出血事象の一覧を表 2.7.4-30 に示す。

1112 試験及び 1102 試験でイブルチニブ投与後に大出血事象を発現した被験者は 4 例であり，このうち 2 例が大出血事象によりイブルチニブの投与を中止した。大出血事象により死亡に至った被験者はいなかった。硬膜下血腫が認められた 3 例（1112 試験：被験者番号 127-001，1102 試験：被験者番号 032-102 及び 123-101）は，心臓血管疾患の既往又はリスク（高脂血症及び高血圧のいずれか又は両方）を有していた。1102 試験の被験者番号 032-102 は，事象発現の 3 日前にイブプロフェンを併用していた。1102 試験の被験者番号 123-101 は複数回の転倒歴があり，事象発現時にワルファリンを併用しており，プロトロンビン時間の国際標準化比（INR）は 5.47 であった。1112 試験の被験者番号 127-001 は，事象発現前 30 日以内にヘパリン及びエノキサパリンの抗凝固療法を受けていた。また，非悪性皮膚病変切除術の処置後出血を発現した 1112 試験の被験者番号 199-003 は高齢（80 歳）であり，事象発現時の血小板数は 105×10^9/L であった（ベースライン値: 96×10^9/L）。治験実施計画書で規定された術前のイブルチニブの投与中断を，本被験者はしていなかった。

1112 試験の大出血事象以外の出血事象（挫傷や点状出血，鼻出血等）の発現割合は，オファツムマブ群よりもイブルチニブ群で高かった。大出血事象の発現割合は低く，イブルチニブ群とオファツムマブ群で同程度であった。出血事象を発現した被験者は，年齢や進行期のがんを有していること，合併症や併用薬など高いリスクがあることから，出血事象の発現は予測不能なものではなかった。

JPN-101 試験で出血事象は，再発性成熟 B 細胞腫瘍患者 15 例中 6 例（40.0%）に認められた。最も多かった出血事象は，点状出血（4 例，26.7%）であった。出血事象の重症度は，いずれも Grade 1 又は 2 であり，Grade 3 以上の出血事象及び大出血事象に該当する事象は認められなかった。イブルチニブ 420 mg/日の投与を受けた CLL/SLL 患者では，8 例中 3 例（37.5%）に出血事象が発現した。イブルチニブ 420 mg/日の投与を受けた CLL/SLL 患者に認められた出血事象は，点状出血（2 例，25.0%），鼻出血，肛門出血，出血性関節症，血腫，血尿，皮下出血及び口腔内出血（各 1 例，12.5%）であった。

表 2.7.4-30 大出血事象又は頭蓋内出血事象：1112 試験，1102 試験

Subject	Preferred Term	Study Day	Toxicity Grade	Action Taken	Relationship
Study 1112, Ibrutinib (n=2)					
127-001	硬膜下血腫	310	2	Drug withdrawn Hospitalization	Possibly related
199-003	処置後出血	18	3	Drug interrupted Medication Hospitalization	Related
Study 1112, Ofatumumab (n=3)					
032-003	喀血	4	2	Dose not changed Hospitalization	Not related
350-004	鼻出血	12	3	Dose not changed Hospitalization	Possibly related
502-002	鼻出血	50	1	Dose not changed Medication Hospitalization	Not related
Study 1102 Previously Treated CLL/SLL Population (n=2)					
032-102	硬膜下血腫	35	3	Dose withheld	Possibly related
123-101	硬膜下血腫	361	3	Dose withheld and discontinued	Not related

Adverse events are coded using MedDRA Version 16.1.
参照元：1112 CSR Att3 Listing16.3.1.17; 1102 CSR Att3 ListingA3.1.8.

2.7.4.2.1.6 器官別又は症候群別有害事象の解析

(1) 白血球症

1102 試験の再発又は難治性患者 1 例に，Grade 4 の白血球症が報告された。報告された白血球症は，重篤であったが，疾患進行によるものと考えられ，イブルチニブの投与を中止した。詳細を以下に示す。なお，1112 試験で白血球症の報告はなく，海外 2 試験併合（246 例）で白血球症の発現割合は 0.4%であった。JPN-101 試験のデータカットオフ時点で，白血球症の報告はない。

被験者番号 123-401（1102 試験）：疾患進行に伴い CLL がリンパ腫に転換し，低酸素症を伴う白血球症が報告された。ハイリスクの再発又は難治性 CLL 患者（74 歳男性）で，7 カ月にわたりイブルチニブ 420 mg/日の投与を受けており，部分奏効に達していた。Day 214 にイブルチニブ投与後，Grade 4 の白血球増加症を発現し，翌日胸痛を訴え Grade 4 の低酸素症及び Grade 4 の白血球症により入院した。白血球数は 241 × 10^9/L であった。疾患進行により CLL がリンパ腫に転換したことから，イブルチニブの投与を中止した。白血球増加症，白血球症及び低酸素症はすべてイブルチニブとの因果関係はなく，疾患進行によるものであると判断された。

イブルチニブを投与した CLL 患者で認められる，12 カ月超持続するリンパ球増加症は，イブルチニブ投与による有害な反応ではないことが報告されている。末梢血からのリンパ球数の正常化の遅延は，BTK 活性阻害が不十分であることによるものではないこと，また，抵抗性のクローンが残存したためでもないことが実験により示されている。リンパ球増加症を伴わずに奏効が認められた患者と比較して，リンパ球増加症を伴う部分奏効（PR-L）が 12 カ月超持続した患者の無増悪生存期間は同程度又はわずかに改善傾向を示した [2)] 。

(2) 過敏症

海外 2 試験併合でアナフィラキシー反応の報告はなく，JPN-101 試験のデータカットオフ時点においても，アナフィラキシー反応の報告はない。

海外 2 試験併合（246 例）で認められた有害事象を，部分的に修正した SMQ「過敏症」で特定し，集計した結果，Grade 3 又は 4 の過敏症を発現した被験者は 1 例のみであった（表 2.7.4-付録-52）。該当被験者は，1112 試験のイブルチニブ群の被験者であり，複数の食物アレルギー及びアナフィラキシーを含む薬物アレルギーの既往を有し，血管浮腫悪化の報告が試験期間中に 4 回あった。これらの事象はすべて，イブルチニブ投与中断を要するものではなく，また，イブルチニブとの因果関係はないと判断された。

(3) 感染症

海外 2 試験併合，1112 試験及び 1102 試験でみられた，SOC が感染症および寄生虫症であった有害事象を表 2.7.4-付録-25 に示す。死亡に至った感染症及び重篤な非定型感染症については，下記に別途記載した。

海外 2 試験併合（246 例）の 70.7%の被験者が感染症を発現した。主な事象は，上気道感染（20.7%），副鼻腔炎（11.8%），肺炎（10.2%）及び尿路感染（8.1%）であり，報告された事象の大部分が Grade 1 又は 2 であった。Grade 3 又は 4 の事象は 23.2%に報告され，主な事象は肺炎（6.9%），尿路感染（2.8%），蜂巣炎（2.4%），肺感染（2.0%）及び副鼻腔炎（1.6%）であった。

感染症の発現割合が高いことは，試験の対象患者が進行期のがん患者であり，原疾患並びに複数の細胞傷害性薬剤及び抗 CD20 抗体製剤の使用による続発性免疫不全症（低 γ グロブリン血症及び好中球減少症を含む）であったためと考えられる。また，海外 2 試験併合の 87%が 6 カ月超，24%が 1 年超イブルチニブ投与を受けていることから（表 2.7.4-15），感染症の発現割合が高いことは，試験参加期間が長いことにも起因すると考えられた。

なお，1112 試験で，SOC が感染症および寄生虫症であった有害事象の発現割合はイブルチニブ群で 70.3%，オファツムマブ群で 54.5%であった。投与群間で発現割合に 10%以上差があった感染症の PT はなかった。Grade 3 又は 4 の感染症の発現割合は，イブルチニブ群で 21.0%，オファツムマブ群で 17.3%であった。重篤な感染症の発現割合は，イブルチニブ群で 23.6%，オファツムマブ群で 20.4%であり，そのうち死亡に至った事象は，イブルチニブ群で 3.1%（6 例），オファツムマブ群で 4.7%（9 例）であった（表 2.7.4-31）。

JPN-101 試験では，再発性成熟 B 細胞腫瘍患者 15 例中 14 例（93.3%）に感染症が発現し，イブルチニブ 420 mg/日の投与を受けた CLL/SLL 患者では，8 例のうち 7 例（87.5%）に感染症が発現した。イブルチニブ 420 mg/日の投与を受けた CLL/SLL 患者に発現した主な感染症は，歯肉炎，鼻咽頭炎，咽頭炎（各 2 例，25.0%）であった。Grade 3 以上の感染症は，肺炎，感染，敗血症が各 1 例（12.5%）に認められた。すべて同一被験者（被験者番号 810301）に認められた重篤な有害事象であり，事象の概要については 2.7.4.2.1.4(2)項に記載した。

死亡に至った感染症

1112 試験及び 1102 試験の再発又は難治性 CLL/SLL 患者で，死亡に至った感染症の一覧を表 2.7.4-31 に示す。1102 試験の死亡に至った有害事象に SOC が感染症および寄生虫症の事象はなかったが，被験者番号 320-401 は敗血症による全身性炎症反応症候群で死亡したことから，死亡に至った感染症に含めた。したがって，イブルチニブ投与後に死亡に至った感染症はすべて肺炎又は敗血症（好中球減少性敗血症を含む）であった。海外 2 試験併合の 246 例中 7 例（2.8%）が，感染症により死亡した。

表 2.7.4-31 死亡に至った感染症：1112 試験，1102 試験

Subject No.	Age (yrs)/ Sex	Reported AEs with Fatal Outcome	Day of Last Dose of Treatment	Day of Death	Relationship to Study Drug
Study 1112, Ibrutinib (n=6)					
217-014	7[redacted]/Male	肺炎	327	340	Not related
506-001	8[redacted]/Male	敗血症	57	59	Not related
517-002	7[redacted]/Female	敗血症	6	10	Not related
543-001	7[redacted]/Male	肺炎	69	73	Possibly related
550-006	6[redacted]/Male	好中球減少性敗血症	23	34	Unlikely related
554-001	7[redacted]/Male	肺炎	177	178	Unlikely related
Study 1112, Ofatumumab (N=9)					
032-003	7[redacted]/Male	敗血症症候群	73	99	Not related
217-001	7[redacted]/Male	肺炎	113	118	Not related
411-002	5[redacted]/Male	ノカルジア症	15	92	Unlikely related
509-001	7[redacted]/Male	肺炎	37	51	Not related
511-008	6[redacted]/Male	菌血症	26	36	Not related
536-002	6[redacted]/Female	インフルエンザ	71	91	Not related
541-004	7[redacted]/Female	上気道感染	29	47	Not related
543-005	5[redacted]/Male	好中球減少性敗血症	49	145	Possibly related
550-010	7[redacted]/Male	気管支肺炎	29	54	Possibly related
Study 1102, Ibrutinib (n=1)					
320-401	7[redacted]/Male	敗血症による全身性炎症反応症候群	10	38	Possible

参照元：1112 CSR Tab27 and 1102 CSR Sec7.2.5.1 and 1102 CSR Att3 ListingA.3.1.7.

重篤な非定型感染症

海外 2 試験併合では 246 例中 7 例（2.8%，1112 試験：5 例，1102 試験：2 例）に重篤な非定型感染症が発現した（表 2.7.4-付録-17，表 2.7.4-付録-18）。1112 試験のイブルチニブ群 5 例で発現した重篤な非定型感染症の内訳（うち 1 例重複を含む）は，アスペルギルス感染（2 例），真菌性扁桃炎（1 例），気管支肺アスペルギルス症（2 例）及びニューモシスチス・イロベチイ感染（1 例）であった。1102 試験の 2 例は，播種性帯状疱疹及びマイコバクテリウム・アビウムコンプレックス感染（各 1 例）であった。

なお，1112 試験のオファツムマブ群では重篤な非定型感染症は 4 例に発現し，その内訳はステノトロフォモナス感染（2 例），ノカルジア症（1 例）及びニューモシスチス・イロベチイ肺炎（1 例）であった。

(4) 血球減少症

海外 2 試験併合，1112 試験及び 1102 試験で認められた，血球減少の有害事象（好中球減少症，貧血及び血小板減少症）の概要を表 2.7.4-32 に示す。

海外 2 試験併合（246 例）の好中球減少症，貧血及び血小板減少症の発現割合は，それぞれ 19.9%，20.7%及び 16.3%であった。貧血及び血小板減少症の Grade 3 又は 4 の発現割合はそれぞれ 3.7%及び 6.5%であり，それほど多くなかった。Grade 3 又は 4 の好中球減少症の発現割合は 15.9%であり，発現した好中球減少症の多くは Grade 3 又は 4 であった（表 2.7.4-32）。Grade 3 又は 4 の発熱性好中球減少症（2.4%）はまれであった。海外 2 試験併合で血球減少症により死亡に至った事象はなかった。イブルチニブの投与中止に至った有害事象は好中球減少症（1 例）のみであり，貧血，発熱性好中球減少症又は血小板減少症では認められなかった。減量に至った有害事象は好中球減少症及び貧血で各 1 例に報告された（表 2.7.4-29）。

JPN-101 試験では，再発性成熟 B 細胞腫瘍患者 15 例のうち，好中球減少症は 8 例（53.3%），貧血は 7 例（46.7%），血小板減少症は 4 例（26.7%）に発現した。イブルチニブ 420 mg/日の投与を受けた CLL/SLL 患者では，8 例のうち，好中球減少症及び貧血は各 4 例（50.0%）並びに血小板減少症は 3 例（37.5%）に発現した（表 2.7.4-21）。このうち好中球減少症は Grade 3 以上の事象が 2 例（25.0%）に認められたが，Grade 3 以上の貧血及び血小板減少症は認められなかった（表 2.7.4-23）。

血液学的検査については 2.7.4.3.1 項に記載する。

表 2.7.4-32 血球減少症の概要：1112 試験，1102 試験，海外 2 試験併合

	Study 1112		Study 1102	Pooled
	Ibrutinib	Ofatumumab	Ibrutinib	Ibrutinib
Analysis set: safety population	195	191	51	246
Neutropenia				
Any grade	42 (21.5%)	28 (14.7%)	7 (13.7%)	49 (19.9%)
Grade 3 or 4	32 (16.4%)	26 (13.6%)	7 (13.7%)	39 (15.9%)
Grade > 4	0	0	0	0
Serious TEAE	2 (1.0%)	3 (1.6%)	0	2 (0.8%)
TEAE leading to treatment discontinuation	1 (0.5%)	0	0	1 (0.4%)
Febrile neutropenia				
Any grade	4 (2.1%)	5 (2.6%)	2 (3.9%)	6 (2.4%)
Grade 3 or 4	4 (2.1%)	5 (2.6%)	2 (3.9%)	6 (2.4%)
Grade > 4	0	0	0	0
Serious TEAE	3 (1.5%)	4 (2.1%)	2 (3.9%)	5 (2.0%)
TEAE leading to treatment discontinuation	0	1 (0.5%)	0	0
Anemia				
Any grade	44 (22.6%)	33 (17.3%)	7 (13.7%)	51 (20.7%)
Grade 3 or 4	9 (4.6%)	15 (7.9%)	0	9 (3.7%)
Grade > 4	0	0	0	0
Serious TEAE	2 (1.0%)	4 (2.1%)	0	2 (0.8%)
TEAE leading to treatment discontinuation	0	0	0	0
Thrombocytopenia				
Any grade	33 (16.9%)	22 (11.5%)	7 (13.7%)	40 (16.3%)
Grade 3 or 4	11 (5.6%)	8 (4.2%)	5 (9.8%)	16 (6.5%)
Grade > 4	0	0	0	0
Serious TEAE	0	0	0	0
TEAE leading to treatment discontinuation	0	0	0	0

CLL = chronic lymphocytic leukemia; SLL = small lymphocytic lymphoma; TEAE = treatment-emergent adverse event
Note: Percentages are calculated with the number of subjects in safety population as denominators.
Study 1102 population was comprised of 51 subjects in study cohorts 1 and 4 (previously-treated disease) who received 420 mg/day ibrutinib.
Pooled ibrutinib population comprised of 195 subjects from Study 1112 and 51 subjects from Study 1102 (cohorts 1 and 4) with previously-treated CLL/SLL who received at least 1 dose of ibrutinib 420 mg/day.

参照元：5.3.5.3.4 ISS TSF28

(5) 他の悪性腫瘍

CLL/SLL 患者や非ホジキンリンパ腫患者で他の悪性腫瘍の発現増加が報告されており，多くが疾患そのものや治療による免疫抑制に起因すると考えられている[3]。特に CLL/SLL では，大規模な患者集団でのレトロスペクティブな解析[4,5]や米国国立がん研究所（NCI）による米国地域の癌登録システム（Surveillance, Epidemiology, and End Results Program; SEER プログラム）により，年齢や性別が同様の対照集団よりも皮膚癌が約 8 倍，皮膚癌以外の悪性腫瘍が約 2 倍，発現割合が増加することが示されている。Tsimberidou らによると，未治療の CLL/SLL 患者 2,028 例のうち 551 例が 625 件のがんを発現した（フォローアップ期間の中央値 4.1 年）[4]。これらのがんは主に皮膚癌（n = 187），前立腺癌（n = 80），乳癌（n = 58），消化器癌（n = 56）及び黒色腫（n = 53）であった。皮膚がんの発現増加については，他の臨床現場においても複数の報告が認められている[6,7]。

海外 2 試験併合，1112 試験及び 1102 試験で，イブルチニブ投与開始から投与中止後のフォローアップ期間も含めた全試験期間で認められた他の悪性腫瘍を集計した（表 2.7.4-33）。

イブルチニブ投与後の他の悪性腫瘍の発現割合は，海外 2 試験併合の 246 例中 21 例（8.5%）であり，発現割合が高かった悪性腫瘍は，基底細胞癌（7 例，2.8%），扁平上皮癌（5 例，2.0%）及び皮膚有棘細胞癌（2 例，0.8%）であった。

海外 2 試験併合の 246 例中 7 例（2.8%）が固形癌及び血液がんを含む皮膚癌以外の悪性腫瘍を発現し，それぞれ消化器癌，遠隔転移を伴う肺腺癌，肺扁平上皮癌，肉腫，軟部組織新生物，悪性組織球増殖症及び末梢性 T 細胞性リンパ腫，組織型不明が各 1 例ずつであった。1 例を除き同じ腫瘍の既往のある患者はおらず，全事象がイブルチニブとの因果関係を否定された。他の悪性腫瘍による死亡は 2 例で認められ，それぞれ末梢性 T 細胞性リンパ腫，組織型不明及び悪性組織球増殖症による死亡であった。

1112 試験の皮膚癌の発現割合は，オファツムマブ群（2.1%）に比べて，イブルチニブ群（5.1%）の方が高かった。主な皮膚癌は，基底細胞癌（イブルチニブ群 2.1%，オファツムマブ群 0.5%），扁平上皮癌（イブルチニブ群 1.5%，オファツムマブ群 1.0%）及び皮膚有棘細胞癌（イブルチニブ群 1.0%，オファツムマブ群 0.0%）であった。既往歴を確認した結果，皮膚癌を発現したイブルチニブ群 10 例中 7 例及びオファツムマブ群の全 4 例に皮膚癌の既往や強い素因（日光性角化症等）が認められた。

1112 試験の皮膚癌以外の悪性腫瘍の発現割合は，イブルチニブ群で 2.6%，オファツムマブ群で 1.0%であった。イブルチニブ群では，消化器癌，遠隔転移を伴う肺腺癌，肉腫，軟部組織新生物，及び肺扁平上皮癌が各 1 例で発現した。オファツムマブ群では，骨髄異形成症候群及び舌新生物が各 1 例であった。

なお，JPN-101 試験で SOC が良性，悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）に分類される有害事象の報告はなく，他の悪性腫瘍は認められなかった。

表 2.7.4-33 他の悪性腫瘍：1112 試験，1102 試験，海外 2 試験併合

	Study 1112				Study 1102		Pooled	
	Ibrutinib		Ofatumumab		Ibrutinib		Ibrutinib	
	Any Grade	Grade 3+4	Any Grade	Grade 3+4	Any Grade	Grade 3+4	Any Grade	Grade 3+4
Analysis Set: Safety Population	195		191		51		246	
Subjects with Other Malignancies	15 (7.7%)	3 (1.5%)	6 (3.1%)	1 (0.5%)	6 (11.8%)	0	21 (8.5%)	3 (1.2%)
基底細胞癌	4 (2.1%)	0	1 (0.5%)	0	3 (5.9%)	0	7 (2.8%)	0
扁平上皮癌	3 (1.5%)	0	2 (1.0%)	0	2 (3.9%)	0	5 (2.0%)	0
皮膚有棘細胞癌	2 (1.0%)	0	0	0	0	0	2 (0.8%)	0
ボーエン病	1 (0.5%)	0	0	0	0	0	1 (0.4%)	0
消化器癌	1 (0.5%)	0	0	0	0	0	1 (0.4%)	0
白血病	1 (0.5%)	0	0	0	0	0	1 (0.4%)	0
遠隔転移を伴う肺腺癌	1 (0.5%)	1 (0.5%)	0	0	0	0	1 (0.4%)	1 (0.4%)
悪性組織球増殖症	0	0	0	0	1 (2.0%)	0	1 (0.4%)	0
末梢性Ｔ細胞性リンパ腫、組織型不明	0	0	0	0	1 (2.0%)	0	1 (0.4%)	0
肉腫	1 (0.5%)	0	0	0	0	0	1 (0.4%)	0
皮膚癌	1 (0.5%)	1 (0.5%)	0	0	0	0	1 (0.4%)	1 (0.4%)
軟部組織新生物	1 (0.5%)	0	0	0	0	0	1 (0.4%)	0
肺扁平上皮癌	1 (0.5%)	1 (0.5%)	0	0	0	0	1 (0.4%)	1 (0.4%)
遠隔転移を伴う扁平上皮癌	0	0	1 (0.5%)	0	0	0	0	0
骨髄異形成症候群	0	0	1 (0.5%)	1 (0.5%)	0	0	0	0
舌新生物	0	0	1 (0.5%)	0	0	0	0	0

Note: Includes all subjects who had one or more occurrences of an adverse event that is coded to the MedDRA preferred terms for Other Malignancies.
The subject is counted only once regardless of the number of events or the number of occurrences.
Percentages are calculated with the number of subjects in safety population as denominators.
Adverse events were coded using MedDRA Version 16.1.
Study 1102 population was comprised of 51 subjects in study cohorts 1 and 4 (relapsed/refractory disease) who received 420 mg/day ibrutinib.
Pooled ibrutinib population comprised of 195 subjects from Study 1112 and 51 subjects from Study 1102 (cohorts 1 and 4) with relapsed/refractory CLL/SLL who received at least 1 dose of ibrutinib 420 mg/day.

[TSF27-4.rtf] [JNJ-54179060\Z_SCS\DBR_ISS_2014\RE_ISS_ROW\tsf27-4.sas] 28APR2014, 10:46
参照元：5.3.5.3.4 ISS TSF27-4

(6) 心臓障害

海外 2 試験併合では，246 例中 43 例（17.5%）に SOC で心臓障害の有害事象が発現し，このうち Grade 3 又は 4 の事象は 14 例（5.7%）に発現した。心臓障害の有害事象で最も発現割合が高かった事象は心房細動（14 例，5.7%）であったことから，海外 2 試験併合，1112 試験及び 1102 試験で認められた SMQ「不整脈」の有害事象を集計した（表 2.7.4-34）。

海外 2 試験併合で不整脈は，246 例中 32 例（13.0%）に発現した。主な事象は，心房細動（5.7%），動悸（2.0%）及び失神（1.6%）であった。死亡に至った不整脈の事象は，心停止（0.4%）のみであった。

1112 試験の心房細動の発現割合は，オファツムマブ群（0.5%，1 例）に比べ，イブルチニブ群（5.1%，10 例）の方が高く，Grade 3 又は 4 の事象はオファツムマブ群では認められなかったが，イブルチニブ群の発現割合は 3.1%（6 例）であった。心房細動を発現したイブルチニブ群の 10 例中 6 例の心房細動は重篤であったが，イブルチニブとの因果関係が可能性小と判断されたのはこのうち 1 例のみであり，それ以外はイブルチニブとの因果関係は否定された。イブルチニブ群

で，心房細動を発現した 1 例を含む 2 例に心房粗動が認められたが，いずれも Grade 3 又は 4 並びに重篤な事象ではなかった。

1112 試験でイブルチニブ投与後に心房細動又は心房粗動を発現した被験者 11 例の年齢の範囲は 60 - 81 歳で，11 例中 9 例が 70 歳以上であり，大部分が男性で，高血圧など心臓血管疾患の合併症を有していた。11 例中 5 例はドキソルビシンによる治療歴があった。11 例中 5 例が事象発現時に感染症を併発していた。11 例中 3 例には心房細動の病歴があり，11 例全例が 1 つ以上の心房細動又は心房粗動の危険因子を有していた。

1112 試験のイブルチニブ群では，心房細動又は心房粗動のほか，房室ブロック（2 例）及び右脚ブロック（1 例）が報告された。これらのうち重篤と判断されたのは，房室ブロック 1 件のみであった（被験者番号 527-002）。重篤と判断された房室ブロックは，高血圧及び糖尿病の既往を有する 76 歳女性に発現した。ベースラインの ECG に右脚ブロックが認められ，Day 233 にペースメーカーを要する房室ブロックを発現した。

1102 試験では，イブルチニブ 420 mg/日が投与された再発又は難治性 CLL/SLL 患者 51 例中 4 例（7.8%）に心房細動が発現し，4 例中 3 例が重篤であった。4 例の年齢の範囲は 68 – 79 歳で，3 例が男性であり，全例が高血圧など心臓血管疾患の合併症を有しており，1 例は心房細動の既往があった。

なお，JPN-101 試験で SOC が心臓障害に分類される有害事象の報告はなかった。

表 2.7.4-34 不整脈：1112 試験，1102 試験，海外 2 試験併合

	Study 1112				Study 1102		Pooled	
	Ibrutinib		Ofatumumab		Ibrutinib		Ibrutinib	
	Any Grade	Grade 3+4	Any Grade	Grade 3+4	Any Grade	Grade 3+4	Any Grade	Grade 3+4
Analysis Set: Safety Population	195		191		51		246	
Subjects with Cardiac Arrhythmias	18 (9.2%)	7 (3.6%)	11 (5.8%)	1 (0.5%)	14 (27.5%)	3 (5.9%)	32 (13.0%)	10 (4.1%)
心房細動	10 (5.1%)	6 (3.1%)	1 (0.5%)	0	4 (7.8%)	3 (5.9%)	14 (5.7%)	9 (3.7%)
動悸	2 (1.0%)	0	1 (0.5%)	0	3 (5.9%)	0	5 (2.0%)	0
失神	2 (1.0%)	0	0	0	2 (3.9%)	1 (2.0%)	4 (1.6%)	1 (0.4%)
心房粗動	2 (1.0%)	0	0	0	0	0	2 (0.8%)	0
房室ブロック	2 (1.0%)	1 (0.5%)	0	0	0	0	2 (0.8%)	1 (0.4%)
心電図ＱＴ延長	0	0	0	0	2 (3.9%)	0	2 (0.8%)	0
洞性徐脈	0	0	0	0	2 (3.9%)	0	2 (0.8%)	0
洞性頻脈	1 (0.5%)	0	5 (2.6%)	1 (0.5%)	1 (2.0%)	0	2 (0.8%)	0
心房頻脈	1 (0.5%)	0	0	0	0	0	1 (0.4%)	0
徐脈	1 (0.5%)	0	0	0	0	0	1 (0.4%)	0
左脚ブロック	0	0	0	0	1 (2.0%)	0	1 (0.4%)	0
右脚ブロック	1 (0.5%)	0	0	0	0	0	1 (0.4%)	0
心停止	1 (0.5%)	0	0	0	0	0	1 (0.4%)	0
心拍数減少	1 (0.5%)	0	0	0	0	0	1 (0.4%)	0
心拍数増加	1 (0.5%)	0	1 (0.5%)	0	0	0	1 (0.4%)	0
頻脈	0	0	1 (0.5%)	0	1 (2.0%)	0	1 (0.4%)	0
上室性頻脈	0	0	2 (1.0%)	0	0	0	0	0

Note: Includes all subjects who had one or more occurrences of an adverse event that is coded to the MedDRA preferred terms for Cardiac Arrhythmias.
The subject is counted only once regardless of the number of events or the number of occurrences.
Percentages are calculated with the number of subjects in safety population as denominators.
Adverse events were coded using MedDRA Version 16.1.
Study 1102 population was comprised of 51 subjects in study cohorts 1 and 4 (relapsed/refractory disease) who received 420 mg/day ibrutinib.
Pooled ibrutinib population comprised of 195 subjects from Study 1112 and 51 subjects from Study 1102 (cohorts 1 and 4) with relapsed/refractory CLL/SLL who received at least 1 dose of ibrutinib 420 mg/day.

[TSF27-5.rtf] [JNJ-54179060\Z_SCS\DBR_ISS_2014\RE_ISS_ROW\tsf27-5.sas] 21APR2014, 23:04
参照元：5.3.5.3.4 ISS TSF27-5

(7) 発疹

海外 2 試験併合（246 例）で，発現割合が 2%以上であった PT に「rash」を含む有害事象は，発疹（19 例，7.7%），紅斑性皮疹（15 例，6.1%），斑状丘疹状皮疹（14 例，5.7%），斑状皮疹（7 例，2.8%）及び丘疹性皮疹（7 例，2.8%）であった（表 2.7.4-付録-26）。ほとんどの事象は Grade 1 又は 2 であり，重篤な有害事象又は投与中止に至った事象はなかった。

JPN-101 試験で再発性成熟 B 細胞腫瘍患者 15 例に認められた PT に「rash」を含む有害事象は，発疹（6 例，40.0%），紅斑性皮疹及び丘疹性皮疹（各 1 例，6.7%）であった。いずれも Grade 1 又は 2 であり，重篤ではなかった。なお，このうちイブルチニブ 420 mg/日の投与を受けた CLL/SLL 患者 8 例に認められた事象は，発疹（4 例，50.0%）及び紅斑性皮疹（1 例，12.5%）であった（表 2.7.4-付録-27）。

(8) 眼障害

海外 2 試験併合で，SOC が眼障害の有害事象は 246 例中 88 例（35.8%）に報告された（表 2.7.4-付録-26）。主な眼障害の有害事象の PT は，霧視（8.9%）及び眼乾燥（7.3%）であり，すべて Grade 1 又は 2 であった。

1112 試験で SOC が眼障害の有害事象は，オファツムマブ群（18.8%）よりも，イブルチニブ群（36.4%）で多く報告された。オファツムマブ群よりもイブルチニブ群で比較的多く認められた事象は，霧視（イブルチニブ群：9.7%，オファツムマブ群：3.1%），眼乾燥（7.2%，5.2%），流涙増加（5.1%，2.6%），眼痛（4.6%，2.6%），視力低下（4.6%，1.0%），眼そう痒症（3.1%，0.5%），硝子体浮遊物（3.6%，1.6%），羞明（3.6%，1.6%）及び白内障（3.1%，1.0%）であった。眼刺激（3.1%，1.6%），結膜炎（2.1%，1.0%）及び眼充血（2.1%，1.0%）も報告された。イブルチニブ群で報告された事象はすべて Grade 1 又は 2 であり，重篤ではなかった。眼障害の有害事象により投与中止に至った被験者はいなかった。白内障を発現したイブルチニブ群の 6 例は，2 例を除いて全例が試験参加前から眼検査で所見が認められ，このうち 1 例はベースラインで白内障が認められた。1112 試験のイブルチニブ群で認められた白内障の発現割合は，加齢による白内障の発現割合を 10 年間にわたり調査した US Beaver Dam Eye Study[8] で報告されている白内障の罹患率（55 歳から 64 歳で 46.8%，75 歳超では 87.7%）と比較して低かった。

また，1112 試験でイブルチニブの投与後に眼検査で所見が認められた 7 例のうち 5 例は，試験参加前から眼検査（眼底，細隙灯，視力，外見検査）で所見が認められていた。同様に，オファツムマブ群においても，3 例中 2 例に眼検査の異常所見が試験参加前から認められた。

JPN-101 試験では SOC が眼障害の有害事象は，再発性成熟 B 細胞腫瘍患者 15 例中 2 例（13.3%）に認められ，その内訳は上強膜炎及び霧視（各 1 例，6.7%）であった。イブルチニブ 420 mg/日の投与を受けた CLL/SLL 患者 8 例に認められた眼障害の有害事象は，Grade 2 の上強膜炎（1 例）のみであった。本事象は重篤ではなく，回復した。イブルチニブとの因果関係は可能性小と判断された。

初期の非臨床試験の所見に基づき，1102 試験では補助的な安全性モニタリングの一環として，定期的な眼検査を行った。眼検査の所見については，各治験総括報告書を参照のこと。眼関連の有害事象の発現は，対象疾患集団及び年齢では想定されることであり，1102 試験でイブルチニブの用量と眼関連の有害事象の発現割合に相関は認められなかった。

(9) 腎機能に関する有害事象

海外 2 試験併合（246 例）で，SOC が腎および尿路障害の有害事象の発現割合は 13.0%であった（表 2.7.4-付録-26）。ほとんどの事象は Grade 1 又は 2 であり，投与中止に至った事象はなかった（表 2.7.4-28）。Grade 3 又は 4 の腎機能に関する有害事象は計 6 例に報告され，その内訳は 1112 試験のイブルチニブ群で腎機能障害及び急性腎不全が各 1 例，1102 試験で排尿困難，尿路感染，急性腎不全及び非感染性膀胱炎が各 1 例であった。1112 試験の腎機能障害を発現した被験者は，高血圧に加えて，慢性的な腎臓病の既往があった。腎機能障害は重篤ではなく，回復し，投与中止には至らなかった。1112 試験で報告された急性腎不全は重篤な有害事象であった。当該患者は高血圧及びうっ血性心不全の合併症を有し，急性腎不全は下痢による脱水によるものと考

えられた。本事象は回復し，投与中止には至らなかった。1102 試験で報告された急性腎不全は，重篤ではなく，投与中止又は減量には至らなかった。

JPN-101 試験では SOC が腎および尿路障害の有害事象は，再発性成熟 B 細胞腫瘍患者 15 例中 3 例（20.0%）に認められた。イブルチニブ 420 mg/日の投与を受けた CLL/SLL 患者 8 例では 2 例（25.0%）で報告され，血尿及び神経因性膀胱が各 1 例（12.5%）であった。いずれの事象も Grade 1 又は 2 であった（表 2.7.4-付録-7）。

(10) 肝機能に関する有害事象

1112 試験及び 1102 試験のいずれにおいても，Grade 3 の高ビリルビン血症 1 例（1112 試験）を除き，肝機能に関する臨床検査値異常で Grade 3 又は 4 の有害事象の報告はなかった（表 2.7.4-付録-26）。高ビリルビン血症は，重篤ではなく，イブルチニブの投与中止又は減量に至らなかった。肝機能に関する有害事象の発現割合は低く，肝機能に関する臨床検査異常がほとんど認められなかったこととも一致した（2.7.4.3.2.1）。有害事象及び臨床検査結果からイブルチニブが薬物性肝障害を引き起こす可能性は示されなかった。

JPN-101 試験の再発性成熟 B 細胞腫瘍患者に認められた肝機能に関する臨床検査値異常は，アラニンアミノトランスフェラーゼ（ALT）増加（1 例，6.7%），アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ（AST）増加（2 例，13.3%），血中ビリルビン増加（6 例，40.0%）及び高ビリルビン血症（1 例，6.7%）であり，肝機能異常も 1 例（6.7%）で認められたが，いずれも重症度は Grade 1 又は 2 であった。イブルチニブ 420 mg/日の投与を受けた CLL/SLL 患者 8 例に認められた肝機能に関する臨床検査値異常は，このうち血中ビリルビン増加（2 例，25.0%）であった（表 2.7.4-付録-7）。

2.7.4.2.2 個別有害事象の文章による説明

評価資料とした試験で認められた，治験薬投与開始から最終投与後 30 日までの死亡及びその他の重篤な有害事象に関する個別症例の詳細は，2.7.6 項及び各試験の治験総括報告書に記載した。

2.7.4.3 臨床検査値の評価

2.7.4.3.1 血液学的検査

海外 2 試験併合，1112 試験及び 1102 試験のヘモグロビン量，血小板数，ANC の下方変動の発現割合を表 2.7.4-35 に，海外 2 試験併合の血液学的検査のパラメータのベースラインの重症度と投与後の最高重症度を示したシフト表を表 2.7.4-付録-28 に示す。JPN-101 試験でイブルチニブ 420 mg/日の投与を受けた再発又は難治性 CLL/SLL 患者（8 例）の血液学的検査のパラメータのベースラインの重症度と投与後の最高重症度を示したシフト表を，表 2.7.4-付録-29 に示す。

海外 2 試験併合で Grade 3 又は 4 のヘモグロビン減少は認められず，Grade 3 又は 4 の血小板数減少は 6.1%で報告された。Grade 3 又は 4 の ANC の減少は 23.6%に認められた（表 2.7.4-35）。ANC のシフト解析では，およそ半数はベースラインの状態を維持（86/226 例，38.1%）又は 1 段階 Grade が悪化（41/226 例，18.1%）した。3 又は 4 段階の Grade の悪化があった患者は 20%に満

たなかった（35/226 例，15.5%）。JPN-101 試験のシフト解析において，1 例（12.5%）で Grade 1 のヘモグロビン減少が Grade 3 に悪化した。また，2 例（25.0%）で Grade 0 から Grade 3，1 例（12.5%）で Grade 1 から Grade 4 への ANC 減少の悪化が認められた。

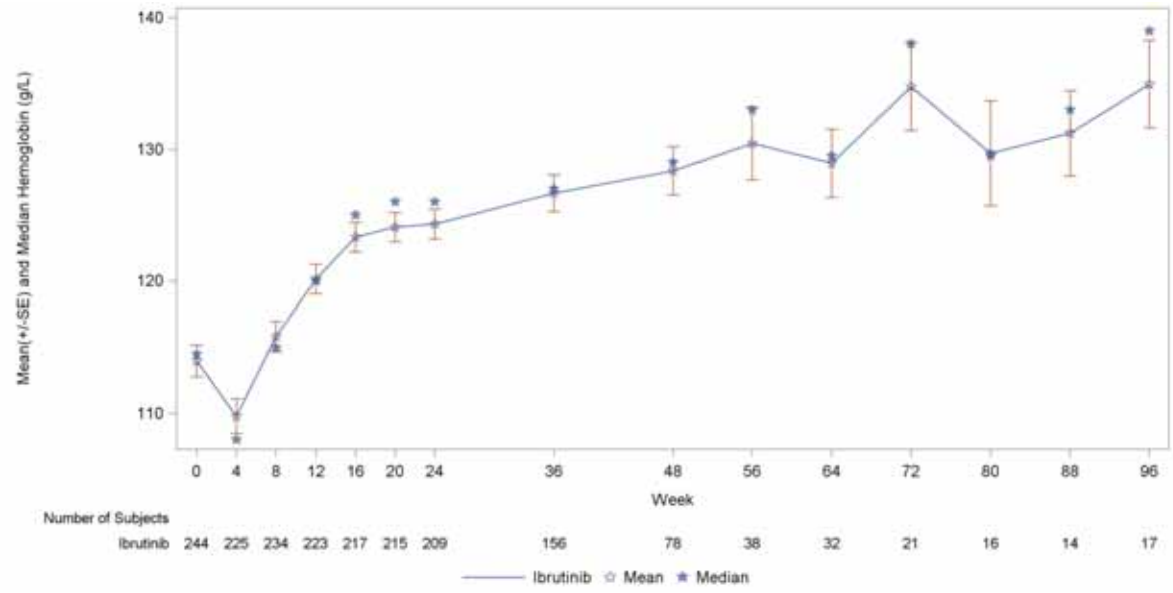
海外 2 試験併合のヘモグロビン量，血小板数及び ANC の平均値及び中央値の経時的な推移をそれぞれ図 2.7.4-1，図 2.7.4-2 及び図 2.7.4-3 に示す。ヘモグロビン量及び血小板数はいずれも増加傾向を示したが，ANC は，投与期間を通して正常範囲でおおむね安定しており，変動は認められなかった。

JPN-101 試験のイブルチニブの投与を受けた再発又は難治性 CLL/SLL 患者 11 例の個別及び平均値のヘモグロビン量，血小板数及び ANC の経時的な推移は，それぞれ図 2.7.4-付録-1，図 2.7.4-付録-2 及び図 2.7.4-付録-3 に示した。

表 2.7.4-35 血液学的検査異常値（下方変動）：1112 試験，1102 試験，海外 2 試験併合

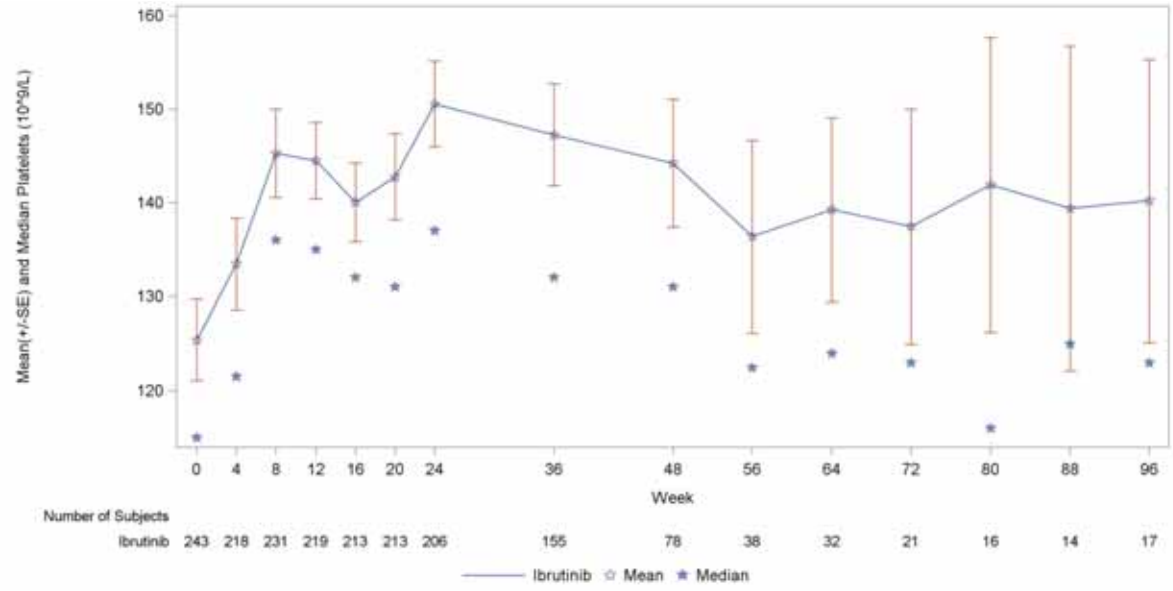
	Study 1112				Study 1102		Pooled	
	Ibrutinib		Ofatumumab		Ibrutinib		Ibrutinib	
	Any Grade	Grade 3+4	Any Grade	Grade 3+4	Any Grade	Grade 3+4	Any Grade	Grade 3+4
Analysis Set: Safety Population	195		191		51		246	
Subjects with laboratory low abnormalities	157 (80.5%)	52 (26.7%)	146 (76.4%)	63 (33.0%)	47 (92.2%)	17 (33.3%)	204 (82.9%)	69 (28.0%)
Platelets (10^9/L)	101 (51.8%)	10 (5.1%)	86 (45.0%)	19 (9.9%)	35 (68.6%)	5 (9.8%)	136 (55.3%)	15 (6.1%)
Hemoglobin (g/L)	71 (36.4%)	0	41 (21.5%)	0	22 (43.1%)	0	93 (37.8%)	0
ANC (10^9/L)	100 (51.3%)	45 (23.1%)	109 (57.1%)	50 (26.2%)	27 (52.9%)	13 (25.5%)	127 (51.6%)	58 (23.6%)

ANC = absolute neutrophil count; CLL=chronic lymphocytic leukemia; SLL= small lymphocytic lymphoma
Note: For hemoglobin, absolute neutrophil count, and platelets, toxicity criteria are based on IWCLL[1)] .
Percentages are calculated with the number of subjects in safety population as denominators.
Only subjects whose grade worsened from baseline were counted.
Lab results with any treatment emergent hematological low abnormalities were included. Lab results with no treatment emergent hematological low abnormalities were excluded.
Study 1102 population was comprised of 51 subjects in study cohorts 1 and 4 (previously-treated disease) who received 420 mg/day ibrutinib.
Pooled ibrutinib population comprised of 195 subjects from Study 1112 and 51 subjects from Study 1102 (cohorts 1 and 4) with previously-treated CLL/SLL who received at least 1 dose of ibrutinib 420 mg/day.
参照元：5.3.5.3.3 ISS TSF29Part1of4; 5.3.5.3.3 ISS TSF29Part2of4; 5.3.5.3.3 ISS TSF29Part3of4; 5.3.5.3.3 ISS TSF29Part4of4



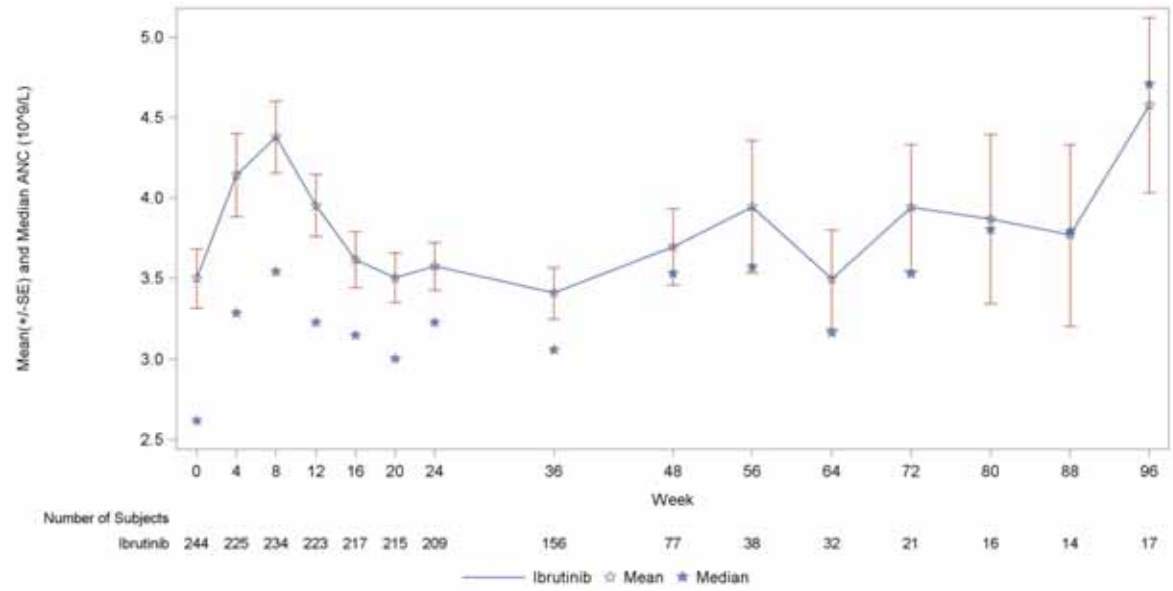
参照元：5.3.5.3.4 ISS GSFLB05

図 2.7.4-1 ヘモグロビン量：1112 試験，1102 試験，海外 2 試験併合



参照元：5.3.5.3.4 ISS GSFLB08

図 2.7.4-2 血小板数：1112 試験，1102 試験，海外 2 試験併合



参照元：5.3.5.3.4 ISS GSFLB07

図 2.7.4-3 ANC：1112 試験，1102 試験，海外 2 試験併合

2.7.4.3.1.1 リンパ球絶対数

リンパ球増加症は，リンパ球絶対数がベースラインから 50%以上増加し，絶対数が 5.0×10^9/L を超えた状態と定義され，リンパ球増加症の回復は，リンパ球絶対数がベースラインまで減少した状態又は 5.0×10^9/L 未満となった状態と定義される [1)] 。

海外 2 試験併合，1112 試験及び 1102 試験のリンパ球増加症の発現割合，発現時期及び発現期間を表 2.7.4-36 に，海外 2 試験併合のリンパ球絶対数の平均値及び中央値の経時的な推移を図 2.7.4-4 に示す。海外 2 試験併合のベースラインのリンパ球絶対数の中央値は 22.9×10^9/L であり，CLL/SLL 患者で特有の正常範囲を上回る値であった。リンパ球絶対数は，投与後，一時的に速やかに増加し，その後正常範囲まで減少した。最高値の中央値は 45×10^9/L であった。JPN-101 試験でイブルチニブの投与を受けた再発又は難治性 CLL/SLL 患者 11 例の個別及び平均値のリンパ球絶対数の経時的な推移は，図 2.7.4-付録-4 に示した。

海外 2 試験併合の 243 例中 171 例（70.4%）がイブルチニブ投与後にリンパ球増加症を発現した（表 2.7.4-36）。投与後のリンパ球増加症の発現時期の中央値（範囲）は，1.1（0.9 - 16.0）週だった。Kaplan-Meier 法による回復までの期間の中央値（95%信頼区間）は 14.1（13.1 - 18.1）週で，投与後にリンパ球増加症を発現したほとんどの患者（80.1%）が回復した。

JPN-101 試験でイブルチニブ 420 mg/日の投与を受けた再発又は難治性 CLL/SLL 患者 8 例のリンパ球増加症の概要を表 2.7.4-付録-30 に示す。JPN-101 試験では，8 例中 6 例（75.0%）にリンパ球増加症が発現した。発現時期の中央値（範囲）は，0.9（0.3 - 3.0）週であり，6 例全例（100.0%）がデータカットオフまでに回復した。

表 2.7.4-36 リンパ球増加症の概要：1112 試験，1102 試験，海外 2 試験併合

	Study 1112		Study 1102	Pooled
	Ibrutinib	Ofatumumab	Ibrutinib	Ibrutinib
Analysis set: safety population	195	191	51	246
Subjects with baseline and any post-baseline ALC measurements	192	190	51	243
With lymphocytosis	133 (69.3%)	24 (12.6%)	38 (74.5%)	171 (70.4%)
Without lymphocytosis	59 (30.7%)	166 (87.4%)	13 (25.5%)	72 (29.6%)
Time to peak ALC for subjects who had lymphocytosis (weeks)				
N	133	24	38	171
Mean (SD)	4.50 (3.504)	5.40 (6.002)	6.71 (6.172)	4.99 (4.322)
Median	4.14	2.14	5.71	4.14
Range	(0.9; 16.1)	(1.1; 21.0)	(1.1; 32.1)	(0.9; 32.1)
Time to treatment-emergent lymphocytosis (weeks) [a]				
N	133	24	38	171
Mean (SD)	1.55 (1.278)	4.39 (5.507)	1.91 (2.552)	1.63 (1.646)
Median	1.14	2.14	1.14	1.14
Range	(0.9; 11.1)	(1.1; 21.0)	(1.0; 16.0)	(0.9; 16.0)
Duration of treatment-emergent lymphocytosis (weeks) [b]				
N	133	24	38	171
Resolved (event)	102 (76.7%)	14 (58.3%)	35 (92.1%)	137 (80.1%)
Not resolved (censored)	31 (23.3%)	10 (41.7%)	3 (7.9%)	34 (19.9%)
Median (95% CI)	14.14 (10.29, 14.43)	5.14 (2.14, 9.14)	23.43 (11.14, 31.14)	14.14 (13.14, 18.14)
Range	(1.1, 58.1+)	(0.1+, 19.1+)	(1.1, 103.9)	(1.1, 103.9)

ALC = absolute lymphocyte count; CI = confidence interval; CLL = chronic lymphocytic leukemia; SD = standard deviation; SLL = small lymphocytic lymphoma

[a] Time to lymphocytosis was defined as the number of weeks from first dose date of study treatment to first post-baseline ALC which met the lymphocytosis criteria. Descriptive statistics are presented.

[b] Duration of lymphocytosis was defined as the number of weeks from first post-baseline ALC which met the lymphocytosis criteria to the earliest date of the following ALC which met the resolution of lymphocytosis criteria or date of censoring (date of last non-missing ALC). The Kaplan-Meier method was used to estimate the median time.

Note: '+' on Min or Max means subject was not recovered (censored) at the last ALC measurement.

Lymphocytosis was defined as ALC increasing ≥50% from baseline and achieving level ≥$5x10^9$/L.

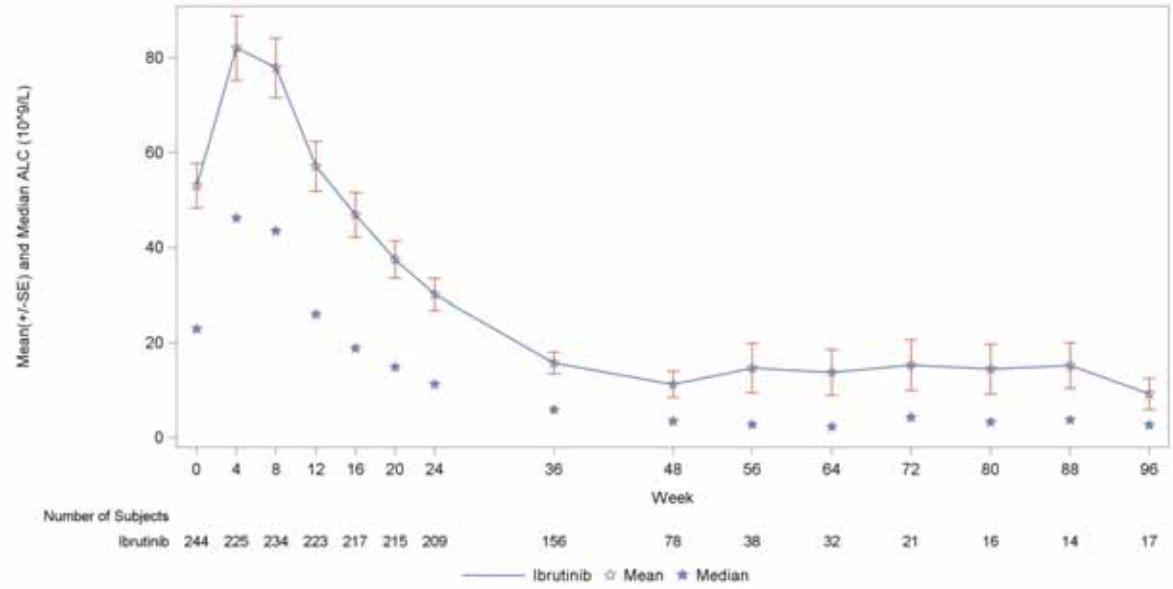
Resolution of Lymphocytosis occurred when ALC decreased to the baseline level or lower or achieving level of < $5x10^9$/L for subjects with lymphocytosis.

Percentages are calculated with the number of subjects specified in each subset as denominators.

Study 1102 population was comprised of 51 subjects in study cohorts 1 and 4 (previously-treated disease) who received 420 mg/day ibrutinib.

Pooled ibrutinib population comprised of 195 subjects from Study 1112 and 51 subjects from Study 1102 (cohorts 1 and 4) with previously-treated CLL/SLL who received at least 1 dose of ibrutinib 420 mg/day.

参照元：5.3.5.3.4 ISS TSF31



参照元：5.3.5.3.4 ISS GSFLB06

図 2.7.4-4 リンパ球絶対数：1112 試験，1102 試験，海外 2 試験併合

2.7.4.3.2 血液生化学検査

海外 2 試験併合，1112 試験及び 1102 試験の血液生化学検査の異常変動の発現割合を表 2.7.4-37 に示す。JPN-101 試験でイブルチニブ 420 mg/日の投与を受けた再発又は難治性 CLL/SLL 患者 8 例のベースラインの重症度と投与後の最高重症度を示したシフト表を表 2.7.4-付録-31 に示す。

表 2.7.4-37 生化学異常値一覧：1112 試験，1102 試験，海外 2 試験併合

	Study 1112				Study 1102		Pooled	
	Ibrutinib		Ofatumumab		Ibrutinib		Ibrutinib	
	Any Grade	Grade 3+4	Any Grade	Grade 3+4	Any Grade	Grade 3+4	Any Grade	Grade 3+4
Analysis Set: Safety Population	195		191		51		246	
Subjects with laboratory abnormalities	153 (78.5%)	39 (20.0%)	145 (75.9%)	37 (19.4%)	51 (100.0%)	21 (41.2%)	204 (82.9%)	60 (24.4%)
ALT (U/L) (Increase)	23 (11.8%)	0	20 (10.5%)	0	12 (23.5%)	0	35 (14.2%)	0
Albumin (g/L) (Decrease)	31 (15.9%)	0	18 (9.4%)	2 (1.0%)	19 (37.3%)	0	50 (20.3%)	0
Alkaline phosphatase (U/L) (Increase)	16 (8.2%)	1 (0.5%)	17 (8.9%)	0	14 (27.5%)	1 (2.0%)	30 (12.2%)	2 (0.8%)
AST (U/L) (Increase)	11 (5.6%)	0	16 (8.4%)	0	17 (33.3%)	0	28 (11.4%)	0
Bilirubin (umol/L) (Increase)	24 (12.3%)	2 (1.0%)	11 (5.8%)	0	13 (25.5%)	0	37 (15.0%)	2 (0.8%)
Calcium (mmol/L) (Increase)	3 (1.5%)	0	1 (0.5%)	0	2 (3.9%)	0	5 (2.0%)	0
Calcium (mmol/L) (Decrease)	17 (8.7%)	2 (1.0%)	11 (5.8%)	0	44 (86.3%)	1 (2.0%)	61 (24.8%)	3 (1.2%)
Creatinine (µmol/L) (Increase)	12 (6.2%)	0	16 (8.4%)	1 (0.5%)	13 (25.5%)	0	25 (10.2%)	0
Creatinine Clearance (mL/min) (Decrease)	31 (15.9%)	2 (1.0%)	33 (17.3%)	7 (3.7%)	13 (25.5%)	0	44 (17.9%)	2 (0.8%)
Glucose (mmol/L) (Increase)	74 (37.9%)	5 (2.6%)	87 (45.5%)	11 (5.8%)	25 (49.0%)	3 (5.9%)	99 (40.2%)	8 (3.3%)
Glucose (mmol/L) (Decrease)	23 (11.8%)	0	10 (5.2%)	0	18 (35.3%)	1 (2.0%)	41 (16.7%)	1 (0.4%)
Magnesium (mmol/L) (Increase)	0	0	0	0	10 (19.6%)	0	10 (4.1%)	0
Magnesium (mmol/L) (Decrease)	0	0	0	0	22 (43.1%)	0	22 (8.9%)	0
Phosphate (mmol/L) (Decrease)	17 (8.7%)	2 (1.0%)	15 (7.9%)	1 (0.5%)	10 (19.6%)	0	27 (11.0%)	2 (0.8%)
Potassium (mmol/L) (Increase)	3 (1.5%)	0	4 (2.1%)	1 (0.5%)	8 (15.7%)	1 (2.0%)	11 (4.5%)	1 (0.4%)
Potassium (mmol/L) (Decrease)	20 (10.3%)	1 (0.5%)	5 (2.6%)	0	7 (13.7%)	2 (3.9%)	27 (11.0%)	3 (1.2%)
Sodium (mmol/L) (Increase)	11 (5.6%)	0	9 (4.7%)	0	10 (19.6%)	0	21 (8.5%)	0
Sodium (mmol/L) (Decrease)	29 (14.9%)	6 (3.1%)	14 (7.3%)	1 (0.5%)	13 (25.5%)	3 (5.9%)	42 (17.1%)	9 (3.7%)
Urate (umol/L) (Increase)	22 (11.3%)	22 (11.3%)	21 (11.0%)	21 (11.0%)	17 (33.3%)	17 (33.3%)	39 (15.9%)	39 (15.9%)

ALT = alanine aminotransferase; AST = aspartate aminotransferase; CLL = chronic lymphocytic leukemia; SLL = small lymphocytic lymphoma.
Note: CTCAE version 4.03 was used for grading.
Percentages are calculated with the number of subjects in safety population as denominators.
Only subjects whose grade worsened from baseline were counted.
Lab results with any treatment emergent chemistry abnormalities are presented on this table. Lab results with no treatment emergent chemistry abnormalities are excluded.
Study 1102 population was comprised of 51 subjects in study cohorts 1 and 4 (previously-treated disease) who received 420 mg/day ibrutinib.
Pooled ibrutinib population comprised of 195 subjects from Study 1112 and 51 subjects from Study 1102 (cohorts 1 and 4) with previously-treated CLL/SLL who received at least 1 dose of ibrutinib 420 mg/day.

参照元：5.3.5.3.4 ISS TSF32Part1of4; 5.3.5.3.4 ISS TSF32Part2of4; 5.3.5.3.4 ISS TSF32Part3of4; 5.3.5.3.4 ISS TSF32Part4of4

2.7.4.3.2.1 肝機能異常

海外 2 試験併合の ALT，AST 及び総ビリルビンの平均値及び中央値の経時的な推移を図 2.7.4-付録-5，図 2.7.4-付録-6 及び図 2.7.4-付録-7 に，JPN-101 試験のイブルチニブ投与を受けた再発又は難治性 CLL/SLL 患者 11 例の個別及び平均値の，ALT，AST 及び総ビリルビンの経時的な推移は図 2.7.4-付録-8，図 2.7.4-付録-9 及び図 2.7.4-付録-10 に示す。投与期間中の肝機能検査値に一定の傾向は認められなかった。

海外 2 試験併合で，イブルチニブ投与後に Grade 3 又は 4 の ALT 又は AST 増加は認められなかった。総ビリルビンについては，1112 試験で投与後の Grade 3 又は 4 の総ビリルビン値の臨床検査値異常が 2 例に認められた。2 例のうち 1 例は，自己免疫性溶血性貧血を有しており，ベースラインでビリルビン上昇があった。ALT/AST，アルカリフォスファターゼ及び総ビリルビン値の Hy's Law［AST 又は ALT ≧3×正常上限（ULN），総ビリルビン≧2×ULN，及びアルカリフォスファターゼ ≤2×ULN］で，薬物性肝障害を疑う臨床検査所見は認められなかった。

ベースラインの肝機能異常（ALT，AST 又は総ビリルビンが ULN を超えるもの）に関する有害事象については，2.7.4.5.1.6 に記載する。

JPN-101 試験では，試験期間を通して ALT，AST の臨床検査値異常は認められず，悪化は認められなかった。ビリルビンは，Grade 0 から Grade 1 の悪化が 3 例（37.5%）で認められた（表 2.7.4-付録-31）。

2.7.4.3.2.2 血清クレアチニン異常

海外 2 試験併合で，血清クレアチニン増加及びクレアチニン・クリアランス（CrCL）減少は，それぞれ 10.2%及び 17.9%に認められた。Grade 3 又は 4 の血清クレアチニン増加は認められず，Grade 3 又は 4 の CrCL 減少が 2 例（0.8%）で認められた（表 2.7.4-37）。

海外 2 試験併合の CrCL のベースラインからのシフト表を表 2.7.4-付録-32 に示す。海外 2 試験併合で，データのある 244 例中 209 例（85.7%）がベースラインの値を維持し，18 例（7.4%）が CrCL≧60 mL/分から 30 mL/分≦CrCL<60 mL/分に，2 例（0.8%）が 30 mL/分≦CrCL<60 mL/分から CrCL <30 mL/分に悪化した。海外 2 試験併合の血清クレアチニンの平均値及び中央値の経時的な推移を図 2.7.4-付録-11 に，ベースラインの CrCL が<60 mL/分の患者の血清クレアチニンの平均値及び中央値の経時的な推移を図 2.7.4-付録-12 に示す。血清クレアチニンは，投与後初期にやや減少後，平均値で定常状態になった。

JPN-101 試験では，血清クレアチニンの増加はイブルチニブ 420 mg/日の投与を受けた再発又は難治性 CLL/SLL 患者 8 例中 4 例（50.0%）に認められたが，いずれも重症度は Grade 1 又は 2 であった（表 2.7.4-付録-31）。

腎機能に関する有害事象については，2.7.4.2.1.6(9) 項に記載した。

2.7.4.3.2.3 血清電解質異常

血清カリウム及び血清ナトリウムの減少が，血清カリウム及び血清ナトリウムの増加よりも多く認められた。1112 試験では血清カリウム減少（イブルチニブ群：10.3%，オファツムマブ群：2.6%）及び血清ナトリウム減少（イブルチニブ群：14.9%，オファツムマブ群：7.3 %）のいずれにおいても，オファツムマブ群よりもイブルチニブ群に多く認められた。両群ともにほとんどが

Grade 1 又は 2 であった。海外 2 試験併合でイブルチニブ投与後の血清カリウム及び血清ナトリウムの減少は，それぞれ 11.0%及び 17.1%に認められた。そのほとんどは Grade 1 又は 2 であり，Grade 3 又は 4 の減少の発現割合はそれぞれ 1.2%及び 3.7%であった。

1112 試験の中央測定の結果で，イブルチニブ群及びオファツムマブ群でカルシウムの減少に差は認められなかった（イブルチニブ群：8.7%，オファツムマブ群：5.8%）。1102 試験では，血清カルシウム（補正値）の減少は 86%の被験者に認められたが，これは各実施医療機関で測定した結果を標準的な正常範囲で評価したためと考えられる。Grade 3 又は 4 の血清カルシウムの減少はまれであり，海外 2 試験併合の発現割合は 1.2%であった。

JPN-101 試験では，イブルチニブ 420 mg/日の投与を受けた再発又は難治性 CLL/SLL 患者（8 例）の血清カリウム及び血清ナトリウムの減少は少なく，いずれも 1 例（12.5%）であった。血清カルシウムの減少は，4 例（50.0%）に認められたが，いずれも Grade 1 又は 2 であった（表 2.7.4-付録-31）。

2.7.4.4 バイタルサイン，身体的所見及び安全性に関連する他の観察項目

2.7.4.4.1 バイタルサイン

バイタルサインは，安全性評価に含まれる全試験でデータを収集し，解析した。

バイタルサインの異常所見が，長い試験期間を通して単発及び一過性に発現することは，各試験のイブルチニブの投与期間が長期であり，対象患者が高齢であり多様な既往歴を有していたためと考えられ，全体的に一貫した傾向はみられなかった。

2.7.4.4.2 心電図

1102 試験で，血漿中イブルチニブ濃度推移に伴い，連続して ECG を中央評価機関で評価した。QTc 間隔の延長は認められず，ベースラインと比較し，軽度な QTcF 間隔の短縮（平均 7.5 ms，340 ms 未満はなし）が認められた。未治療患者を含む全投与例（132 例）で，イブルチニブ投与後にベースラインからの無症候性の心拍数減少（平均 6.8 bpm）が認められたが，徐脈は認められなかった。また，イブルチニブ投与後に軽度の PR 間隔の延長（平均 9.7 ms）が認められたが，投与後 1 例で 242 ms が認められた以外は 240 ms を超える PR 間隔の延長は認められず，高齢者では正常値の範囲内であった。

04753 試験では ECG を中央評価機関で評価した。血漿中イブルチニブ濃度と QTcB の相関を線形混合効果，薬物動態/薬力学モデルにより解析した。測定施設及び使用機器は異なるが，QTcB 値のみを収集し，各用量レベルの少数の被験者で解析した結果，いずれの用量レベルにおいても血漿中イブルチニブ濃度増加と QTcB 間隔の延長に明らかな相関は認められなかった。中央評価機関での ECG の判読で，2.5 mg/kg/日コホートの 1 例でサイクル 1 の Day 8 に>480 ms の QTc 間隔が治験薬投与前及び投与後に認められたが，3.22～701 ng/mL の血漿中イブルチニブ濃度の範囲で，血漿中イブルチニブ濃度と QTc 間隔の延長に相関は認められなかった。

JPN-101 試験では，イブルチニブ 420 mg/日の投与を受けた再発又は難治性 CLL/SLL 患者 8 例中 1 例（12.5%）で QTcF 間隔>450 ms から≦470 ms が認められた。ベースラインから QTcF 間隔が 30 ms を超える増加が認められた被験者はいなかった（表 2.7.4-付録-33）。

2.7.4.5 特別な患者集団及び状況下における安全性

2.7.4.5.1 内因性要因

2.7.4.5.1.1 年齢

海外 2 試験併合の有害事象を，65 歳未満及び 65 歳以上並びに 75 歳未満及び 75 歳以上の年齢別に集計した。組み入れ時点で，海外 2 試験併合の 58.9%が 65 歳以上であり，21.1%が 75 歳以上であった（表 2.7.4-11）。年齢別の有害事象の概要を表 2.7.4-38 に，65 歳未満及び 65 歳以上の年齢別の有害事象の集計を表 2.7.4-付録-34 に，75 歳未満及び 75 歳以上の年齢別の有害事象の集計を表 2.7.4-付録-35 に示す。

海外 2 試験併合で，重篤な有害事象，死亡に至った有害事象及び Grade 3 以上の有害事象は，高齢の患者で発現割合が高くなる傾向が認められた。65 歳未満と 65 歳以上で発現割合におよそ 5%以上差が認められた Grade 3 又は 4 の有害事象は，肺炎（<65 歳：3.0%，≧65 歳：9.7%），尿路感染（<65 歳：0.0%，≧65 歳：4.8%），心房細動（<65 歳：1.0%，≧65 歳：5.5%）及び白血球増加症（<65 歳：5.9%，≧65 歳：1.4%）であり，75 歳未満と 75 歳以上では，尿路感染（<75 歳：1.5%，≧75 歳：7.7%），好中球減少症（<75 歳：14.4%，≧75 歳：21.2%）及び高血圧（<75 歳：2.1%，≧75 歳：7.7%）であった。

JPN-101 試験の 65 歳未満及び 65 歳以上の年齢別の有害事象の概要を表 2.7.4-付録-36 に示す。イブルチニブ 420 mg の投与を受けた再発又は難治性 CLL/SLL 患者 8 例では，重篤な有害事象及び Grade 3 以上の有害事象は，65 歳未満よりも 65 歳以上の被験者に多く発現した［重篤な有害事象：<65 歳：0 例（0.0%），≧65 歳：2 例（40.0%），Grade 3 以上の有害事象：<65 歳：1 例（33.3%），≧65 歳：4 例（80.0%）］。

表 2.7.4-38 年齢別の有害事象の概要：海外 2 試験併合

	Pooled Ibrutinib (N=246)		Pooled Ibrutinib (N=246)	
	<65 Years	≥65 Years	<75 Years	≥75 Years
Analysis Set: Safety Population	101	145	194	52
Subjects with any TEAE	101 (100.0%)	144 (99.3%)	193 (99.5%)	52 (100.0%)
Grade ≥ 3	53 (52.5%)	94 (64.8%)	112 (57.7%)	35 (67.3%)
Subjects with any related TEAE	87 (86.1%)	124 (85.5%)	168 (86.6%)	43 (82.7%)
Grade ≥3	27 (26.7%)	54 (37.2%)	58 (29.9%)	23 (44.2%)
Subjects with any serious TEAE	38 (37.6%)	70 (48.3%)	84 (43.3%)	24 (46.2%)
Grade ≥3	33 (32.7%)	63 (43.4%)	74 (38.1%)	22 (42.3%)
Subjects with any related Serious TEAE	14 (13.9%)	28 (19.3%)	31 (16.0%)	11 (21.2%)
Grade ≥3	10 (9.9%)	22 (15.2%)	23 (11.9%)	9 (17.3%)
Subjects with any TEAE leading to study drug discontinuation	5 (5.0%)	16 (11.0%)	13 (6.7%)	8 (15.4%)
Subjects with any TEAE leading to study drug reduction	3 (3.0%)	11 (7.6%)	11 (5.7%)	3 (5.8%)
Subjects with fatal TEAE	4 (4.0%)	11 (7.6%)	10 (5.2%)	5 (9.6%)

CLL=chronic lymphocytic leukemia; SLL=small lymphocytic lymphoma; TEAE = treatment-emergent adverse event.
Note: Percentages are calculated with the number of subjects in safety population as denominators.
Study 1102 population was comprised of 51 subjects in study cohorts 1 and 4 (previously-treated disease) who received 420 mg/day ibrutinib.
Pooled ibrutinib population comprised of 195 subjects from Study 1112 and 51 subjects from Study 1102 (cohorts 1 and 4) with previously-treated CLL/SLL who received at least 1 dose of ibrutinib 420 mg/day.
参照元：5.3.5.3.4 ISS TabTSF06Part4of4 and 5.3.5.3.4 ISS TSF06-1Part4of4

2.7.4.5.1.2 性別

海外 2 試験併合の有害事象を性別に集計した。性別の有害事象の概要及び性別の有害事象の集計を表 2.7.4-付録-37 及び表 2.7.4-付録-38 に示す。海外 2 試験併合で，男性は 67.5%であった（表 2.7.4-11）。

有害事象の概要に性別による顕著な影響は認められなかった。死亡に至った有害事象は男性被験者で多く認められ（男性：7.2%，女性：3.8%），減量に至った有害事象は女性被験者で多く認められた（男性：3.0%，女性：11.3%）。死亡に至った有害事象は 2.7.4.2.1.3 に，減量に至った有害事象は 2.7.4.2.1.5(1)2)項に記載した。Grade 3 又は 4 の有害事象の発現割合に，性別による特筆すべき差は認められなかった。

JPN-101 試験の性別の有害事象の概要を表 2.7.4-付録-39 に示す。JPN-101 試験でイブルチニブ 420 mg/日を投与した再発又は難治性 CLL/SLL 患者に性別による顕著な傾向は認められなかった。

2.7.4.5.1.3 体重

海外 2 試験併合の体重カテゴリ別の有害事象の概要及び集計を表 2.7.4-付録-40 及び表 2.7.4-付録-41 に示す。

体重カテゴリ間で，イブルチニブを投与した被験者で重篤な有害事象又は投与中止に至った有害事象に明確な差は認められなかった。JPN-101 試験は，被験者数が少なく群間比較は困難であることから，体重カテゴリ別の集計はしていない。

2.7.4.5.1.4 人種

海外 2 試験併合の解析対象 246 例の大多数が白人（90.2%）であったことから，人種別の集計はしていない。なお 1112 試験で実施した人種別の集計では，人種による影響は認められていない。JPN-101 試験は全例が日本人被験者であり，人種別の集計はしていない。

2.7.4.5.1.5 ベースラインの腎機能

経口投与したイブルチニブのおよそ 8%が代謝物として尿中に排泄されることから，腎排泄はイブルチニブの主要な排泄経路ではないと考えられる【2.7.6.6 項参照】。

海外 2 試験併合の有害事象を，ベースラインの CrCL が 30 mL/分未満，30 mL/分以上 60 mL/分未満及び 60 mL/分以上のカテゴリ別に集計した（表 2.7.4-付録-42）。ベースラインの CrCL のデータが利用可能な 245 例で，ベースラインの CrCL が 30 mL/分未満であったのは 3 例，30 mL/分以上 60 mL/分未満であったのは 70 例，60 mL/分以上が 172 例であった。ベースラインの CrCL の違いによる有害事象プロファイルに明確な傾向は認められなかった。

Grade 3 又は 4 の有害事象で，ベースラインの CrCL が 30 mL/分以上 60 mL/分未満と 60 mL/分以上のカテゴリで，およそ 5%以上発現割合に差が認められた有害事象は，尿路感染（30 mL/分以上 60 mL/分未満：7.1%，60 mL/分以上：1.2%）及び蜂巣炎（30 mL/分以上 60 mL/分未満：5.7%，60 mL/分以上：1.2%）であった（表 2.7.4-付録-43）。この差は年齢が影響している可能性がある。

1112 試験の両投与群いずれにおいても，30 mL/分以上 60 mL/分未満と 60 mL/分以上のカテゴリで，一貫した又は臨床的に意義のある差は認められなかった。ベースラインで 30 mL/分未満であったのは，イブルチニブ群で 3 例，オファツムマブ群で 2 例であった。

JPN-101 試験は，ベースラインの腎機能別の有害事象の集計は実施していない。

2.7.4.5.1.6 ベースラインの肝機能

1112 試験及び 1102 試験は，ベースラインで ALT 又は AST が>2.5 × ULN，若しくは総ビリルビンが>1.5 × ULN の被験者を除外している。そのため，肝機能に顕著な障害のある被験者は，基本的に 1112 試験及び 1102 試験に組み入れられていない。しかし，海外 2 試験併合で，246 例中 60 例（24.4%）が，そのほとんどが Grade 1 のレベルではあるが，ALT，AST 又は総ビリルビンがベースラインで ULN を超えていた。海外 2 試験併合のベースラインの臨床検査の肝機能異常については表 2.7.4-付録-44 に示す。

海外 2 試験併合のベースラインの肝機能異常の有無別の有害事象の概要を表 2.7.4-39 に，集計を表 2.7.4-付録-45 に示す。対象患者集団の多様性が十分ではないため，部分集団解析による評価は困難であるが，ベースラインで肝機能異常が認められた部分集団の方が，認められなかった部分集団に比べ，重篤な有害事象，減量に至った有害事象及び Grade 3 以上の有害事象の発現割合が高い傾向がみられた。ベースラインの肝機能異常の有無別で，Grade 3 又は 4 の有害事象で発現割合に 5%以上差が認められた有害事象は，好中球減少症（有：20.0%，無：14.5%），蜂巣炎（有：6.7%，無：1.1%），肺炎（有：1.7%，無：8.6%）及び疲労（有：6.7%，無：1.6%）であった（表 2.7.4-付録-45）。なお，肝機能障害被験者を対象とした CLL1006 試験において，重度

の肝機能障害被験者で曝露量が高くなる傾向は認められたが，当該試験で死亡及び重篤な有害事象は認められず，また，投与中止又は減量に至った被験者はいなかった。

JPN-101 試験は，ベースラインの肝機能別の有害事象の集計は実施していない。

表 2.7.4-39 ベースラインの肝機能異常：海外 2 試験併合

	Pooled Ibrutinib (N=246)	
	BL Liver Abnormality: Yes	**BL Liver Abnormality: No**
Analysis Set: Safety Population	60	186
Subjects with any TEAE	60 (100.0%)	185 (99.5%)
Grade ≥ 3	40 (66.7%)	107 (57.5%)
Subjects with any related TEAE	55 (91.7%)	156 (83.9%)
Grade≥3	25 (41.7%)	56 (30.1%)
Subjects with any serious TEAE	33 (55.0%)	75 (40.3%)
Grade ≥ 3	29 (48.3%)	67 (36.0%)
Subjects with any related serious TEAE	18 (30.0%)	24 (12.9%)
Grade ≥ 3	12 (20.0%)	20 (10.8%)
Subjects with any TEAE leading to study drug discontinuation	4 (6.7%)	17 (9.1%)
Subjects with any TEAE leading to study drug reduction	6 (10.0%)	8 (4.3%)
Subjects with fatal TEAE	4 (6.7%)	11 (5.9%)

BL = baseline; ALT = alanine aminotransferase; AST = aspartate aminotransferase; CLL = chronic lymphocytic leukemia; SLL = small lymphocytic lymphoma; TBL = total bilirubin; TEAE = treatment-emergent adverse event; ULN = upper limit of normal.
Note: Percentages are calculated with the number of subjects in safety population as denominators.
Baseline liver function abnormality=Yes is defined as either ALT> ULN, or AST>ULN, or TBL > ULN.
Study 1102 population was comprised of 51 subjects in study cohorts 1 and 4 (previously-treated disease) who received 420 mg/day ibrutinib.
Pooled ibrutinib population comprised of 195 subjects from Study 1112 and 51 subjects from Study 1102 (cohorts 1 and 4) with previously-treated CLL/SLL who received at least 1 dose of ibrutinib 420 mg/day.
参照元：5.3.5.3.4 ISS TSF08-1Part4of4

2.7.4.5.2 外因性要因

2.7.4.5.2.1 食事の影響

1102 試験のコホート 6 で，再発又は難治性 CLL/SLL 患者 16 例を対象にイブルチニブの薬物動態に対する食事の影響を評価するサブスタディを実施した。被験者を 8 例ずつ 2 群に分け，投与 8 日目及び 15 日目にイブルチニブ 420 mg/日を空腹時投与又は高脂肪，高カロリー朝食後投与する，2 期クロスオーバーデザインとした。食後投与の C_{max} 及び AUC は，それぞれ空腹時投与の 2.32 及び 1.65 倍であった【2.7.6.3 項参照】。CLL1001 試験で 44 例の健康成人を対象とした食事の影響試験の結果も同様であった【2.7.6.7 項参照】。なお，1102 試験のコホート 6 で認められた有害事象は，コホート 1～5 とおおむね同様であり，安全性プロファイルに大きな違いは認められなかった【2.7.6.3 項参照】。

2.7.4.5.2.2 薬物相互作用

(1) 薬物相互作用試験

海外で，薬物相互作用試験として，ケトコナゾール及びリファンピシンとイブルチニブの相互作用を，それぞれ CLL1002 試験及び CLL1010 試験で検討した。これらの試験の薬物動態結果は 2.7.2.2.1 項に記載した。国内臨床試験ではイブルチニブの薬物相互作用は検討していない。

CLL1002 試験で，健康成人 18 例に強力なチトクローム P450（CYP）3A 阻害剤であるケトコナゾールとイブルチニブを併用投与したところ，イブルチニブの C_{max} 及び AUC_{last} はそれぞれ約

29 倍及び約 24 倍増加した【2.7.6.5 項参照】。海外 2 試験併合で，CYP3A 阻害剤を併用投与した被験者に発現した有害事象については，2.7.4.5.2.2(3)項に示す。強力な CYP3A 阻害剤及び中等度の阻害剤は併用を避けるべきである。ベネフィットがリスクを上回り，かつ投与が必要である場合に限り，強力な CYP3A 阻害剤を投与し，その際はイブルチニブの用量を 140 mg に減量又は 7 日間以下の投与中断を考慮する必要がある。中等度の CYP3A 阻害剤の投与が必要な場合は，投与期間中はイブルチニブの用量を 140 mg に減量することを考慮する必要がある。

CLL1010 試験で，強力な CYP3A 誘導剤であるリファンピシンを健康成人 18 例にイブルチニブと併用投与したところ，イブルチニブの C_{max} 及び AUC_{last} はいずれも約 90%減少した【2.7.6.8 項参照】。

薬物相互作用試験 2 試験において，イブルチニブと他の薬剤の併用は安全であり，忍容性は良好であった【2.7.6.5 項，2.7.6.8 項参照】。生理学的な薬物動態モデルに基づき，絶食下での健康被験者についてシミュレーションした結果，中等度の CYP3A 誘導剤であるエファビレンツ，中等度の阻害剤であるエリスロマイシン及びジルチアゼム並びに軽度の阻害剤であるフルボキサミン等は，イブルチニブの曝露に顕著な影響を及ぼした。シミュレーションでは，中等度の誘導剤との併用により AUC は 61%減少し，軽度及び中等度の阻害剤により 2.0 及び 7.5 倍に増加した。強力な CYP3A 誘導剤は，イブルチニブの曝露を減少させることから避け，CYP3A 誘導の少ない代替薬剤を検討するべきである。

(2) In vitro における薬物相互作用の検討

In vitro 試験では，イブルチニブは CYP2B6，CYP2C8，CYP2C9，CYP2C19，CYP2D6 及び CYP3A4/5 の弱い阻害剤であった。ジヒドロジオール代謝物である PCI-45227 は，CYP2B6，CYP2C8，CYP2C9 及び CYP2D6 の弱い阻害剤である。In vitro では，イブルチニブ及びその代謝物 PCI-45227 はいずれも CYP 分子種の弱い誘導剤であった。

ヒト肝細胞を用いた in vitro での誘導試験で，イブルチニブは CYP3A4/5 又は CYP2B6 は誘導せず，CYP1A2 の mRNA の発現量を若干増加させたものの，その活性には影響を及ぼさなかった。代謝物 PCI-45227 は CYP1A2 の誘導を示さず，CYP3A4 及び CYP2B6 の mRNA を若干誘導したものの，その活性には影響を及ぼさなかった。

イブルチニブは，P 糖たん白の弱い阻害剤である。ヒト全身循環でのイブルチニブ濃度では，イブルチニブによる P 糖たん白の阻害が生じる可能性は低いが，経口投与後の消化管の高いイブルチニブ濃度では P 糖たん白阻害の可能性が考えられる。

In vitro 試験でイブルチニブ（0.030～1.0 μg/mL）は，たん白結合率の高いワルファリンの血漿たん白結合に影響を示さなかった。

(3) CYP3A 阻害剤との併用投与について

海外 2 試験併合で，CYP3A 阻害剤を併用した患者は 115 例（46.7%）であり，主にアジスロマイシン（20.3%），シプロフロキサシン（19.5%）及びフルコナゾール（10.2%）が使用されていた（表 2.7.4-40）。海外 2 試験併合及び 1112 試験の投与群ごとの CYP3A 阻害剤の併用有無による有害事象の部分集団解析を表 2.7.4-付録-46，表 2.7.4-付録-47 及び表 2.7.4-付録-48 に示す。

CYP3A 阻害剤の抗生剤を比較的よく使用する感染症を除き，CYP3A 阻害剤の併用有無による有害事象の解析に，一定の傾向は認められなかった。感染症は，海外 2 試験併合で CYP3A 阻害剤を併用した 115 例中 97 例（84.3%），併用しなかった 131 例中 77 例（58.8%）に発現した。Grade3 又は 4 の感染症の発現割合は，併用した患者の部分集団の方が併用しなかった患者の部分集団と比較して高かった（併用：35.7%，併用なし：12.2%）。感染症以外の有害事象で CYP3A 阻害剤の併用有無により発現割合におよそ 5%以上差がみられた Grade3 又は 4 の有害事象は，好中球減少症（併用：19.1%，併用なし：13.0%）及び心房細動（併用：6.1%，併用なし：1.5%）のみであった。1112 試験の CYP3A 阻害剤の併用有無による有害事象の解析に，投与群で差は認められなかった（表 2.7.4-付録-47 及び表 2.7.4-付録-48）。

海外 2 試験併合で，強力な CYP3A 阻害剤，クラリスロマイシンを併用した患者は 15 例（6.1%）であった（表 2.7.4-40）。1112 試験でクラリスロマイシンを併用した患者の一部は，治験実施計画書の規定に従い，クラリスロマイシン投与期間中はイブルチニブの投与を中断した。これらの患者の有害事象の一覧は表 2.7.4-付録-49 に示す。クラリスロマイシンを併用した患者 15 例中 8 例に重篤な有害事象が発現し，そのほとんどは感染症であった。

表 2.7.4-40 CYP3A 阻害剤併用投与：1112 試験，1102 試験，海外 2 試験併合

	Study 1112		Study 1102	Pooled
	Ibrutinib	Ofatumumab	Ibrutinib	Ibrutinib
Analysis set: Safety Population	195	191	51	246
Subjects Received Any CYP3A Inhibitor	79 (40.5%)	64 (33.5%)	36 (70.6%)	115 (46.7%)
Strength/Preferred term				
Strong	12 (6.2%)	10 (5.2%)	3 (5.9%)	15 (6.1%)
CLARITHROMYCIN	12 (6.2%)	10 (5.2%)	3 (5.9%)	15 (6.1%)
Moderate	19 (9.7%)	19 (9.9%)	12 (23.5%)	31 (12.6%)
DILTIAZEM	5 (2.6%)	1 (0.5%)	1 (2.0%)	6 (2.4%)
ERYTHROMYCIN	0	0	1 (2.0%)	1 (0.4%)
FLUCONAZOLE	16 (8.2%)	15 (7.9%)	9 (17.6%)	25 (10.2%)
VERAPAMIL	0	3 (1.6%)	1 (2.0%)	1 (0.4%)
Weak	2 (1.0%)	0	0	2 (0.8%)
CIMETIDINE	2 (1.0%)	0	0	2 (0.8%)
Other	58 (29.7%)	46 (24.1%)	33 (64.7%)	91 (37.0%)
AMIODARONE	4 (2.1%)	3 (1.6%)	1 (2.0%)	5 (2.0%)
AZITHROMYCIN	25 (12.8%)	22 (11.5%)	25 (49.0%)	50 (20.3%)
CHLORAMPHENICOL	3 (1.5%)	5 (2.6%)	0	3 (1.2%)
CIPROFLOXACIN	29 (14.9%)	20 (10.5%)	19 (37.3%)	48 (19.5%)
VORICONAZOLE	6 (3.1%)	8 (4.2%)	3 (5.9%)	9 (3.7%)

CLL = chronic lymphocytic leukemia; SLL = small lymphocytic lymphoma.
Note: Percentages are calculated with the number of subjects in safety population as denominators.
Study 1102 population was comprised of 51 subjects in study cohorts 1 and 4 (previously-treated disease) who received 420 mg/day ibrutinib.
Pooled ibrutinib population comprised of 195 subjects from Study 1112 and 51 subjects from Study 1102 (cohorts 1 and 4) with previously-treated CLL/SLL who received at least 1 dose of ibrutinib 420 mg/day ibrutinib..

参照元：5.3.5.3.4 ISS TSF22-2

2.7.4.5.3 妊娠及び授乳時の使用

妊娠及び催奇形性

イブルチニブの妊婦を対象とした臨床試験は実施していない。非臨床試験の結果から，イブルチニブを妊婦に投与すると胎児に害を及ぼす可能性がある。

妊娠ラットに，イブルチニブ 10，40 及び 80 mg/kg/日を経口投与し，胎児の胚発生に対する影響を検討した。イブルチニブ 420 mg/日を患者に経口投与したときのイブルチニブの AUC の約 20 倍，ジヒドロジオール代謝物の AUC の約 9.6 倍となる用量である 80 mg/kg/日で，イブルチニブの着床後死亡並びに心臓及び主要血管の内臓奇形の増加への関与が示唆された。イブルチニブ 420 mg/日を患者に経口投与したときのイブルチニブの AUC の約 7.9 倍以上，ジヒドロジオール代謝物の AUC の約 4.1 倍以上となる用量である 40 mg/kg/日以上で，イブルチニブの胎児の体重減少への関与が示唆された【2.6.6.6 項参照】。

1112 試験のイブルチニブ群で被験者のパートナーの妊娠が 1 件報告された。本妊娠は，超音波により異所性妊娠であることが判明し，人口妊娠中絶術が行われた。

授乳時の使用

イブルチニブ及び代謝物の乳汁への移行は不明である。乳汁へ移行する薬剤は多く，イブルチニブ投与により乳児に重篤な副作用が発現する可能性があることから，イブルチニブ投与期間中の授乳は中止するべきである。

2.7.4.5.4 過量投与

イブルチニブの過量投与に関する検討は，いずれの試験においても実施していない。用量漸増第 I 相試験（04753 試験）では，MTD に到達しなかった。これまでに実施された臨床試験で患者に投与された最高用量は 04753 試験の 12.5 mg/kg であり，体重換算でおよそ 1400 mg/日である。なお，日本人患者に投与された最高用量は，JPN-101 試験の 560 mg/日である【2.7.6.2 項参照】。

2.7.4.5.5 薬物乱用

イブルチニブによる依存性や薬物乱用の可能性を示唆する報告はない。イブルチニブはチロシンキナーゼ阻害薬であり，薬理学的又は構造的にも薬物乱用に関与する可能性は低い。

2.7.4.5.6 離脱症状及び反跳現象

イブルチニブの離脱症状及び反跳現象を検討する試験は実施していない。

2.7.4.5.7 自動車運転及び機械操作に対する影響又は精神機能の障害

イブルチニブの投与を受けた一部の患者で，疲労，浮動性めまい及び無力症の有害事象が報告されており，運転等危険を伴う機械の操作を行う際は注意喚起が必要であると考える。

2.7.4.5.8 DLT 評価

JPN-101 試験及び 04753 試験で，各用量のコホート又は投与期のサイクル 1 での DLT の発現割合に従い，イブルチニブの忍容性を評価した。JPN-101 試験及び 04753 試験のいずれにおいても，

2 例以上に DLT が認められた用量はなく，したがって MTD には到達しなかった。イブルチニブの忍容性は良好であった。DLT の発現状況を以下に示す。

JPN-101 試験では，イブルチニブ 420 mg/日の投与を受けた CLL 患者 1 例に DLT が認められ，Grade 3 の肺炎，敗血症及び Grade 2 の血小板数減少であった。肺炎及び敗血症は重篤と判断されたが，いずれの事象もイブルチニブを減量後，薬物治療により回復した。

04753 試験では 2 例の FL 患者で，2.5 mg/kg/日で Grade 2 の好中球数減少，8.3 mg/kg/日で Grade 3 の過敏症の DLT が認められた。Grade 2 の好中球数減少は，イブルチニブ投与を中止したが回復せず，当該患者の試験参加期間中継続した。Grade 3 の過敏症を発現した患者は，薬物過敏症の既往があった。Grade 3 の過敏症は重篤と判断され，イブルチニブ投与中止 8 日後に回復した。

2.7.4.5.9 健康成人対象試験

健康成人対象試験 6 試験（肝機能障害被験者対象試験 1 試験を含む）で計 135 例にイブルチニブを投与した（表 2.7.4-3）。いずれの試験においても死亡及びその他の重篤な有害事象は認められなかった。CLL1010 試験で，1 例がイブルチニブとリファンピシンの併用投与中に Grade 2 の麻疹様発疹が発現し，リファンピシン投与を中止した【2.7.6.8 項参照】。健康成人対象試験の詳細は，各試験の治験総括報告書を参照のこと。

2.7.4.6 市販後データ

イブルチニブの国際誕生日は，イブルチニブ（カプセル）が米国にて承認された 2013 年 11 月 13 日である。

イブルチニブは，定期的安全性最新報告（PSUR）第 1 報のデータベースロック（2014 年 5 月 12 日）時点で，米国で patients who have received at least one prior therapy for Mantle Cell Lymphoma (MCL) or Chronic Lymphocytic Leukemia (CLL) の治療薬として市販されている。

国際誕生日から 2014 年 5 月 12 日までに，市販後に報告された重篤な有害事象の一覧を表 2.7.4-付録-50 に示す。有害事象は MedDRA/J（version 17.0）を用いて読替えた。PSUR 第 1 報について，市販後の曝露状況及び安全性データの概要を 2.7.4.6.1 項に示す。

2.7.4.6.1 PSUR 第 1 報（期間：2013 年 11 月 13 日～2014 年 5 月 12 日）

PSUR 第 1 報の期間に，およそ 1,054 人（4,420 人月）が治験依頼者の臨床試験でイブルチニブの投与を受けた。同期間に，市販後にイブルチニブが曝露された患者はおよそ 5,849 人（12,377 人月）であった。当該期間中に，本剤の安全性に関する新たな知見は認められなかった。

参考文献

1） Hallek M, Cheson BD, Catovsky D, et al. Guidelines for the diagnosis and treatment of chronic lymphocytic leukemia: a report from the International Workshop on Chronic Lymphocytic Leukemia updating the National Cancer Institute Working Group 1996 Guidelines. Blood. 2008;111(12):5446-56.

2） Woyach JA, Smucker K, Smith LL, et al. Prolonged lymphocytosis during ibrutinib therapy is associated with distinct molecular characteristics and does not indicate a suboptimal response to therapy. Blood. 2014;123(12):1810-7.

3） Morton LM, Curtis RE, Linet MS, et al. Second malignancy risks after non-Hodgkin's lymphoma and chronic lymphocytic leukemia: differences by lymphoma subtype. J Clin Oncol. 2010;28(33):4935-44.

4） Tsimberidou AM, Wen S, McLaughlin P, et al. Other malignancies in chronic lymphocytic leukemia/small lymphocytic lymphoma. J Clin Oncol. 2009; 27(6): 904-10.

5） Cheson BD, Vena DA, Barrett J, et al. Second malignancies as a consequence of nucleoside analog therapy for chronic lymphoid leukemias. J Clin Oncol. 1999;17(8):2454-60.

6） Robak E, Robak T. Skin lesions in chronic lymphocytic leukemia. Leuk Lymphoma. 2007; 48 (5): 855- 65.

7） Levi F, Randimbison L, Te VC, La Vecchia C. Non-Hodgkin's lymphomas, chronic lymphocytic leukaemias and skin cancers. Br J Cancer. 1996;74(11):1847-50.

8） Klein BE, Klein R, Lee KE. Incidence of age-related cataract over a 10-year interval: the Beaver Dam eye study. Ophthalmology. 2002;109(11):2052-7.

2.7.4.7 付録

表

表 2.7.4-付録-1 Diagnosis; All-Treated Analysis Population (Study PCI-32765-JPN-101) 80
表 2.7.4-付録-2 Related Treatment-Emergent Adverse Events by System Organ Class, Preferred Term, and Max CTCAE Grade; CLL/SLL Monotherapy Safety Population – Relapsed/Refractory Subjects (Studies PCYC-1112-CA, PCYC-1102-CA) 81
表 2.7.4-付録-3 Incidence of Treatment-Emergent Adverse Events Occurring in 10% or More Subjects in Either Arm by Maximum Grade and Cohort; Safety Population (Study PCYC-1112-CA) 93
表 2.7.4-付録-4 Incidence of Treatment-Emergent Adverse Events Occurring in 20% or More Subjects in Any Cohort by Maximum Grade and Cohort; Safety Population (Study PCYC-1102-CA) 95
表 2.7.4-付録-5 Incidence of Treatment-Emergent Adverse Events Occurring in 20% or More Subjects in Any Cohort by Maximum Grade and Cohort; Safety Population (Study PCYC-1102-CA) 98
表 2.7.4-付録-6 Incidence of Treatment-Emergent Adverse Events Occurring in 20% or More Subjects in Any Cohort by Maximum Grade and Cohort; Safety Population (Study PCYC-1102-CA) 101
表 2.7.4-付録-7 Treatment-Emergent Adverse Events by Toxicity Grade 3 or Higher; All-Treated Analysis Population (Study PCI-32765-JPN-101) 104
表 2.7.4-付録-8 Incidence of Treatment-Emergent Adverse Events Occurring in 20% or More Subjects in Any Cohort by Maximum Grade and Cohort; Safety Population (Study PCYC-04753) 109
表 2.7.4-付録-9 Incidence of Treatment-Emergent Adverse Events Occurring in 20% or More Subjects in Any Cohort by Maximum Grade and Cohort; Safety Population (Study PCYC-04753) 112
表 2.7.4-付録-10 Incidence of Treatment-Emergent Adverse Events Occurring in 20% or More Subjects in Any Cohort by Maximum Grade and Cohort; Safety Population (Study PCYC-04753) 115
表 2.7.4-付録-11 Incidence Rates of Most Frequent (>=10% of Subjects Overall) Treatment-Emergent Adverse Events by Period; CLL/SLL Monotherapy Safety Population - Relapsed/Refractory Subjects (Study PCYC-1112 and PCYC-1102) 118
表 2.7.4-付録-12 Treatment-Emergent Adverse Events by Period during MD Phase; All-Treated Analysis Population (Study PCI-32765-JPN-101) 120
表 2.7.4-付録-13 Overall Safety Summary by Number of Prior Therapies; CLL/SLL Monotherapy Safety Population – Relapsed/Refractory Subjects (Studies PCYC-1112-CA, PCYC-1102-CA) 122

表 2.7.4-付録-14 Treatment-Emergent Adverse Events Leading to Death; Safety Population (Study PCYC-1112-CA) 123
表 2.7.4-付録-15 Treatment-Emergent Adverse Events Leading to Death; Safety Population (Study PCYC-1102-CA) 129
表 2.7.4-付録-16 Treatment-Emergent Adverse Events Leading to Death; Safety Population (Study PCYC-04753) 131
表 2.7.4-付録-17 Treatment-Emergent Serious Adverse Events; Safety Population (Study PCYC-1112-CA) 136
表 2.7.4-付録-18 Treatment-Emergent Serious Adverse Events; Safety Population (Study PCYC-1102-CA) 187
表 2.7.4-付録-19 Serious Adverse Events; All-Treated Analysis Population (Study PCI-32765-JPN-101) 210
表 2.7.4-付録-20 Treatment-Emergent Serious Adverse Events; Safety Population (Study PCYC-04753) 211
表 2.7.4-付録-21 Treatment-Emergent Adverse Events Leading to Discontinuation; All-Treated Analysis Population (Study PCI-32765-JPN-101) 220
表 2.7.4-付録-22 Treatment-Emergent Adverse Events Leading to Dose Reduction or Delay; All-Treated Analysis Population (Study PCI-32765-JPN-101) 221
表 2.7.4-付録-23 Incidence of Treatment-Emergent Hemorrhage by Toxicity Grade and Preferred Term; CLL/SLL Monotherapy Safety Population – Relapsed/Refractory Subjects (Studies PCYC-1112-CA, PCYC-1102-CA) 222
表 2.7.4-付録-24 Treatment-Emergent Adverse Events of Hemorrhage by Toxicity Grade 3 or Higher; All-Treated Analysis Population (Study PCI-32765-JPN-101) 224
表 2.7.4-付録-25 Incidence of Treatment-Emergent Infection by Toxicity Grade and Preferred Term; CLL/SLL Monotherapy Safety Population – Relapsed/Refractory Subjects (Studies PCYC-1112-CA, PCYC-1102-CA) 225
表 2.7.4-付録-26 Treatment-Emergent Adverse Events by System Organ Class, Preferred Term, and Max CTCAE Grade; CLL/SLL Monotherapy Safety Population – Relapsed/Refractory Subjects (Studies PCYC-1112-CA, PCYC-1102-CA) 230
表 2.7.4-付録-27 Treatment-Emergent Adverse Events by MedDRA SOC and Preferred Term; All-Treated Analysis Population (Study PCI-32765-JPN-101) 258
表 2.7.4-付録-28 Shifts from Baseline in CTCAE Toxicity Grades for Hematology - Maximum Grade in Low Direction; CLL/SLL Monotherapy Safety Population – Relapsed/Refractory Subjects (Studies PCYC-1112-CA, PCYC-1102-CA) 261
表 2.7.4-付録-29 Hematology Shifts by CTCAE Grade; All-Treated Analysis Population (Study PCI-32765-JPN-101) 262
表 2.7.4-付録-30 Lymphocytosis; All-Treated Analysis Population (Study PCI-32765-JPN-101) 263
表 2.7.4-付録-31 Serum Chemistry Shifts by CTCAE Grade; All-Treated Analysis Population (Study PCI-32765-JPN-101) 264

表 2.7.4-付録-32 Shifts from Baseline in Creatinine Clearance (mL/min); CLL/SLL Monotherapy Safety Population – Relapsed/Refractory Subjects (Studies PCYC-1112-CA, PCYC-1102-CA) 267
表 2.7.4-付録-33 Categorical Summary of ECG; All-Treated Analysis Population (Study PCI-32765-JPN-101) 268
表 2.7.4-付録-34 Treatment-Emergent Adverse Events by System Organ Class, Preferred Term, and Max CTCAE Grade by Age Group (>=65 vs <65); CLL/SLL Monotherapy Safety Population – Relapsed/Refractory Subjects (Studies PCYC-1112-CA, PCYC-1102-CA) 269
表 2.7.4-付録-35 Treatment-Emergent Adverse Events by System Organ Class, Preferred Term, and Max CTCAE Grade by Age Group (>=75 vs <75); CLL/SLL Monotherapy Safety Population – Relapsed/Refractory Subjects (Studies PCYC-1112-CA, PCYC-1102-CA) 297
表 2.7.4-付録-36 Overview of Treatment-Emergent Adverse Events by Age Group (< 65 vs >= 65); All-Treated Analysis Population (Study PCI-32765-JPN-101) 325
表 2.7.4-付録-37 Overall Safety Summary by Gender; CLL/SLL Monotherapy Safety Population – Relapsed/Refractory Subjects (Studies PCYC-1112-CA, PCYC-1102-CA) 326
表 2.7.4-付録-38 Treatment-Emergent Adverse Events by System Organ Class, Preferred Term, and Max CTCAE Grade by Gender; CLL/SLL Monotherapy Safety Population – Relapsed/Refractory Subjects (Studies PCYC-1112-CA, PCYC-1102-CA) 327
表 2.7.4-付録-39 Overview of Treatment-Emergent Adverse Events by Gender; All-Treated Analysis Population (Study PCI-32765-JPN-101) 355
表 2.7.4-付録-40 Overall Safety Summary by Baseline Weight Quartiles; CLL/SLL Monotherapy Safety Population – Relapsed/Refractory Subjects (Studies PCYC-1112-CA, PCYC-1102-CA) 356
表 2.7.4-付録-41 Treatment-Emergent Adverse Events by System Organ Class, Preferred Term, and Max CTCAE Grade by Baseline Weight Quartiles; CLL/SLL Monotherapy Safety Population – Relapsed/Refractory Subjects (Studies PCYC-1112-CA, PCYC-1102-CA) 357
表 2.7.4-付録-42 Overall Safety Summary by Baseline Creatinine Clearance (mL/min); CLL/SLL Monotherapy Safety Population – Relapsed/Refractory Subjects (Studies PCYC-1112-CA, PCYC-1102-CA) 385
表 2.7.4-付録-43 Treatment-Emergent Adverse Events by System Organ Class, Preferred Term, and Max CTCAE Grade by Baseline Creatinine Clearance (mL/min); CLL/SLL Monotherapy Safety Population – Relapsed/Refractory Subjects (Studies PCYC-1112-CA, PCYC-1102-CA) 386
表 2.7.4-付録-44 Baseline Liver Function Abnormalities by CTCAE Grade; CLL/SLL Monotherapy Safety Population – Relapsed/Refractory Subjects (Studies PCYC-1112-CA, PCYC-1102-CA) 414
表 2.7.4-付録-45 Treatment-Emergent Adverse Events by System Organ Class, Preferred Term, and Max CTCAE Grade by Baseline Liver Abnormality; CLL/SLL Monotherapy Safety Population – Relapsed/Refractory Subjects (Studies PCYC-1112-CA, PCYC-1102-CA) 415

表 2.7.4-付録-46 Incidence of Treatment-Emergent Adverse Events by System Organ Class, Preferred Term, and Max CTCAE Grade by CYP3A4 Inhibitors Status; CLL/SLL Monotherapy Safety Population – Relapsed/Refractory Subjects (Studies PCYC-1112-CA, PCYC-1102-CA) 443
表 2.7.4-付録-47 Incidence of Treatment-Emergent Adverse Events by CYP3A4 Inhibitors Status; CLL/SLL Monotherapy Safety Population – Relapsed/Refractory Subjects (Studies PCYC-1112-CA, PCYC-1102-CA) 471
表 2.7.4-付録-48 Incidence of Treatment-Emergent Adverse Events by CYP3A4 Inhibitors Status; CLL/SLL Monotherapy Safety Population – Relapsed/Refractory Subjects (Studies PCYC-1112-CA, PCYC-1102-CA) 499
表 2.7.4-付録-49 Treatment-Emergent Adverse Events Occurred During Concomitant CYP3A4 Strong Inhibitors Exposure Period; CLL/SLL Monotherapy Safety Population – Relapsed/Refractory Subjects (Studies PCYC-1112-CA, PCYC-1102-CA) 527
表 2.7.4-付録-50 市販後に報告された重篤な有害事象の一覧 534
表 2.7.4-付録-51 Treatment-Emergent Adverse Drug Reactions (ADR) in Previously Treated CLL/SLL Subjects Treated with 420 mg Ibrutinib in Studies PCYC-1112-CA and PCYC-1102-CA (N=246) – CCDS version 539
表 2.7.4-付録-52 Incidence of Treatment-Emergent Hypersensitivity by Toxicity Grade and Preferred Term; CLL/SLL Monotherapy Safety Population – Relapsed/Refractory Subjects (Studies PCYC-1112-CA, PCYC-1102-CA)..... 540
表 2.7.4-付録-53 Incidence of Drug-related Treatment-Emergent Adverse Events by System Organ Class and Preferred Term; All-Treated Analysis Population (Study PCI-32765-JPN-101)..... 541
表 2.7.4-付録-54 Incidence of Drug-related Treatment-Emergent Adverse Events by System Organ Class and Preferred Term; Safety Population (Study PCYC-1112-CA) 544
表 2.7.4-付録-55 Incidence of Drug-related Treatment-Emergent Adverse Events by System Organ Class and Preferred Term; All-Treated Analysis Population (Study PCI-32765CLL1011)..... 553
表 2.7.4-付録-56 Incidence of Drug-related Treatment-Emergent Adverse Events by System Organ Class and Preferred Term; Safety Analysis Set (Study PCI-32765CLL1001) 554
表 2.7.4-付録-57 Incidence of Drug-related Treatment-Emergent Adverse Events by System Organ Class and Preferred Term; Safety Analysis Set (Study PCI-32765CLL1004) 555
表 2.7.4-付録-58 Incidence of Drug-related Treatment-Emergent Adverse Events by System Organ Class and Preferred Term; Safety Analysis Set (Study PCI-32765CLL1010) 556
表 2.7.4-付録-59 Incidence of Drug-related Treatment-Emergent Adverse Events by System Organ Class and Preferred Term; Safety Analysis Set (Study PCI-32765CLL1002) 557
表 2.7.4-付録-60 Incidence of Drug-related Treatment-Emergent Adverse Events by System Organ Class and Preferred Term; Safety Analysis Set (Study PCI-32765CLL1006) 558
表 2.7.4-付録-61 Listing of Adverse Events; Safety Analysis Set (Study PCI-32765CLL1011)..... 559
表 2.7.4-付録-62 Listing of Adverse Events; Safety Analysis Set (Study PCI-32765CLL1001)..... 562
表 2.7.4-付録-63 List of Adverse Events; Safety Set (Study: PCI-32765CLL1004)..... 565

表 2.7.4-付録-64 Listing of Adverse Events; Safety Set (Study: PCI-32765CLL1010)..... 566
表 2.7.4-付録-65 List of Adverse Events; Safety Set (Study: PCI-32765CLL1002)..... 568
表 2.7.4-付録-66 Listing of Adverse Events; Safety Analysis Set (Study PCI-32765CLL1006)..... 570
表 2.7.4-付録-67 Treatment-Emergent Adverse Events (Causality = DOUBTFUL); All-Treated Analysis Population (Study PCI-32765-JPN-101) 571
表 2.7.4-付録-68 Treatment-Emergent Adverse Events (Causality = UNLIKELY RELATED); Safety Population (Study PCYC-1112-CA) 576
表 2.7.4-付録-69 Listing of Adverse Events (Causality = DOUBTFUL); Safety Analysis Set (Study PCI-32765CLL1011) 628
表 2.7.4-付録-70 Listing of Adverse Events (Causality = DOUBTFUL); Safety Analysis Set (Study PCI-32765CLL1001) 629
表 2.7.4-付録-71 List of Adverse Events (Causality = DOUBTFUL); Safety Set (Study: PCI-32765CLL1004) 630
表 2.7.4-付録-72 Listing of Adverse Events (Causality = DOUBTFUL); Safety Analysis Set (Study PCI-32765CLL1010) 631
表 2.7.4-付録-73 List of Adverse Events (Causality = DOUBTFUL); Safety Set (Study: PCI-32765CLL1002) 633
表 2.7.4-付録-74 Listing of Adverse Events (Causality = DOUBTFUL); Safety Analysis Set (Study PCI-32765CLL1006) 634

図

図 2.7.4-付録-1 Individual and Mean Plot of Hemoglobin; All-Treated Analysis Population - CLL/SLL Subjects (Study PCI-32765-JPN-101) 635
図 2.7.4-付録-2 Individual and Mean Plot of Platelet Counts; All-Treated Analysis Population - CLL/SLL Subjects (Study PCI-32765-JPN-101) 636
図 2.7.4-付録-3 Individual and Mean Plot of Neutrophil; All-Treated Analysis Population - CLL/SLL Subjects (Study PCI-32765-JPN-101) 637
図 2.7.4-付録-4 Individual and Mean Plot of Lymphocyte; All-Treated Analysis Population - CLL/SLL Subjects (Study PCI-32765-JPN-101) 638
図 2.7.4-付録-5 Mean (± SE) and Median of Alanine Aminotransferase (ALT) Over Time; CLL/SLL Monotherapy Safety Population – Relapsed/Refractory Subjects in Ibrutinib Treatment Group (Studies PCYC-1112-CA, PCYC-1102-CA) 639
図 2.7.4-付録-6 Mean (± SE) and Median of Aspartate Aminotransferase (AST) Over Time; CLL/SLL Monotherapy Safety Population – Relapsed/Refractory Subjects in Ibrutinib Treatment Group (Studies PCYC-1112-CA, PCYC-1102-CA) 640
図 2.7.4-付録-7 Mean (± SE) and Median of Total Bilirubin Over Time; CLL/SLL Monotherapy Safety Population – Relapsed/Refractory Subjects in Ibrutinib Treatment Group (Studies PCYC-1112-CA, PCYC-1102-CA)..... 641

図 2.7.4-付録-8 Individual and Mean Plot of ALT; All-Treated Analysis Population - CLL/SLL Subjects (Study PCI-32765-JPN-101) 642
図 2.7.4-付録-9 Individual and Mean Plot of AST; All-Treated Analysis Population - CLL/SLL Subjects (Study PCI-32765-JPN-101) 643
図 2.7.4-付録-10 Individual and Mean Plot of Total Bilirubin; All-Treated Analysis Population - CLL/SLL Subjects (Study PCI-32765-JPN-101) 644
図 2.7.4-付録-11 Mean (± SE) and Median of Creatinine Over Time; CLL/SLL Monotherapy Safety Population – Relapsed/Refractory Subjects in Ibrutinib Treatment Group (Studies PCYC-1112-CA, PCYC-1102-CA) 645
図 2.7.4-付録-12 Mean (± SE) and Median of Creatinine for Subjects Who had Baseline Creatinine Clearance <60 mL/min Over Time; CLL/SLL Monotherapy Safety Population – Relapsed/Refractory Subjects in Ibrutinib Treatment Group (Studies PCYC-1112-CA, PCYC-1102-CA) 646

表 2.7.4-付録-1 Diagnosis; All-Treated Analysis Population (Study PCI-32765-JPN-101)

LSIDIAG01:Diagnosis; All-Treated Analysis Population (Study PCI-32765-JPN-101)

Tumor Subtype	Cohort	Subject ID	Other Subtype	Time since Initial Diagnosis (months)
CLL	COHORT1: 420 MG	810101		181.2
CLL	COHORT3: CLL	810107		127.1
CLL	COHORT3: CLL	810108		205.8
CLL	COHORT3: CLL	810109		61.4
CLL	COHORT3: CLL	810206		15.7
CLL	COHORT3: CLL	810301		168.5
CLL	COHORT2: 560 MG	810204		108.0
SLL	COHORT1: 420 MG	810202		65.7
SLL	COHORT3: CLL	810207		37.4
SLL	COHORT2: 560 MG	810103		39.7
SLL	COHORT2: 560 MG	810106		83.3
FL	COHORT1: 420 MG	810201		87.3
MCL	COHORT2: 560 MG	810203		54.9
MCL	COHORT2: 560 MG	810205		53.3
OTHER	COHORT2: 560 MG	810102	MALT LYMPHOMA	97.2

Note: Time since initial diagnosis (in months, 30.25 days) is derived from date of initial diagnosis to screening.

[LSIDIAG01.rtf] [JNJ-54179060\PCI32765JPN101\DBR_CSR\RE_CSR\Program lsidiag01.sas] 11JUL2014, 11:40
参照元：JPN-101 CSR LSIDIAG01

表 2.7.4-付録-2 Related Treatment-Emergent Adverse Events by System Organ Class, Preferred Term, and Max CTCAE Grade; CLL/SLL Monotherapy Safety Population – Relapsed/Refractory Subjects (Studies PCYC-1112-CA, PCYC-1102-CA)

TSF11: Related Treatment-Emergent Adverse Events by System Organ Class, Preferred Term, and Max CTCAE Grade; CLL/SLL Monotherapy Safety Population – Relapsed/Refractory Subjects (Studies PCYC-1112-CA, PCYC-1102-CA)

	Study 1112				Study 1102		Pooled	
	Ibrutinib		Ofatumumab		Ibrutinib		Ibrutinib	
	Any Grade	Grade 3+4	Any Grade	Grade 3+4	Any Grade	Grade 3+4	Any Grade	Grade 3+4
Analysis Set: Safety Population	195		191		51		246	
Subjects with Related TEAEs	164 (84.1%)	64 (32.8%)	150 (78.5%)	51 (26.7%)	47 (92.2%)	15 (29.4%)	211 (85.8%)	79 (32.1%)
MedDRA SOC/preferred term								
胃腸障害	97 (49.7%)	8 (4.1%)	45 (23.6%)	1 (0.5%)	33 (64.7%)	1 (2.0%)	130 (52.8%)	9 (3.7%)
下痢	64 (32.8%)	4 (2.1%)	16 (8.4%)	1 (0.5%)	22 (43.1%)	1 (2.0%)	86 (35.0%)	5 (2.0%)
悪心	31 (15.9%)	2 (1.0%)	16 (8.4%)	0	6 (11.8%)	0	37 (15.0%)	2 (0.8%)
便秘	13 (6.7%)	0	1 (0.5%)	0	4 (7.8%)	0	17 (6.9%)	0
口内炎	11 (5.6%)	1 (0.5%)	1 (0.5%)	0	3 (5.9%)	0	14 (5.7%)	1 (0.4%)
嘔吐	8 (4.1%)	0	3 (1.6%)	0	5 (9.8%)	0	13 (5.3%)	0
消化不良	7 (3.6%)	0	1 (0.5%)	0	3 (5.9%)	0	10 (4.1%)	0
口内乾燥	7 (3.6%)	0	0	0	2 (3.9%)	0	9 (3.7%)	0
腹痛	7 (3.6%)	0	3 (1.6%)	0	0	0	7 (2.8%)	0
上腹部痛	5 (2.6%)	0	1 (0.5%)	0	1 (2.0%)	0	6 (2.4%)	0
腹部不快感	5 (2.6%)	0	1 (0.5%)	0	0	0	5 (2.0%)	0
胃食道逆流性疾患	3 (1.5%)	0	1 (0.5%)	0	1 (2.0%)	0	4 (1.6%)	0
口腔内痛	3 (1.5%)	1 (0.5%)	0	0	1 (2.0%)	0	4 (1.6%)	1 (0.4%)
鼓腸	2 (1.0%)	0	1 (0.5%)	0	1 (2.0%)	0	3 (1.2%)	0
口腔内潰瘍形成	3 (1.5%)	0	0	0	0	0	3 (1.2%)	0
大腸炎	2 (1.0%)	1 (0.5%)	0	0	0	0	2 (0.8%)	1 (0.4%)
口腔咽頭痛	0	0	0	0	2 (3.9%)	0	2 (0.8%)	0
おくび	1 (0.5%)	0	0	0	0	0	1 (0.4%)	0
便量増加	1 (0.5%)	0	0	0	0	0	1 (0.4%)	0
歯肉出血	1 (0.5%)	0	0	0	0	0	1 (0.4%)	0
歯肉潰瘍	1 (0.5%)	0	0	0	0	0	1 (0.4%)	0
味覚減退	0	0	0	0	1 (2.0%)	0	1 (0.4%)	0
腸閉塞	1 (0.5%)	1 (0.5%)	0	0	0	0	1 (0.4%)	1 (0.4%)
口腔内出血	1 (0.5%)	0	0	0	0	0	1 (0.4%)	0
口腔障害	1 (0.5%)	0	0	0	0	0	1 (0.4%)	0
口腔ヘルペス	0	0	0	0	1 (2.0%)	0	1 (0.4%)	0
舌変色	0	0	0	0	1 (2.0%)	0	1 (0.4%)	0
腹部膨満	0	0	1 (0.5%)	0	0	0	0	0

TSF11: Related Treatment-Emergent Adverse Events by System Organ Class, Preferred Term, and Max CTCAE Grade; CLL/SLL Monotherapy Safety Population – Relapsed/Refractory Subjects (Studies PCYC-1112-CA, PCYC-1102-CA)

	Study 1112				Study 1102		Pooled	
	Ibrutinib		Ofatumumab		Ibrutinib		Ibrutinib	
	Any Grade	Grade 3+4	Any Grade	Grade 3+4	Any Grade	Grade 3+4	Any Grade	Grade 3+4
口唇炎	0	0	1 (0.5%)	0	0	0	0	0
歯肉痛	0	0	1 (0.5%)	0	0	0	0	0
舌痛	0	0	1 (0.5%)	0	0	0	0	0
口の感覚鈍麻	0	0	1 (0.5%)	0	0	0	0	0
口唇腫脹	0	0	1 (0.5%)	0	0	0	0	0
口腔内不快感	0	0	1 (0.5%)	0	0	0	0	0
口腔知覚不全	0	0	1 (0.5%)	0	0	0	0	0
口腔粘膜水疱形成	0	0	1 (0.5%)	0	0	0	0	0
口の錯感覚	0	0	4 (2.1%)	0	0	0	0	0
舌腫脹	0	0	1 (0.5%)	0	0	0	0	0
皮膚および皮下組織障害	58 (29.7%)	3 (1.5%)	53 (27.7%)	4 (2.1%)	15 (29.4%)	1 (2.0%)	73 (29.7%)	4 (1.6%)
点状出血	22 (11.3%)	0	1 (0.5%)	0	2 (3.9%)	0	24 (9.8%)	0
発疹	10 (5.1%)	0	6 (3.1%)	0	2 (3.9%)	0	12 (4.9%)	0
斑状丘疹状皮疹	10 (5.1%)	2 (1.0%)	6 (3.1%)	0	0	0	10 (4.1%)	2 (0.8%)
血性水疱	6 (3.1%)	0	0	0	0	0	6 (2.4%)	0
斑状出血	3 (1.5%)	0	0	0	2 (3.9%)	1 (2.0%)	5 (2.0%)	1 (0.4%)
内出血発生の増加傾向	0	0	0	0	5 (9.8%)	0	5 (2.0%)	0
紅斑性皮疹	3 (1.5%)	0	7 (3.7%)	0	2 (3.9%)	0	5 (2.0%)	0
そう痒症	3 (1.5%)	0	13 (6.8%)	0	1 (2.0%)	0	4 (1.6%)	0
皮膚病変	4 (2.1%)	1 (0.5%)	1 (0.5%)	0	0	0	4 (1.6%)	1 (0.4%)
爪破損	3 (1.5%)	0	0	0	0	0	3 (1.2%)	0
挫傷	0	0	0	0	2 (3.9%)	0	2 (0.8%)	0
皮膚乾燥	1 (0.5%)	0	0	0	1 (2.0%)	0	2 (0.8%)	0
紅斑	2 (1.0%)	0	2 (1.0%)	1 (0.5%)	0	0	2 (0.8%)	0
光線過敏性反応	2 (1.0%)	0	0	0	0	0	2 (0.8%)	0
毛孔性皮疹	0	0	0	0	2 (3.9%)	0	2 (0.8%)	0
斑状皮疹	1 (0.5%)	0	0	0	1 (2.0%)	0	2 (0.8%)	0
丘疹性皮疹	2 (1.0%)	0	2 (1.0%)	0	0	0	2 (0.8%)	0
そう痒性皮疹	0	0	0	0	2 (3.9%)	0	2 (0.8%)	0
脱毛症	1 (0.5%)	0	0	0	0	0	1 (0.4%)	0
水疱	1 (0.5%)	0	0	0	0	0	1 (0.4%)	0
ざ瘡様皮膚炎	1 (0.5%)	0	1 (0.5%)	0	0	0	1 (0.4%)	0
神経皮膚炎	1 (0.5%)	0	0	0	0	0	1 (0.4%)	0

TSF11: Related Treatment-Emergent Adverse Events by System Organ Class, Preferred Term, and Max CTCAE Grade; CLL/SLL Monotherapy Safety Population – Relapsed/Refractory Subjects (Studies PCYC-1112-CA, PCYC-1102-CA)

	Study 1112				Study 1102		Pooled	
	Ibrutinib		Ofatumumab		Ibrutinib		Ibrutinib	
	Any Grade	Grade 3+4	Any Grade	Grade 3+4	Any Grade	Grade 3+4	Any Grade	Grade 3+4
好中球性脂肪織炎	1 (0.5%)	0	0	0	0	0	1 (0.4%)	0
寝汗	1 (0.5%)	0	4 (2.1%)	0	0	0	1 (0.4%)	0
皮膚疼痛	1 (0.5%)	0	0	0	0	0	1 (0.4%)	0
紫斑	1 (0.5%)	0	0	0	0	0	1 (0.4%)	0
皮膚腫瘤	0	0	0	0	1 (2.0%)	0	1 (0.4%)	0
皮膚熱感	1 (0.5%)	0	0	0	0	0	1 (0.4%)	0
薬疹	0	0	7 (3.7%)	0	0	0	0	0
多汗症	0	0	1 (0.5%)	0	0	0	0	0
アレルギー性そう痒症	0	0	2 (1.0%)	0	0	0	0	0
全身性そう痒症	0	0	1 (0.5%)	0	0	0	0	0
顔面腫脹	0	0	1 (0.5%)	0	0	0	0	0
蕁麻疹	0	0	10 (5.2%)	3 (1.6%)	0	0	0	0
血液およびリンパ系障害	58 (29.7%)	31 (15.9%)	33 (17.3%)	24 (12.6%)	13 (25.5%)	8 (15.7%)	71 (28.9%)	39 (15.9%)
好中球減少症	26 (13.3%)	21 (10.8%)	18 (9.4%)	17 (8.9%)	5 (9.8%)	5 (9.8%)	31 (12.6%)	26 (10.6%)
貧血	14 (7.2%)	2 (1.0%)	10 (5.2%)	4 (2.1%)	4 (7.8%)	0	18 (7.3%)	2 (0.8%)
血小板減少症	12 (6.2%)	3 (1.5%)	8 (4.2%)	5 (2.6%)	4 (7.8%)	2 (3.9%)	16 (6.5%)	5 (2.0%)
内出血発生の増加傾向	12 (6.2%)	0	0	0	0	0	12 (4.9%)	0
白血球増加症	4 (2.1%)	3 (1.5%)	0	0	1 (2.0%)	1 (2.0%)	5 (2.0%)	4 (1.6%)
リンパ球増加症	3 (1.5%)	2 (1.0%)	0	0	1 (2.0%)	0	4 (1.6%)	2 (0.8%)
白血球減少症	2 (1.0%)	1 (0.5%)	3 (1.6%)	1 (0.5%)	1 (2.0%)	0	3 (1.2%)	1 (0.4%)
点状出血	0	0	0	0	3 (5.9%)	0	3 (1.2%)	0
特発性血腫	3 (1.5%)	0	0	0	0	0	3 (1.2%)	0
発熱性好中球減少症	2 (1.0%)	2 (1.0%)	3 (1.6%)	3 (1.6%)	0	0	2 (0.8%)	2 (0.8%)
出血性障害	2 (1.0%)	0	0	0	0	0	2 (0.8%)	0
リンパ球減少症	2 (1.0%)	2 (1.0%)	1 (0.5%)	0	0	0	2 (0.8%)	2 (0.8%)
溶血	0	0	0	0	1 (2.0%)	1 (2.0%)	1 (0.4%)	1 (0.4%)
リンパ節痛	1 (0.5%)	0	1 (0.5%)	0	0	0	1 (0.4%)	0
リンパ節炎	1 (0.5%)	0	0	0	0	0	1 (0.4%)	0
リンパ節症	0	0	1 (0.5%)	0	0	0	0	0
一般・全身障害および投与部位の状態	48 (24.6%)	6 (3.1%)	35 (18.3%)	1 (0.5%)	15 (29.4%)	4 (7.8%)	63 (25.6%)	10 (4.1%)
疲労	19 (9.7%)	2 (1.0%)	19 (9.9%)	0	10 (19.6%)	3 (5.9%)	29 (11.8%)	5 (2.0%)
発熱	13 (6.7%)	2 (1.0%)	7 (3.7%)	1 (0.5%)	2 (3.9%)	1 (2.0%)	15 (6.1%)	3 (1.2%)
無力症	5 (2.6%)	1 (0.5%)	3 (1.6%)	0	4 (7.8%)	3 (5.9%)	9 (3.7%)	4 (1.6%)

TSF11: Related Treatment-Emergent Adverse Events by System Organ Class, Preferred Term, and Max CTCAE Grade; CLL/SLL Monotherapy Safety Population – Relapsed/Refractory Subjects (Studies PCYC-1112-CA, PCYC-1102-CA)

	Study 1112				Study 1102		Pooled	
	Ibrutinib		Ofatumumab		Ibrutinib		Ibrutinib	
	Any Grade	Grade 3+4	Any Grade	Grade 3+4	Any Grade	Grade 3+4	Any Grade	Grade 3+4
末梢性浮腫	5 (2.6%)	0	2 (1.0%)	0	0	0	5 (2.0%)	0
悪寒	2 (1.0%)	0	2 (1.0%)	0	0	0	2 (0.8%)	0
局所腫脹	2 (1.0%)	0	1 (0.5%)	0	0	0	2 (0.8%)	0
倦怠感	1 (0.5%)	0	0	0	1 (2.0%)	0	2 (0.8%)	0
疼痛	1 (0.5%)	0	1 (0.5%)	0	1 (2.0%)	0	2 (0.8%)	0
胸痛	0	0	0	0	1 (2.0%)	0	1 (0.4%)	0
冷感	0	0	0	0	1 (2.0%)	0	1 (0.4%)	0
インフルエンザ様疾患	1 (0.5%)	1 (0.5%)	0	0	0	0	1 (0.4%)	1 (0.4%)
注射部位内出血	1 (0.5%)	0	0	0	0	0	1 (0.4%)	0
注射部位分泌物	1 (0.5%)	0	0	0	0	0	1 (0.4%)	0
粘膜出血	1 (0.5%)	0	0	0	0	0	1 (0.4%)	0
浮腫	1 (0.5%)	0	0	0	0	0	1 (0.4%)	0
腫脹	1 (0.5%)	0	0	0	0	0	1 (0.4%)	0
全身性炎症反応症候群	0	0	0	0	1 (2.0%)	0	1 (0.4%)	0
胸部不快感	0	0	2 (1.0%)	0	0	0	0	0
溢出	0	0	1 (0.5%)	0	0	0	0	0
筋骨格系および結合組織障害	42 (21.5%)	3 (1.5%)	19 (9.9%)	1 (0.5%)	13 (25.5%)	0	55 (22.4%)	3 (1.2%)
関節痛	22 (11.3%)	2 (1.0%)	4 (2.1%)	0	7 (13.7%)	0	29 (11.8%)	2 (0.8%)
筋痙縮	12 (6.2%)	0	8 (4.2%)	0	3 (5.9%)	0	15 (6.1%)	0
筋肉痛	7 (3.6%)	0	2 (1.0%)	0	2 (3.9%)	0	9 (3.7%)	0
四肢痛	9 (4.6%)	0	0	0	0	0	9 (3.7%)	0
骨痛	3 (1.5%)	0	2 (1.0%)	1 (0.5%)	1 (2.0%)	0	4 (1.6%)	0
背部痛	2 (1.0%)	0	2 (1.0%)	0	0	0	2 (0.8%)	0
悪寒	0	0	0	0	2 (3.9%)	0	2 (0.8%)	0
筋力低下	2 (1.0%)	0	0	0	0	0	2 (0.8%)	0
関節炎	1 (0.5%)	1 (0.5%)	0	0	0	0	1 (0.4%)	1 (0.4%)
関節滲出液	1 (0.5%)	0	0	0	0	0	1 (0.4%)	0
関節ロック	1 (0.5%)	0	0	0	0	0	1 (0.4%)	0
関節硬直	1 (0.5%)	0	0	0	0	0	1 (0.4%)	0
関節腫脹	0	0	0	0	1 (2.0%)	0	1 (0.4%)	0
筋骨格痛	1 (0.5%)	0	1 (0.5%)	0	0	0	1 (0.4%)	0
筋骨格硬直	1 (0.5%)	0	0	0	0	0	1 (0.4%)	0
筋炎	1 (0.5%)	0	0	0	0	0	1 (0.4%)	0

TSF11: Related Treatment-Emergent Adverse Events by System Organ Class, Preferred Term, and Max CTCAE Grade; CLL/SLL Monotherapy Safety Population – Relapsed/Refractory Subjects (Studies PCYC-1112-CA, PCYC-1102-CA)

	Study 1112				Study 1102		Pooled	
	Ibrutinib		Ofatumumab		Ibrutinib		Ibrutinib	
	Any Grade	Grade 3+4	Any Grade	Grade 3+4	Any Grade	Grade 3+4	Any Grade	Grade 3+4
頚部痛	1 (0.5%)	0	0	0	0	0	1 (0.4%)	0
多発性関節炎	1 (0.5%)	0	0	0	0	0	1 (0.4%)	0
感染症および寄生虫症	38 (19.5%)	16 (8.2%)	37 (19.4%)	18 (9.4%)	6 (11.8%)	2 (3.9%)	44 (17.9%)	18 (7.3%)
肺炎	9 (4.6%)	6 (3.1%)	7 (3.7%)	6 (3.1%)	1 (2.0%)	1 (2.0%)	10 (4.1%)	7 (2.8%)
上気道感染	3 (1.5%)	0	5 (2.6%)	1 (0.5%)	3 (5.9%)	0	6 (2.4%)	0
肺感染	3 (1.5%)	3 (1.5%)	0	0	0	0	3 (1.2%)	3 (1.2%)
口腔カンジダ症	3 (1.5%)	0	1 (0.5%)	0	0	0	3 (1.2%)	0
蜂巣炎	2 (1.0%)	2 (1.0%)	1 (0.5%)	0	0	0	2 (0.8%)	2 (0.8%)
限局性感染	2 (1.0%)	0	0	0	0	0	2 (0.8%)	0
下気道感染	2 (1.0%)	1 (0.5%)	1 (0.5%)	1 (0.5%)	0	0	2 (0.8%)	1 (0.4%)
粘膜感染	0	0	0	0	2 (3.9%)	0	2 (0.8%)	0
口腔ヘルペス	2 (1.0%)	0	0	0	0	0	2 (0.8%)	0
細菌性敗血症	0	0	0	0	1 (2.0%)	1 (2.0%)	1 (0.4%)	1 (0.4%)
バクテロイデス性菌血症	1 (0.5%)	1 (0.5%)	0	0	0	0	1 (0.4%)	1 (0.4%)
気管支肺炎	1 (0.5%)	1 (0.5%)	1 (0.5%)	0	0	0	1 (0.4%)	1 (0.4%)
気管支肺アスペルギルス症	1 (0.5%)	1 (0.5%)	0	0	0	0	1 (0.4%)	1 (0.4%)
クロストリジウム・ディフィシレ大腸炎	1 (0.5%)	0	0	0	0	0	1 (0.4%)	0
憩室炎	1 (0.5%)	0	0	0	0	0	1 (0.4%)	0
腸球菌感染	1 (0.5%)	0	0	0	0	0	1 (0.4%)	0
感染性小腸結腸炎	1 (0.5%)	1 (0.5%)	0	0	0	0	1 (0.4%)	1 (0.4%)
エプスタイン・バーウイルス感染	1 (0.5%)	1 (0.5%)	0	0	0	0	1 (0.4%)	1 (0.4%)
熱性感染症	1 (0.5%)	1 (0.5%)	1 (0.5%)	0	0	0	1 (0.4%)	1 (0.4%)
毛包炎	1 (0.5%)	0	1 (0.5%)	1 (0.5%)	0	0	1 (0.4%)	0
皮膚真菌感染	1 (0.5%)	0	0	0	0	0	1 (0.4%)	0
性器カンジダ症	1 (0.5%)	0	0	0	0	0	1 (0.4%)	0
歯肉炎	1 (0.5%)	0	0	0	0	0	1 (0.4%)	0
麦粒腫	1 (0.5%)	0	0	0	0	0	1 (0.4%)	0
膿痂疹	1 (0.5%)	0	0	0	0	0	1 (0.4%)	0
インフルエンザ	0	0	0	0	1 (2.0%)	1 (2.0%)	1 (0.4%)	1 (0.4%)
好中球減少性敗血症	1 (0.5%)	1 (0.5%)	2 (1.0%)	1 (0.5%)	0	0	1 (0.4%)	1 (0.4%)
咽頭炎	1 (0.5%)	1 (0.5%)	0	0	0	0	1 (0.4%)	1 (0.4%)
ニューモシスチス・イロベチイ感染	1 (0.5%)	1 (0.5%)	0	0	0	0	1 (0.4%)	1 (0.4%)
膿疱性皮疹	1 (0.5%)	0	1 (0.5%)	0	0	0	1 (0.4%)	0

TSF11: Related Treatment-Emergent Adverse Events by System Organ Class, Preferred Term, and Max CTCAE Grade; CLL/SLL Monotherapy Safety Population – Relapsed/Refractory Subjects (Studies PCYC-1112-CA, PCYC-1102-CA)

	Study 1112				Study 1102		Pooled	
	Ibrutinib		Ofatumumab		Ibrutinib		Ibrutinib	
	Any Grade	Grade 3+4	Any Grade	Grade 3+4	Any Grade	Grade 3+4	Any Grade	Grade 3+4
副鼻腔炎	1 (0.5%)	0	4 (2.1%)	0	0	0	1 (0.4%)	0
皮膚感染	1 (0.5%)	0	0	0	0	0	1 (0.4%)	0
真菌性扁桃炎	1 (0.5%)	1 (0.5%)	0	0	0	0	1 (0.4%)	1 (0.4%)
細菌性膣炎	1 (0.5%)	0	0	0	0	0	1 (0.4%)	0
四肢膿瘍	0	0	1 (0.5%)	1 (0.5%)	0	0	0	0
肛門感染	0	0	1 (0.5%)	1 (0.5%)	0	0	0	0
菌血症	0	0	1 (0.5%)	1 (0.5%)	0	0	0	0
気管支炎	0	0	1 (0.5%)	0	0	0	0	0
ヘモフィルス性気管支炎	0	0	1 (0.5%)	0	0	0	0	0
カンジダ感染	0	0	1 (0.5%)	1 (0.5%)	0	0	0	0
眼窩蜂巣炎	0	0	1 (0.5%)	0	0	0	0	0
膀胱炎	0	0	1 (0.5%)	0	0	0	0	0
サイトメガロウイルス感染	0	0	1 (0.5%)	0	0	0	0	0
真菌感染	0	0	1 (0.5%)	0	0	0	0	0
肛径部膿瘍	0	0	1 (0.5%)	1 (0.5%)	0	0	0	0
単純ヘルペス	0	0	1 (0.5%)	0	0	0	0	0
ヘルペスウイルス感染	0	0	1 (0.5%)	0	0	0	0	0
帯状疱疹	0	0	4 (2.1%)	3 (1.6%)	0	0	0	0
感染	0	0	2 (1.0%)	1 (0.5%)	0	0	0	0
注入部位蜂巣炎	0	0	1 (0.5%)	0	0	0	0	0
大葉性肺炎	0	0	1 (0.5%)	1 (0.5%)	0	0	0	0
鼻咽頭炎	0	0	1 (0.5%)	0	0	0	0	0
ニューモシスチス・イロベチイ肺炎	0	0	1 (0.5%)	1 (0.5%)	0	0	0	0
細菌性肺炎	0	0	1 (0.5%)	1 (0.5%)	0	0	0	0
緑膿菌性肺炎	0	0	1 (0.5%)	1 (0.5%)	0	0	0	0
ＲＳウイルス感染	0	0	1 (0.5%)	0	0	0	0	0
気道感染	0	0	3 (1.6%)	2 (1.0%)	0	0	0	0
細菌性気道感染	0	0	1 (0.5%)	0	0	0	0	0
真菌性気道感染	0	0	1 (0.5%)	0	0	0	0	0
歯膿瘍	0	0	1 (0.5%)	0	0	0	0	0
尿路感染	0	0	2 (1.0%)	1 (0.5%)	0	0	0	0
神経系障害	23 (11.8%)	1 (0.5%)	24 (12.6%)	0	8 (15.7%)	0	31 (12.6%)	1 (0.4%)
頭痛	11 (5.6%)	1 (0.5%)	1 (0.5%)	0	2 (3.9%)	0	13 (5.3%)	1 (0.4%)

TSF11: Related Treatment-Emergent Adverse Events by System Organ Class, Preferred Term, and Max CTCAE Grade; CLL/SLL Monotherapy Safety Population – Relapsed/Refractory Subjects (Studies PCYC-1112-CA, PCYC-1102-CA)

	Study 1112				Study 1102		Pooled	
	Ibrutinib		Ofatumumab		Ibrutinib		Ibrutinib	
	Any Grade	Grade 3+4	Any Grade	Grade 3+4	Any Grade	Grade 3+4	Any Grade	Grade 3+4
浮動性めまい	6 (3.1%)	0	2 (1.0%)	0	2 (3.9%)	0	8 (3.3%)	0
末梢性感覚ニューロパチー	4 (2.1%)	0	14 (7.3%)	0	2 (3.9%)	0	6 (2.4%)	0
味覚異常	2 (1.0%)	0	0	0	0	0	2 (0.8%)	0
錯感覚	1 (0.5%)	0	4 (2.1%)	0	1 (2.0%)	0	2 (0.8%)	0
平衡障害	0	0	0	0	1 (2.0%)	0	1 (0.4%)	0
体位性めまい	1 (0.5%)	0	0	0	0	0	1 (0.4%)	0
知覚過敏	0	0	0	0	1 (2.0%)	0	1 (0.4%)	0
感覚鈍麻	1 (0.5%)	0	2 (1.0%)	0	0	0	1 (0.4%)	0
神経痛	1 (0.5%)	0	1 (0.5%)	0	0	0	1 (0.4%)	0
失神	1 (0.5%)	0	0	0	0	0	1 (0.4%)	0
記憶障害	0	0	1 (0.5%)	0	0	0	0	0
多発ニューロパチー	0	0	1 (0.5%)	0	0	0	0	0
下肢静止不能症候群	0	0	1 (0.5%)	0	0	0	0	0
振戦	0	0	1 (0.5%)	0	0	0	0	0
呼吸器、胸郭および縦隔障害	24 (12.3%)	0	25 (13.1%)	2 (1.0%)	6 (11.8%)	0	30 (12.2%)	0
鼻出血	9 (4.6%)	0	4 (2.1%)	1 (0.5%)	1 (2.0%)	0	10 (4.1%)	0
咳嗽	5 (2.6%)	0	9 (4.7%)	1 (0.5%)	1 (2.0%)	0	6 (2.4%)	0
呼吸困難	4 (2.1%)	0	7 (3.7%)	0	2 (3.9%)	0	6 (2.4%)	0
胸水	1 (0.5%)	0	0	0	1 (2.0%)	0	2 (0.8%)	0
湿性咳嗽	1 (0.5%)	0	2 (1.0%)	0	1 (2.0%)	0	2 (0.8%)	0
喘息	1 (0.5%)	0	0	0	0	0	1 (0.4%)	0
発声障害	1 (0.5%)	0	0	0	0	0	1 (0.4%)	0
喀血	1 (0.5%)	0	0	0	0	0	1 (0.4%)	0
喉頭の炎症	0	0	0	0	1 (2.0%)	0	1 (0.4%)	0
肺浸潤	1 (0.5%)	0	0	0	0	0	1 (0.4%)	0
鼻乾燥	1 (0.5%)	0	0	0	0	0	1 (0.4%)	0
口腔咽頭痛	1 (0.5%)	0	2 (1.0%)	0	0	0	1 (0.4%)	0
気管支障害	0	0	1 (0.5%)	0	0	0	0	0
気管支痙攣	0	0	1 (0.5%)	0	0	0	0	0
咽喉乾燥	0	0	1 (0.5%)	0	0	0	0	0
労作性呼吸困難	0	0	2 (1.0%)	0	0	0	0	0
肺障害	0	0	1 (0.5%)	0	0	0	0	0
鼻閉	0	0	3 (1.6%)	0	0	0	0	0

TSF11: Related Treatment-Emergent Adverse Events by System Organ Class, Preferred Term, and Max CTCAE Grade; CLL/SLL Monotherapy Safety Population – Relapsed/Refractory Subjects (Studies PCYC-1112-CA, PCYC-1102-CA)

	Study 1112				Study 1102		Pooled	
	Ibrutinib		Ofatumumab		Ibrutinib		Ibrutinib	
	Any Grade	Grade 3+4	Any Grade	Grade 3+4	Any Grade	Grade 3+4	Any Grade	Grade 3+4
鼻漏	0	0	2 (1.0%)	0	0	0	0	0
咽喉刺激感	0	0	1 (0.5%)	0	0	0	0	0
咽喉絞扼感	0	0	2 (1.0%)	0	0	0	0	0
喘鳴	0	0	1 (0.5%)	0	0	0	0	0
眼障害	28 (14.4%)	0	9 (4.7%)	0	0	0	28 (11.4%)	0
眼乾燥	7 (3.6%)	0	3 (1.6%)	0	0	0	7 (2.8%)	0
流涙増加	6 (3.1%)	0	1 (0.5%)	0	0	0	6 (2.4%)	0
霧視	5 (2.6%)	0	1 (0.5%)	0	0	0	5 (2.0%)	0
眼痛	4 (2.1%)	0	1 (0.5%)	0	0	0	4 (1.6%)	0
視力低下	4 (2.1%)	0	0	0	0	0	4 (1.6%)	0
眼刺激	3 (1.5%)	0	0	0	0	0	3 (1.2%)	0
眼そう痒症	2 (1.0%)	0	0	0	0	0	2 (0.8%)	0
羞明	2 (1.0%)	0	0	0	0	0	2 (0.8%)	0
硝子体浮遊物	2 (1.0%)	0	0	0	0	0	2 (0.8%)	0
眼瞼痙攣	1 (0.5%)	0	0	0	0	0	1 (0.4%)	0
白内障	1 (0.5%)	0	0	0	0	0	1 (0.4%)	0
結膜炎	1 (0.5%)	0	0	0	0	0	1 (0.4%)	0
眼瞼機能障害	1 (0.5%)	0	0	0	0	0	1 (0.4%)	0
眼充血	1 (0.5%)	0	1 (0.5%)	0	0	0	1 (0.4%)	0
眼窩周囲浮腫	1 (0.5%)	0	1 (0.5%)	0	0	0	1 (0.4%)	0
視力障害	1 (0.5%)	0	0	0	0	0	1 (0.4%)	0
眼精疲労	0	0	1 (0.5%)	0	0	0	0	0
複視	0	0	1 (0.5%)	0	0	0	0	0
代謝および栄養障害	13 (6.7%)	2 (1.0%)	6 (3.1%)	3 (1.6%)	9 (17.6%)	2 (3.9%)	22 (8.9%)	4 (1.6%)
食欲減退	4 (2.1%)	0	2 (1.0%)	0	4 (7.8%)	1 (2.0%)	8 (3.3%)	1 (0.4%)
高尿酸血症	4 (2.1%)	2 (1.0%)	1 (0.5%)	1 (0.5%)	1 (2.0%)	1 (2.0%)	5 (2.0%)	3 (1.2%)
脱水	2 (1.0%)	0	0	0	1 (2.0%)	1 (2.0%)	3 (1.2%)	1 (0.4%)
鉄欠乏	3 (1.5%)	0	0	0	0	0	3 (1.2%)	0
低カリウム血症	0	0	0	0	2 (3.9%)	0	2 (0.8%)	0
低マグネシウム血症	0	0	0	0	2 (3.9%)	0	2 (0.8%)	0
悪液質	0	0	0	0	1 (2.0%)	0	1 (0.4%)	0
高血糖	1 (0.5%)	0	2 (1.0%)	1 (0.5%)	0	0	1 (0.4%)	0
高カリウム血症	0	0	0	0	1 (2.0%)	0	1 (0.4%)	0

TSF11: Related Treatment-Emergent Adverse Events by System Organ Class, Preferred Term, and Max CTCAE Grade; CLL/SLL Monotherapy Safety Population – Relapsed/Refractory Subjects (Studies PCYC-1112-CA, PCYC-1102-CA)

	Study 1112				Study 1102		Pooled	
	Ibrutinib		Ofatumumab		Ibrutinib		Ibrutinib	
	Any Grade	Grade 3+4	Any Grade	Grade 3+4	Any Grade	Grade 3+4	Any Grade	Grade 3+4
低カルシウム血症	1 (0.5%)	0	0	0	0	0	1 (0.4%)	0
低リン酸血症	0	0	0	0	1 (2.0%)	0	1 (0.4%)	0
末梢性浮腫	0	0	0	0	1 (2.0%)	0	1 (0.4%)	0
腫瘍崩壊症候群	0	0	1 (0.5%)	1 (0.5%)	0	0	0	0
傷害、中毒および処置合併症	20 (10.3%)	1 (0.5%)	54 (28.3%)	6 (3.1%)	1 (2.0%)	1 (2.0%)	21 (8.5%)	2 (0.8%)
挫傷	16 (8.2%)	0	1 (0.5%)	0	0	0	16 (6.5%)	0
硬膜下血腫	1 (0.5%)	0	0	0	1 (2.0%)	1 (2.0%)	2 (0.8%)	1 (0.4%)
眼挫傷	1 (0.5%)	0	0	0	0	0	1 (0.4%)	0
口腔内損傷	1 (0.5%)	0	0	0	0	0	1 (0.4%)	0
処置後出血	1 (0.5%)	1 (0.5%)	0	0	0	0	1 (0.4%)	1 (0.4%)
外傷性血腫	1 (0.5%)	0	0	0	0	0	1 (0.4%)	0
注入に伴う反応	0	0	53 (27.7%)	6 (3.1%)	0	0	0	0
臨床検査	13 (6.7%)	3 (1.5%)	8 (4.2%)	3 (1.6%)	6 (11.8%)	1 (2.0%)	19 (7.7%)	4 (1.6%)
体重減少	2 (1.0%)	1 (0.5%)	1 (0.5%)	0	1 (2.0%)	1 (2.0%)	3 (1.2%)	2 (0.8%)
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	1 (0.5%)	0	0	0	1 (2.0%)	0	2 (0.8%)	0
好中球数減少	2 (1.0%)	2 (1.0%)	2 (1.0%)	2 (1.0%)	0	0	2 (0.8%)	2 (0.8%)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	1 (0.5%)	0	0	0	0	0	1 (0.4%)	0
出血時間延長	0	0	0	0	1 (2.0%)	0	1 (0.4%)	0
血中アルカリホスファターゼ増加	0	0	0	0	1 (2.0%)	0	1 (0.4%)	0
血中クレアチニン増加	1 (0.5%)	0	0	0	0	0	1 (0.4%)	0
血圧上昇	1 (0.5%)	0	2 (1.0%)	0	0	0	1 (0.4%)	0
血中プロラクチン増加	1 (0.5%)	0	0	0	0	0	1 (0.4%)	0
血中甲状腺刺激ホルモン増加	1 (0.5%)	0	0	0	0	0	1 (0.4%)	0
血中尿素増加	0	0	0	0	1 (2.0%)	0	1 (0.4%)	0
血中尿酸増加	1 (0.5%)	0	0	0	0	0	1 (0.4%)	0
駆出率減少	1 (0.5%)	0	0	0	0	0	1 (0.4%)	0
心電図ＱＴ間隔異常	0	0	0	0	1 (2.0%)	0	1 (0.4%)	0
心電図ＱＴ延長	0	0	0	0	1 (2.0%)	0	1 (0.4%)	0
リンパ球数増加	1 (0.5%)	0	0	0	0	0	1 (0.4%)	0
総蛋白増加	1 (0.5%)	0	0	0	0	0	1 (0.4%)	0
視標追跡検査異常	1 (0.5%)	0	0	0	0	0	1 (0.4%)	0
ビタミンＢ６減少	1 (0.5%)	0	0	0	0	0	1 (0.4%)	0

TSF11: Related Treatment-Emergent Adverse Events by System Organ Class, Preferred Term, and Max CTCAE Grade; CLL/SLL Monotherapy Safety Population – Relapsed/Refractory Subjects (Studies PCYC-1112-CA, PCYC-1102-CA)

	Study 1112				Study 1102		Pooled	
	Ibrutinib		Ofatumumab		Ibrutinib		Ibrutinib	
	Any Grade	Grade 3+4	Any Grade	Grade 3+4	Any Grade	Grade 3+4	Any Grade	Grade 3+4
脂質増加	0	0	1 (0.5%)	0	0	0	0	0
肝機能検査異常	0	0	1 (0.5%)	0	0	0	0	0
トロポニン増加	0	0	1 (0.5%)	1 (0.5%)	0	0	0	0
血管障害	5 (2.6%)	2 (1.0%)	9 (4.7%)	1 (0.5%)	12 (23.5%)	1 (2.0%)	17 (6.9%)	3 (1.2%)
挫傷	0	0	0	0	8 (15.7%)	0	8 (3.3%)	0
高血圧	3 (1.5%)	2 (1.0%)	3 (1.6%)	1 (0.5%)	2 (3.9%)	1 (2.0%)	5 (2.0%)	3 (1.2%)
斑状出血	0	0	0	0	1 (2.0%)	0	1 (0.4%)	0
血腫	1 (0.5%)	0	0	0	0	0	1 (0.4%)	0
血精液症	0	0	0	0	1 (2.0%)	0	1 (0.4%)	0
出血	1 (0.5%)	0	0	0	0	0	1 (0.4%)	0
皮膚潰瘍	0	0	0	0	1 (2.0%)	0	1 (0.4%)	0
潮紅	0	0	2 (1.0%)	0	0	0	0	0
ほてり	0	0	2 (1.0%)	0	0	0	0	0
低血圧	0	0	1 (0.5%)	0	0	0	0	0
末梢冷感	0	0	1 (0.5%)	0	0	0	0	0
表在性血栓性静脈炎	0	0	1 (0.5%)	0	0	0	0	0
心臓障害	7 (3.6%)	5 (2.6%)	4 (2.1%)	2 (1.0%)	6 (11.8%)	2 (3.9%)	13 (5.3%)	7 (2.8%)
心房細動	3 (1.5%)	2 (1.0%)	0	0	1 (2.0%)	1 (2.0%)	4 (1.6%)	3 (1.2%)
動悸	2 (1.0%)	0	0	0	0	0	2 (0.8%)	0
心房粗動	1 (0.5%)	0	0	0	0	0	1 (0.4%)	0
房室ブロック	1 (0.5%)	1 (0.5%)	0	0	0	0	1 (0.4%)	1 (0.4%)
左脚ブロック	0	0	0	0	1 (2.0%)	0	1 (0.4%)	0
うっ血性心不全	1 (0.5%)	1 (0.5%)	0	0	0	0	1 (0.4%)	1 (0.4%)
労作性呼吸困難	0	0	0	0	1 (2.0%)	0	1 (0.4%)	0
喀血	0	0	0	0	1 (2.0%)	0	1 (0.4%)	0
心筋梗塞	1 (0.5%)	1 (0.5%)	1 (0.5%)	1 (0.5%)	0	0	1 (0.4%)	1 (0.4%)
末梢性浮腫	0	0	0	0	1 (2.0%)	0	1 (0.4%)	0
失神	0	0	0	0	1 (2.0%)	1 (2.0%)	1 (0.4%)	1 (0.4%)
急性心筋梗塞	0	0	1 (0.5%)	1 (0.5%)	0	0	0	0
狭心症	0	0	2 (1.0%)	0	0	0	0	0
洞性頻脈	0	0	1 (0.5%)	0	0	0	0	0
腎および尿路障害	4 (2.1%)	1 (0.5%)	2 (1.0%)	1 (0.5%)	7 (13.7%)	1 (2.0%)	11 (4.5%)	2 (0.8%)
頻尿	1 (0.5%)	0	0	0	2 (3.9%)	0	3 (1.2%)	0

TSF11: Related Treatment-Emergent Adverse Events by System Organ Class, Preferred Term, and Max CTCAE Grade; CLL/SLL Monotherapy Safety Population – Relapsed/Refractory Subjects (Studies PCYC-1112-CA, PCYC-1102-CA)

	Study 1112				Study 1102		Pooled	
	Ibrutinib		Ofatumumab		Ibrutinib		Ibrutinib	
	Any Grade	Grade 3+4	Any Grade	Grade 3+4	Any Grade	Grade 3+4	Any Grade	Grade 3+4
排尿困難	1 (0.5%)	0	1 (0.5%)	0	1 (2.0%)	1 (2.0%)	2 (0.8%)	1 (0.4%)
高窒素血症	0	0	0	0	1 (2.0%)	0	1 (0.4%)	0
膀胱結石	0	0	0	0	1 (2.0%)	0	1 (0.4%)	0
体液貯留	0	0	0	0	1 (2.0%)	0	1 (0.4%)	0
急性腎不全	1 (0.5%)	1 (0.5%)	0	0	0	0	1 (0.4%)	1 (0.4%)
腎機能障害	1 (0.5%)	0	1 (0.5%)	0	0	0	1 (0.4%)	0
尿閉	0	0	0	0	1 (2.0%)	0	1 (0.4%)	0
腎不全	0	0	1 (0.5%)	1 (0.5%)	0	0	0	0
精神障害	4 (2.1%)	0	6 (3.1%)	0	3 (5.9%)	0	7 (2.8%)	0
不眠症	2 (1.0%)	0	2 (1.0%)	0	1 (2.0%)	0	3 (1.2%)	0
錯乱状態	1 (0.5%)	0	1 (0.5%)	0	0	0	1 (0.4%)	0
うつ病	1 (0.5%)	0	0	0	0	0	1 (0.4%)	0
リビドー減退	1 (0.5%)	0	0	0	0	0	1 (0.4%)	0
気分動揺	0	0	0	0	1 (2.0%)	0	1 (0.4%)	0
傾眠	0	0	0	0	1 (2.0%)	0	1 (0.4%)	0
不安	0	0	1 (0.5%)	0	0	0	0	0
悪夢	0	0	1 (0.5%)	0	0	0	0	0
落ち着きのなさ	0	0	1 (0.5%)	0	0	0	0	0
耳および迷路障害	4 (2.1%)	0	1 (0.5%)	0	0	0	4 (1.6%)	0
耳出血	1 (0.5%)	0	0	0	0	0	1 (0.4%)	0
耳痛	1 (0.5%)	0	0	0	0	0	1 (0.4%)	0
耳鳴	1 (0.5%)	0	0	0	0	0	1 (0.4%)	0
回転性めまい	1 (0.5%)	0	1 (0.5%)	0	0	0	1 (0.4%)	0
肝胆道系障害	2 (1.0%)	1 (0.5%)	0	0	1 (2.0%)	0	3 (1.2%)	1 (0.4%)
高ビリルビン血症	2 (1.0%)	1 (0.5%)	0	0	0	0	2 (0.8%)	1 (0.4%)
低アルブミン血症	0	0	0	0	1 (2.0%)	0	1 (0.4%)	0
低蛋白血症	0	0	0	0	1 (2.0%)	0	1 (0.4%)	0
生殖系および乳房障害	2 (1.0%)	0	0	0	0	0	2 (0.8%)	0
勃起増強	1 (0.5%)	0	0	0	0	0	1 (0.4%)	0
月経過多	1 (0.5%)	0	0	0	0	0	1 (0.4%)	0
精巣腫脹	1 (0.5%)	0	0	0	0	0	1 (0.4%)	0
良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）	1 (0.5%)	1 (0.5%)	1 (0.5%)	0	0	0	1 (0.4%)	1 (0.4%)

TSF11: Related Treatment-Emergent Adverse Events by System Organ Class, Preferred Term, and Max CTCAE Grade; CLL/SLL Monotherapy Safety Population – Relapsed/Refractory Subjects (Studies PCYC-1112-CA, PCYC-1102-CA)

	Study 1112				Study 1102		Pooled	
	Ibrutinib		Ofatumumab		Ibrutinib		Ibrutinib	
	Any Grade	Grade 3+4	Any Grade	Grade 3+4	Any Grade	Grade 3+4	Any Grade	Grade 3+4
腫瘍フレア	1 (0.5%)	1 (0.5%)	0	0	0	0	1 (0.4%)	1 (0.4%)
腫瘍疼痛	0	0	1 (0.5%)	0	0	0	0	0
免疫系障害	0	0	5 (2.6%)	3 (1.6%)	0	0	0	0
アナフィラキシーショック	0	0	1 (0.5%)	1 (0.5%)	0	0	0	0
薬物過敏症	0	0	1 (0.5%)	1 (0.5%)	0	0	0	0
過敏症	0	0	2 (1.0%)	1 (0.5%)	0	0	0	0
サルコイドーシス	0	0	1 (0.5%)	0	0	0	0	0

Key: TEAE = Treatment-Emergent Adverse Events
Note: A subject with multiple severity ratings for a given AE was counted only once under the maximum severity.
Adverse events are presented by descending frequency of SOC and PT within SOC within Any Grade and Pooled Ibrutinib, those with the same frequency are presented alphabetically.
Percentages are calculated with the number of subjects in safety population as denominators.
Adverse events were coded using MedDRA Version 16.1.
Study 1102 population was comprised of 51 subjects in study cohorts 1 and 4 (relapsed/refractory disease) who received 420 mg/day ibrutinib.
Pooled ibrutinib population comprised of 195 subjects from Study 1112 and 51 subjects from Study 1102 (cohorts 1 and 4) with relapsed/refractory CLL/SLL who received at least 1 dose of ibrutinib 420 mg/day.

[TSF11.rtf] [JNJ-54179060\Z_SCS\DBR_ISS_2014\RE_ISS_ROW\tsf11.sas] 21APR2014, 23:02

参照元：5.3.5.3.4 ISS TSF11

表 2.7.4-付録-3 Incidence of Treatment-Emergent Adverse Events Occurring in 10% or More Subjects in Either Arm by Maximum Grade and Cohort; Safety Population (Study PCYC-1112-CA)

TSF38-1: Incidence of Treatment-Emergent Adverse Events Occurring in 10% or More Subjects in Either Arm by Maximum Grade and Cohort; Safety Population (Study PCYC-1112-CA)

	Ibrutinib		Ofatumumab	
	Any Grade	Grade 3 or Higher	Any Grade	Grade 3 or Higher
Analysis Set: Safety Population	195		191	
Subjects with TEAEs	194 (99.5%)	111 (56.9%)	187 (97.9%)	90 (47.1%)
MedDRA SOC/preferred term				
胃腸障害	153 (78.5%)	17 (8.7%)	105 (55.0%)	7 (3.7%)
下痢	93 (47.7%)	8 (4.1%)	34 (17.8%)	3 (1.6%)
悪心	51 (26.2%)	3 (1.5%)	35 (18.3%)	0
便秘	30 (15.4%)	0	18 (9.4%)	0
嘔吐	28 (14.4%)	0	12 (6.3%)	1 (0.5%)
口内炎	21 (10.8%)	1 (0.5%)	4 (2.1%)	1 (0.5%)
感染症および寄生虫症	137 (70.3%)	47 (24.1%)	104 (54.5%)	42 (22.0%)
上気道感染	31 (15.9%)	1 (0.5%)	20 (10.5%)	4 (2.1%)
副鼻腔炎	21 (10.8%)	1 (0.5%)	12 (6.3%)	0
一般・全身障害および投与部位の状態	113 (57.9%)	11 (5.6%)	104 (54.5%)	7 (3.7%)
疲労	54 (27.7%)	4 (2.1%)	57 (29.8%)	3 (1.6%)
発熱	46 (23.6%)	3 (1.5%)	28 (14.7%)	3 (1.6%)
末梢性浮腫	22 (11.3%)	0	15 (7.9%)	0
皮膚および皮下組織障害	108 (55.4%)	7 (3.6%)	88 (46.1%)	4 (2.1%)
点状出血	27 (13.8%)	0	2 (1.0%)	0
寝汗	10 (5.1%)	1 (0.5%)	24 (12.6%)	0
血液およびリンパ系障害	98 (50.3%)	51 (26.2%)	67 (35.1%)	45 (23.6%)
貧血	44 (22.6%)	9 (4.6%)	33 (17.3%)	15 (7.9%)
好中球減少症	42 (21.5%)	32 (16.4%)	28 (14.7%)	26 (13.6%)
血小板減少症	33 (16.9%)	11 (5.6%)	22 (11.5%)	8 (4.2%)
筋骨格系および結合組織障害	93 (47.7%)	8 (4.1%)	68 (35.6%)	3 (1.6%)
関節痛	34 (17.4%)	2 (1.0%)	13 (6.8%)	0
筋痙縮	25 (12.8%)	0	16 (8.4%)	0
背部痛	22 (11.3%)	2 (1.0%)	12 (6.3%)	1 (0.5%)
四肢痛	20 (10.3%)	1 (0.5%)	8 (4.2%)	0
呼吸器、胸郭および縦隔障害	93 (47.7%)	6 (3.1%)	83 (43.5%)	9 (4.7%)
咳嗽	38 (19.5%)	0	44 (23.0%)	2 (1.0%)
呼吸困難	23 (11.8%)	4 (2.1%)	20 (10.5%)	1 (0.5%)
神経系障害	64 (32.8%)	2 (1.0%)	58 (30.4%)	1 (0.5%)

TSF38-1: Incidence of Treatment-Emergent Adverse Events Occurring in 10% or More Subjects in Either Arm by Maximum Grade and Cohort; Safety Population (Study PCYC-1112-CA)

	Ibrutinib		Ofatumumab	
	Any Grade	Grade 3 or Higher	Any Grade	Grade 3 or Higher
頭痛	27 (13.8%)	2 (1.0%)	11 (5.8%)	0
浮動性めまい	22 (11.3%)	0	10 (5.2%)	0
末梢性感覚ニューロパチー	8 (4.1%)	0	24 (12.6%)	0
傷害、中毒および処置合併症	43 (22.1%)	3 (1.5%)	65 (34.0%)	8 (4.2%)
挫傷	21 (10.8%)	0	6 (3.1%)	0
注入に伴う反応	0	0	53 (27.7%)	6 (3.1%)

Key: TEAE=Treatment-Emergent Adverse Events
Note: A subject with multiple severity ratings for a given AE was counted only once under the maximum severity.
Adverse events are presented by descending frequency of SOC and PT within Ibrutinib Any Grade, those with the same frequency are presented alphabetically.
Percentages are calculated with the number of subjects in safety population as denominators.
Adverse event were coded using MedDRA Version 16.1

[TSF38-1.rtf] [JNJ-54179060\Z_SCS\DBR_ISS_2014\RE_ISS_JAPAN\tsf38-1.sas] 30MAY2014, 13:04

参照元：5.3.5.3.4 ISS TSF38-1

表 2.7.4-付録-4 Incidence of Treatment-Emergent Adverse Events Occurring in 20% or More Subjects in Any Cohort by Maximum Grade and Cohort; Safety Population (Study PCYC-1102-CA)

TSF38-2PART2OF3:Incidence of Treatment-Emergent Adverse Events Occurring in 20% or More Subjects in Any Cohort by Maximum Grade and Cohort; Safety Population (Study PCYC-1102-CA)

	Relapsed/Refractory					
	420 mg / day		840 mg / day		High-risk 420 mg / day	
	Any Grade	Grade 3 or Higher	Any Grade	Grade 3 or Higher	Any Grade	Grade 3 or Higher
Analysis Set: Safety Population	27		34		24	
Subjects with TEAEs	27 (100.0%)	18 (66.7%)	34 (100.0%)	27 (79.4%)	24 (100.0%)	18 (75.0%)
MedDRA SOC/preferred term						
胃腸障害	25 (92.6%)	2 (7.4%)	28 (82.4%)	6 (17.6%)	19 (79.2%)	1 (4.2%)
下痢	17 (63.0%)	2 (7.4%)	15 (44.1%)	0	13 (54.2%)	0
悪心	8 (29.6%)	1 (3.7%)	6 (17.6%)	0	2 (8.3%)	0
便秘	7 (25.9%)	1 (3.7%)	7 (20.6%)	0	4 (16.7%)	0
消化不良	5 (18.5%)	0	3 (8.8%)	0	1 (4.2%)	0
嘔吐	8 (29.6%)	1 (3.7%)	6 (17.6%)	0	1 (4.2%)	0
胃食道逆流性疾患	2 (7.4%)	0	4 (11.8%)	0	1 (4.2%)	0
腹痛	3 (11.1%)	0	6 (17.6%)	2 (5.9%)	0	0
アフタ性口内炎	0	0	2 (5.9%)	0	0	0
口内乾燥	3 (11.1%)	0	1 (2.9%)	0	1 (4.2%)	0
鼓腸	3 (11.1%)	0	0	0	0	0
出血性腸炎	0	0	0	0	0	0
口腔障害	0	0	0	0	0	0
感染症および寄生虫症	25 (92.6%)	10 (37.0%)	30 (88.2%)	18 (52.9%)	15 (62.5%)	8 (33.3%)
上気道感染	16 (59.3%)	0	9 (26.5%)	0	4 (16.7%)	0
尿路感染	3 (11.1%)	0	1 (2.9%)	0	3 (12.5%)	1 (4.2%)
副鼻腔炎	5 (18.5%)	1 (3.7%)	9 (26.5%)	2 (5.9%)	3 (12.5%)	2 (8.3%)
蜂巣炎	1 (3.7%)	1 (3.7%)	3 (8.8%)	1 (2.9%)	2 (8.3%)	2 (8.3%)
肺炎	3 (11.1%)	1 (3.7%)	7 (20.6%)	7 (20.6%)	3 (12.5%)	3 (12.5%)
爪真菌症	0	0	0	0	0	0
皮膚感染	2 (7.4%)	0	0	0	0	0
皮膚および皮下組織障害	18 (66.7%)	0	29 (85.3%)	0	11 (45.8%)	1 (4.2%)
そう痒症	2 (7.4%)	0	3 (8.8%)	0	1 (4.2%)	0
斑状出血	3 (11.1%)	0	0	0	2 (8.3%)	1 (4.2%)
斑状丘疹状皮疹	1 (3.7%)	0	3 (8.8%)	0	0	0
紫斑	0	0	0	0	0	0
皮膚亀裂	0	0	2 (5.9%)	0	0	0
一般・全身障害および投与部位の状態	20 (74.1%)	3 (11.1%)	27 (79.4%)	3 (8.8%)	17 (70.8%)	2 (8.3%)

TSF38-2PART2OF3:Incidence of Treatment-Emergent Adverse Events Occurring in 20% or More Subjects in Any Cohort by Maximum Grade and Cohort; Safety Population (Study PCYC-1102-CA)

	Relapsed/Refractory					
	420 mg / day		840 mg / day		High-risk 420 mg / day	
	Any Grade	Grade 3 or Higher	Any Grade	Grade 3 or Higher	Any Grade	Grade 3 or Higher
疲労	12 (44.4%)	2 (7.4%)	11 (32.4%)	0	5 (20.8%)	1 (4.2%)
末梢性浮腫	7 (25.9%)	0	13 (38.2%)	0	4 (16.7%)	0
発熱	8 (29.6%)	0	13 (38.2%)	2 (5.9%)	4 (16.7%)	1 (4.2%)
倦怠感	1 (3.7%)	0	5 (14.7%)	0	0	0
悪寒	4 (14.8%)	0	7 (20.6%)	0	2 (8.3%)	0
筋骨格系および結合組織障害	18 (66.7%)	4 (14.8%)	21 (61.8%)	3 (8.8%)	13 (54.2%)	0
関節痛	6 (22.2%)	0	12 (35.3%)	0	6 (25.0%)	0
筋痙縮	8 (29.6%)	1 (3.7%)	8 (23.5%)	0	1 (4.2%)	0
筋肉痛	4 (14.8%)	0	8 (23.5%)	0	0	0
筋骨格痛	3 (11.1%)	1 (3.7%)	2 (5.9%)	1 (2.9%)	0	0
筋力低下	0	0	0	0	1 (4.2%)	0
神経系障害	16 (59.3%)	2 (7.4%)	22 (64.7%)	2 (5.9%)	13 (54.2%)	0
浮動性めまい	7 (25.9%)	0	6 (17.6%)	1 (2.9%)	3 (12.5%)	0
頭痛	5 (18.5%)	1 (3.7%)	7 (20.6%)	0	4 (16.7%)	0
副鼻腔炎に伴う頭痛	0	0	2 (5.9%)	0	0	0
呼吸器、胸郭および縦隔障害	22 (81.5%)	1 (3.7%)	25 (73.5%)	0	12 (50.0%)	1 (4.2%)
鼻出血	3 (11.1%)	0	5 (14.7%)	0	0	0
咳嗽	7 (25.9%)	0	15 (44.1%)	0	3 (12.5%)	0
鼻閉	2 (7.4%)	0	4 (11.8%)	0	1 (4.2%)	0
血液およびリンパ系障害	8 (29.6%)	6 (22.2%)	19 (55.9%)	11 (32.4%)	10 (41.7%)	8 (33.3%)
貧血	3 (11.1%)	0	7 (20.6%)	0	4 (16.7%)	0
好中球減少症	2 (7.4%)	2 (7.4%)	7 (20.6%)	7 (20.6%)	5 (20.8%)	5 (20.8%)
血小板減少症	3 (11.1%)	2 (7.4%)	4 (11.8%)	3 (8.8%)	4 (16.7%)	3 (12.5%)
眼障害	9 (33.3%)	0	16 (47.1%)	2 (5.9%)	11 (45.8%)	0
白内障	0	0	3 (8.8%)	1 (2.9%)	1 (4.2%)	0
眼刺激	0	0	0	0	0	0
傷害、中毒および処置合併症	16 (59.3%)	2 (7.4%)	17 (50.0%)	0	11 (45.8%)	1 (4.2%)
挫傷	10 (37.0%)	0	4 (11.8%)	0	3 (12.5%)	0
靭帯断裂	0	0	0	0	0	0
精神障害	10 (37.0%)	0	9 (26.5%)	0	7 (29.2%)	0
不安	1 (3.7%)	0	5 (14.7%)	0	4 (16.7%)	0
うつ病	2 (7.4%)	0	0	0	0	0
血管障害	8 (29.6%)	2 (7.4%)	15 (44.1%)	3 (8.8%)	5 (20.8%)	3 (12.5%)

TSF38-2PART2OF3:Incidence of Treatment-Emergent Adverse Events Occurring in 20% or More Subjects in Any Cohort by Maximum Grade and Cohort; Safety Population (Study PCYC-1102-CA)

	Relapsed/Refractory					
	420 mg / day		840 mg / day		High-risk 420 mg / day	
	Any Grade	Grade 3 or Higher	Any Grade	Grade 3 or Higher	Any Grade	Grade 3 or Higher
高血圧	3 (11.1%)	1 (3.7%)	11 (32.4%)	3 (8.8%)	5 (20.8%)	3 (12.5%)
臨床検査	9 (33.3%)	1 (3.7%)	12 (35.3%)	1 (2.9%)	4 (16.7%)	0
体重増加	0	0	0	0	0	0
良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）	5 (18.5%)	1 (3.7%)	14 (41.2%)	4 (11.8%)	5 (20.8%)	2 (8.3%)
基底細胞癌	1 (3.7%)	0	7 (20.6%)	0	2 (8.3%)	0
神経線維腫	0	0	0	0	0	0
免疫系障害	3 (11.1%)	0	5 (14.7%)	0	3 (12.5%)	1 (4.2%)
節足動物咬傷アレルギー	0	0	3 (8.8%)	0	3 (12.5%)	1 (4.2%)
生殖系および乳房障害	3 (11.1%)	0	5 (14.7%)	0	1 (4.2%)	0
前立腺炎	1 (3.7%)	0	0	0	0	0
勃起不全	0	0	1 (2.9%)	0	0	0

Key: TEAE=Treatment-Emergent Adverse Events
Note: A subject with multiple severity ratings for a given AE was counted only once under the maximum severity.
Adverse events are presented by descending frequency of SOC and PT within Any Grade, those with the same frequency are presented alphabetically.
Percentages are calculated with the number of subjects in safety population as denominators.
Adverse event were coded using MedDRA Version 15.1

[TSF38-2PART2OF3.rtf] [JNJ-54179060\Z_SCS\DBR_ISS_2014\RE_ISS_JAPAN\tsf38-2.sas] 30MAY2014, 13:04

参照元：5.3.5.3.4 ISS TSF38-2PART2OF3

表 2.7.4-付録-5 Incidence of Treatment-Emergent Adverse Events Occurring in 20% or More Subjects in Any Cohort by Maximum Grade and Cohort; Safety Population (Study PCYC-1102-CA)

TSF38-2PART1OF3:Incidence of Treatment-Emergent Adverse Events Occurring in 20% or More Subjects in Any Cohort by Maximum Grade and Cohort; Safety Population (Study PCYC-1102-CA)

	Treatment-naive			
	420 mg / day		840 mg / day	
	Any Grade	Grade 3 or Higher	Any Grade	Grade 3 or Higher
Analysis Set: Safety Population	27		4	
Subjects with TEAEs	27 (100.0%)	14 (51.9%)	4 (100.0%)	1 (25.0%)
MedDRA SOC/preferred term				
胃腸障害	25 (92.6%)	3 (11.1%)	4 (100.0%)	1 (25.0%)
下痢	17 (63.0%)	3 (11.1%)	4 (100.0%)	1 (25.0%)
悪心	14 (51.9%)	0	1 (25.0%)	0
便秘	7 (25.9%)	0	0	0
消化不良	7 (25.9%)	0	1 (25.0%)	0
嘔吐	7 (25.9%)	0	0	0
胃食道逆流性疾患	6 (22.2%)	0	0	0
腹痛	5 (18.5%)	0	1 (25.0%)	0
アフタ性口内炎	3 (11.1%)	0	1 (25.0%)	0
口内乾燥	1 (3.7%)	0	1 (25.0%)	0
鼓腸	1 (3.7%)	0	1 (25.0%)	0
出血性腸炎	0	0	1 (25.0%)	1 (25.0%)
口腔障害	0	0	1 (25.0%)	0
感染症および寄生虫症	23 (85.2%)	3 (11.1%)	3 (75.0%)	0
上気道感染	8 (29.6%)	0	0	0
尿路感染	7 (25.9%)	1 (3.7%)	0	0
副鼻腔炎	4 (14.8%)	0	0	0
蜂巣炎	2 (7.4%)	0	2 (50.0%)	0
肺炎	2 (7.4%)	1 (3.7%)	0	0
爪真菌症	0	0	1 (25.0%)	0
皮膚感染	0	0	1 (25.0%)	0
皮膚および皮下組織障害	22 (81.5%)	1 (3.7%)	2 (50.0%)	0
そう痒症	3 (11.1%)	0	1 (25.0%)	0
斑状出血	2 (7.4%)	0	1 (25.0%)	0
斑状丘疹状皮疹	1 (3.7%)	1 (3.7%)	1 (25.0%)	0
紫斑	0	0	1 (25.0%)	0
皮膚亀裂	0	0	1 (25.0%)	0
一般・全身障害および投与部位の状態	16 (59.3%)	1 (3.7%)	3 (75.0%)	0

TSF38-2PART1OF3:Incidence of Treatment-Emergent Adverse Events Occurring in 20% or More Subjects in Any Cohort by Maximum Grade and Cohort; Safety Population (Study PCYC-1102-CA)

	Treatment-naive			
	420 mg / day		840 mg / day	
	Any Grade	Grade 3 or Higher	Any Grade	Grade 3 or Higher
疲労	10 (37.0%)	1 (3.7%)	0	0
末梢性浮腫	7 (25.9%)	0	2 (50.0%)	0
発熱	3 (11.1%)	0	0	0
倦怠感	2 (7.4%)	0	1 (25.0%)	0
悪寒	1 (3.7%)	0	0	0
筋骨格系および結合組織障害	16 (59.3%)	1 (3.7%)	1 (25.0%)	0
関節痛	7 (25.9%)	0	0	0
筋痙縮	4 (14.8%)	0	0	0
筋肉痛	3 (11.1%)	0	0	0
筋骨格痛	2 (7.4%)	0	1 (25.0%)	0
筋力低下	1 (3.7%)	0	1 (25.0%)	0
神経系障害	16 (59.3%)	3 (11.1%)	2 (50.0%)	0
浮動性めまい	6 (22.2%)	1 (3.7%)	2 (50.0%)	0
頭痛	6 (22.2%)	1 (3.7%)	0	0
副鼻腔炎に伴う頭痛	1 (3.7%)	0	1 (25.0%)	0
呼吸器、胸郭および縦隔障害	16 (59.3%)	0	2 (50.0%)	0
鼻出血	3 (11.1%)	0	2 (50.0%)	0
咳嗽	2 (7.4%)	0	0	0
鼻閉	2 (7.4%)	0	1 (25.0%)	0
血液およびリンパ系障害	12 (44.4%)	4 (14.8%)	2 (50.0%)	0
貧血	5 (18.5%)	0	0	0
好中球減少症	2 (7.4%)	1 (3.7%)	0	0
血小板減少症	2 (7.4%)	1 (3.7%)	2 (50.0%)	0
眼障害	11 (40.7%)	1 (3.7%)	2 (50.0%)	0
白内障	1 (3.7%)	0	1 (25.0%)	0
眼刺激	0	0	1 (25.0%)	0
傷害、中毒および処置合併症	10 (37.0%)	0	1 (25.0%)	0
挫傷	5 (18.5%)	0	0	0
靭帯断裂	0	0	1 (25.0%)	0
精神障害	10 (37.0%)	0	1 (25.0%)	0
不安	4 (14.8%)	0	1 (25.0%)	0
うつ病	1 (3.7%)	0	1 (25.0%)	0
血管障害	10 (37.0%)	2 (7.4%)	0	0

TSF38-2PART1OF3:Incidence of Treatment-Emergent Adverse Events Occurring in 20% or More Subjects in Any Cohort by Maximum Grade and Cohort; Safety Population (Study PCYC-1102-CA)

	Treatment-naive			
	420 mg / day		840 mg / day	
	Any Grade	Grade 3 or Higher	Any Grade	Grade 3 or Higher
高血圧	9 (33.3%)	2 (7.4%)	0	0
臨床検査	9 (33.3%)	0	1 (25.0%)	0
体重増加	2 (7.4%)	0	1 (25.0%)	0
良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）	7 (25.9%)	1 (3.7%)	1 (25.0%)	0
基底細胞癌	1 (3.7%)	0	0	0
神経線維腫	0	0	1 (25.0%)	0
免疫系障害	5 (18.5%)	0	1 (25.0%)	0
節足動物咬傷アレルギー	0	0	1 (25.0%)	0
生殖系および乳房障害	3 (11.1%)	0	2 (50.0%)	0
前立腺炎	1 (3.7%)	0	1 (25.0%)	0
勃起不全	0	0	1 (25.0%)	0

Key: TEAE=Treatment-Emergent Adverse Events
Note: A subject with multiple severity ratings for a given AE was counted only once under the maximum severity.
Adverse events are presented by descending frequency of SOC and PT within Any Grade, those with the same frequency are presented alphabetically.
Percentages are calculated with the number of subjects in safety population as denominators.
Adverse event were coded using MedDRA Version 15.1

[TSF38-2PART1OF3.rtf] [JNJ-54179060\Z_SCS\DBR_ISS_2014\RE_ISS_JAPAN\tsf38-2.sas] 30MAY2014, 13:04

参照元：5.3.5.3.4 ISS TSF38-2PART1OF3

表 2.7.4-付録-6 Incidence of Treatment-Emergent Adverse Events Occurring in 20% or More Subjects in Any Cohort by Maximum Grade and Cohort; Safety Population (Study PCYC-1102-CA)

TSF38-2PART3OF3:Incidence of Treatment-Emergent Adverse Events Occurring in 20% or More Subjects in Any Cohort by Maximum Grade and Cohort; Safety Population (Study PCYC-1102-CA)

	Food Effect Substudy	
	420 mg / day	
	Any Grade	Grade 3 or Higher
Analysis Set: Safety Population	16	
Subjects with TEAEs	16 (100.0%)	10 (62.5%)
MedDRA SOC/preferred term		
胃腸障害	13 (81.3%)	0
下痢	11 (68.8%)	0
悪心	2 (12.5%)	0
便秘	1 (6.3%)	0
消化不良	0	0
嘔吐	4 (25.0%)	0
胃食道逆流性疾患	1 (6.3%)	0
腹痛	0	0
アフタ性口内炎	0	0
口内乾燥	0	0
鼓腸	0	0
出血性腸炎	0	0
口腔障害	0	0
感染症および寄生虫症	10 (62.5%)	5 (31.3%)
上気道感染	4 (25.0%)	0
尿路感染	1 (6.3%)	0
副鼻腔炎	0	0
蜂巣炎	1 (6.3%)	0
肺炎	4 (25.0%)	3 (18.8%)
爪真菌症	0	0
皮膚感染	1 (6.3%)	0
皮膚および皮下組織障害	10 (62.5%)	1 (6.3%)
そう痒症	0	0
斑状出血	0	0
斑状丘疹状皮疹	0	0
紫斑	0	0
皮膚亀裂	0	0
一般・全身障害および投与部位の状態	8 (50.0%)	0

TSF38-2PART3OF3:Incidence of Treatment-Emergent Adverse Events Occurring in 20% or More Subjects in Any Cohort by Maximum Grade and Cohort; Safety Population (Study PCYC-1102-CA)

	Food Effect Substudy	
	420 mg / day	
	Any Grade	Grade 3 or Higher
疲労	4 (25.0%)	0
末梢性浮腫	1 (6.3%)	0
発熱	0	0
倦怠感	1 (6.3%)	0
悪寒	3 (18.8%)	0
筋骨格系および結合組織障害	10 (62.5%)	2 (12.5%)
関節痛	5 (31.3%)	1 (6.3%)
筋痙縮	3 (18.8%)	0
筋肉痛	0	0
筋骨格痛	0	0
筋力低下	1 (6.3%)	0
神経系障害	5 (31.3%)	1 (6.3%)
浮動性めまい	0	0
頭痛	4 (25.0%)	0
副鼻腔炎に伴う頭痛	0	0
呼吸器、胸郭および縦隔障害	6 (37.5%)	0
鼻出血	4 (25.0%)	0
咳嗽	2 (12.5%)	0
鼻閉	0	0
血液およびリンパ系障害	2 (12.5%)	1 (6.3%)
貧血	0	0
好中球減少症	2 (12.5%)	1 (6.3%)
血小板減少症	0	0
眼障害	3 (18.8%)	0
白内障	0	0
眼刺激	0	0
傷害、中毒および処置合併症	8 (50.0%)	0
挫傷	4 (25.0%)	0
靭帯断裂	0	0
精神障害	2 (12.5%)	0
不安	1 (6.3%)	0
うつ病	1 (6.3%)	0
血管障害	4 (25.0%)	2 (12.5%)

TSF38-2PART3OF3:Incidence of Treatment-Emergent Adverse Events Occurring in 20% or More Subjects in Any Cohort by Maximum Grade and Cohort; Safety Population (Study PCYC-1102-CA)

	Food Effect Substudy	
	420 mg / day	
	Any Grade	Grade 3 or Higher
高血圧	2 (12.5%)	2 (12.5%)
臨床検査	2 (12.5%)	0
体重増加	0	0
良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）	1 (6.3%)	1 (6.3%)
基底細胞癌	0	0
神経線維腫	0	0
免疫系障害	1 (6.3%)	0
節足動物咬傷アレルギー	0	0
生殖系および乳房障害	2 (12.5%)	0
前立腺炎	0	0
勃起不全	1 (6.3%)	0

Key: TEAE=Treatment-Emergent Adverse Events
Note: A subject with multiple severity ratings for a given AE was counted only once under the maximum severity.
Adverse events are presented by descending frequency of SOC and PT within Any Grade, those with the same frequency are presented alphabetically.
Percentages are calculated with the number of subjects in safety population as denominators.
Adverse event were coded using MedDRA Version 15.1

[TSF38-2PART3OF3.rtf] [JNJ-54179060\Z_SCS\DBR_ISS_2014\RE_ISS_JAPAN\tsf38-2.sas] 30MAY2014, 13:04

参照元：5.3.5.3.4 ISS TSF38-2PART3OF3

表 2.7.4-付録-7 Treatment-Emergent Adverse Events by Toxicity Grade 3 or Higher; All-Treated Analysis Population (Study PCI-32765-JPN-101)

TSFAE06B: Treatment-Emergent Adverse Events by Toxicity Grade 3 or Higher; All-Treated Analysis Population (Study PCI-32765-JPN-101)

	CLL/SLL									
	420 mg/day		560 mg/day		All doses		Other		All Tumors	
	All Grade	Grade3 or higher	All Grade	Grade3 or higher	All Grade	Grade3 or higher	All Grade	Grade3 or higher	All Grade	Grade3 or higher
Analysis Set: All-Treated Analysis Population	8		3		11		4		15	
Total No. of Subjects with TEAE	8 (100.0%)	5 (62.5%)	3 (100.0%)	1 (33.3%)	11 (100.0%)	6 (54.5%)	4 (100.0%)	1 (25.0%)	15 (100.0%)	7 (46.7%)
MedDRA SOC/preferred term										
感染症および寄生虫症	7 (87.5%)	1 (12.5%)	3 (100.0%)	0	10 (90.9%)	1 (9.1%)	4 (100.0%)	1 (25.0%)	14 (93.3%)	2 (13.3%)
鼻咽頭炎	2 (25.0%)	0	3 (100.0%)	0	5 (45.5%)	0	1 (25.0%)	0	6 (40.0%)	0
歯肉炎	2 (25.0%)	0	0	0	2 (18.2%)	0	0	0	2 (13.3%)	0
帯状疱疹	1 (12.5%)	0	1 (33.3%)	0	2 (18.2%)	0	0	0	2 (13.3%)	0
インフルエンザ	0	0	0	0	0	0	2 (50.0%)	0	2 (13.3%)	0
爪囲炎	1 (12.5%)	0	0	0	1 (9.1%)	0	1 (25.0%)	0	2 (13.3%)	0
咽頭炎	2 (25.0%)	0	0	0	2 (18.2%)	0	0	0	2 (13.3%)	0
肺炎	1 (12.5%)	1 (12.5%)	0	0	1 (9.1%)	1 (9.1%)	1 (25.0%)	0	2 (13.3%)	1 (6.7%)
鼻炎	1 (12.5%)	0	0	0	1 (9.1%)	0	1 (25.0%)	0	2 (13.3%)	0
副鼻腔炎	0	0	1 (33.3%)	0	1 (9.1%)	0	1 (25.0%)	0	2 (13.3%)	0
上気道感染	1 (12.5%)	0	0	0	1 (9.1%)	0	1 (25.0%)	0	2 (13.3%)	0
アデノイド咽頭炎	1 (12.5%)	0	0	0	1 (9.1%)	0	0	0	1 (6.7%)	0
蜂巣炎	0	0	1 (33.3%)	0	1 (9.1%)	0	0	0	1 (6.7%)	0
毛包炎	0	0	1 (33.3%)	0	1 (9.1%)	0	0	0	1 (6.7%)	0
胃腸炎	0	0	0	0	0	0	1 (25.0%)	0	1 (6.7%)	0
単純ヘルペス	0	0	0	0	0	0	1 (25.0%)	0	1 (6.7%)	0
感染	1 (12.5%)	1 (12.5%)	0	0	1 (9.1%)	1 (9.1%)	0	0	1 (6.7%)	1 (6.7%)
大葉性肺炎	0	0	0	0	0	0	1 (25.0%)	1 (25.0%)	1 (6.7%)	1 (6.7%)
外耳炎	0	0	1 (33.3%)	0	1 (9.1%)	0	0	0	1 (6.7%)	0
敗血症	1 (12.5%)	1 (12.5%)	0	0	1 (9.1%)	1 (9.1%)	0	0	1 (6.7%)	1 (6.7%)
皮膚感染	0	0	1 (33.3%)	0	1 (9.1%)	0	0	0	1 (6.7%)	0
血液およびリンパ系障害	7 (87.5%)	2 (25.0%)	3 (100.0%)	1 (33.3%)	10 (90.9%)	3 (27.3%)	3 (75.0%)	0	13 (86.7%)	3 (20.0%)
好中球減少症	4 (50.0%)	2 (25.0%)	3 (100.0%)	1 (33.3%)	7 (63.6%)	3 (27.3%)	1 (25.0%)	0	8 (53.3%)	3 (20.0%)
貧血	4 (50.0%)	0	1 (33.3%)	0	5 (45.5%)	0	2 (50.0%)	0	7 (46.7%)	0
白血球減少症	1 (12.5%)	0	3 (100.0%)	0	4 (36.4%)	0	1 (25.0%)	0	5 (33.3%)	0
白血球増加症	2 (25.0%)	0	1 (33.3%)	0	3 (27.3%)	0	1 (25.0%)	0	4 (26.7%)	0
血小板減少症	3 (37.5%)	0	1 (33.3%)	0	4 (36.4%)	0	0	0	4 (26.7%)	0
鉄欠乏性貧血	1 (12.5%)	0	0	0	1 (9.1%)	0	1 (25.0%)	0	2 (13.3%)	0

TSFAE06B: Treatment-Emergent Adverse Events by Toxicity Grade 3 or Higher; All-Treated Analysis Population (Study PCI-32765-JPN-101)

	CLL/SLL									
	420 mg/day		560 mg/day		All doses		Other		All Tumors	
	All Grade	Grade3 or higher	All Grade	Grade3 or higher	All Grade	Grade3 or higher	All Grade	Grade3 or higher	All Grade	Grade3 or higher
リンパ球減少症	0	0	0	0	0	0	2 (50.0%)	0	2 (13.3%)	0
リンパ球増加症	1 (12.5%)	0	0	0	1 (9.1%)	0	0	0	1 (6.7%)	0
好中球増加症	0	0	0	0	0	0	1 (25.0%)	0	1 (6.7%)	0
臨床検査	5 (62.5%)	1 (12.5%)	3 (100.0%)	1 (33.3%)	8 (72.7%)	2 (18.2%)	4 (100.0%)	0	12 (80.0%)	2 (13.3%)
血中ビリルビン増加	2 (25.0%)	0	1 (33.3%)	0	3 (27.3%)	0	3 (75.0%)	0	6 (40.0%)	0
Ｃ－反応性蛋白増加	2 (25.0%)	0	0	0	2 (18.2%)	0	3 (75.0%)	0	5 (33.3%)	0
血小板数減少	1 (12.5%)	0	1 (33.3%)	0	2 (18.2%)	0	2 (50.0%)	0	4 (26.7%)	0
血中重炭酸塩増加	1 (12.5%)	0	1 (33.3%)	0	2 (18.2%)	0	1 (25.0%)	0	3 (20.0%)	0
血中乳酸脱水素酵素増加	2 (25.0%)	0	1 (33.3%)	0	3 (27.3%)	0	0	0	3 (20.0%)	0
体重減少	2 (25.0%)	0	1 (33.3%)	0	3 (27.3%)	0	0	0	3 (20.0%)	0
アミラーゼ増加	1 (12.5%)	1 (12.5%)	0	0	1 (9.1%)	1 (9.1%)	1 (25.0%)	0	2 (13.3%)	1 (6.7%)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	0	0	0	0	0	0	2 (50.0%)	0	2 (13.3%)	0
血中重炭酸塩減少	1 (12.5%)	0	1 (33.3%)	0	2 (18.2%)	0	0	0	2 (13.3%)	0
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	0	0	0	0	0	0	1 (25.0%)	0	1 (6.7%)	0
血中アルカリホスファターゼ増加	0	0	0	0	0	0	1 (25.0%)	0	1 (6.7%)	0
血中クレアチニン増加	1 (12.5%)	0	0	0	1 (9.1%)	0	0	0	1 (6.7%)	0
血中マグネシウム減少	1 (12.5%)	0	0	0	1 (9.1%)	0	0	0	1 (6.7%)	0
血中マグネシウム増加	0	0	1 (33.3%)	0	1 (9.1%)	0	0	0	1 (6.7%)	0
血中カリウム増加	0	0	1 (33.3%)	1 (33.3%)	1 (9.1%)	1 (9.1%)	0	0	1 (6.7%)	1 (6.7%)
血中尿素増加	1 (12.5%)	0	0	0	1 (9.1%)	0	0	0	1 (6.7%)	0
尿中ウロビリノーゲン増加	1 (12.5%)	0	0	0	1 (9.1%)	0	0	0	1 (6.7%)	0
体重増加	1 (12.5%)	0	0	0	1 (9.1%)	0	0	0	1 (6.7%)	0
皮膚および皮下組織障害	6 (75.0%)	0	3 (100.0%)	0	9 (81.8%)	0	3 (75.0%)	0	12 (80.0%)	0
発疹	4 (50.0%)	0	0	0	4 (36.4%)	0	2 (50.0%)	0	6 (40.0%)	0
皮膚乾燥	2 (25.0%)	0	2 (66.7%)	0	4 (36.4%)	0	0	0	4 (26.7%)	0
点状出血	2 (25.0%)	0	1 (33.3%)	0	3 (27.3%)	0	1 (25.0%)	0	4 (26.7%)	0
爪の障害	1 (12.5%)	0	0	0	1 (9.1%)	0	1 (25.0%)	0	2 (13.3%)	0
ざ瘡	0	0	0	0	0	0	1 (25.0%)	0	1 (6.7%)	0
脱毛症	0	0	1 (33.3%)	0	1 (9.1%)	0	0	0	1 (6.7%)	0
皮膚炎	0	0	0	0	0	0	1 (25.0%)	0	1 (6.7%)	0
水疱性皮膚炎	1 (12.5%)	0	0	0	1 (9.1%)	0	0	0	1 (6.7%)	0
薬疹	1 (12.5%)	0	0	0	1 (9.1%)	0	0	0	1 (6.7%)	0

TSFAE06B: Treatment-Emergent Adverse Events by Toxicity Grade 3 or Higher; All-Treated Analysis Population (Study PCI-32765-JPN-101)

	CLL/SLL									
	420 mg/day		560 mg/day		All doses		Other		All Tumors	
	All Grade	Grade3 or higher	All Grade	Grade3 or higher	All Grade	Grade3 or higher	All Grade	Grade3 or higher	All Grade	Grade3 or higher
皮脂欠乏性湿疹	0	0	0	0	0	0	1 (25.0%)	0	1 (6.7%)	0
紅斑	1 (12.5%)	0	0	0	1 (9.1%)	0	0	0	1 (6.7%)	0
皮下出血	1 (12.5%)	0	0	0	1 (9.1%)	0	0	0	1 (6.7%)	0
紅斑性皮疹	1 (12.5%)	0	0	0	1 (9.1%)	0	0	0	1 (6.7%)	0
丘疹性皮疹	0	0	1 (33.3%)	0	1 (9.1%)	0	0	0	1 (6.7%)	0
皮膚腫瘤	0	0	0	0	0	0	1 (25.0%)	0	1 (6.7%)	0
胃腸障害	6 (75.0%)	1 (12.5%)	3 (100.0%)	0	9 (81.8%)	1 (9.1%)	2 (50.0%)	0	11 (73.3%)	1 (6.7%)
下痢	1 (12.5%)	0	2 (66.7%)	0	3 (27.3%)	0	2 (50.0%)	0	5 (33.3%)	0
口内炎	1 (12.5%)	1 (12.5%)	1 (33.3%)	0	2 (18.2%)	1 (9.1%)	1 (25.0%)	0	3 (20.0%)	1 (6.7%)
腹部不快感	1 (12.5%)	0	1 (33.3%)	0	2 (18.2%)	0	0	0	2 (13.3%)	0
口唇炎	2 (25.0%)	0	0	0	2 (18.2%)	0	0	0	2 (13.3%)	0
便秘	2 (25.0%)	0	0	0	2 (18.2%)	0	0	0	2 (13.3%)	0
悪心	1 (12.5%)	0	0	0	1 (9.1%)	0	1 (25.0%)	0	2 (13.3%)	0
嘔吐	2 (25.0%)	0	0	0	2 (18.2%)	0	0	0	2 (13.3%)	0
肛門出血	1 (12.5%)	0	0	0	1 (9.1%)	0	0	0	1 (6.7%)	0
肛門の炎症	0	0	0	0	0	0	1 (25.0%)	0	1 (6.7%)	0
齲歯	1 (12.5%)	0	0	0	1 (9.1%)	0	0	0	1 (6.7%)	0
消化不良	1 (12.5%)	0	0	0	1 (9.1%)	0	0	0	1 (6.7%)	0
嚥下障害	1 (12.5%)	0	0	0	1 (9.1%)	0	0	0	1 (6.7%)	0
心窩部不快感	0	0	0	0	0	0	1 (25.0%)	0	1 (6.7%)	0
胃炎	1 (12.5%)	0	0	0	1 (9.1%)	0	0	0	1 (6.7%)	0
口腔内出血	1 (12.5%)	0	0	0	1 (9.1%)	0	0	0	1 (6.7%)	0
歯痛	1 (12.5%)	0	0	0	1 (9.1%)	0	0	0	1 (6.7%)	0
一般・全身障害および投与部位の状態	6 (75.0%)	0	2 (66.7%)	0	8 (72.7%)	0	1 (25.0%)	0	9 (60.0%)	0
発熱	4 (50.0%)	0	0	0	4 (36.4%)	0	1 (25.0%)	0	5 (33.3%)	0
疲労	2 (25.0%)	0	1 (33.3%)	0	3 (27.3%)	0	0	0	3 (20.0%)	0
倦怠感	1 (12.5%)	0	1 (33.3%)	0	2 (18.2%)	0	0	0	2 (13.3%)	0
浮腫	1 (12.5%)	0	1 (33.3%)	0	2 (18.2%)	0	0	0	2 (13.3%)	0
局所腫脹	1 (12.5%)	0	0	0	1 (9.1%)	0	0	0	1 (6.7%)	0
代謝および栄養障害	3 (37.5%)	1 (12.5%)	2 (66.7%)	0	5 (45.5%)	1 (9.1%)	2 (50.0%)	0	7 (46.7%)	1 (6.7%)
高リン酸塩血症	3 (37.5%)	0	0	0	3 (27.3%)	0	0	0	3 (20.0%)	0
高血糖	0	0	1 (33.3%)	0	1 (9.1%)	0	1 (25.0%)	0	2 (13.3%)	0
高尿酸血症	2 (25.0%)	0	0	0	2 (18.2%)	0	0	0	2 (13.3%)	0
低リン酸血症	1 (12.5%)	0	0	0	1 (9.1%)	0	1 (25.0%)	0	2 (13.3%)	0

TSFAE06B: Treatment-Emergent Adverse Events by Toxicity Grade 3 or Higher; All-Treated Analysis Population (Study PCI-32765-JPN-101)

	CLL/SLL									
	420 mg/day		560 mg/day		All doses		Other		All Tumors	
	All Grade	Grade3 or higher	All Grade	Grade3 or higher	All Grade	Grade3 or higher	All Grade	Grade3 or higher	All Grade	Grade3 or higher
低蛋白血症	0	0	1 (33.3%)	0	1 (9.1%)	0	1 (25.0%)	0	2 (13.3%)	0
食欲減退	1 (12.5%)	0	0	0	1 (9.1%)	0	0	0	1 (6.7%)	0
脱水	1 (12.5%)	0	0	0	1 (9.1%)	0	0	0	1 (6.7%)	0
糖尿病	1 (12.5%)	0	0	0	1 (9.1%)	0	0	0	1 (6.7%)	0
高カリウム血症	1 (12.5%)	0	0	0	1 (9.1%)	0	0	0	1 (6.7%)	0
高マグネシウム血症	1 (12.5%)	1 (12.5%)	0	0	1 (9.1%)	1 (9.1%)	0	0	1 (6.7%)	1 (6.7%)
低アルブミン血症	0	0	0	0	0	0	1 (25.0%)	0	1 (6.7%)	0
低カルシウム血症	0	0	0	0	0	0	1 (25.0%)	0	1 (6.7%)	0
低血糖症	0	0	0	0	0	0	1 (25.0%)	0	1 (6.7%)	0
栄養障害	1 (12.5%)	0	0	0	1 (9.1%)	0	0	0	1 (6.7%)	0
呼吸器、胸郭および縦隔障害	2 (25.0%)	0	2 (66.7%)	0	4 (36.4%)	0	1 (25.0%)	0	5 (33.3%)	0
鼻出血	1 (12.5%)	0	1 (33.3%)	0	2 (18.2%)	0	1 (25.0%)	0	3 (20.0%)	0
咳嗽	0	0	1 (33.3%)	0	1 (9.1%)	0	0	0	1 (6.7%)	0
鼻閉	1 (12.5%)	0	0	0	1 (9.1%)	0	0	0	1 (6.7%)	0
咽頭の炎症	1 (12.5%)	0	0	0	1 (9.1%)	0	0	0	1 (6.7%)	0
上気道うっ血	0	0	1 (33.3%)	0	1 (9.1%)	0	0	0	1 (6.7%)	0
筋骨格系および結合組織障害	1 (12.5%)	0	0	0	1 (9.1%)	0	3 (75.0%)	0	4 (26.7%)	0
筋痙縮	0	0	0	0	0	0	2 (50.0%)	0	2 (13.3%)	0
出血性関節症	1 (12.5%)	0	0	0	1 (9.1%)	0	0	0	1 (6.7%)	0
四肢痛	0	0	0	0	0	0	1 (25.0%)	0	1 (6.7%)	0
狭窄性腱鞘炎	1 (12.5%)	0	0	0	1 (9.1%)	0	0	0	1 (6.7%)	0
腎および尿路障害	2 (25.0%)	0	1 (33.3%)	0	3 (27.3%)	0	0	0	3 (20.0%)	0
血尿	1 (12.5%)	0	0	0	1 (9.1%)	0	0	0	1 (6.7%)	0
神経因性膀胱	1 (12.5%)	0	0	0	1 (9.1%)	0	0	0	1 (6.7%)	0
蛋白尿	0	0	1 (33.3%)	0	1 (9.1%)	0	0	0	1 (6.7%)	0
血管障害	1 (12.5%)	0	2 (66.7%)	0	3 (27.3%)	0	0	0	3 (20.0%)	0
血腫	1 (12.5%)	0	0	0	1 (9.1%)	0	0	0	1 (6.7%)	0
充血	0	0	1 (33.3%)	0	1 (9.1%)	0	0	0	1 (6.7%)	0
高血圧	0	0	1 (33.3%)	0	1 (9.1%)	0	0	0	1 (6.7%)	0
耳および迷路障害	0	0	0	0	0	0	2 (50.0%)	0	2 (13.3%)	0
聴覚障害	0	0	0	0	0	0	1 (25.0%)	0	1 (6.7%)	0
回転性めまい	0	0	0	0	0	0	1 (25.0%)	0	1 (6.7%)	0
眼障害	1 (12.5%)	0	0	0	1 (9.1%)	0	1 (25.0%)	0	2 (13.3%)	0
上強膜炎	1 (12.5%)	0	0	0	1 (9.1%)	0	0	0	1 (6.7%)	0

TSFAE06B: Treatment-Emergent Adverse Events by Toxicity Grade 3 or Higher; All-Treated Analysis Population (Study PCI-32765-JPN-101)

	CLL/SLL									
	420 mg/day		560 mg/day		All doses		Other		All Tumors	
	All Grade	Grade3 or higher	All Grade	Grade3 or higher	All Grade	Grade3 or higher	All Grade	Grade3 or higher	All Grade	Grade3 or higher
霧視	0	0	0	0	0	0	1 (25.0%)	0	1 (6.7%)	0
肝胆道系障害	0	0	1 (33.3%)	0	1 (9.1%)	0	1 (25.0%)	0	2 (13.3%)	0
肝機能異常	0	0	0	0	0	0	1 (25.0%)	0	1 (6.7%)	0
高ビリルビン血症	0	0	1 (33.3%)	0	1 (9.1%)	0	0	0	1 (6.7%)	0
傷害、中毒および処置合併症	0	0	1 (33.3%)	0	1 (9.1%)	0	1 (25.0%)	0	2 (13.3%)	0
節足動物咬傷	0	0	0	0	0	0	1 (25.0%)	0	1 (6.7%)	0
熱傷	0	0	1 (33.3%)	0	1 (9.1%)	0	0	0	1 (6.7%)	0
神経系障害	2 (25.0%)	0	0	0	2 (18.2%)	0	0	0	2 (13.3%)	0
浮動性めまい	1 (12.5%)	0	0	0	1 (9.1%)	0	0	0	1 (6.7%)	0
頭痛	1 (12.5%)	0	0	0	1 (9.1%)	0	0	0	1 (6.7%)	0
精神障害	0	0	0	0	0	0	1 (25.0%)	0	1 (6.7%)	0
不眠症	0	0	0	0	0	0	1 (25.0%)	0	1 (6.7%)	0

Key: TEAE=Treatment-Emergent Adverse Event
Note: Adverse events were coded using MedDRA Version 16.1.
If an adverse event(preferred term event category) was reported more than once in the same subject, only the event with the worst severity was counted.
In case, toxicity grade 0 or missing grade is recorded, it will be summarized as grade 1.

[TSFAE06B.rtf] [JNJ-54179060\PCI32765JPN101\DBR_CSR\RE_CSR\Program tsfae06b.sas] 11JUL2014, 11:52

参照元：JPN-101 CSR TSFAE06B

表 2.7.4-付録-8 Incidence of Treatment-Emergent Adverse Events Occurring in 20% or More Subjects in Any Cohort by Maximum Grade and Cohort; Safety Population (Study PCYC-04753)

TSF38-3PART1OF3:Incidence of Treatment-Emergent Adverse Events Occurring in 20% or More Subjects in Any Cohort by Maximum Grade and Cohort; Safety Population (Study PCYC-04753)

	1.25 mg/kg		2.5 mg/kg		5.0 mg/kg	
	Any Grade	Grade 3 or Higher	Any Grade	Grade 3 or Higher	Any Grade	Grade 3 or Higher
Analysis Set: Safety Population	8		8		6	
Subjects with TEAEs	8 (100.0%)	4 (50.0%)	8 (100.0%)	6 (75.0%)	6 (100.0%)	2 (33.3%)
MedDRA SOC/preferred term						
一般・全身障害および投与部位の状態	8 (100.0%)	2 (25.0%)	5 (62.5%)	2 (25.0%)	4 (66.7%)	1 (16.7%)
疲労	5 (62.5%)	0	2 (25.0%)	0	0	0
疾患進行	2 (25.0%)	2 (25.0%)	1 (12.5%)	1 (12.5%)	1 (16.7%)	1 (16.7%)
浮腫	2 (25.0%)	0	1 (12.5%)	0	0	0
末梢性浮腫	2 (25.0%)	0	1 (12.5%)	0	1 (16.7%)	0
疼痛	1 (12.5%)	0	2 (25.0%)	0	0	0
発熱	1 (12.5%)	0	1 (12.5%)	0	2 (33.3%)	0
悪寒	0	0	0	0	0	0
胃腸障害	5 (62.5%)	0	8 (100.0%)	2 (25.0%)	5 (83.3%)	1 (16.7%)
悪心	3 (37.5%)	0	1 (12.5%)	0	2 (33.3%)	0
腹痛	2 (25.0%)	0	1 (12.5%)	0	2 (33.3%)	0
便秘	1 (12.5%)	0	0	0	2 (33.3%)	0
口内乾燥	1 (12.5%)	0	0	0	0	0
鼓腸	1 (12.5%)	0	1 (12.5%)	0	0	0
下痢	0	0	5 (62.5%)	1 (12.5%)	2 (33.3%)	1 (16.7%)
消化不良	0	0	1 (12.5%)	0	1 (16.7%)	0
嚥下障害	0	0	0	0	0	0
口内炎	0	0	2 (25.0%)	0	0	0
嘔吐	0	0	1 (12.5%)	0	1 (16.7%)	0
筋骨格系および結合組織障害	5 (62.5%)	0	5 (62.5%)	0	4 (66.7%)	0
筋痙縮	2 (25.0%)	0	1 (12.5%)	0	2 (33.3%)	0
四肢痛	2 (25.0%)	0	0	0	1 (16.7%)	0
関節痛	1 (12.5%)	0	1 (12.5%)	0	2 (33.3%)	0
背部痛	1 (12.5%)	0	0	0	2 (33.3%)	0
筋肉痛	0	0	2 (25.0%)	0	0	0
顎痛	0	0	1 (12.5%)	0	2 (33.3%)	0
神経系障害	5 (62.5%)	0	4 (50.0%)	0	3 (50.0%)	0
浮動性めまい	1 (12.5%)	0	2 (25.0%)	0	0	0
頭痛	1 (12.5%)	0	2 (25.0%)	0	1 (16.7%)	0

TSF38-3PART1OF3:Incidence of Treatment-Emergent Adverse Events Occurring in 20% or More Subjects in Any Cohort by Maximum Grade and Cohort; Safety Population (Study PCYC-04753)

	1.25 mg/kg		2.5 mg/kg		5.0 mg/kg	
	Any Grade	Grade 3 or Higher	Any Grade	Grade 3 or Higher	Any Grade	Grade 3 or Higher
錯感覚	0	0	0	0	0	0
呼吸器、胸郭および縦隔障害	4 (50.0%)	0	5 (62.5%)	1 (12.5%)	3 (50.0%)	1 (16.7%)
咳嗽	3 (37.5%)	0	0	0	3 (50.0%)	0
口腔咽頭痛	2 (25.0%)	0	0	0	0	0
呼吸困難	0	0	1 (12.5%)	0	2 (33.3%)	0
鼻閉	0	0	1 (12.5%)	0	0	0
鼻潰瘍	0	0	0	0	0	0
アレルギー性鼻炎	0	0	0	0	0	0
血液およびリンパ系障害	3 (37.5%)	2 (25.0%)	2 (25.0%)	0	1 (16.7%)	0
貧血	2 (25.0%)	2 (25.0%)	1 (12.5%)	0	1 (16.7%)	0
発熱性好中球減少症	0	0	0	0	0	0
好中球減少症	0	0	1 (12.5%)	0	0	0
感染症および寄生虫症	3 (37.5%)	1 (12.5%)	3 (37.5%)	2 (25.0%)	2 (33.3%)	1 (16.7%)
肺炎	1 (12.5%)	1 (12.5%)	0	0	1 (16.7%)	1 (16.7%)
カンジダ症	0	0	0	0	0	0
上気道感染	0	0	0	0	1 (16.7%)	0
尿路感染	0	0	0	0	0	0
臨床検査	3 (37.5%)	0	2 (25.0%)	2 (25.0%)	0	0
体重減少	1 (12.5%)	0	0	0	0	0
好中球数減少	0	0	2 (25.0%)	2 (25.0%)	0	0
代謝および栄養障害	2 (25.0%)	1 (12.5%)	3 (37.5%)	1 (12.5%)	0	0
食欲減退	2 (25.0%)	0	2 (25.0%)	0	0	0
脱水	0	0	0	0	0	0
高カルシウム血症	0	0	0	0	0	0
精神障害	2 (25.0%)	0	2 (25.0%)	1 (12.5%)	2 (33.3%)	0
不安	1 (12.5%)	0	0	0	0	0
不眠症	1 (12.5%)	0	1 (12.5%)	0	1 (16.7%)	0
錯乱状態	0	0	1 (12.5%)	1 (12.5%)	0	0
腎および尿路障害	2 (25.0%)	1 (12.5%)	2 (25.0%)	0	1 (16.7%)	0
排尿困難	0	0	0	0	0	0
皮膚および皮下組織障害	2 (25.0%)	0	3 (37.5%)	0	4 (66.7%)	0
ざ瘡様皮膚炎	0	0	0	0	0	0
接触性皮膚炎	0	0	0	0	0	0
そう痒症	0	0	1 (12.5%)	0	0	0

TSF38-3PART1OF3:Incidence of Treatment-Emergent Adverse Events Occurring in 20% or More Subjects in Any Cohort by Maximum Grade and Cohort; Safety Population (Study PCYC-04753)

	1.25 mg/kg		2.5 mg/kg		5.0 mg/kg	
	Any Grade	Grade 3 or Higher	Any Grade	Grade 3 or Higher	Any Grade	Grade 3 or Higher
発疹	0	0	1 (12.5%)	0	0	0
皮膚病変	0	0	2 (25.0%)	0	0	0
血管障害	2 (25.0%)	0	3 (37.5%)	1 (12.5%)	0	0
高血圧	0	0	0	0	0	0
心臓障害	1 (12.5%)	0	1 (12.5%)	0	0	0
心房細動	0	0	0	0	0	0
傷害、中毒および処置合併症	1 (12.5%)	0	4 (50.0%)	0	0	0
挫傷	0	0	2 (25.0%)	0	0	0
眼障害	0	0	3 (37.5%)	0	1 (16.7%)	0
眼乾燥	0	0	0	0	0	0
眼充血	0	0	0	0	0	0
霧視	0	0	1 (12.5%)	0	0	0

Key: TEAE=Treatment-Emergent Adverse Events
Note: A subject with multiple severity ratings for a given AE was counted only once under the maximum severity.
Adverse events are presented by descending frequency of SOC and PT within Any Grade, those with the same frequency are presented alphabetically.
Percentages are calculated with the number of subjects in safety population as denominators.
Adverse event were coded using MedDRA Version 15.0

[TSF38-3PART1OF3.rtf] [JNJ-54179060\Z_SCS\DBR_ISS_2014\RE_ISS_JAPAN\tsf38-3.sas] 30MAY2014, 13:04

参照元：5.3.5.3.4 ISS TSF38-3PART1OF3

表 2.7.4-付録-9 Incidence of Treatment-Emergent Adverse Events Occurring in 20% or More Subjects in Any Cohort by Maximum Grade and Cohort; Safety Population (Study PCYC-04753)

TSF38-3PART2OF3:Incidence of Treatment-Emergent Adverse Events Occurring in 20% or More Subjects in Any Cohort by Maximum Grade and Cohort; Safety Population (Study PCYC-04753)

	8.3 mg/kg		12.5 mg/kg		8.3 mg/kg cts	
	Any Grade	Grade 3 or Higher	Any Grade	Grade 3 or Higher	Any Grade	Grade 3 or Higher
Analysis Set: Safety Population	8		7		10	
Subjects with TEAEs	8 (100.0%)	6 (75.0%)	7 (100.0%)	4 (57.1%)	10 (100.0%)	4 (40.0%)
MedDRA SOC/preferred term						
一般・全身障害および投与部位の状態	8 (100.0%)	3 (37.5%)	6 (85.7%)	0	7 (70.0%)	2 (20.0%)
疲労	3 (37.5%)	0	4 (57.1%)	0	6 (60.0%)	2 (20.0%)
疾患進行	0	0	0	0	0	0
浮腫	1 (12.5%)	0	0	0	1 (10.0%)	0
末梢性浮腫	0	0	0	0	2 (20.0%)	0
疼痛	1 (12.5%)	0	0	0	0	0
発熱	2 (25.0%)	1 (12.5%)	1 (14.3%)	0	3 (30.0%)	0
悪寒	0	0	1 (14.3%)	0	1 (10.0%)	0
胃腸障害	6 (75.0%)	1 (12.5%)	5 (71.4%)	1 (14.3%)	9 (90.0%)	1 (10.0%)
悪心	3 (37.5%)	0	1 (14.3%)	0	3 (30.0%)	0
腹痛	1 (12.5%)	0	0	0	3 (30.0%)	1 (10.0%)
便秘	2 (25.0%)	0	1 (14.3%)	0	1 (10.0%)	0
口内乾燥	1 (12.5%)	0	0	0	1 (10.0%)	0
鼓腸	0	0	0	0	2 (20.0%)	0
下痢	4 (50.0%)	0	3 (42.9%)	0	7 (70.0%)	0
消化不良	0	0	1 (14.3%)	0	2 (20.0%)	0
嚥下障害	0	0	2 (28.6%)	1 (14.3%)	0	0
口内炎	0	0	1 (14.3%)	0	1 (10.0%)	0
嘔吐	2 (25.0%)	1 (12.5%)	1 (14.3%)	0	1 (10.0%)	0
筋骨格系および結合組織障害	4 (50.0%)	0	3 (42.9%)	0	6 (60.0%)	0
筋痙縮	1 (12.5%)	0	2 (28.6%)	0	2 (20.0%)	0
四肢痛	2 (25.0%)	0	0	0	0	0
関節痛	0	0	2 (28.6%)	0	3 (30.0%)	0
背部痛	0	0	2 (28.6%)	0	3 (30.0%)	0
筋肉痛	2 (25.0%)	0	1 (14.3%)	0	2 (20.0%)	0
顎痛	0	0	0	0	0	0
神経系障害	5 (62.5%)	1 (12.5%)	4 (57.1%)	1 (14.3%)	3 (30.0%)	1 (10.0%)
浮動性めまい	1 (12.5%)	0	0	0	0	0
頭痛	4 (50.0%)	0	2 (28.6%)	0	2 (20.0%)	0

TSF38-3PART2OF3:Incidence of Treatment-Emergent Adverse Events Occurring in 20% or More Subjects in Any Cohort by Maximum Grade and Cohort; Safety Population (Study PCYC-04753)

	8.3 mg/kg		12.5 mg/kg		8.3 mg/kg cts	
	Any Grade	Grade 3 or Higher	Any Grade	Grade 3 or Higher	Any Grade	Grade 3 or Higher
錯感覚	0	0	2 (28.6%)	0	0	0
呼吸器、胸郭および縦隔障害	6 (75.0%)	1 (12.5%)	5 (71.4%)	0	6 (60.0%)	1 (10.0%)
咳嗽	2 (25.0%)	0	3 (42.9%)	0	3 (30.0%)	0
口腔咽頭痛	1 (12.5%)	0	2 (28.6%)	0	1 (10.0%)	0
呼吸困難	2 (25.0%)	0	0	0	4 (40.0%)	1 (10.0%)
鼻閉	0	0	1 (14.3%)	0	2 (20.0%)	0
鼻潰瘍	0	0	0	0	2 (20.0%)	0
アレルギー性鼻炎	2 (25.0%)	0	0	0	0	0
血液およびリンパ系障害	0	0	2 (28.6%)	1 (14.3%)	3 (30.0%)	3 (30.0%)
貧血	0	0	0	0	3 (30.0%)	2 (20.0%)
発熱性好中球減少症	0	0	1 (14.3%)	0	0	0
好中球減少症	0	0	2 (28.6%)	1 (14.3%)	0	0
感染症および寄生虫症	5 (62.5%)	1 (12.5%)	6 (85.7%)	0	4 (40.0%)	2 (20.0%)
肺炎	0	0	0	0	2 (20.0%)	1 (10.0%)
カンジダ症	0	0	1 (14.3%)	0	2 (20.0%)	0
上気道感染	2 (25.0%)	0	1 (14.3%)	0	1 (10.0%)	0
尿路感染	2 (25.0%)	0	1 (14.3%)	0	1 (10.0%)	0
臨床検査	3 (37.5%)	1 (12.5%)	2 (28.6%)	0	3 (30.0%)	0
体重減少	1 (12.5%)	0	0	0	2 (20.0%)	0
好中球数減少	2 (25.0%)	1 (12.5%)	0	0	0	0
代謝および栄養障害	2 (25.0%)	0	1 (14.3%)	1 (14.3%)	6 (60.0%)	2 (20.0%)
食欲減退	1 (12.5%)	0	0	0	3 (30.0%)	1 (10.0%)
脱水	0	0	0	0	2 (20.0%)	1 (10.0%)
高カルシウム血症	0	0	0	0	0	0
精神障害	2 (25.0%)	1 (12.5%)	2 (28.6%)	1 (14.3%)	4 (40.0%)	0
不安	0	0	2 (28.6%)	1 (14.3%)	1 (10.0%)	0
不眠症	0	0	0	0	3 (30.0%)	0
錯乱状態	2 (25.0%)	1 (12.5%)	0	0	1 (10.0%)	0
腎および尿路障害	2 (25.0%)	2 (25.0%)	1 (14.3%)	0	3 (30.0%)	0
排尿困難	0	0	0	0	2 (20.0%)	0
皮膚および皮下組織障害	6 (75.0%)	0	5 (71.4%)	0	8 (80.0%)	0
ざ瘡様皮膚炎	0	0	2 (28.6%)	0	1 (10.0%)	0
接触性皮膚炎	0	0	0	0	2 (20.0%)	0
そう痒症	2 (25.0%)	0	1 (14.3%)	0	0	0

TSF38-3PART2OF3:Incidence of Treatment-Emergent Adverse Events Occurring in 20% or More Subjects in Any Cohort by Maximum Grade and Cohort; Safety Population (Study PCYC-04753)

	8.3 mg/kg		12.5 mg/kg		8.3 mg/kg cts	
	Any Grade	Grade 3 or Higher	Any Grade	Grade 3 or Higher	Any Grade	Grade 3 or Higher
発疹	3 (37.5%)	0	1 (14.3%)	0	2 (20.0%)	0
皮膚病変	0	0	0	0	1 (10.0%)	0
血管障害	1 (12.5%)	0	0	0	4 (40.0%)	1 (10.0%)
高血圧	0	0	0	0	2 (20.0%)	0
心臓障害	2 (25.0%)	0	2 (28.6%)	0	0	0
心房細動	1 (12.5%)	0	0	0	0	0
傷害、中毒および処置合併症	1 (12.5%)	0	3 (42.9%)	0	1 (10.0%)	0
挫傷	1 (12.5%)	0	2 (28.6%)	0	0	0
眼障害	3 (37.5%)	0	0	0	3 (30.0%)	0
眼乾燥	1 (12.5%)	0	0	0	2 (20.0%)	0
眼充血	2 (25.0%)	0	0	0	0	0
霧視	1 (12.5%)	0	0	0	0	0

Key: TEAE=Treatment-Emergent Adverse Events
Note: A subject with multiple severity ratings for a given AE was counted only once under the maximum severity.
Adverse events are presented by descending frequency of SOC and PT within Any Grade, those with the same frequency are presented alphabetically.
Percentages are calculated with the number of subjects in safety population as denominators.
Adverse event were coded using MedDRA Version 15.0

[TSF38-3PART2OF3.rtf] [JNJ-54179060\Z_SCS\DBR_ISS_2014\RE_ISS_JAPAN\tsf38-3.sas] 30MAY2014, 13:04

参照元：5.3.5.3.4 ISS TSF38-3PART2OF3

表 2.7.4-付録-10 Incidence of Treatment-Emergent Adverse Events Occurring in 20% or More Subjects in Any Cohort by Maximum Grade and Cohort; Safety Population (Study PCYC-04753)

TSF38-3PART3OF3:Incidence of Treatment-Emergent Adverse Events Occurring in 20% or More Subjects in Any Cohort by Maximum Grade and Cohort; Safety Population (Study PCYC-04753)

	560 mg cts		560 mg DLBCL	
	Any Grade	Grade 3 or Higher	Any Grade	Grade 3 or Higher
Analysis Set: Safety Population	9		10	
Subjects with TEAEs	8 (88.9%)	2 (22.2%)	10 (100.0%)	7 (70.0%)
MedDRA SOC/preferred term				
一般・全身障害および投与部位の状態	5 (55.6%)	1 (11.1%)	4 (40.0%)	0
疲労	2 (22.2%)	0	2 (20.0%)	0
疾患進行	0	0	0	0
浮腫	0	0	0	0
末梢性浮腫	1 (11.1%)	0	1 (10.0%)	0
疼痛	2 (22.2%)	0	1 (10.0%)	0
発熱	2 (22.2%)	0	2 (20.0%)	0
悪寒	2 (22.2%)	0	0	0
胃腸障害	7 (77.8%)	0	6 (60.0%)	0
悪心	2 (22.2%)	0	2 (20.0%)	0
腹痛	1 (11.1%)	0	1 (10.0%)	0
便秘	1 (11.1%)	0	2 (20.0%)	0
口内乾燥	0	0	3 (30.0%)	0
鼓腸	0	0	0	0
下痢	4 (44.4%)	0	2 (20.0%)	0
消化不良	3 (33.3%)	0	1 (10.0%)	0
嚥下障害	0	0	0	0
口内炎	0	0	1 (10.0%)	0
嘔吐	2 (22.2%)	0	1 (10.0%)	0
筋骨格系および結合組織障害	7 (77.8%)	0	1 (10.0%)	0
筋痙縮	1 (11.1%)	0	0	0
四肢痛	3 (33.3%)	0	1 (10.0%)	0
関節痛	0	0	0	0
背部痛	1 (11.1%)	0	0	0
筋肉痛	3 (33.3%)	0	1 (10.0%)	0
顎痛	0	0	0	0
神経系障害	3 (33.3%)	0	2 (20.0%)	1 (10.0%)
浮動性めまい	1 (11.1%)	0	2 (20.0%)	0
頭痛	2 (22.2%)	0	0	0

TSF38-3PART3OF3:Incidence of Treatment-Emergent Adverse Events Occurring in 20% or More Subjects in Any Cohort by Maximum Grade and Cohort; Safety Population (Study PCYC-04753)

	560 mg cts		560 mg DLBCL	
	Any Grade	Grade 3 or Higher	Any Grade	Grade 3 or Higher
錯感覚	0	0	0	0
呼吸器、胸郭および縦隔障害	5 (55.6%)	0	4 (40.0%)	1 (10.0%)
咳嗽	4 (44.4%)	0	1 (10.0%)	0
口腔咽頭痛	0	0	0	0
呼吸困難	1 (11.1%)	0	0	0
鼻閉	0	0	0	0
鼻潰瘍	0	0	0	0
アレルギー性鼻炎	0	0	2 (20.0%)	0
血液およびリンパ系障害	4 (44.4%)	1 (11.1%)	3 (30.0%)	3 (30.0%)
貧血	1 (11.1%)	0	1 (10.0%)	1 (10.0%)
発熱性好中球減少症	2 (22.2%)	0	2 (20.0%)	2 (20.0%)
好中球減少症	1 (11.1%)	1 (11.1%)	0	0
感染症および寄生虫症	6 (66.7%)	0	2 (20.0%)	1 (10.0%)
肺炎	2 (22.2%)	0	0	0
カンジダ症	0	0	0	0
上気道感染	3 (33.3%)	0	0	0
尿路感染	0	0	0	0
臨床検査	3 (33.3%)	0	0	0
体重減少	1 (11.1%)	0	0	0
好中球数減少	0	0	0	0
代謝および栄養障害	5 (55.6%)	0	5 (50.0%)	1 (10.0%)
食欲減退	1 (11.1%)	0	0	0
脱水	2 (22.2%)	0	2 (20.0%)	1 (10.0%)
高カルシウム血症	1 (11.1%)	0	2 (20.0%)	0
精神障害	0	0	1 (10.0%)	0
不安	0	0	0	0
不眠症	0	0	1 (10.0%)	0
錯乱状態	0	0	0	0
腎および尿路障害	0	0	0	0
排尿困難	0	0	0	0
皮膚および皮下組織障害	3 (33.3%)	0	2 (20.0%)	0
ざ瘡様皮膚炎	0	0	0	0
接触性皮膚炎	0	0	0	0
そう痒症	0	0	1 (10.0%)	0

TSF38-3PART3OF3:Incidence of Treatment-Emergent Adverse Events Occurring in 20% or More Subjects in Any Cohort by Maximum Grade and Cohort; Safety Population (Study PCYC-04753)

	560 mg cts		560 mg DLBCL	
	Any Grade	Grade 3 or Higher	Any Grade	Grade 3 or Higher
発疹	0	0	0	0
皮膚病変	0	0	0	0
血管障害	1 (11.1%)	0	1 (10.0%)	0
高血圧	1 (11.1%)	0	0	0
心臓障害	1 (11.1%)	0	4 (40.0%)	2 (20.0%)
心房細動	1 (11.1%)	0	3 (30.0%)	1 (10.0%)
傷害、中毒および処置合併症	1 (11.1%)	0	2 (20.0%)	0
挫傷	0	0	1 (10.0%)	0
眼障害	5 (55.6%)	0	1 (10.0%)	0
眼乾燥	0	0	1 (10.0%)	0
眼充血	0	0	0	0
霧視	2 (22.2%)	0	0	0

Key: TEAE=Treatment-Emergent Adverse Events, DLBCL=diffuse large B-cell lymphoma
Note: A subject with multiple severity ratings for a given AE was counted only once under the maximum severity.
Adverse events are presented by descending frequency of SOC and PT within Any Grade, those with the same frequency are presented alphabetically.
Percentages are calculated with the number of subjects in safety population as denominators.
Adverse event were coded using MedDRA Version 15.0

[TSF38-3PART3OF3.rtf] [JNJ-54179060\Z_SCS\DBR_ISS_2014\RE_ISS_JAPAN\tsf38-3.sas] 30MAY2014, 13:04

参照元：5.3.5.3.4 ISS TSF38-3PART3OF3

表 2.7.4-付録-11 Incidence Rates of Most Frequent (>=10% of Subjects Overall) Treatment-Emergent Adverse Events by Period; CLL/SLL Monotherapy Safety Population - Relapsed/Refractory Subjects (Study PCYC-1112 and PCYC-1102)

TSF42: Incidence Rates of Most Frequent (>=10% of Subjects Overall) Treatment-Emergent Adverse Events by Period; CLL/SLL Monotherapy Safety Population - Relapsed/Refractory Subjects (Study PCYC-1112 and PCYC-1102)

	Pooled Ibrutinib				
	Total	1-3 Months	4 - 6 Months	7 - 12 Months	> 12 Months
Analysis Set: Safety Population	246	246	228	214	60
Subjects with TEAEs	245 (99.6%)	239 (97.2%)	193 (84.6%)	134 (62.6%)	35 (58.3%)
MedDRA SOC/preferred term					
胃腸障害	196 (79.7%)	167 (67.9%)	86 (37.7%)	41 (19.2%)	15 (25.0%)
下痢	123 (50.0%)	106 (43.1%)	24 (10.5%)	14 (6.5%)	5 (8.3%)
悪心	61 (24.8%)	46 (18.7%)	18 (7.9%)	7 (3.3%)	1 (1.7%)
便秘	41 (16.7%)	26 (10.6%)	13 (5.7%)	4 (1.9%)	1 (1.7%)
嘔吐	37 (15.0%)	24 (9.8%)	8 (3.5%)	7 (3.3%)	1 (1.7%)
口内炎	29 (11.8%)	24 (9.8%)	7 (3.1%)	2 (0.9%)	0
感染症および寄生虫症	174 (70.7%)	118 (48.0%)	81 (35.5%)	62 (29.0%)	20 (33.3%)
上気道感染	51 (20.7%)	26 (10.6%)	15 (6.6%)	11 (5.1%)	10 (16.7%)
副鼻腔炎	29 (11.8%)	13 (5.3%)	8 (3.5%)	13 (6.1%)	4 (6.7%)
肺炎	25 (10.2%)	12 (4.9%)	10 (4.4%)	7 (3.3%)	1 (1.7%)
一般・全身障害および投与部位の状態	146 (59.3%)	101 (41.1%)	45 (19.7%)	38 (17.8%)	12 (20.0%)
疲労	71 (28.9%)	48 (19.5%)	22 (9.6%)	9 (4.2%)	4 (6.7%)
発熱	58 (23.6%)	29 (11.8%)	16 (7.0%)	16 (7.5%)	4 (6.7%)
末梢性浮腫	26 (10.6%)	14 (5.7%)	5 (2.2%)	8 (3.7%)	2 (3.3%)
皮膚および皮下組織障害	141 (57.3%)	100 (40.7%)	49 (21.5%)	39 (18.2%)	13 (21.7%)
点状出血	30 (12.2%)	27 (11.0%)	3 (1.3%)	2 (0.9%)	0
筋骨格系および結合組織障害	125 (50.8%)	90 (36.6%)	49 (21.5%)	33 (15.4%)	8 (13.3%)
関節痛	46 (18.7%)	29 (11.8%)	20 (8.8%)	6 (2.8%)	0
筋痙縮	34 (13.8%)	19 (7.7%)	15 (6.6%)	6 (2.8%)	2 (3.3%)
背部痛	27 (11.0%)	12 (4.9%)	7 (3.1%)	7 (3.3%)	1 (1.7%)
四肢痛	25 (10.2%)	17 (6.9%)	3 (1.3%)	4 (1.9%)	1 (1.7%)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	122 (49.6%)	84 (34.1%)	46 (20.2%)	27 (12.6%)	9 (15.0%)
咳嗽	48 (19.5%)	36 (14.6%)	17 (7.5%)	5 (2.3%)	2 (3.3%)
呼吸困難	25 (10.2%)	14 (5.7%)	7 (3.1%)	5 (2.3%)	0
血液およびリンパ系障害	119 (48.4%)	90 (36.6%)	39 (17.1%)	28 (13.1%)	3 (5.0%)
貧血	51 (20.7%)	45 (18.3%)	8 (3.5%)	8 (3.7%)	1 (1.7%)
好中球減少症	49 (19.9%)	32 (13.0%)	20 (8.8%)	15 (7.0%)	0
血小板減少症	40 (16.3%)	33 (13.4%)	10 (4.4%)	1 (0.5%)	2 (3.3%)
神経系障害	94 (38.2%)	68 (27.6%)	25 (11.0%)	9 (4.2%)	10 (16.7%)

TSF42: Incidence Rates of Most Frequent (>=10% of Subjects Overall) Treatment-Emergent Adverse Events by Period; CLL/SLL Monotherapy Safety Population - Relapsed/Refractory Subjects (Study PCYC-1112 and PCYC-1102)

	Pooled Ibrutinib				
	Total	1-3 Months	4 - 6 Months	7 - 12 Months	> 12 Months
頭痛	36 (14.6%)	26 (10.6%)	9 (3.9%)	1 (0.5%)	1 (1.7%)
浮動性めまい	32 (13.0%)	23 (9.3%)	5 (2.2%)	4 (1.9%)	3 (5.0%)

Key: TEAE=Treatment-Emergent Adverse Events
Note: Analysis Set row is the number of subjects who entered the period. Number of subjects who experienced a new episode of the corresponding event in the period.
Adverse events are presented by descending frequency of SOC and PT within Any Grade, those with the same frequency are presented alphabetically.
Adverse event were coded using MedDRA Version 16.1

[TSF42.rtf] [JNJ-54179060\Z_SCS\DBR_ISS_2014\RE_ISS_JAPAN\tsf42.sas] 30MAY2014, 13:06

参照元：5.3.5.3.4 ISS TSF42

表 2.7.4-付録-12 Treatment-Emergent Adverse Events by Period during MD Phase; All-Treated Analysis Population (Study PCI-32765-JPN-101)

TSFAE10B: Treatment-Emergent Adverse Events by Period during MD Phase; All-Treated Analysis Population (Study PCI-32765-JPN-101)

	CLL/SLL 420 mg/day					
	Total	Day 1-90	Day 91-180	Day 181-270	Day 271-365	>=Day 366
Analysis Set: All-Treated Analysis Population	8	8	8	6	5	3
Total No. of Subjects with TEAE	8 (100.0%)	8 (100.0%)	7 (87.5%)	5 (83.3%)	4 (80.0%)	3 (100.0%)
MedDRA SOC/preferred term						
血液およびリンパ系障害	7 (87.5%)	6 (75.0%)	3 (37.5%)	2 (33.3%)	2 (40.0%)	0
貧血	4 (50.0%)	4 (50.0%)	2 (25.0%)	0	0	0
好中球減少症	4 (50.0%)	1 (12.5%)	2 (25.0%)	2 (33.3%)	1 (20.0%)	0
血小板減少症	3 (37.5%)	3 (37.5%)	0	0	0	0
白血球増加症	2 (25.0%)	2 (25.0%)	0	0	0	0
鉄欠乏性貧血	1 (12.5%)	0	0	0	1 (20.0%)	0
白血球減少症	1 (12.5%)	1 (12.5%)	0	0	0	0
リンパ球増加症	1 (12.5%)	1 (12.5%)	0	0	0	0
感染症および寄生虫症	7 (87.5%)	4 (50.0%)	2 (25.0%)	3 (50.0%)	2 (40.0%)	2 (66.7%)
歯肉炎	2 (25.0%)	1 (12.5%)	1 (12.5%)	0	0	0
鼻咽頭炎	2 (25.0%)	1 (12.5%)	0	1 (16.7%)	0	1 (33.3%)
咽頭炎	2 (25.0%)	1 (12.5%)	0	1 (16.7%)	0	0
アデノイド咽頭炎	1 (12.5%)	0	0	0	1 (20.0%)	0
帯状疱疹	1 (12.5%)	0	0	0	1 (20.0%)	0
感染	1 (12.5%)	0	0	1 (16.7%)	0	0
爪囲炎	1 (12.5%)	0	1 (12.5%)	0	0	0
肺炎	1 (12.5%)	1 (12.5%)	0	0	0	1 (33.3%)
鼻炎	1 (12.5%)	1 (12.5%)	0	0	0	0
敗血症	1 (12.5%)	1 (12.5%)	0	0	0	0
上気道感染	1 (12.5%)	1 (12.5%)	0	0	0	0
胃腸障害	6 (75.0%)	5 (62.5%)	3 (37.5%)	1 (16.7%)	1 (20.0%)	2 (66.7%)
口唇炎	2 (25.0%)	2 (25.0%)	2 (25.0%)	0	1 (20.0%)	0
便秘	2 (25.0%)	1 (12.5%)	1 (12.5%)	0	0	0
嘔吐	2 (25.0%)	1 (12.5%)	0	1 (16.7%)	0	1 (33.3%)
腹部不快感	1 (12.5%)	0	0	1 (16.7%)	0	0
肛門出血	1 (12.5%)	1 (12.5%)	0	0	0	0
齲歯	1 (12.5%)	0	0	0	0	1 (33.3%)
下痢	1 (12.5%)	1 (12.5%)	0	0	0	0
消化不良	1 (12.5%)	1 (12.5%)	0	0	0	0
嚥下障害	1 (12.5%)	0	0	0	0	1 (33.3%)
胃炎	1 (12.5%)	1 (12.5%)	0	0	0	0
口腔内出血	1 (12.5%)	1 (12.5%)	0	0	0	0
悪心	1 (12.5%)	1 (12.5%)	0	0	0	1 (33.3%)
口内炎	1 (12.5%)	1 (12.5%)	1 (12.5%)	0	0	0
歯痛	1 (12.5%)	1 (12.5%)	0	0	0	0
一般・全身障害および投与部位の状態	6 (75.0%)	5 (62.5%)	2 (25.0%)	0	1 (20.0%)	0
発熱	4 (50.0%)	3 (37.5%)	2 (25.0%)	0	1 (20.0%)	0
疲労	2 (25.0%)	2 (25.0%)	0	0	0	0
局所腫脹	1 (12.5%)	1 (12.5%)	0	0	0	0
倦怠感	1 (12.5%)	1 (12.5%)	0	0	0	0
浮腫	1 (12.5%)	0	1 (12.5%)	0	0	0
皮膚および皮下組織障害	6 (75.0%)	4 (50.0%)	5 (62.5%)	2 (33.3%)	0	3 (100.0%)
発疹	4 (50.0%)	2 (25.0%)	1 (12.5%)	1 (16.7%)	0	1 (33.3%)
皮膚乾燥	2 (25.0%)	1 (12.5%)	0	0	0	2 (66.7%)
点状出血	2 (25.0%)	1 (12.5%)	2 (25.0%)	1 (16.7%)	0	1 (33.3%)
水疱性皮膚炎	1 (12.5%)	0	1 (12.5%)	0	0	0
薬疹	1 (12.5%)	0	1 (12.5%)	0	0	0

TSFAE10B: Treatment-Emergent Adverse Events by Period during MD Phase; All-Treated Analysis Population (Study PCI-32765-JPN-101)

	CLL/SLL 420 mg/day					
	Total	Day 1-90	Day 91-180	Day 181-270	Day 271-365	>=Day 366
紅斑	1 (12.5%)	0	1 (12.5%)	0	0	0
皮下出血	1 (12.5%)	1 (12.5%)	1 (12.5%)	0	0	0
爪の障害	1 (12.5%)	0	1 (12.5%)	0	0	0
紅斑性皮疹	1 (12.5%)	1 (12.5%)	0	0	0	0
臨床検査	5 (62.5%)	5 (62.5%)	3 (37.5%)	1 (16.7%)	1 (20.0%)	1 (33.3%)
血中ビリルビン増加	2 (25.0%)	1 (12.5%)	0	0	1 (20.0%)	1 (33.3%)
血中乳酸脱水素酵素増加	2 (25.0%)	2 (25.0%)	1 (12.5%)	0	0	0
Ｃ－反応性蛋白増加	2 (25.0%)	2 (25.0%)	0	0	0	0
体重減少	2 (25.0%)	2 (25.0%)	0	0	0	0
アミラーゼ増加	1 (12.5%)	1 (12.5%)	1 (12.5%)	1 (16.7%)	0	1 (33.3%)
血中重炭酸塩減少	1 (12.5%)	1 (12.5%)	0	0	0	0
血中重炭酸塩増加	1 (12.5%)	1 (12.5%)	0	0	0	0
血中クレアチニン増加	1 (12.5%)	0	1 (12.5%)	0	0	0
血中マグネシウム減少	1 (12.5%)	1 (12.5%)	0	0	0	0
血中尿素増加	1 (12.5%)	0	1 (12.5%)	0	0	0
血小板数減少	1 (12.5%)	1 (12.5%)	0	0	0	0
尿中ウロビリノーゲン増加	1 (12.5%)	1 (12.5%)	0	1 (16.7%)	0	1 (33.3%)
体重増加	1 (12.5%)	0	0	0	0	1 (33.3%)
代謝および栄養障害	3 (37.5%)	2 (25.0%)	3 (37.5%)	1 (16.7%)	0	1 (33.3%)
高リン酸塩血症	3 (37.5%)	2 (25.0%)	1 (12.5%)	0	0	0
高尿酸血症	2 (25.0%)	2 (25.0%)	0	0	0	0
食欲減退	1 (12.5%)	1 (12.5%)	1 (12.5%)	0	0	1 (33.3%)
脱水	1 (12.5%)	0	0	0	0	1 (33.3%)
糖尿病	1 (12.5%)	0	0	1 (16.7%)	0	0
高カリウム血症	1 (12.5%)	1 (12.5%)	0	0	0	0
高マグネシウム血症	1 (12.5%)	1 (12.5%)	0	0	0	0
低リン酸血症	1 (12.5%)	1 (12.5%)	0	0	0	0
栄養障害	1 (12.5%)	0	1 (12.5%)	0	0	0
神経系障害	2 (25.0%)	1 (12.5%)	1 (12.5%)	0	0	0
浮動性めまい	1 (12.5%)	1 (12.5%)	0	0	0	0
頭痛	1 (12.5%)	0	1 (12.5%)	0	0	0
腎および尿路障害	2 (25.0%)	2 (25.0%)	0	0	0	1 (33.3%)
血尿	1 (12.5%)	1 (12.5%)	0	0	0	1 (33.3%)
神経因性膀胱	1 (12.5%)	1 (12.5%)	0	0	0	0
呼吸器、胸郭および縦隔障害	2 (25.0%)	1 (12.5%)	1 (12.5%)	0	0	1 (33.3%)
鼻出血	1 (12.5%)	1 (12.5%)	0	0	0	0
鼻閉	1 (12.5%)	0	0	0	0	1 (33.3%)
咽頭の炎症	1 (12.5%)	0	1 (12.5%)	0	0	0
眼障害	1 (12.5%)	0	1 (12.5%)	0	0	0
上強膜炎	1 (12.5%)	0	1 (12.5%)	0	0	0
筋骨格系および結合組織障害	1 (12.5%)	1 (12.5%)	0	0	0	0
出血性関節症	1 (12.5%)	1 (12.5%)	0	0	0	0
狭窄性腱鞘炎	1 (12.5%)	1 (12.5%)	0	0	0	0
血管障害	1 (12.5%)	0	1 (12.5%)	0	0	0
血腫	1 (12.5%)	0	1 (12.5%)	0	0	0

Key: TEAE=Treatment-Emergent Adverse Event
Note: Adverse events were coded using MedDRA Version 16.1.
Only one incidence of a type that occurs during each period is counted as the event. Incidences are the number of subjects who experience a new episode of the corresponding event in that period.

[TSFAE10B.rtf] [JNJ-54179060\PCI32765JPN101\DBR_CSR\RE_CSR\Program tsfae10b.sas] 11JUL2014, 11:53
参照元：JPN-101 CSR TSFAE10B

表 2.7.4-付録-13 Overall Safety Summary by Number of Prior Therapies; CLL/SLL Monotherapy Safety Population – Relapsed/Refractory Subjects (Studies PCYC-1112-CA, PCYC-1102-CA)

TSF08-3PART4OF4:Overall Safety Summary by Number of Prior Therapies; CLL/SLL Monotherapy Safety Population – Relapsed/Refractory Subjects (Studies PCYC-1112-CA, PCYC-1102-CA)

	Pooled		Total
	Ibrutinib		Ibrutinib
	Number of Prior Therapies < 3	Number of Prior Therapies >= 3	Total
Analysis Set: Safety Population	110	136	246
Subjects with Any TEAE	109 (99.1%)	136 (100.0%)	245 (99.6%)
Grade >= 3	59 (53.6%)	88 (64.7%)	147 (59.8%)
Subjects with Any Related TEAE	91 (82.7%)	120 (88.2%)	211 (85.8%)
Grade >= 3	29 (26.4%)	52 (38.2%)	81 (32.9%)
Subjects with Any Serious TEAE	38 (34.5%)	70 (51.5%)	108 (43.9%)
Grade >= 3	33 (30.0%)	63 (46.3%)	96 (39.0%)
Subjects with Any Related Serious TEAE	12 (10.9%)	30 (22.1%)	42 (17.1%)
Grade >= 3	10 (9.1%)	22 (16.2%)	32 (13.0%)
Subjects with Any TEAE Leading to Study Drug Discontinuation	9 (8.2%)	12 (8.8%)	21 (8.5%)
Subjects with Any TEAE Leading to Study Drug Reduction	7 (6.4%)	7 (5.1%)	14 (5.7%)
Subjects with Fatal TEAE	5 (4.5%)	10 (7.4%)	15 (6.1%)

Key: TEAE = Treatment-Emergent Adverse Events
Note: Percentages are calculated with the number of subjects in safety population as denominators.
Subjects with missing baseline values are included in total column but not shown separately.
Study 1102 population was comprised of 51 subjects in study cohorts 1 and 4 (relapsed/refractory disease) who received 420 mg/day ibrutinib.
Pooled ibrutinib population comprised of 195 subjects from Study 1112 and 51 subjects from Study 1102 (cohorts 1 and 4) with relapsed/refractory CLL/SLL who received at least 1 dose of ibrutinib 420 mg/day.

[TSF08-3PART4OF4.rtf] [JNJ-54179060\Z_SCS\DBR_ISS_2014\RE_ISS_ROW\tsf08-3.sas] 21APR2014, 23:01

参照元：5.3.5.3.4 ISS TSF08-3PART4OF4

表 2.7.4-付録-14 Treatment-Emergent Adverse Events Leading to Death; Safety Population (Study PCYC-1112-CA)

LSFAE04-1: Treatment-Emergent Adverse Events Leading to Death; Safety Population (Study PCYC-1112-CA)

Tumor Histology	Treatment/TN or RR	Subject ID	Age/Sex/Race	Dose at Onset of Event	MedDRA Preferred Term	Toxicity Grade	SAE	AE Start Day[a]	Duration (Days)[b]	Causality	Action Taken	Outcome
CLL	Ibrutinib-420mg/RR	032-006	5[redacted]/Male/White	420 mg QD	心停止	5	Yes	182	1	Unlikely Related	Drug Withdrawn/Permanently Withdrawn/Not Applicable	Fatal
		217-014	7[redacted]/Male/White	420 mg QD	肺炎	5	Yes	327	14	Not Related	Drug Withdrawn/Permanently Withdrawn/Hospitalization/Prolongation of Hospitalization/Concomitant or Additional Treatment Given	Fatal
		217-019	5[redacted]/Male/White	420 mg QD	白血病	5	Yes	260	9	Not Related	Dose Not Changed/Other, Palliative Care/Hospice	Fatal
		501-003	6[redacted]/Male/White	0	リクター症候群	5	Yes	157	10	Not Related	Dose Not Changed/Hospitalization/Prolongation of Hospitalization	Fatal
		506-001	8[redacted]/Male/White	0	敗血症	5	Yes	43	17	Not Related	Drug Withdrawn/Permanently Withdrawn/Hospitalization/Prolongation of Hospitalization/Concomitant or Additional Treatment Given	Fatal

LSFAE04-1: Treatment-Emergent Adverse Events Leading to Death; Safety Population (Study PCYC-1112-CA)

Tumor Histology	Treatment/TN or RR	Subject ID	Age/Sex/Race	Dose at Onset of Event	MedDRA Preferred Term	Toxicity Grade	SAE	AE Start Day[a]	Duration (Days)[b]	Causality	Action Taken	Outcome
		517-002	7[redacted]/Female/White	0	敗血症	5	Yes	-2	12	Not Related	Drug Withdrawn/Permanently Withdrawn/Hospitalization/Prolongation of Hospitalization/Concomitant or Additional Treatment Given	Fatal
		522-002	7[redacted]/Female/White	420 mg QD	慢性リンパ性白血病	5	Yes	72	20	Not Related	Dose Not Changed/Hospitalization/Prolongation of Hospitalization/Concomitant or Additional Treatment Given/Non-Drug Therapy	Fatal
		543-001	7[redacted]/Male/Patient Declined To Answer	420 mg QD	肺炎	5	Yes	66	8	Possibly Related	Drug Withdrawn/Permanently Withdrawn/Hospitalization/Prolongation of Hospitalization/Concomitant or Additional Treatment Given	Fatal
		550-006	6[redacted]/Male/White	0	好中球減少性敗血症	5	Yes	.	.	Unlikely Related	Drug Withdrawn/Permanently Withdrawn/Hospitalization/Prolongation of Hospitalization	Fatal
		554-001	7[redacted]/Male/White	420 mg QD	肺炎	5	Yes	177	2	Unlikely Related	Drug Withdrawn/Permanently Withdrawn/Hospitalization/Prolongation of Hospitalization	Fatal

LSFAE04-1: Treatment-Emergent Adverse Events Leading to Death; Safety Population (Study PCYC-1112-CA)

Tumor Histology	Treatment/TN or RR	Subject ID	Age/Sex/Race	Dose at Onset of Event	MedDRA Preferred Term	Toxicity Grade	SAE	AE Start Day[a]	Duration (Days)[b]	Causality	Action Taken	Outcome
	Ofatumumab	032-003	7[redacted]/Male/White	0	敗血症症候群	5	Yes	91	9	Not Related	Dose Not Changed/Hospitalization/Prolongation of Hospitalization	Fatal
		217-001	7[redacted]/Male/White	0	肺炎	5	Yes	117	2	Not Related	Drug Withdrawn/Permanently Withdrawn/Hospitalization/Prolongation of Hospitalization/Concomitant or Additional Treatment Given	Fatal
		379-001	6[redacted]/Male/White	0	急性腎不全	5	Yes	64	4	Unlikely Related	Dose Not Changed/Hospitalization/Prolongation of Hospitalization/Concomitant or Additional Treatment Given	Fatal
		411-002	5[redacted]/Male/White	0	ノカルジア症	5	Yes	20	73	Unlikely Related	Drug Withdrawn/Permanently Withdrawn/Hospitalization/Prolongation of Hospitalization/Concomitant or Additional Treatment Given/Other, Partial Decortication, Also Con Med Numbers 18, 19, 20, 21	Fatal

LSFAE04-1: Treatment-Emergent Adverse Events Leading to Death; Safety Population (Study PCYC-1112-CA)

Tumor Histology	Treatment/TN or RR	Subject ID	Age/Sex/Race	Dose at Onset of Event	MedDRA Preferred Term	Toxicity Grade	SAE	AE Start Day[a]	Duration (Days)[b]	Causality	Action Taken	Outcome
		500-002	8[redacted]/Male/White	0	扁平上皮癌	5	Yes	-1	126	Unlikely Related	Drug Withdrawn/Permanently Withdrawn/Hospitalization/Prolongation of Hospitalization/Concomitant or Additional Treatment Given/Other, Radiotherpy, Con Med No. 26, 34, 45	Fatal
		502-002	6[redacted]/Male/White	0	慢性リンパ性白血病	5	Yes	78	17	Not Related	Dose Not Changed/Hospitalization/Prolongation of Hospitalization/Non-Drug Therapy	Fatal
		509-001	7[redacted]/Male/White	0	肺炎	5	Yes	30	22	Not Related	Multiple(Dose Delay)/Permanently Withdrawn/Hospitalization/Prolongation of Hospitalization/Concomitant or Additional Treatment Given	Fatal
		511-008	6[redacted]/Male/White	0	菌血症	5	Yes	9	28	Not Related	Multiple(Dose Delay)/Permanently Withdrawn/Hospitalization/Prolongation of Hospitalization	Fatal
		523-003	6[redacted]/Female/White	0	発熱	5	Yes	100	8	Not Related	Drug Withdrawn/Permanently Withdrawn/Hospitalization/Prolongation of Hospitalization/Concomitant or Additional Treatment Given	Fatal

LSFAE04-1: Treatment-Emergent Adverse Events Leading to Death; Safety Population (Study PCYC-1112-CA)

Tumor Histology	Treatment/TN or RR	Subject ID	Age/Sex/Race	Dose at Onset of Event	MedDRA Preferred Term	Toxicity Grade	SAE	AE Start Day[a]	Duration (Days)[b]	Causality	Action Taken	Outcome
		534-002	6[redacted]/Male/White	0	心不全	5	Yes	209	1	Not Related	Dose Not Changed/Not Applicable	Fatal
		536-002	6[redacted]/Female/White	0	インフルエンザ	5	Yes	75	17	Not Related	Drug Withdrawn/Permanently Withdrawn/Hospitalization/Prolongation of Hospitalization	Fatal
		541-004	7[redacted]/Female/White	0	上気道感染	5	Yes	36	12	Not Related	Drug Withdrawn/Permanently Withdrawn/Hospitalization/Prolongation of Hospitalization/Concomitant or Additional Treatment Given	Fatal
		543-005	5[redacted]/Male/Black Or African American	0	好中球減少性敗血症	5	Yes	144	2	Possibly Related	Dose Not Changed/Hospitalization/Prolongation of Hospitalization	Fatal
		548-004	7[redacted]/Male/White	0	遠隔転移を伴う扁平上皮癌	5	Yes	50	40	Not Related	Drug Withdrawn/Permanently Withdrawn/Hospitalization/Prolongation of Hospitalization	Fatal
		550-004	5[redacted]/Male/Patient Declined To Answer	0	慢性リンパ性白血病	5	Yes	63	2	Not Related	Dose Not Changed/Not Applicable	Fatal
		550-010	7[redacted]/Male/White	0	気管支肺炎	5	Yes	54	1	Possibly Related	Dose Not Changed/Hospitalization/Prolongation of Hospitalization	Fatal
SLL	Ibrutinib-420mg/RR	541-005	8[redacted]/Female/White	0	消化器癌	5	Yes	110	64	Not Related	Drug Withdrawn/Permanently Withdrawn/Hospitalization/Prolongation of Hospitalization	Fatal

LSFAE04-1: Treatment-Emergent Adverse Events Leading to Death; Safety Population (Study PCYC-1112-CA)

Tumor Histology	Treatment/TN or RR	Subject ID	Age/Sex/Race	Dose at Onset of Event	MedDRA Preferred Term	Toxicity Grade	SAE	AE Start Day[a]	Duration (Days)[b]	Causality	Action Taken	Outcome
		552-001	7[redacted]/Male/White	0	慢性リンパ性白血病	5	Yes	115	1	Not Related	Dose Not Changed/Not Applicable	Fatal

Key: TN=Treatment Naïve, RR=Relapsed Refractory
[a] Event Onset Date - first dose date of study treatment + 1
[b] Event Stop Date - Event Onset Date + 1
Note: Adverse events were coded using MedDRA Version 16.1 for PCYC-1112.
Study PCYC-1112-CA includes 386 subjects.

[LSFAE04-1.rtf] [JNJ-54179060\Z_SCS\DBR_ISS_2014\RE_ISS_JAPAN\lsfae04-1.sas] 30MAY2014, 13:01

参照元：5.3.5.3.4 ISS LSFAE04-1

表 2.7.4-付録-15 Treatment-Emergent Adverse Events Leading to Death; Safety Population (Study PCYC-1102-CA)

LSFAE04-2: Treatment-Emergent Adverse Events Leading to Death; Safety Population (Study PCYC-1102-CA)

Tumor Histology	Treatment/TN or RR	Subject ID	Age/Sex/Race	Dose at Onset of Event	MedDRA Preferred Term	Toxicity Grade	SAE	AE Start Day[a]	Duration (Days)[b]	Causality	Action Taken	Outcome
CLL	420 mg/RR	032-104	5[redacted]/Male/White	0	悪性組織球増殖症	5	Yes	394	.	Not Related	Permanently Withdrawn/Hospitalization/Prolongation of Hospitalization	Fatal
	420 mg/TN	032-201	6[redacted]/Male/White	0	リクター症候群	5	Yes	293	.	Not Related	Drug Withdrawn/Permanently Withdrawn	Fatal
	840 mg/RR	032-304	5[redacted]/Male/White	0	リクター症候群	5	Yes	137	.	Not Related	Drug Withdrawn/Permanently Withdrawn/Hospitalization/Prolongation of Hospitalization	Fatal
		038-301	7[redacted]/Male/White	0	慢性リンパ性白血病	5	Yes	501	.	Not Related	Permanently Withdrawn	Fatal
		200-303	4[redacted]/Male/White	840	クリプトコッカス性肺炎	5	Yes	21	.	Not Related	Drug Withdrawn/Permanently Withdrawn/Hospitalization/Prolongation of Hospitalization/Concomitant or Additional Treatment Given	Fatal
		217-301	5[redacted]/Male/White	0	インフルエンザ性肺炎	5	Yes	60	.	Not Related	Multiple(Dosing Withheld/Dosing Discontinued)/Permanently Withdrawn/Hospitalization/Prolongation of Hospitalization/Concomitant or Additional Treatment Given	Fatal

LSFAE04-2: Treatment-Emergent Adverse Events Leading to Death; Safety Population (Study PCYC-1102-CA)

Tumor Histology	Treatment/TN or RR	Subject ID	Age/Sex/Race	Dose at Onset of Event	MedDRA Preferred Term	Toxicity Grade	SAE	AE Start Day[a]	Duration (Days)[b]	Causality	Action Taken	Outcome
	High-Risk 420 mg/RR	320-401	7[redacted]/Male/White	0	全身性炎症反応症候群	5	Yes	24	.	Possible	Permanently Withdrawn/Hospitalization/Prolongation of Hospitalization/Concomitant or Additional Treatment Given	Fatal
SLL	840 mg/RR	320-301	7[redacted]/Male/White	0	肺炎	5	Yes	419	.	Not Related	Drug Withdrawn/Permanently Withdrawn/Hospitalization/Prolongation of Hospitalization	Fatal
	High-Risk 420 mg/RR	217-409	6[redacted]/Male/White	0	末梢性Ｔ細胞性リンパ腫、組織型不明	5	Yes	22	.	Not Related	Multiple(Dosing Withheld/Dosing Discontinued)/Permanently Withdrawn/Hospitalization/Prolongation of Hospitalization	Fatal

Key: TN=Treatment Naïve, RR=Relapsed Refractory
[a] Event Onset Date - first dose date of study treatment + 1
[b] Event Stop Date - Event Onset Date + 1
Note: Adverse events were coded using MedDRA Version 15.1 for PCYC-1102.
Study PCYC-1102-CA includes 132 subjects.

[LSFAE04-2.rtf] [JNJ-54179060\Z_SCS\DBR_ISS_2014\RE_ISS_JAPAN\lsfae04-2.sas] 30MAY2014, 13:01

参照元：5.3.5.3.4 ISS LSFAE04-2

表 2.7.4-付録-16 Treatment-Emergent Adverse Events Leading to Death; Safety Population (Study PCYC-04753)

LSFAE04-3: Treatment-Emergent Adverse Events Leading to Death; Safety Population (Study PCYC-04753)

Tumor Histology	Treatment	Subject ID	Age/Sex/Race	Dose at Onset of Event	MedDRA Preferred Term	Toxicity Grade	SAE	AE Start Day[a]	Duration (Days)[b]	Causality	Action Taken	Outcome
CLL/SLL	2.5 mg/kg/d	073-002	8[redacted]/Female/White	0	錯乱状態	3	No	38	18	Unrelated	Not Applicable	Died With Ae
				0	食欲減退	2	No	26	30	Unrelated	Not Applicable	Died With Ae
				0	深部静脈血栓症	2	No	40	16	Unrelated	Not Applicable	Died With Ae
				0	疾患進行	5	Yes	55	1	Unrelated	Permanently Withdrawn/Hospitalization/Prolongation of Hospitalization/Pt Had Been Off Drug For Over 30 Days At Time Of Death.	Died With Ae
				0	肺障害	3	No	36	20	Possibly Related	Concomitant or Additional Treatment Given	Died With Ae
				0	ウイルス性リンパ節炎	3	Yes	38	18	Possibly Related	Hospitalization/Prolongation of Hospitalization/Concomitant or Additional Treatment Given	Died With Ae
				240	顎痛	1	No	15	41	Unrelated	Not Applicable	Died With Ae
				0	発熱	1	No	38	18	Unrelated	Not Applicable	Died With Ae
	5.0 mg/kg/d	073-005	6[redacted]/Male/White	440	咳嗽	2	No	8	119	Unrelated	Concomitant or Additional Treatment Given	Died With Ae
				0	疾患進行	5	Yes	114	13	Unrelated	Permanently Withdrawn/Hospitalization/Prolongation of Hospitalization/Concomitant or Additional Treatment Given	Died With Ae
				440	構語障害	1	No	8	119	Unrelated	Not Applicable	Died With Ae
				440	発声障害	1	No	8	119	Possibly Related	Not Applicable	Died With Ae

LSFAE04-3: Treatment-Emergent Adverse Events Leading to Death; Safety Population (Study PCYC-04753)

Tumor Histology	Treatment	Subject ID	Age/Sex/Race	Dose at Onset of Event	MedDRA Preferred Term	Toxicity Grade	SAE	AE Start Day[a]	Duration (Days)[b]	Causality	Action Taken	Outcome
				0	呼吸困難	2	No	105	22	Unrelated	Permanently Withdrawn/Concomitant or Additional Treatment Given/Sputum Culture, Cxr And Consult With Pulmonologist Ordered 2-10-10. Dyspnea Is A Symptom Of The Disease Progression That Was The Reported Sae	Died With Ae
				0	シュードモナス菌性肺感染	2	No	111	16	Unrelated	Concomitant or Additional Treatment Given	Died With Ae
				0	非心臓性胸痛	2	No	113	14	Unrelated	Concomitant or Additional Treatment Given	Died With Ae
				440	顎痛	2	No	71	56	Possibly Related	Concomitant or Additional Treatment Given	Died With Ae
				0	胸膜痛	3	No	113	14	Unrelated	Concomitant or Additional Treatment Given/This Ae Is Not A Sae. It Is The Symptom Of The Disease Progression That Was Reported As An Sae.	Died With Ae
				440	ラ音	1	No	71	56	Unrelated	Not Applicable	Died With Ae
DLBCL	1.25 mg/kg/d	038-001	6[redacted]/Male/White	0	味覚消失	1	No	29	.	Possibly Related	Not Applicable	Died With Ae
				0	貧血	3	No	37	.	Unrelated	Concomitant or Additional Treatment Given/Rbc Transfusion.	Died With Ae

LSFAE04-3: Treatment-Emergent Adverse Events Leading to Death; Safety Population (Study PCYC-04753)

Tumor Histology	Treatment	Subject ID	Age/Sex/Race	Dose at Onset of Event	MedDRA Preferred Term	Toxicity Grade	SAE	AE Start Day[a]	Duration (Days)[b]	Causality	Action Taken	Outcome
				0	不安	1	No	36	13	Unrelated	Concomitant or Additional Treatment Given	Died With Ae
				80	血中カルシウム増加	1	No	8	.	Unrelated	Concomitant or Additional Treatment Given	Died With Ae
				80	便秘	1	No	8	.	Unrelated	Not Applicable	Died With Ae
				80	食欲減退	1	No	1	.	Unrelated	Not Applicable	Died With Ae
				0	疾患進行	5	Yes	36	13	Unrelated	Permanently Withdrawn/Hospitalization/Prolongation of Hospitalization	Died With Ae
				80	口内乾燥	1	No	8	.	Possibly Related	Not Applicable	Died With Ae
				0	筋骨格系胸痛	2	No	29	.	Unrelated	Concomitant or Additional Treatment Given	Died With Ae
				0	悪心	2	No	36	13	Unrelated	Concomitant or Additional Treatment Given	Died With Ae
				0	末梢性浮腫	1	No	29	.	Unrelated	Concomitant or Additional Treatment Given	Died With Ae
				80	毛孔性皮疹	1	No	15	.	Unrelated	Concomitant or Additional Treatment Given	Died With Ae
				0	急性腎不全	4	Yes	36	13	Unrelated	Hospitalization/Prolongation of Hospitalization/Concomitant or Additional Treatment Given	Died With Ae
				80	頻脈	1	No	8	.	Unrelated	Not Applicable	Died With Ae
				0	体重減少	1	No	29	.	Unrelated	Not Applicable	Died With Ae
		126-002	4[redacted]/Female/White	0	疾患進行	5	Yes	29	1	Unrelated	Drug Withdrawn/Permanently Withdrawn/Hospitalization/Prolongation of Hospitalization	Died With Ae

LSFAE04-3: Treatment-Emergent Adverse Events Leading to Death; Safety Population (Study PCYC-04753)

Tumor Histology	Treatment	Subject ID	Age/Sex/Race	Dose at Onset of Event	MedDRA Preferred Term	Toxicity Grade	SAE	AE Start Day[a]	Duration (Days)[b]	Causality	Action Taken	Outcome
				40	転移部痛	4	Yes	14	16	Unrelated	Permanently Withdrawn/Hospitalization/Prolongation of Hospitalization	Died With Ae
	560 mg DLBCL	324-004	7[redacted]/Male/White	560	高血糖	1	No	14	.	Unrelated	Concomitant or Additional Treatment Given	Died With Ae
				560	低マグネシウム血症	1	No	7	.	Possibly Related	Concomitant or Additional Treatment Given/Intermittent	Died With Ae
				0	呼吸抑制	5	Yes	24	1	Unrelated	Hospitalization/Prolongation of Hospitalization	Died With Ae
Other Indolent NHL	8.3 mg/kg/d	323-003	7[redacted]/Female/White	0	腹痛	1	No	213	10	Unrelated	Concomitant or Additional Treatment Given	Died With Ae
				0	錯乱状態	1	No	89	134	Possibly Related	Not Applicable	Died With Ae
				0	食欲減退	2	No	214	9	Unrelated	Not Applicable	Died With Ae
				0	大葉性肺炎	3	Yes	213	10	Unrelated	Hospitalization/Prolongation of Hospitalization/Concomitant or Additional Treatment Given	Died With Ae
				0	リンパ腫	5	Yes	213	10	Unrelated	Drug Withdrawn/Permanently Withdrawn/Hospitalization/Prolongation of Hospitalization	Died With Ae
				440	口腔ヘルペス	1	No	129	94	Unrelated	Concomitant or Additional Treatment Given	Died With Ae
				0	肺炎球菌性敗血症	3	Yes	213	10	Unrelated	Hospitalization/Prolongation of Hospitalization/Concomitant or Additional Treatment Given	Died With Ae

LSFAE04-3: Treatment-Emergent Adverse Events Leading to Death; Safety Population (Study PCYC-04753)

Tumor Histology	Treatment	Subject ID	Age/Sex/Race	Dose at Onset of Event	MedDRA Preferred Term	Toxicity Grade	SAE	AE Start Day[a]	Duration (Days)[b]	Causality	Action Taken	Outcome
				0	発熱	3	No	213	10	Unrelated	Concomitant or Additional Treatment Given	Died With Ae
				0	腎不全	3	No	213	10	Unrelated	Concomitant or Additional Treatment Given/2nd To Sepsis	Died With Ae
				440	霧視	1	No	129	94	Possibly Related	Not Applicable	Died With Ae
				0	体重減少	1	No	214	9	Unrelated	Not Applicable	Died With Ae

[a] Event Onset Date - first dose date of study treatment + 1
[b] Event Stop Date - Event Onset Date + 1
Note: Adverse events were coded using MedDRA Version 15.0 for PCYC-04753.
Study PCYC-04753 includes 66 subjects.

[LSFAE04-3.rtf] [JNJ-54179060\Z_SCS\DBR_ISS_2014\RE_ISS_JAPAN\lsfae04-3.sas] 30MAY2014, 13:01

参照元：5.3.5.3.4 ISS LSFAE04-3

表 2.7.4-付録-17 Treatment-Emergent Serious Adverse Events; Safety Population (Study PCYC-1112-CA)

LSFAE02-1: Treatment-Emergent Serious Adverse Events; Safety Population (Study PCYC-1112-CA)

Tumor Histology	Treatment/TN or RR	Subject ID	Age/Sex/Race	Dose at Onset of Event	MedDRA Preferred Term	Toxicity Grade	SAE	AE Start Day[a]	Duration (Days)[b]	Causality	Action Taken	Outcome
CLL	Ibrutinib-420mg/RR	032-006	5[redacted]/Male/White	420mg	心停止	5	Yes	182	1	Unlikely Related	Drug Withdrawn/Not Applicable	Fatal
		032-011	7[redacted]/Male/White	0	心房細動	2	Yes	20	2	Not Related	Hospitalization/Prolongation of Hospitalization/Concomitant or Additional Treatment Given/Drug Interrupted/Other	Recovered/Resolved
				0	心房細動	3	Yes	77	1	Not Related	Hospitalization/Prolongation of Hospitalization/Dose Not Changed	Recovered/Resolved
				0	心房細動	2	Yes	224	2	Not Related	Hospitalization/Prolongation of Hospitalization/Dose Not Changed	Recovered/Resolved
		038-001	6[redacted]/Male/White	0	蜂巣炎	3	Yes	60	.	Not Related	Hospitalization/Prolongation of Hospitalization/Concomitant or Additional Treatment Given/Dose Not Changed	Recovered/Resolved
		038-002	4[redacted]/Female/White	0	臍ヘルニア	2	Yes	311	2	Not Related	Hospitalization/Prolongation of Hospitalization/Drug Interrupted	Recovered/Resolved
		038-005	7[redacted]/Male/Asian	0	帯状疱疹	3	Yes	224	.	Unlikely Related	Hospitalization/Prolongation of Hospitalization/Concomitant or Additional Treatment Given/Dose Not Changed/Other	Not Recovered/Not Resolved

LSFAE02-1: Treatment-Emergent Serious Adverse Events; Safety Population (Study PCYC-1112-CA)

Tumor Histology	Treatment/TN or RR	Subject ID	Age/Sex/Race	Dose at Onset of Event	MedDRA Preferred Term	Toxicity Grade	SAE	AE Start Day[a]	Duration (Days)[b]	Causality	Action Taken	Outcome
		038-010	6[redacted]/Male/White	420mg	大腸炎	3	Yes	98	23	Possibly Related	Hospitalization/Prolongation of Hospitalization/Concomitant or Additional Treatment Given/Drug Interrupted/Other	Recovered/Resolved
		107-001	8[redacted]/Female/White	0	悪心	3	Yes	154	3	Not Related	Hospitalization/Prolongation of Hospitalization/Drug Interrupted	Recovered/Resolved
				0	肉腫	2	Yes	154	.	Not Related	Dose Not Changed/Not Applicable	Not Recovered/Not Resolved
		127-001	5[redacted]/Male/White	420mg	背部痛	3	Yes	285	6	Not Related	Hospitalization/Prolongation of Hospitalization/Concomitant or Additional Treatment Given/Dose Not Changed	Recovered/Resolved
				420mg	硬膜下血腫	2	Yes	310	14	Possibly Related	Hospitalization/Prolongation of Hospitalization/Drug Withdrawn	Recovered/Resolved
		130-001	7[redacted]/Female/White	0	注射部位分泌物	2	Yes	7	4	Possibly Related	Concomitant or Additional Treatment Given/Dose Not Changed	Recovered/Resolved
				0	肺炎	3	Yes	202	9	Not Related	Hospitalization/Prolongation of Hospitalization/Concomitant or Additional Treatment Given/Dose Not Changed	Recovered/Resolved

LSFAE02-1: Treatment-Emergent Serious Adverse Events; Safety Population (Study PCYC-1112-CA)

Tumor Histology	Treatment/TN or RR	Subject ID	Age/Sex/Race	Dose at Onset of Event	MedDRA Preferred Term	Toxicity Grade	SAE	AE Start Day[a]	Duration (Days)[b]	Causality	Action Taken	Outcome
		199-003	8[redacted]/Female/White	420mg	処置後出血	3	Yes	18	2	Related	Hospitalization/Prolongation of Hospitalization/Concomitant or Additional Treatment Given/Drug Interrupted	Recovered/Resolved
				0	ウイルス性胃腸炎	3	Yes	174	10	Not Related	Drug Interrupted/Not Applicable	Recovered/Resolved
		200-001	5[redacted]/Female/Black Or African American	0	食道痙攣	1	Yes	180	2	Not Related	Concomitant or Additional Treatment Given/Dose Not Changed	Recovered/Resolved
		200-008	6[redacted]/Female/White	0	血管浮腫	3	Yes	57	2	Not Related	Hospitalization/Prolongation of Hospitalization/Concomitant or Additional Treatment Given/Dose Not Changed	Recovered/Resolved
				0	血管浮腫	3	Yes	66	5	Not Related	Hospitalization/Prolongation of Hospitalization/Concomitant or Additional Treatment Given/Dose Not Changed	Recovered/Resolved
				0	血管浮腫	3	Yes	130	5	Not Related	Hospitalization/Prolongation of Hospitalization/Concomitant or Additional Treatment Given/Dose Not Changed	Recovered/Resolved

LSFAE02-1: Treatment-Emergent Serious Adverse Events; Safety Population (Study PCYC-1112-CA)

Tumor Histology	Treatment/TN or RR	Subject ID	Age/Sex/Race	Dose at Onset of Event	MedDRA Preferred Term	Toxicity Grade	SAE	AE Start Day[a]	Duration (Days)[b]	Causality	Action Taken	Outcome
				0	血管浮腫	3	Yes	181	6	Not Related	Hospitalization/Prolongation of Hospitalization/Concomitant or Additional Treatment Given/Dose Not Changed	Recovered/Resolved
		210-003	7[redacted]/Male/White	420mg	気管支炎	3	Yes	110	7	Not Related	Hospitalization/Prolongation of Hospitalization/Concomitant or Additional Treatment Given/Dose Not Changed	Recovered/Resolved With Sequelae
				420mg	尿路感染	3	Yes	110	7	Not Related	Hospitalization/Prolongation of Hospitalization/Concomitant or Additional Treatment Given/Dose Not Changed	Recovered/Resolved With Sequelae
				0	大腸菌性尿路感染	3	Yes	194	2	Not Related	Hospitalization/Prolongation of Hospitalization/Concomitant or Additional Treatment Given/Dose Not Changed	Recovered/Resolved With Sequelae
				420mg	尿路感染	3	Yes	201	4	Not Related	Hospitalization/Prolongation of Hospitalization/Concomitant or Additional Treatment Given/Dose Not Changed	Recovered/Resolved With Sequelae

LSFAE02-1: Treatment-Emergent Serious Adverse Events; Safety Population (Study PCYC-1112-CA)

Tumor Histology	Treatment/TN or RR	Subject ID	Age/Sex/Race	Dose at Onset of Event	MedDRA Preferred Term	Toxicity Grade	SAE	AE Start Day[a]	Duration (Days)[b]	Causality	Action Taken	Outcome
		217-008	5[redacted]/Female/White	420mg	ヘルペスウイルス感染	3	Yes	304	8	Not Related	Hospitalization/Prolongation of Hospitalization/Concomitant or Additional Treatment Given/Drug Interrupted	Recovered/Resolved
		217-014	7[redacted]/Male/White	0	肺感染	3	Yes	271	21	Possibly Related	Hospitalization/Prolongation of Hospitalization/Concomitant or Additional Treatment Given/Drug Interrupted	Recovered/Resolved
				420mg	肺炎	5	Yes	327	14	Not Related	Hospitalization/Prolongation of Hospitalization/Concomitant or Additional Treatment Given/Drug Withdrawn	Fatal
		217-015	7[redacted]/Male/White	420mg	肺炎	3	Yes	156	12	Possibly Related	Hospitalization/Prolongation of Hospitalization/Concomitant or Additional Treatment Given/Drug Interrupted	Recovered/Resolved
				420mg	うっ血性心不全	3	Yes	217	14	Not Related	Hospitalization/Prolongation of Hospitalization/Concomitant or Additional Treatment Given/Dose Not Changed	Recovered/Resolved

LSFAE02-1: Treatment-Emergent Serious Adverse Events; Safety Population (Study PCYC-1112-CA)

Tumor Histology	Treatment/TN or RR	Subject ID	Age/Sex/Race	Dose at Onset of Event	MedDRA Preferred Term	Toxicity Grade	SAE	AE Start Day[a]	Duration (Days)[b]	Causality	Action Taken	Outcome
				0	蜂巣炎	3	Yes	330	7	Possibly Related	Hospitalization/Prolongation of Hospitalization/Concomitant or Additional Treatment Given/Drug Interrupted	Recovered/Resolved
				0	低ナトリウム血症	2	Yes	344	5	Not Related	Hospitalization/Prolongation of Hospitalization/Concomitant or Additional Treatment Given/Drug Interrupted	Recovered/Resolved
		217-018	7[redacted]/Female/White	420mg	尿路感染	3	Yes	316	3	Not Related	Hospitalization/Prolongation of Hospitalization/Concomitant or Additional Treatment Given/Dose Not Changed	Recovered/Resolved
		217-019	5[redacted]/Male/White	420mg	肺感染	3	Yes	200	4	Possibly Related	Hospitalization/Prolongation of Hospitalization/Concomitant or Additional Treatment Given/Drug Interrupted/Non-Drug Therapy	Recovered/Resolved
				0	筋肉痛	3	Yes	220	3	Not Related	Hospitalization/Prolongation of Hospitalization/Concomitant or Additional Treatment Given/Drug Interrupted	Recovered/Resolved
				420mg	白血病	5	Yes	260	9	Not Related	Dose Not Changed/Other	Fatal

LSFAE02-1: Treatment-Emergent Serious Adverse Events; Safety Population (Study PCYC-1112-CA)

Tumor Histology	Treatment/TN or RR	Subject ID	Age/Sex/Race	Dose at Onset of Event	MedDRA Preferred Term	Toxicity Grade	SAE	AE Start Day[a]	Duration (Days)[b]	Causality	Action Taken	Outcome
		217-029	7[redacted]/Female/White	420mg	心房細動	3	Yes	223	4	Not Related	Hospitalization/Prolongation of Hospitalization/Concomitant or Additional Treatment Given/Drug Withdrawn/Other	Recovered/Resolved With Sequelae
		217-032	6[redacted]/Male/White	420mg	ライノウイルス感染	3	Yes	46	3	Not Related	Hospitalization/Prolongation of Hospitalization/Concomitant or Additional Treatment Given/Drug Interrupted	Recovered/Resolved
				0	肺炎	3	Yes	106	3	Not Related	Hospitalization/Prolongation of Hospitalization/Concomitant or Additional Treatment Given/Drug Interrupted	Recovered/Resolved
				420mg	呼吸困難	3	Yes	120	25	Not Related	Hospitalization/Prolongation of Hospitalization/Concomitant or Additional Treatment Given/Drug Interrupted	Recovered/Resolved
		217-033	6[redacted]/Female/White	0	肺炎	3	Yes	6	5	Not Related	Hospitalization/Prolongation of Hospitalization/Concomitant or Additional Treatment Given/Drug Interrupted	Recovered/Resolved

LSFAE02-1: Treatment-Emergent Serious Adverse Events; Safety Population (Study PCYC-1112-CA)

Tumor Histology	Treatment/TN or RR	Subject ID	Age/Sex/Race	Dose at Onset of Event	MedDRA Preferred Term	Toxicity Grade	SAE	AE Start Day[a]	Duration (Days)[b]	Causality	Action Taken	Outcome
				420mg	肺感染	3	Yes	26	10	Not Related	Hospitalization/Prolongation of Hospitalization/Concomitant or Additional Treatment Given/Drug Interrupted/Non-Drug Therapy	Recovered/Resolved
				0	疲労	3	Yes	43	36	Not Related	Hospitalization/Prolongation of Hospitalization/Concomitant or Additional Treatment Given/Drug Interrupted/Non-Drug Therapy	Recovered/Resolved
				0	アスペルギルス感染	2	Yes	49	5	Not Related	Hospitalization/Prolongation of Hospitalization/Concomitant or Additional Treatment Given/Multiple(Dose Delay)	Recovered/Resolved
		217-036	7[redacted]/Male/White	420mg	肺感染	3	Yes	134	18	Not Related	Hospitalization/Prolongation of Hospitalization/Concomitant or Additional Treatment Given/Drug Interrupted/Other	Recovered/Resolved
		217-041	8[redacted]/Male/Black Or African American	0	尿路感染	3	Yes	148	7	Not Related	Hospitalization/Prolongation of Hospitalization/Concomitant or Additional Treatment Given/Drug Interrupted	Recovered/Resolved

LSFAE02-1: Treatment-Emergent Serious Adverse Events; Safety Population (Study PCYC-1112-CA)

Tumor Histology	Treatment/TN or RR	Subject ID	Age/Sex/Race	Dose at Onset of Event	MedDRA Preferred Term	Toxicity Grade	SAE	AE Start Day[a]	Duration (Days)[b]	Causality	Action Taken	Outcome
				0	発熱	1	Yes	161	5	Possibly Related	Hospitalization/Prolongation of Hospitalization/Concomitant or Additional Treatment Given/Drug Interrupted	Recovered/Resolved
				0	発熱	1	Yes	176	8	Possibly Related	Hospitalization/Prolongation of Hospitalization/Concomitant or Additional Treatment Given/Drug Interrupted	Recovered/Resolved
		217-042	6[redacted]/Female/White	0	腹痛	3	Yes	13	9	Not Related	Hospitalization/Prolongation of Hospitalization/Concomitant or Additional Treatment Given/Drug Interrupted	Recovered/Resolved
		349-017	6[redacted]/Male/Black Or African American	0	うっ血性心不全	3	Yes	140	7	Possibly Related	Hospitalization/Prolongation of Hospitalization/Drug Interrupted	Recovered/Resolved
		350-006	6[redacted]/Male/White	0	真菌性扁桃炎	4	Yes	104	8	Possibly Related	Hospitalization/Prolongation of Hospitalization/Concomitant or Additional Treatment Given/Drug Interrupted	Recovered/Resolved
		377-005	6[redacted]/Male/Black Or African American	0	気管支肺アスペルギルス症	3	Yes	119	.	Possibly Related	Hospitalization/Prolongation of Hospitalization/Concomitant or Additional Treatment Given/Dose Not Changed	Not Recovered/Not Resolved

LSFAE02-1: Treatment-Emergent Serious Adverse Events; Safety Population (Study PCYC-1112-CA)

Tumor Histology	Treatment/TN or RR	Subject ID	Age/Sex/Race	Dose at Onset of Event	MedDRA Preferred Term	Toxicity Grade	SAE	AE Start Day[a]	Duration (Days)[b]	Causality	Action Taken	Outcome
				0	心房頻脈	2	Yes	120	3	Not Related	Hospitalization/Prolongation of Hospitalization/Concomitant or Additional Treatment Given/Dose Not Changed	Recovered/Resolved
				0	下痢	3	Yes	154	8	Possibly Related	Hospitalization/Prolongation of Hospitalization/Dose Not Changed	Recovered/Resolved
		404-001	6[redacted]/Female/White	0	低カリウム血症	4	Yes	207	6	Not Related	Concomitant or Additional Treatment Given/Dose Not Changed	Recovered/Resolved
				0	肺扁平上皮癌	3	Yes	308	.	Not Related	Hospitalization/Prolongation of Hospitalization/Concomitant or Additional Treatment Given/Dose Not Changed	Recovering/Resolving
		404-002	6[redacted]/Female/White	420mg	動脈瘤	1	Yes	76	116	Not Related	Hospitalization/Prolongation of Hospitalization/Concomitant or Additional Treatment Given/Drug Interrupted/Other	Recovered/Resolved
				0	動脈瘤	1	Yes	143	3	Not Related	Hospitalization/Prolongation of Hospitalization/Concomitant or Additional Treatment Given/Dose Not Changed/Other	Recovered/Resolved

LSFAE02-1: Treatment-Emergent Serious Adverse Events; Safety Population (Study PCYC-1112-CA)

Tumor Histology	Treatment/TN or RR	Subject ID	Age/Sex/Race	Dose at Onset of Event	MedDRA Preferred Term	Toxicity Grade	SAE	AE Start Day[a]	Duration (Days)[b]	Causality	Action Taken	Outcome
				0	心房細動	1	Yes	143	2	Not Related	Hospitalization/Prolongation of Hospitalization/Dose Not Changed	Recovered/Resolved
				0	徐脈	1	Yes	143	2	Not Related	Hospitalization/Prolongation of Hospitalization/Dose Not Changed	Recovered/Resolved
		406-009	5[redacted]/Male/White	420mg	感染性小腸結腸炎	4	Yes	43	7	Possibly Related	Hospitalization/Prolongation of Hospitalization/Concomitant or Additional Treatment Given/Drug Interrupted	Recovered/Resolved
				420mg	好中球減少症	4	Yes	43	7	Related	Hospitalization/Prolongation of Hospitalization/Dose Not Changed	Recovered/Resolved
		406-011	6[redacted]/Male/Multiple	0	肺炎	3	Yes	52	3	Possibly Related	Hospitalization/Prolongation of Hospitalization/Concomitant or Additional Treatment Given/Dose Not Changed	Recovered/Resolved
				0	発熱	3	Yes	52	3	Possibly Related	Hospitalization/Prolongation of Hospitalization/Concomitant or Additional Treatment Given/Dose Not Changed	Recovered/Resolved
		408-005	3[redacted]/Female/Asian	420mg	精神病性障害	3	Yes	239	.	Unlikely Related	Drug Interrupted/Other	Not Recovered/Not Resolved
				0	躁病	3	Yes	266	.	Unlikely Related	Dose Not Changed/Other	Not Recovered/Not Resolved

LSFAE02-1: Treatment-Emergent Serious Adverse Events; Safety Population (Study PCYC-1112-CA)

Tumor Histology	Treatment/TN or RR	Subject ID	Age/Sex/Race	Dose at Onset of Event	MedDRA Preferred Term	Toxicity Grade	SAE	AE Start Day[a]	Duration (Days)[b]	Causality	Action Taken	Outcome
		410-007	6[redacted]/Male/White	420mg	細菌性肺炎	3	Yes	212	7	Not Related	Hospitalization/Prolongation of Hospitalization/Dose Not Changed	Recovered/Resolved
				0	肺炎	3	Yes	257	10	Not Related	Hospitalization/Prolongation of Hospitalization/Concomitant or Additional Treatment Given/Drug Interrupted	Recovered/Resolved
				0	副鼻腔炎	3	Yes	257	10	Not Related	Hospitalization/Prolongation of Hospitalization/Concomitant or Additional Treatment Given/Drug Interrupted	Recovered/Resolved
		410-010	5[redacted]/Male/White	0	リンパ節症	3	Yes	183	2	Not Related	Hospitalization/Prolongation of Hospitalization/Concomitant or Additional Treatment Given/Dose Not Changed/Other	Recovered/Resolved
		410-012	5[redacted]/Male/White	0	腫瘍フレア	3	Yes	2	2	Possibly Related	Hospitalization/Prolongation of Hospitalization/Concomitant or Additional Treatment Given/Drug Interrupted/Other	Recovered/Resolved
		501-003	6[redacted]/Male/White	0	リクター症候群	5	Yes	157	10	Not Related	Hospitalization/Prolongation of Hospitalization/Dose Not Changed	Fatal

LSFAE02-1: Treatment-Emergent Serious Adverse Events; Safety Population (Study PCYC-1112-CA)

Tumor Histology	Treatment/TN or RR	Subject ID	Age/Sex/Race	Dose at Onset of Event	MedDRA Preferred Term	Toxicity Grade	SAE	AE Start Day[a]	Duration (Days)[b]	Causality	Action Taken	Outcome
		502-001	6[redacted]/Female/White	0	病的骨折	3	Yes	-6	8	Not Related	Hospitalization/Prolongation of Hospitalization/Concomitant or Additional Treatment Given/Dose Not Changed	Recovered/Resolved
				0	病的骨折	3	Yes	-6	8	Not Related	Hospitalization/Prolongation of Hospitalization/Concomitant or Additional Treatment Given/Dose Not Changed	Recovered/Resolved
				0	骨痛	3	Yes	35	5	Not Related	Hospitalization/Prolongation of Hospitalization/Concomitant or Additional Treatment Given/Dose Not Changed	Recovered/Resolved
				0	尿路感染	3	Yes	35	4	Not Related	Hospitalization/Prolongation of Hospitalization/Concomitant or Additional Treatment Given/Dose Not Changed	Recovered/Resolved
		502-003	5[redacted]/Female/White	0	口内炎	3	Yes	56	55	Possibly Related	Concomitant or Additional Treatment Given/Dose Not Changed	Recovered/Resolved

LSFAE02-1: Treatment-Emergent Serious Adverse Events; Safety Population (Study PCYC-1112-CA)

Tumor Histology	Treatment/TN or RR	Subject ID	Age/Sex/Race	Dose at Onset of Event	MedDRA Preferred Term	Toxicity Grade	SAE	AE Start Day[a]	Duration (Days)[b]	Causality	Action Taken	Outcome
				0	発熱	3	Yes	61	3	Possibly Related	Hospitalization/Prolongation of Hospitalization/Concomitant or Additional Treatment Given/Dose Not Changed	Recovered/Resolved
				0	バクテロイデス性菌血症	3	Yes	72	5	Possibly Related	Hospitalization/Prolongation of Hospitalization/Concomitant or Additional Treatment Given/Dose Not Changed	Recovered/Resolved
		504-001	7[redacted]/Male/White	0	ウイルス性咽頭炎	2	Yes	47	2	Not Related	Hospitalization/Prolongation of Hospitalization/Concomitant or Additional Treatment Given/Dose Not Changed	Recovered/Resolved
		505-005	6[redacted]/Male/White	0	心房細動	3	Yes	156	1	Unlikely Related	Hospitalization/Prolongation of Hospitalization/Concomitant or Additional Treatment Given/Drug Interrupted/Other	Recovered/Resolved
		505-009	7[redacted]/Male/White	420mg	肺炎球菌性敗血症	4	Yes	21	9	Unlikely Related	Hospitalization/Prolongation of Hospitalization/Concomitant or Additional Treatment Given/Drug Interrupted	Recovered/Resolved

LSFAE02-1: Treatment-Emergent Serious Adverse Events; Safety Population (Study PCYC-1112-CA)

Tumor Histology	Treatment/TN or RR	Subject ID	Age/Sex/Race	Dose at Onset of Event	MedDRA Preferred Term	Toxicity Grade	SAE	AE Start Day[a]	Duration (Days)[b]	Causality	Action Taken	Outcome
				420mg	肺炎	3	Yes	21	9	Unlikely Related	Hospitalization/Prolongation of Hospitalization/Concomitant or Additional Treatment Given/Drug Interrupted	Recovered/Resolved
				420mg	心房細動	3	Yes	72	1	Not Related	Hospitalization/Prolongation of Hospitalization/Concomitant or Additional Treatment Given/Dose Not Changed	Recovered/Resolved
				420mg	ヘモフィルス性菌血症	4	Yes	72	29	Unlikely Related	Hospitalization/Prolongation of Hospitalization/Concomitant or Additional Treatment Given/Drug Interrupted	Recovered/Resolved
				420mg	肺炎	3	Yes	72	29	Unlikely Related	Hospitalization/Prolongation of Hospitalization/Concomitant or Additional Treatment Given/Drug Interrupted	Recovered/Resolved
				0	心房細動	3	Yes	136	1	Unlikely Related	Hospitalization/Prolongation of Hospitalization/Concomitant or Additional Treatment Given/Drug Interrupted	Recovered/Resolved

LSFAE02-1: Treatment-Emergent Serious Adverse Events; Safety Population (Study PCYC-1112-CA)

Tumor Histology	Treatment/TN or RR	Subject ID	Age/Sex/Race	Dose at Onset of Event	MedDRA Preferred Term	Toxicity Grade	SAE	AE Start Day[a]	Duration (Days)[b]	Causality	Action Taken	Outcome
				0	肺炎球菌性敗血症	4	Yes	136	8	Unlikely Related	Hospitalization/Prolongation of Hospitalization/Concomitant or Additional Treatment Given/Drug Interrupted	Recovered/Resolved
				0	肺炎	3	Yes	136	8	Unlikely Related	Hospitalization/Prolongation of Hospitalization/Concomitant or Additional Treatment Given/Drug Interrupted	Recovered/Resolved
				280mg	ヘモフィルス性菌血症	4	Yes	230	11	Unlikely Related	Hospitalization/Prolongation of Hospitalization/Concomitant or Additional Treatment Given/Drug Interrupted	Recovered/Resolved
				0	ヘモフィルス性敗血症	4	Yes	248	8	Unlikely Related	Hospitalization/Prolongation of Hospitalization/Concomitant or Additional Treatment Given/Drug Interrupted	Recovered/Resolved
		506-001	8[redacted]/Male/White	0	発熱性好中球減少症	3	Yes	43	8	Not Related	Hospitalization/Prolongation of Hospitalization/Concomitant or Additional Treatment Given/Dose Not Changed/Non-Drug Therapy	Recovered/Resolved

LSFAE02-1: Treatment-Emergent Serious Adverse Events; Safety Population (Study PCYC-1112-CA)

Tumor Histology	Treatment/TN or RR	Subject ID	Age/Sex/Race	Dose at Onset of Event	MedDRA Preferred Term	Toxicity Grade	SAE	AE Start Day[a]	Duration (Days)[b]	Causality	Action Taken	Outcome
				0	敗血症	5	Yes	43	17	Not Related	Hospitalization/Prolongation of Hospitalization/Concomitant or Additional Treatment Given/Drug Withdrawn	Fatal
		507-001	7[redacted]/Male/White	420mg	発熱性好中球減少症	3	Yes	9	3	Possibly Related	Hospitalization/Prolongation of Hospitalization/Concomitant or Additional Treatment Given/Drug Interrupted/Non-Drug Therapy	Recovered/Resolved
				0	発熱性好中球減少症	3	Yes	55	7	Possibly Related	Hospitalization/Prolongation of Hospitalization/Concomitant or Additional Treatment Given/Drug Interrupted/Multiple	Recovered/Resolved
				0	熱性感染症	3	Yes	66	5	Possibly Related	Hospitalization/Prolongation of Hospitalization/Concomitant or Additional Treatment Given/Drug Interrupted	Recovered/Resolved
				420mg	気管支肺炎	3	Yes	80	10	Possibly Related	Hospitalization/Prolongation of Hospitalization/Concomitant or Additional Treatment Given/Drug Interrupted	Recovered/Resolved

LSFAE02-1: Treatment-Emergent Serious Adverse Events; Safety Population (Study PCYC-1112-CA)

Tumor Histology	Treatment/TN or RR	Subject ID	Age/Sex/Race	Dose at Onset of Event	MedDRA Preferred Term	Toxicity Grade	SAE	AE Start Day[a]	Duration (Days)[b]	Causality	Action Taken	Outcome
				420mg	免疫グロブリン減少	3	Yes	133	6	Not Related	Hospitalization/Prolongation of Hospitalization/Concomitant or Additional Treatment Given/Drug Interrupted	Recovered/Resolved
				420mg	細菌性気管支炎	2	Yes	299	3	Unlikely Related	Hospitalization/Prolongation of Hospitalization/Concomitant or Additional Treatment Given/Drug Interrupted	Recovered/Resolved
		507-002	6[redacted]/Female/White	0	下痢	3	Yes	4	3	Possibly Related	Hospitalization/Prolongation of Hospitalization/Drug Interrupted	Recovered/Resolved
				280mg	非心臓性胸痛	2	Yes	85	2	Unlikely Related	Hospitalization/Prolongation of Hospitalization/Concomitant or Additional Treatment Given/Dose Not Changed	Recovered/Resolved With Sequelae
				0	慢性リンパ性白血病	3	Yes	131	13	Not Related	Hospitalization/Prolongation of Hospitalization/Dose Not Changed/Other	Recovered/Resolved
				0	発熱	1	Yes	147	6	Not Related	Hospitalization/Prolongation of Hospitalization/Concomitant or Additional Treatment Given/Dose Not Changed	Recovered/Resolved

LSFAE02-1: Treatment-Emergent Serious Adverse Events; Safety Population (Study PCYC-1112-CA)

Tumor Histology	Treatment/TN or RR	Subject ID	Age/Sex/Race	Dose at Onset of Event	MedDRA Preferred Term	Toxicity Grade	SAE	AE Start Day[a]	Duration (Days)[b]	Causality	Action Taken	Outcome
		513-002	7[redacted]/Male/White	0	歯状態不良	1	Yes	247	3	Not Related	Hospitalization/Prolongation of Hospitalization/Drug Interrupted	Recovered/Resolved
		515-002	6[redacted]/Male/White	0	発熱性好中球減少症	3	Yes	132	23	Possibly Related	Hospitalization/Prolongation of Hospitalization/Concomitant or Additional Treatment Given/Drug Interrupted/Non-Drug Therapy	Recovered/Resolved
		517-001	6[redacted]/Male/White	420mg	嚢胞	3	Yes	122	44	Not Related	Hospitalization/Prolongation of Hospitalization/Concomitant or Additional Treatment Given/Drug Interrupted	Recovered/Resolved
		517-002	7[redacted]/Female/White	0	敗血症	5	Yes	-2	12	Not Related	Hospitalization/Prolongation of Hospitalization/Concomitant or Additional Treatment Given/Drug Withdrawn	Fatal
				420mg	気管支肺症	4	Yes	6	.	Not Related	Hospitalization/Prolongation of Hospitalization/Concomitant or Additional Treatment Given/Dose Not Changed	Not Recovered/Not Resolved

LSFAE02-1: Treatment-Emergent Serious Adverse Events; Safety Population (Study PCYC-1112-CA)

Tumor Histology	Treatment/TN or RR	Subject ID	Age/Sex/Race	Dose at Onset of Event	MedDRA Preferred Term	Toxicity Grade	SAE	AE Start Day[a]	Duration (Days)[b]	Causality	Action Taken	Outcome
		522-002	7[redacted]/Female/White	420mg	慢性リンパ性白血病	5	Yes	72	20	Not Related	Hospitalization/Prolongation of Hospitalization/Concomitant or Additional Treatment Given/Dose Not Changed/Non-Drug Therapy	Fatal
		524-001	6[redacted]/Male/White	0	貧血	2	Yes	23	6	Related	Hospitalization/Prolongation of Hospitalization/Dose Not Changed/Non-Drug Therapy	Recovered/Resolved With Sequelae
				0	全身健康状態低下	3	Yes	23	16	Unlikely Related	Hospitalization/Prolongation of Hospitalization/Drug Interrupted	Recovered/Resolved
				0	尿路性敗血症	1	Yes	23	16	Unlikely Related	Hospitalization/Prolongation of Hospitalization/Concomitant or Additional Treatment Given/Dose Not Changed	Recovered/Resolved
				420mg	椎間板炎	3	Yes	85	8	Not Related	Hospitalization/Prolongation of Hospitalization/Concomitant or Additional Treatment Given/Dose Not Changed/Multiple	Recovered/Resolved
		526-001	7[redacted]/Male/White	0	腸閉塞	3	Yes	56	5	Possibly Related	Hospitalization/Prolongation of Hospitalization/Drug Interrupted	Recovered/Resolved

LSFAE02-1: Treatment-Emergent Serious Adverse Events; Safety Population (Study PCYC-1112-CA)

Tumor Histology	Treatment/TN or RR	Subject ID	Age/Sex/Race	Dose at Onset of Event	MedDRA Preferred Term	Toxicity Grade	SAE	AE Start Day[a]	Duration (Days)[b]	Causality	Action Taken	Outcome
				0	肺炎	3	Yes	56	9	Possibly Related	Hospitalization/Prolongation of Hospitalization/Concomitant or Additional Treatment Given/Drug Withdrawn	Recovered/Resolved
		526-003	7[redacted]/Male/White	0	カンピロバクター胃腸炎	3	Yes	172	23	Unlikely Related	Hospitalization/Prolongation of Hospitalization/Concomitant or Additional Treatment Given/Drug Interrupted	Recovered/Resolved
		526-006	6[redacted]/Male/White	0	膿痂疹	3	Yes	.	.	Unlikely Related	Hospitalization/Prolongation of Hospitalization/Concomitant or Additional Treatment Given/Drug Interrupted	Recovered/Resolved
				420mg	発熱	2	Yes	54	11	Unlikely Related	Hospitalization/Prolongation of Hospitalization/Concomitant or Additional Treatment Given/Drug Interrupted	Recovered/Resolved
				0	膿痂疹	2	Yes	78	10	Unlikely Related	Hospitalization/Prolongation of Hospitalization/Concomitant or Additional Treatment Given/Drug Interrupted	Recovered/Resolved

LSFAE02-1: Treatment-Emergent Serious Adverse Events; Safety Population (Study PCYC-1112-CA)

Tumor Histology	Treatment/TN or RR	Subject ID	Age/Sex/Race	Dose at Onset of Event	MedDRA Preferred Term	Toxicity Grade	SAE	AE Start Day[a]	Duration (Days)[b]	Causality	Action Taken	Outcome
				0	発熱	2	Yes	78	10	Possibly Related	Hospitalization/Prolongation of Hospitalization/Concomitant or Additional Treatment Given/Drug Interrupted	Recovered/Resolved
				0	尿道炎	1	Yes	78	10	Unlikely Related	Hospitalization/Prolongation of Hospitalization/Drug Interrupted	Recovered/Resolved
		527-001	7[redacted]/Female/White	420mg	好中球減少症	4	Yes	256	10	Possibly Related	Dose Not Changed/Non-Drug Therapy	Recovered/Resolved
		527-002	7[redacted]/Female/White	420mg	脊椎圧迫骨折	3	Yes	84	5	Not Related	Hospitalization/Prolongation of Hospitalization/Dose Not Changed/Other	Recovered/Resolved With Sequelae
				0	房室ブロック	4	Yes	233	13	Possibly Related	Hospitalization/Prolongation of Hospitalization/Drug Interrupted	Recovered/Resolved
		528-002	5[redacted]/Male/White	0	消化管感染	3	Yes	74	59	Unlikely Related	Hospitalization/Prolongation of Hospitalization/Concomitant or Additional Treatment Given/Dose Not Changed	Recovered/Resolved With Sequelae
				0	ニューモシスチス・イロベチイ感染	3	Yes	74	59	Possibly Related	Hospitalization/Prolongation of Hospitalization/Concomitant or Additional Treatment Given/Drug Withdrawn	Recovered/Resolved
		528-004	7[redacted]/Female/White	420mg	低ナトリウム血症	3	Yes	52	6	Not Related	Hospitalization/Prolongation of Hospitalization/Drug Interrupted	Recovered/Resolved

LSFAE02-1: Treatment-Emergent Serious Adverse Events; Safety Population (Study PCYC-1112-CA)

Tumor Histology	Treatment/TN or RR	Subject ID	Age/Sex/Race	Dose at Onset of Event	MedDRA Preferred Term	Toxicity Grade	SAE	AE Start Day[a]	Duration (Days)[b]	Causality	Action Taken	Outcome
		529-002	6[redacted]/Male/White	0	肺炎	2	Yes	96	20	Possibly Related	Concomitant or Additional Treatment Given/Dose Not Changed/Other	Recovered/Resolved
		531-005	6[redacted]/Male/White	0	聴覚障害	1	Yes	15	3	Not Related	Hospitalization/Prolongation of Hospitalization/Concomitant or Additional Treatment Given/Dose Not Changed	Recovered/Resolved
		534-001	7[redacted]/Female/White	0	呼吸困難	3	Yes	303	.	Not Related	Hospitalization/Prolongation of Hospitalization/Dose Not Changed	Not Recovered/Not Resolved
		535-004	7[redacted]/Female/White	0	多発骨折	3	Yes	99	.	Not Related	Dose Not Changed/Other	Not Recovered/Not Resolved
		541-001	7[redacted]/Male/White	420mg	蜂巣炎	3	Yes	106	35	Possibly Related	Hospitalization/Prolongation of Hospitalization/Concomitant or Additional Treatment Given/Dose Not Changed	Recovered/Resolved
				420mg	非心臓性胸痛	2	Yes	182	2	Unlikely Related	Hospitalization/Prolongation of Hospitalization/Dose Not Changed/Other	Recovered/Resolved
				420mg	関節炎	3	Yes	183	.	Possibly Related	Hospitalization/Prolongation of Hospitalization/Concomitant or Additional Treatment Given/Dose Not Changed	Not Recovered/Not Resolved

LSFAE02-1: Treatment-Emergent Serious Adverse Events; Safety Population (Study PCYC-1112-CA)

Tumor Histology	Treatment/TN or RR	Subject ID	Age/Sex/Race	Dose at Onset of Event	MedDRA Preferred Term	Toxicity Grade	SAE	AE Start Day[a]	Duration (Days)[b]	Causality	Action Taken	Outcome
				420mg	下痢	3	Yes	189	21	Unlikely Related	Hospitalization/Prolongation of Hospitalization/Concomitant or Additional Treatment Given/Drug Interrupted	Recovered/Resolved
				420mg	肺感染	3	Yes	189	19	Possibly Related	Concomitant or Additional Treatment Given/Drug Interrupted	Recovered/Resolved
				0	ブドウ球菌皮膚感染	3	Yes	321	3	Unlikely Related	Hospitalization/Prolongation of Hospitalization/Concomitant or Additional Treatment Given/Dose Not Changed	Recovered/Resolved
		543-001	7[redacted]/Male/Patient Declined To Answer	420mg	肺炎	5	Yes	66	8	Possibly Related	Hospitalization/Prolongation of Hospitalization/Concomitant or Additional Treatment Given/Drug Withdrawn	Fatal
		543-003	6[redacted]/Female/White	0	下気道感染	3	Yes	101	5	Unlikely Related	Hospitalization/Prolongation of Hospitalization/Concomitant or Additional Treatment Given/Drug Interrupted/Other	Recovered/Resolved
				0	肺炎	3	Yes	176	6	Possibly Related	Hospitalization/Prolongation of Hospitalization/Drug Interrupted	Recovered/Resolved

LSFAE02-1: Treatment-Emergent Serious Adverse Events; Safety Population (Study PCYC-1112-CA)

Tumor Histology	Treatment/TN or RR	Subject ID	Age/Sex/Race	Dose at Onset of Event	MedDRA Preferred Term	Toxicity Grade	SAE	AE Start Day[a]	Duration (Days)[b]	Causality	Action Taken	Outcome
				0	インフルエンザ様疾患	3	Yes	216	29	Possibly Related	Hospitalization/Prolongation of Hospitalization/Dose Not Changed	Recovered/Resolved
				0	好中球減少性敗血症	3	Yes	251	9	Possibly Related	Dose Not Changed/Not Applicable	Recovered/Resolved
		544-004	7[redacted]/Female/White	420mg	胸水	2	Yes	68	13	Possibly Related	Concomitant or Additional Treatment Given/Dose Not Changed	Recovered/Resolved
				0	下気道感染	3	Yes	85	5	Possibly Related	Hospitalization/Prolongation of Hospitalization/Concomitant or Additional Treatment Given/Dose Not Changed	Recovered/Resolved
		548-003	8[redacted]/Male/White	0	胆嚢炎	2	Yes	41	11	Not Related	Hospitalization/Prolongation of Hospitalization/Concomitant or Additional Treatment Given/Dose Not Changed	Recovered/Resolved With Sequelae
		550-006	6[redacted]/Male/White	0	好中球減少性敗血症	5	Yes	.	.	Unlikely Related	Hospitalization/Prolongation of Hospitalization/Drug Withdrawn	Fatal
				420mg	肺炎	4	Yes	22	13	Unlikely Related	Hospitalization/Prolongation of Hospitalization/Concomitant or Additional Treatment Given/Dose Not Changed	Recovered/Resolved

LSFAE02-1: Treatment-Emergent Serious Adverse Events; Safety Population (Study PCYC-1112-CA)

Tumor Histology	Treatment/TN or RR	Subject ID	Age/Sex/Race	Dose at Onset of Event	MedDRA Preferred Term	Toxicity Grade	SAE	AE Start Day[a]	Duration (Days)[b]	Causality	Action Taken	Outcome
		550-007	5[redacted]/Male/White	0	リンパ節感染	3	Yes	120	10	Unlikely Related	Hospitalization/Prolongation of Hospitalization/Concomitant or Additional Treatment Given/Drug Interrupted	Recovered/Resolved
		550-014	7[redacted]/Male/Patient Declined To Answer	420mg	肺炎	3	Yes	23	6	Unlikely Related	Hospitalization/Prolongation of Hospitalization/Concomitant or Additional Treatment Given/Dose Not Changed	Recovered/Resolved
				0	心房細動	3	Yes	85	3	Possibly Related	Hospitalization/Prolongation of Hospitalization/Concomitant or Additional Treatment Given/Drug Interrupted	Recovered/Resolved
				420mg	貧血	3	Yes	153	4	Possibly Related	Hospitalization/Prolongation of Hospitalization/Drug Interrupted/Non-Drug Therapy	Recovered/Resolved
				0	腹痛	3	Yes	172	20	Not Related	Hospitalization/Prolongation of Hospitalization/Dose Not Changed	Recovered/Resolved
		551-002	7[redacted]/Female/White	0	パラインフルエンザウイルス感染	3	Yes	34	19	Not Related	Hospitalization/Prolongation of Hospitalization/Concomitant or Additional Treatment Given/Dose Not Changed/Other	Recovered/Resolved

LSFAE02-1: Treatment-Emergent Serious Adverse Events; Safety Population (Study PCYC-1112-CA)

Tumor Histology	Treatment/TN or RR	Subject ID	Age/Sex/Race	Dose at Onset of Event	MedDRA Preferred Term	Toxicity Grade	SAE	AE Start Day[a]	Duration (Days)[b]	Causality	Action Taken	Outcome
		553-006	8[redacted]/Male/White	0	下気道感染	2	Yes	114	13	Possibly Related	Hospitalization/Prolongation of Hospitalization/Concomitant or Additional Treatment Given/Dose Not Changed/Non-Drug Therapy	Recovered/Resolved
		554-001	7[redacted]/Male/White	0	心筋梗塞	3	Yes	97	11	Possibly Related	Hospitalization/Prolongation of Hospitalization/Concomitant or Additional Treatment Given/Drug Interrupted	Recovered/Resolved
				0	肺炎	3	Yes	97	11	Possibly Related	Hospitalization/Prolongation of Hospitalization/Drug Interrupted	Recovered/Resolved
				420mg	肺炎	5	Yes	177	2	Unlikely Related	Hospitalization/Prolongation of Hospitalization/Drug Withdrawn	Fatal
		554-002	6[redacted]/Male/White	0	肺炎	2	Yes	259	3	Related	Hospitalization/Prolongation of Hospitalization/Concomitant or Additional Treatment Given/Drug Interrupted/Other	Recovered/Resolved
		554-004	6[redacted]/Male/White	420mg	遠隔転移を伴う肺腺癌	3	Yes	85	.	Not Related	Drug Withdrawn/Other	Not Recovered/Not Resolved
	Ofatumumab	032-003	7[redacted]/Male/White	0	喀血	2	Yes	4	7	Not Related	Hospitalization/Prolongation of Hospitalization/Dose Not Changed	Recovered/Resolved

LSFAE02-1: Treatment-Emergent Serious Adverse Events; Safety Population (Study PCYC-1112-CA)

Tumor Histology	Treatment/TN or RR	Subject ID	Age/Sex/Race	Dose at Onset of Event	MedDRA Preferred Term	Toxicity Grade	SAE	AE Start Day[a]	Duration (Days)[b]	Causality	Action Taken	Outcome
				0	肺臓炎	2	Yes	4	7	Not Related	Hospitalization/Prolongation of Hospitalization/Concomitant or Additional Treatment Given/Dose Not Changed	Recovered/Resolved
				0	下痢	2	Yes	47	4	Not Related	Hospitalization/Prolongation of Hospitalization/Concomitant or Additional Treatment Given/Drug Interrupted	Recovered/Resolved
				0	下痢	2	Yes	66	10	Not Related	Hospitalization/Prolongation of Hospitalization/Concomitant or Additional Treatment Given/Drug Interrupted	Recovered/Resolved
				0	吸収不良	3	Yes	66	10	Not Related	Hospitalization/Prolongation of Hospitalization/Dose Not Changed	Recovered/Resolved
				0	洞性頻脈	3	Yes	79	3	Not Related	Hospitalization/Prolongation of Hospitalization/Dose Not Changed	Recovered/Resolved
				0	敗血症症候群	5	Yes	91	9	Not Related	Hospitalization/Prolongation of Hospitalization/Dose Not Changed	Fatal
		032-007	7[redacted]/Male/White	0	肺炎	3	Yes	50	5	Not Related	Hospitalization/Prolongation of Hospitalization/Concomitant or Additional Treatment Given/Drug Interrupted	Recovered/Resolved With Sequelae

LSFAE02-1: Treatment-Emergent Serious Adverse Events; Safety Population (Study PCYC-1112-CA)

Tumor Histology	Treatment/TN or RR	Subject ID	Age/Sex/Race	Dose at Onset of Event	MedDRA Preferred Term	Toxicity Grade	SAE	AE Start Day[a]	Duration (Days)[b]	Causality	Action Taken	Outcome
				0	肺塞栓症	3	Yes	50	29	Not Related	Hospitalization/Prolongation of Hospitalization/Concomitant or Additional Treatment Given/Dose Not Changed	Recovered/Resolved With Sequelae
		096-001	5[redacted]/Male/White	0	気管支炎	3	Yes	9	7	Not Related	Hospitalization/Prolongation of Hospitalization/Concomitant or Additional Treatment Given/Multiple(Dose Delay)	Recovered/Resolved
				400mg	注入に伴う反応	3	Yes	15	3	Related	Hospitalization/Prolongation of Hospitalization/Concomitant or Additional Treatment Given/Drug Interrupted	Recovered/Resolved
		127-006	8[redacted]/Female/Black Or African American	0	多発骨折	3	Yes	92	37	Not Related	Hospitalization/Prolongation of Hospitalization/Concomitant or Additional Treatment Given/Dose Not Changed	Recovered/Resolved
		217-001	7[redacted]/Male/White	0	肺炎	5	Yes	117	2	Not Related	Hospitalization/Prolongation of Hospitalization/Concomitant or Additional Treatment Given/Drug Withdrawn	Fatal

LSFAE02-1: Treatment-Emergent Serious Adverse Events; Safety Population (Study PCYC-1112-CA)

Tumor Histology	Treatment/TN or RR	Subject ID	Age/Sex/Race	Dose at Onset of Event	MedDRA Preferred Term	Toxicity Grade	SAE	AE Start Day[a]	Duration (Days)[b]	Causality	Action Taken	Outcome
		217-002	7[redacted]/Male/White	0	上気道感染	3	Yes	22	3	Not Related	Hospitalization/Prolongation of Hospitalization/Concomitant or Additional Treatment Given/Drug Interrupted	Recovered/Resolved
				0	気管支炎	3	Yes	27	3	Not Related	Hospitalization/Prolongation of Hospitalization/Concomitant or Additional Treatment Given/Drug Interrupted	Recovered/Resolved
		217-024	7[redacted]/Male/White	0	発熱性好中球減少症	3	Yes	13	5	Not Related	Hospitalization/Prolongation of Hospitalization/Concomitant or Additional Treatment Given/Drug Interrupted	Recovered/Resolved
				0	発熱性好中球減少症	3	Yes	22	12	Not Related	Hospitalization/Prolongation of Hospitalization/Concomitant or Additional Treatment Given/Drug Withdrawn/Non-Drug Therapy	Recovered/Resolved
		217-043	7[redacted]/Male/White	150mg	心筋梗塞	3	Yes	1	5	Related	Hospitalization/Prolongation of Hospitalization/Concomitant or Additional Treatment Given/Dose Not Changed/Other	Recovered/Resolved

LSFAE02-1: Treatment-Emergent Serious Adverse Events; Safety Population (Study PCYC-1112-CA)

Tumor Histology	Treatment/TN or RR	Subject ID	Age/Sex/Race	Dose at Onset of Event	MedDRA Preferred Term	Toxicity Grade	SAE	AE Start Day[a]	Duration (Days)[b]	Causality	Action Taken	Outcome
		349-006	3[redacted]/Male/Black Or African American	0	発熱	1	Yes	3	11	Not Related	Hospitalization/Prolongation of Hospitalization/Dose Not Changed	Recovered/Resolved
				0	急性腎不全	2	Yes	3	11	Not Related	Hospitalization/Prolongation of Hospitalization/Dose Not Changed	Recovered/Resolved
				0	好中球減少症	3	Yes	17	8	Not Related	Hospitalization/Prolongation of Hospitalization/Dose Not Changed	Recovered/Resolved With Sequelae
				0	発熱	3	Yes	17	8	Not Related	Hospitalization/Prolongation of Hospitalization/Dose Not Changed	Recovered/Resolved
		349-007	6[redacted]/Male/White	0	感染	3	Yes	159	4	Possibly Related	Dose Not Changed/Not Applicable	Recovered/Resolved
		350-012	6[redacted]/Male/White	0	肺炎	3	Yes	135	7	Possibly Related	Hospitalization/Prolongation of Hospitalization/Concomitant or Additional Treatment Given/Drug Interrupted	Recovered/Resolved With Sequelae
		350-014	8[redacted]/Male/White	0	呼吸困難	3	Yes	89	10	Not Related	Hospitalization/Prolongation of Hospitalization/Concomitant or Additional Treatment Given/Dose Not Changed	Recovered/Resolved
		350-016	7[redacted]/Male/White	0	菌血症	3	Yes	158	24	Possibly Related	Hospitalization/Prolongation of Hospitalization/Concomitant or Additional Treatment Given/Dose Not Changed	Recovered/Resolved

LSFAE02-1: Treatment-Emergent Serious Adverse Events; Safety Population (Study PCYC-1112-CA)

Tumor Histology	Treatment/TN or RR	Subject ID	Age/Sex/Race	Dose at Onset of Event	MedDRA Preferred Term	Toxicity Grade	SAE	AE Start Day[a]	Duration (Days)[b]	Causality	Action Taken	Outcome
				0	肺炎	3	Yes	158	24	Possibly Related	Hospitalization/Prolongation of Hospitalization/Concomitant or Additional Treatment Given/Drug Withdrawn	Recovered/Resolved With Sequelae
		377-003	6[redacted]/Female/White	0	乳房蜂巣炎	3	Yes	-23	90	Not Related	Hospitalization/Prolongation of Hospitalization/Concomitant or Additional Treatment Given/Drug Interrupted	Recovered/Resolved
		379-001	6[redacted]/Male/White	0	急性腎不全	5	Yes	64	4	Unlikely Related	Hospitalization/Prolongation of Hospitalization/Concomitant or Additional Treatment Given/Dose Not Changed	Fatal
				0	敗血症	4	Yes	64	.	Unlikely Related	Hospitalization/Prolongation of Hospitalization/Concomitant or Additional Treatment Given/Dose Not Changed	Not Recovered/Not Resolved
		402-001	6[redacted]/Male/White	0	貧血	3	Yes	4	2	Not Related	Hospitalization/Prolongation of Hospitalization/Dose Not Changed/Non-Drug Therapy	Recovered/Resolved

LSFAE02-1: Treatment-Emergent Serious Adverse Events; Safety Population (Study PCYC-1112-CA)

Tumor Histology	Treatment/TN or RR	Subject ID	Age/Sex/Race	Dose at Onset of Event	MedDRA Preferred Term	Toxicity Grade	SAE	AE Start Day[a]	Duration (Days)[b]	Causality	Action Taken	Outcome
				0	骨痛	3	Yes	4	2	Related	Hospitalization/Prolongation of Hospitalization/Concomitant or Additional Treatment Given/Dose Not Changed	Recovered/Resolved
				0	好中球減少症	4	Yes	4	12	Not Related	Hospitalization/Prolongation of Hospitalization/Dose Not Changed/Non-Drug Therapy	Recovered/Resolved
		402-004	5[redacted]/Male/White	0	感染性胸水	3	Yes	95	6	Not Related	Hospitalization/Prolongation of Hospitalization/Concomitant or Additional Treatment Given/Dose Not Changed/Other	Recovered/Resolved
				0	胸水	3	Yes	111	5	Not Related	Hospitalization/Prolongation of Hospitalization/Concomitant or Additional Treatment Given/Dose Not Changed	Recovered/Resolved
		410-013	6[redacted]/Female/White	0	肉離れ	3	Yes	43	2	Not Related	Hospitalization/Prolongation of Hospitalization/Dose Not Changed	Recovered/Resolved
		411-002	5[redacted]/Male/White	0	ノカルジア症	5	Yes	20	73	Unlikely Related	Hospitalization/Prolongation of Hospitalization/Concomitant or Additional Treatment Given/Drug Withdrawn/Other	Fatal

LSFAE02-1: Treatment-Emergent Serious Adverse Events; Safety Population (Study PCYC-1112-CA)

Tumor Histology	Treatment/TN or RR	Subject ID	Age/Sex/Race	Dose at Onset of Event	MedDRA Preferred Term	Toxicity Grade	SAE	AE Start Day[a]	Duration (Days)[b]	Causality	Action Taken	Outcome
		500-002	8[redacted]/Male/White	0	扁平上皮癌	5	Yes	-1	126	Unlikely Related	Hospitalization/Prolongation of Hospitalization/Concomitant or Additional Treatment Given/Drug Withdrawn/Other	Fatal
				2000mg	腫瘍疼痛	3	Yes	35	.	Not Related	Hospitalization/Prolongation of Hospitalization/Concomitant or Additional Treatment Given/Dose Not Changed/Other	Not Recovered/Not Resolved
		501-004	5[redacted]/Male/White	0	肺腫瘤	3	Yes	98	8	Not Related	Hospitalization/Prolongation of Hospitalization/Concomitant or Additional Treatment Given/Dose Not Changed	Recovered/Resolved
		502-002	6[redacted]/Male/White	0	発熱性好中球減少症	3	Yes	-8	18	Not Related	Hospitalization/Prolongation of Hospitalization/Concomitant or Additional Treatment Given/Dose Not Changed	Recovered/Resolved
				0	発熱性好中球減少症	3	Yes	10	13	Possibly Related	Hospitalization/Prolongation of Hospitalization/Concomitant or Additional Treatment Given/Dose Not Changed	Recovered/Resolved

LSFAE02-1: Treatment-Emergent Serious Adverse Events; Safety Population (Study PCYC-1112-CA)

Tumor Histology	Treatment/TN or RR	Subject ID	Age/Sex/Race	Dose at Onset of Event	MedDRA Preferred Term	Toxicity Grade	SAE	AE Start Day[a]	Duration (Days)[b]	Causality	Action Taken	Outcome
				2000mg	発熱性好中球減少症	3	Yes	36	4	Not Related	Hospitalization/Prolongation of Hospitalization/Concomitant or Additional Treatment Given/Dose Not Changed	Recovered/Resolved
				0	上気道感染	3	Yes	45	8	Unlikely Related	Hospitalization/Prolongation of Hospitalization/Concomitant or Additional Treatment Given/Dose Not Changed	Recovered/Resolved
				2000mg	鼻出血	1	Yes	50	3	Not Related	Hospitalization/Prolongation of Hospitalization/Concomitant or Additional Treatment Given/Dose Not Changed	Recovered/Resolved
				0	緑膿菌性肺炎	3	Yes	59	.	Unlikely Related	Hospitalization/Prolongation of Hospitalization/Concomitant or Additional Treatment Given/Dose Not Changed	Not Recovered/Not Resolved
				0	ステノトロフォモナス感染	3	Yes	59	.	Unlikely Related	Hospitalization/Prolongation of Hospitalization/Concomitant or Additional Treatment Given/Dose Not Changed	Not Recovered/Not Resolved

LSFAE02-1: Treatment-Emergent Serious Adverse Events; Safety Population (Study PCYC-1112-CA)

Tumor Histology	Treatment/TN or RR	Subject ID	Age/Sex/Race	Dose at Onset of Event	MedDRA Preferred Term	Toxicity Grade	SAE	AE Start Day[a]	Duration (Days)[b]	Causality	Action Taken	Outcome
				0	慢性リンパ性白血病	5	Yes	78	17	Not Related	Hospitalization/Prolongation of Hospitalization/Dose Not Changed/Non-Drug Therapy	Fatal
		503-001	6[redacted]/Male/White	0	腹痛	3	Yes	190	4	Not Related	Hospitalization/Prolongation of Hospitalization/Concomitant or Additional Treatment Given/Dose Not Changed	Recovered/Resolved
		503-003	6[redacted]/Male/White	0	発熱性好中球減少症	3	Yes	229	13	Possibly Related	Hospitalization/Prolongation of Hospitalization/Dose Not Changed/Non-Drug Therapy	Recovered/Resolved
				0	大葉性肺炎	3	Yes	229	13	Possibly Related	Hospitalization/Prolongation of Hospitalization/Concomitant or Additional Treatment Given/Dose Not Changed	Recovered/Resolved
		503-006	5[redacted]/Female/White	2000mg	四肢膿瘍	3	Yes	29	22	Possibly Related	Hospitalization/Prolongation of Hospitalization/Concomitant or Additional Treatment Given/Drug Interrupted	Recovered/Resolved
				0	好中球減少症	3	Yes	32	.	Related	Hospitalization/Prolongation of Hospitalization/Drug Interrupted	Not Recovered/Not Resolved

LSFAE02-1: Treatment-Emergent Serious Adverse Events; Safety Population (Study PCYC-1112-CA)

Tumor Histology	Treatment/TN or RR	Subject ID	Age/Sex/Race	Dose at Onset of Event	MedDRA Preferred Term	Toxicity Grade	SAE	AE Start Day[a]	Duration (Days)[b]	Causality	Action Taken	Outcome
				0	四肢膿瘍	3	Yes	47	39	Possibly Related	Hospitalization/Prolongation of Hospitalization/Concomitant or Additional Treatment Given/Drug Interrupted	Recovered/Resolved
				0	肛門感染	3	Yes	63	6	Possibly Related	Hospitalization/Prolongation of Hospitalization/Concomitant or Additional Treatment Given/Dose Not Changed/Non-Drug Therapy	Recovered/Resolved
				0	発熱性好中球減少症	3	Yes	63	6	Possibly Related	Hospitalization/Prolongation of Hospitalization/Dose Not Changed	Recovered/Resolved
				0	発熱性好中球減少症	4	Yes	173	3	Possibly Related	Hospitalization/Prolongation of Hospitalization/Drug Interrupted	Recovered/Resolved
				0	毛包炎	3	Yes	173	11	Possibly Related	Hospitalization/Prolongation of Hospitalization/Concomitant or Additional Treatment Given/Dose Not Changed	Recovered/Resolved
		505-008	6[redacted]/Male/White	0	熱性感染症	2	Yes	25	3	Possibly Related	Hospitalization/Prolongation of Hospitalization/Concomitant or Additional Treatment Given/Dose Not Changed	Recovered/Resolved

LSFAE02-1: Treatment-Emergent Serious Adverse Events; Safety Population (Study PCYC-1112-CA)

Tumor Histology	Treatment/TN or RR	Subject ID	Age/Sex/Race	Dose at Onset of Event	MedDRA Preferred Term	Toxicity Grade	SAE	AE Start Day[a]	Duration (Days)[b]	Causality	Action Taken	Outcome
				0	嘔吐	3	Yes	39	12	Not Related	Hospitalization/Prolongation of Hospitalization/Concomitant or Additional Treatment Given/Dose Not Changed	Recovered/Resolved
				0	肺炎	3	Yes	43	8	Not Related	Hospitalization/Prolongation of Hospitalization/Concomitant or Additional Treatment Given/Dose Not Changed	Recovered/Resolved
		509-001	7[redacted]/Male/White	0	上室性頻脈	2	Yes	9	7	Not Related	Hospitalization/Prolongation of Hospitalization/Concomitant or Additional Treatment Given/Drug Interrupted	Recovered/Resolved
				0	肺炎	5	Yes	30	22	Not Related	Hospitalization/Prolongation of Hospitalization/Concomitant or Additional Treatment Given/Multiple(Dose Delay)	Fatal
		511-001	7[redacted]/Male/White	2000mg	心房細動	1	Yes	50	2	Not Related	Hospitalization/Prolongation of Hospitalization/Dose Not Changed	Recovered/Resolved
		511-004	7[redacted]/Male/White	0	肺炎	1	Yes	7	17	Not Related	Hospitalization/Prolongation of Hospitalization/Concomitant or Additional Treatment Given/Drug Interrupted	Recovered/Resolved

LSFAE02-1: Treatment-Emergent Serious Adverse Events; Safety Population (Study PCYC-1112-CA)

Tumor Histology	Treatment/TN or RR	Subject ID	Age/Sex/Race	Dose at Onset of Event	MedDRA Preferred Term	Toxicity Grade	SAE	AE Start Day[a]	Duration (Days)[b]	Causality	Action Taken	Outcome
				0	肺炎	3	Yes	84	3	Not Related	Hospitalization/Prolongation of Hospitalization/Concomitant or Additional Treatment Given/Dose Not Changed	Recovered/Resolved
		511-008	6[redacted]/Male/White	0	菌血症	5	Yes	9	28	Not Related	Hospitalization/Prolongation of Hospitalization/Multiple(Dose Delay)	Fatal
		523-003	6[redacted]/Female/White	0	発熱	5	Yes	100	8	Not Related	Hospitalization/Prolongation of Hospitalization/Concomitant or Additional Treatment Given/Drug Withdrawn	Fatal
		523-005	6[redacted]/Male/White	0	緑膿菌性肺炎	3	Yes	8	13	Unlikely Related	Hospitalization/Prolongation of Hospitalization/Concomitant or Additional Treatment Given/Drug Interrupted	Recovered/Resolved
				0	気道の炎症	2	Yes	61	8	Unlikely Related	Hospitalization/Prolongation of Hospitalization/Concomitant or Additional Treatment Given/Drug Interrupted/Non-Drug Therapy	Recovered/Resolved
				0	緑膿菌性肺炎	3	Yes	165	18	Not Related	Concomitant or Additional Treatment Given/Drug Interrupted/Non-Drug Therapy	Recovered/Resolved

LSFAE02-1: Treatment-Emergent Serious Adverse Events; Safety Population (Study PCYC-1112-CA)

Tumor Histology	Treatment/TN or RR	Subject ID	Age/Sex/Race	Dose at Onset of Event	MedDRA Preferred Term	Toxicity Grade	SAE	AE Start Day[a]	Duration (Days)[b]	Causality	Action Taken	Outcome
		528-003	6[redacted]/Male/White	750mg	急性心筋梗塞	3	Yes	8	8	Possibly Related	Hospitalization/Prolongation of Hospitalization/Concomitant or Additional Treatment Given/Drug Withdrawn/Other	Recovered/Resolved
		528-005	7[redacted]/Male/White	0	下気道感染	3	Yes	8	3	Possibly Related	Hospitalization/Prolongation of Hospitalization/Concomitant or Additional Treatment Given/Drug Interrupted	Recovered/Resolved
		531-003	6[redacted]/Female/White	12mg	アナフィラキシーショック	3	Yes	16	1	Related	Hospitalization/Prolongation of Hospitalization/Concomitant or Additional Treatment Given/Multiple(Dose Delay)	Recovered/Resolved
		533-002	6[redacted]/Male/White	0	発熱	3	Yes	3	3	Possibly Related	Hospitalization/Prolongation of Hospitalization/Concomitant or Additional Treatment Given/Dose Not Changed	Recovered/Resolved
				2000mg	大うつ病	2	Yes	85	20	Not Related	Hospitalization/Prolongation of Hospitalization/Concomitant or Additional Treatment Given/Dose Not Changed	Recovered/Resolved

LSFAE02-1: Treatment-Emergent Serious Adverse Events; Safety Population (Study PCYC-1112-CA)

Tumor Histology	Treatment/TN or RR	Subject ID	Age/Sex/Race	Dose at Onset of Event	MedDRA Preferred Term	Toxicity Grade	SAE	AE Start Day[a]	Duration (Days)[b]	Causality	Action Taken	Outcome
				2000mg	腎機能障害	2	Yes	85	.	Possibly Related	Hospitalization/Prolongation of Hospitalization/Dose Not Changed/Other	Not Recovered/Not Resolved
				0	気道感染	3	Yes	91	14	Possibly Related	Hospitalization/Prolongation of Hospitalization/Concomitant or Additional Treatment Given/Dose Not Changed	Recovered/Resolved
				0	錯乱状態	2	Yes	154	15	Possibly Related	Hospitalization/Prolongation of Hospitalization/Concomitant or Additional Treatment Given/Dose Not Changed	Recovered/Resolved
				0	腎不全	3	Yes	154	15	Possibly Related	Hospitalization/Prolongation of Hospitalization/Concomitant or Additional Treatment Given/Dose Not Changed	Recovered/Resolved
		534-002	6[redacted]/Male/White	0	ステノトロフォモナス感染	3	Yes	134	12	Not Related	Hospitalization/Prolongation of Hospitalization/Concomitant or Additional Treatment Given/Drug Interrupted	Recovered/Resolved

LSFAE02-1: Treatment-Emergent Serious Adverse Events; Safety Population (Study PCYC-1112-CA)

Tumor Histology	Treatment/TN or RR	Subject ID	Age/Sex/Race	Dose at Onset of Event	MedDRA Preferred Term	Toxicity Grade	SAE	AE Start Day[a]	Duration (Days)[b]	Causality	Action Taken	Outcome
				0	敗血症性ショック	4	Yes	142	4	Not Related	Hospitalization/Prolongation of Hospitalization/Concomitant or Additional Treatment Given/Dose Not Changed	Recovered/Resolved
				0	心不全	5	Yes	209	1	Not Related	Dose Not Changed/Not Applicable	Fatal
		535-003	6[redacted]/Male/White	0	肺炎	2	Yes	83	9	Not Related	Hospitalization/Prolongation of Hospitalization/Concomitant or Additional Treatment Given/Dose Not Changed	Recovered/Resolved
		535-005	7[redacted]/Male/White	0	慢性リンパ性白血病	4	Yes	42	9	Not Related	Hospitalization/Prolongation of Hospitalization/Dose Not Changed/Non-Drug Therapy	Recovered/Resolved
		536-001	7[redacted]/Male/White	0	肺炎	3	Yes	27	17	Related	Hospitalization/Prolongation of Hospitalization/Concomitant or Additional Treatment Given/Multiple(Dose Delay)	Recovered/Resolved
		536-002	6[redacted]/Female/White	0	肺炎	3	Yes	27	15	Related	Hospitalization/Prolongation of Hospitalization/Concomitant or Additional Treatment Given/Drug Interrupted	Recovered/Resolved

LSFAE02-1: Treatment-Emergent Serious Adverse Events; Safety Population (Study PCYC-1112-CA)

Tumor Histology	Treatment/TN or RR	Subject ID	Age/Sex/Race	Dose at Onset of Event	MedDRA Preferred Term	Toxicity Grade	SAE	AE Start Day[a]	Duration (Days)[b]	Causality	Action Taken	Outcome
				0	インフルエンザ	5	Yes	75	17	Not Related	Hospitalization/Prolongation of Hospitalization/Drug Withdrawn	Fatal
		541-004	7[redacted]/Female/White	300mg	腫瘍崩壊症候群	3	Yes	1	3	Unlikely Related	Hospitalization/Prolongation of Hospitalization/Concomitant or Additional Treatment Given/Dose Not Changed	Recovered/Resolved
				0	ウイルス性上気道感染	3	Yes	8	14	Unlikely Related	Hospitalization/Prolongation of Hospitalization/Concomitant or Additional Treatment Given/Drug Interrupted	Recovered/Resolved
				0	腫瘍崩壊症候群	3	Yes	21	6	Related	Hospitalization/Prolongation of Hospitalization/Concomitant or Additional Treatment Given/Dose Not Changed	Recovered/Resolved
				0	上気道感染	5	Yes	36	12	Not Related	Hospitalization/Prolongation of Hospitalization/Concomitant or Additional Treatment Given/Drug Withdrawn	Fatal
		543-005	5[redacted]/Male/Black Or African American	0	ニューモシスチス・イロベチイ肺炎	3	Yes	75	10	Possibly Related	Hospitalization/Prolongation of Hospitalization/Concomitant or Additional Treatment Given/Dose Not Changed	Recovered/Resolved

LSFAE02-1: Treatment-Emergent Serious Adverse Events; Safety Population (Study PCYC-1112-CA)

Tumor Histology	Treatment/TN or RR	Subject ID	Age/Sex/Race	Dose at Onset of Event	MedDRA Preferred Term	Toxicity Grade	SAE	AE Start Day[a]	Duration (Days)[b]	Causality	Action Taken	Outcome
				0	好中球減少性敗血症	5	Yes	144	2	Possibly Related	Hospitalization/Prolongation of Hospitalization/Dose Not Changed	Fatal
		544-002	6[redacted]/Male/Black Or African American	0	気道感染	3	Yes	28	9	Possibly Related	Hospitalization/Prolongation of Hospitalization/Concomitant or Additional Treatment Given/Drug Interrupted	Recovered/Resolved
		544-006	5[redacted]/Female/White	0	肺炎	3	Yes	48	10	Possibly Related	Hospitalization/Prolongation of Hospitalization/Concomitant or Additional Treatment Given/Drug Interrupted	Recovered/Resolved
				0	貧血	1	Yes	86	15	Not Related	Hospitalization/Prolongation of Hospitalization/Dose Not Changed/Non-Drug Therapy	Recovered/Resolved
		545-001	7[redacted]/Female/White	100mg	注入に伴う反応	3	Yes	1	3	Related	Hospitalization/Prolongation of Hospitalization/Concomitant or Additional Treatment Given/Drug Interrupted/Non-Drug Therapy	Recovered/Resolved
				0	上気道感染	3	Yes	155	3	Possibly Related	Hospitalization/Prolongation of Hospitalization/Concomitant or Additional Treatment Given/Dose Not Changed	Recovered/Resolved

LSFAE02-1: Treatment-Emergent Serious Adverse Events; Safety Population (Study PCYC-1112-CA)

Tumor Histology	Treatment/TN or RR	Subject ID	Age/Sex/Race	Dose at Onset of Event	MedDRA Preferred Term	Toxicity Grade	SAE	AE Start Day[a]	Duration (Days)[b]	Causality	Action Taken	Outcome
		548-004	7[redacted]/Male/White	0	遠隔転移を伴う扁平上皮癌	5	Yes	50	40	Not Related	Hospitalization/Prolongation of Hospitalization/Drug Withdrawn	Fatal
		549-001	6[redacted]/Female/White	0	緑膿菌性肺炎	3	Yes	133	16	Possibly Related	Hospitalization/Prolongation of Hospitalization/Concomitant or Additional Treatment Given/Dose Not Changed	Recovered/Resolved
				0	緑膿菌性肺炎	3	Yes	160	15	Possibly Related	Hospitalization/Prolongation of Hospitalization/Concomitant or Additional Treatment Given/Dose Not Changed/Other	Recovered/Resolved
		549-002	7[redacted]/Female/White	0	脊椎圧迫骨折	2	Yes	26	26	Not Related	Hospitalization/Prolongation of Hospitalization/Concomitant or Additional Treatment Given/Dose Not Changed	Recovered/Resolved
				2000mg	便秘	1	Yes	28	24	Not Related	Hospitalization/Prolongation of Hospitalization/Concomitant or Additional Treatment Given/Dose Not Changed	Recovered/Resolved
		550-004	5[redacted]/Male/Patient Declined To Answer	2000mg	帯状疱疹	3	Yes	50	9	Possibly Related	Hospitalization/Prolongation of Hospitalization/Concomitant or Additional Treatment Given/Dose Not Changed	Recovered/Resolved

LSFAE02-1: Treatment-Emergent Serious Adverse Events; Safety Population (Study PCYC-1112-CA)

Tumor Histology	Treatment/TN or RR	Subject ID	Age/Sex/Race	Dose at Onset of Event	MedDRA Preferred Term	Toxicity Grade	SAE	AE Start Day[a]	Duration (Days)[b]	Causality	Action Taken	Outcome
				2000mg	マイコプラズマ性肺炎	3	Yes	50	9	Not Related	Hospitalization/Prolongation of Hospitalization/Concomitant or Additional Treatment Given/Dose Not Changed	Recovered/Resolved
				0	慢性リンパ性白血病	5	Yes	63	2	Not Related	Dose Not Changed/Not Applicable	Fatal
		550-005	4[redacted]/Male/Patient Declined To Answer	0	単純ヘルペス	1	Yes	132	4	Not Related	Hospitalization/Prolongation of Hospitalization/Concomitant or Additional Treatment Given/Dose Not Changed	Recovered/Resolved
				0	好中球減少性敗血症	4	Yes	132	4	Possibly Related	Hospitalization/Prolongation of Hospitalization/Concomitant or Additional Treatment Given/Drug Interrupted/Non-Drug Therapy	Recovered/Resolved
		550-009	6[redacted]/Female/Patient Declined To Answer	0	敗血症	3	Yes	138	3	Unlikely Related	Hospitalization/Prolongation of Hospitalization/Concomitant or Additional Treatment Given/Dose Not Changed	Recovered/Resolved

LSFAE02-1: Treatment-Emergent Serious Adverse Events; Safety Population (Study PCYC-1112-CA)

Tumor Histology	Treatment/TN or RR	Subject ID	Age/Sex/Race	Dose at Onset of Event	MedDRA Preferred Term	Toxicity Grade	SAE	AE Start Day[a]	Duration (Days)[b]	Causality	Action Taken	Outcome
		550-010	7[redacted]/Male/White	0	肺炎	3	Yes	36	.	Possibly Related	Hospitalization/Prolongation of Hospitalization/Concomitant or Additional Treatment Given/Drug Withdrawn/Non-Drug Therapy	Not Recovered/Not Resolved
				0	気管支肺炎	5	Yes	54	1	Possibly Related	Hospitalization/Prolongation of Hospitalization/Dose Not Changed	Fatal
		553-007	6[redacted]/Female/White	0	貧血	3	Yes	-3	4	Not Related	Hospitalization/Prolongation of Hospitalization/Dose Not Changed/Non-Drug Therapy	Recovered/Resolved
		553-008	7[redacted]/Male/White	0	自己免疫性溶血性貧血	3	Yes	-1	4	Not Related	Hospitalization/Prolongation of Hospitalization/Concomitant or Additional Treatment Given/Dose Not Changed/Non-Drug Therapy	Recovered/Resolved
				0	自己免疫性溶血性貧血	3	Yes	6	73	Not Related	Hospitalization/Prolongation of Hospitalization/Dose Not Changed/Non-Drug Therapy	Recovered/Resolved
				0	下気道感染	3	Yes	21	7	Unlikely Related	Hospitalization/Prolongation of Hospitalization/Concomitant or Additional Treatment Given/Dose Not Changed	Recovered/Resolved

LSFAE02-1: Treatment-Emergent Serious Adverse Events; Safety Population (Study PCYC-1112-CA)

Tumor Histology	Treatment/TN or RR	Subject ID	Age/Sex/Race	Dose at Onset of Event	MedDRA Preferred Term	Toxicity Grade	SAE	AE Start Day[a]	Duration (Days)[b]	Causality	Action Taken	Outcome
				0	溶血性貧血	3	Yes	48	31	Not Related	Hospitalization/Prolongation of Hospitalization/Concomitant or Additional Treatment Given/Dose Not Changed/Non-Drug Therapy	Recovered/Resolved With Sequelae
SLL	Ibrutinib-420mg/RR	210-002	7[redacted]/Female/White	0	悪心	3	Yes	190	9	Not Related	Hospitalization/Prolongation of Hospitalization/Concomitant or Additional Treatment Given/Dose Not Changed	Recovered/Resolved
		410-001	4[redacted]/Male/White	420mg	パートナーの妊娠	3	Yes	123	.	Not Related	Dose Not Changed/Not Applicable	Not Recovered/Not Resolved
		520-001	7[redacted]/Female/Patient Declined To Answer	420mg	関節痛	2	Yes	192	7	Possibly Related	Hospitalization/Prolongation of Hospitalization/Concomitant or Additional Treatment Given/Dose Not Changed	Recovered/Resolved
		535-001	6[redacted]/Male/White	0	肺臓炎	3	Yes	120	22	Unlikely Related	Hospitalization/Prolongation of Hospitalization/Concomitant or Additional Treatment Given/Drug Interrupted	Recovered/Resolved
				0	急性腎不全	3	Yes	120	22	Possibly Related	Hospitalization/Prolongation of Hospitalization/Drug Interrupted	Recovered/Resolved
				0	心不全	3	Yes	148	4	Not Related	Hospitalization/Prolongation of Hospitalization/Drug Interrupted	Recovered/Resolved

LSFAE02-1: Treatment-Emergent Serious Adverse Events; Safety Population (Study PCYC-1112-CA)

Tumor Histology	Treatment/TN or RR	Subject ID	Age/Sex/Race	Dose at Onset of Event	MedDRA Preferred Term	Toxicity Grade	SAE	AE Start Day[a]	Duration (Days)[b]	Causality	Action Taken	Outcome
				0	心不全	3	Yes	155	6	Not Related	Hospitalization/Prolongation of Hospitalization/Drug Interrupted	Recovered/Resolved
		541-005	8[redacted]/Female/White	420mg	大腸閉塞	1	Yes	71	4	Not Related	Hospitalization/Prolongation of Hospitalization/Concomitant or Additional Treatment Given/Drug Interrupted	Recovered/Resolved
				0	消化器癌	5	Yes	110	64	Not Related	Hospitalization/Prolongation of Hospitalization/Drug Withdrawn	Fatal
				0	肺炎	4	Yes	.	.	Unlikely Related	Hospitalization/Prolongation of Hospitalization/Dose Not Changed	Not Recovered/Not Resolved
		544-009	6[redacted]/Male/White	420mg	腸球菌感染	2	Yes	19	2	Possibly Related	Hospitalization/Prolongation of Hospitalization/Concomitant or Additional Treatment Given/Dose Not Changed	Recovered/Resolved
				420mg	下気道感染	2	Yes	40	7	Not Related	Hospitalization/Prolongation of Hospitalization/Concomitant or Additional Treatment Given/Drug Interrupted	Recovered/Resolved
		552-001	7[redacted]/Male/White	420mg	発熱	2	Yes	4	10	Unlikely Related	Hospitalization/Prolongation of Hospitalization/Concomitant or Additional Treatment Given/Dose Not Changed	Recovered/Resolved

LSFAE02-1: Treatment-Emergent Serious Adverse Events; Safety Population (Study PCYC-1112-CA)

Tumor Histology	Treatment/TN or RR	Subject ID	Age/Sex/Race	Dose at Onset of Event	MedDRA Preferred Term	Toxicity Grade	SAE	AE Start Day[a]	Duration (Days)[b]	Causality	Action Taken	Outcome
				420mg	発熱	1	Yes	18	19	Unlikely Related	Hospitalization/Prolongation of Hospitalization/Concomitant or Additional Treatment Given/Drug Interrupted	Recovered/Resolved
				420mg	上気道感染	1	Yes	43	7	Not Related	Hospitalization/Prolongation of Hospitalization/Concomitant or Additional Treatment Given/Drug Interrupted	Recovered/Resolved
				420mg	発熱	3	Yes	59	11	Unlikely Related	Hospitalization/Prolongation of Hospitalization/Concomitant or Additional Treatment Given/Dose Not Changed	Recovered/Resolved
				420mg	アスペルギルス感染	3	Yes	78	16	Unlikely Related	Hospitalization/Prolongation of Hospitalization/Concomitant or Additional Treatment Given/Drug Interrupted	Recovered/Resolved
				420mg	気管支肺アスペルギルス症	4	Yes	103	.	Not Related	Hospitalization/Prolongation of Hospitalization/Concomitant or Additional Treatment Given/Dose Not Changed	Not Recovered/Not Resolved
				0	慢性リンパ性白血病	5	Yes	115	1	Not Related	Dose Not Changed/Not Applicable	Fatal

LSFAE02-1: Treatment-Emergent Serious Adverse Events; Safety Population (Study PCYC-1112-CA)

Tumor Histology	Treatment/TN or RR	Subject ID	Age/Sex/Race	Dose at Onset of Event	MedDRA Preferred Term	Toxicity Grade	SAE	AE Start Day[a]	Duration (Days)[b]	Causality	Action Taken	Outcome
	Ofatumumab	349-009	7[redacted]/Female/White	0	蜂巣炎	3	Yes	19	11	Not Related	Hospitalization/Prolongation of Hospitalization/Dose Not Changed	Recovered/Resolved
				0	深部静脈血栓症	3	Yes	19	1	Not Related	Hospitalization/Prolongation of Hospitalization/Dose Not Changed	Recovered/Resolved
		349-016	7[redacted]/Female/White	0	メトヘモグロビン血症	2	Yes	55	6	Unlikely Related	Hospitalization/Prolongation of Hospitalization/Dose Not Changed	Recovered/Resolved
				0	細菌性肺炎	3	Yes	55	6	Possibly Related	Hospitalization/Prolongation of Hospitalization/Concomitant or Additional Treatment Given/Dose Not Changed	Recovered/Resolved
				0	発熱	1	Yes	55	6	Possibly Related	Hospitalization/Prolongation of Hospitalization/Dose Not Changed	Recovered/Resolved
		500-005	6[redacted]/Female/White	0	貧血	3	Yes	125	2	Possibly Related	Dose Not Changed/Non-Drug Therapy	Recovered/Resolved

Key: TN=Treatment Naïve, RR=Relapsed Refractory
[a] Event Onset Date - first dose date of study treatment + 1
[b] Event Stop Date - Event Onset Date + 1
Note: Adverse events were coded using MedDRA Version 16.1 for PCYC-1112
Study PCYC-1112-CA includes 386 subjects.

[LSFAE02-1.rtf] [JNJ-54179060\Z_SCS\DBR_ISS_2014\RE_ISS_JAPAN\lsfae02-1.sas] 30MAY2014, 13:01

参照元：5.3.5.3.4 ISS LSFAE02-1

表 2.7.4-付録-18 Treatment-Emergent Serious Adverse Events; Safety Population (Study PCYC-1102-CA)

LSFAE02-2: Treatment-Emergent Serious Adverse Events; Safety Population (Study PCYC-1102-CA)

Tumor Histology	Treatment/TN or RR	Subject ID	Age/Sex/Race	Dose at Onset of Event	MedDRA Preferred Term	Toxicity Grade	SAE	AE Start Day[a]	Duration (Days)[b]	Causality	Action Taken	Outcome
CLL	420 mg/RR	032-101	6[redacted]/Female/White	420mg	蜂巣炎	3	Yes	108	3	Not Related	Hospitalization/Prolongation of Hospitalization/Concomitant or Additional Treatment Given	Recovered/Resolved
				420mg	クロストリジウム感染	3	Yes	274	4	Not Related	Hospitalization/Prolongation of Hospitalization/Concomitant or Additional Treatment Given	Recovered/Resolved
				420mg	関節膿瘍	3	Yes	155	8	Not Related	Hospitalization/Prolongation of Hospitalization/Concomitant or Additional Treatment Given/Drug Interrupted/Surgical Resection	Recovered/Resolved
		032-102	6[redacted]/Male/White	0	心房細動	3	Yes	36	14	Not Related	Hospitalization/Prolongation of Hospitalization/Concomitant or Additional Treatment Given	Recovered/Resolved
				0	硬膜下血腫	3	Yes	35	15	Possible	Hospitalization/Prolongation of Hospitalization/Drug Interrupted	Recovered/Resolved
		032-104	5[redacted]/Male/White	0	悪性組織球増殖症	5	Yes	394	.	Not Related	Permanently Withdrawn/Hospitalization/Prolongation of Hospitalization	Fatal

LSFAE02-2: Treatment-Emergent Serious Adverse Events; Safety Population (Study PCYC-1102-CA)

Tumor Histology	Treatment/TN or RR	Subject ID	Age/Sex/Race	Dose at Onset of Event	MedDRA Preferred Term	Toxicity Grade	SAE	AE Start Day[a]	Duration (Days)[b]	Causality	Action Taken	Outcome
				0	敗血症	4	Yes	392	.	Not Related	Hospitalization/Prolongation of Hospitalization/Concomitant or Additional Treatment Given/Multiple(Dosing Withheld/Dosing Discontinued)	Not Recovered/Not Resolved
		032-105	5[redacted]/Male/White	0	ウイルス性肺炎	3	Yes	146	21	Not Related	Hospitalization/Prolongation of Hospitalization/Concomitant or Additional Treatment Given/Drug Interrupted	Recovered/Resolved
		038-101	5[redacted]/Male/White	420mg	播種性帯状疱疹	3	Yes	427	4	Not Related	Hospitalization/Prolongation of Hospitalization/Concomitant or Additional Treatment Given	Recovered/Resolved
		123-101	7[redacted]/Female/White	420mg	心房細動	3	Yes	137	2	Possible	Hospitalization/Prolongation of Hospitalization/Concomitant or Additional Treatment Given/Drug Interrupted	Recovered/Resolved
				280mg	硬膜下血腫	3	Yes	361	7	Not Related	Hospitalization/Prolongation of Hospitalization/Concomitant or Additional Treatment Given/Multiple(Dosing Withheld/Dosing Discontinued)/Burr-Hole Procedure	Recovered/Resolved

LSFAE02-2: Treatment-Emergent Serious Adverse Events; Safety Population (Study PCYC-1102-CA)

Tumor Histology	Treatment/TN or RR	Subject ID	Age/Sex/Race	Dose at Onset of Event	MedDRA Preferred Term	Toxicity Grade	SAE	AE Start Day[a]	Duration (Days)[b]	Causality	Action Taken	Outcome
		217-102	6[redacted]/Male/White	0	非感染性膀胱炎	3	Yes	107	2	Not Related	Hospitalization/Prolongation of Hospitalization/Concomitant or Additional Treatment Given/Irrigation And Catheter Placement	Recovered/Resolved
		217-105	6[redacted]/Female/White	0	無力症	3	Yes	50	4	Possible	Hospitalization/Prolongation of Hospitalization/Drug Interrupted/Physical Therapy	Recovered/Resolved
				0	クロストリジウム感染	3	Yes	428	3	Not Related	Hospitalization/Prolongation of Hospitalization/Concomitant or Additional Treatment Given/Drug Interrupted	Recovered/Resolved
				0	クロストリジウム感染	3	Yes	509	7	Not Related	Hospitalization/Prolongation of Hospitalization/Concomitant or Additional Treatment Given/Drug Interrupted	Recovered/Resolved
				0	クロストリジウム感染	3	Yes	597	10	Not Related	Hospitalization/Prolongation of Hospitalization/Concomitant or Additional Treatment Given/Drug Interrupted	Recovered/Resolved

LSFAE02-2: Treatment-Emergent Serious Adverse Events; Safety Population (Study PCYC-1102-CA)

Tumor Histology	Treatment/TN or RR	Subject ID	Age/Sex/Race	Dose at Onset of Event	MedDRA Preferred Term	Toxicity Grade	SAE	AE Start Day[a]	Duration (Days)[b]	Causality	Action Taken	Outcome
				0	膀胱炎	3	Yes	232	4	Not Related	Hospitalization/Prolongation of Hospitalization/Concomitant or Additional Treatment Given/Drug Interrupted	Recovered/Resolved
				0	食欲減退	3	Yes	50	4	Possible	Hospitalization/Prolongation of Hospitalization/Concomitant or Additional Treatment Given	Recovered/Resolved
				0	脱水	3	Yes	50	4	Possible	Hospitalization/Prolongation of Hospitalization/Concomitant or Additional Treatment Given/Drug Interrupted	Recovered/Resolved
				0	脱水	3	Yes	177	3	Not Related	Hospitalization/Prolongation of Hospitalization/Concomitant or Additional Treatment Given/Drug Interrupted	Recovered/Resolved
				0	脱水	3	Yes	364	3	Not Related	Hospitalization/Prolongation of Hospitalization/Concomitant or Additional Treatment Given/Drug Interrupted	Recovered/Resolved

LSFAE02-2: Treatment-Emergent Serious Adverse Events; Safety Population (Study PCYC-1102-CA)

Tumor Histology	Treatment/TN or RR	Subject ID	Age/Sex/Race	Dose at Onset of Event	MedDRA Preferred Term	Toxicity Grade	SAE	AE Start Day[a]	Duration (Days)[b]	Causality	Action Taken	Outcome
				0	下痢	3	Yes	615	5	Not Related	Hospitalization/Prolongation of Hospitalization/Concomitant or Additional Treatment Given/Drug Interrupted	Recovered/Resolved
				0	下痢	3	Yes	56	3	Not Related	Hospitalization/Prolongation of Hospitalization/Concomitant or Additional Treatment Given/Dose Reduced	Recovered/Resolved
				0	悪心	3	Yes	56	3	Not Related	Hospitalization/Prolongation of Hospitalization/Concomitant or Additional Treatment Given/Dose Reduced	Recovered/Resolved
				0	起立性低血圧	3	Yes	533	5	Not Related	Hospitalization/Prolongation of Hospitalization/Concomitant or Additional Treatment Given/Drug Interrupted	Recovered/Resolved
				0	嘔吐	3	Yes	56	3	Not Related	Hospitalization/Prolongation of Hospitalization/Dose Reduced	Recovered/Resolved
		217-108	5[redacted]/Male/Black Or African American	420mg	細菌性敗血症	4	Yes	20	7	Possible	Hospitalization/Prolongation of Hospitalization/Concomitant or Additional Treatment Given/Drug Interrupted	Recovered/Resolved

LSFAE02-2: Treatment-Emergent Serious Adverse Events; Safety Population (Study PCYC-1102-CA)

Tumor Histology	Treatment/TN or RR	Subject ID	Age/Sex/Race	Dose at Onset of Event	MedDRA Preferred Term	Toxicity Grade	SAE	AE Start Day[a]	Duration (Days)[b]	Causality	Action Taken	Outcome
				420mg	医療機器関連感染	3	Yes	6	8	Not Related	Hospitalization/Prolongation of Hospitalization/Concomitant or Additional Treatment Given/Drug Interrupted	Recovered/Resolved
				420mg	発熱性好中球減少症	3	Yes	6	21	Not Related	Hospitalization/Prolongation of Hospitalization/Concomitant or Additional Treatment Given/Drug Interrupted	Recovered/Resolved
		217-109	5[redacted]/Male/White	420mg	菌血症	3	Yes	675	6	Not Related	Hospitalization/Prolongation of Hospitalization/Concomitant or Additional Treatment Given/Drug Interrupted	Recovered/Resolved
				420mg	副鼻腔炎	2	Yes	96	3	Not Related	Hospitalization/Prolongation of Hospitalization/Concomitant or Additional Treatment Given/Drug Interrupted	Recovered/Resolved
				420mg	上気道感染	2	Yes	96	3	Not Related	Hospitalization/Prolongation of Hospitalization/Concomitant or Additional Treatment Given/Drug Interrupted	Recovered/Resolved

LSFAE02-2: Treatment-Emergent Serious Adverse Events; Safety Population (Study PCYC-1102-CA)

Tumor Histology	Treatment/TN or RR	Subject ID	Age/Sex/Race	Dose at Onset of Event	MedDRA Preferred Term	Toxicity Grade	SAE	AE Start Day[a]	Duration (Days)[b]	Causality	Action Taken	Outcome
				420mg	前庭神経炎	3	Yes	63	2	Not Related	Hospitalization/Prolongation of Hospitalization/Concomitant or Additional Treatment Given/Drug Interrupted	Recovered/Resolved
		217-110	7[redacted]/Female/White	420mg	背部痛	3	Yes	153	4	Not Related	Hospitalization/Prolongation of Hospitalization/Concomitant or Additional Treatment Given	Recovered/Resolved
		217-111	7[redacted]/Male/White	420mg	肺炎	3	Yes	71	3	Not Related	Hospitalization/Prolongation of Hospitalization/Concomitant or Additional Treatment Given	Recovered/Resolved
		217-112	7[redacted]/Male/White	0	リンパ球増加症	3	Yes	676	6	Not Related	Hospitalization/Prolongation of Hospitalization	Recovered/Resolved
				0	脾腫	3	Yes	676	6	Not Related	Hospitalization/Prolongation of Hospitalization	Recovered/Resolved
		217-114	7[redacted]/Female/White	0	ウイルス性気管支炎	4	Yes	128	13	Not Related	Hospitalization/Prolongation of Hospitalization/Concomitant or Additional Treatment Given/Drug Interrupted	Recovered/Resolved
	420 mg/TN	032-201	6[redacted]/Male/White	0	高カルシウム血症	4	Yes	287	6	Not Related	Hospitalization/Prolongation of Hospitalization/Concomitant or Additional Treatment Given	Recovered/Resolved
				0	リクター症候群	5	Yes	293	.	Not Related	Permanently Withdrawn/Drug Withdrawn	Fatal

LSFAE02-2: Treatment-Emergent Serious Adverse Events; Safety Population (Study PCYC-1102-CA)

Tumor Histology	Treatment/TN or RR	Subject ID	Age/Sex/Race	Dose at Onset of Event	MedDRA Preferred Term	Toxicity Grade	SAE	AE Start Day[a]	Duration (Days)[b]	Causality	Action Taken	Outcome
		032-202	7[redacted]/Female/White	420mg	背部痛	3	Yes	722	6	Not Related	Hospitalization/Prolongation of Hospitalization/Concomitant or Additional Treatment Given	Recovered/Resolved
				420mg	浮動性めまい	3	Yes	297	5	Not Related	Hospitalization/Prolongation of Hospitalization/Drug Interrupted	Recovered/Resolved
				420mg	頭痛	3	Yes	297	5	Not Related	Hospitalization/Prolongation of Hospitalization/Concomitant or Additional Treatment Given/Drug Interrupted	Recovered/Resolved
				0	迷路炎	3	Yes	291	3	Possible	Hospitalization/Prolongation of Hospitalization/Concomitant or Additional Treatment Given/Drug Interrupted/Lumbar Puncture 6/11/11	Recovered/Resolved
				420mg	肺炎	3	Yes	510	5	Not Related	Hospitalization/Prolongation of Hospitalization/Concomitant or Additional Treatment Given	Recovered/Resolved
				420mg	霧視	3	Yes	297	5	Not Related	Hospitalization/Prolongation of Hospitalization/Drug Interrupted	Recovered/Resolved
		032-204	6[redacted]/Female/White	420mg	斑状丘疹状皮疹	3	Yes	11	19	Not Related	Concomitant or Additional Treatment Given/Drug Interrupted/Pt. Was Seen In Er But Not Admitted	Recovered/Resolved

LSFAE02-2: Treatment-Emergent Serious Adverse Events; Safety Population (Study PCYC-1102-CA)

Tumor Histology	Treatment/TN or RR	Subject ID	Age/Sex/Race	Dose at Onset of Event	MedDRA Preferred Term	Toxicity Grade	SAE	AE Start Day[a]	Duration (Days)[b]	Causality	Action Taken	Outcome
		038-202	8[redacted]/Male/Other	0	心房細動	3	Yes	617	7	Not Related	Hospitalization/Prolongation of Hospitalization/Concomitant or Additional Treatment Given/Drug Interrupted	Recovered/Resolved
				420mg	頚部脊柱管狭窄症	2	Yes	355	3	Not Related	Hospitalization/Prolongation of Hospitalization/Drug Interrupted/Ekg, Echo, Ct Head And C-Spine, Mri Spine, Carotid Doppler Ultrasound	Recovered/Resolved
				420mg	高血圧	3	Yes	611	2	Not Related	Hospitalization/Prolongation of Hospitalization	Recovered/Resolved
				420mg	高血圧性脳症	3	Yes	452	12	Not Related	Hospitalization/Prolongation of Hospitalization/Drug Interrupted	Recovered/Resolved
				420mg	一過性脳虚血発作	3	Yes	449	8	Not Related	Hospitalization/Prolongation of Hospitalization	Recovered/Resolved
		073-201	7[redacted]/Male/White	420mg	ウイルス感染	2	Yes	35	19	Not Related	Permanently Withdrawn/Hospitalization/Prolongation of Hospitalization/Concomitant or Additional Treatment Given/Multiple(Dosing Withheld/Dosing Discontinued)	Recovered/Resolved
		217-202	7[redacted]/Female/White	420mg	特発性血小板減少性紫斑病	3	Yes	678	29	Not Related	Concomitant or Additional Treatment Given/Drug Interrupted	Recovered/Resolved

LSFAE02-2: Treatment-Emergent Serious Adverse Events; Safety Population (Study PCYC-1102-CA)

Tumor Histology	Treatment/TN or RR	Subject ID	Age/Sex/Race	Dose at Onset of Event	MedDRA Preferred Term	Toxicity Grade	SAE	AE Start Day[a]	Duration (Days)[b]	Causality	Action Taken	Outcome
		217-206	7[redacted]/Female/White	0	脳血管発作	1	Yes	58	3	Possible	Hospitalization/Prolongation of Hospitalization	Recovered/Resolved
				0	低ナトリウム血症	3	Yes	79	3	Not Related	Hospitalization/Prolongation of Hospitalization	Recovered/Resolved
		217-207	7[redacted]/Male/White	420mg	クロストリジウム・ディフィシレ大腸炎	3	Yes	133	17	Not Related	Hospitalization/Prolongation of Hospitalization/Concomitant or Additional Treatment Given/Drug Interrupted	Recovered/Resolved
				0	下痢	3	Yes	79	4	Not Related	Hospitalization/Prolongation of Hospitalization/Concomitant or Additional Treatment Given/Drug Interrupted	Recovered/Resolved
	840 mg/RR	032-301	6[redacted]/Female/White	0	イレウス	3	Yes	265	21	Not Related	Hospitalization/Prolongation of Hospitalization/Concomitant or Additional Treatment Given/Drug Interrupted	Recovered/Resolved
				840mg	肺炎	3	Yes	90	12	Not Related	Hospitalization/Prolongation of Hospitalization/Concomitant or Additional Treatment Given/Drug Interrupted	Recovered/Resolved
				0	水痘	3	Yes	269	17	Not Related	Hospitalization/Prolongation of Hospitalization/Concomitant or Additional Treatment Given	Recovered/Resolved

LSFAE02-2: Treatment-Emergent Serious Adverse Events; Safety Population (Study PCYC-1102-CA)

Tumor Histology	Treatment/TN or RR	Subject ID	Age/Sex/Race	Dose at Onset of Event	MedDRA Preferred Term	Toxicity Grade	SAE	AE Start Day[a]	Duration (Days)[b]	Causality	Action Taken	Outcome
		032-304	5[redacted]/Male/White	0	腹痛	3	Yes	135	.	Not Related	Hospitalization/Prolongation of Hospitalization/Drug Interrupted	Not Recovered/Not Resolved
				0	リクター症候群	5	Yes	137	.	Not Related	Permanently Withdrawn/Hospitalization/Prolongation of Hospitalization/Drug Withdrawn	Fatal
		032-306	6[redacted]/Female/White	840mg	骨病変	3	Yes	589	.	Not Related	Hospitalization/Prolongation of Hospitalization/Multiple(Dosing Withheld/Dosing Discontinued)/Rod Placement For Stabilization	Not Recovered/Not Resolved
				840mg	発熱性好中球減少症	3	Yes	330	4	Not Related	Hospitalization/Prolongation of Hospitalization/Concomitant or Additional Treatment Given	Recovered/Resolved
				0	高カルシウム血症	4	Yes	653	7	Not Related	Hospitalization/Prolongation of Hospitalization/Concomitant or Additional Treatment Given	Recovered/Resolved
		032-307	6[redacted]/Male/Black Or African American	840mg	胃腸出血	2	Yes	12	3	Not Related	Hospitalization/Prolongation of Hospitalization/Concomitant or Additional Treatment Given	Recovered/Resolved
				0	胃腸出血	3	Yes	84	25	Not Related	Hospitalization/Prolongation of Hospitalization/Concomitant or Additional Treatment Given/Drug Interrupted	Recovered/Resolved

LSFAE02-2: Treatment-Emergent Serious Adverse Events; Safety Population (Study PCYC-1102-CA)

Tumor Histology	Treatment/TN or RR	Subject ID	Age/Sex/Race	Dose at Onset of Event	MedDRA Preferred Term	Toxicity Grade	SAE	AE Start Day[a]	Duration (Days)[b]	Causality	Action Taken	Outcome
		032-309	6[redacted]/Male/White	700mg	蜂巣炎	3	Yes	491	5	Not Related	Hospitalization/Prolongation of Hospitalization/Concomitant or Additional Treatment Given	Recovered/Resolved
				840mg	発熱	3	Yes	74	9	Not Related	Hospitalization/Prolongation of Hospitalization/Concomitant or Additional Treatment Given	Recovered/Resolved
				840mg	発熱	3	Yes	115	4	Not Related	Hospitalization/Prolongation of Hospitalization/Concomitant or Additional Treatment Given	Recovered/Resolved
				840mg	副鼻腔炎	3	Yes	58	4	Not Related	Hospitalization/Prolongation of Hospitalization/Concomitant or Additional Treatment Given	Recovered/Resolved
		032-311	6[redacted]/Male/White	840mg	前立腺癌	3	Yes	366	121	Not Related	Hospitalization/Prolongation of Hospitalization/Concomitant or Additional Treatment Given/Drug Interrupted/Biopsy 12/20/2011, Prostatectomy 4/18/2012-Diagnosis Of T2, Gleason 7	Recovered/Resolved
		038-301	7[redacted]/Male/White	0	慢性リンパ性白血病	5	Yes	501	.	Not Related	Permanently Withdrawn	Fatal

LSFAE02-2: Treatment-Emergent Serious Adverse Events; Safety Population (Study PCYC-1102-CA)

Tumor Histology	Treatment/TN or RR	Subject ID	Age/Sex/Race	Dose at Onset of Event	MedDRA Preferred Term	Toxicity Grade	SAE	AE Start Day[a]	Duration (Days)[b]	Causality	Action Taken	Outcome
				840mg	敗血症	3	Yes	476	4	Not Related	Hospitalization/Prolongation of Hospitalization/Concomitant or Additional Treatment Given	Recovered/Resolved
				0	脾腫	3	Yes	344	4	Not Related	Hospitalization/Prolongation of Hospitalization/Concomitant or Additional Treatment Given/Drug Interrupted	Recovered/Resolved
		123-301	6[redacted]/Male/White	0	肺炎	3	Yes	78	7	Possible	Hospitalization/Prolongation of Hospitalization/Concomitant or Additional Treatment Given/Drug Interrupted	Recovered/Resolved
				0	肺炎	3	Yes	113	5	Possible	Hospitalization/Prolongation of Hospitalization/Concomitant or Additional Treatment Given/Drug Interrupted	Recovered/Resolved
				0	肺炎	3	Yes	156	3	Not Related	Hospitalization/Prolongation of Hospitalization/Concomitant or Additional Treatment Given/Multiple(Dosing Withheld/Dosing Modification)	Recovered/Resolved

LSFAE02-2: Treatment-Emergent Serious Adverse Events; Safety Population (Study PCYC-1102-CA)

Tumor Histology	Treatment/TN or RR	Subject ID	Age/Sex/Race	Dose at Onset of Event	MedDRA Preferred Term	Toxicity Grade	SAE	AE Start Day[a]	Duration (Days)[b]	Causality	Action Taken	Outcome
				700mg	肺炎	3	Yes	554	5	Not Related	Hospitalization/Prolongation of Hospitalization/Concomitant or Additional Treatment Given	Recovered/Resolved
				700mg	レンサ球菌性肺炎	3	Yes	529	4	Not Related	Hospitalization/Prolongation of Hospitalization/Concomitant or Additional Treatment Given	Recovered/Resolved
		123-302	5[redacted]/Male/White	840mg	肺炎	3	Yes	29	14	Possible	Hospitalization/Prolongation of Hospitalization/Concomitant or Additional Treatment Given/Drug Interrupted/Thoracentesis	Recovered/Resolved
		200-301	6[redacted]/Male/White	0	菌血症	3	Yes	612	9	Not Related	Hospitalization/Prolongation of Hospitalization/Concomitant or Additional Treatment Given	Recovered/Resolved
		200-302	5[redacted]/Male/White	840mg	腹痛	2	Yes	5	5	Not Related	Hospitalization/Prolongation of Hospitalization/Concomitant or Additional Treatment Given	Recovered/Resolved
				840mg	ブドウ球菌性菌血症	3	Yes	16	11	Not Related	Hospitalization/Prolongation of Hospitalization/Concomitant or Additional Treatment Given	Recovered/Resolved

LSFAE02-2: Treatment-Emergent Serious Adverse Events; Safety Population (Study PCYC-1102-CA)

Tumor Histology	Treatment/TN or RR	Subject ID	Age/Sex/Race	Dose at Onset of Event	MedDRA Preferred Term	Toxicity Grade	SAE	AE Start Day[a]	Duration (Days)[b]	Causality	Action Taken	Outcome
				840mg	上室性頻脈	4	Yes	216	4	Not Related	Hospitalization/Prolongation of Hospitalization/Concomitant or Additional Treatment Given	Recovered/Resolved
				840mg	尿閉	2	Yes	5	5	Not Related	Hospitalization/Prolongation of Hospitalization/Foley Catheter Used To Relieve Patient	Recovered/Resolved
		200-303	4[redacted]/Male/White	840mg	高血糖	4	Yes	1	2	Not Related	Hospitalization/Prolongation of Hospitalization/Concomitant or Additional Treatment Given	Recovered/Resolved
				840mg	クリプトコッカス性肺炎	5	Yes	21	.	Not Related	Permanently Withdrawn/Hospitalization/Prolongation of Hospitalization/Concomitant or Additional Treatment Given/Drug Withdrawn	Fatal
		200-305	4[redacted]/Male/White	840mg	ウイルス性肺炎	2	Yes	5	9	Not Related	Hospitalization/Prolongation of Hospitalization/Concomitant or Additional Treatment Given	Recovered/Resolved
				840mg	腫瘍崩壊症候群	4	Yes	1	16	Not Related	Hospitalization/Prolongation of Hospitalization/Concomitant or Additional Treatment Given	Recovered/Resolved
		200-306	6[redacted]/Male/White	840mg	悪性黒色腫	3	Yes	282	21	Not Related	Excision	Recovered/Resolved

LSFAE02-2: Treatment-Emergent Serious Adverse Events; Safety Population (Study PCYC-1102-CA)

Tumor Histology	Treatment/TN or RR	Subject ID	Age/Sex/Race	Dose at Onset of Event	MedDRA Preferred Term	Toxicity Grade	SAE	AE Start Day[a]	Duration (Days)[b]	Causality	Action Taken	Outcome
		200-308	6[redacted]/Male/White	840mg	シトロバクター感染	2	Yes	556	5	Not Related	Hospitalization/Prolongation of Hospitalization/Concomitant or Additional Treatment Given	Recovered/Resolved
				840mg	扁平上皮癌	2	Yes	365	45	Not Related	Drug Interrupted/Excision	Recovered/Resolved
		200-309	7[redacted]/Male/White	840mg	大葉性肺炎	3	Yes	269	11	Not Related	Hospitalization/Prolongation of Hospitalization/Concomitant or Additional Treatment Given	Recovered/Resolved
		200-310	5[redacted]/Male/White	840mg	発熱性好中球減少症	4	Yes	3	5	Not Related	Hospitalization/Prolongation of Hospitalization/Concomitant or Additional Treatment Given	Recovered/Resolved
		217-301	5[redacted]/Male/White	0	インフルエンザ性肺炎	5	Yes	60	.	Not Related	Permanently Withdrawn/Hospitalization/Prolongation of Hospitalization/Concomitant or Additional Treatment Given/Multiple(Dosing Withheld/Dosing Discontinued)	Fatal
		217-303	6[redacted]/Female/White	0	腹部癒着	3	Yes	628	14	Not Related	Hospitalization/Prolongation of Hospitalization/Concomitant or Additional Treatment Given/Drug Interrupted/Open Lysis Of Adhesions	Recovered/Resolved

LSFAE02-2: Treatment-Emergent Serious Adverse Events; Safety Population (Study PCYC-1102-CA)

Tumor Histology	Treatment/TN or RR	Subject ID	Age/Sex/Race	Dose at Onset of Event	MedDRA Preferred Term	Toxicity Grade	SAE	AE Start Day[a]	Duration (Days)[b]	Causality	Action Taken	Outcome
		217-304	7[redacted]/Male/White	0	発熱性好中球減少症	3	Yes	561	4	Not Related	Hospitalization/Prolongation of Hospitalization/Concomitant or Additional Treatment Given/Drug Interrupted	Recovered/Resolved
		217-305	4[redacted]/Male/White	0	肺炎	3	Yes	644	3	Not Related	Hospitalization/Prolongation of Hospitalization/Concomitant or Additional Treatment Given/Drug Interrupted	Recovered/Resolved
		217-306	7[redacted]/Female/White	0	敗血症	4	Yes	43	11	Not Related	Hospitalization/Prolongation of Hospitalization/Concomitant or Additional Treatment Given/Multiple(Dosing Withheld/Dosing Discontinued)	Recovered/Resolved
		217-307	7[redacted]/Male/White	840mg	菌血症	3	Yes	12	4	Not Related	Hospitalization/Prolongation of Hospitalization/Concomitant or Additional Treatment Given	Recovered/Resolved
				0	滑液包炎	2	Yes	70	2	Not Related	Hospitalization/Prolongation of Hospitalization/Knee Drainage	Recovered/Resolved
		217-308	6[redacted]/Male/White	840mg	肺炎	3	Yes	94	14	Not Related	Hospitalization/Prolongation of Hospitalization/Concomitant or Additional Treatment Given/Drug Interrupted	Recovered/Resolved

LSFAE02-2: Treatment-Emergent Serious Adverse Events; Safety Population (Study PCYC-1102-CA)

Tumor Histology	Treatment/TN or RR	Subject ID	Age/Sex/Race	Dose at Onset of Event	MedDRA Preferred Term	Toxicity Grade	SAE	AE Start Day[a]	Duration (Days)[b]	Causality	Action Taken	Outcome
	840 mg/TN	038-501	7[redacted]/Female/White	0	出血性腸炎	3	Yes	12	6	Possible	Hospitalization/Prolongation of Hospitalization/Concomitant or Additional Treatment Given/Drug Interrupted	Recovered/Resolved
	Food Effect 420 mg/RR	032-601	5[redacted]/Male/White	420mg	肺炎	2	Yes	143	2	Not Related	Hospitalization/Prolongation of Hospitalization/Concomitant or Additional Treatment Given	Recovered/Resolved
		032-602	5[redacted]/Male/White	420mg	失神	3	Yes	127	1	Not Related	Hospitalization/Prolongation of Hospitalization/Concomitant or Additional Treatment Given	Recovered/Resolved
		032-604	6[redacted]/Male/White	420mg	肺炎	3	Yes	9	8	Not Related	Hospitalization/Prolongation of Hospitalization/Concomitant or Additional Treatment Given	Recovered/Resolved
		032-607	6[redacted]/Female/White	0	気管支炎	3	Yes	99	3	Not Related	Hospitalization/Prolongation of Hospitalization/Concomitant or Additional Treatment Given	Recovered/Resolved
		217-603	7[redacted]/Male/White	420mg	肺炎	3	Yes	6	6	Not Related	Hospitalization/Prolongation of Hospitalization/Concomitant or Additional Treatment Given	Recovered/Resolved

LSFAE02-2: Treatment-Emergent Serious Adverse Events; Safety Population (Study PCYC-1102-CA)

Tumor Histology	Treatment/TN or RR	Subject ID	Age/Sex/Race	Dose at Onset of Event	MedDRA Preferred Term	Toxicity Grade	SAE	AE Start Day[a]	Duration (Days)[b]	Causality	Action Taken	Outcome
		217-606	8[redacted]/Male/White	420mg	肺炎	3	Yes	135	6	Not Related	Hospitalization/Prolongation of Hospitalization/Concomitant or Additional Treatment Given/Drug Interrupted	Recovered/Resolved
		217-608	5[redacted]/Male/White	420mg	ブドウ球菌感染	3	Yes	137	8	Not Related	Hospitalization/Prolongation of Hospitalization/Concomitant or Additional Treatment Given/Drug Interrupted/Amputation Of Toe	Recovered/Resolved
	High-Risk 420 mg/RR	032-401	6[redacted]/Male/White	420mg	肺炎	3	Yes	141	4	Not Related	Hospitalization/Prolongation of Hospitalization/Concomitant or Additional Treatment Given	Recovered/Resolved
		032-402	3[redacted]/Male/Black Or African American	420mg	狭心症	3	Yes	264	2	Not Related	Hospitalization/Prolongation of Hospitalization	Recovered/Resolved
		123-401	7[redacted]/Male/White	0	低酸素症	4	Yes	215	.	Not Related	Hospitalization/Prolongation of Hospitalization	Not Recovered/Not Resolved
				0	白血球症	4	Yes	215	.	Not Related	Hospitalization/Prolongation of Hospitalization	Not Recovered/Not Resolved
		200-402	5[redacted]/Male/Black Or African American	420mg	蜂巣炎	3	Yes	103	6	Not Related	Hospitalization/Prolongation of Hospitalization/Concomitant or Additional Treatment Given	Recovered/Resolved
		200-405	7[redacted]/Male/White	420mg	蜂巣炎	3	Yes	423	6	Not Related	Hospitalization/Prolongation of Hospitalization/Concomitant or Additional Treatment Given	Recovered/Resolved

LSFAE02-2: Treatment-Emergent Serious Adverse Events; Safety Population (Study PCYC-1102-CA)

Tumor Histology	Treatment/TN or RR	Subject ID	Age/Sex/Race	Dose at Onset of Event	MedDRA Preferred Term	Toxicity Grade	SAE	AE Start Day[a]	Duration (Days)[b]	Causality	Action Taken	Outcome
		217-403	6[redacted]/Male/White	0	心房細動	3	Yes	74	8	Not Related	Hospitalization/Prolongation of Hospitalization/Drug Interrupted/Radioablation	Recovered/Resolved
				0	心房細動	3	Yes	338	2	Not Related	Hospitalization/Prolongation of Hospitalization/Drug Interrupted/Performed Ablation And Pacemaker Placement	Recovered/Resolved
		217-406	5[redacted]/Male/White	420mg	裂傷	3	Yes	269	12	Not Related	Hospitalization/Prolongation of Hospitalization/Concomitant or Additional Treatment Given/Debridement	Recovered/Resolved
		217-407	7[redacted]/Female/White	420mg	副鼻腔炎	3	Yes	205	7	Not Related	Hospitalization/Prolongation of Hospitalization/Concomitant or Additional Treatment Given	Recovered/Resolved
		217-408	7[redacted]/Male/White	420mg	肺炎	3	Yes	30	27	Not Related	Hospitalization/Prolongation of Hospitalization/Concomitant or Additional Treatment Given/Drug Interrupted	Recovered/Resolved
				0	肺炎	3	Yes	336	7	Not Related	Hospitalization/Prolongation of Hospitalization/Concomitant or Additional Treatment Given/Drug Interrupted	Recovered/Resolved

LSFAE02-2: Treatment-Emergent Serious Adverse Events; Safety Population (Study PCYC-1102-CA)

Tumor Histology	Treatment/TN or RR	Subject ID	Age/Sex/Race	Dose at Onset of Event	MedDRA Preferred Term	Toxicity Grade	SAE	AE Start Day[a]	Duration (Days)[b]	Causality	Action Taken	Outcome
		217-410	5[redacted]/Female/White	0	慢性副鼻腔炎	3	Yes	302	8	Not Related	Hospitalization/Prolongation of Hospitalization/Concomitant or Additional Treatment Given/Drug Interrupted	Recovered/Resolved
				0	発熱性好中球減少症	3	Yes	279	12	Not Related	Hospitalization/Prolongation of Hospitalization/Concomitant or Additional Treatment Given/Drug Interrupted	Recovered/Resolved
				420mg	マイコバクテリウム・アビウムコンプレックス感染	3	Yes	143	15	Not Related	Hospitalization/Prolongation of Hospitalization/Concomitant or Additional Treatment Given	Recovered/Resolved
				0	マイコバクテリウム・アビウムコンプレックス感染	3	Yes	388	13	Not Related	Hospitalization/Prolongation of Hospitalization/Concomitant or Additional Treatment Given/Drug Interrupted	Recovered/Resolved
				420mg	胸膜痛	2	Yes	79	2	Not Related	Hospitalization/Prolongation of Hospitalization/Concomitant or Additional Treatment Given	Recovered/Resolved
				420mg	ライノウイルス感染	3	Yes	124	6	Not Related	Hospitalization/Prolongation of Hospitalization/Concomitant or Additional Treatment Given/Drug Interrupted	Recovered/Resolved

LSFAE02-2: Treatment-Emergent Serious Adverse Events; Safety Population (Study PCYC-1102-CA)

Tumor Histology	Treatment/TN or RR	Subject ID	Age/Sex/Race	Dose at Onset of Event	MedDRA Preferred Term	Toxicity Grade	SAE	AE Start Day[a]	Duration (Days)[b]	Causality	Action Taken	Outcome
				0	副鼻腔炎	3	Yes	196	58	Not Related	Hospitalization/Prolongation of Hospitalization/Concomitant or Additional Treatment Given/Drug Interrupted/Sinus Surgery	Recovered/Resolved
				420mg	ウイルス性上気道感染	3	Yes	40	25	Not Related	Hospitalization/Prolongation of Hospitalization/Concomitant or Additional Treatment Given/Drug Interrupted	Recovered/Resolved
		320-401	7[redacted]/Male/White	420mg	菌血症	4	Yes	9	8	Not Related	Hospitalization/Prolongation of Hospitalization/Concomitant or Additional Treatment Given/Drug Withdrawn	Recovered/Resolved
				0	全身性炎症反応症候群	5	Yes	24	.	Possible	Permanently Withdrawn/Hospitalization/Prolongation of Hospitalization/Concomitant or Additional Treatment Given	Fatal
SLL	840 mg/RR	320-301	7[redacted]/Male/White	840mg	浮動性めまい	3	Yes	263	2	Possible	Hospitalization/Prolongation of Hospitalization	Recovered/Resolved
				840mg	胃腸炎	3	Yes	190	2	Not Related	Hospitalization/Prolongation of Hospitalization/Drug Interrupted	Recovered/Resolved

LSFAE02-2: Treatment-Emergent Serious Adverse Events; Safety Population (Study PCYC-1102-CA)

Tumor Histology	Treatment/TN or RR	Subject ID	Age/Sex/Race	Dose at Onset of Event	MedDRA Preferred Term	Toxicity Grade	SAE	AE Start Day[a]	Duration (Days)[b]	Causality	Action Taken	Outcome
				0	肺炎	5	Yes	419	.	Not Related	Permanently Withdrawn/Hospitalization/Prolongation of Hospitalization/Drug Withdrawn	Fatal
	High-Risk 420 mg/RR	123-402	7[redacted]/Male/White	0	肺炎	3	Yes	119	5	Possible	Hospitalization/Prolongation of Hospitalization/Concomitant or Additional Treatment Given	Recovered/Resolved
				420mg	尿路感染	3	Yes	91	2	Not Related	Hospitalization/Prolongation of Hospitalization/Concomitant or Additional Treatment Given	Recovered/Resolved
		217-409	6[redacted]/Male/White	0	末梢性Ｔ細胞性リンパ腫、組織型不明	5	Yes	22	.	Not Related	Permanently Withdrawn/Hospitalization/Prolongation of Hospitalization/Multiple(Dosing Withheld/Dosing Discontinued)	Fatal

Key: TN=Treatment Naïve, RR=Relapsed Refractory
[a] Event Onset Date - first dose date of study treatment + 1
[b] Event Stop Date - Event Onset Date + 1
Note: Adverse events were coded using MedDRA Version 15.1 for PCYC-1102 Study PCYC-1102-CA includes 132 subjects.

[LSFAE02-2.rtf] [JNJ-54179060\Z_SCS\DBR_ISS_2014\RE_ISS_JAPAN\lsfae02-2.sas] 30MAY2014, 13:01

参照元：5.3.5.3.4 ISS LSFAE02-2

表 2.7.4-付録-19 Serious Adverse Events; All-Treated Analysis Population (Study PCI-32765-JPN-101)

LSFSAE01: Serious Adverse Events; All-Treated Analysis Population (Study PCI-32765-JPN-101)

Tumor Subtype	Cohort	Subject ID	Age/ Sex	TEAE	Reported Term	MedDRA Preferred Term	Dose at Onset of AE (mg)	Start Date/ End Date	AE Start Day	Duration (Days)	SAE	DLT	CTCAE Toxicity Grade	Concomitant or Additional Treatment Given	Outcome	Causality	Action Taken
CLL	COHORT3: CLL	810107	6[redacted]/ F	Y	STOMATITIS	口内炎	280	2013-10-28/ 2013-11-10	146	14	Y		3	Y	RECOVERED/RESOLVED	POSSIBLE	DRUG WITHDRAWN
CLL	COHORT3: CLL	810301	7[redacted]/ M	Y	PNEUMONIA	肺炎	420	2013-04-30/ 2013-05-08	7	9	Y	Y	3	Y	RECOVERED/RESOLVED	PROBABLE	DOSE REDUCED
				Y	SEPSIS	敗血症	420	2013-04-30/ 2013-05-09	7	10	Y	Y	3	Y	RECOVERED/RESOLVED	PROBABLE	DOSE REDUCED
				Y	INFECTION	感染	280	2014-01-18/ 2014-02-12	270	26	Y		3	Y	RECOVERED/RESOLVED	POSSIBLE	DRUG INTERRUPTED
				Y	ANOREXIA	食欲減退	280	2014-05-06/ 2014-05-22	378	17	Y		2	Y	RECOVERED/RESOLVED	PROBABLE	DRUG INTERRUPTED
				Y	PNEUMONIA	肺炎	0	2014-06-04/	407		Y		3	Y	NOT RECOVERED/NOT RESOLVED	POSSIBLE	DRUG INTERRUPTED
MCL	COHORT2: 560 MG	810203	4[redacted]/ M	Y	ACUTE PNEUMONIA(RIGHT UPPER LOBE)	大葉性肺炎	420	2013-05-31/ 2013-06-12	143	13	Y		3	Y	RECOVERED/RESOLVED	PROBABLE	DRUG INTERRUPTED

Key: TEAE=Treatment-Emergent Adverse Event, SAE=Serious Adverse Event, DLT=Dose-Limiting Toxicity
Note: Adverse events were coded using MedDRA Version 16.1.
Note: CTCAE version 3.0 is used.

[LSFSAE01.rtf] [JNJ-54179060\PCI32765JPN101\DBR_CSR\RE_CSR\Program lsfsae01.sas] 11JUL2014, 11:40

参照元：JPN-101 CSR LSFSAE01

表 2.7.4-付録-20 Treatment-Emergent Serious Adverse Events; Safety Population (Study PCYC-04753)

LSFAE02-3: Treatment-Emergent Serious Adverse Events; Safety Population (Study PCYC-04753)

Tumor Histology	Treatment/TN or RR	Subject ID	Age/Sex/Race	Dose at Onset of Event	MedDRA Preferred Term	Toxicity Grade	SAE	AE Start Day[a]	Duration (Days)[b]	Causality	Action Taken	Outcome
CLL/SLL	12.5 mg/kg/d	320-003	7[redacted]/Male/White	1000mg	血尿	2	Yes	52	3	Unrelated	Hospitalization/Prolongation of Hospitalization	Resolved
	2.5 mg/kg/d	073-001	8[redacted]/Female/White	0	小腸閉塞	3	Yes	146	9	Unrelated	Hospitalization/Prolongation of Hospitalization/Concomitant or Additional Treatment Given/Drug Withdrawn/Surgery Indicated To Resolve Obstruction	Resolved
		073-002	8[redacted]/Female/White	0	無力症	2	Yes	26	3	Unrelated	Hospitalization/Prolongation of Hospitalization	Resolved
				0	疾患進行	5	Yes	55	1	Unrelated	Permanently Withdrawn/Hospitalization/Prolongation of Hospitalization/Pt Had Been Off Drug For Over 30 Days At Time Of Death.	Died With Ae
				0	低血圧	3	Yes	26	3	Unrelated	Hospitalization/Prolongation of Hospitalization/Concomitant or Additional Treatment Given/Pt Had Continued Weakness Upon Discharge. Pt Had Been Off Drug For 11 Days When Event Happened.	Resolved
				0	低血圧	2	Yes	32	7	Unrelated	Hospitalization/Prolongation of Hospitalization/Concomitant or Additional Treatment Given	Resolved

LSFAE02-3: Treatment-Emergent Serious Adverse Events; Safety Population (Study PCYC-04753)

Tumor Histology	Treatment/TN or RR	Subject ID	Age/Sex/Race	Dose at Onset of Event	MedDRA Preferred Term	Toxicity Grade	SAE	AE Start Day[a]	Duration (Days)[b]	Causality	Action Taken	Outcome
				0	ウイルス性リンパ節炎	3	Yes	38	18	Possibly Related	Hospitalization/Prolongation of Hospitalization/Concomitant or Additional Treatment Given	Died With Ae
	5.0 mg/kg/d	032-005	5[redacted]/Male/White	600mg	肺炎	3	Yes	59	13	Unrelated	Hospitalization/Prolongation of Hospitalization/Concomitant or Additional Treatment Given	Resolved
		073-005	6[redacted]/Male/White	0	疾患進行	5	Yes	114	13	Unrelated	Permanently Withdrawn/Hospitalization/Prolongation of Hospitalization/Concomitant or Additional Treatment Given	Died With Ae
	560 mg cts	200-007	6[redacted]/Female/White	560mg	白血球増加症	1	Yes	1	6	Unrelated	Hospitalization/Prolongation of Hospitalization/Concomitant or Additional Treatment Given	Resolved
	8.3 mg/kg cts	200-001	7[redacted]/Male/White	600mg	貧血	3	Yes	106	4	Unrelated	Hospitalization/Prolongation of Hospitalization/Concomitant or Additional Treatment Given	Resolved
		323-005	7[redacted]/Male/White	0	慢性閉塞性肺疾患	3	Yes	15	2	Unrelated	Hospitalization/Prolongation of Hospitalization/Concomitant or Additional Treatment Given	Resolved
				0	成長障害	3	Yes	21	5	Unrelated	Hospitalization/Prolongation of Hospitalization	Resolved

LSFAE02-3: Treatment-Emergent Serious Adverse Events; Safety Population (Study PCYC-04753)

Tumor Histology	Treatment/TN or RR	Subject ID	Age/Sex/Race	Dose at Onset of Event	MedDRA Preferred Term	Toxicity Grade	SAE	AE Start Day[a]	Duration (Days)[b]	Causality	Action Taken	Outcome
				640mg	大葉性肺炎	3	Yes	5	4	Unrelated	Hospitalization/Prolongation of Hospitalization/Concomitant or Additional Treatment Given	Resolved
DLBCL	1.25 mg/kg/d	038-001	6[redacted]/Male/White	0	疾患進行	5	Yes	36	13	Unrelated	Permanently Withdrawn/Hospitalization/Prolongation of Hospitalization	Died With Ae
				0	急性腎不全	4	Yes	36	13	Unrelated	Hospitalization/Prolongation of Hospitalization/Concomitant or Additional Treatment Given	Died With Ae
		126-002	4[redacted]/Female/White	0	疾患進行	5	Yes	29	1	Unrelated	Permanently Withdrawn/Hospitalization/Prolongation of Hospitalization/Drug Withdrawn	Died With Ae
				40mg	転移部痛	4	Yes	14	16	Unrelated	Permanently Withdrawn/Hospitalization/Prolongation of Hospitalization	Died With Ae
	12.5 mg/kg/d	038-011	7[redacted]/Male/White	960mg	咽頭食道憩室	3	Yes	60	12	Unrelated	Hospitalization/Prolongation of Hospitalization/Concomitant or Additional Treatment Given/Pt Had Surgery On Enlarged Diverticulum.	Resolved
	560 mg DLBCL	324-001	5[redacted]/Male/White	0	発熱性好中球減少症	3	Yes	126	5	Unrelated	Hospitalization/Prolongation of Hospitalization/Concomitant or Additional Treatment Given	Resolved

LSFAE02-3: Treatment-Emergent Serious Adverse Events; Safety Population (Study PCYC-04753)

Tumor Histology	Treatment/TN or RR	Subject ID	Age/Sex/Race	Dose at Onset of Event	MedDRA Preferred Term	Toxicity Grade	SAE	AE Start Day[a]	Duration (Days)[b]	Causality	Action Taken	Outcome
		324-002	5[redacted]/Female/White	560mg	房室ブロック	3	Yes	641	2	Unrelated	Medically Significant - Av Block Noted On Loop Recorder Leading To Pacemaker Placement.	Resolved
				560mg	心タンポナーデ	4	Yes	644	2	Unrelated	Hospitalization/Prolongation of Hospitalization	Resolved
				560mg	心嚢液貯留	3	Yes	644	2	Unrelated	Hospitalization/Prolongation of Hospitalization	Resolved
				560mg	失神	3	Yes	404	2	Possibly Related	Hospitalization/Prolongation of Hospitalization	Resolved
				560mg	失神	3	Yes	630	2	Unrelated	Hospitalization/Prolongation of Hospitalization	Resolved
		324-003	4[redacted]/Male/White	560mg	心房細動	3	Yes	7	9	Unrelated	Hospitalization/Prolongation of Hospitalization/Concomitant or Additional Treatment Given/No Drug Given On 2/1/11	Resolved
		324-004	7[redacted]/Male/White	560mg	脱水	2	Yes	7	2	Possibly Related	Hospitalization/Prolongation of Hospitalization/Concomitant or Additional Treatment Given	Resolved
				0	呼吸抑制	5	Yes	24	1	Unrelated	Hospitalization/Prolongation of Hospitalization	Died With Ae
		324-006	4[redacted]/Male/White	0	心房細動	2	Yes	20	2	Unrelated	Hospitalization/Prolongation of Hospitalization	Resolved

LSFAE02-3: Treatment-Emergent Serious Adverse Events; Safety Population (Study PCYC-04753)

Tumor Histology	Treatment/TN or RR	Subject ID	Age/Sex/Race	Dose at Onset of Event	MedDRA Preferred Term	Toxicity Grade	SAE	AE Start Day[a]	Duration (Days)[b]	Causality	Action Taken	Outcome
		324-007	5[redacted]/Male/Black Or African American	0	非心臓性胸痛	2	Yes	63	2	Unrelated	Hospitalization/Prolongation of Hospitalization/Concomitant or Additional Treatment Given	Resolved
		324-008	5[redacted]/Female/White	0	医療機器関連感染	3	Yes	45	2	Unrelated	Hospitalization/Prolongation of Hospitalization/Concomitant or Additional Treatment Given	Resolved
		324-009	5[redacted]/Female/White	0	高カルシウム血症	1	Yes	44	35	Unrelated	Hospitalization/Prolongation of Hospitalization/Concomitant or Additional Treatment Given	Resolved
				0	胸水	2	Yes	41	3	Unrelated	Hospitalization/Prolongation of Hospitalization/Concomitant or Additional Treatment Given	Resolved
		324-010	6[redacted]/Female/White	560mg	脱水	3	Yes	15	2	Unrelated	Hospitalization/Prolongation of Hospitalization	Resolved
				0	高カルシウム血症	2	Yes	28	3	Unrelated	Hospitalization/Prolongation of Hospitalization/Concomitant or Additional Treatment Given	Resolved
	8.3 mg/kg cts	038-008	8[redacted]/Male/White	0	胸膜痛	2	Yes	166	2	Unrelated	Hospitalization/Prolongation of Hospitalization/Concomitant or Additional Treatment Given	Resolved

LSFAE02-3: Treatment-Emergent Serious Adverse Events; Safety Population (Study PCYC-04753)

Tumor Histology	Treatment/TN or RR	Subject ID	Age/Sex/Race	Dose at Onset of Event	MedDRA Preferred Term	Toxicity Grade	SAE	AE Start Day[a]	Duration (Days)[b]	Causality	Action Taken	Outcome
				0	発熱	1	Yes	166	2	Unrelated	Hospitalization/Prolongation of Hospitalization/Concomitant or Additional Treatment Given	Resolved
				760mg	失神	3	Yes	68	3	Unrelated	Hospitalization/Prolongation of Hospitalization	Resolved
	8.3 mg/kg/d	323-004	7[redacted]/Female/White	880mg	脳血管発作	4	Yes	250	12	Unrelated	Hospitalization/Prolongation of Hospitalization/Drug Withdrawn	Resolved
FL	1.25 mg/kg/d	038-002	5[redacted]/Male/White	0	貧血	3	Yes	365	2	Unrelated	Hospitalization/Prolongation of Hospitalization/Patient Had Transfusion And Bone Marrow Biopsy Done	Resolved
		323-001	6[redacted]/Male/White	0	肺炎	3	Yes	21	6	Unrelated	Hospitalization/Prolongation of Hospitalization/Concomitant or Additional Treatment Given	Resolved
	2.5 mg/kg/d	038-005	6[redacted]/Female/White	0	注入に伴う反応	2	Yes	197	2	Unrelated	Hospitalization/Prolongation of Hospitalization/Concomitant or Additional Treatment Given	Resolved
	8.3 mg/kg/d	126-003	6[redacted]/Female/White	920mg	過敏症	3	Yes	8	9	Possibly Related	Concomitant or Additional Treatment Given/Drug Withdrawn/.V	Resolved
MCL	2.5 mg/kg/d	038-006	8[redacted]/Female/White	120mg	蜂巣炎	3	Yes	257	2	Unrelated	Hospitalization/Prolongation of Hospitalization/Concomitant or Additional Treatment Given	Resolved

LSFAE02-3: Treatment-Emergent Serious Adverse Events; Safety Population (Study PCYC-04753)

Tumor Histology	Treatment/TN or RR	Subject ID	Age/Sex/Race	Dose at Onset of Event	MedDRA Preferred Term	Toxicity Grade	SAE	AE Start Day[a]	Duration (Days)[b]	Causality	Action Taken	Outcome
	560 mg cts	032-014	5[redacted]/Male/White	0	発熱性好中球減少症	2	Yes	43	6	Unrelated	Hospitalization/Prolongation of Hospitalization/Concomitant or Additional Treatment Given/Drug Was Held 4 Days Prior To The Onset Of Neutropenic Fever At Patient's Discretion On His Own Will	Resolved
		073-007	6[redacted]/Male/White	0	胃腸炎	2	Yes	147	2	Unrelated	Hospitalization/Prolongation of Hospitalization/Concomitant or Additional Treatment Given	Resolved
	8.3 mg/kg/d	032-006	6[redacted]/Male/White	700mg	胸膜痛	3	Yes	291	6	Unrelated	Hospitalization/Prolongation of Hospitalization/Concomitant or Additional Treatment Given/Sae Worksheet States Sep 30, 2010 As Onset Date	Resolved
Other Indolent NHL	8.3 mg/kg cts	038-009	4[redacted]/Male/White	0	腹痛	3	Yes	288	9	Unrelated	Hospitalization/Prolongation of Hospitalization/Concomitant or Additional Treatment Given/Started R-Epoch On 12/11/10	Resolved
				0	腹痛	3	Yes	310	4	Unrelated	Hospitalization/Prolongation of Hospitalization/Concomitant or Additional Treatment Given	Resolved

LSFAE02-3: Treatment-Emergent Serious Adverse Events; Safety Population (Study PCYC-04753)

Tumor Histology	Treatment/TN or RR	Subject ID	Age/Sex/Race	Dose at Onset of Event	MedDRA Preferred Term	Toxicity Grade	SAE	AE Start Day[a]	Duration (Days)[b]	Causality	Action Taken	Outcome
	8.3 mg/kg/d	323-003	7[redacted]/Female/White	0	大葉性肺炎	3	Yes	213	10	Unrelated	Hospitalization/Prolongation of Hospitalization/Concomitant or Additional Treatment Given	Died With Ae
				0	リンパ腫	5	Yes	213	10	Unrelated	Permanently Withdrawn/Hospitalization/Prolongation of Hospitalization/Drug Withdrawn	Died With Ae
				0	肺炎球菌性敗血症	3	Yes	213	10	Unrelated	Hospitalization/Prolongation of Hospitalization/Concomitant or Additional Treatment Given	Died With Ae
WM	12.5 mg/kg/d	200-003	5[redacted]/Male/White	640mg	発熱性好中球減少症	1	Yes	250	3	Unrelated	Hospitalization/Prolongation of Hospitalization/Concomitant or Additional Treatment Given	Resolved
	560 mg cts	200-006	7[redacted]/Male/White	560mg	発熱性好中球減少症	1	Yes	8	4	Unrelated	Hospitalization/Prolongation of Hospitalization/Concomitant or Additional Treatment Given	Resolved
		200-008	6[redacted]/Male/White	560mg	心房細動	2	Yes	124	3	Unrelated	Hospitalization/Prolongation of Hospitalization/Concomitant or Additional Treatment Given	Resolved
				0	肺炎	1	Yes	129	4	Unrelated	Hospitalization/Prolongation of Hospitalization/Concomitant or Additional Treatment Given	Resolved

LSFAE02-3: Treatment-Emergent Serious Adverse Events; Safety Population (Study PCYC-04753)

Tumor Histology	Treatment/TN or RR	Subject ID	Age/Sex/Race	Dose at Onset of Event	MedDRA Preferred Term	Toxicity Grade	SAE	AE Start Day[a]	Duration (Days)[b]	Causality	Action Taken	Outcome
				0	肺臓炎	1	Yes	134	17	Unrelated	Hospitalization/Prolongation of Hospitalization/Concomitant or Additional Treatment Given	Resolved

[a] Event Onset Date - first dose date of study treatment + 1
[b] Event Stop Date - Event Onset Date + 1
Note: Adverse events were coded using MedDRA Version 15.0 for PCYC-04753
Study PCYC-04753 includes 66 subjects.

[LSFAE02-3.rtf] [JNJ-54179060\Z_SCS\DBR_ISS_2014\RE_ISS_JAPAN\lsfae02-3.sas] 30MAY2014, 13:01

参照元：5.3.5.3.4 ISS LSFAE02-3

表 2.7.4-付録-21 Treatment-Emergent Adverse Events Leading to Discontinuation; All-Treated Analysis Population (Study PCI-32765-JPN-101)

TSFAE08B: Treatment-Emergent Adverse Events Leading to Discontinuation; All-Treated Analysis Population (Study PCI-32765-JPN-101)

	CLL/SLL				
	420 mg/day	560 mg/day	All doses	Other	All Tumors
Analysis Set: All-Treated Analysis Population	8	3	11	4	15
Total No. of Subjects with TEAE Leading to Study Drug Discontinuation	1 (12.5%)	0	1 (9.1%)	0	1 (6.7%)
MedDRA SOC/preferred term					
胃腸障害	1 (12.5%)	0	1 (9.1%)	0	1 (6.7%)
口内炎	1 (12.5%)	0	1 (9.1%)	0	1 (6.7%)

Key: TEAE=Treatment-Emergent Adverse Event
Note: Adverse events were coded using MedDRA Version 16.1.

[TSFAE08B.rtf] [JNJ-54179060\PCI32765JPN101\DBR_CSR\RE_CSR\Program tsfae08b.sas] 11JUL2014, 11:52
参照元：JPN-101 CSR TSFAE08B

表 2.7.4-付録-22 Treatment-Emergent Adverse Events Leading to Dose Reduction or Delay; All-Treated Analysis Population (Study PCI-32765-JPN-101)

TSFAE09B: Treatment-Emergent Adverse Events Leading to Dose Reduction or Delay; All-Treated Analysis Population (Study PCI-32765-JPN-101)

	CLL/SLL				
	420 mg/day	560 mg/day	All doses	Other	All Tumors
Analysis Set: All-Treated Analysis Population	8	3	11	4	15
Total No. of Subjects with TEAE Leading to Dose Reduction or Delay	3 (37.5%)	1 (33.3%)	4 (36.4%)	1 (25.0%)	5 (33.3%)
MedDRA SOC/preferred term					
胃腸障害	3 (37.5%)	0	3 (27.3%)	1 (25.0%)	4 (26.7%)
肛門の炎症	0	0	0	1 (25.0%)	1 (6.7%)
齲歯	1 (12.5%)	0	1 (9.1%)	0	1 (6.7%)
悪心	1 (12.5%)	0	1 (9.1%)	0	1 (6.7%)
口内炎	1 (12.5%)	0	1 (9.1%)	0	1 (6.7%)
嘔吐	1 (12.5%)	0	1 (9.1%)	0	1 (6.7%)
感染症および寄生虫症	1 (12.5%)	0	1 (9.1%)	1 (25.0%)	2 (13.3%)
肺炎	1 (12.5%)	0	1 (9.1%)	1 (25.0%)	2 (13.3%)
感染	1 (12.5%)	0	1 (9.1%)	0	1 (6.7%)
大葉性肺炎	0	0	0	1 (25.0%)	1 (6.7%)
爪囲炎	0	0	0	1 (25.0%)	1 (6.7%)
鼻炎	0	0	0	1 (25.0%)	1 (6.7%)
敗血症	1 (12.5%)	0	1 (9.1%)	0	1 (6.7%)
上気道感染	0	0	0	1 (25.0%)	1 (6.7%)
血液およびリンパ系障害	0	1 (33.3%)	1 (9.1%)	0	1 (6.7%)
好中球減少症	0	1 (33.3%)	1 (9.1%)	0	1 (6.7%)
臨床検査	1 (12.5%)	0	1 (9.1%)	0	1 (6.7%)
血小板数減少	1 (12.5%)	0	1 (9.1%)	0	1 (6.7%)
代謝および栄養障害	1 (12.5%)	0	1 (9.1%)	0	1 (6.7%)
食欲減退	1 (12.5%)	0	1 (9.1%)	0	1 (6.7%)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	0	0	0	1 (25.0%)	1 (6.7%)
鼻出血	0	0	0	1 (25.0%)	1 (6.7%)
皮膚および皮下組織障害	0	0	0	1 (25.0%)	1 (6.7%)
皮膚炎	0	0	0	1 (25.0%)	1 (6.7%)

Key: TEAE=Treatment-Emergent Adverse Event
Note: Adverse events were coded using MedDRA Version 16.1.

[TSFAE09B.rtf] [JNJ-54179060\PCI32765JPN101\DBR_CSR\RE_CSR\Program tsfae09b.sas] 11JUL2014, 11:52
参照元：JPN-101 CSR TSFAE09B

表 2.7.4-付録-23 Incidence of Treatment-Emergent Hemorrhage by Toxicity Grade and Preferred Term;
CLL/SLL Monotherapy Safety Population – Relapsed/Refractory Subjects (Studies PCYC-1112-CA, PCYC-1102-CA)

TSF27-3: Incidence of Treatment-Emergent Hemorrhage by Toxicity Grade and Preferred Term; CLL/SLL Monotherapy Safety Population – Relapsed/Refractory Subjects (Studies PCYC-1112-CA, PCYC-1102-CA)

	Study 1112				Study 1102		Pooled	
	Ibrutinib		Ofatumumab		Ibrutinib		Ibrutinib	
	Any Grade	Grade 3+4	Any Grade	Grade 3+4	Any Grade	Grade 3+4	Any Grade	Grade 3+4
Analysis Set: Safety Population	195		191		51		246	
Subjects with Hemorrhage	85 (43.6%)	1 (0.5%)	22 (11.5%)	1 (0.5%)	30 (58.8%)	3 (5.9%)	115 (46.7%)	4 (1.6%)
点状出血	27 (13.8%)	0	2 (1.0%)	0	8 (15.7%)	0	35 (14.2%)	0
挫傷	21 (10.8%)	0	6 (3.1%)	0	13 (25.5%)	0	34 (13.8%)	0
内出血発生の増加傾向	17 (8.7%)	0	1 (0.5%)	0	9 (17.6%)	0	26 (10.6%)	0
鼻出血	17 (8.7%)	0	6 (3.1%)	1 (0.5%)	3 (5.9%)	0	20 (8.1%)	0
斑状出血	5 (2.6%)	0	0	0	5 (9.8%)	1 (2.0%)	10 (4.1%)	1 (0.4%)
血性水疱	8 (4.1%)	0	0	0	0	0	8 (3.3%)	0
結膜出血	3 (1.5%)	0	2 (1.0%)	0	2 (3.9%)	0	5 (2.0%)	0
歯肉出血	4 (2.1%)	0	0	0	1 (2.0%)	0	5 (2.0%)	0
特発性血腫	5 (2.6%)	0	0	0	0	0	5 (2.0%)	0
外傷性血腫	4 (2.1%)	0	0	0	0	0	4 (1.6%)	0
血腫	3 (1.5%)	0	0	0	0	0	3 (1.2%)	0
紫斑	3 (1.5%)	0	0	0	0	0	3 (1.2%)	0
硬膜下血腫	1 (0.5%)	0	0	0	2 (3.9%)	2 (3.9%)	3 (1.2%)	2 (0.8%)
血精液症	1 (0.5%)	0	0	0	1 (2.0%)	0	2 (0.8%)	0
血尿	2 (1.0%)	0	2 (1.0%)	0	0	0	2 (0.8%)	0
喀血	1 (0.5%)	0	2 (1.0%)	0	1 (2.0%)	0	2 (0.8%)	0
出血性障害	2 (1.0%)	0	0	0	0	0	2 (0.8%)	0
注射部位内出血	2 (1.0%)	0	0	0	0	0	2 (0.8%)	0
直腸出血	0	0	1 (0.5%)	0	2 (3.9%)	0	2 (0.8%)	0
肛門出血	1 (0.5%)	0	0	0	0	0	1 (0.4%)	0
骨挫傷	1 (0.5%)	0	0	0	0	0	1 (0.4%)	0
カテーテル留置部位血腫	1 (0.5%)	0	0	0	0	0	1 (0.4%)	0
耳出血	1 (0.5%)	0	0	0	0	0	1 (0.4%)	0
眼挫傷	1 (0.5%)	0	0	0	0	0	1 (0.4%)	0
血便排泄	1 (0.5%)	0	0	0	0	0	1 (0.4%)	0
出血	1 (0.5%)	0	0	0	0	0	1 (0.4%)	0
痔出血	1 (0.5%)	0	0	0	0	0	1 (0.4%)	0
メレナ	0	0	0	0	1 (2.0%)	0	1 (0.4%)	0
月経過多	1 (0.5%)	0	0	0	0	0	1 (0.4%)	0

TSF27-3: Incidence of Treatment-Emergent Hemorrhage by Toxicity Grade and Preferred Term; CLL/SLL Monotherapy Safety Population – Relapsed/Refractory Subjects (Studies PCYC-1112-CA, PCYC-1102-CA)

	Study 1112				Study 1102		Pooled	
	Ibrutinib		Ofatumumab		Ibrutinib		Ibrutinib	
	Any Grade	Grade 3+4	Any Grade	Grade 3+4	Any Grade	Grade 3+4	Any Grade	Grade 3+4
口腔内出血	1 (0.5%)	0	1 (0.5%)	0	0	0	1 (0.4%)	0
粘膜出血	1 (0.5%)	0	1 (0.5%)	0	0	0	1 (0.4%)	0
眼窩周囲挫傷	1 (0.5%)	0	1 (0.5%)	0	0	0	1 (0.4%)	0
処置後出血	1 (0.5%)	1 (0.5%)	0	0	0	0	1 (0.4%)	1 (0.4%)
強膜出血	0	0	0	0	1 (2.0%)	0	1 (0.4%)	0
皮下血腫	1 (0.5%)	0	0	0	0	0	1 (0.4%)	0
カテーテル留置部位内出血	0	0	1 (0.5%)	0	0	0	0	0

Note: Includes all subjects who had one or more occurrences of an adverse event that is coded to the MedDRA preferred terms for Haemorrhage.
The subject is counted only once regardless of the number of events or the number of occurrences.
Percentages are calculated with the number of subjects in safety population as denominators.
Adverse events were coded using MedDRA Version 16.1.
Study 1102 population was comprised of 51 subjects in study cohorts 1 and 4 (relapsed/refractory disease) who received 420 mg/day ibrutinib.
Pooled ibrutinib population comprised of 195 subjects from Study 1112 and 51 subjects from Study 1102 (cohorts 1 and 4) with relapsed/refractory CLL/SLL who received at least 1 dose of ibrutinib 420 mg/day.

[TSF27-3.rtf] [JNJ-54179060\Z_SCS\DBR_ISS_2014\RE_ISS_ROW\tsf27-3.sas] 21APR2014, 23:04

参照元：5.3.5.3.4 ISS TSF27-3

表 2.7.4-付録-24 Treatment-Emergent Adverse Events of Hemorrhage by Toxicity Grade 3 or Higher; All-Treated Analysis Population (Study PCI-32765-JPN-101)

TSFAE11B: Treatment-Emergent Adverse Events of Hemorrhage by Toxicity Grade 3 or Higher; All-Treated Analysis Population (Study PCI-32765-JPN-101)

	CLL/SLL									
	420 mg/day		560 mg/day		All doses		Other		All Tumors	
	All Grade	Grade3 or higher	All Grade	Grade3 or higher	All Grade	Grade3 or higher	All Grade	Grade3 or higher	All Grade	Grade3 or higher
Analysis Set: All-Treated Analysis Population	8		3		11		4		15	
Total No. of Subjects with TEAE of Hemorrhage	3 (37.5%)	0	2 (66.7%)	0	5 (45.5%)	0	1 (25.0%)	0	6 (40.0%)	0
MedDRA preferred term										
点状出血	2 (25.0%)	0	1 (33.3%)	0	3 (27.3%)	0	1 (25.0%)	0	4 (26.7%)	0
鼻出血	1 (12.5%)	0	1 (33.3%)	0	2 (18.2%)	0	1 (25.0%)	0	3 (20.0%)	0
肛門出血	1 (12.5%)	0	0	0	1 (9.1%)	0	0	0	1 (6.7%)	0
出血性関節症	1 (12.5%)	0	0	0	1 (9.1%)	0	0	0	1 (6.7%)	0
血腫	1 (12.5%)	0	0	0	1 (9.1%)	0	0	0	1 (6.7%)	0
血尿	1 (12.5%)	0	0	0	1 (9.1%)	0	0	0	1 (6.7%)	0
皮下出血	1 (12.5%)	0	0	0	1 (9.1%)	0	0	0	1 (6.7%)	0
口腔内出血	1 (12.5%)	0	0	0	1 (9.1%)	0	0	0	1 (6.7%)	0

Key: TEAE=Treatment-Emergent Adverse Event
Note: Adverse events were coded using MedDRA Version 16.1.
Hemorrhagic events identified by haemorrhage terms excluding laboratory terms Standardized MedDRA Query [SMQ]
If an adverse event(preferred term event category) was reported more than once in the same subject, only the event with the worst severity was counted.
In case, toxicity grade 0 or missing grade is recorded, it will be summarized as grade 1.

[TSFAE11B.rtf] [JNJ-54179060\PCI32765JPN101\DBR_CSR\RE_CSR\Program tsfae11b.sas] 11JUL2014, 11:53

参照元：JPN-101 CSR TSFAE11B

表 2.7.4-付録-25 Incidence of Treatment-Emergent Infection by Toxicity Grade and Preferred Term;
CLL/SLL Monotherapy Safety Population – Relapsed/Refractory Subjects (Studies PCYC-1112-CA, PCYC-1102-CA)

TSF27-1: Incidence of Treatment-Emergent Infection by Toxicity Grade and Preferred Term; CLL/SLL Monotherapy Safety Population – Relapsed/Refractory Subjects (Studies PCYC-1112-CA, PCYC-1102-CA)

	Study 1112				Study 1102		Pooled	
	Ibrutinib		Ofatumumab		Ibrutinib		Ibrutinib	
	Any Grade	Grade 3+4	Any Grade	Grade 3+4	Any Grade	Grade 3+4	Any Grade	Grade 3+4
Analysis Set: Safety Population	195		191		51		246	
Subjects with Infections	137 (70.3%)	41 (21.0%)	104 (54.5%)	33 (17.3%)	37 (72.5%)	16 (31.4%)	174 (70.7%)	57 (23.2%)
上気道感染	31 (15.9%)	1 (0.5%)	20 (10.5%)	3 (1.6%)	20 (39.2%)	0	51 (20.7%)	1 (0.4%)
副鼻腔炎	21 (10.8%)	1 (0.5%)	12 (6.3%)	0	8 (15.7%)	3 (5.9%)	29 (11.8%)	4 (1.6%)
肺炎	19 (9.7%)	13 (6.7%)	13 (6.8%)	9 (4.7%)	6 (11.8%)	4 (7.8%)	25 (10.2%)	17 (6.9%)
尿路感染	19 (9.7%)	7 (3.6%)	10 (5.2%)	1 (0.5%)	1 (2.0%)	0	20 (8.1%)	7 (2.8%)
蜂巣炎	9 (4.6%)	4 (2.1%)	3 (1.6%)	1 (0.5%)	2 (3.9%)	2 (3.9%)	11 (4.5%)	6 (2.4%)
帯状疱疹	8 (4.1%)	1 (0.5%)	4 (2.1%)	3 (1.6%)	3 (5.9%)	0	11 (4.5%)	1 (0.4%)
鼻咽頭炎	8 (4.1%)	0	7 (3.7%)	0	3 (5.9%)	0	11 (4.5%)	0
毛包炎	5 (2.6%)	0	1 (0.5%)	1 (0.5%)	4 (7.8%)	0	9 (3.7%)	0
口腔ヘルペス	8 (4.1%)	0	2 (1.0%)	0	1 (2.0%)	0	9 (3.7%)	0
気管支炎	8 (4.1%)	1 (0.5%)	3 (1.6%)	2 (1.0%)	0	0	8 (3.3%)	1 (0.4%)
肺感染	6 (3.1%)	5 (2.6%)	2 (1.0%)	0	0	0	6 (2.4%)	5 (2.0%)
真菌感染	2 (1.0%)	0	1 (0.5%)	0	3 (5.9%)	0	5 (2.0%)	0
感染	4 (2.1%)	0	2 (1.0%)	1 (0.5%)	1 (2.0%)	0	5 (2.0%)	0
下気道感染	5 (2.6%)	2 (1.0%)	2 (1.0%)	2 (1.0%)	0	0	5 (2.0%)	2 (0.8%)
ライノウイルス感染	4 (2.1%)	1 (0.5%)	1 (0.5%)	0	1 (2.0%)	1 (2.0%)	5 (2.0%)	2 (0.8%)
耳感染	4 (2.1%)	0	2 (1.0%)	0	0	0	4 (1.6%)	0
咽頭炎	3 (1.5%)	1 (0.5%)	0	0	1 (2.0%)	0	4 (1.6%)	1 (0.4%)
鼻炎	4 (2.1%)	0	0	0	0	0	4 (1.6%)	0
菌血症	1 (0.5%)	0	2 (1.0%)	1 (0.5%)	2 (3.9%)	2 (3.9%)	3 (1.2%)	2 (0.8%)
膀胱炎	1 (0.5%)	0	2 (1.0%)	0	2 (3.9%)	1 (2.0%)	3 (1.2%)	1 (0.4%)
ウイルス性胃腸炎	2 (1.0%)	1 (0.5%)	0	0	1 (2.0%)	0	3 (1.2%)	1 (0.4%)
単純ヘルペス	3 (1.5%)	0	2 (1.0%)	0	0	0	3 (1.2%)	0
限局性感染	2 (1.0%)	0	0	0	1 (2.0%)	0	3 (1.2%)	0
粘膜感染	0	0	0	0	3 (5.9%)	0	3 (1.2%)	0
口腔カンジダ症	3 (1.5%)	0	3 (1.6%)	0	0	0	3 (1.2%)	0
外耳炎	3 (1.5%)	0	0	0	0	0	3 (1.2%)	0
膿疱性皮疹	3 (1.5%)	0	2 (1.0%)	0	0	0	3 (1.2%)	0
敗血症	2 (1.0%)	0	2 (1.0%)	2 (1.0%)	1 (2.0%)	1 (2.0%)	3 (1.2%)	1 (0.4%)
急性副鼻腔炎	1 (0.5%)	0	0	0	1 (2.0%)	0	2 (0.8%)	0

TSF27-1: Incidence of Treatment-Emergent Infection by Toxicity Grade and Preferred Term; CLL/SLL Monotherapy Safety Population – Relapsed/Refractory Subjects (Studies PCYC-1112-CA, PCYC-1102-CA)

	Study 1112				Study 1102		Pooled	
	Ibrutinib		Ofatumumab		Ibrutinib		Ibrutinib	
	Any Grade	Grade 3+4	Any Grade	Grade 3+4	Any Grade	Grade 3+4	Any Grade	Grade 3+4
アスペルギルス感染	2 (1.0%)	1 (0.5%)	0	0	0	0	2 (0.8%)	1 (0.4%)
気管支肺アスペルギルス症	2 (1.0%)	2 (1.0%)	0	0	0	0	2 (0.8%)	2 (0.8%)
カンジダ感染	2 (1.0%)	0	3 (1.6%)	1 (0.5%)	0	0	2 (0.8%)	0
クロストリジウム・ディフィシレ感染	0	0	0	0	2 (3.9%)	2 (3.9%)	2 (0.8%)	2 (0.8%)
ウイルス性結膜炎	2 (1.0%)	0	0	0	0	0	2 (0.8%)	0
腸球菌感染	1 (0.5%)	0	0	0	1 (2.0%)	1 (2.0%)	2 (0.8%)	1 (0.4%)
大腸菌性尿路感染	2 (1.0%)	2 (1.0%)	0	0	0	0	2 (0.8%)	2 (0.8%)
眼感染	0	0	1 (0.5%)	0	2 (3.9%)	0	2 (0.8%)	0
皮膚真菌感染	1 (0.5%)	0	1 (0.5%)	0	1 (2.0%)	0	2 (0.8%)	0
胃腸炎	2 (1.0%)	1 (0.5%)	0	0	0	0	2 (0.8%)	1 (0.4%)
麦粒腫	2 (1.0%)	0	0	0	0	0	2 (0.8%)	0
膿痂疹	2 (1.0%)	1 (0.5%)	1 (0.5%)	0	0	0	2 (0.8%)	1 (0.4%)
椎間板炎	2 (1.0%)	1 (0.5%)	0	0	0	0	2 (0.8%)	1 (0.4%)
喉頭炎	2 (1.0%)	0	0	0	0	0	2 (0.8%)	0
爪感染	1 (0.5%)	0	0	0	1 (2.0%)	0	2 (0.8%)	0
好中球減少性敗血症	2 (1.0%)	1 (0.5%)	2 (1.0%)	1 (0.5%)	0	0	2 (0.8%)	1 (0.4%)
パラインフルエンザウイルス感染	2 (1.0%)	1 (0.5%)	0	0	0	0	2 (0.8%)	1 (0.4%)
爪囲炎	2 (1.0%)	0	1 (0.5%)	0	0	0	2 (0.8%)	0
歯感染	2 (1.0%)	1 (0.5%)	2 (1.0%)	0	0	0	2 (0.8%)	1 (0.4%)
ダニ皮膚炎	0	0	0	0	1 (2.0%)	0	1 (0.4%)	0
細菌性敗血症	0	0	0	0	1 (2.0%)	1 (2.0%)	1 (0.4%)	1 (0.4%)
バクテロイデス性菌血症	1 (0.5%)	1 (0.5%)	0	0	0	0	1 (0.4%)	1 (0.4%)
細菌性気管支炎	1 (0.5%)	0	0	0	0	0	1 (0.4%)	0
気管支肺炎	1 (0.5%)	1 (0.5%)	1 (0.5%)	0	0	0	1 (0.4%)	1 (0.4%)
カンピロバクター胃腸炎	1 (0.5%)	1 (0.5%)	0	0	0	0	1 (0.4%)	1 (0.4%)
慢性副鼻腔炎	1 (0.5%)	0	1 (0.5%)	0	0	0	1 (0.4%)	0
クロストリジウム・ディフィシレ大腸炎	1 (0.5%)	0	1 (0.5%)	0	0	0	1 (0.4%)	0
コロナウイルス感染	1 (0.5%)	0	0	0	0	0	1 (0.4%)	0
医療機器関連感染	0	0	0	0	1 (2.0%)	1 (2.0%)	1 (0.4%)	1 (0.4%)
憩室炎	1 (0.5%)	0	1 (0.5%)	0	0	0	1 (0.4%)	0
エンテロバクター感染	1 (0.5%)	0	0	0	0	0	1 (0.4%)	0
感染性小腸結腸炎	1 (0.5%)	1 (0.5%)	0	0	0	0	1 (0.4%)	1 (0.4%)
エプスタイン・バーウイルス感染	1 (0.5%)	1 (0.5%)	0	0	0	0	1 (0.4%)	1 (0.4%)

TSF27-1: Incidence of Treatment-Emergent Infection by Toxicity Grade and Preferred Term; CLL/SLL Monotherapy Safety Population – Relapsed/Refractory Subjects (Studies PCYC-1112-CA, PCYC-1102-CA)

	Study 1112				Study 1102		Pooled	
	Ibrutinib		Ofatumumab		Ibrutinib		Ibrutinib	
	Any Grade	Grade 3+4	Any Grade	Grade 3+4	Any Grade	Grade 3+4	Any Grade	Grade 3+4
丹毒	1 (0.5%)	0	0	0	0	0	1 (0.4%)	0
伝染性紅斑	1 (0.5%)	0	0	0	0	0	1 (0.4%)	0
ブドウ球菌性眼感染	1 (0.5%)	0	0	0	0	0	1 (0.4%)	0
熱性感染症	1 (0.5%)	1 (0.5%)	1 (0.5%)	0	0	0	1 (0.4%)	1 (0.4%)
ガードネレラ感染	0	0	0	0	1 (2.0%)	0	1 (0.4%)	0
消化管感染	1 (0.5%)	1 (0.5%)	0	0	0	0	1 (0.4%)	1 (0.4%)
性器カンジダ症	1 (0.5%)	0	0	0	0	0	1 (0.4%)	0
歯肉感染	1 (0.5%)	0	0	0	0	0	1 (0.4%)	0
歯肉炎	1 (0.5%)	0	1 (0.5%)	0	0	0	1 (0.4%)	0
ヘモフィルス性菌血症	1 (0.5%)	1 (0.5%)	0	0	0	0	1 (0.4%)	1 (0.4%)
ヘモフィルス感染	1 (0.5%)	0	0	0	0	0	1 (0.4%)	0
ヘモフィルス性敗血症	1 (0.5%)	1 (0.5%)	0	0	0	0	1 (0.4%)	1 (0.4%)
ヘルペスウイルス感染	1 (0.5%)	1 (0.5%)	2 (1.0%)	0	0	0	1 (0.4%)	1 (0.4%)
播種性帯状疱疹	0	0	0	0	1 (2.0%)	1 (2.0%)	1 (0.4%)	1 (0.4%)
咬傷感染	0	0	0	0	1 (2.0%)	0	1 (0.4%)	0
感染性皮膚潰瘍	1 (0.5%)	0	0	0	0	0	1 (0.4%)	0
インフルエンザ	0	0	4 (2.1%)	1 (0.5%)	1 (2.0%)	1 (2.0%)	1 (0.4%)	1 (0.4%)
関節膿瘍	0	0	0	0	1 (2.0%)	1 (2.0%)	1 (0.4%)	1 (0.4%)
ウイルス性下気道感染	1 (0.5%)	0	0	0	0	0	1 (0.4%)	0
リンパ節感染	1 (0.5%)	1 (0.5%)	0	0	0	0	1 (0.4%)	1 (0.4%)
メタニューモウイルス感染	0	0	0	0	1 (2.0%)	0	1 (0.4%)	0
伝染性軟属腫	0	0	0	0	1 (2.0%)	0	1 (0.4%)	0
マイコバクテリウム・アビウムコンプレックス感染	0	0	0	0	1 (2.0%)	1 (2.0%)	1 (0.4%)	1 (0.4%)
眼帯状疱疹	1 (0.5%)	0	0	0	0	0	1 (0.4%)	0
口腔感染	1 (0.5%)	0	1 (0.5%)	0	0	0	1 (0.4%)	0
中耳炎	1 (0.5%)	0	1 (0.5%)	0	0	0	1 (0.4%)	0
眼窩周囲蜂巣炎	1 (0.5%)	0	0	0	0	0	1 (0.4%)	0
感染性静脈炎	1 (0.5%)	0	0	0	0	0	1 (0.4%)	0
肺炎球菌性敗血症	1 (0.5%)	1 (0.5%)	0	0	0	0	1 (0.4%)	1 (0.4%)
ニューモシスチス・イロベチイ感染	1 (0.5%)	1 (0.5%)	0	0	0	0	1 (0.4%)	1 (0.4%)
細菌性肺炎	1 (0.5%)	1 (0.5%)	1 (0.5%)	1 (0.5%)	0	0	1 (0.4%)	1 (0.4%)
肺炎球菌性肺炎	1 (0.5%)	0	0	0	0	0	1 (0.4%)	0

TSF27-1: Incidence of Treatment-Emergent Infection by Toxicity Grade and Preferred Term; CLL/SLL Monotherapy Safety Population – Relapsed/Refractory Subjects (Studies PCYC-1112-CA, PCYC-1102-CA)

	Study 1112				Study 1102		Pooled	
	Ibrutinib		Ofatumumab		Ibrutinib		Ibrutinib	
	Any Grade	Grade 3+4	Any Grade	Grade 3+4	Any Grade	Grade 3+4	Any Grade	Grade 3+4
ウイルス性肺炎	0	0	0	0	1 (2.0%)	1 (2.0%)	1 (0.4%)	1 (0.4%)
シュードモナス性菌血症	1 (0.5%)	0	0	0	0	0	1 (0.4%)	0
気道感染	1 (0.5%)	0	6 (3.1%)	4 (2.1%)	0	0	1 (0.4%)	0
細菌性気道感染	1 (0.5%)	1 (0.5%)	2 (1.0%)	0	0	0	1 (0.4%)	1 (0.4%)
真菌性気道感染	1 (0.5%)	1 (0.5%)	1 (0.5%)	0	0	0	1 (0.4%)	1 (0.4%)
副鼻腔気管支炎	0	0	0	0	1 (2.0%)	0	1 (0.4%)	0
皮膚感染	1 (0.5%)	0	1 (0.5%)	0	0	0	1 (0.4%)	0
ブドウ球菌感染	1 (0.5%)	0	0	0	0	0	1 (0.4%)	0
ブドウ球菌皮膚感染	1 (0.5%)	1 (0.5%)	0	0	0	0	1 (0.4%)	1 (0.4%)
頭部白癬	1 (0.5%)	0	0	0	0	0	1 (0.4%)	0
足部白癬	1 (0.5%)	0	1 (0.5%)	0	0	0	1 (0.4%)	0
真菌性扁桃炎	1 (0.5%)	1 (0.5%)	0	0	0	0	1 (0.4%)	1 (0.4%)
歯膿瘍	1 (0.5%)	0	3 (1.6%)	1 (0.5%)	0	0	1 (0.4%)	0
細菌性上気道感染	1 (0.5%)	0	0	0	0	0	1 (0.4%)	0
尿道炎	1 (0.5%)	0	0	0	0	0	1 (0.4%)	0
ブドウ球菌性尿路感染	1 (0.5%)	0	0	0	0	0	1 (0.4%)	0
尿路性敗血症	1 (0.5%)	0	0	0	0	0	1 (0.4%)	0
細菌性腟炎	1 (0.5%)	0	0	0	0	0	1 (0.4%)	0
ウイルス性咽頭炎	1 (0.5%)	0	0	0	0	0	1 (0.4%)	0
ウイルス性上気道感染	0	0	1 (0.5%)	1 (0.5%)	1 (2.0%)	1 (2.0%)	1 (0.4%)	1 (0.4%)
外陰部腟カンジダ症	1 (0.5%)	0	1 (0.5%)	0	0	0	1 (0.4%)	0
外陰腟真菌感染	1 (0.5%)	0	0	0	0	0	1 (0.4%)	0
四肢膿瘍	0	0	1 (0.5%)	1 (0.5%)	0	0	0	0
肛門感染	0	0	1 (0.5%)	1 (0.5%)	0	0	0	0
乳房蜂巣炎	0	0	1 (0.5%)	1 (0.5%)	0	0	0	0
ヘモフィルス性気管支炎	0	0	1 (0.5%)	0	0	0	0	0
カンジダ性おむつ皮疹	0	0	1 (0.5%)	0	0	0	0	0
眼窩蜂巣炎	0	0	1 (0.5%)	0	0	0	0	0
コリネバクテリウム感染	0	0	1 (0.5%)	0	0	0	0	0
サイトメガロウイルス感染	0	0	2 (1.0%)	0	0	0	0	0
トキソプラズマ性眼感染	0	0	1 (0.5%)	0	0	0	0	0
せつ	0	0	1 (0.5%)	0	0	0	0	0
ノロウイルス性胃腸炎	0	0	1 (0.5%)	0	0	0	0	0

TSF27-1: Incidence of Treatment-Emergent Infection by Toxicity Grade and Preferred Term; CLL/SLL Monotherapy Safety Population – Relapsed/Refractory Subjects (Studies PCYC-1112-CA, PCYC-1102-CA)

	Study 1112				Study 1102		Pooled	
	Ibrutinib		Ofatumumab		Ibrutinib		Ibrutinib	
	Any Grade	Grade 3+4	Any Grade	Grade 3+4	Any Grade	Grade 3+4	Any Grade	Grade 3+4
蜂巣炎	0	0	1 (0.5%)	1 (0.5%)	0	0	0	0
感染性胸水	0	0	1 (0.5%)	1 (0.5%)	0	0	0	0
注入部位蜂巣炎	0	0	1 (0.5%)	0	0	0	0	0
迷路炎	0	0	1 (0.5%)	0	0	0	0	0
大葉性肺炎	0	0	1 (0.5%)	1 (0.5%)	0	0	0	0
ノカルジア症	0	0	1 (0.5%)	0	0	0	0	0
爪真菌症	0	0	1 (0.5%)	0	0	0	0	0
陰茎感染	0	0	1 (0.5%)	0	0	0	0	0
歯周炎	0	0	1 (0.5%)	0	0	0	0	0
ニューモシスチス・イロベチイ肺炎	0	0	1 (0.5%)	1 (0.5%)	0	0	0	0
マイコプラズマ性肺炎	0	0	1 (0.5%)	1 (0.5%)	0	0	0	0
緑膿菌性肺炎	0	0	3 (1.6%)	3 (1.6%)	0	0	0	0
ＲＳウイルス感染	0	0	1 (0.5%)	0	0	0	0	0
敗血症症候群	0	0	1 (0.5%)	0	0	0	0	0
敗血症性ショック	0	0	1 (0.5%)	1 (0.5%)	0	0	0	0
細菌性副鼻腔炎	0	0	1 (0.5%)	0	0	0	0	0
ステノトロフォモナス感染	0	0	2 (1.0%)	2 (1.0%)	0	0	0	0
ウイルス感染	0	0	2 (1.0%)	0	0	0	0	0
外陰部腟炎	0	0	1 (0.5%)	0	0	0	0	0
創傷感染	0	0	1 (0.5%)	0	0	0	0	0

Note: Includes all subjects who had one or more occurrences of an adverse event that is coded to the MedDRA preferred terms for Infection.
The subject is counted only once regardless of the number of events or the number of occurrences.
Percentages are calculated with the number of subjects in safety population as denominators.
Adverse events were coded using MedDRA Version 16.1.
Study 1102 population was comprised of 51 subjects in study cohorts 1 and 4 (relapsed/refractory disease) who received 420 mg/day ibrutinib.
Pooled ibrutinib population comprised of 195 subjects from Study 1112 and 51 subjects from Study 1102 (cohorts 1 and 4) with relapsed/refractory CLL/SLL who received at least 1 dose of ibrutinib 420 mg/day.

[TSF27-1.rtf] [JNJ-54179060\Z_SCS\DBR_ISS_2014\RE_ISS_ROW\tsf27-1.sas] 21APR2014, 23:04

参照元：5.3.5.3.4 ISS TSF27-1

表 2.7.4-付録-26 Treatment-Emergent Adverse Events by System Organ Class, Preferred Term, and Max CTCAE Grade;
CLL/SLL Monotherapy Safety Population – Relapsed/Refractory Subjects (Studies PCYC-1112-CA, PCYC-1102-CA)

TSF10: Treatment-Emergent Adverse Events by System Organ Class, Preferred Term, and Max CTCAE Grade; CLL/SLL Monotherapy Safety Population – Relapsed/Refractory Subjects (Studies PCYC-1112-CA, PCYC-1102-CA)

	Study 1112				Study 1102		Pooled	
	Ibrutinib		Ofatumumab		Ibrutinib		Ibrutinib	
	Any Grade	Grade 3+4	Any Grade	Grade 3+4	Any Grade	Grade 3+4	Any Grade	Grade 3+4
Analysis Set: Safety Population	195		191		51		246	
Subjects with TEAEs	194 (99.5%)	99 (50.8%)	187 (97.9%)	74 (38.7%)	51 (100.0%)	33 (64.7%)	245 (99.6%)	132 (53.7%)
MedDRA SOC/preferred term								
胃腸障害	153 (78.5%)	17 (8.7%)	105 (55.0%)	7 (3.7%)	44 (86.3%)	3 (5.9%)	197 (80.1%)	20 (8.1%)
下痢	93 (47.7%)	8 (4.1%)	34 (17.8%)	3 (1.6%)	30 (58.8%)	2 (3.9%)	123 (50.0%)	10 (4.1%)
悪心	51 (26.2%)	3 (1.5%)	35 (18.3%)	0	10 (19.6%)	1 (2.0%)	61 (24.8%)	4 (1.6%)
便秘	30 (15.4%)	0	18 (9.4%)	0	11 (21.6%)	1 (2.0%)	41 (16.7%)	1 (0.4%)
嘔吐	28 (14.4%)	0	12 (6.3%)	1 (0.5%)	9 (17.6%)	1 (2.0%)	37 (15.0%)	1 (0.4%)
口内炎	21 (10.8%)	1 (0.5%)	4 (2.1%)	1 (0.5%)	8 (15.7%)	0	29 (11.8%)	1 (0.4%)
消化不良	15 (7.7%)	0	6 (3.1%)	0	6 (11.8%)	0	21 (8.5%)	0
口内乾燥	16 (8.2%)	0	1 (0.5%)	0	4 (7.8%)	0	20 (8.1%)	0
腹痛	16 (8.2%)	2 (1.0%)	18 (9.4%)	1 (0.5%)	3 (5.9%)	0	19 (7.7%)	2 (0.8%)
胃食道逆流性疾患	9 (4.6%)	0	3 (1.6%)	0	3 (5.9%)	0	12 (4.9%)	0
上腹部痛	8 (4.1%)	1 (0.5%)	3 (1.6%)	0	2 (3.9%)	0	10 (4.1%)	1 (0.4%)
腹部不快感	8 (4.1%)	0	2 (1.0%)	0	1 (2.0%)	0	9 (3.7%)	0
鼓腸	6 (3.1%)	0	2 (1.0%)	0	3 (5.9%)	0	9 (3.7%)	0
口腔内潰瘍形成	9 (4.6%)	0	2 (1.0%)	0	0	0	9 (3.7%)	0
口腔咽頭痛	0	0	0	0	7 (13.7%)	0	7 (2.8%)	0
歯痛	6 (3.1%)	0	1 (0.5%)	0	1 (2.0%)	0	7 (2.8%)	0
腹部膨満	3 (1.5%)	0	6 (3.1%)	0	2 (3.9%)	0	5 (2.0%)	0
歯肉出血	4 (2.1%)	0	0	0	1 (2.0%)	0	5 (2.0%)	0
口腔内痛	3 (1.5%)	1 (0.5%)	2 (1.0%)	0	2 (3.9%)	0	5 (2.0%)	1 (0.4%)
大腸炎	4 (2.1%)	1 (0.5%)	0	0	0	0	4 (1.6%)	1 (0.4%)
腹部ヘルニア	1 (0.5%)	0	0	0	2 (3.9%)	0	3 (1.2%)	0
アフタ性口内炎	3 (1.5%)	0	1 (0.5%)	0	0	0	3 (1.2%)	0
口唇炎	1 (0.5%)	0	2 (1.0%)	0	2 (3.9%)	0	3 (1.2%)	0
口唇潰瘍	3 (1.5%)	0	2 (1.0%)	0	0	0	3 (1.2%)	0
下腹部痛	1 (0.5%)	0	1 (0.5%)	0	1 (2.0%)	0	2 (0.8%)	0
ウイルス性胃腸炎	0	0	0	0	2 (3.9%)	0	2 (0.8%)	0
痔核	2 (1.0%)	0	2 (1.0%)	0	0	0	2 (0.8%)	0
口腔ヘルペス	0	0	0	0	2 (3.9%)	0	2 (0.8%)	0

TSF10: Treatment-Emergent Adverse Events by System Organ Class, Preferred Term, and Max CTCAE Grade; CLL/SLL Monotherapy Safety Population – Relapsed/Refractory Subjects (Studies PCYC-1112-CA, PCYC-1102-CA)

	Study 1112				Study 1102		Pooled	
	Ibrutinib		Ofatumumab		Ibrutinib		Ibrutinib	
	Any Grade	Grade 3+4	Any Grade	Grade 3+4	Any Grade	Grade 3+4	Any Grade	Grade 3+4
口腔粘膜水疱形成	1 (0.5%)	0	1 (0.5%)	0	1 (2.0%)	0	2 (0.8%)	0
腹部圧痛	0	0	0	0	1 (2.0%)	0	1 (0.4%)	0
肛門出血	1 (0.5%)	0	0	0	0	0	1 (0.4%)	0
腹水	1 (0.5%)	0	0	0	0	0	1 (0.4%)	0
大腸腺腫	0	0	0	0	1 (2.0%)	0	1 (0.4%)	0
味覚異常	0	0	0	0	1 (2.0%)	0	1 (0.4%)	0
嚥下障害	1 (0.5%)	0	0	0	0	0	1 (0.4%)	0
おくび	1 (0.5%)	0	0	0	0	0	1 (0.4%)	0
便量増加	1 (0.5%)	0	0	0	0	0	1 (0.4%)	0
食中毒	1 (0.5%)	0	1 (0.5%)	0	0	0	1 (0.4%)	0
胃炎	0	0	0	0	1 (2.0%)	1 (2.0%)	1 (0.4%)	1 (0.4%)
消化管感染	0	0	0	0	1 (2.0%)	0	1 (0.4%)	0
歯肉肥厚	0	0	0	0	1 (2.0%)	0	1 (0.4%)	0
歯肉潰瘍	1 (0.5%)	0	0	0	0	0	1 (0.4%)	0
舌炎	1 (0.5%)	0	0	0	0	0	1 (0.4%)	0
舌痛	0	0	1 (0.5%)	0	1 (2.0%)	0	1 (0.4%)	0
血便排泄	1 (0.5%)	0	0	0	0	0	1 (0.4%)	0
痔出血	1 (0.5%)	0	0	0	0	0	1 (0.4%)	0
味覚減退	0	0	0	0	1 (2.0%)	0	1 (0.4%)	0
イレウス	0	0	0	0	1 (2.0%)	0	1 (0.4%)	0
単径ヘルニア	1 (0.5%)	0	0	0	0	0	1 (0.4%)	0
腸閉塞	1 (0.5%)	1 (0.5%)	0	0	0	0	1 (0.4%)	1 (0.4%)
腸潰瘍	1 (0.5%)	0	0	0	0	0	1 (0.4%)	0
過敏性腸症候群	1 (0.5%)	0	0	0	0	0	1 (0.4%)	0
大腸閉塞	1 (0.5%)	0	0	0	0	0	1 (0.4%)	0
大腸ポリープ	1 (0.5%)	0	0	0	0	0	1 (0.4%)	0
口唇乾燥	0	0	0	0	1 (2.0%)	0	1 (0.4%)	0
口腔内出血	1 (0.5%)	0	1 (0.5%)	0	0	0	1 (0.4%)	0
食道拡張	1 (0.5%)	0	0	0	0	0	1 (0.4%)	0
食道痙攣	1 (0.5%)	0	0	0	0	0	1 (0.4%)	0
潰瘍性食道炎	1 (0.5%)	0	0	0	0	0	1 (0.4%)	0
口腔細菌感染	0	0	0	0	1 (2.0%)	0	1 (0.4%)	0
口腔カンジダ症	0	0	0	0	1 (2.0%)	0	1 (0.4%)	0

TSF10: Treatment-Emergent Adverse Events by System Organ Class, Preferred Term, and Max CTCAE Grade; CLL/SLL Monotherapy Safety Population – Relapsed/Refractory Subjects (Studies PCYC-1112-CA, PCYC-1102-CA)

	Study 1112				Study 1102		Pooled	
	Ibrutinib		Ofatumumab		Ibrutinib		Ibrutinib	
	Any Grade	Grade 3+4	Any Grade	Grade 3+4	Any Grade	Grade 3+4	Any Grade	Grade 3+4
口腔内不快感	0	0	1 (0.5%)	0	1 (2.0%)	0	1 (0.4%)	0
口腔障害	1 (0.5%)	0	0	0	0	0	1 (0.4%)	0
歯状態不良	1 (0.5%)	0	0	0	0	0	1 (0.4%)	0
唾液腺障害	1 (0.5%)	0	0	0	0	0	1 (0.4%)	0
脾臓動脈瘤	1 (0.5%)	1 (0.5%)	0	0	0	0	1 (0.4%)	1 (0.4%)
舌腫脹	0	0	1 (0.5%)	0	1 (2.0%)	0	1 (0.4%)	0
舌変色	0	0	0	0	1 (2.0%)	0	1 (0.4%)	0
臍ヘルニア	1 (0.5%)	0	0	0	0	0	1 (0.4%)	0
裂肛	0	0	1 (0.5%)	0	0	0	0	0
心窩部不快感	0	0	1 (0.5%)	0	0	0	0	0
胃腸障害	0	0	1 (0.5%)	0	0	0	0	0
歯肉痛	0	0	2 (1.0%)	0	0	0	0	0
口の感覚鈍麻	0	0	2 (1.0%)	0	0	0	0	0
口唇痛	0	0	1 (0.5%)	0	0	0	0	0
口唇腫脹	0	0	1 (0.5%)	0	0	0	0	0
吸収不良	0	0	1 (0.5%)	1 (0.5%)	0	0	0	0
口腔知覚不全	0	0	2 (1.0%)	0	0	0	0	0
口の錯感覚	0	0	7 (3.7%)	0	0	0	0	0
消化性潰瘍	0	0	1 (0.5%)	0	0	0	0	0
直腸出血	0	0	1 (0.5%)	0	0	0	0	0
感染症および寄生虫症	137 (70.3%)	41 (21.0%)	104 (54.5%)	33 (17.3%)	37 (72.5%)	16 (31.4%)	174 (70.7%)	57 (23.2%)
上気道感染	31 (15.9%)	1 (0.5%)	20 (10.5%)	3 (1.6%)	20 (39.2%)	0	51 (20.7%)	1 (0.4%)
副鼻腔炎	21 (10.8%)	1 (0.5%)	12 (6.3%)	0	8 (15.7%)	3 (5.9%)	29 (11.8%)	4 (1.6%)
肺炎	19 (9.7%)	13 (6.7%)	13 (6.8%)	9 (4.7%)	6 (11.8%)	4 (7.8%)	25 (10.2%)	17 (6.9%)
尿路感染	19 (9.7%)	7 (3.6%)	10 (5.2%)	1 (0.5%)	1 (2.0%)	0	20 (8.1%)	7 (2.8%)
蜂巣炎	9 (4.6%)	4 (2.1%)	3 (1.6%)	1 (0.5%)	2 (3.9%)	2 (3.9%)	11 (4.5%)	6 (2.4%)
帯状疱疹	8 (4.1%)	1 (0.5%)	4 (2.1%)	3 (1.6%)	3 (5.9%)	0	11 (4.5%)	1 (0.4%)
鼻咽頭炎	8 (4.1%)	0	7 (3.7%)	0	3 (5.9%)	0	11 (4.5%)	0
毛包炎	5 (2.6%)	0	1 (0.5%)	1 (0.5%)	4 (7.8%)	0	9 (3.7%)	0
口腔ヘルペス	8 (4.1%)	0	2 (1.0%)	0	1 (2.0%)	0	9 (3.7%)	0
気管支炎	8 (4.1%)	1 (0.5%)	3 (1.6%)	2 (1.0%)	0	0	8 (3.3%)	1 (0.4%)
肺感染	6 (3.1%)	5 (2.6%)	2 (1.0%)	0	0	0	6 (2.4%)	5 (2.0%)
真菌感染	2 (1.0%)	0	1 (0.5%)	0	3 (5.9%)	0	5 (2.0%)	0

TSF10: Treatment-Emergent Adverse Events by System Organ Class, Preferred Term, and Max CTCAE Grade; CLL/SLL Monotherapy Safety Population – Relapsed/Refractory Subjects (Studies PCYC-1112-CA, PCYC-1102-CA)

	Study 1112				Study 1102		Pooled	
	Ibrutinib		Ofatumumab		Ibrutinib		Ibrutinib	
	Any Grade	Grade 3+4	Any Grade	Grade 3+4	Any Grade	Grade 3+4	Any Grade	Grade 3+4
感染	4 (2.1%)	0	2 (1.0%)	1 (0.5%)	1 (2.0%)	0	5 (2.0%)	0
下気道感染	5 (2.6%)	2 (1.0%)	2 (1.0%)	2 (1.0%)	0	0	5 (2.0%)	2 (0.8%)
ライノウイルス感染	4 (2.1%)	1 (0.5%)	1 (0.5%)	0	1 (2.0%)	1 (2.0%)	5 (2.0%)	2 (0.8%)
耳感染	4 (2.1%)	0	2 (1.0%)	0	0	0	4 (1.6%)	0
咽頭炎	3 (1.5%)	1 (0.5%)	0	0	1 (2.0%)	0	4 (1.6%)	1 (0.4%)
鼻炎	4 (2.1%)	0	0	0	0	0	4 (1.6%)	0
菌血症	1 (0.5%)	0	2 (1.0%)	1 (0.5%)	2 (3.9%)	2 (3.9%)	3 (1.2%)	2 (0.8%)
膀胱炎	1 (0.5%)	0	2 (1.0%)	0	2 (3.9%)	1 (2.0%)	3 (1.2%)	1 (0.4%)
ウイルス性胃腸炎	2 (1.0%)	1 (0.5%)	0	0	1 (2.0%)	0	3 (1.2%)	1 (0.4%)
単純ヘルペス	3 (1.5%)	0	2 (1.0%)	0	0	0	3 (1.2%)	0
限局性感染	2 (1.0%)	0	0	0	1 (2.0%)	0	3 (1.2%)	0
粘膜感染	0	0	0	0	3 (5.9%)	0	3 (1.2%)	0
口腔カンジダ症	3 (1.5%)	0	3 (1.6%)	0	0	0	3 (1.2%)	0
外耳炎	3 (1.5%)	0	0	0	0	0	3 (1.2%)	0
膿疱性皮疹	3 (1.5%)	0	2 (1.0%)	0	0	0	3 (1.2%)	0
敗血症	2 (1.0%)	0	2 (1.0%)	2 (1.0%)	1 (2.0%)	1 (2.0%)	3 (1.2%)	1 (0.4%)
急性副鼻腔炎	1 (0.5%)	0	0	0	1 (2.0%)	0	2 (0.8%)	0
アスペルギルス感染	2 (1.0%)	1 (0.5%)	0	0	0	0	2 (0.8%)	1 (0.4%)
気管支肺アスペルギルス症	2 (1.0%)	2 (1.0%)	0	0	0	0	2 (0.8%)	2 (0.8%)
カンジダ感染	2 (1.0%)	0	3 (1.6%)	1 (0.5%)	0	0	2 (0.8%)	0
クロストリジウム・ディフィシレ感染	0	0	0	0	2 (3.9%)	2 (3.9%)	2 (0.8%)	2 (0.8%)
ウイルス性結膜炎	2 (1.0%)	0	0	0	0	0	2 (0.8%)	0
腸球菌感染	1 (0.5%)	0	0	0	1 (2.0%)	1 (2.0%)	2 (0.8%)	1 (0.4%)
大腸菌性尿路感染	2 (1.0%)	2 (1.0%)	0	0	0	0	2 (0.8%)	2 (0.8%)
眼感染	0	0	1 (0.5%)	0	2 (3.9%)	0	2 (0.8%)	0
皮膚真菌感染	1 (0.5%)	0	1 (0.5%)	0	1 (2.0%)	0	2 (0.8%)	0
胃腸炎	2 (1.0%)	1 (0.5%)	0	0	0	0	2 (0.8%)	1 (0.4%)
麦粒腫	2 (1.0%)	0	0	0	0	0	2 (0.8%)	0
膿痂疹	2 (1.0%)	1 (0.5%)	1 (0.5%)	0	0	0	2 (0.8%)	1 (0.4%)
椎間板炎	2 (1.0%)	1 (0.5%)	0	0	0	0	2 (0.8%)	1 (0.4%)
喉頭炎	2 (1.0%)	0	0	0	0	0	2 (0.8%)	0
爪感染	1 (0.5%)	0	0	0	1 (2.0%)	0	2 (0.8%)	0
好中球減少性敗血症	2 (1.0%)	1 (0.5%)	2 (1.0%)	1 (0.5%)	0	0	2 (0.8%)	1 (0.4%)

TSF10: Treatment-Emergent Adverse Events by System Organ Class, Preferred Term, and Max CTCAE Grade; CLL/SLL Monotherapy Safety Population – Relapsed/Refractory Subjects (Studies PCYC-1112-CA, PCYC-1102-CA)

	Study 1112				Study 1102		Pooled	
	Ibrutinib		Ofatumumab		Ibrutinib		Ibrutinib	
	Any Grade	Grade 3+4	Any Grade	Grade 3+4	Any Grade	Grade 3+4	Any Grade	Grade 3+4
パラインフルエンザウイルス感染	2 (1.0%)	1 (0.5%)	0	0	0	0	2 (0.8%)	1 (0.4%)
爪囲炎	2 (1.0%)	0	1 (0.5%)	0	0	0	2 (0.8%)	0
歯感染	2 (1.0%)	1 (0.5%)	2 (1.0%)	0	0	0	2 (0.8%)	1 (0.4%)
ダニ皮膚炎	0	0	0	0	1 (2.0%)	0	1 (0.4%)	0
細菌性敗血症	0	0	0	0	1 (2.0%)	1 (2.0%)	1 (0.4%)	1 (0.4%)
バクテロイデス性菌血症	1 (0.5%)	1 (0.5%)	0	0	0	0	1 (0.4%)	1 (0.4%)
細菌性気管支炎	1 (0.5%)	0	0	0	0	0	1 (0.4%)	0
気管支肺炎	1 (0.5%)	1 (0.5%)	1 (0.5%)	0	0	0	1 (0.4%)	1 (0.4%)
カンピロバクター胃腸炎	1 (0.5%)	1 (0.5%)	0	0	0	0	1 (0.4%)	1 (0.4%)
慢性副鼻腔炎	1 (0.5%)	0	1 (0.5%)	0	0	0	1 (0.4%)	0
クロストリジウム・ディフィシレ大腸炎	1 (0.5%)	0	1 (0.5%)	0	0	0	1 (0.4%)	0
コロナウイルス感染	1 (0.5%)	0	0	0	0	0	1 (0.4%)	0
医療機器関連感染	0	0	0	0	1 (2.0%)	1 (2.0%)	1 (0.4%)	1 (0.4%)
憩室炎	1 (0.5%)	0	1 (0.5%)	0	0	0	1 (0.4%)	0
エンテロバクター感染	1 (0.5%)	0	0	0	0	0	1 (0.4%)	0
感染性小腸結腸炎	1 (0.5%)	1 (0.5%)	0	0	0	0	1 (0.4%)	1 (0.4%)
エプスタイン・バーウイルス感染	1 (0.5%)	1 (0.5%)	0	0	0	0	1 (0.4%)	1 (0.4%)
丹毒	1 (0.5%)	0	0	0	0	0	1 (0.4%)	0
伝染性紅斑	1 (0.5%)	0	0	0	0	0	1 (0.4%)	0
ブドウ球菌性眼感染	1 (0.5%)	0	0	0	0	0	1 (0.4%)	0
熱性感染症	1 (0.5%)	1 (0.5%)	1 (0.5%)	0	0	0	1 (0.4%)	1 (0.4%)
ガードネレラ感染	0	0	0	0	1 (2.0%)	0	1 (0.4%)	0
消化管感染	1 (0.5%)	1 (0.5%)	0	0	0	0	1 (0.4%)	1 (0.4%)
性器カンジダ症	1 (0.5%)	0	0	0	0	0	1 (0.4%)	0
歯肉感染	1 (0.5%)	0	0	0	0	0	1 (0.4%)	0
歯肉炎	1 (0.5%)	0	1 (0.5%)	0	0	0	1 (0.4%)	0
ヘモフィルス性菌血症	1 (0.5%)	1 (0.5%)	0	0	0	0	1 (0.4%)	1 (0.4%)
ヘモフィルス感染	1 (0.5%)	0	0	0	0	0	1 (0.4%)	0
ヘモフィルス性敗血症	1 (0.5%)	1 (0.5%)	0	0	0	0	1 (0.4%)	1 (0.4%)
ヘルペスウイルス感染	1 (0.5%)	1 (0.5%)	2 (1.0%)	0	0	0	1 (0.4%)	1 (0.4%)
播種性帯状疱疹	0	0	0	0	1 (2.0%)	1 (2.0%)	1 (0.4%)	1 (0.4%)
咬傷感染	0	0	0	0	1 (2.0%)	0	1 (0.4%)	0
感染性皮膚潰瘍	1 (0.5%)	0	0	0	0	0	1 (0.4%)	0

TSF10: Treatment-Emergent Adverse Events by System Organ Class, Preferred Term, and Max CTCAE Grade; CLL/SLL Monotherapy Safety Population – Relapsed/Refractory Subjects (Studies PCYC-1112-CA, PCYC-1102-CA)

	Study 1112				Study 1102		Pooled	
	Ibrutinib		Ofatumumab		Ibrutinib		Ibrutinib	
	Any Grade	Grade 3+4	Any Grade	Grade 3+4	Any Grade	Grade 3+4	Any Grade	Grade 3+4
インフルエンザ	0	0	4 (2.1%)	1 (0.5%)	1 (2.0%)	1 (2.0%)	1 (0.4%)	1 (0.4%)
関節膿瘍	0	0	0	0	1 (2.0%)	1 (2.0%)	1 (0.4%)	1 (0.4%)
ウイルス性下気道感染	1 (0.5%)	0	0	0	0	0	1 (0.4%)	0
リンパ節感染	1 (0.5%)	1 (0.5%)	0	0	0	0	1 (0.4%)	1 (0.4%)
メタニューモウイルス感染	0	0	0	0	1 (2.0%)	0	1 (0.4%)	0
伝染性軟属腫	0	0	0	0	1 (2.0%)	0	1 (0.4%)	0
マイコバクテリウム・アビウムコンプレックス感染	0	0	0	0	1 (2.0%)	1 (2.0%)	1 (0.4%)	1 (0.4%)
眼帯状疱疹	1 (0.5%)	0	0	0	0	0	1 (0.4%)	0
口腔感染	1 (0.5%)	0	1 (0.5%)	0	0	0	1 (0.4%)	0
中耳炎	1 (0.5%)	0	1 (0.5%)	0	0	0	1 (0.4%)	0
眼窩周囲蜂巣炎	1 (0.5%)	0	0	0	0	0	1 (0.4%)	0
感染性静脈炎	1 (0.5%)	0	0	0	0	0	1 (0.4%)	0
肺炎球菌性敗血症	1 (0.5%)	1 (0.5%)	0	0	0	0	1 (0.4%)	1 (0.4%)
ニューモシスチス・イロベチイ感染	1 (0.5%)	1 (0.5%)	0	0	0	0	1 (0.4%)	1 (0.4%)
細菌性肺炎	1 (0.5%)	1 (0.5%)	1 (0.5%)	1 (0.5%)	0	0	1 (0.4%)	1 (0.4%)
肺炎球菌性肺炎	1 (0.5%)	0	0	0	0	0	1 (0.4%)	0
ウイルス性肺炎	0	0	0	0	1 (2.0%)	1 (2.0%)	1 (0.4%)	1 (0.4%)
シュードモナス性菌血症	1 (0.5%)	0	0	0	0	0	1 (0.4%)	0
気道感染	1 (0.5%)	0	6 (3.1%)	4 (2.1%)	0	0	1 (0.4%)	0
細菌性気道感染	1 (0.5%)	1 (0.5%)	2 (1.0%)	0	0	0	1 (0.4%)	1 (0.4%)
真菌性気道感染	1 (0.5%)	1 (0.5%)	1 (0.5%)	0	0	0	1 (0.4%)	1 (0.4%)
副鼻腔気管支炎	0	0	0	0	1 (2.0%)	0	1 (0.4%)	0
皮膚感染	1 (0.5%)	0	1 (0.5%)	0	0	0	1 (0.4%)	0
ブドウ球菌感染	1 (0.5%)	0	0	0	0	0	1 (0.4%)	0
ブドウ球菌皮膚感染	1 (0.5%)	1 (0.5%)	0	0	0	0	1 (0.4%)	1 (0.4%)
頭部白癬	1 (0.5%)	0	0	0	0	0	1 (0.4%)	0
足部白癬	1 (0.5%)	0	1 (0.5%)	0	0	0	1 (0.4%)	0
真菌性扁桃炎	1 (0.5%)	1 (0.5%)	0	0	0	0	1 (0.4%)	1 (0.4%)
歯膿瘍	1 (0.5%)	0	3 (1.6%)	1 (0.5%)	0	0	1 (0.4%)	0
細菌性上気道感染	1 (0.5%)	0	0	0	0	0	1 (0.4%)	0
尿道炎	1 (0.5%)	0	0	0	0	0	1 (0.4%)	0
ブドウ球菌性尿路感染	1 (0.5%)	0	0	0	0	0	1 (0.4%)	0

TSF10: Treatment-Emergent Adverse Events by System Organ Class, Preferred Term, and Max CTCAE Grade; CLL/SLL Monotherapy Safety Population – Relapsed/Refractory Subjects (Studies PCYC-1112-CA, PCYC-1102-CA)

	Study 1112				Study 1102		Pooled	
	Ibrutinib		Ofatumumab		Ibrutinib		Ibrutinib	
	Any Grade	Grade 3+4	Any Grade	Grade 3+4	Any Grade	Grade 3+4	Any Grade	Grade 3+4
尿路性敗血症	1 (0.5%)	0	0	0	0	0	1 (0.4%)	0
細菌性膣炎	1 (0.5%)	0	0	0	0	0	1 (0.4%)	0
ウイルス性咽頭炎	1 (0.5%)	0	0	0	0	0	1 (0.4%)	0
ウイルス性上気道感染	0	0	1 (0.5%)	1 (0.5%)	1 (2.0%)	1 (2.0%)	1 (0.4%)	1 (0.4%)
外陰部膣カンジダ症	1 (0.5%)	0	1 (0.5%)	0	0	0	1 (0.4%)	0
外陰膣真菌感染	1 (0.5%)	0	0	0	0	0	1 (0.4%)	0
四肢膿瘍	0	0	1 (0.5%)	1 (0.5%)	0	0	0	0
肛門感染	0	0	1 (0.5%)	1 (0.5%)	0	0	0	0
乳房蜂巣炎	0	0	1 (0.5%)	1 (0.5%)	0	0	0	0
ヘモフィルス性気管支炎	0	0	1 (0.5%)	0	0	0	0	0
カンジダ性おむつ皮疹	0	0	1 (0.5%)	0	0	0	0	0
眼窩蜂巣炎	0	0	1 (0.5%)	0	0	0	0	0
コリネバクテリウム感染	0	0	1 (0.5%)	0	0	0	0	0
サイトメガロウイルス感染	0	0	2 (1.0%)	0	0	0	0	0
トキソプラズマ性眼感染	0	0	1 (0.5%)	0	0	0	0	0
せつ	0	0	1 (0.5%)	0	0	0	0	0
ノロウイルス性胃腸炎	0	0	1 (0.5%)	0	0	0	0	0
肛径部膿瘍	0	0	1 (0.5%)	1 (0.5%)	0	0	0	0
感染性胸水	0	0	1 (0.5%)	1 (0.5%)	0	0	0	0
注入部位蜂巣炎	0	0	1 (0.5%)	0	0	0	0	0
迷路炎	0	0	1 (0.5%)	0	0	0	0	0
大葉性肺炎	0	0	1 (0.5%)	1 (0.5%)	0	0	0	0
ノカルジア症	0	0	1 (0.5%)	0	0	0	0	0
爪真菌症	0	0	1 (0.5%)	0	0	0	0	0
陰茎感染	0	0	1 (0.5%)	0	0	0	0	0
歯周炎	0	0	1 (0.5%)	0	0	0	0	0
ニューモシスチス・イロベチイ肺炎	0	0	1 (0.5%)	1 (0.5%)	0	0	0	0
マイコプラズマ性肺炎	0	0	1 (0.5%)	1 (0.5%)	0	0	0	0
緑膿菌性肺炎	0	0	3 (1.6%)	3 (1.6%)	0	0	0	0
ＲＳウイルス感染	0	0	1 (0.5%)	0	0	0	0	0
敗血症症候群	0	0	1 (0.5%)	0	0	0	0	0
敗血症性ショック	0	0	1 (0.5%)	1 (0.5%)	0	0	0	0
細菌性副鼻腔炎	0	0	1 (0.5%)	0	0	0	0	0

TSF10: Treatment-Emergent Adverse Events by System Organ Class, Preferred Term, and Max CTCAE Grade; CLL/SLL Monotherapy Safety Population – Relapsed/Refractory Subjects (Studies PCYC-1112-CA, PCYC-1102-CA)

	Study 1112				Study 1102		Pooled	
	Ibrutinib		Ofatumumab		Ibrutinib		Ibrutinib	
	Any Grade	Grade 3+4	Any Grade	Grade 3+4	Any Grade	Grade 3+4	Any Grade	Grade 3+4
ステノトロフォモナス感染	0	0	2 (1.0%)	2 (1.0%)	0	0	0	0
ウイルス感染	0	0	2 (1.0%)	0	0	0	0	0
外陰部腟炎	0	0	1 (0.5%)	0	0	0	0	0
創傷感染	0	0	1 (0.5%)	0	0	0	0	0
一般・全身障害および投与部位の状態	113 (57.9%)	11 (5.6%)	104 (54.5%)	6 (3.1%)	34 (66.7%)	4 (7.8%)	147 (59.8%)	15 (6.1%)
疲労	54 (27.7%)	4 (2.1%)	57 (29.8%)	3 (1.6%)	17 (33.3%)	3 (5.9%)	71 (28.9%)	7 (2.8%)
発熱	46 (23.6%)	3 (1.5%)	28 (14.7%)	2 (1.0%)	12 (23.5%)	1 (2.0%)	58 (23.6%)	4 (1.6%)
末梢性浮腫	22 (11.3%)	0	15 (7.9%)	0	4 (7.8%)	0	26 (10.6%)	0
無力症	13 (6.7%)	1 (0.5%)	8 (4.2%)	0	6 (11.8%)	3 (5.9%)	19 (7.7%)	4 (1.6%)
悪寒	7 (3.6%)	0	6 (3.1%)	1 (0.5%)	1 (2.0%)	0	8 (3.3%)	0
胸痛	3 (1.5%)	0	1 (0.5%)	0	4 (7.8%)	0	7 (2.8%)	0
疼痛	2 (1.0%)	0	3 (1.6%)	0	4 (7.8%)	0	6 (2.4%)	0
早期満腹	2 (1.0%)	0	1 (0.5%)	0	3 (5.9%)	0	5 (2.0%)	0
局所腫脹	4 (2.1%)	0	2 (1.0%)	0	1 (2.0%)	0	5 (2.0%)	0
非心臓性胸痛	4 (2.1%)	0	0	0	1 (2.0%)	0	5 (2.0%)	0
インフルエンザ様疾患	4 (2.1%)	1 (0.5%)	5 (2.6%)	0	0	0	4 (1.6%)	1 (0.4%)
倦怠感	3 (1.5%)	0	1 (0.5%)	0	1 (2.0%)	0	4 (1.6%)	0
冷感	2 (1.0%)	0	0	0	1 (2.0%)	0	3 (1.2%)	0
カテーテル留置部位疼痛	0	0	0	0	2 (3.9%)	0	2 (0.8%)	0
嚢胞	2 (1.0%)	1 (0.5%)	0	0	0	0	2 (0.8%)	1 (0.4%)
歩行障害	2 (1.0%)	0	1 (0.5%)	0	0	0	2 (0.8%)	0
多汗症	0	0	0	0	2 (3.9%)	0	2 (0.8%)	0
注射部位内出血	2 (1.0%)	0	0	0	0	0	2 (0.8%)	0
小結節	0	0	0	0	2 (3.9%)	0	2 (0.8%)	0
浮腫	1 (0.5%)	0	1 (0.5%)	0	1 (2.0%)	0	2 (0.8%)	0
カテーテル留置部位血腫	1 (0.5%)	0	0	0	0	0	1 (0.4%)	0
発熱性好中球減少症	0	0	0	0	1 (2.0%)	1 (2.0%)	1 (0.4%)	1 (0.4%)
体温変動感	0	0	0	0	1 (2.0%)	0	1 (0.4%)	0
全身健康状態低下	1 (0.5%)	1 (0.5%)	0	0	0	0	1 (0.4%)	1 (0.4%)
全身性浮腫	1 (0.5%)	0	0	0	0	0	1 (0.4%)	0
過形成	0	0	0	0	1 (2.0%)	0	1 (0.4%)	0
注射部位分泌物	1 (0.5%)	0	0	0	0	0	1 (0.4%)	0
注射部位腫脹	1 (0.5%)	0	0	0	0	0	1 (0.4%)	0

TSF10: Treatment-Emergent Adverse Events by System Organ Class, Preferred Term, and Max CTCAE Grade; CLL/SLL Monotherapy Safety Population – Relapsed/Refractory Subjects (Studies PCYC-1112-CA, PCYC-1102-CA)

	Study 1112				Study 1102		Pooled	
	Ibrutinib		Ofatumumab		Ibrutinib		Ibrutinib	
	Any Grade	Grade 3+4	Any Grade	Grade 3+4	Any Grade	Grade 3+4	Any Grade	Grade 3+4
限局性浮腫	1 (0.5%)	0	0	0	0	0	1 (0.4%)	0
粘膜出血	1 (0.5%)	0	1 (0.5%)	0	0	0	1 (0.4%)	0
腫脹	1 (0.5%)	0	0	0	0	0	1 (0.4%)	0
全身性炎症反応症候群	0	0	0	0	1 (2.0%)	0	1 (0.4%)	0
温度変化不耐症	1 (0.5%)	0	0	0	0	0	1 (0.4%)	0
血管穿刺部位腫脹	1 (0.5%)	0	0	0	0	0	1 (0.4%)	0
乾燥症	0	0	0	0	1 (2.0%)	0	1 (0.4%)	0
カテーテル留置部位内出血	0	0	1 (0.5%)	0	0	0	0	0
カテーテル留置部位静脈炎	0	0	1 (0.5%)	0	0	0	0	0
カテーテル留置部位腫脹	0	0	1 (0.5%)	0	0	0	0	0
胸部不快感	0	0	2 (1.0%)	0	0	0	0	0
溢出	0	0	3 (1.6%)	0	0	0	0	0
ヘルニア痛	0	0	2 (1.0%)	0	0	0	0	0
注射部位小水疱	0	0	1 (0.5%)	0	0	0	0	0
粘膜乾燥	0	0	1 (0.5%)	0	0	0	0	0
皮膚および皮下組織障害	108 (55.4%)	7 (3.6%)	88 (46.1%)	4 (2.1%)	33 (64.7%)	3 (5.9%)	141 (57.3%)	10 (4.1%)
点状出血	27 (13.8%)	0	2 (1.0%)	0	3 (5.9%)	0	30 (12.2%)	0
発疹	15 (7.7%)	1 (0.5%)	7 (3.7%)	0	4 (7.8%)	0	19 (7.7%)	1 (0.4%)
紅斑性皮疹	13 (6.7%)	0	10 (5.2%)	0	2 (3.9%)	0	15 (6.1%)	0
斑状丘疹状皮疹	13 (6.7%)	3 (1.5%)	7 (3.7%)	0	1 (2.0%)	0	14 (5.7%)	3 (1.2%)
皮膚病変	9 (4.6%)	1 (0.5%)	5 (2.6%)	0	3 (5.9%)	0	12 (4.9%)	1 (0.4%)
寝汗	10 (5.1%)	1 (0.5%)	24 (12.6%)	0	1 (2.0%)	0	11 (4.5%)	1 (0.4%)
そう痒症	7 (3.6%)	0	18 (9.4%)	0	3 (5.9%)	0	10 (4.1%)	0
斑状出血	5 (2.6%)	0	0	0	4 (7.8%)	1 (2.0%)	9 (3.7%)	1 (0.4%)
内出血発生の増加傾向	0	0	0	0	9 (17.6%)	0	9 (3.7%)	0
血性水疱	8 (4.1%)	0	0	0	0	0	8 (3.3%)	0
爪破損	5 (2.6%)	0	0	0	2 (3.9%)	0	7 (2.8%)	0
斑状皮疹	6 (3.1%)	0	0	0	1 (2.0%)	0	7 (2.8%)	0
丘疹性皮疹	6 (3.1%)	1 (0.5%)	2 (1.0%)	0	1 (2.0%)	0	7 (2.8%)	1 (0.4%)
皮膚乾燥	5 (2.6%)	0	2 (1.0%)	0	1 (2.0%)	0	6 (2.4%)	0
紅斑	3 (1.5%)	0	4 (2.1%)	1 (0.5%)	3 (5.9%)	0	6 (2.4%)	0
日光性角化症	4 (2.1%)	0	5 (2.6%)	0	1 (2.0%)	0	5 (2.0%)	0
挫傷	0	0	0	0	4 (7.8%)	0	4 (1.6%)	0

TSF10: Treatment-Emergent Adverse Events by System Organ Class, Preferred Term, and Max CTCAE Grade; CLL/SLL Monotherapy Safety Population – Relapsed/Refractory Subjects (Studies PCYC-1112-CA, PCYC-1102-CA)

	Study 1112				Study 1102		Pooled	
	Ibrutinib		Ofatumumab		Ibrutinib		Ibrutinib	
	Any Grade	Grade 3+4	Any Grade	Grade 3+4	Any Grade	Grade 3+4	Any Grade	Grade 3+4
そう痒性皮疹	0	0	0	0	4 (7.8%)	0	4 (1.6%)	0
脱毛症	3 (1.5%)	0	0	0	0	0	3 (1.2%)	0
湿疹	2 (1.0%)	0	0	0	1 (2.0%)	0	3 (1.2%)	0
多汗症	3 (1.5%)	0	7 (3.7%)	0	0	0	3 (1.2%)	0
過角化	1 (0.5%)	0	0	0	2 (3.9%)	0	3 (1.2%)	0
裂傷	0	0	0	0	3 (5.9%)	1 (2.0%)	3 (1.2%)	1 (0.4%)
紫斑	3 (1.5%)	0	0	0	0	0	3 (1.2%)	0
酒さ	1 (0.5%)	0	2 (1.0%)	0	2 (3.9%)	0	3 (1.2%)	0
脂漏性角化症	0	0	0	0	3 (5.9%)	0	3 (1.2%)	0
顔面腫脹	3 (1.5%)	0	1 (0.5%)	0	0	0	3 (1.2%)	0
血管浮腫	1 (0.5%)	1 (0.5%)	0	0	1 (2.0%)	0	2 (0.8%)	1 (0.4%)
水疱	2 (1.0%)	0	0	0	0	0	2 (0.8%)	0
皮膚炎	2 (1.0%)	0	0	0	0	0	2 (0.8%)	0
ざ瘡様皮膚炎	1 (0.5%)	0	1 (0.5%)	0	1 (2.0%)	0	2 (0.8%)	0
光線過敏性反応	2 (1.0%)	0	0	0	0	0	2 (0.8%)	0
毛孔性皮疹	0	0	0	0	2 (3.9%)	0	2 (0.8%)	0
皮膚剥脱	0	0	1 (0.5%)	0	2 (3.9%)	0	2 (0.8%)	0
皮膚感染	0	0	0	0	2 (3.9%)	0	2 (0.8%)	0
皮膚腫瘤	0	0	0	0	2 (3.9%)	0	2 (0.8%)	0
皮膚のつっぱり感	1 (0.5%)	0	0	0	1 (2.0%)	0	2 (0.8%)	0
ざ瘡	1 (0.5%)	0	0	0	0	0	1 (0.4%)	0
蜂巣炎	0	0	0	0	1 (2.0%)	1 (2.0%)	1 (0.4%)	1 (0.4%)
褥瘡性潰瘍	1 (0.5%)	0	0	0	0	0	1 (0.4%)	0
皮膚嚢腫	1 (0.5%)	0	1 (0.5%)	0	0	0	1 (0.4%)	0
接触性皮膚炎	1 (0.5%)	0	0	0	0	0	1 (0.4%)	0
好酸球性膿疱性毛包炎	1 (0.5%)	0	1 (0.5%)	0	0	0	1 (0.4%)	0
嵌入爪	0	0	0	0	1 (2.0%)	0	1 (0.4%)	0
神経皮膚炎	1 (0.5%)	0	0	0	0	0	1 (0.4%)	0
好中球性脂肪織炎	1 (0.5%)	0	0	0	0	0	1 (0.4%)	0
皮膚疼痛	1 (0.5%)	0	1 (0.5%)	0	0	0	1 (0.4%)	0
爪囲炎	0	0	0	0	1 (2.0%)	0	1 (0.4%)	0
色素沈着障害	1 (0.5%)	0	0	0	0	0	1 (0.4%)	0
前癌性皮膚病変	1 (0.5%)	0	1 (0.5%)	0	0	0	1 (0.4%)	0

TSF10: Treatment-Emergent Adverse Events by System Organ Class, Preferred Term, and Max CTCAE Grade; CLL/SLL Monotherapy Safety Population – Relapsed/Refractory Subjects (Studies PCYC-1112-CA, PCYC-1102-CA)

	Study 1112				Study 1102		Pooled	
	Ibrutinib		Ofatumumab		Ibrutinib		Ibrutinib	
	Any Grade	Grade 3+4	Any Grade	Grade 3+4	Any Grade	Grade 3+4	Any Grade	Grade 3+4
全身性皮疹	1 (0.5%)	0	0	0	0	0	1 (0.4%)	0
麻疹様発疹	1 (0.5%)	0	0	0	0	0	1 (0.4%)	0
小水疱性皮疹	1 (0.5%)	0	0	0	0	0	1 (0.4%)	0
痂皮	0	0	0	0	1 (2.0%)	0	1 (0.4%)	0
皮膚障害	0	0	0	0	1 (2.0%)	0	1 (0.4%)	0
皮膚亀裂	1 (0.5%)	0	0	0	0	0	1 (0.4%)	0
皮膚色素減少	1 (0.5%)	0	0	0	0	0	1 (0.4%)	0
皮膚潰瘍	1 (0.5%)	0	0	0	0	0	1 (0.4%)	0
皮膚熱感	1 (0.5%)	0	0	0	0	0	1 (0.4%)	0
皮膚しわ	1 (0.5%)	0	0	0	0	0	1 (0.4%)	0
サンバーン	0	0	0	0	1 (2.0%)	0	1 (0.4%)	0
蕁麻疹	1 (0.5%)	0	12 (6.3%)	3 (1.6%)	0	0	1 (0.4%)	0
水疱性皮膚炎	0	0	1 (0.5%)	0	0	0	0	0
薬疹	0	0	7 (3.7%)	0	0	0	0	0
好酸球性蜂巣炎	0	0	1 (0.5%)	0	0	0	0	0
多形紅斑	0	0	1 (0.5%)	0	0	0	0	0
アレルギー性そう痒症	0	0	2 (1.0%)	0	0	0	0	0
全身性そう痒症	0	0	1 (0.5%)	0	0	0	0	0
脂漏性皮膚炎	0	0	1 (0.5%)	0	0	0	0	0
毛細血管拡張症	0	0	1 (0.5%)	0	0	0	0	0
筋骨格系および結合組織障害	93 (47.7%)	8 (4.1%)	68 (35.6%)	3 (1.6%)	32 (62.7%)	4 (7.8%)	125 (50.8%)	12 (4.9%)
関節痛	34 (17.4%)	2 (1.0%)	13 (6.8%)	0	12 (23.5%)	0	46 (18.7%)	2 (0.8%)
筋痙縮	25 (12.8%)	0	16 (8.4%)	0	9 (17.6%)	1 (2.0%)	34 (13.8%)	1 (0.4%)
背部痛	22 (11.3%)	2 (1.0%)	12 (6.3%)	1 (0.5%)	5 (9.8%)	1 (2.0%)	27 (11.0%)	3 (1.2%)
四肢痛	20 (10.3%)	1 (0.5%)	8 (4.2%)	0	5 (9.8%)	0	25 (10.2%)	1 (0.4%)
筋肉痛	19 (9.7%)	1 (0.5%)	7 (3.7%)	0	4 (7.8%)	0	23 (9.3%)	1 (0.4%)
筋骨格痛	9 (4.6%)	0	9 (4.7%)	0	3 (5.9%)	1 (2.0%)	12 (4.9%)	1 (0.4%)
骨痛	5 (2.6%)	1 (0.5%)	3 (1.6%)	1 (0.5%)	2 (3.9%)	0	7 (2.8%)	1 (0.4%)
筋力低下	6 (3.1%)	0	2 (1.0%)	0	0	0	6 (2.4%)	0
頚部痛	6 (3.1%)	0	0	0	0	0	6 (2.4%)	0
悪寒	0	0	0	0	5 (9.8%)	0	5 (2.0%)	0
関節腫脹	2 (1.0%)	0	1 (0.5%)	0	3 (5.9%)	0	5 (2.0%)	0
筋骨格系胸痛	4 (2.1%)	0	2 (1.0%)	0	1 (2.0%)	1 (2.0%)	5 (2.0%)	1 (0.4%)

TSF10: Treatment-Emergent Adverse Events by System Organ Class, Preferred Term, and Max CTCAE Grade; CLL/SLL Monotherapy Safety Population – Relapsed/Refractory Subjects (Studies PCYC-1112-CA, PCYC-1102-CA)

	Study 1112				Study 1102		Pooled	
	Ibrutinib		Ofatumumab		Ibrutinib		Ibrutinib	
	Any Grade	Grade 3+4	Any Grade	Grade 3+4	Any Grade	Grade 3+4	Any Grade	Grade 3+4
関節炎	2 (1.0%)	1 (0.5%)	2 (1.0%)	0	1 (2.0%)	0	3 (1.2%)	1 (0.4%)
関節滲出液	3 (1.5%)	0	0	0	0	0	3 (1.2%)	0
関節硬直	3 (1.5%)	0	0	0	0	0	3 (1.2%)	0
筋骨格硬直	1 (0.5%)	0	0	0	1 (2.0%)	0	2 (0.8%)	0
四肢膿瘍	0	0	0	0	1 (2.0%)	0	1 (0.4%)	0
滑液包炎	0	0	0	0	1 (2.0%)	0	1 (0.4%)	0
ピロリン酸カルシウム結晶性軟骨石灰化症	1 (0.5%)	0	0	0	0	0	1 (0.4%)	0
骨折痛	1 (0.5%)	0	0	0	0	0	1 (0.4%)	0
単径部痛	1 (0.5%)	0	1 (0.5%)	0	0	0	1 (0.4%)	0
椎間板変性症	0	0	0	0	1 (2.0%)	0	1 (0.4%)	0
関節摩擦音	0	0	0	0	1 (2.0%)	0	1 (0.4%)	0
関節ロック	1 (0.5%)	0	0	0	0	0	1 (0.4%)	0
下肢腫瘤	1 (0.5%)	0	0	0	0	0	1 (0.4%)	0
半月板損傷	0	0	0	0	1 (2.0%)	0	1 (0.4%)	0
筋拘縮	1 (0.5%)	0	0	0	0	0	1 (0.4%)	0
肉離れ	0	0	0	0	1 (2.0%)	0	1 (0.4%)	0
筋硬化症	1 (0.5%)	0	0	0	0	0	1 (0.4%)	0
筋炎	1 (0.5%)	0	0	0	0	0	1 (0.4%)	0
病的骨折	1 (0.5%)	1 (0.5%)	0	0	0	0	1 (0.4%)	1 (0.4%)
足底筋膜炎	0	0	0	0	1 (2.0%)	0	1 (0.4%)	0
多発性関節炎	1 (0.5%)	0	0	0	0	0	1 (0.4%)	0
肋骨骨折	0	0	0	0	1 (2.0%)	0	1 (0.4%)	0
軟部組織障害	0	0	0	0	1 (2.0%)	0	1 (0.4%)	0
滑液嚢腫	1 (0.5%)	0	0	0	0	0	1 (0.4%)	0
側腹部痛	0	0	2 (1.0%)	0	0	0	0	0
四肢不快感	0	0	1 (0.5%)	0	0	0	0	0
骨粗鬆症	0	0	1 (0.5%)	1 (0.5%)	0	0	0	0
顎痛	0	0	1 (0.5%)	0	0	0	0	0
呼吸器、胸郭および縦隔障害	93 (47.7%)	6 (3.1%)	83 (43.5%)	9 (4.7%)	29 (56.9%)	4 (7.8%)	122 (49.6%)	10 (4.1%)
咳嗽	38 (19.5%)	0	44 (23.0%)	2 (1.0%)	10 (19.6%)	0	48 (19.5%)	0
呼吸困難	23 (11.8%)	4 (2.1%)	20 (10.5%)	1 (0.5%)	2 (3.9%)	0	25 (10.2%)	4 (1.6%)
鼻出血	17 (8.7%)	0	6 (3.1%)	1 (0.5%)	1 (2.0%)	0	18 (7.3%)	0
口腔咽頭痛	13 (6.7%)	0	9 (4.7%)	0	0	0	13 (5.3%)	0

TSF10: Treatment-Emergent Adverse Events by System Organ Class, Preferred Term, and Max CTCAE Grade; CLL/SLL Monotherapy Safety Population – Relapsed/Refractory Subjects (Studies PCYC-1112-CA, PCYC-1102-CA)

	Study 1112				Study 1102		Pooled	
	Ibrutinib		Ofatumumab		Ibrutinib		Ibrutinib	
	Any Grade	Grade 3+4	Any Grade	Grade 3+4	Any Grade	Grade 3+4	Any Grade	Grade 3+4
湿性咳嗽	6 (3.1%)	0	5 (2.6%)	0	4 (7.8%)	0	10 (4.1%)	0
鼻閉	6 (3.1%)	0	6 (3.1%)	0	3 (5.9%)	0	9 (3.7%)	0
労作性呼吸困難	7 (3.6%)	0	4 (2.1%)	0	0	0	7 (2.8%)	0
鼻漏	6 (3.1%)	0	6 (3.1%)	0	1 (2.0%)	0	7 (2.8%)	0
副鼻腔うっ血	4 (2.1%)	0	3 (1.6%)	0	3 (5.9%)	0	7 (2.8%)	0
上気道咳症候群	2 (1.0%)	0	1 (0.5%)	0	3 (5.9%)	0	5 (2.0%)	0
慢性副鼻腔炎	0	0	0	0	4 (7.8%)	1 (2.0%)	4 (1.6%)	1 (0.4%)
喉頭の炎症	0	0	0	0	4 (7.8%)	0	4 (1.6%)	0
胸膜痛	3 (1.5%)	0	1 (0.5%)	0	1 (2.0%)	0	4 (1.6%)	0
気管支炎	0	0	0	0	3 (5.9%)	0	3 (1.2%)	0
発声障害	3 (1.5%)	0	0	0	0	0	3 (1.2%)	0
低酸素症	1 (0.5%)	0	0	0	2 (3.9%)	2 (3.9%)	3 (1.2%)	2 (0.8%)
副鼻腔分泌過多	1 (0.5%)	0	1 (0.5%)	0	2 (3.9%)	0	3 (1.2%)	0
胸水	2 (1.0%)	0	1 (0.5%)	1 (0.5%)	1 (2.0%)	0	3 (1.2%)	0
喘鳴	3 (1.5%)	0	5 (2.6%)	0	0	0	3 (1.2%)	0
肺浸潤	2 (1.0%)	0	0	0	0	0	2 (0.8%)	0
鼻潰瘍	1 (0.5%)	0	0	0	1 (2.0%)	0	2 (0.8%)	0
ラ音	2 (1.0%)	0	1 (0.5%)	0	0	0	2 (0.8%)	0
喘息	1 (0.5%)	0	1 (0.5%)	0	0	0	1 (0.4%)	0
ウイルス性気管支炎	0	0	0	0	1 (2.0%)	1 (2.0%)	1 (0.4%)	1 (0.4%)
気管支肺症	1 (0.5%)	1 (0.5%)	0	0	0	0	1 (0.4%)	1 (0.4%)
慢性閉塞性肺疾患	1 (0.5%)	0	0	0	0	0	1 (0.4%)	0
咽喉乾燥	1 (0.5%)	0	1 (0.5%)	0	0	0	1 (0.4%)	0
喀血	1 (0.5%)	0	2 (1.0%)	0	0	0	1 (0.4%)	0
裂孔ヘルニア	0	0	0	0	1 (2.0%)	0	1 (0.4%)	0
しゃっくり	0	0	1 (0.5%)	0	1 (2.0%)	0	1 (0.4%)	0
鼻乾燥	1 (0.5%)	0	0	0	0	0	1 (0.4%)	0
鼻浮腫	0	0	0	0	1 (2.0%)	0	1 (0.4%)	0
鼻咽頭炎	0	0	0	0	1 (2.0%)	0	1 (0.4%)	0
呼吸時疼痛	0	0	1 (0.5%)	0	1 (2.0%)	0	1 (0.4%)	0
咽頭紅斑	0	0	0	0	1 (2.0%)	0	1 (0.4%)	0
レンサ球菌性咽頭炎	0	0	0	0	1 (2.0%)	0	1 (0.4%)	0
肺臓炎	1 (0.5%)	1 (0.5%)	1 (0.5%)	0	0	0	1 (0.4%)	1 (0.4%)

TSF10: Treatment-Emergent Adverse Events by System Organ Class, Preferred Term, and Max CTCAE Grade; CLL/SLL Monotherapy Safety Population – Relapsed/Refractory Subjects (Studies PCYC-1112-CA, PCYC-1102-CA)

	Study 1112				Study 1102		Pooled	
	Ibrutinib		Ofatumumab		Ibrutinib		Ibrutinib	
	Any Grade	Grade 3+4	Any Grade	Grade 3+4	Any Grade	Grade 3+4	Any Grade	Grade 3+4
逆流性喉頭炎	0	0	0	0	1 (2.0%)	0	1 (0.4%)	0
気道うっ血	0	0	0	0	1 (2.0%)	0	1 (0.4%)	0
気道感染	0	0	0	0	1 (2.0%)	0	1 (0.4%)	0
鼻炎	0	0	0	0	1 (2.0%)	0	1 (0.4%)	0
アレルギー性鼻炎	1 (0.5%)	0	2 (1.0%)	0	0	0	1 (0.4%)	0
副鼻腔障害	0	0	0	0	1 (2.0%)	0	1 (0.4%)	0
咽喉刺激感	1 (0.5%)	0	1 (0.5%)	0	0	0	1 (0.4%)	0
扁桃肥大	0	0	0	0	1 (2.0%)	0	1 (0.4%)	0
上気道うっ血	1 (0.5%)	0	0	0	0	0	1 (0.4%)	0
気管支障害	0	0	1 (0.5%)	0	0	0	0	0
気管支痙攣	0	0	1 (0.5%)	0	0	0	0	0
肺障害	0	0	1 (0.5%)	0	0	0	0	0
肺うっ血	0	0	2 (1.0%)	0	0	0	0	0
肺塞栓症	0	0	2 (1.0%)	2 (1.0%)	0	0	0	0
肺腫瘤	0	0	1 (0.5%)	1 (0.5%)	0	0	0	0
肺水腫	0	0	2 (1.0%)	0	0	0	0	0
呼吸不全	0	0	1 (0.5%)	1 (0.5%)	0	0	0	0
気道の炎症	0	0	1 (0.5%)	0	0	0	0	0
咽喉絞扼感	0	0	2 (1.0%)	0	0	0	0	0
血液およびリンパ系障害	98 (50.3%)	51 (26.2%)	67 (35.1%)	45 (23.6%)	21 (41.2%)	14 (27.5%)	119 (48.4%)	65 (26.4%)
貧血	44 (22.6%)	9 (4.6%)	33 (17.3%)	15 (7.9%)	7 (13.7%)	0	51 (20.7%)	9 (3.7%)
好中球減少症	42 (21.5%)	32 (16.4%)	28 (14.7%)	26 (13.6%)	7 (13.7%)	7 (13.7%)	49 (19.9%)	39 (15.9%)
血小板減少症	33 (16.9%)	11 (5.6%)	22 (11.5%)	8 (4.2%)	7 (13.7%)	5 (9.8%)	40 (16.3%)	16 (6.5%)
内出血発生の増加傾向	17 (8.7%)	0	1 (0.5%)	0	0	0	17 (6.9%)	0
リンパ球増加症	8 (4.1%)	4 (2.1%)	5 (2.6%)	2 (1.0%)	2 (3.9%)	1 (2.0%)	10 (4.1%)	5 (2.0%)
白血球増加症	7 (3.6%)	6 (3.1%)	1 (0.5%)	0	2 (3.9%)	2 (3.9%)	9 (3.7%)	8 (3.3%)
点状出血	0	0	0	0	6 (11.8%)	0	6 (2.4%)	0
発熱性好中球減少症	4 (2.1%)	4 (2.1%)	5 (2.6%)	5 (2.6%)	1 (2.0%)	1 (2.0%)	5 (2.0%)	5 (2.0%)
特発性血腫	5 (2.6%)	0	0	0	0	0	5 (2.0%)	0
白血球減少症	2 (1.0%)	1 (0.5%)	3 (1.6%)	1 (0.5%)	1 (2.0%)	0	3 (1.2%)	1 (0.4%)
リンパ節痛	3 (1.5%)	0	1 (0.5%)	0	0	0	3 (1.2%)	0
出血性障害	2 (1.0%)	0	0	0	0	0	2 (0.8%)	0
リンパ節症	2 (1.0%)	1 (0.5%)	2 (1.0%)	0	0	0	2 (0.8%)	1 (0.4%)

TSF10: Treatment-Emergent Adverse Events by System Organ Class, Preferred Term, and Max CTCAE Grade; CLL/SLL Monotherapy Safety Population – Relapsed/Refractory Subjects (Studies PCYC-1112-CA, PCYC-1102-CA)

	Study 1112				Study 1102		Pooled	
	Ibrutinib		Ofatumumab		Ibrutinib		Ibrutinib	
	Any Grade	Grade 3+4	Any Grade	Grade 3+4	Any Grade	Grade 3+4	Any Grade	Grade 3+4
リンパ球減少症	2 (1.0%)	2 (1.0%)	2 (1.0%)	0	0	0	2 (0.8%)	2 (0.8%)
脾腫	1 (0.5%)	0	1 (0.5%)	0	1 (2.0%)	1 (2.0%)	2 (0.8%)	1 (0.4%)
赤芽球癆	1 (0.5%)	0	0	0	0	0	1 (0.4%)	0
溶血	0	0	0	0	1 (2.0%)	1 (2.0%)	1 (0.4%)	1 (0.4%)
白血球症	0	0	0	0	1 (2.0%)	1 (2.0%)	1 (0.4%)	1 (0.4%)
リンパ節炎	1 (0.5%)	0	0	0	0	0	1 (0.4%)	0
自己免疫性溶血性貧血	0	0	2 (1.0%)	1 (0.5%)	0	0	0	0
溶血性貧血	0	0	1 (0.5%)	1 (0.5%)	0	0	0	0
特発性血小板減少性紫斑病	0	0	2 (1.0%)	2 (1.0%)	0	0	0	0
メトヘモグロビン血症	0	0	1 (0.5%)	0	0	0	0	0
正色素性正球性貧血	0	0	1 (0.5%)	0	0	0	0	0
神経系障害	64 (32.8%)	2 (1.0%)	58 (30.4%)	1 (0.5%)	30 (58.8%)	3 (5.9%)	94 (38.2%)	5 (2.0%)
頭痛	27 (13.8%)	2 (1.0%)	11 (5.8%)	0	9 (17.6%)	1 (2.0%)	36 (14.6%)	3 (1.2%)
浮動性めまい	22 (11.3%)	0	10 (5.2%)	0	10 (19.6%)	0	32 (13.0%)	0
末梢性感覚ニューロパチー	8 (4.1%)	0	24 (12.6%)	0	4 (7.8%)	0	12 (4.9%)	0
錯感覚	5 (2.6%)	0	10 (5.2%)	0	2 (3.9%)	0	7 (2.8%)	0
健忘	2 (1.0%)	0	2 (1.0%)	0	1 (2.0%)	0	3 (1.2%)	0
体位性めまい	3 (1.5%)	0	0	0	0	0	3 (1.2%)	0
感覚鈍麻	3 (1.5%)	0	3 (1.6%)	0	0	0	3 (1.2%)	0
ヘルペス後神経痛	1 (0.5%)	0	2 (1.0%)	1 (0.5%)	2 (3.9%)	0	3 (1.2%)	0
構語障害	1 (0.5%)	0	0	0	1 (2.0%)	0	2 (0.8%)	0
味覚異常	2 (1.0%)	0	1 (0.5%)	0	0	0	2 (0.8%)	0
末梢性ニューロパチー	1 (0.5%)	0	0	0	1 (2.0%)	0	2 (0.8%)	0
失神	2 (1.0%)	0	0	0	0	0	2 (0.8%)	0
異常な夢	0	0	0	0	1 (2.0%)	0	1 (0.4%)	0
味覚消失	1 (0.5%)	0	0	0	0	0	1 (0.4%)	0
激越	0	0	0	0	1 (2.0%)	0	1 (0.4%)	0
運動失調	1 (0.5%)	0	0	0	0	0	1 (0.4%)	0
平衡障害	0	0	1 (0.5%)	0	1 (2.0%)	0	1 (0.4%)	0
灼熱感	1 (0.5%)	0	0	0	0	0	1 (0.4%)	0
頚動脈狭窄	1 (0.5%)	0	0	0	0	0	1 (0.4%)	0
手根管症候群	0	0	0	0	1 (2.0%)	0	1 (0.4%)	0
大脳萎縮	1 (0.5%)	0	0	0	0	0	1 (0.4%)	0

TSF10: Treatment-Emergent Adverse Events by System Organ Class, Preferred Term, and Max CTCAE Grade; CLL/SLL Monotherapy Safety Population – Relapsed/Refractory Subjects (Studies PCYC-1112-CA, PCYC-1102-CA)

	Study 1112				Study 1102		Pooled	
	Ibrutinib		Ofatumumab		Ibrutinib		Ibrutinib	
	Any Grade	Grade 3+4	Any Grade	Grade 3+4	Any Grade	Grade 3+4	Any Grade	Grade 3+4
錯乱状態	0	0	0	0	1 (2.0%)	0	1 (0.4%)	0
痙攣	1 (0.5%)	0	0	0	0	0	1 (0.4%)	0
複視	0	0	0	0	1 (2.0%)	0	1 (0.4%)	0
失見当識	0	0	0	0	1 (2.0%)	0	1 (0.4%)	0
注意力障害	1 (0.5%)	0	0	0	0	0	1 (0.4%)	0
歩行障害	0	0	0	0	1 (2.0%)	0	1 (0.4%)	0
知覚過敏	0	0	0	0	1 (2.0%)	0	1 (0.4%)	0
不眠症	0	0	0	0	1 (2.0%)	0	1 (0.4%)	0
嗜眠	1 (0.5%)	0	1 (0.5%)	0	0	0	1 (0.4%)	0
不随意性筋収縮	1 (0.5%)	0	0	0	0	0	1 (0.4%)	0
筋力低下	0	0	0	0	1 (2.0%)	0	1 (0.4%)	0
神経痛	1 (0.5%)	0	1 (0.5%)	0	0	0	1 (0.4%)	0
起立性低血圧	0	0	0	0	1 (2.0%)	1 (2.0%)	1 (0.4%)	1 (0.4%)
不全麻痺	0	0	0	0	1 (2.0%)	0	1 (0.4%)	0
暗点	0	0	0	0	1 (2.0%)	0	1 (0.4%)	0
副鼻腔炎に伴う頭痛	1 (0.5%)	0	1 (0.5%)	0	0	0	1 (0.4%)	0
傾眠	1 (0.5%)	0	0	0	0	0	1 (0.4%)	0
耳鳴	0	0	0	0	1 (2.0%)	0	1 (0.4%)	0
前庭神経炎	0	0	0	0	1 (2.0%)	1 (2.0%)	1 (0.4%)	1 (0.4%)
霧視	0	0	0	0	1 (2.0%)	0	1 (0.4%)	0
記憶障害	0	0	3 (1.6%)	0	0	0	0	0
嗅覚錯誤	0	0	1 (0.5%)	0	0	0	0	0
多発ニューロパチー	0	0	1 (0.5%)	0	0	0	0	0
下肢静止不能症候群	0	0	2 (1.0%)	0	0	0	0	0
坐骨神経痛	0	0	3 (1.6%)	0	0	0	0	0
振戦	0	0	3 (1.6%)	0	0	0	0	0
眼障害	71 (36.4%)	0	36 (18.8%)	2 (1.0%)	17 (33.3%)	0	88 (35.8%)	0
霧視	19 (9.7%)	0	6 (3.1%)	0	3 (5.9%)	0	22 (8.9%)	0
眼乾燥	14 (7.2%)	0	10 (5.2%)	0	4 (7.8%)	0	18 (7.3%)	0
眼痛	9 (4.6%)	0	5 (2.6%)	0	1 (2.0%)	0	10 (4.1%)	0
流涙増加	10 (5.1%)	0	5 (2.6%)	0	0	0	10 (4.1%)	0
視力低下	9 (4.6%)	0	2 (1.0%)	0	0	0	9 (3.7%)	0
白内障	6 (3.1%)	0	2 (1.0%)	2 (1.0%)	1 (2.0%)	0	7 (2.8%)	0

TSF10: Treatment-Emergent Adverse Events by System Organ Class, Preferred Term, and Max CTCAE Grade; CLL/SLL Monotherapy Safety Population – Relapsed/Refractory Subjects (Studies PCYC-1112-CA, PCYC-1102-CA)

	Study 1112				Study 1102		Pooled	
	Ibrutinib		Ofatumumab		Ibrutinib		Ibrutinib	
	Any Grade	Grade 3+4	Any Grade	Grade 3+4	Any Grade	Grade 3+4	Any Grade	Grade 3+4
結膜炎	4 (2.1%)	0	2 (1.0%)	0	3 (5.9%)	0	7 (2.8%)	0
羞明	7 (3.6%)	0	3 (1.6%)	0	0	0	7 (2.8%)	0
硝子体浮遊物	7 (3.6%)	0	3 (1.6%)	0	0	0	7 (2.8%)	0
眼刺激	6 (3.1%)	0	3 (1.6%)	0	0	0	6 (2.4%)	0
眼そう痒症	6 (3.1%)	0	1 (0.5%)	0	0	0	6 (2.4%)	0
眼充血	4 (2.1%)	0	2 (1.0%)	0	2 (3.9%)	0	6 (2.4%)	0
結膜出血	3 (1.5%)	0	2 (1.0%)	0	0	0	3 (1.2%)	0
視力障害	2 (1.0%)	0	1 (0.5%)	0	1 (2.0%)	0	3 (1.2%)	0
眼瞼痙攣	1 (0.5%)	0	0	0	1 (2.0%)	0	2 (0.8%)	0
複視	2 (1.0%)	0	2 (1.0%)	0	0	0	2 (0.8%)	0
眼脂	2 (1.0%)	0	0	0	0	0	2 (0.8%)	0
高眼圧症	1 (0.5%)	0	0	0	1 (2.0%)	0	2 (0.8%)	0
光視症	2 (1.0%)	0	0	0	0	0	2 (0.8%)	0
眼の異常感	1 (0.5%)	0	0	0	0	0	1 (0.4%)	0
一過性黒内障	1 (0.5%)	0	0	0	0	0	1 (0.4%)	0
眼瞼炎	1 (0.5%)	0	0	0	0	0	1 (0.4%)	0
核性白内障	1 (0.5%)	0	0	0	0	0	1 (0.4%)	0
網脈絡膜萎縮	0	0	0	0	1 (2.0%)	0	1 (0.4%)	0
結膜充血	1 (0.5%)	0	0	0	0	0	1 (0.4%)	0
眼瞼内反	1 (0.5%)	0	1 (0.5%)	0	0	0	1 (0.4%)	0
眼の障害	0	0	0	0	1 (2.0%)	0	1 (0.4%)	0
眼瞼機能障害	1 (0.5%)	0	0	0	0	0	1 (0.4%)	0
眼瞼痛	1 (0.5%)	0	0	0	0	0	1 (0.4%)	0
黄斑変性	0	0	0	0	1 (2.0%)	0	1 (0.4%)	0
黄斑浮腫	0	0	0	0	1 (2.0%)	0	1 (0.4%)	0
眼筋麻痺	1 (0.5%)	0	0	0	0	0	1 (0.4%)	0
眼窩周囲浮腫	1 (0.5%)	0	1 (0.5%)	0	0	0	1 (0.4%)	0
硝子体変性	0	0	0	0	1 (2.0%)	0	1 (0.4%)	0
硝子体剥離	1 (0.5%)	0	0	0	0	0	1 (0.4%)	0
眼精疲労	0	0	1 (0.5%)	0	0	0	0	0
片側失明	0	0	1 (0.5%)	0	0	0	0	0
眼球突出症	0	0	1 (0.5%)	0	0	0	0	0
潰瘍性角膜炎	0	0	1 (0.5%)	0	0	0	0	0

TSF10: Treatment-Emergent Adverse Events by System Organ Class, Preferred Term, and Max CTCAE Grade; CLL/SLL Monotherapy Safety Population – Relapsed/Refractory Subjects (Studies PCYC-1112-CA, PCYC-1102-CA)

	Study 1112				Study 1102		Pooled	
	Ibrutinib		Ofatumumab		Ibrutinib		Ibrutinib	
	Any Grade	Grade 3+4	Any Grade	Grade 3+4	Any Grade	Grade 3+4	Any Grade	Grade 3+4
代謝および栄養障害	52 (26.7%)	13 (6.7%)	36 (18.8%)	6 (3.1%)	23 (45.1%)	6 (11.8%)	75 (30.5%)	19 (7.7%)
食欲減退	13 (6.7%)	3 (1.5%)	14 (7.3%)	1 (0.5%)	8 (15.7%)	1 (2.0%)	21 (8.5%)	4 (1.6%)
低カリウム血症	12 (6.2%)	3 (1.5%)	5 (2.6%)	0	5 (9.8%)	1 (2.0%)	17 (6.9%)	4 (1.6%)
高尿酸血症	10 (5.1%)	3 (1.5%)	4 (2.1%)	1 (0.5%)	3 (5.9%)	1 (2.0%)	13 (5.3%)	4 (1.6%)
高血糖	11 (5.6%)	2 (1.0%)	6 (3.1%)	1 (0.5%)	0	0	11 (4.5%)	2 (0.8%)
低ナトリウム血症	7 (3.6%)	3 (1.5%)	2 (1.0%)	1 (0.5%)	1 (2.0%)	0	8 (3.3%)	3 (1.2%)
脱水	2 (1.0%)	0	1 (0.5%)	1 (0.5%)	5 (9.8%)	4 (7.8%)	7 (2.8%)	4 (1.6%)
低マグネシウム血症	2 (1.0%)	0	2 (1.0%)	0	5 (9.8%)	0	7 (2.8%)	0
高カリウム血症	2 (1.0%)	0	2 (1.0%)	0	2 (3.9%)	0	4 (1.6%)	0
鉄欠乏	4 (2.1%)	0	1 (0.5%)	0	0	0	4 (1.6%)	0
痛風	1 (0.5%)	0	0	0	2 (3.9%)	0	3 (1.2%)	0
低血糖症	2 (1.0%)	0	0	0	1 (2.0%)	1 (2.0%)	3 (1.2%)	1 (0.4%)
低リン酸血症	1 (0.5%)	0	1 (0.5%)	0	2 (3.9%)	1 (2.0%)	3 (1.2%)	1 (0.4%)
電解質失調	0	0	0	0	2 (3.9%)	0	2 (0.8%)	0
高脂血症	0	0	0	0	2 (3.9%)	0	2 (0.8%)	0
低アルブミン血症	2 (1.0%)	0	1 (0.5%)	0	0	0	2 (0.8%)	0
低カルシウム血症	2 (1.0%)	0	8 (4.2%)	1 (0.5%)	0	0	2 (0.8%)	0
末梢性浮腫	0	0	0	0	2 (3.9%)	0	2 (0.8%)	0
悪液質	0	0	0	0	1 (2.0%)	0	1 (0.4%)	0
水分過負荷	1 (0.5%)	0	0	0	0	0	1 (0.4%)	0
高マグネシウム血症	0	0	0	0	1 (2.0%)	0	1 (0.4%)	0
低蛋白血症	1 (0.5%)	0	0	0	0	0	1 (0.4%)	0
代謝性アシドーシス	0	0	0	0	1 (2.0%)	1 (2.0%)	1 (0.4%)	1 (0.4%)
過少体重	0	0	0	0	1 (2.0%)	0	1 (0.4%)	0
ビタミンD欠乏	1 (0.5%)	0	1 (0.5%)	0	0	0	1 (0.4%)	0
体液貯留	0	0	1 (0.5%)	0	0	0	0	0
腫瘍崩壊症候群	0	0	1 (0.5%)	1 (0.5%)	0	0	0	0
傷害、中毒および処置合併症	43 (22.1%)	3 (1.5%)	65 (34.0%)	8 (4.2%)	19 (37.3%)	2 (3.9%)	62 (25.2%)	5 (2.0%)
挫傷	21 (10.8%)	0	6 (3.1%)	0	1 (2.0%)	0	22 (8.9%)	0
節足動物咬傷	3 (1.5%)	0	4 (2.1%)	0	4 (7.8%)	0	7 (2.8%)	0
転倒	5 (2.6%)	0	1 (0.5%)	0	1 (2.0%)	0	6 (2.4%)	0
外傷性血腫	4 (2.1%)	0	0	0	0	0	4 (1.6%)	0
擦過傷	2 (1.0%)	0	0	0	1 (2.0%)	0	3 (1.2%)	0

TSF10: Treatment-Emergent Adverse Events by System Organ Class, Preferred Term, and Max CTCAE Grade; CLL/SLL Monotherapy Safety Population – Relapsed/Refractory Subjects (Studies PCYC-1112-CA, PCYC-1102-CA)

	Study 1112				Study 1102		Pooled	
	Ibrutinib		Ofatumumab		Ibrutinib		Ibrutinib	
	Any Grade	Grade 3+4	Any Grade	Grade 3+4	Any Grade	Grade 3+4	Any Grade	Grade 3+4
処置による疼痛	3 (1.5%)	0	0	0	0	0	3 (1.2%)	0
硬膜下血腫	1 (0.5%)	0	0	0	2 (3.9%)	2 (3.9%)	3 (1.2%)	2 (0.8%)
関節損傷	0	0	0	0	2 (3.9%)	0	2 (0.8%)	0
裂傷	0	0	3 (1.6%)	0	2 (3.9%)	0	2 (0.8%)	0
熱傷	1 (0.5%)	0	0	0	1 (2.0%)	0	2 (0.8%)	0
動物による引っかき傷	1 (0.5%)	0	0	0	0	0	1 (0.4%)	0
足関節部骨折	0	0	0	0	1 (2.0%)	0	1 (0.4%)	0
骨挫傷	1 (0.5%)	0	0	0	0	0	1 (0.4%)	0
眼挫傷	1 (0.5%)	0	0	0	0	0	1 (0.4%)	0
体内異物	0	0	0	0	1 (2.0%)	0	1 (0.4%)	0
放射線胃腸炎	0	0	0	0	1 (2.0%)	0	1 (0.4%)	0
注入部位小水疱	0	0	0	0	1 (2.0%)	0	1 (0.4%)	0
口腔内損傷	1 (0.5%)	0	0	0	0	0	1 (0.4%)	0
多発骨折	1 (0.5%)	1 (0.5%)	1 (0.5%)	1 (0.5%)	0	0	1 (0.4%)	1 (0.4%)
筋損傷	1 (0.5%)	0	0	0	0	0	1 (0.4%)	0
眼窩周囲挫傷	1 (0.5%)	0	1 (0.5%)	0	0	0	1 (0.4%)	0
処置後出血	1 (0.5%)	1 (0.5%)	0	0	0	0	1 (0.4%)	1 (0.4%)
処置後腫脹	1 (0.5%)	0	0	0	0	0	1 (0.4%)	0
術後発熱	1 (0.5%)	0	0	0	0	0	1 (0.4%)	0
肋骨骨折	0	0	0	0	1 (2.0%)	0	1 (0.4%)	0
引っかき傷	1 (0.5%)	0	0	0	0	0	1 (0.4%)	0
脊椎圧迫骨折	1 (0.5%)	1 (0.5%)	1 (0.5%)	0	0	0	1 (0.4%)	1 (0.4%)
皮下血腫	1 (0.5%)	0	0	0	0	0	1 (0.4%)	0
腱炎	0	0	0	0	1 (2.0%)	0	1 (0.4%)	0
上肢骨折	1 (0.5%)	0	0	0	0	0	1 (0.4%)	0
有毒性刺傷	0	0	0	0	1 (2.0%)	0	1 (0.4%)	0
手首関節骨折	1 (0.5%)	0	0	0	0	0	1 (0.4%)	0
注入に伴う反応	0	0	53 (27.7%)	6 (3.1%)	0	0	0	0
靭帯捻挫	0	0	1 (0.5%)	0	0	0	0	0
肉離れ	0	0	1 (0.5%)	1 (0.5%)	0	0	0	0
処置後合併症	0	0	1 (0.5%)	0	0	0	0	0
交通事故	0	0	1 (0.5%)	1 (0.5%)	0	0	0	0
皮膚創傷	0	0	1 (0.5%)	0	0	0	0	0

TSF10: Treatment-Emergent Adverse Events by System Organ Class, Preferred Term, and Max CTCAE Grade; CLL/SLL Monotherapy Safety Population – Relapsed/Refractory Subjects (Studies PCYC-1112-CA, PCYC-1102-CA)

	Study 1112				Study 1102		Pooled	
	Ibrutinib		Ofatumumab		Ibrutinib		Ibrutinib	
	Any Grade	Grade 3+4	Any Grade	Grade 3+4	Any Grade	Grade 3+4	Any Grade	Grade 3+4
臨床検査	35 (17.9%)	10 (5.1%)	31 (16.2%)	4 (2.1%)	13 (25.5%)	1 (2.0%)	48 (19.5%)	11 (4.5%)
体重減少	11 (5.6%)	2 (1.0%)	12 (6.3%)	1 (0.5%)	4 (7.8%)	1 (2.0%)	15 (6.1%)	3 (1.2%)
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	3 (1.5%)	0	0	0	1 (2.0%)	0	4 (1.6%)	0
血中クレアチニン増加	4 (2.1%)	0	0	0	0	0	4 (1.6%)	0
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	2 (1.0%)	0	1 (0.5%)	0	1 (2.0%)	0	3 (1.2%)	0
血中尿素増加	1 (0.5%)	0	0	0	2 (3.9%)	0	3 (1.2%)	0
心雑音	1 (0.5%)	0	0	0	2 (3.9%)	0	3 (1.2%)	0
リンパ球数増加	3 (1.5%)	2 (1.0%)	1 (0.5%)	0	0	0	3 (1.2%)	2 (0.8%)
好中球数減少	3 (1.5%)	3 (1.5%)	2 (1.0%)	2 (1.0%)	0	0	3 (1.2%)	3 (1.2%)
血中アルカリホスファターゼ増加	1 (0.5%)	0	0	0	1 (2.0%)	0	2 (0.8%)	0
心電図ＱＴ延長	0	0	0	0	2 (3.9%)	0	2 (0.8%)	0
体重増加	2 (1.0%)	0	0	0	0	0	2 (0.8%)	0
β２ミクログロブリン増加	1 (0.5%)	0	1 (0.5%)	0	0	0	1 (0.4%)	0
出血時間延長	0	0	0	0	1 (2.0%)	0	1 (0.4%)	0
血中アルブミン減少	1 (0.5%)	0	1 (0.5%)	0	0	0	1 (0.4%)	0
血中乳酸脱水素酵素増加	1 (0.5%)	1 (0.5%)	1 (0.5%)	0	0	0	1 (0.4%)	1 (0.4%)
血圧上昇	1 (0.5%)	0	3 (1.6%)	0	0	0	1 (0.4%)	0
血中プロラクチン増加	1 (0.5%)	0	0	0	0	0	1 (0.4%)	0
血中甲状腺刺激ホルモン増加	1 (0.5%)	0	0	0	0	0	1 (0.4%)	0
血中尿酸増加	1 (0.5%)	0	0	0	0	0	1 (0.4%)	0
呼吸音異常	1 (0.5%)	0	1 (0.5%)	0	0	0	1 (0.4%)	0
凝固時間延長	0	0	0	0	1 (2.0%)	0	1 (0.4%)	0
コンピュータ断層撮影異常	0	0	0	0	1 (2.0%)	0	1 (0.4%)	0
駆出率減少	1 (0.5%)	0	0	0	0	0	1 (0.4%)	0
心電図ＱＴ間隔異常	0	0	0	0	1 (2.0%)	0	1 (0.4%)	0
内視鏡検査異常	1 (0.5%)	0	0	0	0	0	1 (0.4%)	0
フィブリンＤダイマー増加	1 (0.5%)	1 (0.5%)	0	0	0	0	1 (0.4%)	1 (0.4%)
γ－グルタミルトランスフェラーゼ増加	1 (0.5%)	0	0	0	0	0	1 (0.4%)	0
心拍数減少	1 (0.5%)	0	0	0	0	0	1 (0.4%)	0
心拍数増加	1 (0.5%)	0	1 (0.5%)	0	0	0	1 (0.4%)	0
肝酵素上昇	0	0	0	0	1 (2.0%)	0	1 (0.4%)	0
免疫グロブリン減少	1 (0.5%)	1 (0.5%)	0	0	0	0	1 (0.4%)	1 (0.4%)

TSF10: Treatment-Emergent Adverse Events by System Organ Class, Preferred Term, and Max CTCAE Grade; CLL/SLL Monotherapy Safety Population – Relapsed/Refractory Subjects (Studies PCYC-1112-CA, PCYC-1102-CA)

	Study 1112				Study 1102		Pooled	
	Ibrutinib		Ofatumumab		Ibrutinib		Ibrutinib	
	Any Grade	Grade 3+4	Any Grade	Grade 3+4	Any Grade	Grade 3+4	Any Grade	Grade 3+4
国際標準比増加	0	0	0	0	1 (2.0%)	0	1 (0.4%)	0
食道胃十二指腸内視鏡検査異常	0	0	0	0	1 (2.0%)	0	1 (0.4%)	0
血小板数減少	1 (0.5%)	0	0	0	0	0	1 (0.4%)	0
前立腺特異性抗原増加	0	0	0	0	1 (2.0%)	0	1 (0.4%)	0
総蛋白増加	1 (0.5%)	0	0	0	0	0	1 (0.4%)	0
血清フェリチン減少	1 (0.5%)	0	0	0	0	0	1 (0.4%)	0
視標追跡検査異常	1 (0.5%)	0	0	0	0	0	1 (0.4%)	0
ビタミンＢ１２減少	1 (0.5%)	0	0	0	0	0	1 (0.4%)	0
ビタミンＢ６減少	1 (0.5%)	0	0	0	0	0	1 (0.4%)	0
白血球数減少	1 (0.5%)	0	0	0	0	0	1 (0.4%)	0
血中ビリルビン増加	0	0	1 (0.5%)	0	0	0	0	0
血中免疫グロブリンＧ減少	0	0	1 (0.5%)	0	0	0	0	0
血中免疫グロブリンM減少	0	0	1 (0.5%)	0	0	0	0	0
血中カリウム増加	0	0	1 (0.5%)	0	0	0	0	0
ＥＣＯＧパフォーマンスステータス悪化	0	0	1 (0.5%)	0	0	0	0	0
ヘマトクリット減少	0	0	1 (0.5%)	0	0	0	0	0
脂質増加	0	0	1 (0.5%)	0	0	0	0	0
肝機能検査異常	0	0	1 (0.5%)	0	0	0	0	0
単球数増加	0	0	1 (0.5%)	0	0	0	0	0
総蛋白減少	0	0	1 (0.5%)	0	0	0	0	0
ＲＳウイルス検査陽性	0	0	2 (1.0%)	0	0	0	0	0
トロポニン増加	0	0	1 (0.5%)	1 (0.5%)	0	0	0	0
白血球数増加	0	0	1 (0.5%)	0	0	0	0	0
血管障害	22 (11.3%)	4 (2.1%)	19 (9.9%)	2 (1.0%)	25 (49.0%)	5 (9.8%)	47 (19.1%)	9 (3.7%)
高血圧	10 (5.1%)	4 (2.1%)	4 (2.1%)	1 (0.5%)	8 (15.7%)	4 (7.8%)	18 (7.3%)	8 (3.3%)
挫傷	0	0	0	0	10 (19.6%)	0	10 (4.1%)	0
低血圧	1 (0.5%)	0	4 (2.1%)	0	3 (5.9%)	0	4 (1.6%)	0
狭心症	0	0	0	0	3 (5.9%)	1 (2.0%)	3 (1.2%)	1 (0.4%)
鼻出血	0	0	0	0	3 (5.9%)	0	3 (1.2%)	0
血腫	3 (1.5%)	0	0	0	0	0	3 (1.2%)	0
結膜出血	0	0	0	0	2 (3.9%)	0	2 (0.8%)	0
リンパ浮腫	1 (0.5%)	0	0	0	1 (2.0%)	0	2 (0.8%)	0
直腸出血	0	0	0	0	2 (3.9%)	0	2 (0.8%)	0

TSF10: Treatment-Emergent Adverse Events by System Organ Class, Preferred Term, and Max CTCAE Grade; CLL/SLL Monotherapy Safety Population – Relapsed/Refractory Subjects (Studies PCYC-1112-CA, PCYC-1102-CA)

	Study 1112				Study 1102		Pooled	
	Ibrutinib		Ofatumumab		Ibrutinib		Ibrutinib	
	Any Grade	Grade 3+4	Any Grade	Grade 3+4	Any Grade	Grade 3+4	Any Grade	Grade 3+4
動脈瘤	1 (0.5%)	0	0	0	0	0	1 (0.4%)	0
斑状出血	0	0	0	0	1 (2.0%)	0	1 (0.4%)	0
塞栓症	1 (0.5%)	0	0	0	0	0	1 (0.4%)	0
血精液症	0	0	0	0	1 (2.0%)	0	1 (0.4%)	0
出血	1 (0.5%)	0	0	0	0	0	1 (0.4%)	0
ほてり	1 (0.5%)	0	2 (1.0%)	0	0	0	1 (0.4%)	0
メレナ	0	0	0	0	1 (2.0%)	0	1 (0.4%)	0
壊死	0	0	0	0	1 (2.0%)	0	1 (0.4%)	0
表在性静脈炎	1 (0.5%)	0	0	0	0	0	1 (0.4%)	0
強膜出血	0	0	0	0	1 (2.0%)	0	1 (0.4%)	0
皮膚潰瘍	0	0	0	0	1 (2.0%)	0	1 (0.4%)	0
血栓性静脈炎	1 (0.5%)	0	0	0	0	0	1 (0.4%)	0
静脈瘤	1 (0.5%)	0	0	0	0	0	1 (0.4%)	0
深部静脈血栓症	0	0	2 (1.0%)	1 (0.5%)	0	0	0	0
潮紅	0	0	2 (1.0%)	0	0	0	0	0
起立性低血圧	0	0	1 (0.5%)	0	0	0	0	0
末梢冷感	0	0	1 (0.5%)	0	0	0	0	0
鎖骨下静脈血栓症	0	0	1 (0.5%)	0	0	0	0	0
表在性血栓性静脈炎	0	0	3 (1.6%)	0	0	0	0	0
精神障害	30 (15.4%)	2 (1.0%)	27 (14.1%)	1 (0.5%)	15 (29.4%)	0	45 (18.3%)	2 (0.8%)
不安	8 (4.1%)	0	7 (3.7%)	0	5 (9.8%)	0	13 (5.3%)	0
不眠症	8 (4.1%)	1 (0.5%)	17 (8.9%)	0	4 (7.8%)	0	12 (4.9%)	1 (0.4%)
うつ病	6 (3.1%)	0	3 (1.6%)	0	2 (3.9%)	0	8 (3.3%)	0
錯乱状態	5 (2.6%)	0	3 (1.6%)	0	0	0	5 (2.0%)	0
自殺念慮	0	0	0	0	2 (3.9%)	0	2 (0.8%)	0
抑うつ気分	1 (0.5%)	0	0	0	0	0	1 (0.4%)	0
不快気分	1 (0.5%)	0	0	0	0	0	1 (0.4%)	0
幻覚	0	0	1 (0.5%)	0	1 (2.0%)	0	1 (0.4%)	0
リビドー減退	1 (0.5%)	0	0	0	0	0	1 (0.4%)	0
躁病	1 (0.5%)	1 (0.5%)	0	0	0	0	1 (0.4%)	1 (0.4%)
精神状態変化	0	0	0	0	1 (2.0%)	0	1 (0.4%)	0
気分変化	1 (0.5%)	0	0	0	0	0	1 (0.4%)	0
気分動揺	0	0	0	0	1 (2.0%)	0	1 (0.4%)	0

TSF10: Treatment-Emergent Adverse Events by System Organ Class, Preferred Term, and Max CTCAE Grade; CLL/SLL Monotherapy Safety Population – Relapsed/Refractory Subjects (Studies PCYC-1112-CA, PCYC-1102-CA)

	Study 1112				Study 1102		Pooled	
	Ibrutinib		Ofatumumab		Ibrutinib		Ibrutinib	
	Any Grade	Grade 3+4	Any Grade	Grade 3+4	Any Grade	Grade 3+4	Any Grade	Grade 3+4
パニック発作	1 (0.5%)	0	0	0	0	0	1 (0.4%)	0
精神病性障害	1 (0.5%)	1 (0.5%)	0	0	0	0	1 (0.4%)	1 (0.4%)
睡眠障害	1 (0.5%)	0	0	0	0	0	1 (0.4%)	0
傾眠	0	0	0	0	1 (2.0%)	0	1 (0.4%)	0
ストレス	0	0	0	0	1 (2.0%)	0	1 (0.4%)	0
異常な夢	0	0	1 (0.5%)	0	0	0	0	0
攻撃性	0	0	1 (0.5%)	0	0	0	0	0
激越	0	0	1 (0.5%)	0	0	0	0	0
譫妄	0	0	1 (0.5%)	0	0	0	0	0
大うつ病	0	0	1 (0.5%)	1 (0.5%)	0	0	0	0
悪夢	0	0	1 (0.5%)	0	0	0	0	0
落ち着きのなさ	0	0	1 (0.5%)	0	0	0	0	0
身体妄想	0	0	1 (0.5%)	0	0	0	0	0
心臓障害	23 (11.8%)	11 (5.6%)	15 (7.9%)	3 (1.6%)	20 (39.2%)	3 (5.9%)	43 (17.5%)	14 (5.7%)
心房細動	10 (5.1%)	6 (3.1%)	1 (0.5%)	0	4 (7.8%)	3 (5.9%)	14 (5.7%)	9 (3.7%)
動悸	2 (1.0%)	0	1 (0.5%)	0	3 (5.9%)	0	5 (2.0%)	0
末梢性浮腫	0	0	0	0	4 (7.8%)	0	4 (1.6%)	0
狭心症	3 (1.5%)	0	3 (1.6%)	0	0	0	3 (1.2%)	0
心房粗動	2 (1.0%)	0	0	0	0	0	2 (0.8%)	0
房室ブロック	2 (1.0%)	1 (0.5%)	0	0	0	0	2 (0.8%)	1 (0.4%)
心不全	2 (1.0%)	1 (0.5%)	1 (0.5%)	0	0	0	2 (0.8%)	1 (0.4%)
うっ血性心不全	2 (1.0%)	2 (1.0%)	0	0	0	0	2 (0.8%)	2 (0.8%)
呼吸困難	0	0	0	0	2 (3.9%)	0	2 (0.8%)	0
労作性呼吸困難	0	0	0	0	2 (3.9%)	0	2 (0.8%)	0
洞性徐脈	0	0	0	0	2 (3.9%)	0	2 (0.8%)	0
洞性頻脈	1 (0.5%)	0	5 (2.6%)	1 (0.5%)	1 (2.0%)	0	2 (0.8%)	0
失神	0	0	0	0	2 (3.9%)	1 (2.0%)	2 (0.8%)	1 (0.4%)
心房頻脈	1 (0.5%)	0	0	0	0	0	1 (0.4%)	0
徐脈	1 (0.5%)	0	0	0	0	0	1 (0.4%)	0
左脚ブロック	0	0	0	0	1 (2.0%)	0	1 (0.4%)	0
右脚ブロック	1 (0.5%)	0	0	0	0	0	1 (0.4%)	0
心停止	1 (0.5%)	0	0	0	0	0	1 (0.4%)	0
心拡大	0	0	0	0	1 (2.0%)	0	1 (0.4%)	0

TSF10: Treatment-Emergent Adverse Events by System Organ Class, Preferred Term, and Max CTCAE Grade; CLL/SLL Monotherapy Safety Population – Relapsed/Refractory Subjects (Studies PCYC-1112-CA, PCYC-1102-CA)

	Study 1112				Study 1102		Pooled	
	Ibrutinib		Ofatumumab		Ibrutinib		Ibrutinib	
	Any Grade	Grade 3+4	Any Grade	Grade 3+4	Any Grade	Grade 3+4	Any Grade	Grade 3+4
胸部不快感	0	0	0	0	1 (2.0%)	0	1 (0.4%)	0
心房拡張	1 (0.5%)	0	0	0	0	0	1 (0.4%)	0
水分過負荷	0	0	0	0	1 (2.0%)	0	1 (0.4%)	0
喀血	0	0	0	0	1 (2.0%)	0	1 (0.4%)	0
心筋梗塞	1 (0.5%)	1 (0.5%)	1 (0.5%)	1 (0.5%)	0	0	1 (0.4%)	1 (0.4%)
肺水腫	0	0	0	0	1 (2.0%)	0	1 (0.4%)	0
頻脈	0	0	1 (0.5%)	0	1 (2.0%)	0	1 (0.4%)	0
急性心筋梗塞	0	0	1 (0.5%)	1 (0.5%)	0	0	0	0
大動脈弁狭窄	0	0	1 (0.5%)	0	0	0	0	0
上室性頻脈	0	0	2 (1.0%)	0	0	0	0	0
腎および尿路障害	18 (9.2%)	2 (1.0%)	12 (6.3%)	2 (1.0%)	14 (27.5%)	4 (7.8%)	32 (13.0%)	6 (2.4%)
排尿困難	6 (3.1%)	0	1 (0.5%)	0	1 (2.0%)	1 (2.0%)	7 (2.8%)	1 (0.4%)
頻尿	4 (2.1%)	0	3 (1.6%)	0	2 (3.9%)	0	6 (2.4%)	0
尿路感染	0	0	0	0	6 (11.8%)	1 (2.0%)	6 (2.4%)	1 (0.4%)
膀胱結石	1 (0.5%)	0	0	0	1 (2.0%)	0	2 (0.8%)	0
血尿	2 (1.0%)	0	2 (1.0%)	0	0	0	2 (0.8%)	0
多尿	1 (0.5%)	0	0	0	1 (2.0%)	0	2 (0.8%)	0
急性腎不全	1 (0.5%)	1 (0.5%)	2 (1.0%)	0	1 (2.0%)	1 (2.0%)	2 (0.8%)	2 (0.8%)
腎機能障害	2 (1.0%)	1 (0.5%)	2 (1.0%)	0	0	0	2 (0.8%)	1 (0.4%)
尿閉	1 (0.5%)	0	0	0	1 (2.0%)	0	2 (0.8%)	0
高窒素血症	0	0	0	0	1 (2.0%)	0	1 (0.4%)	0
非感染性膀胱炎	0	0	0	0	1 (2.0%)	1 (2.0%)	1 (0.4%)	1 (0.4%)
体液貯留	0	0	0	0	1 (2.0%)	0	1 (0.4%)	0
緊張性膀胱	1 (0.5%)	0	0	0	0	0	1 (0.4%)	0
腎臓痛	1 (0.5%)	0	0	0	0	0	1 (0.4%)	0
排尿躊躇	0	0	0	0	1 (2.0%)	0	1 (0.4%)	0
尿失禁	1 (0.5%)	0	0	0	0	0	1 (0.4%)	0
尿流量減少	1 (0.5%)	0	0	0	0	0	1 (0.4%)	0
水腎症	0	0	2 (1.0%)	0	0	0	0	0
水尿管症	0	0	1 (0.5%)	0	0	0	0	0
腎結石症	0	0	1 (0.5%)	1 (0.5%)	0	0	0	0
夜間頻尿	0	0	1 (0.5%)	0	0	0	0	0
腎不全	0	0	1 (0.5%)	1 (0.5%)	0	0	0	0

TSF10: Treatment-Emergent Adverse Events by System Organ Class, Preferred Term, and Max CTCAE Grade; CLL/SLL Monotherapy Safety Population – Relapsed/Refractory Subjects (Studies PCYC-1112-CA, PCYC-1102-CA)

	Study 1112				Study 1102		Pooled	
	Ibrutinib		Ofatumumab		Ibrutinib		Ibrutinib	
	Any Grade	Grade 3+4	Any Grade	Grade 3+4	Any Grade	Grade 3+4	Any Grade	Grade 3+4
良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）	21 (10.8%)	5 (2.6%)	11 (5.8%)	1 (0.5%)	8 (15.7%)	1 (2.0%)	29 (11.8%)	6 (2.4%)
基底細胞癌	4 (2.1%)	0	1 (0.5%)	0	3 (5.9%)	0	7 (2.8%)	0
扁平上皮癌	3 (1.5%)	0	2 (1.0%)	0	2 (3.9%)	0	5 (2.0%)	0
慢性リンパ性白血病	3 (1.5%)	1 (0.5%)	3 (1.6%)	1 (0.5%)	0	0	3 (1.2%)	1 (0.4%)
皮膚有棘細胞癌	2 (1.0%)	0	0	0	0	0	2 (0.8%)	0
ボーエン病	1 (0.5%)	0	0	0	0	0	1 (0.4%)	0
線維性組織球腫	0	0	0	0	1 (2.0%)	0	1 (0.4%)	0
消化器癌	1 (0.5%)	0	0	0	0	0	1 (0.4%)	0
白血病	1 (0.5%)	0	0	0	0	0	1 (0.4%)	0
遠隔転移を伴う肺腺癌	1 (0.5%)	1 (0.5%)	0	0	0	0	1 (0.4%)	1 (0.4%)
悪性組織球増殖症	0	0	0	0	1 (2.0%)	0	1 (0.4%)	0
末梢性Ｔ細胞性リンパ腫、組織型不明	0	0	0	0	1 (2.0%)	0	1 (0.4%)	0
リクター症候群	1 (0.5%)	0	0	0	0	0	1 (0.4%)	0
肉腫	1 (0.5%)	0	0	0	0	0	1 (0.4%)	0
皮膚癌	1 (0.5%)	1 (0.5%)	0	0	0	0	1 (0.4%)	1 (0.4%)
皮膚乳頭腫	1 (0.5%)	0	0	0	0	0	1 (0.4%)	0
軟部組織新生物	1 (0.5%)	0	0	0	0	0	1 (0.4%)	0
肺扁平上皮癌	1 (0.5%)	1 (0.5%)	0	0	0	0	1 (0.4%)	1 (0.4%)
腫瘍フレア	1 (0.5%)	1 (0.5%)	0	0	0	0	1 (0.4%)	1 (0.4%)
腫瘍崩壊症候群	0	0	0	0	1 (2.0%)	1 (2.0%)	1 (0.4%)	1 (0.4%)
転移部痛	0	0	1 (0.5%)	1 (0.5%)	0	0	0	0
遠隔転移を伴う扁平上皮癌	0	0	1 (0.5%)	0	0	0	0	0
脂漏性角化症	0	0	1 (0.5%)	0	0	0	0	0
舌新生物	0	0	1 (0.5%)	0	0	0	0	0
腫瘍疼痛	0	0	3 (1.6%)	1 (0.5%)	0	0	0	0
耳および迷路障害	15 (7.7%)	0	10 (5.2%)	0	7 (13.7%)	0	22 (8.9%)	0
耳痛	3 (1.5%)	0	2 (1.0%)	0	3 (5.9%)	0	6 (2.4%)	0
難聴	2 (1.0%)	0	3 (1.6%)	0	2 (3.9%)	0	4 (1.6%)	0
耳鳴	3 (1.5%)	0	0	0	1 (2.0%)	0	4 (1.6%)	0
片耳難聴	0	0	0	0	2 (3.9%)	0	2 (0.8%)	0
耳不快感	0	0	0	0	2 (3.9%)	0	2 (0.8%)	0
聴覚障害	2 (1.0%)	0	1 (0.5%)	0	0	0	2 (0.8%)	0

TSF10: Treatment-Emergent Adverse Events by System Organ Class, Preferred Term, and Max CTCAE Grade; CLL/SLL Monotherapy Safety Population – Relapsed/Refractory Subjects (Studies PCYC-1112-CA, PCYC-1102-CA)

	Study 1112				Study 1102		Pooled	
	Ibrutinib		Ofatumumab		Ibrutinib		Ibrutinib	
	Any Grade	Grade 3+4	Any Grade	Grade 3+4	Any Grade	Grade 3+4	Any Grade	Grade 3+4
回転性めまい	2 (1.0%)	0	2 (1.0%)	0	0	0	2 (0.8%)	0
耳の障害	0	0	0	0	1 (2.0%)	0	1 (0.4%)	0
耳出血	1 (0.5%)	0	0	0	0	0	1 (0.4%)	0
耳感染	0	0	0	0	1 (2.0%)	0	1 (0.4%)	0
耳管機能障害	1 (0.5%)	0	0	0	0	0	1 (0.4%)	0
聴力低下	1 (0.5%)	0	0	0	0	0	1 (0.4%)	0
鼓膜炎	0	0	0	0	1 (2.0%)	0	1 (0.4%)	0
外耳炎	0	0	0	0	1 (2.0%)	0	1 (0.4%)	0
鼓膜穿孔	1 (0.5%)	0	0	0	0	0	1 (0.4%)	0
感音性難聴	0	0	1 (0.5%)	0	0	0	0	0
鼓膜充血	0	0	1 (0.5%)	0	0	0	0	0
免疫系障害	13 (6.7%)	1 (0.5%)	10 (5.2%)	3 (1.6%)	7 (13.7%)	1 (2.0%)	20 (8.1%)	2 (0.8%)
節足動物咬傷アレルギー	4 (2.1%)	0	3 (1.6%)	0	3 (5.9%)	1 (2.0%)	7 (2.8%)	1 (0.4%)
低γグロブリン血症	4 (2.1%)	1 (0.5%)	0	0	2 (3.9%)	0	6 (2.4%)	1 (0.4%)
薬物過敏症	3 (1.5%)	0	1 (0.5%)	1 (0.5%)	0	0	3 (1.2%)	0
季節性アレルギー	2 (1.0%)	0	1 (0.5%)	0	1 (2.0%)	0	3 (1.2%)	0
好酸球性食道炎	0	0	0	0	1 (2.0%)	0	1 (0.4%)	0
移植片対宿主病	1 (0.5%)	0	0	0	0	0	1 (0.4%)	0
動物アレルギー	0	0	1 (0.5%)	0	0	0	0	0
アナフィラキシーショック	0	0	1 (0.5%)	1 (0.5%)	0	0	0	0
過敏症	0	0	2 (1.0%)	1 (0.5%)	0	0	0	0
サルコイドーシス	0	0	1 (0.5%)	0	0	0	0	0
生殖系および乳房障害	8 (4.1%)	0	5 (2.6%)	0	4 (7.8%)	0	12 (4.9%)	0
バルトリン嚢腫	0	0	0	0	1 (2.0%)	0	1 (0.4%)	0
乳房石灰化	1 (0.5%)	0	0	0	0	0	1 (0.4%)	0
乳房圧痛	1 (0.5%)	0	1 (0.5%)	0	0	0	1 (0.4%)	0
勃起不全	1 (0.5%)	0	0	0	0	0	1 (0.4%)	0
勃起増強	1 (0.5%)	0	0	0	0	0	1 (0.4%)	0
血精液症	1 (0.5%)	0	0	0	0	0	1 (0.4%)	0
ほてり	0	0	0	0	1 (2.0%)	0	1 (0.4%)	0
月経過多	1 (0.5%)	0	0	0	0	0	1 (0.4%)	0
骨盤痛	1 (0.5%)	0	0	0	0	0	1 (0.4%)	0
前立腺炎	0	0	0	0	1 (2.0%)	0	1 (0.4%)	0

TSF10: Treatment-Emergent Adverse Events by System Organ Class, Preferred Term, and Max CTCAE Grade; CLL/SLL Monotherapy Safety Population – Relapsed/Refractory Subjects (Studies PCYC-1112-CA, PCYC-1102-CA)

	Study 1112				Study 1102		Pooled	
	Ibrutinib		Ofatumumab		Ibrutinib		Ibrutinib	
	Any Grade	Grade 3+4	Any Grade	Grade 3+4	Any Grade	Grade 3+4	Any Grade	Grade 3+4
前立腺腫大	0	0	1 (0.5%)	0	1 (2.0%)	0	1 (0.4%)	0
精巣痛	1 (0.5%)	0	0	0	0	0	1 (0.4%)	0
精巣腫脹	1 (0.5%)	0	0	0	0	0	1 (0.4%)	0
外陰腟不快感	1 (0.5%)	0	0	0	0	0	1 (0.4%)	0
良性前立腺肥大症	0	0	1 (0.5%)	0	0	0	0	0
外陰腟乾燥	0	0	1 (0.5%)	0	0	0	0	0
外陰腟痛	0	0	1 (0.5%)	0	0	0	0	0
外陰腟そう痒症	0	0	1 (0.5%)	0	0	0	0	0
肝胆道系障害	7 (3.6%)	1 (0.5%)	0	0	2 (3.9%)	0	9 (3.7%)	1 (0.4%)
高ビリルビン血症	5 (2.6%)	1 (0.5%)	0	0	0	0	5 (2.0%)	1 (0.4%)
胆嚢炎	1 (0.5%)	0	0	0	1 (2.0%)	0	2 (0.8%)	0
胆石症	1 (0.5%)	0	0	0	0	0	1 (0.4%)	0
低アルブミン血症	0	0	0	0	1 (2.0%)	0	1 (0.4%)	0
低蛋白血症	0	0	0	0	1 (2.0%)	0	1 (0.4%)	0
内分泌障害	1 (0.5%)	0	1 (0.5%)	0	3 (5.9%)	1 (2.0%)	4 (1.6%)	1 (0.4%)
甲状腺腫	1 (0.5%)	0	0	0	0	0	1 (0.4%)	0
高血糖	0	0	0	0	1 (2.0%)	1 (2.0%)	1 (0.4%)	1 (0.4%)
性腺機能低下	0	0	0	0	1 (2.0%)	0	1 (0.4%)	0
甲状腺機能低下症	0	0	1 (0.5%)	0	1 (2.0%)	0	1 (0.4%)	0
先天性、家族性および遺伝性障害	0	0	0	0	1 (2.0%)	0	1 (0.4%)	0
ジルベール症候群	0	0	0	0	1 (2.0%)	0	1 (0.4%)	0
社会環境	1 (0.5%)	1 (0.5%)	0	0	0	0	1 (0.4%)	1 (0.4%)
パートナーの妊娠	1 (0.5%)	1 (0.5%)	0	0	0	0	1 (0.4%)	1 (0.4%)

TSF10: Treatment-Emergent Adverse Events by System Organ Class, Preferred Term, and Max CTCAE Grade; CLL/SLL Monotherapy Safety Population – Relapsed/Refractory Subjects (Studies PCYC-1112-CA, PCYC-1102-CA)

	Study 1112				Study 1102		Pooled	
	Ibrutinib		Ofatumumab		Ibrutinib		Ibrutinib	
	Any Grade	Grade 3+4	Any Grade	Grade 3+4	Any Grade	Grade 3+4	Any Grade	Grade 3+4

Key: TEAE = Treatment-Emergent Adverse Events
Note: A subject with multiple severity ratings for a given AE was counted only once under the maximum severity.
Adverse events are presented by descending frequency of SOC and PT within SOC within Any Grade and Pooled Ibrutinib, those with the same frequency are presented alphabetically.
Percentages are calculated with the number of subjects in safety population as denominators.
Adverse events were coded using MedDRA Version 16.1.
Study 1102 population was comprised of 51 subjects in study cohorts 1 and 4 (relapsed/refractory disease) who received 420 mg/day ibrutinib.
Pooled ibrutinib population comprised of 195 subjects from Study 1112 and 51 subjects from Study 1102 (cohorts 1 and 4) with relapsed/refractory CLL/SLL who received at least 1 dose of ibrutinib 420 mg/day.

[TSF10.rtf] [JNJ-54179060\Z_SCS\DBR_ISS_2014\RE_ISS_ROW\tsf10.sas] 21APR2014, 23:02

参照元：5.3.5.3.4 ISS TSF10

表 2.7.4-付録-27 Treatment-Emergent Adverse Events by MedDRA SOC and Preferred Term; All-Treated Analysis Population (Study PCI-32765-JPN-101)

TSFAE03B: Treatment-Emergent Adverse Events by MedDRA SOC and Preferred Term; All-Treated Analysis Population (Study PCI-32765-JPN-101)

	CLL/SLL				
	420 mg/day	560 mg/day	All doses	Other	All Tumors
Analysis Set: All-Treated Analysis Population	8	3	11	4	15
Total No. of Subjects with TEAE	8 (100.0%)	3 (100.0%)	11 (100.0%)	4 (100.0%)	15 (100.0%)
MedDRA SOC/preferred term					
感染症および寄生虫症	7 (87.5%)	3 (100.0%)	10 (90.9%)	4 (100.0%)	14 (93.3%)
鼻咽頭炎	2 (25.0%)	3 (100.0%)	5 (45.5%)	1 (25.0%)	6 (40.0%)
歯肉炎	2 (25.0%)	0	2 (18.2%)	0	2 (13.3%)
帯状疱疹	1 (12.5%)	1 (33.3%)	2 (18.2%)	0	2 (13.3%)
インフルエンザ	0	0	0	2 (50.0%)	2 (13.3%)
爪囲炎	1 (12.5%)	0	1 (9.1%)	1 (25.0%)	2 (13.3%)
咽頭炎	2 (25.0%)	0	2 (18.2%)	0	2 (13.3%)
肺炎	1 (12.5%)	0	1 (9.1%)	1 (25.0%)	2 (13.3%)
鼻炎	1 (12.5%)	0	1 (9.1%)	1 (25.0%)	2 (13.3%)
副鼻腔炎	0	1 (33.3%)	1 (9.1%)	1 (25.0%)	2 (13.3%)
上気道感染	1 (12.5%)	0	1 (9.1%)	1 (25.0%)	2 (13.3%)
アデノイド咽頭炎	1 (12.5%)	0	1 (9.1%)	0	1 (6.7%)
蜂巣炎	0	1 (33.3%)	1 (9.1%)	0	1 (6.7%)
毛包炎	0	1 (33.3%)	1 (9.1%)	0	1 (6.7%)
胃腸炎	0	0	0	1 (25.0%)	1 (6.7%)
単純ヘルペス	0	0	0	1 (25.0%)	1 (6.7%)
感染	1 (12.5%)	0	1 (9.1%)	0	1 (6.7%)
大葉性肺炎	0	0	0	1 (25.0%)	1 (6.7%)
外耳炎	0	1 (33.3%)	1 (9.1%)	0	1 (6.7%)
敗血症	1 (12.5%)	0	1 (9.1%)	0	1 (6.7%)
皮膚感染	0	1 (33.3%)	1 (9.1%)	0	1 (6.7%)
血液およびリンパ系障害	7 (87.5%)	3 (100.0%)	10 (90.9%)	3 (75.0%)	13 (86.7%)
好中球減少症	4 (50.0%)	3 (100.0%)	7 (63.6%)	1 (25.0%)	8 (53.3%)
貧血	4 (50.0%)	1 (33.3%)	5 (45.5%)	2 (50.0%)	7 (46.7%)
白血球減少症	1 (12.5%)	3 (100.0%)	4 (36.4%)	1 (25.0%)	5 (33.3%)
白血球増加症	2 (25.0%)	1 (33.3%)	3 (27.3%)	1 (25.0%)	4 (26.7%)
血小板減少症	3 (37.5%)	1 (33.3%)	4 (36.4%)	0	4 (26.7%)
鉄欠乏性貧血	1 (12.5%)	0	1 (9.1%)	1 (25.0%)	2 (13.3%)
リンパ球減少症	0	0	0	2 (50.0%)	2 (13.3%)
リンパ球増加症	1 (12.5%)	0	1 (9.1%)	0	1 (6.7%)
好中球増加症	0	0	0	1 (25.0%)	1 (6.7%)
臨床検査	5 (62.5%)	3 (100.0%)	8 (72.7%)	4 (100.0%)	12 (80.0%)
血中ビリルビン増加	2 (25.0%)	1 (33.3%)	3 (27.3%)	3 (75.0%)	6 (40.0%)
Ｃ－反応性蛋白増加	2 (25.0%)	0	2 (18.2%)	3 (75.0%)	5 (33.3%)
血小板数減少	1 (12.5%)	1 (33.3%)	2 (18.2%)	2 (50.0%)	4 (26.7%)
血中重炭酸塩増加	1 (12.5%)	1 (33.3%)	2 (18.2%)	1 (25.0%)	3 (20.0%)
血中乳酸脱水素酵素増加	2 (25.0%)	1 (33.3%)	3 (27.3%)	0	3 (20.0%)
体重減少	2 (25.0%)	1 (33.3%)	3 (27.3%)	0	3 (20.0%)
アミラーゼ増加	1 (12.5%)	0	1 (9.1%)	1 (25.0%)	2 (13.3%)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	0	0	0	2 (50.0%)	2 (13.3%)
血中重炭酸塩減少	1 (12.5%)	1 (33.3%)	2 (18.2%)	0	2 (13.3%)
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	0	0	0	1 (25.0%)	1 (6.7%)
血中アルカリホスファターゼ増加	0	0	0	1 (25.0%)	1 (6.7%)
血中クレアチニン増加	1 (12.5%)	0	1 (9.1%)	0	1 (6.7%)
血中マグネシウム減少	1 (12.5%)	0	1 (9.1%)	0	1 (6.7%)
血中マグネシウム増加	0	1 (33.3%)	1 (9.1%)	0	1 (6.7%)
血中カリウム増加	0	1 (33.3%)	1 (9.1%)	0	1 (6.7%)

TSFAE03B: Treatment-Emergent Adverse Events by MedDRA SOC and Preferred Term; All-Treated Analysis Population (Study PCI-32765-JPN-101)

	CLL/SLL				
	420 mg/day	560 mg/day	All doses	Other	All Tumors
血中尿素増加	1 (12.5%)	0	1 (9.1%)	0	1 (6.7%)
尿中ウロビリノーゲン増加	1 (12.5%)	0	1 (9.1%)	0	1 (6.7%)
体重増加	1 (12.5%)	0	1 (9.1%)	0	1 (6.7%)
皮膚および皮下組織障害	6 (75.0%)	3 (100.0%)	9 (81.8%)	3 (75.0%)	12 (80.0%)
発疹	4 (50.0%)	0	4 (36.4%)	2 (50.0%)	6 (40.0%)
皮膚乾燥	2 (25.0%)	2 (66.7%)	4 (36.4%)	0	4 (26.7%)
点状出血	2 (25.0%)	1 (33.3%)	3 (27.3%)	1 (25.0%)	4 (26.7%)
爪の障害	1 (12.5%)	0	1 (9.1%)	1 (25.0%)	2 (13.3%)
ざ瘡	0	0	0	1 (25.0%)	1 (6.7%)
脱毛症	0	1 (33.3%)	1 (9.1%)	0	1 (6.7%)
皮膚炎	0	0	0	1 (25.0%)	1 (6.7%)
水疱性皮膚炎	1 (12.5%)	0	1 (9.1%)	0	1 (6.7%)
薬疹	1 (12.5%)	0	1 (9.1%)	0	1 (6.7%)
皮脂欠乏性湿疹	0	0	0	1 (25.0%)	1 (6.7%)
紅斑	1 (12.5%)	0	1 (9.1%)	0	1 (6.7%)
皮下出血	1 (12.5%)	0	1 (9.1%)	0	1 (6.7%)
紅斑性皮疹	1 (12.5%)	0	1 (9.1%)	0	1 (6.7%)
丘疹性皮疹	0	1 (33.3%)	1 (9.1%)	0	1 (6.7%)
皮膚腫瘤	0	0	0	1 (25.0%)	1 (6.7%)
胃腸障害	6 (75.0%)	3 (100.0%)	9 (81.8%)	2 (50.0%)	11 (73.3%)
下痢	1 (12.5%)	2 (66.7%)	3 (27.3%)	2 (50.0%)	5 (33.3%)
口内炎	1 (12.5%)	1 (33.3%)	2 (18.2%)	1 (25.0%)	3 (20.0%)
腹部不快感	1 (12.5%)	1 (33.3%)	2 (18.2%)	0	2 (13.3%)
口唇炎	2 (25.0%)	0	2 (18.2%)	0	2 (13.3%)
便秘	2 (25.0%)	0	2 (18.2%)	0	2 (13.3%)
悪心	1 (12.5%)	0	1 (9.1%)	1 (25.0%)	2 (13.3%)
嘔吐	2 (25.0%)	0	2 (18.2%)	0	2 (13.3%)
肛門出血	1 (12.5%)	0	1 (9.1%)	0	1 (6.7%)
肛門の炎症	0	0	0	1 (25.0%)	1 (6.7%)
齲歯	1 (12.5%)	0	1 (9.1%)	0	1 (6.7%)
消化不良	1 (12.5%)	0	1 (9.1%)	0	1 (6.7%)
嚥下障害	1 (12.5%)	0	1 (9.1%)	0	1 (6.7%)
心窩部不快感	0	0	0	1 (25.0%)	1 (6.7%)
胃炎	1 (12.5%)	0	1 (9.1%)	0	1 (6.7%)
口腔内出血	1 (12.5%)	0	1 (9.1%)	0	1 (6.7%)
歯痛	1 (12.5%)	0	1 (9.1%)	0	1 (6.7%)
一般・全身障害および投与部位の状態	6 (75.0%)	2 (66.7%)	8 (72.7%)	1 (25.0%)	9 (60.0%)
発熱	4 (50.0%)	0	4 (36.4%)	1 (25.0%)	5 (33.3%)
疲労	2 (25.0%)	1 (33.3%)	3 (27.3%)	0	3 (20.0%)
倦怠感	1 (12.5%)	1 (33.3%)	2 (18.2%)	0	2 (13.3%)
浮腫	1 (12.5%)	1 (33.3%)	2 (18.2%)	0	2 (13.3%)
局所腫脹	1 (12.5%)	0	1 (9.1%)	0	1 (6.7%)
代謝および栄養障害	3 (37.5%)	2 (66.7%)	5 (45.5%)	2 (50.0%)	7 (46.7%)
高リン酸塩血症	3 (37.5%)	0	3 (27.3%)	0	3 (20.0%)
高血糖	0	1 (33.3%)	1 (9.1%)	1 (25.0%)	2 (13.3%)
高尿酸血症	2 (25.0%)	0	2 (18.2%)	0	2 (13.3%)
低リン酸血症	1 (12.5%)	0	1 (9.1%)	1 (25.0%)	2 (13.3%)
低蛋白血症	0	1 (33.3%)	1 (9.1%)	1 (25.0%)	2 (13.3%)
食欲減退	1 (12.5%)	0	1 (9.1%)	0	1 (6.7%)
脱水	1 (12.5%)	0	1 (9.1%)	0	1 (6.7%)
糖尿病	1 (12.5%)	0	1 (9.1%)	0	1 (6.7%)
高カリウム血症	1 (12.5%)	0	1 (9.1%)	0	1 (6.7%)
高マグネシウム血症	1 (12.5%)	0	1 (9.1%)	0	1 (6.7%)
低アルブミン血症	0	0	0	1 (25.0%)	1 (6.7%)
低カルシウム血症	0	0	0	1 (25.0%)	1 (6.7%)
低血糖症	0	0	0	1 (25.0%)	1 (6.7%)

TSFAE03B: Treatment-Emergent Adverse Events by MedDRA SOC and Preferred Term; All-Treated Analysis Population (Study PCI-32765-JPN-101)

	CLL/SLL				
	420 mg/day	560 mg/day	All doses	Other	All Tumors
栄養障害	1 (12.5%)	0	1 (9.1%)	0	1 (6.7%)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	2 (25.0%)	2 (66.7%)	4 (36.4%)	1 (25.0%)	5 (33.3%)
鼻出血	1 (12.5%)	1 (33.3%)	2 (18.2%)	1 (25.0%)	3 (20.0%)
咳嗽	0	1 (33.3%)	1 (9.1%)	0	1 (6.7%)
鼻閉	1 (12.5%)	0	1 (9.1%)	0	1 (6.7%)
咽頭の炎症	1 (12.5%)	0	1 (9.1%)	0	1 (6.7%)
上気道うっ血	0	1 (33.3%)	1 (9.1%)	0	1 (6.7%)
筋骨格系および結合組織障害	1 (12.5%)	0	1 (9.1%)	3 (75.0%)	4 (26.7%)
筋痙縮	0	0	0	2 (50.0%)	2 (13.3%)
出血性関節症	1 (12.5%)	0	1 (9.1%)	0	1 (6.7%)
四肢痛	0	0	0	1 (25.0%)	1 (6.7%)
狭窄性腱鞘炎	1 (12.5%)	0	1 (9.1%)	0	1 (6.7%)
腎および尿路障害	2 (25.0%)	1 (33.3%)	3 (27.3%)	0	3 (20.0%)
血尿	1 (12.5%)	0	1 (9.1%)	0	1 (6.7%)
神経因性膀胱	1 (12.5%)	0	1 (9.1%)	0	1 (6.7%)
蛋白尿	0	1 (33.3%)	1 (9.1%)	0	1 (6.7%)
血管障害	1 (12.5%)	2 (66.7%)	3 (27.3%)	0	3 (20.0%)
血腫	1 (12.5%)	0	1 (9.1%)	0	1 (6.7%)
充血	0	1 (33.3%)	1 (9.1%)	0	1 (6.7%)
高血圧	0	1 (33.3%)	1 (9.1%)	0	1 (6.7%)
耳および迷路障害	0	0	0	2 (50.0%)	2 (13.3%)
聴覚障害	0	0	0	1 (25.0%)	1 (6.7%)
回転性めまい	0	0	0	1 (25.0%)	1 (6.7%)
眼障害	1 (12.5%)	0	1 (9.1%)	1 (25.0%)	2 (13.3%)
上強膜炎	1 (12.5%)	0	1 (9.1%)	0	1 (6.7%)
霧視	0	0	0	1 (25.0%)	1 (6.7%)
肝胆道系障害	0	1 (33.3%)	1 (9.1%)	1 (25.0%)	2 (13.3%)
肝機能異常	0	0	0	1 (25.0%)	1 (6.7%)
高ビリルビン血症	0	1 (33.3%)	1 (9.1%)	0	1 (6.7%)
傷害、中毒および処置合併症	0	1 (33.3%)	1 (9.1%)	1 (25.0%)	2 (13.3%)
節足動物咬傷	0	0	0	1 (25.0%)	1 (6.7%)
熱傷	0	1 (33.3%)	1 (9.1%)	0	1 (6.7%)
神経系障害	2 (25.0%)	0	2 (18.2%)	0	2 (13.3%)
浮動性めまい	1 (12.5%)	0	1 (9.1%)	0	1 (6.7%)
頭痛	1 (12.5%)	0	1 (9.1%)	0	1 (6.7%)
精神障害	0	0	0	1 (25.0%)	1 (6.7%)
不眠症	0	0	0	1 (25.0%)	1 (6.7%)

Key: TEAE=Treatment-Emergent Adverse Event
Note: Adverse events were coded using MedDRA Version 16.1.

[TSFAE03B.rtf] [JNJ-54179060\PCI32765JPN101\DBR_CSR\RE_CSR\Program tsfae03b.sas] 11JUL2014, 11:51
参照元：JPN-101 CSR TSFAE03B

表 2.7.4-付録-28 Shifts from Baseline in CTCAE Toxicity Grades for Hematology - Maximum Grade in Low Direction; CLL/SLL Monotherapy Safety Population – Relapsed/Refractory Subjects (Studies PCYC-1112-CA, PCYC-1102-CA)

TSF30APART4OF4:Shifts from Baseline in CTCAE Toxicity Grades for Hematology - Maximum Grade in Low Direction; CLL/SLL Monotherapy Safety Population – Relapsed/Refractory Subjects (Studies PCYC-1112-CA, PCYC-1102-CA)

	Pooled					
	Ibrutinib					
		Maximum Grade On Study				
	Total	Grade 0	Grade 1	Grade 2	Grade 3	Grade 4
Analysis set: safety population	246					
Hemoglobin (g/L) (Decrease)						
Total	224 (100.0%)	131 (58.5%)	73 (32.6%)	20 (8.9%)	0	0
Platelets (10^9/L) (Decrease)						
Total	203 (100.0%)	67 (33.0%)	60 (29.6%)	61 (30.0%)	6 (3.0%)	9 (4.4%)
ANC (10^9/L) (Decrease)						
Baseline grade						
Total	226 (100.0%)	83 (36.7%)	36 (15.9%)	49 (21.7%)	36 (15.9%)	22 (9.7%)
0	171 (75.7%)	74 (32.7%)	24 (10.6%)	38 (16.8%)	22 (9.7%)	13 (5.8%)
1	26 (11.5%)	7 (3.1%)	8 (3.5%)	7 (3.1%)	4 (1.8%)	0
2	29 (12.8%)	2 (0.9%)	4 (1.8%)	4 (1.8%)	10 (4.4%)	9 (4.0%)
3	0	0	0	0	0	0
4	0	0	0	0	0	0
ALC (10^9/L) (Decrease)						
Baseline grade						
Total	42 (100.0%)	24 (57.1%)	1 (2.4%)	13 (31.0%)	2 (4.8%)	2 (4.8%)
0	7 (16.7%)	2 (4.8%)	1 (2.4%)	3 (7.1%)	0	1 (2.4%)
1	3 (7.1%)	2 (4.8%)	0	1 (2.4%)	0	0
2	18 (42.9%)	10 (23.8%)	0	7 (16.7%)	1 (2.4%)	0
3	12 (28.6%)	10 (23.8%)	0	1 (2.4%)	1 (2.4%)	0
4	2 (4.8%)	0	0	1 (2.4%)	0	1 (2.4%)
WBC (10^9/L) (Decrease)						
Baseline grade						
Total	60 (100.0%)	42 (70.0%)	3 (5.0%)	6 (10.0%)	9 (15.0%)	0
0	41 (68.3%)	32 (53.3%)	2 (3.3%)	3 (5.0%)	4 (6.7%)	0
1	1 (1.7%)	1 (1.7%)	0	0	0	0
2	7 (11.7%)	2 (3.3%)	0	3 (5.0%)	2 (3.3%)	0
3	11 (18.3%)	7 (11.7%)	1 (1.7%)	0	3 (5.0%)	0
4	0	0	0	0	0	0

Key: ANC = Absolute Neutrophil Count; ALC = Absolute Lymphocyte Count
Note: A subject must have both baseline and at least one post-baseline assessment to be included in this table.
For WBC, absolute lymphocyte count, hemoglobin, absolute neutrophil count, and platelets, toxicity criteria are based on IWCLL (Hallek, 2008). Note IWCLL Toxicity grading criteria defines platelet and hemoglobin toxicity as a change from baseline, thus no baseline toxicity grade for platelet and hemoglobin.
Percentages are calculated with the number of subjects in safety population with baseline and any post-baseline laboratory values as denominators.
Study 1102 population was comprised of 51 subjects in study cohorts 1 and 4 (relapsed/refractory disease) who received 420 mg/day ibrutinib.
Pooled ibrutinib population comprised of 195 subjects from Study 1112 and 51 subjects from Study 1102 (cohorts 1 and 4) with relapsed/refractory CLL/SLL who received at least 1 dose of ibrutinib 420 mg/day.

[TSF30APART4OF4.rtf] [JNJ-54179060\Z_SCS\DBR_ISS_2014\RE_ISS_JAPAN\tsf30a.sas] 30MAY2014, 13:03
参照元：5.3.5.3.4 ISS TSF30APART4OF4

表 2.7.4-付録-29 Hematology Shifts by CTCAE Grade; All-Treated Analysis Population (Study PCI-32765-JPN-101)

TSFLAB01B:Hematology Shifts by CTCAE Grade; All-Treated Analysis Population (Study PCI-32765-JPN-101)

	Treatment Group and Evaluation at Baseline					
	CLL/SLL 420 mg/day					
	Grade 0	Grade 1	Grade 2	Grade 3	Grade 4	Total
Analysis Set: All-Treated						
Analysis Population						8
Post-treatment Worst value						
Hemoglobin (g/dL)						8
Decrease	0	5 (62.5%)	2 (25.0%)	0	0	7 (87.5%)
Grade 1	0	3 (37.5%)	0	0	0	3 (37.5%)
Grade 2	0	1 (12.5%)	0	0	0	1 (12.5%)
Grade 3	0	1 (12.5%)	2 (25.0%)	0	0	3 (37.5%)
Grade 4	0	0	0	0	0	0
Leukocytes (x10E3/uL)						8
Decrease	1 (12.5%)	0	0	0	0	1 (12.5%)
Grade 1	1 (12.5%)	0	0	0	0	1 (12.5%)
Grade 2	0	0	0	0	0	0
Grade 3	0	0	0	0	0	0
Grade 4	0	0	0	0	0	0
Lymphocytes (x10E3/uL)						8
Decrease	0	0	0	0	0	0
Grade 1	0	0	0	0	0	0
Grade 2	0	0	0	0	0	0
Grade 3	0	0	0	0	0	0
Grade 4	0	0	0	0	0	0
Neutrophils (x10E3/uL)						8
Decrease	3 (37.5%)	2 (25.0%)	0	1 (12.5%)	0	6 (75.0%)
Grade 1	0	0	0	0	0	0
Grade 2	1 (12.5%)	1 (12.5%)	0	0	0	2 (25.0%)
Grade 3	2 (25.0%)	0	0	1 (12.5%)	0	3 (37.5%)
Grade 4	0	1 (12.5%)	0	0	0	1 (12.5%)
Platelets (x10E3/uL)						8
Decrease	1 (12.5%)	2 (25.0%)	2 (25.0%)	0	0	5 (62.5%)
Grade 1	1 (12.5%)	1 (12.5%)	1 (12.5%)	0	0	3 (37.5%)
Grade 2	0	1 (12.5%)	0	0	0	1 (12.5%)
Grade 3	0	0	1 (12.5%)	0	0	1 (12.5%)
Grade 4	0	0	0	0	0	0

Note: Percentages are calculated with the number of subjects for whom a baseline measurement and post treatment measurement is available.
Note: CTCAE version 3.0 is used.

[TSFLAB01B.rtf] [JNJ-54179060\PCI32765JPN101\DBR_CSR\RE_CSR\Program tsflab01b.sas] 11JUL2014, 11:53
参照元：JPN-101 CSR TSFLAB01B

表 2.7.4-付録-30 Lymphocytosis; All-Treated Analysis Population
(Study PCI-32765-JPN-101)

TSFLAB09B: Lymphocytosis; All-Treated Analysis Population (Study PCI-32765-JPN-101)	
	CLL/SLL 420 mg/day
Analysis Set: All-Treated Analysis Population Subjects with baseline and any post-baseline ALC measurements	8
N	8
With lymphocytosis	6 (75.0%)
Without lymphocytosis	2 (25.0%)
Time to lymphocytosis (weeks)[a]	
N	6
Median	0.93
Range	(0.3; 3.0)
Duration of lymphocytosis (weeks)[b]	
N	6
Resolved (event)	6 (100.0%)
Not resolved (censored)	0
Median (95% CI)	14.21 (1.14, 38.57)
Range	(1.1, 38.6)

Key: ALC=Absolute lymphocyte count
Note: Lymphocytosis was defined as ALC increasing >= 50% from baseline and achieving level >= $5x10^9$ /L
Resolution of Lymphocytosis occurred when ALC decreased to the baseline level or lower or achieving level of < $5x10^9$ /L for subjects with lymphocytosis.
[a] Number of weeks from first dose date of study treatment to first post-baseline ALC which met the lymphocytosis criteria. Descriptive statistics are presented.
[b] Number of weeks from first post-baseline ALC which met the lymphocytosis criteria to the earliest date of the following ALC which met the resolution of lymphocytosis criteria or date of censoring (date of last non-missing ALC).
The Kaplan-Meier method was used to estimate the median time.
+ indicates censored observation.

[TSFLAB09B.rtf] [JNJ-54179060\PCI32765JPN101\DBR_CSR\RE_CSR\Program tsflab09b.sas] 11JUL2014, 11:54
参照元：JPN-101 CSR TSFLAB09B

表 2.7.4-付録-31 Serum Chemistry Shifts by CTCAE Grade; All-Treated Analysis Population (Study PCI-32765-JPN-101)

TSFLAB03B:Serum Chemistry Shifts by CTCAE Grade; All-Treated Analysis Population (Study PCI-32765-JPN-101)

	Treatment Group and Evaluation at Baseline					
	CLL/SLL 420 mg/day					
	Grade 0	Grade 1	Grade 2	Grade 3	Grade 4	Total
Analysis Set: All-Treated						
Analysis Population						8
Post-treatment Worst value						
Alanine Aminotransferase (U/L)						8
Increase	0	0	0	0	0	0
Grade 1	0	0	0	0	0	0
Grade 2	0	0	0	0	0	0
Grade 3	0	0	0	0	0	0
Grade 4	0	0	0	0	0	0
Albumin (g/dL)						8
Decrease	3 (37.5%)	0	0	0	0	3 (37.5%)
Grade 1	3 (37.5%)	0	0	0	0	3 (37.5%)
Grade 2	0	0	0	0	0	0
Grade 3	0	0	0	0	0	0
Grade 4	0	0	0	0	0	0
Alkaline Phosphatase (U/L)						8
Increase	1 (12.5%)	0	0	0	0	1 (12.5%)
Grade 1	1 (12.5%)	0	0	0	0	1 (12.5%)
Grade 2	0	0	0	0	0	0
Grade 3	0	0	0	0	0	0
Grade 4	0	0	0	0	0	0
Aspartate Aminotransferase (U/L)						8
Increase	0	0	0	0	0	0
Grade 1	0	0	0	0	0	0
Grade 2	0	0	0	0	0	0
Grade 3	0	0	0	0	0	0
Grade 4	0	0	0	0	0	0
Bicarbonate (mEq/L)						8
Decrease	3 (37.5%)	1 (12.5%)	0	0	0	4 (50.0%)
Grade 1	3 (37.5%)	1 (12.5%)	0	0	0	4 (50.0%)
Grade 2	0	0	0	0	0	0
Grade 3	0	0	0	0	0	0
Grade 4	0	0	0	0	0	0
Bilirubin (mg/dL)						8
Increase	3 (37.5%)	1 (12.5%)	0	0	0	4 (50.0%)
Grade 1	3 (37.5%)	1 (12.5%)	0	0	0	4 (50.0%)
Grade 2	0	0	0	0	0	0
Grade 3	0	0	0	0	0	0
Grade 4	0	0	0	0	0	0
Calcium (mg/dL)						8
Decrease	3 (37.5%)	1 (12.5%)	0	0	0	4 (50.0%)
Grade 1	2 (25.0%)	0	0	0	0	2 (25.0%)
Grade 2	1 (12.5%)	1 (12.5%)	0	0	0	2 (25.0%)
Grade 3	0	0	0	0	0	0
Grade 4	0	0	0	0	0	0
Increase	0	0	0	0	0	0
Grade 1	0	0	0	0	0	0
Grade 2	0	0	0	0	0	0
Grade 3	0	0	0	0	0	0
Grade 4	0	0	0	0	0	0
Creatinine (mg/dL)						8

TSFLAB03B:Serum Chemistry Shifts by CTCAE Grade; All-Treated Analysis Population (Study PCI-32765-JPN-101)

	Treatment Group and Evaluation at Baseline					
	CLL/SLL 420 mg/day					
	Grade 0	Grade 1	Grade 2	Grade 3	Grade 4	Total
Increase	2 (25.0%)	2 (25.0%)	0	0	0	4 (50.0%)
Grade 1	2 (25.0%)	1 (12.5%)	0	0	0	3 (37.5%)
Grade 2	0	1 (12.5%)	0	0	0	1 (12.5%)
Grade 3	0	0	0	0	0	0
Grade 4	0	0	0	0	0	0
Glucose (mg/dL)						8
Decrease	0	0	0	0	0	0
Grade 1	0	0	0	0	0	0
Grade 2	0	0	0	0	0	0
Grade 3	0	0	0	0	0	0
Grade 4	0	0	0	0	0	0
Increase	3 (37.5%)	2 (25.0%)	1 (12.5%)	0	0	6 (75.0%)
Grade 1	2 (25.0%)	1 (12.5%)	0	0	0	3 (37.5%)
Grade 2	1 (12.5%)	0	1 (12.5%)	0	0	2 (25.0%)
Grade 3	0	1 (12.5%)	0	0	0	1 (12.5%)
Grade 4	0	0	0	0	0	0
Magnesium (mg/dL)						8
Decrease	2 (25.0%)	0	0	0	0	2 (25.0%)
Grade 1	2 (25.0%)	0	0	0	0	2 (25.0%)
Grade 2	0	0	0	0	0	0
Grade 3	0	0	0	0	0	0
Grade 4	0	0	0	0	0	0
Increase	2 (25.0%)	0	0	0	0	2 (25.0%)
Grade 1	1 (12.5%)	0	0	0	0	1 (12.5%)
Grade 2	0	0	0	0	0	0
Grade 3	1 (12.5%)	0	0	0	0	1 (12.5%)
Grade 4	0	0	0	0	0	0
Phosphate (mg/dL)						8
Decrease	2 (25.0%)	0	0	0	0	2 (25.0%)
Grade 1	0	0	0	0	0	0
Grade 2	2 (25.0%)	0	0	0	0	2 (25.0%)
Grade 3	0	0	0	0	0	0
Grade 4	0	0	0	0	0	0
Potassium (mEq/L)						8
Decrease	1 (12.5%)	0	0	0	0	1 (12.5%)
Grade 1	1 (12.5%)	0	0	0	0	1 (12.5%)
Grade 2	0	0	0	0	0	0
Grade 3	0	0	0	0	0	0
Grade 4	0	0	0	0	0	0
Increase	3 (37.5%)	0	0	0	0	3 (37.5%)
Grade 1	2 (25.0%)	0	0	0	0	2 (25.0%)
Grade 2	1 (12.5%)	0	0	0	0	1 (12.5%)
Grade 3	0	0	0	0	0	0
Grade 4	0	0	0	0	0	0
Sodium (mEq/L)						8
Decrease	1 (12.5%)	0	0	0	0	1 (12.5%)
Grade 1	1 (12.5%)	0	0	0	0	1 (12.5%)
Grade 2	0	0	0	0	0	0
Grade 3	0	0	0	0	0	0
Grade 4	0	0	0	0	0	0
Increase	0	0	0	0	0	0
Grade 1	0	0	0	0	0	0
Grade 2	0	0	0	0	0	0
Grade 3	0	0	0	0	0	0
Grade 4	0	0	0	0	0	0

TSFLAB03B:Serum Chemistry Shifts by CTCAE Grade; All-Treated Analysis Population (Study PCI-32765-JPN-101)

	Treatment Group and Evaluation at Baseline					
	CLL/SLL 420 mg/day					
	Grade 0	Grade 1	Grade 2	Grade 3	Grade 4	Total

Note: Percentages are calculated with the number of subjects for whom a baseline measurement and post treatment measurement is available.
Note: CTCAE version 3.0 is used.

[TSFLAB03B .rtf] [JNJ-54179060\PCI32765JPN101\DBR_CSR\RE_CSR\tsflab03b.sas] 28JUL2014, 12:49

参照元：JPN-101 CSR TSFLAB03B

表 2.7.4-付録-32 Shifts from Baseline in Creatinine Clearance (mL/min);
CLL/SLL Monotherapy Safety Population – Relapsed/Refractory Subjects
(Studies PCYC-1112-CA, PCYC-1102-CA)

TSF33PART4OF4: Shifts from Baseline in Creatinine Clearance (mL/min); CLL/SLL Monotherapy Safety Population – Relapsed/Refractory Subjects (Studies PCYC-1112-CA, PCYC-1102-CA)

	Pooled			
	Ibrutinib			
		Minimum Post-Baseline Value		
	Total	>=60	<60-30	<30
Analysis set: safety population	246			
Baseline value				
Total	244 (100.0%)	167 (68.4%)	74 (30.3%)	3 (1.2%)
>=60	172 (70.5%)	154 (63.1%)	18 (7.4%)	0
<60-30	69 (28.3%)	13 (5.3%)	54 (22.1%)	2 (0.8%)
<30	3 (1.2%)	0	2 (0.8%)	1 (0.4%)

Note: A subject must have both baseline and at least one post-baseline assessment to be included in this table.
Percentages are calculated with the number of subjects in safety population with baseline and any post-baseline laboratory values as denominators.
Study 1102 population was comprised of 51 subjects in study cohorts 1 and 4 (relapsed/refractory disease) who received 420 mg/day ibrutinib.
Pooled ibrutinib population comprised of 195 subjects from Study 1112 and 51 subjects from Study 1102 (cohorts 1 and 4) with relapsed/refractory CLL/SLL who received at least 1 dose of ibrutinib 420 mg/day.

[TSF33PART4OF4.rtf] [JNJ-54179060\Z_SCS\DBR_ISS_2014\RE_ISS_2014\tsf33.sas] 31MAR2014, 22:17
参照元：5.3.5.3.4 ISS TSF33PART4OF4

表 2.7.4-付録-33 Categorical Summary of ECG; All-Treated Analysis Population (Study PCI-32765-JPN-101)

TSFECG01B:Categorical Summary of ECG; All-Treated Analysis Population (Study PCI-32765-JPN-101)

	CLL/SLL				
	420 mg/day	560 mg/day	All doses	Other	All Tumors
Analysis Set: All-Treated Analysis Population	8	3	11	4	15
QTcF					
Absolute Value					
> 450 =< 470 msec	1 (12.5%)	0	1 (9.1%)	0	1 (6.7%)
> 470 =< 500 msec	0	0	0	0	0
> 500 msec	0	0	0	0	0
Increase from Baseline					
> 30 =< 60 msec	0	0	0	0	0
> 60 msec	0	0	0	0	0
QTcB					
Absolute Value					
> 450 =< 470 msec	2 (25.0%)	0	2 (18.2%)	0	2 (13.3%)
> 470 =< 500 msec	0	0	0	0	0
> 500 msec	0	0	0	0	0
Increase from Baseline					
> 30 =< 60 msec	0	0	0	0	0
> 60 msec	0	0	0	0	0

Note: Post-treatment worst QTcF and QTcB are summarized. Triplicate ECG measurements are taken at each observation timepoint. In the analysis, the mean values are used.

[TSFECG01B.rtf] [JNJ-54179060\PCI32765JPN101\DBR_CSR\RE_CSR\Program tsfecg01b.sas] 11JUL2014, 11:53
参照元：JPN-101 CSR TSFECG01B

表 2.7.4-付録-34 Treatment-Emergent Adverse Events by System Organ Class, Preferred Term, and Max CTCAE Grade by Age Group (>=65 vs <65); CLL/SLL Monotherapy Safety Population – Relapsed/Refractory Subjects (Studies PCYC-1112-CA, PCYC-1102-CA)

TSF17PART4OF4: Treatment-Emergent Adverse Events by System Organ Class, Preferred Term, and Max CTCAE Grade by Age Group (>=65 vs <65); CLL/SLL Monotherapy Safety Population – Relapsed/Refractory Subjects (Studies PCYC-1112-CA, PCYC-1102-CA)

	Pooled					
	Ibrutinib					
	<65		>=65		Total	
	Any Grade	Grade 3+4	Any Grade	Grade 3+4	Any Grade	Grade 3+4
Analysis Set: Safety Population	101		145		246	
Subjects with TEAEs	101 (100.0%)	49 (48.5%)	144 (99.3%)	83 (57.2%)	245 (99.6%)	132 (53.7%)
MedDRA SOC/preferred term						
胃腸障害	82 (81.2%)	8 (7.9%)	115 (79.3%)	12 (8.3%)	197 (80.1%)	20 (8.1%)
下痢	52 (51.5%)	3 (3.0%)	71 (49.0%)	7 (4.8%)	123 (50.0%)	10 (4.1%)
悪心	28 (27.7%)	1 (1.0%)	33 (22.8%)	3 (2.1%)	61 (24.8%)	4 (1.6%)
便秘	16 (15.8%)	0	25 (17.2%)	1 (0.7%)	41 (16.7%)	1 (0.4%)
嘔吐	15 (14.9%)	0	22 (15.2%)	1 (0.7%)	37 (15.0%)	1 (0.4%)
口内炎	11 (10.9%)	1 (1.0%)	18 (12.4%)	0	29 (11.8%)	1 (0.4%)
消化不良	8 (7.9%)	0	13 (9.0%)	0	21 (8.5%)	0
胃食道逆流性疾患	8 (7.9%)	0	4 (2.8%)	0	12 (4.9%)	0
上腹部痛	7 (6.9%)	1 (1.0%)	3 (2.1%)	0	10 (4.1%)	1 (0.4%)
口内乾燥	7 (6.9%)	0	13 (9.0%)	0	20 (8.1%)	0
腹痛	6 (5.9%)	0	13 (9.0%)	2 (1.4%)	19 (7.7%)	2 (0.8%)
腹部不快感	5 (5.0%)	0	4 (2.8%)	0	9 (3.7%)	0
鼓腸	4 (4.0%)	0	5 (3.4%)	0	9 (3.7%)	0
口腔咽頭痛	4 (4.0%)	0	3 (2.1%)	0	7 (2.8%)	0
歯痛	4 (4.0%)	0	3 (2.1%)	0	7 (2.8%)	0
腹部膨満	3 (3.0%)	0	2 (1.4%)	0	5 (2.0%)	0
口腔内潰瘍形成	3 (3.0%)	0	6 (4.1%)	0	9 (3.7%)	0
アフタ性口内炎	2 (2.0%)	0	1 (0.7%)	0	3 (1.2%)	0
口唇炎	2 (2.0%)	0	1 (0.7%)	0	3 (1.2%)	0
大腸炎	2 (2.0%)	1 (1.0%)	2 (1.4%)	0	4 (1.6%)	1 (0.4%)
ウイルス性胃腸炎	2 (2.0%)	0	0	0	2 (0.8%)	0
歯肉出血	2 (2.0%)	0	3 (2.1%)	0	5 (2.0%)	0
口唇潰瘍	2 (2.0%)	0	1 (0.7%)	0	3 (1.2%)	0
口腔内痛	2 (2.0%)	1 (1.0%)	3 (2.1%)	0	5 (2.0%)	1 (0.4%)
おくび	1 (1.0%)	0	0	0	1 (0.4%)	0
食中毒	1 (1.0%)	0	0	0	1 (0.4%)	0
胃炎	1 (1.0%)	1 (1.0%)	0	0	1 (0.4%)	1 (0.4%)

TSF17PART4OF4: Treatment-Emergent Adverse Events by System Organ Class, Preferred Term, and Max CTCAE Grade by Age Group (>=65 vs <65); CLL/SLL Monotherapy Safety Population – Relapsed/Refractory Subjects (Studies PCYC-1112-CA, PCYC-1102-CA)

	Pooled Ibrutinib					
	<65		>=65		Total	
	Any Grade	Grade 3+4	Any Grade	Grade 3+4	Any Grade	Grade 3+4
歯肉肥厚	1 (1.0%)	0	0	0	1 (0.4%)	0
歯肉潰瘍	1 (1.0%)	0	0	0	1 (0.4%)	0
痔出血	1 (1.0%)	0	0	0	1 (0.4%)	0
痔核	1 (1.0%)	0	1 (0.7%)	0	2 (0.8%)	0
味覚減退	1 (1.0%)	0	0	0	1 (0.4%)	0
イレウス	1 (1.0%)	0	0	0	1 (0.4%)	0
鼡径ヘルニア	1 (1.0%)	0	0	0	1 (0.4%)	0
過敏性腸症候群	1 (1.0%)	0	0	0	1 (0.4%)	0
口唇乾燥	1 (1.0%)	0	0	0	1 (0.4%)	0
食道痙攣	1 (1.0%)	0	0	0	1 (0.4%)	0
口腔細菌感染	1 (1.0%)	0	0	0	1 (0.4%)	0
口腔カンジダ症	1 (1.0%)	0	0	0	1 (0.4%)	0
口腔内不快感	1 (1.0%)	0	0	0	1 (0.4%)	0
口腔粘膜水疱形成	1 (1.0%)	0	1 (0.7%)	0	2 (0.8%)	0
唾液腺障害	1 (1.0%)	0	0	0	1 (0.4%)	0
脾臓動脈瘤	1 (1.0%)	1 (1.0%)	0	0	1 (0.4%)	1 (0.4%)
舌腫脹	1 (1.0%)	0	0	0	1 (0.4%)	0
臍ヘルニア	1 (1.0%)	0	0	0	1 (0.4%)	0
腹部ヘルニア	0	0	3 (2.1%)	0	3 (1.2%)	0
下腹部痛	0	0	2 (1.4%)	0	2 (0.8%)	0
腹部圧痛	0	0	1 (0.7%)	0	1 (0.4%)	0
裂肛	0	0	0	0	0	0
肛門出血	0	0	1 (0.7%)	0	1 (0.4%)	0
腹水	0	0	1 (0.7%)	0	1 (0.4%)	0
大腸腺腫	0	0	1 (0.7%)	0	1 (0.4%)	0
味覚異常	0	0	1 (0.7%)	0	1 (0.4%)	0
嚥下障害	0	0	1 (0.7%)	0	1 (0.4%)	0
心窩部不快感	0	0	0	0	0	0
便量増加	0	0	1 (0.7%)	0	1 (0.4%)	0
胃腸障害	0	0	0	0	0	0
消化管感染	0	0	1 (0.7%)	0	1 (0.4%)	0
歯肉痛	0	0	0	0	0	0
舌炎	0	0	1 (0.7%)	0	1 (0.4%)	0

TSF17PART4OF4: Treatment-Emergent Adverse Events by System Organ Class, Preferred Term, and Max CTCAE Grade by Age Group (>=65 vs <65); CLL/SLL Monotherapy Safety Population – Relapsed/Refractory Subjects (Studies PCYC-1112-CA, PCYC-1102-CA)

	Pooled Ibrutinib					
	<65		>=65		Total	
	Any Grade	Grade 3+4	Any Grade	Grade 3+4	Any Grade	Grade 3+4
舌痛	0	0	1 (0.7%)	0	1 (0.4%)	0
血便排泄	0	0	1 (0.7%)	0	1 (0.4%)	0
口の感覚鈍麻	0	0	0	0	0	0
腸閉塞	0	0	1 (0.7%)	1 (0.7%)	1 (0.4%)	1 (0.4%)
腸潰瘍	0	0	1 (0.7%)	0	1 (0.4%)	0
大腸閉塞	0	0	1 (0.7%)	0	1 (0.4%)	0
大腸ポリープ	0	0	1 (0.7%)	0	1 (0.4%)	0
口唇痛	0	0	0	0	0	0
口唇腫脹	0	0	0	0	0	0
吸収不良	0	0	0	0	0	0
口腔内出血	0	0	1 (0.7%)	0	1 (0.4%)	0
食道拡張	0	0	1 (0.7%)	0	1 (0.4%)	0
潰瘍性食道炎	0	0	1 (0.7%)	0	1 (0.4%)	0
口腔障害	0	0	1 (0.7%)	0	1 (0.4%)	0
口腔知覚不全	0	0	0	0	0	0
口腔ヘルペス	0	0	2 (1.4%)	0	2 (0.8%)	0
口の錯感覚	0	0	0	0	0	0
消化性潰瘍	0	0	0	0	0	0
歯状態不良	0	0	1 (0.7%)	0	1 (0.4%)	0
直腸出血	0	0	0	0	0	0
舌変色	0	0	1 (0.7%)	0	1 (0.4%)	0
感染症および寄生虫症	70 (69.3%)	18 (17.8%)	104 (71.7%)	39 (26.9%)	174 (70.7%)	57 (23.2%)
上気道感染	25 (24.8%)	1 (1.0%)	26 (17.9%)	0	51 (20.7%)	1 (0.4%)
副鼻腔炎	15 (14.9%)	1 (1.0%)	14 (9.7%)	3 (2.1%)	29 (11.8%)	4 (1.6%)
帯状疱疹	8 (7.9%)	0	3 (2.1%)	1 (0.7%)	11 (4.5%)	1 (0.4%)
肺炎	7 (6.9%)	3 (3.0%)	18 (12.4%)	14 (9.7%)	25 (10.2%)	17 (6.9%)
鼻咽頭炎	6 (5.9%)	0	5 (3.4%)	0	11 (4.5%)	0
真菌感染	5 (5.0%)	0	0	0	5 (2.0%)	0
蜂巣炎	4 (4.0%)	1 (1.0%)	7 (4.8%)	5 (3.4%)	11 (4.5%)	6 (2.4%)
尿路感染	4 (4.0%)	0	16 (11.0%)	7 (4.8%)	20 (8.1%)	7 (2.8%)
気管支炎	3 (3.0%)	0	5 (3.4%)	1 (0.7%)	8 (3.3%)	1 (0.4%)
毛包炎	3 (3.0%)	0	6 (4.1%)	0	9 (3.7%)	0
肺感染	3 (3.0%)	2 (2.0%)	3 (2.1%)	3 (2.1%)	6 (2.4%)	5 (2.0%)

TSF17PART4OF4: Treatment-Emergent Adverse Events by System Organ Class, Preferred Term, and Max CTCAE Grade by Age Group (>=65 vs <65); CLL/SLL Monotherapy Safety Population – Relapsed/Refractory Subjects (Studies PCYC-1112-CA, PCYC-1102-CA)

	Pooled Ibrutinib					
	<65		>=65		Total	
	Any Grade	Grade 3+4	Any Grade	Grade 3+4	Any Grade	Grade 3+4
口腔ヘルペス	3 (3.0%)	0	6 (4.1%)	0	9 (3.7%)	0
ライノウイルス感染	3 (3.0%)	2 (2.0%)	2 (1.4%)	0	5 (2.0%)	2 (0.8%)
耳感染	2 (2.0%)	0	2 (1.4%)	0	4 (1.6%)	0
感染	2 (2.0%)	0	3 (2.1%)	0	5 (2.0%)	0
下気道感染	2 (2.0%)	1 (1.0%)	3 (2.1%)	1 (0.7%)	5 (2.0%)	2 (0.8%)
粘膜感染	2 (2.0%)	0	1 (0.7%)	0	3 (1.2%)	0
爪囲炎	2 (2.0%)	0	0	0	2 (0.8%)	0
咽頭炎	2 (2.0%)	1 (1.0%)	2 (1.4%)	0	4 (1.6%)	1 (0.4%)
ダニ皮膚炎	1 (1.0%)	0	0	0	1 (0.4%)	0
アスペルギルス感染	1 (1.0%)	0	1 (0.7%)	1 (0.7%)	2 (0.8%)	1 (0.4%)
菌血症	1 (1.0%)	1 (1.0%)	2 (1.4%)	1 (0.7%)	3 (1.2%)	2 (0.8%)
細菌性敗血症	1 (1.0%)	1 (1.0%)	0	0	1 (0.4%)	1 (0.4%)
バクテロイデス性菌血症	1 (1.0%)	1 (1.0%)	0	0	1 (0.4%)	1 (0.4%)
カンジダ感染	1 (1.0%)	0	1 (0.7%)	0	2 (0.8%)	0
慢性副鼻腔炎	1 (1.0%)	0	0	0	1 (0.4%)	0
ウイルス性結膜炎	1 (1.0%)	0	1 (0.7%)	0	2 (0.8%)	0
医療機器関連感染	1 (1.0%)	1 (1.0%)	0	0	1 (0.4%)	1 (0.4%)
憩室炎	1 (1.0%)	0	0	0	1 (0.4%)	0
腸球菌感染	1 (1.0%)	1 (1.0%)	1 (0.7%)	0	2 (0.8%)	1 (0.4%)
感染性小腸結腸炎	1 (1.0%)	1 (1.0%)	0	0	1 (0.4%)	1 (0.4%)
エプスタイン・バーウイルス感染	1 (1.0%)	1 (1.0%)	0	0	1 (0.4%)	1 (0.4%)
伝染性紅斑	1 (1.0%)	0	0	0	1 (0.4%)	0
皮膚真菌感染	1 (1.0%)	0	1 (0.7%)	0	2 (0.8%)	0
消化管感染	1 (1.0%)	1 (1.0%)	0	0	1 (0.4%)	1 (0.4%)
歯肉炎	1 (1.0%)	0	0	0	1 (0.4%)	0
ヘモフィルス感染	1 (1.0%)	0	0	0	1 (0.4%)	0
単純ヘルペス	1 (1.0%)	0	2 (1.4%)	0	3 (1.2%)	0
ヘルペスウイルス感染	1 (1.0%)	1 (1.0%)	0	0	1 (0.4%)	1 (0.4%)
播種性帯状疱疹	1 (1.0%)	1 (1.0%)	0	0	1 (0.4%)	1 (0.4%)
膿痂疹	1 (1.0%)	1 (1.0%)	1 (0.7%)	0	2 (0.8%)	1 (0.4%)
咬傷感染	1 (1.0%)	0	0	0	1 (0.4%)	0
感染性皮膚潰瘍	1 (1.0%)	0	0	0	1 (0.4%)	0
椎間板炎	1 (1.0%)	0	1 (0.7%)	1 (0.7%)	2 (0.8%)	1 (0.4%)

TSF17PART4OF4: Treatment-Emergent Adverse Events by System Organ Class, Preferred Term, and Max CTCAE Grade by Age Group (>=65 vs <65); CLL/SLL Monotherapy Safety Population – Relapsed/Refractory Subjects (Studies PCYC-1112-CA, PCYC-1102-CA)

	Pooled Ibrutinib					
	<65		>=65		Total	
	Any Grade	Grade 3+4	Any Grade	Grade 3+4	Any Grade	Grade 3+4
限局性感染	1 (1.0%)	0	2 (1.4%)	0	3 (1.2%)	0
リンパ節感染	1 (1.0%)	1 (1.0%)	0	0	1 (0.4%)	1 (0.4%)
メタニューモウイルス感染	1 (1.0%)	0	0	0	1 (0.4%)	0
伝染性軟属腫	1 (1.0%)	0	0	0	1 (0.4%)	0
マイコバクテリウム・アビウムコンプレックス感染	1 (1.0%)	1 (1.0%)	0	0	1 (0.4%)	1 (0.4%)
好中球減少性敗血症	1 (1.0%)	1 (1.0%)	1 (0.7%)	0	2 (0.8%)	1 (0.4%)
口腔カンジダ症	1 (1.0%)	0	2 (1.4%)	0	3 (1.2%)	0
外耳炎	1 (1.0%)	0	2 (1.4%)	0	3 (1.2%)	0
中耳炎	1 (1.0%)	0	0	0	1 (0.4%)	0
パラインフルエンザウイルス感染	1 (1.0%)	0	1 (0.7%)	1 (0.7%)	2 (0.8%)	1 (0.4%)
感染性静脈炎	1 (1.0%)	0	0	0	1 (0.4%)	0
ニューモシスチス・イロベチイ感染	1 (1.0%)	1 (1.0%)	0	0	1 (0.4%)	1 (0.4%)
ウイルス性肺炎	1 (1.0%)	1 (1.0%)	0	0	1 (0.4%)	1 (0.4%)
膿疱性皮疹	1 (1.0%)	0	2 (1.4%)	0	3 (1.2%)	0
敗血症	1 (1.0%)	1 (1.0%)	2 (1.4%)	0	3 (1.2%)	1 (0.4%)
頭部白癬	1 (1.0%)	0	0	0	1 (0.4%)	0
真菌性扁桃炎	1 (1.0%)	1 (1.0%)	0	0	1 (0.4%)	1 (0.4%)
歯感染	1 (1.0%)	1 (1.0%)	1 (0.7%)	0	2 (0.8%)	1 (0.4%)
尿道炎	1 (1.0%)	0	0	0	1 (0.4%)	0
細菌性腟炎	1 (1.0%)	0	0	0	1 (0.4%)	0
ウイルス性上気道感染	1 (1.0%)	1 (1.0%)	0	0	1 (0.4%)	1 (0.4%)
外陰部腟カンジダ症	1 (1.0%)	0	0	0	1 (0.4%)	0
外陰腟真菌感染	1 (1.0%)	0	0	0	1 (0.4%)	0
四肢膿瘍	0	0	0	0	0	0
急性副鼻腔炎	0	0	2 (1.4%)	0	2 (0.8%)	0
肛門感染	0	0	0	0	0	0
乳房蜂巣炎	0	0	0	0	0	0
細菌性気管支炎	0	0	1 (0.7%)	0	1 (0.4%)	0
ヘモフィルス性気管支炎	0	0	0	0	0	0
気管支肺炎	0	0	1 (0.7%)	1 (0.7%)	1 (0.4%)	1 (0.4%)
気管支肺アスペルギルス症	0	0	2 (1.4%)	2 (1.4%)	2 (0.8%)	2 (0.8%)
カンピロバクター胃腸炎	0	0	1 (0.7%)	1 (0.7%)	1 (0.4%)	1 (0.4%)

TSF17PART4OF4: Treatment-Emergent Adverse Events by System Organ Class, Preferred Term, and Max CTCAE Grade by Age Group (>=65 vs <65); CLL/SLL Monotherapy Safety Population – Relapsed/Refractory Subjects (Studies PCYC-1112-CA, PCYC-1102-CA)

	Pooled					
	Ibrutinib					
	<65		>=65		Total	
	Any Grade	Grade 3+4	Any Grade	Grade 3+4	Any Grade	Grade 3+4
カンジダ性おむつ皮疹	0	0	0	0	0	0
眼窩蜂巣炎	0	0	0	0	0	0
クロストリジウム・ディフィシレ大腸炎	0	0	1 (0.7%)	0	1 (0.4%)	0
クロストリジウム・ディフィシレ感染	0	0	2 (1.4%)	2 (1.4%)	2 (0.8%)	2 (0.8%)
コロナウイルス感染	0	0	1 (0.7%)	0	1 (0.4%)	0
コリネバクテリウム感染	0	0	0	0	0	0
膀胱炎	0	0	3 (2.1%)	1 (0.7%)	3 (1.2%)	1 (0.4%)
サイトメガロウイルス感染	0	0	0	0	0	0
エンテロバクター感染	0	0	1 (0.7%)	0	1 (0.4%)	0
丹毒	0	0	1 (0.7%)	0	1 (0.4%)	0
大腸菌性尿路感染	0	0	2 (1.4%)	2 (1.4%)	2 (0.8%)	2 (0.8%)
眼感染	0	0	2 (1.4%)	0	2 (0.8%)	0
ブドウ球菌性眼感染	0	0	1 (0.7%)	0	1 (0.4%)	0
トキソプラズマ性眼感染	0	0	0	0	0	0
熱性感染症	0	0	1 (0.7%)	1 (0.7%)	1 (0.4%)	1 (0.4%)
せつ	0	0	0	0	0	0
ガードネレラ感染	0	0	1 (0.7%)	0	1 (0.4%)	0
胃腸炎	0	0	2 (1.4%)	1 (0.7%)	2 (0.8%)	1 (0.4%)
ノロウイルス性胃腸炎	0	0	0	0	0	0
ウイルス性胃腸炎	0	0	3 (2.1%)	1 (0.7%)	3 (1.2%)	1 (0.4%)
性器カンジダ症	0	0	1 (0.7%)	0	1 (0.4%)	0
歯肉感染	0	0	1 (0.7%)	0	1 (0.4%)	0
鼠径部膿瘍	0	0	0	0	0	0
ヘモフィルス性菌血症	0	0	1 (0.7%)	1 (0.7%)	1 (0.4%)	1 (0.4%)
ヘモフィルス性敗血症	0	0	1 (0.7%)	1 (0.7%)	1 (0.4%)	1 (0.4%)
麦粒腫	0	0	2 (1.4%)	0	2 (0.8%)	0
感染性胸水	0	0	0	0	0	0
インフルエンザ	0	0	1 (0.7%)	1 (0.7%)	1 (0.4%)	1 (0.4%)
注入部位蜂巣炎	0	0	0	0	0	0
関節膿瘍	0	0	1 (0.7%)	1 (0.7%)	1 (0.4%)	1 (0.4%)
迷路炎	0	0	0	0	0	0
喉頭炎	0	0	2 (1.4%)	0	2 (0.8%)	0
大葉性肺炎	0	0	0	0	0	0

TSF17PART4OF4: Treatment-Emergent Adverse Events by System Organ Class, Preferred Term, and Max CTCAE Grade by Age Group (>=65 vs <65); CLL/SLL Monotherapy Safety Population – Relapsed/Refractory Subjects (Studies PCYC-1112-CA, PCYC-1102-CA)

	Pooled					
	Ibrutinib					
	<65		>=65		Total	
	Any Grade	Grade 3+4	Any Grade	Grade 3+4	Any Grade	Grade 3+4
ウイルス性下気道感染	0	0	1 (0.7%)	0	1 (0.4%)	0
爪感染	0	0	2 (1.4%)	0	2 (0.8%)	0
ノカルジア症	0	0	0	0	0	0
爪真菌症	0	0	0	0	0	0
眼帯状疱疹	0	0	1 (0.7%)	0	1 (0.4%)	0
口腔感染	0	0	1 (0.7%)	0	1 (0.4%)	0
陰茎感染	0	0	0	0	0	0
歯周炎	0	0	0	0	0	0
眼窩周囲蜂巣炎	0	0	1 (0.7%)	0	1 (0.4%)	0
肺炎球菌性敗血症	0	0	1 (0.7%)	1 (0.7%)	1 (0.4%)	1 (0.4%)
ニューモシスチス・イロベチイ肺炎	0	0	0	0	0	0
細菌性肺炎	0	0	1 (0.7%)	1 (0.7%)	1 (0.4%)	1 (0.4%)
マイコプラズマ性肺炎	0	0	0	0	0	0
肺炎球菌性肺炎	0	0	1 (0.7%)	0	1 (0.4%)	0
緑膿菌性肺炎	0	0	0	0	0	0
シュードモナス性菌血症	0	0	1 (0.7%)	0	1 (0.4%)	0
ＲＳウイルス感染	0	0	0	0	0	0
気道感染	0	0	1 (0.7%)	0	1 (0.4%)	0
細菌性気道感染	0	0	1 (0.7%)	1 (0.7%)	1 (0.4%)	1 (0.4%)
真菌性気道感染	0	0	1 (0.7%)	1 (0.7%)	1 (0.4%)	1 (0.4%)
鼻炎	0	0	4 (2.8%)	0	4 (1.6%)	0
敗血症症候群	0	0	0	0	0	0
敗血症性ショック	0	0	0	0	0	0
副鼻腔気管支炎	0	0	1 (0.7%)	0	1 (0.4%)	0
細菌性副鼻腔炎	0	0	0	0	0	0
皮膚感染	0	0	1 (0.7%)	0	1 (0.4%)	0
ブドウ球菌感染	0	0	1 (0.7%)	0	1 (0.4%)	0
ブドウ球菌皮膚感染	0	0	1 (0.7%)	1 (0.7%)	1 (0.4%)	1 (0.4%)
ステノトロフォモナス感染	0	0	0	0	0	0
足部白癬	0	0	1 (0.7%)	0	1 (0.4%)	0
歯膿瘍	0	0	1 (0.7%)	0	1 (0.4%)	0
細菌性上気道感染	0	0	1 (0.7%)	0	1 (0.4%)	0
ブドウ球菌性尿路感染	0	0	1 (0.7%)	0	1 (0.4%)	0

TSF17PART4OF4: Treatment-Emergent Adverse Events by System Organ Class, Preferred Term, and Max CTCAE Grade by Age Group (>=65 vs <65); CLL/SLL Monotherapy Safety Population – Relapsed/Refractory Subjects (Studies PCYC-1112-CA, PCYC-1102-CA)

	Pooled Ibrutinib					
	<65		>=65		Total	
	Any Grade	Grade 3+4	Any Grade	Grade 3+4	Any Grade	Grade 3+4
尿路性敗血症	0	0	1 (0.7%)	0	1 (0.4%)	0
ウイルス感染	0	0	0	0	0	0
ウイルス性咽頭炎	0	0	1 (0.7%)	0	1 (0.4%)	0
外陰部腟炎	0	0	0	0	0	0
創傷感染	0	0	0	0	0	0
皮膚および皮下組織障害	65 (64.4%)	4 (4.0%)	76 (52.4%)	6 (4.1%)	141 (57.3%)	10 (4.1%)
点状出血	17 (16.8%)	0	13 (9.0%)	0	30 (12.2%)	0
斑状丘疹状皮疹	10 (9.9%)	1 (1.0%)	4 (2.8%)	2 (1.4%)	14 (5.7%)	3 (1.2%)
紅斑性皮疹	6 (5.9%)	0	9 (6.2%)	0	15 (6.1%)	0
斑状出血	5 (5.0%)	0	4 (2.8%)	1 (0.7%)	9 (3.7%)	1 (0.4%)
発疹	5 (5.0%)	0	14 (9.7%)	1 (0.7%)	19 (7.7%)	1 (0.4%)
斑状皮疹	5 (5.0%)	0	2 (1.4%)	0	7 (2.8%)	0
内出血発生の増加傾向	4 (4.0%)	0	5 (3.4%)	0	9 (3.7%)	0
そう痒症	4 (4.0%)	0	6 (4.1%)	0	10 (4.1%)	0
丘疹性皮疹	4 (4.0%)	1 (1.0%)	3 (2.1%)	0	7 (2.8%)	1 (0.4%)
皮膚病変	4 (4.0%)	0	8 (5.5%)	1 (0.7%)	12 (4.9%)	1 (0.4%)
血性水疱	3 (3.0%)	0	5 (3.4%)	0	8 (3.3%)	0
皮膚乾燥	3 (3.0%)	0	3 (2.1%)	0	6 (2.4%)	0
爪破損	3 (3.0%)	0	4 (2.8%)	0	7 (2.8%)	0
日光性角化症	2 (2.0%)	0	3 (2.1%)	0	5 (2.0%)	0
脱毛症	2 (2.0%)	0	1 (0.7%)	0	3 (1.2%)	0
紅斑	2 (2.0%)	0	4 (2.8%)	0	6 (2.4%)	0
裂傷	2 (2.0%)	1 (1.0%)	1 (0.7%)	0	3 (1.2%)	1 (0.4%)
寝汗	2 (2.0%)	0	9 (6.2%)	1 (0.7%)	11 (4.5%)	1 (0.4%)
毛孔性皮疹	2 (2.0%)	0	0	0	2 (0.8%)	0
水疱	1 (1.0%)	0	1 (0.7%)	0	2 (0.8%)	0
蜂巣炎	1 (1.0%)	1 (1.0%)	0	0	1 (0.4%)	1 (0.4%)
挫傷	1 (1.0%)	0	3 (2.1%)	0	4 (1.6%)	0
皮膚炎	1 (1.0%)	0	1 (0.7%)	0	2 (0.8%)	0
ざ瘡様皮膚炎	1 (1.0%)	0	1 (0.7%)	0	2 (0.8%)	0
接触性皮膚炎	1 (1.0%)	0	0	0	1 (0.4%)	0
湿疹	1 (1.0%)	0	2 (1.4%)	0	3 (1.2%)	0
多汗症	1 (1.0%)	0	2 (1.4%)	0	3 (1.2%)	0

TSF17PART4OF4: Treatment-Emergent Adverse Events by System Organ Class, Preferred Term, and Max CTCAE Grade by Age Group (>=65 vs <65); CLL/SLL Monotherapy Safety Population – Relapsed/Refractory Subjects (Studies PCYC-1112-CA, PCYC-1102-CA)

	Pooled Ibrutinib					
	<65		>=65		Total	
	Any Grade	Grade 3+4	Any Grade	Grade 3+4	Any Grade	Grade 3+4
過角化	1 (1.0%)	0	2 (1.4%)	0	3 (1.2%)	0
神経皮膚炎	1 (1.0%)	0	0	0	1 (0.4%)	0
皮膚疼痛	1 (1.0%)	0	0	0	1 (0.4%)	0
爪囲炎	1 (1.0%)	0	0	0	1 (0.4%)	0
光線過敏性反応	1 (1.0%)	0	1 (0.7%)	0	2 (0.8%)	0
色素沈着障害	1 (1.0%)	0	0	0	1 (0.4%)	0
全身性皮疹	1 (1.0%)	0	0	0	1 (0.4%)	0
そう痒性皮疹	1 (1.0%)	0	3 (2.1%)	0	4 (1.6%)	0
酒さ	1 (1.0%)	0	2 (1.4%)	0	3 (1.2%)	0
痂皮	1 (1.0%)	0	0	0	1 (0.4%)	0
脂漏性角化症	1 (1.0%)	0	2 (1.4%)	0	3 (1.2%)	0
皮膚剥脱	1 (1.0%)	0	1 (0.7%)	0	2 (0.8%)	0
皮膚感染	1 (1.0%)	0	1 (0.7%)	0	2 (0.8%)	0
皮膚のつっぱり感	1 (1.0%)	0	1 (0.7%)	0	2 (0.8%)	0
皮膚潰瘍	1 (1.0%)	0	0	0	1 (0.4%)	0
皮膚熱感	1 (1.0%)	0	0	0	1 (0.4%)	0
顔面腫脹	1 (1.0%)	0	2 (1.4%)	0	3 (1.2%)	0
蕁麻疹	1 (1.0%)	0	0	0	1 (0.4%)	0
ざ瘡	0	0	1 (0.7%)	0	1 (0.4%)	0
血管浮腫	0	0	2 (1.4%)	1 (0.7%)	2 (0.8%)	1 (0.4%)
褥瘡性潰瘍	0	0	1 (0.7%)	0	1 (0.4%)	0
皮膚嚢腫	0	0	1 (0.7%)	0	1 (0.4%)	0
水疱性皮膚炎	0	0	0	0	0	0
薬疹	0	0	0	0	0	0
好酸球性蜂巣炎	0	0	0	0	0	0
好酸球性膿疱性毛包炎	0	0	1 (0.7%)	0	1 (0.4%)	0
多形紅斑	0	0	0	0	0	0
嵌入爪	0	0	1 (0.7%)	0	1 (0.4%)	0
好中球性脂肪織炎	0	0	1 (0.7%)	0	1 (0.4%)	0
前癌性皮膚病変	0	0	1 (0.7%)	0	1 (0.4%)	0
アレルギー性そう痒症	0	0	0	0	0	0
全身性そう痒症	0	0	0	0	0	0
紫斑	0	0	3 (2.1%)	0	3 (1.2%)	0

TSF17PART4OF4: Treatment-Emergent Adverse Events by System Organ Class, Preferred Term, and Max CTCAE Grade by Age Group (>=65 vs <65); CLL/SLL Monotherapy Safety Population – Relapsed/Refractory Subjects (Studies PCYC-1112-CA, PCYC-1102-CA)

	Pooled Ibrutinib					
	<65		>=65		Total	
	Any Grade	Grade 3+4	Any Grade	Grade 3+4	Any Grade	Grade 3+4
麻疹様発疹	0	0	1 (0.7%)	0	1 (0.4%)	0
小水疱性皮疹	0	0	1 (0.7%)	0	1 (0.4%)	0
脂漏性皮膚炎	0	0	0	0	0	0
皮膚障害	0	0	1 (0.7%)	0	1 (0.4%)	0
皮膚亀裂	0	0	1 (0.7%)	0	1 (0.4%)	0
皮膚色素減少	0	0	1 (0.7%)	0	1 (0.4%)	0
皮膚腫瘤	0	0	2 (1.4%)	0	2 (0.8%)	0
皮膚しわ	0	0	1 (0.7%)	0	1 (0.4%)	0
サンバーン	0	0	1 (0.7%)	0	1 (0.4%)	0
毛細血管拡張症	0	0	0	0	0	0
一般・全身障害および投与部位の状態	55 (54.5%)	6 (5.9%)	92 (63.4%)	9 (6.2%)	147 (59.8%)	15 (6.1%)
疲労	31 (30.7%)	3 (3.0%)	40 (27.6%)	4 (2.8%)	71 (28.9%)	7 (2.8%)
発熱	22 (21.8%)	1 (1.0%)	36 (24.8%)	3 (2.1%)	58 (23.6%)	4 (1.6%)
末梢性浮腫	6 (5.9%)	0	20 (13.8%)	0	26 (10.6%)	0
無力症	3 (3.0%)	0	16 (11.0%)	4 (2.8%)	19 (7.7%)	4 (1.6%)
胸痛	2 (2.0%)	0	5 (3.4%)	0	7 (2.8%)	0
嚢胞	2 (2.0%)	1 (1.0%)	0	0	2 (0.8%)	1 (0.4%)
早期満腹	2 (2.0%)	0	3 (2.1%)	0	5 (2.0%)	0
インフルエンザ様疾患	2 (2.0%)	1 (1.0%)	2 (1.4%)	0	4 (1.6%)	1 (0.4%)
局所腫脹	2 (2.0%)	0	3 (2.1%)	0	5 (2.0%)	0
疼痛	2 (2.0%)	0	4 (2.8%)	0	6 (2.4%)	0
悪寒	1 (1.0%)	0	7 (4.8%)	0	8 (3.3%)	0
発熱性好中球減少症	1 (1.0%)	1 (1.0%)	0	0	1 (0.4%)	1 (0.4%)
冷感	1 (1.0%)	0	2 (1.4%)	0	3 (1.2%)	0
注射部位内出血	1 (1.0%)	0	1 (0.7%)	0	2 (0.8%)	0
注射部位腫脹	1 (1.0%)	0	0	0	1 (0.4%)	0
限局性浮腫	1 (1.0%)	0	0	0	1 (0.4%)	0
倦怠感	1 (1.0%)	0	3 (2.1%)	0	4 (1.6%)	0
粘膜出血	1 (1.0%)	0	0	0	1 (0.4%)	0
小結節	1 (1.0%)	0	1 (0.7%)	0	2 (0.8%)	0
非心臓性胸痛	1 (1.0%)	0	4 (2.8%)	0	5 (2.0%)	0
浮腫	1 (1.0%)	0	1 (0.7%)	0	2 (0.8%)	0
血管穿刺部位腫脹	1 (1.0%)	0	0	0	1 (0.4%)	0

TSF17PART4OF4: Treatment-Emergent Adverse Events by System Organ Class, Preferred Term, and Max CTCAE Grade by Age Group (>=65 vs <65); CLL/SLL Monotherapy Safety Population – Relapsed/Refractory Subjects (Studies PCYC-1112-CA, PCYC-1102-CA)

	Pooled					
	Ibrutinib					
	<65		>=65		Total	
	Any Grade	Grade 3+4	Any Grade	Grade 3+4	Any Grade	Grade 3+4
カテーテル留置部位内出血	0	0	0	0	0	0
カテーテル留置部位血腫	0	0	1 (0.7%)	0	1 (0.4%)	0
カテーテル留置部位疼痛	0	0	2 (1.4%)	0	2 (0.8%)	0
カテーテル留置部位静脈炎	0	0	0	0	0	0
カテーテル留置部位腫脹	0	0	0	0	0	0
胸部不快感	0	0	0	0	0	0
溢出	0	0	0	0	0	0
体温変動感	0	0	1 (0.7%)	0	1 (0.4%)	0
歩行障害	0	0	2 (1.4%)	0	2 (0.8%)	0
全身健康状態低下	0	0	1 (0.7%)	1 (0.7%)	1 (0.4%)	1 (0.4%)
全身性浮腫	0	0	1 (0.7%)	0	1 (0.4%)	0
ヘルニア痛	0	0	0	0	0	0
多汗症	0	0	2 (1.4%)	0	2 (0.8%)	0
過形成	0	0	1 (0.7%)	0	1 (0.4%)	0
注射部位分泌物	0	0	1 (0.7%)	0	1 (0.4%)	0
注射部位小水疱	0	0	0	0	0	0
粘膜乾燥	0	0	0	0	0	0
腫脹	0	0	1 (0.7%)	0	1 (0.4%)	0
全身性炎症反応症候群	0	0	1 (0.7%)	0	1 (0.4%)	0
温度変化不耐症	0	0	1 (0.7%)	0	1 (0.4%)	0
乾燥症	0	0	1 (0.7%)	0	1 (0.4%)	0
筋骨格系および結合組織障害	48 (47.5%)	5 (5.0%)	77 (53.1%)	7 (4.8%)	125 (50.8%)	12 (4.9%)
関節痛	22 (21.8%)	0	24 (16.6%)	2 (1.4%)	46 (18.7%)	2 (0.8%)
筋肉痛	13 (12.9%)	1 (1.0%)	10 (6.9%)	0	23 (9.3%)	1 (0.4%)
背部痛	11 (10.9%)	1 (1.0%)	16 (11.0%)	2 (1.4%)	27 (11.0%)	3 (1.2%)
四肢痛	11 (10.9%)	1 (1.0%)	14 (9.7%)	0	25 (10.2%)	1 (0.4%)
筋痙縮	8 (7.9%)	0	26 (17.9%)	1 (0.7%)	34 (13.8%)	1 (0.4%)
筋骨格痛	6 (5.9%)	1 (1.0%)	6 (4.1%)	0	12 (4.9%)	1 (0.4%)
関節腫脹	4 (4.0%)	0	1 (0.7%)	0	5 (2.0%)	0
悪寒	3 (3.0%)	0	2 (1.4%)	0	5 (2.0%)	0
頚部痛	2 (2.0%)	0	4 (2.8%)	0	6 (2.4%)	0
四肢膿瘍	1 (1.0%)	0	0	0	1 (0.4%)	0
関節炎	1 (1.0%)	0	2 (1.4%)	1 (0.7%)	3 (1.2%)	1 (0.4%)

TSF17PART4OF4: Treatment-Emergent Adverse Events by System Organ Class, Preferred Term, and Max CTCAE Grade by Age Group (>=65 vs <65); CLL/SLL Monotherapy Safety Population – Relapsed/Refractory Subjects (Studies PCYC-1112-CA, PCYC-1102-CA)

	Pooled Ibrutinib					
	<65		>=65		Total	
	Any Grade	Grade 3+4	Any Grade	Grade 3+4	Any Grade	Grade 3+4
骨痛	1 (1.0%)	0	6 (4.1%)	1 (0.7%)	7 (2.8%)	1 (0.4%)
骨折痛	1 (1.0%)	0	0	0	1 (0.4%)	0
肢径部痛	1 (1.0%)	0	0	0	1 (0.4%)	0
関節摩擦音	1 (1.0%)	0	0	0	1 (0.4%)	0
関節滲出液	1 (1.0%)	0	2 (1.4%)	0	3 (1.2%)	0
関節硬直	1 (1.0%)	0	2 (1.4%)	0	3 (1.2%)	0
下肢腫瘤	1 (1.0%)	0	0	0	1 (0.4%)	0
半月板損傷	1 (1.0%)	0	0	0	1 (0.4%)	0
筋力低下	1 (1.0%)	0	5 (3.4%)	0	6 (2.4%)	0
筋骨格系胸痛	1 (1.0%)	1 (1.0%)	4 (2.8%)	0	5 (2.0%)	1 (0.4%)
筋骨格硬直	1 (1.0%)	0	1 (0.7%)	0	2 (0.8%)	0
足底筋膜炎	1 (1.0%)	0	0	0	1 (0.4%)	0
多発性関節炎	1 (1.0%)	0	0	0	1 (0.4%)	0
肋骨骨折	1 (1.0%)	0	0	0	1 (0.4%)	0
滑液包炎	0	0	1 (0.7%)	0	1 (0.4%)	0
ピロリン酸カルシウム結晶性軟骨石灰化症	0	0	1 (0.7%)	0	1 (0.4%)	0
側腹部痛	0	0	0	0	0	0
椎間板変性症	0	0	1 (0.7%)	0	1 (0.4%)	0
関節ロック	0	0	1 (0.7%)	0	1 (0.4%)	0
四肢不快感	0	0	0	0	0	0
筋拘縮	0	0	1 (0.7%)	0	1 (0.4%)	0
肉離れ	0	0	1 (0.7%)	0	1 (0.4%)	0
筋硬化症	0	0	1 (0.7%)	0	1 (0.4%)	0
筋炎	0	0	1 (0.7%)	0	1 (0.4%)	0
骨粗鬆症	0	0	0	0	0	0
顎痛	0	0	0	0	0	0
病的骨折	0	0	1 (0.7%)	1 (0.7%)	1 (0.4%)	1 (0.4%)
軟部組織障害	0	0	1 (0.7%)	0	1 (0.4%)	0
滑液嚢腫	0	0	1 (0.7%)	0	1 (0.4%)	0
呼吸器、胸郭および縦隔障害	47 (46.5%)	4 (4.0%)	75 (51.7%)	6 (4.1%)	122 (49.6%)	10 (4.1%)
咳嗽	19 (18.8%)	0	29 (20.0%)	0	48 (19.5%)	0
呼吸困難	9 (8.9%)	2 (2.0%)	16 (11.0%)	2 (1.4%)	25 (10.2%)	4 (1.6%)
鼻出血	7 (6.9%)	0	11 (7.6%)	0	18 (7.3%)	0

TSF17PART4OF4: Treatment-Emergent Adverse Events by System Organ Class, Preferred Term, and Max CTCAE Grade by Age Group (>=65 vs <65); CLL/SLL Monotherapy Safety Population – Relapsed/Refractory Subjects (Studies PCYC-1112-CA, PCYC-1102-CA)

	Pooled Ibrutinib					
	<65		>=65		Total	
	Any Grade	Grade 3+4	Any Grade	Grade 3+4	Any Grade	Grade 3+4
口腔咽頭痛	5 (5.0%)	0	8 (5.5%)	0	13 (5.3%)	0
湿性咳嗽	5 (5.0%)	0	5 (3.4%)	0	10 (4.1%)	0
鼻閉	4 (4.0%)	0	5 (3.4%)	0	9 (3.7%)	0
慢性副鼻腔炎	3 (3.0%)	1 (1.0%)	1 (0.7%)	0	4 (1.6%)	1 (0.4%)
気管支炎	2 (2.0%)	0	1 (0.7%)	0	3 (1.2%)	0
低酸素症	2 (2.0%)	1 (1.0%)	1 (0.7%)	1 (0.7%)	3 (1.2%)	2 (0.8%)
鼻漏	2 (2.0%)	0	5 (3.4%)	0	7 (2.8%)	0
副鼻腔うっ血	2 (2.0%)	0	5 (3.4%)	0	7 (2.8%)	0
上気道咳症候群	2 (2.0%)	0	3 (2.1%)	0	5 (2.0%)	0
喘鳴	2 (2.0%)	0	1 (0.7%)	0	3 (1.2%)	0
喘息	1 (1.0%)	0	0	0	1 (0.4%)	0
裂孔ヘルニア	1 (1.0%)	0	0	0	1 (0.4%)	0
しゃっくり	1 (1.0%)	0	0	0	1 (0.4%)	0
喉頭の炎症	1 (1.0%)	0	3 (2.1%)	0	4 (1.6%)	0
肺浸潤	1 (1.0%)	0	1 (0.7%)	0	2 (0.8%)	0
鼻乾燥	1 (1.0%)	0	0	0	1 (0.4%)	0
鼻浮腫	1 (1.0%)	0	0	0	1 (0.4%)	0
呼吸時疼痛	1 (1.0%)	0	0	0	1 (0.4%)	0
副鼻腔分泌過多	1 (1.0%)	0	2 (1.4%)	0	3 (1.2%)	0
レンサ球菌性咽頭炎	1 (1.0%)	0	0	0	1 (0.4%)	0
胸膜痛	1 (1.0%)	0	3 (2.1%)	0	4 (1.6%)	0
ラ音	1 (1.0%)	0	1 (0.7%)	0	2 (0.8%)	0
逆流性喉頭炎	1 (1.0%)	0	0	0	1 (0.4%)	0
鼻炎	1 (1.0%)	0	0	0	1 (0.4%)	0
扁桃肥大	1 (1.0%)	0	0	0	1 (0.4%)	0
気管支障害	0	0	0	0	0	0
ウイルス性気管支炎	0	0	1 (0.7%)	1 (0.7%)	1 (0.4%)	1 (0.4%)
気管支肺症	0	0	1 (0.7%)	1 (0.7%)	1 (0.4%)	1 (0.4%)
気管支痙攣	0	0	0	0	0	0
慢性閉塞性肺疾患	0	0	1 (0.7%)	0	1 (0.4%)	0
咽喉乾燥	0	0	1 (0.7%)	0	1 (0.4%)	0
発声障害	0	0	3 (2.1%)	0	3 (1.2%)	0
労作性呼吸困難	0	0	7 (4.8%)	0	7 (2.8%)	0

TSF17PART4OF4: Treatment-Emergent Adverse Events by System Organ Class, Preferred Term, and Max CTCAE Grade by Age Group (>=65 vs <65); CLL/SLL Monotherapy Safety Population – Relapsed/Refractory Subjects (Studies PCYC-1112-CA, PCYC-1102-CA)

	Pooled Ibrutinib					
	<65		>=65		Total	
	Any Grade	Grade 3+4	Any Grade	Grade 3+4	Any Grade	Grade 3+4
喀血	0	0	1 (0.7%)	0	1 (0.4%)	0
肺障害	0	0	0	0	0	0
鼻潰瘍	0	0	2 (1.4%)	0	2 (0.8%)	0
鼻咽頭炎	0	0	1 (0.7%)	0	1 (0.4%)	0
咽頭紅斑	0	0	1 (0.7%)	0	1 (0.4%)	0
胸水	0	0	3 (2.1%)	0	3 (1.2%)	0
肺臓炎	0	0	1 (0.7%)	1 (0.7%)	1 (0.4%)	1 (0.4%)
肺うっ血	0	0	0	0	0	0
肺塞栓症	0	0	0	0	0	0
肺腫瘤	0	0	0	0	0	0
肺水腫	0	0	0	0	0	0
呼吸不全	0	0	0	0	0	0
気道うっ血	0	0	1 (0.7%)	0	1 (0.4%)	0
気道感染	0	0	1 (0.7%)	0	1 (0.4%)	0
気道の炎症	0	0	0	0	0	0
アレルギー性鼻炎	0	0	1 (0.7%)	0	1 (0.4%)	0
副鼻腔障害	0	0	1 (0.7%)	0	1 (0.4%)	0
咽喉刺激感	0	0	1 (0.7%)	0	1 (0.4%)	0
咽喉絞扼感	0	0	0	0	0	0
上気道うっ血	0	0	1 (0.7%)	0	1 (0.4%)	0
血液およびリンパ系障害	45 (44.6%)	27 (26.7%)	74 (51.0%)	38 (26.2%)	119 (48.4%)	65 (26.4%)
好中球減少症	18 (17.8%)	14 (13.9%)	31 (21.4%)	25 (17.2%)	49 (19.9%)	39 (15.9%)
血小板減少症	14 (13.9%)	5 (5.0%)	26 (17.9%)	11 (7.6%)	40 (16.3%)	16 (6.5%)
貧血	9 (8.9%)	3 (3.0%)	42 (29.0%)	6 (4.1%)	51 (20.7%)	9 (3.7%)
内出血発生の増加傾向	6 (5.9%)	0	11 (7.6%)	0	17 (6.9%)	0
白血球増加症	6 (5.9%)	6 (5.9%)	3 (2.1%)	2 (1.4%)	9 (3.7%)	8 (3.3%)
リンパ球増加症	6 (5.9%)	3 (3.0%)	4 (2.8%)	2 (1.4%)	10 (4.1%)	5 (2.0%)
点状出血	4 (4.0%)	0	2 (1.4%)	0	6 (2.4%)	0
発熱性好中球減少症	3 (3.0%)	3 (3.0%)	2 (1.4%)	2 (1.4%)	5 (2.0%)	5 (2.0%)
リンパ節痛	2 (2.0%)	0	1 (0.7%)	0	3 (1.2%)	0
リンパ節症	2 (2.0%)	1 (1.0%)	0	0	2 (0.8%)	1 (0.4%)
赤芽球癆	1 (1.0%)	0	0	0	1 (0.4%)	0
溶血	1 (1.0%)	1 (1.0%)	0	0	1 (0.4%)	1 (0.4%)

TSF17PART4OF4: Treatment-Emergent Adverse Events by System Organ Class, Preferred Term, and Max CTCAE Grade by Age Group (>=65 vs <65); CLL/SLL Monotherapy Safety Population – Relapsed/Refractory Subjects (Studies PCYC-1112-CA, PCYC-1102-CA)

	Pooled Ibrutinib					
	<65		>=65		Total	
	Any Grade	Grade 3+4	Any Grade	Grade 3+4	Any Grade	Grade 3+4
白血球減少症	1 (1.0%)	1 (1.0%)	2 (1.4%)	0	3 (1.2%)	1 (0.4%)
脾腫	1 (1.0%)	0	1 (0.7%)	1 (0.7%)	2 (0.8%)	1 (0.4%)
特発性血腫	1 (1.0%)	0	4 (2.8%)	0	5 (2.0%)	0
自己免疫性溶血性貧血	0	0	0	0	0	0
溶血性貧血	0	0	0	0	0	0
出血性障害	0	0	2 (1.4%)	0	2 (0.8%)	0
特発性血小板減少性紫斑病	0	0	0	0	0	0
白血球症	0	0	1 (0.7%)	1 (0.7%)	1 (0.4%)	1 (0.4%)
リンパ節炎	0	0	1 (0.7%)	0	1 (0.4%)	0
リンパ球減少症	0	0	2 (1.4%)	2 (1.4%)	2 (0.8%)	2 (0.8%)
メトヘモグロビン血症	0	0	0	0	0	0
正色素性正球性貧血	0	0	0	0	0	0
神経系障害	37 (36.6%)	2 (2.0%)	57 (39.3%)	3 (2.1%)	94 (38.2%)	5 (2.0%)
頭痛	16 (15.8%)	1 (1.0%)	20 (13.8%)	2 (1.4%)	36 (14.6%)	3 (1.2%)
浮動性めまい	9 (8.9%)	0	23 (15.9%)	0	32 (13.0%)	0
錯感覚	4 (4.0%)	0	3 (2.1%)	0	7 (2.8%)	0
末梢性感覚ニューロパチー	4 (4.0%)	0	8 (5.5%)	0	12 (4.9%)	0
ヘルペス後神経痛	2 (2.0%)	0	1 (0.7%)	0	3 (1.2%)	0
灼熱感	1 (1.0%)	0	0	0	1 (0.4%)	0
錯乱状態	1 (1.0%)	0	0	0	1 (0.4%)	0
痙攣	1 (1.0%)	0	0	0	1 (0.4%)	0
味覚異常	1 (1.0%)	0	1 (0.7%)	0	2 (0.8%)	0
知覚過敏	1 (1.0%)	0	0	0	1 (0.4%)	0
感覚鈍麻	1 (1.0%)	0	2 (1.4%)	0	3 (1.2%)	0
嗜眠	1 (1.0%)	0	0	0	1 (0.4%)	0
不随意性筋収縮	1 (1.0%)	0	0	0	1 (0.4%)	0
神経痛	1 (1.0%)	0	0	0	1 (0.4%)	0
不全麻痺	1 (1.0%)	0	0	0	1 (0.4%)	0
暗点	1 (1.0%)	0	0	0	1 (0.4%)	0
傾眠	1 (1.0%)	0	0	0	1 (0.4%)	0
前庭神経炎	1 (1.0%)	1 (1.0%)	0	0	1 (0.4%)	1 (0.4%)
異常な夢	0	0	1 (0.7%)	0	1 (0.4%)	0
味覚消失	0	0	1 (0.7%)	0	1 (0.4%)	0

TSF17PART4OF4: Treatment-Emergent Adverse Events by System Organ Class, Preferred Term, and Max CTCAE Grade by Age Group (>=65 vs <65); CLL/SLL Monotherapy Safety Population – Relapsed/Refractory Subjects (Studies PCYC-1112-CA, PCYC-1102-CA)

	Pooled Ibrutinib					
	<65		>=65		Total	
	Any Grade	Grade 3+4	Any Grade	Grade 3+4	Any Grade	Grade 3+4
激越	0	0	1 (0.7%)	0	1 (0.4%)	0
健忘	0	0	3 (2.1%)	0	3 (1.2%)	0
運動失調	0	0	1 (0.7%)	0	1 (0.4%)	0
平衡障害	0	0	1 (0.7%)	0	1 (0.4%)	0
頚動脈狭窄	0	0	1 (0.7%)	0	1 (0.4%)	0
手根管症候群	0	0	1 (0.7%)	0	1 (0.4%)	0
大脳萎縮	0	0	1 (0.7%)	0	1 (0.4%)	0
複視	0	0	1 (0.7%)	0	1 (0.4%)	0
失見当識	0	0	1 (0.7%)	0	1 (0.4%)	0
注意力障害	0	0	1 (0.7%)	0	1 (0.4%)	0
体位性めまい	0	0	3 (2.1%)	0	3 (1.2%)	0
構語障害	0	0	2 (1.4%)	0	2 (0.8%)	0
歩行障害	0	0	1 (0.7%)	0	1 (0.4%)	0
不眠症	0	0	1 (0.7%)	0	1 (0.4%)	0
記憶障害	0	0	0	0	0	0
筋力低下	0	0	1 (0.7%)	0	1 (0.4%)	0
末梢性ニューロパチー	0	0	2 (1.4%)	0	2 (0.8%)	0
起立性低血圧	0	0	1 (0.7%)	1 (0.7%)	1 (0.4%)	1 (0.4%)
嗅覚錯誤	0	0	0	0	0	0
多発ニューロパチー	0	0	0	0	0	0
下肢静止不能症候群	0	0	0	0	0	0
坐骨神経痛	0	0	0	0	0	0
副鼻腔炎に伴う頭痛	0	0	1 (0.7%)	0	1 (0.4%)	0
失神	0	0	2 (1.4%)	0	2 (0.8%)	0
耳鳴	0	0	1 (0.7%)	0	1 (0.4%)	0
振戦	0	0	0	0	0	0
霧視	0	0	1 (0.7%)	0	1 (0.4%)	0
眼障害	34 (33.7%)	0	54 (37.2%)	0	88 (35.8%)	0
霧視	9 (8.9%)	0	13 (9.0%)	0	22 (8.9%)	0
眼乾燥	6 (5.9%)	0	12 (8.3%)	0	18 (7.3%)	0
眼そう痒症	5 (5.0%)	0	1 (0.7%)	0	6 (2.4%)	0
流涙増加	4 (4.0%)	0	6 (4.1%)	0	10 (4.1%)	0
羞明	4 (4.0%)	0	3 (2.1%)	0	7 (2.8%)	0

TSF17PART4OF4: Treatment-Emergent Adverse Events by System Organ Class, Preferred Term, and Max CTCAE Grade by Age Group (>=65 vs <65); CLL/SLL Monotherapy Safety Population – Relapsed/Refractory Subjects (Studies PCYC-1112-CA, PCYC-1102-CA)

	Pooled					
	Ibrutinib					
	<65		>=65		Total	
	Any Grade	Grade 3+4	Any Grade	Grade 3+4	Any Grade	Grade 3+4
眼充血	3 (3.0%)	0	3 (2.1%)	0	6 (2.4%)	0
白内障	2 (2.0%)	0	5 (3.4%)	0	7 (2.8%)	0
結膜炎	2 (2.0%)	0	5 (3.4%)	0	7 (2.8%)	0
複視	2 (2.0%)	0	0	0	2 (0.8%)	0
眼刺激	2 (2.0%)	0	4 (2.8%)	0	6 (2.4%)	0
眼痛	2 (2.0%)	0	8 (5.5%)	0	10 (4.1%)	0
視力低下	2 (2.0%)	0	7 (4.8%)	0	9 (3.7%)	0
視力障害	2 (2.0%)	0	1 (0.7%)	0	3 (1.2%)	0
硝子体浮遊物	2 (2.0%)	0	5 (3.4%)	0	7 (2.8%)	0
眼瞼痙攣	1 (1.0%)	0	1 (0.7%)	0	2 (0.8%)	0
網脈絡膜萎縮	1 (1.0%)	0	0	0	1 (0.4%)	0
結膜出血	1 (1.0%)	0	2 (1.4%)	0	3 (1.2%)	0
眼瞼内反	1 (1.0%)	0	0	0	1 (0.4%)	0
眼脂	1 (1.0%)	0	1 (0.7%)	0	2 (0.8%)	0
眼瞼痛	1 (1.0%)	0	0	0	1 (0.4%)	0
黄斑変性	1 (1.0%)	0	0	0	1 (0.4%)	0
眼筋麻痺	1 (1.0%)	0	0	0	1 (0.4%)	0
光視症	1 (1.0%)	0	1 (0.7%)	0	2 (0.8%)	0
硝子体変性	1 (1.0%)	0	0	0	1 (0.4%)	0
眼の異常感	0	0	1 (0.7%)	0	1 (0.4%)	0
一過性黒内障	0	0	1 (0.7%)	0	1 (0.4%)	0
眼精疲労	0	0	0	0	0	0
眼瞼炎	0	0	1 (0.7%)	0	1 (0.4%)	0
片側失明	0	0	0	0	0	0
核性白内障	0	0	1 (0.7%)	0	1 (0.4%)	0
結膜充血	0	0	1 (0.7%)	0	1 (0.4%)	0
眼球突出症	0	0	0	0	0	0
眼の障害	0	0	1 (0.7%)	0	1 (0.4%)	0
眼瞼機能障害	0	0	1 (0.7%)	0	1 (0.4%)	0
黄斑浮腫	0	0	1 (0.7%)	0	1 (0.4%)	0
高眼圧症	0	0	2 (1.4%)	0	2 (0.8%)	0
眼窩周囲浮腫	0	0	1 (0.7%)	0	1 (0.4%)	0
潰瘍性角膜炎	0	0	0	0	0	0

TSF17PART4OF4: Treatment-Emergent Adverse Events by System Organ Class, Preferred Term, and Max CTCAE Grade by Age Group (>=65 vs <65); CLL/SLL Monotherapy Safety Population – Relapsed/Refractory Subjects (Studies PCYC-1112-CA, PCYC-1102-CA)

	Pooled					
	Ibrutinib					
	<65		>=65		Total	
	Any Grade	Grade 3+4	Any Grade	Grade 3+4	Any Grade	Grade 3+4
硝子体剥離	0	0	1 (0.7%)	0	1 (0.4%)	0
傷害、中毒および処置合併症	25 (24.8%)	0	37 (25.5%)	5 (3.4%)	62 (25.2%)	5 (2.0%)
挫傷	7 (6.9%)	0	15 (10.3%)	0	22 (8.9%)	0
節足動物咬傷	3 (3.0%)	0	4 (2.8%)	0	7 (2.8%)	0
熱傷	2 (2.0%)	0	0	0	2 (0.8%)	0
動物による引っかき傷	1 (1.0%)	0	0	0	1 (0.4%)	0
足関節部骨折	1 (1.0%)	0	0	0	1 (0.4%)	0
骨挫傷	1 (1.0%)	0	0	0	1 (0.4%)	0
擦過傷	1 (1.0%)	0	2 (1.4%)	0	3 (1.2%)	0
眼挫傷	1 (1.0%)	0	0	0	1 (0.4%)	0
転倒	1 (1.0%)	0	5 (3.4%)	0	6 (2.4%)	0
体内異物	1 (1.0%)	0	0	0	1 (0.4%)	0
関節損傷	1 (1.0%)	0	1 (0.7%)	0	2 (0.8%)	0
裂傷	1 (1.0%)	0	1 (0.7%)	0	2 (0.8%)	0
処置後腫脹	1 (1.0%)	0	0	0	1 (0.4%)	0
術後発熱	1 (1.0%)	0	0	0	1 (0.4%)	0
処置による疼痛	1 (1.0%)	0	2 (1.4%)	0	3 (1.2%)	0
肋骨骨折	1 (1.0%)	0	0	0	1 (0.4%)	0
引っかき傷	1 (1.0%)	0	0	0	1 (0.4%)	0
皮下血腫	1 (1.0%)	0	0	0	1 (0.4%)	0
硬膜下血腫	1 (1.0%)	0	2 (1.4%)	2 (1.4%)	3 (1.2%)	2 (0.8%)
上肢骨折	1 (1.0%)	0	0	0	1 (0.4%)	0
有毒性刺傷	1 (1.0%)	0	0	0	1 (0.4%)	0
放射線胃腸炎	0	0	1 (0.7%)	0	1 (0.4%)	0
注入に伴う反応	0	0	0	0	0	0
注入部位小水疱	0	0	1 (0.7%)	0	1 (0.4%)	0
靭帯捻挫	0	0	0	0	0	0
口腔内損傷	0	0	1 (0.7%)	0	1 (0.4%)	0
多発骨折	0	0	1 (0.7%)	1 (0.7%)	1 (0.4%)	1 (0.4%)
筋損傷	0	0	1 (0.7%)	0	1 (0.4%)	0
肉離れ	0	0	0	0	0	0
眼窩周囲挫傷	0	0	1 (0.7%)	0	1 (0.4%)	0
処置後合併症	0	0	0	0	0	0

TSF17PART4OF4: Treatment-Emergent Adverse Events by System Organ Class, Preferred Term, and Max CTCAE Grade by Age Group (>=65 vs <65); CLL/SLL Monotherapy Safety Population – Relapsed/Refractory Subjects (Studies PCYC-1112-CA, PCYC-1102-CA)

	Pooled					
	Ibrutinib					
	<65		>=65		Total	
	Any Grade	Grade 3+4	Any Grade	Grade 3+4	Any Grade	Grade 3+4
処置後出血	0	0	1 (0.7%)	1 (0.7%)	1 (0.4%)	1 (0.4%)
交通事故	0	0	0	0	0	0
皮膚創傷	0	0	0	0	0	0
脊椎圧迫骨折	0	0	1 (0.7%)	1 (0.7%)	1 (0.4%)	1 (0.4%)
腱炎	0	0	1 (0.7%)	0	1 (0.4%)	0
外傷性血腫	0	0	4 (2.8%)	0	4 (1.6%)	0
手首関節骨折	0	0	1 (0.7%)	0	1 (0.4%)	0
代謝および栄養障害	24 (23.8%)	5 (5.0%)	51 (35.2%)	14 (9.7%)	75 (30.5%)	19 (7.7%)
食欲減退	7 (6.9%)	0	14 (9.7%)	4 (2.8%)	21 (8.5%)	4 (1.6%)
高血糖	5 (5.0%)	2 (2.0%)	6 (4.1%)	0	11 (4.5%)	2 (0.8%)
低カリウム血症	5 (5.0%)	2 (2.0%)	12 (8.3%)	2 (1.4%)	17 (6.9%)	4 (1.6%)
痛風	3 (3.0%)	0	0	0	3 (1.2%)	0
高尿酸血症	3 (3.0%)	1 (1.0%)	10 (6.9%)	3 (2.1%)	13 (5.3%)	4 (1.6%)
低マグネシウム血症	3 (3.0%)	0	4 (2.8%)	0	7 (2.8%)	0
低ナトリウム血症	3 (3.0%)	0	5 (3.4%)	3 (2.1%)	8 (3.3%)	3 (1.2%)
脱水	2 (2.0%)	0	5 (3.4%)	4 (2.8%)	7 (2.8%)	4 (1.6%)
電解質失調	2 (2.0%)	0	0	0	2 (0.8%)	0
高脂血症	2 (2.0%)	0	0	0	2 (0.8%)	0
低アルブミン血症	2 (2.0%)	0	0	0	2 (0.8%)	0
高カリウム血症	1 (1.0%)	0	3 (2.1%)	0	4 (1.6%)	0
代謝性アシドーシス	1 (1.0%)	1 (1.0%)	0	0	1 (0.4%)	1 (0.4%)
末梢性浮腫	1 (1.0%)	0	1 (0.7%)	0	2 (0.8%)	0
ビタミンD欠乏	1 (1.0%)	0	0	0	1 (0.4%)	0
悪液質	0	0	1 (0.7%)	0	1 (0.4%)	0
水分過負荷	0	0	1 (0.7%)	0	1 (0.4%)	0
体液貯留	0	0	0	0	0	0
高マグネシウム血症	0	0	1 (0.7%)	0	1 (0.4%)	0
低カルシウム血症	0	0	2 (1.4%)	0	2 (0.8%)	0
低血糖症	0	0	3 (2.1%)	1 (0.7%)	3 (1.2%)	1 (0.4%)
低リン酸血症	0	0	3 (2.1%)	1 (0.7%)	3 (1.2%)	1 (0.4%)
低蛋白血症	0	0	1 (0.7%)	0	1 (0.4%)	0
鉄欠乏	0	0	4 (2.8%)	0	4 (1.6%)	0
腫瘍崩壊症候群	0	0	0	0	0	0

TSF17PART4OF4: Treatment-Emergent Adverse Events by System Organ Class, Preferred Term, and Max CTCAE Grade by Age Group (>=65 vs <65); CLL/SLL Monotherapy Safety Population – Relapsed/Refractory Subjects (Studies PCYC-1112-CA, PCYC-1102-CA)

	Pooled					
	Ibrutinib					
	<65		>=65		Total	
	Any Grade	Grade 3+4	Any Grade	Grade 3+4	Any Grade	Grade 3+4
過少体重	0	0	1 (0.7%)	0	1 (0.4%)	0
血管障害	20 (19.8%)	3 (3.0%)	27 (18.6%)	6 (4.1%)	47 (19.1%)	9 (3.7%)
高血圧	6 (5.9%)	2 (2.0%)	12 (8.3%)	6 (4.1%)	18 (7.3%)	8 (3.3%)
狭心症	3 (3.0%)	1 (1.0%)	0	0	3 (1.2%)	1 (0.4%)
挫傷	3 (3.0%)	0	7 (4.8%)	0	10 (4.1%)	0
血腫	2 (2.0%)	0	1 (0.7%)	0	3 (1.2%)	0
低血圧	2 (2.0%)	0	2 (1.4%)	0	4 (1.6%)	0
斑状出血	1 (1.0%)	0	0	0	1 (0.4%)	0
塞栓症	1 (1.0%)	0	0	0	1 (0.4%)	0
鼻出血	1 (1.0%)	0	2 (1.4%)	0	3 (1.2%)	0
血精液症	1 (1.0%)	0	0	0	1 (0.4%)	0
ほてり	1 (1.0%)	0	0	0	1 (0.4%)	0
リンパ浮腫	1 (1.0%)	0	1 (0.7%)	0	2 (0.8%)	0
表在性静脈炎	1 (1.0%)	0	0	0	1 (0.4%)	0
直腸出血	1 (1.0%)	0	1 (0.7%)	0	2 (0.8%)	0
強膜出血	1 (1.0%)	0	0	0	1 (0.4%)	0
皮膚潰瘍	1 (1.0%)	0	0	0	1 (0.4%)	0
静脈瘤	1 (1.0%)	0	0	0	1 (0.4%)	0
動脈瘤	0	0	1 (0.7%)	0	1 (0.4%)	0
結膜出血	0	0	2 (1.4%)	0	2 (0.8%)	0
深部静脈血栓症	0	0	0	0	0	0
潮紅	0	0	0	0	0	0
出血	0	0	1 (0.7%)	0	1 (0.4%)	0
メレナ	0	0	1 (0.7%)	0	1 (0.4%)	0
壊死	0	0	1 (0.7%)	0	1 (0.4%)	0
起立性低血圧	0	0	0	0	0	0
末梢冷感	0	0	0	0	0	0
鎖骨下静脈血栓症	0	0	0	0	0	0
血栓性静脈炎	0	0	1 (0.7%)	0	1 (0.4%)	0
表在性血栓性静脈炎	0	0	0	0	0	0
臨床検査	17 (16.8%)	2 (2.0%)	31 (21.4%)	9 (6.2%)	48 (19.5%)	11 (4.5%)
体重減少	5 (5.0%)	0	10 (6.9%)	3 (2.1%)	15 (6.1%)	3 (1.2%)
血中クレアチニン増加	2 (2.0%)	0	2 (1.4%)	0	4 (1.6%)	0

TSF17PART4OF4: Treatment-Emergent Adverse Events by System Organ Class, Preferred Term, and Max CTCAE Grade by Age Group (>=65 vs <65); CLL/SLL Monotherapy Safety Population – Relapsed/Refractory Subjects (Studies PCYC-1112-CA, PCYC-1102-CA)

	Pooled					
	Ibrutinib					
	<65		>=65		Total	
	Any Grade	Grade 3+4	Any Grade	Grade 3+4	Any Grade	Grade 3+4
リンパ球数増加	2 (2.0%)	2 (2.0%)	1 (0.7%)	0	3 (1.2%)	2 (0.8%)
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	1 (1.0%)	0	3 (2.1%)	0	4 (1.6%)	0
β２ミクログロブリン増加	1 (1.0%)	0	0	0	1 (0.4%)	0
出血時間延長	1 (1.0%)	0	0	0	1 (0.4%)	0
血中アルカリホスファターゼ増加	1 (1.0%)	0	1 (0.7%)	0	2 (0.8%)	0
血中プロラクチン増加	1 (1.0%)	0	0	0	1 (0.4%)	0
血中甲状腺刺激ホルモン増加	1 (1.0%)	0	0	0	1 (0.4%)	0
血中尿素増加	1 (1.0%)	0	2 (1.4%)	0	3 (1.2%)	0
血中尿酸増加	1 (1.0%)	0	0	0	1 (0.4%)	0
心雑音	1 (1.0%)	0	2 (1.4%)	0	3 (1.2%)	0
凝固時間延長	1 (1.0%)	0	0	0	1 (0.4%)	0
コンピュータ断層撮影異常	1 (1.0%)	0	0	0	1 (0.4%)	0
心電図ＱＴ間隔異常	1 (1.0%)	0	0	0	1 (0.4%)	0
心電図ＱＴ延長	1 (1.0%)	0	1 (0.7%)	0	2 (0.8%)	0
肝酵素上昇	1 (1.0%)	0	0	0	1 (0.4%)	0
総蛋白増加	1 (1.0%)	0	0	0	1 (0.4%)	0
血清フェリチン減少	1 (1.0%)	0	0	0	1 (0.4%)	0
視標追跡検査異常	1 (1.0%)	0	0	0	1 (0.4%)	0
ビタミンＢ１２減少	1 (1.0%)	0	0	0	1 (0.4%)	0
体重増加	1 (1.0%)	0	1 (0.7%)	0	2 (0.8%)	0
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	0	0	3 (2.1%)	0	3 (1.2%)	0
血中アルブミン減少	0	0	1 (0.7%)	0	1 (0.4%)	0
血中ビリルビン増加	0	0	0	0	0	0
血中免疫グロブリンＧ減少	0	0	0	0	0	0
血中免疫グロブリンM減少	0	0	0	0	0	0
血中乳酸脱水素酵素増加	0	0	1 (0.7%)	1 (0.7%)	1 (0.4%)	1 (0.4%)
血中カリウム増加	0	0	0	0	0	0
血圧上昇	0	0	1 (0.7%)	0	1 (0.4%)	0
呼吸音異常	0	0	1 (0.7%)	0	1 (0.4%)	0
ＥＣＯＧパフォーマンスステータス悪化	0	0	0	0	0	0
駆出率減少	0	0	1 (0.7%)	0	1 (0.4%)	0
内視鏡検査異常	0	0	1 (0.7%)	0	1 (0.4%)	0

TSF17PART4OF4: Treatment-Emergent Adverse Events by System Organ Class, Preferred Term, and Max CTCAE Grade by Age Group (>=65 vs <65); CLL/SLL Monotherapy Safety Population – Relapsed/Refractory Subjects (Studies PCYC-1112-CA, PCYC-1102-CA)

	Pooled					
	Ibrutinib					
	<65		>=65		Total	
	Any Grade	Grade 3+4	Any Grade	Grade 3+4	Any Grade	Grade 3+4
フィブリンＤダイマー増加	0	0	1 (0.7%)	1 (0.7%)	1 (0.4%)	1 (0.4%)
γ－グルタミルトランスフェラーゼ増加	0	0	1 (0.7%)	0	1 (0.4%)	0
ヘマトクリット減少	0	0	0	0	0	0
心拍数減少	0	0	1 (0.7%)	0	1 (0.4%)	0
心拍数増加	0	0	1 (0.7%)	0	1 (0.4%)	0
免疫グロブリン減少	0	0	1 (0.7%)	1 (0.7%)	1 (0.4%)	1 (0.4%)
国際標準比増加	0	0	1 (0.7%)	0	1 (0.4%)	0
脂質増加	0	0	0	0	0	0
肝機能検査異常	0	0	0	0	0	0
単球数増加	0	0	0	0	0	0
好中球数減少	0	0	3 (2.1%)	3 (2.1%)	3 (1.2%)	3 (1.2%)
食道胃十二指腸内視鏡検査異常	0	0	1 (0.7%)	0	1 (0.4%)	0
血小板数減少	0	0	1 (0.7%)	0	1 (0.4%)	0
前立腺特異性抗原増加	0	0	1 (0.7%)	0	1 (0.4%)	0
総蛋白減少	0	0	0	0	0	0
ＲＳウイルス検査陽性	0	0	0	0	0	0
トロポニン増加	0	0	0	0	0	0
ビタミンＢ６減少	0	0	1 (0.7%)	0	1 (0.4%)	0
白血球数減少	0	0	1 (0.7%)	0	1 (0.4%)	0
白血球数増加	0	0	0	0	0	0
精神障害	16 (15.8%)	1 (1.0%)	29 (20.0%)	1 (0.7%)	45 (18.3%)	2 (0.8%)
不安	5 (5.0%)	0	8 (5.5%)	0	13 (5.3%)	0
不眠症	4 (4.0%)	0	8 (5.5%)	1 (0.7%)	12 (4.9%)	1 (0.4%)
うつ病	3 (3.0%)	0	5 (3.4%)	0	8 (3.3%)	0
不快気分	1 (1.0%)	0	0	0	1 (0.4%)	0
リビドー減退	1 (1.0%)	0	0	0	1 (0.4%)	0
躁病	1 (1.0%)	1 (1.0%)	0	0	1 (0.4%)	1 (0.4%)
精神状態変化	1 (1.0%)	0	0	0	1 (0.4%)	0
気分動揺	1 (1.0%)	0	0	0	1 (0.4%)	0
精神病性障害	1 (1.0%)	1 (1.0%)	0	0	1 (0.4%)	1 (0.4%)
ストレス	1 (1.0%)	0	0	0	1 (0.4%)	0
異常な夢	0	0	0	0	0	0
攻撃性	0	0	0	0	0	0

TSF17PART4OF4: Treatment-Emergent Adverse Events by System Organ Class, Preferred Term, and Max CTCAE Grade by Age Group (>=65 vs <65); CLL/SLL Monotherapy Safety Population – Relapsed/Refractory Subjects (Studies PCYC-1112-CA, PCYC-1102-CA)

	Pooled Ibrutinib					
	<65		>=65		Total	
	Any Grade	Grade 3+4	Any Grade	Grade 3+4	Any Grade	Grade 3+4
激越	0	0	0	0	0	0
錯乱状態	0	0	5 (3.4%)	0	5 (2.0%)	0
譫妄	0	0	0	0	0	0
抑うつ気分	0	0	1 (0.7%)	0	1 (0.4%)	0
幻覚	0	0	1 (0.7%)	0	1 (0.4%)	0
大うつ病	0	0	0	0	0	0
気分変化	0	0	1 (0.7%)	0	1 (0.4%)	0
悪夢	0	0	0	0	0	0
パニック発作	0	0	1 (0.7%)	0	1 (0.4%)	0
落ち着きのなさ	0	0	0	0	0	0
睡眠障害	0	0	1 (0.7%)	0	1 (0.4%)	0
身体妄想	0	0	0	0	0	0
傾眠	0	0	1 (0.7%)	0	1 (0.4%)	0
自殺念慮	0	0	2 (1.4%)	0	2 (0.8%)	0
腎および尿路障害	13 (12.9%)	2 (2.0%)	19 (13.1%)	4 (2.8%)	32 (13.0%)	6 (2.4%)
頻尿	4 (4.0%)	0	2 (1.4%)	0	6 (2.4%)	0
排尿困難	3 (3.0%)	0	4 (2.8%)	1 (0.7%)	7 (2.8%)	1 (0.4%)
高窒素血症	1 (1.0%)	0	0	0	1 (0.4%)	0
非感染性膀胱炎	1 (1.0%)	1 (1.0%)	0	0	1 (0.4%)	1 (0.4%)
血尿	1 (1.0%)	0	1 (0.7%)	0	2 (0.8%)	0
急性腎不全	1 (1.0%)	1 (1.0%)	1 (0.7%)	1 (0.7%)	2 (0.8%)	2 (0.8%)
腎臓痛	1 (1.0%)	0	0	0	1 (0.4%)	0
排尿躊躇	1 (1.0%)	0	0	0	1 (0.4%)	0
尿路感染	1 (1.0%)	0	5 (3.4%)	1 (0.7%)	6 (2.4%)	1 (0.4%)
尿流量減少	1 (1.0%)	0	0	0	1 (0.4%)	0
膀胱結石	0	0	2 (1.4%)	0	2 (0.8%)	0
体液貯留	0	0	1 (0.7%)	0	1 (0.4%)	0
水腎症	0	0	0	0	0	0
水尿管症	0	0	0	0	0	0
緊張性膀胱	0	0	1 (0.7%)	0	1 (0.4%)	0
腎結石症	0	0	0	0	0	0
夜間頻尿	0	0	0	0	0	0
多尿	0	0	2 (1.4%)	0	2 (0.8%)	0

TSF17PART4OF4: Treatment-Emergent Adverse Events by System Organ Class, Preferred Term, and Max CTCAE Grade by Age Group (>=65 vs <65); CLL/SLL Monotherapy Safety Population – Relapsed/Refractory Subjects (Studies PCYC-1112-CA, PCYC-1102-CA)

	Pooled Ibrutinib					
	<65		>=65		Total	
	Any Grade	Grade 3+4	Any Grade	Grade 3+4	Any Grade	Grade 3+4
腎不全	0	0	0	0	0	0
腎機能障害	0	0	2 (1.4%)	1 (0.7%)	2 (0.8%)	1 (0.4%)
尿失禁	0	0	1 (0.7%)	0	1 (0.4%)	0
尿閉	0	0	2 (1.4%)	0	2 (0.8%)	0
免疫系障害	10 (9.9%)	0	10 (6.9%)	2 (1.4%)	20 (8.1%)	2 (0.8%)
節足動物咬傷アレルギー	5 (5.0%)	0	2 (1.4%)	1 (0.7%)	7 (2.8%)	1 (0.4%)
低ｙグロブリン血症	2 (2.0%)	0	4 (2.8%)	1 (0.7%)	6 (2.4%)	1 (0.4%)
薬物過敏症	1 (1.0%)	0	2 (1.4%)	0	3 (1.2%)	0
好酸球性食道炎	1 (1.0%)	0	0	0	1 (0.4%)	0
移植片対宿主病	1 (1.0%)	0	0	0	1 (0.4%)	0
季節性アレルギー	1 (1.0%)	0	2 (1.4%)	0	3 (1.2%)	0
動物アレルギー	0	0	0	0	0	0
アナフィラキシーショック	0	0	0	0	0	0
過敏症	0	0	0	0	0	0
サルコイドーシス	0	0	0	0	0	0
良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）	9 (8.9%)	2 (2.0%)	20 (13.8%)	4 (2.8%)	29 (11.8%)	6 (2.4%)
基底細胞癌	1 (1.0%)	0	6 (4.1%)	0	7 (2.8%)	0
線維性組織球腫	1 (1.0%)	0	0	0	1 (0.4%)	0
白血病	1 (1.0%)	0	0	0	1 (0.4%)	0
悪性組織球増殖症	1 (1.0%)	0	0	0	1 (0.4%)	0
リクター症候群	1 (1.0%)	0	0	0	1 (0.4%)	0
皮膚乳頭腫	1 (1.0%)	0	0	0	1 (0.4%)	0
扁平上皮癌	1 (1.0%)	0	4 (2.8%)	0	5 (2.0%)	0
肺扁平上皮癌	1 (1.0%)	1 (1.0%)	0	0	1 (0.4%)	1 (0.4%)
腫瘍フレア	1 (1.0%)	1 (1.0%)	0	0	1 (0.4%)	1 (0.4%)
ボーエン病	0	0	1 (0.7%)	0	1 (0.4%)	0
慢性リンパ性白血病	0	0	3 (2.1%)	1 (0.7%)	3 (1.2%)	1 (0.4%)
消化器癌	0	0	1 (0.7%)	0	1 (0.4%)	0
遠隔転移を伴う肺腺癌	0	0	1 (0.7%)	1 (0.7%)	1 (0.4%)	1 (0.4%)
転移部痛	0	0	0	0	0	0
遠隔転移を伴う扁平上皮癌	0	0	0	0	0	0
末梢性Ｔ細胞性リンパ腫、組織型不明	0	0	1 (0.7%)	0	1 (0.4%)	0

TSF17PART4OF4: Treatment-Emergent Adverse Events by System Organ Class, Preferred Term, and Max CTCAE Grade by Age Group (>=65 vs <65); CLL/SLL Monotherapy Safety Population – Relapsed/Refractory Subjects (Studies PCYC-1112-CA, PCYC-1102-CA)

	Pooled Ibrutinib					
	<65		>=65		Total	
	Any Grade	Grade 3+4	Any Grade	Grade 3+4	Any Grade	Grade 3+4
肉腫	0	0	1 (0.7%)	0	1 (0.4%)	0
脂漏性角化症	0	0	0	0	0	0
皮膚癌	0	0	1 (0.7%)	1 (0.7%)	1 (0.4%)	1 (0.4%)
軟部組織新生物	0	0	1 (0.7%)	0	1 (0.4%)	0
皮膚有棘細胞癌	0	0	2 (1.4%)	0	2 (0.8%)	0
舌新生物	0	0	0	0	0	0
腫瘍崩壊症候群	0	0	1 (0.7%)	1 (0.7%)	1 (0.4%)	1 (0.4%)
腫瘍疼痛	0	0	0	0	0	0
心臓障害	8 (7.9%)	1 (1.0%)	35 (24.1%)	13 (9.0%)	43 (17.5%)	14 (5.7%)
動悸	3 (3.0%)	0	2 (1.4%)	0	5 (2.0%)	0
心房細動	1 (1.0%)	1 (1.0%)	13 (9.0%)	8 (5.5%)	14 (5.7%)	9 (3.7%)
左脚ブロック	1 (1.0%)	0	0	0	1 (0.4%)	0
心停止	1 (1.0%)	0	0	0	1 (0.4%)	0
胸部不快感	1 (1.0%)	0	0	0	1 (0.4%)	0
洞性徐脈	1 (1.0%)	0	1 (0.7%)	0	2 (0.8%)	0
頻脈	1 (1.0%)	0	0	0	1 (0.4%)	0
急性心筋梗塞	0	0	0	0	0	0
狭心症	0	0	3 (2.1%)	0	3 (1.2%)	0
大動脈弁狭窄	0	0	0	0	0	0
心房粗動	0	0	2 (1.4%)	0	2 (0.8%)	0
心房頻脈	0	0	1 (0.7%)	0	1 (0.4%)	0
房室ブロック	0	0	2 (1.4%)	1 (0.7%)	2 (0.8%)	1 (0.4%)
徐脈	0	0	1 (0.7%)	0	1 (0.4%)	0
右脚ブロック	0	0	1 (0.7%)	0	1 (0.4%)	0
心不全	0	0	2 (1.4%)	1 (0.7%)	2 (0.8%)	1 (0.4%)
うっ血性心不全	0	0	2 (1.4%)	2 (1.4%)	2 (0.8%)	2 (0.8%)
心拡大	0	0	1 (0.7%)	0	1 (0.4%)	0
心房拡張	0	0	1 (0.7%)	0	1 (0.4%)	0
呼吸困難	0	0	2 (1.4%)	0	2 (0.8%)	0
労作性呼吸困難	0	0	2 (1.4%)	0	2 (0.8%)	0
水分過負荷	0	0	1 (0.7%)	0	1 (0.4%)	0
喀血	0	0	1 (0.7%)	0	1 (0.4%)	0
心筋梗塞	0	0	1 (0.7%)	1 (0.7%)	1 (0.4%)	1 (0.4%)

TSF17PART4OF4: Treatment-Emergent Adverse Events by System Organ Class, Preferred Term, and Max CTCAE Grade by Age Group (>=65 vs <65); CLL/SLL Monotherapy Safety Population – Relapsed/Refractory Subjects (Studies PCYC-1112-CA, PCYC-1102-CA)

	Pooled Ibrutinib					
	<65		>=65		Total	
	Any Grade	Grade 3+4	Any Grade	Grade 3+4	Any Grade	Grade 3+4
末梢性浮腫	0	0	4 (2.8%)	0	4 (1.6%)	0
肺水腫	0	0	1 (0.7%)	0	1 (0.4%)	0
洞性頻脈	0	0	2 (1.4%)	0	2 (0.8%)	0
上室性頻脈	0	0	0	0	0	0
失神	0	0	2 (1.4%)	1 (0.7%)	2 (0.8%)	1 (0.4%)
耳および迷路障害	8 (7.9%)	0	14 (9.7%)	0	22 (8.9%)	0
難聴	2 (2.0%)	0	2 (1.4%)	0	4 (1.6%)	0
片耳難聴	1 (1.0%)	0	1 (0.7%)	0	2 (0.8%)	0
耳不快感	1 (1.0%)	0	1 (0.7%)	0	2 (0.8%)	0
耳の障害	1 (1.0%)	0	0	0	1 (0.4%)	0
耳感染	1 (1.0%)	0	0	0	1 (0.4%)	0
聴覚障害	1 (1.0%)	0	1 (0.7%)	0	2 (0.8%)	0
聴力低下	1 (1.0%)	0	0	0	1 (0.4%)	0
鼓膜炎	1 (1.0%)	0	0	0	1 (0.4%)	0
耳鳴	1 (1.0%)	0	3 (2.1%)	0	4 (1.6%)	0
鼓膜穿孔	1 (1.0%)	0	0	0	1 (0.4%)	0
回転性めまい	1 (1.0%)	0	1 (0.7%)	0	2 (0.8%)	0
感音性難聴	0	0	0	0	0	0
耳出血	0	0	1 (0.7%)	0	1 (0.4%)	0
耳痛	0	0	6 (4.1%)	0	6 (2.4%)	0
耳管機能障害	0	0	1 (0.7%)	0	1 (0.4%)	0
外耳炎	0	0	1 (0.7%)	0	1 (0.4%)	0
鼓膜充血	0	0	0	0	0	0
生殖系および乳房障害	4 (4.0%)	0	8 (5.5%)	0	12 (4.9%)	0
乳房圧痛	1 (1.0%)	0	0	0	1 (0.4%)	0
血精液症	1 (1.0%)	0	0	0	1 (0.4%)	0
月経過多	1 (1.0%)	0	0	0	1 (0.4%)	0
骨盤痛	1 (1.0%)	0	0	0	1 (0.4%)	0
外陰腟不快感	1 (1.0%)	0	0	0	1 (0.4%)	0
バルトリン嚢腫	0	0	1 (0.7%)	0	1 (0.4%)	0
良性前立腺肥大症	0	0	0	0	0	0
乳房石灰化	0	0	1 (0.7%)	0	1 (0.4%)	0
勃起不全	0	0	1 (0.7%)	0	1 (0.4%)	0

TSF17PART4OF4: Treatment-Emergent Adverse Events by System Organ Class, Preferred Term, and Max CTCAE Grade by Age Group (>=65 vs <65); CLL/SLL Monotherapy Safety Population – Relapsed/Refractory Subjects (Studies PCYC-1112-CA, PCYC-1102-CA)

	Pooled					
	Ibrutinib					
	<65		>=65		Total	
	Any Grade	Grade 3+4	Any Grade	Grade 3+4	Any Grade	Grade 3+4
勃起増強	0	0	1 (0.7%)	0	1 (0.4%)	0
ほてり	0	0	1 (0.7%)	0	1 (0.4%)	0
前立腺炎	0	0	1 (0.7%)	0	1 (0.4%)	0
前立腺腫大	0	0	1 (0.7%)	0	1 (0.4%)	0
精巣痛	0	0	1 (0.7%)	0	1 (0.4%)	0
精巣腫脹	0	0	1 (0.7%)	0	1 (0.4%)	0
外陰腟乾燥	0	0	0	0	0	0
外陰腟痛	0	0	0	0	0	0
外陰腟そう痒症	0	0	0	0	0	0
内分泌障害	3 (3.0%)	1 (1.0%)	1 (0.7%)	0	4 (1.6%)	1 (0.4%)
高血糖	1 (1.0%)	1 (1.0%)	0	0	1 (0.4%)	1 (0.4%)
性腺機能低下	1 (1.0%)	0	0	0	1 (0.4%)	0
甲状腺機能低下症	1 (1.0%)	0	0	0	1 (0.4%)	0
甲状腺腫	0	0	1 (0.7%)	0	1 (0.4%)	0
肝胆道系障害	3 (3.0%)	0	6 (4.1%)	1 (0.7%)	9 (3.7%)	1 (0.4%)
高ビリルビン血症	2 (2.0%)	0	3 (2.1%)	1 (0.7%)	5 (2.0%)	1 (0.4%)
胆石症	1 (1.0%)	0	0	0	1 (0.4%)	0
胆嚢炎	0	0	2 (1.4%)	0	2 (0.8%)	0
低アルブミン血症	0	0	1 (0.7%)	0	1 (0.4%)	0
低蛋白血症	0	0	1 (0.7%)	0	1 (0.4%)	0
社会環境	1 (1.0%)	1 (1.0%)	0	0	1 (0.4%)	1 (0.4%)
パートナーの妊娠	1 (1.0%)	1 (1.0%)	0	0	1 (0.4%)	1 (0.4%)
先天性、家族性および遺伝性障害	0	0	1 (0.7%)	0	1 (0.4%)	0
ジルベール症候群	0	0	1 (0.7%)	0	1 (0.4%)	0

TSF17PART4OF4: Treatment-Emergent Adverse Events by System Organ Class, Preferred Term, and Max CTCAE Grade by Age Group (>=65 vs <65); CLL/SLL Monotherapy Safety Population – Relapsed/Refractory Subjects (Studies PCYC-1112-CA, PCYC-1102-CA)

	Pooled Ibrutinib					
	<65		>=65		Total	
	Any Grade	Grade 3+4	Any Grade	Grade 3+4	Any Grade	Grade 3+4

Key: TEAE = Treatment-Emergent Adverse Events
Note: A subject with multiple severity ratings for a given AE was counted only once under the maximum severity.
Adverse events are presented by descending frequency of SOC and PT within SOC within Any Grade for <65 years and Pooled Ibrutinib, those with the same frequency are presented alphabetically.
Percentages are calculated with the number of subjects in safety population as denominators.
Adverse events were coded using MedDRA Version 16.1.
Study 1102 population was comprised of 51 subjects in study cohorts 1 and 4 (relapsed/refractory disease) who received 420 mg/day ibrutinib.
Pooled ibrutinib population comprised of 195 subjects from Study 1112 and 51 subjects from Study 1102 (cohorts 1 and 4) with relapsed/refractory CLL/SLL who received at least 1 dose of ibrutinib 420 mg/day.

[TSF17PART4OF4.rtf] [JNJ-54179060\Z_SCS\DBR_ISS_2014\RE_ISS_ROW\tsf17.sas] 21APR2014, 23:02

参照元：5.3.5.3.4 ISS TSF17PART4OF4

表 2.7.4-付録-35 Treatment-Emergent Adverse Events by System Organ Class, Preferred Term, and Max CTCAE Grade by Age Group (>=75 vs <75); CLL/SLL Monotherapy Safety Population – Relapsed/Refractory Subjects (Studies PCYC-1112-CA, PCYC-1102-CA)

TSF17-1PART4OF4:Treatment-Emergent Adverse Events by System Organ Class, Preferred Term, and Max CTCAE Grade by Age Group (>=75 vs <75); CLL/SLL Monotherapy Safety Population – Relapsed/Refractory Subjects (Studies PCYC-1112-CA, PCYC-1102-CA)

	Pooled					
	Ibrutinib					
	<75		>=75		Total	
	Any Grade	Grade 3+4	Any Grade	Grade 3+4	Any Grade	Grade 3+4
Analysis Set: Safety Population	194		52		246	
Subjects with TEAEs	193 (99.5%)	102 (52.6%)	52 (100.0%)	30 (57.7%)	245 (99.6%)	132 (53.7%)
MedDRA SOC/preferred term						
胃腸障害	157 (80.9%)	17 (8.8%)	40 (76.9%)	3 (5.8%)	197 (80.1%)	20 (8.1%)
下痢	95 (49.0%)	8 (4.1%)	28 (53.8%)	2 (3.8%)	123 (50.0%)	10 (4.1%)
悪心	49 (25.3%)	3 (1.5%)	12 (23.1%)	1 (1.9%)	61 (24.8%)	4 (1.6%)
便秘	31 (16.0%)	1 (0.5%)	10 (19.2%)	0	41 (16.7%)	1 (0.4%)
嘔吐	28 (14.4%)	1 (0.5%)	9 (17.3%)	0	37 (15.0%)	1 (0.4%)
口内炎	22 (11.3%)	1 (0.5%)	7 (13.5%)	0	29 (11.8%)	1 (0.4%)
消化不良	18 (9.3%)	0	3 (5.8%)	0	21 (8.5%)	0
腹痛	17 (8.8%)	2 (1.0%)	2 (3.8%)	0	19 (7.7%)	2 (0.8%)
口内乾燥	14 (7.2%)	0	6 (11.5%)	0	20 (8.1%)	0
胃食道逆流性疾患	11 (5.7%)	0	1 (1.9%)	0	12 (4.9%)	0
上腹部痛	9 (4.6%)	1 (0.5%)	1 (1.9%)	0	10 (4.1%)	1 (0.4%)
鼓腸	8 (4.1%)	0	1 (1.9%)	0	9 (3.7%)	0
腹部不快感	7 (3.6%)	0	2 (3.8%)	0	9 (3.7%)	0
口腔内潰瘍形成	7 (3.6%)	0	2 (3.8%)	0	9 (3.7%)	0
歯痛	7 (3.6%)	0	0	0	7 (2.8%)	0
口腔咽頭痛	5 (2.6%)	0	2 (3.8%)	0	7 (2.8%)	0
腹部膨満	4 (2.1%)	0	1 (1.9%)	0	5 (2.0%)	0
大腸炎	4 (2.1%)	1 (0.5%)	0	0	4 (1.6%)	1 (0.4%)
歯肉出血	4 (2.1%)	0	1 (1.9%)	0	5 (2.0%)	0
口腔内痛	4 (2.1%)	1 (0.5%)	1 (1.9%)	0	5 (2.0%)	1 (0.4%)
アフタ性口内炎	3 (1.5%)	0	0	0	3 (1.2%)	0
口唇炎	3 (1.5%)	0	0	0	3 (1.2%)	0
口唇潰瘍	3 (1.5%)	0	0	0	3 (1.2%)	0
ウイルス性胃腸炎	2 (1.0%)	0	0	0	2 (0.8%)	0
痔核	2 (1.0%)	0	0	0	2 (0.8%)	0
口腔ヘルペス	2 (1.0%)	0	0	0	2 (0.8%)	0
口腔粘膜水疱形成	2 (1.0%)	0	0	0	2 (0.8%)	0

TSF17-1PART4OF4:Treatment-Emergent Adverse Events by System Organ Class, Preferred Term, and Max CTCAE Grade by Age Group (>=75 vs <75); CLL/SLL Monotherapy Safety Population – Relapsed/Refractory Subjects (Studies PCYC-1112-CA, PCYC-1102-CA)

	Pooled Ibrutinib					
	<75		>=75		Total	
	Any Grade	Grade 3+4	Any Grade	Grade 3+4	Any Grade	Grade 3+4
腹部ヘルニア	1 (0.5%)	0	2 (3.8%)	0	3 (1.2%)	0
下腹部痛	1 (0.5%)	0	1 (1.9%)	0	2 (0.8%)	0
腹部圧痛	1 (0.5%)	0	0	0	1 (0.4%)	0
大腸腺腫	1 (0.5%)	0	0	0	1 (0.4%)	0
味覚異常	1 (0.5%)	0	0	0	1 (0.4%)	0
嚥下障害	1 (0.5%)	0	0	0	1 (0.4%)	0
おくび	1 (0.5%)	0	0	0	1 (0.4%)	0
便量増加	1 (0.5%)	0	0	0	1 (0.4%)	0
食中毒	1 (0.5%)	0	0	0	1 (0.4%)	0
胃炎	1 (0.5%)	1 (0.5%)	0	0	1 (0.4%)	1 (0.4%)
消化管感染	1 (0.5%)	0	0	0	1 (0.4%)	0
歯肉肥厚	1 (0.5%)	0	0	0	1 (0.4%)	0
歯肉潰瘍	1 (0.5%)	0	0	0	1 (0.4%)	0
舌炎	1 (0.5%)	0	0	0	1 (0.4%)	0
痔出血	1 (0.5%)	0	0	0	1 (0.4%)	0
味覚減退	1 (0.5%)	0	0	0	1 (0.4%)	0
イレウス	1 (0.5%)	0	0	0	1 (0.4%)	0
単径ヘルニア	1 (0.5%)	0	0	0	1 (0.4%)	0
腸閉塞	1 (0.5%)	1 (0.5%)	0	0	1 (0.4%)	1 (0.4%)
腸潰瘍	1 (0.5%)	0	0	0	1 (0.4%)	0
過敏性腸症候群	1 (0.5%)	0	0	0	1 (0.4%)	0
大腸ポリープ	1 (0.5%)	0	0	0	1 (0.4%)	0
口唇乾燥	1 (0.5%)	0	0	0	1 (0.4%)	0
口腔内出血	1 (0.5%)	0	0	0	1 (0.4%)	0
食道拡張	1 (0.5%)	0	0	0	1 (0.4%)	0
食道痙攣	1 (0.5%)	0	0	0	1 (0.4%)	0
潰瘍性食道炎	1 (0.5%)	0	0	0	1 (0.4%)	0
口腔細菌感染	1 (0.5%)	0	0	0	1 (0.4%)	0
口腔カンジダ症	1 (0.5%)	0	0	0	1 (0.4%)	0
口腔内不快感	1 (0.5%)	0	0	0	1 (0.4%)	0
口腔障害	1 (0.5%)	0	0	0	1 (0.4%)	0
歯状態不良	1 (0.5%)	0	0	0	1 (0.4%)	0
唾液腺障害	1 (0.5%)	0	0	0	1 (0.4%)	0

TSF17-1PART4OF4:Treatment-Emergent Adverse Events by System Organ Class, Preferred Term, and Max CTCAE Grade by Age Group (>=75 vs <75); CLL/SLL Monotherapy Safety Population – Relapsed/Refractory Subjects (Studies PCYC-1112-CA, PCYC-1102-CA)

	Pooled Ibrutinib					
	<75		>=75		Total	
	Any Grade	Grade 3+4	Any Grade	Grade 3+4	Any Grade	Grade 3+4
脾臓動脈瘤	1 (0.5%)	1 (0.5%)	0	0	1 (0.4%)	1 (0.4%)
舌腫脹	1 (0.5%)	0	0	0	1 (0.4%)	0
臍ヘルニア	1 (0.5%)	0	0	0	1 (0.4%)	0
裂肛	0	0	0	0	0	0
肛門出血	0	0	1 (1.9%)	0	1 (0.4%)	0
腹水	0	0	1 (1.9%)	0	1 (0.4%)	0
心窩部不快感	0	0	0	0	0	0
胃腸障害	0	0	0	0	0	0
歯肉痛	0	0	0	0	0	0
舌痛	0	0	1 (1.9%)	0	1 (0.4%)	0
血便排泄	0	0	1 (1.9%)	0	1 (0.4%)	0
口の感覚鈍麻	0	0	0	0	0	0
大腸閉塞	0	0	1 (1.9%)	0	1 (0.4%)	0
口唇痛	0	0	0	0	0	0
口唇腫脹	0	0	0	0	0	0
吸収不良	0	0	0	0	0	0
口腔知覚不全	0	0	0	0	0	0
口の錯感覚	0	0	0	0	0	0
消化性潰瘍	0	0	0	0	0	0
直腸出血	0	0	0	0	0	0
舌変色	0	0	1 (1.9%)	0	1 (0.4%)	0
感染症および寄生虫症	136 (70.1%)	44 (22.7%)	38 (73.1%)	13 (25.0%)	174 (70.7%)	57 (23.2%)
上気道感染	42 (21.6%)	1 (0.5%)	9 (17.3%)	0	51 (20.7%)	1 (0.4%)
副鼻腔炎	25 (12.9%)	3 (1.5%)	4 (7.7%)	1 (1.9%)	29 (11.8%)	4 (1.6%)
肺炎	18 (9.3%)	14 (7.2%)	7 (13.5%)	3 (5.8%)	25 (10.2%)	17 (6.9%)
尿路感染	12 (6.2%)	3 (1.5%)	8 (15.4%)	4 (7.7%)	20 (8.1%)	7 (2.8%)
蜂巣炎	9 (4.6%)	4 (2.1%)	2 (3.8%)	2 (3.8%)	11 (4.5%)	6 (2.4%)
帯状疱疹	9 (4.6%)	0	2 (3.8%)	1 (1.9%)	11 (4.5%)	1 (0.4%)
毛包炎	8 (4.1%)	0	1 (1.9%)	0	9 (3.7%)	0
鼻咽頭炎	8 (4.1%)	0	3 (5.8%)	0	11 (4.5%)	0
気管支炎	6 (3.1%)	0	2 (3.8%)	1 (1.9%)	8 (3.3%)	1 (0.4%)
口腔ヘルペス	6 (3.1%)	0	3 (5.8%)	0	9 (3.7%)	0
真菌感染	5 (2.6%)	0	0	0	5 (2.0%)	0

TSF17-1PART4OF4:Treatment-Emergent Adverse Events by System Organ Class, Preferred Term, and Max CTCAE Grade by Age Group (>=75 vs <75); CLL/SLL Monotherapy Safety Population – Relapsed/Refractory Subjects (Studies PCYC-1112-CA, PCYC-1102-CA)

	Pooled Ibrutinib					
	<75		>=75		Total	
	Any Grade	Grade 3+4	Any Grade	Grade 3+4	Any Grade	Grade 3+4
ライノウイルス感染	5 (2.6%)	2 (1.0%)	0	0	5 (2.0%)	2 (0.8%)
耳感染	4 (2.1%)	0	0	0	4 (1.6%)	0
感染	4 (2.1%)	0	1 (1.9%)	0	5 (2.0%)	0
肺感染	4 (2.1%)	3 (1.5%)	2 (3.8%)	2 (3.8%)	6 (2.4%)	5 (2.0%)
咽頭炎	4 (2.1%)	1 (0.5%)	0	0	4 (1.6%)	1 (0.4%)
菌血症	3 (1.5%)	2 (1.0%)	0	0	3 (1.2%)	2 (0.8%)
限局性感染	3 (1.5%)	0	0	0	3 (1.2%)	0
下気道感染	3 (1.5%)	1 (0.5%)	2 (3.8%)	1 (1.9%)	5 (2.0%)	2 (0.8%)
粘膜感染	3 (1.5%)	0	0	0	3 (1.2%)	0
口腔カンジダ症	3 (1.5%)	0	0	0	3 (1.2%)	0
急性副鼻腔炎	2 (1.0%)	0	0	0	2 (0.8%)	0
アスペルギルス感染	2 (1.0%)	1 (0.5%)	0	0	2 (0.8%)	1 (0.4%)
気管支肺アスペルギルス症	2 (1.0%)	2 (1.0%)	0	0	2 (0.8%)	2 (0.8%)
クロストリジウム・ディフィシレ感染	2 (1.0%)	2 (1.0%)	0	0	2 (0.8%)	2 (0.8%)
ウイルス性結膜炎	2 (1.0%)	0	0	0	2 (0.8%)	0
膀胱炎	2 (1.0%)	1 (0.5%)	1 (1.9%)	0	3 (1.2%)	1 (0.4%)
腸球菌感染	2 (1.0%)	1 (0.5%)	0	0	2 (0.8%)	1 (0.4%)
皮膚真菌感染	2 (1.0%)	0	0	0	2 (0.8%)	0
胃腸炎	2 (1.0%)	1 (0.5%)	0	0	2 (0.8%)	1 (0.4%)
単純ヘルペス	2 (1.0%)	0	1 (1.9%)	0	3 (1.2%)	0
膿痂疹	2 (1.0%)	1 (0.5%)	0	0	2 (0.8%)	1 (0.4%)
椎間板炎	2 (1.0%)	1 (0.5%)	0	0	2 (0.8%)	1 (0.4%)
喉頭炎	2 (1.0%)	0	0	0	2 (0.8%)	0
好中球減少性敗血症	2 (1.0%)	1 (0.5%)	0	0	2 (0.8%)	1 (0.4%)
パラインフルエンザウイルス感染	2 (1.0%)	1 (0.5%)	0	0	2 (0.8%)	1 (0.4%)
爪囲炎	2 (1.0%)	0	0	0	2 (0.8%)	0
膿疱性皮疹	2 (1.0%)	0	1 (1.9%)	0	3 (1.2%)	0
鼻炎	2 (1.0%)	0	2 (3.8%)	0	4 (1.6%)	0
敗血症	2 (1.0%)	1 (0.5%)	1 (1.9%)	0	3 (1.2%)	1 (0.4%)
ダニ皮膚炎	1 (0.5%)	0	0	0	1 (0.4%)	0
細菌性敗血症	1 (0.5%)	1 (0.5%)	0	0	1 (0.4%)	1 (0.4%)
バクテロイデス性菌血症	1 (0.5%)	1 (0.5%)	0	0	1 (0.4%)	1 (0.4%)
細菌性気管支炎	1 (0.5%)	0	0	0	1 (0.4%)	0

TSF17-1PART4OF4:Treatment-Emergent Adverse Events by System Organ Class, Preferred Term, and Max CTCAE Grade by Age Group (>=75 vs <75); CLL/SLL Monotherapy Safety Population – Relapsed/Refractory Subjects (Studies PCYC-1112-CA, PCYC-1102-CA)

	Pooled Ibrutinib					
	<75		>=75		Total	
	Any Grade	Grade 3+4	Any Grade	Grade 3+4	Any Grade	Grade 3+4
気管支肺炎	1 (0.5%)	1 (0.5%)	0	0	1 (0.4%)	1 (0.4%)
カンジダ感染	1 (0.5%)	0	1 (1.9%)	0	2 (0.8%)	0
慢性副鼻腔炎	1 (0.5%)	0	0	0	1 (0.4%)	0
コロナウイルス感染	1 (0.5%)	0	0	0	1 (0.4%)	0
医療機器関連感染	1 (0.5%)	1 (0.5%)	0	0	1 (0.4%)	1 (0.4%)
憩室炎	1 (0.5%)	0	0	0	1 (0.4%)	0
感染性小腸結腸炎	1 (0.5%)	1 (0.5%)	0	0	1 (0.4%)	1 (0.4%)
エプスタイン・バーウイルス感染	1 (0.5%)	1 (0.5%)	0	0	1 (0.4%)	1 (0.4%)
丹毒	1 (0.5%)	0	0	0	1 (0.4%)	0
伝染性紅斑	1 (0.5%)	0	0	0	1 (0.4%)	0
熱性感染症	1 (0.5%)	1 (0.5%)	0	0	1 (0.4%)	1 (0.4%)
ウイルス性胃腸炎	1 (0.5%)	0	2 (3.8%)	1 (1.9%)	3 (1.2%)	1 (0.4%)
消化管感染	1 (0.5%)	1 (0.5%)	0	0	1 (0.4%)	1 (0.4%)
歯肉感染	1 (0.5%)	0	0	0	1 (0.4%)	0
歯肉炎	1 (0.5%)	0	0	0	1 (0.4%)	0
ヘモフィルス性菌血症	1 (0.5%)	1 (0.5%)	0	0	1 (0.4%)	1 (0.4%)
ヘモフィルス感染	1 (0.5%)	0	0	0	1 (0.4%)	0
ヘモフィルス性敗血症	1 (0.5%)	1 (0.5%)	0	0	1 (0.4%)	1 (0.4%)
ヘルペスウイルス感染	1 (0.5%)	1 (0.5%)	0	0	1 (0.4%)	1 (0.4%)
播種性帯状疱疹	1 (0.5%)	1 (0.5%)	0	0	1 (0.4%)	1 (0.4%)
咬傷感染	1 (0.5%)	0	0	0	1 (0.4%)	0
感染性皮膚潰瘍	1 (0.5%)	0	0	0	1 (0.4%)	0
インフルエンザ	1 (0.5%)	1 (0.5%)	0	0	1 (0.4%)	1 (0.4%)
関節膿瘍	1 (0.5%)	1 (0.5%)	0	0	1 (0.4%)	1 (0.4%)
ウイルス性下気道感染	1 (0.5%)	0	0	0	1 (0.4%)	0
リンパ節感染	1 (0.5%)	1 (0.5%)	0	0	1 (0.4%)	1 (0.4%)
メタニューモウイルス感染	1 (0.5%)	0	0	0	1 (0.4%)	0
伝染性軟属腫	1 (0.5%)	0	0	0	1 (0.4%)	0
マイコバクテリウム・アビウムコンプレックス感染	1 (0.5%)	1 (0.5%)	0	0	1 (0.4%)	1 (0.4%)
爪感染	1 (0.5%)	0	1 (1.9%)	0	2 (0.8%)	0
眼帯状疱疹	1 (0.5%)	0	0	0	1 (0.4%)	0
外耳炎	1 (0.5%)	0	2 (3.8%)	0	3 (1.2%)	0

TSF17-1PART4OF4:Treatment-Emergent Adverse Events by System Organ Class, Preferred Term, and Max CTCAE Grade by Age Group (>=75 vs <75); CLL/SLL Monotherapy Safety Population – Relapsed/Refractory Subjects (Studies PCYC-1112-CA, PCYC-1102-CA)

	Pooled Ibrutinib					
	<75		>=75		Total	
	Any Grade	Grade 3+4	Any Grade	Grade 3+4	Any Grade	Grade 3+4
中耳炎	1 (0.5%)	0	0	0	1 (0.4%)	0
眼窩周囲蜂巣炎	1 (0.5%)	0	0	0	1 (0.4%)	0
感染性静脈炎	1 (0.5%)	0	0	0	1 (0.4%)	0
肺炎球菌性敗血症	1 (0.5%)	1 (0.5%)	0	0	1 (0.4%)	1 (0.4%)
ニューモシスチス・イロベチイ感染	1 (0.5%)	1 (0.5%)	0	0	1 (0.4%)	1 (0.4%)
細菌性肺炎	1 (0.5%)	1 (0.5%)	0	0	1 (0.4%)	1 (0.4%)
肺炎球菌性肺炎	1 (0.5%)	0	0	0	1 (0.4%)	0
ウイルス性肺炎	1 (0.5%)	1 (0.5%)	0	0	1 (0.4%)	1 (0.4%)
シュードモナス性菌血症	1 (0.5%)	0	0	0	1 (0.4%)	0
気道感染	1 (0.5%)	0	0	0	1 (0.4%)	0
細菌性気道感染	1 (0.5%)	1 (0.5%)	0	0	1 (0.4%)	1 (0.4%)
真菌性気道感染	1 (0.5%)	1 (0.5%)	0	0	1 (0.4%)	1 (0.4%)
皮膚感染	1 (0.5%)	0	0	0	1 (0.4%)	0
ブドウ球菌感染	1 (0.5%)	0	0	0	1 (0.4%)	0
頭部白癬	1 (0.5%)	0	0	0	1 (0.4%)	0
真菌性扁桃炎	1 (0.5%)	1 (0.5%)	0	0	1 (0.4%)	1 (0.4%)
歯膿瘍	1 (0.5%)	0	0	0	1 (0.4%)	0
歯感染	1 (0.5%)	1 (0.5%)	1 (1.9%)	0	2 (0.8%)	1 (0.4%)
細菌性上気道感染	1 (0.5%)	0	0	0	1 (0.4%)	0
尿道炎	1 (0.5%)	0	0	0	1 (0.4%)	0
尿路性敗血症	1 (0.5%)	0	0	0	1 (0.4%)	0
細菌性腟炎	1 (0.5%)	0	0	0	1 (0.4%)	0
ウイルス性咽頭炎	1 (0.5%)	0	0	0	1 (0.4%)	0
ウイルス性上気道感染	1 (0.5%)	1 (0.5%)	0	0	1 (0.4%)	1 (0.4%)
外陰部腟カンジダ症	1 (0.5%)	0	0	0	1 (0.4%)	0
外陰腟真菌感染	1 (0.5%)	0	0	0	1 (0.4%)	0
四肢膿瘍	0	0	0	0	0	0
肛門感染	0	0	0	0	0	0
乳房蜂巣炎	0	0	0	0	0	0
ヘモフィルス性気管支炎	0	0	0	0	0	0
カンピロバクター胃腸炎	0	0	1 (1.9%)	1 (1.9%)	1 (0.4%)	1 (0.4%)
カンジダ性おむつ皮疹	0	0	0	0	0	0
眼窩蜂巣炎	0	0	0	0	0	0

TSF17-1PART4OF4:Treatment-Emergent Adverse Events by System Organ Class, Preferred Term, and Max CTCAE Grade by Age Group (>=75 vs <75); CLL/SLL Monotherapy Safety Population – Relapsed/Refractory Subjects (Studies PCYC-1112-CA, PCYC-1102-CA)

	Pooled Ibrutinib					
	<75		>=75		Total	
	Any Grade	Grade 3+4	Any Grade	Grade 3+4	Any Grade	Grade 3+4
クロストリジウム・ディフィシレ大腸炎	0	0	1 (1.9%)	0	1 (0.4%)	0
コリネバクテリウム感染	0	0	0	0	0	0
サイトメガロウイルス感染	0	0	0	0	0	0
エンテロバクター感染	0	0	1 (1.9%)	0	1 (0.4%)	0
大腸菌性尿路感染	0	0	2 (3.8%)	2 (3.8%)	2 (0.8%)	2 (0.8%)
眼感染	0	0	2 (3.8%)	0	2 (0.8%)	0
ブドウ球菌性眼感染	0	0	1 (1.9%)	0	1 (0.4%)	0
トキソプラズマ性眼感染	0	0	0	0	0	0
せつ	0	0	0	0	0	0
ガードネレラ感染	0	0	1 (1.9%)	0	1 (0.4%)	0
ノロウイルス性胃腸炎	0	0	0	0	0	0
性器カンジダ症	0	0	1 (1.9%)	0	1 (0.4%)	0
鼠径部膿瘍	0	0	0	0	0	0
麦粒腫	0	0	2 (3.8%)	0	2 (0.8%)	0
感染性胸水	0	0	0	0	0	0
注入部位蜂巣炎	0	0	0	0	0	0
迷路炎	0	0	0	0	0	0
大葉性肺炎	0	0	0	0	0	0
ノカルジア症	0	0	0	0	0	0
爪真菌症	0	0	0	0	0	0
口腔感染	0	0	1 (1.9%)	0	1 (0.4%)	0
陰茎感染	0	0	0	0	0	0
歯周炎	0	0	0	0	0	0
ニューモシスチス・イロベチイ肺炎	0	0	0	0	0	0
マイコプラズマ性肺炎	0	0	0	0	0	0
緑膿菌性肺炎	0	0	0	0	0	0
ＲＳウイルス感染	0	0	0	0	0	0
敗血症症候群	0	0	0	0	0	0
敗血症性ショック	0	0	0	0	0	0
副鼻腔気管支炎	0	0	1 (1.9%)	0	1 (0.4%)	0
細菌性副鼻腔炎	0	0	0	0	0	0
ブドウ球菌皮膚感染	0	0	1 (1.9%)	1 (1.9%)	1 (0.4%)	1 (0.4%)
ステノトロフォモナス感染	0	0	0	0	0	0

TSF17-1PART4OF4:Treatment-Emergent Adverse Events by System Organ Class, Preferred Term, and Max CTCAE Grade by Age Group (>=75 vs <75); CLL/SLL Monotherapy Safety Population – Relapsed/Refractory Subjects (Studies PCYC-1112-CA, PCYC-1102-CA)

	Pooled Ibrutinib					
	<75		>=75		Total	
	Any Grade	Grade 3+4	Any Grade	Grade 3+4	Any Grade	Grade 3+4
足部白癬	0	0	1 (1.9%)	0	1 (0.4%)	0
ブドウ球菌性尿路感染	0	0	1 (1.9%)	0	1 (0.4%)	0
ウイルス感染	0	0	0	0	0	0
外陰部腟炎	0	0	0	0	0	0
創傷感染	0	0	0	0	0	0
皮膚および皮下組織障害	119 (61.3%)	9 (4.6%)	22 (42.3%)	1 (1.9%)	141 (57.3%)	10 (4.1%)
点状出血	25 (12.9%)	0	5 (9.6%)	0	30 (12.2%)	0
紅斑性皮疹	15 (7.7%)	0	0	0	15 (6.1%)	0
斑状丘疹状皮疹	13 (6.7%)	2 (1.0%)	1 (1.9%)	1 (1.9%)	14 (5.7%)	3 (1.2%)
発疹	10 (5.2%)	1 (0.5%)	9 (17.3%)	0	19 (7.7%)	1 (0.4%)
寝汗	9 (4.6%)	1 (0.5%)	2 (3.8%)	0	11 (4.5%)	1 (0.4%)
内出血発生の増加傾向	8 (4.1%)	0	1 (1.9%)	0	9 (3.7%)	0
皮膚病変	8 (4.1%)	1 (0.5%)	4 (7.7%)	0	12 (4.9%)	1 (0.4%)
斑状出血	7 (3.6%)	1 (0.5%)	2 (3.8%)	0	9 (3.7%)	1 (0.4%)
そう痒症	7 (3.6%)	0	3 (5.8%)	0	10 (4.1%)	0
斑状皮疹	7 (3.6%)	0	0	0	7 (2.8%)	0
丘疹性皮疹	6 (3.1%)	1 (0.5%)	1 (1.9%)	0	7 (2.8%)	1 (0.4%)
血性水疱	5 (2.6%)	0	3 (5.8%)	0	8 (3.3%)	0
日光性角化症	4 (2.1%)	0	1 (1.9%)	0	5 (2.0%)	0
挫傷	4 (2.1%)	0	0	0	4 (1.6%)	0
皮膚乾燥	4 (2.1%)	0	2 (3.8%)	0	6 (2.4%)	0
紅斑	4 (2.1%)	0	2 (3.8%)	0	6 (2.4%)	0
脱毛症	3 (1.5%)	0	0	0	3 (1.2%)	0
多汗症	3 (1.5%)	0	0	0	3 (1.2%)	0
裂傷	3 (1.5%)	1 (0.5%)	0	0	3 (1.2%)	1 (0.4%)
爪破損	3 (1.5%)	0	4 (7.7%)	0	7 (2.8%)	0
酒さ	3 (1.5%)	0	0	0	3 (1.2%)	0
顔面腫脹	3 (1.5%)	0	0	0	3 (1.2%)	0
血管浮腫	2 (1.0%)	1 (0.5%)	0	0	2 (0.8%)	1 (0.4%)
皮膚炎	2 (1.0%)	0	0	0	2 (0.8%)	0
ざ瘡様皮膚炎	2 (1.0%)	0	0	0	2 (0.8%)	0
湿疹	2 (1.0%)	0	1 (1.9%)	0	3 (1.2%)	0
光線過敏性反応	2 (1.0%)	0	0	0	2 (0.8%)	0

TSF17-1PART4OF4:Treatment-Emergent Adverse Events by System Organ Class, Preferred Term, and Max CTCAE Grade by Age Group (>=75 vs <75); CLL/SLL Monotherapy Safety Population – Relapsed/Refractory Subjects (Studies PCYC-1112-CA, PCYC-1102-CA)

	Pooled					
	Ibrutinib					
	<75		>=75		Total	
	Any Grade	Grade 3+4	Any Grade	Grade 3+4	Any Grade	Grade 3+4
毛孔性皮疹	2 (1.0%)	0	0	0	2 (0.8%)	0
そう痒性皮疹	2 (1.0%)	0	2 (3.8%)	0	4 (1.6%)	0
脂漏性角化症	2 (1.0%)	0	1 (1.9%)	0	3 (1.2%)	0
皮膚剥脱	2 (1.0%)	0	0	0	2 (0.8%)	0
皮膚感染	2 (1.0%)	0	0	0	2 (0.8%)	0
皮膚のつっぱり感	2 (1.0%)	0	0	0	2 (0.8%)	0
水疱	1 (0.5%)	0	1 (1.9%)	0	2 (0.8%)	0
蜂巣炎	1 (0.5%)	1 (0.5%)	0	0	1 (0.4%)	1 (0.4%)
褥瘡性潰瘍	1 (0.5%)	0	0	0	1 (0.4%)	0
皮膚嚢腫	1 (0.5%)	0	0	0	1 (0.4%)	0
接触性皮膚炎	1 (0.5%)	0	0	0	1 (0.4%)	0
好酸球性膿疱性毛包炎	1 (0.5%)	0	0	0	1 (0.4%)	0
過角化	1 (0.5%)	0	2 (3.8%)	0	3 (1.2%)	0
嵌入爪	1 (0.5%)	0	0	0	1 (0.4%)	0
神経皮膚炎	1 (0.5%)	0	0	0	1 (0.4%)	0
好中球性脂肪織炎	1 (0.5%)	0	0	0	1 (0.4%)	0
皮膚疼痛	1 (0.5%)	0	0	0	1 (0.4%)	0
爪囲炎	1 (0.5%)	0	0	0	1 (0.4%)	0
色素沈着障害	1 (0.5%)	0	0	0	1 (0.4%)	0
前癌性皮膚病変	1 (0.5%)	0	0	0	1 (0.4%)	0
紫斑	1 (0.5%)	0	2 (3.8%)	0	3 (1.2%)	0
全身性皮疹	1 (0.5%)	0	0	0	1 (0.4%)	0
麻疹様発疹	1 (0.5%)	0	0	0	1 (0.4%)	0
小水疱性皮疹	1 (0.5%)	0	0	0	1 (0.4%)	0
痂皮	1 (0.5%)	0	0	0	1 (0.4%)	0
皮膚障害	1 (0.5%)	0	0	0	1 (0.4%)	0
皮膚亀裂	1 (0.5%)	0	0	0	1 (0.4%)	0
皮膚色素減少	1 (0.5%)	0	0	0	1 (0.4%)	0
皮膚腫瘤	1 (0.5%)	0	1 (1.9%)	0	2 (0.8%)	0
皮膚潰瘍	1 (0.5%)	0	0	0	1 (0.4%)	0
皮膚熱感	1 (0.5%)	0	0	0	1 (0.4%)	0
皮膚しわ	1 (0.5%)	0	0	0	1 (0.4%)	0
サンバーン	1 (0.5%)	0	0	0	1 (0.4%)	0

TSF17-1PART4OF4:Treatment-Emergent Adverse Events by System Organ Class, Preferred Term, and Max CTCAE Grade by Age Group (>=75 vs <75); CLL/SLL Monotherapy Safety Population – Relapsed/Refractory Subjects (Studies PCYC-1112-CA, PCYC-1102-CA)

	Pooled Ibrutinib					
	<75		>=75		Total	
	Any Grade	Grade 3+4	Any Grade	Grade 3+4	Any Grade	Grade 3+4
蕁麻疹	1 (0.5%)	0	0	0	1 (0.4%)	0
ざ瘡	0	0	1 (1.9%)	0	1 (0.4%)	0
水疱性皮膚炎	0	0	0	0	0	0
薬疹	0	0	0	0	0	0
好酸球性蜂巣炎	0	0	0	0	0	0
多形紅斑	0	0	0	0	0	0
アレルギー性そう痒症	0	0	0	0	0	0
全身性そう痒症	0	0	0	0	0	0
脂漏性皮膚炎	0	0	0	0	0	0
毛細血管拡張症	0	0	0	0	0	0
一般・全身障害および投与部位の状態	113 (58.2%)	12 (6.2%)	34 (65.4%)	3 (5.8%)	147 (59.8%)	15 (6.1%)
疲労	55 (28.4%)	5 (2.6%)	16 (30.8%)	2 (3.8%)	71 (28.9%)	7 (2.8%)
発熱	45 (23.2%)	4 (2.1%)	13 (25.0%)	0	58 (23.6%)	4 (1.6%)
末梢性浮腫	19 (9.8%)	0	7 (13.5%)	0	26 (10.6%)	0
無力症	12 (6.2%)	2 (1.0%)	7 (13.5%)	2 (3.8%)	19 (7.7%)	4 (1.6%)
悪寒	6 (3.1%)	0	2 (3.8%)	0	8 (3.3%)	0
胸痛	5 (2.6%)	0	2 (3.8%)	0	7 (2.8%)	0
疼痛	5 (2.6%)	0	1 (1.9%)	0	6 (2.4%)	0
早期満腹	4 (2.1%)	0	1 (1.9%)	0	5 (2.0%)	0
インフルエンザ様疾患	4 (2.1%)	1 (0.5%)	0	0	4 (1.6%)	1 (0.4%)
局所腫脹	4 (2.1%)	0	1 (1.9%)	0	5 (2.0%)	0
倦怠感	4 (2.1%)	0	0	0	4 (1.6%)	0
非心臓性胸痛	4 (2.1%)	0	1 (1.9%)	0	5 (2.0%)	0
冷感	3 (1.5%)	0	0	0	3 (1.2%)	0
嚢胞	2 (1.0%)	1 (0.5%)	0	0	2 (0.8%)	1 (0.4%)
注射部位内出血	2 (1.0%)	0	0	0	2 (0.8%)	0
小結節	2 (1.0%)	0	0	0	2 (0.8%)	0
浮腫	2 (1.0%)	0	0	0	2 (0.8%)	0
カテーテル留置部位血腫	1 (0.5%)	0	0	0	1 (0.4%)	0
発熱性好中球減少症	1 (0.5%)	1 (0.5%)	0	0	1 (0.4%)	1 (0.4%)
体温変動感	1 (0.5%)	0	0	0	1 (0.4%)	0
歩行障害	1 (0.5%)	0	1 (1.9%)	0	2 (0.8%)	0
全身健康状態低下	1 (0.5%)	1 (0.5%)	0	0	1 (0.4%)	1 (0.4%)

TSF17-1PART4OF4:Treatment-Emergent Adverse Events by System Organ Class, Preferred Term, and Max CTCAE Grade by Age Group (>=75 vs <75); CLL/SLL Monotherapy Safety Population – Relapsed/Refractory Subjects (Studies PCYC-1112-CA, PCYC-1102-CA)

	Pooled Ibrutinib					
	<75		>=75		Total	
	Any Grade	Grade 3+4	Any Grade	Grade 3+4	Any Grade	Grade 3+4
多汗症	1 (0.5%)	0	1 (1.9%)	0	2 (0.8%)	0
注射部位分泌物	1 (0.5%)	0	0	0	1 (0.4%)	0
注射部位腫脹	1 (0.5%)	0	0	0	1 (0.4%)	0
限局性浮腫	1 (0.5%)	0	0	0	1 (0.4%)	0
粘膜出血	1 (0.5%)	0	0	0	1 (0.4%)	0
腫脹	1 (0.5%)	0	0	0	1 (0.4%)	0
全身性炎症反応症候群	1 (0.5%)	0	0	0	1 (0.4%)	0
温度変化不耐症	1 (0.5%)	0	0	0	1 (0.4%)	0
血管穿刺部位腫脹	1 (0.5%)	0	0	0	1 (0.4%)	0
カテーテル留置部位内出血	0	0	0	0	0	0
カテーテル留置部位疼痛	0	0	2 (3.8%)	0	2 (0.8%)	0
カテーテル留置部位静脈炎	0	0	0	0	0	0
カテーテル留置部位腫脹	0	0	0	0	0	0
胸部不快感	0	0	0	0	0	0
溢出	0	0	0	0	0	0
全身性浮腫	0	0	1 (1.9%)	0	1 (0.4%)	0
ヘルニア痛	0	0	0	0	0	0
過形成	0	0	1 (1.9%)	0	1 (0.4%)	0
注射部位小水疱	0	0	0	0	0	0
粘膜乾燥	0	0	0	0	0	0
乾燥症	0	0	1 (1.9%)	0	1 (0.4%)	0
筋骨格系および結合組織障害	98 (50.5%)	9 (4.6%)	27 (51.9%)	3 (5.8%)	125 (50.8%)	12 (4.9%)
関節痛	37 (19.1%)	1 (0.5%)	9 (17.3%)	1 (1.9%)	46 (18.7%)	2 (0.8%)
筋痙縮	26 (13.4%)	0	8 (15.4%)	1 (1.9%)	34 (13.8%)	1 (0.4%)
背部痛	21 (10.8%)	3 (1.5%)	6 (11.5%)	0	27 (11.0%)	3 (1.2%)
筋肉痛	20 (10.3%)	1 (0.5%)	3 (5.8%)	0	23 (9.3%)	1 (0.4%)
四肢痛	18 (9.3%)	1 (0.5%)	7 (13.5%)	0	25 (10.2%)	1 (0.4%)
筋骨格痛	8 (4.1%)	1 (0.5%)	4 (7.7%)	0	12 (4.9%)	1 (0.4%)
悪寒	5 (2.6%)	0	0	0	5 (2.0%)	0
関節腫脹	5 (2.6%)	0	0	0	5 (2.0%)	0
筋骨格系胸痛	5 (2.6%)	1 (0.5%)	0	0	5 (2.0%)	1 (0.4%)
頚部痛	5 (2.6%)	0	1 (1.9%)	0	6 (2.4%)	0
骨痛	4 (2.1%)	1 (0.5%)	3 (5.8%)	0	7 (2.8%)	1 (0.4%)

TSF17-1PART4OF4:Treatment-Emergent Adverse Events by System Organ Class, Preferred Term, and Max CTCAE Grade by Age Group (>=75 vs <75); CLL/SLL Monotherapy Safety Population – Relapsed/Refractory Subjects (Studies PCYC-1112-CA, PCYC-1102-CA)

	Pooled Ibrutinib					
	<75		>=75		Total	
	Any Grade	Grade 3+4	Any Grade	Grade 3+4	Any Grade	Grade 3+4
筋力低下	4 (2.1%)	0	2 (3.8%)	0	6 (2.4%)	0
関節滲出液	3 (1.5%)	0	0	0	3 (1.2%)	0
関節炎	2 (1.0%)	0	1 (1.9%)	1 (1.9%)	3 (1.2%)	1 (0.4%)
関節硬直	2 (1.0%)	0	1 (1.9%)	0	3 (1.2%)	0
筋骨格硬直	2 (1.0%)	0	0	0	2 (0.8%)	0
四肢膿瘍	1 (0.5%)	0	0	0	1 (0.4%)	0
ピロリン酸カルシウム結晶性軟骨石灰化症	1 (0.5%)	0	0	0	1 (0.4%)	0
骨折痛	1 (0.5%)	0	0	0	1 (0.4%)	0
凧径部痛	1 (0.5%)	0	0	0	1 (0.4%)	0
椎間板変性症	1 (0.5%)	0	0	0	1 (0.4%)	0
関節摩擦音	1 (0.5%)	0	0	0	1 (0.4%)	0
関節ロック	1 (0.5%)	0	0	0	1 (0.4%)	0
下肢腫瘤	1 (0.5%)	0	0	0	1 (0.4%)	0
半月板損傷	1 (0.5%)	0	0	0	1 (0.4%)	0
筋拘縮	1 (0.5%)	0	0	0	1 (0.4%)	0
肉離れ	1 (0.5%)	0	0	0	1 (0.4%)	0
筋硬化症	1 (0.5%)	0	0	0	1 (0.4%)	0
病的骨折	1 (0.5%)	1 (0.5%)	0	0	1 (0.4%)	1 (0.4%)
足底筋膜炎	1 (0.5%)	0	0	0	1 (0.4%)	0
多発性関節炎	1 (0.5%)	0	0	0	1 (0.4%)	0
肋骨骨折	1 (0.5%)	0	0	0	1 (0.4%)	0
軟部組織障害	1 (0.5%)	0	0	0	1 (0.4%)	0
滑液包炎	0	0	1 (1.9%)	0	1 (0.4%)	0
側腹部痛	0	0	0	0	0	0
四肢不快感	0	0	0	0	0	0
筋炎	0	0	1 (1.9%)	0	1 (0.4%)	0
骨粗鬆症	0	0	0	0	0	0
顎痛	0	0	0	0	0	0
滑液嚢腫	0	0	1 (1.9%)	0	1 (0.4%)	0
呼吸器、胸郭および縦隔障害	96 (49.5%)	8 (4.1%)	26 (50.0%)	2 (3.8%)	122 (49.6%)	10 (4.1%)
咳嗽	38 (19.6%)	0	10 (19.2%)	0	48 (19.5%)	0
呼吸困難	20 (10.3%)	3 (1.5%)	5 (9.6%)	1 (1.9%)	25 (10.2%)	4 (1.6%)
鼻出血	13 (6.7%)	0	5 (9.6%)	0	18 (7.3%)	0

TSF17-1PART4OF4:Treatment-Emergent Adverse Events by System Organ Class, Preferred Term, and Max CTCAE Grade by Age Group (>=75 vs <75); CLL/SLL Monotherapy Safety Population – Relapsed/Refractory Subjects (Studies PCYC-1112-CA, PCYC-1102-CA)

	Pooled Ibrutinib					
	<75		>=75		Total	
	Any Grade	Grade 3+4	Any Grade	Grade 3+4	Any Grade	Grade 3+4
口腔咽頭痛	11 (5.7%)	0	2 (3.8%)	0	13 (5.3%)	0
湿性咳嗽	9 (4.6%)	0	1 (1.9%)	0	10 (4.1%)	0
鼻閉	8 (4.1%)	0	1 (1.9%)	0	9 (3.7%)	0
鼻漏	6 (3.1%)	0	1 (1.9%)	0	7 (2.8%)	0
上気道咳症候群	5 (2.6%)	0	0	0	5 (2.0%)	0
労作性呼吸困難	4 (2.1%)	0	3 (5.8%)	0	7 (2.8%)	0
喉頭の炎症	4 (2.1%)	0	0	0	4 (1.6%)	0
胸膜痛	4 (2.1%)	0	0	0	4 (1.6%)	0
副鼻腔うっ血	4 (2.1%)	0	3 (5.8%)	0	7 (2.8%)	0
気管支炎	3 (1.5%)	0	0	0	3 (1.2%)	0
慢性副鼻腔炎	3 (1.5%)	1 (0.5%)	1 (1.9%)	0	4 (1.6%)	1 (0.4%)
低酸素症	3 (1.5%)	2 (1.0%)	0	0	3 (1.2%)	2 (0.8%)
発声障害	2 (1.0%)	0	1 (1.9%)	0	3 (1.2%)	0
肺浸潤	2 (1.0%)	0	0	0	2 (0.8%)	0
副鼻腔分泌過多	2 (1.0%)	0	1 (1.9%)	0	3 (1.2%)	0
喘鳴	2 (1.0%)	0	1 (1.9%)	0	3 (1.2%)	0
喘息	1 (0.5%)	0	0	0	1 (0.4%)	0
気管支肺症	1 (0.5%)	1 (0.5%)	0	0	1 (0.4%)	1 (0.4%)
慢性閉塞性肺疾患	1 (0.5%)	0	0	0	1 (0.4%)	0
咽喉乾燥	1 (0.5%)	0	0	0	1 (0.4%)	0
喀血	1 (0.5%)	0	0	0	1 (0.4%)	0
裂孔ヘルニア	1 (0.5%)	0	0	0	1 (0.4%)	0
しゃっくり	1 (0.5%)	0	0	0	1 (0.4%)	0
鼻乾燥	1 (0.5%)	0	0	0	1 (0.4%)	0
鼻浮腫	1 (0.5%)	0	0	0	1 (0.4%)	0
鼻潰瘍	1 (0.5%)	0	1 (1.9%)	0	2 (0.8%)	0
呼吸時疼痛	1 (0.5%)	0	0	0	1 (0.4%)	0
咽頭紅斑	1 (0.5%)	0	0	0	1 (0.4%)	0
レンサ球菌性咽頭炎	1 (0.5%)	0	0	0	1 (0.4%)	0
肺臓炎	1 (0.5%)	1 (0.5%)	0	0	1 (0.4%)	1 (0.4%)
ラ音	1 (0.5%)	0	1 (1.9%)	0	2 (0.8%)	0
逆流性喉頭炎	1 (0.5%)	0	0	0	1 (0.4%)	0
鼻炎	1 (0.5%)	0	0	0	1 (0.4%)	0

TSF17-1PART4OF4:Treatment-Emergent Adverse Events by System Organ Class, Preferred Term, and Max CTCAE Grade by Age Group (>=75 vs <75); CLL/SLL Monotherapy Safety Population – Relapsed/Refractory Subjects (Studies PCYC-1112-CA, PCYC-1102-CA)

	Pooled Ibrutinib					
	<75		>=75		Total	
	Any Grade	Grade 3+4	Any Grade	Grade 3+4	Any Grade	Grade 3+4
アレルギー性鼻炎	1 (0.5%)	0	0	0	1 (0.4%)	0
副鼻腔障害	1 (0.5%)	0	0	0	1 (0.4%)	0
咽喉刺激感	1 (0.5%)	0	0	0	1 (0.4%)	0
扁桃肥大	1 (0.5%)	0	0	0	1 (0.4%)	0
気管支障害	0	0	0	0	0	0
ウイルス性気管支炎	0	0	1 (1.9%)	1 (1.9%)	1 (0.4%)	1 (0.4%)
気管支痙攣	0	0	0	0	0	0
肺障害	0	0	0	0	0	0
鼻咽頭炎	0	0	1 (1.9%)	0	1 (0.4%)	0
胸水	0	0	3 (5.8%)	0	3 (1.2%)	0
肺うっ血	0	0	0	0	0	0
肺塞栓症	0	0	0	0	0	0
肺腫瘤	0	0	0	0	0	0
肺水腫	0	0	0	0	0	0
呼吸不全	0	0	0	0	0	0
気道うっ血	0	0	1 (1.9%)	0	1 (0.4%)	0
気道感染	0	0	1 (1.9%)	0	1 (0.4%)	0
気道の炎症	0	0	0	0	0	0
咽喉絞扼感	0	0	0	0	0	0
上気道うっ血	0	0	1 (1.9%)	0	1 (0.4%)	0
血液およびリンパ系障害	93 (47.9%)	50 (25.8%)	26 (50.0%)	15 (28.8%)	119 (48.4%)	65 (26.4%)
貧血	38 (19.6%)	7 (3.6%)	13 (25.0%)	2 (3.8%)	51 (20.7%)	9 (3.7%)
好中球減少症	36 (18.6%)	28 (14.4%)	13 (25.0%)	11 (21.2%)	49 (19.9%)	39 (15.9%)
血小板減少症	31 (16.0%)	12 (6.2%)	9 (17.3%)	4 (7.7%)	40 (16.3%)	16 (6.5%)
内出血発生の増加傾向	13 (6.7%)	0	4 (7.7%)	0	17 (6.9%)	0
白血球増加症	7 (3.6%)	7 (3.6%)	2 (3.8%)	1 (1.9%)	9 (3.7%)	8 (3.3%)
リンパ球増加症	7 (3.6%)	3 (1.5%)	3 (5.8%)	2 (3.8%)	10 (4.1%)	5 (2.0%)
点状出血	6 (3.1%)	0	0	0	6 (2.4%)	0
発熱性好中球減少症	4 (2.1%)	4 (2.1%)	1 (1.9%)	1 (1.9%)	5 (2.0%)	5 (2.0%)
白血球減少症	3 (1.5%)	1 (0.5%)	0	0	3 (1.2%)	1 (0.4%)
リンパ節痛	3 (1.5%)	0	0	0	3 (1.2%)	0
特発性血腫	3 (1.5%)	0	2 (3.8%)	0	5 (2.0%)	0
出血性障害	2 (1.0%)	0	0	0	2 (0.8%)	0

TSF17-1PART4OF4:Treatment-Emergent Adverse Events by System Organ Class, Preferred Term, and Max CTCAE Grade by Age Group (>=75 vs <75); CLL/SLL Monotherapy Safety Population – Relapsed/Refractory Subjects (Studies PCYC-1112-CA, PCYC-1102-CA)

	Pooled Ibrutinib					
	<75		>=75		Total	
	Any Grade	Grade 3+4	Any Grade	Grade 3+4	Any Grade	Grade 3+4
リンパ節症	2 (1.0%)	1 (0.5%)	0	0	2 (0.8%)	1 (0.4%)
リンパ球減少症	2 (1.0%)	2 (1.0%)	0	0	2 (0.8%)	2 (0.8%)
赤芽球癆	1 (0.5%)	0	0	0	1 (0.4%)	0
溶血	1 (0.5%)	1 (0.5%)	0	0	1 (0.4%)	1 (0.4%)
白血球症	1 (0.5%)	1 (0.5%)	0	0	1 (0.4%)	1 (0.4%)
リンパ節炎	1 (0.5%)	0	0	0	1 (0.4%)	0
脾腫	1 (0.5%)	0	1 (1.9%)	1 (1.9%)	2 (0.8%)	1 (0.4%)
自己免疫性溶血性貧血	0	0	0	0	0	0
溶血性貧血	0	0	0	0	0	0
特発性血小板減少性紫斑病	0	0	0	0	0	0
メトヘモグロビン血症	0	0	0	0	0	0
正色素性正球性貧血	0	0	0	0	0	0
神経系障害	75 (38.7%)	4 (2.1%)	19 (36.5%)	1 (1.9%)	94 (38.2%)	5 (2.0%)
頭痛	30 (15.5%)	2 (1.0%)	6 (11.5%)	1 (1.9%)	36 (14.6%)	3 (1.2%)
浮動性めまい	24 (12.4%)	0	8 (15.4%)	0	32 (13.0%)	0
末梢性感覚ニューロパチー	9 (4.6%)	0	3 (5.8%)	0	12 (4.9%)	0
錯感覚	7 (3.6%)	0	0	0	7 (2.8%)	0
感覚鈍麻	3 (1.5%)	0	0	0	3 (1.2%)	0
ヘルペス後神経痛	3 (1.5%)	0	0	0	3 (1.2%)	0
体位性めまい	2 (1.0%)	0	1 (1.9%)	0	3 (1.2%)	0
構語障害	2 (1.0%)	0	0	0	2 (0.8%)	0
末梢性ニューロパチー	2 (1.0%)	0	0	0	2 (0.8%)	0
異常な夢	1 (0.5%)	0	0	0	1 (0.4%)	0
健忘	1 (0.5%)	0	2 (3.8%)	0	3 (1.2%)	0
運動失調	1 (0.5%)	0	0	0	1 (0.4%)	0
平衡障害	1 (0.5%)	0	0	0	1 (0.4%)	0
灼熱感	1 (0.5%)	0	0	0	1 (0.4%)	0
頚動脈狭窄	1 (0.5%)	0	0	0	1 (0.4%)	0
手根管症候群	1 (0.5%)	0	0	0	1 (0.4%)	0
大脳萎縮	1 (0.5%)	0	0	0	1 (0.4%)	0
錯乱状態	1 (0.5%)	0	0	0	1 (0.4%)	0
痙攣	1 (0.5%)	0	0	0	1 (0.4%)	0
複視	1 (0.5%)	0	0	0	1 (0.4%)	0

TSF17-1PART4OF4:Treatment-Emergent Adverse Events by System Organ Class, Preferred Term, and Max CTCAE Grade by Age Group (>=75 vs <75); CLL/SLL Monotherapy Safety Population – Relapsed/Refractory Subjects (Studies PCYC-1112-CA, PCYC-1102-CA)

	Pooled					
	Ibrutinib					
	<75		>=75		Total	
	Any Grade	Grade 3+4	Any Grade	Grade 3+4	Any Grade	Grade 3+4
失見当識	1 (0.5%)	0	0	0	1 (0.4%)	0
味覚異常	1 (0.5%)	0	1 (1.9%)	0	2 (0.8%)	0
知覚過敏	1 (0.5%)	0	0	0	1 (0.4%)	0
不眠症	1 (0.5%)	0	0	0	1 (0.4%)	0
嗜眠	1 (0.5%)	0	0	0	1 (0.4%)	0
不随意性筋収縮	1 (0.5%)	0	0	0	1 (0.4%)	0
神経痛	1 (0.5%)	0	0	0	1 (0.4%)	0
起立性低血圧	1 (0.5%)	1 (0.5%)	0	0	1 (0.4%)	1 (0.4%)
不全麻痺	1 (0.5%)	0	0	0	1 (0.4%)	0
暗点	1 (0.5%)	0	0	0	1 (0.4%)	0
副鼻腔炎に伴う頭痛	1 (0.5%)	0	0	0	1 (0.4%)	0
傾眠	1 (0.5%)	0	0	0	1 (0.4%)	0
前庭神経炎	1 (0.5%)	1 (0.5%)	0	0	1 (0.4%)	1 (0.4%)
味覚消失	0	0	1 (1.9%)	0	1 (0.4%)	0
激越	0	0	1 (1.9%)	0	1 (0.4%)	0
注意力障害	0	0	1 (1.9%)	0	1 (0.4%)	0
歩行障害	0	0	1 (1.9%)	0	1 (0.4%)	0
記憶障害	0	0	0	0	0	0
筋力低下	0	0	1 (1.9%)	0	1 (0.4%)	0
嗅覚錯誤	0	0	0	0	0	0
多発ニューロパチー	0	0	0	0	0	0
下肢静止不能症候群	0	0	0	0	0	0
坐骨神経痛	0	0	0	0	0	0
失神	0	0	2 (3.8%)	0	2 (0.8%)	0
耳鳴	0	0	1 (1.9%)	0	1 (0.4%)	0
振戦	0	0	0	0	0	0
霧視	0	0	1 (1.9%)	0	1 (0.4%)	0
眼障害	67 (34.5%)	0	21 (40.4%)	0	88 (35.8%)	0
霧視	15 (7.7%)	0	7 (13.5%)	0	22 (8.9%)	0
眼乾燥	13 (6.7%)	0	5 (9.6%)	0	18 (7.3%)	0
流涙増加	9 (4.6%)	0	1 (1.9%)	0	10 (4.1%)	0
眼痛	7 (3.6%)	0	3 (5.8%)	0	10 (4.1%)	0
視力低下	7 (3.6%)	0	2 (3.8%)	0	9 (3.7%)	0

TSF17-1PART4OF4:Treatment-Emergent Adverse Events by System Organ Class, Preferred Term, and Max CTCAE Grade by Age Group (>=75 vs <75); CLL/SLL Monotherapy Safety Population – Relapsed/Refractory Subjects (Studies PCYC-1112-CA, PCYC-1102-CA)

	Pooled Ibrutinib					
	<75		>=75		Total	
	Any Grade	Grade 3+4	Any Grade	Grade 3+4	Any Grade	Grade 3+4
羞明	6 (3.1%)	0	1 (1.9%)	0	7 (2.8%)	0
白内障	5 (2.6%)	0	2 (3.8%)	0	7 (2.8%)	0
眼そう痒症	5 (2.6%)	0	1 (1.9%)	0	6 (2.4%)	0
結膜炎	4 (2.1%)	0	3 (5.8%)	0	7 (2.8%)	0
眼刺激	4 (2.1%)	0	2 (3.8%)	0	6 (2.4%)	0
眼充血	4 (2.1%)	0	2 (3.8%)	0	6 (2.4%)	0
硝子体浮遊物	4 (2.1%)	0	3 (5.8%)	0	7 (2.8%)	0
結膜出血	3 (1.5%)	0	0	0	3 (1.2%)	0
視力障害	3 (1.5%)	0	0	0	3 (1.2%)	0
複視	2 (1.0%)	0	0	0	2 (0.8%)	0
眼の異常感	1 (0.5%)	0	0	0	1 (0.4%)	0
一過性黒内障	1 (0.5%)	0	0	0	1 (0.4%)	0
眼瞼痙攣	1 (0.5%)	0	1 (1.9%)	0	2 (0.8%)	0
核性白内障	1 (0.5%)	0	0	0	1 (0.4%)	0
網脈絡膜萎縮	1 (0.5%)	0	0	0	1 (0.4%)	0
結膜充血	1 (0.5%)	0	0	0	1 (0.4%)	0
眼瞼内反	1 (0.5%)	0	0	0	1 (0.4%)	0
眼脂	1 (0.5%)	0	1 (1.9%)	0	2 (0.8%)	0
眼瞼機能障害	1 (0.5%)	0	0	0	1 (0.4%)	0
眼瞼痛	1 (0.5%)	0	0	0	1 (0.4%)	0
黄斑変性	1 (0.5%)	0	0	0	1 (0.4%)	0
高眼圧症	1 (0.5%)	0	1 (1.9%)	0	2 (0.8%)	0
眼筋麻痺	1 (0.5%)	0	0	0	1 (0.4%)	0
光視症	1 (0.5%)	0	1 (1.9%)	0	2 (0.8%)	0
硝子体変性	1 (0.5%)	0	0	0	1 (0.4%)	0
硝子体剥離	1 (0.5%)	0	0	0	1 (0.4%)	0
眼精疲労	0	0	0	0	0	0
眼瞼炎	0	0	1 (1.9%)	0	1 (0.4%)	0
片側失明	0	0	0	0	0	0
眼球突出症	0	0	0	0	0	0
眼の障害	0	0	1 (1.9%)	0	1 (0.4%)	0
黄斑浮腫	0	0	1 (1.9%)	0	1 (0.4%)	0
眼窩周囲浮腫	0	0	1 (1.9%)	0	1 (0.4%)	0

TSF17-1PART4OF4:Treatment-Emergent Adverse Events by System Organ Class, Preferred Term, and Max CTCAE Grade by Age Group (>=75 vs <75); CLL/SLL Monotherapy Safety Population – Relapsed/Refractory Subjects (Studies PCYC-1112-CA, PCYC-1102-CA)

	Pooled Ibrutinib					
	<75		>=75		Total	
	Any Grade	Grade 3+4	Any Grade	Grade 3+4	Any Grade	Grade 3+4
潰瘍性角膜炎	0	0	0	0	0	0
代謝および栄養障害	58 (29.9%)	15 (7.7%)	17 (32.7%)	4 (7.7%)	75 (30.5%)	19 (7.7%)
食欲減退	16 (8.2%)	3 (1.5%)	5 (9.6%)	1 (1.9%)	21 (8.5%)	4 (1.6%)
低カリウム血症	13 (6.7%)	4 (2.1%)	4 (7.7%)	0	17 (6.9%)	4 (1.6%)
高血糖	10 (5.2%)	2 (1.0%)	1 (1.9%)	0	11 (4.5%)	2 (0.8%)
高尿酸血症	8 (4.1%)	2 (1.0%)	5 (9.6%)	2 (3.8%)	13 (5.3%)	4 (1.6%)
脱水	7 (3.6%)	4 (2.1%)	0	0	7 (2.8%)	4 (1.6%)
低マグネシウム血症	7 (3.6%)	0	0	0	7 (2.8%)	0
低ナトリウム血症	6 (3.1%)	2 (1.0%)	2 (3.8%)	1 (1.9%)	8 (3.3%)	3 (1.2%)
高カリウム血症	4 (2.1%)	0	0	0	4 (1.6%)	0
痛風	3 (1.5%)	0	0	0	3 (1.2%)	0
電解質失調	2 (1.0%)	0	0	0	2 (0.8%)	0
高脂血症	2 (1.0%)	0	0	0	2 (0.8%)	0
低アルブミン血症	2 (1.0%)	0	0	0	2 (0.8%)	0
低血糖症	2 (1.0%)	1 (0.5%)	1 (1.9%)	0	3 (1.2%)	1 (0.4%)
低リン酸血症	2 (1.0%)	1 (0.5%)	1 (1.9%)	0	3 (1.2%)	1 (0.4%)
鉄欠乏	2 (1.0%)	0	2 (3.8%)	0	4 (1.6%)	0
末梢性浮腫	2 (1.0%)	0	0	0	2 (0.8%)	0
悪液質	1 (0.5%)	0	0	0	1 (0.4%)	0
低カルシウム血症	1 (0.5%)	0	1 (1.9%)	0	2 (0.8%)	0
代謝性アシドーシス	1 (0.5%)	1 (0.5%)	0	0	1 (0.4%)	1 (0.4%)
過少体重	1 (0.5%)	0	0	0	1 (0.4%)	0
ビタミンD欠乏	1 (0.5%)	0	0	0	1 (0.4%)	0
水分過負荷	0	0	1 (1.9%)	0	1 (0.4%)	0
体液貯留	0	0	0	0	0	0
高マグネシウム血症	0	0	1 (1.9%)	0	1 (0.4%)	0
低蛋白血症	0	0	1 (1.9%)	0	1 (0.4%)	0
腫瘍崩壊症候群	0	0	0	0	0	0
傷害、中毒および処置合併症	45 (23.2%)	1 (0.5%)	17 (32.7%)	4 (7.7%)	62 (25.2%)	5 (2.0%)
挫傷	16 (8.2%)	0	6 (11.5%)	0	22 (8.9%)	0
節足動物咬傷	6 (3.1%)	0	1 (1.9%)	0	7 (2.8%)	0
転倒	4 (2.1%)	0	2 (3.8%)	0	6 (2.4%)	0
処置による疼痛	3 (1.5%)	0	0	0	3 (1.2%)	0

TSF17-1PART4OF4:Treatment-Emergent Adverse Events by System Organ Class, Preferred Term, and Max CTCAE Grade by Age Group (>=75 vs <75); CLL/SLL Monotherapy Safety Population – Relapsed/Refractory Subjects (Studies PCYC-1112-CA, PCYC-1102-CA)

	Pooled Ibrutinib					
	<75		>=75		Total	
	Any Grade	Grade 3+4	Any Grade	Grade 3+4	Any Grade	Grade 3+4
外傷性血腫	3 (1.5%)	0	1 (1.9%)	0	4 (1.6%)	0
硬膜下血腫	2 (1.0%)	1 (0.5%)	1 (1.9%)	1 (1.9%)	3 (1.2%)	2 (0.8%)
熱傷	2 (1.0%)	0	0	0	2 (0.8%)	0
動物による引っかき傷	1 (0.5%)	0	0	0	1 (0.4%)	0
足関節部骨折	1 (0.5%)	0	0	0	1 (0.4%)	0
骨挫傷	1 (0.5%)	0	0	0	1 (0.4%)	0
擦過傷	1 (0.5%)	0	2 (3.8%)	0	3 (1.2%)	0
眼挫傷	1 (0.5%)	0	0	0	1 (0.4%)	0
体内異物	1 (0.5%)	0	0	0	1 (0.4%)	0
放射線胃腸炎	1 (0.5%)	0	0	0	1 (0.4%)	0
注入部位小水疱	1 (0.5%)	0	0	0	1 (0.4%)	0
関節損傷	1 (0.5%)	0	1 (1.9%)	0	2 (0.8%)	0
裂傷	1 (0.5%)	0	1 (1.9%)	0	2 (0.8%)	0
口腔内損傷	1 (0.5%)	0	0	0	1 (0.4%)	0
眼窩周囲挫傷	1 (0.5%)	0	0	0	1 (0.4%)	0
処置後腫脹	1 (0.5%)	0	0	0	1 (0.4%)	0
術後発熱	1 (0.5%)	0	0	0	1 (0.4%)	0
肋骨骨折	1 (0.5%)	0	0	0	1 (0.4%)	0
引っかき傷	1 (0.5%)	0	0	0	1 (0.4%)	0
皮下血腫	1 (0.5%)	0	0	0	1 (0.4%)	0
腱炎	1 (0.5%)	0	0	0	1 (0.4%)	0
上肢骨折	1 (0.5%)	0	0	0	1 (0.4%)	0
有毒性刺傷	1 (0.5%)	0	0	0	1 (0.4%)	0
手首関節骨折	1 (0.5%)	0	0	0	1 (0.4%)	0
注入に伴う反応	0	0	0	0	0	0
靭帯捻挫	0	0	0	0	0	0
多発骨折	0	0	1 (1.9%)	1 (1.9%)	1 (0.4%)	1 (0.4%)
筋損傷	0	0	1 (1.9%)	0	1 (0.4%)	0
肉離れ	0	0	0	0	0	0
処置後合併症	0	0	0	0	0	0
処置後出血	0	0	1 (1.9%)	1 (1.9%)	1 (0.4%)	1 (0.4%)
交通事故	0	0	0	0	0	0
皮膚創傷	0	0	0	0	0	0

TSF17-1PART4OF4:Treatment-Emergent Adverse Events by System Organ Class, Preferred Term, and Max CTCAE Grade by Age Group (>=75 vs <75); CLL/SLL Monotherapy Safety Population – Relapsed/Refractory Subjects (Studies PCYC-1112-CA, PCYC-1102-CA)

	Pooled Ibrutinib					
	<75		>=75		Total	
	Any Grade	Grade 3+4	Any Grade	Grade 3+4	Any Grade	Grade 3+4
脊椎圧迫骨折	0	0	1 (1.9%)	1 (1.9%)	1 (0.4%)	1 (0.4%)
臨床検査	39 (20.1%)	10 (5.2%)	9 (17.3%)	1 (1.9%)	48 (19.5%)	11 (4.5%)
体重減少	11 (5.7%)	3 (1.5%)	4 (7.7%)	0	15 (6.1%)	3 (1.2%)
血中クレアチニン増加	4 (2.1%)	0	0	0	4 (1.6%)	0
血中尿素増加	3 (1.5%)	0	0	0	3 (1.2%)	0
リンパ球数増加	3 (1.5%)	2 (1.0%)	0	0	3 (1.2%)	2 (0.8%)
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	2 (1.0%)	0	2 (3.8%)	0	4 (1.6%)	0
血中アルカリホスファターゼ増加	2 (1.0%)	0	0	0	2 (0.8%)	0
心雑音	2 (1.0%)	0	1 (1.9%)	0	3 (1.2%)	0
心電図ＱＴ延長	2 (1.0%)	0	0	0	2 (0.8%)	0
好中球数減少	2 (1.0%)	2 (1.0%)	1 (1.9%)	1 (1.9%)	3 (1.2%)	3 (1.2%)
体重増加	2 (1.0%)	0	0	0	2 (0.8%)	0
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	1 (0.5%)	0	2 (3.8%)	0	3 (1.2%)	0
β２ミクログロブリン増加	1 (0.5%)	0	0	0	1 (0.4%)	0
出血時間延長	1 (0.5%)	0	0	0	1 (0.4%)	0
血中乳酸脱水素酵素増加	1 (0.5%)	1 (0.5%)	0	0	1 (0.4%)	1 (0.4%)
血圧上昇	1 (0.5%)	0	0	0	1 (0.4%)	0
血中プロラクチン増加	1 (0.5%)	0	0	0	1 (0.4%)	0
血中甲状腺刺激ホルモン増加	1 (0.5%)	0	0	0	1 (0.4%)	0
血中尿酸増加	1 (0.5%)	0	0	0	1 (0.4%)	0
凝固時間延長	1 (0.5%)	0	0	0	1 (0.4%)	0
コンピュータ断層撮影異常	1 (0.5%)	0	0	0	1 (0.4%)	0
心電図ＱＴ間隔異常	1 (0.5%)	0	0	0	1 (0.4%)	0
内視鏡検査異常	1 (0.5%)	0	0	0	1 (0.4%)	0
フィブリンＤダイマー増加	1 (0.5%)	1 (0.5%)	0	0	1 (0.4%)	1 (0.4%)
γ－グルタミルトランスフェラーゼ増加	1 (0.5%)	0	0	0	1 (0.4%)	0
心拍数減少	1 (0.5%)	0	0	0	1 (0.4%)	0
心拍数増加	1 (0.5%)	0	0	0	1 (0.4%)	0
肝酵素上昇	1 (0.5%)	0	0	0	1 (0.4%)	0
免疫グロブリン減少	1 (0.5%)	1 (0.5%)	0	0	1 (0.4%)	1 (0.4%)
国際標準比増加	1 (0.5%)	0	0	0	1 (0.4%)	0
食道胃十二指腸内視鏡検査異常	1 (0.5%)	0	0	0	1 (0.4%)	0
血小板数減少	1 (0.5%)	0	0	0	1 (0.4%)	0

TSF17-1PART4OF4:Treatment-Emergent Adverse Events by System Organ Class, Preferred Term, and Max CTCAE Grade by Age Group (>=75 vs <75); CLL/SLL Monotherapy Safety Population – Relapsed/Refractory Subjects (Studies PCYC-1112-CA, PCYC-1102-CA)

	Pooled Ibrutinib					
	<75		>=75		Total	
	Any Grade	Grade 3+4	Any Grade	Grade 3+4	Any Grade	Grade 3+4
総蛋白増加	1 (0.5%)	0	0	0	1 (0.4%)	0
血清フェリチン減少	1 (0.5%)	0	0	0	1 (0.4%)	0
視標追跡検査異常	1 (0.5%)	0	0	0	1 (0.4%)	0
ビタミンＢ１２減少	1 (0.5%)	0	0	0	1 (0.4%)	0
ビタミンＢ６減少	1 (0.5%)	0	0	0	1 (0.4%)	0
白血球数減少	1 (0.5%)	0	0	0	1 (0.4%)	0
血中アルブミン減少	0	0	1 (1.9%)	0	1 (0.4%)	0
血中ビリルビン増加	0	0	0	0	0	0
血中免疫グロブリンG減少	0	0	0	0	0	0
血中免疫グロブリンM減少	0	0	0	0	0	0
血中カリウム増加	0	0	0	0	0	0
呼吸音異常	0	0	1 (1.9%)	0	1 (0.4%)	0
ＥＣＯＧパフォーマンスステータス悪化	0	0	0	0	0	0
駆出率減少	0	0	1 (1.9%)	0	1 (0.4%)	0
ヘマトクリット減少	0	0	0	0	0	0
脂質増加	0	0	0	0	0	0
肝機能検査異常	0	0	0	0	0	0
単球数増加	0	0	0	0	0	0
前立腺特異性抗原増加	0	0	1 (1.9%)	0	1 (0.4%)	0
総蛋白減少	0	0	0	0	0	0
ＲＳウイルス検査陽性	0	0	0	0	0	0
トロポニン増加	0	0	0	0	0	0
白血球数増加	0	0	0	0	0	0
血管障害	38 (19.6%)	5 (2.6%)	9 (17.3%)	4 (7.7%)	47 (19.1%)	9 (3.7%)
高血圧	12 (6.2%)	4 (2.1%)	6 (11.5%)	4 (7.7%)	18 (7.3%)	8 (3.3%)
挫傷	7 (3.6%)	0	3 (5.8%)	0	10 (4.1%)	0
低血圧	4 (2.1%)	0	0	0	4 (1.6%)	0
狭心症	3 (1.5%)	1 (0.5%)	0	0	3 (1.2%)	1 (0.4%)
鼻出血	3 (1.5%)	0	0	0	3 (1.2%)	0
血腫	3 (1.5%)	0	0	0	3 (1.2%)	0
結膜出血	2 (1.0%)	0	0	0	2 (0.8%)	0
リンパ浮腫	2 (1.0%)	0	0	0	2 (0.8%)	0
直腸出血	2 (1.0%)	0	0	0	2 (0.8%)	0

TSF17-1PART4OF4:Treatment-Emergent Adverse Events by System Organ Class, Preferred Term, and Max CTCAE Grade by Age Group (>=75 vs <75); CLL/SLL Monotherapy Safety Population – Relapsed/Refractory Subjects (Studies PCYC-1112-CA, PCYC-1102-CA)

	Pooled Ibrutinib					
	<75		>=75		Total	
	Any Grade	Grade 3+4	Any Grade	Grade 3+4	Any Grade	Grade 3+4
動脈瘤	1 (0.5%)	0	0	0	1 (0.4%)	0
斑状出血	1 (0.5%)	0	0	0	1 (0.4%)	0
塞栓症	1 (0.5%)	0	0	0	1 (0.4%)	0
血精液症	1 (0.5%)	0	0	0	1 (0.4%)	0
ほてり	1 (0.5%)	0	0	0	1 (0.4%)	0
壊死	1 (0.5%)	0	0	0	1 (0.4%)	0
表在性静脈炎	1 (0.5%)	0	0	0	1 (0.4%)	0
強膜出血	1 (0.5%)	0	0	0	1 (0.4%)	0
皮膚潰瘍	1 (0.5%)	0	0	0	1 (0.4%)	0
血栓性静脈炎	1 (0.5%)	0	0	0	1 (0.4%)	0
静脈瘤	1 (0.5%)	0	0	0	1 (0.4%)	0
深部静脈血栓症	0	0	0	0	0	0
潮紅	0	0	0	0	0	0
出血	0	0	1 (1.9%)	0	1 (0.4%)	0
メレナ	0	0	1 (1.9%)	0	1 (0.4%)	0
起立性低血圧	0	0	0	0	0	0
末梢冷感	0	0	0	0	0	0
鎖骨下静脈血栓症	0	0	0	0	0	0
表在性血栓性静脈炎	0	0	0	0	0	0
精神障害	37 (19.1%)	2 (1.0%)	8 (15.4%)	0	45 (18.3%)	2 (0.8%)
不安	11 (5.7%)	0	2 (3.8%)	0	13 (5.3%)	0
不眠症	10 (5.2%)	1 (0.5%)	2 (3.8%)	0	12 (4.9%)	1 (0.4%)
うつ病	7 (3.6%)	0	1 (1.9%)	0	8 (3.3%)	0
錯乱状態	2 (1.0%)	0	3 (5.8%)	0	5 (2.0%)	0
抑うつ気分	1 (0.5%)	0	0	0	1 (0.4%)	0
不快気分	1 (0.5%)	0	0	0	1 (0.4%)	0
幻覚	1 (0.5%)	0	0	0	1 (0.4%)	0
リビドー減退	1 (0.5%)	0	0	0	1 (0.4%)	0
躁病	1 (0.5%)	1 (0.5%)	0	0	1 (0.4%)	1 (0.4%)
精神状態変化	1 (0.5%)	0	0	0	1 (0.4%)	0
気分変化	1 (0.5%)	0	0	0	1 (0.4%)	0
気分動揺	1 (0.5%)	0	0	0	1 (0.4%)	0
パニック発作	1 (0.5%)	0	0	0	1 (0.4%)	0

TSF17-1PART4OF4:Treatment-Emergent Adverse Events by System Organ Class, Preferred Term, and Max CTCAE Grade by Age Group (>=75 vs <75); CLL/SLL Monotherapy Safety Population – Relapsed/Refractory Subjects (Studies PCYC-1112-CA, PCYC-1102-CA)

	Pooled Ibrutinib					
	<75		>=75		Total	
	Any Grade	Grade 3+4	Any Grade	Grade 3+4	Any Grade	Grade 3+4
精神病性障害	1 (0.5%)	1 (0.5%)	0	0	1 (0.4%)	1 (0.4%)
睡眠障害	1 (0.5%)	0	0	0	1 (0.4%)	0
傾眠	1 (0.5%)	0	0	0	1 (0.4%)	0
ストレス	1 (0.5%)	0	0	0	1 (0.4%)	0
自殺念慮	1 (0.5%)	0	1 (1.9%)	0	2 (0.8%)	0
異常な夢	0	0	0	0	0	0
攻撃性	0	0	0	0	0	0
激越	0	0	0	0	0	0
譫妄	0	0	0	0	0	0
大うつ病	0	0	0	0	0	0
悪夢	0	0	0	0	0	0
落ち着きのなさ	0	0	0	0	0	0
身体妄想	0	0	0	0	0	0
心臓障害	28 (14.4%)	8 (4.1%)	15 (28.8%)	6 (11.5%)	43 (17.5%)	14 (5.7%)
心房細動	9 (4.6%)	6 (3.1%)	5 (9.6%)	3 (5.8%)	14 (5.7%)	9 (3.7%)
動悸	5 (2.6%)	0	0	0	5 (2.0%)	0
狭心症	3 (1.5%)	0	0	0	3 (1.2%)	0
心房粗動	2 (1.0%)	0	0	0	2 (0.8%)	0
呼吸困難	2 (1.0%)	0	0	0	2 (0.8%)	0
洞性頻脈	2 (1.0%)	0	0	0	2 (0.8%)	0
心房頻脈	1 (0.5%)	0	0	0	1 (0.4%)	0
房室ブロック	1 (0.5%)	0	1 (1.9%)	1 (1.9%)	2 (0.8%)	1 (0.4%)
徐脈	1 (0.5%)	0	0	0	1 (0.4%)	0
左脚ブロック	1 (0.5%)	0	0	0	1 (0.4%)	0
右脚ブロック	1 (0.5%)	0	0	0	1 (0.4%)	0
心停止	1 (0.5%)	0	0	0	1 (0.4%)	0
心不全	1 (0.5%)	1 (0.5%)	1 (1.9%)	0	2 (0.8%)	1 (0.4%)
うっ血性心不全	1 (0.5%)	1 (0.5%)	1 (1.9%)	1 (1.9%)	2 (0.8%)	2 (0.8%)
胸部不快感	1 (0.5%)	0	0	0	1 (0.4%)	0
心房拡張	1 (0.5%)	0	0	0	1 (0.4%)	0
労作性呼吸困難	1 (0.5%)	0	1 (1.9%)	0	2 (0.8%)	0
水分過負荷	1 (0.5%)	0	0	0	1 (0.4%)	0
喀血	1 (0.5%)	0	0	0	1 (0.4%)	0

TSF17-1PART4OF4:Treatment-Emergent Adverse Events by System Organ Class, Preferred Term, and Max CTCAE Grade by Age Group (>=75 vs <75); CLL/SLL Monotherapy Safety Population – Relapsed/Refractory Subjects (Studies PCYC-1112-CA, PCYC-1102-CA)

	Pooled Ibrutinib					
	<75		>=75		Total	
	Any Grade	Grade 3+4	Any Grade	Grade 3+4	Any Grade	Grade 3+4
末梢性浮腫	1 (0.5%)	0	3 (5.8%)	0	4 (1.6%)	0
洞性徐脈	1 (0.5%)	0	1 (1.9%)	0	2 (0.8%)	0
失神	1 (0.5%)	1 (0.5%)	1 (1.9%)	0	2 (0.8%)	1 (0.4%)
頻脈	1 (0.5%)	0	0	0	1 (0.4%)	0
急性心筋梗塞	0	0	0	0	0	0
大動脈弁狭窄	0	0	0	0	0	0
心拡大	0	0	1 (1.9%)	0	1 (0.4%)	0
心筋梗塞	0	0	1 (1.9%)	1 (1.9%)	1 (0.4%)	1 (0.4%)
肺水腫	0	0	1 (1.9%)	0	1 (0.4%)	0
上室性頻脈	0	0	0	0	0	0
腎および尿路障害	26 (13.4%)	6 (3.1%)	6 (11.5%)	0	32 (13.0%)	6 (2.4%)
排尿困難	7 (3.6%)	1 (0.5%)	0	0	7 (2.8%)	1 (0.4%)
頻尿	4 (2.1%)	0	2 (3.8%)	0	6 (2.4%)	0
尿路感染	4 (2.1%)	1 (0.5%)	2 (3.8%)	0	6 (2.4%)	1 (0.4%)
多尿	2 (1.0%)	0	0	0	2 (0.8%)	0
急性腎不全	2 (1.0%)	2 (1.0%)	0	0	2 (0.8%)	2 (0.8%)
腎機能障害	2 (1.0%)	1 (0.5%)	0	0	2 (0.8%)	1 (0.4%)
高窒素血症	1 (0.5%)	0	0	0	1 (0.4%)	0
膀胱結石	1 (0.5%)	0	1 (1.9%)	0	2 (0.8%)	0
非感染性膀胱炎	1 (0.5%)	1 (0.5%)	0	0	1 (0.4%)	1 (0.4%)
体液貯留	1 (0.5%)	0	0	0	1 (0.4%)	0
血尿	1 (0.5%)	0	1 (1.9%)	0	2 (0.8%)	0
腎臓痛	1 (0.5%)	0	0	0	1 (0.4%)	0
排尿躊躇	1 (0.5%)	0	0	0	1 (0.4%)	0
尿閉	1 (0.5%)	0	1 (1.9%)	0	2 (0.8%)	0
尿流量減少	1 (0.5%)	0	0	0	1 (0.4%)	0
水腎症	0	0	0	0	0	0
水尿管症	0	0	0	0	0	0
緊張性膀胱	0	0	1 (1.9%)	0	1 (0.4%)	0
腎結石症	0	0	0	0	0	0
夜間頻尿	0	0	0	0	0	0
腎不全	0	0	0	0	0	0
尿失禁	0	0	1 (1.9%)	0	1 (0.4%)	0

TSF17-1PART4OF4:Treatment-Emergent Adverse Events by System Organ Class, Preferred Term, and Max CTCAE Grade by Age Group (>=75 vs <75); CLL/SLL Monotherapy Safety Population – Relapsed/Refractory Subjects (Studies PCYC-1112-CA, PCYC-1102-CA)

	Pooled Ibrutinib					
	<75		>=75		Total	
	Any Grade	Grade 3+4	Any Grade	Grade 3+4	Any Grade	Grade 3+4
良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）	20 (10.3%)	5 (2.6%)	9 (17.3%)	1 (1.9%)	29 (11.8%)	6 (2.4%)
基底細胞癌	3 (1.5%)	0	4 (7.7%)	0	7 (2.8%)	0
慢性リンパ性白血病	3 (1.5%)	1 (0.5%)	0	0	3 (1.2%)	1 (0.4%)
扁平上皮癌	3 (1.5%)	0	2 (3.8%)	0	5 (2.0%)	0
皮膚有棘細胞癌	2 (1.0%)	0	0	0	2 (0.8%)	0
線維性組織球腫	1 (0.5%)	0	0	0	1 (0.4%)	0
白血病	1 (0.5%)	0	0	0	1 (0.4%)	0
遠隔転移を伴う肺腺癌	1 (0.5%)	1 (0.5%)	0	0	1 (0.4%)	1 (0.4%)
悪性組織球増殖症	1 (0.5%)	0	0	0	1 (0.4%)	0
末梢性Ｔ細胞性リンパ腫、組織型不明	1 (0.5%)	0	0	0	1 (0.4%)	0
リクター症候群	1 (0.5%)	0	0	0	1 (0.4%)	0
皮膚乳頭腫	1 (0.5%)	0	0	0	1 (0.4%)	0
肺扁平上皮癌	1 (0.5%)	1 (0.5%)	0	0	1 (0.4%)	1 (0.4%)
腫瘍フレア	1 (0.5%)	1 (0.5%)	0	0	1 (0.4%)	1 (0.4%)
腫瘍崩壊症候群	1 (0.5%)	1 (0.5%)	0	0	1 (0.4%)	1 (0.4%)
ボーエン病	0	0	1 (1.9%)	0	1 (0.4%)	0
消化器癌	0	0	1 (1.9%)	0	1 (0.4%)	0
転移部痛	0	0	0	0	0	0
遠隔転移を伴う扁平上皮癌	0	0	0	0	0	0
肉腫	0	0	1 (1.9%)	0	1 (0.4%)	0
脂漏性角化症	0	0	0	0	0	0
皮膚癌	0	0	1 (1.9%)	1 (1.9%)	1 (0.4%)	1 (0.4%)
軟部組織新生物	0	0	1 (1.9%)	0	1 (0.4%)	0
舌新生物	0	0	0	0	0	0
腫瘍疼痛	0	0	0	0	0	0
免疫系障害	19 (9.8%)	2 (1.0%)	1 (1.9%)	0	20 (8.1%)	2 (0.8%)
節足動物咬傷アレルギー	7 (3.6%)	1 (0.5%)	0	0	7 (2.8%)	1 (0.4%)
低ヶグロブリン血症	5 (2.6%)	1 (0.5%)	1 (1.9%)	0	6 (2.4%)	1 (0.4%)
薬物過敏症	3 (1.5%)	0	0	0	3 (1.2%)	0
季節性アレルギー	3 (1.5%)	0	0	0	3 (1.2%)	0
好酸球性食道炎	1 (0.5%)	0	0	0	1 (0.4%)	0
移植片対宿主病	1 (0.5%)	0	0	0	1 (0.4%)	0

TSF17-1PART4OF4:Treatment-Emergent Adverse Events by System Organ Class, Preferred Term, and Max CTCAE Grade by Age Group (>=75 vs <75); CLL/SLL Monotherapy Safety Population – Relapsed/Refractory Subjects (Studies PCYC-1112-CA, PCYC-1102-CA)

	Pooled Ibrutinib					
	<75		>=75		Total	
	Any Grade	Grade 3+4	Any Grade	Grade 3+4	Any Grade	Grade 3+4
動物アレルギー	0	0	0	0	0	0
アナフィラキシーショック	0	0	0	0	0	0
過敏症	0	0	0	0	0	0
サルコイドーシス	0	0	0	0	0	0
耳および迷路障害	18 (9.3%)	0	4 (7.7%)	0	22 (8.9%)	0
難聴	3 (1.5%)	0	1 (1.9%)	0	4 (1.6%)	0
耳痛	3 (1.5%)	0	3 (5.8%)	0	6 (2.4%)	0
耳鳴	3 (1.5%)	0	1 (1.9%)	0	4 (1.6%)	0
聴覚障害	2 (1.0%)	0	0	0	2 (0.8%)	0
回転性めまい	2 (1.0%)	0	0	0	2 (0.8%)	0
片耳難聴	1 (0.5%)	0	1 (1.9%)	0	2 (0.8%)	0
耳不快感	1 (0.5%)	0	1 (1.9%)	0	2 (0.8%)	0
耳の障害	1 (0.5%)	0	0	0	1 (0.4%)	0
耳出血	1 (0.5%)	0	0	0	1 (0.4%)	0
耳感染	1 (0.5%)	0	0	0	1 (0.4%)	0
耳管機能障害	1 (0.5%)	0	0	0	1 (0.4%)	0
聴力低下	1 (0.5%)	0	0	0	1 (0.4%)	0
鼓膜炎	1 (0.5%)	0	0	0	1 (0.4%)	0
外耳炎	1 (0.5%)	0	0	0	1 (0.4%)	0
鼓膜穿孔	1 (0.5%)	0	0	0	1 (0.4%)	0
感音性難聴	0	0	0	0	0	0
鼓膜充血	0	0	0	0	0	0
生殖系および乳房障害	8 (4.1%)	0	4 (7.7%)	0	12 (4.9%)	0
乳房石灰化	1 (0.5%)	0	0	0	1 (0.4%)	0
乳房圧痛	1 (0.5%)	0	0	0	1 (0.4%)	0
勃起不全	1 (0.5%)	0	0	0	1 (0.4%)	0
血精液症	1 (0.5%)	0	0	0	1 (0.4%)	0
月経過多	1 (0.5%)	0	0	0	1 (0.4%)	0
骨盤痛	1 (0.5%)	0	0	0	1 (0.4%)	0
前立腺炎	1 (0.5%)	0	0	0	1 (0.4%)	0
精巣痛	1 (0.5%)	0	0	0	1 (0.4%)	0
外陰腟不快感	1 (0.5%)	0	0	0	1 (0.4%)	0
バルトリン嚢腫	0	0	1 (1.9%)	0	1 (0.4%)	0

TSF17-1PART4OF4:Treatment-Emergent Adverse Events by System Organ Class, Preferred Term, and Max CTCAE Grade by Age Group (>=75 vs <75); CLL/SLL Monotherapy Safety Population – Relapsed/Refractory Subjects (Studies PCYC-1112-CA, PCYC-1102-CA)

	Pooled Ibrutinib					
	<75		>=75		Total	
	Any Grade	Grade 3+4	Any Grade	Grade 3+4	Any Grade	Grade 3+4
良性前立腺肥大症	0	0	0	0	0	0
勃起増強	0	0	1 (1.9%)	0	1 (0.4%)	0
ほてり	0	0	1 (1.9%)	0	1 (0.4%)	0
前立腺腫大	0	0	1 (1.9%)	0	1 (0.4%)	0
精巣腫脹	0	0	1 (1.9%)	0	1 (0.4%)	0
外陰腟乾燥	0	0	0	0	0	0
外陰腟痛	0	0	0	0	0	0
外陰腟そう痒症	0	0	0	0	0	0
肝胆道系障害	7 (3.6%)	1 (0.5%)	2 (3.8%)	0	9 (3.7%)	1 (0.4%)
高ビリルビン血症	5 (2.6%)	1 (0.5%)	0	0	5 (2.0%)	1 (0.4%)
胆石症	1 (0.5%)	0	0	0	1 (0.4%)	0
低アルブミン血症	1 (0.5%)	0	0	0	1 (0.4%)	0
低蛋白血症	1 (0.5%)	0	0	0	1 (0.4%)	0
胆嚢炎	0	0	2 (3.8%)	0	2 (0.8%)	0
内分泌障害	4 (2.1%)	1 (0.5%)	0	0	4 (1.6%)	1 (0.4%)
甲状腺腫	1 (0.5%)	0	0	0	1 (0.4%)	0
高血糖	1 (0.5%)	1 (0.5%)	0	0	1 (0.4%)	1 (0.4%)
性腺機能低下	1 (0.5%)	0	0	0	1 (0.4%)	0
甲状腺機能低下症	1 (0.5%)	0	0	0	1 (0.4%)	0
先天性、家族性および遺伝性障害	1 (0.5%)	0	0	0	1 (0.4%)	0
ジルベール症候群	1 (0.5%)	0	0	0	1 (0.4%)	0
社会環境	1 (0.5%)	1 (0.5%)	0	0	1 (0.4%)	1 (0.4%)
パートナーの妊娠	1 (0.5%)	1 (0.5%)	0	0	1 (0.4%)	1 (0.4%)

TSF17-1PART4OF4:Treatment-Emergent Adverse Events by System Organ Class, Preferred Term, and Max CTCAE Grade by Age Group (>=75 vs <75); CLL/SLL Monotherapy Safety Population – Relapsed/Refractory Subjects (Studies PCYC-1112-CA, PCYC-1102-CA)

	Pooled Ibrutinib					
	<75		>=75		Total	
	Any Grade	Grade 3+4	Any Grade	Grade 3+4	Any Grade	Grade 3+4

Key: TEAE = Treatment-Emergent Adverse Events
Note: A subject with multiple severity ratings for a given AE was counted only once under the maximum severity.
Adverse events are presented by descending frequency of SOC and PT within SOC within Any Grade for <75 years and Pooled Ibrutinib, those with the same frequency are presented alphabetically.
Percentages are calculated with the number of subjects in safety population as denominators.
Adverse events were coded using MedDRA Version 16.1.
Study 1102 population was comprised of 51 subjects in study cohorts 1 and 4 (relapsed/refractory disease) who received 420 mg/day ibrutinib.
Pooled ibrutinib population comprised of 195 subjects from Study 1112 and 51 subjects from Study 1102 (cohorts 1 and 4) with relapsed/refractory CLL/SLL who received at least 1 dose of ibrutinib 420 mg/day.

[TSF17-1PART4OF4.rtf] [JNJ-54179060\Z_SCS\DBR_ISS_2014\RE_ISS_ROW\tsf17-1.sas] 21APR2014, 23:02

参照元：5.3.5.3.4 ISS TSF17-1PART4OF4

表 2.7.4-付録-36 Overview of Treatment-Emergent Adverse Events by Age Group (< 65 vs >= 65); All-Treated Analysis Population (Study PCI-32765-JPN-101)

TSFAE01C: Overview of Treatment-Emergent Adverse Events by Age Group (< 65 vs >= 65); All-Treated Analysis Population (Study PCI-32765-JPN-101)

	CLL/SLL 420 mg/day		All Tumors	
	< 65	>= 65	< 65	>= 65
Analysis Set: All-Treated Analysis Population	3	5	7	8
Number of Subjects with TEAE	3 (100.0%)	5 (100.0%)	7 (100.0%)	8 (100.0%)
Number of Subjects with TEAE Leading to Death	0	0	0	0
Number of Subjects with Serious TEAE	0	2 (40.0%)	1 (14.3%)	2 (25.0%)
Number of Subjects with Drug Related Serious TEAE	0	2 (40.0%)	1 (14.3%)	2 (25.0%)
Number of Subjects with any TEAE of Toxicity Grade 3 or Higher	1 (33.3%)	4 (80.0%)	2 (28.6%)	5 (62.5%)
Number of Subjects with any Drug Related TEAE[a]	3 (100.0%)	5 (100.0%)	7 (100.0%)	8 (100.0%)
Number of Subjects with TEAE Leading to Study Drug Discontinuation	0	1 (20.0%)	0	1 (12.5%)
Number of Subjects with TEAE Leading to Dose Reduction or Delay	1 (33.3%)	2 (40.0%)	2 (28.6%)	3 (37.5%)

Key: TEAE=Treatment-Emergent Adverse Event
[a] Drug related AE is defined as an event related to study agent (relationship to study agent is possible, probable or very likely).

[TSFAE01C.rtf] [JNJ-54179060\PCI32765JPN101\DBR_CSR\RE_CSR\Program tsfae01c.sas] 11JUL2014, 11:51
参照元：JPN-101 CSR TSFAE01C

表 2.7.4-付録-37 Overall Safety Summary by Gender; CLL/SLL Monotherapy Safety Population – Relapsed/Refractory Subjects (Studies PCYC-1112-CA, PCYC-1102-CA)

TSF07PART4OF4: Overall Safety Summary by Gender; CLL/SLL Monotherapy Safety Population – Relapsed/Refractory Subjects (Studies PCYC-1112-CA, PCYC-1102-CA)

	Pooled		Total
	Ibrutinib		Ibrutinib
	Male	Female	Total
Analysis Set: Safety Population	166	80	246
Subjects with Any TEAE	166 (100.0%)	79 (98.8%)	245 (99.6%)
Grade >= 3	93 (56.0%)	54 (67.5%)	147 (59.8%)
Subjects with Any Related TEAE	143 (86.1%)	68 (85.0%)	211 (85.8%)
Grade >= 3	53 (31.9%)	28 (35.0%)	81 (32.9%)
Subjects with Any Serious TEAE	71 (42.8%)	37 (46.3%)	108 (43.9%)
Grade >= 3	63 (38.0%)	33 (41.3%)	96 (39.0%)
Subjects with Any Related Serious TEAE	31 (18.7%)	11 (13.8%)	42 (17.1%)
Grade >= 3	23 (13.9%)	9 (11.3%)	32 (13.0%)
Subjects with Any TEAE Leading to Study Drug Discontinuation	16 (9.6%)	5 (6.3%)	21 (8.5%)
Subjects with Any TEAE Leading to Study Drug Reduction	5 (3.0%)	9 (11.3%)	14 (5.7%)
Subjects with Fatal TEAE	12 (7.2%)	3 (3.8%)	15 (6.1%)

Key: TEAE = Treatment-Emergent Adverse Events
Note: Percentages are calculated with the number of subjects in safety population as denominators.
Subjects with missing baseline values are included in total column but not shown separately.
Study 1102 population was comprised of 51 subjects in study cohorts 1 and 4 (relapsed/refractory disease) who received 420 mg/day ibrutinib.
Pooled ibrutinib population comprised of 195 subjects from Study 1112 and 51 subjects from Study 1102 (cohorts 1 and 4) with relapsed/refractory CLL/SLL who received at least 1 dose of ibrutinib 420 mg/day.

[TSF07PART4OF4.rtf] [JNJ-54179060\Z_SCS\DBR_ISS_2014\RE_ISS_ROW\tsf07.sas] 21APR2014, 22:59

参照元：5.3.5.3.4 ISS TSF07PART4OF4

表 2.7.4-付録-38 Treatment-Emergent Adverse Events by System Organ Class, Preferred Term, and Max CTCAE Grade by Gender; CLL/SLL Monotherapy Safety Population – Relapsed/Refractory Subjects (Studies PCYC-1112-CA, PCYC-1102-CA)

TSF18PART4OF4: Treatment-Emergent Adverse Events by System Organ Class, Preferred Term, and Max CTCAE Grade by Gender; CLL/SLL Monotherapy Safety Population – Relapsed/Refractory Subjects (Studies PCYC-1112-CA, PCYC-1102-CA)

	Pooled					
	Ibrutinib					
	Male		Female		Total	
	Any Grade	Grade 3+4	Any Grade	Grade 3+4	Any Grade	Grade 3+4
Analysis Set: Safety Population	166		80		246	
Subjects with TEAEs	166 (100.0%)	81 (48.8%)	79 (98.8%)	51 (63.8%)	245 (99.6%)	132 (53.7%)
MedDRA SOC/preferred term						
胃腸障害	131 (78.9%)	9 (5.4%)	66 (82.5%)	11 (13.8%)	197 (80.1%)	20 (8.1%)
下痢	77 (46.4%)	6 (3.6%)	46 (57.5%)	4 (5.0%)	123 (50.0%)	10 (4.1%)
悪心	38 (22.9%)	1 (0.6%)	23 (28.8%)	3 (3.8%)	61 (24.8%)	4 (1.6%)
便秘	21 (12.7%)	0	20 (25.0%)	1 (1.3%)	41 (16.7%)	1 (0.4%)
口内炎	20 (12.0%)	0	9 (11.3%)	1 (1.3%)	29 (11.8%)	1 (0.4%)
嘔吐	17 (10.2%)	0	20 (25.0%)	1 (1.3%)	37 (15.0%)	1 (0.4%)
口内乾燥	16 (9.6%)	0	4 (5.0%)	0	20 (8.1%)	0
腹痛	12 (7.2%)	1 (0.6%)	7 (8.8%)	1 (1.3%)	19 (7.7%)	2 (0.8%)
消化不良	11 (6.6%)	0	10 (12.5%)	0	21 (8.5%)	0
鼓腸	8 (4.8%)	0	1 (1.3%)	0	9 (3.7%)	0
胃食道逆流性疾患	8 (4.8%)	0	4 (5.0%)	0	12 (4.9%)	0
上腹部痛	7 (4.2%)	0	3 (3.8%)	1 (1.3%)	10 (4.1%)	1 (0.4%)
口腔内潰瘍形成	7 (4.2%)	0	2 (2.5%)	0	9 (3.7%)	0
腹部不快感	6 (3.6%)	0	3 (3.8%)	0	9 (3.7%)	0
歯痛	6 (3.6%)	0	1 (1.3%)	0	7 (2.8%)	0
口腔咽頭痛	5 (3.0%)	0	2 (2.5%)	0	7 (2.8%)	0
腹部膨満	3 (1.8%)	0	2 (2.5%)	0	5 (2.0%)	0
大腸炎	3 (1.8%)	1 (0.6%)	1 (1.3%)	0	4 (1.6%)	1 (0.4%)
歯肉出血	3 (1.8%)	0	2 (2.5%)	0	5 (2.0%)	0
口唇潰瘍	3 (1.8%)	0	0	0	3 (1.2%)	0
口唇炎	2 (1.2%)	0	1 (1.3%)	0	3 (1.2%)	0
ウイルス性胃腸炎	2 (1.2%)	0	0	0	2 (0.8%)	0
口腔内痛	2 (1.2%)	0	3 (3.8%)	1 (1.3%)	5 (2.0%)	1 (0.4%)
腹部ヘルニア	1 (0.6%)	0	2 (2.5%)	0	3 (1.2%)	0
腹部圧痛	1 (0.6%)	0	0	0	1 (0.4%)	0
アフタ性口内炎	1 (0.6%)	0	2 (2.5%)	0	3 (1.2%)	0
腹水	1 (0.6%)	0	0	0	1 (0.4%)	0

TSF18PART4OF4: Treatment-Emergent Adverse Events by System Organ Class, Preferred Term, and Max CTCAE Grade by Gender; CLL/SLL Monotherapy Safety Population – Relapsed/Refractory Subjects (Studies PCYC-1112-CA, PCYC-1102-CA)

	Pooled Ibrutinib					
	Male		Female		Total	
	Any Grade	Grade 3+4	Any Grade	Grade 3+4	Any Grade	Grade 3+4
大腸腺腫	1 (0.6%)	0	0	0	1 (0.4%)	0
味覚異常	1 (0.6%)	0	0	0	1 (0.4%)	0
嚥下障害	1 (0.6%)	0	0	0	1 (0.4%)	0
便量増加	1 (0.6%)	0	0	0	1 (0.4%)	0
消化管感染	1 (0.6%)	0	0	0	1 (0.4%)	0
歯肉肥厚	1 (0.6%)	0	0	0	1 (0.4%)	0
舌痛	1 (0.6%)	0	0	0	1 (0.4%)	0
痔核	1 (0.6%)	0	1 (1.3%)	0	2 (0.8%)	0
味覚減退	1 (0.6%)	0	0	0	1 (0.4%)	0
イレウス	1 (0.6%)	0	0	0	1 (0.4%)	0
鼠径ヘルニア	1 (0.6%)	0	0	0	1 (0.4%)	0
腸閉塞	1 (0.6%)	1 (0.6%)	0	0	1 (0.4%)	1 (0.4%)
腸潰瘍	1 (0.6%)	0	0	0	1 (0.4%)	0
大腸ポリープ	1 (0.6%)	0	0	0	1 (0.4%)	0
口腔内出血	1 (0.6%)	0	0	0	1 (0.4%)	0
食道拡張	1 (0.6%)	0	0	0	1 (0.4%)	0
潰瘍性食道炎	1 (0.6%)	0	0	0	1 (0.4%)	0
口腔細菌感染	1 (0.6%)	0	0	0	1 (0.4%)	0
口腔カンジダ症	1 (0.6%)	0	0	0	1 (0.4%)	0
口腔内不快感	1 (0.6%)	0	0	0	1 (0.4%)	0
口腔障害	1 (0.6%)	0	0	0	1 (0.4%)	0
口腔ヘルペス	1 (0.6%)	0	1 (1.3%)	0	2 (0.8%)	0
歯状態不良	1 (0.6%)	0	0	0	1 (0.4%)	0
唾液腺障害	1 (0.6%)	0	0	0	1 (0.4%)	0
舌腫脹	1 (0.6%)	0	0	0	1 (0.4%)	0
舌変色	1 (0.6%)	0	0	0	1 (0.4%)	0
下腹部痛	0	0	2 (2.5%)	0	2 (0.8%)	0
裂肛	0	0	0	0	0	0
肛門出血	0	0	1 (1.3%)	0	1 (0.4%)	0
心窩部不快感	0	0	0	0	0	0
おくび	0	0	1 (1.3%)	0	1 (0.4%)	0
食中毒	0	0	1 (1.3%)	0	1 (0.4%)	0
胃炎	0	0	1 (1.3%)	1 (1.3%)	1 (0.4%)	1 (0.4%)

TSF18PART4OF4: Treatment-Emergent Adverse Events by System Organ Class, Preferred Term, and Max CTCAE Grade by Gender; CLL/SLL Monotherapy Safety Population – Relapsed/Refractory Subjects (Studies PCYC-1112-CA, PCYC-1102-CA)

	Pooled Ibrutinib					
	Male		Female		Total	
	Any Grade	Grade 3+4	Any Grade	Grade 3+4	Any Grade	Grade 3+4
胃腸障害	0	0	0	0	0	0
歯肉痛	0	0	0	0	0	0
歯肉潰瘍	0	0	1 (1.3%)	0	1 (0.4%)	0
舌炎	0	0	1 (1.3%)	0	1 (0.4%)	0
血便排泄	0	0	1 (1.3%)	0	1 (0.4%)	0
痔出血	0	0	1 (1.3%)	0	1 (0.4%)	0
口の感覚鈍麻	0	0	0	0	0	0
過敏性腸症候群	0	0	1 (1.3%)	0	1 (0.4%)	0
大腸閉塞	0	0	1 (1.3%)	0	1 (0.4%)	0
口唇乾燥	0	0	1 (1.3%)	0	1 (0.4%)	0
口唇痛	0	0	0	0	0	0
口唇腫脹	0	0	0	0	0	0
吸収不良	0	0	0	0	0	0
食道痙攣	0	0	1 (1.3%)	0	1 (0.4%)	0
口腔知覚不全	0	0	0	0	0	0
口腔粘膜水疱形成	0	0	2 (2.5%)	0	2 (0.8%)	0
口の錯感覚	0	0	0	0	0	0
消化性潰瘍	0	0	0	0	0	0
直腸出血	0	0	0	0	0	0
脾臓動脈瘤	0	0	1 (1.3%)	1 (1.3%)	1 (0.4%)	1 (0.4%)
臍ヘルニア	0	0	1 (1.3%)	0	1 (0.4%)	0
感染症および寄生虫症	110 (66.3%)	39 (23.5%)	64 (80.0%)	18 (22.5%)	174 (70.7%)	57 (23.2%)
上気道感染	31 (18.7%)	1 (0.6%)	20 (25.0%)	0	51 (20.7%)	1 (0.4%)
肺炎	21 (12.7%)	13 (7.8%)	4 (5.0%)	4 (5.0%)	25 (10.2%)	17 (6.9%)
副鼻腔炎	17 (10.2%)	2 (1.2%)	12 (15.0%)	2 (2.5%)	29 (11.8%)	4 (1.6%)
蜂巣炎	9 (5.4%)	5 (3.0%)	2 (2.5%)	1 (1.3%)	11 (4.5%)	6 (2.4%)
尿路感染	8 (4.8%)	3 (1.8%)	12 (15.0%)	4 (5.0%)	20 (8.1%)	7 (2.8%)
気管支炎	7 (4.2%)	1 (0.6%)	1 (1.3%)	0	8 (3.3%)	1 (0.4%)
鼻咽頭炎	6 (3.6%)	0	5 (6.3%)	0	11 (4.5%)	0
帯状疱疹	5 (3.0%)	1 (0.6%)	6 (7.5%)	0	11 (4.5%)	1 (0.4%)
肺感染	5 (3.0%)	4 (2.4%)	1 (1.3%)	1 (1.3%)	6 (2.4%)	5 (2.0%)
口腔ヘルペス	5 (3.0%)	0	4 (5.0%)	0	9 (3.7%)	0
耳感染	3 (1.8%)	0	1 (1.3%)	0	4 (1.6%)	0

TSF18PART4OF4: Treatment-Emergent Adverse Events by System Organ Class, Preferred Term, and Max CTCAE Grade by Gender; CLL/SLL Monotherapy Safety Population – Relapsed/Refractory Subjects (Studies PCYC-1112-CA, PCYC-1102-CA)

	Pooled Ibrutinib					
	Male		Female		Total	
	Any Grade	Grade 3+4	Any Grade	Grade 3+4	Any Grade	Grade 3+4
毛包炎	3 (1.8%)	0	6 (7.5%)	0	9 (3.7%)	0
感染	3 (1.8%)	0	2 (2.5%)	0	5 (2.0%)	0
限局性感染	3 (1.8%)	0	0	0	3 (1.2%)	0
下気道感染	3 (1.8%)	0	2 (2.5%)	2 (2.5%)	5 (2.0%)	2 (0.8%)
粘膜感染	3 (1.8%)	0	0	0	3 (1.2%)	0
咽頭炎	3 (1.8%)	1 (0.6%)	1 (1.3%)	0	4 (1.6%)	1 (0.4%)
菌血症	2 (1.2%)	2 (1.2%)	1 (1.3%)	0	3 (1.2%)	2 (0.8%)
気管支肺アスペルギルス症	2 (1.2%)	2 (1.2%)	0	0	2 (0.8%)	2 (0.8%)
皮膚真菌感染	2 (1.2%)	0	0	0	2 (0.8%)	0
ウイルス性胃腸炎	2 (1.2%)	0	1 (1.3%)	1 (1.3%)	3 (1.2%)	1 (0.4%)
椎間板炎	2 (1.2%)	1 (0.6%)	0	0	2 (0.8%)	1 (0.4%)
喉頭炎	2 (1.2%)	0	0	0	2 (0.8%)	0
爪感染	2 (1.2%)	0	0	0	2 (0.8%)	0
爪囲炎	2 (1.2%)	0	0	0	2 (0.8%)	0
ライノウイルス感染	2 (1.2%)	1 (0.6%)	3 (3.8%)	1 (1.3%)	5 (2.0%)	2 (0.8%)
敗血症	2 (1.2%)	1 (0.6%)	1 (1.3%)	0	3 (1.2%)	1 (0.4%)
歯感染	2 (1.2%)	1 (0.6%)	0	0	2 (0.8%)	1 (0.4%)
ダニ皮膚炎	1 (0.6%)	0	0	0	1 (0.4%)	0
急性副鼻腔炎	1 (0.6%)	0	1 (1.3%)	0	2 (0.8%)	0
アスペルギルス感染	1 (0.6%)	1 (0.6%)	1 (1.3%)	0	2 (0.8%)	1 (0.4%)
細菌性敗血症	1 (0.6%)	1 (0.6%)	0	0	1 (0.4%)	1 (0.4%)
細菌性気管支炎	1 (0.6%)	0	0	0	1 (0.4%)	0
気管支肺炎	1 (0.6%)	1 (0.6%)	0	0	1 (0.4%)	1 (0.4%)
カンピロバクター胃腸炎	1 (0.6%)	1 (0.6%)	0	0	1 (0.4%)	1 (0.4%)
カンジダ感染	1 (0.6%)	0	1 (1.3%)	0	2 (0.8%)	0
慢性副鼻腔炎	1 (0.6%)	0	0	0	1 (0.4%)	0
クロストリジウム・ディフィシレ大腸炎	1 (0.6%)	0	0	0	1 (0.4%)	0
ウイルス性結膜炎	1 (0.6%)	0	1 (1.3%)	0	2 (0.8%)	0
医療機器関連感染	1 (0.6%)	1 (0.6%)	0	0	1 (0.4%)	1 (0.4%)
エンテロバクター感染	1 (0.6%)	0	0	0	1 (0.4%)	0
腸球菌感染	1 (0.6%)	0	1 (1.3%)	1 (1.3%)	2 (0.8%)	1 (0.4%)
感染性小腸結腸炎	1 (0.6%)	1 (0.6%)	0	0	1 (0.4%)	1 (0.4%)
エプスタイン・バーウイルス感染	1 (0.6%)	1 (0.6%)	0	0	1 (0.4%)	1 (0.4%)

TSF18PART4OF4: Treatment-Emergent Adverse Events by System Organ Class, Preferred Term, and Max CTCAE Grade by Gender; CLL/SLL Monotherapy Safety Population – Relapsed/Refractory Subjects (Studies PCYC-1112-CA, PCYC-1102-CA)

	Pooled Ibrutinib					
	Male		Female		Total	
	Any Grade	Grade 3+4	Any Grade	Grade 3+4	Any Grade	Grade 3+4
伝染性紅斑	1 (0.6%)	0	0	0	1 (0.4%)	0
大腸菌性尿路感染	1 (0.6%)	1 (0.6%)	1 (1.3%)	1 (1.3%)	2 (0.8%)	2 (0.8%)
眼感染	1 (0.6%)	0	1 (1.3%)	0	2 (0.8%)	0
ブドウ球菌性眼感染	1 (0.6%)	0	0	0	1 (0.4%)	0
熱性感染症	1 (0.6%)	1 (0.6%)	0	0	1 (0.4%)	1 (0.4%)
真菌感染	1 (0.6%)	0	4 (5.0%)	0	5 (2.0%)	0
ガードネレラ感染	1 (0.6%)	0	0	0	1 (0.4%)	0
胃腸炎	1 (0.6%)	0	1 (1.3%)	1 (1.3%)	2 (0.8%)	1 (0.4%)
消化管感染	1 (0.6%)	1 (0.6%)	0	0	1 (0.4%)	1 (0.4%)
性器カンジダ症	1 (0.6%)	0	0	0	1 (0.4%)	0
ヘモフィルス性菌血症	1 (0.6%)	1 (0.6%)	0	0	1 (0.4%)	1 (0.4%)
ヘモフィルス感染	1 (0.6%)	0	0	0	1 (0.4%)	0
ヘモフィルス性敗血症	1 (0.6%)	1 (0.6%)	0	0	1 (0.4%)	1 (0.4%)
単純ヘルペス	1 (0.6%)	0	2 (2.5%)	0	3 (1.2%)	0
播種性帯状疱疹	1 (0.6%)	1 (0.6%)	0	0	1 (0.4%)	1 (0.4%)
膿痂疹	1 (0.6%)	1 (0.6%)	1 (1.3%)	0	2 (0.8%)	1 (0.4%)
咬傷感染	1 (0.6%)	0	0	0	1 (0.4%)	0
感染性皮膚潰瘍	1 (0.6%)	0	0	0	1 (0.4%)	0
インフルエンザ	1 (0.6%)	1 (0.6%)	0	0	1 (0.4%)	1 (0.4%)
リンパ節感染	1 (0.6%)	1 (0.6%)	0	0	1 (0.4%)	1 (0.4%)
伝染性軟属腫	1 (0.6%)	0	0	0	1 (0.4%)	0
好中球減少性敗血症	1 (0.6%)	0	1 (1.3%)	1 (1.3%)	2 (0.8%)	1 (0.4%)
眼帯状疱疹	1 (0.6%)	0	0	0	1 (0.4%)	0
口腔カンジダ症	1 (0.6%)	0	2 (2.5%)	0	3 (1.2%)	0
口腔感染	1 (0.6%)	0	0	0	1 (0.4%)	0
外耳炎	1 (0.6%)	0	2 (2.5%)	0	3 (1.2%)	0
中耳炎	1 (0.6%)	0	0	0	1 (0.4%)	0
パラインフルエンザウイルス感染	1 (0.6%)	0	1 (1.3%)	1 (1.3%)	2 (0.8%)	1 (0.4%)
肺炎球菌性敗血症	1 (0.6%)	1 (0.6%)	0	0	1 (0.4%)	1 (0.4%)
ニューモシスチス・イロベチイ感染	1 (0.6%)	1 (0.6%)	0	0	1 (0.4%)	1 (0.4%)
細菌性肺炎	1 (0.6%)	1 (0.6%)	0	0	1 (0.4%)	1 (0.4%)
肺炎球菌性肺炎	1 (0.6%)	0	0	0	1 (0.4%)	0
ウイルス性肺炎	1 (0.6%)	1 (0.6%)	0	0	1 (0.4%)	1 (0.4%)

TSF18PART4OF4: Treatment-Emergent Adverse Events by System Organ Class, Preferred Term, and Max CTCAE Grade by Gender; CLL/SLL Monotherapy Safety Population – Relapsed/Refractory Subjects (Studies PCYC-1112-CA, PCYC-1102-CA)

	Pooled Ibrutinib					
	Male		Female		Total	
	Any Grade	Grade 3+4	Any Grade	Grade 3+4	Any Grade	Grade 3+4
シュードモナス性菌血症	1 (0.6%)	0	0	0	1 (0.4%)	0
膿疱性皮疹	1 (0.6%)	0	2 (2.5%)	0	3 (1.2%)	0
気道感染	1 (0.6%)	0	0	0	1 (0.4%)	0
細菌性気道感染	1 (0.6%)	1 (0.6%)	0	0	1 (0.4%)	1 (0.4%)
鼻炎	1 (0.6%)	0	3 (3.8%)	0	4 (1.6%)	0
副鼻腔気管支炎	1 (0.6%)	0	0	0	1 (0.4%)	0
ブドウ球菌皮膚感染	1 (0.6%)	1 (0.6%)	0	0	1 (0.4%)	1 (0.4%)
足部白癬	1 (0.6%)	0	0	0	1 (0.4%)	0
真菌性扁桃炎	1 (0.6%)	1 (0.6%)	0	0	1 (0.4%)	1 (0.4%)
歯膿瘍	1 (0.6%)	0	0	0	1 (0.4%)	0
細菌性上気道感染	1 (0.6%)	0	0	0	1 (0.4%)	0
尿道炎	1 (0.6%)	0	0	0	1 (0.4%)	0
ブドウ球菌性尿路感染	1 (0.6%)	0	0	0	1 (0.4%)	0
尿路性敗血症	1 (0.6%)	0	0	0	1 (0.4%)	0
ウイルス性咽頭炎	1 (0.6%)	0	0	0	1 (0.4%)	0
四肢膿瘍	0	0	0	0	0	0
肛門感染	0	0	0	0	0	0
バクテロイデス性菌血症	0	0	1 (1.3%)	1 (1.3%)	1 (0.4%)	1 (0.4%)
乳房蜂巣炎	0	0	0	0	0	0
ヘモフィルス性気管支炎	0	0	0	0	0	0
カンジダ性おむつ皮疹	0	0	0	0	0	0
眼窩蜂巣炎	0	0	0	0	0	0
クロストリジウム・ディフィシレ感染	0	0	2 (2.5%)	2 (2.5%)	2 (0.8%)	2 (0.8%)
コロナウイルス感染	0	0	1 (1.3%)	0	1 (0.4%)	0
コリネバクテリウム感染	0	0	0	0	0	0
膀胱炎	0	0	3 (3.8%)	1 (1.3%)	3 (1.2%)	1 (0.4%)
サイトメガロウイルス感染	0	0	0	0	0	0
憩室炎	0	0	1 (1.3%)	0	1 (0.4%)	0
丹毒	0	0	1 (1.3%)	0	1 (0.4%)	0
トキソプラズマ性眼感染	0	0	0	0	0	0
せつ	0	0	0	0	0	0
ノロウイルス性胃腸炎	0	0	0	0	0	0
歯肉感染	0	0	1 (1.3%)	0	1 (0.4%)	0

TSF18PART4OF4: Treatment-Emergent Adverse Events by System Organ Class, Preferred Term, and Max CTCAE Grade by Gender; CLL/SLL Monotherapy Safety Population – Relapsed/Refractory Subjects (Studies PCYC-1112-CA, PCYC-1102-CA)

	Pooled Ibrutinib					
	Male		Female		Total	
	Any Grade	Grade 3+4	Any Grade	Grade 3+4	Any Grade	Grade 3+4
歯肉炎	0	0	1 (1.3%)	0	1 (0.4%)	0
肛径部膿瘍	0	0	0	0	0	0
ヘルペスウイルス感染	0	0	1 (1.3%)	1 (1.3%)	1 (0.4%)	1 (0.4%)
麦粒腫	0	0	2 (2.5%)	0	2 (0.8%)	0
感染性胸水	0	0	0	0	0	0
注入部位蜂巣炎	0	0	0	0	0	0
関節膿瘍	0	0	1 (1.3%)	1 (1.3%)	1 (0.4%)	1 (0.4%)
迷路炎	0	0	0	0	0	0
大葉性肺炎	0	0	0	0	0	0
ウイルス性下気道感染	0	0	1 (1.3%)	0	1 (0.4%)	0
メタニューモウイルス感染	0	0	1 (1.3%)	0	1 (0.4%)	0
マイコバクテリウム・アビウムコンプレックス感染	0	0	1 (1.3%)	1 (1.3%)	1 (0.4%)	1 (0.4%)
ノカルジア症	0	0	0	0	0	0
爪真菌症	0	0	0	0	0	0
陰茎感染	0	0	0	0	0	0
歯周炎	0	0	0	0	0	0
眼窩周囲蜂巣炎	0	0	1 (1.3%)	0	1 (0.4%)	0
感染性静脈炎	0	0	1 (1.3%)	0	1 (0.4%)	0
ニューモシスチス・イロベチイ肺炎	0	0	0	0	0	0
マイコプラズマ性肺炎	0	0	0	0	0	0
緑膿菌性肺炎	0	0	0	0	0	0
ＲＳウイルス感染	0	0	0	0	0	0
真菌性気道感染	0	0	1 (1.3%)	1 (1.3%)	1 (0.4%)	1 (0.4%)
敗血症症候群	0	0	0	0	0	0
敗血症性ショック	0	0	0	0	0	0
細菌性副鼻腔炎	0	0	0	0	0	0
皮膚感染	0	0	1 (1.3%)	0	1 (0.4%)	0
ブドウ球菌感染	0	0	1 (1.3%)	0	1 (0.4%)	0
ステノトロフォモナス感染	0	0	0	0	0	0
頭部白癬	0	0	1 (1.3%)	0	1 (0.4%)	0
細菌性腟炎	0	0	1 (1.3%)	0	1 (0.4%)	0
ウイルス感染	0	0	0	0	0	0
ウイルス性上気道感染	0	0	1 (1.3%)	1 (1.3%)	1 (0.4%)	1 (0.4%)

TSF18PART4OF4: Treatment-Emergent Adverse Events by System Organ Class, Preferred Term, and Max CTCAE Grade by Gender; CLL/SLL Monotherapy Safety Population – Relapsed/Refractory Subjects (Studies PCYC-1112-CA, PCYC-1102-CA)

	Pooled Ibrutinib					
	Male		Female		Total	
	Any Grade	Grade 3+4	Any Grade	Grade 3+4	Any Grade	Grade 3+4
外陰部腟カンジダ症	0	0	1 (1.3%)	0	1 (0.4%)	0
外陰腟真菌感染	0	0	1 (1.3%)	0	1 (0.4%)	0
外陰部腟炎	0	0	0	0	0	0
創傷感染	0	0	0	0	0	0
皮膚および皮下組織障害	101 (60.8%)	9 (5.4%)	40 (50.0%)	1 (1.3%)	141 (57.3%)	10 (4.1%)
点状出血	22 (13.3%)	0	8 (10.0%)	0	30 (12.2%)	0
発疹	15 (9.0%)	0	4 (5.0%)	1 (1.3%)	19 (7.7%)	1 (0.4%)
斑状丘疹状皮疹	11 (6.6%)	3 (1.8%)	3 (3.8%)	0	14 (5.7%)	3 (1.2%)
紅斑性皮疹	9 (5.4%)	0	6 (7.5%)	0	15 (6.1%)	0
皮膚病変	9 (5.4%)	1 (0.6%)	3 (3.8%)	0	12 (4.9%)	1 (0.4%)
内出血発生の増加傾向	8 (4.8%)	0	1 (1.3%)	0	9 (3.7%)	0
寝汗	8 (4.8%)	1 (0.6%)	3 (3.8%)	0	11 (4.5%)	1 (0.4%)
血性水疱	6 (3.6%)	0	2 (2.5%)	0	8 (3.3%)	0
爪破損	6 (3.6%)	0	1 (1.3%)	0	7 (2.8%)	0
そう痒症	6 (3.6%)	0	4 (5.0%)	0	10 (4.1%)	0
皮膚乾燥	5 (3.0%)	0	1 (1.3%)	0	6 (2.4%)	0
斑状出血	5 (3.0%)	1 (0.6%)	4 (5.0%)	0	9 (3.7%)	1 (0.4%)
紅斑	5 (3.0%)	0	1 (1.3%)	0	6 (2.4%)	0
丘疹性皮疹	5 (3.0%)	1 (0.6%)	2 (2.5%)	0	7 (2.8%)	1 (0.4%)
日光性角化症	4 (2.4%)	0	1 (1.3%)	0	5 (2.0%)	0
そう痒性皮疹	4 (2.4%)	0	0	0	4 (1.6%)	0
挫傷	3 (1.8%)	0	1 (1.3%)	0	4 (1.6%)	0
多汗症	3 (1.8%)	0	0	0	3 (1.2%)	0
過角化	3 (1.8%)	0	0	0	3 (1.2%)	0
斑状皮疹	3 (1.8%)	0	4 (5.0%)	0	7 (2.8%)	0
酒さ	3 (1.8%)	0	0	0	3 (1.2%)	0
脂漏性角化症	3 (1.8%)	0	0	0	3 (1.2%)	0
水疱	2 (1.2%)	0	0	0	2 (0.8%)	0
湿疹	2 (1.2%)	0	1 (1.3%)	0	3 (1.2%)	0
裂傷	2 (1.2%)	1 (0.6%)	1 (1.3%)	0	3 (1.2%)	1 (0.4%)
光線過敏性反応	2 (1.2%)	0	0	0	2 (0.8%)	0
紫斑	2 (1.2%)	0	1 (1.3%)	0	3 (1.2%)	0
毛孔性皮疹	2 (1.2%)	0	0	0	2 (0.8%)	0

TSF18PART4OF4: Treatment-Emergent Adverse Events by System Organ Class, Preferred Term, and Max CTCAE Grade by Gender; CLL/SLL Monotherapy Safety Population – Relapsed/Refractory Subjects (Studies PCYC-1112-CA, PCYC-1102-CA)

	Pooled Ibrutinib					
	Male		Female		Total	
	Any Grade	Grade 3+4	Any Grade	Grade 3+4	Any Grade	Grade 3+4
皮膚のつっぱり感	2 (1.2%)	0	0	0	2 (0.8%)	0
ざ瘡	1 (0.6%)	0	0	0	1 (0.4%)	0
脱毛症	1 (0.6%)	0	2 (2.5%)	0	3 (1.2%)	0
血管浮腫	1 (0.6%)	0	1 (1.3%)	1 (1.3%)	2 (0.8%)	1 (0.4%)
蜂巣炎	1 (0.6%)	1 (0.6%)	0	0	1 (0.4%)	1 (0.4%)
褥瘡性潰瘍	1 (0.6%)	0	0	0	1 (0.4%)	0
皮膚嚢腫	1 (0.6%)	0	0	0	1 (0.4%)	0
皮膚炎	1 (0.6%)	0	1 (1.3%)	0	2 (0.8%)	0
ざ瘡様皮膚炎	1 (0.6%)	0	1 (1.3%)	0	2 (0.8%)	0
嵌入爪	1 (0.6%)	0	0	0	1 (0.4%)	0
神経皮膚炎	1 (0.6%)	0	0	0	1 (0.4%)	0
皮膚疼痛	1 (0.6%)	0	0	0	1 (0.4%)	0
爪囲炎	1 (0.6%)	0	0	0	1 (0.4%)	0
色素沈着障害	1 (0.6%)	0	0	0	1 (0.4%)	0
前癌性皮膚病変	1 (0.6%)	0	0	0	1 (0.4%)	0
小水疱性皮疹	1 (0.6%)	0	0	0	1 (0.4%)	0
痂皮	1 (0.6%)	0	0	0	1 (0.4%)	0
皮膚剥脱	1 (0.6%)	0	1 (1.3%)	0	2 (0.8%)	0
皮膚色素減少	1 (0.6%)	0	0	0	1 (0.4%)	0
皮膚感染	1 (0.6%)	0	1 (1.3%)	0	2 (0.8%)	0
皮膚腫瘤	1 (0.6%)	0	1 (1.3%)	0	2 (0.8%)	0
皮膚潰瘍	1 (0.6%)	0	0	0	1 (0.4%)	0
皮膚熱感	1 (0.6%)	0	0	0	1 (0.4%)	0
皮膚しわ	1 (0.6%)	0	0	0	1 (0.4%)	0
サンバーン	1 (0.6%)	0	0	0	1 (0.4%)	0
顔面腫脹	1 (0.6%)	0	2 (2.5%)	0	3 (1.2%)	0
水疱性皮膚炎	0	0	0	0	0	0
接触性皮膚炎	0	0	1 (1.3%)	0	1 (0.4%)	0
薬疹	0	0	0	0	0	0
好酸球性蜂巣炎	0	0	0	0	0	0
好酸球性膿疱性毛包炎	0	0	1 (1.3%)	0	1 (0.4%)	0
多形紅斑	0	0	0	0	0	0
好中球性脂肪織炎	0	0	1 (1.3%)	0	1 (0.4%)	0

TSF18PART4OF4: Treatment-Emergent Adverse Events by System Organ Class, Preferred Term, and Max CTCAE Grade by Gender; CLL/SLL Monotherapy Safety Population – Relapsed/Refractory Subjects (Studies PCYC-1112-CA, PCYC-1102-CA)

	Pooled Ibrutinib					
	Male		Female		Total	
	Any Grade	Grade 3+4	Any Grade	Grade 3+4	Any Grade	Grade 3+4
アレルギー性そう痒症	0	0	0	0	0	0
全身性そう痒症	0	0	0	0	0	0
全身性皮疹	0	0	1 (1.3%)	0	1 (0.4%)	0
麻疹様発疹	0	0	1 (1.3%)	0	1 (0.4%)	0
脂漏性皮膚炎	0	0	0	0	0	0
皮膚障害	0	0	1 (1.3%)	0	1 (0.4%)	0
皮膚亀裂	0	0	1 (1.3%)	0	1 (0.4%)	0
毛細血管拡張症	0	0	0	0	0	0
蕁麻疹	0	0	1 (1.3%)	0	1 (0.4%)	0
一般・全身障害および投与部位の状態	98 (59.0%)	8 (4.8%)	49 (61.3%)	7 (8.8%)	147 (59.8%)	15 (6.1%)
疲労	46 (27.7%)	4 (2.4%)	25 (31.3%)	3 (3.8%)	71 (28.9%)	7 (2.8%)
発熱	37 (22.3%)	3 (1.8%)	21 (26.3%)	1 (1.3%)	58 (23.6%)	4 (1.6%)
末梢性浮腫	18 (10.8%)	0	8 (10.0%)	0	26 (10.6%)	0
無力症	12 (7.2%)	1 (0.6%)	7 (8.8%)	3 (3.8%)	19 (7.7%)	4 (1.6%)
悪寒	7 (4.2%)	0	1 (1.3%)	0	8 (3.3%)	0
胸痛	5 (3.0%)	0	2 (2.5%)	0	7 (2.8%)	0
疼痛	5 (3.0%)	0	1 (1.3%)	0	6 (2.4%)	0
早期満腹	4 (2.4%)	0	1 (1.3%)	0	5 (2.0%)	0
インフルエンザ様疾患	3 (1.8%)	0	1 (1.3%)	1 (1.3%)	4 (1.6%)	1 (0.4%)
非心臓性胸痛	3 (1.8%)	0	2 (2.5%)	0	5 (2.0%)	0
カテーテル留置部位疼痛	2 (1.2%)	0	0	0	2 (0.8%)	0
嚢胞	2 (1.2%)	1 (0.6%)	0	0	2 (0.8%)	1 (0.4%)
冷感	2 (1.2%)	0	1 (1.3%)	0	3 (1.2%)	0
歩行障害	2 (1.2%)	0	0	0	2 (0.8%)	0
多汗症	2 (1.2%)	0	0	0	2 (0.8%)	0
局所腫脹	2 (1.2%)	0	3 (3.8%)	0	5 (2.0%)	0
倦怠感	2 (1.2%)	0	2 (2.5%)	0	4 (1.6%)	0
小結節	2 (1.2%)	0	0	0	2 (0.8%)	0
発熱性好中球減少症	1 (0.6%)	1 (0.6%)	0	0	1 (0.4%)	1 (0.4%)
全身健康状態低下	1 (0.6%)	1 (0.6%)	0	0	1 (0.4%)	1 (0.4%)
全身性浮腫	1 (0.6%)	0	0	0	1 (0.4%)	0
過形成	1 (0.6%)	0	0	0	1 (0.4%)	0
注射部位内出血	1 (0.6%)	0	1 (1.3%)	0	2 (0.8%)	0

TSF18PART4OF4: Treatment-Emergent Adverse Events by System Organ Class, Preferred Term, and Max CTCAE Grade by Gender; CLL/SLL Monotherapy Safety Population – Relapsed/Refractory Subjects (Studies PCYC-1112-CA, PCYC-1102-CA)

	Pooled Ibrutinib					
	Male		Female		Total	
	Any Grade	Grade 3+4	Any Grade	Grade 3+4	Any Grade	Grade 3+4
粘膜出血	1 (0.6%)	0	0	0	1 (0.4%)	0
浮腫	1 (0.6%)	0	1 (1.3%)	0	2 (0.8%)	0
全身性炎症反応症候群	1 (0.6%)	0	0	0	1 (0.4%)	0
血管穿刺部位腫脹	1 (0.6%)	0	0	0	1 (0.4%)	0
乾燥症	1 (0.6%)	0	0	0	1 (0.4%)	0
カテーテル留置部位内出血	0	0	0	0	0	0
カテーテル留置部位血腫	0	0	1 (1.3%)	0	1 (0.4%)	0
カテーテル留置部位静脈炎	0	0	0	0	0	0
カテーテル留置部位腫脹	0	0	0	0	0	0
胸部不快感	0	0	0	0	0	0
溢出	0	0	0	0	0	0
体温変動感	0	0	1 (1.3%)	0	1 (0.4%)	0
ヘルニア痛	0	0	0	0	0	0
注射部位分泌物	0	0	1 (1.3%)	0	1 (0.4%)	0
注射部位腫脹	0	0	1 (1.3%)	0	1 (0.4%)	0
注射部位小水疱	0	0	0	0	0	0
限局性浮腫	0	0	1 (1.3%)	0	1 (0.4%)	0
粘膜乾燥	0	0	0	0	0	0
腫脹	0	0	1 (1.3%)	0	1 (0.4%)	0
温度変化不耐症	0	0	1 (1.3%)	0	1 (0.4%)	0
呼吸器、胸郭および縦隔障害	89 (53.6%)	5 (3.0%)	33 (41.3%)	5 (6.3%)	122 (49.6%)	10 (4.1%)
咳嗽	35 (21.1%)	0	13 (16.3%)	0	48 (19.5%)	0
鼻出血	13 (7.8%)	0	5 (6.3%)	0	18 (7.3%)	0
呼吸困難	12 (7.2%)	2 (1.2%)	13 (16.3%)	2 (2.5%)	25 (10.2%)	4 (1.6%)
湿性咳嗽	9 (5.4%)	0	1 (1.3%)	0	10 (4.1%)	0
口腔咽頭痛	8 (4.8%)	0	5 (6.3%)	0	13 (5.3%)	0
労作性呼吸困難	6 (3.6%)	0	1 (1.3%)	0	7 (2.8%)	0
鼻閉	6 (3.6%)	0	3 (3.8%)	0	9 (3.7%)	0
副鼻腔うっ血	6 (3.6%)	0	1 (1.3%)	0	7 (2.8%)	0
鼻漏	5 (3.0%)	0	2 (2.5%)	0	7 (2.8%)	0
上気道咳症候群	4 (2.4%)	0	1 (1.3%)	0	5 (2.0%)	0
慢性副鼻腔炎	3 (1.8%)	0	1 (1.3%)	1 (1.3%)	4 (1.6%)	1 (0.4%)
低酸素症	3 (1.8%)	2 (1.2%)	0	0	3 (1.2%)	2 (0.8%)

TSF18PART4OF4: Treatment-Emergent Adverse Events by System Organ Class, Preferred Term, and Max CTCAE Grade by Gender; CLL/SLL Monotherapy Safety Population – Relapsed/Refractory Subjects (Studies PCYC-1112-CA, PCYC-1102-CA)

	Pooled Ibrutinib					
	Male		Female		Total	
	Any Grade	Grade 3+4	Any Grade	Grade 3+4	Any Grade	Grade 3+4
胸膜痛	3 (1.8%)	0	1 (1.3%)	0	4 (1.6%)	0
喘鳴	3 (1.8%)	0	0	0	3 (1.2%)	0
気管支炎	2 (1.2%)	0	1 (1.3%)	0	3 (1.2%)	0
喉頭の炎症	2 (1.2%)	0	2 (2.5%)	0	4 (1.6%)	0
肺浸潤	2 (1.2%)	0	0	0	2 (0.8%)	0
鼻潰瘍	2 (1.2%)	0	0	0	2 (0.8%)	0
喘息	1 (0.6%)	0	0	0	1 (0.4%)	0
慢性閉塞性肺疾患	1 (0.6%)	0	0	0	1 (0.4%)	0
咽喉乾燥	1 (0.6%)	0	0	0	1 (0.4%)	0
発声障害	1 (0.6%)	0	2 (2.5%)	0	3 (1.2%)	0
喀血	1 (0.6%)	0	0	0	1 (0.4%)	0
裂孔ヘルニア	1 (0.6%)	0	0	0	1 (0.4%)	0
しゃっくり	1 (0.6%)	0	0	0	1 (0.4%)	0
鼻乾燥	1 (0.6%)	0	0	0	1 (0.4%)	0
鼻浮腫	1 (0.6%)	0	0	0	1 (0.4%)	0
鼻咽頭炎	1 (0.6%)	0	0	0	1 (0.4%)	0
呼吸時疼痛	1 (0.6%)	0	0	0	1 (0.4%)	0
副鼻腔分泌過多	1 (0.6%)	0	2 (2.5%)	0	3 (1.2%)	0
咽頭紅斑	1 (0.6%)	0	0	0	1 (0.4%)	0
レンサ球菌性咽頭炎	1 (0.6%)	0	0	0	1 (0.4%)	0
肺臓炎	1 (0.6%)	1 (0.6%)	0	0	1 (0.4%)	1 (0.4%)
ラ音	1 (0.6%)	0	1 (1.3%)	0	2 (0.8%)	0
逆流性喉頭炎	1 (0.6%)	0	0	0	1 (0.4%)	0
気道うっ血	1 (0.6%)	0	0	0	1 (0.4%)	0
気道感染	1 (0.6%)	0	0	0	1 (0.4%)	0
鼻炎	1 (0.6%)	0	0	0	1 (0.4%)	0
アレルギー性鼻炎	1 (0.6%)	0	0	0	1 (0.4%)	0
咽喉刺激感	1 (0.6%)	0	0	0	1 (0.4%)	0
扁桃肥大	1 (0.6%)	0	0	0	1 (0.4%)	0
上気道うっ血	1 (0.6%)	0	0	0	1 (0.4%)	0
気管支障害	0	0	0	0	0	0
ウイルス性気管支炎	0	0	1 (1.3%)	1 (1.3%)	1 (0.4%)	1 (0.4%)
気管支肺症	0	0	1 (1.3%)	1 (1.3%)	1 (0.4%)	1 (0.4%)

TSF18PART4OF4: Treatment-Emergent Adverse Events by System Organ Class, Preferred Term, and Max CTCAE Grade by Gender; CLL/SLL Monotherapy Safety Population – Relapsed/Refractory Subjects (Studies PCYC-1112-CA, PCYC-1102-CA)

	Pooled Ibrutinib					
	Male		Female		Total	
	Any Grade	Grade 3+4	Any Grade	Grade 3+4	Any Grade	Grade 3+4
気管支痙攣	0	0	0	0	0	0
肺障害	0	0	0	0	0	0
胸水	0	0	3 (3.8%)	0	3 (1.2%)	0
肺うっ血	0	0	0	0	0	0
肺塞栓症	0	0	0	0	0	0
肺腫瘤	0	0	0	0	0	0
肺水腫	0	0	0	0	0	0
呼吸不全	0	0	0	0	0	0
気道の炎症	0	0	0	0	0	0
副鼻腔障害	0	0	1 (1.3%)	0	1 (0.4%)	0
咽喉絞扼感	0	0	0	0	0	0
筋骨格系および結合組織障害	83 (50.0%)	7 (4.2%)	42 (52.5%)	5 (6.3%)	125 (50.8%)	12 (4.9%)
関節痛	28 (16.9%)	0	18 (22.5%)	2 (2.5%)	46 (18.7%)	2 (0.8%)
筋痙縮	22 (13.3%)	1 (0.6%)	12 (15.0%)	0	34 (13.8%)	1 (0.4%)
背部痛	19 (11.4%)	2 (1.2%)	8 (10.0%)	1 (1.3%)	27 (11.0%)	3 (1.2%)
筋肉痛	17 (10.2%)	1 (0.6%)	6 (7.5%)	0	23 (9.3%)	1 (0.4%)
四肢痛	13 (7.8%)	0	12 (15.0%)	1 (1.3%)	25 (10.2%)	1 (0.4%)
筋骨格痛	8 (4.8%)	1 (0.6%)	4 (5.0%)	0	12 (4.9%)	1 (0.4%)
骨痛	6 (3.6%)	0	1 (1.3%)	1 (1.3%)	7 (2.8%)	1 (0.4%)
関節腫脹	4 (2.4%)	0	1 (1.3%)	0	5 (2.0%)	0
筋力低下	4 (2.4%)	0	2 (2.5%)	0	6 (2.4%)	0
頚部痛	4 (2.4%)	0	2 (2.5%)	0	6 (2.4%)	0
関節炎	3 (1.8%)	1 (0.6%)	0	0	3 (1.2%)	1 (0.4%)
悪寒	3 (1.8%)	0	2 (2.5%)	0	5 (2.0%)	0
関節滲出液	2 (1.2%)	0	1 (1.3%)	0	3 (1.2%)	0
関節硬直	2 (1.2%)	0	1 (1.3%)	0	3 (1.2%)	0
筋骨格系胸痛	2 (1.2%)	1 (0.6%)	3 (3.8%)	0	5 (2.0%)	1 (0.4%)
筋骨格硬直	2 (1.2%)	0	0	0	2 (0.8%)	0
四肢膿瘍	1 (0.6%)	0	0	0	1 (0.4%)	0
滑液包炎	1 (0.6%)	0	0	0	1 (0.4%)	0
ピロリン酸カルシウム結晶性軟骨石灰化症	1 (0.6%)	0	0	0	1 (0.4%)	0
骨折痛	1 (0.6%)	0	0	0	1 (0.4%)	0
肛径部痛	1 (0.6%)	0	0	0	1 (0.4%)	0

TSF18PART4OF4: Treatment-Emergent Adverse Events by System Organ Class, Preferred Term, and Max CTCAE Grade by Gender; CLL/SLL Monotherapy Safety Population – Relapsed/Refractory Subjects (Studies PCYC-1112-CA, PCYC-1102-CA)

	Pooled Ibrutinib					
	Male		Female		Total	
	Any Grade	Grade 3+4	Any Grade	Grade 3+4	Any Grade	Grade 3+4
関節摩擦音	1 (0.6%)	0	0	0	1 (0.4%)	0
半月板損傷	1 (0.6%)	0	0	0	1 (0.4%)	0
筋炎	1 (0.6%)	0	0	0	1 (0.4%)	0
足底筋膜炎	1 (0.6%)	0	0	0	1 (0.4%)	0
肋骨骨折	1 (0.6%)	0	0	0	1 (0.4%)	0
滑液嚢腫	1 (0.6%)	0	0	0	1 (0.4%)	0
側腹部痛	0	0	0	0	0	0
椎間板変性症	0	0	1 (1.3%)	0	1 (0.4%)	0
関節ロック	0	0	1 (1.3%)	0	1 (0.4%)	0
四肢不快感	0	0	0	0	0	0
下肢腫瘤	0	0	1 (1.3%)	0	1 (0.4%)	0
筋拘縮	0	0	1 (1.3%)	0	1 (0.4%)	0
肉離れ	0	0	1 (1.3%)	0	1 (0.4%)	0
筋硬化症	0	0	1 (1.3%)	0	1 (0.4%)	0
骨粗鬆症	0	0	0	0	0	0
顎痛	0	0	0	0	0	0
病的骨折	0	0	1 (1.3%)	1 (1.3%)	1 (0.4%)	1 (0.4%)
多発性関節炎	0	0	1 (1.3%)	0	1 (0.4%)	0
軟部組織障害	0	0	1 (1.3%)	0	1 (0.4%)	0
血液およびリンパ系障害	78 (47.0%)	43 (25.9%)	41 (51.3%)	22 (27.5%)	119 (48.4%)	65 (26.4%)
貧血	34 (20.5%)	7 (4.2%)	17 (21.3%)	2 (2.5%)	51 (20.7%)	9 (3.7%)
好中球減少症	31 (18.7%)	25 (15.1%)	18 (22.5%)	14 (17.5%)	49 (19.9%)	39 (15.9%)
血小板減少症	23 (13.9%)	9 (5.4%)	17 (21.3%)	7 (8.8%)	40 (16.3%)	16 (6.5%)
内出血発生の増加傾向	10 (6.0%)	0	7 (8.8%)	0	17 (6.9%)	0
白血球増加症	6 (3.6%)	5 (3.0%)	3 (3.8%)	3 (3.8%)	9 (3.7%)	8 (3.3%)
リンパ球増加症	5 (3.0%)	3 (1.8%)	5 (6.3%)	2 (2.5%)	10 (4.1%)	5 (2.0%)
点状出血	5 (3.0%)	0	1 (1.3%)	0	6 (2.4%)	0
発熱性好中球減少症	3 (1.8%)	3 (1.8%)	2 (2.5%)	2 (2.5%)	5 (2.0%)	5 (2.0%)
白血球減少症	3 (1.8%)	1 (0.6%)	0	0	3 (1.2%)	1 (0.4%)
出血性障害	2 (1.2%)	0	0	0	2 (0.8%)	0
リンパ節症	2 (1.2%)	1 (0.6%)	0	0	2 (0.8%)	1 (0.4%)
リンパ球減少症	2 (1.2%)	2 (1.2%)	0	0	2 (0.8%)	2 (0.8%)
脾腫	2 (1.2%)	1 (0.6%)	0	0	2 (0.8%)	1 (0.4%)

TSF18PART4OF4: Treatment-Emergent Adverse Events by System Organ Class, Preferred Term, and Max CTCAE Grade by Gender; CLL/SLL Monotherapy Safety Population – Relapsed/Refractory Subjects (Studies PCYC-1112-CA, PCYC-1102-CA)

	Pooled Ibrutinib					
	Male		Female		Total	
	Any Grade	Grade 3+4	Any Grade	Grade 3+4	Any Grade	Grade 3+4
特発性血腫	2 (1.2%)	0	3 (3.8%)	0	5 (2.0%)	0
溶血	1 (0.6%)	1 (0.6%)	0	0	1 (0.4%)	1 (0.4%)
白血球症	1 (0.6%)	1 (0.6%)	0	0	1 (0.4%)	1 (0.4%)
リンパ節痛	1 (0.6%)	0	2 (2.5%)	0	3 (1.2%)	0
リンパ節炎	1 (0.6%)	0	0	0	1 (0.4%)	0
赤芽球癆	0	0	1 (1.3%)	0	1 (0.4%)	0
自己免疫性溶血性貧血	0	0	0	0	0	0
溶血性貧血	0	0	0	0	0	0
特発性血小板減少性紫斑病	0	0	0	0	0	0
メトヘモグロビン血症	0	0	0	0	0	0
正色素性正球性貧血	0	0	0	0	0	0
神経系障害	64 (38.6%)	3 (1.8%)	30 (37.5%)	2 (2.5%)	94 (38.2%)	5 (2.0%)
頭痛	25 (15.1%)	2 (1.2%)	11 (13.8%)	1 (1.3%)	36 (14.6%)	3 (1.2%)
浮動性めまい	21 (12.7%)	0	11 (13.8%)	0	32 (13.0%)	0
末梢性感覚ニューロパチー	11 (6.6%)	0	1 (1.3%)	0	12 (4.9%)	0
錯感覚	4 (2.4%)	0	3 (3.8%)	0	7 (2.8%)	0
体位性めまい	3 (1.8%)	0	0	0	3 (1.2%)	0
健忘	2 (1.2%)	0	1 (1.3%)	0	3 (1.2%)	0
味覚異常	2 (1.2%)	0	0	0	2 (0.8%)	0
ヘルペス後神経痛	2 (1.2%)	0	1 (1.3%)	0	3 (1.2%)	0
味覚消失	1 (0.6%)	0	0	0	1 (0.4%)	0
激越	1 (0.6%)	0	0	0	1 (0.4%)	0
運動失調	1 (0.6%)	0	0	0	1 (0.4%)	0
平衡障害	1 (0.6%)	0	0	0	1 (0.4%)	0
灼熱感	1 (0.6%)	0	0	0	1 (0.4%)	0
頚動脈狭窄	1 (0.6%)	0	0	0	1 (0.4%)	0
大脳萎縮	1 (0.6%)	0	0	0	1 (0.4%)	0
注意力障害	1 (0.6%)	0	0	0	1 (0.4%)	0
構語障害	1 (0.6%)	0	1 (1.3%)	0	2 (0.8%)	0
歩行障害	1 (0.6%)	0	0	0	1 (0.4%)	0
知覚過敏	1 (0.6%)	0	0	0	1 (0.4%)	0
感覚鈍麻	1 (0.6%)	0	2 (2.5%)	0	3 (1.2%)	0
不眠症	1 (0.6%)	0	0	0	1 (0.4%)	0

TSF18PART4OF4: Treatment-Emergent Adverse Events by System Organ Class, Preferred Term, and Max CTCAE Grade by Gender; CLL/SLL Monotherapy Safety Population – Relapsed/Refractory Subjects (Studies PCYC-1112-CA, PCYC-1102-CA)

	Pooled Ibrutinib					
	Male		Female		Total	
	Any Grade	Grade 3+4	Any Grade	Grade 3+4	Any Grade	Grade 3+4
嗜眠	1 (0.6%)	0	0	0	1 (0.4%)	0
不随意性筋収縮	1 (0.6%)	0	0	0	1 (0.4%)	0
不全麻痺	1 (0.6%)	0	0	0	1 (0.4%)	0
暗点	1 (0.6%)	0	0	0	1 (0.4%)	0
傾眠	1 (0.6%)	0	0	0	1 (0.4%)	0
失神	1 (0.6%)	0	1 (1.3%)	0	2 (0.8%)	0
耳鳴	1 (0.6%)	0	0	0	1 (0.4%)	0
前庭神経炎	1 (0.6%)	1 (0.6%)	0	0	1 (0.4%)	1 (0.4%)
霧視	1 (0.6%)	0	0	0	1 (0.4%)	0
異常な夢	0	0	1 (1.3%)	0	1 (0.4%)	0
手根管症候群	0	0	1 (1.3%)	0	1 (0.4%)	0
錯乱状態	0	0	1 (1.3%)	0	1 (0.4%)	0
痙攣	0	0	1 (1.3%)	0	1 (0.4%)	0
複視	0	0	1 (1.3%)	0	1 (0.4%)	0
失見当識	0	0	1 (1.3%)	0	1 (0.4%)	0
記憶障害	0	0	0	0	0	0
筋力低下	0	0	1 (1.3%)	0	1 (0.4%)	0
神経痛	0	0	1 (1.3%)	0	1 (0.4%)	0
末梢性ニューロパチー	0	0	2 (2.5%)	0	2 (0.8%)	0
起立性低血圧	0	0	1 (1.3%)	1 (1.3%)	1 (0.4%)	1 (0.4%)
嗅覚錯誤	0	0	0	0	0	0
多発ニューロパチー	0	0	0	0	0	0
下肢静止不能症候群	0	0	0	0	0	0
坐骨神経痛	0	0	0	0	0	0
副鼻腔炎に伴う頭痛	0	0	1 (1.3%)	0	1 (0.4%)	0
振戦	0	0	0	0	0	0
眼障害	56 (33.7%)	0	32 (40.0%)	0	88 (35.8%)	0
眼乾燥	11 (6.6%)	0	7 (8.8%)	0	18 (7.3%)	0
霧視	11 (6.6%)	0	11 (13.8%)	0	22 (8.9%)	0
流涙増加	8 (4.8%)	0	2 (2.5%)	0	10 (4.1%)	0
眼痛	6 (3.6%)	0	4 (5.0%)	0	10 (4.1%)	0
結膜炎	5 (3.0%)	0	2 (2.5%)	0	7 (2.8%)	0
眼充血	5 (3.0%)	0	1 (1.3%)	0	6 (2.4%)	0

TSF18PART4OF4: Treatment-Emergent Adverse Events by System Organ Class, Preferred Term, and Max CTCAE Grade by Gender; CLL/SLL Monotherapy Safety Population – Relapsed/Refractory Subjects (Studies PCYC-1112-CA, PCYC-1102-CA)

	Pooled Ibrutinib					
	Male		Female		Total	
	Any Grade	Grade 3+4	Any Grade	Grade 3+4	Any Grade	Grade 3+4
視力低下	5 (3.0%)	0	4 (5.0%)	0	9 (3.7%)	0
眼刺激	4 (2.4%)	0	2 (2.5%)	0	6 (2.4%)	0
硝子体浮遊物	4 (2.4%)	0	3 (3.8%)	0	7 (2.8%)	0
白内障	3 (1.8%)	0	4 (5.0%)	0	7 (2.8%)	0
結膜出血	3 (1.8%)	0	0	0	3 (1.2%)	0
眼そう痒症	3 (1.8%)	0	3 (3.8%)	0	6 (2.4%)	0
羞明	3 (1.8%)	0	4 (5.0%)	0	7 (2.8%)	0
視力障害	2 (1.2%)	0	1 (1.3%)	0	3 (1.2%)	0
眼の異常感	1 (0.6%)	0	0	0	1 (0.4%)	0
一過性黒内障	1 (0.6%)	0	0	0	1 (0.4%)	0
眼瞼炎	1 (0.6%)	0	0	0	1 (0.4%)	0
眼瞼痙攣	1 (0.6%)	0	1 (1.3%)	0	2 (0.8%)	0
核性白内障	1 (0.6%)	0	0	0	1 (0.4%)	0
結膜充血	1 (0.6%)	0	0	0	1 (0.4%)	0
眼瞼内反	1 (0.6%)	0	0	0	1 (0.4%)	0
眼脂	1 (0.6%)	0	1 (1.3%)	0	2 (0.8%)	0
眼の障害	1 (0.6%)	0	0	0	1 (0.4%)	0
黄斑変性	1 (0.6%)	0	0	0	1 (0.4%)	0
黄斑浮腫	1 (0.6%)	0	0	0	1 (0.4%)	0
眼筋麻痺	1 (0.6%)	0	0	0	1 (0.4%)	0
硝子体変性	1 (0.6%)	0	0	0	1 (0.4%)	0
硝子体剥離	1 (0.6%)	0	0	0	1 (0.4%)	0
眼精疲労	0	0	0	0	0	0
片側失明	0	0	0	0	0	0
網脈絡膜萎縮	0	0	1 (1.3%)	0	1 (0.4%)	0
複視	0	0	2 (2.5%)	0	2 (0.8%)	0
眼球突出症	0	0	0	0	0	0
眼瞼機能障害	0	0	1 (1.3%)	0	1 (0.4%)	0
眼瞼痛	0	0	1 (1.3%)	0	1 (0.4%)	0
高眼圧症	0	0	2 (2.5%)	0	2 (0.8%)	0
眼窩周囲浮腫	0	0	1 (1.3%)	0	1 (0.4%)	0
光視症	0	0	2 (2.5%)	0	2 (0.8%)	0
潰瘍性角膜炎	0	0	0	0	0	0

TSF18PART4OF4: Treatment-Emergent Adverse Events by System Organ Class, Preferred Term, and Max CTCAE Grade by Gender; CLL/SLL Monotherapy Safety Population – Relapsed/Refractory Subjects (Studies PCYC-1112-CA, PCYC-1102-CA)

	Pooled Ibrutinib					
	Male		Female		Total	
	Any Grade	Grade 3+4	Any Grade	Grade 3+4	Any Grade	Grade 3+4
代謝および栄養障害	48 (28.9%)	8 (4.8%)	27 (33.8%)	11 (13.8%)	75 (30.5%)	19 (7.7%)
食欲減退	14 (8.4%)	2 (1.2%)	7 (8.8%)	2 (2.5%)	21 (8.5%)	4 (1.6%)
高尿酸血症	11 (6.6%)	4 (2.4%)	2 (2.5%)	0	13 (5.3%)	4 (1.6%)
低カリウム血症	9 (5.4%)	1 (0.6%)	8 (10.0%)	3 (3.8%)	17 (6.9%)	4 (1.6%)
脱水	5 (3.0%)	2 (1.2%)	2 (2.5%)	2 (2.5%)	7 (2.8%)	4 (1.6%)
高血糖	4 (2.4%)	0	7 (8.8%)	2 (2.5%)	11 (4.5%)	2 (0.8%)
低ナトリウム血症	4 (2.4%)	1 (0.6%)	4 (5.0%)	2 (2.5%)	8 (3.3%)	3 (1.2%)
痛風	3 (1.8%)	0	0	0	3 (1.2%)	0
低マグネシウム血症	3 (1.8%)	0	4 (5.0%)	0	7 (2.8%)	0
鉄欠乏	3 (1.8%)	0	1 (1.3%)	0	4 (1.6%)	0
電解質失調	2 (1.2%)	0	0	0	2 (0.8%)	0
高カリウム血症	2 (1.2%)	0	2 (2.5%)	0	4 (1.6%)	0
高脂血症	2 (1.2%)	0	0	0	2 (0.8%)	0
低アルブミン血症	2 (1.2%)	0	0	0	2 (0.8%)	0
低カルシウム血症	2 (1.2%)	0	0	0	2 (0.8%)	0
低リン酸血症	2 (1.2%)	0	1 (1.3%)	1 (1.3%)	3 (1.2%)	1 (0.4%)
末梢性浮腫	2 (1.2%)	0	0	0	2 (0.8%)	0
水分過負荷	1 (0.6%)	0	0	0	1 (0.4%)	0
代謝性アシドーシス	1 (0.6%)	1 (0.6%)	0	0	1 (0.4%)	1 (0.4%)
ビタミンD欠乏	1 (0.6%)	0	0	0	1 (0.4%)	0
悪液質	0	0	1 (1.3%)	0	1 (0.4%)	0
体液貯留	0	0	0	0	0	0
高マグネシウム血症	0	0	1 (1.3%)	0	1 (0.4%)	0
低血糖症	0	0	3 (3.8%)	1 (1.3%)	3 (1.2%)	1 (0.4%)
低蛋白血症	0	0	1 (1.3%)	0	1 (0.4%)	0
腫瘍崩壊症候群	0	0	0	0	0	0
過少体重	0	0	1 (1.3%)	0	1 (0.4%)	0
傷害、中毒および処置合併症	40 (24.1%)	1 (0.6%)	22 (27.5%)	4 (5.0%)	62 (25.2%)	5 (2.0%)
挫傷	15 (9.0%)	0	7 (8.8%)	0	22 (8.9%)	0
節足動物咬傷	5 (3.0%)	0	2 (2.5%)	0	7 (2.8%)	0
擦過傷	3 (1.8%)	0	0	0	3 (1.2%)	0
転倒	3 (1.8%)	0	3 (3.8%)	0	6 (2.4%)	0
裂傷	2 (1.2%)	0	0	0	2 (0.8%)	0

TSF18PART4OF4: Treatment-Emergent Adverse Events by System Organ Class, Preferred Term, and Max CTCAE Grade by Gender; CLL/SLL Monotherapy Safety Population – Relapsed/Refractory Subjects (Studies PCYC-1112-CA, PCYC-1102-CA)

	Pooled Ibrutinib					
	Male		Female		Total	
	Any Grade	Grade 3+4	Any Grade	Grade 3+4	Any Grade	Grade 3+4
処置による疼痛	2 (1.2%)	0	1 (1.3%)	0	3 (1.2%)	0
硬膜下血腫	2 (1.2%)	1 (0.6%)	1 (1.3%)	1 (1.3%)	3 (1.2%)	2 (0.8%)
熱傷	2 (1.2%)	0	0	0	2 (0.8%)	0
足関節部骨折	1 (0.6%)	0	0	0	1 (0.4%)	0
眼挫傷	1 (0.6%)	0	0	0	1 (0.4%)	0
体内異物	1 (0.6%)	0	0	0	1 (0.4%)	0
放射線胃腸炎	1 (0.6%)	0	0	0	1 (0.4%)	0
注入部位小水疱	1 (0.6%)	0	0	0	1 (0.4%)	0
口腔内損傷	1 (0.6%)	0	0	0	1 (0.4%)	0
眼窩周囲挫傷	1 (0.6%)	0	0	0	1 (0.4%)	0
肋骨骨折	1 (0.6%)	0	0	0	1 (0.4%)	0
引っかき傷	1 (0.6%)	0	0	0	1 (0.4%)	0
皮下血腫	1 (0.6%)	0	0	0	1 (0.4%)	0
腱炎	1 (0.6%)	0	0	0	1 (0.4%)	0
有毒性刺傷	1 (0.6%)	0	0	0	1 (0.4%)	0
手首関節骨折	1 (0.6%)	0	0	0	1 (0.4%)	0
動物による引っかき傷	0	0	1 (1.3%)	0	1 (0.4%)	0
骨挫傷	0	0	1 (1.3%)	0	1 (0.4%)	0
注入に伴う反応	0	0	0	0	0	0
関節損傷	0	0	2 (2.5%)	0	2 (0.8%)	0
靭帯捻挫	0	0	0	0	0	0
多発骨折	0	0	1 (1.3%)	1 (1.3%)	1 (0.4%)	1 (0.4%)
筋損傷	0	0	1 (1.3%)	0	1 (0.4%)	0
肉離れ	0	0	0	0	0	0
処置後合併症	0	0	0	0	0	0
処置後出血	0	0	1 (1.3%)	1 (1.3%)	1 (0.4%)	1 (0.4%)
処置後腫脹	0	0	1 (1.3%)	0	1 (0.4%)	0
術後発熱	0	0	1 (1.3%)	0	1 (0.4%)	0
交通事故	0	0	0	0	0	0
皮膚創傷	0	0	0	0	0	0
脊椎圧迫骨折	0	0	1 (1.3%)	1 (1.3%)	1 (0.4%)	1 (0.4%)
外傷性血腫	0	0	4 (5.0%)	0	4 (1.6%)	0
上肢骨折	0	0	1 (1.3%)	0	1 (0.4%)	0

TSF18PART4OF4: Treatment-Emergent Adverse Events by System Organ Class, Preferred Term, and Max CTCAE Grade by Gender; CLL/SLL Monotherapy Safety Population – Relapsed/Refractory Subjects (Studies PCYC-1112-CA, PCYC-1102-CA)

	Pooled Ibrutinib					
	Male		Female		Total	
	Any Grade	Grade 3+4	Any Grade	Grade 3+4	Any Grade	Grade 3+4
心臓障害	34 (20.5%)	11 (6.6%)	9 (11.3%)	3 (3.8%)	43 (17.5%)	14 (5.7%)
心房細動	9 (5.4%)	7 (4.2%)	5 (6.3%)	2 (2.5%)	14 (5.7%)	9 (3.7%)
動悸	4 (2.4%)	0	1 (1.3%)	0	5 (2.0%)	0
狭心症	3 (1.8%)	0	0	0	3 (1.2%)	0
末梢性浮腫	3 (1.8%)	0	1 (1.3%)	0	4 (1.6%)	0
心房粗動	2 (1.2%)	0	0	0	2 (0.8%)	0
心不全	2 (1.2%)	1 (0.6%)	0	0	2 (0.8%)	1 (0.4%)
うっ血性心不全	2 (1.2%)	2 (1.2%)	0	0	2 (0.8%)	2 (0.8%)
呼吸困難	2 (1.2%)	0	0	0	2 (0.8%)	0
労作性呼吸困難	2 (1.2%)	0	0	0	2 (0.8%)	0
洞性徐脈	2 (1.2%)	0	0	0	2 (0.8%)	0
洞性頻脈	2 (1.2%)	0	0	0	2 (0.8%)	0
心房頻脈	1 (0.6%)	0	0	0	1 (0.4%)	0
房室ブロック	1 (0.6%)	0	1 (1.3%)	1 (1.3%)	2 (0.8%)	1 (0.4%)
左脚ブロック	1 (0.6%)	0	0	0	1 (0.4%)	0
右脚ブロック	1 (0.6%)	0	0	0	1 (0.4%)	0
心停止	1 (0.6%)	0	0	0	1 (0.4%)	0
胸部不快感	1 (0.6%)	0	0	0	1 (0.4%)	0
心房拡張	1 (0.6%)	0	0	0	1 (0.4%)	0
水分過負荷	1 (0.6%)	0	0	0	1 (0.4%)	0
喀血	1 (0.6%)	0	0	0	1 (0.4%)	0
心筋梗塞	1 (0.6%)	1 (0.6%)	0	0	1 (0.4%)	1 (0.4%)
失神	1 (0.6%)	1 (0.6%)	1 (1.3%)	0	2 (0.8%)	1 (0.4%)
頻脈	1 (0.6%)	0	0	0	1 (0.4%)	0
急性心筋梗塞	0	0	0	0	0	0
大動脈弁狭窄	0	0	0	0	0	0
徐脈	0	0	1 (1.3%)	0	1 (0.4%)	0
心拡大	0	0	1 (1.3%)	0	1 (0.4%)	0
肺水腫	0	0	1 (1.3%)	0	1 (0.4%)	0
上室性頻脈	0	0	0	0	0	0
臨床検査	31 (18.7%)	6 (3.6%)	17 (21.3%)	5 (6.3%)	48 (19.5%)	11 (4.5%)
体重減少	9 (5.4%)	2 (1.2%)	6 (7.5%)	1 (1.3%)	15 (6.1%)	3 (1.2%)
血中クレアチニン増加	3 (1.8%)	0	1 (1.3%)	0	4 (1.6%)	0

TSF18PART4OF4: Treatment-Emergent Adverse Events by System Organ Class, Preferred Term, and Max CTCAE Grade by Gender; CLL/SLL Monotherapy Safety Population – Relapsed/Refractory Subjects (Studies PCYC-1112-CA, PCYC-1102-CA)

	Pooled Ibrutinib					
	Male		Female		Total	
	Any Grade	Grade 3+4	Any Grade	Grade 3+4	Any Grade	Grade 3+4
血中尿素増加	3 (1.8%)	0	0	0	3 (1.2%)	0
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	2 (1.2%)	0	2 (2.5%)	0	4 (1.6%)	0
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	2 (1.2%)	0	1 (1.3%)	0	3 (1.2%)	0
リンパ球数増加	2 (1.2%)	1 (0.6%)	1 (1.3%)	1 (1.3%)	3 (1.2%)	2 (0.8%)
体重増加	2 (1.2%)	0	0	0	2 (0.8%)	0
β２ミクログロブリン増加	1 (0.6%)	0	0	0	1 (0.4%)	0
出血時間延長	1 (0.6%)	0	0	0	1 (0.4%)	0
血中アルブミン減少	1 (0.6%)	0	0	0	1 (0.4%)	0
血中アルカリホスファターゼ増加	1 (0.6%)	0	1 (1.3%)	0	2 (0.8%)	0
血圧上昇	1 (0.6%)	0	0	0	1 (0.4%)	0
血中甲状腺刺激ホルモン増加	1 (0.6%)	0	0	0	1 (0.4%)	0
血中尿酸増加	1 (0.6%)	0	0	0	1 (0.4%)	0
凝固時間延長	1 (0.6%)	0	0	0	1 (0.4%)	0
コンピュータ断層撮影異常	1 (0.6%)	0	0	0	1 (0.4%)	0
心電図ＱＴ間隔異常	1 (0.6%)	0	0	0	1 (0.4%)	0
心電図ＱＴ延長	1 (0.6%)	0	1 (1.3%)	0	2 (0.8%)	0
内視鏡検査異常	1 (0.6%)	0	0	0	1 (0.4%)	0
フィブリンＤダイマー増加	1 (0.6%)	1 (0.6%)	0	0	1 (0.4%)	1 (0.4%)
γ－グルタミルトランスフェラーゼ増加	1 (0.6%)	0	0	0	1 (0.4%)	0
肝酵素上昇	1 (0.6%)	0	0	0	1 (0.4%)	0
免疫グロブリン減少	1 (0.6%)	1 (0.6%)	0	0	1 (0.4%)	1 (0.4%)
好中球数減少	1 (0.6%)	1 (0.6%)	2 (2.5%)	2 (2.5%)	3 (1.2%)	3 (1.2%)
食道胃十二指腸内視鏡検査異常	1 (0.6%)	0	0	0	1 (0.4%)	0
前立腺特異性抗原増加	1 (0.6%)	0	0	0	1 (0.4%)	0
総蛋白増加	1 (0.6%)	0	0	0	1 (0.4%)	0
ビタミンＢ１２減少	1 (0.6%)	0	0	0	1 (0.4%)	0
ビタミンＢ６減少	1 (0.6%)	0	0	0	1 (0.4%)	0
白血球数減少	1 (0.6%)	0	0	0	1 (0.4%)	0
血中ビリルビン増加	0	0	0	0	0	0
血中免疫グロブリンG減少	0	0	0	0	0	0
血中免疫グロブリンM減少	0	0	0	0	0	0
血中乳酸脱水素酵素増加	0	0	1 (1.3%)	1 (1.3%)	1 (0.4%)	1 (0.4%)
血中カリウム増加	0	0	0	0	0	0

TSF18PART4OF4: Treatment-Emergent Adverse Events by System Organ Class, Preferred Term, and Max CTCAE Grade by Gender; CLL/SLL Monotherapy Safety Population – Relapsed/Refractory Subjects (Studies PCYC-1112-CA, PCYC-1102-CA)

	Pooled Ibrutinib					
	Male		Female		Total	
	Any Grade	Grade 3+4	Any Grade	Grade 3+4	Any Grade	Grade 3+4
血中プロラクチン増加	0	0	1 (1.3%)	0	1 (0.4%)	0
呼吸音異常	0	0	1 (1.3%)	0	1 (0.4%)	0
心雑音	0	0	3 (3.8%)	0	3 (1.2%)	0
ＥＣＯＧパフォーマンスステータス悪化	0	0	0	0	0	0
駆出率減少	0	0	1 (1.3%)	0	1 (0.4%)	0
ヘマトクリット減少	0	0	0	0	0	0
心拍数減少	0	0	1 (1.3%)	0	1 (0.4%)	0
心拍数増加	0	0	1 (1.3%)	0	1 (0.4%)	0
国際標準比増加	0	0	1 (1.3%)	0	1 (0.4%)	0
脂質増加	0	0	0	0	0	0
肝機能検査異常	0	0	0	0	0	0
単球数増加	0	0	0	0	0	0
血小板数減少	0	0	1 (1.3%)	0	1 (0.4%)	0
総蛋白減少	0	0	0	0	0	0
ＲＳウイルス検査陽性	0	0	0	0	0	0
血清フェリチン減少	0	0	1 (1.3%)	0	1 (0.4%)	0
トロポニン増加	0	0	0	0	0	0
視標追跡検査異常	0	0	1 (1.3%)	0	1 (0.4%)	0
白血球数増加	0	0	0	0	0	0
精神障害	31 (18.7%)	1 (0.6%)	14 (17.5%)	1 (1.3%)	45 (18.3%)	2 (0.8%)
不安	9 (5.4%)	0	4 (5.0%)	0	13 (5.3%)	0
不眠症	7 (4.2%)	1 (0.6%)	5 (6.3%)	0	12 (4.9%)	1 (0.4%)
うつ病	6 (3.6%)	0	2 (2.5%)	0	8 (3.3%)	0
錯乱状態	4 (2.4%)	0	1 (1.3%)	0	5 (2.0%)	0
不快気分	1 (0.6%)	0	0	0	1 (0.4%)	0
幻覚	1 (0.6%)	0	0	0	1 (0.4%)	0
精神状態変化	1 (0.6%)	0	0	0	1 (0.4%)	0
気分変化	1 (0.6%)	0	0	0	1 (0.4%)	0
気分動揺	1 (0.6%)	0	0	0	1 (0.4%)	0
パニック発作	1 (0.6%)	0	0	0	1 (0.4%)	0
睡眠障害	1 (0.6%)	0	0	0	1 (0.4%)	0
ストレス	1 (0.6%)	0	0	0	1 (0.4%)	0
自殺念慮	1 (0.6%)	0	1 (1.3%)	0	2 (0.8%)	0

TSF18PART4OF4: Treatment-Emergent Adverse Events by System Organ Class, Preferred Term, and Max CTCAE Grade by Gender; CLL/SLL Monotherapy Safety Population – Relapsed/Refractory Subjects (Studies PCYC-1112-CA, PCYC-1102-CA)

	Pooled Ibrutinib					
	Male		Female		Total	
	Any Grade	Grade 3+4	Any Grade	Grade 3+4	Any Grade	Grade 3+4
異常な夢	0	0	0	0	0	0
攻撃性	0	0	0	0	0	0
激越	0	0	0	0	0	0
譫妄	0	0	0	0	0	0
抑うつ気分	0	0	1 (1.3%)	0	1 (0.4%)	0
リビドー減退	0	0	1 (1.3%)	0	1 (0.4%)	0
大うつ病	0	0	0	0	0	0
躁病	0	0	1 (1.3%)	1 (1.3%)	1 (0.4%)	1 (0.4%)
悪夢	0	0	0	0	0	0
精神病性障害	0	0	1 (1.3%)	1 (1.3%)	1 (0.4%)	1 (0.4%)
落ち着きのなさ	0	0	0	0	0	0
身体妄想	0	0	0	0	0	0
傾眠	0	0	1 (1.3%)	0	1 (0.4%)	0
血管障害	30 (18.1%)	7 (4.2%)	17 (21.3%)	2 (2.5%)	47 (19.1%)	9 (3.7%)
高血圧	12 (7.2%)	6 (3.6%)	6 (7.5%)	2 (2.5%)	18 (7.3%)	8 (3.3%)
挫傷	6 (3.6%)	0	4 (5.0%)	0	10 (4.1%)	0
狭心症	3 (1.8%)	1 (0.6%)	0	0	3 (1.2%)	1 (0.4%)
鼻出血	2 (1.2%)	0	1 (1.3%)	0	3 (1.2%)	0
血腫	2 (1.2%)	0	1 (1.3%)	0	3 (1.2%)	0
低血圧	2 (1.2%)	0	2 (2.5%)	0	4 (1.6%)	0
リンパ浮腫	2 (1.2%)	0	0	0	2 (0.8%)	0
直腸出血	2 (1.2%)	0	0	0	2 (0.8%)	0
結膜出血	1 (0.6%)	0	1 (1.3%)	0	2 (0.8%)	0
血精液症	1 (0.6%)	0	0	0	1 (0.4%)	0
メレナ	1 (0.6%)	0	0	0	1 (0.4%)	0
壊死	1 (0.6%)	0	0	0	1 (0.4%)	0
表在性静脈炎	1 (0.6%)	0	0	0	1 (0.4%)	0
強膜出血	1 (0.6%)	0	0	0	1 (0.4%)	0
皮膚潰瘍	1 (0.6%)	0	0	0	1 (0.4%)	0
静脈瘤	1 (0.6%)	0	0	0	1 (0.4%)	0
動脈瘤	0	0	1 (1.3%)	0	1 (0.4%)	0
深部静脈血栓症	0	0	0	0	0	0
斑状出血	0	0	1 (1.3%)	0	1 (0.4%)	0

TSF18PART4OF4: Treatment-Emergent Adverse Events by System Organ Class, Preferred Term, and Max CTCAE Grade by Gender; CLL/SLL Monotherapy Safety Population – Relapsed/Refractory Subjects (Studies PCYC-1112-CA, PCYC-1102-CA)

	Pooled Ibrutinib					
	Male		Female		Total	
	Any Grade	Grade 3+4	Any Grade	Grade 3+4	Any Grade	Grade 3+4
塞栓症	0	0	1 (1.3%)	0	1 (0.4%)	0
潮紅	0	0	0	0	0	0
出血	0	0	1 (1.3%)	0	1 (0.4%)	0
ほてり	0	0	1 (1.3%)	0	1 (0.4%)	0
起立性低血圧	0	0	0	0	0	0
末梢冷感	0	0	0	0	0	0
鎖骨下静脈血栓症	0	0	0	0	0	0
血栓性静脈炎	0	0	1 (1.3%)	0	1 (0.4%)	0
表在性血栓性静脈炎	0	0	0	0	0	0
良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）	21 (12.7%)	3 (1.8%)	8 (10.0%)	3 (3.8%)	29 (11.8%)	6 (2.4%)
基底細胞癌	5 (3.0%)	0	2 (2.5%)	0	7 (2.8%)	0
扁平上皮癌	5 (3.0%)	0	0	0	5 (2.0%)	0
皮膚有棘細胞癌	2 (1.2%)	0	0	0	2 (0.8%)	0
ボーエン病	1 (0.6%)	0	0	0	1 (0.4%)	0
慢性リンパ性白血病	1 (0.6%)	0	2 (2.5%)	1 (1.3%)	3 (1.2%)	1 (0.4%)
線維性組織球腫	1 (0.6%)	0	0	0	1 (0.4%)	0
白血病	1 (0.6%)	0	0	0	1 (0.4%)	0
遠隔転移を伴う肺腺癌	1 (0.6%)	1 (0.6%)	0	0	1 (0.4%)	1 (0.4%)
悪性組織球増殖症	1 (0.6%)	0	0	0	1 (0.4%)	0
末梢性Ｔ細胞性リンパ腫、組織型不明	1 (0.6%)	0	0	0	1 (0.4%)	0
リクター症候群	1 (0.6%)	0	0	0	1 (0.4%)	0
皮膚乳頭腫	1 (0.6%)	0	0	0	1 (0.4%)	0
腫瘍フレア	1 (0.6%)	1 (0.6%)	0	0	1 (0.4%)	1 (0.4%)
腫瘍崩壊症候群	1 (0.6%)	1 (0.6%)	0	0	1 (0.4%)	1 (0.4%)
消化器癌	0	0	1 (1.3%)	0	1 (0.4%)	0
転移部痛	0	0	0	0	0	0
遠隔転移を伴う扁平上皮癌	0	0	0	0	0	0
肉腫	0	0	1 (1.3%)	0	1 (0.4%)	0
脂漏性角化症	0	0	0	0	0	0
皮膚癌	0	0	1 (1.3%)	1 (1.3%)	1 (0.4%)	1 (0.4%)
軟部組織新生物	0	0	1 (1.3%)	0	1 (0.4%)	0
肺扁平上皮癌	0	0	1 (1.3%)	1 (1.3%)	1 (0.4%)	1 (0.4%)

TSF18PART4OF4: Treatment-Emergent Adverse Events by System Organ Class, Preferred Term, and Max CTCAE Grade by Gender; CLL/SLL Monotherapy Safety Population – Relapsed/Refractory Subjects (Studies PCYC-1112-CA, PCYC-1102-CA)

	Pooled Ibrutinib					
	Male		Female		Total	
	Any Grade	Grade 3+4	Any Grade	Grade 3+4	Any Grade	Grade 3+4
舌新生物	0	0	0	0	0	0
腫瘍疼痛	0	0	0	0	0	0
腎および尿路障害	18 (10.8%)	6 (3.6%)	14 (17.5%)	0	32 (13.0%)	6 (2.4%)
頻尿	6 (3.6%)	0	0	0	6 (2.4%)	0
膀胱結石	2 (1.2%)	0	0	0	2 (0.8%)	0
排尿困難	2 (1.2%)	1 (0.6%)	5 (6.3%)	0	7 (2.8%)	1 (0.4%)
急性腎不全	2 (1.2%)	2 (1.2%)	0	0	2 (0.8%)	2 (0.8%)
尿閉	2 (1.2%)	0	0	0	2 (0.8%)	0
尿路感染	2 (1.2%)	1 (0.6%)	4 (5.0%)	0	6 (2.4%)	1 (0.4%)
高窒素血症	1 (0.6%)	0	0	0	1 (0.4%)	0
非感染性膀胱炎	1 (0.6%)	1 (0.6%)	0	0	1 (0.4%)	1 (0.4%)
体液貯留	1 (0.6%)	0	0	0	1 (0.4%)	0
血尿	1 (0.6%)	0	1 (1.3%)	0	2 (0.8%)	0
緊張性膀胱	1 (0.6%)	0	0	0	1 (0.4%)	0
多尿	1 (0.6%)	0	1 (1.3%)	0	2 (0.8%)	0
腎機能障害	1 (0.6%)	1 (0.6%)	1 (1.3%)	0	2 (0.8%)	1 (0.4%)
排尿躊躇	1 (0.6%)	0	0	0	1 (0.4%)	0
水腎症	0	0	0	0	0	0
水尿管症	0	0	0	0	0	0
腎結石症	0	0	0	0	0	0
夜間頻尿	0	0	0	0	0	0
腎不全	0	0	0	0	0	0
腎臓痛	0	0	1 (1.3%)	0	1 (0.4%)	0
尿失禁	0	0	1 (1.3%)	0	1 (0.4%)	0
尿流量減少	0	0	1 (1.3%)	0	1 (0.4%)	0
耳および迷路障害	15 (9.0%)	0	7 (8.8%)	0	22 (8.9%)	0
耳痛	4 (2.4%)	0	2 (2.5%)	0	6 (2.4%)	0
難聴	3 (1.8%)	0	1 (1.3%)	0	4 (1.6%)	0
耳鳴	3 (1.8%)	0	1 (1.3%)	0	4 (1.6%)	0
片耳難聴	2 (1.2%)	0	0	0	2 (0.8%)	0
耳不快感	2 (1.2%)	0	0	0	2 (0.8%)	0
聴覚障害	2 (1.2%)	0	0	0	2 (0.8%)	0
耳の障害	1 (0.6%)	0	0	0	1 (0.4%)	0

TSF18PART4OF4: Treatment-Emergent Adverse Events by System Organ Class, Preferred Term, and Max CTCAE Grade by Gender; CLL/SLL Monotherapy Safety Population – Relapsed/Refractory Subjects (Studies PCYC-1112-CA, PCYC-1102-CA)

	Pooled Ibrutinib					
	Male		Female		Total	
	Any Grade	Grade 3+4	Any Grade	Grade 3+4	Any Grade	Grade 3+4
耳感染	1 (0.6%)	0	0	0	1 (0.4%)	0
耳管機能障害	1 (0.6%)	0	0	0	1 (0.4%)	0
聴力低下	1 (0.6%)	0	0	0	1 (0.4%)	0
鼓膜炎	1 (0.6%)	0	0	0	1 (0.4%)	0
鼓膜穿孔	1 (0.6%)	0	0	0	1 (0.4%)	0
回転性めまい	1 (0.6%)	0	1 (1.3%)	0	2 (0.8%)	0
感音性難聴	0	0	0	0	0	0
耳出血	0	0	1 (1.3%)	0	1 (0.4%)	0
外耳炎	0	0	1 (1.3%)	0	1 (0.4%)	0
鼓膜充血	0	0	0	0	0	0
免疫系障害	14 (8.4%)	2 (1.2%)	6 (7.5%)	0	20 (8.1%)	2 (0.8%)
節足動物咬傷アレルギー	4 (2.4%)	1 (0.6%)	3 (3.8%)	0	7 (2.8%)	1 (0.4%)
低ッグロブリン血症	4 (2.4%)	1 (0.6%)	2 (2.5%)	0	6 (2.4%)	1 (0.4%)
薬物過敏症	3 (1.8%)	0	0	0	3 (1.2%)	0
季節性アレルギー	2 (1.2%)	0	1 (1.3%)	0	3 (1.2%)	0
好酸球性食道炎	1 (0.6%)	0	0	0	1 (0.4%)	0
移植片対宿主病	1 (0.6%)	0	0	0	1 (0.4%)	0
動物アレルギー	0	0	0	0	0	0
アナフィラキシーショック	0	0	0	0	0	0
過敏症	0	0	0	0	0	0
サルコイドーシス	0	0	0	0	0	0
生殖系および乳房障害	7 (4.2%)	0	5 (6.3%)	0	12 (4.9%)	0
勃起不全	1 (0.6%)	0	0	0	1 (0.4%)	0
勃起増強	1 (0.6%)	0	0	0	1 (0.4%)	0
血精液症	1 (0.6%)	0	0	0	1 (0.4%)	0
ほてり	1 (0.6%)	0	0	0	1 (0.4%)	0
前立腺炎	1 (0.6%)	0	0	0	1 (0.4%)	0
前立腺腫大	1 (0.6%)	0	0	0	1 (0.4%)	0
精巣痛	1 (0.6%)	0	0	0	1 (0.4%)	0
精巣腫脹	1 (0.6%)	0	0	0	1 (0.4%)	0
バルトリン嚢腫	0	0	1 (1.3%)	0	1 (0.4%)	0
良性前立腺肥大症	0	0	0	0	0	0
乳房石灰化	0	0	1 (1.3%)	0	1 (0.4%)	0

TSF18PART4OF4: Treatment-Emergent Adverse Events by System Organ Class, Preferred Term, and Max CTCAE Grade by Gender; CLL/SLL Monotherapy Safety Population – Relapsed/Refractory Subjects (Studies PCYC-1112-CA, PCYC-1102-CA)

	Pooled Ibrutinib					
	Male		Female		Total	
	Any Grade	Grade 3+4	Any Grade	Grade 3+4	Any Grade	Grade 3+4
乳房圧痛	0	0	1 (1.3%)	0	1 (0.4%)	0
月経過多	0	0	1 (1.3%)	0	1 (0.4%)	0
骨盤痛	0	0	1 (1.3%)	0	1 (0.4%)	0
外陰腟不快感	0	0	1 (1.3%)	0	1 (0.4%)	0
外陰腟乾燥	0	0	0	0	0	0
外陰腟痛	0	0	0	0	0	0
外陰腟そう痒症	0	0	0	0	0	0
肝胆道系障害	6 (3.6%)	1 (0.6%)	3 (3.8%)	0	9 (3.7%)	1 (0.4%)
高ビリルビン血症	4 (2.4%)	1 (0.6%)	1 (1.3%)	0	5 (2.0%)	1 (0.4%)
胆嚢炎	1 (0.6%)	0	1 (1.3%)	0	2 (0.8%)	0
低アルブミン血症	1 (0.6%)	0	0	0	1 (0.4%)	0
低蛋白血症	1 (0.6%)	0	0	0	1 (0.4%)	0
胆石症	0	0	1 (1.3%)	0	1 (0.4%)	0
内分泌障害	4 (2.4%)	1 (0.6%)	0	0	4 (1.6%)	1 (0.4%)
甲状腺腫	1 (0.6%)	0	0	0	1 (0.4%)	0
高血糖	1 (0.6%)	1 (0.6%)	0	0	1 (0.4%)	1 (0.4%)
性腺機能低下	1 (0.6%)	0	0	0	1 (0.4%)	0
甲状腺機能低下症	1 (0.6%)	0	0	0	1 (0.4%)	0
先天性、家族性および遺伝性障害	1 (0.6%)	0	0	0	1 (0.4%)	0
ジルベール症候群	1 (0.6%)	0	0	0	1 (0.4%)	0
社会環境	1 (0.6%)	1 (0.6%)	0	0	1 (0.4%)	1 (0.4%)
パートナーの妊娠	1 (0.6%)	1 (0.6%)	0	0	1 (0.4%)	1 (0.4%)

TSF18PART4OF4: Treatment-Emergent Adverse Events by System Organ Class, Preferred Term, and Max CTCAE Grade by Gender; CLL/SLL Monotherapy Safety Population – Relapsed/Refractory Subjects (Studies PCYC-1112-CA, PCYC-1102-CA)

	Pooled Ibrutinib					
	Male		Female		Total	
	Any Grade	Grade 3+4	Any Grade	Grade 3+4	Any Grade	Grade 3+4

Key: TEAE = Treatment-Emergent Adverse Events
Note: A subject with multiple severity ratings for a given AE was counted only once under the maximum severity.
Subjects with missing baseline values are included in total column but not shown separately.
Adverse events are presented by descending frequency of SOC and PT within SOC within Any Grade for Male and Pooled Ibrutinib, those with the same frequency are presented alphabetically.
Percentages are calculated with the number of subjects in safety population as denominators.
Adverse events were coded using MedDRA Version 16.1.
Study 1102 population was comprised of 51 subjects in study cohorts 1 and 4 (relapsed/refractory disease) who received 420 mg/day ibrutinib.
Pooled ibrutinib population comprised of 195 subjects from Study 1112 and 51 subjects from Study 1102 (cohorts 1 and 4) with relapsed/refractory CLL/SLL who received at least 1 dose of ibrutinib 420 mg/day.

[TSF18PART4OF4.rtf] [JNJ-54179060\Z_SCS\DBR_ISS_2014\RE_ISS_ROW\tsf18.sas] 21APR2014, 23:02

参照元：5.3.5.3.4 ISS TSF18PART4OF4

表 2.7.4-付録-39 Overview of Treatment-Emergent Adverse Events by Gender; All-Treated Analysis Population (Study PCI-32765-JPN-101)

TSFAE01D: Overview of Treatment-Emergent Adverse Events by Gender; All-Treated Analysis Population (Study PCI-32765-JPN-101)

	CLL/SLL 420 mg/day		All Tumors	
	Male	Female	Male	Female
Analysis Set: All-Treated Analysis Population	4	4	10	5
Number of Subjects with TEAE	4 (100.0%)	4 (100.0%)	10 (100.0%)	5 (100.0%)
Number of Subjects with TEAE Leading to Death	0	0	0	0
Number of Subjects with Serious TEAE	1 (25.0%)	1 (25.0%)	2 (20.0%)	1 (20.0%)
Number of Subjects with Drug Related Serious TEAE	1 (25.0%)	1 (25.0%)	2 (20.0%)	1 (20.0%)
Number of Subjects with any TEAE of Toxicity Grade 3 or Higher	2 (50.0%)	3 (75.0%)	3 (30.0%)	4 (80.0%)
Number of Subjects with any Drug Related TEAE[a]	4 (100.0%)	4 (100.0%)	10 (100.0%)	5 (100.0%)
Number of Subjects with TEAE Leading to Study Drug Discontinuation	0	1 (25.0%)	0	1 (20.0%)
Number of Subjects with TEAE Leading to Dose Reduction or Delay	2 (50.0%)	1 (25.0%)	3 (30.0%)	2 (40.0%)

Key: TEAE=Treatment-Emergent Adverse Event
[a] Drug related AE is defined as an event related to study agent (relationship to study agent is possible, probable or very likely).

[TSFAE01D.rtf] [JNJ-54179060\PCI32765JPN101\DBR_CSR\RE_CSR\Program tsfae01d.sas] 11JUL2014, 11:51
参照元：JPN-101 CSR TSFAE01D

表 2.7.4-付録-40 Overall Safety Summary by Baseline Weight Quartiles; CLL/SLL Monotherapy Safety Population – Relapsed/Refractory Subjects (Studies PCYC-1112-CA, PCYC-1102-CA)

TSF08-2PART4OF4:Overall Safety Summary by Baseline Weight Quartiles; CLL/SLL Monotherapy Safety Population – Relapsed/Refractory Subjects (Studies PCYC-1112-CA, PCYC-1102-CA)

	Pooled				Total
	Ibrutinib				Ibrutinib
	<= Q1	> Q1 <= Q2	> Q2 <= Q3	> Q3 <= Q4	Total
Analysis Set: Safety Population	62	61	63	59	246
Subjects with Any TEAE	62 (100.0%)	60 (98.4%)	63 (100.0%)	59 (100.0%)	245 (99.6%)
Grade >= 3	43 (69.4%)	35 (57.4%)	37 (58.7%)	32 (54.2%)	147 (59.8%)
Subjects with Any Related TEAE	55 (88.7%)	50 (82.0%)	52 (82.5%)	53 (89.8%)	211 (85.8%)
Grade >= 3	24 (38.7%)	21 (34.4%)	17 (27.0%)	19 (32.2%)	81 (32.9%)
Subjects with Any Serious TEAE	28 (45.2%)	27 (44.3%)	29 (46.0%)	24 (40.7%)	108 (43.9%)
Grade >= 3	26 (41.9%)	21 (34.4%)	26 (41.3%)	23 (39.0%)	96 (39.0%)
Subjects with Any Related Serious TEAE	8 (12.9%)	13 (21.3%)	14 (22.2%)	7 (11.9%)	42 (17.1%)
Grade >= 3	7 (11.3%)	9 (14.8%)	10 (15.9%)	6 (10.2%)	32 (13.0%)
Subjects with Any TEAE Leading to Study Drug Discontinuation	2 (3.2%)	6 (9.8%)	6 (9.5%)	7 (11.9%)	21 (8.5%)
Subjects with Any TEAE Leading to Study Drug Reduction	6 (9.7%)	2 (3.3%)	3 (4.8%)	3 (5.1%)	14 (5.7%)
Subjects with Fatal TEAE	2 (3.2%)	2 (3.3%)	6 (9.5%)	5 (8.5%)	15 (6.1%)

Key: TEAE = Treatment-Emergent Adverse Events
Note: Percentages are calculated with the number of subjects in safety population as denominators.
Subjects with missing baseline values are included in total column but not shown separately.
Study 1102 population was comprised of 51 subjects in study cohorts 1 and 4 (relapsed/refractory disease) who received 420 mg/day ibrutinib.
Pooled ibrutinib population comprised of 195 subjects from Study 1112 and 51 subjects from Study 1102 (cohorts 1 and 4) with relapsed/refractory CLL/SLL who received at least 1 dose of ibrutinib 420 mg/day.

[TSF08-2PART4OF4.rtf] [JNJ-54179060\Z_SCS\DBR_ISS_2014\RE_ISS_ROW\tsf08-2.sas] 21APR2014, 23:01

参照元：5.3.5.3.4 ISS TSF08-2PART4OF4

表 2.7.4-付録-41 Treatment-Emergent Adverse Events by System Organ Class, Preferred Term, and Max CTCAE Grade by Baseline Weight Quartiles; CLL/SLL Monotherapy Safety Population – Relapsed/Refractory Subjects (Studies PCYC-1112-CA, PCYC-1102-CA)

TSF21PART4OF4: Treatment-Emergent Adverse Events by System Organ Class, Preferred Term, and Max CTCAE Grade by Baseline Weight Quartiles; CLL/SLL Monotherapy Safety Population – Relapsed/Refractory Subjects (Studies PCYC-1112-CA, PCYC-1102-CA)

	Pooled									
	Ibrutinib									
	<= Q1		>Q1 <=Q2		>Q2 <=Q3		>Q3 <=Q4		Total	
	Any Grade	Grade 3+4	Any Grade	Grade 3+4	Any Grade	Grade 3+4	Any Grade	Grade 3+4	Any Grade	Grade 3+4
Analysis Set: Safety Population	62		61		63		59		246	
Subjects with TEAEs	62 (100.0%)	41 (66.1%)	60 (98.4%)	33 (54.1%)	63 (100.0%)	31 (49.2%)	59 (100.0%)	27 (45.8%)	245 (99.6%)	132 (53.7%)
MedDRA SOC/preferred term										
胃腸障害	55 (88.7%)	10 (16.1%)	43 (70.5%)	4 (6.6%)	50 (79.4%)	3 (4.8%)	48 (81.4%)	3 (5.1%)	197 (80.1%)	20 (8.1%)
下痢	37 (59.7%)	4 (6.5%)	26 (42.6%)	2 (3.3%)	30 (47.6%)	3 (4.8%)	29 (49.2%)	1 (1.7%)	123 (50.0%)	10 (4.1%)
悪心	18 (29.0%)	3 (4.8%)	8 (13.1%)	0	15 (23.8%)	0	20 (33.9%)	1 (1.7%)	61 (24.8%)	4 (1.6%)
嘔吐	16 (25.8%)	1 (1.6%)	5 (8.2%)	0	7 (11.1%)	0	9 (15.3%)	0	37 (15.0%)	1 (0.4%)
便秘	15 (24.2%)	1 (1.6%)	13 (21.3%)	0	5 (7.9%)	0	8 (13.6%)	0	41 (16.7%)	1 (0.4%)
消化不良	7 (11.3%)	0	5 (8.2%)	0	4 (6.3%)	0	5 (8.5%)	0	21 (8.5%)	0
腹痛	6 (9.7%)	1 (1.6%)	4 (6.6%)	0	5 (7.9%)	0	4 (6.8%)	1 (1.7%)	19 (7.7%)	2 (0.8%)
口内炎	6 (9.7%)	1 (1.6%)	6 (9.8%)	0	5 (7.9%)	0	12 (20.3%)	0	29 (11.8%)	1 (0.4%)
口内乾燥	5 (8.1%)	0	6 (9.8%)	0	5 (7.9%)	0	4 (6.8%)	0	20 (8.1%)	0
口腔内痛	4 (6.5%)	1 (1.6%)	0	0	1 (1.6%)	0	0	0	5 (2.0%)	1 (0.4%)
腹部不快感	2 (3.2%)	0	2 (3.3%)	0	2 (3.2%)	0	3 (5.1%)	0	9 (3.7%)	0
腹部膨満	2 (3.2%)	0	1 (1.6%)	0	0	0	2 (3.4%)	0	5 (2.0%)	0
アフタ性口内炎	2 (3.2%)	0	0	0	0	0	1 (1.7%)	0	3 (1.2%)	0
大腸炎	2 (3.2%)	0	1 (1.6%)	0	0	0	1 (1.7%)	1 (1.7%)	4 (1.6%)	1 (0.4%)
胃食道逆流性疾患	2 (3.2%)	0	2 (3.3%)	0	3 (4.8%)	0	5 (8.5%)	0	12 (4.9%)	0
歯肉出血	2 (3.2%)	0	1 (1.6%)	0	2 (3.2%)	0	0	0	5 (2.0%)	0
痔核	2 (3.2%)	0	0	0	0	0	0	0	2 (0.8%)	0
口腔内潰瘍形成	2 (3.2%)	0	1 (1.6%)	0	5 (7.9%)	0	1 (1.7%)	0	9 (3.7%)	0
口腔粘膜水疱形成	2 (3.2%)	0	0	0	0	0	0	0	2 (0.8%)	0
腹部ヘルニア	1 (1.6%)	0	1 (1.6%)	0	1 (1.6%)	0	0	0	3 (1.2%)	0
上腹部痛	1 (1.6%)	0	2 (3.3%)	1 (1.6%)	3 (4.8%)	0	4 (6.8%)	0	10 (4.1%)	1 (0.4%)
おくび	1 (1.6%)	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.4%)	0
便量増加	1 (1.6%)	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.4%)	0
鼓腸	1 (1.6%)	0	2 (3.3%)	0	1 (1.6%)	0	5 (8.5%)	0	9 (3.7%)	0

TSF21PART4OF4: Treatment-Emergent Adverse Events by System Organ Class, Preferred Term, and Max CTCAE Grade by Baseline Weight Quartiles; CLL/SLL Monotherapy Safety Population – Relapsed/Refractory Subjects (Studies PCYC-1112-CA, PCYC-1102-CA)

	Pooled Ibrutinib									
	<= Q1		>Q1 <=Q2		>Q2 <=Q3		>Q3 <=Q4		Total	
	Any Grade	Grade 3+4	Any Grade	Grade 3+4	Any Grade	Grade 3+4	Any Grade	Grade 3+4	Any Grade	Grade 3+4
胃炎	1 (1.6%)	1 (1.6%)	0	0	0	0	0	0	1 (0.4%)	1 (0.4%)
血便排泄	1 (1.6%)	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.4%)	0
痔出血	1 (1.6%)	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.4%)	0
腸潰瘍	1 (1.6%)	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.4%)	0
大腸閉塞	1 (1.6%)	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.4%)	0
口唇乾燥	1 (1.6%)	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.4%)	0
食道拡張	1 (1.6%)	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.4%)	0
口腔ヘルペス	1 (1.6%)	0	0	0	1 (1.6%)	0	0	0	2 (0.8%)	0
歯状態不良	1 (1.6%)	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.4%)	0
唾液腺障害	1 (1.6%)	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.4%)	0
脾臓動脈瘤	1 (1.6%)	1 (1.6%)	0	0	0	0	0	0	1 (0.4%)	1 (0.4%)
下腹部痛	0	0	1 (1.6%)	0	0	0	1 (1.7%)	0	2 (0.8%)	0
腹部圧痛	0	0	0	0	0	0	1 (1.7%)	0	1 (0.4%)	0
裂肛	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
肛門出血	0	0	1 (1.6%)	0	0	0	0	0	1 (0.4%)	0
腹水	0	0	1 (1.6%)	0	0	0	0	0	1 (0.4%)	0
口唇炎	0	0	1 (1.6%)	0	0	0	2 (3.4%)	0	3 (1.2%)	0
大腸腺腫	0	0	0	0	0	0	1 (1.7%)	0	1 (0.4%)	0
味覚異常	0	0	0	0	1 (1.6%)	0	0	0	1 (0.4%)	0
嚥下障害	0	0	0	0	1 (1.6%)	0	0	0	1 (0.4%)	0
心窩部不快感	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
食中毒	0	0	1 (1.6%)	0	0	0	0	0	1 (0.4%)	0
ウイルス性胃腸炎	0	0	0	0	1 (1.6%)	0	1 (1.7%)	0	2 (0.8%)	0
胃腸障害	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
消化管感染	0	0	0	0	0	0	1 (1.7%)	0	1 (0.4%)	0
歯肉肥厚	0	0	1 (1.6%)	0	0	0	0	0	1 (0.4%)	0
歯肉痛	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
歯肉潰瘍	0	0	1 (1.6%)	0	0	0	0	0	1 (0.4%)	0
舌炎	0	0	0	0	1 (1.6%)	0	0	0	1 (0.4%)	0
舌痛	0	0	0	0	1 (1.6%)	0	0	0	1 (0.4%)	0
口の感覚鈍麻	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
味覚減退	0	0	1 (1.6%)	0	0	0	0	0	1 (0.4%)	0
イレウス	0	0	0	0	0	0	1 (1.7%)	0	1 (0.4%)	0

TSF21PART4OF4: Treatment-Emergent Adverse Events by System Organ Class, Preferred Term, and Max CTCAE Grade by Baseline Weight Quartiles; CLL/SLL Monotherapy Safety Population – Relapsed/Refractory Subjects (Studies PCYC-1112-CA, PCYC-1102-CA)

	Pooled Ibrutinib									
	<= Q1		>Q1 <=Q2		>Q2 <=Q3		>Q3 <=Q4		Total	
	Any Grade	Grade 3+4	Any Grade	Grade 3+4	Any Grade	Grade 3+4	Any Grade	Grade 3+4	Any Grade	Grade 3+4
鼠径ヘルニア	0	0	1 (1.6%)	0	0	0	0	0	1 (0.4%)	0
腸閉塞	0	0	1 (1.6%)	1 (1.6%)	0	0	0	0	1 (0.4%)	1 (0.4%)
過敏性腸症候群	0	0	1 (1.6%)	0	0	0	0	0	1 (0.4%)	0
大腸ポリープ	0	0	0	0	1 (1.6%)	0	0	0	1 (0.4%)	0
口唇痛	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
口唇腫脹	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
口唇潰瘍	0	0	2 (3.3%)	0	0	0	1 (1.7%)	0	3 (1.2%)	0
吸収不良	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
口腔内出血	0	0	0	0	1 (1.6%)	0	0	0	1 (0.4%)	0
食道痙攣	0	0	0	0	0	0	1 (1.7%)	0	1 (0.4%)	0
潰瘍性食道炎	0	0	0	0	1 (1.6%)	0	0	0	1 (0.4%)	0
口腔細菌感染	0	0	1 (1.6%)	0	0	0	0	0	1 (0.4%)	0
口腔カンジダ症	0	0	0	0	1 (1.6%)	0	0	0	1 (0.4%)	0
口腔内不快感	0	0	0	0	1 (1.6%)	0	0	0	1 (0.4%)	0
口腔障害	0	0	0	0	0	0	1 (1.7%)	0	1 (0.4%)	0
口腔知覚不全	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
口腔咽頭痛	0	0	3 (4.9%)	0	3 (4.8%)	0	1 (1.7%)	0	7 (2.8%)	0
口の錯感覚	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
消化性潰瘍	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
直腸出血	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
舌腫脹	0	0	0	0	1 (1.6%)	0	0	0	1 (0.4%)	0
舌変色	0	0	0	0	1 (1.6%)	0	0	0	1 (0.4%)	0
歯痛	0	0	1 (1.6%)	0	4 (6.3%)	0	2 (3.4%)	0	7 (2.8%)	0
臍ヘルニア	0	0	1 (1.6%)	0	0	0	0	0	1 (0.4%)	0
感染症および寄生虫症	46 (74.2%)	18 (29.0%)	42 (68.9%)	14 (23.0%)	46 (73.0%)	12 (19.0%)	40 (67.8%)	13 (22.0%)	174 (70.7%)	57 (23.2%)
上気道感染	12 (19.4%)	0	12 (19.7%)	1 (1.6%)	12 (19.0%)	0	15 (25.4%)	0	51 (20.7%)	1 (0.4%)
尿路感染	10 (16.1%)	4 (6.5%)	3 (4.9%)	1 (1.6%)	4 (6.3%)	0	3 (5.1%)	2 (3.4%)	20 (8.1%)	7 (2.8%)
副鼻腔炎	7 (11.3%)	2 (3.2%)	8 (13.1%)	0	5 (7.9%)	1 (1.6%)	9 (15.3%)	1 (1.7%)	29 (11.8%)	4 (1.6%)
毛包炎	5 (8.1%)	0	0	0	2 (3.2%)	0	2 (3.4%)	0	9 (3.7%)	0
帯状疱疹	4 (6.5%)	1 (1.6%)	4 (6.6%)	0	2 (3.2%)	0	1 (1.7%)	0	11 (4.5%)	1 (0.4%)
肺炎	4 (6.5%)	3 (4.8%)	5 (8.2%)	5 (8.2%)	9 (14.3%)	2 (3.2%)	7 (11.9%)	7 (11.9%)	25 (10.2%)	17 (6.9%)
蜂巣炎	3 (4.8%)	2 (3.2%)	3 (4.9%)	2 (3.3%)	2 (3.2%)	1 (1.6%)	3 (5.1%)	1 (1.7%)	11 (4.5%)	6 (2.4%)

TSF21PART4OF4: Treatment-Emergent Adverse Events by System Organ Class, Preferred Term, and Max CTCAE Grade by Baseline Weight Quartiles; CLL/SLL Monotherapy Safety Population – Relapsed/Refractory Subjects (Studies PCYC-1112-CA, PCYC-1102-CA)

	Pooled Ibrutinib									
	<= Q1		>Q1 <=Q2		>Q2 <=Q3		>Q3 <=Q4		Total	
	Any Grade	Grade 3+4	Any Grade	Grade 3+4	Any Grade	Grade 3+4	Any Grade	Grade 3+4	Any Grade	Grade 3+4
鼻咽頭炎	3 (4.8%)	0	4 (6.6%)	0	2 (3.2%)	0	2 (3.4%)	0	11 (4.5%)	0
鼻炎	3 (4.8%)	0	0	0	0	0	1 (1.7%)	0	4 (1.6%)	0
ライノウイルス感染	3 (4.8%)	1 (1.6%)	0	0	1 (1.6%)	0	1 (1.7%)	1 (1.7%)	5 (2.0%)	2 (0.8%)
クロストリジウム・ディフィシレ感染	2 (3.2%)	2 (3.2%)	0	0	0	0	0	0	2 (0.8%)	2 (0.8%)
真菌感染	2 (3.2%)	0	2 (3.3%)	0	1 (1.6%)	0	0	0	5 (2.0%)	0
口腔ヘルペス	2 (3.2%)	0	2 (3.3%)	0	3 (4.8%)	0	2 (3.4%)	0	9 (3.7%)	0
咽頭炎	2 (3.2%)	1 (1.6%)	0	0	1 (1.6%)	0	1 (1.7%)	0	4 (1.6%)	1 (0.4%)
バクテロイデス性菌血症	1 (1.6%)	1 (1.6%)	0	0	0	0	0	0	1 (0.4%)	1 (0.4%)
カンピロバクター胃腸炎	1 (1.6%)	1 (1.6%)	0	0	0	0	0	0	1 (0.4%)	1 (0.4%)
カンジダ感染	1 (1.6%)	0	1 (1.6%)	0	0	0	0	0	2 (0.8%)	0
ウイルス性結膜炎	1 (1.6%)	0	0	0	1 (1.6%)	0	0	0	2 (0.8%)	0
コロナウイルス感染	1 (1.6%)	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.4%)	0
膀胱炎	1 (1.6%)	1 (1.6%)	2 (3.3%)	0	0	0	0	0	3 (1.2%)	1 (0.4%)
耳感染	1 (1.6%)	0	1 (1.6%)	0	2 (3.2%)	0	0	0	4 (1.6%)	0
腸球菌感染	1 (1.6%)	1 (1.6%)	1 (1.6%)	0	0	0	0	0	2 (0.8%)	1 (0.4%)
エプスタイン・バーウイルス感染	1 (1.6%)	1 (1.6%)	0	0	0	0	0	0	1 (0.4%)	1 (0.4%)
ブドウ球菌性眼感染	1 (1.6%)	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.4%)	0
歯肉感染	1 (1.6%)	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.4%)	0
歯肉炎	1 (1.6%)	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.4%)	0
ヘモフィルス性菌血症	1 (1.6%)	1 (1.6%)	0	0	0	0	0	0	1 (0.4%)	1 (0.4%)
ヘモフィルス性敗血症	1 (1.6%)	1 (1.6%)	0	0	0	0	0	0	1 (0.4%)	1 (0.4%)
単純ヘルペス	1 (1.6%)	0	1 (1.6%)	0	0	0	1 (1.7%)	0	3 (1.2%)	0
麦粒腫	1 (1.6%)	0	0	0	1 (1.6%)	0	0	0	2 (0.8%)	0
感染	1 (1.6%)	0	1 (1.6%)	0	1 (1.6%)	0	2 (3.4%)	0	5 (2.0%)	0
椎間板炎	1 (1.6%)	0	1 (1.6%)	1 (1.6%)	0	0	0	0	2 (0.8%)	1 (0.4%)
関節膿瘍	1 (1.6%)	1 (1.6%)	0	0	0	0	0	0	1 (0.4%)	1 (0.4%)
喉頭炎	1 (1.6%)	0	0	0	0	0	1 (1.7%)	0	2 (0.8%)	0
下気道感染	1 (1.6%)	1 (1.6%)	4 (6.6%)	1 (1.6%)	0	0	0	0	5 (2.0%)	2 (0.8%)
ウイルス性下気道感染	1 (1.6%)	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.4%)	0
メタニューモウイルス感染	1 (1.6%)	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.4%)	0
マイコバクテリウム・アビウムコンプレックス感染	1 (1.6%)	1 (1.6%)	0	0	0	0	0	0	1 (0.4%)	1 (0.4%)
口腔カンジダ症	1 (1.6%)	0	1 (1.6%)	0	1 (1.6%)	0	0	0	3 (1.2%)	0

TSF21PART4OF4: Treatment-Emergent Adverse Events by System Organ Class, Preferred Term, and Max CTCAE Grade by Baseline Weight Quartiles; CLL/SLL Monotherapy Safety Population – Relapsed/Refractory Subjects (Studies PCYC-1112-CA, PCYC-1102-CA)

	Pooled Ibrutinib									
	<= Q1		>Q1 <=Q2		>Q2 <=Q3		>Q3 <=Q4		Total	
	Any Grade	Grade 3+4	Any Grade	Grade 3+4	Any Grade	Grade 3+4	Any Grade	Grade 3+4	Any Grade	Grade 3+4
外耳炎	1 (1.6%)	0	1 (1.6%)	0	1 (1.6%)	0	0	0	3 (1.2%)	0
パラインフルエンザウイルス感染	1 (1.6%)	1 (1.6%)	0	0	1 (1.6%)	0	0	0	2 (0.8%)	1 (0.4%)
眼窩周囲蜂巣炎	1 (1.6%)	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.4%)	0
肺炎球菌性敗血症	1 (1.6%)	1 (1.6%)	0	0	0	0	0	0	1 (0.4%)	1 (0.4%)
肺炎球菌性肺炎	1 (1.6%)	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.4%)	0
シュードモナス性菌血症	1 (1.6%)	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.4%)	0
膿疱性皮疹	1 (1.6%)	0	2 (3.3%)	0	0	0	0	0	3 (1.2%)	0
真菌性気道感染	1 (1.6%)	1 (1.6%)	0	0	0	0	0	0	1 (0.4%)	1 (0.4%)
皮膚感染	1 (1.6%)	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.4%)	0
ブドウ球菌感染	1 (1.6%)	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.4%)	0
真菌性扁桃炎	1 (1.6%)	1 (1.6%)	0	0	0	0	0	0	1 (0.4%)	1 (0.4%)
ウイルス性上気道感染	1 (1.6%)	1 (1.6%)	0	0	0	0	0	0	1 (0.4%)	1 (0.4%)
四肢膿瘍	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
ダニ皮膚炎	0	0	0	0	1 (1.6%)	0	0	0	1 (0.4%)	0
急性副鼻腔炎	0	0	0	0	1 (1.6%)	0	1 (1.7%)	0	2 (0.8%)	0
肛門感染	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
アスペルギルス感染	0	0	0	0	1 (1.6%)	1 (1.6%)	1 (1.7%)	0	2 (0.8%)	1 (0.4%)
菌血症	0	0	0	0	0	0	3 (5.1%)	2 (3.4%)	3 (1.2%)	2 (0.8%)
細菌性敗血症	0	0	0	0	1 (1.6%)	1 (1.6%)	0	0	1 (0.4%)	1 (0.4%)
乳房蜂巣炎	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
気管支炎	0	0	2 (3.3%)	0	4 (6.3%)	0	2 (3.4%)	1 (1.7%)	8 (3.3%)	1 (0.4%)
細菌性気管支炎	0	0	1 (1.6%)	0	0	0	0	0	1 (0.4%)	0
ヘモフィルス性気管支炎	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
気管支肺炎	0	0	1 (1.6%)	1 (1.6%)	0	0	0	0	1 (0.4%)	1 (0.4%)
気管支肺アスペルギルス症	0	0	1 (1.6%)	1 (1.6%)	1 (1.6%)	1 (1.6%)	0	0	2 (0.8%)	2 (0.8%)
カンジダ性おむつ皮疹	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
眼窩蜂巣炎	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
慢性副鼻腔炎	0	0	0	0	1 (1.6%)	0	0	0	1 (0.4%)	0
クロストリジウム・ディフィシレ大腸炎	0	0	0	0	1 (1.6%)	0	0	0	1 (0.4%)	0
コリネバクテリウム感染	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
サイトメガロウイルス感染	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
医療機器関連感染	0	0	0	0	1 (1.6%)	1 (1.6%)	0	0	1 (0.4%)	1 (0.4%)
憩室炎	0	0	0	0	0	0	1 (1.7%)	0	1 (0.4%)	0

TSF21PART4OF4: Treatment-Emergent Adverse Events by System Organ Class, Preferred Term, and Max CTCAE Grade by Baseline Weight Quartiles; CLL/SLL Monotherapy Safety Population – Relapsed/Refractory Subjects (Studies PCYC-1112-CA, PCYC-1102-CA)

	Pooled Ibrutinib									
	<= Q1		>Q1 <=Q2		>Q2 <=Q3		>Q3 <=Q4		Total	
	Any Grade	Grade 3+4	Any Grade	Grade 3+4	Any Grade	Grade 3+4	Any Grade	Grade 3+4	Any Grade	Grade 3+4
エンテロバクター感染	0	0	1 (1.6%)	0	0	0	0	0	1 (0.4%)	0
感染性小腸結腸炎	0	0	0	0	1 (1.6%)	1 (1.6%)	0	0	1 (0.4%)	1 (0.4%)
丹毒	0	0	1 (1.6%)	0	0	0	0	0	1 (0.4%)	0
伝染性紅斑	0	0	0	0	0	0	1 (1.7%)	0	1 (0.4%)	0
大腸菌性尿路感染	0	0	1 (1.6%)	1 (1.6%)	0	0	1 (1.7%)	1 (1.7%)	2 (0.8%)	2 (0.8%)
眼感染	0	0	1 (1.6%)	0	1 (1.6%)	0	0	0	2 (0.8%)	0
トキソプラズマ性眼感染	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
熱性感染症	0	0	1 (1.6%)	1 (1.6%)	0	0	0	0	1 (0.4%)	1 (0.4%)
皮膚真菌感染	0	0	1 (1.6%)	0	0	0	1 (1.7%)	0	2 (0.8%)	0
せつ	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
ガードネレラ感染	0	0	0	0	1 (1.6%)	0	0	0	1 (0.4%)	0
胃腸炎	0	0	0	0	2 (3.2%)	1 (1.6%)	0	0	2 (0.8%)	1 (0.4%)
ノロウイルス性胃腸炎	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
ウイルス性胃腸炎	0	0	1 (1.6%)	1 (1.6%)	2 (3.2%)	0	0	0	3 (1.2%)	1 (0.4%)
消化管感染	0	0	1 (1.6%)	1 (1.6%)	0	0	0	0	1 (0.4%)	1 (0.4%)
性器カンジダ症	0	0	0	0	0	0	1 (1.7%)	0	1 (0.4%)	0
鼠径部膿瘍	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
ヘモフィルス感染	0	0	1 (1.6%)	0	0	0	0	0	1 (0.4%)	0
ヘルペスウイルス感染	0	0	1 (1.6%)	1 (1.6%)	0	0	0	0	1 (0.4%)	1 (0.4%)
播種性帯状疱疹	0	0	0	0	1 (1.6%)	1 (1.6%)	0	0	1 (0.4%)	1 (0.4%)
膿痂疹	0	0	1 (1.6%)	1 (1.6%)	0	0	1 (1.7%)	0	2 (0.8%)	1 (0.4%)
咬傷感染	0	0	0	0	0	0	1 (1.7%)	0	1 (0.4%)	0
感染性皮膚潰瘍	0	0	1 (1.6%)	0	0	0	0	0	1 (0.4%)	0
感染性胸水	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
インフルエンザ	0	0	0	0	0	0	1 (1.7%)	1 (1.7%)	1 (0.4%)	1 (0.4%)
注入部位蜂巣炎	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
迷路炎	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
大葉性肺炎	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
限局性感染	0	0	1 (1.6%)	0	2 (3.2%)	0	0	0	3 (1.2%)	0
肺感染	0	0	1 (1.6%)	1 (1.6%)	3 (4.8%)	3 (4.8%)	2 (3.4%)	1 (1.7%)	6 (2.4%)	5 (2.0%)
リンパ節感染	0	0	0	0	1 (1.6%)	1 (1.6%)	0	0	1 (0.4%)	1 (0.4%)
伝染性軟属腫	0	0	0	0	1 (1.6%)	0	0	0	1 (0.4%)	0
粘膜感染	0	0	0	0	1 (1.6%)	0	2 (3.4%)	0	3 (1.2%)	0

TSF21PART4OF4: Treatment-Emergent Adverse Events by System Organ Class, Preferred Term, and Max CTCAE Grade by Baseline Weight Quartiles; CLL/SLL Monotherapy Safety Population – Relapsed/Refractory Subjects (Studies PCYC-1112-CA, PCYC-1102-CA)

	Pooled Ibrutinib									
	<= Q1		>Q1 <=Q2		>Q2 <=Q3		>Q3 <=Q4		Total	
	Any Grade	Grade 3+4	Any Grade	Grade 3+4	Any Grade	Grade 3+4	Any Grade	Grade 3+4	Any Grade	Grade 3+4
爪感染	0	0	1 (1.6%)	0	1 (1.6%)	0	0	0	2 (0.8%)	0
好中球減少性敗血症	0	0	1 (1.6%)	1 (1.6%)	0	0	1 (1.7%)	0	2 (0.8%)	1 (0.4%)
ノカルジア症	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
爪真菌症	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
眼帯状疱疹	0	0	0	0	0	0	1 (1.7%)	0	1 (0.4%)	0
口腔感染	0	0	0	0	1 (1.6%)	0	0	0	1 (0.4%)	0
中耳炎	0	0	0	0	0	0	1 (1.7%)	0	1 (0.4%)	0
爪囲炎	0	0	1 (1.6%)	0	1 (1.6%)	0	0	0	2 (0.8%)	0
陰茎感染	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
歯周炎	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
感染性静脈炎	0	0	0	0	1 (1.6%)	0	0	0	1 (0.4%)	0
ニューモシスチス・イロベチイ感染	0	0	1 (1.6%)	1 (1.6%)	0	0	0	0	1 (0.4%)	1 (0.4%)
ニューモシスチス・イロベチイ肺炎	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
細菌性肺炎	0	0	0	0	0	0	1 (1.7%)	1 (1.7%)	1 (0.4%)	1 (0.4%)
マイコプラズマ性肺炎	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
緑膿菌性肺炎	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
ウイルス性肺炎	0	0	0	0	1 (1.6%)	1 (1.6%)	0	0	1 (0.4%)	1 (0.4%)
ＲＳウイルス感染	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
気道感染	0	0	0	0	1 (1.6%)	0	0	0	1 (0.4%)	0
細菌性気道感染	0	0	0	0	0	0	1 (1.7%)	1 (1.7%)	1 (0.4%)	1 (0.4%)
敗血症	0	0	2 (3.3%)	0	0	0	1 (1.7%)	1 (1.7%)	3 (1.2%)	1 (0.4%)
敗血症症候群	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
敗血症性ショック	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
副鼻腔気管支炎	0	0	0	0	1 (1.6%)	0	0	0	1 (0.4%)	0
細菌性副鼻腔炎	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
ブドウ球菌皮膚感染	0	0	0	0	1 (1.6%)	1 (1.6%)	0	0	1 (0.4%)	1 (0.4%)
ステノトロフォモナス感染	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
頭部白癬	0	0	1 (1.6%)	0	0	0	0	0	1 (0.4%)	0
足部白癬	0	0	1 (1.6%)	0	0	0	0	0	1 (0.4%)	0
歯膿瘍	0	0	0	0	1 (1.6%)	0	0	0	1 (0.4%)	0
歯感染	0	0	1 (1.6%)	1 (1.6%)	0	0	1 (1.7%)	0	2 (0.8%)	1 (0.4%)
細菌性上気道感染	0	0	0	0	0	0	1 (1.7%)	0	1 (0.4%)	0
尿道炎	0	0	1 (1.6%)	0	0	0	0	0	1 (0.4%)	0

TSF21PART4OF4: Treatment-Emergent Adverse Events by System Organ Class, Preferred Term, and Max CTCAE Grade by Baseline Weight Quartiles; CLL/SLL Monotherapy Safety Population – Relapsed/Refractory Subjects (Studies PCYC-1112-CA, PCYC-1102-CA)

	Pooled Ibrutinib									
	<= Q1		>Q1 <=Q2		>Q2 <=Q3		>Q3 <=Q4		Total	
	Any Grade	Grade 3+4	Any Grade	Grade 3+4	Any Grade	Grade 3+4	Any Grade	Grade 3+4	Any Grade	Grade 3+4
ブドウ球菌性尿路感染	0	0	0	0	0	0	1 (1.7%)	0	1 (0.4%)	0
尿路性敗血症	0	0	1 (1.6%)	0	0	0	0	0	1 (0.4%)	0
細菌性腟炎	0	0	1 (1.6%)	0	0	0	0	0	1 (0.4%)	0
ウイルス感染	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
ウイルス性咽頭炎	0	0	0	0	1 (1.6%)	0	0	0	1 (0.4%)	0
外陰部腟カンジダ症	0	0	0	0	0	0	1 (1.7%)	0	1 (0.4%)	0
外陰腟真菌感染	0	0	1 (1.6%)	0	0	0	0	0	1 (0.4%)	0
外陰部腟炎	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
創傷感染	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
血液およびリンパ系障害	34 (54.8%)	20 (32.3%)	28 (45.9%)	14 (23.0%)	31 (49.2%)	16 (25.4%)	26 (44.1%)	15 (25.4%)	119 (48.4%)	65 (26.4%)
貧血	17 (27.4%)	2 (3.2%)	16 (26.2%)	2 (3.3%)	9 (14.3%)	0	9 (15.3%)	5 (8.5%)	51 (20.7%)	9 (3.7%)
好中球減少症	16 (25.8%)	11 (17.7%)	12 (19.7%)	9 (14.8%)	10 (15.9%)	9 (14.3%)	11 (18.6%)	10 (16.9%)	49 (19.9%)	39 (15.9%)
血小板減少症	14 (22.6%)	8 (12.9%)	5 (8.2%)	3 (4.9%)	11 (17.5%)	3 (4.8%)	10 (16.9%)	2 (3.4%)	40 (16.3%)	16 (6.5%)
内出血発生の増加傾向	3 (4.8%)	0	6 (9.8%)	0	6 (9.5%)	0	2 (3.4%)	0	17 (6.9%)	0
特発性血腫	3 (4.8%)	0	1 (1.6%)	0	1 (1.6%)	0	0	0	5 (2.0%)	0
出血性障害	2 (3.2%)	0	0	0	0	0	0	0	2 (0.8%)	0
リンパ球増加症	2 (3.2%)	0	3 (4.9%)	2 (3.3%)	2 (3.2%)	1 (1.6%)	3 (5.1%)	2 (3.4%)	10 (4.1%)	5 (2.0%)
発熱性好中球減少症	1 (1.6%)	1 (1.6%)	3 (4.9%)	3 (4.9%)	0	0	1 (1.7%)	1 (1.7%)	5 (2.0%)	5 (2.0%)
点状出血	1 (1.6%)	0	2 (3.3%)	0	2 (3.2%)	0	1 (1.7%)	0	6 (2.4%)	0
赤芽球癆	0	0	0	0	0	0	1 (1.7%)	0	1 (0.4%)	0
自己免疫性溶血性貧血	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
溶血	0	0	0	0	1 (1.6%)	1 (1.6%)	0	0	1 (0.4%)	1 (0.4%)
溶血性貧血	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
特発性血小板減少性紫斑病	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
白血球増加症	0	0	5 (8.2%)	4 (6.6%)	0	0	4 (6.8%)	4 (6.8%)	9 (3.7%)	8 (3.3%)
白血球減少症	0	0	1 (1.6%)	0	2 (3.2%)	1 (1.6%)	0	0	3 (1.2%)	1 (0.4%)
白血球症	0	0	1 (1.6%)	1 (1.6%)	0	0	0	0	1 (0.4%)	1 (0.4%)
リンパ節痛	0	0	1 (1.6%)	0	1 (1.6%)	0	1 (1.7%)	0	3 (1.2%)	0
リンパ節炎	0	0	1 (1.6%)	0	0	0	0	0	1 (0.4%)	0
リンパ節症	0	0	0	0	2 (3.2%)	1 (1.6%)	0	0	2 (0.8%)	1 (0.4%)
リンパ球減少症	0	0	0	0	2 (3.2%)	2 (3.2%)	0	0	2 (0.8%)	2 (0.8%)
メトヘモグロビン血症	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0

TSF21PART4OF4: Treatment-Emergent Adverse Events by System Organ Class, Preferred Term, and Max CTCAE Grade by Baseline Weight Quartiles; CLL/SLL Monotherapy Safety Population – Relapsed/Refractory Subjects (Studies PCYC-1112-CA, PCYC-1102-CA)

	Pooled Ibrutinib									
	<= Q1		>Q1 <=Q2		>Q2 <=Q3		>Q3 <=Q4		Total	
	Any Grade	Grade 3+4	Any Grade	Grade 3+4	Any Grade	Grade 3+4	Any Grade	Grade 3+4	Any Grade	Grade 3+4
正色素性正球性貧血	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
脾腫	0	0	0	0	2 (3.2%)	1 (1.6%)	0	0	2 (0.8%)	1 (0.4%)
一般・全身障害および投与部位の状態	33 (53.2%)	4 (6.5%)	37 (60.7%)	5 (8.2%)	40 (63.5%)	3 (4.8%)	37 (62.7%)	3 (5.1%)	147 (59.8%)	15 (6.1%)
疲労	16 (25.8%)	1 (1.6%)	18 (29.5%)	2 (3.3%)	16 (25.4%)	1 (1.6%)	21 (35.6%)	3 (5.1%)	71 (28.9%)	7 (2.8%)
発熱	14 (22.6%)	2 (3.2%)	13 (21.3%)	0	16 (25.4%)	1 (1.6%)	15 (25.4%)	1 (1.7%)	58 (23.6%)	4 (1.6%)
無力症	7 (11.3%)	1 (1.6%)	4 (6.6%)	2 (3.3%)	5 (7.9%)	0	3 (5.1%)	1 (1.7%)	19 (7.7%)	4 (1.6%)
末梢性浮腫	5 (8.1%)	0	8 (13.1%)	0	6 (9.5%)	0	7 (11.9%)	0	26 (10.6%)	0
悪寒	3 (4.8%)	0	1 (1.6%)	0	1 (1.6%)	0	3 (5.1%)	0	8 (3.3%)	0
冷感	2 (3.2%)	0	0	0	1 (1.6%)	0	0	0	3 (1.2%)	0
倦怠感	2 (3.2%)	0	0	0	1 (1.6%)	0	1 (1.7%)	0	4 (1.6%)	0
胸痛	1 (1.6%)	0	1 (1.6%)	0	5 (7.9%)	0	0	0	7 (2.8%)	0
早期満腹	1 (1.6%)	0	0	0	3 (4.8%)	0	1 (1.7%)	0	5 (2.0%)	0
体温変動感	1 (1.6%)	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.4%)	0
注射部位内出血	1 (1.6%)	0	0	0	0	0	1 (1.7%)	0	2 (0.8%)	0
局所腫脹	1 (1.6%)	0	2 (3.3%)	0	0	0	2 (3.4%)	0	5 (2.0%)	0
非心臓性胸痛	1 (1.6%)	0	1 (1.6%)	0	2 (3.2%)	0	1 (1.7%)	0	5 (2.0%)	0
腫脹	1 (1.6%)	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.4%)	0
温度変化不耐症	1 (1.6%)	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.4%)	0
カテーテル留置部位内出血	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
カテーテル留置部位血腫	0	0	0	0	1 (1.6%)	0	0	0	1 (0.4%)	0
カテーテル留置部位疼痛	0	0	0	0	2 (3.2%)	0	0	0	2 (0.8%)	0
カテーテル留置部位静脈炎	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
カテーテル留置部位腫脹	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
胸部不快感	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
嚢胞	0	0	0	0	1 (1.6%)	1 (1.6%)	1 (1.7%)	0	2 (0.8%)	1 (0.4%)
溢出	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
発熱性好中球減少症	0	0	0	0	1 (1.6%)	1 (1.6%)	0	0	1 (0.4%)	1 (0.4%)
歩行障害	0	0	1 (1.6%)	0	0	0	1 (1.7%)	0	2 (0.8%)	0
全身健康状態低下	0	0	1 (1.6%)	1 (1.6%)	0	0	0	0	1 (0.4%)	1 (0.4%)
全身性浮腫	0	0	0	0	1 (1.6%)	0	0	0	1 (0.4%)	0
ヘルニア痛	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
多汗症	0	0	1 (1.6%)	0	1 (1.6%)	0	0	0	2 (0.8%)	0

TSF21PART4OF4: Treatment-Emergent Adverse Events by System Organ Class, Preferred Term, and Max CTCAE Grade by Baseline Weight Quartiles; CLL/SLL Monotherapy Safety Population – Relapsed/Refractory Subjects (Studies PCYC-1112-CA, PCYC-1102-CA)

	Pooled Ibrutinib									
	<= Q1		>Q1 <=Q2		>Q2 <=Q3		>Q3 <=Q4		Total	
	Any Grade	Grade 3+4	Any Grade	Grade 3+4	Any Grade	Grade 3+4	Any Grade	Grade 3+4	Any Grade	Grade 3+4
過形成	0	0	0	0	1 (1.6%)	0	0	0	1 (0.4%)	0
インフルエンザ様疾患	0	0	1 (1.6%)	1 (1.6%)	2 (3.2%)	0	1 (1.7%)	0	4 (1.6%)	1 (0.4%)
注射部位分泌物	0	0	0	0	1 (1.6%)	0	0	0	1 (0.4%)	0
注射部位腫脹	0	0	1 (1.6%)	0	0	0	0	0	1 (0.4%)	0
注射部位小水疱	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
限局性浮腫	0	0	0	0	0	0	1 (1.7%)	0	1 (0.4%)	0
粘膜乾燥	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
粘膜出血	0	0	1 (1.6%)	0	0	0	0	0	1 (0.4%)	0
小結節	0	0	0	0	1 (1.6%)	0	1 (1.7%)	0	2 (0.8%)	0
浮腫	0	0	1 (1.6%)	0	0	0	1 (1.7%)	0	2 (0.8%)	0
疼痛	0	0	2 (3.3%)	0	2 (3.2%)	0	2 (3.4%)	0	6 (2.4%)	0
全身性炎症反応症候群	0	0	0	0	0	0	1 (1.7%)	0	1 (0.4%)	0
血管穿刺部位腫脹	0	0	0	0	1 (1.6%)	0	0	0	1 (0.4%)	0
乾燥症	0	0	0	0	1 (1.6%)	0	0	0	1 (0.4%)	0
筋骨格系および結合組織障害	31 (50.0%)	3 (4.8%)	28 (45.9%)	1 (1.6%)	37 (58.7%)	6 (9.5%)	29 (49.2%)	2 (3.4%)	125 (50.8%)	12 (4.9%)
関節痛	12 (19.4%)	1 (1.6%)	11 (18.0%)	0	12 (19.0%)	1 (1.6%)	11 (18.6%)	0	46 (18.7%)	2 (0.8%)
筋痙縮	8 (12.9%)	0	6 (9.8%)	0	9 (14.3%)	1 (1.6%)	11 (18.6%)	0	34 (13.8%)	1 (0.4%)
背部痛	6 (9.7%)	1 (1.6%)	7 (11.5%)	0	10 (15.9%)	1 (1.6%)	4 (6.8%)	1 (1.7%)	27 (11.0%)	3 (1.2%)
筋肉痛	5 (8.1%)	0	4 (6.6%)	0	6 (9.5%)	1 (1.6%)	8 (13.6%)	0	23 (9.3%)	1 (0.4%)
四肢痛	4 (6.5%)	0	11 (18.0%)	1 (1.6%)	6 (9.5%)	0	4 (6.8%)	0	25 (10.2%)	1 (0.4%)
筋力低下	3 (4.8%)	0	1 (1.6%)	0	0	0	2 (3.4%)	0	6 (2.4%)	0
筋骨格痛	3 (4.8%)	0	0	0	6 (9.5%)	0	3 (5.1%)	1 (1.7%)	12 (4.9%)	1 (0.4%)
悪寒	2 (3.2%)	0	1 (1.6%)	0	0	0	2 (3.4%)	0	5 (2.0%)	0
筋骨格系胸痛	2 (3.2%)	0	0	0	2 (3.2%)	1 (1.6%)	1 (1.7%)	0	5 (2.0%)	1 (0.4%)
頚部痛	2 (3.2%)	0	1 (1.6%)	0	0	0	3 (5.1%)	0	6 (2.4%)	0
骨痛	1 (1.6%)	1 (1.6%)	2 (3.3%)	0	2 (3.2%)	0	2 (3.4%)	0	7 (2.8%)	1 (0.4%)
関節滲出液	1 (1.6%)	0	1 (1.6%)	0	1 (1.6%)	0	0	0	3 (1.2%)	0
関節ロック	1 (1.6%)	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.4%)	0
関節硬直	1 (1.6%)	0	0	0	0	0	2 (3.4%)	0	3 (1.2%)	0
関節腫脹	1 (1.6%)	0	2 (3.3%)	0	1 (1.6%)	0	1 (1.7%)	0	5 (2.0%)	0
筋拘縮	1 (1.6%)	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.4%)	0
肉離れ	1 (1.6%)	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.4%)	0

TSF21PART4OF4: Treatment-Emergent Adverse Events by System Organ Class, Preferred Term, and Max CTCAE Grade by Baseline Weight Quartiles; CLL/SLL Monotherapy Safety Population – Relapsed/Refractory Subjects (Studies PCYC-1112-CA, PCYC-1102-CA)

	Pooled Ibrutinib									
	<= Q1		>Q1 <=Q2		>Q2 <=Q3		>Q3 <=Q4		Total	
	Any Grade	Grade 3+4	Any Grade	Grade 3+4	Any Grade	Grade 3+4	Any Grade	Grade 3+4	Any Grade	Grade 3+4
病的骨折	1 (1.6%)	1 (1.6%)	0	0	0	0	0	0	1 (0.4%)	1 (0.4%)
軟部組織障害	1 (1.6%)	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.4%)	0
四肢膿瘍	0	0	0	0	1 (1.6%)	0	0	0	1 (0.4%)	0
関節炎	0	0	1 (1.6%)	0	2 (3.2%)	1 (1.6%)	0	0	3 (1.2%)	1 (0.4%)
滑液包炎	0	0	0	0	1 (1.6%)	0	0	0	1 (0.4%)	0
ピロリン酸カルシウム結晶性軟骨石灰化症	0	0	1 (1.6%)	0	0	0	0	0	1 (0.4%)	0
側腹部痛	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
骨折痛	0	0	0	0	1 (1.6%)	0	0	0	1 (0.4%)	0
尾骶部痛	0	0	1 (1.6%)	0	0	0	0	0	1 (0.4%)	0
椎間板変性症	0	0	1 (1.6%)	0	0	0	0	0	1 (0.4%)	0
関節摩擦音	0	0	0	0	1 (1.6%)	0	0	0	1 (0.4%)	0
四肢不快感	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
下肢腫瘤	0	0	1 (1.6%)	0	0	0	0	0	1 (0.4%)	0
半月板損傷	0	0	0	0	0	0	1 (1.7%)	0	1 (0.4%)	0
筋骨格硬直	0	0	0	0	2 (3.2%)	0	0	0	2 (0.8%)	0
筋硬化症	0	0	0	0	1 (1.6%)	0	0	0	1 (0.4%)	0
筋炎	0	0	0	0	0	0	1 (1.7%)	0	1 (0.4%)	0
骨粗鬆症	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
顎痛	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
足底筋膜炎	0	0	0	0	0	0	1 (1.7%)	0	1 (0.4%)	0
多発性関節炎	0	0	1 (1.6%)	0	0	0	0	0	1 (0.4%)	0
肋骨骨折	0	0	0	0	1 (1.6%)	0	0	0	1 (0.4%)	0
滑液嚢腫	0	0	1 (1.6%)	0	0	0	0	0	1 (0.4%)	0
眼障害	28 (45.2%)	0	20 (32.8%)	0	21 (33.3%)	0	19 (32.2%)	0	88 (35.8%)	0
霧視	9 (14.5%)	0	2 (3.3%)	0	4 (6.3%)	0	7 (11.9%)	0	22 (8.9%)	0
眼乾燥	7 (11.3%)	0	6 (9.8%)	0	3 (4.8%)	0	2 (3.4%)	0	18 (7.3%)	0
眼痛	4 (6.5%)	0	4 (6.6%)	0	0	0	2 (3.4%)	0	10 (4.1%)	0
硝子体浮遊物	4 (6.5%)	0	0	0	2 (3.2%)	0	1 (1.7%)	0	7 (2.8%)	0
白内障	2 (3.2%)	0	2 (3.3%)	0	2 (3.2%)	0	1 (1.7%)	0	7 (2.8%)	0
結膜炎	2 (3.2%)	0	3 (4.9%)	0	2 (3.2%)	0	0	0	7 (2.8%)	0
高眼圧症	2 (3.2%)	0	0	0	0	0	0	0	2 (0.8%)	0
羞明	2 (3.2%)	0	1 (1.6%)	0	0	0	4 (6.8%)	0	7 (2.8%)	0
眼瞼炎	1 (1.6%)	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.4%)	0

TSF21PART4OF4: Treatment-Emergent Adverse Events by System Organ Class, Preferred Term, and Max CTCAE Grade by Baseline Weight Quartiles; CLL/SLL Monotherapy Safety Population – Relapsed/Refractory Subjects (Studies PCYC-1112-CA, PCYC-1102-CA)

	Pooled Ibrutinib									
	<= Q1		>Q1 <=Q2		>Q2 <=Q3		>Q3 <=Q4		Total	
	Any Grade	Grade 3+4	Any Grade	Grade 3+4	Any Grade	Grade 3+4	Any Grade	Grade 3+4	Any Grade	Grade 3+4
網脈絡膜萎縮	1 (1.6%)	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.4%)	0
眼脂	1 (1.6%)	0	1 (1.6%)	0	0	0	0	0	2 (0.8%)	0
眼そう痒症	1 (1.6%)	0	4 (6.6%)	0	0	0	1 (1.7%)	0	6 (2.4%)	0
眼瞼機能障害	1 (1.6%)	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.4%)	0
流涙増加	1 (1.6%)	0	4 (6.6%)	0	1 (1.6%)	0	4 (6.8%)	0	10 (4.1%)	0
眼筋麻痺	1 (1.6%)	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.4%)	0
眼窩周囲浮腫	1 (1.6%)	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.4%)	0
視力低下	1 (1.6%)	0	2 (3.3%)	0	2 (3.2%)	0	4 (6.8%)	0	9 (3.7%)	0
視力障害	1 (1.6%)	0	0	0	0	0	2 (3.4%)	0	3 (1.2%)	0
硝子体剥離	1 (1.6%)	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.4%)	0
眼の異常感	0	0	0	0	0	0	1 (1.7%)	0	1 (0.4%)	0
一過性黒内障	0	0	1 (1.6%)	0	0	0	0	0	1 (0.4%)	0
眼精疲労	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
眼瞼痙攣	0	0	1 (1.6%)	0	1 (1.6%)	0	0	0	2 (0.8%)	0
片側失明	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
核性白内障	0	0	0	0	0	0	1 (1.7%)	0	1 (0.4%)	0
結膜出血	0	0	1 (1.6%)	0	2 (3.2%)	0	0	0	3 (1.2%)	0
結膜充血	0	0	0	0	1 (1.6%)	0	0	0	1 (0.4%)	0
複視	0	0	1 (1.6%)	0	0	0	1 (1.7%)	0	2 (0.8%)	0
眼瞼内反	0	0	0	0	1 (1.6%)	0	0	0	1 (0.4%)	0
眼球突出症	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
眼の障害	0	0	0	0	1 (1.6%)	0	0	0	1 (0.4%)	0
眼刺激	0	0	2 (3.3%)	0	2 (3.2%)	0	2 (3.4%)	0	6 (2.4%)	0
眼瞼痛	0	0	1 (1.6%)	0	0	0	0	0	1 (0.4%)	0
黄斑変性	0	0	0	0	0	0	1 (1.7%)	0	1 (0.4%)	0
黄斑浮腫	0	0	0	0	1 (1.6%)	0	0	0	1 (0.4%)	0
眼充血	0	0	2 (3.3%)	0	4 (6.3%)	0	0	0	6 (2.4%)	0
光視症	0	0	1 (1.6%)	0	0	0	1 (1.7%)	0	2 (0.8%)	0
潰瘍性角膜炎	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
硝子体変性	0	0	0	0	1 (1.6%)	0	0	0	1 (0.4%)	0
皮膚および皮下組織障害	27 (43.5%)	2 (3.2%)	34 (55.7%)	2 (3.3%)	34 (54.0%)	2 (3.2%)	45 (76.3%)	4 (6.8%)	141 (57.3%)	10 (4.1%)
紅斑性皮疹	6 (9.7%)	0	2 (3.3%)	0	4 (6.3%)	0	3 (5.1%)	0	15 (6.1%)	0

TSF21PART4OF4: Treatment-Emergent Adverse Events by System Organ Class, Preferred Term, and Max CTCAE Grade by Baseline Weight Quartiles; CLL/SLL Monotherapy Safety Population – Relapsed/Refractory Subjects (Studies PCYC-1112-CA, PCYC-1102-CA)

	Pooled Ibrutinib									
	<= Q1		>Q1 <=Q2		>Q2 <=Q3		>Q3 <=Q4		Total	
	Any Grade	Grade 3+4	Any Grade	Grade 3+4	Any Grade	Grade 3+4	Any Grade	Grade 3+4	Any Grade	Grade 3+4
寝汗	4 (6.5%)	0	1 (1.6%)	0	1 (1.6%)	0	5 (8.5%)	1 (1.7%)	11 (4.5%)	1 (0.4%)
点状出血	3 (4.8%)	0	9 (14.8%)	0	7 (11.1%)	0	11 (18.6%)	0	30 (12.2%)	0
そう痒症	3 (4.8%)	0	1 (1.6%)	0	3 (4.8%)	0	3 (5.1%)	0	10 (4.1%)	0
発疹	3 (4.8%)	1 (1.6%)	5 (8.2%)	0	5 (7.9%)	0	6 (10.2%)	0	19 (7.7%)	1 (0.4%)
皮膚病変	3 (4.8%)	0	4 (6.6%)	1 (1.6%)	2 (3.2%)	0	2 (3.4%)	0	12 (4.9%)	1 (0.4%)
紅斑	2 (3.2%)	0	0	0	4 (6.3%)	0	0	0	6 (2.4%)	0
紫斑	2 (3.2%)	0	0	0	0	0	1 (1.7%)	0	3 (1.2%)	0
斑状皮疹	2 (3.2%)	0	1 (1.6%)	0	1 (1.6%)	0	3 (5.1%)	0	7 (2.8%)	0
斑状丘疹状皮疹	2 (3.2%)	1 (1.6%)	3 (4.9%)	0	3 (4.8%)	1 (1.6%)	6 (10.2%)	1 (1.7%)	14 (5.7%)	3 (1.2%)
日光性角化症	1 (1.6%)	0	1 (1.6%)	0	0	0	3 (5.1%)	0	5 (2.0%)	0
血管浮腫	1 (1.6%)	1 (1.6%)	1 (1.6%)	0	0	0	0	0	2 (0.8%)	1 (0.4%)
挫傷	1 (1.6%)	0	1 (1.6%)	0	1 (1.6%)	0	1 (1.7%)	0	4 (1.6%)	0
皮膚乾燥	1 (1.6%)	0	2 (3.3%)	0	1 (1.6%)	0	2 (3.4%)	0	6 (2.4%)	0
斑状出血	1 (1.6%)	0	4 (6.6%)	1 (1.6%)	1 (1.6%)	0	3 (5.1%)	0	9 (3.7%)	1 (0.4%)
湿疹	1 (1.6%)	0	1 (1.6%)	0	1 (1.6%)	0	0	0	3 (1.2%)	0
好酸球性膿疱性毛包炎	1 (1.6%)	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.4%)	0
裂傷	1 (1.6%)	0	0	0	0	0	2 (3.4%)	1 (1.7%)	3 (1.2%)	1 (0.4%)
好中球性脂肪織炎	1 (1.6%)	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.4%)	0
麻疹様発疹	1 (1.6%)	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.4%)	0
皮膚障害	1 (1.6%)	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.4%)	0
皮膚剥脱	1 (1.6%)	0	0	0	0	0	1 (1.7%)	0	2 (0.8%)	0
皮膚亀裂	1 (1.6%)	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.4%)	0
皮膚感染	1 (1.6%)	0	0	0	0	0	1 (1.7%)	0	2 (0.8%)	0
皮膚腫瘤	1 (1.6%)	0	0	0	1 (1.6%)	0	0	0	2 (0.8%)	0
顔面腫脹	1 (1.6%)	0	1 (1.6%)	0	1 (1.6%)	0	0	0	3 (1.2%)	0
ざ瘡	0	0	1 (1.6%)	0	0	0	0	0	1 (0.4%)	0
脱毛症	0	0	1 (1.6%)	0	1 (1.6%)	0	1 (1.7%)	0	3 (1.2%)	0
水疱	0	0	0	0	0	0	2 (3.4%)	0	2 (0.8%)	0
血性水疱	0	0	3 (4.9%)	0	1 (1.6%)	0	4 (6.8%)	0	8 (3.3%)	0
蜂巣炎	0	0	0	0	1 (1.6%)	1 (1.6%)	0	0	1 (0.4%)	1 (0.4%)
褥瘡性潰瘍	0	0	0	0	0	0	1 (1.7%)	0	1 (0.4%)	0
皮膚嚢腫	0	0	1 (1.6%)	0	0	0	0	0	1 (0.4%)	0
皮膚炎	0	0	0	0	1 (1.6%)	0	1 (1.7%)	0	2 (0.8%)	0

TSF21PART4OF4: Treatment-Emergent Adverse Events by System Organ Class, Preferred Term, and Max CTCAE Grade by Baseline Weight Quartiles; CLL/SLL Monotherapy Safety Population – Relapsed/Refractory Subjects (Studies PCYC-1112-CA, PCYC-1102-CA)

	Pooled Ibrutinib									
	<= Q1		>Q1 <=Q2		>Q2 <=Q3		>Q3 <=Q4		Total	
	Any Grade	Grade 3+4	Any Grade	Grade 3+4	Any Grade	Grade 3+4	Any Grade	Grade 3+4	Any Grade	Grade 3+4
ざ瘡様皮膚炎	0	0	1 (1.6%)	0	1 (1.6%)	0	0	0	2 (0.8%)	0
水疱性皮膚炎	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
接触性皮膚炎	0	0	1 (1.6%)	0	0	0	0	0	1 (0.4%)	0
薬疹	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
好酸球性蜂巣炎	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
多形紅斑	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
多汗症	0	0	0	0	1 (1.6%)	0	2 (3.4%)	0	3 (1.2%)	0
過角化	0	0	0	0	2 (3.2%)	0	1 (1.7%)	0	3 (1.2%)	0
内出血発生の増加傾向	0	0	2 (3.3%)	0	3 (4.8%)	0	4 (6.8%)	0	9 (3.7%)	0
嵌入爪	0	0	0	0	0	0	1 (1.7%)	0	1 (0.4%)	0
神経皮膚炎	0	0	1 (1.6%)	0	0	0	0	0	1 (0.4%)	0
爪破損	0	0	2 (3.3%)	0	2 (3.2%)	0	3 (5.1%)	0	7 (2.8%)	0
皮膚疼痛	0	0	0	0	0	0	1 (1.7%)	0	1 (0.4%)	0
爪囲炎	0	0	0	0	1 (1.6%)	0	0	0	1 (0.4%)	0
光線過敏性反応	0	0	1 (1.6%)	0	1 (1.6%)	0	0	0	2 (0.8%)	0
色素沈着障害	0	0	0	0	1 (1.6%)	0	0	0	1 (0.4%)	0
前癌性皮膚病変	0	0	1 (1.6%)	0	0	0	0	0	1 (0.4%)	0
アレルギー性そう痒症	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
全身性そう痒症	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
毛孔性皮疹	0	0	0	0	1 (1.6%)	0	1 (1.7%)	0	2 (0.8%)	0
全身性皮疹	0	0	1 (1.6%)	0	0	0	0	0	1 (0.4%)	0
丘疹性皮疹	0	0	3 (4.9%)	0	0	0	4 (6.8%)	1 (1.7%)	7 (2.8%)	1 (0.4%)
そう痒性皮疹	0	0	0	0	2 (3.2%)	0	2 (3.4%)	0	4 (1.6%)	0
小水疱性皮疹	0	0	0	0	0	0	1 (1.7%)	0	1 (0.4%)	0
酒さ	0	0	0	0	1 (1.6%)	0	2 (3.4%)	0	3 (1.2%)	0
痂皮	0	0	0	0	0	0	1 (1.7%)	0	1 (0.4%)	0
脂漏性皮膚炎	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
脂漏性角化症	0	0	0	0	1 (1.6%)	0	2 (3.4%)	0	3 (1.2%)	0
皮膚色素減少	0	0	0	0	0	0	1 (1.7%)	0	1 (0.4%)	0
皮膚のつっぱり感	0	0	1 (1.6%)	0	0	0	1 (1.7%)	0	2 (0.8%)	0
皮膚潰瘍	0	0	1 (1.6%)	0	0	0	0	0	1 (0.4%)	0
皮膚熱感	0	0	0	0	0	0	1 (1.7%)	0	1 (0.4%)	0
皮膚しわ	0	0	1 (1.6%)	0	0	0	0	0	1 (0.4%)	0

TSF21PART4OF4: Treatment-Emergent Adverse Events by System Organ Class, Preferred Term, and Max CTCAE Grade by Baseline Weight Quartiles; CLL/SLL Monotherapy Safety Population – Relapsed/Refractory Subjects (Studies PCYC-1112-CA, PCYC-1102-CA)

	Pooled Ibrutinib									
	<= Q1		>Q1 <=Q2		>Q2 <=Q3		>Q3 <=Q4		Total	
	Any Grade	Grade 3+4	Any Grade	Grade 3+4	Any Grade	Grade 3+4	Any Grade	Grade 3+4	Any Grade	Grade 3+4
サンバーン	0	0	0	0	0	0	1 (1.7%)	0	1 (0.4%)	0
毛細血管拡張症	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
蕁麻疹	0	0	0	0	0	0	1 (1.7%)	0	1 (0.4%)	0
代謝および栄養障害	24 (38.7%)	7 (11.3%)	13 (21.3%)	5 (8.2%)	20 (31.7%)	2 (3.2%)	18 (30.5%)	5 (8.5%)	75 (30.5%)	19 (7.7%)
食欲減退	7 (11.3%)	2 (3.2%)	5 (8.2%)	2 (3.3%)	6 (9.5%)	0	3 (5.1%)	0	21 (8.5%)	4 (1.6%)
低カリウム血症	5 (8.1%)	0	2 (3.3%)	0	4 (6.3%)	2 (3.2%)	6 (10.2%)	2 (3.4%)	17 (6.9%)	4 (1.6%)
低マグネシウム血症	3 (4.8%)	0	0	0	1 (1.6%)	0	3 (5.1%)	0	7 (2.8%)	0
低ナトリウム血症	3 (4.8%)	2 (3.2%)	3 (4.9%)	1 (1.6%)	0	0	2 (3.4%)	0	8 (3.3%)	3 (1.2%)
鉄欠乏	3 (4.8%)	0	0	0	1 (1.6%)	0	0	0	4 (1.6%)	0
脱水	2 (3.2%)	2 (3.2%)	1 (1.6%)	1 (1.6%)	2 (3.2%)	1 (1.6%)	2 (3.4%)	0	7 (2.8%)	4 (1.6%)
高血糖	2 (3.2%)	0	2 (3.3%)	1 (1.6%)	2 (3.2%)	0	5 (8.5%)	1 (1.7%)	11 (4.5%)	2 (0.8%)
高尿酸血症	2 (3.2%)	1 (1.6%)	3 (4.9%)	1 (1.6%)	5 (7.9%)	0	3 (5.1%)	2 (3.4%)	13 (5.3%)	4 (1.6%)
低血糖症	2 (3.2%)	1 (1.6%)	1 (1.6%)	0	0	0	0	0	3 (1.2%)	1 (0.4%)
悪液質	1 (1.6%)	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.4%)	0
高カリウム血症	1 (1.6%)	0	0	0	1 (1.6%)	0	2 (3.4%)	0	4 (1.6%)	0
低カルシウム血症	1 (1.6%)	0	0	0	1 (1.6%)	0	0	0	2 (0.8%)	0
低リン酸血症	1 (1.6%)	1 (1.6%)	0	0	1 (1.6%)	0	1 (1.7%)	0	3 (1.2%)	1 (0.4%)
過少体重	1 (1.6%)	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.4%)	0
ビタミンD欠乏	1 (1.6%)	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.4%)	0
電解質失調	0	0	0	0	1 (1.6%)	0	1 (1.7%)	0	2 (0.8%)	0
水分過負荷	0	0	0	0	0	0	1 (1.7%)	0	1 (0.4%)	0
体液貯留	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
痛風	0	0	0	0	2 (3.2%)	0	1 (1.7%)	0	3 (1.2%)	0
高脂血症	0	0	1 (1.6%)	0	1 (1.6%)	0	0	0	2 (0.8%)	0
高マグネシウム血症	0	0	1 (1.6%)	0	0	0	0	0	1 (0.4%)	0
低アルブミン血症	0	0	1 (1.6%)	0	0	0	1 (1.7%)	0	2 (0.8%)	0
低蛋白血症	0	0	1 (1.6%)	0	0	0	0	0	1 (0.4%)	0
代謝性アシドーシス	0	0	0	0	0	0	1 (1.7%)	1 (1.7%)	1 (0.4%)	1 (0.4%)
末梢性浮腫	0	0	0	0	1 (1.6%)	0	1 (1.7%)	0	2 (0.8%)	0
腫瘍崩壊症候群	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
呼吸器、胸郭および縦隔障害	23 (37.1%)	3 (4.8%)	30 (49.2%)	4 (6.6%)	35 (55.6%)	2 (3.2%)	34 (57.6%)	1 (1.7%)	122 (49.6%)	10 (4.1%)
咳嗽	11 (17.7%)	0	10 (16.4%)	0	14 (22.2%)	0	13 (22.0%)	0	48 (19.5%)	0

TSF21PART4OF4: Treatment-Emergent Adverse Events by System Organ Class, Preferred Term, and Max CTCAE Grade by Baseline Weight Quartiles; CLL/SLL Monotherapy Safety Population – Relapsed/Refractory Subjects (Studies PCYC-1112-CA, PCYC-1102-CA)

	Pooled Ibrutinib									
	<= Q1		>Q1 <=Q2		>Q2 <=Q3		>Q3 <=Q4		Total	
	Any Grade	Grade 3+4	Any Grade	Grade 3+4	Any Grade	Grade 3+4	Any Grade	Grade 3+4	Any Grade	Grade 3+4
呼吸困難	7 (11.3%)	2 (3.2%)	7 (11.5%)	1 (1.6%)	3 (4.8%)	0	8 (13.6%)	1 (1.7%)	25 (10.2%)	4 (1.6%)
鼻閉	3 (4.8%)	0	2 (3.3%)	0	2 (3.2%)	0	2 (3.4%)	0	9 (3.7%)	0
口腔咽頭痛	3 (4.8%)	0	4 (6.6%)	0	1 (1.6%)	0	5 (8.5%)	0	13 (5.3%)	0
発声障害	2 (3.2%)	0	0	0	0	0	1 (1.7%)	0	3 (1.2%)	0
鼻出血	2 (3.2%)	0	5 (8.2%)	0	4 (6.3%)	0	7 (11.9%)	0	18 (7.3%)	0
喉頭の炎症	2 (3.2%)	0	0	0	0	0	2 (3.4%)	0	4 (1.6%)	0
胸水	2 (3.2%)	0	1 (1.6%)	0	0	0	0	0	3 (1.2%)	0
胸膜痛	2 (3.2%)	0	1 (1.6%)	0	1 (1.6%)	0	0	0	4 (1.6%)	0
鼻漏	2 (3.2%)	0	2 (3.3%)	0	2 (3.2%)	0	1 (1.7%)	0	7 (2.8%)	0
気管支炎	1 (1.6%)	0	0	0	1 (1.6%)	0	1 (1.7%)	0	3 (1.2%)	0
慢性副鼻腔炎	1 (1.6%)	1 (1.6%)	0	0	2 (3.2%)	0	1 (1.7%)	0	4 (1.6%)	1 (0.4%)
労作性呼吸困難	1 (1.6%)	0	2 (3.3%)	0	2 (3.2%)	0	2 (3.4%)	0	7 (2.8%)	0
副鼻腔分泌過多	1 (1.6%)	0	1 (1.6%)	0	0	0	1 (1.7%)	0	3 (1.2%)	0
ラ音	1 (1.6%)	0	1 (1.6%)	0	0	0	0	0	2 (0.8%)	0
副鼻腔障害	1 (1.6%)	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.4%)	0
上気道咳症候群	1 (1.6%)	0	1 (1.6%)	0	0	0	3 (5.1%)	0	5 (2.0%)	0
喘息	0	0	1 (1.6%)	0	0	0	0	0	1 (0.4%)	0
気管支障害	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
ウイルス性気管支炎	0	0	1 (1.6%)	1 (1.6%)	0	0	0	0	1 (0.4%)	1 (0.4%)
気管支肺症	0	0	1 (1.6%)	1 (1.6%)	0	0	0	0	1 (0.4%)	1 (0.4%)
気管支痙攣	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
慢性閉塞性肺疾患	0	0	0	0	0	0	1 (1.7%)	0	1 (0.4%)	0
咽喉乾燥	0	0	0	0	0	0	1 (1.7%)	0	1 (0.4%)	0
喀血	0	0	0	0	1 (1.6%)	0	0	0	1 (0.4%)	0
裂孔ヘルニア	0	0	1 (1.6%)	0	0	0	0	0	1 (0.4%)	0
しゃっくり	0	0	0	0	0	0	1 (1.7%)	0	1 (0.4%)	0
低酸素症	0	0	1 (1.6%)	1 (1.6%)	2 (3.2%)	1 (1.6%)	0	0	3 (1.2%)	2 (0.8%)
肺障害	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
肺浸潤	0	0	0	0	2 (3.2%)	0	0	0	2 (0.8%)	0
鼻乾燥	0	0	0	0	0	0	1 (1.7%)	0	1 (0.4%)	0
鼻浮腫	0	0	0	0	0	0	1 (1.7%)	0	1 (0.4%)	0
鼻潰瘍	0	0	0	0	2 (3.2%)	0	0	0	2 (0.8%)	0
鼻咽頭炎	0	0	0	0	1 (1.6%)	0	0	0	1 (0.4%)	0

TSF21PART4OF4: Treatment-Emergent Adverse Events by System Organ Class, Preferred Term, and Max CTCAE Grade by Baseline Weight Quartiles; CLL/SLL Monotherapy Safety Population – Relapsed/Refractory Subjects (Studies PCYC-1112-CA, PCYC-1102-CA)

	Pooled Ibrutinib									
	<= Q1		>Q1 <=Q2		>Q2 <=Q3		>Q3 <=Q4		Total	
	Any Grade	Grade 3+4	Any Grade	Grade 3+4	Any Grade	Grade 3+4	Any Grade	Grade 3+4	Any Grade	Grade 3+4
呼吸時疼痛	0	0	0	0	0	0	1 (1.7%)	0	1 (0.4%)	0
咽頭紅斑	0	0	0	0	0	0	1 (1.7%)	0	1 (0.4%)	0
レンサ球菌性咽頭炎	0	0	0	0	0	0	1 (1.7%)	0	1 (0.4%)	0
肺臓炎	0	0	0	0	1 (1.6%)	1 (1.6%)	0	0	1 (0.4%)	1 (0.4%)
湿性咳嗽	0	0	1 (1.6%)	0	6 (9.5%)	0	3 (5.1%)	0	10 (4.1%)	0
肺うっ血	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
肺塞栓症	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
肺腫瘤	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
肺水腫	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
逆流性喉頭炎	0	0	0	0	0	0	1 (1.7%)	0	1 (0.4%)	0
呼吸不全	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
気道うっ血	0	0	0	0	1 (1.6%)	0	0	0	1 (0.4%)	0
気道感染	0	0	0	0	1 (1.6%)	0	0	0	1 (0.4%)	0
気道の炎症	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
鼻炎	0	0	0	0	0	0	1 (1.7%)	0	1 (0.4%)	0
アレルギー性鼻炎	0	0	0	0	0	0	1 (1.7%)	0	1 (0.4%)	0
副鼻腔うっ血	0	0	1 (1.6%)	0	3 (4.8%)	0	3 (5.1%)	0	7 (2.8%)	0
咽喉刺激感	0	0	0	0	1 (1.6%)	0	0	0	1 (0.4%)	0
咽喉絞扼感	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
扁桃肥大	0	0	0	0	0	0	1 (1.7%)	0	1 (0.4%)	0
上気道うっ血	0	0	1 (1.6%)	0	0	0	0	0	1 (0.4%)	0
喘鳴	0	0	1 (1.6%)	0	0	0	2 (3.4%)	0	3 (1.2%)	0
神経系障害	22 (35.5%)	1 (1.6%)	21 (34.4%)	1 (1.6%)	27 (42.9%)	1 (1.6%)	24 (40.7%)	2 (3.4%)	94 (38.2%)	5 (2.0%)
頭痛	9 (14.5%)	0	5 (8.2%)	1 (1.6%)	10 (15.9%)	1 (1.6%)	12 (20.3%)	1 (1.7%)	36 (14.6%)	3 (1.2%)
浮動性めまい	7 (11.3%)	0	7 (11.5%)	0	9 (14.3%)	0	9 (15.3%)	0	32 (13.0%)	0
感覚鈍麻	2 (3.2%)	0	0	0	1 (1.6%)	0	0	0	3 (1.2%)	0
錯感覚	2 (3.2%)	0	1 (1.6%)	0	1 (1.6%)	0	3 (5.1%)	0	7 (2.8%)	0
異常な夢	1 (1.6%)	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.4%)	0
健忘	1 (1.6%)	0	0	0	1 (1.6%)	0	1 (1.7%)	0	3 (1.2%)	0
錯乱状態	1 (1.6%)	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.4%)	0
複視	1 (1.6%)	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.4%)	0
失見当識	1 (1.6%)	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.4%)	0
構語障害	1 (1.6%)	0	0	0	0	0	1 (1.7%)	0	2 (0.8%)	0

TSF21PART4OF4: Treatment-Emergent Adverse Events by System Organ Class, Preferred Term, and Max CTCAE Grade by Baseline Weight Quartiles; CLL/SLL Monotherapy Safety Population – Relapsed/Refractory Subjects (Studies PCYC-1112-CA, PCYC-1102-CA)

	Pooled Ibrutinib									
	<= Q1		>Q1 <=Q2		>Q2 <=Q3		>Q3 <=Q4		Total	
	Any Grade	Grade 3+4	Any Grade	Grade 3+4	Any Grade	Grade 3+4	Any Grade	Grade 3+4	Any Grade	Grade 3+4
末梢性ニューロパチー	1 (1.6%)	0	0	0	1 (1.6%)	0	0	0	2 (0.8%)	0
起立性低血圧	1 (1.6%)	1 (1.6%)	0	0	0	0	0	0	1 (0.4%)	1 (0.4%)
末梢性感覚ニューロパチー	1 (1.6%)	0	3 (4.9%)	0	4 (6.3%)	0	4 (6.8%)	0	12 (4.9%)	0
ヘルペス後神経痛	1 (1.6%)	0	1 (1.6%)	0	1 (1.6%)	0	0	0	3 (1.2%)	0
副鼻腔炎に伴う頭痛	1 (1.6%)	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.4%)	0
失神	1 (1.6%)	0	0	0	1 (1.6%)	0	0	0	2 (0.8%)	0
味覚消失	0	0	1 (1.6%)	0	0	0	0	0	1 (0.4%)	0
激越	0	0	0	0	1 (1.6%)	0	0	0	1 (0.4%)	0
運動失調	0	0	0	0	0	0	1 (1.7%)	0	1 (0.4%)	0
平衡障害	0	0	0	0	0	0	1 (1.7%)	0	1 (0.4%)	0
灼熱感	0	0	0	0	0	0	1 (1.7%)	0	1 (0.4%)	0
頚動脈狭窄	0	0	0	0	1 (1.6%)	0	0	0	1 (0.4%)	0
手根管症候群	0	0	1 (1.6%)	0	0	0	0	0	1 (0.4%)	0
大脳萎縮	0	0	0	0	1 (1.6%)	0	0	0	1 (0.4%)	0
痙攣	0	0	1 (1.6%)	0	0	0	0	0	1 (0.4%)	0
注意力障害	0	0	1 (1.6%)	0	0	0	0	0	1 (0.4%)	0
体位性めまい	0	0	1 (1.6%)	0	2 (3.2%)	0	0	0	3 (1.2%)	0
味覚異常	0	0	0	0	1 (1.6%)	0	1 (1.7%)	0	2 (0.8%)	0
歩行障害	0	0	0	0	1 (1.6%)	0	0	0	1 (0.4%)	0
知覚過敏	0	0	0	0	1 (1.6%)	0	0	0	1 (0.4%)	0
不眠症	0	0	0	0	0	0	1 (1.7%)	0	1 (0.4%)	0
嗜眠	0	0	1 (1.6%)	0	0	0	0	0	1 (0.4%)	0
記憶障害	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
不随意性筋収縮	0	0	0	0	1 (1.6%)	0	0	0	1 (0.4%)	0
筋力低下	0	0	1 (1.6%)	0	0	0	0	0	1 (0.4%)	0
神経痛	0	0	1 (1.6%)	0	0	0	0	0	1 (0.4%)	0
不全麻痺	0	0	0	0	1 (1.6%)	0	0	0	1 (0.4%)	0
嗅覚錯誤	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
多発ニューロパチー	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
下肢静止不能症候群	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
坐骨神経痛	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
暗点	0	0	0	0	1 (1.6%)	0	0	0	1 (0.4%)	0
傾眠	0	0	1 (1.6%)	0	0	0	0	0	1 (0.4%)	0

TSF21PART4OF4: Treatment-Emergent Adverse Events by System Organ Class, Preferred Term, and Max CTCAE Grade by Baseline Weight Quartiles; CLL/SLL Monotherapy Safety Population – Relapsed/Refractory Subjects (Studies PCYC-1112-CA, PCYC-1102-CA)

	Pooled Ibrutinib									
	<= Q1		>Q1 <=Q2		>Q2 <=Q3		>Q3 <=Q4		Total	
	Any Grade	Grade 3+4	Any Grade	Grade 3+4	Any Grade	Grade 3+4	Any Grade	Grade 3+4	Any Grade	Grade 3+4
耳鳴	0	0	0	0	1 (1.6%)	0	0	0	1 (0.4%)	0
振戦	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
前庭神経炎	0	0	0	0	0	0	1 (1.7%)	1 (1.7%)	1 (0.4%)	1 (0.4%)
霧視	0	0	0	0	1 (1.6%)	0	0	0	1 (0.4%)	0
臨床検査	14 (22.6%)	4 (6.5%)	14 (23.0%)	5 (8.2%)	9 (14.3%)	0	11 (18.6%)	2 (3.4%)	48 (19.5%)	11 (4.5%)
体重減少	5 (8.1%)	1 (1.6%)	3 (4.9%)	1 (1.6%)	3 (4.8%)	0	4 (6.8%)	1 (1.7%)	15 (6.1%)	3 (1.2%)
心雑音	3 (4.8%)	0	0	0	0	0	0	0	3 (1.2%)	0
好中球数減少	2 (3.2%)	2 (3.2%)	1 (1.6%)	1 (1.6%)	0	0	0	0	3 (1.2%)	3 (1.2%)
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	1 (1.6%)	0	1 (1.6%)	0	1 (1.6%)	0	1 (1.7%)	0	4 (1.6%)	0
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	1 (1.6%)	0	1 (1.6%)	0	1 (1.6%)	0	0	0	3 (1.2%)	0
血中アルブミン減少	1 (1.6%)	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.4%)	0
血中乳酸脱水素酵素増加	1 (1.6%)	1 (1.6%)	0	0	0	0	0	0	1 (0.4%)	1 (0.4%)
呼吸音異常	1 (1.6%)	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.4%)	0
駆出率減少	1 (1.6%)	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.4%)	0
心電図ＱＴ延長	1 (1.6%)	0	0	0	0	0	1 (1.7%)	0	2 (0.8%)	0
内視鏡検査異常	1 (1.6%)	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.4%)	0
γ－グルタミルトランスフェラーゼ増加	1 (1.6%)	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.4%)	0
心拍数減少	1 (1.6%)	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.4%)	0
国際標準比増加	1 (1.6%)	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.4%)	0
血小板数減少	1 (1.6%)	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.4%)	0
β２ミクログロブリン増加	0	0	1 (1.6%)	0	0	0	0	0	1 (0.4%)	0
出血時間延長	0	0	1 (1.6%)	0	0	0	0	0	1 (0.4%)	0
血中アルカリホスファターゼ増加	0	0	0	0	0	0	2 (3.4%)	0	2 (0.8%)	0
血中ビリルビン増加	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
血中クレアチニン増加	0	0	1 (1.6%)	0	2 (3.2%)	0	1 (1.7%)	0	4 (1.6%)	0
血中免疫グロブリンG減少	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
血中免疫グロブリンM減少	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
血中カリウム増加	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
血圧上昇	0	0	0	0	0	0	1 (1.7%)	0	1 (0.4%)	0
血中プロラクチン増加	0	0	1 (1.6%)	0	0	0	0	0	1 (0.4%)	0
血中甲状腺刺激ホルモン増加	0	0	1 (1.6%)	0	0	0	0	0	1 (0.4%)	0
血中尿素増加	0	0	2 (3.3%)	0	0	0	1 (1.7%)	0	3 (1.2%)	0
血中尿酸増加	0	0	0	0	1 (1.6%)	0	0	0	1 (0.4%)	0

TSF21PART4OF4: Treatment-Emergent Adverse Events by System Organ Class, Preferred Term, and Max CTCAE Grade by Baseline Weight Quartiles; CLL/SLL Monotherapy Safety Population – Relapsed/Refractory Subjects (Studies PCYC-1112-CA, PCYC-1102-CA)

	Pooled Ibrutinib									
	<= Q1		>Q1 <=Q2		>Q2 <=Q3		>Q3 <=Q4		Total	
	Any Grade	Grade 3+4	Any Grade	Grade 3+4	Any Grade	Grade 3+4	Any Grade	Grade 3+4	Any Grade	Grade 3+4
凝固時間延長	0	0	0	0	0	0	1 (1.7%)	0	1 (0.4%)	0
コンピュータ断層撮影異常	0	0	1 (1.6%)	0	0	0	0	0	1 (0.4%)	0
ＥＣＯＧパフォーマンスステータス悪化	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
心電図ＱＴ間隔異常	0	0	1 (1.6%)	0	0	0	0	0	1 (0.4%)	0
フィブリンＤダイマー増加	0	0	1 (1.6%)	1 (1.6%)	0	0	0	0	1 (0.4%)	1 (0.4%)
ヘマトクリット減少	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
心拍数増加	0	0	0	0	1 (1.6%)	0	0	0	1 (0.4%)	0
肝酵素上昇	0	0	1 (1.6%)	0	0	0	0	0	1 (0.4%)	0
免疫グロブリン減少	0	0	1 (1.6%)	1 (1.6%)	0	0	0	0	1 (0.4%)	1 (0.4%)
脂質増加	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
肝機能検査異常	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
リンパ球数増加	0	0	1 (1.6%)	1 (1.6%)	1 (1.6%)	0	1 (1.7%)	1 (1.7%)	3 (1.2%)	2 (0.8%)
単球数増加	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
食道胃十二指腸内視鏡検査異常	0	0	0	0	0	0	1 (1.7%)	0	1 (0.4%)	0
前立腺特異性抗原増加	0	0	0	0	1 (1.6%)	0	0	0	1 (0.4%)	0
総蛋白減少	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
総蛋白増加	0	0	1 (1.6%)	0	0	0	0	0	1 (0.4%)	0
ＲＳウイルス検査陽性	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
血清フェリチン減少	0	0	1 (1.6%)	0	0	0	0	0	1 (0.4%)	0
トロポニン増加	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
視標追跡検査異常	0	0	1 (1.6%)	0	0	0	0	0	1 (0.4%)	0
ビタミンＢ１２減少	0	0	0	0	1 (1.6%)	0	0	0	1 (0.4%)	0
ビタミンＢ６減少	0	0	0	0	1 (1.6%)	0	0	0	1 (0.4%)	0
体重増加	0	0	1 (1.6%)	0	0	0	1 (1.7%)	0	2 (0.8%)	0
白血球数減少	0	0	0	0	1 (1.6%)	0	0	0	1 (0.4%)	0
白血球数増加	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
血管障害	14 (22.6%)	1 (1.6%)	11 (18.0%)	2 (3.3%)	12 (19.0%)	3 (4.8%)	10 (16.9%)	3 (5.1%)	47 (19.1%)	9 (3.7%)
高血圧	5 (8.1%)	1 (1.6%)	3 (4.9%)	2 (3.3%)	6 (9.5%)	3 (4.8%)	4 (6.8%)	2 (3.4%)	18 (7.3%)	8 (3.3%)
挫傷	4 (6.5%)	0	0	0	5 (7.9%)	0	1 (1.7%)	0	10 (4.1%)	0
低血圧	2 (3.2%)	0	1 (1.6%)	0	0	0	1 (1.7%)	0	4 (1.6%)	0
結膜出血	1 (1.6%)	0	0	0	0	0	1 (1.7%)	0	2 (0.8%)	0
斑状出血	1 (1.6%)	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.4%)	0
鼻出血	1 (1.6%)	0	0	0	0	0	2 (3.4%)	0	3 (1.2%)	0

TSF21PART4OF4: Treatment-Emergent Adverse Events by System Organ Class, Preferred Term, and Max CTCAE Grade by Baseline Weight Quartiles; CLL/SLL Monotherapy Safety Population – Relapsed/Refractory Subjects (Studies PCYC-1112-CA, PCYC-1102-CA)

	Pooled Ibrutinib									
	<= Q1		>Q1 <=Q2		>Q2 <=Q3		>Q3 <=Q4		Total	
	Any Grade	Grade 3+4	Any Grade	Grade 3+4	Any Grade	Grade 3+4	Any Grade	Grade 3+4	Any Grade	Grade 3+4
血腫	1 (1.6%)	0	2 (3.3%)	0	0	0	0	0	3 (1.2%)	0
出血	1 (1.6%)	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.4%)	0
血栓性静脈炎	1 (1.6%)	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.4%)	0
静脈瘤	1 (1.6%)	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.4%)	0
動脈瘤	0	0	1 (1.6%)	0	0	0	0	0	1 (0.4%)	0
狭心症	0	0	1 (1.6%)	0	1 (1.6%)	0	1 (1.7%)	1 (1.7%)	3 (1.2%)	1 (0.4%)
深部静脈血栓症	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
塞栓症	0	0	0	0	1 (1.6%)	0	0	0	1 (0.4%)	0
潮紅	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
血精液症	0	0	0	0	1 (1.6%)	0	0	0	1 (0.4%)	0
ほてり	0	0	0	0	0	0	1 (1.7%)	0	1 (0.4%)	0
リンパ浮腫	0	0	1 (1.6%)	0	0	0	1 (1.7%)	0	2 (0.8%)	0
メレナ	0	0	0	0	1 (1.6%)	0	0	0	1 (0.4%)	0
壊死	0	0	1 (1.6%)	0	0	0	0	0	1 (0.4%)	0
起立性低血圧	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
末梢冷感	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
表在性静脈炎	0	0	1 (1.6%)	0	0	0	0	0	1 (0.4%)	0
直腸出血	0	0	0	0	0	0	2 (3.4%)	0	2 (0.8%)	0
強膜出血	0	0	0	0	0	0	1 (1.7%)	0	1 (0.4%)	0
皮膚潰瘍	0	0	0	0	1 (1.6%)	0	0	0	1 (0.4%)	0
鎖骨下静脈血栓症	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
表在性血栓性静脈炎	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
傷害、中毒および処置合併症	13 (21.0%)	1 (1.6%)	15 (24.6%)	3 (4.9%)	18 (28.6%)	0	16 (27.1%)	1 (1.7%)	62 (25.2%)	5 (2.0%)
挫傷	7 (11.3%)	0	4 (6.6%)	0	5 (7.9%)	0	6 (10.2%)	0	22 (8.9%)	0
転倒	2 (3.2%)	0	0	0	2 (3.2%)	0	2 (3.4%)	0	6 (2.4%)	0
外傷性血腫	2 (3.2%)	0	0	0	2 (3.2%)	0	0	0	4 (1.6%)	0
節足動物咬傷	1 (1.6%)	0	2 (3.3%)	0	2 (3.2%)	0	2 (3.4%)	0	7 (2.8%)	0
関節損傷	1 (1.6%)	0	1 (1.6%)	0	0	0	0	0	2 (0.8%)	0
筋損傷	1 (1.6%)	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.4%)	0
処置後腫脹	1 (1.6%)	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.4%)	0
脊椎圧迫骨折	1 (1.6%)	1 (1.6%)	0	0	0	0	0	0	1 (0.4%)	1 (0.4%)
動物による引っかき傷	0	0	0	0	0	0	1 (1.7%)	0	1 (0.4%)	0
足関節部骨折	0	0	0	0	1 (1.6%)	0	0	0	1 (0.4%)	0

TSF21PART4OF4: Treatment-Emergent Adverse Events by System Organ Class, Preferred Term, and Max CTCAE Grade by Baseline Weight Quartiles; CLL/SLL Monotherapy Safety Population – Relapsed/Refractory Subjects (Studies PCYC-1112-CA, PCYC-1102-CA)

	Pooled Ibrutinib									
	<= Q1		>Q1 <=Q2		>Q2 <=Q3		>Q3 <=Q4		Total	
	Any Grade	Grade 3+4	Any Grade	Grade 3+4	Any Grade	Grade 3+4	Any Grade	Grade 3+4	Any Grade	Grade 3+4
骨挫傷	0	0	0	0	0	0	1 (1.7%)	0	1 (0.4%)	0
擦過傷	0	0	2 (3.3%)	0	1 (1.6%)	0	0	0	3 (1.2%)	0
眼挫傷	0	0	1 (1.6%)	0	0	0	0	0	1 (0.4%)	0
体内異物	0	0	0	0	0	0	1 (1.7%)	0	1 (0.4%)	0
放射線胃腸炎	0	0	0	0	0	0	1 (1.7%)	0	1 (0.4%)	0
注入に伴う反応	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
注入部位小水疱	0	0	0	0	0	0	1 (1.7%)	0	1 (0.4%)	0
裂傷	0	0	0	0	2 (3.2%)	0	0	0	2 (0.8%)	0
靭帯捻挫	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
口腔内損傷	0	0	1 (1.6%)	0	0	0	0	0	1 (0.4%)	0
多発骨折	0	0	1 (1.6%)	1 (1.6%)	0	0	0	0	1 (0.4%)	1 (0.4%)
肉離れ	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
眼窩周囲挫傷	0	0	1 (1.6%)	0	0	0	0	0	1 (0.4%)	0
処置後合併症	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
処置後出血	0	0	1 (1.6%)	1 (1.6%)	0	0	0	0	1 (0.4%)	1 (0.4%)
術後発熱	0	0	0	0	0	0	1 (1.7%)	0	1 (0.4%)	0
処置による疼痛	0	0	1 (1.6%)	0	2 (3.2%)	0	0	0	3 (1.2%)	0
肋骨骨折	0	0	0	0	0	0	1 (1.7%)	0	1 (0.4%)	0
交通事故	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
引っかき傷	0	0	0	0	1 (1.6%)	0	0	0	1 (0.4%)	0
皮膚創傷	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
皮下血腫	0	0	0	0	1 (1.6%)	0	0	0	1 (0.4%)	0
硬膜下血腫	0	0	1 (1.6%)	1 (1.6%)	1 (1.6%)	0	1 (1.7%)	1 (1.7%)	3 (1.2%)	2 (0.8%)
腱炎	0	0	0	0	0	0	1 (1.7%)	0	1 (0.4%)	0
熱傷	0	0	1 (1.6%)	0	0	0	1 (1.7%)	0	2 (0.8%)	0
上肢骨折	0	0	1 (1.6%)	0	0	0	0	0	1 (0.4%)	0
有毒性刺傷	0	0	0	0	0	0	1 (1.7%)	0	1 (0.4%)	0
手首関節骨折	0	0	0	0	0	0	1 (1.7%)	0	1 (0.4%)	0
精神障害	10 (16.1%)	0	12 (19.7%)	1 (1.6%)	12 (19.0%)	0	11 (18.6%)	1 (1.7%)	45 (18.3%)	2 (0.8%)
不眠症	4 (6.5%)	0	2 (3.3%)	0	1 (1.6%)	0	5 (8.5%)	1 (1.7%)	12 (4.9%)	1 (0.4%)
不安	3 (4.8%)	0	6 (9.8%)	0	2 (3.2%)	0	2 (3.4%)	0	13 (5.3%)	0
錯乱状態	1 (1.6%)	0	1 (1.6%)	0	3 (4.8%)	0	0	0	5 (2.0%)	0
抑うつ気分	1 (1.6%)	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.4%)	0

TSF21PART4OF4: Treatment-Emergent Adverse Events by System Organ Class, Preferred Term, and Max CTCAE Grade by Baseline Weight Quartiles; CLL/SLL Monotherapy Safety Population – Relapsed/Refractory Subjects (Studies PCYC-1112-CA, PCYC-1102-CA)

	Pooled Ibrutinib									
	<= Q1		>Q1 <=Q2		>Q2 <=Q3		>Q3 <=Q4		Total	
	Any Grade	Grade 3+4	Any Grade	Grade 3+4	Any Grade	Grade 3+4	Any Grade	Grade 3+4	Any Grade	Grade 3+4
うつ病	1 (1.6%)	0	1 (1.6%)	0	5 (7.9%)	0	1 (1.7%)	0	8 (3.3%)	0
傾眠	1 (1.6%)	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.4%)	0
自殺念慮	1 (1.6%)	0	0	0	1 (1.6%)	0	0	0	2 (0.8%)	0
異常な夢	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
攻撃性	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
激越	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
譫妄	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
不快気分	0	0	0	0	1 (1.6%)	0	0	0	1 (0.4%)	0
幻覚	0	0	1 (1.6%)	0	0	0	0	0	1 (0.4%)	0
リビドー減退	0	0	1 (1.6%)	0	0	0	0	0	1 (0.4%)	0
大うつ病	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
躁病	0	0	1 (1.6%)	1 (1.6%)	0	0	0	0	1 (0.4%)	1 (0.4%)
精神状態変化	0	0	0	0	0	0	1 (1.7%)	0	1 (0.4%)	0
気分変化	0	0	0	0	0	0	1 (1.7%)	0	1 (0.4%)	0
気分動揺	0	0	0	0	1 (1.6%)	0	0	0	1 (0.4%)	0
悪夢	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
パニック発作	0	0	0	0	0	0	1 (1.7%)	0	1 (0.4%)	0
精神病性障害	0	0	1 (1.6%)	1 (1.6%)	0	0	0	0	1 (0.4%)	1 (0.4%)
落ち着きのなさ	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
睡眠障害	0	0	0	0	1 (1.6%)	0	0	0	1 (0.4%)	0
身体妄想	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
ストレス	0	0	0	0	0	0	1 (1.7%)	0	1 (0.4%)	0
腎および尿路障害	8 (12.9%)	0	6 (9.8%)	1 (1.6%)	9 (14.3%)	2 (3.2%)	9 (15.3%)	3 (5.1%)	32 (13.0%)	6 (2.4%)
尿路感染	3 (4.8%)	0	1 (1.6%)	0	1 (1.6%)	0	1 (1.7%)	1 (1.7%)	6 (2.4%)	1 (0.4%)
排尿困難	2 (3.2%)	0	2 (3.3%)	0	0	0	3 (5.1%)	1 (1.7%)	7 (2.8%)	1 (0.4%)
多尿	1 (1.6%)	0	1 (1.6%)	0	0	0	0	0	2 (0.8%)	0
腎機能障害	1 (1.6%)	0	1 (1.6%)	1 (1.6%)	0	0	0	0	2 (0.8%)	1 (0.4%)
尿失禁	1 (1.6%)	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.4%)	0
高窒素血症	0	0	1 (1.6%)	0	0	0	0	0	1 (0.4%)	0
膀胱結石	0	0	0	0	2 (3.2%)	0	0	0	2 (0.8%)	0
非感染性膀胱炎	0	0	0	0	1 (1.6%)	1 (1.6%)	0	0	1 (0.4%)	1 (0.4%)
体液貯留	0	0	0	0	0	0	1 (1.7%)	0	1 (0.4%)	0
血尿	0	0	1 (1.6%)	0	1 (1.6%)	0	0	0	2 (0.8%)	0

TSF21PART4OF4: Treatment-Emergent Adverse Events by System Organ Class, Preferred Term, and Max CTCAE Grade by Baseline Weight Quartiles; CLL/SLL Monotherapy Safety Population – Relapsed/Refractory Subjects (Studies PCYC-1112-CA, PCYC-1102-CA)

	Pooled Ibrutinib									
	<= Q1		>Q1 <=Q2		>Q2 <=Q3		>Q3 <=Q4		Total	
	Any Grade	Grade 3+4	Any Grade	Grade 3+4	Any Grade	Grade 3+4	Any Grade	Grade 3+4	Any Grade	Grade 3+4
水腎症	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
水尿管症	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
緊張性膀胱	0	0	0	0	1 (1.6%)	0	0	0	1 (0.4%)	0
腎結石症	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
夜間頻尿	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
頻尿	0	0	0	0	4 (6.3%)	0	2 (3.4%)	0	6 (2.4%)	0
腎不全	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
急性腎不全	0	0	0	0	1 (1.6%)	1 (1.6%)	1 (1.7%)	1 (1.7%)	2 (0.8%)	2 (0.8%)
腎臓痛	0	0	1 (1.6%)	0	0	0	0	0	1 (0.4%)	0
排尿躊躇	0	0	0	0	1 (1.6%)	0	0	0	1 (0.4%)	0
尿閉	0	0	0	0	0	0	2 (3.4%)	0	2 (0.8%)	0
尿流量減少	0	0	0	0	0	0	1 (1.7%)	0	1 (0.4%)	0
心臓障害	6 (9.7%)	2 (3.2%)	12 (19.7%)	4 (6.6%)	17 (27.0%)	5 (7.9%)	8 (13.6%)	3 (5.1%)	43 (17.5%)	14 (5.7%)
心房細動	3 (4.8%)	1 (1.6%)	4 (6.6%)	3 (4.9%)	4 (6.3%)	2 (3.2%)	3 (5.1%)	3 (5.1%)	14 (5.7%)	9 (3.7%)
房室ブロック	1 (1.6%)	1 (1.6%)	0	0	1 (1.6%)	0	0	0	2 (0.8%)	1 (0.4%)
末梢性浮腫	1 (1.6%)	0	0	0	3 (4.8%)	0	0	0	4 (1.6%)	0
動悸	1 (1.6%)	0	2 (3.3%)	0	1 (1.6%)	0	1 (1.7%)	0	5 (2.0%)	0
急性心筋梗塞	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
狭心症	0	0	1 (1.6%)	0	1 (1.6%)	0	1 (1.7%)	0	3 (1.2%)	0
大動脈弁狭窄	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
心房粗動	0	0	1 (1.6%)	0	1 (1.6%)	0	0	0	2 (0.8%)	0
心房頻脈	0	0	1 (1.6%)	0	0	0	0	0	1 (0.4%)	0
徐脈	0	0	1 (1.6%)	0	0	0	0	0	1 (0.4%)	0
左脚ブロック	0	0	1 (1.6%)	0	0	0	0	0	1 (0.4%)	0
右脚ブロック	0	0	0	0	0	0	1 (1.7%)	0	1 (0.4%)	0
心停止	0	0	0	0	0	0	1 (1.7%)	0	1 (0.4%)	0
心不全	0	0	1 (1.6%)	0	1 (1.6%)	1 (1.6%)	0	0	2 (0.8%)	1 (0.4%)
うっ血性心不全	0	0	1 (1.6%)	1 (1.6%)	1 (1.6%)	1 (1.6%)	0	0	2 (0.8%)	2 (0.8%)
心拡大	0	0	1 (1.6%)	0	0	0	0	0	1 (0.4%)	0
胸部不快感	0	0	0	0	1 (1.6%)	0	0	0	1 (0.4%)	0
心房拡張	0	0	0	0	1 (1.6%)	0	0	0	1 (0.4%)	0
呼吸困難	0	0	1 (1.6%)	0	0	0	1 (1.7%)	0	2 (0.8%)	0
労作性呼吸困難	0	0	1 (1.6%)	0	1 (1.6%)	0	0	0	2 (0.8%)	0

TSF21PART4OF4: Treatment-Emergent Adverse Events by System Organ Class, Preferred Term, and Max CTCAE Grade by Baseline Weight Quartiles; CLL/SLL Monotherapy Safety Population – Relapsed/Refractory Subjects (Studies PCYC-1112-CA, PCYC-1102-CA)

	Pooled Ibrutinib									
	<= Q1		>Q1 <=Q2		>Q2 <=Q3		>Q3 <=Q4		Total	
	Any Grade	Grade 3+4	Any Grade	Grade 3+4	Any Grade	Grade 3+4	Any Grade	Grade 3+4	Any Grade	Grade 3+4
水分過負荷	0	0	0	0	0	0	1 (1.7%)	0	1 (0.4%)	0
喀血	0	0	1 (1.6%)	0	0	0	0	0	1 (0.4%)	0
心筋梗塞	0	0	0	0	1 (1.6%)	1 (1.6%)	0	0	1 (0.4%)	1 (0.4%)
肺水腫	0	0	1 (1.6%)	0	0	0	0	0	1 (0.4%)	0
洞性徐脈	0	0	0	0	2 (3.2%)	0	0	0	2 (0.8%)	0
洞性頻脈	0	0	1 (1.6%)	0	1 (1.6%)	0	0	0	2 (0.8%)	0
上室性頻脈	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
失神	0	0	1 (1.6%)	0	0	0	1 (1.7%)	1 (1.7%)	2 (0.8%)	1 (0.4%)
頻脈	0	0	0	0	0	0	1 (1.7%)	0	1 (0.4%)	0
耳および迷路障害	6 (9.7%)	0	4 (6.6%)	0	6 (9.5%)	0	6 (10.2%)	0	22 (8.9%)	0
耳鳴	2 (3.2%)	0	0	0	2 (3.2%)	0	0	0	4 (1.6%)	0
耳出血	1 (1.6%)	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.4%)	0
耳痛	1 (1.6%)	0	1 (1.6%)	0	1 (1.6%)	0	3 (5.1%)	0	6 (2.4%)	0
外耳炎	1 (1.6%)	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.4%)	0
回転性めまい	1 (1.6%)	0	0	0	1 (1.6%)	0	0	0	2 (0.8%)	0
難聴	0	0	2 (3.3%)	0	1 (1.6%)	0	1 (1.7%)	0	4 (1.6%)	0
感音性難聴	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
片耳難聴	0	0	0	0	1 (1.6%)	0	1 (1.7%)	0	2 (0.8%)	0
耳不快感	0	0	0	0	1 (1.6%)	0	1 (1.7%)	0	2 (0.8%)	0
耳の障害	0	0	0	0	0	0	1 (1.7%)	0	1 (0.4%)	0
耳感染	0	0	0	0	0	0	1 (1.7%)	0	1 (0.4%)	0
耳管機能障害	0	0	0	0	0	0	1 (1.7%)	0	1 (0.4%)	0
聴覚障害	0	0	1 (1.6%)	0	1 (1.6%)	0	0	0	2 (0.8%)	0
聴力低下	0	0	0	0	1 (1.6%)	0	0	0	1 (0.4%)	0
鼓膜炎	0	0	0	0	0	0	1 (1.7%)	0	1 (0.4%)	0
鼓膜充血	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
鼓膜穿孔	0	0	0	0	1 (1.6%)	0	0	0	1 (0.4%)	0
免疫系障害	5 (8.1%)	1 (1.6%)	8 (13.1%)	1 (1.6%)	3 (4.8%)	0	4 (6.8%)	0	20 (8.1%)	2 (0.8%)
低ヶグロブリン血症	3 (4.8%)	1 (1.6%)	1 (1.6%)	0	2 (3.2%)	0	0	0	6 (2.4%)	1 (0.4%)
節足動物咬傷アレルギー	1 (1.6%)	0	3 (4.9%)	1 (1.6%)	1 (1.6%)	0	2 (3.4%)	0	7 (2.8%)	1 (0.4%)
季節性アレルギー	1 (1.6%)	0	1 (1.6%)	0	0	0	1 (1.7%)	0	3 (1.2%)	0
動物アレルギー	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
アナフィラキシーショック	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0

TSF21PART4OF4: Treatment-Emergent Adverse Events by System Organ Class, Preferred Term, and Max CTCAE Grade by Baseline Weight Quartiles; CLL/SLL Monotherapy Safety Population – Relapsed/Refractory Subjects (Studies PCYC-1112-CA, PCYC-1102-CA)

	Pooled Ibrutinib									
	<= Q1		>Q1 <=Q2		>Q2 <=Q3		>Q3 <=Q4		Total	
	Any Grade	Grade 3+4	Any Grade	Grade 3+4	Any Grade	Grade 3+4	Any Grade	Grade 3+4	Any Grade	Grade 3+4
薬物過敏症	0	0	2 (3.3%)	0	0	0	1 (1.7%)	0	3 (1.2%)	0
好酸球性食道炎	0	0	1 (1.6%)	0	0	0	0	0	1 (0.4%)	0
移植片対宿主病	0	0	1 (1.6%)	0	0	0	0	0	1 (0.4%)	0
過敏症	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
サルコイドーシス	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）	5 (8.1%)	1 (1.6%)	4 (6.6%)	1 (1.6%)	12 (19.0%)	2 (3.2%)	8 (13.6%)	2 (3.4%)	29 (11.8%)	6 (2.4%)
基底細胞癌	1 (1.6%)	0	2 (3.3%)	0	3 (4.8%)	0	1 (1.7%)	0	7 (2.8%)	0
慢性リンパ性白血病	1 (1.6%)	0	0	0	2 (3.2%)	1 (1.6%)	0	0	3 (1.2%)	1 (0.4%)
消化器癌	1 (1.6%)	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.4%)	0
肉腫	1 (1.6%)	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.4%)	0
皮膚癌	1 (1.6%)	1 (1.6%)	0	0	0	0	0	0	1 (0.4%)	1 (0.4%)
軟部組織新生物	1 (1.6%)	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.4%)	0
ボーエン病	0	0	0	0	1 (1.6%)	0	0	0	1 (0.4%)	0
線維性組織球腫	0	0	0	0	0	0	1 (1.7%)	0	1 (0.4%)	0
白血病	0	0	0	0	1 (1.6%)	0	0	0	1 (0.4%)	0
遠隔転移を伴う肺腺癌	0	0	0	0	1 (1.6%)	1 (1.6%)	0	0	1 (0.4%)	1 (0.4%)
悪性組織球増殖症	0	0	0	0	0	0	1 (1.7%)	0	1 (0.4%)	0
転移部痛	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
遠隔転移を伴う扁平上皮癌	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
末梢性Ｔ細胞性リンパ腫、組織型不明	0	0	0	0	1 (1.6%)	0	0	0	1 (0.4%)	0
リクター症候群	0	0	0	0	0	0	1 (1.7%)	0	1 (0.4%)	0
脂漏性角化症	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
皮膚乳頭腫	0	0	0	0	0	0	1 (1.7%)	0	1 (0.4%)	0
扁平上皮癌	0	0	0	0	4 (6.3%)	0	1 (1.7%)	0	5 (2.0%)	0
肺扁平上皮癌	0	0	0	0	0	0	1 (1.7%)	1 (1.7%)	1 (0.4%)	1 (0.4%)
皮膚有棘細胞癌	0	0	1 (1.6%)	0	1 (1.6%)	0	0	0	2 (0.8%)	0
舌新生物	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
腫瘍フレア	0	0	0	0	0	0	1 (1.7%)	1 (1.7%)	1 (0.4%)	1 (0.4%)
腫瘍崩壊症候群	0	0	1 (1.6%)	1 (1.6%)	0	0	0	0	1 (0.4%)	1 (0.4%)
腫瘍疼痛	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
肝胆道系障害	3 (4.8%)	0	2 (3.3%)	0	2 (3.2%)	1 (1.6%)	2 (3.4%)	0	9 (3.7%)	1 (0.4%)
高ビリルビン血症	2 (3.2%)	0	0	0	2 (3.2%)	1 (1.6%)	1 (1.7%)	0	5 (2.0%)	1 (0.4%)

TSF21PART4OF4: Treatment-Emergent Adverse Events by System Organ Class, Preferred Term, and Max CTCAE Grade by Baseline Weight Quartiles; CLL/SLL Monotherapy Safety Population – Relapsed/Refractory Subjects (Studies PCYC-1112-CA, PCYC-1102-CA)

	Pooled Ibrutinib									
	<= Q1		>Q1 <=Q2		>Q2 <=Q3		>Q3 <=Q4		Total	
	Any Grade	Grade 3+4	Any Grade	Grade 3+4	Any Grade	Grade 3+4	Any Grade	Grade 3+4	Any Grade	Grade 3+4
胆嚢炎	1 (1.6%)	0	1 (1.6%)	0	0	0	0	0	2 (0.8%)	0
胆石症	0	0	1 (1.6%)	0	0	0	0	0	1 (0.4%)	0
低アルブミン血症	0	0	0	0	0	0	1 (1.7%)	0	1 (0.4%)	0
低蛋白血症	0	0	0	0	0	0	1 (1.7%)	0	1 (0.4%)	0
先天性、家族性および遺伝性障害	0	0	0	0	0	0	1 (1.7%)	0	1 (0.4%)	0
ジルベール症候群	0	0	0	0	0	0	1 (1.7%)	0	1 (0.4%)	0
内分泌障害	0	0	0	0	3 (4.8%)	1 (1.6%)	1 (1.7%)	0	4 (1.6%)	1 (0.4%)
甲状腺腫	0	0	0	0	1 (1.6%)	0	0	0	1 (0.4%)	0
高血糖	0	0	0	0	1 (1.6%)	1 (1.6%)	0	0	1 (0.4%)	1 (0.4%)
性腺機能低下	0	0	0	0	0	0	1 (1.7%)	0	1 (0.4%)	0
甲状腺機能低下症	0	0	0	0	1 (1.6%)	0	0	0	1 (0.4%)	0
生殖系および乳房障害	0	0	4 (6.6%)	0	4 (6.3%)	0	4 (6.8%)	0	12 (4.9%)	0
バルトリン嚢腫	0	0	1 (1.6%)	0	0	0	0	0	1 (0.4%)	0
良性前立腺肥大症	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
乳房石灰化	0	0	0	0	0	0	1 (1.7%)	0	1 (0.4%)	0
乳房圧痛	0	0	1 (1.6%)	0	0	0	0	0	1 (0.4%)	0
勃起不全	0	0	0	0	0	0	1 (1.7%)	0	1 (0.4%)	0
勃起増強	0	0	0	0	0	0	1 (1.7%)	0	1 (0.4%)	0
血精液症	0	0	0	0	1 (1.6%)	0	0	0	1 (0.4%)	0
ほてり	0	0	0	0	1 (1.6%)	0	0	0	1 (0.4%)	0
月経過多	0	0	1 (1.6%)	0	0	0	0	0	1 (0.4%)	0
骨盤痛	0	0	0	0	0	0	1 (1.7%)	0	1 (0.4%)	0
前立腺炎	0	0	0	0	1 (1.6%)	0	0	0	1 (0.4%)	0
前立腺腫大	0	0	0	0	1 (1.6%)	0	0	0	1 (0.4%)	0
精巣痛	0	0	1 (1.6%)	0	0	0	0	0	1 (0.4%)	0
精巣腫脹	0	0	0	0	0	0	1 (1.7%)	0	1 (0.4%)	0
外陰腟不快感	0	0	1 (1.6%)	0	0	0	0	0	1 (0.4%)	0
外陰腟乾燥	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
外陰腟痛	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
外陰腟そう痒症	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
社会環境	0	0	0	0	0	0	1 (1.7%)	1 (1.7%)	1 (0.4%)	1 (0.4%)
パートナーの妊娠	0	0	0	0	0	0	1 (1.7%)	1 (1.7%)	1 (0.4%)	1 (0.4%)

TSF21PART4OF4: Treatment-Emergent Adverse Events by System Organ Class, Preferred Term, and Max CTCAE Grade by Baseline Weight Quartiles; CLL/SLL Monotherapy Safety Population – Relapsed/Refractory Subjects (Studies PCYC-1112-CA, PCYC-1102-CA)

	Pooled Ibrutinib									
	<= Q1		>Q1 <=Q2		>Q2 <=Q3		>Q3 <=Q4		Total	
	Any Grade	Grade 3+4	Any Grade	Grade 3+4	Any Grade	Grade 3+4	Any Grade	Grade 3+4	Any Grade	Grade 3+4

Key: TEAE = Treatment-Emergent Adverse Events
Note: A subject with multiple severity ratings for a given AE was counted only once under the maximum severity.
Subjects with missing baseline values are included in total column but not shown separately.
Adverse events are presented by descending frequency of SOC and PT within SOC within Any Grade for <=Q1 and Pooled Ibrutinib, those with the same frequency are presented alphabetically.
Percentages are calculated with the number of subjects in safety population as denominators.
Adverse events were coded using MedDRA Version 16.1.
Study 1102 population was comprised of 51 subjects in study cohorts 1 and 4 (relapsed/refractory disease) who received 420 mg/day ibrutinib.
Pooled ibrutinib population comprised of 195 subjects from Study 1112 and 51 subjects from Study 1102 (cohorts 1 and 4) with relapsed/refractory CLL/SLL who received at least 1 dose of ibrutinib 420 mg/day.

[TSF21PART4OF4.rtf] [JNJ-54179060\Z_SCS\DBR_ISS_2014\RE_ISS_ROW\tsf21.sas] 21APR2014, 23:03

参照元：5.3.5.3.4 ISS TSF21PART4OF4

表 2.7.4-付録-42 Overall Safety Summary by Baseline Creatinine Clearance (mL/min); CLL/SLL Monotherapy Safety Population – Relapsed/Refractory Subjects (Studies PCYC-1112-CA, PCYC-1102-CA)

TSF08PART4OF4: Overall Safety Summary by Baseline Creatinine Clearance (mL/min); CLL/SLL Monotherapy Safety Population – Relapsed/Refractory Subjects (Studies PCYC-1112-CA, PCYC-1102-CA)

	Pooled			Total
	Ibrutinib			Ibrutinib
	CrCL < 30	30 <= CrCL < 60	CrCL >= 60	Total
Analysis Set: Safety Population	3	70	172	246
Subjects with Any TEAE	3 (100.0%)	69 (98.6%)	172 (100.0%)	245 (99.6%)
Grade >= 3	3 (100.0%)	45 (64.3%)	99 (57.6%)	147 (59.8%)
Subjects with Any Related TEAE	2 (66.7%)	59 (84.3%)	149 (86.6%)	211 (85.8%)
Grade >= 3	2 (66.7%)	25 (35.7%)	54 (31.4%)	81 (32.9%)
Subjects with Any Serious TEAE	2 (66.7%)	33 (47.1%)	73 (42.4%)	108 (43.9%)
Grade >= 3	2 (66.7%)	27 (38.6%)	67 (39.0%)	96 (39.0%)
Subjects with Any Related Serious TEAE	2 (66.7%)	11 (15.7%)	29 (16.9%)	42 (17.1%)
Grade >= 3	2 (66.7%)	6 (8.6%)	24 (14.0%)	32 (13.0%)
Subjects with Any TEAE Leading to Study Drug Discontinuation	0	4 (5.7%)	17 (9.9%)	21 (8.5%)
Subjects with Any TEAE Leading to Study Drug Reduction	0	5 (7.1%)	9 (5.2%)	14 (5.7%)
Subjects with Fatal TEAE	0	4 (5.7%)	11 (6.4%)	15 (6.1%)

Key: CrCL = Creatinine Clearance, TEAE = Treatment-Emergent Adverse Events
Note: Percentages are calculated with the number of subjects in safety population as denominators.
Subjects with missing baseline values are included in total column but not shown separately.
Study 1102 population was comprised of 51 subjects in study cohorts 1 and 4 (relapsed/refractory disease) who received 420 mg/day ibrutinib.
Pooled ibrutinib population comprised of 195 subjects from Study 1112 and 51 subjects from Study 1102 (cohorts 1 and 4) with relapsed/refractory CLL/SLL who received at least 1 dose of ibrutinib 420 mg/day.

[TSF08PART4OF4.rtf] [JNJ-54179060\Z_SCS\DBR_ISS_2014\RE_ISS_ROW\tsf08.sas] 21APR2014, 23:00

参照元：5.3.5.3.4 ISS TSF08PART4OF4

表 2.7.4-付録-43 Treatment-Emergent Adverse Events by System Organ Class, Preferred Term, and Max CTCAE Grade by Baseline Creatinine Clearance (mL/min); CLL/SLL Monotherapy Safety Population – Relapsed/Refractory Subjects (Studies PCYC-1112-CA, PCYC-1102-CA)

TSF19PART4OF4: Treatment-Emergent Adverse Events by System Organ Class, Preferred Term, and Max CTCAE Grade by Baseline Creatinine Clearance (mL/min); CLL/SLL Monotherapy Safety Population – Relapsed/Refractory Subjects (Studies PCYC-1112-CA, PCYC-1102-CA)

	Pooled							
	Ibrutinib							
	< 30		30 -< 60		>=60		Total	
	Any Grade	Grade 3+4	Any Grade	Grade 3+4	Any Grade	Grade 3+4	Any Grade	Grade 3+4
Analysis Set: Safety Population	3		70		172		246	
Subjects with TEAEs	3 (100.0%)	3 (100.0%)	69 (98.6%)	41 (58.6%)	172 (100.0%)	88 (51.2%)	245 (99.6%)	132 (53.7%)
MedDRA SOC/preferred term								
眼障害	3 (100.0%)	0	24 (34.3%)	0	61 (35.5%)	0	88 (35.8%)	0
白内障	1 (33.3%)	0	0	0	6 (3.5%)	0	7 (2.8%)	0
結膜炎	1 (33.3%)	0	3 (4.3%)	0	3 (1.7%)	0	7 (2.8%)	0
眼乾燥	1 (33.3%)	0	7 (10.0%)	0	10 (5.8%)	0	18 (7.3%)	0
眼痛	1 (33.3%)	0	3 (4.3%)	0	6 (3.5%)	0	10 (4.1%)	0
流涙増加	1 (33.3%)	0	2 (2.9%)	0	7 (4.1%)	0	10 (4.1%)	0
羞明	1 (33.3%)	0	0	0	6 (3.5%)	0	7 (2.8%)	0
霧視	1 (33.3%)	0	6 (8.6%)	0	15 (8.7%)	0	22 (8.9%)	0
眼の異常感	0	0	0	0	1 (0.6%)	0	1 (0.4%)	0
一過性黒内障	0	0	1 (1.4%)	0	0	0	1 (0.4%)	0
眼精疲労	0	0	0	0	0	0	0	0
眼瞼炎	0	0	1 (1.4%)	0	0	0	1 (0.4%)	0
眼瞼痙攣	0	0	1 (1.4%)	0	1 (0.6%)	0	2 (0.8%)	0
片側失明	0	0	0	0	0	0	0	0
核性白内障	0	0	0	0	1 (0.6%)	0	1 (0.4%)	0
網脈絡膜萎縮	0	0	0	0	1 (0.6%)	0	1 (0.4%)	0
結膜出血	0	0	1 (1.4%)	0	2 (1.2%)	0	3 (1.2%)	0
結膜充血	0	0	0	0	1 (0.6%)	0	1 (0.4%)	0
複視	0	0	0	0	2 (1.2%)	0	2 (0.8%)	0
眼瞼内反	0	0	0	0	1 (0.6%)	0	1 (0.4%)	0
眼球突出症	0	0	0	0	0	0	0	0
眼脂	0	0	1 (1.4%)	0	1 (0.6%)	0	2 (0.8%)	0
眼の障害	0	0	0	0	1 (0.6%)	0	1 (0.4%)	0
眼刺激	0	0	2 (2.9%)	0	4 (2.3%)	0	6 (2.4%)	0
眼そう痒症	0	0	2 (2.9%)	0	4 (2.3%)	0	6 (2.4%)	0
眼瞼機能障害	0	0	0	0	1 (0.6%)	0	1 (0.4%)	0
眼瞼痛	0	0	1 (1.4%)	0	0	0	1 (0.4%)	0

TSF19PART4OF4: Treatment-Emergent Adverse Events by System Organ Class, Preferred Term, and Max CTCAE Grade by Baseline Creatinine Clearance (mL/min); CLL/SLL Monotherapy Safety Population – Relapsed/Refractory Subjects (Studies PCYC-1112-CA, PCYC-1102-CA)

	Pooled Ibrutinib							
	< 30		30 -< 60		>=60		Total	
	Any Grade	Grade 3+4	Any Grade	Grade 3+4	Any Grade	Grade 3+4	Any Grade	Grade 3+4
黄斑変性	0	0	0	0	1 (0.6%)	0	1 (0.4%)	0
黄斑浮腫	0	0	1 (1.4%)	0	0	0	1 (0.4%)	0
眼充血	0	0	2 (2.9%)	0	4 (2.3%)	0	6 (2.4%)	0
高眼圧症	0	0	2 (2.9%)	0	0	0	2 (0.8%)	0
眼筋麻痺	0	0	0	0	1 (0.6%)	0	1 (0.4%)	0
眼窩周囲浮腫	0	0	1 (1.4%)	0	0	0	1 (0.4%)	0
光視症	0	0	0	0	2 (1.2%)	0	2 (0.8%)	0
潰瘍性角膜炎	0	0	0	0	0	0	0	0
視力低下	0	0	1 (1.4%)	0	8 (4.7%)	0	9 (3.7%)	0
視力障害	0	0	0	0	3 (1.7%)	0	3 (1.2%)	0
硝子体変性	0	0	0	0	1 (0.6%)	0	1 (0.4%)	0
硝子体剥離	0	0	1 (1.4%)	0	0	0	1 (0.4%)	0
硝子体浮遊物	0	0	5 (7.1%)	0	2 (1.2%)	0	7 (2.8%)	0
感染症および寄生虫症	3 (100.0%)	2 (66.7%)	50 (71.4%)	21 (30.0%)	121 (70.3%)	34 (19.8%)	174 (70.7%)	57 (23.2%)
尿路感染	2 (66.7%)	0	9 (12.9%)	5 (7.1%)	9 (5.2%)	2 (1.2%)	20 (8.1%)	7 (2.8%)
細菌性気管支炎	1 (33.3%)	0	0	0	0	0	1 (0.4%)	0
気管支肺炎	1 (33.3%)	1 (33.3%)	0	0	0	0	1 (0.4%)	1 (0.4%)
熱性感染症	1 (33.3%)	1 (33.3%)	0	0	0	0	1 (0.4%)	1 (0.4%)
下気道感染	1 (33.3%)	1 (33.3%)	2 (2.9%)	0	2 (1.2%)	1 (0.6%)	5 (2.0%)	2 (0.8%)
鼻炎	1 (33.3%)	0	2 (2.9%)	0	1 (0.6%)	0	4 (1.6%)	0
四肢膿瘍	0	0	0	0	0	0	0	0
ダニ皮膚炎	0	0	0	0	1 (0.6%)	0	1 (0.4%)	0
急性副鼻腔炎	0	0	0	0	2 (1.2%)	0	2 (0.8%)	0
肛門感染	0	0	0	0	0	0	0	0
アスペルギルス感染	0	0	1 (1.4%)	1 (1.4%)	1 (0.6%)	0	2 (0.8%)	1 (0.4%)
菌血症	0	0	0	0	3 (1.7%)	2 (1.2%)	3 (1.2%)	2 (0.8%)
細菌性敗血症	0	0	0	0	1 (0.6%)	1 (0.6%)	1 (0.4%)	1 (0.4%)
バクテロイデス性菌血症	0	0	0	0	1 (0.6%)	1 (0.6%)	1 (0.4%)	1 (0.4%)
乳房蜂巣炎	0	0	0	0	0	0	0	0
気管支炎	0	0	1 (1.4%)	0	7 (4.1%)	1 (0.6%)	8 (3.3%)	1 (0.4%)
ヘモフィルス性気管支炎	0	0	0	0	0	0	0	0
気管支肺アスペルギルス症	0	0	2 (2.9%)	2 (2.9%)	0	0	2 (0.8%)	2 (0.8%)
カンピロバクター胃腸炎	0	0	0	0	1 (0.6%)	1 (0.6%)	1 (0.4%)	1 (0.4%)

TSF19PART4OF4: Treatment-Emergent Adverse Events by System Organ Class, Preferred Term, and Max CTCAE Grade by Baseline Creatinine Clearance (mL/min); CLL/SLL Monotherapy Safety Population – Relapsed/Refractory Subjects (Studies PCYC-1112-CA, PCYC-1102-CA)

	Pooled Ibrutinib							
	< 30		30 -< 60		>=60		Total	
	Any Grade	Grade 3+4	Any Grade	Grade 3+4	Any Grade	Grade 3+4	Any Grade	Grade 3+4
カンジダ感染	0	0	1 (1.4%)	0	1 (0.6%)	0	2 (0.8%)	0
カンジダ性おむつ皮疹	0	0	0	0	0	0	0	0
蜂巣炎	0	0	6 (8.6%)	4 (5.7%)	5 (2.9%)	2 (1.2%)	11 (4.5%)	6 (2.4%)
眼窩蜂巣炎	0	0	0	0	0	0	0	0
慢性副鼻腔炎	0	0	0	0	1 (0.6%)	0	1 (0.4%)	0
クロストリジウム・ディフィシレ大腸炎	0	0	1 (1.4%)	0	0	0	1 (0.4%)	0
クロストリジウム・ディフィシレ感染	0	0	1 (1.4%)	1 (1.4%)	1 (0.6%)	1 (0.6%)	2 (0.8%)	2 (0.8%)
ウイルス性結膜炎	0	0	0	0	2 (1.2%)	0	2 (0.8%)	0
コロナウイルス感染	0	0	1 (1.4%)	0	0	0	1 (0.4%)	0
コリネバクテリウム感染	0	0	0	0	0	0	0	0
膀胱炎	0	0	1 (1.4%)	0	2 (1.2%)	1 (0.6%)	3 (1.2%)	1 (0.4%)
サイトメガロウイルス感染	0	0	0	0	0	0	0	0
医療機器関連感染	0	0	0	0	1 (0.6%)	1 (0.6%)	1 (0.4%)	1 (0.4%)
憩室炎	0	0	0	0	1 (0.6%)	0	1 (0.4%)	0
耳感染	0	0	2 (2.9%)	0	2 (1.2%)	0	4 (1.6%)	0
エンテロバクター感染	0	0	1 (1.4%)	0	0	0	1 (0.4%)	0
腸球菌感染	0	0	1 (1.4%)	0	1 (0.6%)	1 (0.6%)	2 (0.8%)	1 (0.4%)
感染性小腸結腸炎	0	0	0	0	1 (0.6%)	1 (0.6%)	1 (0.4%)	1 (0.4%)
エプスタイン・バーウイルス感染	0	0	0	0	1 (0.6%)	1 (0.6%)	1 (0.4%)	1 (0.4%)
丹毒	0	0	0	0	1 (0.6%)	0	1 (0.4%)	0
伝染性紅斑	0	0	0	0	1 (0.6%)	0	1 (0.4%)	0
大腸菌性尿路感染	0	0	1 (1.4%)	1 (1.4%)	1 (0.6%)	1 (0.6%)	2 (0.8%)	2 (0.8%)
眼感染	0	0	1 (1.4%)	0	1 (0.6%)	0	2 (0.8%)	0
ブドウ球菌性眼感染	0	0	1 (1.4%)	0	0	0	1 (0.4%)	0
トキソプラズマ性眼感染	0	0	0	0	0	0	0	0
毛包炎	0	0	3 (4.3%)	0	6 (3.5%)	0	9 (3.7%)	0
真菌感染	0	0	0	0	5 (2.9%)	0	5 (2.0%)	0
皮膚真菌感染	0	0	1 (1.4%)	0	1 (0.6%)	0	2 (0.8%)	0
せつ	0	0	0	0	0	0	0	0
ガードネレラ感染	0	0	0	0	1 (0.6%)	0	1 (0.4%)	0
胃腸炎	0	0	0	0	2 (1.2%)	1 (0.6%)	2 (0.8%)	1 (0.4%)
ノロウイルス性胃腸炎	0	0	0	0	0	0	0	0
ウイルス性胃腸炎	0	0	1 (1.4%)	1 (1.4%)	2 (1.2%)	0	3 (1.2%)	1 (0.4%)

TSF19PART4OF4: Treatment-Emergent Adverse Events by System Organ Class, Preferred Term, and Max CTCAE Grade by Baseline Creatinine Clearance (mL/min); CLL/SLL Monotherapy Safety Population – Relapsed/Refractory Subjects (Studies PCYC-1112-CA, PCYC-1102-CA)

	Pooled							
	Ibrutinib							
	< 30		30 -< 60		>=60		Total	
	Any Grade	Grade 3+4	Any Grade	Grade 3+4	Any Grade	Grade 3+4	Any Grade	Grade 3+4
消化管感染	0	0	0	0	1 (0.6%)	1 (0.6%)	1 (0.4%)	1 (0.4%)
性器カンジダ症	0	0	0	0	1 (0.6%)	0	1 (0.4%)	0
歯肉感染	0	0	0	0	1 (0.6%)	0	1 (0.4%)	0
歯肉炎	0	0	0	0	1 (0.6%)	0	1 (0.4%)	0
肛径部膿瘍	0	0	0	0	0	0	0	0
ヘモフィルス性菌血症	0	0	0	0	1 (0.6%)	1 (0.6%)	1 (0.4%)	1 (0.4%)
ヘモフィルス感染	0	0	0	0	1 (0.6%)	0	1 (0.4%)	0
ヘモフィルス性敗血症	0	0	0	0	1 (0.6%)	1 (0.6%)	1 (0.4%)	1 (0.4%)
単純ヘルペス	0	0	1 (1.4%)	0	2 (1.2%)	0	3 (1.2%)	0
ヘルペスウイルス感染	0	0	0	0	1 (0.6%)	1 (0.6%)	1 (0.4%)	1 (0.4%)
帯状疱疹	0	0	4 (5.7%)	1 (1.4%)	7 (4.1%)	0	11 (4.5%)	1 (0.4%)
播種性帯状疱疹	0	0	0	0	1 (0.6%)	1 (0.6%)	1 (0.4%)	1 (0.4%)
麦粒腫	0	0	1 (1.4%)	0	1 (0.6%)	0	2 (0.8%)	0
膿痂疹	0	0	0	0	2 (1.2%)	1 (0.6%)	2 (0.8%)	1 (0.4%)
咬傷感染	0	0	0	0	1 (0.6%)	0	1 (0.4%)	0
感染性皮膚潰瘍	0	0	0	0	1 (0.6%)	0	1 (0.4%)	0
感染	0	0	1 (1.4%)	0	4 (2.3%)	0	5 (2.0%)	0
感染性胸水	0	0	0	0	0	0	0	0
インフルエンザ	0	0	0	0	1 (0.6%)	1 (0.6%)	1 (0.4%)	1 (0.4%)
注入部位蜂巣炎	0	0	0	0	0	0	0	0
椎間板炎	0	0	1 (1.4%)	1 (1.4%)	1 (0.6%)	0	2 (0.8%)	1 (0.4%)
関節膿瘍	0	0	1 (1.4%)	1 (1.4%)	0	0	1 (0.4%)	1 (0.4%)
迷路炎	0	0	0	0	0	0	0	0
喉頭炎	0	0	0	0	2 (1.2%)	0	2 (0.8%)	0
大葉性肺炎	0	0	0	0	0	0	0	0
限局性感染	0	0	1 (1.4%)	0	2 (1.2%)	0	3 (1.2%)	0
ウイルス性下気道感染	0	0	1 (1.4%)	0	0	0	1 (0.4%)	0
肺感染	0	0	2 (2.9%)	2 (2.9%)	4 (2.3%)	3 (1.7%)	6 (2.4%)	5 (2.0%)
リンパ節感染	0	0	0	0	1 (0.6%)	1 (0.6%)	1 (0.4%)	1 (0.4%)
メタニューモウイルス感染	0	0	1 (1.4%)	0	0	0	1 (0.4%)	0
伝染性軟属腫	0	0	0	0	1 (0.6%)	0	1 (0.4%)	0
粘膜感染	0	0	0	0	3 (1.7%)	0	3 (1.2%)	0
マイコバクテリウム・アビウムコンプレックス感染	0	0	0	0	1 (0.6%)	1 (0.6%)	1 (0.4%)	1 (0.4%)

TSF19PART4OF4: Treatment-Emergent Adverse Events by System Organ Class, Preferred Term, and Max CTCAE Grade by Baseline Creatinine Clearance (mL/min); CLL/SLL Monotherapy Safety Population – Relapsed/Refractory Subjects (Studies PCYC-1112-CA, PCYC-1102-CA)

	Pooled Ibrutinib							
	< 30		30 -< 60		>=60		Total	
	Any Grade	Grade 3+4	Any Grade	Grade 3+4	Any Grade	Grade 3+4	Any Grade	Grade 3+4
爪感染	0	0	1 (1.4%)	0	1 (0.6%)	0	2 (0.8%)	0
鼻咽頭炎	0	0	2 (2.9%)	0	9 (5.2%)	0	11 (4.5%)	0
好中球減少性敗血症	0	0	0	0	2 (1.2%)	1 (0.6%)	2 (0.8%)	1 (0.4%)
ノカルジア症	0	0	0	0	0	0	0	0
爪真菌症	0	0	0	0	0	0	0	0
眼帯状疱疹	0	0	0	0	1 (0.6%)	0	1 (0.4%)	0
口腔カンジダ症	0	0	1 (1.4%)	0	2 (1.2%)	0	3 (1.2%)	0
口腔ヘルペス	0	0	3 (4.3%)	0	6 (3.5%)	0	9 (3.7%)	0
口腔感染	0	0	1 (1.4%)	0	0	0	1 (0.4%)	0
外耳炎	0	0	2 (2.9%)	0	1 (0.6%)	0	3 (1.2%)	0
中耳炎	0	0	0	0	1 (0.6%)	0	1 (0.4%)	0
パラインフルエンザウイルス感染	0	0	1 (1.4%)	1 (1.4%)	1 (0.6%)	0	2 (0.8%)	1 (0.4%)
爪囲炎	0	0	0	0	2 (1.2%)	0	2 (0.8%)	0
陰茎感染	0	0	0	0	0	0	0	0
歯周炎	0	0	0	0	0	0	0	0
眼窩周囲蜂巣炎	0	0	1 (1.4%)	0	0	0	1 (0.4%)	0
咽頭炎	0	0	0	0	4 (2.3%)	1 (0.6%)	4 (1.6%)	1 (0.4%)
感染性静脈炎	0	0	0	0	1 (0.6%)	0	1 (0.4%)	0
肺炎球菌性敗血症	0	0	0	0	1 (0.6%)	1 (0.6%)	1 (0.4%)	1 (0.4%)
ニューモシスチス・イロベチイ感染	0	0	0	0	1 (0.6%)	1 (0.6%)	1 (0.4%)	1 (0.4%)
ニューモシスチス・イロベチイ肺炎	0	0	0	0	0	0	0	0
肺炎	0	0	6 (8.6%)	5 (7.1%)	19 (11.0%)	12 (7.0%)	25 (10.2%)	17 (6.9%)
細菌性肺炎	0	0	0	0	1 (0.6%)	1 (0.6%)	1 (0.4%)	1 (0.4%)
マイコプラズマ性肺炎	0	0	0	0	0	0	0	0
肺炎球菌性肺炎	0	0	1 (1.4%)	0	0	0	1 (0.4%)	0
緑膿菌性肺炎	0	0	0	0	0	0	0	0
ウイルス性肺炎	0	0	0	0	1 (0.6%)	1 (0.6%)	1 (0.4%)	1 (0.4%)
シュードモナス性菌血症	0	0	1 (1.4%)	0	0	0	1 (0.4%)	0
膿疱性皮疹	0	0	2 (2.9%)	0	1 (0.6%)	0	3 (1.2%)	0
ＲＳウイルス感染	0	0	0	0	0	0	0	0
気道感染	0	0	1 (1.4%)	0	0	0	1 (0.4%)	0
細菌性気道感染	0	0	0	0	1 (0.6%)	1 (0.6%)	1 (0.4%)	1 (0.4%)
真菌性気道感染	0	0	1 (1.4%)	1 (1.4%)	0	0	1 (0.4%)	1 (0.4%)

TSF19PART4OF4: Treatment-Emergent Adverse Events by System Organ Class, Preferred Term, and Max CTCAE Grade by Baseline Creatinine Clearance (mL/min); CLL/SLL Monotherapy Safety Population – Relapsed/Refractory Subjects (Studies PCYC-1112-CA, PCYC-1102-CA)

	Pooled Ibrutinib							
	< 30		30 -< 60		>=60		Total	
	Any Grade	Grade 3+4	Any Grade	Grade 3+4	Any Grade	Grade 3+4	Any Grade	Grade 3+4
ライノウイルス感染	0	0	2 (2.9%)	0	3 (1.7%)	2 (1.2%)	5 (2.0%)	2 (0.8%)
敗血症	0	0	2 (2.9%)	0	1 (0.6%)	1 (0.6%)	3 (1.2%)	1 (0.4%)
敗血症症候群	0	0	0	0	0	0	0	0
敗血症性ショック	0	0	0	0	0	0	0	0
副鼻腔気管支炎	0	0	1 (1.4%)	0	0	0	1 (0.4%)	0
副鼻腔炎	0	0	9 (12.9%)	2 (2.9%)	20 (11.6%)	2 (1.2%)	29 (11.8%)	4 (1.6%)
細菌性副鼻腔炎	0	0	0	0	0	0	0	0
皮膚感染	0	0	1 (1.4%)	0	0	0	1 (0.4%)	0
ブドウ球菌感染	0	0	1 (1.4%)	0	0	0	1 (0.4%)	0
ブドウ球菌皮膚感染	0	0	1 (1.4%)	1 (1.4%)	0	0	1 (0.4%)	1 (0.4%)
ステノトロフォモナス感染	0	0	0	0	0	0	0	0
頭部白癬	0	0	0	0	1 (0.6%)	0	1 (0.4%)	0
足部白癬	0	0	1 (1.4%)	0	0	0	1 (0.4%)	0
真菌性扁桃炎	0	0	0	0	1 (0.6%)	1 (0.6%)	1 (0.4%)	1 (0.4%)
歯膿瘍	0	0	0	0	1 (0.6%)	0	1 (0.4%)	0
歯感染	0	0	1 (1.4%)	0	1 (0.6%)	1 (0.6%)	2 (0.8%)	1 (0.4%)
上気道感染	0	0	12 (17.1%)	0	39 (22.7%)	1 (0.6%)	51 (20.7%)	1 (0.4%)
細菌性上気道感染	0	0	0	0	1 (0.6%)	0	1 (0.4%)	0
尿道炎	0	0	0	0	1 (0.6%)	0	1 (0.4%)	0
ブドウ球菌性尿路感染	0	0	0	0	1 (0.6%)	0	1 (0.4%)	0
尿路性敗血症	0	0	1 (1.4%)	0	0	0	1 (0.4%)	0
細菌性腟炎	0	0	0	0	1 (0.6%)	0	1 (0.4%)	0
ウイルス感染	0	0	0	0	0	0	0	0
ウイルス性咽頭炎	0	0	1 (1.4%)	0	0	0	1 (0.4%)	0
ウイルス性上気道感染	0	0	0	0	1 (0.6%)	1 (0.6%)	1 (0.4%)	1 (0.4%)
外陰部腟カンジダ症	0	0	0	0	1 (0.6%)	0	1 (0.4%)	0
外陰腟真菌感染	0	0	0	0	1 (0.6%)	0	1 (0.4%)	0
外陰部腟炎	0	0	0	0	0	0	0	0
創傷感染	0	0	0	0	0	0	0	0
血液およびリンパ系障害	2 (66.7%)	1 (33.3%)	39 (55.7%)	18 (25.7%)	78 (45.3%)	46 (26.7%)	119 (48.4%)	65 (26.4%)
貧血	1 (33.3%)	0	26 (37.1%)	4 (5.7%)	24 (14.0%)	5 (2.9%)	51 (20.7%)	9 (3.7%)
発熱性好中球減少症	1 (33.3%)	1 (33.3%)	1 (1.4%)	1 (1.4%)	3 (1.7%)	3 (1.7%)	5 (2.0%)	5 (2.0%)
好中球減少症	1 (33.3%)	1 (33.3%)	16 (22.9%)	12 (17.1%)	32 (18.6%)	26 (15.1%)	49 (19.9%)	39 (15.9%)

TSF19PART4OF4: Treatment-Emergent Adverse Events by System Organ Class, Preferred Term, and Max CTCAE Grade by Baseline Creatinine Clearance (mL/min); CLL/SLL Monotherapy Safety Population – Relapsed/Refractory Subjects (Studies PCYC-1112-CA, PCYC-1102-CA)

	Pooled Ibrutinib							
	< 30		30 -< 60		>=60		Total	
	Any Grade	Grade 3+4	Any Grade	Grade 3+4	Any Grade	Grade 3+4	Any Grade	Grade 3+4
特発性血腫	1 (33.3%)	0	2 (2.9%)	0	2 (1.2%)	0	5 (2.0%)	0
赤芽球癆	0	0	0	0	1 (0.6%)	0	1 (0.4%)	0
自己免疫性溶血性貧血	0	0	0	0	0	0	0	0
溶血	0	0	0	0	1 (0.6%)	1 (0.6%)	1 (0.4%)	1 (0.4%)
溶血性貧血	0	0	0	0	0	0	0	0
出血性障害	0	0	1 (1.4%)	0	1 (0.6%)	0	2 (0.8%)	0
特発性血小板減少性紫斑病	0	0	0	0	0	0	0	0
内出血発生の増加傾向	0	0	6 (8.6%)	0	11 (6.4%)	0	17 (6.9%)	0
白血球増加症	0	0	2 (2.9%)	1 (1.4%)	7 (4.1%)	7 (4.1%)	9 (3.7%)	8 (3.3%)
白血球減少症	0	0	1 (1.4%)	0	2 (1.2%)	1 (0.6%)	3 (1.2%)	1 (0.4%)
白血球症	0	0	1 (1.4%)	1 (1.4%)	0	0	1 (0.4%)	1 (0.4%)
リンパ節痛	0	0	0	0	3 (1.7%)	0	3 (1.2%)	0
リンパ節炎	0	0	1 (1.4%)	0	0	0	1 (0.4%)	0
リンパ節症	0	0	0	0	2 (1.2%)	1 (0.6%)	2 (0.8%)	1 (0.4%)
リンパ球増加症	0	0	2 (2.9%)	1 (1.4%)	8 (4.7%)	4 (2.3%)	10 (4.1%)	5 (2.0%)
リンパ球減少症	0	0	1 (1.4%)	1 (1.4%)	1 (0.6%)	1 (0.6%)	2 (0.8%)	2 (0.8%)
メトヘモグロビン血症	0	0	0	0	0	0	0	0
正色素性正球性貧血	0	0	0	0	0	0	0	0
点状出血	0	0	2 (2.9%)	0	4 (2.3%)	0	6 (2.4%)	0
脾腫	0	0	0	0	2 (1.2%)	1 (0.6%)	2 (0.8%)	1 (0.4%)
血小板減少症	0	0	13 (18.6%)	6 (8.6%)	27 (15.7%)	10 (5.8%)	40 (16.3%)	16 (6.5%)
臨床検査	2 (66.7%)	1 (33.3%)	14 (20.0%)	6 (8.6%)	32 (18.6%)	4 (2.3%)	48 (19.5%)	11 (4.5%)
呼吸音異常	1 (33.3%)	0	0	0	0	0	1 (0.4%)	0
心雑音	1 (33.3%)	0	2 (2.9%)	0	0	0	3 (1.2%)	0
駆出率減少	1 (33.3%)	0	0	0	0	0	1 (0.4%)	0
免疫グロブリン減少	1 (33.3%)	1 (33.3%)	0	0	0	0	1 (0.4%)	1 (0.4%)
体重増加	1 (33.3%)	0	0	0	1 (0.6%)	0	2 (0.8%)	0
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	0	0	1 (1.4%)	0	3 (1.7%)	0	4 (1.6%)	0
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	0	0	1 (1.4%)	0	2 (1.2%)	0	3 (1.2%)	0
β２ミクログロブリン増加	0	0	1 (1.4%)	0	0	0	1 (0.4%)	0
出血時間延長	0	0	0	0	1 (0.6%)	0	1 (0.4%)	0
血中アルブミン減少	0	0	0	0	1 (0.6%)	0	1 (0.4%)	0
血中アルカリホスファターゼ増加	0	0	0	0	2 (1.2%)	0	2 (0.8%)	0

TSF19PART4OF4: Treatment-Emergent Adverse Events by System Organ Class, Preferred Term, and Max CTCAE Grade by Baseline Creatinine Clearance (mL/min); CLL/SLL Monotherapy Safety Population – Relapsed/Refractory Subjects (Studies PCYC-1112-CA, PCYC-1102-CA)

	Pooled Ibrutinib							
	< 30		30 -< 60		>=60		Total	
	Any Grade	Grade 3+4	Any Grade	Grade 3+4	Any Grade	Grade 3+4	Any Grade	Grade 3+4
血中ビリルビン増加	0	0	0	0	0	0	0	0
血中クレアチニン増加	0	0	2 (2.9%)	0	2 (1.2%)	0	4 (1.6%)	0
血中免疫グロブリンG減少	0	0	0	0	0	0	0	0
血中免疫グロブリンM減少	0	0	0	0	0	0	0	0
血中乳酸脱水素酵素増加	0	0	0	0	1 (0.6%)	1 (0.6%)	1 (0.4%)	1 (0.4%)
血中カリウム増加	0	0	0	0	0	0	0	0
血圧上昇	0	0	1 (1.4%)	0	0	0	1 (0.4%)	0
血中プロラクチン増加	0	0	0	0	1 (0.6%)	0	1 (0.4%)	0
血中甲状腺刺激ホルモン増加	0	0	0	0	1 (0.6%)	0	1 (0.4%)	0
血中尿素増加	0	0	1 (1.4%)	0	2 (1.2%)	0	3 (1.2%)	0
血中尿酸増加	0	0	0	0	1 (0.6%)	0	1 (0.4%)	0
凝固時間延長	0	0	0	0	1 (0.6%)	0	1 (0.4%)	0
コンピュータ断層撮影異常	0	0	0	0	1 (0.6%)	0	1 (0.4%)	0
ＥＣＯＧパフォーマンスステータス悪化	0	0	0	0	0	0	0	0
心電図ＱＴ間隔異常	0	0	0	0	1 (0.6%)	0	1 (0.4%)	0
心電図ＱＴ延長	0	0	1 (1.4%)	0	1 (0.6%)	0	2 (0.8%)	0
内視鏡検査異常	0	0	0	0	1 (0.6%)	0	1 (0.4%)	0
フィブリンＤダイマー増加	0	0	1 (1.4%)	1 (1.4%)	0	0	1 (0.4%)	1 (0.4%)
γ－グルタミルトランスフェラーゼ増加	0	0	0	0	1 (0.6%)	0	1 (0.4%)	0
ヘマトクリット減少	0	0	0	0	0	0	0	0
心拍数減少	0	0	1 (1.4%)	0	0	0	1 (0.4%)	0
心拍数増加	0	0	0	0	1 (0.6%)	0	1 (0.4%)	0
肝酵素上昇	0	0	0	0	1 (0.6%)	0	1 (0.4%)	0
国際標準比増加	0	0	0	0	1 (0.6%)	0	1 (0.4%)	0
脂質増加	0	0	0	0	0	0	0	0
肝機能検査異常	0	0	0	0	0	0	0	0
リンパ球数増加	0	0	2 (2.9%)	1 (1.4%)	1 (0.6%)	1 (0.6%)	3 (1.2%)	2 (0.8%)
単球数増加	0	0	0	0	0	0	0	0
好中球数減少	0	0	2 (2.9%)	2 (2.9%)	1 (0.6%)	1 (0.6%)	3 (1.2%)	3 (1.2%)
食道胃十二指腸内視鏡検査異常	0	0	0	0	1 (0.6%)	0	1 (0.4%)	0
血小板数減少	0	0	0	0	1 (0.6%)	0	1 (0.4%)	0
前立腺特異性抗原増加	0	0	0	0	1 (0.6%)	0	1 (0.4%)	0
総蛋白減少	0	0	0	0	0	0	0	0

TSF19PART4OF4: Treatment-Emergent Adverse Events by System Organ Class, Preferred Term, and Max CTCAE Grade by Baseline Creatinine Clearance (mL/min); CLL/SLL Monotherapy Safety Population – Relapsed/Refractory Subjects (Studies PCYC-1112-CA, PCYC-1102-CA)

	Pooled Ibrutinib							
	< 30		30 -< 60		>=60		Total	
	Any Grade	Grade 3+4	Any Grade	Grade 3+4	Any Grade	Grade 3+4	Any Grade	Grade 3+4
総蛋白増加	0	0	1 (1.4%)	0	0	0	1 (0.4%)	0
ＲＳウイルス検査陽性	0	0	0	0	0	0	0	0
血清フェリチン減少	0	0	0	0	1 (0.6%)	0	1 (0.4%)	0
トロポニン増加	0	0	0	0	0	0	0	0
視標追跡検査異常	0	0	0	0	1 (0.6%)	0	1 (0.4%)	0
ビタミンＢ１２減少	0	0	0	0	1 (0.6%)	0	1 (0.4%)	0
ビタミンＢ６減少	0	0	0	0	1 (0.6%)	0	1 (0.4%)	0
体重減少	0	0	5 (7.1%)	2 (2.9%)	10 (5.8%)	1 (0.6%)	15 (6.1%)	3 (1.2%)
白血球数減少	0	0	1 (1.4%)	0	0	0	1 (0.4%)	0
白血球数増加	0	0	0	0	0	0	0	0
呼吸器、胸郭および縦隔障害	2 (66.7%)	0	33 (47.1%)	4 (5.7%)	87 (50.6%)	6 (3.5%)	122 (49.6%)	10 (4.1%)
咳嗽	1 (33.3%)	0	13 (18.6%)	0	34 (19.8%)	0	48 (19.5%)	0
鼻出血	1 (33.3%)	0	6 (8.6%)	0	11 (6.4%)	0	18 (7.3%)	0
胸水	1 (33.3%)	0	1 (1.4%)	0	1 (0.6%)	0	3 (1.2%)	0
ラ音	1 (33.3%)	0	0	0	1 (0.6%)	0	2 (0.8%)	0
喘息	0	0	0	0	1 (0.6%)	0	1 (0.4%)	0
気管支障害	0	0	0	0	0	0	0	0
気管支炎	0	0	0	0	3 (1.7%)	0	3 (1.2%)	0
ウイルス性気管支炎	0	0	0	0	1 (0.6%)	1 (0.6%)	1 (0.4%)	1 (0.4%)
気管支肺症	0	0	1 (1.4%)	1 (1.4%)	0	0	1 (0.4%)	1 (0.4%)
気管支痙攣	0	0	0	0	0	0	0	0
慢性閉塞性肺疾患	0	0	0	0	1 (0.6%)	0	1 (0.4%)	0
慢性副鼻腔炎	0	0	1 (1.4%)	0	3 (1.7%)	1 (0.6%)	4 (1.6%)	1 (0.4%)
咽喉乾燥	0	0	0	0	1 (0.6%)	0	1 (0.4%)	0
発声障害	0	0	3 (4.3%)	0	0	0	3 (1.2%)	0
呼吸困難	0	0	7 (10.0%)	2 (2.9%)	18 (10.5%)	2 (1.2%)	25 (10.2%)	4 (1.6%)
労作性呼吸困難	0	0	4 (5.7%)	0	3 (1.7%)	0	7 (2.8%)	0
喀血	0	0	1 (1.4%)	0	0	0	1 (0.4%)	0
裂孔ヘルニア	0	0	0	0	1 (0.6%)	0	1 (0.4%)	0
しゃっくり	0	0	0	0	1 (0.6%)	0	1 (0.4%)	0
低酸素症	0	0	1 (1.4%)	1 (1.4%)	2 (1.2%)	1 (0.6%)	3 (1.2%)	2 (0.8%)
喉頭の炎症	0	0	0	0	4 (2.3%)	0	4 (1.6%)	0
肺障害	0	0	0	0	0	0	0	0

TSF19PART4OF4: Treatment-Emergent Adverse Events by System Organ Class, Preferred Term, and Max CTCAE Grade by Baseline Creatinine Clearance (mL/min); CLL/SLL Monotherapy Safety Population – Relapsed/Refractory Subjects (Studies PCYC-1112-CA, PCYC-1102-CA)

	Pooled Ibrutinib							
	< 30		30 -< 60		>=60		Total	
	Any Grade	Grade 3+4	Any Grade	Grade 3+4	Any Grade	Grade 3+4	Any Grade	Grade 3+4
肺浸潤	0	0	0	0	2 (1.2%)	0	2 (0.8%)	0
鼻閉	0	0	4 (5.7%)	0	5 (2.9%)	0	9 (3.7%)	0
鼻乾燥	0	0	0	0	1 (0.6%)	0	1 (0.4%)	0
鼻浮腫	0	0	0	0	1 (0.6%)	0	1 (0.4%)	0
鼻潰瘍	0	0	1 (1.4%)	0	1 (0.6%)	0	2 (0.8%)	0
鼻咽頭炎	0	0	0	0	1 (0.6%)	0	1 (0.4%)	0
口腔咽頭痛	0	0	4 (5.7%)	0	9 (5.2%)	0	13 (5.3%)	0
呼吸時疼痛	0	0	0	0	1 (0.6%)	0	1 (0.4%)	0
副鼻腔分泌過多	0	0	0	0	3 (1.7%)	0	3 (1.2%)	0
咽頭紅斑	0	0	0	0	1 (0.6%)	0	1 (0.4%)	0
レンサ球菌性咽頭炎	0	0	0	0	1 (0.6%)	0	1 (0.4%)	0
胸膜痛	0	0	1 (1.4%)	0	3 (1.7%)	0	4 (1.6%)	0
肺臓炎	0	0	0	0	1 (0.6%)	1 (0.6%)	1 (0.4%)	1 (0.4%)
湿性咳嗽	0	0	1 (1.4%)	0	9 (5.2%)	0	10 (4.1%)	0
肺うっ血	0	0	0	0	0	0	0	0
肺塞栓症	0	0	0	0	0	0	0	0
肺腫瘤	0	0	0	0	0	0	0	0
肺水腫	0	0	0	0	0	0	0	0
逆流性喉頭炎	0	0	0	0	1 (0.6%)	0	1 (0.4%)	0
呼吸不全	0	0	0	0	0	0	0	0
気道うっ血	0	0	1 (1.4%)	0	0	0	1 (0.4%)	0
気道感染	0	0	0	0	1 (0.6%)	0	1 (0.4%)	0
気道の炎症	0	0	0	0	0	0	0	0
鼻炎	0	0	0	0	1 (0.6%)	0	1 (0.4%)	0
アレルギー性鼻炎	0	0	0	0	1 (0.6%)	0	1 (0.4%)	0
鼻漏	0	0	3 (4.3%)	0	4 (2.3%)	0	7 (2.8%)	0
副鼻腔うっ血	0	0	2 (2.9%)	0	5 (2.9%)	0	7 (2.8%)	0
副鼻腔障害	0	0	1 (1.4%)	0	0	0	1 (0.4%)	0
咽喉刺激感	0	0	0	0	1 (0.6%)	0	1 (0.4%)	0
咽喉絞扼感	0	0	0	0	0	0	0	0
扁桃肥大	0	0	0	0	1 (0.6%)	0	1 (0.4%)	0
上気道うっ血	0	0	0	0	1 (0.6%)	0	1 (0.4%)	0
上気道咳症候群	0	0	1 (1.4%)	0	4 (2.3%)	0	5 (2.0%)	0

TSF19PART4OF4: Treatment-Emergent Adverse Events by System Organ Class, Preferred Term, and Max CTCAE Grade by Baseline Creatinine Clearance (mL/min); CLL/SLL Monotherapy Safety Population – Relapsed/Refractory Subjects (Studies PCYC-1112-CA, PCYC-1102-CA)

	Pooled Ibrutinib							
	< 30		30 -< 60		>=60		Total	
	Any Grade	Grade 3+4	Any Grade	Grade 3+4	Any Grade	Grade 3+4	Any Grade	Grade 3+4
喘鳴	0	0	0	0	3 (1.7%)	0	3 (1.2%)	0
皮膚および皮下組織障害	2 (66.7%)	0	39 (55.7%)	4 (5.7%)	99 (57.6%)	6 (3.5%)	141 (57.3%)	10 (4.1%)
皮膚嚢腫	1 (33.3%)	0	0	0	0	0	1 (0.4%)	0
点状出血	1 (33.3%)	0	5 (7.1%)	0	24 (14.0%)	0	30 (12.2%)	0
紫斑	1 (33.3%)	0	1 (1.4%)	0	1 (0.6%)	0	3 (1.2%)	0
ざ瘡	0	0	1 (1.4%)	0	0	0	1 (0.4%)	0
日光性角化症	0	0	1 (1.4%)	0	4 (2.3%)	0	5 (2.0%)	0
脱毛症	0	0	0	0	3 (1.7%)	0	3 (1.2%)	0
血管浮腫	0	0	2 (2.9%)	1 (1.4%)	0	0	2 (0.8%)	1 (0.4%)
水疱	0	0	1 (1.4%)	0	1 (0.6%)	0	2 (0.8%)	0
血性水疱	0	0	2 (2.9%)	0	6 (3.5%)	0	8 (3.3%)	0
蜂巣炎	0	0	0	0	1 (0.6%)	1 (0.6%)	1 (0.4%)	1 (0.4%)
挫傷	0	0	0	0	4 (2.3%)	0	4 (1.6%)	0
褥瘡性潰瘍	0	0	0	0	1 (0.6%)	0	1 (0.4%)	0
皮膚炎	0	0	0	0	2 (1.2%)	0	2 (0.8%)	0
ざ瘡様皮膚炎	0	0	1 (1.4%)	0	1 (0.6%)	0	2 (0.8%)	0
水疱性皮膚炎	0	0	0	0	0	0	0	0
接触性皮膚炎	0	0	0	0	1 (0.6%)	0	1 (0.4%)	0
薬疹	0	0	0	0	0	0	0	0
皮膚乾燥	0	0	1 (1.4%)	0	5 (2.9%)	0	6 (2.4%)	0
斑状出血	0	0	3 (4.3%)	1 (1.4%)	6 (3.5%)	0	9 (3.7%)	1 (0.4%)
湿疹	0	0	1 (1.4%)	0	2 (1.2%)	0	3 (1.2%)	0
好酸球性蜂巣炎	0	0	0	0	0	0	0	0
好酸球性膿疱性毛包炎	0	0	1 (1.4%)	0	0	0	1 (0.4%)	0
紅斑	0	0	2 (2.9%)	0	4 (2.3%)	0	6 (2.4%)	0
多形紅斑	0	0	0	0	0	0	0	0
多汗症	0	0	0	0	3 (1.7%)	0	3 (1.2%)	0
過角化	0	0	1 (1.4%)	0	2 (1.2%)	0	3 (1.2%)	0
内出血発生の増加傾向	0	0	2 (2.9%)	0	7 (4.1%)	0	9 (3.7%)	0
嵌入爪	0	0	0	0	1 (0.6%)	0	1 (0.4%)	0
裂傷	0	0	1 (1.4%)	0	2 (1.2%)	1 (0.6%)	3 (1.2%)	1 (0.4%)
神経皮膚炎	0	0	0	0	1 (0.6%)	0	1 (0.4%)	0
好中球性脂肪織炎	0	0	1 (1.4%)	0	0	0	1 (0.4%)	0

TSF19PART4OF4: Treatment-Emergent Adverse Events by System Organ Class, Preferred Term, and Max CTCAE Grade by Baseline Creatinine Clearance (mL/min); CLL/SLL Monotherapy Safety Population – Relapsed/Refractory Subjects (Studies PCYC-1112-CA, PCYC-1102-CA)

	Pooled Ibrutinib							
	< 30		30 -< 60		>=60		Total	
	Any Grade	Grade 3+4	Any Grade	Grade 3+4	Any Grade	Grade 3+4	Any Grade	Grade 3+4
寝汗	0	0	4 (5.7%)	0	7 (4.1%)	1 (0.6%)	11 (4.5%)	1 (0.4%)
爪破損	0	0	4 (5.7%)	0	3 (1.7%)	0	7 (2.8%)	0
皮膚疼痛	0	0	0	0	1 (0.6%)	0	1 (0.4%)	0
爪囲炎	0	0	0	0	1 (0.6%)	0	1 (0.4%)	0
光線過敏性反応	0	0	0	0	2 (1.2%)	0	2 (0.8%)	0
色素沈着障害	0	0	0	0	1 (0.6%)	0	1 (0.4%)	0
前癌性皮膚病変	0	0	0	0	1 (0.6%)	0	1 (0.4%)	0
そう痒症	0	0	4 (5.7%)	0	6 (3.5%)	0	10 (4.1%)	0
アレルギー性そう痒症	0	0	0	0	0	0	0	0
全身性そう痒症	0	0	0	0	0	0	0	0
発疹	0	0	10 (14.3%)	1 (1.4%)	9 (5.2%)	0	19 (7.7%)	1 (0.4%)
紅斑性皮疹	0	0	4 (5.7%)	0	11 (6.4%)	0	15 (6.1%)	0
毛孔性皮疹	0	0	0	0	2 (1.2%)	0	2 (0.8%)	0
全身性皮疹	0	0	0	0	1 (0.6%)	0	1 (0.4%)	0
斑状皮疹	0	0	1 (1.4%)	0	6 (3.5%)	0	7 (2.8%)	0
斑状丘疹状皮疹	0	0	4 (5.7%)	1 (1.4%)	10 (5.8%)	2 (1.2%)	14 (5.7%)	3 (1.2%)
麻疹様発疹	0	0	0	0	1 (0.6%)	0	1 (0.4%)	0
丘疹性皮疹	0	0	2 (2.9%)	0	5 (2.9%)	1 (0.6%)	7 (2.8%)	1 (0.4%)
そう痒性皮疹	0	0	2 (2.9%)	0	2 (1.2%)	0	4 (1.6%)	0
小水疱性皮疹	0	0	0	0	1 (0.6%)	0	1 (0.4%)	0
酒さ	0	0	1 (1.4%)	0	2 (1.2%)	0	3 (1.2%)	0
痂皮	0	0	0	0	1 (0.6%)	0	1 (0.4%)	0
脂漏性皮膚炎	0	0	0	0	0	0	0	0
脂漏性角化症	0	0	0	0	3 (1.7%)	0	3 (1.2%)	0
皮膚障害	0	0	1 (1.4%)	0	0	0	1 (0.4%)	0
皮膚剥脱	0	0	1 (1.4%)	0	1 (0.6%)	0	2 (0.8%)	0
皮膚亀裂	0	0	1 (1.4%)	0	0	0	1 (0.4%)	0
皮膚色素減少	0	0	0	0	1 (0.6%)	0	1 (0.4%)	0
皮膚感染	0	0	1 (1.4%)	0	1 (0.6%)	0	2 (0.8%)	0
皮膚病変	0	0	8 (11.4%)	1 (1.4%)	3 (1.7%)	0	12 (4.9%)	1 (0.4%)
皮膚腫瘤	0	0	1 (1.4%)	0	1 (0.6%)	0	2 (0.8%)	0
皮膚のつっぱり感	0	0	0	0	2 (1.2%)	0	2 (0.8%)	0
皮膚潰瘍	0	0	0	0	1 (0.6%)	0	1 (0.4%)	0

TSF19PART4OF4: Treatment-Emergent Adverse Events by System Organ Class, Preferred Term, and Max CTCAE Grade by Baseline Creatinine Clearance (mL/min); CLL/SLL Monotherapy Safety Population – Relapsed/Refractory Subjects (Studies PCYC-1112-CA, PCYC-1102-CA)

	Pooled							
	Ibrutinib							
	< 30		30 -< 60		>=60		Total	
	Any Grade	Grade 3+4	Any Grade	Grade 3+4	Any Grade	Grade 3+4	Any Grade	Grade 3+4
皮膚熱感	0	0	0	0	1 (0.6%)	0	1 (0.4%)	0
皮膚しわ	0	0	1 (1.4%)	0	0	0	1 (0.4%)	0
サンバーン	0	0	0	0	1 (0.6%)	0	1 (0.4%)	0
顔面腫脹	0	0	1 (1.4%)	0	2 (1.2%)	0	3 (1.2%)	0
毛細血管拡張症	0	0	0	0	0	0	0	0
蕁麻疹	0	0	0	0	1 (0.6%)	0	1 (0.4%)	0
心臓障害	1 (33.3%)	0	15 (21.4%)	4 (5.7%)	27 (15.7%)	10 (5.8%)	43 (17.5%)	14 (5.7%)
狭心症	1 (33.3%)	0	0	0	2 (1.2%)	0	3 (1.2%)	0
急性心筋梗塞	0	0	0	0	0	0	0	0
大動脈弁狭窄	0	0	0	0	0	0	0	0
心房細動	0	0	4 (5.7%)	2 (2.9%)	10 (5.8%)	7 (4.1%)	14 (5.7%)	9 (3.7%)
心房粗動	0	0	1 (1.4%)	0	1 (0.6%)	0	2 (0.8%)	0
心房頻脈	0	0	1 (1.4%)	0	0	0	1 (0.4%)	0
房室ブロック	0	0	2 (2.9%)	1 (1.4%)	0	0	2 (0.8%)	1 (0.4%)
徐脈	0	0	0	0	1 (0.6%)	0	1 (0.4%)	0
左脚ブロック	0	0	0	0	1 (0.6%)	0	1 (0.4%)	0
右脚ブロック	0	0	0	0	1 (0.6%)	0	1 (0.4%)	0
心停止	0	0	0	0	1 (0.6%)	0	1 (0.4%)	0
心不全	0	0	1 (1.4%)	0	1 (0.6%)	1 (0.6%)	2 (0.8%)	1 (0.4%)
うっ血性心不全	0	0	1 (1.4%)	1 (1.4%)	1 (0.6%)	1 (0.6%)	2 (0.8%)	2 (0.8%)
心拡大	0	0	0	0	1 (0.6%)	0	1 (0.4%)	0
胸部不快感	0	0	0	0	1 (0.6%)	0	1 (0.4%)	0
心房拡張	0	0	1 (1.4%)	0	0	0	1 (0.4%)	0
呼吸困難	0	0	1 (1.4%)	0	1 (0.6%)	0	2 (0.8%)	0
労作性呼吸困難	0	0	1 (1.4%)	0	1 (0.6%)	0	2 (0.8%)	0
水分過負荷	0	0	0	0	1 (0.6%)	0	1 (0.4%)	0
喀血	0	0	1 (1.4%)	0	0	0	1 (0.4%)	0
心筋梗塞	0	0	0	0	1 (0.6%)	1 (0.6%)	1 (0.4%)	1 (0.4%)
末梢性浮腫	0	0	3 (4.3%)	0	1 (0.6%)	0	4 (1.6%)	0
動悸	0	0	1 (1.4%)	0	4 (2.3%)	0	5 (2.0%)	0
肺水腫	0	0	0	0	1 (0.6%)	0	1 (0.4%)	0
洞性徐脈	0	0	0	0	2 (1.2%)	0	2 (0.8%)	0
洞性頻脈	0	0	0	0	2 (1.2%)	0	2 (0.8%)	0

TSF19PART4OF4: Treatment-Emergent Adverse Events by System Organ Class, Preferred Term, and Max CTCAE Grade by Baseline Creatinine Clearance (mL/min); CLL/SLL Monotherapy Safety Population – Relapsed/Refractory Subjects (Studies PCYC-1112-CA, PCYC-1102-CA)

	Pooled Ibrutinib							
	< 30		30 -< 60		>=60		Total	
	Any Grade	Grade 3+4	Any Grade	Grade 3+4	Any Grade	Grade 3+4	Any Grade	Grade 3+4
上室性頻脈	0	0	0	0	0	0	0	0
失神	0	0	1 (1.4%)	0	1 (0.6%)	1 (0.6%)	2 (0.8%)	1 (0.4%)
頻脈	0	0	0	0	1 (0.6%)	0	1 (0.4%)	0
胃腸障害	1 (33.3%)	0	57 (81.4%)	7 (10.0%)	138 (80.2%)	13 (7.6%)	197 (80.1%)	20 (8.1%)
腹痛	1 (33.3%)	0	3 (4.3%)	0	15 (8.7%)	2 (1.2%)	19 (7.7%)	2 (0.8%)
下痢	1 (33.3%)	0	38 (54.3%)	5 (7.1%)	83 (48.3%)	5 (2.9%)	123 (50.0%)	10 (4.1%)
口唇潰瘍	1 (33.3%)	0	0	0	2 (1.2%)	0	3 (1.2%)	0
口内炎	1 (33.3%)	0	6 (8.6%)	0	22 (12.8%)	1 (0.6%)	29 (11.8%)	1 (0.4%)
腹部不快感	0	0	4 (5.7%)	0	5 (2.9%)	0	9 (3.7%)	0
腹部膨満	0	0	1 (1.4%)	0	4 (2.3%)	0	5 (2.0%)	0
腹部ヘルニア	0	0	3 (4.3%)	0	0	0	3 (1.2%)	0
下腹部痛	0	0	1 (1.4%)	0	1 (0.6%)	0	2 (0.8%)	0
上腹部痛	0	0	2 (2.9%)	0	8 (4.7%)	1 (0.6%)	10 (4.1%)	1 (0.4%)
腹部圧痛	0	0	0	0	1 (0.6%)	0	1 (0.4%)	0
裂肛	0	0	0	0	0	0	0	0
肛門出血	0	0	0	0	1 (0.6%)	0	1 (0.4%)	0
アフタ性口内炎	0	0	0	0	3 (1.7%)	0	3 (1.2%)	0
腹水	0	0	1 (1.4%)	0	0	0	1 (0.4%)	0
口唇炎	0	0	1 (1.4%)	0	2 (1.2%)	0	3 (1.2%)	0
大腸炎	0	0	1 (1.4%)	0	3 (1.7%)	1 (0.6%)	4 (1.6%)	1 (0.4%)
大腸腺腫	0	0	0	0	1 (0.6%)	0	1 (0.4%)	0
便秘	0	0	14 (20.0%)	0	27 (15.7%)	1 (0.6%)	41 (16.7%)	1 (0.4%)
口内乾燥	0	0	10 (14.3%)	0	10 (5.8%)	0	20 (8.1%)	0
味覚異常	0	0	0	0	1 (0.6%)	0	1 (0.4%)	0
消化不良	0	0	8 (11.4%)	0	13 (7.6%)	0	21 (8.5%)	0
嚥下障害	0	0	0	0	1 (0.6%)	0	1 (0.4%)	0
心窩部不快感	0	0	0	0	0	0	0	0
おくび	0	0	0	0	1 (0.6%)	0	1 (0.4%)	0
便量増加	0	0	0	0	1 (0.6%)	0	1 (0.4%)	0
鼓腸	0	0	3 (4.3%)	0	6 (3.5%)	0	9 (3.7%)	0
食中毒	0	0	0	0	1 (0.6%)	0	1 (0.4%)	0
胃炎	0	0	0	0	1 (0.6%)	1 (0.6%)	1 (0.4%)	1 (0.4%)
ウイルス性胃腸炎	0	0	0	0	2 (1.2%)	0	2 (0.8%)	0

TSF19PART4OF4: Treatment-Emergent Adverse Events by System Organ Class, Preferred Term, and Max CTCAE Grade by Baseline Creatinine Clearance (mL/min); CLL/SLL Monotherapy Safety Population – Relapsed/Refractory Subjects (Studies PCYC-1112-CA, PCYC-1102-CA)

	Pooled							
	Ibrutinib							
	< 30		30 -< 60		>=60		Total	
	Any Grade	Grade 3+4	Any Grade	Grade 3+4	Any Grade	Grade 3+4	Any Grade	Grade 3+4
胃腸障害	0	0	0	0	0	0	0	0
消化管感染	0	0	0	0	1 (0.6%)	0	1 (0.4%)	0
胃食道逆流性疾患	0	0	2 (2.9%)	0	10 (5.8%)	0	12 (4.9%)	0
歯肉出血	0	0	1 (1.4%)	0	4 (2.3%)	0	5 (2.0%)	0
歯肉肥厚	0	0	0	0	1 (0.6%)	0	1 (0.4%)	0
歯肉痛	0	0	0	0	0	0	0	0
歯肉潰瘍	0	0	1 (1.4%)	0	0	0	1 (0.4%)	0
舌炎	0	0	0	0	1 (0.6%)	0	1 (0.4%)	0
舌痛	0	0	1 (1.4%)	0	0	0	1 (0.4%)	0
血便排泄	0	0	1 (1.4%)	0	0	0	1 (0.4%)	0
痔出血	0	0	0	0	1 (0.6%)	0	1 (0.4%)	0
痔核	0	0	0	0	2 (1.2%)	0	2 (0.8%)	0
口の感覚鈍麻	0	0	0	0	0	0	0	0
味覚減退	0	0	0	0	1 (0.6%)	0	1 (0.4%)	0
イレウス	0	0	0	0	1 (0.6%)	0	1 (0.4%)	0
鼠径ヘルニア	0	0	0	0	1 (0.6%)	0	1 (0.4%)	0
腸閉塞	0	0	0	0	1 (0.6%)	1 (0.6%)	1 (0.4%)	1 (0.4%)
腸潰瘍	0	0	1 (1.4%)	0	0	0	1 (0.4%)	0
過敏性腸症候群	0	0	0	0	1 (0.6%)	0	1 (0.4%)	0
大腸閉塞	0	0	1 (1.4%)	0	0	0	1 (0.4%)	0
大腸ポリープ	0	0	0	0	1 (0.6%)	0	1 (0.4%)	0
口唇乾燥	0	0	0	0	1 (0.6%)	0	1 (0.4%)	0
口唇痛	0	0	0	0	0	0	0	0
口唇腫脹	0	0	0	0	0	0	0	0
吸収不良	0	0	0	0	0	0	0	0
口腔内出血	0	0	0	0	1 (0.6%)	0	1 (0.4%)	0
口腔内潰瘍形成	0	0	2 (2.9%)	0	7 (4.1%)	0	9 (3.7%)	0
悪心	0	0	18 (25.7%)	2 (2.9%)	43 (25.0%)	2 (1.2%)	61 (24.8%)	4 (1.6%)
食道拡張	0	0	0	0	1 (0.6%)	0	1 (0.4%)	0
食道痙攣	0	0	0	0	1 (0.6%)	0	1 (0.4%)	0
潰瘍性食道炎	0	0	0	0	1 (0.6%)	0	1 (0.4%)	0
口腔細菌感染	0	0	0	0	1 (0.6%)	0	1 (0.4%)	0
口腔カンジダ症	0	0	0	0	1 (0.6%)	0	1 (0.4%)	0

TSF19PART4OF4: Treatment-Emergent Adverse Events by System Organ Class, Preferred Term, and Max CTCAE Grade by Baseline Creatinine Clearance (mL/min); CLL/SLL Monotherapy Safety Population – Relapsed/Refractory Subjects (Studies PCYC-1112-CA, PCYC-1102-CA)

	Pooled Ibrutinib							
	< 30		30 -< 60		>=60		Total	
	Any Grade	Grade 3+4	Any Grade	Grade 3+4	Any Grade	Grade 3+4	Any Grade	Grade 3+4
口腔内不快感	0	0	0	0	1 (0.6%)	0	1 (0.4%)	0
口腔障害	0	0	0	0	1 (0.6%)	0	1 (0.4%)	0
口腔知覚不全	0	0	0	0	0	0	0	0
口腔ヘルペス	0	0	1 (1.4%)	0	1 (0.6%)	0	2 (0.8%)	0
口腔粘膜水疱形成	0	0	1 (1.4%)	0	1 (0.6%)	0	2 (0.8%)	0
口腔内痛	0	0	2 (2.9%)	0	3 (1.7%)	1 (0.6%)	5 (2.0%)	1 (0.4%)
口腔咽頭痛	0	0	1 (1.4%)	0	6 (3.5%)	0	7 (2.8%)	0
口の錯感覚	0	0	0	0	0	0	0	0
消化性潰瘍	0	0	0	0	0	0	0	0
歯状態不良	0	0	1 (1.4%)	0	0	0	1 (0.4%)	0
直腸出血	0	0	0	0	0	0	0	0
唾液腺障害	0	0	1 (1.4%)	0	0	0	1 (0.4%)	0
脾臓動脈瘤	0	0	0	0	1 (0.6%)	1 (0.6%)	1 (0.4%)	1 (0.4%)
舌腫脹	0	0	0	0	1 (0.6%)	0	1 (0.4%)	0
舌変色	0	0	1 (1.4%)	0	0	0	1 (0.4%)	0
歯痛	0	0	0	0	7 (4.1%)	0	7 (2.8%)	0
臍ヘルニア	0	0	0	0	1 (0.6%)	0	1 (0.4%)	0
嘔吐	0	0	13 (18.6%)	0	24 (14.0%)	1 (0.6%)	37 (15.0%)	1 (0.4%)
一般・全身障害および投与部位の状態	1 (33.3%)	0	45 (64.3%)	4 (5.7%)	101 (58.7%)	11 (6.4%)	147 (59.8%)	15 (6.1%)
悪寒	1 (33.3%)	0	1 (1.4%)	0	6 (3.5%)	0	8 (3.3%)	0
疲労	1 (33.3%)	0	20 (28.6%)	1 (1.4%)	50 (29.1%)	6 (3.5%)	71 (28.9%)	7 (2.8%)
発熱	1 (33.3%)	0	16 (22.9%)	2 (2.9%)	41 (23.8%)	2 (1.2%)	58 (23.6%)	4 (1.6%)
無力症	0	0	7 (10.0%)	0	12 (7.0%)	4 (2.3%)	19 (7.7%)	4 (1.6%)
カテーテル留置部位内出血	0	0	0	0	0	0	0	0
カテーテル留置部位血腫	0	0	0	0	1 (0.6%)	0	1 (0.4%)	0
カテーテル留置部位疼痛	0	0	1 (1.4%)	0	1 (0.6%)	0	2 (0.8%)	0
カテーテル留置部位静脈炎	0	0	0	0	0	0	0	0
カテーテル留置部位腫脹	0	0	0	0	0	0	0	0
胸部不快感	0	0	0	0	0	0	0	0
胸痛	0	0	2 (2.9%)	0	5 (2.9%)	0	7 (2.8%)	0
嚢胞	0	0	0	0	2 (1.2%)	1 (0.6%)	2 (0.8%)	1 (0.4%)
早期満腹	0	0	2 (2.9%)	0	3 (1.7%)	0	5 (2.0%)	0
溢出	0	0	0	0	0	0	0	0

TSF19PART4OF4: Treatment-Emergent Adverse Events by System Organ Class, Preferred Term, and Max CTCAE Grade by Baseline Creatinine Clearance (mL/min); CLL/SLL Monotherapy Safety Population – Relapsed/Refractory Subjects (Studies PCYC-1112-CA, PCYC-1102-CA)

	Pooled Ibrutinib							
	< 30		30 -< 60		>=60		Total	
	Any Grade	Grade 3+4	Any Grade	Grade 3+4	Any Grade	Grade 3+4	Any Grade	Grade 3+4
発熱性好中球減少症	0	0	0	0	1 (0.6%)	1 (0.6%)	1 (0.4%)	1 (0.4%)
冷感	0	0	1 (1.4%)	0	2 (1.2%)	0	3 (1.2%)	0
体温変動感	0	0	0	0	1 (0.6%)	0	1 (0.4%)	0
歩行障害	0	0	1 (1.4%)	0	1 (0.6%)	0	2 (0.8%)	0
全身健康状態低下	0	0	1 (1.4%)	1 (1.4%)	0	0	1 (0.4%)	1 (0.4%)
全身性浮腫	0	0	1 (1.4%)	0	0	0	1 (0.4%)	0
ヘルニア痛	0	0	0	0	0	0	0	0
多汗症	0	0	2 (2.9%)	0	0	0	2 (0.8%)	0
過形成	0	0	1 (1.4%)	0	0	0	1 (0.4%)	0
インフルエンザ様疾患	0	0	0	0	4 (2.3%)	1 (0.6%)	4 (1.6%)	1 (0.4%)
注射部位内出血	0	0	0	0	2 (1.2%)	0	2 (0.8%)	0
注射部位分泌物	0	0	0	0	1 (0.6%)	0	1 (0.4%)	0
注射部位腫脹	0	0	0	0	1 (0.6%)	0	1 (0.4%)	0
注射部位小水疱	0	0	0	0	0	0	0	0
局所腫脹	0	0	0	0	5 (2.9%)	0	5 (2.0%)	0
限局性浮腫	0	0	0	0	1 (0.6%)	0	1 (0.4%)	0
倦怠感	0	0	2 (2.9%)	0	2 (1.2%)	0	4 (1.6%)	0
粘膜乾燥	0	0	0	0	0	0	0	0
粘膜出血	0	0	0	0	1 (0.6%)	0	1 (0.4%)	0
小結節	0	0	0	0	2 (1.2%)	0	2 (0.8%)	0
非心臓性胸痛	0	0	3 (4.3%)	0	2 (1.2%)	0	5 (2.0%)	0
浮腫	0	0	0	0	2 (1.2%)	0	2 (0.8%)	0
末梢性浮腫	0	0	10 (14.3%)	0	16 (9.3%)	0	26 (10.6%)	0
疼痛	0	0	2 (2.9%)	0	4 (2.3%)	0	6 (2.4%)	0
腫脹	0	0	1 (1.4%)	0	0	0	1 (0.4%)	0
全身性炎症反応症候群	0	0	0	0	1 (0.6%)	0	1 (0.4%)	0
温度変化不耐症	0	0	1 (1.4%)	0	0	0	1 (0.4%)	0
血管穿刺部位腫脹	0	0	0	0	1 (0.6%)	0	1 (0.4%)	0
乾燥症	0	0	0	0	1 (0.6%)	0	1 (0.4%)	0
免疫系障害	1 (33.3%)	0	6 (8.6%)	1 (1.4%)	13 (7.6%)	1 (0.6%)	20 (8.1%)	2 (0.8%)
薬物過敏症	1 (33.3%)	0	1 (1.4%)	0	1 (0.6%)	0	3 (1.2%)	0
動物アレルギー	0	0	0	0	0	0	0	0
節足動物咬傷アレルギー	0	0	2 (2.9%)	1 (1.4%)	5 (2.9%)	0	7 (2.8%)	1 (0.4%)

TSF19PART4OF4: Treatment-Emergent Adverse Events by System Organ Class, Preferred Term, and Max CTCAE Grade by Baseline Creatinine Clearance (mL/min); CLL/SLL Monotherapy Safety Population – Relapsed/Refractory Subjects (Studies PCYC-1112-CA, PCYC-1102-CA)

	Pooled Ibrutinib							
	< 30		30 -< 60		>=60		Total	
	Any Grade	Grade 3+4	Any Grade	Grade 3+4	Any Grade	Grade 3+4	Any Grade	Grade 3+4
アナフィラキシーショック	0	0	0	0	0	0	0	0
好酸球性食道炎	0	0	0	0	1 (0.6%)	0	1 (0.4%)	0
移植片対宿主病	0	0	0	0	1 (0.6%)	0	1 (0.4%)	0
過敏症	0	0	0	0	0	0	0	0
低ヶグロブリン血症	0	0	2 (2.9%)	0	4 (2.3%)	1 (0.6%)	6 (2.4%)	1 (0.4%)
サルコイドーシス	0	0	0	0	0	0	0	0
季節性アレルギー	0	0	1 (1.4%)	0	2 (1.2%)	0	3 (1.2%)	0
傷害、中毒および処置合併症	1 (33.3%)	0	17 (24.3%)	2 (2.9%)	44 (25.6%)	3 (1.7%)	62 (25.2%)	5 (2.0%)
外傷性血腫	1 (33.3%)	0	1 (1.4%)	0	2 (1.2%)	0	4 (1.6%)	0
動物による引っかき傷	0	0	0	0	1 (0.6%)	0	1 (0.4%)	0
足関節部骨折	0	0	0	0	1 (0.6%)	0	1 (0.4%)	0
節足動物咬傷	0	0	1 (1.4%)	0	6 (3.5%)	0	7 (2.8%)	0
骨挫傷	0	0	0	0	1 (0.6%)	0	1 (0.4%)	0
挫傷	0	0	8 (11.4%)	0	14 (8.1%)	0	22 (8.9%)	0
擦過傷	0	0	1 (1.4%)	0	2 (1.2%)	0	3 (1.2%)	0
眼挫傷	0	0	0	0	1 (0.6%)	0	1 (0.4%)	0
転倒	0	0	3 (4.3%)	0	3 (1.7%)	0	6 (2.4%)	0
体内異物	0	0	0	0	1 (0.6%)	0	1 (0.4%)	0
放射線胃腸炎	0	0	0	0	1 (0.6%)	0	1 (0.4%)	0
注入に伴う反応	0	0	0	0	0	0	0	0
注入部位小水疱	0	0	0	0	1 (0.6%)	0	1 (0.4%)	0
関節損傷	0	0	1 (1.4%)	0	1 (0.6%)	0	2 (0.8%)	0
裂傷	0	0	0	0	2 (1.2%)	0	2 (0.8%)	0
靭帯捻挫	0	0	0	0	0	0	0	0
口腔内損傷	0	0	1 (1.4%)	0	0	0	1 (0.4%)	0
多発骨折	0	0	0	0	1 (0.6%)	1 (0.6%)	1 (0.4%)	1 (0.4%)
筋損傷	0	0	1 (1.4%)	0	0	0	1 (0.4%)	0
肉離れ	0	0	0	0	0	0	0	0
眼窩周囲挫傷	0	0	1 (1.4%)	0	0	0	1 (0.4%)	0
処置後合併症	0	0	0	0	0	0	0	0
処置後出血	0	0	1 (1.4%)	1 (1.4%)	0	0	1 (0.4%)	1 (0.4%)
処置後腫脹	0	0	0	0	1 (0.6%)	0	1 (0.4%)	0
術後発熱	0	0	0	0	1 (0.6%)	0	1 (0.4%)	0

TSF19PART4OF4: Treatment-Emergent Adverse Events by System Organ Class, Preferred Term, and Max CTCAE Grade by Baseline Creatinine Clearance (mL/min); CLL/SLL Monotherapy Safety Population – Relapsed/Refractory Subjects (Studies PCYC-1112-CA, PCYC-1102-CA)

	Pooled Ibrutinib							
	< 30		30 -< 60		>=60		Total	
	Any Grade	Grade 3+4	Any Grade	Grade 3+4	Any Grade	Grade 3+4	Any Grade	Grade 3+4
処置による疼痛	0	0	0	0	3 (1.7%)	0	3 (1.2%)	0
肋骨骨折	0	0	0	0	1 (0.6%)	0	1 (0.4%)	0
交通事故	0	0	0	0	0	0	0	0
引っかき傷	0	0	0	0	1 (0.6%)	0	1 (0.4%)	0
皮膚創傷	0	0	0	0	0	0	0	0
脊椎圧迫骨折	0	0	1 (1.4%)	1 (1.4%)	0	0	1 (0.4%)	1 (0.4%)
皮下血腫	0	0	0	0	1 (0.6%)	0	1 (0.4%)	0
硬膜下血腫	0	0	0	0	3 (1.7%)	2 (1.2%)	3 (1.2%)	2 (0.8%)
腱炎	0	0	0	0	1 (0.6%)	0	1 (0.4%)	0
熱傷	0	0	0	0	2 (1.2%)	0	2 (0.8%)	0
上肢骨折	0	0	0	0	1 (0.6%)	0	1 (0.4%)	0
有毒性刺傷	0	0	0	0	1 (0.6%)	0	1 (0.4%)	0
手首関節骨折	0	0	0	0	1 (0.6%)	0	1 (0.4%)	0
筋骨格系および結合組織障害	1 (33.3%)	0	34 (48.6%)	2 (2.9%)	90 (52.3%)	10 (5.8%)	125 (50.8%)	12 (4.9%)
筋痙縮	1 (33.3%)	0	9 (12.9%)	0	24 (14.0%)	1 (0.6%)	34 (13.8%)	1 (0.4%)
四肢膿瘍	0	0	0	0	1 (0.6%)	0	1 (0.4%)	0
関節痛	0	0	14 (20.0%)	1 (1.4%)	32 (18.6%)	1 (0.6%)	46 (18.7%)	2 (0.8%)
関節炎	0	0	2 (2.9%)	1 (1.4%)	1 (0.6%)	0	3 (1.2%)	1 (0.4%)
背部痛	0	0	5 (7.1%)	0	22 (12.8%)	3 (1.7%)	27 (11.0%)	3 (1.2%)
骨痛	0	0	3 (4.3%)	0	4 (2.3%)	1 (0.6%)	7 (2.8%)	1 (0.4%)
滑液包炎	0	0	0	0	1 (0.6%)	0	1 (0.4%)	0
悪寒	0	0	0	0	5 (2.9%)	0	5 (2.0%)	0
ピロリン酸カルシウム結晶性軟骨石灰化症	0	0	1 (1.4%)	0	0	0	1 (0.4%)	0
側腹部痛	0	0	0	0	0	0	0	0
骨折痛	0	0	0	0	1 (0.6%)	0	1 (0.4%)	0
鼡径部痛	0	0	1 (1.4%)	0	0	0	1 (0.4%)	0
椎間板変性症	0	0	1 (1.4%)	0	0	0	1 (0.4%)	0
関節摩擦音	0	0	0	0	1 (0.6%)	0	1 (0.4%)	0
関節滲出液	0	0	1 (1.4%)	0	2 (1.2%)	0	3 (1.2%)	0
関節ロック	0	0	1 (1.4%)	0	0	0	1 (0.4%)	0
関節硬直	0	0	0	0	3 (1.7%)	0	3 (1.2%)	0
関節腫脹	0	0	0	0	5 (2.9%)	0	5 (2.0%)	0
四肢不快感	0	0	0	0	0	0	0	0

TSF19PART4OF4: Treatment-Emergent Adverse Events by System Organ Class, Preferred Term, and Max CTCAE Grade by Baseline Creatinine Clearance (mL/min); CLL/SLL Monotherapy Safety Population – Relapsed/Refractory Subjects (Studies PCYC-1112-CA, PCYC-1102-CA)

	Pooled Ibrutinib							
	< 30		30 -< 60		>=60		Total	
	Any Grade	Grade 3+4	Any Grade	Grade 3+4	Any Grade	Grade 3+4	Any Grade	Grade 3+4
下肢腫瘤	0	0	1 (1.4%)	0	0	0	1 (0.4%)	0
半月板損傷	0	0	0	0	1 (0.6%)	0	1 (0.4%)	0
筋拘縮	0	0	0	0	1 (0.6%)	0	1 (0.4%)	0
肉離れ	0	0	1 (1.4%)	0	0	0	1 (0.4%)	0
筋力低下	0	0	2 (2.9%)	0	4 (2.3%)	0	6 (2.4%)	0
筋骨格系胸痛	0	0	3 (4.3%)	0	2 (1.2%)	1 (0.6%)	5 (2.0%)	1 (0.4%)
筋骨格痛	0	0	2 (2.9%)	0	10 (5.8%)	1 (0.6%)	12 (4.9%)	1 (0.4%)
筋骨格硬直	0	0	0	0	2 (1.2%)	0	2 (0.8%)	0
筋肉痛	0	0	7 (10.0%)	0	16 (9.3%)	1 (0.6%)	23 (9.3%)	1 (0.4%)
筋硬化症	0	0	0	0	1 (0.6%)	0	1 (0.4%)	0
筋炎	0	0	0	0	1 (0.6%)	0	1 (0.4%)	0
頚部痛	0	0	1 (1.4%)	0	5 (2.9%)	0	6 (2.4%)	0
骨粗鬆症	0	0	0	0	0	0	0	0
四肢痛	0	0	7 (10.0%)	0	18 (10.5%)	1 (0.6%)	25 (10.2%)	1 (0.4%)
顎痛	0	0	0	0	0	0	0	0
病的骨折	0	0	0	0	1 (0.6%)	1 (0.6%)	1 (0.4%)	1 (0.4%)
足底筋膜炎	0	0	0	0	1 (0.6%)	0	1 (0.4%)	0
多発性関節炎	0	0	0	0	1 (0.6%)	0	1 (0.4%)	0
肋骨骨折	0	0	0	0	1 (0.6%)	0	1 (0.4%)	0
軟部組織障害	0	0	0	0	1 (0.6%)	0	1 (0.4%)	0
滑液嚢腫	0	0	1 (1.4%)	0	0	0	1 (0.4%)	0
良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）	1 (33.3%)	1 (33.3%)	11 (15.7%)	1 (1.4%)	17 (9.9%)	4 (2.3%)	29 (11.8%)	6 (2.4%)
皮膚癌	1 (33.3%)	1 (33.3%)	0	0	0	0	1 (0.4%)	1 (0.4%)
基底細胞癌	0	0	5 (7.1%)	0	2 (1.2%)	0	7 (2.8%)	0
ボーエン病	0	0	1 (1.4%)	0	0	0	1 (0.4%)	0
慢性リンパ性白血病	0	0	1 (1.4%)	0	2 (1.2%)	1 (0.6%)	3 (1.2%)	1 (0.4%)
線維性組織球腫	0	0	0	0	1 (0.6%)	0	1 (0.4%)	0
消化器癌	0	0	1 (1.4%)	0	0	0	1 (0.4%)	0
白血病	0	0	0	0	1 (0.6%)	0	1 (0.4%)	0
遠隔転移を伴う肺腺癌	0	0	0	0	1 (0.6%)	1 (0.6%)	1 (0.4%)	1 (0.4%)
悪性組織球増殖症	0	0	0	0	1 (0.6%)	0	1 (0.4%)	0
転移部痛	0	0	0	0	0	0	0	0

TSF19PART4OF4: Treatment-Emergent Adverse Events by System Organ Class, Preferred Term, and Max CTCAE Grade by Baseline Creatinine Clearance (mL/min); CLL/SLL Monotherapy Safety Population – Relapsed/Refractory Subjects (Studies PCYC-1112-CA, PCYC-1102-CA)

	Pooled							
	Ibrutinib							
	< 30		30 -< 60		>=60		Total	
	Any Grade	Grade 3+4	Any Grade	Grade 3+4	Any Grade	Grade 3+4	Any Grade	Grade 3+4
遠隔転移を伴う扁平上皮癌	0	0	0	0	0	0	0	0
末梢性Ｔ細胞性リンパ腫、組織型不明	0	0	0	0	1 (0.6%)	0	1 (0.4%)	0
リクター症候群	0	0	0	0	1 (0.6%)	0	1 (0.4%)	0
肉腫	0	0	1 (1.4%)	0	0	0	1 (0.4%)	0
脂漏性角化症	0	0	0	0	0	0	0	0
皮膚乳頭腫	0	0	0	0	1 (0.6%)	0	1 (0.4%)	0
軟部組織新生物	0	0	1 (1.4%)	0	0	0	1 (0.4%)	0
扁平上皮癌	0	0	1 (1.4%)	0	4 (2.3%)	0	5 (2.0%)	0
肺扁平上皮癌	0	0	0	0	1 (0.6%)	1 (0.6%)	1 (0.4%)	1 (0.4%)
皮膚有棘細胞癌	0	0	1 (1.4%)	0	1 (0.6%)	0	2 (0.8%)	0
舌新生物	0	0	0	0	0	0	0	0
腫瘍フレア	0	0	0	0	1 (0.6%)	1 (0.6%)	1 (0.4%)	1 (0.4%)
腫瘍崩壊症候群	0	0	1 (1.4%)	1 (1.4%)	0	0	1 (0.4%)	1 (0.4%)
腫瘍疼痛	0	0	0	0	0	0	0	0
腎および尿路障害	1 (33.3%)	1 (33.3%)	8 (11.4%)	0	23 (13.4%)	5 (2.9%)	32 (13.0%)	6 (2.4%)
多尿	1 (33.3%)	0	0	0	1 (0.6%)	0	2 (0.8%)	0
腎機能障害	1 (33.3%)	1 (33.3%)	1 (1.4%)	0	0	0	2 (0.8%)	1 (0.4%)
高窒素血症	0	0	0	0	1 (0.6%)	0	1 (0.4%)	0
膀胱結石	0	0	1 (1.4%)	0	1 (0.6%)	0	2 (0.8%)	0
非感染性膀胱炎	0	0	0	0	1 (0.6%)	1 (0.6%)	1 (0.4%)	1 (0.4%)
排尿困難	0	0	3 (4.3%)	0	4 (2.3%)	1 (0.6%)	7 (2.8%)	1 (0.4%)
体液貯留	0	0	0	0	1 (0.6%)	0	1 (0.4%)	0
血尿	0	0	2 (2.9%)	0	0	0	2 (0.8%)	0
水腎症	0	0	0	0	0	0	0	0
水尿管症	0	0	0	0	0	0	0	0
緊張性膀胱	0	0	1 (1.4%)	0	0	0	1 (0.4%)	0
腎結石症	0	0	0	0	0	0	0	0
夜間頻尿	0	0	0	0	0	0	0	0
頻尿	0	0	0	0	6 (3.5%)	0	6 (2.4%)	0
腎不全	0	0	0	0	0	0	0	0
急性腎不全	0	0	0	0	2 (1.2%)	2 (1.2%)	2 (0.8%)	2 (0.8%)
腎臓痛	0	0	0	0	1 (0.6%)	0	1 (0.4%)	0
排尿躊躇	0	0	0	0	1 (0.6%)	0	1 (0.4%)	0

TSF19PART4OF4: Treatment-Emergent Adverse Events by System Organ Class, Preferred Term, and Max CTCAE Grade by Baseline Creatinine Clearance (mL/min); CLL/SLL Monotherapy Safety Population – Relapsed/Refractory Subjects (Studies PCYC-1112-CA, PCYC-1102-CA)

	Pooled							
	Ibrutinib							
	< 30		30 -< 60		>=60		Total	
	Any Grade	Grade 3+4	Any Grade	Grade 3+4	Any Grade	Grade 3+4	Any Grade	Grade 3+4
尿失禁	0	0	1 (1.4%)	0	0	0	1 (0.4%)	0
尿閉	0	0	0	0	2 (1.2%)	0	2 (0.8%)	0
尿路感染	0	0	2 (2.9%)	0	4 (2.3%)	1 (0.6%)	6 (2.4%)	1 (0.4%)
尿流量減少	0	0	0	0	1 (0.6%)	0	1 (0.4%)	0
生殖系および乳房障害	1 (33.3%)	0	2 (2.9%)	0	9 (5.2%)	0	12 (4.9%)	0
精巣痛	1 (33.3%)	0	0	0	0	0	1 (0.4%)	0
バルトリン嚢腫	0	0	1 (1.4%)	0	0	0	1 (0.4%)	0
良性前立腺肥大症	0	0	0	0	0	0	0	0
乳房石灰化	0	0	0	0	1 (0.6%)	0	1 (0.4%)	0
乳房圧痛	0	0	0	0	1 (0.6%)	0	1 (0.4%)	0
勃起不全	0	0	0	0	1 (0.6%)	0	1 (0.4%)	0
勃起増強	0	0	0	0	1 (0.6%)	0	1 (0.4%)	0
血精液症	0	0	0	0	1 (0.6%)	0	1 (0.4%)	0
ほてり	0	0	1 (1.4%)	0	0	0	1 (0.4%)	0
月経過多	0	0	0	0	1 (0.6%)	0	1 (0.4%)	0
骨盤痛	0	0	0	0	1 (0.6%)	0	1 (0.4%)	0
前立腺炎	0	0	0	0	1 (0.6%)	0	1 (0.4%)	0
前立腺腫大	0	0	0	0	1 (0.6%)	0	1 (0.4%)	0
精巣腫脹	0	0	0	0	1 (0.6%)	0	1 (0.4%)	0
外陰腟不快感	0	0	0	0	1 (0.6%)	0	1 (0.4%)	0
外陰腟乾燥	0	0	0	0	0	0	0	0
外陰腟痛	0	0	0	0	0	0	0	0
外陰腟そう痒症	0	0	0	0	0	0	0	0
血管障害	1 (33.3%)	0	13 (18.6%)	2 (2.9%)	33 (19.2%)	7 (4.1%)	47 (19.1%)	9 (3.7%)
出血	1 (33.3%)	0	0	0	0	0	1 (0.4%)	0
動脈瘤	0	0	0	0	1 (0.6%)	0	1 (0.4%)	0
狭心症	0	0	0	0	3 (1.7%)	1 (0.6%)	3 (1.2%)	1 (0.4%)
結膜出血	0	0	1 (1.4%)	0	1 (0.6%)	0	2 (0.8%)	0
挫傷	0	0	4 (5.7%)	0	6 (3.5%)	0	10 (4.1%)	0
深部静脈血栓症	0	0	0	0	0	0	0	0
斑状出血	0	0	0	0	1 (0.6%)	0	1 (0.4%)	0
塞栓症	0	0	0	0	1 (0.6%)	0	1 (0.4%)	0
鼻出血	0	0	0	0	3 (1.7%)	0	3 (1.2%)	0

TSF19PART4OF4: Treatment-Emergent Adverse Events by System Organ Class, Preferred Term, and Max CTCAE Grade by Baseline Creatinine Clearance (mL/min); CLL/SLL Monotherapy Safety Population – Relapsed/Refractory Subjects (Studies PCYC-1112-CA, PCYC-1102-CA)

	Pooled Ibrutinib							
	< 30		30 -< 60		>=60		Total	
	Any Grade	Grade 3+4	Any Grade	Grade 3+4	Any Grade	Grade 3+4	Any Grade	Grade 3+4
潮紅	0	0	0	0	0	0	0	0
血腫	0	0	0	0	3 (1.7%)	0	3 (1.2%)	0
血精液症	0	0	0	0	1 (0.6%)	0	1 (0.4%)	0
ほてり	0	0	0	0	1 (0.6%)	0	1 (0.4%)	0
高血圧	0	0	6 (8.6%)	2 (2.9%)	12 (7.0%)	6 (3.5%)	18 (7.3%)	8 (3.3%)
低血圧	0	0	1 (1.4%)	0	3 (1.7%)	0	4 (1.6%)	0
リンパ浮腫	0	0	1 (1.4%)	0	1 (0.6%)	0	2 (0.8%)	0
メレナ	0	0	0	0	1 (0.6%)	0	1 (0.4%)	0
壊死	0	0	1 (1.4%)	0	0	0	1 (0.4%)	0
起立性低血圧	0	0	0	0	0	0	0	0
末梢冷感	0	0	0	0	0	0	0	0
表在性静脈炎	0	0	0	0	1 (0.6%)	0	1 (0.4%)	0
直腸出血	0	0	0	0	2 (1.2%)	0	2 (0.8%)	0
強膜出血	0	0	0	0	1 (0.6%)	0	1 (0.4%)	0
皮膚潰瘍	0	0	0	0	1 (0.6%)	0	1 (0.4%)	0
鎖骨下静脈血栓症	0	0	0	0	0	0	0	0
血栓性静脈炎	0	0	0	0	1 (0.6%)	0	1 (0.4%)	0
表在性血栓性静脈炎	0	0	0	0	0	0	0	0
静脈瘤	0	0	1 (1.4%)	0	0	0	1 (0.4%)	0
先天性、家族性および遺伝性障害	0	0	0	0	1 (0.6%)	0	1 (0.4%)	0
ジルベール症候群	0	0	0	0	1 (0.6%)	0	1 (0.4%)	0
耳および迷路障害	0	0	6 (8.6%)	0	16 (9.3%)	0	22 (8.9%)	0
難聴	0	0	0	0	4 (2.3%)	0	4 (1.6%)	0
感音性難聴	0	0	0	0	0	0	0	0
片耳難聴	0	0	1 (1.4%)	0	1 (0.6%)	0	2 (0.8%)	0
耳不快感	0	0	1 (1.4%)	0	1 (0.6%)	0	2 (0.8%)	0
耳の障害	0	0	0	0	1 (0.6%)	0	1 (0.4%)	0
耳出血	0	0	0	0	1 (0.6%)	0	1 (0.4%)	0
耳感染	0	0	0	0	1 (0.6%)	0	1 (0.4%)	0
耳痛	0	0	3 (4.3%)	0	3 (1.7%)	0	6 (2.4%)	0
耳管機能障害	0	0	0	0	1 (0.6%)	0	1 (0.4%)	0
聴覚障害	0	0	0	0	2 (1.2%)	0	2 (0.8%)	0
聴力低下	0	0	0	0	1 (0.6%)	0	1 (0.4%)	0

TSF19PART4OF4: Treatment-Emergent Adverse Events by System Organ Class, Preferred Term, and Max CTCAE Grade by Baseline Creatinine Clearance (mL/min); CLL/SLL Monotherapy Safety Population – Relapsed/Refractory Subjects (Studies PCYC-1112-CA, PCYC-1102-CA)

	Pooled Ibrutinib							
	< 30		30 -< 60		>=60		Total	
	Any Grade	Grade 3+4	Any Grade	Grade 3+4	Any Grade	Grade 3+4	Any Grade	Grade 3+4
鼓膜炎	0	0	0	0	1 (0.6%)	0	1 (0.4%)	0
外耳炎	0	0	0	0	1 (0.6%)	0	1 (0.4%)	0
耳鳴	0	0	2 (2.9%)	0	2 (1.2%)	0	4 (1.6%)	0
鼓膜充血	0	0	0	0	0	0	0	0
鼓膜穿孔	0	0	0	0	1 (0.6%)	0	1 (0.4%)	0
回転性めまい	0	0	1 (1.4%)	0	1 (0.6%)	0	2 (0.8%)	0
内分泌障害	0	0	0	0	4 (2.3%)	1 (0.6%)	4 (1.6%)	1 (0.4%)
甲状腺腫	0	0	0	0	1 (0.6%)	0	1 (0.4%)	0
高血糖	0	0	0	0	1 (0.6%)	1 (0.6%)	1 (0.4%)	1 (0.4%)
性腺機能低下	0	0	0	0	1 (0.6%)	0	1 (0.4%)	0
甲状腺機能低下症	0	0	0	0	1 (0.6%)	0	1 (0.4%)	0
肝胆道系障害	0	0	2 (2.9%)	0	7 (4.1%)	1 (0.6%)	9 (3.7%)	1 (0.4%)
胆嚢炎	0	0	2 (2.9%)	0	0	0	2 (0.8%)	0
胆石症	0	0	0	0	1 (0.6%)	0	1 (0.4%)	0
高ビリルビン血症	0	0	0	0	5 (2.9%)	1 (0.6%)	5 (2.0%)	1 (0.4%)
低アルブミン血症	0	0	0	0	1 (0.6%)	0	1 (0.4%)	0
低蛋白血症	0	0	0	0	1 (0.6%)	0	1 (0.4%)	0
代謝および栄養障害	0	0	26 (37.1%)	10 (14.3%)	49 (28.5%)	9 (5.2%)	75 (30.5%)	19 (7.7%)
悪液質	0	0	1 (1.4%)	0	0	0	1 (0.4%)	0
食欲減退	0	0	9 (12.9%)	3 (4.3%)	12 (7.0%)	1 (0.6%)	21 (8.5%)	4 (1.6%)
脱水	0	0	2 (2.9%)	2 (2.9%)	5 (2.9%)	2 (1.2%)	7 (2.8%)	4 (1.6%)
電解質失調	0	0	0	0	2 (1.2%)	0	2 (0.8%)	0
水分過負荷	0	0	1 (1.4%)	0	0	0	1 (0.4%)	0
体液貯留	0	0	0	0	0	0	0	0
痛風	0	0	0	0	3 (1.7%)	0	3 (1.2%)	0
高血糖	0	0	2 (2.9%)	0	9 (5.2%)	2 (1.2%)	11 (4.5%)	2 (0.8%)
高カリウム血症	0	0	2 (2.9%)	0	2 (1.2%)	0	4 (1.6%)	0
高脂血症	0	0	0	0	2 (1.2%)	0	2 (0.8%)	0
高マグネシウム血症	0	0	0	0	1 (0.6%)	0	1 (0.4%)	0
高尿酸血症	0	0	7 (10.0%)	3 (4.3%)	6 (3.5%)	1 (0.6%)	13 (5.3%)	4 (1.6%)
低アルブミン血症	0	0	0	0	2 (1.2%)	0	2 (0.8%)	0
低カルシウム血症	0	0	1 (1.4%)	0	1 (0.6%)	0	2 (0.8%)	0
低血糖症	0	0	2 (2.9%)	1 (1.4%)	1 (0.6%)	0	3 (1.2%)	1 (0.4%)

TSF19PART4OF4: Treatment-Emergent Adverse Events by System Organ Class, Preferred Term, and Max CTCAE Grade by Baseline Creatinine Clearance (mL/min); CLL/SLL Monotherapy Safety Population – Relapsed/Refractory Subjects (Studies PCYC-1112-CA, PCYC-1102-CA)

	Pooled Ibrutinib							
	< 30		30 -< 60		>=60		Total	
	Any Grade	Grade 3+4	Any Grade	Grade 3+4	Any Grade	Grade 3+4	Any Grade	Grade 3+4
低カリウム血症	0	0	5 (7.1%)	0	12 (7.0%)	4 (2.3%)	17 (6.9%)	4 (1.6%)
低マグネシウム血症	0	0	2 (2.9%)	0	5 (2.9%)	0	7 (2.8%)	0
低ナトリウム血症	0	0	4 (5.7%)	2 (2.9%)	4 (2.3%)	1 (0.6%)	8 (3.3%)	3 (1.2%)
低リン酸血症	0	0	1 (1.4%)	0	2 (1.2%)	1 (0.6%)	3 (1.2%)	1 (0.4%)
低蛋白血症	0	0	0	0	1 (0.6%)	0	1 (0.4%)	0
鉄欠乏	0	0	1 (1.4%)	0	3 (1.7%)	0	4 (1.6%)	0
代謝性アシドーシス	0	0	0	0	1 (0.6%)	1 (0.6%)	1 (0.4%)	1 (0.4%)
末梢性浮腫	0	0	0	0	2 (1.2%)	0	2 (0.8%)	0
腫瘍崩壊症候群	0	0	0	0	0	0	0	0
過少体重	0	0	1 (1.4%)	0	0	0	1 (0.4%)	0
ビタミンD欠乏	0	0	0	0	1 (0.6%)	0	1 (0.4%)	0
神経系障害	0	0	30 (42.9%)	1 (1.4%)	64 (37.2%)	4 (2.3%)	94 (38.2%)	5 (2.0%)
異常な夢	0	0	1 (1.4%)	0	0	0	1 (0.4%)	0
味覚消失	0	0	1 (1.4%)	0	0	0	1 (0.4%)	0
激越	0	0	1 (1.4%)	0	0	0	1 (0.4%)	0
健忘	0	0	1 (1.4%)	0	2 (1.2%)	0	3 (1.2%)	0
運動失調	0	0	0	0	1 (0.6%)	0	1 (0.4%)	0
平衡障害	0	0	0	0	1 (0.6%)	0	1 (0.4%)	0
灼熱感	0	0	0	0	1 (0.6%)	0	1 (0.4%)	0
頚動脈狭窄	0	0	0	0	1 (0.6%)	0	1 (0.4%)	0
手根管症候群	0	0	1 (1.4%)	0	0	0	1 (0.4%)	0
大脳萎縮	0	0	1 (1.4%)	0	0	0	1 (0.4%)	0
錯乱状態	0	0	1 (1.4%)	0	0	0	1 (0.4%)	0
痙攣	0	0	0	0	1 (0.6%)	0	1 (0.4%)	0
複視	0	0	1 (1.4%)	0	0	0	1 (0.4%)	0
失見当識	0	0	1 (1.4%)	0	0	0	1 (0.4%)	0
注意力障害	0	0	1 (1.4%)	0	0	0	1 (0.4%)	0
浮動性めまい	0	0	11 (15.7%)	0	21 (12.2%)	0	32 (13.0%)	0
体位性めまい	0	0	1 (1.4%)	0	2 (1.2%)	0	3 (1.2%)	0
構語障害	0	0	1 (1.4%)	0	1 (0.6%)	0	2 (0.8%)	0
味覚異常	0	0	0	0	2 (1.2%)	0	2 (0.8%)	0
歩行障害	0	0	1 (1.4%)	0	0	0	1 (0.4%)	0
頭痛	0	0	9 (12.9%)	1 (1.4%)	27 (15.7%)	2 (1.2%)	36 (14.6%)	3 (1.2%)

TSF19PART4OF4: Treatment-Emergent Adverse Events by System Organ Class, Preferred Term, and Max CTCAE Grade by Baseline Creatinine Clearance (mL/min); CLL/SLL Monotherapy Safety Population – Relapsed/Refractory Subjects (Studies PCYC-1112-CA, PCYC-1102-CA)

	Pooled Ibrutinib							
	< 30		30 -< 60		>=60		Total	
	Any Grade	Grade 3+4	Any Grade	Grade 3+4	Any Grade	Grade 3+4	Any Grade	Grade 3+4
知覚過敏	0	0	0	0	1 (0.6%)	0	1 (0.4%)	0
感覚鈍麻	0	0	2 (2.9%)	0	1 (0.6%)	0	3 (1.2%)	0
不眠症	0	0	0	0	1 (0.6%)	0	1 (0.4%)	0
嗜眠	0	0	0	0	1 (0.6%)	0	1 (0.4%)	0
記憶障害	0	0	0	0	0	0	0	0
不随意性筋収縮	0	0	0	0	1 (0.6%)	0	1 (0.4%)	0
筋力低下	0	0	1 (1.4%)	0	0	0	1 (0.4%)	0
神経痛	0	0	0	0	1 (0.6%)	0	1 (0.4%)	0
末梢性ニューロパチー	0	0	1 (1.4%)	0	1 (0.6%)	0	2 (0.8%)	0
起立性低血圧	0	0	0	0	1 (0.6%)	1 (0.6%)	1 (0.4%)	1 (0.4%)
錯感覚	0	0	1 (1.4%)	0	6 (3.5%)	0	7 (2.8%)	0
不全麻痺	0	0	0	0	1 (0.6%)	0	1 (0.4%)	0
嗅覚錯誤	0	0	0	0	0	0	0	0
末梢性感覚ニューロパチー	0	0	4 (5.7%)	0	8 (4.7%)	0	12 (4.9%)	0
多発ニューロパチー	0	0	0	0	0	0	0	0
ヘルペス後神経痛	0	0	1 (1.4%)	0	2 (1.2%)	0	3 (1.2%)	0
下肢静止不能症候群	0	0	0	0	0	0	0	0
坐骨神経痛	0	0	0	0	0	0	0	0
暗点	0	0	0	0	1 (0.6%)	0	1 (0.4%)	0
副鼻腔炎に伴う頭痛	0	0	1 (1.4%)	0	0	0	1 (0.4%)	0
傾眠	0	0	1 (1.4%)	0	0	0	1 (0.4%)	0
失神	0	0	2 (2.9%)	0	0	0	2 (0.8%)	0
耳鳴	0	0	0	0	1 (0.6%)	0	1 (0.4%)	0
振戦	0	0	0	0	0	0	0	0
前庭神経炎	0	0	0	0	1 (0.6%)	1 (0.6%)	1 (0.4%)	1 (0.4%)
霧視	0	0	1 (1.4%)	0	0	0	1 (0.4%)	0
精神障害	0	0	18 (25.7%)	0	27 (15.7%)	2 (1.2%)	45 (18.3%)	2 (0.8%)
異常な夢	0	0	0	0	0	0	0	0
攻撃性	0	0	0	0	0	0	0	0
激越	0	0	0	0	0	0	0	0
不安	0	0	7 (10.0%)	0	6 (3.5%)	0	13 (5.3%)	0
錯乱状態	0	0	4 (5.7%)	0	1 (0.6%)	0	5 (2.0%)	0
譫妄	0	0	0	0	0	0	0	0

TSF19PART4OF4: Treatment-Emergent Adverse Events by System Organ Class, Preferred Term, and Max CTCAE Grade by Baseline Creatinine Clearance (mL/min); CLL/SLL Monotherapy Safety Population – Relapsed/Refractory Subjects (Studies PCYC-1112-CA, PCYC-1102-CA)

	Pooled Ibrutinib							
	< 30		30 -< 60		>=60		Total	
	Any Grade	Grade 3+4	Any Grade	Grade 3+4	Any Grade	Grade 3+4	Any Grade	Grade 3+4
抑うつ気分	0	0	0	0	1 (0.6%)	0	1 (0.4%)	0
うつ病	0	0	4 (5.7%)	0	4 (2.3%)	0	8 (3.3%)	0
不快気分	0	0	0	0	1 (0.6%)	0	1 (0.4%)	0
幻覚	0	0	1 (1.4%)	0	0	0	1 (0.4%)	0
不眠症	0	0	3 (4.3%)	0	9 (5.2%)	1 (0.6%)	12 (4.9%)	1 (0.4%)
リビドー減退	0	0	0	0	1 (0.6%)	0	1 (0.4%)	0
大うつ病	0	0	0	0	0	0	0	0
躁病	0	0	0	0	1 (0.6%)	1 (0.6%)	1 (0.4%)	1 (0.4%)
精神状態変化	0	0	0	0	1 (0.6%)	0	1 (0.4%)	0
気分変化	0	0	0	0	1 (0.6%)	0	1 (0.4%)	0
気分動揺	0	0	0	0	1 (0.6%)	0	1 (0.4%)	0
悪夢	0	0	0	0	0	0	0	0
パニック発作	0	0	0	0	1 (0.6%)	0	1 (0.4%)	0
精神病性障害	0	0	0	0	1 (0.6%)	1 (0.6%)	1 (0.4%)	1 (0.4%)
落ち着きのなさ	0	0	0	0	0	0	0	0
睡眠障害	0	0	1 (1.4%)	0	0	0	1 (0.4%)	0
身体妄想	0	0	0	0	0	0	0	0
傾眠	0	0	0	0	1 (0.6%)	0	1 (0.4%)	0
ストレス	0	0	0	0	1 (0.6%)	0	1 (0.4%)	0
自殺念慮	0	0	1 (1.4%)	0	1 (0.6%)	0	2 (0.8%)	0
社会環境	0	0	0	0	1 (0.6%)	1 (0.6%)	1 (0.4%)	1 (0.4%)
パートナーの妊娠	0	0	0	0	1 (0.6%)	1 (0.6%)	1 (0.4%)	1 (0.4%)

TSF19PART4OF4: Treatment-Emergent Adverse Events by System Organ Class, Preferred Term, and Max CTCAE Grade by Baseline Creatinine Clearance (mL/min); CLL/SLL Monotherapy Safety Population – Relapsed/Refractory Subjects (Studies PCYC-1112-CA, PCYC-1102-CA)

	Pooled Ibrutinib							
	< 30		30 -< 60		>=60		Total	
	Any Grade	Grade 3+4	Any Grade	Grade 3+4	Any Grade	Grade 3+4	Any Grade	Grade 3+4

Key: TEAE = Treatment-Emergent Adverse Events, CrCL = Creatinine Clearance
Note: A subject with multiple severity ratings for a given AE was counted only once under the maximum severity.
Subjects with missing baseline values are included in total column but not shown separately.
Adverse events are presented by descending frequency of SOC and PT within SOC within Any Grade for Baseline CrCL < 30 and Pooled Ibrutinib, those with the same frequency are presented alphabetically.
Percentages are calculated with the number of subjects in safety population as denominators.
Adverse events were coded using MedDRA Version 16.1.
Study 1102 population was comprised of 51 subjects in study cohorts 1 and 4 (relapsed/refractory disease) who received 420 mg/day ibrutinib.
Pooled ibrutinib population comprised of 195 subjects from Study 1112 and 51 subjects from Study 1102 (cohorts 1 and 4) with relapsed/refractory CLL/SLL who received at least 1 dose of ibrutinib 420 mg/day.

[TSF19PART4OF4.rtf] [JNJ-54179060\Z_SCS\DBR_ISS_2014\RE_ISS_ROW\tsf19.sas] 21APR2014, 23:03

参照元：5.3.5.3.4 ISS TSF19PART4OF4

表 2.7.4-付録-44 Baseline Liver Function Abnormalities by CTCAE Grade; CLL/SLL Monotherapy Safety Population – Relapsed/Refractory Subjects (Studies PCYC-1112-CA, PCYC-1102-CA)

TSF35PART4OF4: Baseline Liver Function Abnormalities by CTCAE Grade; CLL/SLL Monotherapy Safety Population – Relapsed/Refractory Subjects (Studies PCYC-1112-CA, PCYC-1102-CA)

	Pooled Ibrutinib				
	N	Grade 1	Grade 2	Grade 3	Grade 4
Analysis set: safety population	246				
Subjects with any baseline liver function abnormalities	60	55 (91.7%)	5 (8.3%)	0	0
ALT	21	21 (100.0%)	0	0	0
AST	41	40 (97.6%)	1 (2.4%)	0	0
TBL	14	10 (71.4%)	4 (28.6%)	0	0

Key: ALT = Alanine aminotransferase, AST = Aspartate aminotransferase, TBL = Total bilirubin
Note: Percentages are calculated based on the number of subjects with the corresponding baseline liver function abnormality.
Baseline is the last non-missing value prior to first dose of study treatment.
CTCAE version 4.03 was used for grading.
Study 1102 population was comprised of 51 subjects in study cohorts 1 and 4 (relapsed/refractory disease) who received 420 mg/day ibrutinib.
Pooled ibrutinib population comprised of 195 subjects from Study 1112 and 51 subjects from Study 1102 (cohorts 1 and 4) with relapsed/refractory CLL/SLL who received at least 1 dose of ibrutinib 420 mg/day.

[TSF35PART4OF4.rtf] [JNJ-54179060\Z_SCS\DBR_ISS_2014\RE_ISS_2014\tsf35.sas] 31MAR2014, 22:17
参照元：5.3.5.3.4 ISS TSF35PART4OF4

表 2.7.4-付録-45 Treatment-Emergent Adverse Events by System Organ Class, Preferred Term, and Max CTCAE Grade by Baseline Liver Abnormality; CLL/SLL Monotherapy Safety Population – Relapsed/Refractory Subjects (Studies PCYC-1112-CA, PCYC-1102-CA)

TSF22PART4OF4: Treatment-Emergent Adverse Events by System Organ Class, Preferred Term, and Max CTCAE Grade by Baseline Liver Abnormality; CLL/SLL Monotherapy Safety Population – Relapsed/Refractory Subjects (Studies PCYC-1112-CA, PCYC-1102-CA)

	Pooled					
	Ibrutinib					
	Baseline Liver Function Abnormality=Yes		Baseline Liver Function Abnormality=No		Total	
	Any Grade	Grade 3+4	Any Grade	Grade 3+4	Any Grade	Grade 3+4
Analysis Set: Safety Population	60		186		246	
Subjects with TEAEs	60 (100.0%)	36 (60.0%)	185 (99.5%)	96 (51.6%)	245 (99.6%)	132 (53.7%)
MedDRA SOC/preferred term						
胃腸障害	46 (76.7%)	8 (13.3%)	151 (81.2%)	12 (6.5%)	197 (80.1%)	20 (8.1%)
下痢	33 (55.0%)	4 (6.7%)	90 (48.4%)	6 (3.2%)	123 (50.0%)	10 (4.1%)
悪心	16 (26.7%)	2 (3.3%)	45 (24.2%)	2 (1.1%)	61 (24.8%)	4 (1.6%)
嘔吐	11 (18.3%)	0	26 (14.0%)	1 (0.5%)	37 (15.0%)	1 (0.4%)
腹痛	9 (15.0%)	1 (1.7%)	10 (5.4%)	1 (0.5%)	19 (7.7%)	2 (0.8%)
便秘	9 (15.0%)	0	32 (17.2%)	1 (0.5%)	41 (16.7%)	1 (0.4%)
口内炎	6 (10.0%)	0	23 (12.4%)	1 (0.5%)	29 (11.8%)	1 (0.4%)
胃食道逆流性疾患	5 (8.3%)	0	7 (3.8%)	0	12 (4.9%)	0
腹部不快感	4 (6.7%)	0	5 (2.7%)	0	9 (3.7%)	0
上腹部痛	3 (5.0%)	0	7 (3.8%)	1 (0.5%)	10 (4.1%)	1 (0.4%)
鼓腸	3 (5.0%)	0	6 (3.2%)	0	9 (3.7%)	0
口内乾燥	2 (3.3%)	0	18 (9.7%)	0	20 (8.1%)	0
口腔咽頭痛	2 (3.3%)	0	5 (2.7%)	0	7 (2.8%)	0
腹部膨満	1 (1.7%)	0	4 (2.2%)	0	5 (2.0%)	0
大腸炎	1 (1.7%)	0	3 (1.6%)	1 (0.5%)	4 (1.6%)	1 (0.4%)
消化不良	1 (1.7%)	0	20 (10.8%)	0	21 (8.5%)	0
嚥下障害	1 (1.7%)	0	0	0	1 (0.4%)	0
胃炎	1 (1.7%)	1 (1.7%)	0	0	1 (0.4%)	1 (0.4%)
舌炎	1 (1.7%)	0	0	0	1 (0.4%)	0
舌痛	1 (1.7%)	0	0	0	1 (0.4%)	0
腸潰瘍	1 (1.7%)	0	0	0	1 (0.4%)	0
口唇乾燥	1 (1.7%)	0	0	0	1 (0.4%)	0
口唇潰瘍	1 (1.7%)	0	2 (1.1%)	0	3 (1.2%)	0
食道痙攣	1 (1.7%)	0	0	0	1 (0.4%)	0
潰瘍性食道炎	1 (1.7%)	0	0	0	1 (0.4%)	0
口腔ヘルペス	1 (1.7%)	0	1 (0.5%)	0	2 (0.8%)	0

TSF22PART4OF4: Treatment-Emergent Adverse Events by System Organ Class, Preferred Term, and Max CTCAE Grade by Baseline Liver Abnormality; CLL/SLL Monotherapy Safety Population – Relapsed/Refractory Subjects (Studies PCYC-1112-CA, PCYC-1102-CA)

	Pooled					
	Ibrutinib					
	Baseline Liver Function Abnormality=Yes		Baseline Liver Function Abnormality=No		Total	
	Any Grade	Grade 3+4	Any Grade	Grade 3+4	Any Grade	Grade 3+4
歯状態不良	1 (1.7%)	0	0	0	1 (0.4%)	0
唾液腺障害	1 (1.7%)	0	0	0	1 (0.4%)	0
舌変色	1 (1.7%)	0	0	0	1 (0.4%)	0
腹部ヘルニア	0	0	3 (1.6%)	0	3 (1.2%)	0
下腹部痛	0	0	2 (1.1%)	0	2 (0.8%)	0
腹部圧痛	0	0	1 (0.5%)	0	1 (0.4%)	0
裂肛	0	0	0	0	0	0
肛門出血	0	0	1 (0.5%)	0	1 (0.4%)	0
アフタ性口内炎	0	0	3 (1.6%)	0	3 (1.2%)	0
腹水	0	0	1 (0.5%)	0	1 (0.4%)	0
口唇炎	0	0	3 (1.6%)	0	3 (1.2%)	0
大腸腺腫	0	0	1 (0.5%)	0	1 (0.4%)	0
味覚異常	0	0	1 (0.5%)	0	1 (0.4%)	0
心窩部不快感	0	0	0	0	0	0
おくび	0	0	1 (0.5%)	0	1 (0.4%)	0
便量増加	0	0	1 (0.5%)	0	1 (0.4%)	0
食中毒	0	0	1 (0.5%)	0	1 (0.4%)	0
ウイルス性胃腸炎	0	0	2 (1.1%)	0	2 (0.8%)	0
胃腸障害	0	0	0	0	0	0
消化管感染	0	0	1 (0.5%)	0	1 (0.4%)	0
歯肉出血	0	0	5 (2.7%)	0	5 (2.0%)	0
歯肉肥厚	0	0	1 (0.5%)	0	1 (0.4%)	0
歯肉痛	0	0	0	0	0	0
歯肉潰瘍	0	0	1 (0.5%)	0	1 (0.4%)	0
血便排泄	0	0	1 (0.5%)	0	1 (0.4%)	0
痔出血	0	0	1 (0.5%)	0	1 (0.4%)	0
痔核	0	0	2 (1.1%)	0	2 (0.8%)	0
口の感覚鈍麻	0	0	0	0	0	0
味覚減退	0	0	1 (0.5%)	0	1 (0.4%)	0
イレウス	0	0	1 (0.5%)	0	1 (0.4%)	0
単径ヘルニア	0	0	1 (0.5%)	0	1 (0.4%)	0
腸閉塞	0	0	1 (0.5%)	1 (0.5%)	1 (0.4%)	1 (0.4%)

TSF22PART4OF4: Treatment-Emergent Adverse Events by System Organ Class, Preferred Term, and Max CTCAE Grade by Baseline Liver Abnormality; CLL/SLL Monotherapy Safety Population – Relapsed/Refractory Subjects (Studies PCYC-1112-CA, PCYC-1102-CA)

	Pooled					
	Ibrutinib					
	Baseline Liver Function Abnormality=Yes		Baseline Liver Function Abnormality=No		Total	
	Any Grade	Grade 3+4	Any Grade	Grade 3+4	Any Grade	Grade 3+4
過敏性腸症候群	0	0	1 (0.5%)	0	1 (0.4%)	0
大腸閉塞	0	0	1 (0.5%)	0	1 (0.4%)	0
大腸ポリープ	0	0	1 (0.5%)	0	1 (0.4%)	0
口唇痛	0	0	0	0	0	0
口唇腫脹	0	0	0	0	0	0
吸収不良	0	0	0	0	0	0
口腔内出血	0	0	1 (0.5%)	0	1 (0.4%)	0
口腔内潰瘍形成	0	0	9 (4.8%)	0	9 (3.7%)	0
食道拡張	0	0	1 (0.5%)	0	1 (0.4%)	0
口腔細菌感染	0	0	1 (0.5%)	0	1 (0.4%)	0
口腔カンジダ症	0	0	1 (0.5%)	0	1 (0.4%)	0
口腔内不快感	0	0	1 (0.5%)	0	1 (0.4%)	0
口腔障害	0	0	1 (0.5%)	0	1 (0.4%)	0
口腔知覚不全	0	0	0	0	0	0
口腔粘膜水疱形成	0	0	2 (1.1%)	0	2 (0.8%)	0
口腔内痛	0	0	5 (2.7%)	1 (0.5%)	5 (2.0%)	1 (0.4%)
口の錯感覚	0	0	0	0	0	0
消化性潰瘍	0	0	0	0	0	0
直腸出血	0	0	0	0	0	0
脾臓動脈瘤	0	0	1 (0.5%)	1 (0.5%)	1 (0.4%)	1 (0.4%)
舌腫脹	0	0	1 (0.5%)	0	1 (0.4%)	0
歯痛	0	0	7 (3.8%)	0	7 (2.8%)	0
臍ヘルニア	0	0	1 (0.5%)	0	1 (0.4%)	0
感染症および寄生虫症	46 (76.7%)	17 (28.3%)	128 (68.8%)	40 (21.5%)	174 (70.7%)	57 (23.2%)
上気道感染	13 (21.7%)	1 (1.7%)	38 (20.4%)	0	51 (20.7%)	1 (0.4%)
副鼻腔炎	11 (18.3%)	2 (3.3%)	18 (9.7%)	2 (1.1%)	29 (11.8%)	4 (1.6%)
口腔ヘルペス	7 (11.7%)	0	2 (1.1%)	0	9 (3.7%)	0
蜂巣炎	4 (6.7%)	4 (6.7%)	7 (3.8%)	2 (1.1%)	11 (4.5%)	6 (2.4%)
肺炎	4 (6.7%)	1 (1.7%)	21 (11.3%)	16 (8.6%)	25 (10.2%)	17 (6.9%)
ウイルス性胃腸炎	3 (5.0%)	1 (1.7%)	0	0	3 (1.2%)	1 (0.4%)
帯状疱疹	3 (5.0%)	0	8 (4.3%)	1 (0.5%)	11 (4.5%)	1 (0.4%)
肺感染	3 (5.0%)	3 (5.0%)	3 (1.6%)	2 (1.1%)	6 (2.4%)	5 (2.0%)

TSF22PART4OF4: Treatment-Emergent Adverse Events by System Organ Class, Preferred Term, and Max CTCAE Grade by Baseline Liver Abnormality; CLL/SLL Monotherapy Safety Population – Relapsed/Refractory Subjects (Studies PCYC-1112-CA, PCYC-1102-CA)

	Pooled					
	Ibrutinib					
	Baseline Liver Function Abnormality=Yes		Baseline Liver Function Abnormality=No		Total	
	Any Grade	Grade 3+4	Any Grade	Grade 3+4	Any Grade	Grade 3+4
鼻咽頭炎	3 (5.0%)	0	8 (4.3%)	0	11 (4.5%)	0
尿路感染	3 (5.0%)	1 (1.7%)	17 (9.1%)	6 (3.2%)	20 (8.1%)	7 (2.8%)
毛包炎	2 (3.3%)	0	7 (3.8%)	0	9 (3.7%)	0
感染	2 (3.3%)	0	3 (1.6%)	0	5 (2.0%)	0
鼻炎	2 (3.3%)	0	2 (1.1%)	0	4 (1.6%)	0
歯感染	2 (3.3%)	1 (1.7%)	0	0	2 (0.8%)	1 (0.4%)
アスペルギルス感染	1 (1.7%)	0	1 (0.5%)	1 (0.5%)	2 (0.8%)	1 (0.4%)
菌血症	1 (1.7%)	1 (1.7%)	2 (1.1%)	1 (0.5%)	3 (1.2%)	2 (0.8%)
細菌性敗血症	1 (1.7%)	1 (1.7%)	0	0	1 (0.4%)	1 (0.4%)
クロストリジウム・ディフィシレ大腸炎	1 (1.7%)	0	0	0	1 (0.4%)	0
クロストリジウム・ディフィシレ感染	1 (1.7%)	1 (1.7%)	1 (0.5%)	1 (0.5%)	2 (0.8%)	2 (0.8%)
ウイルス性結膜炎	1 (1.7%)	0	1 (0.5%)	0	2 (0.8%)	0
膀胱炎	1 (1.7%)	0	2 (1.1%)	1 (0.5%)	3 (1.2%)	1 (0.4%)
医療機器関連感染	1 (1.7%)	1 (1.7%)	0	0	1 (0.4%)	1 (0.4%)
耳感染	1 (1.7%)	0	3 (1.6%)	0	4 (1.6%)	0
腸球菌感染	1 (1.7%)	1 (1.7%)	1 (0.5%)	0	2 (0.8%)	1 (0.4%)
エプスタイン・バーウイルス感染	1 (1.7%)	1 (1.7%)	0	0	1 (0.4%)	1 (0.4%)
丹毒	1 (1.7%)	0	0	0	1 (0.4%)	0
大腸菌性尿路感染	1 (1.7%)	1 (1.7%)	1 (0.5%)	1 (0.5%)	2 (0.8%)	2 (0.8%)
真菌感染	1 (1.7%)	0	4 (2.2%)	0	5 (2.0%)	0
皮膚真菌感染	1 (1.7%)	0	1 (0.5%)	0	2 (0.8%)	0
胃腸炎	1 (1.7%)	1 (1.7%)	1 (0.5%)	0	2 (0.8%)	1 (0.4%)
消化管感染	1 (1.7%)	1 (1.7%)	0	0	1 (0.4%)	1 (0.4%)
歯肉感染	1 (1.7%)	0	0	0	1 (0.4%)	0
膿痂疹	1 (1.7%)	1 (1.7%)	1 (0.5%)	0	2 (0.8%)	1 (0.4%)
感染性皮膚潰瘍	1 (1.7%)	0	0	0	1 (0.4%)	0
椎間板炎	1 (1.7%)	1 (1.7%)	1 (0.5%)	0	2 (0.8%)	1 (0.4%)
関節膿瘍	1 (1.7%)	1 (1.7%)	0	0	1 (0.4%)	1 (0.4%)
喉頭炎	1 (1.7%)	0	1 (0.5%)	0	2 (0.8%)	0
メタニューモウイルス感染	1 (1.7%)	0	0	0	1 (0.4%)	0
マイコバクテリウム・アビウムコンプレックス感染	1 (1.7%)	1 (1.7%)	0	0	1 (0.4%)	1 (0.4%)

TSF22PART4OF4: Treatment-Emergent Adverse Events by System Organ Class, Preferred Term, and Max CTCAE Grade by Baseline Liver Abnormality; CLL/SLL Monotherapy Safety Population – Relapsed/Refractory Subjects (Studies PCYC-1112-CA, PCYC-1102-CA)

	Pooled					
	Ibrutinib					
	Baseline Liver Function Abnormality=Yes		Baseline Liver Function Abnormality=No		Total	
	Any Grade	Grade 3+4	Any Grade	Grade 3+4	Any Grade	Grade 3+4
口腔カンジダ症	1 (1.7%)	0	2 (1.1%)	0	3 (1.2%)	0
口腔感染	1 (1.7%)	0	0	0	1 (0.4%)	0
外耳炎	1 (1.7%)	0	2 (1.1%)	0	3 (1.2%)	0
爪囲炎	1 (1.7%)	0	1 (0.5%)	0	2 (0.8%)	0
咽頭炎	1 (1.7%)	1 (1.7%)	3 (1.6%)	0	4 (1.6%)	1 (0.4%)
ニューモシスチス・イロベチイ感染	1 (1.7%)	1 (1.7%)	0	0	1 (0.4%)	1 (0.4%)
シュードモナス性菌血症	1 (1.7%)	0	0	0	1 (0.4%)	0
ライノウイルス感染	1 (1.7%)	1 (1.7%)	4 (2.2%)	1 (0.5%)	5 (2.0%)	2 (0.8%)
敗血症	1 (1.7%)	0	2 (1.1%)	1 (0.5%)	3 (1.2%)	1 (0.4%)
副鼻腔気管支炎	1 (1.7%)	0	0	0	1 (0.4%)	0
皮膚感染	1 (1.7%)	0	0	0	1 (0.4%)	0
ブドウ球菌感染	1 (1.7%)	0	0	0	1 (0.4%)	0
ブドウ球菌皮膚感染	1 (1.7%)	1 (1.7%)	0	0	1 (0.4%)	1 (0.4%)
真菌性扁桃炎	1 (1.7%)	1 (1.7%)	0	0	1 (0.4%)	1 (0.4%)
尿道炎	1 (1.7%)	0	0	0	1 (0.4%)	0
尿路性敗血症	1 (1.7%)	0	0	0	1 (0.4%)	0
ウイルス性上気道感染	1 (1.7%)	1 (1.7%)	0	0	1 (0.4%)	1 (0.4%)
外陰部腟カンジダ症	1 (1.7%)	0	0	0	1 (0.4%)	0
四肢膿瘍	0	0	0	0	0	0
ダニ皮膚炎	0	0	1 (0.5%)	0	1 (0.4%)	0
急性副鼻腔炎	0	0	2 (1.1%)	0	2 (0.8%)	0
肛門感染	0	0	0	0	0	0
バクテロイデス性菌血症	0	0	1 (0.5%)	1 (0.5%)	1 (0.4%)	1 (0.4%)
乳房蜂巣炎	0	0	0	0	0	0
気管支炎	0	0	8 (4.3%)	1 (0.5%)	8 (3.3%)	1 (0.4%)
細菌性気管支炎	0	0	1 (0.5%)	0	1 (0.4%)	0
ヘモフィルス性気管支炎	0	0	0	0	0	0
気管支肺炎	0	0	1 (0.5%)	1 (0.5%)	1 (0.4%)	1 (0.4%)
気管支肺アスペルギルス症	0	0	2 (1.1%)	2 (1.1%)	2 (0.8%)	2 (0.8%)
カンピロバクター胃腸炎	0	0	1 (0.5%)	1 (0.5%)	1 (0.4%)	1 (0.4%)
カンジダ感染	0	0	2 (1.1%)	0	2 (0.8%)	0
カンジダ性おむつ皮疹	0	0	0	0	0	0

TSF22PART4OF4: Treatment-Emergent Adverse Events by System Organ Class, Preferred Term, and Max CTCAE Grade by Baseline Liver Abnormality; CLL/SLL Monotherapy Safety Population – Relapsed/Refractory Subjects (Studies PCYC-1112-CA, PCYC-1102-CA)

	Pooled					
	Ibrutinib					
	Baseline Liver Function Abnormality=Yes		Baseline Liver Function Abnormality=No		Total	
	Any Grade	Grade 3+4	Any Grade	Grade 3+4	Any Grade	Grade 3+4
眼窩蜂巣炎	0	0	0	0	0	0
慢性副鼻腔炎	0	0	1 (0.5%)	0	1 (0.4%)	0
コロナウイルス感染	0	0	1 (0.5%)	0	1 (0.4%)	0
コリネバクテリウム感染	0	0	0	0	0	0
サイトメガロウイルス感染	0	0	0	0	0	0
憩室炎	0	0	1 (0.5%)	0	1 (0.4%)	0
エンテロバクター感染	0	0	1 (0.5%)	0	1 (0.4%)	0
感染性小腸結腸炎	0	0	1 (0.5%)	1 (0.5%)	1 (0.4%)	1 (0.4%)
伝染性紅斑	0	0	1 (0.5%)	0	1 (0.4%)	0
眼感染	0	0	2 (1.1%)	0	2 (0.8%)	0
ブドウ球菌性眼感染	0	0	1 (0.5%)	0	1 (0.4%)	0
トキソプラズマ性眼感染	0	0	0	0	0	0
熱性感染症	0	0	1 (0.5%)	1 (0.5%)	1 (0.4%)	1 (0.4%)
せつ	0	0	0	0	0	0
ガードネレラ感染	0	0	1 (0.5%)	0	1 (0.4%)	0
ノロウイルス性胃腸炎	0	0	0	0	0	0
性器カンジダ症	0	0	1 (0.5%)	0	1 (0.4%)	0
歯肉炎	0	0	1 (0.5%)	0	1 (0.4%)	0
鼠径部膿瘍	0	0	0	0	0	0
ヘモフィルス性菌血症	0	0	1 (0.5%)	1 (0.5%)	1 (0.4%)	1 (0.4%)
ヘモフィルス感染	0	0	1 (0.5%)	0	1 (0.4%)	0
ヘモフィルス性敗血症	0	0	1 (0.5%)	1 (0.5%)	1 (0.4%)	1 (0.4%)
単純ヘルペス	0	0	3 (1.6%)	0	3 (1.2%)	0
ヘルペスウイルス感染	0	0	1 (0.5%)	1 (0.5%)	1 (0.4%)	1 (0.4%)
播種性帯状疱疹	0	0	1 (0.5%)	1 (0.5%)	1 (0.4%)	1 (0.4%)
麦粒腫	0	0	2 (1.1%)	0	2 (0.8%)	0
咬傷感染	0	0	1 (0.5%)	0	1 (0.4%)	0
感染性胸水	0	0	0	0	0	0
インフルエンザ	0	0	1 (0.5%)	1 (0.5%)	1 (0.4%)	1 (0.4%)
注入部位蜂巣炎	0	0	0	0	0	0
迷路炎	0	0	0	0	0	0
大葉性肺炎	0	0	0	0	0	0

TSF22PART4OF4: Treatment-Emergent Adverse Events by System Organ Class, Preferred Term, and Max CTCAE Grade by Baseline Liver Abnormality; CLL/SLL Monotherapy Safety Population – Relapsed/Refractory Subjects (Studies PCYC-1112-CA, PCYC-1102-CA)

	Pooled					
	Ibrutinib					
	Baseline Liver Function Abnormality=Yes		Baseline Liver Function Abnormality=No		Total	
	Any Grade	Grade 3+4	Any Grade	Grade 3+4	Any Grade	Grade 3+4
限局性感染	0	0	3 (1.6%)	0	3 (1.2%)	0
下気道感染	0	0	5 (2.7%)	2 (1.1%)	5 (2.0%)	2 (0.8%)
ウイルス性下気道感染	0	0	1 (0.5%)	0	1 (0.4%)	0
リンパ節感染	0	0	1 (0.5%)	1 (0.5%)	1 (0.4%)	1 (0.4%)
伝染性軟属腫	0	0	1 (0.5%)	0	1 (0.4%)	0
粘膜感染	0	0	3 (1.6%)	0	3 (1.2%)	0
爪感染	0	0	2 (1.1%)	0	2 (0.8%)	0
好中球減少性敗血症	0	0	2 (1.1%)	1 (0.5%)	2 (0.8%)	1 (0.4%)
ノカルジア症	0	0	0	0	0	0
爪真菌症	0	0	0	0	0	0
眼帯状疱疹	0	0	1 (0.5%)	0	1 (0.4%)	0
中耳炎	0	0	1 (0.5%)	0	1 (0.4%)	0
パラインフルエンザウイルス感染	0	0	2 (1.1%)	1 (0.5%)	2 (0.8%)	1 (0.4%)
陰茎感染	0	0	0	0	0	0
歯周炎	0	0	0	0	0	0
眼窩周囲蜂巣炎	0	0	1 (0.5%)	0	1 (0.4%)	0
感染性静脈炎	0	0	1 (0.5%)	0	1 (0.4%)	0
肺炎球菌性敗血症	0	0	1 (0.5%)	1 (0.5%)	1 (0.4%)	1 (0.4%)
ニューモシスチス・イロベチイ肺炎	0	0	0	0	0	0
細菌性肺炎	0	0	1 (0.5%)	1 (0.5%)	1 (0.4%)	1 (0.4%)
マイコプラズマ性肺炎	0	0	0	0	0	0
肺炎球菌性肺炎	0	0	1 (0.5%)	0	1 (0.4%)	0
緑膿菌性肺炎	0	0	0	0	0	0
ウイルス性肺炎	0	0	1 (0.5%)	1 (0.5%)	1 (0.4%)	1 (0.4%)
膿疱性皮疹	0	0	3 (1.6%)	0	3 (1.2%)	0
ＲＳウイルス感染	0	0	0	0	0	0
気道感染	0	0	1 (0.5%)	0	1 (0.4%)	0
細菌性気道感染	0	0	1 (0.5%)	1 (0.5%)	1 (0.4%)	1 (0.4%)
真菌性気道感染	0	0	1 (0.5%)	1 (0.5%)	1 (0.4%)	1 (0.4%)
敗血症症候群	0	0	0	0	0	0
敗血症性ショック	0	0	0	0	0	0
細菌性副鼻腔炎	0	0	0	0	0	0

TSF22PART4OF4: Treatment-Emergent Adverse Events by System Organ Class, Preferred Term, and Max CTCAE Grade by Baseline Liver Abnormality; CLL/SLL Monotherapy Safety Population – Relapsed/Refractory Subjects (Studies PCYC-1112-CA, PCYC-1102-CA)

	Pooled					
	Ibrutinib					
	Baseline Liver Function Abnormality=Yes		Baseline Liver Function Abnormality=No		Total	
	Any Grade	Grade 3+4	Any Grade	Grade 3+4	Any Grade	Grade 3+4
ステノトロフォモナス感染	0	0	0	0	0	0
頭部白癬	0	0	1 (0.5%)	0	1 (0.4%)	0
足部白癬	0	0	1 (0.5%)	0	1 (0.4%)	0
歯膿瘍	0	0	1 (0.5%)	0	1 (0.4%)	0
細菌性上気道感染	0	0	1 (0.5%)	0	1 (0.4%)	0
ブドウ球菌性尿路感染	0	0	1 (0.5%)	0	1 (0.4%)	0
細菌性腟炎	0	0	1 (0.5%)	0	1 (0.4%)	0
ウイルス感染	0	0	0	0	0	0
ウイルス性咽頭炎	0	0	1 (0.5%)	0	1 (0.4%)	0
外陰腟真菌感染	0	0	1 (0.5%)	0	1 (0.4%)	0
外陰部腟炎	0	0	0	0	0	0
創傷感染	0	0	0	0	0	0
一般・全身障害および投与部位の状態	41 (68.3%)	5 (8.3%)	106 (57.0%)	10 (5.4%)	147 (59.8%)	15 (6.1%)
疲労	21 (35.0%)	4 (6.7%)	50 (26.9%)	3 (1.6%)	71 (28.9%)	7 (2.8%)
発熱	19 (31.7%)	1 (1.7%)	39 (21.0%)	3 (1.6%)	58 (23.6%)	4 (1.6%)
無力症	6 (10.0%)	0	13 (7.0%)	4 (2.2%)	19 (7.7%)	4 (1.6%)
胸痛	4 (6.7%)	0	3 (1.6%)	0	7 (2.8%)	0
末梢性浮腫	4 (6.7%)	0	22 (11.8%)	0	26 (10.6%)	0
倦怠感	3 (5.0%)	0	1 (0.5%)	0	4 (1.6%)	0
非心臓性胸痛	2 (3.3%)	0	3 (1.6%)	0	5 (2.0%)	0
カテーテル留置部位血腫	1 (1.7%)	0	0	0	1 (0.4%)	0
カテーテル留置部位疼痛	1 (1.7%)	0	1 (0.5%)	0	2 (0.8%)	0
悪寒	1 (1.7%)	0	7 (3.8%)	0	8 (3.3%)	0
発熱性好中球減少症	1 (1.7%)	1 (1.7%)	0	0	1 (0.4%)	1 (0.4%)
冷感	1 (1.7%)	0	2 (1.1%)	0	3 (1.2%)	0
全身健康状態低下	1 (1.7%)	1 (1.7%)	0	0	1 (0.4%)	1 (0.4%)
全身性浮腫	1 (1.7%)	0	0	0	1 (0.4%)	0
多汗症	1 (1.7%)	0	1 (0.5%)	0	2 (0.8%)	0
注射部位内出血	1 (1.7%)	0	1 (0.5%)	0	2 (0.8%)	0
全身性炎症反応症候群	1 (1.7%)	0	0	0	1 (0.4%)	0
温度変化不耐症	1 (1.7%)	0	0	0	1 (0.4%)	0
乾燥症	1 (1.7%)	0	0	0	1 (0.4%)	0

TSF22PART4OF4: Treatment-Emergent Adverse Events by System Organ Class, Preferred Term, and Max CTCAE Grade by Baseline Liver Abnormality; CLL/SLL Monotherapy Safety Population – Relapsed/Refractory Subjects (Studies PCYC-1112-CA, PCYC-1102-CA)

	Pooled					
	Ibrutinib					
	Baseline Liver Function Abnormality=Yes		Baseline Liver Function Abnormality=No		Total	
	Any Grade	Grade 3+4	Any Grade	Grade 3+4	Any Grade	Grade 3+4
カテーテル留置部位内出血	0	0	0	0	0	0
カテーテル留置部位静脈炎	0	0	0	0	0	0
カテーテル留置部位腫脹	0	0	0	0	0	0
胸部不快感	0	0	0	0	0	0
嚢胞	0	0	2 (1.1%)	1 (0.5%)	2 (0.8%)	1 (0.4%)
早期満腹	0	0	5 (2.7%)	0	5 (2.0%)	0
溢出	0	0	0	0	0	0
体温変動感	0	0	1 (0.5%)	0	1 (0.4%)	0
歩行障害	0	0	2 (1.1%)	0	2 (0.8%)	0
ヘルニア痛	0	0	0	0	0	0
過形成	0	0	1 (0.5%)	0	1 (0.4%)	0
インフルエンザ様疾患	0	0	4 (2.2%)	1 (0.5%)	4 (1.6%)	1 (0.4%)
注射部位分泌物	0	0	1 (0.5%)	0	1 (0.4%)	0
注射部位腫脹	0	0	1 (0.5%)	0	1 (0.4%)	0
注射部位小水疱	0	0	0	0	0	0
局所腫脹	0	0	5 (2.7%)	0	5 (2.0%)	0
限局性浮腫	0	0	1 (0.5%)	0	1 (0.4%)	0
粘膜乾燥	0	0	0	0	0	0
粘膜出血	0	0	1 (0.5%)	0	1 (0.4%)	0
小結節	0	0	2 (1.1%)	0	2 (0.8%)	0
浮腫	0	0	2 (1.1%)	0	2 (0.8%)	0
疼痛	0	0	6 (3.2%)	0	6 (2.4%)	0
腫脹	0	0	1 (0.5%)	0	1 (0.4%)	0
血管穿刺部位腫脹	0	0	1 (0.5%)	0	1 (0.4%)	0
血液およびリンパ系障害	37 (61.7%)	21 (35.0%)	82 (44.1%)	44 (23.7%)	119 (48.4%)	65 (26.4%)
貧血	16 (26.7%)	4 (6.7%)	35 (18.8%)	5 (2.7%)	51 (20.7%)	9 (3.7%)
好中球減少症	16 (26.7%)	12 (20.0%)	33 (17.7%)	27 (14.5%)	49 (19.9%)	39 (15.9%)
血小板減少症	11 (18.3%)	5 (8.3%)	29 (15.6%)	11 (5.9%)	40 (16.3%)	16 (6.5%)
内出血発生の増加傾向	4 (6.7%)	0	13 (7.0%)	0	17 (6.9%)	0
リンパ球増加症	4 (6.7%)	2 (3.3%)	6 (3.2%)	3 (1.6%)	10 (4.1%)	5 (2.0%)
発熱性好中球減少症	3 (5.0%)	3 (5.0%)	2 (1.1%)	2 (1.1%)	5 (2.0%)	5 (2.0%)
白血球増加症	3 (5.0%)	3 (5.0%)	6 (3.2%)	5 (2.7%)	9 (3.7%)	8 (3.3%)

TSF22PART4OF4: Treatment-Emergent Adverse Events by System Organ Class, Preferred Term, and Max CTCAE Grade by Baseline Liver Abnormality; CLL/SLL Monotherapy Safety Population – Relapsed/Refractory Subjects (Studies PCYC-1112-CA, PCYC-1102-CA)

	Pooled					
	Ibrutinib					
	Baseline Liver Function Abnormality=Yes		Baseline Liver Function Abnormality=No		Total	
	Any Grade	Grade 3+4	Any Grade	Grade 3+4	Any Grade	Grade 3+4
出血性障害	2 (3.3%)	0	0	0	2 (0.8%)	0
リンパ節症	2 (3.3%)	1 (1.7%)	0	0	2 (0.8%)	1 (0.4%)
赤芽球癆	1 (1.7%)	0	0	0	1 (0.4%)	0
溶血	1 (1.7%)	1 (1.7%)	0	0	1 (0.4%)	1 (0.4%)
白血球減少症	1 (1.7%)	0	2 (1.1%)	1 (0.5%)	3 (1.2%)	1 (0.4%)
白血球症	1 (1.7%)	1 (1.7%)	0	0	1 (0.4%)	1 (0.4%)
リンパ節痛	1 (1.7%)	0	2 (1.1%)	0	3 (1.2%)	0
点状出血	1 (1.7%)	0	5 (2.7%)	0	6 (2.4%)	0
自己免疫性溶血性貧血	0	0	0	0	0	0
溶血性貧血	0	0	0	0	0	0
特発性血小板減少性紫斑病	0	0	0	0	0	0
リンパ節炎	0	0	1 (0.5%)	0	1 (0.4%)	0
リンパ球減少症	0	0	2 (1.1%)	2 (1.1%)	2 (0.8%)	2 (0.8%)
メトヘモグロビン血症	0	0	0	0	0	0
正色素性正球性貧血	0	0	0	0	0	0
脾腫	0	0	2 (1.1%)	1 (0.5%)	2 (0.8%)	1 (0.4%)
特発性血腫	0	0	5 (2.7%)	0	5 (2.0%)	0
皮膚および皮下組織障害	32 (53.3%)	2 (3.3%)	109 (58.6%)	8 (4.3%)	141 (57.3%)	10 (4.1%)
点状出血	6 (10.0%)	0	24 (12.9%)	0	30 (12.2%)	0
斑状丘疹状皮疹	5 (8.3%)	1 (1.7%)	9 (4.8%)	2 (1.1%)	14 (5.7%)	3 (1.2%)
皮膚病変	5 (8.3%)	0	7 (3.8%)	1 (0.5%)	12 (4.9%)	1 (0.4%)
爪破損	4 (6.7%)	0	3 (1.6%)	0	7 (2.8%)	0
そう痒症	4 (6.7%)	0	6 (3.2%)	0	10 (4.1%)	0
発疹	4 (6.7%)	0	15 (8.1%)	1 (0.5%)	19 (7.7%)	1 (0.4%)
紅斑性皮疹	4 (6.7%)	0	11 (5.9%)	0	15 (6.1%)	0
斑状出血	3 (5.0%)	1 (1.7%)	6 (3.2%)	0	9 (3.7%)	1 (0.4%)
寝汗	3 (5.0%)	0	8 (4.3%)	1 (0.5%)	11 (4.5%)	1 (0.4%)
血性水疱	2 (3.3%)	0	6 (3.2%)	0	8 (3.3%)	0
ざ瘡様皮膚炎	2 (3.3%)	0	0	0	2 (0.8%)	0
紅斑	2 (3.3%)	0	4 (2.2%)	0	6 (2.4%)	0
斑状皮疹	2 (3.3%)	0	5 (2.7%)	0	7 (2.8%)	0
丘疹性皮疹	2 (3.3%)	0	5 (2.7%)	1 (0.5%)	7 (2.8%)	1 (0.4%)

TSF22PART4OF4: Treatment-Emergent Adverse Events by System Organ Class, Preferred Term, and Max CTCAE Grade by Baseline Liver Abnormality; CLL/SLL Monotherapy Safety Population – Relapsed/Refractory Subjects (Studies PCYC-1112-CA, PCYC-1102-CA)

	Pooled					
	Ibrutinib					
	Baseline Liver Function Abnormality=Yes		Baseline Liver Function Abnormality=No		Total	
	Any Grade	Grade 3+4	Any Grade	Grade 3+4	Any Grade	Grade 3+4
皮膚腫瘤	2 (3.3%)	0	0	0	2 (0.8%)	0
日光性角化症	1 (1.7%)	0	4 (2.2%)	0	5 (2.0%)	0
水疱	1 (1.7%)	0	1 (0.5%)	0	2 (0.8%)	0
皮膚炎	1 (1.7%)	0	1 (0.5%)	0	2 (0.8%)	0
多汗症	1 (1.7%)	0	2 (1.1%)	0	3 (1.2%)	0
過角化	1 (1.7%)	0	2 (1.1%)	0	3 (1.2%)	0
内出血発生の増加傾向	1 (1.7%)	0	8 (4.3%)	0	9 (3.7%)	0
麻疹様発疹	1 (1.7%)	0	0	0	1 (0.4%)	0
そう痒性皮疹	1 (1.7%)	0	3 (1.6%)	0	4 (1.6%)	0
脂漏性角化症	1 (1.7%)	0	2 (1.1%)	0	3 (1.2%)	0
皮膚障害	1 (1.7%)	0	0	0	1 (0.4%)	0
皮膚剥脱	1 (1.7%)	0	1 (0.5%)	0	2 (0.8%)	0
皮膚亀裂	1 (1.7%)	0	0	0	1 (0.4%)	0
皮膚感染	1 (1.7%)	0	1 (0.5%)	0	2 (0.8%)	0
皮膚のつっぱり感	1 (1.7%)	0	1 (0.5%)	0	2 (0.8%)	0
皮膚潰瘍	1 (1.7%)	0	0	0	1 (0.4%)	0
顔面腫脹	1 (1.7%)	0	2 (1.1%)	0	3 (1.2%)	0
蕁麻疹	1 (1.7%)	0	0	0	1 (0.4%)	0
ざ瘡	0	0	1 (0.5%)	0	1 (0.4%)	0
脱毛症	0	0	3 (1.6%)	0	3 (1.2%)	0
血管浮腫	0	0	2 (1.1%)	1 (0.5%)	2 (0.8%)	1 (0.4%)
蜂巣炎	0	0	1 (0.5%)	1 (0.5%)	1 (0.4%)	1 (0.4%)
挫傷	0	0	4 (2.2%)	0	4 (1.6%)	0
褥瘡性潰瘍	0	0	1 (0.5%)	0	1 (0.4%)	0
皮膚嚢腫	0	0	1 (0.5%)	0	1 (0.4%)	0
水疱性皮膚炎	0	0	0	0	0	0
接触性皮膚炎	0	0	1 (0.5%)	0	1 (0.4%)	0
薬疹	0	0	0	0	0	0
皮膚乾燥	0	0	6 (3.2%)	0	6 (2.4%)	0
湿疹	0	0	3 (1.6%)	0	3 (1.2%)	0
好酸球性蜂巣炎	0	0	0	0	0	0
好酸球性膿疱性毛包炎	0	0	1 (0.5%)	0	1 (0.4%)	0

TSF22PART4OF4: Treatment-Emergent Adverse Events by System Organ Class, Preferred Term, and Max CTCAE Grade by Baseline Liver Abnormality; CLL/SLL Monotherapy Safety Population – Relapsed/Refractory Subjects (Studies PCYC-1112-CA, PCYC-1102-CA)

	Pooled					
	Ibrutinib					
	Baseline Liver Function Abnormality=Yes		Baseline Liver Function Abnormality=No		Total	
	Any Grade	Grade 3+4	Any Grade	Grade 3+4	Any Grade	Grade 3+4
多形紅斑	0	0	0	0	0	0
嵌入爪	0	0	1 (0.5%)	0	1 (0.4%)	0
裂傷	0	0	3 (1.6%)	1 (0.5%)	3 (1.2%)	1 (0.4%)
神経皮膚炎	0	0	1 (0.5%)	0	1 (0.4%)	0
好中球性脂肪織炎	0	0	1 (0.5%)	0	1 (0.4%)	0
皮膚疼痛	0	0	1 (0.5%)	0	1 (0.4%)	0
爪囲炎	0	0	1 (0.5%)	0	1 (0.4%)	0
光線過敏性反応	0	0	2 (1.1%)	0	2 (0.8%)	0
色素沈着障害	0	0	1 (0.5%)	0	1 (0.4%)	0
前癌性皮膚病変	0	0	1 (0.5%)	0	1 (0.4%)	0
アレルギー性そう痒症	0	0	0	0	0	0
全身性そう痒症	0	0	0	0	0	0
紫斑	0	0	3 (1.6%)	0	3 (1.2%)	0
毛孔性皮疹	0	0	2 (1.1%)	0	2 (0.8%)	0
全身性皮疹	0	0	1 (0.5%)	0	1 (0.4%)	0
小水疱性皮疹	0	0	1 (0.5%)	0	1 (0.4%)	0
酒さ	0	0	3 (1.6%)	0	3 (1.2%)	0
痂皮	0	0	1 (0.5%)	0	1 (0.4%)	0
脂漏性皮膚炎	0	0	0	0	0	0
皮膚色素減少	0	0	1 (0.5%)	0	1 (0.4%)	0
皮膚熱感	0	0	1 (0.5%)	0	1 (0.4%)	0
皮膚しわ	0	0	1 (0.5%)	0	1 (0.4%)	0
サンバーン	0	0	1 (0.5%)	0	1 (0.4%)	0
毛細血管拡張症	0	0	0	0	0	0
筋骨格系および結合組織障害	29 (48.3%)	6 (10.0%)	96 (51.6%)	6 (3.2%)	125 (50.8%)	12 (4.9%)
関節痛	10 (16.7%)	2 (3.3%)	36 (19.4%)	0	46 (18.7%)	2 (0.8%)
背部痛	9 (15.0%)	1 (1.7%)	18 (9.7%)	2 (1.1%)	27 (11.0%)	3 (1.2%)
筋痙縮	9 (15.0%)	1 (1.7%)	25 (13.4%)	0	34 (13.8%)	1 (0.4%)
筋骨格痛	5 (8.3%)	0	7 (3.8%)	1 (0.5%)	12 (4.9%)	1 (0.4%)
四肢痛	5 (8.3%)	0	20 (10.8%)	1 (0.5%)	25 (10.2%)	1 (0.4%)
筋肉痛	3 (5.0%)	1 (1.7%)	20 (10.8%)	0	23 (9.3%)	1 (0.4%)
関節炎	2 (3.3%)	1 (1.7%)	1 (0.5%)	0	3 (1.2%)	1 (0.4%)

TSF22PART4OF4: Treatment-Emergent Adverse Events by System Organ Class, Preferred Term, and Max CTCAE Grade by Baseline Liver Abnormality; CLL/SLL Monotherapy Safety Population – Relapsed/Refractory Subjects (Studies PCYC-1112-CA, PCYC-1102-CA)

	Pooled					
	Ibrutinib					
	Baseline Liver Function Abnormality=Yes		Baseline Liver Function Abnormality=No		Total	
	Any Grade	Grade 3+4	Any Grade	Grade 3+4	Any Grade	Grade 3+4
骨痛	2 (3.3%)	0	5 (2.7%)	1 (0.5%)	7 (2.8%)	1 (0.4%)
筋力低下	2 (3.3%)	0	4 (2.2%)	0	6 (2.4%)	0
滑液包炎	1 (1.7%)	0	0	0	1 (0.4%)	0
骨折痛	1 (1.7%)	0	0	0	1 (0.4%)	0
尺骨部痛	1 (1.7%)	0	0	0	1 (0.4%)	0
椎間板変性症	1 (1.7%)	0	0	0	1 (0.4%)	0
関節滲出液	1 (1.7%)	0	2 (1.1%)	0	3 (1.2%)	0
関節ロック	1 (1.7%)	0	0	0	1 (0.4%)	0
関節硬直	1 (1.7%)	0	2 (1.1%)	0	3 (1.2%)	0
関節腫脹	1 (1.7%)	0	4 (2.2%)	0	5 (2.0%)	0
筋拘縮	1 (1.7%)	0	0	0	1 (0.4%)	0
肉離れ	1 (1.7%)	0	0	0	1 (0.4%)	0
筋硬化症	1 (1.7%)	0	0	0	1 (0.4%)	0
四肢膿瘍	0	0	1 (0.5%)	0	1 (0.4%)	0
悪寒	0	0	5 (2.7%)	0	5 (2.0%)	0
ピロリン酸カルシウム結晶性軟骨石灰化症	0	0	1 (0.5%)	0	1 (0.4%)	0
側腹部痛	0	0	0	0	0	0
関節摩擦音	0	0	1 (0.5%)	0	1 (0.4%)	0
四肢不快感	0	0	0	0	0	0
下肢腫瘤	0	0	1 (0.5%)	0	1 (0.4%)	0
半月板損傷	0	0	1 (0.5%)	0	1 (0.4%)	0
筋骨格系胸痛	0	0	5 (2.7%)	1 (0.5%)	5 (2.0%)	1 (0.4%)
筋骨格硬直	0	0	2 (1.1%)	0	2 (0.8%)	0
筋炎	0	0	1 (0.5%)	0	1 (0.4%)	0
頚部痛	0	0	6 (3.2%)	0	6 (2.4%)	0
骨粗鬆症	0	0	0	0	0	0
顎痛	0	0	0	0	0	0
病的骨折	0	0	1 (0.5%)	1 (0.5%)	1 (0.4%)	1 (0.4%)
足底筋膜炎	0	0	1 (0.5%)	0	1 (0.4%)	0
多発性関節炎	0	0	1 (0.5%)	0	1 (0.4%)	0
肋骨骨折	0	0	1 (0.5%)	0	1 (0.4%)	0
軟部組織障害	0	0	1 (0.5%)	0	1 (0.4%)	0

TSF22PART4OF4: Treatment-Emergent Adverse Events by System Organ Class, Preferred Term, and Max CTCAE Grade by Baseline Liver Abnormality; CLL/SLL Monotherapy Safety Population – Relapsed/Refractory Subjects (Studies PCYC-1112-CA, PCYC-1102-CA)

	Pooled					
	Ibrutinib					
	Baseline Liver Function Abnormality=Yes		Baseline Liver Function Abnormality=No		Total	
	Any Grade	Grade 3+4	Any Grade	Grade 3+4	Any Grade	Grade 3+4
滑液嚢腫	0	0	1 (0.5%)	0	1 (0.4%)	0
呼吸器、胸郭および縦隔障害	27 (45.0%)	5 (8.3%)	95 (51.1%)	5 (2.7%)	122 (49.6%)	10 (4.1%)
咳嗽	11 (18.3%)	0	37 (19.9%)	0	48 (19.5%)	0
鼻出血	5 (8.3%)	0	13 (7.0%)	0	18 (7.3%)	0
呼吸困難	4 (6.7%)	2 (3.3%)	21 (11.3%)	2 (1.1%)	25 (10.2%)	4 (1.6%)
鼻閉	3 (5.0%)	0	6 (3.2%)	0	9 (3.7%)	0
慢性副鼻腔炎	2 (3.3%)	1 (1.7%)	2 (1.1%)	0	4 (1.6%)	1 (0.4%)
労作性呼吸困難	2 (3.3%)	0	5 (2.7%)	0	7 (2.8%)	0
低酸素症	2 (3.3%)	1 (1.7%)	1 (0.5%)	1 (0.5%)	3 (1.2%)	2 (0.8%)
口腔咽頭痛	2 (3.3%)	0	11 (5.9%)	0	13 (5.3%)	0
湿性咳嗽	2 (3.3%)	0	8 (4.3%)	0	10 (4.1%)	0
副鼻腔うっ血	2 (3.3%)	0	5 (2.7%)	0	7 (2.8%)	0
気管支肺症	1 (1.7%)	1 (1.7%)	0	0	1 (0.4%)	1 (0.4%)
鼻潰瘍	1 (1.7%)	0	1 (0.5%)	0	2 (0.8%)	0
鼻咽頭炎	1 (1.7%)	0	0	0	1 (0.4%)	0
胸水	1 (1.7%)	0	2 (1.1%)	0	3 (1.2%)	0
胸膜痛	1 (1.7%)	0	3 (1.6%)	0	4 (1.6%)	0
気道うっ血	1 (1.7%)	0	0	0	1 (0.4%)	0
気道感染	1 (1.7%)	0	0	0	1 (0.4%)	0
鼻漏	1 (1.7%)	0	6 (3.2%)	0	7 (2.8%)	0
副鼻腔障害	1 (1.7%)	0	0	0	1 (0.4%)	0
上気道咳症候群	1 (1.7%)	0	4 (2.2%)	0	5 (2.0%)	0
喘鳴	1 (1.7%)	0	2 (1.1%)	0	3 (1.2%)	0
喘息	0	0	1 (0.5%)	0	1 (0.4%)	0
気管支障害	0	0	0	0	0	0
気管支炎	0	0	3 (1.6%)	0	3 (1.2%)	0
ウイルス性気管支炎	0	0	1 (0.5%)	1 (0.5%)	1 (0.4%)	1 (0.4%)
気管支痙攣	0	0	0	0	0	0
慢性閉塞性肺疾患	0	0	1 (0.5%)	0	1 (0.4%)	0
咽喉乾燥	0	0	1 (0.5%)	0	1 (0.4%)	0
発声障害	0	0	3 (1.6%)	0	3 (1.2%)	0
喀血	0	0	1 (0.5%)	0	1 (0.4%)	0

TSF22PART4OF4: Treatment-Emergent Adverse Events by System Organ Class, Preferred Term, and Max CTCAE Grade by Baseline Liver Abnormality; CLL/SLL Monotherapy Safety Population – Relapsed/Refractory Subjects (Studies PCYC-1112-CA, PCYC-1102-CA)

	Pooled					
	Ibrutinib					
	Baseline Liver Function Abnormality=Yes		Baseline Liver Function Abnormality=No		Total	
	Any Grade	Grade 3+4	Any Grade	Grade 3+4	Any Grade	Grade 3+4
裂孔ヘルニア	0	0	1 (0.5%)	0	1 (0.4%)	0
しゃっくり	0	0	1 (0.5%)	0	1 (0.4%)	0
喉頭の炎症	0	0	4 (2.2%)	0	4 (1.6%)	0
肺障害	0	0	0	0	0	0
肺浸潤	0	0	2 (1.1%)	0	2 (0.8%)	0
鼻乾燥	0	0	1 (0.5%)	0	1 (0.4%)	0
鼻浮腫	0	0	1 (0.5%)	0	1 (0.4%)	0
呼吸時疼痛	0	0	1 (0.5%)	0	1 (0.4%)	0
副鼻腔分泌過多	0	0	3 (1.6%)	0	3 (1.2%)	0
咽頭紅斑	0	0	1 (0.5%)	0	1 (0.4%)	0
レンサ球菌性咽頭炎	0	0	1 (0.5%)	0	1 (0.4%)	0
肺臓炎	0	0	1 (0.5%)	1 (0.5%)	1 (0.4%)	1 (0.4%)
肺うっ血	0	0	0	0	0	0
肺塞栓症	0	0	0	0	0	0
肺腫瘤	0	0	0	0	0	0
肺水腫	0	0	0	0	0	0
ラ音	0	0	2 (1.1%)	0	2 (0.8%)	0
逆流性喉頭炎	0	0	1 (0.5%)	0	1 (0.4%)	0
呼吸不全	0	0	0	0	0	0
気道の炎症	0	0	0	0	0	0
鼻炎	0	0	1 (0.5%)	0	1 (0.4%)	0
アレルギー性鼻炎	0	0	1 (0.5%)	0	1 (0.4%)	0
咽喉刺激感	0	0	1 (0.5%)	0	1 (0.4%)	0
咽喉絞扼感	0	0	0	0	0	0
扁桃肥大	0	0	1 (0.5%)	0	1 (0.4%)	0
上気道うっ血	0	0	1 (0.5%)	0	1 (0.4%)	0
神経系障害	24 (40.0%)	1 (1.7%)	70 (37.6%)	4 (2.2%)	94 (38.2%)	5 (2.0%)
頭痛	11 (18.3%)	1 (1.7%)	25 (13.4%)	2 (1.1%)	36 (14.6%)	3 (1.2%)
浮動性めまい	6 (10.0%)	0	26 (14.0%)	0	32 (13.0%)	0
感覚鈍麻	2 (3.3%)	0	1 (0.5%)	0	3 (1.2%)	0
末梢性ニューロパチー	2 (3.3%)	0	0	0	2 (0.8%)	0
錯感覚	2 (3.3%)	0	5 (2.7%)	0	7 (2.8%)	0

TSF22PART4OF4: Treatment-Emergent Adverse Events by System Organ Class, Preferred Term, and Max CTCAE Grade by Baseline Liver Abnormality; CLL/SLL Monotherapy Safety Population – Relapsed/Refractory Subjects (Studies PCYC-1112-CA, PCYC-1102-CA)

	Pooled					
	Ibrutinib					
	Baseline Liver Function Abnormality=Yes		Baseline Liver Function Abnormality=No		Total	
	Any Grade	Grade 3+4	Any Grade	Grade 3+4	Any Grade	Grade 3+4
末梢性感覚ニューロパチー	2 (3.3%)	0	10 (5.4%)	0	12 (4.9%)	0
異常な夢	1 (1.7%)	0	0	0	1 (0.4%)	0
激越	1 (1.7%)	0	0	0	1 (0.4%)	0
手根管症候群	1 (1.7%)	0	0	0	1 (0.4%)	0
錯乱状態	1 (1.7%)	0	0	0	1 (0.4%)	0
複視	1 (1.7%)	0	0	0	1 (0.4%)	0
失見当識	1 (1.7%)	0	0	0	1 (0.4%)	0
体位性めまい	1 (1.7%)	0	2 (1.1%)	0	3 (1.2%)	0
構語障害	1 (1.7%)	0	1 (0.5%)	0	2 (0.8%)	0
ヘルペス後神経痛	1 (1.7%)	0	2 (1.1%)	0	3 (1.2%)	0
傾眠	1 (1.7%)	0	0	0	1 (0.4%)	0
失神	1 (1.7%)	0	1 (0.5%)	0	2 (0.8%)	0
耳鳴	1 (1.7%)	0	0	0	1 (0.4%)	0
霧視	1 (1.7%)	0	0	0	1 (0.4%)	0
味覚消失	0	0	1 (0.5%)	0	1 (0.4%)	0
健忘	0	0	3 (1.6%)	0	3 (1.2%)	0
運動失調	0	0	1 (0.5%)	0	1 (0.4%)	0
平衡障害	0	0	1 (0.5%)	0	1 (0.4%)	0
灼熱感	0	0	1 (0.5%)	0	1 (0.4%)	0
頚動脈狭窄	0	0	1 (0.5%)	0	1 (0.4%)	0
大脳萎縮	0	0	1 (0.5%)	0	1 (0.4%)	0
痙攣	0	0	1 (0.5%)	0	1 (0.4%)	0
注意力障害	0	0	1 (0.5%)	0	1 (0.4%)	0
味覚異常	0	0	2 (1.1%)	0	2 (0.8%)	0
歩行障害	0	0	1 (0.5%)	0	1 (0.4%)	0
知覚過敏	0	0	1 (0.5%)	0	1 (0.4%)	0
不眠症	0	0	1 (0.5%)	0	1 (0.4%)	0
嗜眠	0	0	1 (0.5%)	0	1 (0.4%)	0
記憶障害	0	0	0	0	0	0
不随意性筋収縮	0	0	1 (0.5%)	0	1 (0.4%)	0
筋力低下	0	0	1 (0.5%)	0	1 (0.4%)	0
神経痛	0	0	1 (0.5%)	0	1 (0.4%)	0

TSF22PART4OF4: Treatment-Emergent Adverse Events by System Organ Class, Preferred Term, and Max CTCAE Grade by Baseline Liver Abnormality; CLL/SLL Monotherapy Safety Population – Relapsed/Refractory Subjects (Studies PCYC-1112-CA, PCYC-1102-CA)

	Pooled					
	Ibrutinib					
	Baseline Liver Function Abnormality=Yes		Baseline Liver Function Abnormality=No		Total	
	Any Grade	Grade 3+4	Any Grade	Grade 3+4	Any Grade	Grade 3+4
起立性低血圧	0	0	1 (0.5%)	1 (0.5%)	1 (0.4%)	1 (0.4%)
不全麻痺	0	0	1 (0.5%)	0	1 (0.4%)	0
嗅覚錯誤	0	0	0	0	0	0
多発ニューロパチー	0	0	0	0	0	0
下肢静止不能症候群	0	0	0	0	0	0
坐骨神経痛	0	0	0	0	0	0
暗点	0	0	1 (0.5%)	0	1 (0.4%)	0
副鼻腔炎に伴う頭痛	0	0	1 (0.5%)	0	1 (0.4%)	0
振戦	0	0	0	0	0	0
前庭神経炎	0	0	1 (0.5%)	1 (0.5%)	1 (0.4%)	1 (0.4%)
代謝および栄養障害	22 (36.7%)	7 (11.7%)	53 (28.5%)	12 (6.5%)	75 (30.5%)	19 (7.7%)
食欲減退	6 (10.0%)	2 (3.3%)	15 (8.1%)	2 (1.1%)	21 (8.5%)	4 (1.6%)
高尿酸血症	6 (10.0%)	1 (1.7%)	7 (3.8%)	3 (1.6%)	13 (5.3%)	4 (1.6%)
低カリウム血症	6 (10.0%)	2 (3.3%)	11 (5.9%)	2 (1.1%)	17 (6.9%)	4 (1.6%)
高血糖	3 (5.0%)	1 (1.7%)	8 (4.3%)	1 (0.5%)	11 (4.5%)	2 (0.8%)
低マグネシウム血症	3 (5.0%)	0	4 (2.2%)	0	7 (2.8%)	0
低アルブミン血症	2 (3.3%)	0	0	0	2 (0.8%)	0
低ナトリウム血症	2 (3.3%)	0	6 (3.2%)	3 (1.6%)	8 (3.3%)	3 (1.2%)
悪液質	1 (1.7%)	0	0	0	1 (0.4%)	0
脱水	1 (1.7%)	1 (1.7%)	6 (3.2%)	3 (1.6%)	7 (2.8%)	4 (1.6%)
水分過負荷	1 (1.7%)	0	0	0	1 (0.4%)	0
痛風	1 (1.7%)	0	2 (1.1%)	0	3 (1.2%)	0
高カリウム血症	1 (1.7%)	0	3 (1.6%)	0	4 (1.6%)	0
低カルシウム血症	1 (1.7%)	0	1 (0.5%)	0	2 (0.8%)	0
低リン酸血症	1 (1.7%)	0	2 (1.1%)	1 (0.5%)	3 (1.2%)	1 (0.4%)
鉄欠乏	1 (1.7%)	0	3 (1.6%)	0	4 (1.6%)	0
過少体重	1 (1.7%)	0	0	0	1 (0.4%)	0
ビタミンD欠乏	1 (1.7%)	0	0	0	1 (0.4%)	0
電解質失調	0	0	2 (1.1%)	0	2 (0.8%)	0
体液貯留	0	0	0	0	0	0
高脂血症	0	0	2 (1.1%)	0	2 (0.8%)	0
高マグネシウム血症	0	0	1 (0.5%)	0	1 (0.4%)	0

TSF22PART4OF4: Treatment-Emergent Adverse Events by System Organ Class, Preferred Term, and Max CTCAE Grade by Baseline Liver Abnormality; CLL/SLL Monotherapy Safety Population – Relapsed/Refractory Subjects (Studies PCYC-1112-CA, PCYC-1102-CA)

	Pooled					
	Ibrutinib					
	Baseline Liver Function Abnormality=Yes		Baseline Liver Function Abnormality=No		Total	
	Any Grade	Grade 3+4	Any Grade	Grade 3+4	Any Grade	Grade 3+4
低血糖症	0	0	3 (1.6%)	1 (0.5%)	3 (1.2%)	1 (0.4%)
低蛋白血症	0	0	1 (0.5%)	0	1 (0.4%)	0
代謝性アシドーシス	0	0	1 (0.5%)	1 (0.5%)	1 (0.4%)	1 (0.4%)
末梢性浮腫	0	0	2 (1.1%)	0	2 (0.8%)	0
腫瘍崩壊症候群	0	0	0	0	0	0
眼障害	18 (30.0%)	0	70 (37.6%)	0	88 (35.8%)	0
結膜出血	3 (5.0%)	0	0	0	3 (1.2%)	0
眼乾燥	3 (5.0%)	0	15 (8.1%)	0	18 (7.3%)	0
眼刺激	3 (5.0%)	0	3 (1.6%)	0	6 (2.4%)	0
眼そう痒症	3 (5.0%)	0	3 (1.6%)	0	6 (2.4%)	0
霧視	3 (5.0%)	0	19 (10.2%)	0	22 (8.9%)	0
硝子体浮遊物	3 (5.0%)	0	4 (2.2%)	0	7 (2.8%)	0
眼痛	2 (3.3%)	0	8 (4.3%)	0	10 (4.1%)	0
流涙増加	2 (3.3%)	0	8 (4.3%)	0	10 (4.1%)	0
羞明	2 (3.3%)	0	5 (2.7%)	0	7 (2.8%)	0
視力低下	2 (3.3%)	0	7 (3.8%)	0	9 (3.7%)	0
一過性黒内障	1 (1.7%)	0	0	0	1 (0.4%)	0
眼瞼痙攣	1 (1.7%)	0	1 (0.5%)	0	2 (0.8%)	0
白内障	1 (1.7%)	0	6 (3.2%)	0	7 (2.8%)	0
結膜炎	1 (1.7%)	0	6 (3.2%)	0	7 (2.8%)	0
複視	1 (1.7%)	0	1 (0.5%)	0	2 (0.8%)	0
眼瞼内反	1 (1.7%)	0	0	0	1 (0.4%)	0
眼瞼痛	1 (1.7%)	0	0	0	1 (0.4%)	0
眼充血	1 (1.7%)	0	5 (2.7%)	0	6 (2.4%)	0
眼筋麻痺	1 (1.7%)	0	0	0	1 (0.4%)	0
光視症	1 (1.7%)	0	1 (0.5%)	0	2 (0.8%)	0
硝子体剥離	1 (1.7%)	0	0	0	1 (0.4%)	0
眼の異常感	0	0	1 (0.5%)	0	1 (0.4%)	0
眼精疲労	0	0	0	0	0	0
眼瞼炎	0	0	1 (0.5%)	0	1 (0.4%)	0
片側失明	0	0	0	0	0	0
核性白内障	0	0	1 (0.5%)	0	1 (0.4%)	0

TSF22PART4OF4: Treatment-Emergent Adverse Events by System Organ Class, Preferred Term, and Max CTCAE Grade by Baseline Liver Abnormality; CLL/SLL Monotherapy Safety Population – Relapsed/Refractory Subjects (Studies PCYC-1112-CA, PCYC-1102-CA)

	Pooled					
	Ibrutinib					
	Baseline Liver Function Abnormality=Yes		Baseline Liver Function Abnormality=No		Total	
	Any Grade	Grade 3+4	Any Grade	Grade 3+4	Any Grade	Grade 3+4
網脈絡膜萎縮	0	0	1 (0.5%)	0	1 (0.4%)	0
結膜充血	0	0	1 (0.5%)	0	1 (0.4%)	0
眼球突出症	0	0	0	0	0	0
眼脂	0	0	2 (1.1%)	0	2 (0.8%)	0
眼の障害	0	0	1 (0.5%)	0	1 (0.4%)	0
眼瞼機能障害	0	0	1 (0.5%)	0	1 (0.4%)	0
黄斑変性	0	0	1 (0.5%)	0	1 (0.4%)	0
黄斑浮腫	0	0	1 (0.5%)	0	1 (0.4%)	0
高眼圧症	0	0	2 (1.1%)	0	2 (0.8%)	0
眼窩周囲浮腫	0	0	1 (0.5%)	0	1 (0.4%)	0
潰瘍性角膜炎	0	0	0	0	0	0
視力障害	0	0	3 (1.6%)	0	3 (1.2%)	0
硝子体変性	0	0	1 (0.5%)	0	1 (0.4%)	0
傷害、中毒および処置合併症	15 (25.0%)	2 (3.3%)	47 (25.3%)	3 (1.6%)	62 (25.2%)	5 (2.0%)
挫傷	7 (11.7%)	0	15 (8.1%)	0	22 (8.9%)	0
外傷性血腫	2 (3.3%)	0	2 (1.1%)	0	4 (1.6%)	0
節足動物咬傷	1 (1.7%)	0	6 (3.2%)	0	7 (2.8%)	0
骨挫傷	1 (1.7%)	0	0	0	1 (0.4%)	0
転倒	1 (1.7%)	0	5 (2.7%)	0	6 (2.4%)	0
筋損傷	1 (1.7%)	0	0	0	1 (0.4%)	0
処置後出血	1 (1.7%)	1 (1.7%)	0	0	1 (0.4%)	1 (0.4%)
処置による疼痛	1 (1.7%)	0	2 (1.1%)	0	3 (1.2%)	0
引っかき傷	1 (1.7%)	0	0	0	1 (0.4%)	0
脊椎圧迫骨折	1 (1.7%)	1 (1.7%)	0	0	1 (0.4%)	1 (0.4%)
硬膜下血腫	1 (1.7%)	0	2 (1.1%)	2 (1.1%)	3 (1.2%)	2 (0.8%)
熱傷	1 (1.7%)	0	1 (0.5%)	0	2 (0.8%)	0
動物による引っかき傷	0	0	1 (0.5%)	0	1 (0.4%)	0
足関節部骨折	0	0	1 (0.5%)	0	1 (0.4%)	0
擦過傷	0	0	3 (1.6%)	0	3 (1.2%)	0
眼挫傷	0	0	1 (0.5%)	0	1 (0.4%)	0
体内異物	0	0	1 (0.5%)	0	1 (0.4%)	0
放射線胃腸炎	0	0	1 (0.5%)	0	1 (0.4%)	0

TSF22PART4OF4: Treatment-Emergent Adverse Events by System Organ Class, Preferred Term, and Max CTCAE Grade by Baseline Liver Abnormality; CLL/SLL Monotherapy Safety Population – Relapsed/Refractory Subjects (Studies PCYC-1112-CA, PCYC-1102-CA)

	Pooled					
	Ibrutinib					
	Baseline Liver Function Abnormality=Yes		Baseline Liver Function Abnormality=No		Total	
	Any Grade	Grade 3+4	Any Grade	Grade 3+4	Any Grade	Grade 3+4
注入に伴う反応	0	0	0	0	0	0
注入部位小水疱	0	0	1 (0.5%)	0	1 (0.4%)	0
関節損傷	0	0	2 (1.1%)	0	2 (0.8%)	0
裂傷	0	0	2 (1.1%)	0	2 (0.8%)	0
靭帯捻挫	0	0	0	0	0	0
口腔内損傷	0	0	1 (0.5%)	0	1 (0.4%)	0
多発骨折	0	0	1 (0.5%)	1 (0.5%)	1 (0.4%)	1 (0.4%)
肉離れ	0	0	0	0	0	0
眼窩周囲挫傷	0	0	1 (0.5%)	0	1 (0.4%)	0
処置後合併症	0	0	0	0	0	0
処置後腫脹	0	0	1 (0.5%)	0	1 (0.4%)	0
術後発熱	0	0	1 (0.5%)	0	1 (0.4%)	0
肋骨骨折	0	0	1 (0.5%)	0	1 (0.4%)	0
交通事故	0	0	0	0	0	0
皮膚創傷	0	0	0	0	0	0
皮下血腫	0	0	1 (0.5%)	0	1 (0.4%)	0
腱炎	0	0	1 (0.5%)	0	1 (0.4%)	0
上肢骨折	0	0	1 (0.5%)	0	1 (0.4%)	0
有毒性刺傷	0	0	1 (0.5%)	0	1 (0.4%)	0
手首関節骨折	0	0	1 (0.5%)	0	1 (0.4%)	0
血管障害	15 (25.0%)	2 (3.3%)	32 (17.2%)	7 (3.8%)	47 (19.1%)	9 (3.7%)
高血圧	5 (8.3%)	2 (3.3%)	13 (7.0%)	6 (3.2%)	18 (7.3%)	8 (3.3%)
挫傷	3 (5.0%)	0	7 (3.8%)	0	10 (4.1%)	0
血腫	2 (3.3%)	0	1 (0.5%)	0	3 (1.2%)	0
低血圧	2 (3.3%)	0	2 (1.1%)	0	4 (1.6%)	0
リンパ浮腫	1 (1.7%)	0	1 (0.5%)	0	2 (0.8%)	0
メレナ	1 (1.7%)	0	0	0	1 (0.4%)	0
壊死	1 (1.7%)	0	0	0	1 (0.4%)	0
表在性静脈炎	1 (1.7%)	0	0	0	1 (0.4%)	0
血栓性静脈炎	1 (1.7%)	0	0	0	1 (0.4%)	0
静脈瘤	1 (1.7%)	0	0	0	1 (0.4%)	0
動脈瘤	0	0	1 (0.5%)	0	1 (0.4%)	0

TSF22PART4OF4: Treatment-Emergent Adverse Events by System Organ Class, Preferred Term, and Max CTCAE Grade by Baseline Liver Abnormality; CLL/SLL Monotherapy Safety Population – Relapsed/Refractory Subjects (Studies PCYC-1112-CA, PCYC-1102-CA)

	Pooled					
	Ibrutinib					
	Baseline Liver Function Abnormality=Yes		Baseline Liver Function Abnormality=No		Total	
	Any Grade	Grade 3+4	Any Grade	Grade 3+4	Any Grade	Grade 3+4
狭心症	0	0	3 (1.6%)	1 (0.5%)	3 (1.2%)	1 (0.4%)
結膜出血	0	0	2 (1.1%)	0	2 (0.8%)	0
深部静脈血栓症	0	0	0	0	0	0
斑状出血	0	0	1 (0.5%)	0	1 (0.4%)	0
塞栓症	0	0	1 (0.5%)	0	1 (0.4%)	0
鼻出血	0	0	3 (1.6%)	0	3 (1.2%)	0
潮紅	0	0	0	0	0	0
血精液症	0	0	1 (0.5%)	0	1 (0.4%)	0
出血	0	0	1 (0.5%)	0	1 (0.4%)	0
ほてり	0	0	1 (0.5%)	0	1 (0.4%)	0
起立性低血圧	0	0	0	0	0	0
末梢冷感	0	0	0	0	0	0
直腸出血	0	0	2 (1.1%)	0	2 (0.8%)	0
強膜出血	0	0	1 (0.5%)	0	1 (0.4%)	0
皮膚潰瘍	0	0	1 (0.5%)	0	1 (0.4%)	0
鎖骨下静脈血栓症	0	0	0	0	0	0
表在性血栓性静脈炎	0	0	0	0	0	0
臨床検査	12 (20.0%)	4 (6.7%)	36 (19.4%)	7 (3.8%)	48 (19.5%)	11 (4.5%)
血中クレアチニン増加	3 (5.0%)	0	1 (0.5%)	0	4 (1.6%)	0
体重減少	3 (5.0%)	1 (1.7%)	12 (6.5%)	2 (1.1%)	15 (6.1%)	3 (1.2%)
心雑音	2 (3.3%)	0	1 (0.5%)	0	3 (1.2%)	0
リンパ球数増加	2 (3.3%)	2 (3.3%)	1 (0.5%)	0	3 (1.2%)	2 (0.8%)
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	1 (1.7%)	0	3 (1.6%)	0	4 (1.6%)	0
β２ミクログロブリン増加	1 (1.7%)	0	0	0	1 (0.4%)	0
血中アルカリホスファターゼ増加	1 (1.7%)	0	1 (0.5%)	0	2 (0.8%)	0
血中乳酸脱水素酵素増加	1 (1.7%)	1 (1.7%)	0	0	1 (0.4%)	1 (0.4%)
血中尿酸増加	1 (1.7%)	0	0	0	1 (0.4%)	0
心電図ＱＴ延長	1 (1.7%)	0	1 (0.5%)	0	2 (0.8%)	0
γ－グルタミルトランスフェラーゼ増加	1 (1.7%)	0	0	0	1 (0.4%)	0
前立腺特異性抗原増加	1 (1.7%)	0	0	0	1 (0.4%)	0
総蛋白増加	1 (1.7%)	0	0	0	1 (0.4%)	0
ビタミンＢ１２減少	1 (1.7%)	0	0	0	1 (0.4%)	0

TSF22PART4OF4: Treatment-Emergent Adverse Events by System Organ Class, Preferred Term, and Max CTCAE Grade by Baseline Liver Abnormality; CLL/SLL Monotherapy Safety Population – Relapsed/Refractory Subjects (Studies PCYC-1112-CA, PCYC-1102-CA)

	Pooled					
	Ibrutinib					
	Baseline Liver Function Abnormality=Yes		Baseline Liver Function Abnormality=No		Total	
	Any Grade	Grade 3+4	Any Grade	Grade 3+4	Any Grade	Grade 3+4
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	0	0	3 (1.6%)	0	3 (1.2%)	0
出血時間延長	0	0	1 (0.5%)	0	1 (0.4%)	0
血中アルブミン減少	0	0	1 (0.5%)	0	1 (0.4%)	0
血中ビリルビン増加	0	0	0	0	0	0
血中免疫グロブリンG減少	0	0	0	0	0	0
血中免疫グロブリンM減少	0	0	0	0	0	0
血中カリウム増加	0	0	0	0	0	0
血圧上昇	0	0	1 (0.5%)	0	1 (0.4%)	0
血中プロラクチン増加	0	0	1 (0.5%)	0	1 (0.4%)	0
血中甲状腺刺激ホルモン増加	0	0	1 (0.5%)	0	1 (0.4%)	0
血中尿素増加	0	0	3 (1.6%)	0	3 (1.2%)	0
呼吸音異常	0	0	1 (0.5%)	0	1 (0.4%)	0
凝固時間延長	0	0	1 (0.5%)	0	1 (0.4%)	0
コンピュータ断層撮影異常	0	0	1 (0.5%)	0	1 (0.4%)	0
ＥＣＯＧパフォーマンスステータス悪化	0	0	0	0	0	0
駆出率減少	0	0	1 (0.5%)	0	1 (0.4%)	0
心電図ＱＴ間隔異常	0	0	1 (0.5%)	0	1 (0.4%)	0
内視鏡検査異常	0	0	1 (0.5%)	0	1 (0.4%)	0
フィブリンＤダイマー増加	0	0	1 (0.5%)	1 (0.5%)	1 (0.4%)	1 (0.4%)
ヘマトクリット減少	0	0	0	0	0	0
心拍数減少	0	0	1 (0.5%)	0	1 (0.4%)	0
心拍数増加	0	0	1 (0.5%)	0	1 (0.4%)	0
肝酵素上昇	0	0	1 (0.5%)	0	1 (0.4%)	0
免疫グロブリン減少	0	0	1 (0.5%)	1 (0.5%)	1 (0.4%)	1 (0.4%)
国際標準比増加	0	0	1 (0.5%)	0	1 (0.4%)	0
脂質増加	0	0	0	0	0	0
肝機能検査異常	0	0	0	0	0	0
単球数増加	0	0	0	0	0	0
好中球数減少	0	0	3 (1.6%)	3 (1.6%)	3 (1.2%)	3 (1.2%)
食道胃十二指腸内視鏡検査異常	0	0	1 (0.5%)	0	1 (0.4%)	0
血小板数減少	0	0	1 (0.5%)	0	1 (0.4%)	0

TSF22PART4OF4: Treatment-Emergent Adverse Events by System Organ Class, Preferred Term, and Max CTCAE Grade by Baseline Liver Abnormality; CLL/SLL Monotherapy Safety Population – Relapsed/Refractory Subjects (Studies PCYC-1112-CA, PCYC-1102-CA)

	Pooled					
	Ibrutinib					
	Baseline Liver Function Abnormality=Yes		Baseline Liver Function Abnormality=No		Total	
	Any Grade	Grade 3+4	Any Grade	Grade 3+4	Any Grade	Grade 3+4
総蛋白減少	0	0	0	0	0	0
ＲＳウイルス検査陽性	0	0	0	0	0	0
血清フェリチン減少	0	0	1 (0.5%)	0	1 (0.4%)	0
トロポニン増加	0	0	0	0	0	0
視標追跡検査異常	0	0	1 (0.5%)	0	1 (0.4%)	0
ビタミンＢ６減少	0	0	1 (0.5%)	0	1 (0.4%)	0
体重増加	0	0	2 (1.1%)	0	2 (0.8%)	0
白血球数減少	0	0	1 (0.5%)	0	1 (0.4%)	0
白血球数増加	0	0	0	0	0	0
良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）	10 (16.7%)	3 (5.0%)	19 (10.2%)	3 (1.6%)	29 (11.8%)	6 (2.4%)
慢性リンパ性白血病	2 (3.3%)	1 (1.7%)	1 (0.5%)	0	3 (1.2%)	1 (0.4%)
扁平上皮癌	2 (3.3%)	0	3 (1.6%)	0	5 (2.0%)	0
皮膚有棘細胞癌	2 (3.3%)	0	0	0	2 (0.8%)	0
基底細胞癌	1 (1.7%)	0	6 (3.2%)	0	7 (2.8%)	0
白血病	1 (1.7%)	0	0	0	1 (0.4%)	0
肉腫	1 (1.7%)	0	0	0	1 (0.4%)	0
腫瘍フレア	1 (1.7%)	1 (1.7%)	0	0	1 (0.4%)	1 (0.4%)
腫瘍崩壊症候群	1 (1.7%)	1 (1.7%)	0	0	1 (0.4%)	1 (0.4%)
ボーエン病	0	0	1 (0.5%)	0	1 (0.4%)	0
線維性組織球腫	0	0	1 (0.5%)	0	1 (0.4%)	0
消化器癌	0	0	1 (0.5%)	0	1 (0.4%)	0
遠隔転移を伴う肺腺癌	0	0	1 (0.5%)	1 (0.5%)	1 (0.4%)	1 (0.4%)
悪性組織球増殖症	0	0	1 (0.5%)	0	1 (0.4%)	0
転移部痛	0	0	0	0	0	0
遠隔転移を伴う扁平上皮癌	0	0	0	0	0	0
末梢性Ｔ細胞性リンパ腫、組織型不明	0	0	1 (0.5%)	0	1 (0.4%)	0
リクター症候群	0	0	1 (0.5%)	0	1 (0.4%)	0
脂漏性角化症	0	0	0	0	0	0
皮膚癌	0	0	1 (0.5%)	1 (0.5%)	1 (0.4%)	1 (0.4%)
皮膚乳頭腫	0	0	1 (0.5%)	0	1 (0.4%)	0
軟部組織新生物	0	0	1 (0.5%)	0	1 (0.4%)	0

TSF22PART4OF4: Treatment-Emergent Adverse Events by System Organ Class, Preferred Term, and Max CTCAE Grade by Baseline Liver Abnormality; CLL/SLL Monotherapy Safety Population – Relapsed/Refractory Subjects (Studies PCYC-1112-CA, PCYC-1102-CA)

	Pooled					
	Ibrutinib					
	Baseline Liver Function Abnormality=Yes		Baseline Liver Function Abnormality=No		Total	
	Any Grade	Grade 3+4	Any Grade	Grade 3+4	Any Grade	Grade 3+4
肺扁平上皮癌	0	0	1 (0.5%)	1 (0.5%)	1 (0.4%)	1 (0.4%)
舌新生物	0	0	0	0	0	0
腫瘍疼痛	0	0	0	0	0	0
精神障害	10 (16.7%)	0	35 (18.8%)	2 (1.1%)	45 (18.3%)	2 (0.8%)
不安	4 (6.7%)	0	9 (4.8%)	0	13 (5.3%)	0
うつ病	4 (6.7%)	0	4 (2.2%)	0	8 (3.3%)	0
不眠症	2 (3.3%)	0	10 (5.4%)	1 (0.5%)	12 (4.9%)	1 (0.4%)
不快気分	1 (1.7%)	0	0	0	1 (0.4%)	0
自殺念慮	1 (1.7%)	0	1 (0.5%)	0	2 (0.8%)	0
異常な夢	0	0	0	0	0	0
攻撃性	0	0	0	0	0	0
激越	0	0	0	0	0	0
錯乱状態	0	0	5 (2.7%)	0	5 (2.0%)	0
譫妄	0	0	0	0	0	0
抑うつ気分	0	0	1 (0.5%)	0	1 (0.4%)	0
幻覚	0	0	1 (0.5%)	0	1 (0.4%)	0
リビドー減退	0	0	1 (0.5%)	0	1 (0.4%)	0
大うつ病	0	0	0	0	0	0
躁病	0	0	1 (0.5%)	1 (0.5%)	1 (0.4%)	1 (0.4%)
精神状態変化	0	0	1 (0.5%)	0	1 (0.4%)	0
気分変化	0	0	1 (0.5%)	0	1 (0.4%)	0
気分動揺	0	0	1 (0.5%)	0	1 (0.4%)	0
悪夢	0	0	0	0	0	0
パニック発作	0	0	1 (0.5%)	0	1 (0.4%)	0
精神病性障害	0	0	1 (0.5%)	1 (0.5%)	1 (0.4%)	1 (0.4%)
落ち着きのなさ	0	0	0	0	0	0
睡眠障害	0	0	1 (0.5%)	0	1 (0.4%)	0
身体妄想	0	0	0	0	0	0
傾眠	0	0	1 (0.5%)	0	1 (0.4%)	0
ストレス	0	0	1 (0.5%)	0	1 (0.4%)	0
心臓障害	8 (13.3%)	2 (3.3%)	35 (18.8%)	12 (6.5%)	43 (17.5%)	14 (5.7%)
心房細動	3 (5.0%)	1 (1.7%)	11 (5.9%)	8 (4.3%)	14 (5.7%)	9 (3.7%)

TSF22PART4OF4: Treatment-Emergent Adverse Events by System Organ Class, Preferred Term, and Max CTCAE Grade by Baseline Liver Abnormality; CLL/SLL Monotherapy Safety Population – Relapsed/Refractory Subjects (Studies PCYC-1112-CA, PCYC-1102-CA)

	Pooled					
	Ibrutinib					
	Baseline Liver Function Abnormality=Yes		Baseline Liver Function Abnormality=No		Total	
	Any Grade	Grade 3+4	Any Grade	Grade 3+4	Any Grade	Grade 3+4
末梢性浮腫	3 (5.0%)	0	1 (0.5%)	0	4 (1.6%)	0
房室ブロック	1 (1.7%)	1 (1.7%)	1 (0.5%)	0	2 (0.8%)	1 (0.4%)
呼吸困難	1 (1.7%)	0	1 (0.5%)	0	2 (0.8%)	0
急性心筋梗塞	0	0	0	0	0	0
狭心症	0	0	3 (1.6%)	0	3 (1.2%)	0
大動脈弁狭窄	0	0	0	0	0	0
心房粗動	0	0	2 (1.1%)	0	2 (0.8%)	0
心房頻脈	0	0	1 (0.5%)	0	1 (0.4%)	0
徐脈	0	0	1 (0.5%)	0	1 (0.4%)	0
左脚ブロック	0	0	1 (0.5%)	0	1 (0.4%)	0
右脚ブロック	0	0	1 (0.5%)	0	1 (0.4%)	0
心停止	0	0	1 (0.5%)	0	1 (0.4%)	0
心不全	0	0	2 (1.1%)	1 (0.5%)	2 (0.8%)	1 (0.4%)
うっ血性心不全	0	0	2 (1.1%)	2 (1.1%)	2 (0.8%)	2 (0.8%)
心拡大	0	0	1 (0.5%)	0	1 (0.4%)	0
胸部不快感	0	0	1 (0.5%)	0	1 (0.4%)	0
心房拡張	0	0	1 (0.5%)	0	1 (0.4%)	0
労作性呼吸困難	0	0	2 (1.1%)	0	2 (0.8%)	0
水分過負荷	0	0	1 (0.5%)	0	1 (0.4%)	0
喀血	0	0	1 (0.5%)	0	1 (0.4%)	0
心筋梗塞	0	0	1 (0.5%)	1 (0.5%)	1 (0.4%)	1 (0.4%)
動悸	0	0	5 (2.7%)	0	5 (2.0%)	0
肺水腫	0	0	1 (0.5%)	0	1 (0.4%)	0
洞性徐脈	0	0	2 (1.1%)	0	2 (0.8%)	0
洞性頻脈	0	0	2 (1.1%)	0	2 (0.8%)	0
上室性頻脈	0	0	0	0	0	0
失神	0	0	2 (1.1%)	1 (0.5%)	2 (0.8%)	1 (0.4%)
頻脈	0	0	1 (0.5%)	0	1 (0.4%)	0
耳および迷路障害	7 (11.7%)	0	15 (8.1%)	0	22 (8.9%)	0
耳痛	3 (5.0%)	0	3 (1.6%)	0	6 (2.4%)	0
難聴	2 (3.3%)	0	2 (1.1%)	0	4 (1.6%)	0
耳鳴	2 (3.3%)	0	2 (1.1%)	0	4 (1.6%)	0

TSF22PART4OF4: Treatment-Emergent Adverse Events by System Organ Class, Preferred Term, and Max CTCAE Grade by Baseline Liver Abnormality; CLL/SLL Monotherapy Safety Population – Relapsed/Refractory Subjects (Studies PCYC-1112-CA, PCYC-1102-CA)

	Pooled					
	Ibrutinib					
	Baseline Liver Function Abnormality=Yes		Baseline Liver Function Abnormality=No		Total	
	Any Grade	Grade 3+4	Any Grade	Grade 3+4	Any Grade	Grade 3+4
片耳難聴	1 (1.7%)	0	1 (0.5%)	0	2 (0.8%)	0
耳不快感	1 (1.7%)	0	1 (0.5%)	0	2 (0.8%)	0
聴覚障害	1 (1.7%)	0	1 (0.5%)	0	2 (0.8%)	0
感音性難聴	0	0	0	0	0	0
耳の障害	0	0	1 (0.5%)	0	1 (0.4%)	0
耳出血	0	0	1 (0.5%)	0	1 (0.4%)	0
耳感染	0	0	1 (0.5%)	0	1 (0.4%)	0
耳管機能障害	0	0	1 (0.5%)	0	1 (0.4%)	0
聴力低下	0	0	1 (0.5%)	0	1 (0.4%)	0
鼓膜炎	0	0	1 (0.5%)	0	1 (0.4%)	0
外耳炎	0	0	1 (0.5%)	0	1 (0.4%)	0
鼓膜充血	0	0	0	0	0	0
鼓膜穿孔	0	0	1 (0.5%)	0	1 (0.4%)	0
回転性めまい	0	0	2 (1.1%)	0	2 (0.8%)	0
免疫系障害	7 (11.7%)	2 (3.3%)	13 (7.0%)	0	20 (8.1%)	2 (0.8%)
節足動物咬傷アレルギー	3 (5.0%)	1 (1.7%)	4 (2.2%)	0	7 (2.8%)	1 (0.4%)
低ヶグロブリン血症	3 (5.0%)	1 (1.7%)	3 (1.6%)	0	6 (2.4%)	1 (0.4%)
移植片対宿主病	1 (1.7%)	0	0	0	1 (0.4%)	0
季節性アレルギー	1 (1.7%)	0	2 (1.1%)	0	3 (1.2%)	0
動物アレルギー	0	0	0	0	0	0
アナフィラキシーショック	0	0	0	0	0	0
薬物過敏症	0	0	3 (1.6%)	0	3 (1.2%)	0
好酸球性食道炎	0	0	1 (0.5%)	0	1 (0.4%)	0
過敏症	0	0	0	0	0	0
サルコイドーシス	0	0	0	0	0	0
腎および尿路障害	6 (10.0%)	1 (1.7%)	26 (14.0%)	5 (2.7%)	32 (13.0%)	6 (2.4%)
排尿困難	2 (3.3%)	1 (1.7%)	5 (2.7%)	0	7 (2.8%)	1 (0.4%)
血尿	2 (3.3%)	0	0	0	2 (0.8%)	0
膀胱結石	1 (1.7%)	0	1 (0.5%)	0	2 (0.8%)	0
緊張性膀胱	1 (1.7%)	0	0	0	1 (0.4%)	0
頻尿	1 (1.7%)	0	5 (2.7%)	0	6 (2.4%)	0
尿路感染	1 (1.7%)	0	5 (2.7%)	1 (0.5%)	6 (2.4%)	1 (0.4%)

TSF22PART4OF4: Treatment-Emergent Adverse Events by System Organ Class, Preferred Term, and Max CTCAE Grade by Baseline Liver Abnormality; CLL/SLL Monotherapy Safety Population – Relapsed/Refractory Subjects (Studies PCYC-1112-CA, PCYC-1102-CA)

	Pooled					
	Ibrutinib					
	Baseline Liver Function Abnormality=Yes		Baseline Liver Function Abnormality=No		Total	
	Any Grade	Grade 3+4	Any Grade	Grade 3+4	Any Grade	Grade 3+4
尿流量減少	1 (1.7%)	0	0	0	1 (0.4%)	0
高窒素血症	0	0	1 (0.5%)	0	1 (0.4%)	0
非感染性膀胱炎	0	0	1 (0.5%)	1 (0.5%)	1 (0.4%)	1 (0.4%)
体液貯留	0	0	1 (0.5%)	0	1 (0.4%)	0
水腎症	0	0	0	0	0	0
水尿管症	0	0	0	0	0	0
腎結石症	0	0	0	0	0	0
夜間頻尿	0	0	0	0	0	0
多尿	0	0	2 (1.1%)	0	2 (0.8%)	0
腎不全	0	0	0	0	0	0
急性腎不全	0	0	2 (1.1%)	2 (1.1%)	2 (0.8%)	2 (0.8%)
腎機能障害	0	0	2 (1.1%)	1 (0.5%)	2 (0.8%)	1 (0.4%)
腎臓痛	0	0	1 (0.5%)	0	1 (0.4%)	0
排尿躊躇	0	0	1 (0.5%)	0	1 (0.4%)	0
尿失禁	0	0	1 (0.5%)	0	1 (0.4%)	0
尿閉	0	0	2 (1.1%)	0	2 (0.8%)	0
肝胆道系障害	4 (6.7%)	0	5 (2.7%)	1 (0.5%)	9 (3.7%)	1 (0.4%)
高ビリルビン血症	4 (6.7%)	0	1 (0.5%)	1 (0.5%)	5 (2.0%)	1 (0.4%)
胆嚢炎	0	0	2 (1.1%)	0	2 (0.8%)	0
胆石症	0	0	1 (0.5%)	0	1 (0.4%)	0
低アルブミン血症	0	0	1 (0.5%)	0	1 (0.4%)	0
低蛋白血症	0	0	1 (0.5%)	0	1 (0.4%)	0
生殖系および乳房障害	4 (6.7%)	0	8 (4.3%)	0	12 (4.9%)	0
血精液症	1 (1.7%)	0	0	0	1 (0.4%)	0
ほてり	1 (1.7%)	0	0	0	1 (0.4%)	0
骨盤痛	1 (1.7%)	0	0	0	1 (0.4%)	0
前立腺腫大	1 (1.7%)	0	0	0	1 (0.4%)	0
バルトリン嚢腫	0	0	1 (0.5%)	0	1 (0.4%)	0
良性前立腺肥大症	0	0	0	0	0	0
乳房石灰化	0	0	1 (0.5%)	0	1 (0.4%)	0
乳房圧痛	0	0	1 (0.5%)	0	1 (0.4%)	0
勃起不全	0	0	1 (0.5%)	0	1 (0.4%)	0

TSF22PART4OF4: Treatment-Emergent Adverse Events by System Organ Class, Preferred Term, and Max CTCAE Grade by Baseline Liver Abnormality; CLL/SLL Monotherapy Safety Population – Relapsed/Refractory Subjects (Studies PCYC-1112-CA, PCYC-1102-CA)

	Pooled Ibrutinib					
	Baseline Liver Function Abnormality=Yes		Baseline Liver Function Abnormality=No		Total	
	Any Grade	Grade 3+4	Any Grade	Grade 3+4	Any Grade	Grade 3+4
勃起増強	0	0	1 (0.5%)	0	1 (0.4%)	0
月経過多	0	0	1 (0.5%)	0	1 (0.4%)	0
前立腺炎	0	0	1 (0.5%)	0	1 (0.4%)	0
精巣痛	0	0	1 (0.5%)	0	1 (0.4%)	0
精巣腫脹	0	0	1 (0.5%)	0	1 (0.4%)	0
外陰腟不快感	0	0	1 (0.5%)	0	1 (0.4%)	0
外陰腟乾燥	0	0	0	0	0	0
外陰腟痛	0	0	0	0	0	0
外陰腟そう痒症	0	0	0	0	0	0
社会環境	1 (1.7%)	1 (1.7%)	0	0	1 (0.4%)	1 (0.4%)
パートナーの妊娠	1 (1.7%)	1 (1.7%)	0	0	1 (0.4%)	1 (0.4%)
先天性、家族性および遺伝性障害	0	0	1 (0.5%)	0	1 (0.4%)	0
ジルベール症候群	0	0	1 (0.5%)	0	1 (0.4%)	0
内分泌障害	0	0	4 (2.2%)	1 (0.5%)	4 (1.6%)	1 (0.4%)
甲状腺腫	0	0	1 (0.5%)	0	1 (0.4%)	0
高血糖	0	0	1 (0.5%)	1 (0.5%)	1 (0.4%)	1 (0.4%)
性腺機能低下	0	0	1 (0.5%)	0	1 (0.4%)	0
甲状腺機能低下症	0	0	1 (0.5%)	0	1 (0.4%)	0

Key: TEAE = Treatment-Emergent Adverse Events
Note: A subject with multiple severity ratings for a given AE was counted only once under the maximum severity.
Subjects with missing baseline values are included in total column but not shown separately.
Adverse events are presented by descending frequency of SOC and PT within SOC within Any Grade for Baseline Liver Function Abnormality=Yes and Pooled Ibrutinib, those with the same frequency are presented alphabetically.
Percentages are calculated with the number of subjects in safety population as denominators.
Adverse events were coded using MedDRA Version 16.1.
Study 1102 population was comprised of 51 subjects in study cohorts 1 and 4 (relapsed/refractory disease) who received 420 mg/day ibrutinib.
Pooled ibrutinib population comprised of 195 subjects from Study 1112 and 51 subjects from Study 1102 (cohorts 1 and 4) with relapsed/refractory CLL/SLL who received at least 1 dose of ibrutinib 420 mg/day.

[TSF22PART4OF4.rtf] [JNJ-54179060\Z_SCS\DBR_ISS_2014\RE_ISS_ROW\tsf22.sas] 21APR2014, 23:03

参照元：5.3.5.3.4 ISS TSF22PART4OF4

表 2.7.4-付録-46 Incidence of Treatment-Emergent Adverse Events by System Organ Class, Preferred Term, and Max CTCAE Grade by CYP3A4 Inhibitors Status; CLL/SLL Monotherapy Safety Population – Relapsed/Refractory Subjects (Studies PCYC-1112-CA, PCYC-1102-CA)

TSF22-1PART4OF4:Incidence of Treatment-Emergent Adverse Events by System Organ Class, Preferred Term, and Max CTCAE Grade by CYP3A4 Inhibitors Status; CLL/SLL Monotherapy Safety Population – Relapsed/Refractory Subjects (Studies PCYC-1112-CA, PCYC-1102-CA)

	Pooled					
	Ibrutinib					
	Received CYP3A4 Inhibitors=Yes		Received CYP3A4 Inhibitors=No		Total	
	Any Grade	Grade 3+4	Any Grade	Grade 3+4	Any Grade	Grade 3+4
Analysis Set: Safety Population	115		131		246	
Subjects with TEAEs	115 (100.0%)	76 (66.1%)	130 (99.2%)	56 (42.7%)	245 (99.6%)	132 (53.7%)
MedDRA SOC/preferred term						
胃腸障害	98 (85.2%)	11 (9.6%)	99 (75.6%)	9 (6.9%)	197 (80.1%)	20 (8.1%)
下痢	67 (58.3%)	6 (5.2%)	56 (42.7%)	4 (3.1%)	123 (50.0%)	10 (4.1%)
悪心	31 (27.0%)	3 (2.6%)	30 (22.9%)	1 (0.8%)	61 (24.8%)	4 (1.6%)
便秘	24 (20.9%)	1 (0.9%)	17 (13.0%)	0	41 (16.7%)	1 (0.4%)
嘔吐	21 (18.3%)	1 (0.9%)	16 (12.2%)	0	37 (15.0%)	1 (0.4%)
口内炎	17 (14.8%)	0	12 (9.2%)	1 (0.8%)	29 (11.8%)	1 (0.4%)
腹痛	13 (11.3%)	2 (1.7%)	6 (4.6%)	0	19 (7.7%)	2 (0.8%)
口内乾燥	12 (10.4%)	0	8 (6.1%)	0	20 (8.1%)	0
消化不良	8 (7.0%)	0	13 (9.9%)	0	21 (8.5%)	0
腹部不快感	7 (6.1%)	0	2 (1.5%)	0	9 (3.7%)	0
口腔咽頭痛	6 (5.2%)	0	1 (0.8%)	0	7 (2.8%)	0
鼓腸	5 (4.3%)	0	4 (3.1%)	0	9 (3.7%)	0
上腹部痛	4 (3.5%)	0	6 (4.6%)	1 (0.8%)	10 (4.1%)	1 (0.4%)
胃食道逆流性疾患	4 (3.5%)	0	8 (6.1%)	0	12 (4.9%)	0
口腔内潰瘍形成	3 (2.6%)	0	6 (4.6%)	0	9 (3.7%)	0
歯痛	3 (2.6%)	0	4 (3.1%)	0	7 (2.8%)	0
大腸炎	2 (1.7%)	1 (0.9%)	2 (1.5%)	0	4 (1.6%)	1 (0.4%)
ウイルス性胃腸炎	2 (1.7%)	0	0	0	2 (0.8%)	0
口唇潰瘍	2 (1.7%)	0	1 (0.8%)	0	3 (1.2%)	0
口腔ヘルペス	2 (1.7%)	0	0	0	2 (0.8%)	0
口腔粘膜水疱形成	2 (1.7%)	0	0	0	2 (0.8%)	0
腹部膨満	1 (0.9%)	0	4 (3.1%)	0	5 (2.0%)	0
下腹部痛	1 (0.9%)	0	1 (0.8%)	0	2 (0.8%)	0
腹部圧痛	1 (0.9%)	0	0	0	1 (0.4%)	0
口唇炎	1 (0.9%)	0	2 (1.5%)	0	3 (1.2%)	0
味覚異常	1 (0.9%)	0	0	0	1 (0.4%)	0
便量増加	1 (0.9%)	0	0	0	1 (0.4%)	0

TSF22-1PART4OF4:Incidence of Treatment-Emergent Adverse Events by System Organ Class, Preferred Term, and Max CTCAE Grade by CYP3A4 Inhibitors Status; CLL/SLL Monotherapy Safety Population – Relapsed/Refractory Subjects (Studies PCYC-1112-CA, PCYC-1102-CA)

	Pooled					
	Ibrutinib					
	Received CYP3A4 Inhibitors=Yes		Received CYP3A4 Inhibitors=No		Total	
	Any Grade	Grade 3+4	Any Grade	Grade 3+4	Any Grade	Grade 3+4
胃炎	1 (0.9%)	1 (0.9%)	0	0	1 (0.4%)	1 (0.4%)
消化管感染	1 (0.9%)	0	0	0	1 (0.4%)	0
歯肉肥厚	1 (0.9%)	0	0	0	1 (0.4%)	0
歯肉潰瘍	1 (0.9%)	0	0	0	1 (0.4%)	0
舌炎	1 (0.9%)	0	0	0	1 (0.4%)	0
舌痛	1 (0.9%)	0	0	0	1 (0.4%)	0
血便排泄	1 (0.9%)	0	0	0	1 (0.4%)	0
味覚減退	1 (0.9%)	0	0	0	1 (0.4%)	0
イレウス	1 (0.9%)	0	0	0	1 (0.4%)	0
腸潰瘍	1 (0.9%)	0	0	0	1 (0.4%)	0
過敏性腸症候群	1 (0.9%)	0	0	0	1 (0.4%)	0
大腸閉塞	1 (0.9%)	0	0	0	1 (0.4%)	0
口唇乾燥	1 (0.9%)	0	0	0	1 (0.4%)	0
潰瘍性食道炎	1 (0.9%)	0	0	0	1 (0.4%)	0
口腔細菌感染	1 (0.9%)	0	0	0	1 (0.4%)	0
口腔障害	1 (0.9%)	0	0	0	1 (0.4%)	0
口腔内痛	1 (0.9%)	0	4 (3.1%)	1 (0.8%)	5 (2.0%)	1 (0.4%)
舌変色	1 (0.9%)	0	0	0	1 (0.4%)	0
臍ヘルニア	1 (0.9%)	0	0	0	1 (0.4%)	0
腹部ヘルニア	0	0	3 (2.3%)	0	3 (1.2%)	0
裂肛	0	0	0	0	0	0
肛門出血	0	0	1 (0.8%)	0	1 (0.4%)	0
アフタ性口内炎	0	0	3 (2.3%)	0	3 (1.2%)	0
腹水	0	0	1 (0.8%)	0	1 (0.4%)	0
大腸腺腫	0	0	1 (0.8%)	0	1 (0.4%)	0
嚥下障害	0	0	1 (0.8%)	0	1 (0.4%)	0
心窩部不快感	0	0	0	0	0	0
おくび	0	0	1 (0.8%)	0	1 (0.4%)	0
食中毒	0	0	1 (0.8%)	0	1 (0.4%)	0
胃腸障害	0	0	0	0	0	0
歯肉出血	0	0	5 (3.8%)	0	5 (2.0%)	0
歯肉痛	0	0	0	0	0	0
痔出血	0	0	1 (0.8%)	0	1 (0.4%)	0

TSF22-1PART4OF4:Incidence of Treatment-Emergent Adverse Events by System Organ Class, Preferred Term, and Max CTCAE Grade by CYP3A4 Inhibitors Status; CLL/SLL Monotherapy Safety Population – Relapsed/Refractory Subjects (Studies PCYC-1112-CA, PCYC-1102-CA)

	Pooled					
	Ibrutinib					
	Received CYP3A4 Inhibitors=Yes		Received CYP3A4 Inhibitors=No		Total	
	Any Grade	Grade 3+4	Any Grade	Grade 3+4	Any Grade	Grade 3+4
痔核	0	0	2 (1.5%)	0	2 (0.8%)	0
口の感覚鈍麻	0	0	0	0	0	0
鼠径ヘルニア	0	0	1 (0.8%)	0	1 (0.4%)	0
腸閉塞	0	0	1 (0.8%)	1 (0.8%)	1 (0.4%)	1 (0.4%)
大腸ポリープ	0	0	1 (0.8%)	0	1 (0.4%)	0
口唇痛	0	0	0	0	0	0
口唇腫脹	0	0	0	0	0	0
吸収不良	0	0	0	0	0	0
口腔内出血	0	0	1 (0.8%)	0	1 (0.4%)	0
食道拡張	0	0	1 (0.8%)	0	1 (0.4%)	0
食道痙攣	0	0	1 (0.8%)	0	1 (0.4%)	0
口腔カンジダ症	0	0	1 (0.8%)	0	1 (0.4%)	0
口腔内不快感	0	0	1 (0.8%)	0	1 (0.4%)	0
口腔知覚不全	0	0	0	0	0	0
口の錯感覚	0	0	0	0	0	0
消化性潰瘍	0	0	0	0	0	0
歯状態不良	0	0	1 (0.8%)	0	1 (0.4%)	0
直腸出血	0	0	0	0	0	0
唾液腺障害	0	0	1 (0.8%)	0	1 (0.4%)	0
脾臓動脈瘤	0	0	1 (0.8%)	1 (0.8%)	1 (0.4%)	1 (0.4%)
舌腫脹	0	0	1 (0.8%)	0	1 (0.4%)	0
感染症および寄生虫症	97 (84.3%)	41 (35.7%)	77 (58.8%)	16 (12.2%)	174 (70.7%)	57 (23.2%)
上気道感染	34 (29.6%)	0	17 (13.0%)	1 (0.8%)	51 (20.7%)	1 (0.4%)
肺炎	21 (18.3%)	14 (12.2%)	4 (3.1%)	3 (2.3%)	25 (10.2%)	17 (6.9%)
副鼻腔炎	18 (15.7%)	4 (3.5%)	11 (8.4%)	0	29 (11.8%)	4 (1.6%)
尿路感染	10 (8.7%)	3 (2.6%)	10 (7.6%)	4 (3.1%)	20 (8.1%)	7 (2.8%)
蜂巣炎	6 (5.2%)	4 (3.5%)	5 (3.8%)	2 (1.5%)	11 (4.5%)	6 (2.4%)
肺感染	6 (5.2%)	5 (4.3%)	0	0	6 (2.4%)	5 (2.0%)
口腔ヘルペス	6 (5.2%)	0	3 (2.3%)	0	9 (3.7%)	0
真菌感染	5 (4.3%)	0	0	0	5 (2.0%)	0
帯状疱疹	5 (4.3%)	0	6 (4.6%)	1 (0.8%)	11 (4.5%)	1 (0.4%)
感染	4 (3.5%)	0	1 (0.8%)	0	5 (2.0%)	0
鼻咽頭炎	4 (3.5%)	0	7 (5.3%)	0	11 (4.5%)	0

TSF22-1PART4OF4:Incidence of Treatment-Emergent Adverse Events by System Organ Class, Preferred Term, and Max CTCAE Grade by CYP3A4 Inhibitors Status; CLL/SLL Monotherapy Safety Population – Relapsed/Refractory Subjects (Studies PCYC-1112-CA, PCYC-1102-CA)

	Pooled Ibrutinib					
	Received CYP3A4 Inhibitors=Yes		Received CYP3A4 Inhibitors=No		Total	
	Any Grade	Grade 3+4	Any Grade	Grade 3+4	Any Grade	Grade 3+4
菌血症	3 (2.6%)	2 (1.7%)	0	0	3 (1.2%)	2 (0.8%)
毛包炎	3 (2.6%)	0	6 (4.6%)	0	9 (3.7%)	0
ウイルス性胃腸炎	3 (2.6%)	1 (0.9%)	0	0	3 (1.2%)	1 (0.4%)
限局性感染	3 (2.6%)	0	0	0	3 (1.2%)	0
粘膜感染	3 (2.6%)	0	0	0	3 (1.2%)	0
外耳炎	3 (2.6%)	0	0	0	3 (1.2%)	0
咽頭炎	3 (2.6%)	1 (0.9%)	1 (0.8%)	0	4 (1.6%)	1 (0.4%)
ライノウイルス感染	3 (2.6%)	2 (1.7%)	2 (1.5%)	0	5 (2.0%)	2 (0.8%)
急性副鼻腔炎	2 (1.7%)	0	0	0	2 (0.8%)	0
アスペルギルス感染	2 (1.7%)	1 (0.9%)	0	0	2 (0.8%)	1 (0.4%)
気管支炎	2 (1.7%)	0	6 (4.6%)	1 (0.8%)	8 (3.3%)	1 (0.4%)
気管支肺アスペルギルス症	2 (1.7%)	2 (1.7%)	0	0	2 (0.8%)	2 (0.8%)
クロストリジウム・ディフィシレ感染	2 (1.7%)	2 (1.7%)	0	0	2 (0.8%)	2 (0.8%)
膀胱炎	2 (1.7%)	1 (0.9%)	1 (0.8%)	0	3 (1.2%)	1 (0.4%)
単純ヘルペス	2 (1.7%)	0	1 (0.8%)	0	3 (1.2%)	0
爪感染	2 (1.7%)	0	0	0	2 (0.8%)	0
口腔カンジダ症	2 (1.7%)	0	1 (0.8%)	0	3 (1.2%)	0
鼻炎	2 (1.7%)	0	2 (1.5%)	0	4 (1.6%)	0
歯感染	2 (1.7%)	1 (0.9%)	0	0	2 (0.8%)	1 (0.4%)
細菌性敗血症	1 (0.9%)	1 (0.9%)	0	0	1 (0.4%)	1 (0.4%)
細菌性気管支炎	1 (0.9%)	0	0	0	1 (0.4%)	0
気管支肺炎	1 (0.9%)	1 (0.9%)	0	0	1 (0.4%)	1 (0.4%)
カンピロバクター胃腸炎	1 (0.9%)	1 (0.9%)	0	0	1 (0.4%)	1 (0.4%)
カンジダ感染	1 (0.9%)	0	1 (0.8%)	0	2 (0.8%)	0
慢性副鼻腔炎	1 (0.9%)	0	0	0	1 (0.4%)	0
クロストリジウム・ディフィシレ大腸炎	1 (0.9%)	0	0	0	1 (0.4%)	0
ウイルス性結膜炎	1 (0.9%)	0	1 (0.8%)	0	2 (0.8%)	0
医療機器関連感染	1 (0.9%)	1 (0.9%)	0	0	1 (0.4%)	1 (0.4%)
耳感染	1 (0.9%)	0	3 (2.3%)	0	4 (1.6%)	0
エンテロバクター感染	1 (0.9%)	0	0	0	1 (0.4%)	0
腸球菌感染	1 (0.9%)	1 (0.9%)	1 (0.8%)	0	2 (0.8%)	1 (0.4%)
エプスタイン・バーウイルス感染	1 (0.9%)	1 (0.9%)	0	0	1 (0.4%)	1 (0.4%)
丹毒	1 (0.9%)	0	0	0	1 (0.4%)	0

TSF22-1PART4OF4:Incidence of Treatment-Emergent Adverse Events by System Organ Class, Preferred Term, and Max CTCAE Grade by CYP3A4 Inhibitors Status; CLL/SLL Monotherapy Safety Population – Relapsed/Refractory Subjects (Studies PCYC-1112-CA, PCYC-1102-CA)

	Pooled					
	Ibrutinib					
	Received CYP3A4 Inhibitors=Yes		Received CYP3A4 Inhibitors=No		Total	
	Any Grade	Grade 3+4	Any Grade	Grade 3+4	Any Grade	Grade 3+4
伝染性紅斑	1 (0.9%)	0	0	0	1 (0.4%)	0
大腸菌性尿路感染	1 (0.9%)	1 (0.9%)	1 (0.8%)	1 (0.8%)	2 (0.8%)	2 (0.8%)
眼感染	1 (0.9%)	0	1 (0.8%)	0	2 (0.8%)	0
ブドウ球菌性眼感染	1 (0.9%)	0	0	0	1 (0.4%)	0
熱性感染症	1 (0.9%)	1 (0.9%)	0	0	1 (0.4%)	1 (0.4%)
ガードネレラ感染	1 (0.9%)	0	0	0	1 (0.4%)	0
胃腸炎	1 (0.9%)	1 (0.9%)	1 (0.8%)	0	2 (0.8%)	1 (0.4%)
ヘモフィルス性菌血症	1 (0.9%)	1 (0.9%)	0	0	1 (0.4%)	1 (0.4%)
ヘモフィルス性敗血症	1 (0.9%)	1 (0.9%)	0	0	1 (0.4%)	1 (0.4%)
ヘルペスウイルス感染	1 (0.9%)	1 (0.9%)	0	0	1 (0.4%)	1 (0.4%)
麦粒腫	1 (0.9%)	0	1 (0.8%)	0	2 (0.8%)	0
咬傷感染	1 (0.9%)	0	0	0	1 (0.4%)	0
インフルエンザ	1 (0.9%)	1 (0.9%)	0	0	1 (0.4%)	1 (0.4%)
椎間板炎	1 (0.9%)	1 (0.9%)	1 (0.8%)	0	2 (0.8%)	1 (0.4%)
関節膿瘍	1 (0.9%)	1 (0.9%)	0	0	1 (0.4%)	1 (0.4%)
喉頭炎	1 (0.9%)	0	1 (0.8%)	0	2 (0.8%)	0
下気道感染	1 (0.9%)	1 (0.9%)	4 (3.1%)	1 (0.8%)	5 (2.0%)	2 (0.8%)
ウイルス性下気道感染	1 (0.9%)	0	0	0	1 (0.4%)	0
メタニューモウイルス感染	1 (0.9%)	0	0	0	1 (0.4%)	0
マイコバクテリウム・アビウムコンプレックス感染	1 (0.9%)	1 (0.9%)	0	0	1 (0.4%)	1 (0.4%)
好中球減少性敗血症	1 (0.9%)	1 (0.9%)	1 (0.8%)	0	2 (0.8%)	1 (0.4%)
口腔感染	1 (0.9%)	0	0	0	1 (0.4%)	0
パラインフルエンザウイルス感染	1 (0.9%)	1 (0.9%)	1 (0.8%)	0	2 (0.8%)	1 (0.4%)
爪囲炎	1 (0.9%)	0	1 (0.8%)	0	2 (0.8%)	0
感染性静脈炎	1 (0.9%)	0	0	0	1 (0.4%)	0
肺炎球菌性敗血症	1 (0.9%)	1 (0.9%)	0	0	1 (0.4%)	1 (0.4%)
細菌性肺炎	1 (0.9%)	1 (0.9%)	0	0	1 (0.4%)	1 (0.4%)
肺炎球菌性肺炎	1 (0.9%)	0	0	0	1 (0.4%)	0
ウイルス性肺炎	1 (0.9%)	1 (0.9%)	0	0	1 (0.4%)	1 (0.4%)
シュードモナス性菌血症	1 (0.9%)	0	0	0	1 (0.4%)	0
膿疱性皮疹	1 (0.9%)	0	2 (1.5%)	0	3 (1.2%)	0
細菌性気道感染	1 (0.9%)	1 (0.9%)	0	0	1 (0.4%)	1 (0.4%)
真菌性気道感染	1 (0.9%)	1 (0.9%)	0	0	1 (0.4%)	1 (0.4%)

TSF22-1PART4OF4:Incidence of Treatment-Emergent Adverse Events by System Organ Class, Preferred Term, and Max CTCAE Grade by CYP3A4 Inhibitors Status; CLL/SLL Monotherapy Safety Population – Relapsed/Refractory Subjects (Studies PCYC-1112-CA, PCYC-1102-CA)

	Pooled					
	Ibrutinib					
	Received CYP3A4 Inhibitors=Yes		Received CYP3A4 Inhibitors=No		Total	
	Any Grade	Grade 3+4	Any Grade	Grade 3+4	Any Grade	Grade 3+4
副鼻腔気管支炎	1 (0.9%)	0	0	0	1 (0.4%)	0
ブドウ球菌皮膚感染	1 (0.9%)	1 (0.9%)	0	0	1 (0.4%)	1 (0.4%)
足部白癬	1 (0.9%)	0	0	0	1 (0.4%)	0
真菌性扁桃炎	1 (0.9%)	1 (0.9%)	0	0	1 (0.4%)	1 (0.4%)
細菌性上気道感染	1 (0.9%)	0	0	0	1 (0.4%)	0
尿路性敗血症	1 (0.9%)	0	0	0	1 (0.4%)	0
ウイルス性上気道感染	1 (0.9%)	1 (0.9%)	0	0	1 (0.4%)	1 (0.4%)
四肢膿瘍	0	0	0	0	0	0
ダニ皮膚炎	0	0	1 (0.8%)	0	1 (0.4%)	0
肛門感染	0	0	0	0	0	0
バクテロイデス性菌血症	0	0	1 (0.8%)	1 (0.8%)	1 (0.4%)	1 (0.4%)
乳房蜂巣炎	0	0	0	0	0	0
ヘモフィルス性気管支炎	0	0	0	0	0	0
カンジダ性おむつ皮疹	0	0	0	0	0	0
眼窩蜂巣炎	0	0	0	0	0	0
コロナウイルス感染	0	0	1 (0.8%)	0	1 (0.4%)	0
コリネバクテリウム感染	0	0	0	0	0	0
サイトメガロウイルス感染	0	0	0	0	0	0
憩室炎	0	0	1 (0.8%)	0	1 (0.4%)	0
感染性小腸結腸炎	0	0	1 (0.8%)	1 (0.8%)	1 (0.4%)	1 (0.4%)
トキソプラズマ性眼感染	0	0	0	0	0	0
皮膚真菌感染	0	0	2 (1.5%)	0	2 (0.8%)	0
せつ	0	0	0	0	0	0
ノロウイルス性胃腸炎	0	0	0	0	0	0
消化管感染	0	0	1 (0.8%)	1 (0.8%)	1 (0.4%)	1 (0.4%)
性器カンジダ症	0	0	1 (0.8%)	0	1 (0.4%)	0
歯肉感染	0	0	1 (0.8%)	0	1 (0.4%)	0
歯肉炎	0	0	1 (0.8%)	0	1 (0.4%)	0
肛径部膿瘍	0	0	0	0	0	0
ヘモフィルス感染	0	0	1 (0.8%)	0	1 (0.4%)	0
播種性帯状疱疹	0	0	1 (0.8%)	1 (0.8%)	1 (0.4%)	1 (0.4%)
膿痂疹	0	0	2 (1.5%)	1 (0.8%)	2 (0.8%)	1 (0.4%)
感染性皮膚潰瘍	0	0	1 (0.8%)	0	1 (0.4%)	0

TSF22-1PART4OF4:Incidence of Treatment-Emergent Adverse Events by System Organ Class, Preferred Term, and Max CTCAE Grade by CYP3A4 Inhibitors Status; CLL/SLL Monotherapy Safety Population – Relapsed/Refractory Subjects (Studies PCYC-1112-CA, PCYC-1102-CA)

	Pooled					
	Ibrutinib					
	Received CYP3A4 Inhibitors=Yes		Received CYP3A4 Inhibitors=No		Total	
	Any Grade	Grade 3+4	Any Grade	Grade 3+4	Any Grade	Grade 3+4
感染性胸水	0	0	0	0	0	0
注入部位蜂巣炎	0	0	0	0	0	0
迷路炎	0	0	0	0	0	0
大葉性肺炎	0	0	0	0	0	0
リンパ節感染	0	0	1 (0.8%)	1 (0.8%)	1 (0.4%)	1 (0.4%)
伝染性軟属腫	0	0	1 (0.8%)	0	1 (0.4%)	0
ノカルジア症	0	0	0	0	0	0
爪真菌症	0	0	0	0	0	0
眼帯状疱疹	0	0	1 (0.8%)	0	1 (0.4%)	0
中耳炎	0	0	1 (0.8%)	0	1 (0.4%)	0
陰茎感染	0	0	0	0	0	0
歯周炎	0	0	0	0	0	0
眼窩周囲蜂巣炎	0	0	1 (0.8%)	0	1 (0.4%)	0
ニューモシスチス・イロベチイ感染	0	0	1 (0.8%)	1 (0.8%)	1 (0.4%)	1 (0.4%)
ニューモシスチス・イロベチイ肺炎	0	0	0	0	0	0
マイコプラズマ性肺炎	0	0	0	0	0	0
緑膿菌性肺炎	0	0	0	0	0	0
ＲＳウイルス感染	0	0	0	0	0	0
気道感染	0	0	1 (0.8%)	0	1 (0.4%)	0
敗血症	0	0	3 (2.3%)	1 (0.8%)	3 (1.2%)	1 (0.4%)
敗血症症候群	0	0	0	0	0	0
敗血症性ショック	0	0	0	0	0	0
細菌性副鼻腔炎	0	0	0	0	0	0
皮膚感染	0	0	1 (0.8%)	0	1 (0.4%)	0
ブドウ球菌感染	0	0	1 (0.8%)	0	1 (0.4%)	0
ステノトロフォモナス感染	0	0	0	0	0	0
頭部白癬	0	0	1 (0.8%)	0	1 (0.4%)	0
歯膿瘍	0	0	1 (0.8%)	0	1 (0.4%)	0
尿道炎	0	0	1 (0.8%)	0	1 (0.4%)	0
ブドウ球菌性尿路感染	0	0	1 (0.8%)	0	1 (0.4%)	0
細菌性膣炎	0	0	1 (0.8%)	0	1 (0.4%)	0
ウイルス感染	0	0	0	0	0	0
ウイルス性咽頭炎	0	0	1 (0.8%)	0	1 (0.4%)	0

TSF22-1PART4OF4:Incidence of Treatment-Emergent Adverse Events by System Organ Class, Preferred Term, and Max CTCAE Grade by CYP3A4 Inhibitors Status; CLL/SLL Monotherapy Safety Population – Relapsed/Refractory Subjects (Studies PCYC-1112-CA, PCYC-1102-CA)

	Pooled					
	Ibrutinib					
	Received CYP3A4 Inhibitors=Yes		Received CYP3A4 Inhibitors=No		Total	
	Any Grade	Grade 3+4	Any Grade	Grade 3+4	Any Grade	Grade 3+4
外陰部腟カンジダ症	0	0	1 (0.8%)	0	1 (0.4%)	0
外陰腟真菌感染	0	0	1 (0.8%)	0	1 (0.4%)	0
外陰部腟炎	0	0	0	0	0	0
創傷感染	0	0	0	0	0	0
一般・全身障害および投与部位の状態	73 (63.5%)	10 (8.7%)	74 (56.5%)	5 (3.8%)	147 (59.8%)	15 (6.1%)
疲労	35 (30.4%)	5 (4.3%)	36 (27.5%)	2 (1.5%)	71 (28.9%)	7 (2.8%)
発熱	31 (27.0%)	3 (2.6%)	27 (20.6%)	1 (0.8%)	58 (23.6%)	4 (1.6%)
末梢性浮腫	14 (12.2%)	0	12 (9.2%)	0	26 (10.6%)	0
無力症	9 (7.8%)	3 (2.6%)	10 (7.6%)	1 (0.8%)	19 (7.7%)	4 (1.6%)
胸痛	5 (4.3%)	0	2 (1.5%)	0	7 (2.8%)	0
悪寒	5 (4.3%)	0	3 (2.3%)	0	8 (3.3%)	0
早期満腹	3 (2.6%)	0	2 (1.5%)	0	5 (2.0%)	0
局所腫脹	3 (2.6%)	0	2 (1.5%)	0	5 (2.0%)	0
倦怠感	3 (2.6%)	0	1 (0.8%)	0	4 (1.6%)	0
非心臓性胸痛	3 (2.6%)	0	2 (1.5%)	0	5 (2.0%)	0
冷感	2 (1.7%)	0	1 (0.8%)	0	3 (1.2%)	0
浮腫	2 (1.7%)	0	0	0	2 (0.8%)	0
疼痛	2 (1.7%)	0	4 (3.1%)	0	6 (2.4%)	0
カテーテル留置部位血腫	1 (0.9%)	0	0	0	1 (0.4%)	0
カテーテル留置部位疼痛	1 (0.9%)	0	1 (0.8%)	0	2 (0.8%)	0
発熱性好中球減少症	1 (0.9%)	1 (0.9%)	0	0	1 (0.4%)	1 (0.4%)
体温変動感	1 (0.9%)	0	0	0	1 (0.4%)	0
歩行障害	1 (0.9%)	0	1 (0.8%)	0	2 (0.8%)	0
全身健康状態低下	1 (0.9%)	1 (0.9%)	0	0	1 (0.4%)	1 (0.4%)
全身性浮腫	1 (0.9%)	0	0	0	1 (0.4%)	0
多汗症	1 (0.9%)	0	1 (0.8%)	0	2 (0.8%)	0
インフルエンザ様疾患	1 (0.9%)	1 (0.9%)	3 (2.3%)	0	4 (1.6%)	1 (0.4%)
注射部位内出血	1 (0.9%)	0	1 (0.8%)	0	2 (0.8%)	0
注射部位分泌物	1 (0.9%)	0	0	0	1 (0.4%)	0
小結節	1 (0.9%)	0	1 (0.8%)	0	2 (0.8%)	0
腫脹	1 (0.9%)	0	0	0	1 (0.4%)	0
全身性炎症反応症候群	1 (0.9%)	0	0	0	1 (0.4%)	0
血管穿刺部位腫脹	1 (0.9%)	0	0	0	1 (0.4%)	0

TSF22-1PART4OF4:Incidence of Treatment-Emergent Adverse Events by System Organ Class, Preferred Term, and Max CTCAE Grade by CYP3A4 Inhibitors Status; CLL/SLL Monotherapy Safety Population – Relapsed/Refractory Subjects (Studies PCYC-1112-CA, PCYC-1102-CA)

	Pooled					
	Ibrutinib					
	Received CYP3A4 Inhibitors=Yes		Received CYP3A4 Inhibitors=No		Total	
	Any Grade	Grade 3+4	Any Grade	Grade 3+4	Any Grade	Grade 3+4
乾燥症	1 (0.9%)	0	0	0	1 (0.4%)	0
カテーテル留置部位内出血	0	0	0	0	0	0
カテーテル留置部位静脈炎	0	0	0	0	0	0
カテーテル留置部位腫脹	0	0	0	0	0	0
胸部不快感	0	0	0	0	0	0
嚢胞	0	0	2 (1.5%)	1 (0.8%)	2 (0.8%)	1 (0.4%)
溢出	0	0	0	0	0	0
ヘルニア痛	0	0	0	0	0	0
過形成	0	0	1 (0.8%)	0	1 (0.4%)	0
注射部位腫脹	0	0	1 (0.8%)	0	1 (0.4%)	0
注射部位小水疱	0	0	0	0	0	0
限局性浮腫	0	0	1 (0.8%)	0	1 (0.4%)	0
粘膜乾燥	0	0	0	0	0	0
粘膜出血	0	0	1 (0.8%)	0	1 (0.4%)	0
温度変化不耐症	0	0	1 (0.8%)	0	1 (0.4%)	0
皮膚および皮下組織障害	71 (61.7%)	7 (6.1%)	70 (53.4%)	3 (2.3%)	141 (57.3%)	10 (4.1%)
点状出血	18 (15.7%)	0	12 (9.2%)	0	30 (12.2%)	0
発疹	14 (12.2%)	0	5 (3.8%)	1 (0.8%)	19 (7.7%)	1 (0.4%)
紅斑性皮疹	8 (7.0%)	0	7 (5.3%)	0	15 (6.1%)	0
皮膚病変	8 (7.0%)	1 (0.9%)	4 (3.1%)	0	12 (4.9%)	1 (0.4%)
斑状出血	6 (5.2%)	1 (0.9%)	3 (2.3%)	0	9 (3.7%)	1 (0.4%)
内出血発生の増加傾向	6 (5.2%)	0	3 (2.3%)	0	9 (3.7%)	0
爪破損	6 (5.2%)	0	1 (0.8%)	0	7 (2.8%)	0
斑状丘疹状皮疹	6 (5.2%)	2 (1.7%)	8 (6.1%)	1 (0.8%)	14 (5.7%)	3 (1.2%)
丘疹性皮疹	6 (5.2%)	1 (0.9%)	1 (0.8%)	0	7 (2.8%)	1 (0.4%)
血性水疱	4 (3.5%)	0	4 (3.1%)	0	8 (3.3%)	0
皮膚乾燥	4 (3.5%)	0	2 (1.5%)	0	6 (2.4%)	0
紅斑	4 (3.5%)	0	2 (1.5%)	0	6 (2.4%)	0
寝汗	4 (3.5%)	0	7 (5.3%)	1 (0.8%)	11 (4.5%)	1 (0.4%)
そう痒症	4 (3.5%)	0	6 (4.6%)	0	10 (4.1%)	0
斑状皮疹	4 (3.5%)	0	3 (2.3%)	0	7 (2.8%)	0
日光性角化症	3 (2.6%)	0	2 (1.5%)	0	5 (2.0%)	0
裂傷	3 (2.6%)	1 (0.9%)	0	0	3 (1.2%)	1 (0.4%)

TSF22-1PART4OF4:Incidence of Treatment-Emergent Adverse Events by System Organ Class, Preferred Term, and Max CTCAE Grade by CYP3A4 Inhibitors Status; CLL/SLL Monotherapy Safety Population – Relapsed/Refractory Subjects (Studies PCYC-1112-CA, PCYC-1102-CA)

	Pooled					
	Ibrutinib					
	Received CYP3A4 Inhibitors=Yes		Received CYP3A4 Inhibitors=No		Total	
	Any Grade	Grade 3+4	Any Grade	Grade 3+4	Any Grade	Grade 3+4
脂漏性角化症	3 (2.6%)	0	0	0	3 (1.2%)	0
脱毛症	2 (1.7%)	0	1 (0.8%)	0	3 (1.2%)	0
挫傷	2 (1.7%)	0	2 (1.5%)	0	4 (1.6%)	0
ざ瘡様皮膚炎	2 (1.7%)	0	0	0	2 (0.8%)	0
多汗症	2 (1.7%)	0	1 (0.8%)	0	3 (1.2%)	0
過角化	2 (1.7%)	0	1 (0.8%)	0	3 (1.2%)	0
そう痒性皮疹	2 (1.7%)	0	2 (1.5%)	0	4 (1.6%)	0
皮膚剥脱	2 (1.7%)	0	0	0	2 (0.8%)	0
皮膚腫瘤	2 (1.7%)	0	0	0	2 (0.8%)	0
顔面腫脹	2 (1.7%)	0	1 (0.8%)	0	3 (1.2%)	0
ざ瘡	1 (0.9%)	0	0	0	1 (0.4%)	0
水疱	1 (0.9%)	0	1 (0.8%)	0	2 (0.8%)	0
蜂巣炎	1 (0.9%)	1 (0.9%)	0	0	1 (0.4%)	1 (0.4%)
皮膚嚢腫	1 (0.9%)	0	0	0	1 (0.4%)	0
皮膚炎	1 (0.9%)	0	1 (0.8%)	0	2 (0.8%)	0
接触性皮膚炎	1 (0.9%)	0	0	0	1 (0.4%)	0
湿疹	1 (0.9%)	0	2 (1.5%)	0	3 (1.2%)	0
神経皮膚炎	1 (0.9%)	0	0	0	1 (0.4%)	0
皮膚疼痛	1 (0.9%)	0	0	0	1 (0.4%)	0
紫斑	1 (0.9%)	0	2 (1.5%)	0	3 (1.2%)	0
全身性皮疹	1 (0.9%)	0	0	0	1 (0.4%)	0
麻疹様発疹	1 (0.9%)	0	0	0	1 (0.4%)	0
酒さ	1 (0.9%)	0	2 (1.5%)	0	3 (1.2%)	0
痂皮	1 (0.9%)	0	0	0	1 (0.4%)	0
皮膚障害	1 (0.9%)	0	0	0	1 (0.4%)	0
皮膚色素減少	1 (0.9%)	0	0	0	1 (0.4%)	0
皮膚感染	1 (0.9%)	0	1 (0.8%)	0	2 (0.8%)	0
皮膚のつっぱり感	1 (0.9%)	0	1 (0.8%)	0	2 (0.8%)	0
血管浮腫	0	0	2 (1.5%)	1 (0.8%)	2 (0.8%)	1 (0.4%)
褥瘡性潰瘍	0	0	1 (0.8%)	0	1 (0.4%)	0
水疱性皮膚炎	0	0	0	0	0	0
薬疹	0	0	0	0	0	0
好酸球性蜂巣炎	0	0	0	0	0	0

TSF22-1PART4OF4:Incidence of Treatment-Emergent Adverse Events by System Organ Class, Preferred Term, and Max CTCAE Grade by CYP3A4 Inhibitors Status; CLL/SLL Monotherapy Safety Population – Relapsed/Refractory Subjects (Studies PCYC-1112-CA, PCYC-1102-CA)

	Pooled					
	Ibrutinib					
	Received CYP3A4 Inhibitors=Yes		Received CYP3A4 Inhibitors=No		Total	
	Any Grade	Grade 3+4	Any Grade	Grade 3+4	Any Grade	Grade 3+4
好酸球性膿疱性毛包炎	0	0	1 (0.8%)	0	1 (0.4%)	0
多形紅斑	0	0	0	0	0	0
嵌入爪	0	0	1 (0.8%)	0	1 (0.4%)	0
好中球性脂肪織炎	0	0	1 (0.8%)	0	1 (0.4%)	0
爪囲炎	0	0	1 (0.8%)	0	1 (0.4%)	0
光線過敏性反応	0	0	2 (1.5%)	0	2 (0.8%)	0
色素沈着障害	0	0	1 (0.8%)	0	1 (0.4%)	0
前癌性皮膚病変	0	0	1 (0.8%)	0	1 (0.4%)	0
アレルギー性そう痒症	0	0	0	0	0	0
全身性そう痒症	0	0	0	0	0	0
毛孔性皮疹	0	0	2 (1.5%)	0	2 (0.8%)	0
小水疱性皮疹	0	0	1 (0.8%)	0	1 (0.4%)	0
脂漏性皮膚炎	0	0	0	0	0	0
皮膚亀裂	0	0	1 (0.8%)	0	1 (0.4%)	0
皮膚潰瘍	0	0	1 (0.8%)	0	1 (0.4%)	0
皮膚熱感	0	0	1 (0.8%)	0	1 (0.4%)	0
皮膚しわ	0	0	1 (0.8%)	0	1 (0.4%)	0
サンバーン	0	0	1 (0.8%)	0	1 (0.4%)	0
毛細血管拡張症	0	0	0	0	0	0
蕁麻疹	0	0	1 (0.8%)	0	1 (0.4%)	0
筋骨格系および結合組織障害	70 (60.9%)	10 (8.7%)	55 (42.0%)	2 (1.5%)	125 (50.8%)	12 (4.9%)
関節痛	29 (25.2%)	2 (1.7%)	17 (13.0%)	0	46 (18.7%)	2 (0.8%)
四肢痛	17 (14.8%)	1 (0.9%)	8 (6.1%)	0	25 (10.2%)	1 (0.4%)
背部痛	16 (13.9%)	3 (2.6%)	11 (8.4%)	0	27 (11.0%)	3 (1.2%)
筋痙縮	15 (13.0%)	1 (0.9%)	19 (14.5%)	0	34 (13.8%)	1 (0.4%)
筋肉痛	14 (12.2%)	1 (0.9%)	9 (6.9%)	0	23 (9.3%)	1 (0.4%)
筋骨格痛	9 (7.8%)	0	3 (2.3%)	1 (0.8%)	12 (4.9%)	1 (0.4%)
骨痛	6 (5.2%)	0	1 (0.8%)	1 (0.8%)	7 (2.8%)	1 (0.4%)
悪寒	5 (4.3%)	0	0	0	5 (2.0%)	0
頚部痛	5 (4.3%)	0	1 (0.8%)	0	6 (2.4%)	0
関節腫脹	4 (3.5%)	0	1 (0.8%)	0	5 (2.0%)	0
関節炎	3 (2.6%)	1 (0.9%)	0	0	3 (1.2%)	1 (0.4%)
筋骨格系胸痛	3 (2.6%)	1 (0.9%)	2 (1.5%)	0	5 (2.0%)	1 (0.4%)

TSF22-1PART4OF4:Incidence of Treatment-Emergent Adverse Events by System Organ Class, Preferred Term, and Max CTCAE Grade by CYP3A4 Inhibitors Status; CLL/SLL Monotherapy Safety Population – Relapsed/Refractory Subjects (Studies PCYC-1112-CA, PCYC-1102-CA)

	Pooled					
	Ibrutinib					
	Received CYP3A4 Inhibitors=Yes		Received CYP3A4 Inhibitors=No		Total	
	Any Grade	Grade 3+4	Any Grade	Grade 3+4	Any Grade	Grade 3+4
筋力低下	2 (1.7%)	0	4 (3.1%)	0	6 (2.4%)	0
四肢膿瘍	1 (0.9%)	0	0	0	1 (0.4%)	0
滑液包炎	1 (0.9%)	0	0	0	1 (0.4%)	0
ピロリン酸カルシウム結晶性軟骨石灰化症	1 (0.9%)	0	0	0	1 (0.4%)	0
骨折痛	1 (0.9%)	0	0	0	1 (0.4%)	0
椎間板変性症	1 (0.9%)	0	0	0	1 (0.4%)	0
関節滲出液	1 (0.9%)	0	2 (1.5%)	0	3 (1.2%)	0
関節硬直	1 (0.9%)	0	2 (1.5%)	0	3 (1.2%)	0
下肢腫瘤	1 (0.9%)	0	0	0	1 (0.4%)	0
半月板損傷	1 (0.9%)	0	0	0	1 (0.4%)	0
筋拘縮	1 (0.9%)	0	0	0	1 (0.4%)	0
肉離れ	1 (0.9%)	0	0	0	1 (0.4%)	0
筋硬化症	1 (0.9%)	0	0	0	1 (0.4%)	0
足底筋膜炎	1 (0.9%)	0	0	0	1 (0.4%)	0
多発性関節炎	1 (0.9%)	0	0	0	1 (0.4%)	0
肋骨骨折	1 (0.9%)	0	0	0	1 (0.4%)	0
軟部組織障害	1 (0.9%)	0	0	0	1 (0.4%)	0
側腹部痛	0	0	0	0	0	0
鼡径部痛	0	0	1 (0.8%)	0	1 (0.4%)	0
関節摩擦音	0	0	1 (0.8%)	0	1 (0.4%)	0
関節ロック	0	0	1 (0.8%)	0	1 (0.4%)	0
四肢不快感	0	0	0	0	0	0
筋骨格硬直	0	0	2 (1.5%)	0	2 (0.8%)	0
筋炎	0	0	1 (0.8%)	0	1 (0.4%)	0
骨粗鬆症	0	0	0	0	0	0
顎痛	0	0	0	0	0	0
病的骨折	0	0	1 (0.8%)	1 (0.8%)	1 (0.4%)	1 (0.4%)
滑液嚢腫	0	0	1 (0.8%)	0	1 (0.4%)	0
呼吸器、胸郭および縦隔障害	68 (59.1%)	6 (5.2%)	54 (41.2%)	4 (3.1%)	122 (49.6%)	10 (4.1%)
咳嗽	31 (27.0%)	0	17 (13.0%)	0	48 (19.5%)	0
呼吸困難	11 (9.6%)	2 (1.7%)	14 (10.7%)	2 (1.5%)	25 (10.2%)	4 (1.6%)
鼻出血	10 (8.7%)	0	8 (6.1%)	0	18 (7.3%)	0
労作性呼吸困難	6 (5.2%)	0	1 (0.8%)	0	7 (2.8%)	0

TSF22-1PART4OF4:Incidence of Treatment-Emergent Adverse Events by System Organ Class, Preferred Term, and Max CTCAE Grade by CYP3A4 Inhibitors Status; CLL/SLL Monotherapy Safety Population – Relapsed/Refractory Subjects (Studies PCYC-1112-CA, PCYC-1102-CA)

	Pooled					
	Ibrutinib					
	Received CYP3A4 Inhibitors=Yes		Received CYP3A4 Inhibitors=No		Total	
	Any Grade	Grade 3+4	Any Grade	Grade 3+4	Any Grade	Grade 3+4
口腔咽頭痛	6 (5.2%)	0	7 (5.3%)	0	13 (5.3%)	0
湿性咳嗽	6 (5.2%)	0	4 (3.1%)	0	10 (4.1%)	0
鼻閉	5 (4.3%)	0	4 (3.1%)	0	9 (3.7%)	0
喉頭の炎症	4 (3.5%)	0	0	0	4 (1.6%)	0
慢性副鼻腔炎	3 (2.6%)	1 (0.9%)	1 (0.8%)	0	4 (1.6%)	1 (0.4%)
低酸素症	3 (2.6%)	2 (1.7%)	0	0	3 (1.2%)	2 (0.8%)
副鼻腔分泌過多	3 (2.6%)	0	0	0	3 (1.2%)	0
胸膜痛	3 (2.6%)	0	1 (0.8%)	0	4 (1.6%)	0
鼻漏	3 (2.6%)	0	4 (3.1%)	0	7 (2.8%)	0
副鼻腔うっ血	3 (2.6%)	0	4 (3.1%)	0	7 (2.8%)	0
上気道咳症候群	3 (2.6%)	0	2 (1.5%)	0	5 (2.0%)	0
気管支炎	2 (1.7%)	0	1 (0.8%)	0	3 (1.2%)	0
発声障害	2 (1.7%)	0	1 (0.8%)	0	3 (1.2%)	0
胸水	2 (1.7%)	0	1 (0.8%)	0	3 (1.2%)	0
ウイルス性気管支炎	1 (0.9%)	1 (0.9%)	0	0	1 (0.4%)	1 (0.4%)
咽喉乾燥	1 (0.9%)	0	0	0	1 (0.4%)	0
喀血	1 (0.9%)	0	0	0	1 (0.4%)	0
裂孔ヘルニア	1 (0.9%)	0	0	0	1 (0.4%)	0
肺浸潤	1 (0.9%)	0	1 (0.8%)	0	2 (0.8%)	0
鼻乾燥	1 (0.9%)	0	0	0	1 (0.4%)	0
鼻潰瘍	1 (0.9%)	0	1 (0.8%)	0	2 (0.8%)	0
鼻咽頭炎	1 (0.9%)	0	0	0	1 (0.4%)	0
逆流性喉頭炎	1 (0.9%)	0	0	0	1 (0.4%)	0
気道うっ血	1 (0.9%)	0	0	0	1 (0.4%)	0
気道感染	1 (0.9%)	0	0	0	1 (0.4%)	0
鼻炎	1 (0.9%)	0	0	0	1 (0.4%)	0
アレルギー性鼻炎	1 (0.9%)	0	0	0	1 (0.4%)	0
副鼻腔障害	1 (0.9%)	0	0	0	1 (0.4%)	0
扁桃肥大	1 (0.9%)	0	0	0	1 (0.4%)	0
喘鳴	1 (0.9%)	0	2 (1.5%)	0	3 (1.2%)	0
喘息	0	0	1 (0.8%)	0	1 (0.4%)	0
気管支障害	0	0	0	0	0	0
気管支肺症	0	0	1 (0.8%)	1 (0.8%)	1 (0.4%)	1 (0.4%)

TSF22-1PART4OF4:Incidence of Treatment-Emergent Adverse Events by System Organ Class, Preferred Term, and Max CTCAE Grade by CYP3A4 Inhibitors Status; CLL/SLL Monotherapy Safety Population – Relapsed/Refractory Subjects (Studies PCYC-1112-CA, PCYC-1102-CA)

	Pooled					
	Ibrutinib					
	Received CYP3A4 Inhibitors=Yes		Received CYP3A4 Inhibitors=No		Total	
	Any Grade	Grade 3+4	Any Grade	Grade 3+4	Any Grade	Grade 3+4
気管支痙攣	0	0	0	0	0	0
慢性閉塞性肺疾患	0	0	1 (0.8%)	0	1 (0.4%)	0
しゃっくり	0	0	1 (0.8%)	0	1 (0.4%)	0
肺障害	0	0	0	0	0	0
鼻浮腫	0	0	1 (0.8%)	0	1 (0.4%)	0
呼吸時疼痛	0	0	1 (0.8%)	0	1 (0.4%)	0
咽頭紅斑	0	0	1 (0.8%)	0	1 (0.4%)	0
レンサ球菌性咽頭炎	0	0	1 (0.8%)	0	1 (0.4%)	0
肺臓炎	0	0	1 (0.8%)	1 (0.8%)	1 (0.4%)	1 (0.4%)
肺うっ血	0	0	0	0	0	0
肺塞栓症	0	0	0	0	0	0
肺腫瘤	0	0	0	0	0	0
肺水腫	0	0	0	0	0	0
ラ音	0	0	2 (1.5%)	0	2 (0.8%)	0
呼吸不全	0	0	0	0	0	0
気道の炎症	0	0	0	0	0	0
咽喉刺激感	0	0	1 (0.8%)	0	1 (0.4%)	0
咽喉絞扼感	0	0	0	0	0	0
上気道うっ血	0	0	1 (0.8%)	0	1 (0.4%)	0
血液およびリンパ系障害	61 (53.0%)	36 (31.3%)	58 (44.3%)	29 (22.1%)	119 (48.4%)	65 (26.4%)
貧血	29 (25.2%)	4 (3.5%)	22 (16.8%)	5 (3.8%)	51 (20.7%)	9 (3.7%)
好中球減少症	27 (23.5%)	22 (19.1%)	22 (16.8%)	17 (13.0%)	49 (19.9%)	39 (15.9%)
血小板減少症	16 (13.9%)	8 (7.0%)	24 (18.3%)	8 (6.1%)	40 (16.3%)	16 (6.5%)
内出血発生の増加傾向	8 (7.0%)	0	9 (6.9%)	0	17 (6.9%)	0
点状出血	4 (3.5%)	0	2 (1.5%)	0	6 (2.4%)	0
発熱性好中球減少症	3 (2.6%)	3 (2.6%)	2 (1.5%)	2 (1.5%)	5 (2.0%)	5 (2.0%)
白血球増加症	3 (2.6%)	3 (2.6%)	6 (4.6%)	5 (3.8%)	9 (3.7%)	8 (3.3%)
リンパ球増加症	3 (2.6%)	1 (0.9%)	7 (5.3%)	4 (3.1%)	10 (4.1%)	5 (2.0%)
リンパ節症	2 (1.7%)	1 (0.9%)	0	0	2 (0.8%)	1 (0.4%)
溶血	1 (0.9%)	1 (0.9%)	0	0	1 (0.4%)	1 (0.4%)
出血性障害	1 (0.9%)	0	1 (0.8%)	0	2 (0.8%)	0
白血球減少症	1 (0.9%)	0	2 (1.5%)	1 (0.8%)	3 (1.2%)	1 (0.4%)
白血球症	1 (0.9%)	1 (0.9%)	0	0	1 (0.4%)	1 (0.4%)

TSF22-1PART4OF4:Incidence of Treatment-Emergent Adverse Events by System Organ Class, Preferred Term, and Max CTCAE Grade by CYP3A4 Inhibitors Status; CLL/SLL Monotherapy Safety Population – Relapsed/Refractory Subjects (Studies PCYC-1112-CA, PCYC-1102-CA)

	Pooled					
	Ibrutinib					
	Received CYP3A4 Inhibitors=Yes		Received CYP3A4 Inhibitors=No		Total	
	Any Grade	Grade 3+4	Any Grade	Grade 3+4	Any Grade	Grade 3+4
リンパ節痛	1 (0.9%)	0	2 (1.5%)	0	3 (1.2%)	0
リンパ節炎	1 (0.9%)	0	0	0	1 (0.4%)	0
リンパ球減少症	1 (0.9%)	1 (0.9%)	1 (0.8%)	1 (0.8%)	2 (0.8%)	2 (0.8%)
脾腫	1 (0.9%)	1 (0.9%)	1 (0.8%)	0	2 (0.8%)	1 (0.4%)
赤芽球癆	0	0	1 (0.8%)	0	1 (0.4%)	0
自己免疫性溶血性貧血	0	0	0	0	0	0
溶血性貧血	0	0	0	0	0	0
特発性血小板減少性紫斑病	0	0	0	0	0	0
メトヘモグロビン血症	0	0	0	0	0	0
正色素性正球性貧血	0	0	0	0	0	0
特発性血腫	0	0	5 (3.8%)	0	5 (2.0%)	0
代謝および栄養障害	46 (40.0%)	14 (12.2%)	29 (22.1%)	5 (3.8%)	75 (30.5%)	19 (7.7%)
低カリウム血症	13 (11.3%)	3 (2.6%)	4 (3.1%)	1 (0.8%)	17 (6.9%)	4 (1.6%)
食欲減退	11 (9.6%)	4 (3.5%)	10 (7.6%)	0	21 (8.5%)	4 (1.6%)
高尿酸血症	9 (7.8%)	2 (1.7%)	4 (3.1%)	2 (1.5%)	13 (5.3%)	4 (1.6%)
脱水	5 (4.3%)	4 (3.5%)	2 (1.5%)	0	7 (2.8%)	4 (1.6%)
低マグネシウム血症	5 (4.3%)	0	2 (1.5%)	0	7 (2.8%)	0
高血糖	3 (2.6%)	1 (0.9%)	8 (6.1%)	1 (0.8%)	11 (4.5%)	2 (0.8%)
高カリウム血症	3 (2.6%)	0	1 (0.8%)	0	4 (1.6%)	0
低ナトリウム血症	3 (2.6%)	2 (1.7%)	5 (3.8%)	1 (0.8%)	8 (3.3%)	3 (1.2%)
低リン酸血症	3 (2.6%)	1 (0.9%)	0	0	3 (1.2%)	1 (0.4%)
低血糖症	2 (1.7%)	1 (0.9%)	1 (0.8%)	0	3 (1.2%)	1 (0.4%)
鉄欠乏	2 (1.7%)	0	2 (1.5%)	0	4 (1.6%)	0
末梢性浮腫	2 (1.7%)	0	0	0	2 (0.8%)	0
悪液質	1 (0.9%)	0	0	0	1 (0.4%)	0
電解質失調	1 (0.9%)	0	1 (0.8%)	0	2 (0.8%)	0
水分過負荷	1 (0.9%)	0	0	0	1 (0.4%)	0
痛風	1 (0.9%)	0	2 (1.5%)	0	3 (1.2%)	0
高脂血症	1 (0.9%)	0	1 (0.8%)	0	2 (0.8%)	0
高マグネシウム血症	1 (0.9%)	0	0	0	1 (0.4%)	0
低カルシウム血症	1 (0.9%)	0	1 (0.8%)	0	2 (0.8%)	0
過少体重	1 (0.9%)	0	0	0	1 (0.4%)	0
ビタミンD欠乏	1 (0.9%)	0	0	0	1 (0.4%)	0

TSF22-1PART4OF4:Incidence of Treatment-Emergent Adverse Events by System Organ Class, Preferred Term, and Max CTCAE Grade by CYP3A4 Inhibitors Status; CLL/SLL Monotherapy Safety Population – Relapsed/Refractory Subjects (Studies PCYC-1112-CA, PCYC-1102-CA)

	Pooled					
	Ibrutinib					
	Received CYP3A4 Inhibitors=Yes		Received CYP3A4 Inhibitors=No		Total	
	Any Grade	Grade 3+4	Any Grade	Grade 3+4	Any Grade	Grade 3+4
体液貯留	0	0	0	0	0	0
低アルブミン血症	0	0	2 (1.5%)	0	2 (0.8%)	0
低蛋白血症	0	0	1 (0.8%)	0	1 (0.4%)	0
代謝性アシドーシス	0	0	1 (0.8%)	1 (0.8%)	1 (0.4%)	1 (0.4%)
腫瘍崩壊症候群	0	0	0	0	0	0
神経系障害	45 (39.1%)	4 (3.5%)	49 (37.4%)	1 (0.8%)	94 (38.2%)	5 (2.0%)
頭痛	17 (14.8%)	2 (1.7%)	19 (14.5%)	1 (0.8%)	36 (14.6%)	3 (1.2%)
浮動性めまい	15 (13.0%)	0	17 (13.0%)	0	32 (13.0%)	0
末梢性感覚ニューロパチー	7 (6.1%)	0	5 (3.8%)	0	12 (4.9%)	0
味覚異常	2 (1.7%)	0	0	0	2 (0.8%)	0
末梢性ニューロパチー	2 (1.7%)	0	0	0	2 (0.8%)	0
錯感覚	2 (1.7%)	0	5 (3.8%)	0	7 (2.8%)	0
異常な夢	1 (0.9%)	0	0	0	1 (0.4%)	0
激越	1 (0.9%)	0	0	0	1 (0.4%)	0
健忘	1 (0.9%)	0	2 (1.5%)	0	3 (1.2%)	0
平衡障害	1 (0.9%)	0	0	0	1 (0.4%)	0
手根管症候群	1 (0.9%)	0	0	0	1 (0.4%)	0
大脳萎縮	1 (0.9%)	0	0	0	1 (0.4%)	0
錯乱状態	1 (0.9%)	0	0	0	1 (0.4%)	0
痙攣	1 (0.9%)	0	0	0	1 (0.4%)	0
複視	1 (0.9%)	0	0	0	1 (0.4%)	0
失見当識	1 (0.9%)	0	0	0	1 (0.4%)	0
構語障害	1 (0.9%)	0	1 (0.8%)	0	2 (0.8%)	0
感覚鈍麻	1 (0.9%)	0	2 (1.5%)	0	3 (1.2%)	0
不眠症	1 (0.9%)	0	0	0	1 (0.4%)	0
嗜眠	1 (0.9%)	0	0	0	1 (0.4%)	0
起立性低血圧	1 (0.9%)	1 (0.9%)	0	0	1 (0.4%)	1 (0.4%)
不全麻痺	1 (0.9%)	0	0	0	1 (0.4%)	0
ヘルペス後神経痛	1 (0.9%)	0	2 (1.5%)	0	3 (1.2%)	0
暗点	1 (0.9%)	0	0	0	1 (0.4%)	0
副鼻腔炎に伴う頭痛	1 (0.9%)	0	0	0	1 (0.4%)	0
耳鳴	1 (0.9%)	0	0	0	1 (0.4%)	0
前庭神経炎	1 (0.9%)	1 (0.9%)	0	0	1 (0.4%)	1 (0.4%)

TSF22-1PART4OF4:Incidence of Treatment-Emergent Adverse Events by System Organ Class, Preferred Term, and Max CTCAE Grade by CYP3A4 Inhibitors Status; CLL/SLL Monotherapy Safety Population – Relapsed/Refractory Subjects (Studies PCYC-1112-CA, PCYC-1102-CA)

	Pooled					
	Ibrutinib					
	Received CYP3A4 Inhibitors=Yes		Received CYP3A4 Inhibitors=No		Total	
	Any Grade	Grade 3+4	Any Grade	Grade 3+4	Any Grade	Grade 3+4
霧視	1 (0.9%)	0	0	0	1 (0.4%)	0
味覚消失	0	0	1 (0.8%)	0	1 (0.4%)	0
運動失調	0	0	1 (0.8%)	0	1 (0.4%)	0
灼熱感	0	0	1 (0.8%)	0	1 (0.4%)	0
頚動脈狭窄	0	0	1 (0.8%)	0	1 (0.4%)	0
注意力障害	0	0	1 (0.8%)	0	1 (0.4%)	0
体位性めまい	0	0	3 (2.3%)	0	3 (1.2%)	0
歩行障害	0	0	1 (0.8%)	0	1 (0.4%)	0
知覚過敏	0	0	1 (0.8%)	0	1 (0.4%)	0
記憶障害	0	0	0	0	0	0
不随意性筋収縮	0	0	1 (0.8%)	0	1 (0.4%)	0
筋力低下	0	0	1 (0.8%)	0	1 (0.4%)	0
神経痛	0	0	1 (0.8%)	0	1 (0.4%)	0
嗅覚錯誤	0	0	0	0	0	0
多発ニューロパチー	0	0	0	0	0	0
下肢静止不能症候群	0	0	0	0	0	0
坐骨神経痛	0	0	0	0	0	0
傾眠	0	0	1 (0.8%)	0	1 (0.4%)	0
失神	0	0	2 (1.5%)	0	2 (0.8%)	0
振戦	0	0	0	0	0	0
眼障害	42 (36.5%)	0	46 (35.1%)	0	88 (35.8%)	0
霧視	11 (9.6%)	0	11 (8.4%)	0	22 (8.9%)	0
眼乾燥	10 (8.7%)	0	8 (6.1%)	0	18 (7.3%)	0
眼痛	5 (4.3%)	0	5 (3.8%)	0	10 (4.1%)	0
白内障	4 (3.5%)	0	3 (2.3%)	0	7 (2.8%)	0
眼刺激	4 (3.5%)	0	2 (1.5%)	0	6 (2.4%)	0
流涙増加	4 (3.5%)	0	6 (4.6%)	0	10 (4.1%)	0
眼充血	4 (3.5%)	0	2 (1.5%)	0	6 (2.4%)	0
羞明	4 (3.5%)	0	3 (2.3%)	0	7 (2.8%)	0
視力低下	4 (3.5%)	0	5 (3.8%)	0	9 (3.7%)	0
結膜出血	3 (2.6%)	0	0	0	3 (1.2%)	0
結膜炎	3 (2.6%)	0	4 (3.1%)	0	7 (2.8%)	0
眼脂	2 (1.7%)	0	0	0	2 (0.8%)	0

TSF22-1PART4OF4:Incidence of Treatment-Emergent Adverse Events by System Organ Class, Preferred Term, and Max CTCAE Grade by CYP3A4 Inhibitors Status; CLL/SLL Monotherapy Safety Population – Relapsed/Refractory Subjects (Studies PCYC-1112-CA, PCYC-1102-CA)

	Pooled					
	Ibrutinib					
	Received CYP3A4 Inhibitors=Yes		Received CYP3A4 Inhibitors=No		Total	
	Any Grade	Grade 3+4	Any Grade	Grade 3+4	Any Grade	Grade 3+4
高眼圧症	2 (1.7%)	0	0	0	2 (0.8%)	0
視力障害	2 (1.7%)	0	1 (0.8%)	0	3 (1.2%)	0
硝子体浮遊物	2 (1.7%)	0	5 (3.8%)	0	7 (2.8%)	0
眼の異常感	1 (0.9%)	0	0	0	1 (0.4%)	0
一過性黒内障	1 (0.9%)	0	0	0	1 (0.4%)	0
眼瞼炎	1 (0.9%)	0	0	0	1 (0.4%)	0
眼瞼痙攣	1 (0.9%)	0	1 (0.8%)	0	2 (0.8%)	0
核性白内障	1 (0.9%)	0	0	0	1 (0.4%)	0
網脈絡膜萎縮	1 (0.9%)	0	0	0	1 (0.4%)	0
複視	1 (0.9%)	0	1 (0.8%)	0	2 (0.8%)	0
眼そう痒症	1 (0.9%)	0	5 (3.8%)	0	6 (2.4%)	0
黄斑変性	1 (0.9%)	0	0	0	1 (0.4%)	0
眼筋麻痺	1 (0.9%)	0	0	0	1 (0.4%)	0
眼窩周囲浮腫	1 (0.9%)	0	0	0	1 (0.4%)	0
光視症	1 (0.9%)	0	1 (0.8%)	0	2 (0.8%)	0
硝子体変性	1 (0.9%)	0	0	0	1 (0.4%)	0
硝子体剥離	1 (0.9%)	0	0	0	1 (0.4%)	0
眼精疲労	0	0	0	0	0	0
片側失明	0	0	0	0	0	0
結膜充血	0	0	1 (0.8%)	0	1 (0.4%)	0
眼瞼内反	0	0	1 (0.8%)	0	1 (0.4%)	0
眼球突出症	0	0	0	0	0	0
眼の障害	0	0	1 (0.8%)	0	1 (0.4%)	0
眼瞼機能障害	0	0	1 (0.8%)	0	1 (0.4%)	0
眼瞼痛	0	0	1 (0.8%)	0	1 (0.4%)	0
黄斑浮腫	0	0	1 (0.8%)	0	1 (0.4%)	0
潰瘍性角膜炎	0	0	0	0	0	0
傷害、中毒および処置合併症	37 (32.2%)	3 (2.6%)	25 (19.1%)	2 (1.5%)	62 (25.2%)	5 (2.0%)
挫傷	14 (12.2%)	0	8 (6.1%)	0	22 (8.9%)	0
節足動物咬傷	6 (5.2%)	0	1 (0.8%)	0	7 (2.8%)	0
転倒	4 (3.5%)	0	2 (1.5%)	0	6 (2.4%)	0
硬膜下血腫	3 (2.6%)	2 (1.7%)	0	0	3 (1.2%)	2 (0.8%)
擦過傷	2 (1.7%)	0	1 (0.8%)	0	3 (1.2%)	0

TSF22-1PART4OF4:Incidence of Treatment-Emergent Adverse Events by System Organ Class, Preferred Term, and Max CTCAE Grade by CYP3A4 Inhibitors Status; CLL/SLL Monotherapy Safety Population – Relapsed/Refractory Subjects (Studies PCYC-1112-CA, PCYC-1102-CA)

	Pooled					
	Ibrutinib					
	Received CYP3A4 Inhibitors=Yes		Received CYP3A4 Inhibitors=No		Total	
	Any Grade	Grade 3+4	Any Grade	Grade 3+4	Any Grade	Grade 3+4
処置による疼痛	2 (1.7%)	0	1 (0.8%)	0	3 (1.2%)	0
外傷性血腫	2 (1.7%)	0	2 (1.5%)	0	4 (1.6%)	0
足関節部骨折	1 (0.9%)	0	0	0	1 (0.4%)	0
骨挫傷	1 (0.9%)	0	0	0	1 (0.4%)	0
注入部位小水疱	1 (0.9%)	0	0	0	1 (0.4%)	0
関節損傷	1 (0.9%)	0	1 (0.8%)	0	2 (0.8%)	0
裂傷	1 (0.9%)	0	1 (0.8%)	0	2 (0.8%)	0
口腔内損傷	1 (0.9%)	0	0	0	1 (0.4%)	0
眼窩周囲挫傷	1 (0.9%)	0	0	0	1 (0.4%)	0
処置後出血	1 (0.9%)	1 (0.9%)	0	0	1 (0.4%)	1 (0.4%)
肋骨骨折	1 (0.9%)	0	0	0	1 (0.4%)	0
引っかき傷	1 (0.9%)	0	0	0	1 (0.4%)	0
腱炎	1 (0.9%)	0	0	0	1 (0.4%)	0
上肢骨折	1 (0.9%)	0	0	0	1 (0.4%)	0
有毒性刺傷	1 (0.9%)	0	0	0	1 (0.4%)	0
手首関節骨折	1 (0.9%)	0	0	0	1 (0.4%)	0
動物による引っかき傷	0	0	1 (0.8%)	0	1 (0.4%)	0
眼挫傷	0	0	1 (0.8%)	0	1 (0.4%)	0
体内異物	0	0	1 (0.8%)	0	1 (0.4%)	0
放射線胃腸炎	0	0	1 (0.8%)	0	1 (0.4%)	0
注入に伴う反応	0	0	0	0	0	0
靭帯捻挫	0	0	0	0	0	0
多発骨折	0	0	1 (0.8%)	1 (0.8%)	1 (0.4%)	1 (0.4%)
筋損傷	0	0	1 (0.8%)	0	1 (0.4%)	0
肉離れ	0	0	0	0	0	0
処置後合併症	0	0	0	0	0	0
処置後腫脹	0	0	1 (0.8%)	0	1 (0.4%)	0
術後発熱	0	0	1 (0.8%)	0	1 (0.4%)	0
交通事故	0	0	0	0	0	0
皮膚創傷	0	0	0	0	0	0
脊椎圧迫骨折	0	0	1 (0.8%)	1 (0.8%)	1 (0.4%)	1 (0.4%)
皮下血腫	0	0	1 (0.8%)	0	1 (0.4%)	0
熱傷	0	0	2 (1.5%)	0	2 (0.8%)	0

TSF22-1PART4OF4:Incidence of Treatment-Emergent Adverse Events by System Organ Class, Preferred Term, and Max CTCAE Grade by CYP3A4 Inhibitors Status; CLL/SLL Monotherapy Safety Population – Relapsed/Refractory Subjects (Studies PCYC-1112-CA, PCYC-1102-CA)

	Pooled					
	Ibrutinib					
	Received CYP3A4 Inhibitors=Yes		Received CYP3A4 Inhibitors=No		Total	
	Any Grade	Grade 3+4	Any Grade	Grade 3+4	Any Grade	Grade 3+4
心臓障害	26 (22.6%)	10 (8.7%)	17 (13.0%)	4 (3.1%)	43 (17.5%)	14 (5.7%)
心房細動	11 (9.6%)	7 (6.1%)	3 (2.3%)	2 (1.5%)	14 (5.7%)	9 (3.7%)
末梢性浮腫	3 (2.6%)	0	1 (0.8%)	0	4 (1.6%)	0
うっ血性心不全	2 (1.7%)	2 (1.7%)	0	0	2 (0.8%)	2 (0.8%)
呼吸困難	2 (1.7%)	0	0	0	2 (0.8%)	0
狭心症	1 (0.9%)	0	2 (1.5%)	0	3 (1.2%)	0
心房粗動	1 (0.9%)	0	1 (0.8%)	0	2 (0.8%)	0
心房頻脈	1 (0.9%)	0	0	0	1 (0.4%)	0
房室ブロック	1 (0.9%)	0	1 (0.8%)	1 (0.8%)	2 (0.8%)	1 (0.4%)
右脚ブロック	1 (0.9%)	0	0	0	1 (0.4%)	0
心拡大	1 (0.9%)	0	0	0	1 (0.4%)	0
心房拡張	1 (0.9%)	0	0	0	1 (0.4%)	0
水分過負荷	1 (0.9%)	0	0	0	1 (0.4%)	0
喀血	1 (0.9%)	0	0	0	1 (0.4%)	0
心筋梗塞	1 (0.9%)	1 (0.9%)	0	0	1 (0.4%)	1 (0.4%)
動悸	1 (0.9%)	0	4 (3.1%)	0	5 (2.0%)	0
肺水腫	1 (0.9%)	0	0	0	1 (0.4%)	0
洞性徐脈	1 (0.9%)	0	1 (0.8%)	0	2 (0.8%)	0
洞性頻脈	1 (0.9%)	0	1 (0.8%)	0	2 (0.8%)	0
失神	1 (0.9%)	1 (0.9%)	1 (0.8%)	0	2 (0.8%)	1 (0.4%)
急性心筋梗塞	0	0	0	0	0	0
大動脈弁狭窄	0	0	0	0	0	0
徐脈	0	0	1 (0.8%)	0	1 (0.4%)	0
左脚ブロック	0	0	1 (0.8%)	0	1 (0.4%)	0
心停止	0	0	1 (0.8%)	0	1 (0.4%)	0
心不全	0	0	2 (1.5%)	1 (0.8%)	2 (0.8%)	1 (0.4%)
胸部不快感	0	0	1 (0.8%)	0	1 (0.4%)	0
労作性呼吸困難	0	0	2 (1.5%)	0	2 (0.8%)	0
上室性頻脈	0	0	0	0	0	0
頻脈	0	0	1 (0.8%)	0	1 (0.4%)	0
臨床検査	24 (20.9%)	5 (4.3%)	24 (18.3%)	6 (4.6%)	48 (19.5%)	11 (4.5%)
体重減少	8 (7.0%)	2 (1.7%)	7 (5.3%)	1 (0.8%)	15 (6.1%)	3 (1.2%)
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	3 (2.6%)	0	1 (0.8%)	0	4 (1.6%)	0

TSF22-1PART4OF4:Incidence of Treatment-Emergent Adverse Events by System Organ Class, Preferred Term, and Max CTCAE Grade by CYP3A4 Inhibitors Status; CLL/SLL Monotherapy Safety Population – Relapsed/Refractory Subjects (Studies PCYC-1112-CA, PCYC-1102-CA)

	Pooled					
	Ibrutinib					
	Received CYP3A4 Inhibitors=Yes		Received CYP3A4 Inhibitors=No		Total	
	Any Grade	Grade 3+4	Any Grade	Grade 3+4	Any Grade	Grade 3+4
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	3 (2.6%)	0	0	0	3 (1.2%)	0
血中クレアチニン増加	2 (1.7%)	0	2 (1.5%)	0	4 (1.6%)	0
心雑音	2 (1.7%)	0	1 (0.8%)	0	3 (1.2%)	0
心電図ＱＴ延長	2 (1.7%)	0	0	0	2 (0.8%)	0
血中アルブミン減少	1 (0.9%)	0	0	0	1 (0.4%)	0
血中アルカリホスファターゼ増加	1 (0.9%)	0	1 (0.8%)	0	2 (0.8%)	0
血中乳酸脱水素酵素増加	1 (0.9%)	1 (0.9%)	0	0	1 (0.4%)	1 (0.4%)
血中尿素増加	1 (0.9%)	0	2 (1.5%)	0	3 (1.2%)	0
γ－グルタミルトランスフェラーゼ増加	1 (0.9%)	0	0	0	1 (0.4%)	0
心拍数増加	1 (0.9%)	0	0	0	1 (0.4%)	0
肝酵素上昇	1 (0.9%)	0	0	0	1 (0.4%)	0
免疫グロブリン減少	1 (0.9%)	1 (0.9%)	0	0	1 (0.4%)	1 (0.4%)
国際標準比増加	1 (0.9%)	0	0	0	1 (0.4%)	0
リンパ球数増加	1 (0.9%)	0	2 (1.5%)	2 (1.5%)	3 (1.2%)	2 (0.8%)
好中球数減少	1 (0.9%)	1 (0.9%)	2 (1.5%)	2 (1.5%)	3 (1.2%)	3 (1.2%)
前立腺特異性抗原増加	1 (0.9%)	0	0	0	1 (0.4%)	0
視標追跡検査異常	1 (0.9%)	0	0	0	1 (0.4%)	0
ビタミンＢ１２減少	1 (0.9%)	0	0	0	1 (0.4%)	0
体重増加	1 (0.9%)	0	1 (0.8%)	0	2 (0.8%)	0
白血球数減少	1 (0.9%)	0	0	0	1 (0.4%)	0
β２ミクログロブリン増加	0	0	1 (0.8%)	0	1 (0.4%)	0
出血時間延長	0	0	1 (0.8%)	0	1 (0.4%)	0
血中ビリルビン増加	0	0	0	0	0	0
血中免疫グロブリンG減少	0	0	0	0	0	0
血中免疫グロブリンM減少	0	0	0	0	0	0
血中カリウム増加	0	0	0	0	0	0
血圧上昇	0	0	1 (0.8%)	0	1 (0.4%)	0
血中プロラクチン増加	0	0	1 (0.8%)	0	1 (0.4%)	0
血中甲状腺刺激ホルモン増加	0	0	1 (0.8%)	0	1 (0.4%)	0
血中尿酸増加	0	0	1 (0.8%)	0	1 (0.4%)	0
呼吸音異常	0	0	1 (0.8%)	0	1 (0.4%)	0
凝固時間延長	0	0	1 (0.8%)	0	1 (0.4%)	0
コンピュータ断層撮影異常	0	0	1 (0.8%)	0	1 (0.4%)	0

TSF22-1PART4OF4:Incidence of Treatment-Emergent Adverse Events by System Organ Class, Preferred Term, and Max CTCAE Grade by CYP3A4 Inhibitors Status; CLL/SLL Monotherapy Safety Population – Relapsed/Refractory Subjects (Studies PCYC-1112-CA, PCYC-1102-CA)

	Pooled					
	Ibrutinib					
	Received CYP3A4 Inhibitors=Yes		Received CYP3A4 Inhibitors=No		Total	
	Any Grade	Grade 3+4	Any Grade	Grade 3+4	Any Grade	Grade 3+4
ＥＣＯＧパフォーマンスステータス悪化	0	0	0	0	0	0
駆出率減少	0	0	1 (0.8%)	0	1 (0.4%)	0
心電図ＱＴ間隔異常	0	0	1 (0.8%)	0	1 (0.4%)	0
内視鏡検査異常	0	0	1 (0.8%)	0	1 (0.4%)	0
フィブリンＤダイマー増加	0	0	1 (0.8%)	1 (0.8%)	1 (0.4%)	1 (0.4%)
ヘマトクリット減少	0	0	0	0	0	0
心拍数減少	0	0	1 (0.8%)	0	1 (0.4%)	0
脂質増加	0	0	0	0	0	0
肝機能検査異常	0	0	0	0	0	0
単球数増加	0	0	0	0	0	0
食道胃十二指腸内視鏡検査異常	0	0	1 (0.8%)	0	1 (0.4%)	0
血小板数減少	0	0	1 (0.8%)	0	1 (0.4%)	0
総蛋白減少	0	0	0	0	0	0
総蛋白増加	0	0	1 (0.8%)	0	1 (0.4%)	0
ＲＳウイルス検査陽性	0	0	0	0	0	0
血清フェリチン減少	0	0	1 (0.8%)	0	1 (0.4%)	0
トロポニン増加	0	0	0	0	0	0
ビタミンＢ６減少	0	0	1 (0.8%)	0	1 (0.4%)	0
白血球数増加	0	0	0	0	0	0
精神障害	23 (20.0%)	0	22 (16.8%)	2 (1.5%)	45 (18.3%)	2 (0.8%)
不安	8 (7.0%)	0	5 (3.8%)	0	13 (5.3%)	0
不眠症	7 (6.1%)	0	5 (3.8%)	1 (0.8%)	12 (4.9%)	1 (0.4%)
うつ病	3 (2.6%)	0	5 (3.8%)	0	8 (3.3%)	0
錯乱状態	2 (1.7%)	0	3 (2.3%)	0	5 (2.0%)	0
自殺念慮	2 (1.7%)	0	0	0	2 (0.8%)	0
不快気分	1 (0.9%)	0	0	0	1 (0.4%)	0
幻覚	1 (0.9%)	0	0	0	1 (0.4%)	0
傾眠	1 (0.9%)	0	0	0	1 (0.4%)	0
異常な夢	0	0	0	0	0	0
攻撃性	0	0	0	0	0	0
激越	0	0	0	0	0	0
譫妄	0	0	0	0	0	0
抑うつ気分	0	0	1 (0.8%)	0	1 (0.4%)	0

TSF22-1PART4OF4:Incidence of Treatment-Emergent Adverse Events by System Organ Class, Preferred Term, and Max CTCAE Grade by CYP3A4 Inhibitors Status; CLL/SLL Monotherapy Safety Population – Relapsed/Refractory Subjects (Studies PCYC-1112-CA, PCYC-1102-CA)

	Pooled					
	Ibrutinib					
	Received CYP3A4 Inhibitors=Yes		Received CYP3A4 Inhibitors=No		Total	
	Any Grade	Grade 3+4	Any Grade	Grade 3+4	Any Grade	Grade 3+4
リビドー減退	0	0	1 (0.8%)	0	1 (0.4%)	0
大うつ病	0	0	0	0	0	0
躁病	0	0	1 (0.8%)	1 (0.8%)	1 (0.4%)	1 (0.4%)
精神状態変化	0	0	1 (0.8%)	0	1 (0.4%)	0
気分変化	0	0	1 (0.8%)	0	1 (0.4%)	0
気分動揺	0	0	1 (0.8%)	0	1 (0.4%)	0
悪夢	0	0	0	0	0	0
パニック発作	0	0	1 (0.8%)	0	1 (0.4%)	0
精神病性障害	0	0	1 (0.8%)	1 (0.8%)	1 (0.4%)	1 (0.4%)
落ち着きのなさ	0	0	0	0	0	0
睡眠障害	0	0	1 (0.8%)	0	1 (0.4%)	0
身体妄想	0	0	0	0	0	0
ストレス	0	0	1 (0.8%)	0	1 (0.4%)	0
血管障害	21 (18.3%)	2 (1.7%)	26 (19.8%)	7 (5.3%)	47 (19.1%)	9 (3.7%)
挫傷	7 (6.1%)	0	3 (2.3%)	0	10 (4.1%)	0
高血圧	7 (6.1%)	2 (1.7%)	11 (8.4%)	6 (4.6%)	18 (7.3%)	8 (3.3%)
血腫	2 (1.7%)	0	1 (0.8%)	0	3 (1.2%)	0
低血圧	2 (1.7%)	0	2 (1.5%)	0	4 (1.6%)	0
狭心症	1 (0.9%)	0	2 (1.5%)	1 (0.8%)	3 (1.2%)	1 (0.4%)
結膜出血	1 (0.9%)	0	1 (0.8%)	0	2 (0.8%)	0
斑状出血	1 (0.9%)	0	0	0	1 (0.4%)	0
塞栓症	1 (0.9%)	0	0	0	1 (0.4%)	0
鼻出血	1 (0.9%)	0	2 (1.5%)	0	3 (1.2%)	0
リンパ浮腫	1 (0.9%)	0	1 (0.8%)	0	2 (0.8%)	0
メレナ	1 (0.9%)	0	0	0	1 (0.4%)	0
壊死	1 (0.9%)	0	0	0	1 (0.4%)	0
皮膚潰瘍	1 (0.9%)	0	0	0	1 (0.4%)	0
動脈瘤	0	0	1 (0.8%)	0	1 (0.4%)	0
深部静脈血栓症	0	0	0	0	0	0
潮紅	0	0	0	0	0	0
血精液症	0	0	1 (0.8%)	0	1 (0.4%)	0
出血	0	0	1 (0.8%)	0	1 (0.4%)	0
ほてり	0	0	1 (0.8%)	0	1 (0.4%)	0

TSF22-1PART4OF4:Incidence of Treatment-Emergent Adverse Events by System Organ Class, Preferred Term, and Max CTCAE Grade by CYP3A4 Inhibitors Status; CLL/SLL Monotherapy Safety Population – Relapsed/Refractory Subjects (Studies PCYC-1112-CA, PCYC-1102-CA)

	Pooled					
	Ibrutinib					
	Received CYP3A4 Inhibitors=Yes		Received CYP3A4 Inhibitors=No		Total	
	Any Grade	Grade 3+4	Any Grade	Grade 3+4	Any Grade	Grade 3+4
起立性低血圧	0	0	0	0	0	0
末梢冷感	0	0	0	0	0	0
表在性静脈炎	0	0	1 (0.8%)	0	1 (0.4%)	0
直腸出血	0	0	2 (1.5%)	0	2 (0.8%)	0
強膜出血	0	0	1 (0.8%)	0	1 (0.4%)	0
鎖骨下静脈血栓症	0	0	0	0	0	0
血栓性静脈炎	0	0	1 (0.8%)	0	1 (0.4%)	0
表在性血栓性静脈炎	0	0	0	0	0	0
静脈瘤	0	0	1 (0.8%)	0	1 (0.4%)	0
良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）	20 (17.4%)	3 (2.6%)	9 (6.9%)	3 (2.3%)	29 (11.8%)	6 (2.4%)
基底細胞癌	6 (5.2%)	0	1 (0.8%)	0	7 (2.8%)	0
慢性リンパ性白血病	3 (2.6%)	1 (0.9%)	0	0	3 (1.2%)	1 (0.4%)
扁平上皮癌	2 (1.7%)	0	3 (2.3%)	0	5 (2.0%)	0
線維性組織球腫	1 (0.9%)	0	0	0	1 (0.4%)	0
消化器癌	1 (0.9%)	0	0	0	1 (0.4%)	0
白血病	1 (0.9%)	0	0	0	1 (0.4%)	0
遠隔転移を伴う肺腺癌	1 (0.9%)	1 (0.9%)	0	0	1 (0.4%)	1 (0.4%)
末梢性Ｔ細胞性リンパ腫、組織型不明	1 (0.9%)	0	0	0	1 (0.4%)	0
リクター症候群	1 (0.9%)	0	0	0	1 (0.4%)	0
肉腫	1 (0.9%)	0	0	0	1 (0.4%)	0
軟部組織新生物	1 (0.9%)	0	0	0	1 (0.4%)	0
皮膚有棘細胞癌	1 (0.9%)	0	1 (0.8%)	0	2 (0.8%)	0
腫瘍崩壊症候群	1 (0.9%)	1 (0.9%)	0	0	1 (0.4%)	1 (0.4%)
ボーエン病	0	0	1 (0.8%)	0	1 (0.4%)	0
悪性組織球増殖症	0	0	1 (0.8%)	0	1 (0.4%)	0
転移部痛	0	0	0	0	0	0
遠隔転移を伴う扁平上皮癌	0	0	0	0	0	0
脂漏性角化症	0	0	0	0	0	0
皮膚癌	0	0	1 (0.8%)	1 (0.8%)	1 (0.4%)	1 (0.4%)
皮膚乳頭腫	0	0	1 (0.8%)	0	1 (0.4%)	0
肺扁平上皮癌	0	0	1 (0.8%)	1 (0.8%)	1 (0.4%)	1 (0.4%)
舌新生物	0	0	0	0	0	0

TSF22-1PART4OF4:Incidence of Treatment-Emergent Adverse Events by System Organ Class, Preferred Term, and Max CTCAE Grade by CYP3A4 Inhibitors Status; CLL/SLL Monotherapy Safety Population – Relapsed/Refractory Subjects (Studies PCYC-1112-CA, PCYC-1102-CA)

	Pooled					
	Ibrutinib					
	Received CYP3A4 Inhibitors=Yes		Received CYP3A4 Inhibitors=No		Total	
	Any Grade	Grade 3+4	Any Grade	Grade 3+4	Any Grade	Grade 3+4
腫瘍フレア	0	0	1 (0.8%)	1 (0.8%)	1 (0.4%)	1 (0.4%)
腫瘍疼痛	0	0	0	0	0	0
腎および尿路障害	19 (16.5%)	4 (3.5%)	13 (9.9%)	2 (1.5%)	32 (13.0%)	6 (2.4%)
尿路感染	5 (4.3%)	1 (0.9%)	1 (0.8%)	0	6 (2.4%)	1 (0.4%)
排尿困難	4 (3.5%)	1 (0.9%)	3 (2.3%)	0	7 (2.8%)	1 (0.4%)
頻尿	3 (2.6%)	0	3 (2.3%)	0	6 (2.4%)	0
多尿	2 (1.7%)	0	0	0	2 (0.8%)	0
膀胱結石	1 (0.9%)	0	1 (0.8%)	0	2 (0.8%)	0
非感染性膀胱炎	1 (0.9%)	1 (0.9%)	0	0	1 (0.4%)	1 (0.4%)
体液貯留	1 (0.9%)	0	0	0	1 (0.4%)	0
血尿	1 (0.9%)	0	1 (0.8%)	0	2 (0.8%)	0
緊張性膀胱	1 (0.9%)	0	0	0	1 (0.4%)	0
腎機能障害	1 (0.9%)	1 (0.9%)	1 (0.8%)	0	2 (0.8%)	1 (0.4%)
腎臓痛	1 (0.9%)	0	0	0	1 (0.4%)	0
尿閉	1 (0.9%)	0	1 (0.8%)	0	2 (0.8%)	0
尿流量減少	1 (0.9%)	0	0	0	1 (0.4%)	0
高窒素血症	0	0	1 (0.8%)	0	1 (0.4%)	0
水腎症	0	0	0	0	0	0
水尿管症	0	0	0	0	0	0
腎結石症	0	0	0	0	0	0
夜間頻尿	0	0	0	0	0	0
腎不全	0	0	0	0	0	0
急性腎不全	0	0	2 (1.5%)	2 (1.5%)	2 (0.8%)	2 (0.8%)
排尿躊躇	0	0	1 (0.8%)	0	1 (0.4%)	0
尿失禁	0	0	1 (0.8%)	0	1 (0.4%)	0
免疫系障害	16 (13.9%)	2 (1.7%)	4 (3.1%)	0	20 (8.1%)	2 (0.8%)
低γグロブリン血症	6 (5.2%)	1 (0.9%)	0	0	6 (2.4%)	1 (0.4%)
節足動物咬傷アレルギー	5 (4.3%)	1 (0.9%)	2 (1.5%)	0	7 (2.8%)	1 (0.4%)
薬物過敏症	2 (1.7%)	0	1 (0.8%)	0	3 (1.2%)	0
季節性アレルギー	2 (1.7%)	0	1 (0.8%)	0	3 (1.2%)	0
好酸球性食道炎	1 (0.9%)	0	0	0	1 (0.4%)	0
動物アレルギー	0	0	0	0	0	0
アナフィラキシーショック	0	0	0	0	0	0

TSF22-1PART4OF4:Incidence of Treatment-Emergent Adverse Events by System Organ Class, Preferred Term, and Max CTCAE Grade by CYP3A4 Inhibitors Status; CLL/SLL Monotherapy Safety Population – Relapsed/Refractory Subjects (Studies PCYC-1112-CA, PCYC-1102-CA)

	Pooled					
	Ibrutinib					
	Received CYP3A4 Inhibitors=Yes		Received CYP3A4 Inhibitors=No		Total	
	Any Grade	Grade 3+4	Any Grade	Grade 3+4	Any Grade	Grade 3+4
移植片対宿主病	0	0	1 (0.8%)	0	1 (0.4%)	0
過敏症	0	0	0	0	0	0
サルコイドーシス	0	0	0	0	0	0
耳および迷路障害	8 (7.0%)	0	14 (10.7%)	0	22 (8.9%)	0
難聴	4 (3.5%)	0	0	0	4 (1.6%)	0
耳痛	3 (2.6%)	0	3 (2.3%)	0	6 (2.4%)	0
耳不快感	2 (1.7%)	0	0	0	2 (0.8%)	0
片耳難聴	1 (0.9%)	0	1 (0.8%)	0	2 (0.8%)	0
耳感染	1 (0.9%)	0	0	0	1 (0.4%)	0
鼓膜炎	1 (0.9%)	0	0	0	1 (0.4%)	0
外耳炎	1 (0.9%)	0	0	0	1 (0.4%)	0
耳鳴	1 (0.9%)	0	3 (2.3%)	0	4 (1.6%)	0
感音性難聴	0	0	0	0	0	0
耳の障害	0	0	1 (0.8%)	0	1 (0.4%)	0
耳出血	0	0	1 (0.8%)	0	1 (0.4%)	0
耳管機能障害	0	0	1 (0.8%)	0	1 (0.4%)	0
聴覚障害	0	0	2 (1.5%)	0	2 (0.8%)	0
聴力低下	0	0	1 (0.8%)	0	1 (0.4%)	0
鼓膜充血	0	0	0	0	0	0
鼓膜穿孔	0	0	1 (0.8%)	0	1 (0.4%)	0
回転性めまい	0	0	2 (1.5%)	0	2 (0.8%)	0
生殖系および乳房障害	7 (6.1%)	0	5 (3.8%)	0	12 (4.9%)	0
血精液症	1 (0.9%)	0	0	0	1 (0.4%)	0
ほてり	1 (0.9%)	0	0	0	1 (0.4%)	0
骨盤痛	1 (0.9%)	0	0	0	1 (0.4%)	0
前立腺炎	1 (0.9%)	0	0	0	1 (0.4%)	0
前立腺腫大	1 (0.9%)	0	0	0	1 (0.4%)	0
精巣痛	1 (0.9%)	0	0	0	1 (0.4%)	0
外陰腟不快感	1 (0.9%)	0	0	0	1 (0.4%)	0
バルトリン嚢腫	0	0	1 (0.8%)	0	1 (0.4%)	0
良性前立腺肥大症	0	0	0	0	0	0
乳房石灰化	0	0	1 (0.8%)	0	1 (0.4%)	0
乳房圧痛	0	0	1 (0.8%)	0	1 (0.4%)	0

TSF22-1PART4OF4:Incidence of Treatment-Emergent Adverse Events by System Organ Class, Preferred Term, and Max CTCAE Grade by CYP3A4 Inhibitors Status; CLL/SLL Monotherapy Safety Population – Relapsed/Refractory Subjects (Studies PCYC-1112-CA, PCYC-1102-CA)

	Pooled					
	Ibrutinib					
	Received CYP3A4 Inhibitors=Yes		Received CYP3A4 Inhibitors=No		Total	
	Any Grade	Grade 3+4	Any Grade	Grade 3+4	Any Grade	Grade 3+4
勃起不全	0	0	1 (0.8%)	0	1 (0.4%)	0
勃起増強	0	0	1 (0.8%)	0	1 (0.4%)	0
月経過多	0	0	1 (0.8%)	0	1 (0.4%)	0
精巣腫脹	0	0	1 (0.8%)	0	1 (0.4%)	0
外陰腟乾燥	0	0	0	0	0	0
外陰腟痛	0	0	0	0	0	0
外陰腟そう痒症	0	0	0	0	0	0
肝胆道系障害	5 (4.3%)	0	4 (3.1%)	1 (0.8%)	9 (3.7%)	1 (0.4%)
高ビリルビン血症	2 (1.7%)	0	3 (2.3%)	1 (0.8%)	5 (2.0%)	1 (0.4%)
胆嚢炎	1 (0.9%)	0	1 (0.8%)	0	2 (0.8%)	0
胆石症	1 (0.9%)	0	0	0	1 (0.4%)	0
低アルブミン血症	1 (0.9%)	0	0	0	1 (0.4%)	0
低蛋白血症	1 (0.9%)	0	0	0	1 (0.4%)	0
先天性、家族性および遺伝性障害	1 (0.9%)	0	0	0	1 (0.4%)	0
ジルベール症候群	1 (0.9%)	0	0	0	1 (0.4%)	0
内分泌障害	1 (0.9%)	1 (0.9%)	3 (2.3%)	0	4 (1.6%)	1 (0.4%)
高血糖	1 (0.9%)	1 (0.9%)	0	0	1 (0.4%)	1 (0.4%)
甲状腺腫	0	0	1 (0.8%)	0	1 (0.4%)	0
性腺機能低下	0	0	1 (0.8%)	0	1 (0.4%)	0
甲状腺機能低下症	0	0	1 (0.8%)	0	1 (0.4%)	0
社会環境	0	0	1 (0.8%)	1 (0.8%)	1 (0.4%)	1 (0.4%)
パートナーの妊娠	0	0	1 (0.8%)	1 (0.8%)	1 (0.4%)	1 (0.4%)

TSF22-1PART4OF4:Incidence of Treatment-Emergent Adverse Events by System Organ Class, Preferred Term, and Max CTCAE Grade by CYP3A4 Inhibitors Status; CLL/SLL Monotherapy Safety Population – Relapsed/Refractory Subjects (Studies PCYC-1112-CA, PCYC-1102-CA)

	Pooled					
	Ibrutinib					
	Received CYP3A4 Inhibitors=Yes		Received CYP3A4 Inhibitors=No		Total	
	Any Grade	Grade 3+4	Any Grade	Grade 3+4	Any Grade	Grade 3+4

Key: TEAE = Treatment-Emergent Adverse Events
Note: A subject with multiple severity ratings for a given AE was counted only once under the maximum severity.
Adverse events are presented by descending frequency of SOC and PT within SOC for Pooled Ibrutinib , Received CYP3A4 Inhibitors = Yes and All grades, those with the same frequency are presented alphabetically.
Percentages are calculated with the number of subjects in safety population as denominators.
Adverse events were coded using MedDRA Version 16.1.
Study 1102 population was comprised of 51 subjects in study cohorts 1 and 4 (relapsed/refractory disease) who received 420 mg/day ibrutinib.
Pooled ibrutinib population comprised of 195 subjects from Study 1112 and 51 subjects from Study 1102 (cohorts 1 and 4) with relapsed/refractory CLL/SLL who received at least 1 dose of ibrutinib 420 mg/day.

[TSF22-1PART4OF4.rtf] [JNJ-54179060\Z_SCS\DBR_ISS_2014\RE_ISS_ROW\tsf22-1.sas] 21APR2014, 23:03

参照元：5.3.5.3.4 ISS TSF22-1PART4OF4

表 2.7.4-付録-47 Incidence of Treatment-Emergent Adverse Events by CYP3A4 Inhibitors Status; CLL/SLL Monotherapy Safety Population – Relapsed/Refractory Subjects (Studies PCYC-1112-CA, PCYC-1102-CA)

TSF22-1PART1OF4:Incidence of Treatment-Emergent Adverse Events by CYP3A4 Inhibitors Status; CLL/SLL Monotherapy Safety Population – Relapsed/Refractory Subjects (Studies PCYC-1112-CA, PCYC-1102-CA)

	Study 1112			
	Ibrutinib			
	Received CYP3A4 Inhibitors=Yes		Received CYP3A4 Inhibitors=No	
	Any Grade	Grade 3+4	Any Grade	Grade 3+4
Analysis Set: Safety Population	79		116	
Subjects with TEAEs	79 (100.0%)	55 (69.6%)	115 (99.1%)	53 (45.7%)
MedDRA SOC/preferred term				
胃腸障害	67 (84.8%)	8 (10.1%)	86 (74.1%)	9 (7.8%)
下痢	44 (55.7%)	4 (5.1%)	49 (42.2%)	4 (3.4%)
悪心	23 (29.1%)	2 (2.5%)	28 (24.1%)	1 (0.9%)
便秘	17 (21.5%)	0	13 (11.2%)	0
嘔吐	14 (17.7%)	0	14 (12.1%)	0
口内炎	12 (15.2%)	0	9 (7.8%)	1 (0.9%)
腹痛	11 (13.9%)	2 (2.5%)	5 (4.3%)	0
口内乾燥	9 (11.4%)	0	7 (6.0%)	0
消化不良	2 (2.5%)	0	13 (11.2%)	0
腹部不快感	6 (7.6%)	0	2 (1.7%)	0
口腔咽頭痛	0	0	0	0
鼓腸	3 (3.8%)	0	3 (2.6%)	0
上腹部痛	3 (3.8%)	0	5 (4.3%)	1 (0.9%)
胃食道逆流性疾患	3 (3.8%)	0	6 (5.2%)	0
口腔内潰瘍形成	3 (3.8%)	0	6 (5.2%)	0
歯痛	3 (3.8%)	0	3 (2.6%)	0
大腸炎	2 (2.5%)	1 (1.3%)	2 (1.7%)	0
ウイルス性胃腸炎	0	0	0	0
口唇潰瘍	2 (2.5%)	0	1 (0.9%)	0
口腔ヘルペス	0	0	0	0
口腔粘膜水疱形成	1 (1.3%)	0	0	0
腹部膨満	0	0	3 (2.6%)	0
下腹部痛	1 (1.3%)	0	0	0
腹部圧痛	0	0	0	0
口唇炎	1 (1.3%)	0	0	0
味覚異常	0	0	0	0
便量増加	1 (1.3%)	0	0	0

TSF22-1PART1OF4:Incidence of Treatment-Emergent Adverse Events by CYP3A4 Inhibitors Status; CLL/SLL Monotherapy Safety Population – Relapsed/Refractory Subjects (Studies PCYC-1112-CA, PCYC-1102-CA)

	Study 1112			
	Ibrutinib			
	Received CYP3A4 Inhibitors=Yes		Received CYP3A4 Inhibitors=No	
	Any Grade	Grade 3+4	Any Grade	Grade 3+4
胃炎	0	0	0	0
消化管感染	0	0	0	0
歯肉肥厚	0	0	0	0
歯肉潰瘍	1 (1.3%)	0	0	0
舌炎	1 (1.3%)	0	0	0
舌痛	0	0	0	0
血便排泄	1 (1.3%)	0	0	0
味覚減退	0	0	0	0
イレウス	0	0	0	0
腸潰瘍	1 (1.3%)	0	0	0
過敏性腸症候群	1 (1.3%)	0	0	0
大腸閉塞	1 (1.3%)	0	0	0
口唇乾燥	0	0	0	0
潰瘍性食道炎	1 (1.3%)	0	0	0
口腔細菌感染	0	0	0	0
口腔障害	1 (1.3%)	0	0	0
口腔内痛	0	0	3 (2.6%)	1 (0.9%)
舌変色	0	0	0	0
臍ヘルニア	1 (1.3%)	0	0	0
腹部ヘルニア	0	0	1 (0.9%)	0
裂肛	0	0	0	0
肛門出血	0	0	1 (0.9%)	0
アフタ性口内炎	0	0	3 (2.6%)	0
腹水	0	0	1 (0.9%)	0
大腸腺腫	0	0	0	0
嚥下障害	0	0	1 (0.9%)	0
心窩部不快感	0	0	0	0
おくび	0	0	1 (0.9%)	0
食中毒	0	0	1 (0.9%)	0
胃腸障害	0	0	0	0
歯肉出血	0	0	4 (3.4%)	0
歯肉痛	0	0	0	0
痔出血	0	0	1 (0.9%)	0

TSF22-1PART1OF4:Incidence of Treatment-Emergent Adverse Events by CYP3A4 Inhibitors Status; CLL/SLL Monotherapy Safety Population – Relapsed/Refractory Subjects (Studies PCYC-1112-CA, PCYC-1102-CA)

	Study 1112			
	Ibrutinib			
	Received CYP3A4 Inhibitors=Yes		Received CYP3A4 Inhibitors=No	
	Any Grade	Grade 3+4	Any Grade	Grade 3+4
痔核	0	0	2 (1.7%)	0
口の感覚鈍麻	0	0	0	0
鼠径ヘルニア	0	0	1 (0.9%)	0
腸閉塞	0	0	1 (0.9%)	1 (0.9%)
大腸ポリープ	0	0	1 (0.9%)	0
口唇痛	0	0	0	0
口唇腫脹	0	0	0	0
吸収不良	0	0	0	0
口腔内出血	0	0	1 (0.9%)	0
食道拡張	0	0	1 (0.9%)	0
食道痙攣	0	0	1 (0.9%)	0
口腔カンジダ症	0	0	0	0
口腔内不快感	0	0	0	0
口腔知覚不全	0	0	0	0
口の錯感覚	0	0	0	0
消化性潰瘍	0	0	0	0
歯状態不良	0	0	1 (0.9%)	0
直腸出血	0	0	0	0
唾液腺障害	0	0	1 (0.9%)	0
脾臓動脈瘤	0	0	1 (0.9%)	1 (0.9%)
舌腫脹	0	0	0	0
感染症および寄生虫症	68 (86.1%)	29 (36.7%)	69 (59.5%)	14 (12.1%)
上気道感染	16 (20.3%)	0	15 (12.9%)	1 (0.9%)
肺炎	15 (19.0%)	10 (12.7%)	4 (3.4%)	3 (2.6%)
副鼻腔炎	12 (15.2%)	1 (1.3%)	9 (7.8%)	0
尿路感染	9 (11.4%)	3 (3.8%)	10 (8.6%)	4 (3.4%)
蜂巣炎	5 (6.3%)	3 (3.8%)	4 (3.4%)	1 (0.9%)
肺感染	6 (7.6%)	5 (6.3%)	0	0
口腔ヘルペス	5 (6.3%)	0	3 (2.6%)	0
真菌感染	2 (2.5%)	0	0	0
帯状疱疹	3 (3.8%)	0	5 (4.3%)	1 (0.9%)
感染	3 (3.8%)	0	1 (0.9%)	0
鼻咽頭炎	2 (2.5%)	0	6 (5.2%)	0

TSF22-1PART1OF4:Incidence of Treatment-Emergent Adverse Events by CYP3A4 Inhibitors Status; CLL/SLL Monotherapy Safety Population – Relapsed/Refractory Subjects (Studies PCYC-1112-CA, PCYC-1102-CA)

	Study 1112			
	Ibrutinib			
	Received CYP3A4 Inhibitors=Yes		Received CYP3A4 Inhibitors=No	
	Any Grade	Grade 3+4	Any Grade	Grade 3+4
菌血症	1 (1.3%)	0	0	0
毛包炎	1 (1.3%)	0	4 (3.4%)	0
ウイルス性胃腸炎	2 (2.5%)	1 (1.3%)	0	0
限局性感染	2 (2.5%)	0	0	0
粘膜感染	0	0	0	0
外耳炎	3 (3.8%)	0	0	0
咽頭炎	3 (3.8%)	1 (1.3%)	0	0
ライノウイルス感染	2 (2.5%)	1 (1.3%)	2 (1.7%)	0
急性副鼻腔炎	1 (1.3%)	0	0	0
アスペルギルス感染	2 (2.5%)	1 (1.3%)	0	0
気管支炎	2 (2.5%)	0	6 (5.2%)	1 (0.9%)
気管支肺アスペルギルス症	2 (2.5%)	2 (2.5%)	0	0
クロストリジウム・ディフィシレ感染	0	0	0	0
膀胱炎	1 (1.3%)	0	0	0
単純ヘルペス	2 (2.5%)	0	1 (0.9%)	0
爪感染	1 (1.3%)	0	0	0
口腔カンジダ症	2 (2.5%)	0	1 (0.9%)	0
鼻炎	2 (2.5%)	0	2 (1.7%)	0
歯感染	2 (2.5%)	1 (1.3%)	0	0
細菌性敗血症	0	0	0	0
細菌性気管支炎	1 (1.3%)	0	0	0
気管支肺炎	1 (1.3%)	1 (1.3%)	0	0
カンピロバクター胃腸炎	1 (1.3%)	1 (1.3%)	0	0
カンジダ感染	1 (1.3%)	0	1 (0.9%)	0
慢性副鼻腔炎	1 (1.3%)	0	0	0
クロストリジウム・ディフィシレ大腸炎	1 (1.3%)	0	0	0
ウイルス性結膜炎	1 (1.3%)	0	1 (0.9%)	0
医療機器関連感染	0	0	0	0
耳感染	1 (1.3%)	0	3 (2.6%)	0
エンテロバクター感染	1 (1.3%)	0	0	0
腸球菌感染	0	0	1 (0.9%)	0
エプスタイン・バーウイルス感染	1 (1.3%)	1 (1.3%)	0	0
丹毒	1 (1.3%)	0	0	0

TSF22-1PART1OF4:Incidence of Treatment-Emergent Adverse Events by CYP3A4 Inhibitors Status; CLL/SLL Monotherapy Safety Population – Relapsed/Refractory Subjects (Studies PCYC-1112-CA, PCYC-1102-CA)

	Study 1112			
	Ibrutinib			
	Received CYP3A4 Inhibitors=Yes		Received CYP3A4 Inhibitors=No	
	Any Grade	Grade 3+4	Any Grade	Grade 3+4
伝染性紅斑	1 (1.3%)	0	0	0
大腸菌性尿路感染	1 (1.3%)	1 (1.3%)	1 (0.9%)	1 (0.9%)
眼感染	0	0	0	0
ブドウ球菌性眼感染	1 (1.3%)	0	0	0
熱性感染症	1 (1.3%)	1 (1.3%)	0	0
ガードネレラ感染	0	0	0	0
胃腸炎	1 (1.3%)	1 (1.3%)	1 (0.9%)	0
ヘモフィルス性菌血症	1 (1.3%)	1 (1.3%)	0	0
ヘモフィルス性敗血症	1 (1.3%)	1 (1.3%)	0	0
ヘルペスウイルス感染	1 (1.3%)	1 (1.3%)	0	0
麦粒腫	1 (1.3%)	0	1 (0.9%)	0
咬傷感染	0	0	0	0
インフルエンザ	0	0	0	0
椎間板炎	1 (1.3%)	1 (1.3%)	1 (0.9%)	0
関節膿瘍	0	0	0	0
喉頭炎	1 (1.3%)	0	1 (0.9%)	0
下気道感染	1 (1.3%)	1 (1.3%)	4 (3.4%)	1 (0.9%)
ウイルス性下気道感染	1 (1.3%)	0	0	0
メタニューモウイルス感染	0	0	0	0
マイコバクテリウム・アビウムコンプレックス感染	0	0	0	0
好中球減少性敗血症	1 (1.3%)	1 (1.3%)	1 (0.9%)	0
口腔感染	1 (1.3%)	0	0	0
パラインフルエンザウイルス感染	1 (1.3%)	1 (1.3%)	1 (0.9%)	0
爪囲炎	1 (1.3%)	0	1 (0.9%)	0
感染性静脈炎	1 (1.3%)	0	0	0
肺炎球菌性敗血症	1 (1.3%)	1 (1.3%)	0	0
細菌性肺炎	1 (1.3%)	1 (1.3%)	0	0
肺炎球菌性肺炎	1 (1.3%)	0	0	0
ウイルス性肺炎	0	0	0	0
シュードモナス性菌血症	1 (1.3%)	0	0	0
膿疱性皮疹	1 (1.3%)	0	2 (1.7%)	0
細菌性気道感染	1 (1.3%)	1 (1.3%)	0	0
真菌性気道感染	1 (1.3%)	1 (1.3%)	0	0

TSF22-1PART1OF4:Incidence of Treatment-Emergent Adverse Events by CYP3A4 Inhibitors Status; CLL/SLL Monotherapy Safety Population – Relapsed/Refractory Subjects (Studies PCYC-1112-CA, PCYC-1102-CA)

	Study 1112			
	Ibrutinib			
	Received CYP3A4 Inhibitors=Yes		Received CYP3A4 Inhibitors=No	
	Any Grade	Grade 3+4	Any Grade	Grade 3+4
副鼻腔気管支炎	0	0	0	0
ブドウ球菌皮膚感染	1 (1.3%)	1 (1.3%)	0	0
足部白癬	1 (1.3%)	0	0	0
真菌性扁桃炎	1 (1.3%)	1 (1.3%)	0	0
細菌性上気道感染	1 (1.3%)	0	0	0
尿路性敗血症	1 (1.3%)	0	0	0
ウイルス性上気道感染	0	0	0	0
四肢膿瘍	0	0	0	0
ダニ皮膚炎	0	0	0	0
肛門感染	0	0	0	0
バクテロイデス性菌血症	0	0	1 (0.9%)	1 (0.9%)
乳房蜂巣炎	0	0	0	0
ヘモフィルス性気管支炎	0	0	0	0
カンジダ性おむつ皮疹	0	0	0	0
眼窩蜂巣炎	0	0	0	0
コロナウイルス感染	0	0	1 (0.9%)	0
コリネバクテリウム感染	0	0	0	0
サイトメガロウイルス感染	0	0	0	0
憩室炎	0	0	1 (0.9%)	0
感染性小腸結腸炎	0	0	1 (0.9%)	1 (0.9%)
トキソプラズマ性眼感染	0	0	0	0
皮膚真菌感染	0	0	1 (0.9%)	0
せつ	0	0	0	0
ノロウイルス性胃腸炎	0	0	0	0
消化管感染	0	0	1 (0.9%)	1 (0.9%)
性器カンジダ症	0	0	1 (0.9%)	0
歯肉感染	0	0	1 (0.9%)	0
歯肉炎	0	0	1 (0.9%)	0
肛径部膿瘍	0	0	0	0
ヘモフィルス感染	0	0	1 (0.9%)	0
播種性帯状疱疹	0	0	0	0
膿痂疹	0	0	2 (1.7%)	1 (0.9%)
感染性皮膚潰瘍	0	0	1 (0.9%)	0

TSF22-1PART1OF4:Incidence of Treatment-Emergent Adverse Events by CYP3A4 Inhibitors Status; CLL/SLL Monotherapy Safety Population – Relapsed/Refractory Subjects (Studies PCYC-1112-CA, PCYC-1102-CA)

	Study 1112			
	Ibrutinib			
	Received CYP3A4 Inhibitors=Yes		Received CYP3A4 Inhibitors=No	
	Any Grade	Grade 3+4	Any Grade	Grade 3+4
感染性胸水	0	0	0	0
注入部位蜂巣炎	0	0	0	0
迷路炎	0	0	0	0
大葉性肺炎	0	0	0	0
リンパ節感染	0	0	1 (0.9%)	1 (0.9%)
伝染性軟属腫	0	0	0	0
ノカルジア症	0	0	0	0
爪真菌症	0	0	0	0
眼帯状疱疹	0	0	1 (0.9%)	0
中耳炎	0	0	1 (0.9%)	0
陰茎感染	0	0	0	0
歯周炎	0	0	0	0
眼窩周囲蜂巣炎	0	0	1 (0.9%)	0
ニューモシスチス・イロベチイ感染	0	0	1 (0.9%)	1 (0.9%)
ニューモシスチス・イロベチイ肺炎	0	0	0	0
マイコプラズマ性肺炎	0	0	0	0
緑膿菌性肺炎	0	0	0	0
ＲＳウイルス感染	0	0	0	0
気道感染	0	0	1 (0.9%)	0
敗血症	0	0	2 (1.7%)	0
敗血症症候群	0	0	0	0
敗血症性ショック	0	0	0	0
細菌性副鼻腔炎	0	0	0	0
皮膚感染	0	0	1 (0.9%)	0
ブドウ球菌感染	0	0	1 (0.9%)	0
ステノトロフォモナス感染	0	0	0	0
頭部白癬	0	0	1 (0.9%)	0
歯膿瘍	0	0	1 (0.9%)	0
尿道炎	0	0	1 (0.9%)	0
ブドウ球菌性尿路感染	0	0	1 (0.9%)	0
細菌性腟炎	0	0	1 (0.9%)	0
ウイルス感染	0	0	0	0
ウイルス性咽頭炎	0	0	1 (0.9%)	0

TSF22-1PART1OF4:Incidence of Treatment-Emergent Adverse Events by CYP3A4 Inhibitors Status; CLL/SLL Monotherapy Safety Population – Relapsed/Refractory Subjects (Studies PCYC-1112-CA, PCYC-1102-CA)

	Study 1112			
	Ibrutinib			
	Received CYP3A4 Inhibitors=Yes		Received CYP3A4 Inhibitors=No	
	Any Grade	Grade 3+4	Any Grade	Grade 3+4
外陰部腟カンジダ症	0	0	1 (0.9%)	0
外陰腟真菌感染	0	0	1 (0.9%)	0
外陰部腟炎	0	0	0	0
創傷感染	0	0	0	0
一般・全身障害および投与部位の状態	52 (65.8%)	6 (7.6%)	61 (52.6%)	5 (4.3%)
疲労	23 (29.1%)	2 (2.5%)	31 (26.7%)	2 (1.7%)
発熱	24 (30.4%)	2 (2.5%)	22 (19.0%)	1 (0.9%)
末梢性浮腫	12 (15.2%)	0	10 (8.6%)	0
無力症	4 (5.1%)	0	9 (7.8%)	1 (0.9%)
胸痛	2 (2.5%)	0	1 (0.9%)	0
悪寒	5 (6.3%)	0	2 (1.7%)	0
早期満腹	0	0	2 (1.7%)	0
局所腫脹	3 (3.8%)	0	1 (0.9%)	0
倦怠感	2 (2.5%)	0	1 (0.9%)	0
非心臓性胸痛	3 (3.8%)	0	1 (0.9%)	0
冷感	2 (2.5%)	0	0	0
浮腫	1 (1.3%)	0	0	0
疼痛	1 (1.3%)	0	1 (0.9%)	0
カテーテル留置部位血腫	1 (1.3%)	0	0	0
カテーテル留置部位疼痛	0	0	0	0
発熱性好中球減少症	0	0	0	0
体温変動感	0	0	0	0
歩行障害	1 (1.3%)	0	1 (0.9%)	0
全身健康状態低下	1 (1.3%)	1 (1.3%)	0	0
全身性浮腫	1 (1.3%)	0	0	0
多汗症	0	0	0	0
インフルエンザ様疾患	1 (1.3%)	1 (1.3%)	3 (2.6%)	0
注射部位内出血	1 (1.3%)	0	1 (0.9%)	0
注射部位分泌物	1 (1.3%)	0	0	0
小結節	0	0	0	0
腫脹	1 (1.3%)	0	0	0
全身性炎症反応症候群	0	0	0	0
血管穿刺部位腫脹	1 (1.3%)	0	0	0

TSF22-1PART1OF4:Incidence of Treatment-Emergent Adverse Events by CYP3A4 Inhibitors Status; CLL/SLL Monotherapy Safety Population – Relapsed/Refractory Subjects (Studies PCYC-1112-CA, PCYC-1102-CA)

	Study 1112			
	Ibrutinib			
	Received CYP3A4 Inhibitors=Yes		Received CYP3A4 Inhibitors=No	
	Any Grade	Grade 3+4	Any Grade	Grade 3+4
乾燥症	0	0	0	0
カテーテル留置部位内出血	0	0	0	0
カテーテル留置部位静脈炎	0	0	0	0
カテーテル留置部位腫脹	0	0	0	0
胸部不快感	0	0	0	0
嚢胞	0	0	2 (1.7%)	1 (0.9%)
溢出	0	0	0	0
ヘルニア痛	0	0	0	0
過形成	0	0	0	0
注射部位腫脹	0	0	1 (0.9%)	0
注射部位小水疱	0	0	0	0
限局性浮腫	0	0	1 (0.9%)	0
粘膜乾燥	0	0	0	0
粘膜出血	0	0	1 (0.9%)	0
温度変化不耐症	0	0	1 (0.9%)	0
皮膚および皮下組織障害	47 (59.5%)	4 (5.1%)	61 (52.6%)	3 (2.6%)
点状出血	15 (19.0%)	0	12 (10.3%)	0
発疹	11 (13.9%)	0	4 (3.4%)	1 (0.9%)
紅斑性皮疹	6 (7.6%)	0	7 (6.0%)	0
皮膚病変	5 (6.3%)	1 (1.3%)	4 (3.4%)	0
斑状出血	2 (2.5%)	0	3 (2.6%)	0
内出血発生の増加傾向	0	0	0	0
爪破損	4 (5.1%)	0	1 (0.9%)	0
斑状丘疹状皮疹	5 (6.3%)	2 (2.5%)	8 (6.9%)	1 (0.9%)
丘疹性皮疹	6 (7.6%)	1 (1.3%)	0	0
血性水疱	4 (5.1%)	0	4 (3.4%)	0
皮膚乾燥	4 (5.1%)	0	1 (0.9%)	0
紅斑	1 (1.3%)	0	2 (1.7%)	0
寝汗	4 (5.1%)	0	6 (5.2%)	1 (0.9%)
そう痒症	2 (2.5%)	0	5 (4.3%)	0
斑状皮疹	3 (3.8%)	0	3 (2.6%)	0
日光性角化症	2 (2.5%)	0	2 (1.7%)	0
裂傷	0	0	0	0

TSF22-1PART1OF4:Incidence of Treatment-Emergent Adverse Events by CYP3A4 Inhibitors Status; CLL/SLL Monotherapy Safety Population – Relapsed/Refractory Subjects (Studies PCYC-1112-CA, PCYC-1102-CA)

	Study 1112			
	Ibrutinib			
	Received CYP3A4 Inhibitors=Yes		Received CYP3A4 Inhibitors=No	
	Any Grade	Grade 3+4	Any Grade	Grade 3+4
脂漏性角化症	0	0	0	0
脱毛症	2 (2.5%)	0	1 (0.9%)	0
挫傷	0	0	0	0
ざ瘡様皮膚炎	1 (1.3%)	0	0	0
多汗症	2 (2.5%)	0	1 (0.9%)	0
過角化	1 (1.3%)	0	0	0
そう痒性皮疹	0	0	0	0
皮膚剥脱	0	0	0	0
皮膚腫瘤	0	0	0	0
顔面腫脹	2 (2.5%)	0	1 (0.9%)	0
ざ瘡	1 (1.3%)	0	0	0
水疱	1 (1.3%)	0	1 (0.9%)	0
蜂巣炎	0	0	0	0
皮膚嚢腫	1 (1.3%)	0	0	0
皮膚炎	1 (1.3%)	0	1 (0.9%)	0
接触性皮膚炎	1 (1.3%)	0	0	0
湿疹	0	0	2 (1.7%)	0
神経皮膚炎	1 (1.3%)	0	0	0
皮膚疼痛	1 (1.3%)	0	0	0
紫斑	1 (1.3%)	0	2 (1.7%)	0
全身性皮疹	1 (1.3%)	0	0	0
麻疹様発疹	1 (1.3%)	0	0	0
酒さ	0	0	1 (0.9%)	0
痂皮	0	0	0	0
皮膚障害	0	0	0	0
皮膚色素減少	1 (1.3%)	0	0	0
皮膚感染	0	0	0	0
皮膚のつっぱり感	0	0	1 (0.9%)	0
血管浮腫	0	0	1 (0.9%)	1 (0.9%)
褥瘡性潰瘍	0	0	1 (0.9%)	0
水疱性皮膚炎	0	0	0	0
薬疹	0	0	0	0
好酸球性蜂巣炎	0	0	0	0

TSF22-1PART1OF4:Incidence of Treatment-Emergent Adverse Events by CYP3A4 Inhibitors Status; CLL/SLL Monotherapy Safety Population – Relapsed/Refractory Subjects (Studies PCYC-1112-CA, PCYC-1102-CA)

	Study 1112			
	Ibrutinib			
	Received CYP3A4 Inhibitors=Yes		Received CYP3A4 Inhibitors=No	
	Any Grade	Grade 3+4	Any Grade	Grade 3+4
好酸球性膿疱性毛包炎	0	0	1 (0.9%)	0
多形紅斑	0	0	0	0
嵌入爪	0	0	0	0
好中球性脂肪織炎	0	0	1 (0.9%)	0
爪囲炎	0	0	0	0
光線過敏性反応	0	0	2 (1.7%)	0
色素沈着障害	0	0	1 (0.9%)	0
前癌性皮膚病変	0	0	1 (0.9%)	0
アレルギー性そう痒症	0	0	0	0
全身性そう痒症	0	0	0	0
毛孔性皮疹	0	0	0	0
小水疱性皮疹	0	0	1 (0.9%)	0
脂漏性皮膚炎	0	0	0	0
皮膚亀裂	0	0	1 (0.9%)	0
皮膚潰瘍	0	0	1 (0.9%)	0
皮膚熱感	0	0	1 (0.9%)	0
皮膚しわ	0	0	1 (0.9%)	0
サンバーン	0	0	0	0
毛細血管拡張症	0	0	0	0
蕁麻疹	0	0	1 (0.9%)	0
筋骨格系および結合組織障害	50 (63.3%)	7 (8.9%)	43 (37.1%)	1 (0.9%)
関節痛	21 (26.6%)	2 (2.5%)	13 (11.2%)	0
四肢痛	13 (16.5%)	1 (1.3%)	7 (6.0%)	0
背部痛	13 (16.5%)	2 (2.5%)	9 (7.8%)	0
筋痙縮	9 (11.4%)	0	16 (13.8%)	0
筋肉痛	13 (16.5%)	1 (1.3%)	6 (5.2%)	0
筋骨格痛	7 (8.9%)	0	2 (1.7%)	0
骨痛	4 (5.1%)	0	1 (0.9%)	1 (0.9%)
悪寒	0	0	0	0
頚部痛	5 (6.3%)	0	1 (0.9%)	0
関節腫脹	2 (2.5%)	0	0	0
関節炎	2 (2.5%)	1 (1.3%)	0	0
筋骨格系胸痛	2 (2.5%)	0	2 (1.7%)	0

TSF22-1PART1OF4:Incidence of Treatment-Emergent Adverse Events by CYP3A4 Inhibitors Status; CLL/SLL Monotherapy Safety Population – Relapsed/Refractory Subjects (Studies PCYC-1112-CA, PCYC-1102-CA)

	Study 1112			
	Ibrutinib			
	Received CYP3A4 Inhibitors=Yes		Received CYP3A4 Inhibitors=No	
	Any Grade	Grade 3+4	Any Grade	Grade 3+4
筋力低下	2 (2.5%)	0	4 (3.4%)	0
四肢膿瘍	0	0	0	0
滑液包炎	0	0	0	0
ピロリン酸カルシウム結晶性軟骨石灰化症	1 (1.3%)	0	0	0
骨折痛	1 (1.3%)	0	0	0
椎間板変性症	0	0	0	0
関節滲出液	1 (1.3%)	0	2 (1.7%)	0
関節硬直	1 (1.3%)	0	2 (1.7%)	0
下肢腫瘤	1 (1.3%)	0	0	0
半月板損傷	0	0	0	0
筋拘縮	1 (1.3%)	0	0	0
肉離れ	0	0	0	0
筋硬化症	1 (1.3%)	0	0	0
足底筋膜炎	0	0	0	0
多発性関節炎	1 (1.3%)	0	0	0
肋骨骨折	0	0	0	0
軟部組織障害	0	0	0	0
側腹部痛	0	0	0	0
鼡径部痛	0	0	1 (0.9%)	0
関節摩擦音	0	0	0	0
関節ロック	0	0	1 (0.9%)	0
四肢不快感	0	0	0	0
筋骨格硬直	0	0	1 (0.9%)	0
筋炎	0	0	1 (0.9%)	0
骨粗鬆症	0	0	0	0
顎痛	0	0	0	0
病的骨折	0	0	1 (0.9%)	1 (0.9%)
滑液嚢腫	0	0	1 (0.9%)	0
呼吸器、胸郭および縦隔障害	46 (58.2%)	2 (2.5%)	47 (40.5%)	4 (3.4%)
咳嗽	24 (30.4%)	0	14 (12.1%)	0
呼吸困難	9 (11.4%)	2 (2.5%)	14 (12.1%)	2 (1.7%)
鼻出血	10 (12.7%)	0	7 (6.0%)	0
労作性呼吸困難	6 (7.6%)	0	1 (0.9%)	0

TSF22-1PART1OF4:Incidence of Treatment-Emergent Adverse Events by CYP3A4 Inhibitors Status; CLL/SLL Monotherapy Safety Population – Relapsed/Refractory Subjects (Studies PCYC-1112-CA, PCYC-1102-CA)

	Study 1112			
	Ibrutinib			
	Received CYP3A4 Inhibitors=Yes		Received CYP3A4 Inhibitors=No	
	Any Grade	Grade 3+4	Any Grade	Grade 3+4
口腔咽頭痛	6 (7.6%)	0	7 (6.0%)	0
湿性咳嗽	3 (3.8%)	0	3 (2.6%)	0
鼻閉	2 (2.5%)	0	4 (3.4%)	0
喉頭の炎症	0	0	0	0
慢性副鼻腔炎	0	0	0	0
低酸素症	1 (1.3%)	0	0	0
副鼻腔分泌過多	1 (1.3%)	0	0	0
胸膜痛	2 (2.5%)	0	1 (0.9%)	0
鼻漏	3 (3.8%)	0	3 (2.6%)	0
副鼻腔うっ血	1 (1.3%)	0	3 (2.6%)	0
上気道咳症候群	0	0	2 (1.7%)	0
気管支炎	0	0	0	0
発声障害	2 (2.5%)	0	1 (0.9%)	0
胸水	1 (1.3%)	0	1 (0.9%)	0
ウイルス性気管支炎	0	0	0	0
咽喉乾燥	1 (1.3%)	0	0	0
喀血	1 (1.3%)	0	0	0
裂孔ヘルニア	0	0	0	0
肺浸潤	1 (1.3%)	0	1 (0.9%)	0
鼻乾燥	1 (1.3%)	0	0	0
鼻潰瘍	0	0	1 (0.9%)	0
鼻咽頭炎	0	0	0	0
逆流性喉頭炎	0	0	0	0
気道うっ血	0	0	0	0
気道感染	0	0	0	0
鼻炎	0	0	0	0
アレルギー性鼻炎	1 (1.3%)	0	0	0
副鼻腔障害	0	0	0	0
扁桃肥大	0	0	0	0
喘鳴	1 (1.3%)	0	2 (1.7%)	0
喘息	0	0	1 (0.9%)	0
気管支障害	0	0	0	0
気管支肺症	0	0	1 (0.9%)	1 (0.9%)

TSF22-1PART1OF4:Incidence of Treatment-Emergent Adverse Events by CYP3A4 Inhibitors Status; CLL/SLL Monotherapy Safety Population – Relapsed/Refractory Subjects (Studies PCYC-1112-CA, PCYC-1102-CA)

	Study 1112			
	Ibrutinib			
	Received CYP3A4 Inhibitors=Yes		Received CYP3A4 Inhibitors=No	
	Any Grade	Grade 3+4	Any Grade	Grade 3+4
気管支痙攣	0	0	0	0
慢性閉塞性肺疾患	0	0	1 (0.9%)	0
しゃっくり	0	0	0	0
肺障害	0	0	0	0
鼻浮腫	0	0	0	0
呼吸時疼痛	0	0	0	0
咽頭紅斑	0	0	0	0
レンサ球菌性咽頭炎	0	0	0	0
肺臓炎	0	0	1 (0.9%)	1 (0.9%)
肺うっ血	0	0	0	0
肺塞栓症	0	0	0	0
肺腫瘤	0	0	0	0
肺水腫	0	0	0	0
ラ音	0	0	2 (1.7%)	0
呼吸不全	0	0	0	0
気道の炎症	0	0	0	0
咽喉刺激感	0	0	1 (0.9%)	0
咽喉絞扼感	0	0	0	0
上気道うっ血	0	0	1 (0.9%)	0
血液およびリンパ系障害	45 (57.0%)	24 (30.4%)	53 (45.7%)	27 (23.3%)
貧血	23 (29.1%)	4 (5.1%)	21 (18.1%)	5 (4.3%)
好中球減少症	21 (26.6%)	16 (20.3%)	21 (18.1%)	16 (13.8%)
血小板減少症	11 (13.9%)	4 (5.1%)	22 (19.0%)	7 (6.0%)
内出血発生の増加傾向	8 (10.1%)	0	9 (7.8%)	0
点状出血	0	0	0	0
発熱性好中球減少症	2 (2.5%)	2 (2.5%)	2 (1.7%)	2 (1.7%)
白血球増加症	1 (1.3%)	1 (1.3%)	6 (5.2%)	5 (4.3%)
リンパ球増加症	2 (2.5%)	0	6 (5.2%)	4 (3.4%)
リンパ節症	2 (2.5%)	1 (1.3%)	0	0
溶血	0	0	0	0
出血性障害	1 (1.3%)	0	1 (0.9%)	0
白血球減少症	0	0	2 (1.7%)	1 (0.9%)
白血球症	0	0	0	0

TSF22-1PART1OF4:Incidence of Treatment-Emergent Adverse Events by CYP3A4 Inhibitors Status; CLL/SLL Monotherapy Safety Population – Relapsed/Refractory Subjects (Studies PCYC-1112-CA, PCYC-1102-CA)

	Study 1112			
	Ibrutinib			
	Received CYP3A4 Inhibitors=Yes		Received CYP3A4 Inhibitors=No	
	Any Grade	Grade 3+4	Any Grade	Grade 3+4
リンパ節痛	1 (1.3%)	0	2 (1.7%)	0
リンパ節炎	1 (1.3%)	0	0	0
リンパ球減少症	1 (1.3%)	1 (1.3%)	1 (0.9%)	1 (0.9%)
脾腫	0	0	1 (0.9%)	0
赤芽球癆	0	0	1 (0.9%)	0
自己免疫性溶血性貧血	0	0	0	0
溶血性貧血	0	0	0	0
特発性血小板減少性紫斑病	0	0	0	0
メトヘモグロビン血症	0	0	0	0
正色素性正球性貧血	0	0	0	0
特発性血腫	0	0	5 (4.3%)	0
代謝および栄養障害	29 (36.7%)	9 (11.4%)	23 (19.8%)	4 (3.4%)
低カリウム血症	9 (11.4%)	2 (2.5%)	3 (2.6%)	1 (0.9%)
食欲減退	6 (7.6%)	3 (3.8%)	7 (6.0%)	0
高尿酸血症	7 (8.9%)	2 (2.5%)	3 (2.6%)	1 (0.9%)
脱水	1 (1.3%)	0	1 (0.9%)	0
低マグネシウム血症	1 (1.3%)	0	1 (0.9%)	0
高血糖	3 (3.8%)	1 (1.3%)	8 (6.9%)	1 (0.9%)
高カリウム血症	1 (1.3%)	0	1 (0.9%)	0
低ナトリウム血症	3 (3.8%)	2 (2.5%)	4 (3.4%)	1 (0.9%)
低リン酸血症	1 (1.3%)	0	0	0
低血糖症	1 (1.3%)	0	1 (0.9%)	0
鉄欠乏	2 (2.5%)	0	2 (1.7%)	0
末梢性浮腫	0	0	0	0
悪液質	0	0	0	0
電解質失調	0	0	0	0
水分過負荷	1 (1.3%)	0	0	0
痛風	0	0	1 (0.9%)	0
高脂血症	0	0	0	0
高マグネシウム血症	0	0	0	0
低カルシウム血症	1 (1.3%)	0	1 (0.9%)	0
過少体重	0	0	0	0
ビタミンD欠乏	1 (1.3%)	0	0	0

TSF22-1PART1OF4:Incidence of Treatment-Emergent Adverse Events by CYP3A4 Inhibitors Status; CLL/SLL Monotherapy Safety Population – Relapsed/Refractory Subjects (Studies PCYC-1112-CA, PCYC-1102-CA)

	Study 1112			
	Ibrutinib			
	Received CYP3A4 Inhibitors=Yes		Received CYP3A4 Inhibitors=No	
	Any Grade	Grade 3+4	Any Grade	Grade 3+4
体液貯留	0	0	0	0
低アルブミン血症	0	0	2 (1.7%)	0
低蛋白血症	0	0	1 (0.9%)	0
代謝性アシドーシス	0	0	0	0
腫瘍崩壊症候群	0	0	0	0
神経系障害	27 (34.2%)	1 (1.3%)	37 (31.9%)	1 (0.9%)
頭痛	12 (15.2%)	1 (1.3%)	15 (12.9%)	1 (0.9%)
浮動性めまい	10 (12.7%)	0	12 (10.3%)	0
末梢性感覚ニューロパチー	6 (7.6%)	0	2 (1.7%)	0
味覚異常	2 (2.5%)	0	0	0
末梢性ニューロパチー	1 (1.3%)	0	0	0
錯感覚	0	0	5 (4.3%)	0
異常な夢	0	0	0	0
激越	0	0	0	0
健忘	1 (1.3%)	0	1 (0.9%)	0
平衡障害	0	0	0	0
手根管症候群	0	0	0	0
大脳萎縮	1 (1.3%)	0	0	0
錯乱状態	0	0	0	0
痙攣	1 (1.3%)	0	0	0
複視	0	0	0	0
失見当識	0	0	0	0
構語障害	0	0	1 (0.9%)	0
感覚鈍麻	1 (1.3%)	0	2 (1.7%)	0
不眠症	0	0	0	0
嗜眠	1 (1.3%)	0	0	0
起立性低血圧	0	0	0	0
不全麻痺	0	0	0	0
ヘルペス後神経痛	0	0	1 (0.9%)	0
暗点	0	0	0	0
副鼻腔炎に伴う頭痛	1 (1.3%)	0	0	0
耳鳴	0	0	0	0
前庭神経炎	0	0	0	0

TSF22-1PART1OF4:Incidence of Treatment-Emergent Adverse Events by CYP3A4 Inhibitors Status; CLL/SLL Monotherapy Safety Population – Relapsed/Refractory Subjects (Studies PCYC-1112-CA, PCYC-1102-CA)

	Study 1112			
	Ibrutinib			
	Received CYP3A4 Inhibitors=Yes		Received CYP3A4 Inhibitors=No	
	Any Grade	Grade 3+4	Any Grade	Grade 3+4
霧視	0	0	0	0
味覚消失	0	0	1 (0.9%)	0
運動失調	0	0	1 (0.9%)	0
灼熱感	0	0	1 (0.9%)	0
頚動脈狭窄	0	0	1 (0.9%)	0
注意力障害	0	0	1 (0.9%)	0
体位性めまい	0	0	3 (2.6%)	0
歩行障害	0	0	0	0
知覚過敏	0	0	0	0
記憶障害	0	0	0	0
不随意性筋収縮	0	0	1 (0.9%)	0
筋力低下	0	0	0	0
神経痛	0	0	1 (0.9%)	0
嗅覚錯誤	0	0	0	0
多発ニューロパチー	0	0	0	0
下肢静止不能症候群	0	0	0	0
坐骨神経痛	0	0	0	0
傾眠	0	0	1 (0.9%)	0
失神	0	0	2 (1.7%)	0
振戦	0	0	0	0
眼障害	29 (36.7%)	0	42 (36.2%)	0
霧視	8 (10.1%)	0	11 (9.5%)	0
眼乾燥	8 (10.1%)	0	6 (5.2%)	0
眼痛	4 (5.1%)	0	5 (4.3%)	0
白内障	3 (3.8%)	0	3 (2.6%)	0
眼刺激	4 (5.1%)	0	2 (1.7%)	0
流涙増加	4 (5.1%)	0	6 (5.2%)	0
眼充血	2 (2.5%)	0	2 (1.7%)	0
羞明	4 (5.1%)	0	3 (2.6%)	0
視力低下	4 (5.1%)	0	5 (4.3%)	0
結膜出血	3 (3.8%)	0	0	0
結膜炎	1 (1.3%)	0	3 (2.6%)	0
眼脂	2 (2.5%)	0	0	0

TSF22-1PART1OF4:Incidence of Treatment-Emergent Adverse Events by CYP3A4 Inhibitors Status; CLL/SLL Monotherapy Safety Population – Relapsed/Refractory Subjects (Studies PCYC-1112-CA, PCYC-1102-CA)

	Study 1112			
	Ibrutinib			
	Received CYP3A4 Inhibitors=Yes		Received CYP3A4 Inhibitors=No	
	Any Grade	Grade 3+4	Any Grade	Grade 3+4
高眼圧症	1 (1.3%)	0	0	0
視力障害	1 (1.3%)	0	1 (0.9%)	0
硝子体浮遊物	2 (2.5%)	0	5 (4.3%)	0
眼の異常感	1 (1.3%)	0	0	0
一過性黒内障	1 (1.3%)	0	0	0
眼瞼炎	1 (1.3%)	0	0	0
眼瞼痙攣	0	0	1 (0.9%)	0
核性白内障	1 (1.3%)	0	0	0
網脈絡膜萎縮	0	0	0	0
複視	1 (1.3%)	0	1 (0.9%)	0
眼そう痒症	1 (1.3%)	0	5 (4.3%)	0
黄斑変性	0	0	0	0
眼筋麻痺	1 (1.3%)	0	0	0
眼窩周囲浮腫	1 (1.3%)	0	0	0
光視症	1 (1.3%)	0	1 (0.9%)	0
硝子体変性	0	0	0	0
硝子体剥離	1 (1.3%)	0	0	0
眼精疲労	0	0	0	0
片側失明	0	0	0	0
結膜充血	0	0	1 (0.9%)	0
眼瞼内反	0	0	1 (0.9%)	0
眼球突出症	0	0	0	0
眼の障害	0	0	0	0
眼瞼機能障害	0	0	1 (0.9%)	0
眼瞼痛	0	0	1 (0.9%)	0
黄斑浮腫	0	0	0	0
潰瘍性角膜炎	0	0	0	0
傷害、中毒および処置合併症	25 (31.6%)	1 (1.3%)	18 (15.5%)	2 (1.7%)
挫傷	13 (16.5%)	0	8 (6.9%)	0
節足動物咬傷	2 (2.5%)	0	1 (0.9%)	0
転倒	4 (5.1%)	0	1 (0.9%)	0
硬膜下血腫	1 (1.3%)	0	0	0
擦過傷	2 (2.5%)	0	0	0

TSF22-1PART1OF4:Incidence of Treatment-Emergent Adverse Events by CYP3A4 Inhibitors Status; CLL/SLL Monotherapy Safety Population – Relapsed/Refractory Subjects (Studies PCYC-1112-CA, PCYC-1102-CA)

	Study 1112			
	Ibrutinib			
	Received CYP3A4 Inhibitors=Yes		Received CYP3A4 Inhibitors=No	
	Any Grade	Grade 3+4	Any Grade	Grade 3+4
処置による疼痛	2 (2.5%)	0	1 (0.9%)	0
外傷性血腫	2 (2.5%)	0	2 (1.7%)	0
足関節部骨折	0	0	0	0
骨挫傷	1 (1.3%)	0	0	0
注入部位小水疱	0	0	0	0
関節損傷	0	0	0	0
裂傷	0	0	0	0
口腔内損傷	1 (1.3%)	0	0	0
眼窩周囲挫傷	1 (1.3%)	0	0	0
処置後出血	1 (1.3%)	1 (1.3%)	0	0
肋骨骨折	0	0	0	0
引っかき傷	1 (1.3%)	0	0	0
腱炎	0	0	0	0
上肢骨折	1 (1.3%)	0	0	0
有毒性刺傷	0	0	0	0
手首関節骨折	1 (1.3%)	0	0	0
動物による引っかき傷	0	0	1 (0.9%)	0
眼挫傷	0	0	1 (0.9%)	0
体内異物	0	0	0	0
放射線胃腸炎	0	0	0	0
注入に伴う反応	0	0	0	0
靭帯捻挫	0	0	0	0
多発骨折	0	0	1 (0.9%)	1 (0.9%)
筋損傷	0	0	1 (0.9%)	0
肉離れ	0	0	0	0
処置後合併症	0	0	0	0
処置後腫脹	0	0	1 (0.9%)	0
術後発熱	0	0	1 (0.9%)	0
交通事故	0	0	0	0
皮膚創傷	0	0	0	0
脊椎圧迫骨折	0	0	1 (0.9%)	1 (0.9%)
皮下血腫	0	0	1 (0.9%)	0
熱傷	0	0	1 (0.9%)	0

TSF22-1PART1OF4:Incidence of Treatment-Emergent Adverse Events by CYP3A4 Inhibitors Status; CLL/SLL Monotherapy Safety Population – Relapsed/Refractory Subjects (Studies PCYC-1112-CA, PCYC-1102-CA)

	Study 1112			
	Ibrutinib			
	Received CYP3A4 Inhibitors=Yes		Received CYP3A4 Inhibitors=No	
	Any Grade	Grade 3+4	Any Grade	Grade 3+4
心臓障害	14 (17.7%)	8 (10.1%)	9 (7.8%)	3 (2.6%)
心房細動	8 (10.1%)	5 (6.3%)	2 (1.7%)	1 (0.9%)
末梢性浮腫	0	0	0	0
うっ血性心不全	2 (2.5%)	2 (2.5%)	0	0
呼吸困難	0	0	0	0
狭心症	1 (1.3%)	0	2 (1.7%)	0
心房粗動	1 (1.3%)	0	1 (0.9%)	0
心房頻脈	1 (1.3%)	0	0	0
房室ブロック	1 (1.3%)	0	1 (0.9%)	1 (0.9%)
右脚ブロック	1 (1.3%)	0	0	0
心拡大	0	0	0	0
心房拡張	1 (1.3%)	0	0	0
水分過負荷	0	0	0	0
喀血	0	0	0	0
心筋梗塞	1 (1.3%)	1 (1.3%)	0	0
動悸	0	0	2 (1.7%)	0
肺水腫	0	0	0	0
洞性徐脈	0	0	0	0
洞性頻脈	0	0	1 (0.9%)	0
失神	0	0	0	0
急性心筋梗塞	0	0	0	0
大動脈弁狭窄	0	0	0	0
徐脈	0	0	1 (0.9%)	0
左脚ブロック	0	0	0	0
心停止	0	0	1 (0.9%)	0
心不全	0	0	2 (1.7%)	1 (0.9%)
胸部不快感	0	0	0	0
労作性呼吸困難	0	0	0	0
上室性頻脈	0	0	0	0
頻脈	0	0	0	0
臨床検査	14 (17.7%)	4 (5.1%)	21 (18.1%)	6 (5.2%)
体重減少	4 (5.1%)	1 (1.3%)	7 (6.0%)	1 (0.9%)
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	2 (2.5%)	0	1 (0.9%)	0

TSF22-1PART1OF4:Incidence of Treatment-Emergent Adverse Events by CYP3A4 Inhibitors Status; CLL/SLL Monotherapy Safety Population – Relapsed/Refractory Subjects (Studies PCYC-1112-CA, PCYC-1102-CA)

	Study 1112			
	Ibrutinib			
	Received CYP3A4 Inhibitors=Yes		Received CYP3A4 Inhibitors=No	
	Any Grade	Grade 3+4	Any Grade	Grade 3+4
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	2 (2.5%)	0	0	0
血中クレアチニン増加	2 (2.5%)	0	2 (1.7%)	0
心雑音	0	0	1 (0.9%)	0
心電図ＱＴ延長	0	0	0	0
血中アルブミン減少	1 (1.3%)	0	0	0
血中アルカリホスファターゼ増加	0	0	1 (0.9%)	0
血中乳酸脱水素酵素増加	1 (1.3%)	1 (1.3%)	0	0
血中尿素増加	0	0	1 (0.9%)	0
γ－グルタミルトランスフェラーゼ増加	1 (1.3%)	0	0	0
心拍数増加	1 (1.3%)	0	0	0
肝酵素上昇	0	0	0	0
免疫グロブリン減少	1 (1.3%)	1 (1.3%)	0	0
国際標準比増加	0	0	0	0
リンパ球数増加	1 (1.3%)	0	2 (1.7%)	2 (1.7%)
好中球数減少	1 (1.3%)	1 (1.3%)	2 (1.7%)	2 (1.7%)
前立腺特異性抗原増加	0	0	0	0
視標追跡検査異常	1 (1.3%)	0	0	0
ビタミンＢ１２減少	1 (1.3%)	0	0	0
体重増加	1 (1.3%)	0	1 (0.9%)	0
白血球数減少	1 (1.3%)	0	0	0
β２ミクログロブリン増加	0	0	1 (0.9%)	0
出血時間延長	0	0	0	0
血中ビリルビン増加	0	0	0	0
血中免疫グロブリンG減少	0	0	0	0
血中免疫グロブリンM減少	0	0	0	0
血中カリウム増加	0	0	0	0
血圧上昇	0	0	1 (0.9%)	0
血中プロラクチン増加	0	0	1 (0.9%)	0
血中甲状腺刺激ホルモン増加	0	0	1 (0.9%)	0
血中尿酸増加	0	0	1 (0.9%)	0
呼吸音異常	0	0	1 (0.9%)	0
凝固時間延長	0	0	0	0
コンピュータ断層撮影異常	0	0	0	0

TSF22-1PART1OF4:Incidence of Treatment-Emergent Adverse Events by CYP3A4 Inhibitors Status; CLL/SLL Monotherapy Safety Population – Relapsed/Refractory Subjects (Studies PCYC-1112-CA, PCYC-1102-CA)

	Study 1112			
	Ibrutinib			
	Received CYP3A4 Inhibitors=Yes		Received CYP3A4 Inhibitors=No	
	Any Grade	Grade 3+4	Any Grade	Grade 3+4
ＥＣＯＧパフォーマンスステータス悪化	0	0	0	0
駆出率減少	0	0	1 (0.9%)	0
心電図ＱＴ間隔異常	0	0	0	0
内視鏡検査異常	0	0	1 (0.9%)	0
フィブリンＤダイマー増加	0	0	1 (0.9%)	1 (0.9%)
ヘマトクリット減少	0	0	0	0
心拍数減少	0	0	1 (0.9%)	0
脂質増加	0	0	0	0
肝機能検査異常	0	0	0	0
単球数増加	0	0	0	0
食道胃十二指腸内視鏡検査異常	0	0	0	0
血小板数減少	0	0	1 (0.9%)	0
総蛋白減少	0	0	0	0
総蛋白増加	0	0	1 (0.9%)	0
ＲＳウイルス検査陽性	0	0	0	0
血清フェリチン減少	0	0	1 (0.9%)	0
トロポニン増加	0	0	0	0
ビタミンＢ６減少	0	0	1 (0.9%)	0
白血球数増加	0	0	0	0
精神障害	13 (16.5%)	0	17 (14.7%)	2 (1.7%)
不安	5 (6.3%)	0	3 (2.6%)	0
不眠症	3 (3.8%)	0	5 (4.3%)	1 (0.9%)
うつ病	2 (2.5%)	0	4 (3.4%)	0
錯乱状態	2 (2.5%)	0	3 (2.6%)	0
自殺念慮	0	0	0	0
不快気分	1 (1.3%)	0	0	0
幻覚	0	0	0	0
傾眠	0	0	0	0
異常な夢	0	0	0	0
攻撃性	0	0	0	0
激越	0	0	0	0
譫妄	0	0	0	0
抑うつ気分	0	0	1 (0.9%)	0

TSF22-1PART1OF4:Incidence of Treatment-Emergent Adverse Events by CYP3A4 Inhibitors Status; CLL/SLL Monotherapy Safety Population – Relapsed/Refractory Subjects (Studies PCYC-1112-CA, PCYC-1102-CA)

	Study 1112			
	Ibrutinib			
	Received CYP3A4 Inhibitors=Yes		Received CYP3A4 Inhibitors=No	
	Any Grade	Grade 3+4	Any Grade	Grade 3+4
リビドー減退	0	0	1 (0.9%)	0
大うつ病	0	0	0	0
躁病	0	0	1 (0.9%)	1 (0.9%)
精神状態変化	0	0	0	0
気分変化	0	0	1 (0.9%)	0
気分動揺	0	0	0	0
悪夢	0	0	0	0
パニック発作	0	0	1 (0.9%)	0
精神病性障害	0	0	1 (0.9%)	1 (0.9%)
落ち着きのなさ	0	0	0	0
睡眠障害	0	0	1 (0.9%)	0
身体妄想	0	0	0	0
ストレス	0	0	0	0
血管障害	6 (7.6%)	0	16 (13.8%)	4 (3.4%)
挫傷	0	0	0	0
高血圧	2 (2.5%)	0	8 (6.9%)	4 (3.4%)
血腫	2 (2.5%)	0	1 (0.9%)	0
低血圧	0	0	1 (0.9%)	0
狭心症	0	0	0	0
結膜出血	0	0	0	0
斑状出血	0	0	0	0
塞栓症	1 (1.3%)	0	0	0
鼻出血	0	0	0	0
リンパ浮腫	1 (1.3%)	0	0	0
メレナ	0	0	0	0
壊死	0	0	0	0
皮膚潰瘍	0	0	0	0
動脈瘤	0	0	1 (0.9%)	0
深部静脈血栓症	0	0	0	0
潮紅	0	0	0	0
血精液症	0	0	0	0
出血	0	0	1 (0.9%)	0
ほてり	0	0	1 (0.9%)	0

TSF22-1PART1OF4:Incidence of Treatment-Emergent Adverse Events by CYP3A4 Inhibitors Status; CLL/SLL Monotherapy Safety Population – Relapsed/Refractory Subjects (Studies PCYC-1112-CA, PCYC-1102-CA)

	Study 1112			
	Ibrutinib			
	Received CYP3A4 Inhibitors=Yes		Received CYP3A4 Inhibitors=No	
	Any Grade	Grade 3+4	Any Grade	Grade 3+4
起立性低血圧	0	0	0	0
末梢冷感	0	0	0	0
表在性静脈炎	0	0	1 (0.9%)	0
直腸出血	0	0	0	0
強膜出血	0	0	0	0
鎖骨下静脈血栓症	0	0	0	0
血栓性静脈炎	0	0	1 (0.9%)	0
表在性血栓性静脈炎	0	0	0	0
静脈瘤	0	0	1 (0.9%)	0
良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）	14 (17.7%)	2 (2.5%)	7 (6.0%)	3 (2.6%)
基底細胞癌	4 (5.1%)	0	0	0
慢性リンパ性白血病	3 (3.8%)	1 (1.3%)	0	0
扁平上皮癌	1 (1.3%)	0	2 (1.7%)	0
線維性組織球腫	0	0	0	0
消化器癌	1 (1.3%)	0	0	0
白血病	1 (1.3%)	0	0	0
遠隔転移を伴う肺腺癌	1 (1.3%)	1 (1.3%)	0	0
末梢性Ｔ細胞性リンパ腫、組織型不明	0	0	0	0
リクター症候群	1 (1.3%)	0	0	0
肉腫	1 (1.3%)	0	0	0
軟部組織新生物	1 (1.3%)	0	0	0
皮膚有棘細胞癌	1 (1.3%)	0	1 (0.9%)	0
腫瘍崩壊症候群	0	0	0	0
ボーエン病	0	0	1 (0.9%)	0
悪性組織球増殖症	0	0	0	0
転移部痛	0	0	0	0
遠隔転移を伴う扁平上皮癌	0	0	0	0
脂漏性角化症	0	0	0	0
皮膚癌	0	0	1 (0.9%)	1 (0.9%)
皮膚乳頭腫	0	0	1 (0.9%)	0
肺扁平上皮癌	0	0	1 (0.9%)	1 (0.9%)
舌新生物	0	0	0	0

TSF22-1PART1OF4:Incidence of Treatment-Emergent Adverse Events by CYP3A4 Inhibitors Status; CLL/SLL Monotherapy Safety Population – Relapsed/Refractory Subjects (Studies PCYC-1112-CA, PCYC-1102-CA)

	Study 1112			
	Ibrutinib			
	Received CYP3A4 Inhibitors=Yes		Received CYP3A4 Inhibitors=No	
	Any Grade	Grade 3+4	Any Grade	Grade 3+4
腫瘍フレア	0	0	1 (0.9%)	1 (0.9%)
腫瘍疼痛	0	0	0	0
腎および尿路障害	9 (11.4%)	1 (1.3%)	9 (7.8%)	1 (0.9%)
尿路感染	0	0	0	0
排尿困難	3 (3.8%)	0	3 (2.6%)	0
頻尿	2 (2.5%)	0	2 (1.7%)	0
多尿	1 (1.3%)	0	0	0
膀胱結石	0	0	1 (0.9%)	0
非感染性膀胱炎	0	0	0	0
体液貯留	0	0	0	0
血尿	1 (1.3%)	0	1 (0.9%)	0
緊張性膀胱	1 (1.3%)	0	0	0
腎機能障害	1 (1.3%)	1 (1.3%)	1 (0.9%)	0
腎臓痛	1 (1.3%)	0	0	0
尿閉	0	0	1 (0.9%)	0
尿流量減少	1 (1.3%)	0	0	0
高窒素血症	0	0	0	0
水腎症	0	0	0	0
水尿管症	0	0	0	0
腎結石症	0	0	0	0
夜間頻尿	0	0	0	0
腎不全	0	0	0	0
急性腎不全	0	0	1 (0.9%)	1 (0.9%)
排尿躊躇	0	0	0	0
尿失禁	0	0	1 (0.9%)	0
免疫系障害	9 (11.4%)	1 (1.3%)	4 (3.4%)	0
低γグロブリン血症	4 (5.1%)	1 (1.3%)	0	0
節足動物咬傷アレルギー	2 (2.5%)	0	2 (1.7%)	0
薬物過敏症	2 (2.5%)	0	1 (0.9%)	0
季節性アレルギー	1 (1.3%)	0	1 (0.9%)	0
好酸球性食道炎	0	0	0	0
動物アレルギー	0	0	0	0
アナフィラキシーショック	0	0	0	0

TSF22-1PART1OF4:Incidence of Treatment-Emergent Adverse Events by CYP3A4 Inhibitors Status; CLL/SLL Monotherapy Safety Population – Relapsed/Refractory Subjects (Studies PCYC-1112-CA, PCYC-1102-CA)

	Study 1112			
	Ibrutinib			
	Received CYP3A4 Inhibitors=Yes		Received CYP3A4 Inhibitors=No	
	Any Grade	Grade 3+4	Any Grade	Grade 3+4
移植片対宿主病	0	0	1 (0.9%)	0
過敏症	0	0	0	0
サルコイドーシス	0	0	0	0
耳および迷路障害	3 (3.8%)	0	12 (10.3%)	0
難聴	2 (2.5%)	0	0	0
耳痛	1 (1.3%)	0	2 (1.7%)	0
耳不快感	0	0	0	0
片耳難聴	0	0	0	0
耳感染	0	0	0	0
鼓膜炎	0	0	0	0
外耳炎	0	0	0	0
耳鳴	0	0	3 (2.6%)	0
感音性難聴	0	0	0	0
耳の障害	0	0	0	0
耳出血	0	0	1 (0.9%)	0
耳管機能障害	0	0	1 (0.9%)	0
聴覚障害	0	0	2 (1.7%)	0
聴力低下	0	0	1 (0.9%)	0
鼓膜充血	0	0	0	0
鼓膜穿孔	0	0	1 (0.9%)	0
回転性めまい	0	0	2 (1.7%)	0
生殖系および乳房障害	4 (5.1%)	0	4 (3.4%)	0
血精液症	1 (1.3%)	0	0	0
ほてり	0	0	0	0
骨盤痛	1 (1.3%)	0	0	0
前立腺炎	0	0	0	0
前立腺腫大	0	0	0	0
精巣痛	1 (1.3%)	0	0	0
外陰腟不快感	1 (1.3%)	0	0	0
バルトリン嚢腫	0	0	0	0
良性前立腺肥大症	0	0	0	0
乳房石灰化	0	0	1 (0.9%)	0
乳房圧痛	0	0	1 (0.9%)	0

TSF22-1PART1OF4:Incidence of Treatment-Emergent Adverse Events by CYP3A4 Inhibitors Status; CLL/SLL Monotherapy Safety Population – Relapsed/Refractory Subjects (Studies PCYC-1112-CA, PCYC-1102-CA)

	Study 1112			
	Ibrutinib			
	Received CYP3A4 Inhibitors=Yes		Received CYP3A4 Inhibitors=No	
	Any Grade	Grade 3+4	Any Grade	Grade 3+4
勃起不全	0	0	1 (0.9%)	0
勃起増強	0	0	1 (0.9%)	0
月経過多	0	0	1 (0.9%)	0
精巣腫脹	0	0	1 (0.9%)	0
外陰腟乾燥	0	0	0	0
外陰腟痛	0	0	0	0
外陰腟そう痒症	0	0	0	0
肝胆道系障害	4 (5.1%)	0	3 (2.6%)	1 (0.9%)
高ビリルビン血症	2 (2.5%)	0	3 (2.6%)	1 (0.9%)
胆嚢炎	1 (1.3%)	0	0	0
胆石症	1 (1.3%)	0	0	0
低アルブミン血症	0	0	0	0
低蛋白血症	0	0	0	0
先天性、家族性および遺伝性障害	0	0	0	0
ジルベール症候群	0	0	0	0
内分泌障害	0	0	1 (0.9%)	0
高血糖	0	0	0	0
甲状腺腫	0	0	1 (0.9%)	0
性腺機能低下	0	0	0	0
甲状腺機能低下症	0	0	0	0
社会環境	0	0	1 (0.9%)	1 (0.9%)
パートナーの妊娠	0	0	1 (0.9%)	1 (0.9%)

TSF22-1PART1OF4:Incidence of Treatment-Emergent Adverse Events by CYP3A4 Inhibitors Status; CLL/SLL Monotherapy Safety Population – Relapsed/Refractory Subjects (Studies PCYC-1112-CA, PCYC-1102-CA)

	Study 1112			
	Ibrutinib			
	Received CYP3A4 Inhibitors=Yes		Received CYP3A4 Inhibitors=No	
	Any Grade	Grade 3+4	Any Grade	Grade 3+4

Key: TEAE = Treatment-Emergent Adverse Events
Note: A subject with multiple severity ratings for a given AE was counted only once under the maximum severity.
Adverse events are presented by descending frequency of SOC and PT within SOC for Pooled Ibrutinib , Received CYP3A4 Inhibitors = Yes and All grades, those with the same frequency are presented alphabetically.
Percentages are calculated with the number of subjects in safety population as denominators.
Adverse events were coded using MedDRA Version 16.1.
Study 1102 population was comprised of 51 subjects in study cohorts 1 and 4 (relapsed/refractory disease) who received 420 mg/day ibrutinib.
Pooled ibrutinib population comprised of 195 subjects from Study 1112 and 51 subjects from Study 1102 (cohorts 1 and 4) with relapsed/refractory CLL/SLL who received at least 1 dose of ibrutinib 420 mg/day.

[TSF22-1PART1OF4.rtf] [JNJ-54179060\Z_SCS\DBR_ISS_2014\RE_ISS_2014\tsf22-1.sas] 31MAR2014, 22:13

参照元：5.3.5.3.4 ISS TSF22-1PART1OF4

表 2.7.4-付録-48 Incidence of Treatment-Emergent Adverse Events by CYP3A4 Inhibitors Status; CLL/SLL Monotherapy Safety Population – Relapsed/Refractory Subjects (Studies PCYC-1112-CA, PCYC-1102-CA)

TSF22-1PART2OF4:Incidence of Treatment-Emergent Adverse Events by CYP3A4 Inhibitors Status; CLL/SLL Monotherapy Safety Population – Relapsed/Refractory Subjects (Studies PCYC-1112-CA, PCYC-1102-CA)

	Study 1112			
	Ofatumumab			
	Received CYP3A4 Inhibitors=Yes		Received CYP3A4 Inhibitors=No	
	Any Grade	Grade 3+4	Any Grade	Grade 3+4
Analysis Set: Safety Population	64		127	
Subjects with TEAEs	63 (98.4%)	35 (54.7%)	124 (97.6%)	53 (41.7%)
MedDRA SOC/preferred term				
胃腸障害	34 (53.1%)	3 (4.7%)	71 (55.9%)	4 (3.1%)
下痢	9 (14.1%)	1 (1.6%)	25 (19.7%)	2 (1.6%)
悪心	12 (18.8%)	0	23 (18.1%)	0
便秘	6 (9.4%)	0	12 (9.4%)	0
嘔吐	4 (6.3%)	1 (1.6%)	8 (6.3%)	0
口内炎	3 (4.7%)	1 (1.6%)	1 (0.8%)	0
腹痛	5 (7.8%)	0	13 (10.2%)	1 (0.8%)
口内乾燥	1 (1.6%)	0	0	0
消化不良	3 (4.7%)	0	3 (2.4%)	0
腹部不快感	1 (1.6%)	0	1 (0.8%)	0
口腔咽頭痛	0	0	0	0
鼓腸	0	0	2 (1.6%)	0
上腹部痛	2 (3.1%)	0	1 (0.8%)	0
胃食道逆流性疾患	2 (3.1%)	0	1 (0.8%)	0
口腔内潰瘍形成	1 (1.6%)	0	1 (0.8%)	0
歯痛	1 (1.6%)	0	0	0
大腸炎	0	0	0	0
ウイルス性胃腸炎	0	0	0	0
口唇潰瘍	0	0	2 (1.6%)	0
口腔ヘルペス	0	0	0	0
口腔粘膜水疱形成	0	0	1 (0.8%)	0
腹部膨満	2 (3.1%)	0	4 (3.1%)	0
下腹部痛	0	0	1 (0.8%)	0
腹部圧痛	0	0	0	0
口唇炎	1 (1.6%)	0	1 (0.8%)	0
味覚異常	0	0	0	0
便量増加	0	0	0	0

TSF22-1PART2OF4:Incidence of Treatment-Emergent Adverse Events by CYP3A4 Inhibitors Status; CLL/SLL Monotherapy Safety Population – Relapsed/Refractory Subjects (Studies PCYC-1112-CA, PCYC-1102-CA)

	Study 1112			
	Ofatumumab			
	Received CYP3A4 Inhibitors=Yes		Received CYP3A4 Inhibitors=No	
	Any Grade	Grade 3+4	Any Grade	Grade 3+4
胃炎	0	0	0	0
消化管感染	0	0	0	0
歯肉肥厚	0	0	0	0
歯肉潰瘍	0	0	0	0
舌炎	0	0	0	0
舌痛	0	0	1 (0.8%)	0
血便排泄	0	0	0	0
味覚減退	0	0	0	0
イレウス	0	0	0	0
腸潰瘍	0	0	0	0
過敏性腸症候群	0	0	0	0
大腸閉塞	0	0	0	0
口唇乾燥	0	0	0	0
潰瘍性食道炎	0	0	0	0
口腔細菌感染	0	0	0	0
口腔障害	0	0	0	0
口腔内痛	2 (3.1%)	0	0	0
舌変色	0	0	0	0
臍ヘルニア	0	0	0	0
腹部ヘルニア	0	0	0	0
裂肛	0	0	1 (0.8%)	0
肛門出血	0	0	0	0
アフタ性口内炎	0	0	1 (0.8%)	0
腹水	0	0	0	0
大腸腺腫	0	0	0	0
嚥下障害	0	0	0	0
心窩部不快感	0	0	1 (0.8%)	0
おくび	0	0	0	0
食中毒	1 (1.6%)	0	0	0
胃腸障害	1 (1.6%)	0	0	0
歯肉出血	0	0	0	0
歯肉痛	0	0	2 (1.6%)	0
痔出血	0	0	0	0

TSF22-1PART2OF4:Incidence of Treatment-Emergent Adverse Events by CYP3A4 Inhibitors Status; CLL/SLL Monotherapy Safety Population – Relapsed/Refractory Subjects (Studies PCYC-1112-CA, PCYC-1102-CA)

	Study 1112			
	Ofatumumab			
	Received CYP3A4 Inhibitors=Yes		Received CYP3A4 Inhibitors=No	
	Any Grade	Grade 3+4	Any Grade	Grade 3+4
痔核	0	0	2 (1.6%)	0
口の感覚鈍麻	2 (3.1%)	0	0	0
鼠径ヘルニア	0	0	0	0
腸閉塞	0	0	0	0
大腸ポリープ	0	0	0	0
口唇痛	1 (1.6%)	0	0	0
口唇腫脹	0	0	1 (0.8%)	0
吸収不良	0	0	1 (0.8%)	1 (0.8%)
口腔内出血	1 (1.6%)	0	0	0
食道拡張	0	0	0	0
食道痙攣	0	0	0	0
口腔カンジダ症	0	0	0	0
口腔内不快感	0	0	1 (0.8%)	0
口腔知覚不全	0	0	2 (1.6%)	0
口の錯感覚	2 (3.1%)	0	5 (3.9%)	0
消化性潰瘍	1 (1.6%)	0	0	0
歯状態不良	0	0	0	0
直腸出血	0	0	1 (0.8%)	0
唾液腺障害	0	0	0	0
脾臓動脈瘤	0	0	0	0
舌腫脹	0	0	1 (0.8%)	0
感染症および寄生虫症	46 (71.9%)	20 (31.3%)	58 (45.7%)	18 (14.2%)
上気道感染	10 (15.6%)	1 (1.6%)	10 (7.9%)	2 (1.6%)
肺炎	10 (15.6%)	6 (9.4%)	3 (2.4%)	3 (2.4%)
副鼻腔炎	5 (7.8%)	0	7 (5.5%)	0
尿路感染	2 (3.1%)	1 (1.6%)	8 (6.3%)	0
蜂巣炎	1 (1.6%)	0	2 (1.6%)	1 (0.8%)
肺感染	1 (1.6%)	0	1 (0.8%)	0
口腔ヘルペス	1 (1.6%)	0	1 (0.8%)	0
真菌感染	1 (1.6%)	0	0	0
帯状疱疹	0	0	4 (3.1%)	3 (2.4%)
感染	1 (1.6%)	1 (1.6%)	1 (0.8%)	0
鼻咽頭炎	2 (3.1%)	0	5 (3.9%)	0

TSF22-1PART2OF4:Incidence of Treatment-Emergent Adverse Events by CYP3A4 Inhibitors Status; CLL/SLL Monotherapy Safety Population – Relapsed/Refractory Subjects (Studies PCYC-1112-CA, PCYC-1102-CA)

	Study 1112			
	Ofatumumab			
	Received CYP3A4 Inhibitors=Yes		Received CYP3A4 Inhibitors=No	
	Any Grade	Grade 3+4	Any Grade	Grade 3+4
菌血症	0	0	2 (1.6%)	1 (0.8%)
毛包炎	1 (1.6%)	1 (1.6%)	0	0
ウイルス性胃腸炎	0	0	0	0
限局性感染	0	0	0	0
粘膜感染	0	0	0	0
外耳炎	0	0	0	0
咽頭炎	0	0	0	0
ライノウイルス感染	0	0	1 (0.8%)	0
急性副鼻腔炎	0	0	0	0
アスペルギルス感染	0	0	0	0
気管支炎	2 (3.1%)	1 (1.6%)	1 (0.8%)	1 (0.8%)
気管支肺アスペルギルス症	0	0	0	0
クロストリジウム・ディフィシレ感染	0	0	0	0
膀胱炎	2 (3.1%)	0	0	0
単純ヘルペス	0	0	2 (1.6%)	0
爪感染	0	0	0	0
口腔カンジダ症	3 (4.7%)	0	0	0
鼻炎	0	0	0	0
歯感染	0	0	2 (1.6%)	0
細菌性敗血症	0	0	0	0
細菌性気管支炎	0	0	0	0
気管支肺炎	0	0	1 (0.8%)	0
カンピロバクター胃腸炎	0	0	0	0
カンジダ感染	2 (3.1%)	1 (1.6%)	1 (0.8%)	0
慢性副鼻腔炎	1 (1.6%)	0	0	0
クロストリジウム・ディフィシレ大腸炎	0	0	1 (0.8%)	0
ウイルス性結膜炎	0	0	0	0
医療機器関連感染	0	0	0	0
耳感染	1 (1.6%)	0	1 (0.8%)	0
エンテロバクター感染	0	0	0	0
腸球菌感染	0	0	0	0
エプスタイン・バーウイルス感染	0	0	0	0
丹毒	0	0	0	0

TSF22-1PART2OF4:Incidence of Treatment-Emergent Adverse Events by CYP3A4 Inhibitors Status; CLL/SLL Monotherapy Safety Population – Relapsed/Refractory Subjects (Studies PCYC-1112-CA, PCYC-1102-CA)

	Study 1112			
	Ofatumumab			
	Received CYP3A4 Inhibitors=Yes		Received CYP3A4 Inhibitors=No	
	Any Grade	Grade 3+4	Any Grade	Grade 3+4
伝染性紅斑	0	0	0	0
大腸菌性尿路感染	0	0	0	0
眼感染	1 (1.6%)	0	0	0
ブドウ球菌性眼感染	0	0	0	0
熱性感染症	1 (1.6%)	0	0	0
ガードネレラ感染	0	0	0	0
胃腸炎	0	0	0	0
ヘモフィルス性菌血症	0	0	0	0
ヘモフィルス性敗血症	0	0	0	0
ヘルペスウイルス感染	2 (3.1%)	0	0	0
麦粒腫	0	0	0	0
咬傷感染	0	0	0	0
インフルエンザ	3 (4.7%)	1 (1.6%)	1 (0.8%)	0
椎間板炎	0	0	0	0
関節膿瘍	0	0	0	0
喉頭炎	0	0	0	0
下気道感染	0	0	2 (1.6%)	2 (1.6%)
ウイルス性下気道感染	0	0	0	0
メタニューモウイルス感染	0	0	0	0
マイコバクテリウム・アビウムコンプレックス感染	0	0	0	0
好中球減少性敗血症	0	0	2 (1.6%)	1 (0.8%)
口腔感染	0	0	1 (0.8%)	0
パラインフルエンザウイルス感染	0	0	0	0
爪囲炎	1 (1.6%)	0	0	0
感染性静脈炎	0	0	0	0
肺炎球菌性敗血症	0	0	0	0
細菌性肺炎	0	0	1 (0.8%)	1 (0.8%)
肺炎球菌性肺炎	0	0	0	0
ウイルス性肺炎	0	0	0	0
シュードモナス性菌血症	0	0	0	0
膿疱性皮疹	2 (3.1%)	0	0	0
細菌性気道感染	2 (3.1%)	0	0	0
真菌性気道感染	1 (1.6%)	0	0	0

TSF22-1PART2OF4:Incidence of Treatment-Emergent Adverse Events by CYP3A4 Inhibitors Status; CLL/SLL Monotherapy Safety Population – Relapsed/Refractory Subjects (Studies PCYC-1112-CA, PCYC-1102-CA)

	Study 1112			
	Ofatumumab			
	Received CYP3A4 Inhibitors=Yes		Received CYP3A4 Inhibitors=No	
	Any Grade	Grade 3+4	Any Grade	Grade 3+4
副鼻腔気管支炎	0	0	0	0
ブドウ球菌皮膚感染	0	0	0	0
足部白癬	0	0	1 (0.8%)	0
真菌性扁桃炎	0	0	0	0
細菌性上気道感染	0	0	0	0
尿路性敗血症	0	0	0	0
ウイルス性上気道感染	1 (1.6%)	1 (1.6%)	0	0
四肢膿瘍	1 (1.6%)	1 (1.6%)	0	0
ダニ皮膚炎	0	0	0	0
肛門感染	1 (1.6%)	1 (1.6%)	0	0
バクテロイデス性菌血症	0	0	0	0
乳房蜂巣炎	1 (1.6%)	1 (1.6%)	0	0
ヘモフィルス性気管支炎	0	0	1 (0.8%)	0
カンジダ性おむつ皮疹	1 (1.6%)	0	0	0
眼窩蜂巣炎	1 (1.6%)	0	0	0
コロナウイルス感染	0	0	0	0
コリネバクテリウム感染	1 (1.6%)	0	0	0
サイトメガロウイルス感染	2 (3.1%)	0	0	0
憩室炎	1 (1.6%)	0	0	0
感染性小腸結腸炎	0	0	0	0
トキソプラズマ性眼感染	1 (1.6%)	0	0	0
皮膚真菌感染	0	0	1 (0.8%)	0
せつ	0	0	1 (0.8%)	0
ノロウイルス性胃腸炎	0	0	1 (0.8%)	0
消化管感染	0	0	0	0
性器カンジダ症	0	0	0	0
歯肉感染	0	0	0	0
歯肉炎	0	0	1 (0.8%)	0
肛径部膿瘍	1 (1.6%)	1 (1.6%)	0	0
ヘモフィルス感染	0	0	0	0
播種性帯状疱疹	0	0	0	0
膿痂疹	0	0	1 (0.8%)	0
感染性皮膚潰瘍	0	0	0	0

TSF22-1PART2OF4:Incidence of Treatment-Emergent Adverse Events by CYP3A4 Inhibitors Status; CLL/SLL Monotherapy Safety Population – Relapsed/Refractory Subjects (Studies PCYC-1112-CA, PCYC-1102-CA)

	Study 1112			
	Ofatumumab			
	Received CYP3A4 Inhibitors=Yes		Received CYP3A4 Inhibitors=No	
	Any Grade	Grade 3+4	Any Grade	Grade 3+4
感染性胸水	0	0	1 (0.8%)	1 (0.8%)
注入部位蜂巣炎	0	0	1 (0.8%)	0
迷路炎	0	0	1 (0.8%)	0
大葉性肺炎	0	0	1 (0.8%)	1 (0.8%)
リンパ節感染	0	0	0	0
伝染性軟属腫	0	0	0	0
ノカルジア症	0	0	1 (0.8%)	0
爪真菌症	0	0	1 (0.8%)	0
眼帯状疱疹	0	0	0	0
中耳炎	1 (1.6%)	0	0	0
陰茎感染	1 (1.6%)	0	0	0
歯周炎	0	0	1 (0.8%)	0
眼窩周囲蜂巣炎	0	0	0	0
ニューモシスチス・イロベチイ感染	0	0	0	0
ニューモシスチス・イロベチイ肺炎	0	0	1 (0.8%)	1 (0.8%)
マイコプラズマ性肺炎	0	0	1 (0.8%)	1 (0.8%)
緑膿菌性肺炎	3 (4.7%)	3 (4.7%)	0	0
ＲＳウイルス感染	0	0	1 (0.8%)	0
気道感染	4 (6.3%)	4 (6.3%)	2 (1.6%)	0
敗血症	1 (1.6%)	1 (1.6%)	1 (0.8%)	1 (0.8%)
敗血症症候群	0	0	1 (0.8%)	0
敗血症性ショック	1 (1.6%)	1 (1.6%)	0	0
細菌性副鼻腔炎	0	0	1 (0.8%)	0
皮膚感染	1 (1.6%)	0	0	0
ブドウ球菌感染	0	0	0	0
ステノトロフォモナス感染	2 (3.1%)	2 (3.1%)	0	0
頭部白癬	0	0	0	0
歯膿瘍	1 (1.6%)	0	2 (1.6%)	1 (0.8%)
尿道炎	0	0	0	0
ブドウ球菌性尿路感染	0	0	0	0
細菌性腟炎	0	0	0	0
ウイルス感染	0	0	2 (1.6%)	0
ウイルス性咽頭炎	0	0	0	0

TSF22-1PART2OF4:Incidence of Treatment-Emergent Adverse Events by CYP3A4 Inhibitors Status; CLL/SLL Monotherapy Safety Population – Relapsed/Refractory Subjects (Studies PCYC-1112-CA, PCYC-1102-CA)

	Study 1112			
	Ofatumumab			
	Received CYP3A4 Inhibitors=Yes		Received CYP3A4 Inhibitors=No	
	Any Grade	Grade 3+4	Any Grade	Grade 3+4
外陰部腟カンジダ症	1 (1.6%)	0	0	0
外陰腟真菌感染	0	0	0	0
外陰部腟炎	0	0	1 (0.8%)	0
創傷感染	1 (1.6%)	0	0	0
一般・全身障害および投与部位の状態	44 (68.8%)	5 (7.8%)	60 (47.2%)	1 (0.8%)
疲労	21 (32.8%)	2 (3.1%)	36 (28.3%)	1 (0.8%)
発熱	17 (26.6%)	2 (3.1%)	11 (8.7%)	0
末梢性浮腫	6 (9.4%)	0	9 (7.1%)	0
無力症	6 (9.4%)	0	2 (1.6%)	0
胸痛	1 (1.6%)	0	0	0
悪寒	3 (4.7%)	1 (1.6%)	3 (2.4%)	0
早期満腹	1 (1.6%)	0	0	0
局所腫脹	1 (1.6%)	0	1 (0.8%)	0
倦怠感	0	0	1 (0.8%)	0
非心臓性胸痛	0	0	0	0
冷感	0	0	0	0
浮腫	1 (1.6%)	0	0	0
疼痛	2 (3.1%)	0	1 (0.8%)	0
カテーテル留置部位血腫	0	0	0	0
カテーテル留置部位疼痛	0	0	0	0
発熱性好中球減少症	0	0	0	0
体温変動感	0	0	0	0
歩行障害	1 (1.6%)	0	0	0
全身健康状態低下	0	0	0	0
全身性浮腫	0	0	0	0
多汗症	0	0	0	0
インフルエンザ様疾患	3 (4.7%)	0	2 (1.6%)	0
注射部位内出血	0	0	0	0
注射部位分泌物	0	0	0	0
小結節	0	0	0	0
腫脹	0	0	0	0
全身性炎症反応症候群	0	0	0	0
血管穿刺部位腫脹	0	0	0	0

TSF22-1PART2OF4:Incidence of Treatment-Emergent Adverse Events by CYP3A4 Inhibitors Status; CLL/SLL Monotherapy Safety Population – Relapsed/Refractory Subjects (Studies PCYC-1112-CA, PCYC-1102-CA)

	Study 1112			
	Ofatumumab			
	Received CYP3A4 Inhibitors=Yes		Received CYP3A4 Inhibitors=No	
	Any Grade	Grade 3+4	Any Grade	Grade 3+4
乾燥症	0	0	0	0
カテーテル留置部位内出血	0	0	1 (0.8%)	0
カテーテル留置部位静脈炎	1 (1.6%)	0	0	0
カテーテル留置部位腫脹	0	0	1 (0.8%)	0
胸部不快感	1 (1.6%)	0	1 (0.8%)	0
嚢胞	0	0	0	0
溢出	0	0	3 (2.4%)	0
ヘルニア痛	1 (1.6%)	0	1 (0.8%)	0
過形成	0	0	0	0
注射部位腫脹	0	0	0	0
注射部位小水疱	1 (1.6%)	0	0	0
限局性浮腫	0	0	0	0
粘膜乾燥	1 (1.6%)	0	0	0
粘膜出血	0	0	1 (0.8%)	0
温度変化不耐症	0	0	0	0
皮膚および皮下組織障害	26 (40.6%)	0	62 (48.8%)	4 (3.1%)
点状出血	0	0	2 (1.6%)	0
発疹	3 (4.7%)	0	4 (3.1%)	0
紅斑性皮疹	3 (4.7%)	0	7 (5.5%)	0
皮膚病変	2 (3.1%)	0	3 (2.4%)	0
斑状出血	0	0	0	0
内出血発生の増加傾向	0	0	0	0
爪破損	0	0	0	0
斑状丘疹状皮疹	3 (4.7%)	0	4 (3.1%)	0
丘疹性皮疹	0	0	2 (1.6%)	0
血性水疱	0	0	0	0
皮膚乾燥	1 (1.6%)	0	1 (0.8%)	0
紅斑	3 (4.7%)	0	1 (0.8%)	1 (0.8%)
寝汗	8 (12.5%)	0	16 (12.6%)	0
そう痒症	4 (6.3%)	0	14 (11.0%)	0
斑状皮疹	0	0	0	0
日光性角化症	1 (1.6%)	0	4 (3.1%)	0
裂傷	0	0	0	0

TSF22-1PART2OF4:Incidence of Treatment-Emergent Adverse Events by CYP3A4 Inhibitors Status; CLL/SLL Monotherapy Safety Population – Relapsed/Refractory Subjects (Studies PCYC-1112-CA, PCYC-1102-CA)

	Study 1112			
	Ofatumumab			
	Received CYP3A4 Inhibitors=Yes		Received CYP3A4 Inhibitors=No	
	Any Grade	Grade 3+4	Any Grade	Grade 3+4
脂漏性角化症	0	0	0	0
脱毛症	0	0	0	0
挫傷	0	0	0	0
ざ瘡様皮膚炎	0	0	1 (0.8%)	0
多汗症	5 (7.8%)	0	2 (1.6%)	0
過角化	0	0	0	0
そう痒性皮疹	0	0	0	0
皮膚剥脱	0	0	1 (0.8%)	0
皮膚腫瘤	0	0	0	0
顔面腫脹	0	0	1 (0.8%)	0
ざ瘡	0	0	0	0
水疱	0	0	0	0
蜂巣炎	0	0	0	0
皮膚嚢腫	1 (1.6%)	0	0	0
皮膚炎	0	0	0	0
接触性皮膚炎	0	0	0	0
湿疹	0	0	0	0
神経皮膚炎	0	0	0	0
皮膚疼痛	1 (1.6%)	0	0	0
紫斑	0	0	0	0
全身性皮疹	0	0	0	0
麻疹様発疹	0	0	0	0
酒さ	0	0	2 (1.6%)	0
痂皮	0	0	0	0
皮膚障害	0	0	0	0
皮膚色素減少	0	0	0	0
皮膚感染	0	0	0	0
皮膚のつっぱり感	0	0	0	0
血管浮腫	0	0	0	0
褥瘡性潰瘍	0	0	0	0
水疱性皮膚炎	0	0	1 (0.8%)	0
薬疹	3 (4.7%)	0	4 (3.1%)	0
好酸球性蜂巣炎	0	0	1 (0.8%)	0

TSF22-1PART2OF4:Incidence of Treatment-Emergent Adverse Events by CYP3A4 Inhibitors Status; CLL/SLL Monotherapy Safety Population – Relapsed/Refractory Subjects (Studies PCYC-1112-CA, PCYC-1102-CA)

	Study 1112			
	Ofatumumab			
	Received CYP3A4 Inhibitors=Yes		Received CYP3A4 Inhibitors=No	
	Any Grade	Grade 3+4	Any Grade	Grade 3+4
好酸球性膿疱性毛包炎	0	0	1 (0.8%)	0
多形紅斑	0	0	1 (0.8%)	0
嵌入爪	0	0	0	0
好中球性脂肪織炎	0	0	0	0
爪囲炎	0	0	0	0
光線過敏性反応	0	0	0	0
色素沈着障害	0	0	0	0
前癌性皮膚病変	1 (1.6%)	0	0	0
アレルギー性そう痒症	0	0	2 (1.6%)	0
全身性そう痒症	0	0	1 (0.8%)	0
毛孔性皮疹	0	0	0	0
小水疱性皮疹	0	0	0	0
脂漏性皮膚炎	0	0	1 (0.8%)	0
皮膚亀裂	0	0	0	0
皮膚潰瘍	0	0	0	0
皮膚熱感	0	0	0	0
皮膚しわ	0	0	0	0
サンバーン	0	0	0	0
毛細血管拡張症	0	0	1 (0.8%)	0
蕁麻疹	1 (1.6%)	0	11 (8.7%)	3 (2.4%)
筋骨格系および結合組織障害	26 (40.6%)	1 (1.6%)	42 (33.1%)	2 (1.6%)
関節痛	5 (7.8%)	0	8 (6.3%)	0
四肢痛	2 (3.1%)	0	6 (4.7%)	0
背部痛	6 (9.4%)	0	6 (4.7%)	1 (0.8%)
筋痙縮	6 (9.4%)	0	10 (7.9%)	0
筋肉痛	2 (3.1%)	0	5 (3.9%)	0
筋骨格痛	3 (4.7%)	0	6 (4.7%)	0
骨痛	1 (1.6%)	0	2 (1.6%)	1 (0.8%)
悪寒	0	0	0	0
頚部痛	0	0	0	0
関節腫脹	0	0	1 (0.8%)	0
関節炎	1 (1.6%)	0	1 (0.8%)	0
筋骨格系胸痛	2 (3.1%)	0	0	0

TSF22-1PART2OF4:Incidence of Treatment-Emergent Adverse Events by CYP3A4 Inhibitors Status; CLL/SLL Monotherapy Safety Population – Relapsed/Refractory Subjects (Studies PCYC-1112-CA, PCYC-1102-CA)

	Study 1112			
	Ofatumumab			
	Received CYP3A4 Inhibitors=Yes		Received CYP3A4 Inhibitors=No	
	Any Grade	Grade 3+4	Any Grade	Grade 3+4
筋力低下	0	0	2 (1.6%)	0
四肢膿瘍	0	0	0	0
滑液包炎	0	0	0	0
ピロリン酸カルシウム結晶性軟骨石灰化症	0	0	0	0
骨折痛	0	0	0	0
椎間板変性症	0	0	0	0
関節滲出液	0	0	0	0
関節硬直	0	0	0	0
下肢腫瘤	0	0	0	0
半月板損傷	0	0	0	0
筋拘縮	0	0	0	0
肉離れ	0	0	0	0
筋硬化症	0	0	0	0
足底筋膜炎	0	0	0	0
多発性関節炎	0	0	0	0
肋骨骨折	0	0	0	0
軟部組織障害	0	0	0	0
側腹部痛	0	0	2 (1.6%)	0
鼡径部痛	0	0	1 (0.8%)	0
関節摩擦音	0	0	0	0
関節ロック	0	0	0	0
四肢不快感	0	0	1 (0.8%)	0
筋骨格硬直	0	0	0	0
筋炎	0	0	0	0
骨粗鬆症	1 (1.6%)	1 (1.6%)	0	0
顎痛	0	0	1 (0.8%)	0
病的骨折	0	0	0	0
滑液嚢腫	0	0	0	0
呼吸器、胸郭および縦隔障害	37 (57.8%)	3 (4.7%)	46 (36.2%)	6 (4.7%)
咳嗽	21 (32.8%)	1 (1.6%)	23 (18.1%)	1 (0.8%)
呼吸困難	10 (15.6%)	0	10 (7.9%)	1 (0.8%)
鼻出血	3 (4.7%)	0	3 (2.4%)	1 (0.8%)
労作性呼吸困難	3 (4.7%)	0	1 (0.8%)	0

TSF22-1PART2OF4:Incidence of Treatment-Emergent Adverse Events by CYP3A4 Inhibitors Status; CLL/SLL Monotherapy Safety Population – Relapsed/Refractory Subjects (Studies PCYC-1112-CA, PCYC-1102-CA)

	Study 1112			
	Ofatumumab			
	Received CYP3A4 Inhibitors=Yes		Received CYP3A4 Inhibitors=No	
	Any Grade	Grade 3+4	Any Grade	Grade 3+4
口腔咽頭痛	4 (6.3%)	0	5 (3.9%)	0
湿性咳嗽	2 (3.1%)	0	3 (2.4%)	0
鼻閉	1 (1.6%)	0	5 (3.9%)	0
喉頭の炎症	0	0	0	0
慢性副鼻腔炎	0	0	0	0
低酸素症	0	0	0	0
副鼻腔分泌過多	1 (1.6%)	0	0	0
胸膜痛	1 (1.6%)	0	0	0
鼻漏	2 (3.1%)	0	4 (3.1%)	0
副鼻腔うっ血	1 (1.6%)	0	2 (1.6%)	0
上気道咳症候群	1 (1.6%)	0	0	0
気管支炎	0	0	0	0
発声障害	0	0	0	0
胸水	0	0	1 (0.8%)	1 (0.8%)
ウイルス性気管支炎	0	0	0	0
咽喉乾燥	0	0	1 (0.8%)	0
喀血	0	0	2 (1.6%)	0
裂孔ヘルニア	0	0	0	0
肺浸潤	0	0	0	0
鼻乾燥	0	0	0	0
鼻潰瘍	0	0	0	0
鼻咽頭炎	0	0	0	0
逆流性喉頭炎	0	0	0	0
気道うっ血	0	0	0	0
気道感染	0	0	0	0
鼻炎	0	0	0	0
アレルギー性鼻炎	1 (1.6%)	0	1 (0.8%)	0
副鼻腔障害	0	0	0	0
扁桃肥大	0	0	0	0
喘鳴	5 (7.8%)	0	0	0
喘息	1 (1.6%)	0	0	0
気管支障害	0	0	1 (0.8%)	0
気管支肺症	0	0	0	0

TSF22-1PART2OF4:Incidence of Treatment-Emergent Adverse Events by CYP3A4 Inhibitors Status; CLL/SLL Monotherapy Safety Population – Relapsed/Refractory Subjects (Studies PCYC-1112-CA, PCYC-1102-CA)

	Study 1112			
	Ofatumumab			
	Received CYP3A4 Inhibitors=Yes		Received CYP3A4 Inhibitors=No	
	Any Grade	Grade 3+4	Any Grade	Grade 3+4
気管支痙攣	0	0	1 (0.8%)	0
慢性閉塞性肺疾患	0	0	0	0
しゃっくり	0	0	1 (0.8%)	0
肺障害	0	0	1 (0.8%)	0
鼻浮腫	0	0	0	0
呼吸時疼痛	1 (1.6%)	0	0	0
咽頭紅斑	0	0	0	0
レンサ球菌性咽頭炎	0	0	0	0
肺臓炎	0	0	1 (0.8%)	0
肺うっ血	0	0	2 (1.6%)	0
肺塞栓症	1 (1.6%)	1 (1.6%)	1 (0.8%)	1 (0.8%)
肺腫瘤	0	0	1 (0.8%)	1 (0.8%)
肺水腫	1 (1.6%)	0	1 (0.8%)	0
ラ音	0	0	1 (0.8%)	0
呼吸不全	1 (1.6%)	1 (1.6%)	0	0
気道の炎症	1 (1.6%)	0	0	0
咽喉刺激感	1 (1.6%)	0	0	0
咽喉絞扼感	0	0	2 (1.6%)	0
上気道うっ血	0	0	0	0
血液およびリンパ系障害	29 (45.3%)	20 (31.3%)	38 (29.9%)	25 (19.7%)
貧血	15 (23.4%)	5 (7.8%)	18 (14.2%)	10 (7.9%)
好中球減少症	14 (21.9%)	13 (20.3%)	14 (11.0%)	13 (10.2%)
血小板減少症	10 (15.6%)	4 (6.3%)	12 (9.4%)	4 (3.1%)
内出血発生の増加傾向	0	0	1 (0.8%)	0
点状出血	0	0	0	0
発熱性好中球減少症	3 (4.7%)	3 (4.7%)	2 (1.6%)	2 (1.6%)
白血球増加症	0	0	1 (0.8%)	0
リンパ球増加症	1 (1.6%)	0	4 (3.1%)	2 (1.6%)
リンパ節症	0	0	2 (1.6%)	0
溶血	0	0	0	0
出血性障害	0	0	0	0
白血球減少症	1 (1.6%)	0	2 (1.6%)	1 (0.8%)
白血球症	0	0	0	0

TSF22-1PART2OF4:Incidence of Treatment-Emergent Adverse Events by CYP3A4 Inhibitors Status; CLL/SLL Monotherapy Safety Population – Relapsed/Refractory Subjects (Studies PCYC-1112-CA, PCYC-1102-CA)

	Study 1112			
	Ofatumumab			
	Received CYP3A4 Inhibitors=Yes		Received CYP3A4 Inhibitors=No	
	Any Grade	Grade 3+4	Any Grade	Grade 3+4
リンパ節痛	1 (1.6%)	0	0	0
リンパ節炎	0	0	0	0
リンパ球減少症	0	0	2 (1.6%)	0
脾腫	0	0	1 (0.8%)	0
赤芽球癆	0	0	0	0
自己免疫性溶血性貧血	1 (1.6%)	0	1 (0.8%)	1 (0.8%)
溶血性貧血	0	0	1 (0.8%)	1 (0.8%)
特発性血小板減少性紫斑病	0	0	2 (1.6%)	2 (1.6%)
メトヘモグロビン血症	0	0	1 (0.8%)	0
正色素性正球性貧血	1 (1.6%)	0	0	0
特発性血腫	0	0	0	0
代謝および栄養障害	14 (21.9%)	3 (4.7%)	22 (17.3%)	3 (2.4%)
低カリウム血症	3 (4.7%)	0	2 (1.6%)	0
食欲減退	3 (4.7%)	1 (1.6%)	11 (8.7%)	0
高尿酸血症	1 (1.6%)	0	3 (2.4%)	1 (0.8%)
脱水	0	0	1 (0.8%)	1 (0.8%)
低マグネシウム血症	2 (3.1%)	0	0	0
高血糖	3 (4.7%)	1 (1.6%)	3 (2.4%)	0
高カリウム血症	1 (1.6%)	0	1 (0.8%)	0
低ナトリウム血症	0	0	2 (1.6%)	1 (0.8%)
低リン酸血症	1 (1.6%)	0	0	0
低血糖症	0	0	0	0
鉄欠乏	1 (1.6%)	0	0	0
末梢性浮腫	0	0	0	0
悪液質	0	0	0	0
電解質失調	0	0	0	0
水分過負荷	0	0	0	0
痛風	0	0	0	0
高脂血症	0	0	0	0
高マグネシウム血症	0	0	0	0
低カルシウム血症	6 (9.4%)	1 (1.6%)	2 (1.6%)	0
過少体重	0	0	0	0
ビタミンD欠乏	0	0	1 (0.8%)	0

TSF22-1PART2OF4:Incidence of Treatment-Emergent Adverse Events by CYP3A4 Inhibitors Status; CLL/SLL Monotherapy Safety Population – Relapsed/Refractory Subjects (Studies PCYC-1112-CA, PCYC-1102-CA)

	Study 1112			
	Ofatumumab			
	Received CYP3A4 Inhibitors=Yes		Received CYP3A4 Inhibitors=No	
	Any Grade	Grade 3+4	Any Grade	Grade 3+4
体液貯留	1 (1.6%)	0	0	0
低アルブミン血症	1 (1.6%)	0	0	0
低蛋白血症	0	0	0	0
代謝性アシドーシス	0	0	0	0
腫瘍崩壊症候群	1 (1.6%)	1 (1.6%)	0	0
神経系障害	20 (31.3%)	0	38 (29.9%)	1 (0.8%)
頭痛	7 (10.9%)	0	4 (3.1%)	0
浮動性めまい	3 (4.7%)	0	7 (5.5%)	0
末梢性感覚ニューロパチー	6 (9.4%)	0	18 (14.2%)	0
味覚異常	1 (1.6%)	0	0	0
末梢性ニューロパチー	0	0	0	0
錯感覚	3 (4.7%)	0	7 (5.5%)	0
異常な夢	0	0	0	0
激越	0	0	0	0
健忘	0	0	2 (1.6%)	0
平衡障害	0	0	1 (0.8%)	0
手根管症候群	0	0	0	0
大脳萎縮	0	0	0	0
錯乱状態	0	0	0	0
痙攣	0	0	0	0
複視	0	0	0	0
失見当識	0	0	0	0
構語障害	0	0	0	0
感覚鈍麻	2 (3.1%)	0	1 (0.8%)	0
不眠症	0	0	0	0
嗜眠	0	0	1 (0.8%)	0
起立性低血圧	0	0	0	0
不全麻痺	0	0	0	0
ヘルペス後神経痛	1 (1.6%)	0	1 (0.8%)	1 (0.8%)
暗点	0	0	0	0
副鼻腔炎に伴う頭痛	1 (1.6%)	0	0	0
耳鳴	0	0	0	0
前庭神経炎	0	0	0	0

TSF22-1PART2OF4:Incidence of Treatment-Emergent Adverse Events by CYP3A4 Inhibitors Status; CLL/SLL Monotherapy Safety Population – Relapsed/Refractory Subjects (Studies PCYC-1112-CA, PCYC-1102-CA)

	Study 1112			
	Ofatumumab			
	Received CYP3A4 Inhibitors=Yes		Received CYP3A4 Inhibitors=No	
	Any Grade	Grade 3+4	Any Grade	Grade 3+4
霧視	0	0	0	0
味覚消失	0	0	0	0
運動失調	0	0	0	0
灼熱感	0	0	0	0
頚動脈狭窄	0	0	0	0
注意力障害	0	0	0	0
体位性めまい	0	0	0	0
歩行障害	0	0	0	0
知覚過敏	0	0	0	0
記憶障害	1 (1.6%)	0	2 (1.6%)	0
不随意性筋収縮	0	0	0	0
筋力低下	0	0	0	0
神経痛	0	0	1 (0.8%)	0
嗅覚錯誤	1 (1.6%)	0	0	0
多発ニューロパチー	0	0	1 (0.8%)	0
下肢静止不能症候群	1 (1.6%)	0	1 (0.8%)	0
坐骨神経痛	1 (1.6%)	0	2 (1.6%)	0
傾眠	0	0	0	0
失神	0	0	0	0
振戦	0	0	3 (2.4%)	0
眼障害	12 (18.8%)	0	24 (18.9%)	2 (1.6%)
霧視	3 (4.7%)	0	3 (2.4%)	0
眼乾燥	5 (7.8%)	0	5 (3.9%)	0
眼痛	2 (3.1%)	0	3 (2.4%)	0
白内障	0	0	2 (1.6%)	2 (1.6%)
眼刺激	1 (1.6%)	0	2 (1.6%)	0
流涙増加	1 (1.6%)	0	4 (3.1%)	0
眼充血	0	0	2 (1.6%)	0
羞明	0	0	3 (2.4%)	0
視力低下	1 (1.6%)	0	1 (0.8%)	0
結膜出血	1 (1.6%)	0	1 (0.8%)	0
結膜炎	2 (3.1%)	0	0	0
眼脂	0	0	0	0

TSF22-1PART2OF4:Incidence of Treatment-Emergent Adverse Events by CYP3A4 Inhibitors Status; CLL/SLL Monotherapy Safety Population – Relapsed/Refractory Subjects (Studies PCYC-1112-CA, PCYC-1102-CA)

	Study 1112			
	Ofatumumab			
	Received CYP3A4 Inhibitors=Yes		Received CYP3A4 Inhibitors=No	
	Any Grade	Grade 3+4	Any Grade	Grade 3+4
高眼圧症	0	0	0	0
視力障害	1 (1.6%)	0	0	0
硝子体浮遊物	1 (1.6%)	0	2 (1.6%)	0
眼の異常感	0	0	0	0
一過性黒内障	0	0	0	0
眼瞼炎	0	0	0	0
眼瞼痙攣	0	0	0	0
核性白内障	0	0	0	0
網脈絡膜萎縮	0	0	0	0
複視	0	0	2 (1.6%)	0
眼そう痒症	1 (1.6%)	0	0	0
黄斑変性	0	0	0	0
眼筋麻痺	0	0	0	0
眼窩周囲浮腫	0	0	1 (0.8%)	0
光視症	0	0	0	0
硝子体変性	0	0	0	0
硝子体剥離	0	0	0	0
眼精疲労	0	0	1 (0.8%)	0
片側失明	1 (1.6%)	0	0	0
結膜充血	0	0	0	0
眼瞼内反	0	0	1 (0.8%)	0
眼球突出症	1 (1.6%)	0	0	0
眼の障害	0	0	0	0
眼瞼機能障害	0	0	0	0
眼瞼痛	0	0	0	0
黄斑浮腫	0	0	0	0
潰瘍性角膜炎	0	0	1 (0.8%)	0
傷害、中毒および処置合併症	22 (34.4%)	2 (3.1%)	43 (33.9%)	6 (4.7%)
挫傷	3 (4.7%)	0	3 (2.4%)	0
節足動物咬傷	0	0	4 (3.1%)	0
転倒	1 (1.6%)	0	0	0
硬膜下血腫	0	0	0	0
擦過傷	0	0	0	0

TSF22-1PART2OF4:Incidence of Treatment-Emergent Adverse Events by CYP3A4 Inhibitors Status; CLL/SLL Monotherapy Safety Population – Relapsed/Refractory Subjects (Studies PCYC-1112-CA, PCYC-1102-CA)

	Study 1112			
	Ofatumumab			
	Received CYP3A4 Inhibitors=Yes		Received CYP3A4 Inhibitors=No	
	Any Grade	Grade 3+4	Any Grade	Grade 3+4
処置による疼痛	0	0	0	0
外傷性血腫	0	0	0	0
足関節部骨折	0	0	0	0
骨挫傷	0	0	0	0
注入部位小水疱	0	0	0	0
関節損傷	0	0	0	0
裂傷	0	0	3 (2.4%)	0
口腔内損傷	0	0	0	0
眼窩周囲挫傷	0	0	1 (0.8%)	0
処置後出血	0	0	0	0
肋骨骨折	0	0	0	0
引っかき傷	0	0	0	0
腱炎	0	0	0	0
上肢骨折	0	0	0	0
有毒性刺傷	0	0	0	0
手首関節骨折	0	0	0	0
動物による引っかき傷	0	0	0	0
眼挫傷	0	0	0	0
体内異物	0	0	0	0
放射線胃腸炎	0	0	0	0
注入に伴う反応	18 (28.1%)	2 (3.1%)	35 (27.6%)	4 (3.1%)
靭帯捻挫	1 (1.6%)	0	0	0
多発骨折	0	0	1 (0.8%)	1 (0.8%)
筋損傷	0	0	0	0
肉離れ	0	0	1 (0.8%)	1 (0.8%)
処置後合併症	1 (1.6%)	0	0	0
処置後腫脹	0	0	0	0
術後発熱	0	0	0	0
交通事故	0	0	1 (0.8%)	1 (0.8%)
皮膚創傷	0	0	1 (0.8%)	0
脊椎圧迫骨折	0	0	1 (0.8%)	0
皮下血腫	0	0	0	0
熱傷	0	0	0	0

TSF22-1PART2OF4:Incidence of Treatment-Emergent Adverse Events by CYP3A4 Inhibitors Status; CLL/SLL Monotherapy Safety Population – Relapsed/Refractory Subjects (Studies PCYC-1112-CA, PCYC-1102-CA)

	Study 1112			
	Ofatumumab			
	Received CYP3A4 Inhibitors=Yes		Received CYP3A4 Inhibitors=No	
	Any Grade	Grade 3+4	Any Grade	Grade 3+4
心臓障害	6 (9.4%)	0	9 (7.1%)	3 (2.4%)
心房細動	0	0	1 (0.8%)	0
末梢性浮腫	0	0	0	0
うっ血性心不全	0	0	0	0
呼吸困難	0	0	0	0
狭心症	1 (1.6%)	0	2 (1.6%)	0
心房粗動	0	0	0	0
心房頻脈	0	0	0	0
房室ブロック	0	0	0	0
右脚ブロック	0	0	0	0
心拡大	0	0	0	0
心房拡張	0	0	0	0
水分過負荷	0	0	0	0
喀血	0	0	0	0
心筋梗塞	0	0	1 (0.8%)	1 (0.8%)
動悸	1 (1.6%)	0	0	0
肺水腫	0	0	0	0
洞性徐脈	0	0	0	0
洞性頻脈	2 (3.1%)	0	3 (2.4%)	1 (0.8%)
失神	0	0	0	0
急性心筋梗塞	0	0	1 (0.8%)	1 (0.8%)
大動脈弁狭窄	0	0	1 (0.8%)	0
徐脈	0	0	0	0
左脚ブロック	0	0	0	0
心停止	0	0	0	0
心不全	1 (1.6%)	0	0	0
胸部不快感	0	0	0	0
労作性呼吸困難	0	0	0	0
上室性頻脈	1 (1.6%)	0	1 (0.8%)	0
頻脈	1 (1.6%)	0	0	0
臨床検査	12 (18.8%)	2 (3.1%)	19 (15.0%)	2 (1.6%)
体重減少	5 (7.8%)	1 (1.6%)	7 (5.5%)	0
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	0	0	0	0

TSF22-1PART2OF4:Incidence of Treatment-Emergent Adverse Events by CYP3A4 Inhibitors Status; CLL/SLL Monotherapy Safety Population – Relapsed/Refractory Subjects (Studies PCYC-1112-CA, PCYC-1102-CA)

	Study 1112			
	Ofatumumab			
	Received CYP3A4 Inhibitors=Yes		Received CYP3A4 Inhibitors=No	
	Any Grade	Grade 3+4	Any Grade	Grade 3+4
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	1 (1.6%)	0	0	0
血中クレアチニン増加	0	0	0	0
心雑音	0	0	0	0
心電図ＱＴ延長	0	0	0	0
血中アルブミン減少	0	0	1 (0.8%)	0
血中アルカリホスファターゼ増加	0	0	0	0
血中乳酸脱水素酵素増加	0	0	1 (0.8%)	0
血中尿素増加	0	0	0	0
γ－グルタミルトランスフェラーゼ増加	0	0	0	0
心拍数増加	1 (1.6%)	0	0	0
肝酵素上昇	0	0	0	0
免疫グロブリン減少	0	0	0	0
国際標準比増加	0	0	0	0
リンパ球数増加	0	0	1 (0.8%)	0
好中球数減少	1 (1.6%)	1 (1.6%)	1 (0.8%)	1 (0.8%)
前立腺特異性抗原増加	0	0	0	0
視標追跡検査異常	0	0	0	0
ビタミンＢ１２減少	0	0	0	0
体重増加	0	0	0	0
白血球数減少	0	0	0	0
β２ミクログロブリン増加	0	0	1 (0.8%)	0
出血時間延長	0	0	0	0
血中ビリルビン増加	0	0	1 (0.8%)	0
血中免疫グロブリンG減少	0	0	1 (0.8%)	0
血中免疫グロブリンM減少	0	0	1 (0.8%)	0
血中カリウム増加	1 (1.6%)	0	0	0
血圧上昇	1 (1.6%)	0	2 (1.6%)	0
血中プロラクチン増加	0	0	0	0
血中甲状腺刺激ホルモン増加	0	0	0	0
血中尿酸増加	0	0	0	0
呼吸音異常	0	0	1 (0.8%)	0
凝固時間延長	0	0	0	0
コンピュータ断層撮影異常	0	0	0	0

TSF22-1PART2OF4:Incidence of Treatment-Emergent Adverse Events by CYP3A4 Inhibitors Status; CLL/SLL Monotherapy Safety Population – Relapsed/Refractory Subjects (Studies PCYC-1112-CA, PCYC-1102-CA)

	Study 1112			
	Ofatumumab			
	Received CYP3A4 Inhibitors=Yes		Received CYP3A4 Inhibitors=No	
	Any Grade	Grade 3+4	Any Grade	Grade 3+4
ＥＣＯＧパフォーマンスステータス悪化	0	0	1 (0.8%)	0
駆出率減少	0	0	0	0
心電図ＱＴ間隔異常	0	0	0	0
内視鏡検査異常	0	0	0	0
フィブリンＤダイマー増加	0	0	0	0
ヘマトクリット減少	0	0	1 (0.8%)	0
心拍数減少	0	0	0	0
脂質増加	0	0	1 (0.8%)	0
肝機能検査異常	1 (1.6%)	0	0	0
単球数増加	0	0	1 (0.8%)	0
食道胃十二指腸内視鏡検査異常	0	0	0	0
血小板数減少	0	0	0	0
総蛋白減少	0	0	1 (0.8%)	0
総蛋白増加	0	0	0	0
ＲＳウイルス検査陽性	1 (1.6%)	0	1 (0.8%)	0
血清フェリチン減少	0	0	0	0
トロポニン増加	0	0	1 (0.8%)	1 (0.8%)
ビタミンＢ６減少	0	0	0	0
白血球数増加	0	0	1 (0.8%)	0
精神障害	12 (18.8%)	1 (1.6%)	15 (11.8%)	0
不安	2 (3.1%)	0	5 (3.9%)	0
不眠症	10 (15.6%)	0	7 (5.5%)	0
うつ病	1 (1.6%)	0	2 (1.6%)	0
錯乱状態	2 (3.1%)	0	1 (0.8%)	0
自殺念慮	0	0	0	0
不快気分	0	0	0	0
幻覚	1 (1.6%)	0	0	0
傾眠	0	0	0	0
異常な夢	0	0	1 (0.8%)	0
攻撃性	1 (1.6%)	0	0	0
激越	1 (1.6%)	0	0	0
譫妄	1 (1.6%)	0	0	0
抑うつ気分	0	0	0	0

TSF22-1PART2OF4:Incidence of Treatment-Emergent Adverse Events by CYP3A4 Inhibitors Status; CLL/SLL Monotherapy Safety Population – Relapsed/Refractory Subjects (Studies PCYC-1112-CA, PCYC-1102-CA)

	Study 1112			
	Ofatumumab			
	Received CYP3A4 Inhibitors=Yes		Received CYP3A4 Inhibitors=No	
	Any Grade	Grade 3+4	Any Grade	Grade 3+4
リビドー減退	0	0	0	0
大うつ病	1 (1.6%)	1 (1.6%)	0	0
躁病	0	0	0	0
精神状態変化	0	0	0	0
気分変化	0	0	0	0
気分動揺	0	0	0	0
悪夢	0	0	1 (0.8%)	0
パニック発作	0	0	0	0
精神病性障害	0	0	0	0
落ち着きのなさ	0	0	1 (0.8%)	0
睡眠障害	0	0	0	0
身体妄想	0	0	1 (0.8%)	0
ストレス	0	0	0	0
血管障害	6 (9.4%)	0	13 (10.2%)	2 (1.6%)
挫傷	0	0	0	0
高血圧	1 (1.6%)	0	3 (2.4%)	1 (0.8%)
血腫	0	0	0	0
低血圧	1 (1.6%)	0	3 (2.4%)	0
狭心症	0	0	0	0
結膜出血	0	0	0	0
斑状出血	0	0	0	0
塞栓症	0	0	0	0
鼻出血	0	0	0	0
リンパ浮腫	0	0	0	0
メレナ	0	0	0	0
壊死	0	0	0	0
皮膚潰瘍	0	0	0	0
動脈瘤	0	0	0	0
深部静脈血栓症	0	0	2 (1.6%)	1 (0.8%)
潮紅	1 (1.6%)	0	1 (0.8%)	0
血精液症	0	0	0	0
出血	0	0	0	0
ほてり	1 (1.6%)	0	1 (0.8%)	0

TSF22-1PART2OF4:Incidence of Treatment-Emergent Adverse Events by CYP3A4 Inhibitors Status; CLL/SLL Monotherapy Safety Population – Relapsed/Refractory Subjects (Studies PCYC-1112-CA, PCYC-1102-CA)

	Study 1112			
	Ofatumumab			
	Received CYP3A4 Inhibitors=Yes		Received CYP3A4 Inhibitors=No	
	Any Grade	Grade 3+4	Any Grade	Grade 3+4
起立性低血圧	0	0	1 (0.8%)	0
末梢冷感	1 (1.6%)	0	0	0
表在性静脈炎	0	0	0	0
直腸出血	0	0	0	0
強膜出血	0	0	0	0
鎖骨下静脈血栓症	1 (1.6%)	0	0	0
血栓性静脈炎	0	0	0	0
表在性血栓性静脈炎	0	0	3 (2.4%)	0
静脈瘤	0	0	0	0
良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）	6 (9.4%)	1 (1.6%)	5 (3.9%)	2 (1.6%)
基底細胞癌	0	0	1 (0.8%)	0
慢性リンパ性白血病	1 (1.6%)	0	2 (1.6%)	1 (0.8%)
扁平上皮癌	2 (3.1%)	0	0	0
線維性組織球腫	0	0	0	0
消化器癌	0	0	0	0
白血病	0	0	0	0
遠隔転移を伴う肺腺癌	0	0	0	0
末梢性Ｔ細胞性リンパ腫、組織型不明	0	0	0	0
リクター症候群	0	0	0	0
肉腫	0	0	0	0
軟部組織新生物	0	0	0	0
皮膚有棘細胞癌	0	0	0	0
腫瘍崩壊症候群	0	0	0	0
ボーエン病	0	0	0	0
悪性組織球増殖症	0	0	0	0
転移部痛	0	0	1 (0.8%)	1 (0.8%)
遠隔転移を伴う扁平上皮癌	0	0	1 (0.8%)	0
脂漏性角化症	1 (1.6%)	0	0	0
皮膚癌	0	0	0	0
皮膚乳頭腫	0	0	0	0
肺扁平上皮癌	0	0	0	0
舌新生物	0	0	1 (0.8%)	0

TSF22-1PART2OF4:Incidence of Treatment-Emergent Adverse Events by CYP3A4 Inhibitors Status; CLL/SLL Monotherapy Safety Population – Relapsed/Refractory Subjects (Studies PCYC-1112-CA, PCYC-1102-CA)

	Study 1112			
	Ofatumumab			
	Received CYP3A4 Inhibitors=Yes		Received CYP3A4 Inhibitors=No	
	Any Grade	Grade 3+4	Any Grade	Grade 3+4
腫瘍フレア	0	0	0	0
腫瘍疼痛	3 (4.7%)	1 (1.6%)	0	0
腎および尿路障害	5 (7.8%)	1 (1.6%)	7 (5.5%)	1 (0.8%)
尿路感染	0	0	0	0
排尿困難	0	0	1 (0.8%)	0
頻尿	1 (1.6%)	0	2 (1.6%)	0
多尿	0	0	0	0
膀胱結石	0	0	0	0
非感染性膀胱炎	0	0	0	0
体液貯留	0	0	0	0
血尿	0	0	2 (1.6%)	0
緊張性膀胱	0	0	0	0
腎機能障害	2 (3.1%)	0	0	0
腎臓痛	0	0	0	0
尿閉	0	0	0	0
尿流量減少	0	0	0	0
高窒素血症	0	0	0	0
水腎症	1 (1.6%)	0	1 (0.8%)	0
水尿管症	0	0	1 (0.8%)	0
腎結石症	0	0	1 (0.8%)	1 (0.8%)
夜間頻尿	1 (1.6%)	0	0	0
腎不全	1 (1.6%)	1 (1.6%)	0	0
急性腎不全	1 (1.6%)	0	1 (0.8%)	0
排尿躊躇	0	0	0	0
尿失禁	0	0	0	0
免疫系障害	3 (4.7%)	1 (1.6%)	7 (5.5%)	2 (1.6%)
低γグロブリン血症	0	0	0	0
節足動物咬傷アレルギー	1 (1.6%)	0	2 (1.6%)	0
薬物過敏症	1 (1.6%)	1 (1.6%)	0	0
季節性アレルギー	0	0	1 (0.8%)	0
好酸球性食道炎	0	0	0	0
動物アレルギー	0	0	1 (0.8%)	0
アナフィラキシーショック	0	0	1 (0.8%)	1 (0.8%)

TSF22-1PART2OF4:Incidence of Treatment-Emergent Adverse Events by CYP3A4 Inhibitors Status; CLL/SLL Monotherapy Safety Population – Relapsed/Refractory Subjects (Studies PCYC-1112-CA, PCYC-1102-CA)

	Study 1112			
	Ofatumumab			
	Received CYP3A4 Inhibitors=Yes		Received CYP3A4 Inhibitors=No	
	Any Grade	Grade 3+4	Any Grade	Grade 3+4
移植片対宿主病	0	0	0	0
過敏症	0	0	2 (1.6%)	1 (0.8%)
サルコイドーシス	1 (1.6%)	0	0	0
耳および迷路障害	5 (7.8%)	0	5 (3.9%)	0
難聴	3 (4.7%)	0	0	0
耳痛	0	0	2 (1.6%)	0
耳不快感	0	0	0	0
片耳難聴	0	0	0	0
耳感染	0	0	0	0
鼓膜炎	0	0	0	0
外耳炎	0	0	0	0
耳鳴	0	0	0	0
感音性難聴	0	0	1 (0.8%)	0
耳の障害	0	0	0	0
耳出血	0	0	0	0
耳管機能障害	0	0	0	0
聴覚障害	1 (1.6%)	0	0	0
聴力低下	0	0	0	0
鼓膜充血	1 (1.6%)	0	0	0
鼓膜穿孔	0	0	0	0
回転性めまい	0	0	2 (1.6%)	0
生殖系および乳房障害	2 (3.1%)	0	3 (2.4%)	0
血精液症	0	0	0	0
ほてり	0	0	0	0
骨盤痛	0	0	0	0
前立腺炎	0	0	0	0
前立腺腫大	0	0	1 (0.8%)	0
精巣痛	0	0	0	0
外陰腟不快感	0	0	0	0
バルトリン嚢腫	0	0	0	0
良性前立腺肥大症	0	0	1 (0.8%)	0
乳房石灰化	0	0	0	0
乳房圧痛	0	0	1 (0.8%)	0

TSF22-1PART2OF4:Incidence of Treatment-Emergent Adverse Events by CYP3A4 Inhibitors Status; CLL/SLL Monotherapy Safety Population – Relapsed/Refractory Subjects (Studies PCYC-1112-CA, PCYC-1102-CA)

	Study 1112			
	Ofatumumab			
	Received CYP3A4 Inhibitors=Yes		Received CYP3A4 Inhibitors=No	
	Any Grade	Grade 3+4	Any Grade	Grade 3+4
勃起不全	0	0	0	0
勃起増強	0	0	0	0
月経過多	0	0	0	0
精巣腫脹	0	0	0	0
外陰腟乾燥	1 (1.6%)	0	0	0
外陰腟痛	1 (1.6%)	0	0	0
外陰腟そう痒症	1 (1.6%)	0	0	0
肝胆道系障害	0	0	0	0
高ビリルビン血症	0	0	0	0
胆嚢炎	0	0	0	0
胆石症	0	0	0	0
低アルブミン血症	0	0	0	0
低蛋白血症	0	0	0	0
先天性、家族性および遺伝性障害	0	0	0	0
ジルベール症候群	0	0	0	0
内分泌障害	1 (1.6%)	0	0	0
高血糖	0	0	0	0
甲状腺腫	0	0	0	0
性腺機能低下	0	0	0	0
甲状腺機能低下症	1 (1.6%)	0	0	0
社会環境	0	0	0	0
パートナーの妊娠	0	0	0	0

TSF22-1PART2OF4:Incidence of Treatment-Emergent Adverse Events by CYP3A4 Inhibitors Status; CLL/SLL Monotherapy Safety Population – Relapsed/Refractory Subjects (Studies PCYC-1112-CA, PCYC-1102-CA)

	Study 1112			
	Ofatumumab			
	Received CYP3A4 Inhibitors=Yes		Received CYP3A4 Inhibitors=No	
	Any Grade	Grade 3+4	Any Grade	Grade 3+4

Key: TEAE = Treatment-Emergent Adverse Events
Note: A subject with multiple severity ratings for a given AE was counted only once under the maximum severity.
Adverse events are presented by descending frequency of SOC and PT within SOC for Pooled Ibrutinib , Received CYP3A4 Inhibitors = Yes and All grades, those with the same frequency are presented alphabetically.
Percentages are calculated with the number of subjects in safety population as denominators.
Adverse events were coded using MedDRA Version 16.1.
Study 1102 population was comprised of 51 subjects in study cohorts 1 and 4 (relapsed/refractory disease) who received 420 mg/day ibrutinib.
Pooled ibrutinib population comprised of 195 subjects from Study 1112 and 51 subjects from Study 1102 (cohorts 1 and 4) with relapsed/refractory CLL/SLL who received at least 1 dose of ibrutinib 420 mg/day.

[TSF22-1PART2OF4.rtf] [JNJ-54179060\Z_SCS\DBR_ISS_2014\RE_ISS_2014\tsf22-1.sas] 31MAR2014, 22:13

参照元：5.3.5.3.4 ISS TSF22-1PART2OF4

表 2.7.4-付録-49 Treatment-Emergent Adverse Events Occurred During Concomitant CYP3A4 Strong Inhibitors Exposure Period; CLL/SLL Monotherapy Safety Population – Relapsed/Refractory Subjects (Studies PCYC-1112-CA, PCYC-1102-CA)

LSFAE05-1: Treatment-Emergent Adverse Events Occurred During Concomitant CYP3A4 Strong Inhibitors Exposure Period; CLL/SLL Monotherapy Safety Population – Relapsed/Refractory Subjects (Studies PCYC-1112-CA, PCYC-1102-CA)

			Concomitant CYP3A4 Strong Inhibitors[a]			Exposure Period[b]					
Study	Treatment Group	Subject ID	ATC Preferred Term	Dose	(Start-End Day)[c]	MedDRA Preferred Term	(Start-End Day)[c]	Grade	Relationship to Ibrutinib	SAE?	Outcome
PCYC-1102-CA	Ibrutinib	032-105	Clarithromycin	UNK	(146-167)	低酸素症	(155-161)	3	Not Related	No	Recovered/Resolved
			Clarithromycin	UNK	(146-167)	不全麻痺	(154-155)	1	Not Related	No	Recovered/Resolved
			Clarithromycin	UNK	(146-167)	ウイルス性肺炎	(146-166)	3	Not Related	Yes	Recovered/Resolved
			Clarithromycin	UNK	(146-167)	体重減少	(146-184)	1	Not Related	No	Recovered/Resolved
		032-405	Clarithromycin	500 mg	(30-38)	節足動物咬傷アレルギー	(55-.)	1	Not Related	No	Not Recovered/Not Resolved
			Clarithromycin	500 mg	(30-38)	末梢性浮腫	(30-38)	1	Not Related	No	Recovered/Resolved
			Clarithromycin	500 mg	(30-38)	皮膚剥脱	(30-38)	1	Not Related	No	Recovered/Resolved
		217-407	Clarithromycin	500 mg	(168-196)	副鼻腔炎	(205-211)	3	Not Related	Yes	Recovered/Resolved
PCYC-1112-CA	Ibrutinib	217-003	Clarithromycin	UNKNOWN	(211-218)	爪破損	(246-.)	1	Possible	No	Not Recovered/Not Resolved
		510-001	Clarithromycin		(92-98)	血小板減少症	(106-109)	3	Possible	No	Recovered/Resolved
		527-001	Clarithromycin		(47-69)	発熱	(47-59)	1	Not Related	No	Recovered/Resolved
		541-001	Clarithromycin		(189-196)	腹部不快感	(194-195)	1	Unlikely	No	Recovered/Resolved
			Clarithromycin		(189-196)	心房細動	(196-196)	1	Not Related	No	Recovered/Resolved
			Clarithromycin		(189-196)	心房細動	(199-209)	2	Not Related	No	Recovered/Resolved
			Clarithromycin		(189-196)	クロストリジウム・ディフィシレ大腸炎	(202-223)	1	Possible	No	Recovered/Resolved
			Clarithromycin		(189-196)	クロストリジウム・ディフィシレ大腸炎	(223-234)	1	Possible	No	Recovered/Resolved
			Clarithromycin		(189-196)	下痢	(189-209)	3	Unlikely	Yes	Recovered/Resolved
			Clarithromycin		(189-196)	低カルシウム血症	(203-204)	2	Not Related	No	Recovered/Resolved

LSFAE05-1: Treatment-Emergent Adverse Events Occurred During Concomitant CYP3A4 Strong Inhibitors Exposure Period; CLL/SLL Monotherapy Safety Population – Relapsed/Refractory Subjects (Studies PCYC-1112-CA, PCYC-1102-CA)

			Concomitant CYP3A4 Strong Inhibitors[a]			Exposure Period[b]					
Study	Treatment Group	Subject ID	ATC Preferred Term	Dose	(Start-End Day)[c]	MedDRA Preferred Term	(Start-End Day)[c]	Grade	Relationship to Ibrutinib	SAE?	Outcome
			Clarithromycin		(189-196)	低カリウム血症	(203-204)	1	Not Related	No	Recovered/Resolved
			Clarithromycin		(189-196)	肺感染	(189-207)	3	Possible	Yes	Recovered/Resolved
		541-005	Clarithromycin		(72-81)	貧血	(99-.)	2	Unlikely	No	Not Recovered/Not Resolved
			Clarithromycin		(72-81)	消化器癌	(110-173)	5	Not Related	Yes	Fatal
			Clarithromycin		(72-81)	単純ヘルペス	(106-.)	2	Unlikely	No	Not Recovered/Not Resolved
			Clarithromycin		(72-81)	低カリウム血症	(73-74)	1	Unlikely	No	Recovered/Resolved
			Clarithromycin		(72-81)	低カリウム血症	(78-89)	1	Unlikely	No	Recovered/Resolved
			Clarithromycin		(72-81)	好中球減少症	(72-78)	1	Possible	No	Recovered/Resolved
			Clarithromycin		(72-81)	好中球減少症	(92-.)	3	Possible	No	Not Recovered/Not Resolved
			Clarithromycin		(72-81)	血小板減少症	(89-92)	1	Not Related	No	Recovered/Resolved
			Clarithromycin		(72-81)	血小板減少症	(92-106)	2	Not Related	No	Recovered/Resolved
			Clarithromycin		(72-81)	血小板減少症	(106-.)	3	Not Related	No	Not Recovered/Not Resolved
		543-001	Clarithromycin		(66-66)	肺炎	(66-73)	5	Possible	Yes	Fatal
		551-002	Clarithromycin		(35-49)	関節痛	(68-107)	1	Not Related	No	Recovered/Resolved
			Clarithromycin		(35-49)	咳嗽	(40-126)	2	Not Related	No	Recovered/Resolved
			Clarithromycin		(35-49)	下痢	(35-51)	1	Not Related	No	Recovered/Resolved
			Clarithromycin		(35-49)	口内乾燥	(40-41)	1	Not Related	No	Recovered/Resolved
			Clarithromycin		(35-49)	発声障害	(35-51)	1	Not Related	No	Recovered/Resolved
			Clarithromycin		(35-49)	労作性呼吸困難	(49-126)	2	Not Related	No	Recovered/Resolved
			Clarithromycin		(35-49)	低γグロブリン血症	(48-.)	2	Not Related	No	Recovering/Resolving

LSFAE05-1: Treatment-Emergent Adverse Events Occurred During Concomitant CYP3A4 Strong Inhibitors Exposure Period; CLL/SLL Monotherapy Safety Population – Relapsed/Refractory Subjects (Studies PCYC-1112-CA, PCYC-1102-CA)

			Concomitant CYP3A4 Strong Inhibitors[a]			Exposure Period[b]					
Study	Treatment Group	Subject ID	ATC Preferred Term	Dose	(Start-End Day)[c]	MedDRA Preferred Term	(Start-End Day)[c]	Grade	Relationship to Ibrutinib	SAE?	Outcome
			Clarithromycin		(35-49)	低カリウム血症	(41-44)	1	Not Related	No	Recovered/Resolved
			Clarithromycin		(35-49)	筋骨格系胸痛	(43-50)	1	Not Related	No	Recovered/Resolved
			Clarithromycin		(35-49)	悪心	(41-42)	1	Not Related	No	Recovered/Resolved
			Clarithromycin		(35-49)	口腔粘膜水疱形成	(39-41)	1	Not Related	No	Recovered/Resolved
			Clarithromycin		(35-49)	発熱	(40-51)	1	Not Related	No	Recovered/Resolved
			Clarithromycin		(35-49)	ライノウイルス感染	(50-51)	2	Not Related	No	Recovered/Resolved
			Clarithromycin		(35-49)	副鼻腔炎に伴う頭痛	(35-52)	1	Not Related	No	Recovered/Resolved
			Clarithromycin		(35-49)	腫脹	(74-107)	1	Related	No	Recovered/Resolved
		552-001	Clarithromycin		(7-13)	貧血	(8-29)	1	Not Related	No	Recovered/Resolved
			Clarithromycin		(7-13)	貧血	(36-49)	1	Not Related	No	Recovered/Resolved
			Clarithromycin		(7-13)	心房粗動	(21-.)	1	Unlikely	No	Unknown
			Clarithromycin		(7-13)	房室ブロック	(21-.)	1	Unlikely	No	Unknown
			Clarithromycin		(7-13)	心房拡張	(23-.)	1	Unlikely	No	Unknown
			Clarithromycin		(7-13)	発熱	(18-36)	1	Unlikely	Yes	Recovered/Resolved
			Clarithromycin		(7-13)	血小板減少症	(15-15)	1	Not Related	No	Recovered/Resolved
			Clarithromycin		(7-13)	上気道感染	(43-49)	1	Not Related	Yes	Recovered/Resolved
		554-001	Clarithromycin		(97-107)	心筋梗塞	(97-107)	3	Possible	Yes	Recovered/Resolved
			Clarithromycin		(97-107)	肺炎	(97-107)	3	Possible	Yes	Recovered/Resolved
		554-002	Clarithromycin	UNKNOWN	(259-259)	肺炎	(259-261)	2	Related	Yes	Recovered/Resolved
	Ofatumumab	096-001	Clarithromycin		(9-19)	気管支炎	(9-15)	3	Not Related	Yes	Recovered/Resolved
			Clarithromycin		(9-19)	疲労	(42-.)	1	Not Related	No	Not Recovered/Not Resolved
			Clarithromycin		(9-19)	注入に伴う反応	(15-17)	3	Related	Yes	Recovered/Resolved

LSFAE05-1: Treatment-Emergent Adverse Events Occurred During Concomitant CYP3A4 Strong Inhibitors Exposure Period; CLL/SLL Monotherapy Safety Population – Relapsed/Refractory Subjects (Studies PCYC-1112-CA, PCYC-1102-CA)

			Concomitant CYP3A4 Strong Inhibitors[a]			Exposure Period[b]					
Study	Treatment Group	Subject ID	ATC Preferred Term	Dose	(Start-End Day)[c]	MedDRA Preferred Term	(Start-End Day)[c]	Grade	Relationship to Ibrutinib	SAE?	Outcome
			Clarithromycin		(9-19)	筋骨格痛	(24-51)	1	Not Related	No	Recovered/Resolved
			Clarithromycin		(9-19)	寝汗	(16-21)	1	Not Related	No	Recovered/Resolved
		200-002	Clarithromycin		(103-112)	貧血	(106-.)	1	Not Related	No	Not Recovered/Not Resolved
			Clarithromycin		(103-112)	低アルブミン血症	(134-.)	1	Not Related	No	Not Recovered/Not Resolved
			Clarithromycin		(103-112)	低カルシウム血症	(134-.)	1	Not Related	No	Not Recovered/Not Resolved
			Clarithromycin		(103-112)	白血球減少症	(134-.)	1	Related	No	Not Recovered/Not Resolved
			Clarithromycin		(103-112)	喘鳴	(134-.)	1	Not Related	No	Not Recovered/Not Resolved
		523-005	Clarithromycin		(9-22)	貧血	(9-.)	1	Not Related	No	Not Recovered/Not Resolved
			Clarithromycin		(9-22)	咳嗽	(35-.)	2	Not Related	No	Not Recovered/Not Resolved
			Clarithromycin		(9-22)	注入に伴う反応	(29-29)	3	Related	No	Recovered/Resolved
			Clarithromycin		(9-22)	末梢性浮腫	(15-35)	1	Not Related	No	Recovered/Resolved
			Clarithromycin		(9-22)	骨粗鬆症	(12-.)	3	Not Related	No	Not Recovered/Not Resolved
			Clarithromycin		(9-22)	発熱	(43-47)	2	Not Related	No	Recovered/Resolved
			Clarithromycin		(43-48)	発熱	(43-47)	2	Not Related	No	Recovered/Resolved
			Clarithromycin		(9-22)	発熱	(50-68)	2	Unlikely	No	Recovered/Resolved
			Clarithromycin		(43-48)	発熱	(50-68)	2	Unlikely	No	Recovered/Resolved
			Clarithromycin		(43-48)	気道の炎症	(61-68)	2	Unlikely	Yes	Recovered/Resolved

LSFAE05-1: Treatment-Emergent Adverse Events Occurred During Concomitant CYP3A4 Strong Inhibitors Exposure Period; CLL/SLL Monotherapy Safety Population – Relapsed/Refractory Subjects (Studies PCYC-1112-CA, PCYC-1102-CA)

			Concomitant CYP3A4 Strong Inhibitors[a]			Exposure Period[b]					
Study	Treatment Group	Subject ID	ATC Preferred Term	Dose	(Start-End Day)[c]	MedDRA Preferred Term	(Start-End Day)[c]	Grade	Relationship to Ibrutinib	SAE?	Outcome
		536-001	Clarithromycin		(27-43)	下痢	(69-78)	1	Not Related	No	Recovered/Resolved
			Clarithromycin		(27-43)	呼吸困難	(48-121)	1	Not Related	No	Recovered/Resolved
			Clarithromycin		(27-43)	好中球減少症	(62-64)	3	Related	No	Recovered/Resolved With Sequelae
			Clarithromycin		(27-43)	末梢性浮腫	(48-99)	1	Not Related	No	Recovered/Resolved
			Clarithromycin		(27-43)	肺炎	(27-43)	3	Related	Yes	Recovered/Resolved
			Clarithromycin		(27-43)	発熱	(27-27)	1	Related	No	Recovered/Resolved
		536-002	Clarithromycin		(27-41)	腹痛	(48-64)	2	Not Related	No	Recovered/Resolved With Sequelae
			Clarithromycin		(27-41)	貧血	(55-91)	1	Related	No	Recovered/Resolved
			Clarithromycin		(27-41)	咳嗽	(27-41)	3	Not Related	No	Recovered/Resolved With Sequelae
			Clarithromycin		(27-41)	呼吸困難	(27-91)	2	Possible	No	Recovered/Resolved
			Clarithromycin		(27-41)	頭痛	(62-64)	1	Not Related	No	Recovered/Resolved With Sequelae
			Clarithromycin		(27-41)	筋肉痛	(27-41)	1	Possible	No	Recovered/Resolved
			Clarithromycin		(27-41)	寝汗	(27-.)	2	Not Related	No	Not Recovered/Not Resolved
			Clarithromycin		(27-41)	肺炎	(27-41)	3	Related	Yes	Recovered/Resolved
		541-004	Clarithromycin		(8-19)	アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	(21-23)	1	Unlikely	No	Recovered/Resolved
			Clarithromycin		(8-19)	低カルシウム血症	(21-21)	3	Unlikely	No	Recovered/Resolved
			Clarithromycin		(8-19)	低カルシウム血症	(21-22)	1	Unlikely	No	Recovered/Resolved
			Clarithromycin		(8-19)	低カルシウム血症	(22-.)	1	Unlikely	No	Not Recovered/Not Resolved

LSFAE05-1: Treatment-Emergent Adverse Events Occurred During Concomitant CYP3A4 Strong Inhibitors Exposure Period; CLL/SLL Monotherapy Safety Population – Relapsed/Refractory Subjects (Studies PCYC-1112-CA, PCYC-1102-CA)

			Concomitant CYP3A4 Strong Inhibitors[a]			Exposure Period[b]					
Study	Treatment Group	Subject ID	ATC Preferred Term	Dose	(Start-End Day)[c]	MedDRA Preferred Term	(Start-End Day)[c]	Grade	Relationship to Ibrutinib	SAE?	Outcome
			Clarithromycin		(8-19)	低カルシウム血症	(22-22)	2	Unlikely	No	Recovered/Resolved
			Clarithromycin		(8-19)	悪心	(21-22)	2	Unlikely	No	Recovered/Resolved
			Clarithromycin		(8-19)	肺水腫	(29-.)	2	Unlikely	No	Not Recovered/Not Resolved
			Clarithromycin		(24-24)	肺水腫	(29-.)	2	Unlikely	No	Not Recovered/Not Resolved
			Clarithromycin		(24-24)	肺水腫	(29-.)	2	Unlikely	No	Not Recovered/Not Resolved
			Clarithromycin		(8-19)	発熱	(21-22)	1	Unlikely	No	Recovered/Resolved
			Clarithromycin		(8-19)	血小板減少症	(21-22)	1	Possible	No	Recovered/Resolved
			Clarithromycin		(8-19)	血小板減少症	(22-24)	2	Possible	No	Recovered/Resolved
			Clarithromycin		(8-19)	血小板減少症	(24-25)	3	Possible	No	Recovered/Resolved
			Clarithromycin		(24-24)	血小板減少症	(24-25)	3	Possible	No	Recovered/Resolved
			Clarithromycin		(24-24)	血小板減少症	(24-25)	3	Possible	No	Recovered/Resolved
			Clarithromycin		(8-19)	血小板減少症	(26-.)	3	Possible	No	Not Recovered/Not Resolved
			Clarithromycin		(24-24)	血小板減少症	(26-.)	3	Possible	No	Not Recovered/Not Resolved
			Clarithromycin		(24-24)	血小板減少症	(26-.)	3	Possible	No	Not Recovered/Not Resolved
			Clarithromycin		(8-19)	腫瘍崩壊症候群	(21-26)	3	Related	Yes	Recovered/Resolved
			Clarithromycin		(8-19)	上気道感染	(36-47)	5	Not Related	Yes	Fatal
			Clarithromycin		(24-24)	上気道感染	(36-47)	5	Not Related	Yes	Fatal
			Clarithromycin		(24-24)	上気道感染	(36-47)	5	Not Related	Yes	Fatal
			Clarithromycin		(8-19)	ウイルス性上気道感染	(8-21)	3	Unlikely	Yes	Recovered/Resolved
		551-001	Clarithromycin		(44-50)	下痢	(44-44)	1	Related	No	Recovered/Resolved

LSFAE05-1: Treatment-Emergent Adverse Events Occurred During Concomitant CYP3A4 Strong Inhibitors Exposure Period; CLL/SLL Monotherapy Safety Population – Relapsed/Refractory Subjects (Studies PCYC-1112-CA, PCYC-1102-CA)

			Concomitant CYP3A4 Strong Inhibitors[a]			Exposure Period[b]					
Study	Treatment Group	Subject ID	ATC Preferred Term	Dose	(Start-End Day)[c]	MedDRA Preferred Term	(Start-End Day)[c]	Grade	Relationship to Ibrutinib	SAE?	Outcome
			Clarithromycin		(44-50)	呼吸困難	(77-77)	1	Not Related	No	Recovered/Resolved
			Clarithromycin		(44-50)	鼻出血	(51-51)	1	Unlikely	No	Recovered/Resolved
			Clarithromycin		(44-50)	腫瘍疼痛	(48-48)	1	Related	No	Recovered/Resolved
		553-005	Clarithromycin		(27-31)	咳嗽	(27-.)	1	Not Related	No	Not Recovered/Not Resolved
			Clarithromycin		(27-31)	好中球減少症	(34-41)	4	Related	No	Recovered/Resolved

[a] CYP3A4 Strong Inhibitors (Excluding topical agents) used on or after first dose of study treatment.
[b] Adverse events occurred on or after first dose and within 30 days of last dose of a CYP3A4 Strong Inhibitor.
[c] Study day of the start and end date in reference to the first dose date of study treatment.
Note: Adverse events were coded using MedDRA Version 16.1.
Study 1102 population was comprised of 51 subjects in study cohorts 1 and 4 (relapsed/refractory disease) who received 420 mg/day ibrutinib.

[LSFAE05-1.rtf] [JNJ-54179060\Z_SCS\DBR_ISS_2014\RE_ISS_2014\lsfae05-1.sas] 31MAR2014, 22:44

参照元：5.3.5.3.4 ISS LSFAE05-1

表 2.7.4-付録-50 市販後に報告された重篤な有害事象の一覧

SOC 名	PT 名	総計	重篤	非重篤
感染症および寄生虫症	菌血症	1	1	0
感染症および寄生虫症	気管支炎	1	1	0
感染症および寄生虫症	気管支肺アスペルギルス症	1	1	0
感染症および寄生虫症	蜂巣炎	2	1	1
感染症および寄生虫症	クロストリジウム・ディフィシレ大腸炎	1	1	0
感染症および寄生虫症	真菌感染	1	0	1
感染症および寄生虫症	帯状疱疹	1	0	1
感染症および寄生虫症	感染	2	1	1
感染症および寄生虫症	骨髄炎	2	2	0
感染症および寄生虫症	肺炎	24	24	0
感染症および寄生虫症	ブドウ球菌性肺炎	1	1	0
感染症および寄生虫症	敗血症	6	6	0
感染症および寄生虫症	敗血症性ショック	1	1	0
感染症および寄生虫症	上気道感染	1	0	1
感染症および寄生虫症	尿路感染	3	2	1
感染症および寄生虫症	ウイルス性咽頭炎	1	1	0
感染症および寄生虫症	尿路性敗血症	1	1	0
感染症および寄生虫症	アスペルギルス性副鼻腔炎	1	1	0
感染症および寄生虫症	肺敗血症	1	1	0
感染症および寄生虫症	大腸菌性尿路感染	3	2	1
感染症および寄生虫症	細菌性敗血症	1	1	0
感染症および寄生虫症	クロストリジウム・ディフィシレ感染	3	3	0
感染症および寄生虫症	ブドウ球菌性敗血症	1	1	0
感染症および寄生虫症	腰筋膿瘍	1	1	0
感染症および寄生虫症	胃感染	1	1	0
感染症および寄生虫症	心臓弁疣贅	1	1	0
感染症および寄生虫症	真菌性副鼻腔炎	1	1	0
感染症および寄生虫症	マイコバクテリウム・アビウムコンプレックス感染	1	1	0
感染症および寄生虫症	真菌性敗血症	1	1	0
感染症および寄生虫症	シュードモナス性敗血症	1	1	0
感染症および寄生虫症	細菌性肺炎	1	1	0
感染症および寄生虫症	肺炎球菌感染	1	1	0
感染症および寄生虫症	接合真菌症	1	1	0
感染症および寄生虫症	シュードモナス性尿路感染	1	1	0
感染症および寄生虫症	医療機器関連感染	1	0	1
感染症および寄生虫症	医療機器関連敗血症	1	1	0
感染症および寄生虫症	ニューモシスチス・イロベチイ肺炎	1	1	0
感染症および寄生虫症	カンジダ感染	1	0	1
感染症および寄生虫症	アスペルギルス感染	1	1	0
良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）	急性骨髄性白血病	1	1	0
良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）	結腸腺癌	1	1	0
良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）	基底細胞癌	1	1	0
良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）	慢性リンパ性白血病	2	2	0
良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）	リンパ腫	2	2	0
良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）	悪性胸水	1	1	0

SOC 名	PT 名	総計	重篤	非重篤
良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）	髄膜腫	1	1	0
良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）	脂漏性角化症	1	0	1
良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）	扁平上皮癌	1	1	0
良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）	皮膚有棘細胞癌	1	1	0
良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）	限局性結節性過形成	1	0	1
良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）	マントル細胞リンパ腫	4	4	0
良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）	リンパ腫の転化	1	1	0
血液およびリンパ系障害	貧血	5	4	1
血液およびリンパ系障害	発熱性好中球減少症	3	3	0
血液およびリンパ系障害	溶血性貧血	1	1	0
血液およびリンパ系障害	リンパ節症	1	0	1
血液およびリンパ系障害	リンパ球増加症	4	3	1
血液およびリンパ系障害	好中球減少症	4	1	3
血液およびリンパ系障害	汎血球減少症	1	0	1
血液およびリンパ系障害	血小板減少症	4	2	2
内分泌障害	副腎機能不全	1	0	1
代謝および栄養障害	脱水	5	2	3
代謝および栄養障害	成長障害	1	0	1
代謝および栄養障害	痛風	1	1	0
代謝および栄養障害	高カルシウム血症	2	2	0
代謝および栄養障害	高カリウム血症	2	1	1
代謝および栄養障害	低カリウム血症	1	0	1
代謝および栄養障害	低マグネシウム血症	1	0	1
代謝および栄養障害	低ナトリウム血症	1	1	0
代謝および栄養障害	低リン酸血症	1	0	1
代謝および栄養障害	乳酸アシドーシス	1	1	0
代謝および栄養障害	代謝性アシドーシス	1	1	0
代謝および栄養障害	腫瘍崩壊症候群	4	4	0
代謝および栄養障害	食欲減退	4	0	4
代謝および栄養障害	過小食	1	0	1
精神障害	不安	1	1	0
精神障害	錯乱状態	1	1	0
精神障害	不眠症	1	0	1
精神障害	精神状態変化	2	0	2
神経系障害	失語症	1	1	0
神経系障害	脳出血	2	2	0
神経系障害	脳血管発作	3	3	0
神経系障害	浮動性めまい	1	0	1
神経系障害	構語障害	2	1	1
神経系障害	脳症	2	2	0
神経系障害	頭蓋内出血	1	1	0
神経系障害	頭痛	1	1	0
神経系障害	不全片麻痺	1	1	0
神経系障害	感覚鈍麻	1	0	1
神経系障害	記憶障害	1	0	1
神経系障害	単麻痺	1	1	0
神経系障害	末梢性ニューロパチー	3	0	3

SOC 名	PT 名	総計	重篤	非重篤
神経系障害	麻痺	1	1	0
神経系障害	失神	1	1	0
神経系障害	血栓性脳卒中	1	1	0
神経系障害	一過性脳虚血発作	1	1	0
神経系障害	振戦	1	0	1
神経系障害	平衡障害	1	0	1
神経系障害	第 7 脳神経麻痺	2	2	0
神経系障害	塞栓性脳梗塞	1	1	0
神経系障害	代謝性脳症	1	1	0
眼障害	網膜動脈塞栓症	1	1	0
眼障害	霧視	2	0	2
心臓障害	心房細動	8	8	0
心臓障害	うっ血性心不全	2	2	0
心臓障害	心肺停止	1	1	0
心臓障害	心原性ショック	1	1	0
心臓障害	心筋症	1	1	0
心臓障害	心筋梗塞	5	5	0
心臓障害	心嚢液貯留	1	1	0
心臓障害	頻脈	1	1	0
心臓障害	拡張機能障害	1	1	0
血管障害	血腫	2	1	1
血管障害	高血圧	1	1	0
血管障害	低血圧	2	1	1
血管障害	深部静脈血栓症	2	1	1
血管障害	出血	3	2	1
呼吸器、胸郭および縦隔障害	急性呼吸不全	2	2	0
呼吸器、胸郭および縦隔障害	咳嗽	2	0	2
呼吸器、胸郭および縦隔障害	呼吸困難	7	3	4
呼吸器、胸郭および縦隔障害	鼻出血	4	2	2
呼吸器、胸郭および縦隔障害	喀血	1	0	1
呼吸器、胸郭および縦隔障害	血胸	1	1	0
呼吸器、胸郭および縦隔障害	肺浸潤	3	3	0
呼吸器、胸郭および縦隔障害	胸水	4	4	0
呼吸器、胸郭および縦隔障害	胸膜痛	1	0	1
呼吸器、胸郭および縦隔障害	誤嚥性肺炎	1	1	0
呼吸器、胸郭および縦隔障害	湿性咳嗽	2	0	2
呼吸器、胸郭および縦隔障害	肺水腫	1	1	0
呼吸器、胸郭および縦隔障害	呼吸不全	1	1	0
呼吸器、胸郭および縦隔障害	上気道性喘鳴	1	1	0
呼吸器、胸郭および縦隔障害	口腔咽頭痛	1	0	1
胃腸障害	腹痛	3	1	2
胃腸障害	上腹部痛	1	1	0
胃腸障害	腹水	1	0	1
胃腸障害	便秘	1	0	1
胃腸障害	齲歯	1	0	1
胃腸障害	下痢	13	4	9
胃腸障害	憩室	1	1	0
胃腸障害	消化不良	1	0	1
胃腸障害	嚥下障害	6	3	3
胃腸障害	胃腸出血	3	3	0
胃腸障害	歯肉出血	1	1	0
胃腸障害	血便排泄	2	1	1
胃腸障害	鼡径ヘルニア	1	0	1
胃腸障害	腸管穿孔	2	2	0

SOC 名	PT 名	総計	重篤	非重篤
胃腸障害	口唇腫脹	1	1	0
胃腸障害	口腔内潰瘍形成	1	0	1
胃腸障害	悪心	5	0	5
胃腸障害	口腔内痛	1	0	1
胃腸障害	直腸出血	2	1	1
胃腸障害	口内炎	4	0	4
胃腸障害	舌潰瘍	1	0	1
胃腸障害	嘔吐	4	1	3
肝胆道系障害	薬物性肝障害	1	1	0
皮膚および皮下組織障害	冷汗	1	0	1
皮膚および皮下組織障害	斑状出血	1	0	1
皮膚および皮下組織障害	爪変色	1	0	1
皮膚および皮下組織障害	壊疽性膿皮症	1	1	0
皮膚および皮下組織障害	発疹	7	1	6
皮膚および皮下組織障害	丘疹性皮疹	1	0	1
皮膚および皮下組織障害	そう痒性皮疹	1	1	0
皮膚および皮下組織障害	皮膚剥脱	1	0	1
筋骨格系および結合組織障害	関節痛	5	1	4
筋骨格系および結合組織障害	背部痛	1	1	0
筋骨格系および結合組織障害	コンパートメント症候群	1	1	0
筋骨格系および結合組織障害	関節硬直	1	0	1
筋骨格系および結合組織障害	筋肉内出血	2	2	0
筋骨格系および結合組織障害	筋痙縮	1	0	1
筋骨格系および結合組織障害	筋力低下	1	0	1
筋骨格系および結合組織障害	筋骨格痛	1	0	1
筋骨格系および結合組織障害	ミオパチー	1	0	1
筋骨格系および結合組織障害	頚部痛	1	0	1
筋骨格系および結合組織障害	四肢痛	2	1	1
筋骨格系および結合組織障害	弾発指	1	0	1
筋骨格系および結合組織障害	筋骨格障害	1	1	0
筋骨格系および結合組織障害	筋骨格系胸痛	2	1	1
腎および尿路障害	血尿	3	2	1
腎および尿路障害	頻尿	1	0	1
腎および尿路障害	腎不全	2	2	0
腎および尿路障害	急性腎不全	2	2	0
腎および尿路障害	腎出血	1	1	0
腎および尿路障害	腎機能障害	3	3	0
生殖系および乳房障害	腟出血	1	0	1
一般・全身障害および投与部位の状態	無力症	5	2	3
一般・全身障害および投与部位の状態	悪寒	3	0	3
一般・全身障害および投与部位の状態	死亡	19	19	0
一般・全身障害および投与部位の状態	薬効欠如	1	0	1
一般・全身障害および投与部位の状態	薬物相互作用	1	0	1
一般・全身障害および投与部位の状態	疲労	11	2	9
一般・全身障害および投与部位の状態	歩行障害	2	1	1
一般・全身障害および投与部位の状態	局所腫脹	1	0	1
一般・全身障害および投与部位の状態	倦怠感	4	1	3
一般・全身障害および投与部位の状態	腫瘤	1	0	1
一般・全身障害および投与部位の状態	末梢性浮腫	1	0	1
一般・全身障害および投与部位の状態	疼痛	4	4	0
一般・全身障害および投与部位の状態	発熱	12	6	6
一般・全身障害および投与部位の状態	腫脹	1	1	0
一般・全身障害および投与部位の状態	潰瘍性出血	1	1	0
一般・全身障害および投与部位の状態	疾患進行	29	27	2

SOC 名	PT 名	総計	重篤	非重篤
一般・全身障害および投与部位の状態	薬物不耐性	1	0	1
一般・全身障害および投与部位の状態	医療機器位置異常	1	1	0
臨床検査	血中アルブミン減少	1	0	1
臨床検査	血中ビリルビン増加	1	0	1
臨床検査	血中クレアチニン増加	3	1	2
臨床検査	血中マグネシウム減少	1	1	0
臨床検査	血圧上昇	1	0	1
臨床検査	全血球数減少	1	0	1
臨床検査	尿中血陽性	2	2	0
臨床検査	ヘモグロビン減少	5	3	2
臨床検査	心拍数増加	1	1	0
臨床検査	肝機能検査異常	1	1	0
臨床検査	リンパ球数増加	1	0	1
臨床検査	好中球数減少	3	0	3
臨床検査	血小板数減少	5	2	3
臨床検査	体重減少	2	0	2
臨床検査	白血球数減少	2	0	2
臨床検査	白血球数増加	6	0	6
臨床検査	トランスアミナーゼ上昇	1	0	1
臨床検査	肝酵素上昇	1	1	0
臨床検査	血中電解質異常	1	0	1
臨床検査	カンピロバクター検査陽性	1	1	0
傷害、中毒および処置合併症	節足動物咬傷	1	1	0
傷害、中毒および処置合併症	転倒	3	0	3
傷害、中毒および処置合併症	頭部損傷	1	1	0
傷害、中毒および処置合併症	膝蓋骨骨折	1	1	0
傷害、中毒および処置合併症	肋骨骨折	1	1	0
傷害、中毒および処置合併症	硬膜下血腫	5	5	0
傷害、中毒および処置合併症	硬膜下出血	1	1	0
傷害、中毒および処置合併症	血管損傷	1	1	0
傷害、中毒および処置合併症	挫傷	3	0	3
傷害、中毒および処置合併症	放射線皮膚損傷	1	0	1
外科および内科処置	ステント装着	1	1	0
外科および内科処置	適応外使用	1	1	0
外科および内科処置	入院	1	1	0

表 2.7.4-付録-51 Treatment-Emergent Adverse Drug Reactions (ADR) in Previously Treated CLL/SLL Subjects Treated with 420 mg Ibrutinib in Studies PCYC-1112-CA and PCYC-1102-CA (N=246) – CCDS version

TSF37-1: Treatment-Emergent Adverse Drug Reactions (ADR) in Previously Treated CLL/SLL Subjects Treated with 420 mg Ibrutinib in Studies PCYC-1112-CA and PCYC-1102-CA (N=246) – CCDS version

		Pooled Ibrutinib	
System Organ class	Adverse Drug Reactions	All Grades(%)	Grades 3+4(%)
感染症および寄生虫症	上気道感染	21	<1
	肺炎*	14	10
	副鼻腔炎*	13	2
	尿路感染	8	3
	皮膚感染*	8	2
	敗血症*	4	2
血液およびリンパ系障害	貧血	21	4
	好中球減少症	20	16
	血小板減少症	16	7
	リンパ球増加症	4	2
	白血球増加症	4	3
	発熱性好中球減少症	2	2
神経系障害	頭痛	15	1
	浮動性めまい	13	0
眼障害	霧視	9	0
心臓障害	心房細動	6	4
呼吸器、胸郭および縦隔障害	鼻出血	7	0
胃腸障害	下痢	50	4
	悪心	25	2
	口内炎*	17	<1
	便秘	17	<1
	嘔吐	15	<1
皮膚および皮下組織障害	挫傷*	27	<1
	発疹*	23	2
	点状出血	12	0
筋骨格系および結合組織障害	筋骨格痛*	27	3
	関節痛	19	1
一般・全身障害および投与部位の状態	発熱	24	2
傷害、中毒および処置合併症	硬膜下血腫	1	1

* Includes multiple adverse reaction terms.
Patients with multiple events for a given adverse reaction are counted once only for each adverse reaction term.

[TSF37-1.rtf] [JNJ-54179060\Z_SCS\DBR_ISS_2014\RE_ISS_ROW\tsf37-1.sas] 30APR2014, 09:26

参照元：5.3.5.3.4 ISS TSF37-1

表 2.7.4-付録-52 Incidence of Treatment-Emergent Hypersensitivity by Toxicity Grade and Preferred Term; CLL/SLL Monotherapy Safety Population – Relapsed/Refractory Subjects (Studies PCYC-1112-CA, PCYC-1102-CA)

TSF27-2: Incidence of Treatment-Emergent Hypersensitivity by Toxicity Grade and Preferred Term; CLL/SLL Monotherapy Safety Population – Relapsed/Refractory Subjects (Studies PCYC-1112-CA, PCYC-1102-CA)

	Study 1112				Study 1102		Pooled	
	Ibrutinib		Ofatumumab		Ibrutinib		Ibrutinib	
	Any Grade	Grade 3+4	Any Grade	Grade 3+4	Any Grade	Grade 3+4	Any Grade	Grade 3+4
Analysis Set: Safety Population	195		191		51		246	
Subjects with Hypersensitivity	9 (4.6%)	1 (0.5%)	27 (14.1%)	6 (3.1%)	2 (3.9%)	0	11 (4.5%)	1 (0.4%)
薬物過敏症	3 (1.5%)	0	1 (0.5%)	1 (0.5%)	0	0	3 (1.2%)	0
顔面腫脹	3 (1.5%)	0	1 (0.5%)	0	0	0	3 (1.2%)	0
血管浮腫	1 (0.5%)	1 (0.5%)	0	0	1 (2.0%)	0	2 (0.8%)	1 (0.4%)
眼窩周囲浮腫	1 (0.5%)	0	1 (0.5%)	0	0	0	1 (0.4%)	0
舌腫脹	0	0	1 (0.5%)	0	1 (2.0%)	0	1 (0.4%)	0
蕁麻疹	1 (0.5%)	0	12 (6.3%)	3 (1.6%)	0	0	1 (0.4%)	0
アナフィラキシーショック	0	0	1 (0.5%)	1 (0.5%)	0	0	0	0
水疱性皮膚炎	0	0	1 (0.5%)	0	0	0	0	0
薬疹	0	0	7 (3.7%)	0	0	0	0	0
多形紅斑	0	0	1 (0.5%)	0	0	0	0	0
過敏症	0	0	2 (1.0%)	1 (0.5%)	0	0	0	0
口唇腫脹	0	0	1 (0.5%)	0	0	0	0	0
アレルギー性そう痒症	0	0	2 (1.0%)	0	0	0	0	0

Note: Includes all subjects who had one or more occurrences of an adverse event that is coded to the MedDRA preferred terms for Hypersensitivity.
The subject is counted only once regardless of the number of events or the number of occurrences.
Percentages are calculated with the number of subjects in safety population as denominators.
Adverse events were coded using MedDRA Version 16.1.
Study 1102 population was comprised of 51 subjects in study cohorts 1 and 4 (relapsed/refractory disease) who received 420 mg/day ibrutinib.
Pooled ibrutinib population comprised of 195 subjects from Study 1112 and 51 subjects from Study 1102 (cohorts 1 and 4) with relapsed/refractory CLL/SLL who received at least 1 dose of ibrutinib 420 mg/day.

[TSF27-2.rtf] [JNJ-54179060\Z_SCS\DBR_ISS_2014\RE_ISS_ROW\tsf27-2.sas] 21APR2014, 23:04

参照元：5.3.5.3.4 ISS TSF27-2

表 2.7.4-付録-53 Incidence of Drug-related Treatment-Emergent Adverse Events by System Organ Class and Preferred Term; All-Treated Analysis Population (Study PCI-32765-JPN-101)

TSFAE101_2_J: Incidence of Drug-related Treatment-Emergent Adverse Events by System Organ Class and Preferred Term; All-Treated Analysis Population (Study PCI-32765-JPN-101)

	CLL/SLL				
	420 mg/day	560 mg/day	All doses	Other	All Tumors
Analysis set: Safety Population	8	3	11	4	15
Subject with Drug-related TEAEs	8 (100.0%)	3 (100.0%)	11 (100.0%)	4 (100.0%)	15 (100.0%)
MedDRA SOC/preferred term					
血液およびリンパ系障害	7 (87.5%)	3 (100.0%)	10 (90.9%)	3 (75.0%)	13 (86.7%)
好中球減少症	4 (50.0%)	3 (100.0%)	7 (63.6%)	1 (25.0%)	8 (53.3%)
貧血	4 (50.0%)	1 (33.3%)	5 (45.5%)	2 (50.0%)	7 (46.7%)
白血球減少症	1 (12.5%)	3 (100.0%)	4 (36.4%)	1 (25.0%)	5 (33.3%)
白血球増加症	2 (25.0%)	1 (33.3%)	3 (27.3%)	1 (25.0%)	4 (26.7%)
血小板減少症	2 (25.0%)	1 (33.3%)	3 (27.3%)	0	3 (20.0%)
鉄欠乏性貧血	1 (12.5%)	0	1 (9.1%)	1 (25.0%)	2 (13.3%)
リンパ球減少症	0	0	0	2 (50.0%)	2 (13.3%)
リンパ球増加症	1 (12.5%)	0	1 (9.1%)	0	1 (6.7%)
好中球増加症	0	0	0	1 (25.0%)	1 (6.7%)
感染症および寄生虫症	6 (75.0%)	3 (100.0%)	9 (81.8%)	3 (75.0%)	12 (80.0%)
鼻咽頭炎	1 (12.5%)	2 (66.7%)	3 (27.3%)	1 (25.0%)	4 (26.7%)
歯肉炎	2 (25.0%)	0	2 (18.2%)	0	2 (13.3%)
帯状疱疹	1 (12.5%)	1 (33.3%)	2 (18.2%)	0	2 (13.3%)
爪囲炎	1 (12.5%)	0	1 (9.1%)	1 (25.0%)	2 (13.3%)
肺炎	1 (12.5%)	0	1 (9.1%)	1 (25.0%)	2 (13.3%)
鼻炎	1 (12.5%)	0	1 (9.1%)	1 (25.0%)	2 (13.3%)
副鼻腔炎	0	1 (33.3%)	1 (9.1%)	1 (25.0%)	2 (13.3%)
上気道感染	1 (12.5%)	0	1 (9.1%)	1 (25.0%)	2 (13.3%)
アデノイド咽頭炎	1 (12.5%)	0	1 (9.1%)	0	1 (6.7%)
蜂巣炎	0	1 (33.3%)	1 (9.1%)	0	1 (6.7%)
毛包炎	0	1 (33.3%)	1 (9.1%)	0	1 (6.7%)
胃腸炎	0	0	0	1 (25.0%)	1 (6.7%)
単純ヘルペス	0	0	0	1 (25.0%)	1 (6.7%)
感染	1 (12.5%)	0	1 (9.1%)	0	1 (6.7%)
インフルエンザ	0	0	0	1 (25.0%)	1 (6.7%)
大葉性肺炎	0	0	0	1 (25.0%)	1 (6.7%)
外耳炎	0	1 (33.3%)	1 (9.1%)	0	1 (6.7%)
咽頭炎	1 (12.5%)	0	1 (9.1%)	0	1 (6.7%)
敗血症	1 (12.5%)	0	1 (9.1%)	0	1 (6.7%)
皮膚感染	0	1 (33.3%)	1 (9.1%)	0	1 (6.7%)
皮膚および皮下組織障害	6 (75.0%)	3 (100.0%)	9 (81.8%)	3 (75.0%)	12 (80.0%)
発疹	3 (37.5%)	0	3 (27.3%)	2 (50.0%)	5 (33.3%)
皮膚乾燥	2 (25.0%)	2 (66.7%)	4 (36.4%)	0	4 (26.7%)
点状出血	2 (25.0%)	1 (33.3%)	3 (27.3%)	1 (25.0%)	4 (26.7%)
爪の障害	1 (12.5%)	0	1 (9.1%)	1 (25.0%)	2 (13.3%)
ざ瘡	0	0	0	1 (25.0%)	1 (6.7%)
脱毛症	0	1 (33.3%)	1 (9.1%)	0	1 (6.7%)
皮膚炎	0	0	0	1 (25.0%)	1 (6.7%)
水疱性皮膚炎	1 (12.5%)	0	1 (9.1%)	0	1 (6.7%)
紅斑	1 (12.5%)	0	1 (9.1%)	0	1 (6.7%)
紅斑性皮疹	1 (12.5%)	0	1 (9.1%)	0	1 (6.7%)
丘疹性皮疹	0	1 (33.3%)	1 (9.1%)	0	1 (6.7%)
皮膚腫瘤	0	0	0	1 (25.0%)	1 (6.7%)
臨床検査	4 (50.0%)	3 (100.0%)	7 (63.6%)	4 (100.0%)	11 (73.3%)

TSFAE101_2_J: Incidence of Drug-related Treatment-Emergent Adverse Events by System Organ Class and Preferred Term; All-Treated Analysis Population (Study PCI-32765-JPN-101)

	CLL/SLL				
	420 mg/day	560 mg/day	All doses	Other	All Tumors
血中ビリルビン増加	2 (25.0%)	1 (33.3%)	3 (27.3%)	3 (75.0%)	6 (40.0%)
Ｃ－反応性蛋白増加	1 (12.5%)	0	1 (9.1%)	3 (75.0%)	4 (26.7%)
血小板数減少	1 (12.5%)	1 (33.3%)	2 (18.2%)	2 (50.0%)	4 (26.7%)
血中重炭酸塩増加	1 (12.5%)	1 (33.3%)	2 (18.2%)	1 (25.0%)	3 (20.0%)
アミラーゼ増加	1 (12.5%)	0	1 (9.1%)	1 (25.0%)	2 (13.3%)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	0	0	0	2 (50.0%)	2 (13.3%)
血中乳酸脱水素酵素増加	1 (12.5%)	1 (33.3%)	2 (18.2%)	0	2 (13.3%)
体重減少	1 (12.5%)	1 (33.3%)	2 (18.2%)	0	2 (13.3%)
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	0	0	0	1 (25.0%)	1 (6.7%)
血中アルカリホスファターゼ増加	0	0	0	1 (25.0%)	1 (6.7%)
血中重炭酸塩減少	0	1 (33.3%)	1 (9.1%)	0	1 (6.7%)
血中クレアチニン増加	1 (12.5%)	0	1 (9.1%)	0	1 (6.7%)
血中マグネシウム減少	1 (12.5%)	0	1 (9.1%)	0	1 (6.7%)
血中マグネシウム増加	0	1 (33.3%)	1 (9.1%)	0	1 (6.7%)
血中尿素増加	1 (12.5%)	0	1 (9.1%)	0	1 (6.7%)
尿中ウロビリノーゲン増加	1 (12.5%)	0	1 (9.1%)	0	1 (6.7%)
体重増加	1 (12.5%)	0	1 (9.1%)	0	1 (6.7%)
胃腸障害	5 (62.5%)	3 (100.0%)	8 (72.7%)	2 (50.0%)	10 (66.7%)
下痢	1 (12.5%)	2 (66.7%)	3 (27.3%)	2 (50.0%)	5 (33.3%)
口内炎	1 (12.5%)	1 (33.3%)	2 (18.2%)	1 (25.0%)	3 (20.0%)
腹部不快感	1 (12.5%)	1 (33.3%)	2 (18.2%)	0	2 (13.3%)
口唇炎	2 (25.0%)	0	2 (18.2%)	0	2 (13.3%)
悪心	1 (12.5%)	0	1 (9.1%)	1 (25.0%)	2 (13.3%)
嘔吐	2 (25.0%)	0	2 (18.2%)	0	2 (13.3%)
肛門出血	1 (12.5%)	0	1 (9.1%)	0	1 (6.7%)
肛門の炎症	0	0	0	1 (25.0%)	1 (6.7%)
消化不良	1 (12.5%)	0	1 (9.1%)	0	1 (6.7%)
嚥下障害	1 (12.5%)	0	1 (9.1%)	0	1 (6.7%)
心窩部不快感	0	0	0	1 (25.0%)	1 (6.7%)
胃炎	1 (12.5%)	0	1 (9.1%)	0	1 (6.7%)
口腔内出血	1 (12.5%)	0	1 (9.1%)	0	1 (6.7%)
歯痛	1 (12.5%)	0	1 (9.1%)	0	1 (6.7%)
一般・全身障害および投与部位の状態	5 (62.5%)	2 (66.7%)	7 (63.6%)	1 (25.0%)	8 (53.3%)
疲労	2 (25.0%)	1 (33.3%)	3 (27.3%)	0	3 (20.0%)
発熱	2 (25.0%)	0	2 (18.2%)	1 (25.0%)	3 (20.0%)
倦怠感	1 (12.5%)	1 (33.3%)	2 (18.2%)	0	2 (13.3%)
局所腫脹	1 (12.5%)	0	1 (9.1%)	0	1 (6.7%)
浮腫	0	1 (33.3%)	1 (9.1%)	0	1 (6.7%)
代謝および栄養障害	3 (37.5%)	2 (66.7%)	5 (45.5%)	2 (50.0%)	7 (46.7%)
高リン酸塩血症	3 (37.5%)	0	3 (27.3%)	0	3 (20.0%)
高血糖	0	1 (33.3%)	1 (9.1%)	1 (25.0%)	2 (13.3%)
低蛋白血症	0	1 (33.3%)	1 (9.1%)	1 (25.0%)	2 (13.3%)
食欲減退	1 (12.5%)	0	1 (9.1%)	0	1 (6.7%)
脱水	1 (12.5%)	0	1 (9.1%)	0	1 (6.7%)
糖尿病	1 (12.5%)	0	1 (9.1%)	0	1 (6.7%)
高カリウム血症	1 (12.5%)	0	1 (9.1%)	0	1 (6.7%)

TSFAE101_2_J: Incidence of Drug-related Treatment-Emergent Adverse Events by System Organ Class and Preferred Term; All-Treated Analysis Population (Study PCI-32765-JPN-101)

	CLL/SLL				
	420 mg/day	560 mg/day	All doses	Other	All Tumors
高マグネシウム血症	1 (12.5%)	0	1 (9.1%)	0	1 (6.7%)
高尿酸血症	1 (12.5%)	0	1 (9.1%)	0	1 (6.7%)
低カルシウム血症	0	0	0	1 (25.0%)	1 (6.7%)
低血糖症	0	0	0	1 (25.0%)	1 (6.7%)
低リン酸血症	0	0	0	1 (25.0%)	1 (6.7%)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	2 (25.0%)	2 (66.7%)	4 (36.4%)	1 (25.0%)	5 (33.3%)
鼻出血	1 (12.5%)	0	1 (9.1%)	1 (25.0%)	2 (13.3%)
咳嗽	0	1 (33.3%)	1 (9.1%)	0	1 (6.7%)
鼻閉	1 (12.5%)	0	1 (9.1%)	0	1 (6.7%)
咽頭の炎症	1 (12.5%)	0	1 (9.1%)	0	1 (6.7%)
上気道うっ血	0	1 (33.3%)	1 (9.1%)	0	1 (6.7%)
筋骨格系および結合組織障害	1 (12.5%)	0	1 (9.1%)	2 (50.0%)	3 (20.0%)
出血性関節症	1 (12.5%)	0	1 (9.1%)	0	1 (6.7%)
筋痙縮	0	0	0	1 (25.0%)	1 (6.7%)
四肢痛	0	0	0	1 (25.0%)	1 (6.7%)
狭窄性腱鞘炎	1 (12.5%)	0	1 (9.1%)	0	1 (6.7%)
腎および尿路障害	2 (25.0%)	1 (33.3%)	3 (27.3%)	0	3 (20.0%)
血尿	1 (12.5%)	0	1 (9.1%)	0	1 (6.7%)
神経因性膀胱	1 (12.5%)	0	1 (9.1%)	0	1 (6.7%)
蛋白尿	0	1 (33.3%)	1 (9.1%)	0	1 (6.7%)
血管障害	1 (12.5%)	2 (66.7%)	3 (27.3%)	0	3 (20.0%)
血腫	1 (12.5%)	0	1 (9.1%)	0	1 (6.7%)
充血	0	1 (33.3%)	1 (9.1%)	0	1 (6.7%)
高血圧	0	1 (33.3%)	1 (9.1%)	0	1 (6.7%)
眼障害	1 (12.5%)	0	1 (9.1%)	1 (25.0%)	2 (13.3%)
上強膜炎	1 (12.5%)	0	1 (9.1%)	0	1 (6.7%)
霧視	0	0	0	1 (25.0%)	1 (6.7%)
肝胆道系障害	0	1 (33.3%)	1 (9.1%)	1 (25.0%)	2 (13.3%)
肝機能異常	0	0	0	1 (25.0%)	1 (6.7%)
高ビリルビン血症	0	1 (33.3%)	1 (9.1%)	0	1 (6.7%)
耳および迷路障害	0	0	0	1 (25.0%)	1 (6.7%)
回転性めまい	0	0	0	1 (25.0%)	1 (6.7%)
神経系障害	1 (12.5%)	0	1 (9.1%)	0	1 (6.7%)
頭痛	1 (12.5%)	0	1 (9.1%)	0	1 (6.7%)

Note: Drug-related adverse events includes all adverse events causality excluding Not Related. Adverse Events were coded using MedDRA Version 16.1.

[TSFAE101_2_J.rtf] [JNJ-54179060\Z_SCS\DBR_ISS_2014\RE_ISS_JAPAN\Program tsfae101_2_j] 20JUN2015, 01:09

表 2.7.4-付録-54 Incidence of Drug-related Treatment-Emergent Adverse Events by System Organ Class and Preferred Term; Safety Population (Study PCYC-1112-CA)

TSFAE1112_2_J: Incidence of Drug-related Treatment-Emergent Adverse Events by System Organ Class and Preferred Term; Safety Population (Study PCYC-1112-CA)

	Ibrutinib	Ofatumumab
Analysis set: Safety Population	195	191
Subject with Drug-related TEAEs	177 (90.8%)	162 (84.8%)
MedDRA SOC/preferred term		
胃腸障害	112 (57.4%)	74 (38.7%)
下痢	70 (35.9%)	22 (11.5%)
悪心	35 (17.9%)	22 (11.5%)
便秘	16 (8.2%)	7 (3.7%)
口内炎	14 (7.2%)	4 (2.1%)
嘔吐	14 (7.2%)	6 (3.1%)
腹痛	9 (4.6%)	7 (3.7%)
消化不良	9 (4.6%)	4 (2.1%)
口内乾燥	7 (3.6%)	0
腹部不快感	6 (3.1%)	1 (0.5%)
上腹部痛	5 (2.6%)	2 (1.0%)
胃食道逆流性疾患	5 (2.6%)	1 (0.5%)
口腔内潰瘍形成	5 (2.6%)	0
大腸炎	3 (1.5%)	0
鼓腸	3 (1.5%)	1 (0.5%)
口腔内痛	3 (1.5%)	1 (0.5%)
腹部膨満	2 (1.0%)	3 (1.6%)
歯肉出血	2 (1.0%)	0
おくび	1 (0.5%)	0
便量増加	1 (0.5%)	0
歯肉潰瘍	1 (0.5%)	0
痔出血	1 (0.5%)	0
痔核	1 (0.5%)	1 (0.5%)
腸閉塞	1 (0.5%)	0
口腔内出血	1 (0.5%)	1 (0.5%)
食道拡張	1 (0.5%)	0
口腔障害	1 (0.5%)	0
下腹部痛	0	1 (0.5%)
アフタ性口内炎	0	1 (0.5%)
口唇炎	0	2 (1.0%)
心窩部不快感	0	1 (0.5%)
胃腸障害	0	1 (0.5%)
歯肉痛	0	1 (0.5%)
舌痛	0	1 (0.5%)
口の感覚鈍麻	0	1 (0.5%)
口唇腫脹	0	1 (0.5%)
口唇潰瘍	0	1 (0.5%)
口腔内不快感	0	1 (0.5%)
口腔知覚不全	0	2 (1.0%)
口腔粘膜水疱形成	0	1 (0.5%)
口の錯感覚	0	6 (3.1%)
消化性潰瘍	0	1 (0.5%)
舌腫脹	0	1 (0.5%)
感染症および寄生虫症	69 (35.4%)	55 (28.8%)
肺炎	14 (7.2%)	7 (3.7%)
上気道感染	10 (5.1%)	11 (5.8%)

TSFAE1112_2_J: Incidence of Drug-related Treatment-Emergent Adverse Events by System Organ Class and Preferred Term; Safety Population (Study PCYC-1112-CA)

	Ibrutinib	Ofatumumab
下気道感染	4 (2.1%)	2 (1.0%)
蜂巣炎	3 (1.5%)	1 (0.5%)
毛包炎	3 (1.5%)	1 (0.5%)
肺感染	3 (1.5%)	0
口腔カンジダ症	3 (1.5%)	2 (1.0%)
口腔ヘルペス	3 (1.5%)	1 (0.5%)
鼻炎	3 (1.5%)	0
副鼻腔炎	3 (1.5%)	5 (2.6%)
尿路感染	3 (1.5%)	4 (2.1%)
単純ヘルペス	2 (1.0%)	1 (0.5%)
帯状疱疹	2 (1.0%)	4 (2.1%)
麦粒腫	2 (1.0%)	0
膿痂疹	2 (1.0%)	1 (0.5%)
限局性感染	2 (1.0%)	0
好中球減少性敗血症	2 (1.0%)	2 (1.0%)
アスペルギルス感染	1 (0.5%)	0
バクテロイデス性菌血症	1 (0.5%)	0
気管支炎	1 (0.5%)	1 (0.5%)
細菌性気管支炎	1 (0.5%)	0
気管支肺炎	1 (0.5%)	1 (0.5%)
気管支肺アスペルギルス症	1 (0.5%)	0
カンピロバクター胃腸炎	1 (0.5%)	0
カンジダ感染	1 (0.5%)	2 (1.0%)
クロストリジウム・ディフィシレ大腸炎	1 (0.5%)	1 (0.5%)
憩室炎	1 (0.5%)	1 (0.5%)
耳感染	1 (0.5%)	0
腸球菌感染	1 (0.5%)	0
感染性小腸結腸炎	1 (0.5%)	0
エプスタイン・バーウイルス感染	1 (0.5%)	0
熱性感染症	1 (0.5%)	1 (0.5%)
皮膚真菌感染	1 (0.5%)	1 (0.5%)
胃腸炎	1 (0.5%)	0
消化管感染	1 (0.5%)	0
性器カンジダ症	1 (0.5%)	0
歯肉感染	1 (0.5%)	0
歯肉炎	1 (0.5%)	0
ヘモフィルス性菌血症	1 (0.5%)	0
ヘモフィルス感染	1 (0.5%)	0
ヘモフィルス性敗血症	1 (0.5%)	0
感染性皮膚潰瘍	1 (0.5%)	0
感染	1 (0.5%)	2 (1.0%)
喉頭炎	1 (0.5%)	0
ウイルス性下気道感染	1 (0.5%)	0
リンパ節感染	1 (0.5%)	0
鼻咽頭炎	1 (0.5%)	2 (1.0%)
眼帯状疱疹	1 (0.5%)	0
口腔感染	1 (0.5%)	0
外耳炎	1 (0.5%)	0
パラインフルエンザウイルス感染	1 (0.5%)	0
咽頭炎	1 (0.5%)	0
感染性静脈炎	1 (0.5%)	0
肺炎球菌性敗血症	1 (0.5%)	0

TSFAE1112_2_J: Incidence of Drug-related Treatment-Emergent Adverse Events by System Organ Class and Preferred Term; Safety Population (Study PCYC-1112-CA)

	Ibrutinib	Ofatumumab
ニューモシスチス・イロベチイ感染	1 (0.5%)	0
膿疱性皮疹	1 (0.5%)	2 (1.0%)
ライノウイルス感染	1 (0.5%)	0
皮膚感染	1 (0.5%)	0
ブドウ球菌皮膚感染	1 (0.5%)	0
頭部白癬	1 (0.5%)	0
真菌性扁桃炎	1 (0.5%)	0
尿道炎	1 (0.5%)	0
尿路性敗血症	1 (0.5%)	0
細菌性腟炎	1 (0.5%)	0
外陰腟真菌感染	1 (0.5%)	0
四肢膿瘍	0	1 (0.5%)
肛門感染	0	1 (0.5%)
菌血症	0	1 (0.5%)
ヘモフィルス性気管支炎	0	1 (0.5%)
眼窩蜂巣炎	0	1 (0.5%)
膀胱炎	0	1 (0.5%)
サイトメガロウイルス感染	0	1 (0.5%)
真菌感染	0	1 (0.5%)
せつ	0	1 (0.5%)
単径部膿瘍	0	1 (0.5%)
ヘルペスウイルス感染	0	1 (0.5%)
注入部位蜂巣炎	0	1 (0.5%)
迷路炎	0	1 (0.5%)
大葉性肺炎	0	1 (0.5%)
ノカルジア症	0	1 (0.5%)
ニューモシスチス・イロベチイ肺炎	0	1 (0.5%)
細菌性肺炎	0	1 (0.5%)
緑膿菌性肺炎	0	3 (1.6%)
ＲＳウイルス感染	0	1 (0.5%)
気道感染	0	4 (2.1%)
細菌性気道感染	0	1 (0.5%)
真菌性気道感染	0	1 (0.5%)
敗血症	0	2 (1.0%)
ステノトロフォモナス感染	0	1 (0.5%)
歯膿瘍	0	1 (0.5%)
ウイルス感染	0	2 (1.0%)
ウイルス性上気道感染	0	1 (0.5%)
創傷感染	0	1 (0.5%)
一般・全身障害および投与部位の状態	68 (34.9%)	62 (32.5%)
疲労	27 (13.8%)	37 (19.4%)
発熱	20 (10.3%)	11 (5.8%)
末梢性浮腫	9 (4.6%)	5 (2.6%)
無力症	6 (3.1%)	4 (2.1%)
悪寒	3 (1.5%)	4 (2.1%)
非心臓性胸痛	3 (1.5%)	0
インフルエンザ様疾患	2 (1.0%)	2 (1.0%)
局所腫脹	2 (1.0%)	1 (0.5%)
倦怠感	2 (1.0%)	1 (0.5%)
歩行障害	1 (0.5%)	1 (0.5%)
全身健康状態低下	1 (0.5%)	0
全身性浮腫	1 (0.5%)	0

TSFAE1112_2_J: Incidence of Drug-related Treatment-Emergent Adverse Events by System Organ Class and Preferred Term; Safety Population (Study PCYC-1112-CA)

	Ibrutinib	Ofatumumab
注射部位内出血	1 (0.5%)	0
注射部位分泌物	1 (0.5%)	0
粘膜出血	1 (0.5%)	0
浮腫	1 (0.5%)	0
疼痛	1 (0.5%)	2 (1.0%)
腫脹	1 (0.5%)	0
胸部不快感	0	2 (1.0%)
早期満腹	0	1 (0.5%)
溢出	0	1 (0.5%)
皮膚および皮下組織障害	66 (33.8%)	59 (30.9%)
点状出血	22 (11.3%)	1 (0.5%)
発疹	10 (5.1%)	6 (3.1%)
斑状丘疹状皮疹	10 (5.1%)	6 (3.1%)
血性水疱	6 (3.1%)	0
そう痒症	5 (2.6%)	14 (7.3%)
斑状出血	4 (2.1%)	0
紅斑性皮疹	4 (2.1%)	8 (4.2%)
皮膚病変	4 (2.1%)	1 (0.5%)
爪破損	3 (1.5%)	0
丘疹性皮疹	3 (1.5%)	2 (1.0%)
脱毛症	2 (1.0%)	0
紅斑	2 (1.0%)	2 (1.0%)
寝汗	2 (1.0%)	7 (3.7%)
光線過敏性反応	2 (1.0%)	0
ざ瘡	1 (0.5%)	0
水疱	1 (0.5%)	0
皮膚炎	1 (0.5%)	0
ざ瘡様皮膚炎	1 (0.5%)	1 (0.5%)
皮膚乾燥	1 (0.5%)	1 (0.5%)
神経皮膚炎	1 (0.5%)	0
好中球性脂肪織炎	1 (0.5%)	0
皮膚疼痛	1 (0.5%)	0
紫斑	1 (0.5%)	0
斑状皮疹	1 (0.5%)	0
小水疱性皮疹	1 (0.5%)	0
皮膚潰瘍	1 (0.5%)	0
皮膚熱感	1 (0.5%)	0
皮膚しわ	1 (0.5%)	0
皮膚嚢腫	0	1 (0.5%)
薬疹	0	7 (3.7%)
多汗症	0	2 (1.0%)
前癌性皮膚病変	0	1 (0.5%)
アレルギー性そう痒症	0	2 (1.0%)
全身性そう痒症	0	1 (0.5%)
酒さ	0	1 (0.5%)
顔面腫脹	0	1 (0.5%)
毛細血管拡張症	0	1 (0.5%)
蕁麻疹	0	10 (5.2%)
血液およびリンパ系障害	65 (33.3%)	44 (23.0%)
好中球減少症	31 (15.9%)	19 (9.9%)
貧血	20 (10.3%)	17 (8.9%)
血小板減少症	18 (9.2%)	13 (6.8%)

TSFAE1112_2_J: Incidence of Drug-related Treatment-Emergent Adverse Events by System Organ Class and Preferred Term; Safety Population (Study PCYC-1112-CA)

	Ibrutinib	Ofatumumab
内出血発生の増加傾向	13 (6.7%)	0
白血球増加症	5 (2.6%)	1 (0.5%)
リンパ球増加症	5 (2.6%)	1 (0.5%)
特発性血腫	3 (1.5%)	0
発熱性好中球減少症	2 (1.0%)	3 (1.6%)
出血性障害	2 (1.0%)	0
白血球減少症	2 (1.0%)	3 (1.6%)
リンパ球減少症	2 (1.0%)	1 (0.5%)
赤芽球癆	1 (0.5%)	0
リンパ節痛	1 (0.5%)	1 (0.5%)
リンパ節炎	1 (0.5%)	0
リンパ節症	0	1 (0.5%)
メトヘモグロビン血症	0	1 (0.5%)
筋骨格系および結合組織障害	53 (27.2%)	33 (17.3%)
関節痛	28 (14.4%)	6 (3.1%)
筋痙縮	13 (6.7%)	13 (6.8%)
四肢痛	11 (5.6%)	3 (1.6%)
筋肉痛	7 (3.6%)	3 (1.6%)
筋骨格痛	4 (2.1%)	3 (1.6%)
背部痛	3 (1.5%)	5 (2.6%)
骨痛	3 (1.5%)	2 (1.0%)
筋力低下	3 (1.5%)	0
関節炎	1 (0.5%)	0
関節滲出液	1 (0.5%)	0
関節ロック	1 (0.5%)	0
関節硬直	1 (0.5%)	0
筋骨格硬直	1 (0.5%)	0
筋炎	1 (0.5%)	0
頚部痛	1 (0.5%)	0
多発性関節炎	1 (0.5%)	0
側腹部痛	0	1 (0.5%)
鼡径部痛	0	1 (0.5%)
顎痛	0	1 (0.5%)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	39 (20.0%)	36 (18.8%)
咳嗽	11 (5.6%)	17 (8.9%)
鼻出血	10 (5.1%)	5 (2.6%)
呼吸困難	7 (3.6%)	10 (5.2%)
口腔咽頭痛	3 (1.5%)	2 (1.0%)
鼻閉	2 (1.0%)	3 (1.6%)
湿性咳嗽	2 (1.0%)	2 (1.0%)
上気道咳症候群	2 (1.0%)	0
喘息	1 (0.5%)	0
咽喉乾燥	1 (0.5%)	1 (0.5%)
発声障害	1 (0.5%)	0
喀血	1 (0.5%)	0
肺浸潤	1 (0.5%)	0
鼻乾燥	1 (0.5%)	0
鼻潰瘍	1 (0.5%)	0
副鼻腔分泌過多	1 (0.5%)	0
胸水	1 (0.5%)	0
肺臓炎	1 (0.5%)	0
鼻漏	1 (0.5%)	3 (1.6%)

TSFAE1112_2_J: Incidence of Drug-related Treatment-Emergent Adverse Events by System Organ Class and Preferred Term; Safety Population (Study PCYC-1112-CA)

	Ibrutinib	Ofatumumab
副鼻腔うっ血	1 (0.5%)	2 (1.0%)
喘鳴	1 (0.5%)	1 (0.5%)
気管支障害	0	1 (0.5%)
気管支痙攣	0	1 (0.5%)
労作性呼吸困難	0	3 (1.6%)
しゃっくり	0	1 (0.5%)
肺障害	0	1 (0.5%)
肺うっ血	0	1 (0.5%)
肺水腫	0	1 (0.5%)
気道の炎症	0	1 (0.5%)
咽喉刺激感	0	1 (0.5%)
咽喉絞扼感	0	2 (1.0%)
眼障害	37 (19.0%)	17 (8.9%)
眼乾燥	8 (4.1%)	3 (1.6%)
流涙増加	8 (4.1%)	3 (1.6%)
霧視	8 (4.1%)	1 (0.5%)
眼痛	5 (2.6%)	3 (1.6%)
眼刺激	4 (2.1%)	1 (0.5%)
視力低下	4 (2.1%)	1 (0.5%)
結膜炎	2 (1.0%)	1 (0.5%)
眼そう痒症	2 (1.0%)	1 (0.5%)
羞明	2 (1.0%)	1 (0.5%)
硝子体浮遊物	2 (1.0%)	1 (0.5%)
眼瞼炎	1 (0.5%)	0
眼瞼痙攣	1 (0.5%)	0
白内障	1 (0.5%)	0
眼瞼機能障害	1 (0.5%)	0
眼充血	1 (0.5%)	2 (1.0%)
眼窩周囲浮腫	1 (0.5%)	1 (0.5%)
視力障害	1 (0.5%)	0
眼精疲労	0	1 (0.5%)
結膜出血	0	1 (0.5%)
複視	0	1 (0.5%)
眼瞼内反	0	1 (0.5%)
神経系障害	35 (17.9%)	31 (16.2%)
頭痛	15 (7.7%)	4 (2.1%)
浮動性めまい	11 (5.6%)	3 (1.6%)
末梢性感覚ニューロパチー	5 (2.6%)	16 (8.4%)
味覚異常	2 (1.0%)	0
錯感覚	2 (1.0%)	6 (3.1%)
失神	2 (1.0%)	0
健忘	1 (0.5%)	0
運動失調	1 (0.5%)	0
大脳萎縮	1 (0.5%)	0
体位性めまい	1 (0.5%)	0
構語障害	1 (0.5%)	0
感覚鈍麻	1 (0.5%)	2 (1.0%)
嗜眠	1 (0.5%)	1 (0.5%)
神経痛	1 (0.5%)	1 (0.5%)
平衡障害	0	1 (0.5%)
記憶障害	0	2 (1.0%)
多発ニューロパチー	0	1 (0.5%)

TSFAE1112_2_J: Incidence of Drug-related Treatment-Emergent Adverse Events by System Organ Class and Preferred Term; Safety Population (Study PCYC-1112-CA)

	Ibrutinib	Ofatumumab
ヘルペス後神経痛	0	1 (0.5%)
下肢静止不能症候群	0	1 (0.5%)
振戦	0	1 (0.5%)
傷害、中毒および処置合併症	22 (11.3%)	54 (28.3%)
挫傷	16 (8.2%)	1 (0.5%)
外傷性血腫	2 (1.0%)	0
擦過傷	1 (0.5%)	0
眼挫傷	1 (0.5%)	0
口腔内損傷	1 (0.5%)	0
処置後出血	1 (0.5%)	0
硬膜下血腫	1 (0.5%)	0
注入に伴う反応	0	53 (27.7%)
代謝および栄養障害	19 (9.7%)	15 (7.9%)
食欲減退	5 (2.6%)	6 (3.1%)
高尿酸血症	5 (2.6%)	1 (0.5%)
低カリウム血症	3 (1.5%)	2 (1.0%)
鉄欠乏	3 (1.5%)	0
脱水	2 (1.0%)	0
高血糖	2 (1.0%)	3 (1.6%)
低アルブミン血症	1 (0.5%)	0
低カルシウム血症	1 (0.5%)	5 (2.6%)
低ナトリウム血症	1 (0.5%)	0
高カリウム血症	0	1 (0.5%)
低マグネシウム血症	0	1 (0.5%)
低リン酸血症	0	1 (0.5%)
腫瘍崩壊症候群	0	1 (0.5%)
ビタミンＤ欠乏	0	1 (0.5%)
臨床検査	16 (8.2%)	16 (8.4%)
体重減少	3 (1.5%)	3 (1.6%)
好中球数減少	2 (1.0%)	2 (1.0%)
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	1 (0.5%)	0
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	1 (0.5%)	1 (0.5%)
血中クレアチニン増加	1 (0.5%)	0
血圧上昇	1 (0.5%)	2 (1.0%)
血中プロラクチン増加	1 (0.5%)	0
血中甲状腺刺激ホルモン増加	1 (0.5%)	0
血中尿酸増加	1 (0.5%)	0
駆出率減少	1 (0.5%)	0
γ－グルタミルトランスフェラーゼ増加	1 (0.5%)	0
リンパ球数増加	1 (0.5%)	0
総蛋白増加	1 (0.5%)	0
血清フェリチン減少	1 (0.5%)	0
視標追跡検査異常	1 (0.5%)	0
ビタミンＢ６減少	1 (0.5%)	0
体重増加	1 (0.5%)	0
血中アルブミン減少	0	1 (0.5%)
血中ビリルビン増加	0	1 (0.5%)
血中カリウム増加	0	1 (0.5%)
ＥＣＯＧパフォーマンスステータス悪化	0	1 (0.5%)
心拍数増加	0	1 (0.5%)
脂質増加	0	1 (0.5%)

TSFAE1112_2_J: Incidence of Drug-related Treatment-Emergent Adverse Events by System Organ Class and Preferred Term; Safety Population (Study PCYC-1112-CA)

	Ibrutinib	Ofatumumab
肝機能検査異常	0	1 (0.5%)
総蛋白減少	0	1 (0.5%)
トロポニン増加	0	1 (0.5%)
心臓障害	11 (5.6%)	7 (3.7%)
心房細動	5 (2.6%)	0
心房粗動	2 (1.0%)	0
房室ブロック	2 (1.0%)	0
動悸	2 (1.0%)	1 (0.5%)
心停止	1 (0.5%)	0
うっ血性心不全	1 (0.5%)	0
心房拡張	1 (0.5%)	0
心筋梗塞	1 (0.5%)	1 (0.5%)
急性心筋梗塞	0	1 (0.5%)
狭心症	0	3 (1.6%)
洞性頻脈	0	2 (1.0%)
上室性頻脈	0	1 (0.5%)
血管障害	9 (4.6%)	13 (6.8%)
高血圧	4 (2.1%)	3 (1.6%)
血腫	1 (0.5%)	0
出血	1 (0.5%)	0
低血圧	1 (0.5%)	3 (1.6%)
表在性静脈炎	1 (0.5%)	0
血栓性静脈炎	1 (0.5%)	0
深部静脈血栓症	0	1 (0.5%)
潮紅	0	2 (1.0%)
ほてり	0	2 (1.0%)
起立性低血圧	0	1 (0.5%)
末梢冷感	0	1 (0.5%)
表在性血栓性静脈炎	0	1 (0.5%)
精神障害	8 (4.1%)	11 (5.8%)
不眠症	3 (1.5%)	6 (3.1%)
うつ病	2 (1.0%)	1 (0.5%)
錯乱状態	1 (0.5%)	2 (1.0%)
抑うつ気分	1 (0.5%)	0
不快気分	1 (0.5%)	0
リビドー減退	1 (0.5%)	0
躁病	1 (0.5%)	0
精神病性障害	1 (0.5%)	0
異常な夢	0	1 (0.5%)
不安	0	1 (0.5%)
幻覚	0	1 (0.5%)
悪夢	0	1 (0.5%)
落ち着きのなさ	0	1 (0.5%)
耳および迷路障害	6 (3.1%)	3 (1.6%)
耳鳴	2 (1.0%)	0
難聴	1 (0.5%)	1 (0.5%)
耳出血	1 (0.5%)	0
耳痛	1 (0.5%)	0
回転性めまい	1 (0.5%)	1 (0.5%)
感音性難聴	0	1 (0.5%)
腎および尿路障害	5 (2.6%)	5 (2.6%)
排尿困難	1 (0.5%)	1 (0.5%)

TSFAE1112_2_J: Incidence of Drug-related Treatment-Emergent Adverse Events by System Organ Class and Preferred Term; Safety Population (Study PCYC-1112-CA)

	Ibrutinib	Ofatumumab
血尿	1 (0.5%)	0
緊張性膀胱	1 (0.5%)	0
頻尿	1 (0.5%)	0
急性腎不全	1 (0.5%)	1 (0.5%)
腎機能障害	1 (0.5%)	2 (1.0%)
水腎症	0	1 (0.5%)
水尿管症	0	1 (0.5%)
腎不全	0	1 (0.5%)
肝胆道系障害	2 (1.0%)	0
高ビリルビン血症	2 (1.0%)	0
良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）	2 (1.0%)	2 (1.0%)
皮膚有棘細胞癌	1 (0.5%)	0
腫瘍フレア	1 (0.5%)	0
扁平上皮癌	0	1 (0.5%)
腫瘍疼痛	0	1 (0.5%)
生殖系および乳房障害	2 (1.0%)	3 (1.6%)
乳房圧痛	1 (0.5%)	1 (0.5%)
勃起増強	1 (0.5%)	0
月経過多	1 (0.5%)	0
精巣腫脹	1 (0.5%)	0
前立腺腫大	0	1 (0.5%)
外陰腟痛	0	1 (0.5%)
外陰腟そう痒症	0	1 (0.5%)
免疫系障害	1 (0.5%)	5 (2.6%)
低γグロブリン血症	1 (0.5%)	0
アナフィラキシーショック	0	1 (0.5%)
薬物過敏症	0	1 (0.5%)
過敏症	0	2 (1.0%)
サルコイドーシス	0	1 (0.5%)

Note: Drug-related adverse events includes all adverse events causality excluding Not Related.
Adverse Events were coded using MedDRA Version 16.1.

[TSFAE1112_2_J.rtf] [JNJ-54179060\Z_SCS\DBR_ISS_2014\RE_ISS_JAPAN\tsfae1112_2_j.sas] 08JUL2015, 14:03

表 2.7.4-付録-55 Incidence of Drug-related Treatment-Emergent Adverse Events by System Organ Class and Preferred Term; All-Treated Analysis Population (Study PCI-32765CLL1011)

TSFAE1011_2_J: Incidence of Drug-related Treatment-Emergent Adverse Events by System Organ Class and Preferred Term; Safety Analysis Set (Study PCI-32765CLL1011)

	PCI-32765, 560mg - Trt A	PCI-32765, 560mg followed by B/F 30 minutes after dosing - Trt B	PCI 32765, 140mg administered 30 minutes after 240 mL GFJ, and followed by B/F 30 minutes after dosing - Trt C	Total
Analysis set: Safety Population	8	8	8	8
Subject with Drug-related TEAEs	2 (25.0%)	1 (12.5%)	2 (25.0%)	3 (37.5%)
MedDRA SOC/preferred term				
胃腸障害	2 (25.0%)	1 (12.5%)	2 (25.0%)	3 (37.5%)
腹痛	2 (25.0%)	1 (12.5%)	1 (12.5%)	3 (37.5%)
下痢	1 (12.5%)	1 (12.5%)	1 (12.5%)	2 (25.0%)
鼓腸	0	0	1 (12.5%)	1 (12.5%)
悪心	0	0	1 (12.5%)	1 (12.5%)
傷害、中毒および処置合併症	0	1 (12.5%)	0	1 (12.5%)
背部損傷	0	1 (12.5%)	0	1 (12.5%)
神経系障害	2 (25.0%)	0	1 (12.5%)	2 (25.0%)
浮動性めまい	2 (25.0%)	0	1 (12.5%)	2 (25.0%)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	0	0	1 (12.5%)	1 (12.5%)
過換気	0	0	1 (12.5%)	1 (12.5%)

Note: Drug-related adverse events includes all adverse events causality excluding Not Related.
Adverse Events were coded using MedDRA Version 16.0.

[TSFAE1011_2_J.rtf] [JNJ-54179060\Z_SCS\DBR_ISS_2014\RE_ISS_JAPAN\Program tsfae1011_2_j] 20JUN2015, 01:14

表 2.7.4-付録-56 Incidence of Drug-related Treatment-Emergent Adverse Events by System Organ Class and Preferred Term; Safety Analysis Set (Study PCI-32765CLL1001)

TSFAE1001_2_J: Incidence of Drug-related Treatment-Emergent Adverse Events by System Organ Class and Preferred Term; Safety Analysis Set (Study PCI-32765CLL1001)

	420 mg, 30 min post highfat breakfast - Trt A	420 mg, post fasting at least 10 hrs, 30 min before highfat breakfast - Trt B	420 mg, 2 hrs post highfat breakfast - Trt C	420 mg, post fasting at least 10 hrs - Trt D	840 mg, administered 30 minutes after completing a high-fat breakfast - Trt E
Analysis set: Safety Population	44	43	43	43	8
Subject with Drug-related TEAEs	2 (4.5%)	3 (7.0%)	2 (4.7%)	2 (4.7%)	0
MedDRA SOC/preferred term					
血液およびリンパ系障害	0	0	0	1 (2.3%)	0
血小板減少症	0	0	0	1 (2.3%)	0
胃腸障害	1 (2.3%)	0	0	1 (2.3%)	0
腹痛	1 (2.3%)	0	0	1 (2.3%)	0
下痢	1 (2.3%)	0	0	1 (2.3%)	0
臨床検査	1 (2.3%)	2 (4.7%)	1 (2.3%)	0	0
血中クレアチンホスホキナーゼ増加	0	1 (2.3%)	0	0	0
血小板機能検査異常	1 (2.3%)	1 (2.3%)	1 (2.3%)	0	0
神経系障害	1 (2.3%)	0	1 (2.3%)	1 (2.3%)	0
頭痛	1 (2.3%)	0	1 (2.3%)	1 (2.3%)	0
呼吸器、胸郭および縦隔障害	0	1 (2.3%)	0	0	0
喀血	0	1 (2.3%)	0	0	0

Note: Drug-related adverse events includes all adverse events causality excluding Not Related.
Adverse Events were coded using MedDRA Version 15.0.

[TSFAE1001_2_J.rtf] [JNJ-54179060\Z_SCS\DBR_ISS_2014\RE_ISS_JAPAN\Program tsfae1001_2_j] 20JUN2015, 01:10

表 2.7.4-付録-57 Incidence of Drug-related Treatment-Emergent Adverse Events by System Organ Class and Preferred Term; Safety Analysis Set (Study PCI-32765CLL1004)

TSFAE1004_2_J: Incidence of Drug-related Treatment-Emergent Adverse Events by System Organ Class and Preferred Term; Safety Analysis Set (Study PCI-32765CLL1004)

	Ibrutinib
Analysis set: Safety Population	6
Subject with Drug-related TEAEs	2 (33.3%)
MedDRA SOC/preferred term	
胃腸障害	1 (16.7%)
腹痛	1 (16.7%)
下痢	1 (16.7%)
神経系障害	1 (16.7%)
頭痛	1 (16.7%)
皮膚および皮下組織障害	1 (16.7%)
皮膚刺激	1 (16.7%)

Note: Drug-related adverse events includes all adverse events causality excluding Not Related. Adverse Events were coded using MedDRA Version 15.1.

[TSFAE1004_2_J.rtf] [JNJ-54179060\Z_SCS\DBR_ISS_2014\RE_ISS_JAPAN\Program tsfae1004_2_j] 20JUN2015, 01:11

表 2.7.4-付録-58 Incidence of Drug-related Treatment-Emergent Adverse Events by System Organ Class and Preferred Term; Safety Analysis Set (Study PCI-32765CLL1010)

TSFAE1010_2_J: Incidence of Drug-related Treatment-Emergent Adverse Events by System Organ Class and Preferred Term; Safety Analysis Set (Study PCI-32765CLL1010)

	Period 1 Ibrutinib	Period 2 Ibrutinib + Rifampin	Total
Analysis set: Safety Population	18	18	18
Subject with Drug-related TEAEs	1 (5.6%)	4 (22.2%)	4 (22.2%)
MedDRA SOC/preferred term			
胃腸障害	1 (5.6%)	1 (5.6%)	2 (11.1%)
下痢	1 (5.6%)	0	1 (5.6%)
悪心	0	1 (5.6%)	1 (5.6%)
一般・全身障害および投与部位の状態	0	1 (5.6%)	1 (5.6%)
疲労	0	1 (5.6%)	1 (5.6%)
感染症および寄生虫症	0	1 (5.6%)	1 (5.6%)
尿路感染	0	1 (5.6%)	1 (5.6%)
神経系障害	0	4 (22.2%)	4 (22.2%)
頭痛	0	3 (16.7%)	3 (16.7%)
傾眠	0	1 (5.6%)	1 (5.6%)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	0	1 (5.6%)	1 (5.6%)
鼻閉	0	1 (5.6%)	1 (5.6%)
皮膚および皮下組織障害	0	1 (5.6%)	1 (5.6%)
麻疹様発疹	0	1 (5.6%)	1 (5.6%)

Note: Drug-related adverse events includes all adverse events causality excluding Not Related. Adverse Events were coded using MedDRA Version 15.0.

[TSFAE1010_2_J.rtf] [JNJ-54179060\Z_SCS\DBR_ISS_2014\RE_ISS_JAPAN\Program tsfae1010_2_j] 20JUN2015, 01:13

表 2.7.4-付録-59 Incidence of Drug-related Treatment-Emergent Adverse Events by System Organ Class and Preferred Term; Safety Analysis Set (Study PCI-32765CLL1002)

TSFAE1002_2_J: Incidence of Drug-related Treatment-Emergent Adverse Events by System Organ Class and Preferred Term; Safety Analysis Set (Study PCI-32765CLL1002)

	Period 1 Ibrutinib	Period 2 Ibrutinib + Ketoconazoleb	Total
Analysis set: Safety Population	18	18	18
Subject with Drug-related TEAEs	0	4 (22.2%)	4 (22.2%)
MedDRA SOC/preferred term			
胃腸障害	0	1 (5.6%)	1 (5.6%)
消化不良	0	1 (5.6%)	1 (5.6%)
神経系障害	0	4 (22.2%)	4 (22.2%)
浮動性めまい	0	1 (5.6%)	1 (5.6%)
頭痛	0	4 (22.2%)	4 (22.2%)

Note: Drug-related adverse events includes all adverse events causality excluding Not Related. Adverse Events were coded using MedDRA Version 15.0.

[TSFAE1002_2_J.rtf] [JNJ-54179060\Z_SCS\DBR_ISS_2014\RE_ISS_JAPAN\Program tsfae1002_2_j] 20JUN2015, 01:11

表 2.7.4-付録-60 Incidence of Drug-related Treatment-Emergent Adverse Events by System Organ Class and Preferred Term; Safety Analysis Set (Study PCI-32765CLL1006)

TSFAE1006_2_J: Incidence of Drug-related Treatment-Emergent Adverse Events by System Organ Class and Preferred Term; Safety Analysis Set (Study PCI-32765CLL1006)

	Control	Mild	Moderate	Severe	Total
Analysis set: Safety Population	6	6	10	8	30
Subject with Drug-related TEAEs	0	2 (33.3%)	1 (10.0%)	1 (12.5%)	4 (13.3%)
MedDRA SOC/preferred term					
胃腸障害	0	2 (33.3%)	1 (10.0%)	0	3 (10.0%)
下痢	0	2 (33.3%)	0	0	2 (6.7%)
腹痛	0	0	1 (10.0%)	0	1 (3.3%)
眼障害	0	0	0	1 (12.5%)	1 (3.3%)
眼乾燥	0	0	0	1 (12.5%)	1 (3.3%)

Note: Drug-related adverse events includes all adverse events causality excluding Not Related. Adverse Events were coded using MedDRA Version 15.1.

[TSFAE1006_2_J.rtf] [JNJ-54179060\Z_SCS\DBR_ISS_2014\RE_ISS_JAPAN\Program tsfae1006_2_j] 20JUN2015, 01:12

表 2.7.4-付録-61 Listing of Adverse Events; Safety Analysis Set (Study PCI-32765CLL1011)

LSFAE01: Listing of Adverse Events; Safety Analysis Set (Study PCI-32765CLL1011)

Subject	Period/ Treatment[a]	Study Day[b]	System Organ Class/ Preferred Term/ Reported Term	Onset Date/Time	End Date/Time	Treatment-emergent (Y/N)	SAE (Y/N)	Toxicity Grade	Relationship to Study Drug[c] (oral/i.v.)	Action Taken (oral/i.v.)	Outcome	Concomitant Medication
02155	Period 1/A	1	神経系障害/ 浮動性めまい/ LIGHTHEADEDNESS	26JUL2013 10:25:00	26JUL2013 15:15:00	Y	N	1	POSSIBLE/ NOT RELATED	DOSE NOT CHANGED/ NOT APPLICABLE	RECOVERED/RESOLVED	
	Period 1/A	2	胃腸障害/ 腹痛/ ABDOMINAL CRAMPS	27JUL2013 22:00:00	28JUL2013 8:00:00	Y	N	1	PROBABLE/ PROBABLE	NOT APPLICABLE/ NOT APPLICABLE	RECOVERED/RESOLVED	
	Period 1/A	4	傷害、中毒および処置合併症/ 上顆炎/ EPICONDYLITIS LATERALIS	29JUL2013 13:00:00		Y	N	2	NOT RELATED/ NOT RELATED	NOT APPLICABLE/ NOT APPLICABLE	RECOVERING/RESOLVING	VOLTAREN
	Period 1/A	7	神経系障害/ 頭痛/ HEADACHE	01AUG2013 19:00:00	01AUG2013 21:47:00	Y	N	1	NOT RELATED/ NOT RELATED	NOT APPLICABLE/ NOT APPLICABLE	RECOVERED/RESOLVED	
	Period 2/C	8	胃腸障害/ 腹痛/ ABDOMINAL CRAMPS	02AUG2013 7:10:00	02AUG2013 10:26:00	Y	N	1	NOT RELATED/ NOT RELATED	NOT APPLICABLE/ NOT APPLICABLE	RECOVERED/RESOLVED	
			神経系障害/ 浮動性めまい/ LIGHTHEADEDNESS	02AUG2013 10:24:00	02AUG2013 13:00:00	Y	N	1	NOT RELATED/ PROBABLE	NOT APPLICABLE/ NOT APPLICABLE	RECOVERED/RESOLVED	
			呼吸器、胸郭および縦隔障害/ 過換気/ HYPERVENTILATION	02AUG2013 11:00:00	02AUG2013 11:10:00	Y	N	1	POSSIBLE/ POSSIBLE	NOT APPLICABLE/ NOT APPLICABLE	RECOVERED/RESOLVED	
	Period 2/C	9	胃腸障害/ 鼓腸/ FLATULENCE	03AUG2013 8:00:00	04AUG2013 17:00:00	Y	N	1	DOUBTFUL/ DOUBTFUL	NOT APPLICABLE/ NOT APPLICABLE	RECOVERED/RESOLVED	
	Period 2/C	14	胃腸障害/ 下痢/ DIARRHEA	08AUG2013 9:00:00	08AUG2013 9:05:00	Y	N	1	NOT RELATED/ NOT RELATED	NOT APPLICABLE/ NOT APPLICABLE	RECOVERED/RESOLVED	
			胃腸障害/ 悪心/ NAUSEA	08AUG2013 11:20:00	09AUG2013 8:00:00	Y	N	1	POSSIBLE/ POSSIBLE	NOT APPLICABLE/ DOSE NOT CHANGED	RECOVERED/RESOLVED	

LSFAE01: Listing of Adverse Events; Safety Analysis Set (Study PCI-32765CLL1011)

Subject	Period/ Treatment[a]	Study Day[b]	System Organ Class/ Preferred Term/ Reported Term	Onset Date/Time	End Date/Time	Treatment-emergent (Y/N)	SAE (Y/N)	Toxicity Grade	Relationship to Study Drug[c] (oral/i.v.)	Action Taken (oral/i.v.)	Outcome	Concomitant Medication
			胃腸障害/ 嘔吐/ VOMITING	08AUG2013 12:50:00	08AUG2013 12:51:00	Y	N	1	NOT RELATED/ NOT RELATED	NOT APPLICABLE/ NOT APPLICABLE	RECOVERED/RESOLVED	
	Period 3/B	19	胃腸障害/ 消化不良/ PYROSIS	13AUG2013 18:34:00	14AUG2013 9:50:00	Y	N	1	NOT RELATED/ NOT RELATED	NOT APPLICABLE/ NOT APPLICABLE	RECOVERED/RESOLVED	
02787	Period 2/C	9	胃腸障害/ 腹痛/ ABDOMINAL CRAMPS	03AUG2013 20:00:00	04AUG2013 13:00:00	Y	N	1	DOUBTFUL/ DOUBTFUL	NOT APPLICABLE/ NOT APPLICABLE	RECOVERED/RESOLVED	
			胃腸障害/ 下痢/ LOOSE STOOLS	03AUG2013 10:30:00	04AUG2013 10:30:00	Y	N	1	DOUBTFUL/ DOUBTFUL	NOT APPLICABLE/ NOT APPLICABLE	RECOVERED/RESOLVED	
03021	Period 1/A	1	神経系障害/ 浮動性めまい/ LIGHTHEADEDNESS	26JUL2013 9:15:00	26JUL2013 13:10:00	Y	N	1	POSSIBLE/ NOT RELATED	DOSE NOT CHANGED/ DOSE NOT CHANGED	RECOVERED/RESOLVED	
	Period 1/A	2	胃腸障害/ 腹痛/ ABDOMINAL CRAMPS	27JUL2013 4:30:00	28JUL2013 0:00:00	Y	N	2	PROBABLE/ PROBABLE	NOT APPLICABLE/ NOT APPLICABLE	RECOVERED/RESOLVED	
			胃腸障害/ 下痢/ DIARRHOEA	27JUL2013 7:48:00	28JUL2013 0:00:00	Y	N	1	VERY LIKELY/ VERY LIKELY	NOT APPLICABLE/ NOT APPLICABLE	RECOVERED/RESOLVED	
	Period 2/B	8	胃腸障害/ 下痢/ LOOSE STOOLS	02AUG2013 23:55:00	03AUG2013 7:00:00	Y	N	1	DOUBTFUL/ DOUBTFUL	NOT APPLICABLE/ NOT APPLICABLE	RECOVERED/RESOLVED	
	Period 2/B	9	胃腸障害/ 腹痛/ ABDOMINAL CRAMPS	03AUG2013 0:41:00	03AUG2013 7:00:00	Y	N	1	DOUBTFUL/ DOUBTFUL	NOT APPLICABLE/ NOT APPLICABLE	RECOVERED/RESOLVED	
	Period 2/B	12	傷害、中毒および処置合併症 / 背部損傷/ TRAUMA BACK	06AUG2013 11:00:00	09AUG2013 22:00:00	Y	N	2	DOUBTFUL/ DOUBTFUL	DOSE NOT CHANGED/ DOSE NOT CHANGED	RECOVERED/RESOLVED	DAFALGAN

LSFAE01: Listing of Adverse Events; Safety Analysis Set (Study PCI-32765CLL1011)

Subject	Period/ Treatment[a]	Study Day[b]	System Organ Class/ Preferred Term/ Reported Term	Onset Date/Time	End Date/Time	Treatment-emergent (Y/N)	SAE (Y/N)	Toxicity Grade	Relationship to Study Drug[c] (oral/i.v.)	Action Taken (oral/i.v.)	Outcome	Concomitant Medication

[a] A. PCI-32765, 560mg
B: PCI-32765, 560mg followed by B/F 30 minutes after dosing
C: PCI-32765, 140mg administered 30 minutes after 240 mL GFJ, and followed by B/F 30 minutes after dosing
[b] Study day is relative to the date of the first dose administration.
[c] Adverse events with study drug relationship as possible, probable or very likely were considered to be drug related.
Note: Adverse Events were coded using MedDRA Version 16.0

[LSFAE01.rtf] [JNJ-54179060\PCI32765CLL1011\DBR_CSR\RE_CSR\lsfae01.sas] 08OCT2013, 13:45

表 2.7.4-付録-62 Listing of Adverse Events; Safety Analysis Set (Study PCI-32765CLL1001)

LSFAE01: Listing of Adverse Events; Safety Analysis Set (Study PCI-32765CLL1001)

Subject	Treatment Group Prior to Onset [a]	Study Day [b]	System Organ Class/ Preferred Term/ Reported Term	Onset Date/Time	End Date/Time	Treatment-emergent (Y/N)	SAE (Y/N)	Toxicity Grade	Relationship to Study Drug	Action Taken	Outcome
101001	Treatment C	18	臨床検査/ 血小板機能検査異常/ ELEVATED PFA	12APR2013 9:42:00	17MAY2013 9:01:00	Y	N	1	POSSIBLE	DOSE NOT CHANGED	RECOVERED/RESOLVED
101003	Treatment A	7	臨床検査/ アラニンアミノトランスフェラーゼ増加/ ELEVATED ALANINE AMINOTRANSFERASE (ALT)	01APR2013 11:26:00	08APR2013 12:05:00	Y	N	1	NOT RELATED	DOSE NOT CHANGED	RECOVERED/RESOLVED
			臨床検査/ アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加/ ELEVATED ASPARTATE AMINOTRANSFERASE (AST)	01APR2013 11:26:00	03APR2013 9:48:00	Y	N	1	NOT RELATED	DOSE NOT CHANGED	RECOVERED/RESOLVED
			臨床検査/ 血中アルカリホスファターゼ増加/ ELEVATED ALKALINE PHOSPHATASE	01APR2013 11:26:00	04APR2013 9:48:00	Y	N	1	NOT RELATED	DOSE NOT CHANGED	RECOVERED/RESOLVED
101004	Treatment C	10	神経系障害/ 体位性めまい/ POSTURAL DIZZINESS	04APR2013 9:30:00	04APR2013 9:30:00	Y	N	1	NOT RELATED	DOSE NOT CHANGED	RECOVERED/RESOLVED
	Treatment A	21	神経系障害/ 体位性めまい/ POSTURAL DIZZINESS	15APR2013 11:12:00	15APR2013 11:13:00	Y	N	1	NOT RELATED	DOSE NOT CHANGED	RECOVERED/RESOLVED
101005	Treatment B	18	臨床検査/ 血小板機能検査異常/ ELEVATED PFA	12APR2013 9:37:00	19APR2013 9:44:00	Y	N	1	POSSIBLE	DOSE NOT CHANGED	RECOVERED/RESOLVED
101006	Treatment B	14	臨床検査/ 血中クレアチンホスホキナーゼ増加/ ELEVATED CREATINE KINASE (CK)	08APR2013 10:21:00	10APR2013 9:49:00	Y	N	1	NOT RELATED	DOSE NOT CHANGED	RECOVERED/RESOLVED
101009	Treatment C	16	筋骨格系および結合組織障害/ 肋軟骨炎/ COSTOCHONDRITIS	10APR2013 8:28:00	11APR2013 8:19:00	Y	N	1	NOT RELATED	DOSE NOT CHANGED	RECOVERED/RESOLVED
101011	Treatment D	2	胃腸障害/ 下痢/ LOOSE STOOLS	27MAR2013 9:20:00	27MAR2013 9:22:00	Y	N	1	NOT RELATED	DOSE NOT CHANGED	RECOVERED/RESOLVED

LSFAE01: Listing of Adverse Events; Safety Analysis Set (Study PCI-32765CLL1001)

Subject	Treatment Group Prior to Onset [a]	Study Day [b]	System Organ Class/ Preferred Term/ Reported Term	Onset Date/Time	End Date/Time	Treatment-emergent (Y/N)	SAE (Y/N)	Toxicity Grade	Relationship to Study Drug	Action Taken	Outcome
	Treatment C	8	胃腸障害/ 下痢/ LOOSE STOOLS	02APR2013 6:50:00	02APR2013 6:51:00	Y	N	1	NOT RELATED	DOSE NOT CHANGED	RECOVERED/RESOLVED
			神経系障害/ 頭痛/ FRONTAL HEADACHE	02APR2013 10:50:00	02APR2013 12:30:00	Y	N	1	DOUBTFUL	DOSE NOT CHANGED	RECOVERED/RESOLVED
	Treatment B	24	呼吸器、胸郭および縦隔障害/ 喀血/ BLOOD TINGED SPUTUM	18APR2013 10:40:00	18APR2013 10:41:00	Y	N	1	DOUBTFUL	DOSE NOT CHANGED	RECOVERED/RESOLVED
101017	Treatment D	1	胃腸障害/ 腹痛/ ABDOMINAL PAIN	26MAR2013 17:55:00	26MAR2013 18:05:00	Y	N	1	POSSIBLE	DOSE NOT CHANGED	RECOVERED/RESOLVED
			胃腸障害/ 下痢/ LOOSE STOOLS	26MAR2013 18:00:00	26MAR2013 18:05:00	Y	N	1	POSSIBLE	DOSE NOT CHANGED	RECOVERED/RESOLVED
			神経系障害/ 頭痛/ TEMPORAL HEADACHE	26MAR2013 17:30:00	27MAR2013 10:15:00	Y	N	1	POSSIBLE	DOSE NOT CHANGED	RECOVERED/RESOLVED
	Treatment A	15	胃腸障害/ 腹痛/ ABDOMINAL PAIN	09APR2013 20:30:00	09APR2013 20:35:00	Y	N	1	POSSIBLE	DOSE NOT CHANGED	RECOVERED/RESOLVED
			胃腸障害/ 下痢/ LOOSE STOOLS	09APR2013 20:30:00	09APR2013 20:35:00	Y	N	1	POSSIBLE	DOSE NOT CHANGED	RECOVERED/RESOLVED
	Treatment A	17	神経系障害/ 頭痛/ TEMPORAL HEADACHE	11APR2013 11:01:00	11APR2013 14:35:00	Y	N	1	POSSIBLE	DOSE NOT CHANGED	RECOVERED/RESOLVED
101021	Treatment C	21	眼障害/ 眼充血/ OCULAR HYPEREMIA	15APR2013 18:30:00	18APR2013 16:00:00	Y	N	1	NOT RELATED	DOSE NOT CHANGED	RECOVERED/RESOLVED
101029	Treatment D	22	胃腸障害/ 下痢/ LOOSE STOOLS	19APR2013 14:22:00	19APR2013 14:27:00	Y	N	1	NOT RELATED	DOSE NOT CHANGED	RECOVERED/RESOLVED
			感染症および寄生虫症/ ウイルス感染/ VIRAL SYNDROME	19APR2013 15:00:00	27APR2013 10:00:00	Y	N	2	NOT RELATED	DOSE NOT CHANGED	RECOVERED/RESOLVED
			神経系障害/ 頭痛/ HEADACHE	19APR2013 14:30:00	19APR2013 17:35:00	Y	N	1	NOT RELATED	DOSE NOT CHANGED	RECOVERED/RESOLVED

LSFAE01: Listing of Adverse Events; Safety Analysis Set (Study PCI-32765CLL1001)

Subject	Treatment Group Prior to Onset [a]	Study Day [b]	System Organ Class/ Preferred Term/ Reported Term	Onset Date/Time	End Date/Time	Treatment-emergent (Y/N)	SAE (Y/N)	Toxicity Grade	Relationship to Study Drug	Action Taken	Outcome
101035	Treatment B	7	臨床検査/ 血中クレアチンホスホキナーゼ増加/ ELEVATED CREATININE KINASE	04APR2013 10:13:00	20APR2013 10:44:00	Y	N	1	DOUBTFUL	DOSE NOT CHANGED	RECOVERED/RESOLVED
101036	Treatment D	2	血液およびリンパ系障害/ 血小板減少症/ ISOLATED THROMBOCYTOPENIA	05APR2013 10:55:00	14MAY2013 14:41:00	Y	N	1	DOUBTFUL	DOSE NOT CHANGED	RECOVERED/RESOLVED
101037		-1	血液およびリンパ系障害/ 好酸球増加症/ EOSINOPHILIA	28MAR2013 10:51:00	18APR2013 11:30:00	N	N	1	NOT RELATED	DOSE NOT CHANGED	RECOVERED/RESOLVED
			臨床検査/ 血中クレアチンホスホキナーゼ増加/ ELEVATED CREATININE KINASE	28MAR2013 10:51:00	19APR2013 7:33:00	N	N	1	NOT RELATED	DOSE NOT CHANGED	RECOVERED/RESOLVED
101039	Treatment A	18	臨床検査/ 血小板機能検査異常/ ELEVATED PFA	15APR2013 10:32:00	29APR2013 9:30:00	Y	N	1	POSSIBLE	DOSE NOT CHANGED	RECOVERED/RESOLVED
102001		-1	臨床検査/ 血中クレアチンホスホキナーゼ増加/ ELEVATED CREATINE KINASE	15MAY2013 10:29:00	17MAY2013 9:30:00	N	N	1	NOT RELATED	NOT APPLICABLE	RECOVERED/RESOLVED
102002	Treatment E	2	血液およびリンパ系障害/ リンパ節症/ LEFT SIDED ISOLATED CERVICAL LYMPHADENOPATHY	17MAY2013 8:00:00	21MAY2013 8:00:00	Y	N	1	NOT RELATED	NOT APPLICABLE	RECOVERED/RESOLVED
			呼吸器、胸郭および縦隔障害/ 鼻閉/ NASAL CONGESTION	17MAY2013 13:00:00	21MAY2013 8:00:00	Y	N	1	NOT RELATED	NOT APPLICABLE	RECOVERED/RESOLVED

[a] A: PCI-32765, 420 mg, administered 30 minutes after completing a high-fat breakfast.
B: PCI-32765, 420 mg, administered after fasting for at least 10 hours and 30 minutes before starting a high-fat breakfast.
C: PCI-32765, 420 mg, administered 2 hours after completing a high-fat breakfast.
D (Reference): PCI-32765, 420 mg, administered after fasting at least 10 hours.
E (Additional): PCI-32765, 840mg, administered 30 minutes after completing a high-fat breakfast.
[b] Study day is relative to the date of the first dose administration.
Note: Adverse Events were coded using MedDRA Version 15.

表 2.7.4-付録-63 List of Adverse Events; Safety Set (Study: PCI-32765CLL1004)

LSFAE01: List of Adverse Events; Safety Set (Study: PCI-32765CLL1004)

Subject	Study day	System Organ Class/ Preferred Term/ Reported Term	Onset Date/Time	End Date/Time	Treatment-emergent[a] (Y/N)	SAE (Y/N)	Grade[c]	Relationship to Study Drug[b]	Action Taken	Outcome
00003	5	皮膚および皮下組織障害/ 皮膚刺激/ SKIN IRRITATION	09SEP2012/ 8:30:00	11SEP2012/ 16:00:00	Y	N	1	DOUBTFUL	NOT APPLICABLE	RECOVERED/RESOLVED
00006	6	胃腸障害/ 腹痛/ ABDOMINAL CRAMPS	10SEP2012/ 4:00:00	10SEP2012/ 15:00:00	Y	N	1	DOUBTFUL	NOT APPLICABLE	RECOVERED/RESOLVED
	6	胃腸障害/ 下痢/ DIARRHOEA	10SEP2012/ 18:00:00	11SEP2012/ 14:00:00	Y	N	1	DOUBTFUL	NOT APPLICABLE	RECOVERED/RESOLVED
	8	神経系障害/ 頭痛/ HEADACHE	12SEP2012/ 16:10:00	12SEP2012/ 19:30:00	Y	N	2	DOUBTFUL	NOT APPLICABLE	RECOVERED/RESOLVED

a. AEs start or worsen on/or after 1st dose of ibrutinib at Day 1 and those up to 30 days after discharge. AE and SOC were coded using MedDRA version 15.0.
b. AEs reported as Possible, Probable, or Very likely, related to the study drug, were classified as Drug-related AEs.
c. AEs were collected on CRFs as mild (grade 1), moderate (grade 2), severe (grade 3), life-threatening (grade 4), and death (grade 5).

[LSFAE01.rtf] [JNJ-54179060\PCI32765CLL1004\DBR_CSR\RE_CSR\lsfae01.sas] 22APR2013, 16:58

表 2.7.4-付録-64 Listing of Adverse Events; Safety Set (Study: PCI-32765CLL1010)

LSFAE01: Listing of Adverse Events; Safety Set (Study: PCI-32765CLL1010)

Subject	Period	Body System/ Preferred Term/ Reported Term	Onset Date Time/ Study Day	End Date Time/ Study Day	Toxicity Grade	Treatment emergent (Y/N)	SAE (Y/N)	Actual Treatment	Relationship	Action Taken with Study Treatment	Outcome
101002	1	筋骨格系および結合組織障害/ 筋骨格不快感/ LOWER BACK DISCOMFORT	07JAN2013 7:30:00/3	12JAN2013 8:00:00/8	1	Y	N	Ibrutinib 560mg	NOT RELATED	DOSE NOT CHANGED	RECOVERED/RESOLVED
101003	2	神経系障害/ 傾眠/ SOMNOLENCE	14JAN2013 10:40:00/10	14JAN2013 18:00:00/10	1	Y	N	Ibrutinib 560mg + Rifampin 600mg	DOUBTFUL/POSSIBLE	DOSE NOT CHANGED/DOSE NOT CHANGED	RECOVERED/RESOLVED
101004	1	血管障害/ 高血圧/ HYPERTENSION	05JAN2013 8:46:00/1	25JAN2013 10:09:00/21	1	Y	N	Ibrutinib 560mg	NOT RELATED	NOT APPLICABLE	RECOVERED/RESOLVED
101007	1	胃腸障害/ 便秘/ CONSTIPATION	05JAN2013 7:00:00/1	07JAN2013 19:32:00/3	1	Y	N	Ibrutinib 560mg	NOT RELATED	NOT APPLICABLE	RECOVERED/RESOLVED
	1	筋骨格系および結合組織障害/ 筋骨格不快感/ LOWER BACK DISCOMFORT	06JAN2013 6:00:00/2	07JAN2013 19:32:00/3	1	Y	N	Ibrutinib 560mg	NOT RELATED	DOSE NOT CHANGED	RECOVERED/RESOLVED
101008	1	胃腸障害/ 下痢/ LOOSE STOOLS	05JAN2013 15:30:00/1	05JAN2013 15:35:00/1	1	Y	N	Ibrutinib 560mg	POSSIBLE	DOSE NOT CHANGED	RECOVERED/RESOLVED
	2	神経系障害/ 頭痛/ OCCIPITAL HEADACHE	12JAN2013 13:00:00/8	12JAN2013 19:30:00/8	2	Y	N	Ibrutinib 560mg + Rifampin 600mg	DOUBTFUL/POSSIBLE	DOSE NOT CHANGED/DOSE NOT CHANGED	RECOVERED/RESOLVED
	2	神経系障害/ 頭痛/ OCCIPITAL HEADACHE	13JAN2013 12:30:00/9	13JAN2013 20:19:00/9	1	Y	N	Ibrutinib 560mg + Rifampin 600mg	DOUBTFUL/POSSIBLE	DOSE NOT CHANGED/DOSE NOT CHANGED	RECOVERED/RESOLVED
101009	2	神経系障害/ 頭痛/ FRONTAL HEADACHE	08JAN2013 20:00:00/4	09JAN2013 8:10:00/5	1	Y	N	Ibrutinib 560mg + Rifampin 600mg	DOUBTFUL/POSSIBLE	DOSE NOT CHANGED/DOSE NOT CHANGED	RECOVERED/RESOLVED
	2	呼吸器、胸郭および縦隔障害/ 鼻閉/ NASAL CONGESTION	08JAN2013 20:00:00/4	09JAN2013 14:00:00/5	1	Y	N	Ibrutinib 560mg + Rifampin 600mg	DOUBTFUL/POSSIBLE	DOSE NOT CHANGED/DOSE NOT CHANGED	RECOVERED/RESOLVED
	2	胃腸障害/ 悪心/ NAUSEA	08JAN2013 22:15:00/4	09JAN2013 8:10:00/5	1	Y	N	Ibrutinib 560mg + Rifampin 600mg	DOUBTFUL/POSSIBLE	DOSE NOT CHANGED/DOSE NOT CHANGED	RECOVERED/RESOLVED

LSFAE01: Listing of Adverse Events; Safety Set (Study: PCI-32765CLL1010)

Subject	Period	Body System/ Preferred Term/ Reported Term	Onset Date Time/ Study Day	End Date Time/ Study Day	Toxicity Grade	Treatment emergent (Y/N)	SAE (Y/N)	Actual Treatment	Relationship	Action Taken with Study Treatment	Outcome
	2	皮膚および皮下組織障害/ 麻疹様発疹/ MORBILLIFORM RASH	10JAN2013 8:30:00/6	31JAN2013 9:00:00/27	2	Y	N	Ibrutinib 560mg + Rifampin 600mg	DOUBTFUL/VERY LIKELY	DOSE NOT CHANGED/DRUG WITHDRAWN	RECOVERED/RESOLVED
	2	一般・全身障害および投与部位の状態/ 疲労/ FATIGUE	13JAN2013 9:30:00/9	13JAN2013 19:00:00/9	1	Y	N	Ibrutinib 560mg + Rifampin 600mg	DOUBTFUL/POSSIBLE	DOSE NOT CHANGED/DOSE NOT CHANGED	RECOVERED/RESOLVED
	2	感染症および寄生虫症/ 尿路感染/ URINARY TRACT INFECTION	15JAN2013 5:30:00/11	25JAN2013 9:05:00/21	1	Y	N	Ibrutinib 560mg + Rifampin 600mg	DOUBTFUL/DOUBTFUL	DOSE NOT CHANGED/DOSE NOT CHANGED	RECOVERED/RESOLVED
	2	胃腸障害/ 歯痛/ TOOTHACHE	24JAN2013 8:00:00/20	29JAN2013 9:00:00/25	1	Y	N	Ibrutinib 560mg + Rifampin 600mg	NOT RELATED/NOT RELATED	NOT APPLICABLE/NOT APPLICABLE	RECOVERED/RESOLVED
101011	1	神経系障害/ 錯感覚/ OCCIPITAL TINGLING	05JAN2013 14:00:00/1	05JAN2013 16:00:00/1	1	Y	N	Ibrutinib 560mg	NOT RELATED	DOSE NOT CHANGED	RECOVERED/RESOLVED
	2	神経系障害/ 頭痛/ FRONTAL HEADACHE	12JAN2013 14:17:00/8	12JAN2013 14:35:00/8	1	Y	N	Ibrutinib 560mg + Rifampin 600mg	DOUBTFUL/POSSIBLE	DOSE NOT CHANGED/DOSE NOT CHANGED	RECOVERED/RESOLVED
	2	胃腸障害/ 歯痛/ TOOTHACHE	17JAN2013 15:00:00/13	18JAN2013 9:00:00/14	1	Y	N	Ibrutinib 560mg + Rifampin 600mg	NOT RELATED/NOT RELATED	NOT APPLICABLE/NOT APPLICABLE	RECOVERED/RESOLVED

Note: AE and SOC were coded using MedDRA version 15.0.Period 1: Day 1 to Day 3 Period 2: Day 4 onwards, including 30 days of follow-up.

[LSFAE01.rtf] [JNJ-54179060\PCI32765CLL1010\DBR_CSR\RE_CSR\lsfae01.sas] 19AUG2013, 13:46

表 2.7.4-付録-65 List of Adverse Events; Safety Set (Study: PCI-32765CLL1002)

LSFAE01: List of Adverse Events; Safety Set (Study: PCI-32765CLL1002)

Subject	Period[a]	Body System/ Preferred Term/ Reported Term	Onset Date Time/ Study Day[b]	End Date Time/ Study Day[b]	Toxicity Grade	Treatment emergent (Y/N)	SAE (Y/N)	Relationship to Other Study Treatment1 Relationship to Other Study Treatment2	Action Taken re:Other Study Treatment1 Action Taken re:Other Study Treatment2	Outcome
101002	2	神経系障害/ 頭痛/ FRONTAL HEADACHE	23JUL2012 23:30:00/4	24JUL2012 6:30:00/5	1	Y	N	DOUBTFUL/NOT RELATED	DOSE NOT CHANGED/DOSE NOT CHANGED	RECOVERED/RESOLVED
	2	神経系障害/ 頭痛/ FRONTAL HEADACHE	24JUL2012 14:30:00/5	24JUL2012 21:55:00/5	1	Y	N	DOUBTFUL/NOT RELATED	DOSE NOT CHANGED/DOSE NOT CHANGED	RECOVERED/RESOLVED
101003	2	神経系障害/ 浮動性めまい/ LIGHTHEADEDNESS	23JUL2012 9:45:00/4	23JUL2012 15:58:00/4	1	Y	N	DOUBTFUL/NOT RELATED	DOSE NOT CHANGED/DOSE NOT CHANGED	RECOVERED/RESOLVED
	2	神経系障害/ 頭痛/ RIGHT FRONTAL HEADACHE	23JUL2012 9:45:00/4	23JUL2012 15:58:00/4	1	Y	N	DOUBTFUL/NOT RELATED	DOSE NOT CHANGED/DOSE NOT CHANGED	RECOVERED/RESOLVED
101004	2	神経系障害/ 頭痛/ HEADACHE	28JUL2012 13:00:00/9	28JUL2012 21:10:00/9	1	Y	N	DOUBTFUL/NOT RELATED	NOT APPLICABLE/ NOT APPLICABLE	RECOVERED/RESOLVED
101007	2	一般・全身障害および投与部位の状態/ 血管穿刺部位血腫/ HEMATOMA AT VENIPUNCTURE SITE	26JUL2012 11:25:00/7	26JUL2012 13:47:00/7	1	Y	N	NOT RELATED/NOT RELATED	DOSE NOT CHANGED/NOT APPLICABLE	RECOVERED/RESOLVED
101011	1	筋骨格系および結合組織障害/ 筋骨格不快感/ LOWER BACK DISCOMFORT	22JUL2012 8:00:00/3	23JUL2012 3:00:00/4	1	Y	N	NOT RELATED/NOT RELATED	NOT APPLICABLE/ DOSE NOT CHANGED	RECOVERED/RESOLVED
	2	神経系障害/ 頭痛/ FRONTAL HEADACHE	24JUL2012 9:50:00/5	25JUL2012 5:30:00/6	1	Y	N	DOUBTFUL/NOT RELATED	DOSE NOT CHANGED/DOSE NOT CHANGED	RECOVERED/RESOLVED
	2	一般・全身障害および投与部位の状態/ 血管穿刺部位疼痛/ PAIN AT VENIPUNCTURE SITE	26JUL2012 10:15:00/7	26JUL2012 21:00:00/7	1	Y	N	NOT RELATED/NOT RELATED	NOT APPLICABLE/ NOT APPLICABLE	RECOVERED/RESOLVED

LSFAE01: List of Adverse Events; Safety Set (Study: PCI-32765CLL1002)

Subject	Period[a]	Body System/ Preferred Term/ Reported Term	Onset Date Time/ Study Day[b]	End Date Time/ Study Day[b]	Toxicity Grade	Treatment emergent (Y/N)	SAE (Y/N)	Relationship to Other Study Treatment1 Relationship to Other Study Treatment2	Action Taken re:Other Study Treatment1 Action Taken re:Other Study Treatment2	Outcome
	2	胃腸障害/ 消化不良/ DYSPEPSIA	27JUL2012 11:20:00/8	27JUL2012 13:30:00/8	1	Y	N	DOUBTFUL/NOT RELATED	NOT APPLICABLE/ NOT APPLICABLE	RECOVERED/RESOLVED
101012	.	胃腸障害/ 便秘/ CONSTIPATION	20JUL2012 9:00:00/1	26JUL2012 19:00:00/7	1	N	N	NOT RELATED/NOT RELATED	NOT APPLICABLE/ NOT APPLICABLE	RECOVERED/RESOLVED
	2	胃腸障害/ 腹部不快感/ ABDOMINAL DISCOMFORT	25JUL2012 0:52:00/6	26JUL2012 6:15:00/7	1	Y	N	NOT RELATED/NOT RELATED	DOSE NOT CHANGED/DOSE NOT CHANGED	RECOVERED/RESOLVED

a. Period 1 - IBRUTINIB 120mg ; Period 2 - IBRUTINIB 40mg + KETOCONAZOLE 400mg.
b. Study day is relative to the day of first dose with Ibrutinib.
Note: AE and SOC were coded using MedDRA version 15.0

[LSFAE01.rtf] [JNJ-54179060\PCI32765CLL1002\DBR_CSR\RE_CSR\lsfae01.sas] 11SEP2012, 10:51

表 2.7.4-付録-66 Listing of Adverse Events; Safety Analysis Set (Study PCI-32765CLL1006)

LSFAE01: Listing of Adverse Events; Safety Analysis Set (Study PCI-32765CLL1006)

Cohort	Subject	Study Day[a]	System Organ Class/ Preferred Term/ Reported Term	Onset Date/Time	End Date/Time	Treatment-emergent (Y/N)	SAE (Y/N)	Toxicity	Relationship to Study Drug	Action Taken	Outcome
Mild	102102	8	胃腸障害/ 下痢/ DIARRHEA	10APR2013/ 8:00:00	10APR2013/ 12:00:00	Y	N	2	DOUBTFUL	NOT APPLICABLE	RECOVERED/RESOLVED
	202202	3	胃腸障害/ 下痢/ DIARRHEA	18JAN2013/ 13:00:00		Y	N	1	DOUBTFUL	NOT APPLICABLE	RECOVERING/ RESOLVING
		3	神経系障害/ 頭痛/ HEADACHE	18JAN2013/ 13:30:00		Y	N	2	NOT RELATED	NOT APPLICABLE	RECOVERING/ RESOLVING
	302303	4	眼障害/ 眼刺激/ IRRITATION TO BASAL ASPECT, RIGHT EYE	10APR2013/ 8:00:00	10APR2013/ 23:00:00	Y	N	1	NOT RELATED	NOT APPLICABLE	RECOVERED/RESOLVED
Moderate	303303	9	胃腸障害/ 腹痛/ DULL ACHE, RIGHT SIDE OF ABDOMEN	29JUN2013/ 9:00:00		Y	N	1	DOUBTFUL	NOT APPLICABLE	NOT RECOVERED/NOT RESOLVED
Normal	201201	3	感染症および寄生虫症/ 蜂巣炎/ CELLULITIS OF LEFT HAND	12JUL2013/ 11:00:00		Y	N	2	NOT RELATED	NOT APPLICABLE	NOT RECOVERED/NOT RESOLVED
Severe	104102	1	眼障害/ 眼乾燥/ DRY EYES	23OCT2013/ 13:00:00	24OCT2013/ 13:00:00	Y	N	1	PROBABLE	NOT APPLICABLE	RECOVERED/RESOLVED

[a]Study day is relative to the date of the first dose administration.
Note: Adverse Events were coded using MedDRA Version 15.1.

[LSFAE01.rtf] [JNJ-54179060\PCI32765CLL1006\DBR_CSR\RE_CSR\lsfae01.sas] 28MAR2014, 09:31

表 2.7.4-付録-67 Treatment-Emergent Adverse Events (Causality = DOUBTFUL); All-Treated Analysis Population (Study PCI-32765-JPN-101)

LSFAE101_1_J: Treatment-Emergent Adverse Events (Causality = DOUBTFUL); All-Treated Analysis Population (Study PCI-32765-JPN-101)

Tumor Subtype	Cohort	Subject ID	Age/ Sex	TEAE	Reported Term	MedDRA Preferred Term	Dose at Onset of AE (mg)	Start Date/ End Date	AE Start Day	Duration (Days)	SAE	DLT	CTCAE Toxicity Grade	Concomitant or Additional Treatment Given	Outcome	Causality	Action Taken
CLL	COHORT1: 420 MG	810101	7[redacted]/ F	Y	FEVER	発熱	420	2013-03-18/ 2013-03-19	167	2	N		1	Y	回復	DOUBTFUL	DOSE NOT CHANGED
				Y	ANGULAR STOMATITIS	口唇炎	420	2013-03-24/ 2013-07-02	173	101	N		1	N	回復	DOUBTFUL	DOSE NOT CHANGED
				Y	ANGULAR CHEILITIS	口唇炎	420	2013-07-15/ 2014-01-05	286	175	N		1	Y	回復	DOUBTFUL	DOSE NOT CHANGED
CLL	COHORT3: CLL	810109	7[redacted]/ M	Y	TOOTH PAIN	歯痛	420	2013-12-18/ 2013-12-20	7	3	N	N	1	N	回復	DOUBTFUL	DOSE NOT CHANGED
				Y	UPPER RESPIRATORY TRACT INFECTION	上気道感染	420	2013-12-23/ 2014-01-16	12	25	N	N	2	Y	回復	DOUBTFUL	DOSE NOT CHANGED
				Y	UPPER RESPIRATORY TRACT INFECTION	上気道感染	420	2014-02-03/ 2014-02-27	54	25	N		2	Y	回復	DOUBTFUL	DOSE NOT CHANGED
CLL	COHORT3: CLL	810301	7[redacted]/ M	Y	HYPERPHOSPHATEMIA	高リン酸塩血症	420	2013-04-25/ 2013-04-28	2	4	N	N	1	N	回復	DOUBTFUL	DOSE NOT CHANGED
				Y	DE QUERVAIN'S TENOSYNOVITIS	狭窄性腱鞘炎	420	2013-04-27/ 2014-05-13	4	382	N	N	2	Y	回復	DOUBTFUL	DOSE NOT CHANGED
				Y	RHINITIS	鼻炎	420	2013-04-28/ 2013-04-29	5	2	N	N	1	Y	回復	DOUBTFUL	DOSE NOT CHANGED
				Y	ORAL HAEMORRHAGE	口腔内出血	420	2013-04-29/ 2013-07-07	6	70	N	N	1	N	回復	DOUBTFUL	DOSE NOT CHANGED
				Y	EPISTAXIS	鼻出血	420	2013-04-29/ 2013-05-06	6	8	N	N	1	N	回復	DOUBTFUL	DOSE NOT CHANGED
				Y	HYPERMAGNESEMIA	高マグネシウム血症	420	2013-04-30/ 2013-05-07	7	8	N	N	3	N	回復	DOUBTFUL	DOSE NOT CHANGED
				Y	LDH INCREASED	血中乳酸脱水素酵素増加	420	2013-04-30/ 2013-05-01	7	2	N	N	1	N	回復	DOUBTFUL	DOSE NOT CHANGED
				Y	WEIGHT LOSS	体重減少	280	2013-05-09/ 2013-05-25	16	17	N		1	N	回復	DOUBTFUL	DOSE NOT CHANGED
				Y	LDH INCREASED	血中乳酸脱水素酵素増加	280	2013-05-10/ 2013-05-11	17	2	N		1	N	回復	DOUBTFUL	DOSE NOT CHANGED

LSFAE101_1_J: Treatment-Emergent Adverse Events (Causality = DOUBTFUL); All-Treated Analysis Population (Study PCI-32765-JPN-101)

Tumor Subtype	Cohort	Subject ID	Age/ Sex	TEAE	Reported Term	MedDRA Preferred Term	Dose at Onset of AE (mg)	Start Date/ End Date	AE Start Day	Duration (Days)	SAE	DLT	CTCAE Toxicity Grade	Concomitant or Additional Treatment Given	Outcome	Causality	Action Taken
				Y	DRY SKIN	皮膚乾燥	280	2013-05-24/ 2013-07-27	31	65	N		1	Y	回復	DOUBTFUL	DOSE NOT CHANGED
				Y	ANAL HEMORRHAGE	肛門出血	280	2013-06-30/ 2013-07-02	68	3	N		1	N	回復	DOUBTFUL	DOSE NOT CHANGED
				Y	NEUROGENIC BLADDER	神経因性膀胱	280	2013-07-04/ 2013-11-20	72	140	N		2	Y	回復	DOUBTFUL	DOSE NOT CHANGED
				Y	WEIGHT LOSS	体重減少	280	2013-07-11/ 2013-07-31	79	21	N		1	N	回復	DOUBTFUL	DOSE NOT CHANGED
				Y	CREATININE INCREASED	血中クレアチニン増加	280	2013-09-25/ 2013-10-23	155	29	N		2	N	回復	DOUBTFUL	DOSE NOT CHANGED
				Y	BUN INCREASED	血中尿素増加	280	2013-09-25/ 2013-10-23	155	29	N		1	N	回復	DOUBTFUL	DOSE NOT CHANGED
				Y	ANOREXIA	食欲減退	280	2013-10-07/ 2013-10-09	167	3	N		1	N	回復	DOUBTFUL	DOSE NOT CHANGED
				Y	WORSENING OF DIABETES MELLITUS	糖尿病	280	2013-12-19/	240		N		1	Y	未回復	DOUBTFUL	DOSE NOT CHANGED
				Y	NASAL STUFFINESS	鼻閉	0	2014-05-16/	388		N		1	Y	未回復	DOUBTFUL	DOSE NOT CHANGED
				Y	DIFFICULTY SWALLOWING	嚥下障害	0	2014-05-19/	391		N		1	N	未回復	DOUBTFUL	DOSE NOT CHANGED
CLL	COHORT2: 560 MG	810204	7[redacted]/ F	Y	WORSENING OF HYPERGLYCEMIA	高血糖	560	2013-04-02/ 2013-04-16	105	15	N		2	N	回復	DOUBTFUL	DOSE NOT CHANGED
				Y	CONGESTION(PHARYNX)	上気道うっ血	560	2013-07-22/ 2013-08-20	216	30	N		1	N	回復	DOUBTFUL	DOSE NOT CHANGED
				Y	COMMON COLD	鼻咽頭炎	560	2014-01-21/ 2014-01-24	399	4	N		1	N	回復	DOUBTFUL	DOSE NOT CHANGED
SLL	COHORT1: 420 MG	810202	4[redacted]/ M	Y	WEIGHT GAIN	体重増加	420	2014-05-07/ 2014-06-04	582	29	N		2	N	回復	DOUBTFUL	DOSE NOT CHANGED
SLL	COHORT3: CLL	810207	6[redacted]/ M	Y	HEADACHE	頭痛	420	2014-03-26/ 2014-03-26	176	1	N		1	N	回復	DOUBTFUL	DOSE NOT CHANGED
SLL	COHORT2: 560 MG	810103	5[redacted]/ M	Y	PAPULOERYTHEMATOUS RASH(SHOULDER,CHEST,BACK,ARM,LOWER LEGS)	丘疹性皮疹	560	2013-01-30/	15		N	N	2	Y	未回復	DOUBTFUL	DOSE NOT CHANGED

LSFAE101_1_J: Treatment-Emergent Adverse Events (Causality = DOUBTFUL); All-Treated Analysis Population (Study PCI-32765-JPN-101)

Tumor Subtype	Cohort	Subject ID	Age/ Sex	TEAE	Reported Term	MedDRA Preferred Term	Dose at Onset of AE (mg)	Start Date/ End Date	AE Start Day	Duration (Days)	SAE	DLT	CTCAE Toxicity Grade	Concomitant or Additional Treatment Given	Outcome	Causality	Action Taken
				Y	HCO3 INCREASED	血中重炭酸塩増加	560	2013-02-06/ 2013-02-13	22	8	N	N	1	N	回復	DOUBTFUL	DOSE NOT CHANGED
				Y	HCO3 INCREASED	血中重炭酸塩増加	560	2013-02-20/ 2013-03-18	36	27	N	N	1	N	回復	DOUBTFUL	DOSE NOT CHANGED
				Y	HYPEREMIA	充血	560	2013-03-03/ 2013-03-17	47	15	N		1	N	回復	DOUBTFUL	DOSE NOT CHANGED
				Y	HCO3 INCREASED	血中重炭酸塩増加	560	2013-04-17/ 2013-05-13	92	27	N		1	N	回復	DOUBTFUL	DOSE NOT CHANGED
				Y	CELLULITIS	蜂巣炎	560	2013-04-20/ 2013-05-03	95	14	N		1	Y	回復	DOUBTFUL	DOSE NOT CHANGED
				Y	CELLULITIS	蜂巣炎	560	2013-05-23/ 2013-05-28	128	6	N		2	Y	回復	DOUBTFUL	DOSE NOT CHANGED
				Y	OTITIS PINNA	外耳炎	560	2013-06-09/ 2013-08-07	145	60	N		2	Y	回復	DOUBTFUL	DOSE NOT CHANGED
				Y	PROTEINURIA	蛋白尿	560	2013-06-12/ 2013-06-26	148	15	N		1	N	回復	DOUBTFUL	DOSE NOT CHANGED
				Y	CELLULITIS	蜂巣炎	560	2013-06-23/ 2013-09-04	159	74	N		2	Y	回復	DOUBTFUL	DOSE NOT CHANGED
				Y	HCO3 INCREASED	血中重炭酸塩増加	560	2013-06-26/ 2013-07-08	162	13	N		1	N	回復	DOUBTFUL	DOSE NOT CHANGED
				Y	PROTEINURIA	蛋白尿	560	2013-07-24/ 2013-08-07	190	15	N		2	N	回復	DOUBTFUL	DOSE NOT CHANGED
				Y	HCO3 INCREASED	血中重炭酸塩増加	560	2013-08-07/ 2013-08-21	204	15	N		1	N	回復	DOUBTFUL	DOSE NOT CHANGED
				Y	HCO3 INCREASED	血中重炭酸塩増加	560	2013-10-02/ 2013-11-13	260	43	N		1	N	回復	DOUBTFUL	DOSE NOT CHANGED
				Y	HCO3 INCREASED	血中重炭酸塩増加	560	2014-03-19/ 2014-04-16	428	29	N		1	N	回復	DOUBTFUL	DOSE NOT CHANGED
				Y	MAXILLARY SINUSITIS	副鼻腔炎	560	2014-04-02/	442		N		1	Y	未回復	DOUBTFUL	DOSE NOT CHANGED
SLL	COHORT2: 560 MG	810106	7[redacted]/ M	Y	COMMON COLD	鼻咽頭炎	560	2014-01-20/ 2014-02-19	251	31	N		1	Y	回復	DOUBTFUL	DOSE NOT CHANGED
FL	COHORT1: 420 MG	810201	5[redacted]/ M	Y	ANEMIA	貧血		2012-10-15/ 2012-10-29	6	15	N	N	1	N	回復	DOUBTFUL	DOSE NOT CHANGED
				Y	ACUTE GASTROENTERITIS	胃腸炎	420	2012-12-22/ 2013-01-04	74	14	N		1	Y	回復	DOUBTFUL	DOSE NOT CHANGED

LSFAE101_1_J: Treatment-Emergent Adverse Events (Causality = DOUBTFUL); All-Treated Analysis Population (Study PCI-32765-JPN-101)

Tumor Subtype	Cohort	Subject ID	Age/ Sex	TEAE	Reported Term	MedDRA Preferred Term	Dose at Onset of AE (mg)	Start Date/ End Date	AE Start Day	Duration (Days)	SAE	DLT	CTCAE Toxicity Grade	Concomitant or Additional Treatment Given	Outcome	Causality	Action Taken
				Y	PAIN(RIGHT LOWER LEG)	四肢痛	420	2013-02-08/ 2013-02-28	122	21	N		1	Y	回復	DOUBTFUL	DOSE NOT CHANGED
MCL	COHORT2: 560 MG	810203	4[redacted]/ M	Y	CRP INCREASED	Ｃ－反応性蛋白増加	420	2013-05-22/ 2013-06-12	134	22	N		1	N	回復	DOUBTFUL	DOSE NOT CHANGED
				Y	TOTAL BILIRUBIN INCREASED	血中ビリルビン増加	420	2013-06-02/ 2013-06-03	145	2	N		2	N	回復	DOUBTFUL	DOSE NOT CHANGED
				Y	TOTAL BILIRUBIN INCREASED	血中ビリルビン増加	0	2013-06-03/ 2013-06-05	146	3	N		1	N	回復	DOUBTFUL	DOSE NOT CHANGED
				Y	TOTAL BILIRUBIN INCREASED	血中ビリルビン増加	280	2013-09-11/ 2013-09-25	246	15	N		1	N	回復	DOUBTFUL	DOSE NOT CHANGED
				Y	INFLUENZA	インフルエンザ	280	2014-01-22/ 2014-01-27	379	6	N		1	Y	回復	DOUBTFUL	DOSE NOT CHANGED
				Y	DIARRHEA	下痢	280	2014-05-12/ 2014-05-14	489	3	N		1	N	回復	DOUBTFUL	DOSE NOT CHANGED
OTHER	COHORT2: 560 MG	810102	6[redacted]/ M	Y	CRP INCREASED	Ｃ－反応性蛋白増加	560	2013-01-15/ 2013-01-21	7	7	N	N	1	N	回復	DOUBTFUL	DOSE NOT CHANGED
				Y	NAUSEA	悪心	560	2013-01-19/ 2013-01-24	11	6	N	N	1	N	回復	DOUBTFUL	DOSE NOT CHANGED
				Y	HCO3 INCREASED	血中重炭酸塩増加	560	2013-01-21/ 2013-03-13	13	52	N	N	1	N	回復	DOUBTFUL	DOSE NOT CHANGED
				Y	CRP INCREASED	Ｃ－反応性蛋白増加	560	2013-01-30/ 2013-02-06	22	8	N	N	1	N	回復	DOUBTFUL	DOSE NOT CHANGED
				Y	SINUSITIS	副鼻腔炎	560	2013-03-25/	76		N		2	Y	未回復	DOUBTFUL	DOSE NOT CHANGED
				Y	HCO3 INCREASED	血中重炭酸塩増加	560	2013-04-22/ 2013-05-22	104	31	N		1	N	回復	DOUBTFUL	DOSE NOT CHANGED
				Y	CRP INCREASED	Ｃ－反応性蛋白増加	560	2013-05-08/ 2013-05-22	120	15	N		1	N	回復	DOUBTFUL	DOSE NOT CHANGED
				Y	AST INCREASED	アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	560	2013-07-03/ 2013-07-17	176	15	N		1	N	回復	DOUBTFUL	DOSE NOT CHANGED
				Y	RASH(BACK,ARM)	発疹	560	2013-08-28/	232		N		1	Y	未回復	DOUBTFUL	DOSE NOT CHANGED

LSFAE101_1_J: Treatment-Emergent Adverse Events (Causality = DOUBTFUL); All-Treated Analysis Population (Study PCI-32765-JPN-101)

Tumor Subtype	Cohort	Subject ID	Age/ Sex	TEAE	Reported Term	MedDRA Preferred Term	Dose at Onset of AE (mg)	Start Date/ End Date	AE Start Day	Duration (Days)	SAE	DLT	CTCAE Toxicity Grade	Concomitant or Additional Treatment Given	Outcome	Causality	Action Taken
				Y	BLURRED VISION	霧視	560	2013-08-28/	232		N		1	N	未回復	DOUBTFUL	DOSE NOT CHANGED
				Y	HERPES SIMPLEX	単純ヘルペス	560	2013-09-25/ 2013-10-07	260	13	N		1	Y	回復	DOUBTFUL	DOSE NOT CHANGED
				Y	HCO3 INCREASED	血中重炭酸塩増加	560	2013-10-09/ 2013-11-06	274	29	N		1	N	回復	DOUBTFUL	DOSE NOT CHANGED
				Y	HYPOPHOSPHATEMIA	低リン酸血症	560	2013-11-20/ 2013-12-04	316	15	N		2	N	回復	DOUBTFUL	DOSE NOT CHANGED
				Y	HCO3 INCREASED	血中重炭酸塩増加	560	2013-12-18/ 2013-12-27	344	10	N		1	N	回復	DOUBTFUL	DOSE NOT CHANGED
				Y	HCO3 INCREASED	血中重炭酸塩増加	560	2014-01-15/ 2014-02-26	372	43	N		1	N	回復	DOUBTFUL	DOSE NOT CHANGED
				Y	VERTIGO	回転性めまい	560	2014-02-03/ 2014-02-03	391	1	N		1	N	回復	DOUBTFUL	DOSE NOT CHANGED
				Y	HCO3 INCREASED	血中重炭酸塩増加	560	2014-03-26/ 2014-04-09	442	15	N		1	N	回復	DOUBTFUL	DOSE NOT CHANGED
				Y	HYPOPHOSPHATEMIA	低リン酸血症	560	2014-04-09/ 2014-04-23	456	15	N		2	N	回復	DOUBTFUL	DOSE NOT CHANGED
				Y	SUBCUTANEOUS NODULE(LEFT EYE ANGLE)	皮膚腫瘤	560	2014-04-09/	456		N		1	N	未回復	DOUBTFUL	DOSE NOT CHANGED
				Y	HYPOPHOSPHATEMIA	低リン酸血症	560	2014-05-07/ 2014-05-21	484	15	N		2	N	回復	DOUBTFUL	DOSE NOT CHANGED
				Y	HCO3 INCREASED	血中重炭酸塩増加	560	2014-05-07/ 2014-05-21	484	15	N		1	N	回復	DOUBTFUL	DOSE NOT CHANGED

Key: TEAE=Treatment-Emergent Adverse Event, SAE=Serious Adverse Event, DLT=Dose-Limiting Toxicity
Note: Adverse events were coded using MedDRA Version 16.1.

表 2.7.4-付録-68 Treatment-Emergent Adverse Events (Causality = UNLIKELY RELATED); Safety Population (Study PCYC-1112-CA)

LSFAE1112_1_J: Treatment-Emergent Adverse Events (Causality = UNLIKELY RELATED); Safety Population (Study PCYC-1112-CA)

Treatment	Subject ID	Age/Sex/ Race	Duration of Treatment (months)	MedDRA Preferred Term	Toxicity Grade	SAE	Adverse Event Start Date/End Date	AE Start Day[a]	Duration (Days)[b]	Causality	Action Taken	Outcome
Ibrutinib	032-006	5[redacted]/M/White	6.0	心停止	5	Y	2013-08-07/2013-08-07	182	1	Unlikely Related	Drug Withdrawn/Not Applicable	死亡
Ibrutinib	038-002	4[redacted]/F/White	11.6	頭痛	1	N	2012-11-28/	9		Unlikely Related	Dose Not Changed/Not Applicable	未回復
Ibrutinib	038-003	5[redacted]/F/White	11.3	筋骨格痛	1	N	2013-02-06/2013-03	72		Unlikely Related	Concomitant or Additional Treatment Given/Dose Not Changed	回復
Ibrutinib	038-004	8[redacted]/M/Asian	8.8	眼瞼炎	1	N	2013-10-01/	232		Unlikely Related	Concomitant or Additional Treatment Given/Dose Not Changed	未回復
Ibrutinib	038-005	7[redacted]/M/Asian	8.5	帯状疱疹	3	Y	2013-10-01/	224		Unlikely Related	Hospitalization/Prolongation of Hospitalization/Concomitant or Additional Treatment Given/Dose Not Changed/Other	未回復
Ofatumumab	038-007	7[redacted]/M/White	5.3	心拍数増加	1	N	2013-03-19/2013-04-15	1	28	Unlikely Related	Dose Not Changed/Not Applicable	回復
				歩行障害	1	N	2013-03-31/2013-04-14	13	15	Unlikely Related	Dose Not Changed/Not Applicable	回復
				口腔内出血	1	N	2013-03-31/2013-04-08	13	9	Unlikely Related	Dose Not Changed/Not Applicable	回復
				眼痛	1	N	2013-04-01/2013-05-06	14	36	Unlikely Related	Dose Not Changed/Not Applicable	回復
				硝子体浮遊物	1	N	2013-04-01/2013-06-03	14	64	Unlikely Related	Dose Not Changed/Not Applicable	回復
Ibrutinib	038-010	6[redacted]/M/White	7.6	浮動性めまい	1	N	2013-06-05/2013-07-20	78	46	Unlikely Related	Dose Not Changed/Not Applicable	回復
Ibrutinib	107-001	8[redacted]/F/White	4.9	疲労	1	N	2013-03-20/2013-06-20	8	93	Unlikely Related	Dose Not Changed/Not Applicable	回復

LSFAE1112_1_J: Treatment-Emergent Adverse Events (Causality = UNLIKELY RELATED); Safety Population (Study PCYC-1112-CA)

Treatment	Subject ID	Age/Sex/ Race	Duration of Treatment (months)	MedDRA Preferred Term	Toxicity Grade	SAE	Adverse Event Start Date/End Date	AE Start Day[a]	Duration (Days)[b]	Causality	Action Taken	Outcome
Ibrutinib	127-001	5[redacted]/M/White	10.2	関節痛	2	N	2013-01-15/	69		Unlikely Related	Dose Not Changed/Not Applicable	未回復
Ibrutinib	127-002	7[redacted]/M/White	11.7	下痢	1	N	2013-07/			Unlikely Related	Dose Not Changed/Not Applicable	軽快
				下痢	1	N	2013-03-01/2013-03-28	107	28	Unlikely Related	Dose Not Changed/Not Applicable	回復
Ofatumumab	127-003	5[redacted]/F/White	1.6	膿痂疹	1	N	2013-01-24/	59		Unlikely Related	Concomitant or Additional Treatment Given/Dose Not Changed	軽快
				ウイルス感染	2	N	2013-01-24/	59		Unlikely Related	Concomitant or Additional Treatment Given/Dose Not Changed/Other	軽快
Ofatumumab	127-004	7[redacted]/M/White	5.4	末梢性感覚ニューロパチー	1	N	2013-03/2013-03-28			Unlikely Related	Dose Not Changed/Not Applicable	回復
Ofatumumab	127-008	5[redacted]/M/White	5.3	口の錯感覚	1	N	2013-04-18/2013-05-16	22	29	Unlikely Related	Dose Not Changed/Not Applicable	回復
				乳房圧痛	1	N	2013-06-06/2013-07-12	71	37	Unlikely Related	Dose Not Changed/Not Applicable	回復
Ofatumumab	199-001	6[redacted]/M/White	5.3	腹部膨満	1	N	2013-03-11/	5		Unlikely Related	Dose Not Changed/Not Applicable	未回復
Ibrutinib	200-001	5[redacted]/F/Black Or African American	10.8	貧血	1	N	2012-12-13/2013-01-11	1	30	Unlikely Related	Dose Not Changed/Not Applicable	回復（後遺症あり）
				貧血	3	N	2013-02-01/2013-02-10	51	10	Unlikely Related	Dose Not Changed/Non-Drug Therapy	回復
				貧血	2	N	2013-02-11/2013-03-14	61	32	Unlikely Related	Dose Not Changed/Non-Drug Therapy	回復
				貧血	2	N	2013-03-14/2013-03-21	92	8	Unlikely Related	Dose Not Changed/Not Applicable	回復
				貧血	2	N	2013-03-21/2013-03-25	99	5	Unlikely Related	Dose Not Changed/Not Applicable	回復

LSFAE1112_1_J: Treatment-Emergent Adverse Events (Causality = UNLIKELY RELATED); Safety Population (Study PCYC-1112-CA)

Treatment	Subject ID	Age/Sex/ Race	Duration of Treatment (months)	MedDRA Preferred Term	Toxicity Grade	SAE	Adverse Event Start Date/End Date	AE Start Day[a]	Duration (Days)[b]	Causality	Action Taken	Outcome
				血小板減少症	1	N	2013-03-21/2013-03-28	99	8	Unlikely Related	Dose Not Changed/Not Applicable	回復
				貧血	3	N	2013-03-25/2013-03-28	103	4	Unlikely Related	Dose Not Changed/Non-Drug Therapy	回復
				貧血	2	N	2013-03-28/2013-04-23	106	27	Unlikely Related	Dose Not Changed/Non-Drug Therapy	回復
				赤芽球癆	2	N	2013-04-30/	139		Unlikely Related	Concomitant or Additional Treatment Given/Dose Not Changed	未回復
Ibrutinib	200-004	8[redacted]/F/White	10.5	リンパ球増加症	2	N	2013-01-07/	15		Unlikely Related	Dose Not Changed/Not Applicable	軽快
				好中球減少症	2	N	2013-01-07/2013-01-13	15	7	Unlikely Related	Dose Not Changed/Not Applicable	回復
Ibrutinib	200-008	6[redacted]/F/White	7.6	血小板減少症	2	N	2013-03-28/2013-04-05	8	9	Unlikely Related	Dose Not Changed/Not Applicable	回復
Ibrutinib	210-003	7[redacted]/M/White	9.0	悪心	1	N	2013-05-24/2013-05-24	109	1	Unlikely Related	Dose Not Changed/Not Applicable	回復
				嘔吐	1	N	2013-05-24/2013-05-24	109	1	Unlikely Related	Dose Not Changed/Not Applicable	回復
Ibrutinib	217-006	7[redacted]/M/White	14.8	副鼻腔炎	2	N	2013-06/2013-07			Unlikely Related	Concomitant or Additional Treatment Given/Dose Not Changed	回復
				皮膚有棘細胞癌	1	N	2013-06/2013-06			Unlikely Related	Dose Not Changed/Other	回復
				四肢痛	1	N	2012-09-23/2012-09-28	40	6	Unlikely Related	Concomitant or Additional Treatment Given/Dose Not Changed	回復
				高尿酸血症	1	N	2012-09-26/2013-02-20	43	148	Unlikely Related	Concomitant or Additional Treatment Given/Dose Not Changed	回復

LSFAE1112_1_J: Treatment-Emergent Adverse Events (Causality = UNLIKELY RELATED); Safety Population (Study PCYC-1112-CA)

Treatment	Subject ID	Age/Sex/ Race	Duration of Treatment (months)	MedDRA Preferred Term	Toxicity Grade	SAE	Adverse Event Start Date/End Date	AE Start Day[a]	Duration (Days)[b]	Causality	Action Taken	Outcome
				口内乾燥	1	N	2012-11-28/	106		Unlikely Related	Dose Not Changed/Not Applicable	未回復
				関節痛	1	N	2012-12-12/	120		Unlikely Related	Concomitant or Additional Treatment Given/Dose Not Changed	未回復
				骨痛	1	N	2012-12-12/	120		Unlikely Related	Dose Not Changed/Not Applicable	未回復
				鼻閉	1	N	2013-01-23/2013-06	162		Unlikely Related	Concomitant or Additional Treatment Given/Dose Not Changed	回復
				末梢性浮腫	1	N	2013-02-15/2013-04-17	185	62	Unlikely Related	Concomitant or Additional Treatment Given/Dose Not Changed	回復
Ofatumumab	217-013	6[redacted]/F/White	5.3	頭痛	1	N	2012-09-22/2012-09-23	2	2	Unlikely Related	Dose Not Changed/Not Applicable	回復
				口腔ヘルペス	1	N	2012-09-22/2012-10-15	2	24	Unlikely Related	Concomitant or Additional Treatment Given/Dose Not Changed	回復
				発疹	1	N	2012-09-22/2012-09-23	2	2	Unlikely Related	Dose Not Changed/Not Applicable	回復
				関節痛	1	N	2012-09-25/2012-09-25	5	1	Unlikely Related	Dose Not Changed/Not Applicable	回復
				背部痛	2	N	2012-10-13/2012-10-13	23	1	Unlikely Related	Concomitant or Additional Treatment Given/Dose Not Changed	回復
				下痢	1	N	2012-10-13/2012-10-13	23	1	Unlikely Related	Dose Not Changed/Not Applicable	回復
				疲労	2	N	2012-10-25/2012-11-08	35	15	Unlikely Related	Dose Not Changed/Not Applicable	回復
				疲労	1	N	2012-11-08/2012-12-07	49	30	Unlikely Related	Dose Not Changed/Not Applicable	回復

LSFAE1112_1_J: Treatment-Emergent Adverse Events (Causality = UNLIKELY RELATED); Safety Population (Study PCYC-1112-CA)

Treatment	Subject ID	Age/Sex/ Race	Duration of Treatment (months)	MedDRA Preferred Term	Toxicity Grade	SAE	Adverse Event Start Date/End Date	AE Start Day[a]	Duration (Days)[b]	Causality	Action Taken	Outcome
				上気道感染	1	N	2013-01-24/2013-02-01	126	9	Unlikely Related	Concomitant or Additional Treatment Given/Dose Not Changed	回復
				便秘	1	N	2013-02-28/	161		Unlikely Related	Dose Not Changed/Not Applicable	未回復
Ibrutinib	217-015	7[redacted]/M/White	13.5	貧血	1	N	2012-10-05/2012-10-12	15	8	Unlikely Related	Dose Not Changed/Non-Drug Therapy	回復
				貧血	1	N	2013-05-24/2013-08-16	246	85	Unlikely Related	Dose Not Changed/Non-Drug Therapy	回復
				疲労	2	N	2013-07-19/	302		Unlikely Related	Dose Not Changed/Not Applicable	未回復
Ofatumumab	217-021	5[redacted]/F/White	5.3	上気道感染	2	N	2012-11-05/	32		Unlikely Related	Concomitant or Additional Treatment Given/Dose Not Changed	未回復
Ofatumumab	217-024	7[redacted]/M/White	0.6	下痢	3	N	2012-11-10/2012-11-14	13	5	Unlikely Related	Concomitant or Additional Treatment Given/Dose Not Changed	回復
				低カリウム血症	1	N	2012-11-11/2012-11-28	14	18	Unlikely Related	Concomitant or Additional Treatment Given/Dose Not Changed	回復
				口内炎	1	N	2012-11-11/	14		Unlikely Related	Concomitant or Additional Treatment Given/Dose Not Changed	未回復
				低カルシウム血症	2	N	2012-11-13/2012-11-13	16	1	Unlikely Related	Concomitant or Additional Treatment Given/Dose Not Changed	回復
				低マグネシウム血症	1	N	2012-11-14/2012-11-14	17	1	Unlikely Related	Concomitant or Additional Treatment Given/Dose Not Changed	回復
				低カルシウム血症	2	N	2012-11-15/2012-11-15	18	1	Unlikely Related	Concomitant or Additional Treatment Given/Dose Not Changed	回復

LSFAE1112_1_J: Treatment-Emergent Adverse Events (Causality = UNLIKELY RELATED); Safety Population (Study PCYC-1112-CA)

Treatment	Subject ID	Age/Sex/ Race	Duration of Treatment (months)	MedDRA Preferred Term	Toxicity Grade	SAE	Adverse Event Start Date/End Date	AE Start Day[a]	Duration (Days)[b]	Causality	Action Taken	Outcome
				低カルシウム血症	2	N	2012-11-20/2012-11-29	23	10	Unlikely Related	Concomitant or Additional Treatment Given/Dose Not Changed	回復
				血小板減少症	4	N	2012-11-20/	23		Unlikely Related	Dose Not Changed/Non-Drug Therapy	未回復
Ofatumumab	217-025	5[redacted]/M/White	5.3	副鼻腔炎	2	N	2013-01-03/2013-01-23	37	21	Unlikely Related	Concomitant or Additional Treatment Given/Dose Not Changed	回復
				結膜出血	1	N	2013-01-18/2013-02-13	52	27	Unlikely Related	Dose Not Changed/Not Applicable	回復
				末梢性浮腫	1	N	2013-02-13/2013-03-13	78	29	Unlikely Related	Dose Not Changed/Not Applicable	回復
Ibrutinib	217-027	6[redacted]/M/White	10.6	疲労	2	N	2013-05-01/	134		Unlikely Related	Dose Not Changed/Not Applicable	未回復
Ibrutinib	217-029	7[redacted]/F/White	7.5	副鼻腔分泌過多	1	N	2013-01-10/	2		Unlikely Related	Dose Not Changed/Not Applicable	未回復
				毛包炎	1	N	2013-01-30/2013-03-27	22	57	Unlikely Related	Concomitant or Additional Treatment Given/Dose Not Changed	回復
				四肢痛	1	N	2013-02-13/2013-02-16	36	4	Unlikely Related	Concomitant or Additional Treatment Given/Dose Not Changed	回復
Ibrutinib	217-031	6[redacted]/M/White	9.5	咽喉乾燥	1	N	2013-01-24/2013-02-05	3	13	Unlikely Related	Dose Not Changed/Not Applicable	回復
				鼻漏	1	N	2013-01-25/2013-02-05	4	12	Unlikely Related	Concomitant or Additional Treatment Given/Dose Not Changed	回復
				咳嗽	1	N	2013-02-05/	15		Unlikely Related	Concomitant or Additional Treatment Given/Dose Not Changed	未回復
Ibrutinib	217-032	6[redacted]/M/White	9.5	関節痛	1	N	2013-04-10/	78		Unlikely Related	Dose Not Changed/Not Applicable	未回復

LSFAE1112_1_J: Treatment-Emergent Adverse Events (Causality = UNLIKELY RELATED); Safety Population (Study PCYC-1112-CA)

Treatment	Subject ID	Age/Sex/ Race	Duration of Treatment (months)	MedDRA Preferred Term	Toxicity Grade	SAE	Adverse Event Start Date/End Date	AE Start Day[a]	Duration (Days)[b]	Causality	Action Taken	Outcome
Ibrutinib	217-041	8[redacted]/M/Black Or African American	7.2	低カリウム血症	1	N	2013-05-20/2013-07-15	50	57	Unlikely Related	Concomitant or Additional Treatment Given/Dose Not Changed	回復
Ibrutinib	217-042	6[redacted]/F/White	7.2	下痢	1	N	2013-04-04/2013-04-04	3	1	Unlikely Related	Dose Not Changed/Not Applicable	回復
Ibrutinib	217-044	7[redacted]/M/White	6.9	点状出血	1	N	2013-04-11/2013-05-02	1	22	Unlikely Related	Dose Not Changed/Not Applicable	回復
				鼻閉	1	N	2013-04-23/2013-04-24	13	2	Unlikely Related	Dose Not Changed/Not Applicable	回復
Ofatumumab	349-002	5[redacted]/F/White	0.4	腹痛	1	N	2012-11-09/2012-11-15	1	7	Unlikely Related	Dose Not Changed/Not Applicable	回復
				食欲減退	1	N	2012-11-09/	1		Unlikely Related	Dose Not Changed/Not Applicable	未回復
				疲労	1	N	2012-11-09/	1		Unlikely Related	Dose Not Changed/Not Applicable	未回復
				リンパ球増加症	2	N	2012-11-09/2012-11-09	1	1	Unlikely Related	Dose Not Changed/Not Applicable	回復
				四肢痛	1	N	2012-11-15/	7		Unlikely Related	Dose Not Changed/Not Applicable	未回復
				貧血	2	N	2012-11-06/2012-11-26	-3	21	Unlikely Related	Dose Not Changed/Not Applicable	回復
				白血球増加症	2	N	2012-11-06/2012-11-09	-3	4	Unlikely Related	Dose Not Changed/Not Applicable	回復
				血小板減少症	2	N	2012-11-06/2012-11-26	-3	21	Unlikely Related	Dose Not Changed/Not Applicable	回復
Ofatumumab	349-003	6[redacted]/M/White	5.4	頭痛	1	N	2012-11-19/	8		Unlikely Related	Dose Not Changed/Not Applicable	未回復
Ibrutinib	349-004	6[redacted]/F/White	10.9	筋骨格痛	1	N	2013-01-31/2013-02-28	53	29	Unlikely Related	Dose Not Changed/Not Applicable	回復
Ofatumumab	349-007	6[redacted]/M/White	5.7	消化不良	1	N	2013-02-11/2013-02-19	8	9	Unlikely Related	Dose Not Changed/Not Applicable	回復

LSFAE1112_1_J: Treatment-Emergent Adverse Events (Causality = UNLIKELY RELATED); Safety Population (Study PCYC-1112-CA)

Treatment	Subject ID	Age/Sex/ Race	Duration of Treatment (months)	MedDRA Preferred Term	Toxicity Grade	SAE	Adverse Event Start Date/End Date	AE Start Day[a]	Duration (Days)[b]	Causality	Action Taken	Outcome
Ofatumumab	349-009	7[redacted]/F/White	1.6	発熱	1	N	2013-04-01/2013-04-01	19	1	Unlikely Related	Dose Not Changed/Not Applicable	回復
Ofatumumab	349-010	7[redacted]/M/Patient Declined To Answer	5.3	不眠症	1	N	2013-02-25/	15		Unlikely Related	Dose Not Changed/Not Applicable	未回復
				うつ病	1	N	2013-03-11/2013-04-29	29	50	Unlikely Related	Dose Not Changed/Not Applicable	回復（後遺症あり）
				咳嗽	1	N	2013-04-01/2013-04-29	50	29	Unlikely Related	Dose Not Changed/Not Applicable	回復
				鼻漏	1	N	2013-04-01/2013-04-29	50	29	Unlikely Related	Dose Not Changed/Not Applicable	回復
				便秘	1	N	2013-04-29/2013-05-28	78	30	Unlikely Related	Dose Not Changed/Not Applicable	回復
				ヘルペス後神経痛	2	N	2013-05-15/	94		Unlikely Related	Dose Not Changed/Not Applicable	未回復
				多汗症	1	N	2013-05-28/	107		Unlikely Related	Dose Not Changed/Not Applicable	未回復
Ofatumumab	349-011	7[redacted]/M/White	5.1	筋骨格痛	1	N	2013-04-23/2013-04-23	29	1	Unlikely Related	Dose Not Changed/Not Applicable	回復
				咳嗽	1	N	2013-04-27/2013-04-30	33	4	Unlikely Related	Dose Not Changed/Not Applicable	回復
				肺うっ血	1	N	2013-04-27/2013-04-30	33	4	Unlikely Related	Dose Not Changed/Not Applicable	回復
Ibrutinib	349-014	8[redacted]/M/White	7.4	失神	1	N	2013-04-11/2013-04-11	15	1	Unlikely Related	Dose Not Changed/Not Applicable	回復
				疲労	1	N	2013-04-19/2013-05-02	23	14	Unlikely Related	Dose Not Changed/Not Applicable	回復
				発熱	2	N	2013-04-19/2013-04-19	23	1	Unlikely Related	Dose Not Changed/Not Applicable	回復

LSFAE1112_1_J: Treatment-Emergent Adverse Events (Causality = UNLIKELY RELATED); Safety Population (Study PCYC-1112-CA)

Treatment	Subject ID	Age/Sex/ Race	Duration of Treatment (months)	MedDRA Preferred Term	Toxicity Grade	SAE	Adverse Event Start Date/End Date	AE Start Day[a]	Duration (Days)[b]	Causality	Action Taken	Outcome
				尿路感染	1	N	2013-04-19/2013-04-25	23	7	Unlikely Related	Dose Not Changed/Not Applicable	回復
Ofatumumab	349-016	7[redacted]/F/White	4.4	異常な夢	1	N	2013-04-09/	8		Unlikely Related	Dose Not Changed/Not Applicable	未回復
				咳嗽	1	N	2013-05-26/2013-05-31	55	6	Unlikely Related	Dose Not Changed/Not Applicable	回復
				呼吸困難	1	N	2013-05-26/2013-05-31	55	6	Unlikely Related	Dose Not Changed/Not Applicable	回復
				側腹部痛	1	N	2013-05-26/2013-05-31	55	6	Unlikely Related	Dose Not Changed/Not Applicable	回復
				倦怠感	1	N	2013-05-26/2013-05-31	55	6	Unlikely Related	Dose Not Changed/Not Applicable	回復
				メトヘモグロビン血症	2	Y	2013-05-26/2013-05-31	55	6	Unlikely Related	Hospitalization/Prolongation of Hospitalization/Dose Not Changed	回復
				心窩部不快感	1	N	2013-08-13/	134		Unlikely Related	Concomitant or Additional Treatment Given/Dose Not Changed	未回復
Ibrutinib	349-018	5[redacted]/M/White	7.1	胃食道逆流性疾患	1	N	2013-05-09/2013-05-16	36	8	Unlikely Related	Dose Not Changed/Not Applicable	回復
				胃食道逆流性疾患	1	N	2013-06-18/2013-07-31	76	44	Unlikely Related	Dose Not Changed/Not Applicable	回復
Ofatumumab	350-002	6[redacted]/M/White	5.3	咳嗽	1	N	2012-11-02/2012-11-30	1	29	Unlikely Related	Concomitant or Additional Treatment Given/Dose Not Changed	回復（後遺症あり）
				副鼻腔うっ血	1	N	2012-11-02/	1		Unlikely Related	Dose Not Changed/Not Applicable	未回復
Ofatumumab	350-004	6[redacted]/M/White	2.6	副鼻腔うっ血	2	N	2012-11-16/	12		Unlikely Related	Concomitant or Additional Treatment Given/Dose Not Changed	軽快

LSFAE1112_1_J: Treatment-Emergent Adverse Events (Causality = UNLIKELY RELATED); Safety Population (Study PCYC-1112-CA)

Treatment	Subject ID	Age/Sex/ Race	Duration of Treatment (months)	MedDRA Preferred Term	Toxicity Grade	SAE	Adverse Event Start Date/End Date	AE Start Day[a]	Duration (Days)[b]	Causality	Action Taken	Outcome
				消化不良	1	N	2012-11-28/2012-11-28	24	1	Unlikely Related	Concomitant or Additional Treatment Given/Dose Not Changed	回復
Ofatumumab	350-005	6[redacted]/F/White	5.4	上気道感染	2	N	2013-01-11/2013-02-11	46	32	Unlikely Related	Concomitant or Additional Treatment Given/Dose Not Changed	回復
Ibrutinib	350-008	6[redacted]/M/White	11.0	口腔ヘルペス	1	N	2013-01/2013-01-04			Unlikely Related	Dose Not Changed/Not Applicable	回復
				口腔咽頭痛	1	N	2013-01-07/2013-01-25	32	19	Unlikely Related	Dose Not Changed/Not Applicable	回復（後遺症あり）
Ibrutinib	350-010	6[redacted]/M/White	10.9	副鼻腔うっ血	1	N	2013-04-19/2013-05-20	131	32	Unlikely Related	Dose Not Changed/Not Applicable	回復
				腹痛	1	N	2013-05-06/2013-05-16	148	11	Unlikely Related	Concomitant or Additional Treatment Given/Dose Not Changed	回復
				鼓腸	1	N	2013-05-06/2013-05-16	148	11	Unlikely Related	Concomitant or Additional Treatment Given/Dose Not Changed	回復
Ofatumumab	350-011	7[redacted]/F/White	1.6	便秘	1	N	2013-01/			Unlikely Related	Dose Not Changed/Not Applicable	未回復
Ofatumumab	350-016	7[redacted]/M/White	4.4	貧血	3	N	2013-05-17/2013-05-24	36	8	Unlikely Related	Dose Not Changed/Non-Drug Therapy	回復
				貧血	3	N	2013-08-23/	134		Unlikely Related	Dose Not Changed/Non-Drug Therapy	未回復
				血小板減少症	3	N	2013-09-16/	158		Unlikely Related	Dose Not Changed/Non-Drug Therapy	未回復
Ofatumumab	379-001	6[redacted]/M/White	1.6	上気道感染	2	N	2013-05-07/2013-05-27	34	21	Unlikely Related	Concomitant or Additional Treatment Given/Dose Not Changed	回復
				ＥＣＯＧパフォーマンスステータス悪化	2	N	2013-05-23/	50		Unlikely Related	Dose Not Changed/Not Applicable	未回復
				疲労	2	N	2013-05-23/	50		Unlikely Related	Dose Not Changed/Not Applicable	未回復

LSFAE1112_1_J: Treatment-Emergent Adverse Events (Causality = UNLIKELY RELATED); Safety Population (Study PCYC-1112-CA)

Treatment	Subject ID	Age/Sex/ Race	Duration of Treatment (months)	MedDRA Preferred Term	Toxicity Grade	SAE	Adverse Event Start Date/End Date	AE Start Day[a]	Duration (Days)[b]	Causality	Action Taken	Outcome
				発熱	2	N	2013-05-23/	50		Unlikely Related	Dose Not Changed/Not Applicable	未回復
				急性腎不全	5	Y	2013-06-06/2013-06-09	64	4	Unlikely Related	Hospitalization/Prolongation of Hospitalization/Concomitant or Additional Treatment Given/Dose Not Changed	死亡
				敗血症	4	Y	2013-06-06/	64		Unlikely Related	Hospitalization/Prolongation of Hospitalization/Concomitant or Additional Treatment Given/Dose Not Changed	未回復
Ofatumumab	381-001	4[redacted]/M/Asian	5.7	ビタミンD欠乏	1	N	2013-07-10/	108		Unlikely Related	Dose Not Changed/Not Applicable	軽快
Ofatumumab	402-001	6[redacted]/M/White	1.6	貧血	3	N	2012-09-14/2012-09-20	44	7	Unlikely Related	Dose Not Changed/Non-Drug Therapy	回復
Ibrutinib	402-002	6[redacted]/F/White	12.7	上気道感染	2	N	2012-10-22/2012-10-24	5	3	Unlikely Related	Concomitant or Additional Treatment Given/Dose Not Changed	回復
				高血糖	1	N	2012-10-25/2013-02-06	8	105	Unlikely Related	Dose Not Changed/Not Applicable	回復
				抑うつ気分	2	N	2012-11-14/2013-02-06	28	85	Unlikely Related	Dose Not Changed/Not Applicable	回復
				便秘	2	N	2013-02-20/	126		Unlikely Related	Concomitant or Additional Treatment Given/Dose Not Changed	未回復
				上気道感染	2	N	2013-04-29/2013	194		Unlikely Related	Dose Not Changed/Not Applicable	回復
Ofatumumab	402-003	6[redacted]/M/White	5.3	血小板減少症	2	N	2012-11-30/	8		Unlikely Related	Dose Not Changed/Not Applicable	未回復
				関節痛	1	N	2012-12-25/2013-01-04	33	11	Unlikely Related	Dose Not Changed/Not Applicable	回復

LSFAE1112_1_J: Treatment-Emergent Adverse Events (Causality = UNLIKELY RELATED); Safety Population (Study PCYC-1112-CA)

Treatment	Subject ID	Age/Sex/ Race	Duration of Treatment (months)	MedDRA Preferred Term	Toxicity Grade	SAE	Adverse Event Start Date/End Date	AE Start Day[a]	Duration (Days)[b]	Causality	Action Taken	Outcome
				四肢痛	2	N	2012-12-28/2013-01-04	36	8	Unlikely Related	Dose Not Changed/Not Applicable	回復
				ウイルス感染	2	N	2013-01-08/2013-01-20	47	13	Unlikely Related	Concomitant or Additional Treatment Given/Drug Interrupted	回復
Ofatumumab	402-004	5[redacted]/M/White	6.0	腹部膨満	1	N	2013-01-18/	44		Unlikely Related	Dose Not Changed/Not Applicable	未回復
				錯感覚	1	N	2013-01-25/2013-04-12	51	78	Unlikely Related	Dose Not Changed/Not Applicable	回復
Ibrutinib	404-001	6[redacted]/F/White	11.6	好中球減少症	2	N	2012-12-05/2012-12-11	16	7	Unlikely Related	Dose Not Changed/Not Applicable	回復
				非心臓性胸痛	1	N	2013-01-04/	46		Unlikely Related	Dose Not Changed/Not Applicable	軽快
Ibrutinib	404-002	6[redacted]/F/White	10.4	疲労	1	N	2013-01-30/2013-02-11	36	13	Unlikely Related	Dose Not Changed/Not Applicable	回復
Ibrutinib	404-003	7[redacted]/F/White	7.9	歯肉感染	2	N	2013-05-28/	77		Unlikely Related	Concomitant or Additional Treatment Given/Dose Not Changed	軽快
				血栓性静脈炎	2	N	2013-06-28/	108		Unlikely Related	Dose Not Changed/Other	未回復
Ibrutinib	404-004	6[redacted]/M/Black Or African American	1.7	上気道咳症候群	1	N	2013-05-14/	40		Unlikely Related	Concomitant or Additional Treatment Given/Dose Not Changed	不明
Ibrutinib	406-001	5[redacted]/F/White	12.3	気管支炎	2	N	2013-01-22/2013-03-13	85	51	Unlikely Related	Concomitant or Additional Treatment Given/Dose Not Changed	回復
				咳嗽	1	N	2013-01-22/2013-03-13	85	51	Unlikely Related	Dose Not Changed/Not Applicable	回復
				カンジダ感染	1	N	2013-05-31/2013-06-27	214	28	Unlikely Related	Concomitant or Additional Treatment Given/Dose Not Changed	回復

LSFAE1112_1_J: Treatment-Emergent Adverse Events (Causality = UNLIKELY RELATED); Safety Population (Study PCYC-1112-CA)

Treatment	Subject ID	Age/Sex/ Race	Duration of Treatment (months)	MedDRA Preferred Term	Toxicity Grade	SAE	Adverse Event Start Date/End Date	AE Start Day[a]	Duration (Days)[b]	Causality	Action Taken	Outcome
Ibrutinib	406-002	7[redacted]/M/White	12.3	浮動性めまい	1	N	2012-10-30/2012-12-20	1	52	Unlikely Related	Dose Not Changed/Not Applicable	回復
				口内炎	1	N	2012-11-16/2012-12-20	18	35	Unlikely Related	Concomitant or Additional Treatment Given/Dose Not Changed	回復
				疲労	2	N	2012-11-21/	23		Unlikely Related	Dose Not Changed/Not Applicable	軽快
				頭痛	2	N	2013-03-18/	140		Unlikely Related	Hospitalization/Prolongation of Hospitalization/Concomitant or Additional Treatment Given/Dose Not Changed	未回復
				口内炎	1	N	2013-04-04/2013-04-11	157	8	Unlikely Related	Dose Not Changed/Not Applicable	回復
				頭痛	2	N	2013-04-11/	164		Unlikely Related	Dose Not Changed/Not Applicable	未回復
				口腔咽頭痛	2	N	2013-05-23/2013-07-01	206	40	Unlikely Related	Dose Not Changed/Not Applicable	回復
				上気道咳症候群	2	N	2013-05-23/2013-07-01	206	40	Unlikely Related	Dose Not Changed/Not Applicable	回復
				寝汗	1	N	2013-09-26/	332		Unlikely Related	Dose Not Changed/Not Applicable	未回復
Ibrutinib	406-003	8[redacted]/F/White	10.8	咳嗽	1	N	2013-02-26/2013-04-22	76	56	Unlikely Related	Dose Not Changed/Not Applicable	回復
				上気道感染	2	N	2013-02-26/2013-04-22	76	56	Unlikely Related	Concomitant or Additional Treatment Given/Dose Not Changed	回復
				便秘	1	N	2013-03-25/2013-04-22	103	29	Unlikely Related	Dose Not Changed/Not Applicable	回復
Ofatumumab	406-007	6[redacted]/M/White	4.5	咳嗽	2	N	2013-07-25/	164		Unlikely Related	Dose Not Changed/Not Applicable	未回復

LSFAE1112_1_J: Treatment-Emergent Adverse Events (Causality = UNLIKELY RELATED); Safety Population (Study PCYC-1112-CA)

Treatment	Subject ID	Age/Sex/ Race	Duration of Treatment (months)	MedDRA Preferred Term	Toxicity Grade	SAE	Adverse Event Start Date/End Date	AE Start Day[a]	Duration (Days)[b]	Causality	Action Taken	Outcome
Ibrutinib	406-009	5[redacted]/M/White	8.3	うつ病	2	N	2013-03-18/2013-07-07	21	112	Unlikely Related	Concomitant or Additional Treatment Given/Dose Not Changed	回復（後遺症あり）
				食欲減退	1	N	2013-04-09/2013-04-15	43	7	Unlikely Related	Dose Not Changed/Not Applicable	回復
				下痢	3	N	2013-04-09/2013-04-16	43	8	Unlikely Related	Dose Not Changed/Not Applicable	回復（後遺症あり）
				悪心	2	N	2013-04-09/2013-04-15	43	7	Unlikely Related	Dose Not Changed/Not Applicable	回復
				発熱	1	N	2013-04-09/2013-04-15	43	7	Unlikely Related	Dose Not Changed/Not Applicable	回復
				嘔吐	1	N	2013-04-09/2013-04-15	43	7	Unlikely Related	Dose Not Changed/Not Applicable	回復
				下痢	1	N	2013-04-17/2013-05-14	51	28	Unlikely Related	Dose Not Changed/Not Applicable	回復
				食欲減退	1	N	2013-07-08/2013-08-05	133	29	Unlikely Related	Dose Not Changed/Not Applicable	回復
				消化不良	2	N	2013-07-08/2013-08-04	133	28	Unlikely Related	Concomitant or Additional Treatment Given/Dose Not Changed	回復（後遺症あり）
				悪心	1	N	2013-07-08/2013-08-05	133	29	Unlikely Related	Dose Not Changed/Not Applicable	回復
Ofatumumab	406-010	6[redacted]/F/White	5.4	口の錯感覚	1	N	2013-04-04/2013-05-28	24	55	Unlikely Related	Dose Not Changed/Other	回復
				口の錯感覚	1	N	2013-05-29/2013-07-24	79	57	Unlikely Related	Dose Not Changed/Other	回復
				膿疱性皮疹	1	N	2013-06-26/2013-07-24	107	29	Unlikely Related	Concomitant or Additional Treatment Given/Dose Not Changed	回復

LSFAE1112_1_J: Treatment-Emergent Adverse Events (Causality = UNLIKELY RELATED); Safety Population (Study PCYC-1112-CA)

Treatment	Subject ID	Age/Sex/ Race	Duration of Treatment (months)	MedDRA Preferred Term	Toxicity Grade	SAE	Adverse Event Start Date/End Date	AE Start Day[a]	Duration (Days)[b]	Causality	Action Taken	Outcome
Ofatumumab	406-012	7[redacted]/M/White	5.6	食欲減退	1	N	2013-08-14/	141		Unlikely Related	Dose Not Changed/Not Applicable	未回復
				疲労	2	N	2013-08-14/	141		Unlikely Related	Dose Not Changed/Not Applicable	未回復
				体重減少	1	N	2013-08-14/	141		Unlikely Related	Dose Not Changed/Not Applicable	未回復
Ofatumumab	408-001	6[redacted]/F/White	1.6	上気道感染	2	N	2012-09-11/2012-10-23	8	43	Unlikely Related	Concomitant or Additional Treatment Given/Dose Not Changed	回復
Ofatumumab	408-003	5[redacted]/M/White	5.3	憩室炎	1	N	2012-12-21/2012-12-30	60	10	Unlikely Related	Concomitant or Additional Treatment Given/Dose Not Changed	回復
				筋痙縮	1	N	2013-02-05/2013-03-05	106	29	Unlikely Related	Dose Not Changed/Not Applicable	回復
				前癌性皮膚病変	1	N	2013-02-05/	106		Unlikely Related	Dose Not Changed/Other	未回復
				胃腸障害	2	N	2013-03-21/2013-03-24	150	4	Unlikely Related	Concomitant or Additional Treatment Given/Dose Not Changed/Other	回復
				上気道感染	2	N	2013-03-25/2013-04-02	154	9	Unlikely Related	Concomitant or Additional Treatment Given/Dose Not Changed	回復
Ofatumumab	408-004	6[redacted]/M/White	5.3	痔核	1	N	2012-12-18/2013-01-22	50	36	Unlikely Related	Dose Not Changed/Other	回復
Ibrutinib	408-005	3[redacted]/F/Asian	8.4	斑状出血	1	N	2013-02-12/	1		Unlikely Related	Dose Not Changed/Not Applicable	未回復
				帯状疱疹	2	N	2013-03-29/	46		Unlikely Related	Concomitant or Additional Treatment Given/Dose Not Changed	未回復
				上気道感染	2	N	2013-04-30/2013-05-02	78	3	Unlikely Related	Dose Not Changed/Not Applicable	回復

LSFAE1112_1_J: Treatment-Emergent Adverse Events (Causality = UNLIKELY RELATED); Safety Population (Study PCYC-1112-CA)

Treatment	Subject ID	Age/Sex/ Race	Duration of Treatment (months)	MedDRA Preferred Term	Toxicity Grade	SAE	Adverse Event Start Date/End Date	AE Start Day[a]	Duration (Days)[b]	Causality	Action Taken	Outcome
				血清フェリチン減少	2	N	2013-05-14/2013-05-28	92	15	Unlikely Related	Concomitant or Additional Treatment Given/Dose Not Changed	回復
				鼻咽頭炎	1	N	2013-05-21/2013-05-28	99	8	Unlikely Related	Dose Not Changed/Not Applicable	回復
				外陰腟真菌感染	2	N	2013-08-03/2013-08-08	173	6	Unlikely Related	Dose Not Changed/Not Applicable	回復
				乳房圧痛	1	N	2013-08-29/	199		Unlikely Related	Dose Not Changed/Not Applicable	未回復
				頭部白癬	1	N	2013-09-10/	211		Unlikely Related	Concomitant or Additional Treatment Given/Dose Not Changed	未回復
				精神病性障害	3	Y	2013-10-08/	239		Unlikely Related	Drug Interrupted/Other	未回復
				躁病	3	Y	2013-11-04/	266		Unlikely Related	Dose Not Changed/Other	未回復
Ofatumumab	408-006	7[redacted]/F/White	5.3	低カルシウム血症	1	N	2013-03-04/2013-03-10	28	7	Unlikely Related	Concomitant or Additional Treatment Given/Dose Not Changed	回復
				狭心症	1	N	2013-04-23/2013-04-23	78	1	Unlikely Related	Dose Not Changed/Not Applicable	回復
				下痢	1	N	2013-04-23/2013-04-23	78	1	Unlikely Related	Dose Not Changed/Not Applicable	回復
				浮動性めまい	1	N	2013-04-23/2013-04-23	78	1	Unlikely Related	Dose Not Changed/Not Applicable	回復
				悪寒	1	N	2013-05-28/2013-05-28	113	1	Unlikely Related	Dose Not Changed/Not Applicable	回復
				下痢	1	N	2013-05-28/2013-05-28	113	1	Unlikely Related	Dose Not Changed/Not Applicable	回復
				錯乱状態	1	N	2013-06-18/	134		Unlikely Related	Dose Not Changed/Not Applicable	未回復

LSFAE1112_1_J: Treatment-Emergent Adverse Events (Causality = UNLIKELY RELATED); Safety Population (Study PCYC-1112-CA)

Treatment	Subject ID	Age/Sex/ Race	Duration of Treatment (months)	MedDRA Preferred Term	Toxicity Grade	SAE	Adverse Event Start Date/End Date	AE Start Day[a]	Duration (Days)[b]	Causality	Action Taken	Outcome
				早期満腹	1	N	2013-06-18/	134		Unlikely Related	Dose Not Changed/Not Applicable	未回復
				記憶障害	1	N	2013-06-18/	134		Unlikely Related	Dose Not Changed/Not Applicable	未回復
				浮動性めまい	1	N	2013-06-21/2013-06-22	137	2	Unlikely Related	Dose Not Changed/Not Applicable	回復
				呼吸困難	1	N	2013-06-21/2013-06-22	137	2	Unlikely Related	Dose Not Changed/Not Applicable	回復
				疲労	2	N	2013-06-21/	137		Unlikely Related	Dose Not Changed/Not Applicable	未回復
				動悸	1	N	2013-06-21/2013-06-22	137	2	Unlikely Related	Dose Not Changed/Not Applicable	回復
				上腹部痛	2	N	2013-08-01/	178		Unlikely Related	Concomitant or Additional Treatment Given/Dose Not Changed	未回復
				難聴	1	N	2013-08-01/	178		Unlikely Related	Dose Not Changed/Not Applicable	未回復
				消化性潰瘍	2	N	2013-08-15/	192		Unlikely Related	Concomitant or Additional Treatment Given/Dose Not Changed	未回復
Ofatumumab	408-007	7[redacted]/F/White	5.3	不眠症	1	N	2013-07-10/	107		Unlikely Related	Concomitant or Additional Treatment Given/Dose Not Changed	未回復
Ibrutinib	408-008	5[redacted]/F/White	6.7	錯感覚	1	N	2013-05-09/2013-06-04	24	27	Unlikely Related	Dose Not Changed/Not Applicable	回復
				腹部膨満	2	N	2013-05-22/2013-06-04	37	14	Unlikely Related	Concomitant or Additional Treatment Given/Dose Not Changed	回復
				尿路感染	2	N	2013-05-22/2013-06-04	37	14	Unlikely Related	Concomitant or Additional Treatment Given/Dose Not Changed	回復
				呼吸困難	1	N	2013-06-04/	50		Unlikely Related	Dose Not Changed/Not Applicable	未回復

LSFAE1112_1_J: Treatment-Emergent Adverse Events (Causality = UNLIKELY RELATED); Safety Population (Study PCYC-1112-CA)

Treatment	Subject ID	Age/Sex/ Race	Duration of Treatment (months)	MedDRA Preferred Term	Toxicity Grade	SAE	Adverse Event Start Date/End Date	AE Start Day[a]	Duration (Days)[b]	Causality	Action Taken	Outcome
Ofatumumab	410-004	7[redacted]/M/White	1.7	悪心	1	N	2012-12-14/	38		Unlikely Related	Concomitant or Additional Treatment Given/Dose Not Changed	未回復
				疲労	1	N	2012-12-27/	51		Unlikely Related	Dose Not Changed/Not Applicable	未回復
Ibrutinib	411-001	7[redacted]/F/White	16.1	霧視	2	N	2013-04/2013-04-26			Unlikely Related	Dose Not Changed/Other	回復
				腹部膨満	1	N	2012-08-22/2012-08-23	49	2	Unlikely Related	Dose Not Changed/Not Applicable	回復
				無力症	1	N	2012-09-06/2012-09-07	64	2	Unlikely Related	Dose Not Changed/Not Applicable	回復
				浮動性めまい	1	N	2012-09-06/2012-09-07	64	2	Unlikely Related	Dose Not Changed/Not Applicable	回復
				嘔吐	1	N	2012-09-06/2012-09-07	64	2	Unlikely Related	Dose Not Changed/Not Applicable	回復
Ofatumumab	411-002	5[redacted]/M/White	0.5	血中アルブミン減少	1	N	2012-10-01/2012-12-10	1	71	Unlikely Related	Dose Not Changed/Not Applicable	回復
				総蛋白減少	1	N	2012-10-01/2012-12-10	1	71	Unlikely Related	Dose Not Changed/Not Applicable	回復
				貧血	3	N	2012-10-08/	8		Unlikely Related	Dose Not Changed/Non-Drug Therapy	未回復
				貧血	3	N	2012-10-20/2012-10-24	20	5	Unlikely Related	Dose Not Changed/Non-Drug Therapy	回復（後遺症あり）
				ノカルジア症	5	Y	2012-10-20/2012-12-31	20	73	Unlikely Related	Hospitalization/Prolongation of Hospitalization/Concomitant or Additional Treatment Given/Drug Withdrawn/Other	死亡
				深部静脈血栓症	2	N	2012-10-21/2012-12-05	21	46	Unlikely Related	Concomitant or Additional Treatment Given/Dose Not Changed	回復

LSFAE1112_1_J: Treatment-Emergent Adverse Events (Causality = UNLIKELY RELATED); Safety Population (Study PCYC-1112-CA)

Treatment	Subject ID	Age/Sex/ Race	Duration of Treatment (months)	MedDRA Preferred Term	Toxicity Grade	SAE	Adverse Event Start Date/End Date	AE Start Day[a]	Duration (Days)[b]	Causality	Action Taken	Outcome
				洞性頻脈	2	N	2012-10-21/	21		Unlikely Related	Concomitant or Additional Treatment Given/Dose Not Changed	不明
				クロストリジウム・ディフィシレ大腸炎	1	N	2012-11-01/2012-12-10	32	40	Unlikely Related	Concomitant or Additional Treatment Given/Dose Not Changed	回復
Ofatumumab	411-004	7[redacted]/M/White	5.8	便秘	1	N	2013-04-02/2013-04-30	8	29	Unlikely Related	Dose Not Changed/Not Applicable	回復
				末梢性感覚ニューロパチー	1	N	2013-04-02/2013-04-02	8	1	Unlikely Related	Dose Not Changed/Not Applicable	回復
				疲労	2	N	2013-04-14/2013-04-16	20	3	Unlikely Related	Dose Not Changed/Not Applicable	回復
Ibrutinib	500-001	3[redacted]/M/White	10.2	疲労	1	N	2013-01-05/2013-01-05	4	1	Unlikely Related	Dose Not Changed/Not Applicable	回復
Ofatumumab	500-002	8[redacted]/M/White	3.5	扁平上皮癌	5	Y	2013-01-24/2013-05-29	-1	126	Unlikely Related	Hospitalization/Prolongation of Hospitalization/Concomitant or Additional Treatment Given/Drug Withdrawn/Other	死亡
				疲労	3	N	2013-05-09/	105		Unlikely Related	Dose Not Changed/Not Applicable	未回復
Ibrutinib	500-003	4[redacted]/M/White	9.2	インフルエンザ様疾患	2	N	2013-04-02/	61		Unlikely Related	Concomitant or Additional Treatment Given/Dose Not Changed	未回復
				ライノウイルス感染	1	N	2013-04-10/2013-10-16	69	190	Unlikely Related	Dose Not Changed/Not Applicable	回復（後遺症あり）
				高血圧	2	N	2013-08-15/	196		Unlikely Related	Concomitant or Additional Treatment Given/Dose Not Changed/Other	未回復
				パラインフルエンザウイルス感染	1	N	2013-10-16/	258		Unlikely Related	Dose Not Changed/Not Applicable	未回復

LSFAE1112_1_J: Treatment-Emergent Adverse Events (Causality = UNLIKELY RELATED); Safety Population (Study PCYC-1112-CA)

Treatment	Subject ID	Age/Sex/ Race	Duration of Treatment (months)	MedDRA Preferred Term	Toxicity Grade	SAE	Adverse Event Start Date/End Date	AE Start Day[a]	Duration (Days)[b]	Causality	Action Taken	Outcome
Ofatumumab	500-004	7[redacted]/F/White	5.4	羞明	1	N	2013/			Unlikely Related	Dose Not Changed/Not Applicable	軽快
				視力低下	1	N	2013/2013-09-26			Unlikely Related	Dose Not Changed/Not Applicable	回復
				貧血	2	N	2013-07-03/2013-07-31	136	29	Unlikely Related	Dose Not Changed/Non-Drug Therapy	回復
				疲労	2	N	2013-07-03/	136		Unlikely Related	Dose Not Changed/Not Applicable	未回復
				貧血	2	N	2013-08-27/	191		Unlikely Related	Dose Not Changed/Non-Drug Therapy	未回復
Ofatumumab	500-005	6[redacted]/F/White	5.4	食欲減退	3	N	2013-03-14/2013-09-05	1	176	Unlikely Related	Dose Not Changed/Other	回復
				疲労	3	N	2013-03-14/2013-09-19	1	190	Unlikely Related	Dose Not Changed/Non-Drug Therapy	回復
				寝汗	1	N	2013-03-14/2013-04-04	1	22	Unlikely Related	Dose Not Changed/Not Applicable	回復
				体重減少	3	N	2013-03-05/	-9		Unlikely Related	Dose Not Changed/Other	未回復
				悪心	1	N	2013-04-29/	47		Unlikely Related	Concomitant or Additional Treatment Given/Dose Not Changed	未回復
				インフルエンザ様疾患	2	N	2013-05-09/2013-05-21	57	13	Unlikely Related	Dose Not Changed/Not Applicable	回復
				腎機能障害	1	N	2013-05-30/	78		Unlikely Related	Dose Not Changed/Other	未回復
				呼吸困難	2	N	2013-06-10/2013-09-05	89	88	Unlikely Related	Dose Not Changed/Non-Drug Therapy	回復
				口腔内痛	2	N	2013-07-17/2013-08-03	126	18	Unlikely Related	Concomitant or Additional Treatment Given/Dose Not Changed	回復（後遺症あり）
				口内炎	3	N	2013-07-17/	126		Unlikely Related	Concomitant or Additional Treatment Given/Dose Not Changed	未回復

LSFAE1112_1_J: Treatment-Emergent Adverse Events (Causality = UNLIKELY RELATED); Safety Population (Study PCYC-1112-CA)

Treatment	Subject ID	Age/Sex/ Race	Duration of Treatment (months)	MedDRA Preferred Term	Toxicity Grade	SAE	Adverse Event Start Date/End Date	AE Start Day[a]	Duration (Days)[b]	Causality	Action Taken	Outcome
				高カリウム血症	2	N	2013-08-23/2013-08-24	163	2	Unlikely Related	Concomitant or Additional Treatment Given/Dose Not Changed	回復
				低カルシウム血症	2	N	2013-08-23/2013-08-27	163	5	Unlikely Related	Concomitant or Additional Treatment Given/Dose Not Changed/Other	回復
Ofatumumab	500-006	7[redacted]/M/Patient Declined To Answer	5.4	眼刺激	1	N	2013-06/2013-09-19			Unlikely Related	Dose Not Changed/Not Applicable	回復
				眼痛	1	N	2013-06/2013-09-19			Unlikely Related	Dose Not Changed/Not Applicable	回復
				寝汗	2	N	2013-10/			Unlikely Related	Dose Not Changed/Not Applicable	未回復
				嗜眠	2	N	2013-04-11/	2		Unlikely Related	Dose Not Changed/Not Applicable	未回復
				顎痛	1	N	2013-06-21/	73		Unlikely Related	Concomitant or Additional Treatment Given/Dose Not Changed	未回復
				関節痛	1	N	2013-09-18/2013-09-21	162	4	Unlikely Related	Dose Not Changed/Not Applicable	回復
				筋骨格痛	1	N	2013-09-18/2013-09-21	162	4	Unlikely Related	Dose Not Changed/Not Applicable	回復
				筋骨格痛	1	N	2013-09-18/2013-09-21	162	4	Unlikely Related	Dose Not Changed/Not Applicable	回復
Ibrutinib	500-007	7[redacted]/F/White	6.7	内出血発生の増加傾向	1	N	2013-05-02/2013-05-15	16	14	Unlikely Related	Dose Not Changed/Not Applicable	回復
				咳嗽	1	N	2013-05-06/2013-05-15	20	10	Unlikely Related	Dose Not Changed/Not Applicable	回復
				麦粒腫	2	N	2013-05-16/2013-05-22	30	7	Unlikely Related	Concomitant or Additional Treatment Given/Dose Not Changed/Other	回復

LSFAE1112_1_J: Treatment-Emergent Adverse Events (Causality = UNLIKELY RELATED); Safety Population (Study PCYC-1112-CA)

Treatment	Subject ID	Age/Sex/ Race	Duration of Treatment (months)	MedDRA Preferred Term	Toxicity Grade	SAE	Adverse Event Start Date/End Date	AE Start Day[a]	Duration (Days)[b]	Causality	Action Taken	Outcome
Ofatumumab	500-009	8[redacted]/M/White	5.3	四肢痛	1	N	2013-05-22/	36		Unlikely Related	Concomitant or Additional Treatment Given/Dose Not Changed	未回復
				口唇潰瘍	2	N	2013-10-09/	176		Unlikely Related	Dose Not Changed/Not Applicable	未回復
Ibrutinib	501-001	6[redacted]/M/White	9.7	毛包炎	1	N	2013-05-28/	134		Unlikely Related	Dose Not Changed/Not Applicable	未回復
				そう痒症	1	N	2013-06-24/	161		Unlikely Related	Dose Not Changed/Not Applicable	未回復
Ofatumumab	501-002	7[redacted]/M/White	1.6	疲労	1	N	2013-01-22/2013-03-18	1	56	Unlikely Related	Dose Not Changed/Not Applicable	回復
				疲労	2	N	2013-03-19/	57		Unlikely Related	Dose Not Changed/Not Applicable	未回復
Ibrutinib	501-003	6[redacted]/M/White	5.1	口内炎	1	N	2013-02-05/2013-02-08	15	4	Unlikely Related	Concomitant or Additional Treatment Given/Dose Not Changed	回復
Ibrutinib	502-001	6[redacted]/F/White	10.2	筋力低下	2	N	2013-03-19/2013-04-16	77	29	Unlikely Related	Dose Not Changed/Not Applicable	回復
				副鼻腔炎	2	N	2013-04-23/2013-06-11	112	50	Unlikely Related	Concomitant or Additional Treatment Given/Dose Not Changed	回復
				副鼻腔炎	2	N	2013-08-01/2013-08-07	212	7	Unlikely Related	Concomitant or Additional Treatment Given/Dose Not Changed	回復
				上気道感染	2	N	2013-08-01/2013-08-07	212	7	Unlikely Related	Concomitant or Additional Treatment Given/Dose Not Changed	回復
Ofatumumab	502-002	6[redacted]/M/White	1.6	低リン酸血症	1	N	2013-01-26/2013-01-28	3	3	Unlikely Related	Concomitant or Additional Treatment Given/Dose Not Changed	回復
				低カリウム血症	1	N	2013-01-27/2013-01-29	4	3	Unlikely Related	Concomitant or Additional Treatment Given/Dose Not Changed	回復

LSFAE1112_1_J: Treatment-Emergent Adverse Events (Causality = UNLIKELY RELATED); Safety Population (Study PCYC-1112-CA)

Treatment	Subject ID	Age/Sex/ Race	Duration of Treatment (months)	MedDRA Preferred Term	Toxicity Grade	SAE	Adverse Event Start Date/End Date	AE Start Day[a]	Duration (Days)[b]	Causality	Action Taken	Outcome
				悪寒	2	N	2013-02-02/	10		Unlikely Related	Dose Not Changed/Not Applicable	未回復
				悪心	2	N	2013-02-03/	11		Unlikely Related	Concomitant or Additional Treatment Given/Dose Not Changed	未回復
				低血圧	2	N	2013-02-04/	12		Unlikely Related	Dose Not Changed/Not Applicable	未回復
				筋痙縮	2	N	2013-02-06/2013-02-12	14	7	Unlikely Related	Concomitant or Additional Treatment Given/Dose Not Changed	回復
				不眠症	1	N	2013-02-08/	16		Unlikely Related	Concomitant or Additional Treatment Given/Dose Not Changed	未回復
				高血糖	2	N	2013-03-09/	45		Unlikely Related	Concomitant or Additional Treatment Given/Dose Not Changed	未回復
				上気道感染	3	Y	2013-03-09/2013-03-16	45	8	Unlikely Related	Hospitalization/Prolongation of Hospitalization/Concomitant or Additional Treatment Given/Dose Not Changed	回復
				緑膿菌性肺炎	3	Y	2013-03-23/	59		Unlikely Related	Hospitalization/Prolongation of Hospitalization/Concomitant or Additional Treatment Given/Dose Not Changed	未回復
				ステノトロフォモナス感染	3	Y	2013-03-23/	59		Unlikely Related	Hospitalization/Prolongation of Hospitalization/Concomitant or Additional Treatment Given/Dose Not Changed	未回復
				悪寒	3	N	2013-03-27/	63		Unlikely Related	Concomitant or Additional Treatment Given/Dose Not Changed	未回復

LSFAE1112_1_J: Treatment-Emergent Adverse Events (Causality = UNLIKELY RELATED); Safety Population (Study PCYC-1112-CA)

Treatment	Subject ID	Age/Sex/ Race	Duration of Treatment (months)	MedDRA Preferred Term	Toxicity Grade	SAE	Adverse Event Start Date/End Date	AE Start Day[a]	Duration (Days)[b]	Causality	Action Taken	Outcome
Ibrutinib	502-003	5[redacted]/F/White	9.0	痔出血	1	N	2013-02-26/2013-03-05	20	8	Unlikely Related	Dose Not Changed/Not Applicable	回復
				痔核	1	N	2013-02-26/2013-03-05	20	8	Unlikely Related	Concomitant or Additional Treatment Given/Dose Not Changed	回復
Ofatumumab	502-004	7[redacted]/F/White	5.5	低血圧	2	N	2013-02-15/2013-02-15	1	1	Unlikely Related	Concomitant or Additional Treatment Given/Drug Interrupted/Other	回復
Ibrutinib	503-002	4[redacted]/M/White	10.0	上気道感染	2	N	2013-07/			Unlikely Related	Concomitant or Additional Treatment Given/Dose Not Changed	未回復
				体重増加	2	N	2013-08/			Unlikely Related	Dose Not Changed/Not Applicable	未回復
Ofatumumab	503-003	6[redacted]/M/White	5.6	せつ	1	N	2013-05-28/2013-06-18	134	22	Unlikely Related	Concomitant or Additional Treatment Given/Dose Not Changed	回復
Ofatumumab	503-006	5[redacted]/F/White	6.0	皮膚嚢腫	2	N	2013-04-13/2013-04-24	3	12	Unlikely Related	Concomitant or Additional Treatment Given/Dose Not Changed	回復
Ofatumumab	505-001	5[redacted]/M/White	7.4	鼻咽頭炎	2	N	2013-01-21/2013-01-29	15	9	Unlikely Related	Concomitant or Additional Treatment Given/Drug Interrupted	回復
				鼻咽頭炎	2	N	2013-02-16/2013-02-18	41	3	Unlikely Related	Concomitant or Additional Treatment Given/Dose Not Changed	回復
				疲労	1	N	2013-03-11/2013-04	64		Unlikely Related	Dose Not Changed/Not Applicable	回復
Ibrutinib	505-005	6[redacted]/M/White	9.5	倦怠感	1	N	2013-04-08/2013-05-13	71	36	Unlikely Related	Dose Not Changed/Not Applicable	回復
				不快気分	1	N	2013-05-27/2013-08-09	120	75	Unlikely Related	Dose Not Changed/Not Applicable	回復

LSFAE1112_1_J: Treatment-Emergent Adverse Events (Causality = UNLIKELY RELATED); Safety Population (Study PCYC-1112-CA)

Treatment	Subject ID	Age/Sex/ Race	Duration of Treatment (months)	MedDRA Preferred Term	Toxicity Grade	SAE	Adverse Event Start Date/End Date	AE Start Day[a]	Duration (Days)[b]	Causality	Action Taken	Outcome
				心房細動	3	Y	2013-07-02/2013-07-02	156	1	Unlikely Related	Hospitalization/Prolongation of Hospitalization/Concomitant or Additional Treatment Given/Drug Interrupted/Other	回復
Ofatumumab	505-006	6[redacted]/F/White	2.8	創傷感染	2	N	2013-05-21/2013-06-03	58	14	Unlikely Related	Concomitant or Additional Treatment Given/Drug Interrupted	回復
Ibrutinib	505-007	5[redacted]/M/White	9.0	皮膚炎	2	N	2013-09-26/2013-10-02	232	7	Unlikely Related	Concomitant or Additional Treatment Given/Dose Not Changed	回復
Ofatumumab	505-008	6[redacted]/M/White	1.2	貧血	1	N	2013-02-21/	8		Unlikely Related	Dose Not Changed/Non-Drug Therapy	未回復
				労作性呼吸困難	2	N	2013-02-21/	8		Unlikely Related	Dose Not Changed/Non-Drug Therapy	未回復
				貧血	2	N	2013-03-07/	22		Unlikely Related	Dose Not Changed/Non-Drug Therapy	未回復
				疲労	2	N	2013-03-25/	40		Unlikely Related	Dose Not Changed/Not Applicable	未回復
Ibrutinib	505-009	7[redacted]/M/White	8.6	肺炎球菌性敗血症	4	Y	2013-03-10/2013-03-18	21	9	Unlikely Related	Hospitalization/Prolongation of Hospitalization/Concomitant or Additional Treatment Given/Drug Interrupted	回復
				肺炎	3	Y	2013-03-10/2013-03-18	21	9	Unlikely Related	Hospitalization/Prolongation of Hospitalization/Concomitant or Additional Treatment Given/Drug Interrupted	回復
				咳嗽	2	N	2013-03-18/2013-04-08	29	22	Unlikely Related	Concomitant or Additional Treatment Given/Dose Not Changed	回復

LSFAE1112_1_J: Treatment-Emergent Adverse Events (Causality = UNLIKELY RELATED); Safety Population (Study PCYC-1112-CA)

Treatment	Subject ID	Age/Sex/ Race	Duration of Treatment (months)	MedDRA Preferred Term	Toxicity Grade	SAE	Adverse Event Start Date/End Date	AE Start Day[a]	Duration (Days)[b]	Causality	Action Taken	Outcome
				ヘモフィルス性菌血症	4	Y	2013-04-30/2013-05-28	72	29	Unlikely Related	Hospitalization/Prolongation of Hospitalization/Concomitant or Additional Treatment Given/Drug Interrupted	回復
				肺炎	3	Y	2013-04-30/2013-05-28	72	29	Unlikely Related	Hospitalization/Prolongation of Hospitalization/Concomitant or Additional Treatment Given/Drug Interrupted	回復
				心房細動	3	Y	2013-07-03/2013-07-03	136	1	Unlikely Related	Hospitalization/Prolongation of Hospitalization/Concomitant or Additional Treatment Given/Drug Interrupted	回復
				肺炎球菌性敗血症	4	Y	2013-07-03/2013-07-10	136	8	Unlikely Related	Hospitalization/Prolongation of Hospitalization/Concomitant or Additional Treatment Given/Drug Interrupted	回復
				肺炎	3	Y	2013-07-03/2013-07-10	136	8	Unlikely Related	Hospitalization/Prolongation of Hospitalization/Concomitant or Additional Treatment Given/Drug Interrupted	回復
				ヘモフィルス性菌血症	4	Y	2013-10-05/2013-10-15	230	11	Unlikely Related	Hospitalization/Prolongation of Hospitalization/Concomitant or Additional Treatment Given/Drug Interrupted	回復
				ヘモフィルス性敗血症	4	Y	2013-10-23/2013-10-30	248	8	Unlikely Related	Hospitalization/Prolongation of Hospitalization/Concomitant or Additional Treatment Given/Drug Interrupted	回復

LSFAE1112_1_J: Treatment-Emergent Adverse Events (Causality = UNLIKELY RELATED); Safety Population (Study PCYC-1112-CA)

Treatment	Subject ID	Age/Sex/ Race	Duration of Treatment (months)	MedDRA Preferred Term	Toxicity Grade	SAE	Adverse Event Start Date/End Date	AE Start Day[a]	Duration (Days)[b]	Causality	Action Taken	Outcome
Ibrutinib	507-001	7[redacted]/M/White	10.8	細菌性気管支炎	2	Y	2013-10-07/2013-10-09	299	3	Unlikely Related	Hospitalization/Prolongation of Hospitalization/Concomitant or Additional Treatment Given/Drug Interrupted	回復
Ibrutinib	507-002	6[redacted]/F/White	3.8	非心臓性胸痛	2	Y	2013-07-01/2013-07-02	85	2	Unlikely Related	Hospitalization/Prolongation of Hospitalization/Concomitant or Additional Treatment Given/Dose Not Changed	回復（後遺症あり）
Ibrutinib	509-002	8[redacted]/M/White	7.5	筋痙縮	1	N	2013-05-15/	52		Unlikely Related	Concomitant or Additional Treatment Given/Dose Not Changed	軽快
Ibrutinib	510-001	6[redacted]/M/Patient Declined To Answer	8.2	頭痛	1	N	2013-08/2013-08			Unlikely Related	Dose Not Changed/Not Applicable	回復
				悪寒	1	N	2013-10/2013-10-21			Unlikely Related	Dose Not Changed/Not Applicable	回復
				γ－グルタミルトランスフェラーゼ増加	2	N	2013-07-12/2013-08-09	131	29	Unlikely Related	Dose Not Changed/Not Applicable	回復
				低γグロブリン血症	3	N	2013-07-12/	131		Unlikely Related	Dose Not Changed/Non-Drug Therapy	軽快
				腹痛	2	N	2013-08-15/2013-08-15	165	1	Unlikely Related	Dose Not Changed/Other	回復
				γ－グルタミルトランスフェラーゼ増加	2	N	2013-08-19/2013-10-04	169	47	Unlikely Related	Dose Not Changed/Not Applicable	回復
				大腸炎	2	N	2013-10-01/	212		Unlikely Related	Concomitant or Additional Treatment Given/Dose Not Changed/Other	未回復
Ibrutinib	515-001	7[redacted]/M/White	10.1	胃腸炎	1	N	2013-01-08/2013-01-08	6	1	Unlikely Related	Dose Not Changed/Not Applicable	回復
				鼻潰瘍	2	N	2013-06-13/	162		Unlikely Related	Dose Not Changed/Not Applicable	未回復

LSFAE1112_1_J: Treatment-Emergent Adverse Events (Causality = UNLIKELY RELATED); Safety Population (Study PCYC-1112-CA)

Treatment	Subject ID	Age/Sex/ Race	Duration of Treatment (months)	MedDRA Preferred Term	Toxicity Grade	SAE	Adverse Event Start Date/End Date	AE Start Day[a]	Duration (Days)[b]	Causality	Action Taken	Outcome
Ibrutinib	515-002	6[redacted]/M/White	9.7	耳感染	2	N	2013-04-16/2013-06-17	92	63	Unlikely Related	Concomitant or Additional Treatment Given/Dose Not Changed/Other	回復
Ibrutinib	518-002	6[redacted]/M/White	7.5	喉頭炎	2	N	2013-04-07/2013-04-14	14	8	Unlikely Related	Concomitant or Additional Treatment Given/Dose Not Changed	回復
				喉頭炎	2	N	2013-04-19/2013-05-07	26	19	Unlikely Related	Concomitant or Additional Treatment Given/Dose Not Changed	回復
				鼻炎	2	N	2013-05-10/2013-07-01	47	53	Unlikely Related	Concomitant or Additional Treatment Given/Dose Not Changed/Other	回復
				流涙増加	1	N	2013-06-05/2013-07-10	73	36	Unlikely Related	Dose Not Changed/Not Applicable	回復
Ofatumumab	518-003	6[redacted]/M/White	5.3	筋痙縮	2	N	2013-06/2013-06-19			Unlikely Related	Concomitant or Additional Treatment Given/Dose Not Changed	回復
				上室性頻脈	2	N	2013-04-03/2013-04-04	1	2	Unlikely Related	Concomitant or Additional Treatment Given/Drug Interrupted	回復
				眼充血	1	N	2013-04-19/	17		Unlikely Related	Dose Not Changed/Not Applicable	軽快
				嘔吐	1	N	2013-04-19/2013-04-20	17	2	Unlikely Related	Dose Not Changed/Not Applicable	回復
				アフタ性口内炎	2	N	2013-06-19/	78		Unlikely Related	Concomitant or Additional Treatment Given/Dose Not Changed	軽快
				筋痙縮	1	N	2013-10-01/	182		Unlikely Related	Dose Not Changed/Not Applicable	軽快
Ibrutinib	523-002	6[redacted]/M/White	10.2	肺炎	2	N	2013-03-14/2013-06-18	72	97	Unlikely Related	Concomitant or Additional Treatment Given/Drug Interrupted	回復

LSFAE1112_1_J: Treatment-Emergent Adverse Events (Causality = UNLIKELY RELATED); Safety Population (Study PCYC-1112-CA)

Treatment	Subject ID	Age/Sex/ Race	Duration of Treatment (months)	MedDRA Preferred Term	Toxicity Grade	SAE	Adverse Event Start Date/End Date	AE Start Day[a]	Duration (Days)[b]	Causality	Action Taken	Outcome
				発熱	1	N	2013-09-10/2013-09-13	252	4	Unlikely Related	Dose Not Changed/Not Applicable	回復
				肺炎	2	N	2013-09-17/2013-09-27	259	11	Unlikely Related	Concomitant or Additional Treatment Given/Dose Not Changed	回復
Ofatumumab	523-003	6[redacted]/F/White	3.1	無力症	1	N	2013-02-27/2013-06-07	7	101	Unlikely Related	Dose Not Changed/Not Applicable	回復
				寝汗	1	N	2013-03-21/2013-04-19	29	30	Unlikely Related	Dose Not Changed/Not Applicable	回復
				咳嗽	2	N	2013-03-28/2013-06-07	36	72	Unlikely Related	Dose Not Changed/Not Applicable	回復
				気道感染	3	N	2013-04-04/2013-04-19	43	16	Unlikely Related	Concomitant or Additional Treatment Given/Drug Interrupted	回復
Ibrutinib	523-004	6[redacted]/M/White	8.1	貧血	2	N	2013-03-20/2013-04-26	15	38	Unlikely Related	Dose Not Changed/Non-Drug Therapy	回復
Ofatumumab	523-005	6[redacted]/M/White	6.2	発熱	2	N	2013-04-24/2013-04-29	6	6	Unlikely Related	Concomitant or Additional Treatment Given/Dose Not Changed	回復
				緑膿菌性肺炎	3	Y	2013-04-26/2013-05-08	8	13	Unlikely Related	Hospitalization/Prolongation of Hospitalization/Concomitant or Additional Treatment Given/Drug Interrupted	回復
				発熱	2	N	2013-06-07/2013-06-25	50	19	Unlikely Related	Concomitant or Additional Treatment Given/Dose Not Changed	回復

LSFAE1112_1_J: Treatment-Emergent Adverse Events (Causality = UNLIKELY RELATED); Safety Population (Study PCYC-1112-CA)

Treatment	Subject ID	Age/Sex/ Race	Duration of Treatment (months)	MedDRA Preferred Term	Toxicity Grade	SAE	Adverse Event Start Date/End Date	AE Start Day[a]	Duration (Days)[b]	Causality	Action Taken	Outcome
				気道の炎症	2	Y	2013-06-18/2013-06-25	61	8	Unlikely Related	Hospitalization/Prolongation of Hospitalization/Concomitant or Additional Treatment Given/Drug Interrupted/Non-Drug Therapy	回復
				発熱	2	N	2013-07-14/2013-07-23	87	10	Unlikely Related	Concomitant or Additional Treatment Given/Drug Interrupted	回復
				発熱	2	N	2013-08-05/2013-08-30	109	26	Unlikely Related	Concomitant or Additional Treatment Given/Drug Interrupted	回復
Ibrutinib	524-001	6[redacted]/M/White	6.9	全身健康状態低下	3	Y	2013-05-02/2013-05-17	23	16	Unlikely Related	Hospitalization/Prolongation of Hospitalization/Drug Interrupted	回復
				尿路性敗血症	1	Y	2013-05-02/2013-05-17	23	16	Unlikely Related	Hospitalization/Prolongation of Hospitalization/Concomitant or Additional Treatment Given/Dose Not Changed	回復
Ibrutinib	526-001	7[redacted]/M/White	1.8	貧血	2	N	2013-04-14/2013-04-14	68	1	Unlikely Related	Dose Not Changed/Non-Drug Therapy	回復
Ibrutinib	526-003	7[redacted]/M/White	8.6	カンピロバクター胃腸炎	3	Y	2013-08-08/2013-08-30	172	23	Unlikely Related	Hospitalization/Prolongation of Hospitalization/Concomitant or Additional Treatment Given/Drug Interrupted	回復
Ibrutinib	526-006	6[redacted]/M/White	8.3	膿痂疹	3	Y	2013-04/2013-05-07			Unlikely Related	Hospitalization/Prolongation of Hospitalization/Concomitant or Additional Treatment Given/Drug Interrupted	回復

LSFAE1112_1_J: Treatment-Emergent Adverse Events (Causality = UNLIKELY RELATED); Safety Population (Study PCYC-1112-CA)

Treatment	Subject ID	Age/Sex/ Race	Duration of Treatment (months)	MedDRA Preferred Term	Toxicity Grade	SAE	Adverse Event Start Date/End Date	AE Start Day[a]	Duration (Days)[b]	Causality	Action Taken	Outcome
				発熱	2	Y	2013-04-27/2013-05-07	54	11	Unlikely Related	Hospitalization/Prolongation of Hospitalization/Concomitant or Additional Treatment Given/Drug Interrupted	回復
				膿痂疹	2	Y	2013-05-21/2013-05-30	78	10	Unlikely Related	Hospitalization/Prolongation of Hospitalization/Concomitant or Additional Treatment Given/Drug Interrupted	回復
				尿道炎	1	Y	2013-05-21/2013-05-30	78	10	Unlikely Related	Hospitalization/Prolongation of Hospitalization/Drug Interrupted	回復
				末梢性浮腫	2	N	2013-06-15/2013-07-16	103	32	Unlikely Related	Concomitant or Additional Treatment Given/Drug Interrupted	回復
				蜂巣炎	3	N	2013-08-15/2013-09	164		Unlikely Related	Concomitant or Additional Treatment Given/Drug Interrupted	回復（後遺症あり）
				表在性静脈炎	2	N	2013-09-16/	196		Unlikely Related	Dose Not Changed/Not Applicable	未回復
				感染性皮膚潰瘍	2	N	2013-09-24/2013-10-13	204	20	Unlikely Related	Concomitant or Additional Treatment Given/Drug Interrupted	回復（後遺症あり）
				皮膚潰瘍	2	N	2013-11-05/2013-11-12	246	8	Unlikely Related	Concomitant or Additional Treatment Given/Dose Not Changed	回復（後遺症あり）
Ibrutinib	527-002	7[redacted]/F/White	8.7	好中球減少症	3	N	2013-04-18/2013-04-30	63	13	Unlikely Related	Dose Not Changed/Non-Drug Therapy	回復
Ibrutinib	528-001	7[redacted]/F/White	13.1	悪心	1	N	2012-10-03/2012-10-08	1	6	Unlikely Related	Dose Not Changed/Not Applicable	回復
				好中球減少症	2	N	2012-10-03/2012-10-10	1	8	Unlikely Related	Dose Not Changed/Not Applicable	回復（後遺症あり）

LSFAE1112_1_J: Treatment-Emergent Adverse Events (Causality = UNLIKELY RELATED); Safety Population (Study PCYC-1112-CA)

Treatment	Subject ID	Age/Sex/ Race	Duration of Treatment (months)	MedDRA Preferred Term	Toxicity Grade	SAE	Adverse Event Start Date/End Date	AE Start Day[a]	Duration (Days)[b]	Causality	Action Taken	Outcome
				血小板減少症	2	N	2012-10-03/2012-11-14	1	43	Unlikely Related	Dose Not Changed/Other	回復
				嘔吐	1	N	2012-10-07/2012-10-08	5	2	Unlikely Related	Dose Not Changed/Not Applicable	回復
				貧血	2	N	2012-10-10/2012-10-31	8	22	Unlikely Related	Dose Not Changed/Not Applicable	回復
				好中球減少症	3	N	2012-10-10/2012-10-17	8	8	Unlikely Related	Dose Not Changed/Not Applicable	回復
				好中球減少症	2	N	2012-10-17/2012-10-31	15	15	Unlikely Related	Dose Not Changed/Not Applicable	回復
				好中球減少症	3	N	2012-10-31/2012-11-21	29	22	Unlikely Related	Dose Not Changed/Not Applicable	回復
				好中球減少症	3	N	2012-10-31/2012-11-21	29	22	Unlikely Related	Dose Not Changed/Not Applicable	回復
				貧血	2	N	2012-11-07/2012-11-21	36	15	Unlikely Related	Dose Not Changed/Not Applicable	回復
				麦粒腫	2	N	2012-11-14/2012-12-19	43	36	Unlikely Related	Concomitant or Additional Treatment Given/Dose Not Changed	回復
				血小板減少症	1	N	2012-11-14/	43		Unlikely Related	Dose Not Changed/Not Applicable	不明
				貧血	1	N	2012-11-21/2012-12-19	50	29	Unlikely Related	Dose Not Changed/Not Applicable	回復
				好中球減少症	2	N	2012-11-21/2012-12-19	50	29	Unlikely Related	Dose Not Changed/Not Applicable	回復
				頭痛	1	N	2012-12-19/	78		Unlikely Related	Dose Not Changed/Not Applicable	未回復
				好中球減少症	3	N	2012-12-19/	78		Unlikely Related	Dose Not Changed/Not Applicable	未回復

LSFAE1112_1_J: Treatment-Emergent Adverse Events (Causality = UNLIKELY RELATED); Safety Population (Study PCYC-1112-CA)

Treatment	Subject ID	Age/Sex/ Race	Duration of Treatment (months)	MedDRA Preferred Term	Toxicity Grade	SAE	Adverse Event Start Date/End Date	AE Start Day[a]	Duration (Days)[b]	Causality	Action Taken	Outcome
				好中球減少症	3	N	2012-09-21/2012-10-03	-12	13	Unlikely Related	Dose Not Changed/Not Applicable	回復
				関節痛	2	N	2013-02-04/	125		Unlikely Related	Concomitant or Additional Treatment Given/Dose Not Changed	未回復
				尿路感染	3	N	2013-04-17/2013-05	197		Unlikely Related	Concomitant or Additional Treatment Given/Dose Not Changed	回復
				健忘	1	N	2013-07-01/	272		Unlikely Related	Dose Not Changed/Not Applicable	未回復
				血小板減少症	1	N	2013-07-01/2013-08-28	272	59	Unlikely Related	Dose Not Changed/Not Applicable	回復
Ibrutinib	528-002	5[redacted]/M/White	2.4	低カリウム血症	2	N	2012-12-19/2013-01-01	64	14	Unlikely Related	Dose Not Changed/Not Applicable	回復
				下痢	3	N	2012-12-21/2012-12-31	66	11	Unlikely Related	Dose Not Changed/Not Applicable	回復
				体重減少	2	N	2012-12-21/2013-01-28	66	39	Unlikely Related	Dose Not Changed/Not Applicable	回復
				呼吸困難	3	N	2012-12-29/2013-01-28	74	31	Unlikely Related	Dose Not Changed/Not Applicable	回復
				疲労	3	N	2012-12-29/2013-01-28	74	31	Unlikely Related	Dose Not Changed/Not Applicable	回復
				消化管感染	3	Y	2012-12-29/2013-02-25	74	59	Unlikely Related	Hospitalization/Prolongation of Hospitalization/Concomitant or Additional Treatment Given/Dose Not Changed	回復（後遺症あり）
				低ナトリウム血症	1	N	2012-12-29/2013-01-28	74	31	Unlikely Related	Dose Not Changed/Not Applicable	回復

LSFAE1112_1_J: Treatment-Emergent Adverse Events (Causality = UNLIKELY RELATED); Safety Population (Study PCYC-1112-CA)

Treatment	Subject ID	Age/Sex/ Race	Duration of Treatment (months)	MedDRA Preferred Term	Toxicity Grade	SAE	Adverse Event Start Date/End Date	AE Start Day[a]	Duration (Days)[b]	Causality	Action Taken	Outcome
				低血圧	2	N	2012-12-29/2013-01-28	74	31	Unlikely Related	Dose Not Changed/Not Applicable	回復
				白血球増加症	3	N	2012-12-29/2013-01-28	74	31	Unlikely Related	Dose Not Changed/Not Applicable	回復
				リンパ球増加症	3	N	2012-12-29/2013-01-28	74	31	Unlikely Related	Dose Not Changed/Not Applicable	回復
				発熱	1	N	2012-12-29/2013-01-28	74	31	Unlikely Related	Dose Not Changed/Not Applicable	回復
				低アルブミン血症	2	N	2012-12-30/2013-01-28	75	30	Unlikely Related	Dose Not Changed/Not Applicable	回復
				好中球減少症	1	N	2012-12-30/2012-12-31	75	2	Unlikely Related	Dose Not Changed/Not Applicable	回復
				下痢	1	N	2012-12-31/2013-01-28	76	29	Unlikely Related	Dose Not Changed/Not Applicable	回復
				上気道感染	3	N	2012-12-31/2013-01-28	76	29	Unlikely Related	Dose Not Changed/Not Applicable	回復
				好中球減少症	2	N	2013-01-01/2013-01-28	77	28	Unlikely Related	Dose Not Changed/Not Applicable	回復
Ofatumumab	528-003	6[redacted]/M/White	0.3	下痢	2	N	2012-12-14/2012-12-16	36	3	Unlikely Related	Dose Not Changed/Not Applicable	回復
				疲労	1	N	2012-12-14/2012-12-16	36	3	Unlikely Related	Dose Not Changed/Not Applicable	回復
Ibrutinib	528-004	7[redacted]/F/White	9.0	そう痒症	1	N	2013-02-20/2013-09-09	15	202	Unlikely Related	Dose Not Changed/Not Applicable	回復
				特発性血腫	1	N	2013-03-28/	51		Unlikely Related	Dose Not Changed/Not Applicable	未回復
Ofatumumab	528-005	7[redacted]/M/White	5.6	起立性低血圧	1	N	2013-04-07/2013-04-07	26	1	Unlikely Related	Dose Not Changed/Not Applicable	回復

LSFAE1112_1_J: Treatment-Emergent Adverse Events (Causality = UNLIKELY RELATED); Safety Population (Study PCYC-1112-CA)

Treatment	Subject ID	Age/Sex/ Race	Duration of Treatment (months)	MedDRA Preferred Term	Toxicity Grade	SAE	Adverse Event Start Date/End Date	AE Start Day[a]	Duration (Days)[b]	Causality	Action Taken	Outcome
				流涙増加	1	N	2013-08-28/	169		Unlikely Related	Dose Not Changed/Not Applicable	未回復
				そう痒症	2	N	2013-09-24/2013-09-24	196	1	Unlikely Related	Dose Not Changed/Not Applicable	回復
Ofatumumab	528-006	6[redacted]/M/White	4.4	血中カリウム増加	1	N	2013-05-01/	21		Unlikely Related	Dose Not Changed/Not Applicable	未回復
				下痢	1	N	2013-07-19/2013-07-19	100	1	Unlikely Related	Dose Not Changed/Not Applicable	回復
Ibrutinib	528-007	6[redacted]/F/White	6.7	眼乾燥	2	N	2013-05-11/	25		Unlikely Related	Concomitant or Additional Treatment Given/Dose Not Changed	未回復
				感染	1	N	2013-10-13/	180		Unlikely Related	Dose Not Changed/Not Applicable	未回復
				耳鳴	1	N	2013-10-13/	180		Unlikely Related	Dose Not Changed/Not Applicable	未回復
Ibrutinib	529-003	5[redacted]/M/White	6.9	下痢	2	N	2013-04-18/2013-04-27	9	10	Unlikely Related	Dose Not Changed/Not Applicable	回復
Ibrutinib	533-001	6[redacted]/F/White	9.9	嘔吐	1	N	2013-05-05/2013-05-06	116	2	Unlikely Related	Drug Interrupted/Not Applicable	回復
Ibrutinib	534-001	7[redacted]/F/White	8.1	外傷性血腫	1	N	2013-03-25/2013-04-04	77	11	Unlikely Related	Dose Not Changed/Not Applicable	回復
				咳嗽	2	N	2013-06-17/	161		Unlikely Related	Drug Interrupted/Not Applicable	未回復
				末梢性浮腫	1	N	2013-08-08/2013-09-06	213	30	Unlikely Related	Dose Not Changed/Not Applicable	回復
Ibrutinib	535-001	6[redacted]/M/White	11.1	肺臓炎	3	Y	2013-04-02/2013-04-23	120	22	Unlikely Related	Hospitalization/Prolongation of Hospitalization/Concomitant or Additional Treatment Given/Drug Interrupted	回復
Ofatumumab	535-002	7[redacted]/F/White	5.3	好中球減少症	3	N	2013-04-16/2013-05-14	133	29	Unlikely Related	Dose Not Changed/Non-Drug Therapy	回復

LSFAE1112_1_J: Treatment-Emergent Adverse Events (Causality = UNLIKELY RELATED); Safety Population (Study PCYC-1112-CA)

Treatment	Subject ID	Age/Sex/ Race	Duration of Treatment (months)	MedDRA Preferred Term	Toxicity Grade	SAE	Adverse Event Start Date/End Date	AE Start Day[a]	Duration (Days)[b]	Causality	Action Taken	Outcome
Ofatumumab	535-003	6[redacted]/M/White	3.5	血小板減少症	2	N	2013-01-22/2013-05-28	1	127	Unlikely Related	Dose Not Changed/Not Applicable	回復
Ibrutinib	541-001	7[redacted]/M/White	11.5	湿性咳嗽	1	N	2012-11-27/2012-12-03	5	7	Unlikely Related	Concomitant or Additional Treatment Given/Dose Not Changed	回復
				緊張性膀胱	2	N	2013-03-08/	106		Unlikely Related	Concomitant or Additional Treatment Given/Dose Not Changed	未回復
				上気道感染	2	N	2013-04-01/2013-07-26	130	117	Unlikely Related	Dose Not Changed/Not Applicable	回復
				関節炎	3	N	2013-04-04/2013-04-11	133	8	Unlikely Related	Concomitant or Additional Treatment Given/Dose Not Changed	回復
				外耳炎	2	N	2013-04-05/2013-04-05	134	1	Unlikely Related	Concomitant or Additional Treatment Given/Dose Not Changed	回復
				全身性浮腫	2	N	2013-05-23/2013-06-23	182	32	Unlikely Related	Concomitant or Additional Treatment Given/Dose Not Changed	回復
				非心臓性胸痛	2	Y	2013-05-23/2013-05-24	182	2	Unlikely Related	Hospitalization/Prolongation of Hospitalization/Dose Not Changed/Other	回復
				関節炎	1	N	2013-05-26/2013-06-28	185	34	Unlikely Related	Concomitant or Additional Treatment Given/Dose Not Changed	回復
				下痢	3	Y	2013-05-30/2013-06-19	189	21	Unlikely Related	Hospitalization/Prolongation of Hospitalization/Concomitant or Additional Treatment Given/Drug Interrupted	回復

LSFAE1112_1_J: Treatment-Emergent Adverse Events (Causality = UNLIKELY RELATED); Safety Population (Study PCYC-1112-CA)

Treatment	Subject ID	Age/Sex/ Race	Duration of Treatment (months)	MedDRA Preferred Term	Toxicity Grade	SAE	Adverse Event Start Date/End Date	AE Start Day[a]	Duration (Days)[b]	Causality	Action Taken	Outcome
				腹部不快感	1	N	2013-06-04/2013-06-05	194	2	Unlikely Related	Concomitant or Additional Treatment Given/Dose Not Changed	回復
				蜂巣炎	2	N	2013-07-16/2013-08-09	236	25	Unlikely Related	Concomitant or Additional Treatment Given/Dose Not Changed	回復
				口腔感染	2	N	2013-09-01/2013-09-20	283	20	Unlikely Related	Concomitant or Additional Treatment Given/Dose Not Changed	回復
				血尿	1	N	2013-09-15/2013-09-16	297	2	Unlikely Related	Dose Not Changed/Not Applicable	回復
				ブドウ球菌皮膚感染	3	Y	2013-10-09/2013-10-11	321	3	Unlikely Related	Hospitalization/Prolongation of Hospitalization/Concomitant or Additional Treatment Given/Dose Not Changed	回復
Ofatumumab	541-002	6[redacted]/F/White	6.0	悪心	2	N	2012-12-08/2012-12-09	9	2	Unlikely Related	Concomitant or Additional Treatment Given/Dose Not Changed	回復
				嘔吐	2	N	2012-12-08/2012-12-09	9	2	Unlikely Related	Concomitant or Additional Treatment Given/Dose Not Changed	回復
				悪心	1	N	2012-12-09/2012-12-10	10	2	Unlikely Related	Concomitant or Additional Treatment Given/Dose Not Changed	回復
				血中ビリルビン増加	1	N	2013-01-04/2013-05-30	36	147	Unlikely Related	Dose Not Changed/Not Applicable	回復
				好中球減少症	2	N	2013-05-03/	155		Unlikely Related	Dose Not Changed/Not Applicable	未回復
				上気道感染	2	N	2013-05-03/2013-05-31	155	29	Unlikely Related	Concomitant or Additional Treatment Given/Dose Not Changed	回復

LSFAE1112_1_J: Treatment-Emergent Adverse Events (Causality = UNLIKELY RELATED); Safety Population (Study PCYC-1112-CA)

Treatment	Subject ID	Age/Sex/ Race	Duration of Treatment (months)	MedDRA Preferred Term	Toxicity Grade	SAE	Adverse Event Start Date/End Date	AE Start Day[a]	Duration (Days)[b]	Causality	Action Taken	Outcome
				血中ビリルビン増加	2	N	2013-05-31/	183		Unlikely Related	Dose Not Changed/Not Applicable	未回復
Ibrutinib	541-003	5[redacted]/F/White	10.6	関節痛	2	N	2012-12-26/2012-12-30	6	5	Unlikely Related	Concomitant or Additional Treatment Given/Dose Not Changed	回復
				脱毛症	1	N	2013-01-03/2013-01-10	14	8	Unlikely Related	Dose Not Changed/Not Applicable	回復
				関節痛	2	N	2013-01-03/2013-01-11	14	9	Unlikely Related	Concomitant or Additional Treatment Given/Dose Not Changed	回復
				浮動性めまい	1	N	2013-01-11/2013-02-27	22	48	Unlikely Related	Dose Not Changed/Not Applicable	回復
				感染性静脈炎	2	N	2013-01-14/2013-01-21	25	8	Unlikely Related	Concomitant or Additional Treatment Given/Dose Not Changed	回復
				関節痛	1	N	2013-01-16/	27		Unlikely Related	Concomitant or Additional Treatment Given/Dose Not Changed	未回復
				脱毛症	1	N	2013-04-05/	106		Unlikely Related	Dose Not Changed/Not Applicable	未回復
				好中球減少症	1	N	2013-05-03/2013-05-03	134	1	Unlikely Related	Dose Not Changed/Not Applicable	回復
				好中球減少症	1	N	2013-08-23/2013-08-23	246	1	Unlikely Related	Dose Not Changed/Not Applicable	回復
Ofatumumab	541-004	7[redacted]/F/White	1.0	腫瘍崩壊症候群	3	Y	2012-12-21/2012-12-23	1	3	Unlikely Related	Hospitalization/Prolongation of Hospitalization/Concomitant or Additional Treatment Given/Dose Not Changed	回復
				低カルシウム血症	2	N	2012-12-22/2013-01-03	2	13	Unlikely Related	Concomitant or Additional Treatment Given/Dose Not Changed	回復

LSFAE1112_1_J: Treatment-Emergent Adverse Events (Causality = UNLIKELY RELATED); Safety Population (Study PCYC-1112-CA)

Treatment	Subject ID	Age/Sex/ Race	Duration of Treatment (months)	MedDRA Preferred Term	Toxicity Grade	SAE	Adverse Event Start Date/End Date	AE Start Day[a]	Duration (Days)[b]	Causality	Action Taken	Outcome
				悪心	1	N	2012-12-25/2012-12-27	5	3	Unlikely Related	Dose Not Changed/Not Applicable	回復
				ウイルス性上気道感染	3	Y	2012-12-28/2013-01-10	8	14	Unlikely Related	Hospitalization/Prolongation of Hospitalization/Concomitant or Additional Treatment Given/Drug Interrupted	回復
				アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	1	N	2013-01-10/2013-01-12	21	3	Unlikely Related	Dose Not Changed/Not Applicable	回復
				低カルシウム血症	3	N	2013-01-10/2013-01-10	21	1	Unlikely Related	Dose Not Changed/Not Applicable	回復
				低カルシウム血症	1	N	2013-01-10/2013-01-11	21	2	Unlikely Related	Dose Not Changed/Not Applicable	回復
				悪心	2	N	2013-01-10/2013-01-11	21	2	Unlikely Related	Concomitant or Additional Treatment Given/Dose Not Changed	回復
				発熱	1	N	2013-01-10/2013-01-11	21	2	Unlikely Related	Concomitant or Additional Treatment Given/Dose Not Changed	回復
				低カルシウム血症	1	N	2013-01-11/	22		Unlikely Related	Dose Not Changed/Not Applicable	未回復
				低カルシウム血症	2	N	2013-01-11/2013-01-11	22	1	Unlikely Related	Dose Not Changed/Not Applicable	回復
				肺水腫	2	N	2013-01-18/	29		Unlikely Related	Concomitant or Additional Treatment Given/Drug Interrupted	未回復
Ibrutinib	541-005	8[redacted]/F/White	3.6	肺炎	4	Y	2013-06/			Unlikely Related	Hospitalization/Prolongation of Hospitalization/Dose Not Changed	未回復
				血小板減少症	2	N	2013-02-08/2013-02-15	1	8	Unlikely Related	Dose Not Changed/Not Applicable	回復

LSFAE1112_1_J: Treatment-Emergent Adverse Events (Causality = UNLIKELY RELATED); Safety Population (Study PCYC-1112-CA)

Treatment	Subject ID	Age/Sex/ Race	Duration of Treatment (months)	MedDRA Preferred Term	Toxicity Grade	SAE	Adverse Event Start Date/End Date	AE Start Day[a]	Duration (Days)[b]	Causality	Action Taken	Outcome
				悪心	1	N	2013-02-09/2013-02-12	2	4	Unlikely Related	Dose Not Changed/Not Applicable	回復
				嘔吐	1	N	2013-02-09/2013-02-11	2	3	Unlikely Related	Dose Not Changed/Not Applicable	回復
				単純ヘルペス	2	N	2013-03-09/2013-03-23	30	15	Unlikely Related	Concomitant or Additional Treatment Given/Dose Not Changed	回復
				貧血	1	N	2013-03-15/2013-03-27	36	13	Unlikely Related	Dose Not Changed/Not Applicable	回復
				貧血	1	N	2013-04-19/2013-04-20	71	2	Unlikely Related	Dose Not Changed/Non-Drug Therapy	回復
				低カリウム血症	1	N	2013-04-21/2013-04-22	73	2	Unlikely Related	Concomitant or Additional Treatment Given/Dose Not Changed	回復
				低カリウム血症	1	N	2013-04-26/2013-05-07	78	12	Unlikely Related	Dose Not Changed/Not Applicable	回復
				貧血	2	N	2013-05-17/	99		Unlikely Related	Dose Not Changed/Non-Drug Therapy	未回復
				単純ヘルペス	2	N	2013-05-24/	106		Unlikely Related	Concomitant or Additional Treatment Given/Dose Not Changed	未回復
Ibrutinib	541-006	5[redacted]/M/White	7.4	下痢	1	N	2013-06-21/	86		Unlikely Related	Concomitant or Additional Treatment Given/Dose Not Changed	未回復
				紅斑性皮疹	1	N	2013-08-07/	133		Unlikely Related	Dose Not Changed/Not Applicable	未回復
Ibrutinib	543-001	7[redacted]/M/Patient Declined To Answer	2.3	下痢	1	N	2012-10-26/2012-10-28	3	3	Unlikely Related	Dose Not Changed/Not Applicable	回復
				筋骨格痛	1	N	2012-11-06/	14		Unlikely Related	Dose Not Changed/Not Applicable	軽快

LSFAE1112_1_J: Treatment-Emergent Adverse Events (Causality = UNLIKELY RELATED); Safety Population (Study PCYC-1112-CA)

Treatment	Subject ID	Age/Sex/ Race	Duration of Treatment (months)	MedDRA Preferred Term	Toxicity Grade	SAE	Adverse Event Start Date/End Date	AE Start Day[a]	Duration (Days)[b]	Causality	Action Taken	Outcome
Ibrutinib	543-002	6[redacted]/M/White	12.0	眼刺激	1	N	2013-01-17/	72		Unlikely Related	Concomitant or Additional Treatment Given/Dose Not Changed/Other	軽快
				眼痛	1	N	2013-01-17/	72		Unlikely Related	Concomitant or Additional Treatment Given/Dose Not Changed	軽快
				眼痛	1	N	2013-01-17/	72		Unlikely Related	Concomitant or Additional Treatment Given/Dose Not Changed	軽快
				眼帯状疱疹	1	N	2013-01-17/	72		Unlikely Related	Concomitant or Additional Treatment Given/Dose Not Changed	軽快
				小水疱性皮疹	1	N	2013-01-17/	72		Unlikely Related	Concomitant or Additional Treatment Given/Dose Not Changed	軽快
Ibrutinib	543-003	6[redacted]/F/White	5.8	難聴	1	N	2013-01-19/2013-04-17	46	89	Unlikely Related	Concomitant or Additional Treatment Given/Dose Not Changed/Other	回復
				呼吸困難	1	N	2013-03-07/2013-03-19	93	13	Unlikely Related	Concomitant or Additional Treatment Given/Drug Interrupted	回復
				下気道感染	3	Y	2013-03-15/2013-03-19	101	5	Unlikely Related	Hospitalization/Prolongation of Hospitalization/Concomitant or Additional Treatment Given/Drug Interrupted/Other	回復
Ofatumumab	543-005	5[redacted]/M/Black Or African American	1.6	口内炎	1	N	2013-02-14/2013-05-08	7	84	Unlikely Related	Concomitant or Additional Treatment Given/Dose Not Changed	回復
Ofatumumab	543-006	6[redacted]/F/Black Or African American	5.3	咳嗽	1	N	2013-04-19/2013-04-23	3	5	Unlikely Related	Dose Not Changed/Not Applicable	回復

LSFAE1112_1_J: Treatment-Emergent Adverse Events (Causality = UNLIKELY RELATED); Safety Population (Study PCYC-1112-CA)

Treatment	Subject ID	Age/Sex/ Race	Duration of Treatment (months)	MedDRA Preferred Term	Toxicity Grade	SAE	Adverse Event Start Date/End Date	AE Start Day[a]	Duration (Days)[b]	Causality	Action Taken	Outcome
				口腔カンジダ症	1	N	2013-06-06/2013-06-12	51	7	Unlikely Related	Concomitant or Additional Treatment Given/Dose Not Changed	回復
				腹痛	1	N	2013-06-12/2013-06-14	57	3	Unlikely Related	Concomitant or Additional Treatment Given/Dose Not Changed	回復
				外陰腟痛	1	N	2013-06-12/2013-06-20	57	9	Unlikely Related	Concomitant or Additional Treatment Given/Dose Not Changed	回復
				外陰腟そう痒症	1	N	2013-06-12/2013-06-20	57	9	Unlikely Related	Concomitant or Additional Treatment Given/Dose Not Changed	回復（後遺症あり）
				不眠症	1	N	2013-06-14/2013-06-26	59	13	Unlikely Related	Dose Not Changed/Not Applicable	回復
				疼痛	1	N	2013-06-14/	59		Unlikely Related	Concomitant or Additional Treatment Given/Dose Not Changed/Other	軽快
				幻覚	1	N	2013-06-26/2013-06-28	71	3	Unlikely Related	Dose Not Changed/Not Applicable	回復
				末梢性浮腫	1	N	2013-06-27/2013-06-28	72	2	Unlikely Related	Dose Not Changed/Not Applicable	回復
				口腔カンジダ症	1	N	2013-08-23/	129		Unlikely Related	Concomitant or Additional Treatment Given/Dose Not Changed	軽快
Ofatumumab	544-001	7[redacted]/M/White	4.4	貧血	2	N	2013-04-10/2013-04-10	163	1	Unlikely Related	Dose Not Changed/Non-Drug Therapy	回復
Ibrutinib	544-003	6[redacted]/M/White	12.4	流涙増加	1	N	2012-11-12/2012-12	18		Unlikely Related	Dose Not Changed/Not Applicable	回復
				発熱	1	N	2012-12-12/2012-12-12	48	1	Unlikely Related	Dose Not Changed/Not Applicable	回復

LSFAE1112_1_J: Treatment-Emergent Adverse Events (Causality = UNLIKELY RELATED); Safety Population (Study PCYC-1112-CA)

Treatment	Subject ID	Age/Sex/ Race	Duration of Treatment (months)	MedDRA Preferred Term	Toxicity Grade	SAE	Adverse Event Start Date/End Date	AE Start Day[a]	Duration (Days)[b]	Causality	Action Taken	Outcome
				食道拡張	1	N	2013-04-13/2013-07-01	170	80	Unlikely Related	Dose Not Changed/Not Applicable	回復
Ibrutinib	544-004	7[redacted]/F/White	11.6	鼻炎	1	N	2012-12/2012-12			Unlikely Related	Dose Not Changed/Not Applicable	回復
Ofatumumab	544-008	7[redacted]/F/Black Or African American	6.0	筋痙縮	1	N	2013-02-23/2013-04-22	18	59	Unlikely Related	Dose Not Changed/Not Applicable	回復
				下痢	2	N	2013-03-01/2013-03-01	24	1	Unlikely Related	Dose Not Changed/Not Applicable	回復
Ibrutinib	544-009	6[redacted]/M/White	8.7	皮膚しわ	1	N	2013-06/2013-07			Unlikely Related	Dose Not Changed/Not Applicable	回復
Ofatumumab	545-001	7[redacted]/F/White	5.9	便秘	1	N	2012-12-24/2012-12-31	15	8	Unlikely Related	Concomitant or Additional Treatment Given/Dose Not Changed	回復
				筋痙縮	1	N	2012-12-31/2013-01-07	22	8	Unlikely Related	Dose Not Changed/Not Applicable	回復
				疲労	1	N	2013-03-13/	94		Unlikely Related	Dose Not Changed/Not Applicable	軽快
Ibrutinib	545-002	6[redacted]/M/White	7.4	消化不良	1	N	2013-07-09/2013-08-06	105	29	Unlikely Related	Dose Not Changed/Not Applicable	回復
Ofatumumab	545-003	7[redacted]/M/White	5.3	感音性難聴	2	N	2013-08/			Unlikely Related	Dose Not Changed/Not Applicable	未回復
				平衡障害	2	N	2013-10/			Unlikely Related	Dose Not Changed/Not Applicable	未回復
				呼吸困難	1	N	2013-04-09/	8		Unlikely Related	Dose Not Changed/Not Applicable	未回復
Ofatumumab	546-001	5[redacted]/M/White	5.4	紅斑性皮疹	1	N	2013-05/			Unlikely Related	Concomitant or Additional Treatment Given/Dose Not Changed	未回復
				口唇炎	1	N	2013-02-15/	11		Unlikely Related	Dose Not Changed/Not Applicable	未回復
				筋痙縮	1	N	2013-03-13/2013-03-24	37	12	Unlikely Related	Dose Not Changed/Not Applicable	回復

LSFAE1112_1_J: Treatment-Emergent Adverse Events (Causality = UNLIKELY RELATED); Safety Population (Study PCYC-1112-CA)

Treatment	Subject ID	Age/Sex/ Race	Duration of Treatment (months)	MedDRA Preferred Term	Toxicity Grade	SAE	Adverse Event Start Date/End Date	AE Start Day[a]	Duration (Days)[b]	Causality	Action Taken	Outcome
				錯感覚	1	N	2013-03-13/2013-11-20	37	253	Unlikely Related	Dose Not Changed/Not Applicable	回復
				結膜炎	2	N	2013-04-02/2013-04-09	57	8	Unlikely Related	Concomitant or Additional Treatment Given/Dose Not Changed	回復
Ofatumumab	546-002	6[redacted]/F/White	5.2	酒さ	1	N	2013-06-19/	78		Unlikely Related	Dose Not Changed/Not Applicable	未回復
				毛細血管拡張症	1	N	2013-08-12/	132		Unlikely Related	Dose Not Changed/Not Applicable	未回復
Ofatumumab	546-003	5[redacted]/M/White	5.3	インフルエンザ様疾患	2	N	2013-06-19/2013-06-26	71	8	Unlikely Related	Concomitant or Additional Treatment Given/Dose Not Changed	回復
				水腎症	2	N	2013-06-27/	79		Unlikely Related	Dose Not Changed/Other	未回復
				水尿管症	2	N	2013-06-27/	79		Unlikely Related	Dose Not Changed/Other	未回復
				前立腺腫大	2	N	2013-06-27/	79		Unlikely Related	Concomitant or Additional Treatment Given/Dose Not Changed/Other	未回復
				頭痛	1	N	2013-10-14/2013-10-14	188	1	Unlikely Related	Concomitant or Additional Treatment Given/Dose Not Changed	回復
Ofatumumab	546-004	7[redacted]/M/White	5.3	鼡径部痛	1	N	2013-06/			Unlikely Related	Dose Not Changed/Not Applicable	未回復
				悪心	1	N	2013-07-29/2013-07-29	104	1	Unlikely Related	Dose Not Changed/Not Applicable	回復
Ibrutinib	548-001	8[redacted]/F/White	9.3	霧視	1	N	2013-07/2013-10-02			Unlikely Related	Dose Not Changed/Not Applicable	回復
Ibrutinib	548-002	7[redacted]/F/White	8.8	歯肉出血	1	N	2013-05-15/2013-05-17	94	3	Unlikely Related	Concomitant or Additional Treatment Given/Dose Not Changed	回復
Ibrutinib	548-003	8[redacted]/M/White	8.3	擦過傷	1	N	2013-03-19/2013-03-27	20	9	Unlikely Related	Dose Not Changed/Not Applicable	回復

LSFAE1112_1_J: Treatment-Emergent Adverse Events (Causality = UNLIKELY RELATED); Safety Population (Study PCYC-1112-CA)

Treatment	Subject ID	Age/Sex/ Race	Duration of Treatment (months)	MedDRA Preferred Term	Toxicity Grade	SAE	Adverse Event Start Date/End Date	AE Start Day[a]	Duration (Days)[b]	Causality	Action Taken	Outcome
				歩行障害	1	N	2013-04-18/2013-04-19	50	2	Unlikely Related	Dose Not Changed/Not Applicable	回復
				末梢性浮腫	1	N	2013-04-18/2013-04-19	50	2	Unlikely Related	Dose Not Changed/Not Applicable	回復
				ざ瘡	1	N	2013-06-26/2013-08-07	119	43	Unlikely Related	Dose Not Changed/Not Applicable	回復
				下痢	1	N	2013-07-28/2013-07-30	151	3	Unlikely Related	Concomitant or Additional Treatment Given/Dose Not Changed	回復
Ofatumumab	548-004	7[redacted]/M/White	1.4	便秘	1	N	2013-05-07/	22		Unlikely Related	Concomitant or Additional Treatment Given/Dose Not Changed/Other	不明
				悪心	2	N	2013-05-09/	24		Unlikely Related	Concomitant or Additional Treatment Given/Dose Not Changed	未回復
				嘔吐	1	N	2013-05-09/2013-05-09	24	1	Unlikely Related	Concomitant or Additional Treatment Given/Dose Not Changed	回復（後遺症あり）
				皮膚乾燥	1	N	2013-06-04/	50		Unlikely Related	Concomitant or Additional Treatment Given/Dose Not Changed	未回復
				しゃっくり	1	N	2013-06-06/	52		Unlikely Related	Concomitant or Additional Treatment Given/Dose Not Changed	不明
Ofatumumab	549-002	7[redacted]/F/White	5.3	食欲減退	1	N	2013-04-29/	75		Unlikely Related	Dose Not Changed/Not Applicable	軽快
Ibrutinib	549-003	7[redacted]/F/White	7.1	口内炎	1	N	2013-04-25/	22		Unlikely Related	Concomitant or Additional Treatment Given/Dose Not Changed	軽快
Ofatumumab	549-004	7[redacted]/M/White	5.3	末梢性浮腫	1	N	2013-04-20/	17		Unlikely Related	Dose Not Changed/Not Applicable	軽快

LSFAE1112_1_J: Treatment-Emergent Adverse Events (Causality = UNLIKELY RELATED); Safety Population (Study PCYC-1112-CA)

Treatment	Subject ID	Age/Sex/ Race	Duration of Treatment (months)	MedDRA Preferred Term	Toxicity Grade	SAE	Adverse Event Start Date/End Date	AE Start Day[a]	Duration (Days)[b]	Causality	Action Taken	Outcome
				皮膚真菌感染	1	N	2013-09-07/	157		Unlikely Related	Concomitant or Additional Treatment Given/Dose Not Changed	軽快
Ibrutinib	550-002	6[redacted]/M/White	12.5	嗜眠	1	N	2012/			Unlikely Related	Dose Not Changed/Not Applicable	未回復
				四肢痛	1	N	2012-10/2013-04			Unlikely Related	Dose Not Changed/Not Applicable	回復
				喘鳴	1	N	2013-06/			Unlikely Related	Concomitant or Additional Treatment Given/Dose Not Changed	未回復
Ofatumumab	550-004	5[redacted]/M/Patient Declined To Answer	1.6	下腹部痛	1	N	2013-01/2013-01			Unlikely Related	Dose Not Changed/Not Applicable	回復
Ofatumumab	550-005	4[redacted]/M/Patient Declined To Answer	5.3	疲労	1	N	2013-01-11/2013-05	3		Unlikely Related	Dose Not Changed/Not Applicable	回復
				低カルシウム血症	1	N	2013-01-23/2013-02-20	15	29	Unlikely Related	Concomitant or Additional Treatment Given/Dose Not Changed	回復
				口腔知覚不全	1	N	2013-01-30/2013-02	22		Unlikely Related	Dose Not Changed/Not Applicable	回復
				腹痛	1	N	2013-05-20/2013-05-20	132	1	Unlikely Related	Dose Not Changed/Not Applicable	回復
				背部痛	1	N	2013-05-23/	135		Unlikely Related	Concomitant or Additional Treatment Given/Dose Not Changed	不明
				疲労	1	N	2013-07-15/	188		Unlikely Related	Dose Not Changed/Not Applicable	軽快
Ibrutinib	550-006	6[redacted]/M/White	0.8	咳嗽	2	N	2013-01/			Unlikely Related	Dose Not Changed/Not Applicable	未回復
				不眠症	3	N	2013-01/			Unlikely Related	Dose Not Changed/Not Applicable	不明
				運動失調	2	N	2013-02/			Unlikely Related	Concomitant or Additional Treatment Given/Dose Not Changed	未回復

LSFAE1112_1_J: Treatment-Emergent Adverse Events (Causality = UNLIKELY RELATED); Safety Population (Study PCYC-1112-CA)

Treatment	Subject ID	Age/Sex/ Race	Duration of Treatment (months)	MedDRA Preferred Term	Toxicity Grade	SAE	Adverse Event Start Date/End Date	AE Start Day[a]	Duration (Days)[b]	Causality	Action Taken	Outcome
				構語障害	2	N	2013-02/			Unlikely Related	Dose Not Changed/Not Applicable	不明
				好中球減少性敗血症	5	Y	2013-02/2013-02-17			Unlikely Related	Hospitalization/Prolongation of Hospitalization/Drug Withdrawn	死亡
				単純ヘルペス	2	N	2013-01-15/2013-02	1		Unlikely Related	Concomitant or Additional Treatment Given/Dose Not Changed	回復
				発熱	1	N	2013-01-15/2013-01-15	1	1	Unlikely Related	Dose Not Changed/Not Applicable	回復
				便秘	1	N	2013-01-21/	7		Unlikely Related	Concomitant or Additional Treatment Given/Dose Not Changed	未回復
				肺炎	4	Y	2013-02-05/2013-02-17	22	13	Unlikely Related	Hospitalization/Prolongation of Hospitalization/Concomitant or Additional Treatment Given/Dose Not Changed	回復
				貧血	3	N	2013-02-07/2013-02-08	24	2	Unlikely Related	Dose Not Changed/Non-Drug Therapy	回復
				血小板減少症	3	N	2013-02-09/	26		Unlikely Related	Dose Not Changed/Non-Drug Therapy	未回復
				貧血	3	N	2013-02-12/2013-02-16	29	5	Unlikely Related	Dose Not Changed/Non-Drug Therapy	回復
Ibrutinib	550-007	5[redacted]/M/White	9.7	口腔内潰瘍形成	1	N	2013-05/			Unlikely Related	Concomitant or Additional Treatment Given/Dose Not Changed	不明
				リンパ節感染	3	Y	2013-05-16/2013-05-25	120	10	Unlikely Related	Hospitalization/Prolongation of Hospitalization/Concomitant or Additional Treatment Given/Drug Interrupted	回復

LSFAE1112_1_J: Treatment-Emergent Adverse Events (Causality = UNLIKELY RELATED); Safety Population (Study PCYC-1112-CA)

Treatment	Subject ID	Age/Sex/ Race	Duration of Treatment (months)	MedDRA Preferred Term	Toxicity Grade	SAE	Adverse Event Start Date/End Date	AE Start Day[a]	Duration (Days)[b]	Causality	Action Taken	Outcome
Ibrutinib	550-008	6[redacted]/M/White	9.2	鼻出血	1	N	2013-02/			Unlikely Related	Dose Not Changed/Not Applicable	不明
				下気道感染	2	N	2013-02/2013-02			Unlikely Related	Concomitant or Additional Treatment Given/Dose Not Changed/Non-Drug Therapy	回復
				浮動性めまい	1	N	2013-05/2013-05			Unlikely Related	Dose Not Changed/Not Applicable	回復
				ヘモフィルス感染	2	N	2013-07-08/	159		Unlikely Related	Concomitant or Additional Treatment Given/Dose Not Changed	未回復
				好中球減少症	2	N	2013-09-30/	243		Unlikely Related	Dose Not Changed/Not Applicable	未回復
Ofatumumab	550-009	6[redacted]/F/Patient Declined To Answer	5.3	カンジダ感染	2	N	2013-06/2013-08			Unlikely Related	Concomitant or Additional Treatment Given/Dose Not Changed	回復
				尿路感染	2	N	2013-06/2013-07			Unlikely Related	Concomitant or Additional Treatment Given/Dose Not Changed	回復
				眼そう痒症	2	N	2013-08/			Unlikely Related	Concomitant or Additional Treatment Given/Dose Not Changed	未回復
				敗血症	3	Y	2013-07-22/2013-07-24	138	3	Unlikely Related	Hospitalization/Prolongation of Hospitalization/Concomitant or Additional Treatment Given/Dose Not Changed	回復
Ofatumumab	550-011	5[redacted]/M/White	0.7	腹痛	1	N	2013-03-28/	1		Unlikely Related	Concomitant or Additional Treatment Given/Dose Not Changed	未回復
				背部痛	1	N	2013-03-28/	1		Unlikely Related	Concomitant or Additional Treatment Given/Dose Not Changed	未回復

LSFAE1112_1_J: Treatment-Emergent Adverse Events (Causality = UNLIKELY RELATED); Safety Population (Study PCYC-1112-CA)

Treatment	Subject ID	Age/Sex/ Race	Duration of Treatment (months)	MedDRA Preferred Term	Toxicity Grade	SAE	Adverse Event Start Date/End Date	AE Start Day[a]	Duration (Days)[b]	Causality	Action Taken	Outcome
Ibrutinib	550-012	5[redacted]/M/White	6.7	霧視	1	N	2013/2013			Unlikely Related	Dose Not Changed/Not Applicable	回復
				胃食道逆流性疾患	1	N	2013-05-02/	15		Unlikely Related	Concomitant or Additional Treatment Given/Dose Not Changed	未回復
Ibrutinib	550-013	6[redacted]/M/Patient Declined To Answer	6.7	関節痛	1	N	2013-09/			Unlikely Related	Dose Not Changed/Not Applicable	未回復
				血小板減少症	2	N	2013-04-24/2013-06-06	7	44	Unlikely Related	Dose Not Changed/Not Applicable	回復
				口腔内潰瘍形成	2	N	2013-05-02/2013-06-06	15	36	Unlikely Related	Concomitant or Additional Treatment Given/Dose Not Changed	回復
Ibrutinib	550-014	7[redacted]/M/Patient Declined To Answer	6.7	疲労	2	N	2013-09/			Unlikely Related	Dose Not Changed/Not Applicable	未回復
				丘疹性皮疹	1	N	2013-10/			Unlikely Related	Dose Not Changed/Not Applicable	未回復
				末梢性感覚ニューロパチー	1	N	2013-05-08/	22		Unlikely Related	Dose Not Changed/Not Applicable	未回復
				肺炎	3	Y	2013-05-09/2013-05-14	23	6	Unlikely Related	Hospitalization/Prolongation of Hospitalization/Concomitant or Additional Treatment Given/Dose Not Changed	回復
				背部痛	2	N	2013-05-30/2013-06-10	44	12	Unlikely Related	Concomitant or Additional Treatment Given/Dose Not Changed	回復
				嘔吐	1	N	2013-06-01/2013-06-01	46	1	Unlikely Related	Drug Interrupted/Not Applicable	回復
				心房細動	3	N	2013-07-01/	76		Unlikely Related	Dose Not Changed/Not Applicable	未回復
				悪心	1	N	2013-07-24/2013-08	99		Unlikely Related	Dose Not Changed/Not Applicable	回復
				好中球減少症	3	N	2013-07-24/	99		Unlikely Related	Dose Not Changed/Not Applicable	未回復

LSFAE1112_1_J: Treatment-Emergent Adverse Events (Causality = UNLIKELY RELATED); Safety Population (Study PCYC-1112-CA)

Treatment	Subject ID	Age/Sex/ Race	Duration of Treatment (months)	MedDRA Preferred Term	Toxicity Grade	SAE	Adverse Event Start Date/End Date	AE Start Day[a]	Duration (Days)[b]	Causality	Action Taken	Outcome
Ofatumumab	551-001	8[redacted]/F/White	5.4	鼻出血	1	N	2013-01-24/2013-01-24	51	1	Unlikely Related	Dose Not Changed/Not Applicable	回復
Ibrutinib	551-002	7[redacted]/F/White	7.2	ウイルス性下気道感染	2	N	2013-08-27/2013-09-12	147	17	Unlikely Related	Concomitant or Additional Treatment Given/Dose Not Changed	回復
				鼻炎	1	N	2013-10-16/	197		Unlikely Related	Dose Not Changed/Not Applicable	未回復
Ofatumumab	551-004	8[redacted]/M/White	5.4	流涙増加	1	N	2013-05-28/	49		Unlikely Related	Dose Not Changed/Not Applicable	未回復
				眼瞼内反	1	N	2013-08-21/	134		Unlikely Related	Dose Not Changed/Not Applicable	未回復
Ibrutinib	552-001	7[redacted]/M/White	3.5	発熱	2	Y	2013-02-03/2013-02-12	4	10	Unlikely Related	Hospitalization/Prolongation of Hospitalization/Concomitant or Additional Treatment Given/Dose Not Changed	回復
				浮動性めまい	1	N	2013-02-04/2013-02-04	5	1	Unlikely Related	Dose Not Changed/Not Applicable	回復
				発熱	1	Y	2013-02-17/2013-03-07	18	19	Unlikely Related	Hospitalization/Prolongation of Hospitalization/Concomitant or Additional Treatment Given/Drug Interrupted	回復
				心房粗動	1	N	2013-02-20/	21		Unlikely Related	Dose Not Changed/Not Applicable	不明
				房室ブロック	1	N	2013-02-20/	21		Unlikely Related	Dose Not Changed/Not Applicable	不明
				心房拡張	1	N	2013-02-22/	23		Unlikely Related	Dose Not Changed/Not Applicable	不明
				発熱	3	Y	2013-03-30/2013-04-09	59	11	Unlikely Related	Hospitalization/Prolongation of Hospitalization/Concomitant or Additional Treatment Given/Dose Not Changed	回復
				心房粗動	1	N	2013-03-31/	60		Unlikely Related	Dose Not Changed/Not Applicable	不明

LSFAE1112_1_J: Treatment-Emergent Adverse Events (Causality = UNLIKELY RELATED); Safety Population (Study PCYC-1112-CA)

Treatment	Subject ID	Age/Sex/ Race	Duration of Treatment (months)	MedDRA Preferred Term	Toxicity Grade	SAE	Adverse Event Start Date/End Date	AE Start Day[a]	Duration (Days)[b]	Causality	Action Taken	Outcome
				房室ブロック	1	N	2013-03-31/	60		Unlikely Related	Dose Not Changed/Not Applicable	不明
				アスペルギルス感染	3	Y	2013-04-18/2013-05-03	78	16	Unlikely Related	Hospitalization/Prolongation of Hospitalization/Concomitant or Additional Treatment Given/Drug Interrupted	回復
				大脳萎縮	1	N	2013-04-27/	87		Unlikely Related	Dose Not Changed/Not Applicable	不明
Ofatumumab	552-003	6[redacted]/F/White	5.3	消化不良	1	N	2013-05/			Unlikely Related	Concomitant or Additional Treatment Given/Dose Not Changed	未回復
				迷路炎	1	N	2013-04-25/	1		Unlikely Related	Concomitant or Additional Treatment Given/Dose Not Changed	不明
Ibrutinib	553-001	6[redacted]/M/White	10.8	結膜炎	2	N	2013-08-06/2013-08-13	237	8	Unlikely Related	Concomitant or Additional Treatment Given/Dose Not Changed	回復
Ofatumumab	553-002	7[redacted]/M/White	5.3	疲労	1	N	2013-01-09/	20		Unlikely Related	Dose Not Changed/Not Applicable	未回復
Ofatumumab	553-003	8[redacted]/F/White	5.3	疲労	2	N	2013-01-06/	4		Unlikely Related	Dose Not Changed/Not Applicable	未回復
				筋肉痛	2	N	2013-01-06/2013-01-21	4	16	Unlikely Related	Dose Not Changed/Not Applicable	回復
				下痢	3	N	2013-02-03/2013-02-03	32	1	Unlikely Related	Concomitant or Additional Treatment Given/Dose Not Changed	回復
Ofatumumab	553-005	5[redacted]/M/White	2.6	疲労	1	N	2013-03-14/	22		Unlikely Related	Dose Not Changed/Not Applicable	未回復
Ofatumumab	553-007	6[redacted]/F/White	5.5	尿路感染	2	N	2013-06-12/2013-06-14	80	3	Unlikely Related	Concomitant or Additional Treatment Given/Dose Not Changed	回復

LSFAE1112_1_J: Treatment-Emergent Adverse Events (Causality = UNLIKELY RELATED); Safety Population (Study PCYC-1112-CA)

Treatment	Subject ID	Age/Sex/ Race	Duration of Treatment (months)	MedDRA Preferred Term	Toxicity Grade	SAE	Adverse Event Start Date/End Date	AE Start Day[a]	Duration (Days)[b]	Causality	Action Taken	Outcome
				咳嗽	2	N	2013-06-14/	82		Unlikely Related	Concomitant or Additional Treatment Given/Dose Not Changed	未回復
Ofatumumab	553-008	7[redacted]/M/White	1.4	下気道感染	3	Y	2013-04-23/2013-04-29	21	7	Unlikely Related	Hospitalization/Prolongation of Hospitalization/Concomitant or Additional Treatment Given/Dose Not Changed	回復
Ibrutinib	554-001	7[redacted]/M/White	5.8	好中球減少症	3	N	2013-02-26/2013-03-04	15	7	Unlikely Related	Dose Not Changed/Not Applicable	回復
				肺炎	5	Y	2013-08-07/2013-08-08	177	2	Unlikely Related	Hospitalization/Prolongation of Hospitalization/Drug Withdrawn	死亡
Ibrutinib	570-001	6[redacted]/F/White	6.7	下痢	1	N	2013-10-01/2013-10-28	169	28	Unlikely Related	Dose Not Changed/Not Applicable	回復
				悪心	2	N	2013-10-02/2013-10-03	170	2	Unlikely Related	Concomitant or Additional Treatment Given/Dose Not Changed	回復

[a] Event Onset Date - first dose date of study treatment + 1
[b] Event Stop Date - Event Onset Date + 1
Note: Adverse events were coded using MedDRA Version 16.1

[LSFAE1112_1_J.rtf] [JNJ-54179060\Z_SCS\DBR_ISS_2014\RE_ISS_JAPAN\lsfae1112_1_j.sas] 23JUN2015, 18:48

表 2.7.4-付録-69 Listing of Adverse Events (Causality = DOUBTFUL); Safety Analysis Set (Study PCI-32765CLL1011)

LSFAE1011_1_J: Listing of Adverse Events (Causality = DOUBTFUL); Safety Analysis Set (Study PCI-32765CLL1011)

Subject	Period/ Treatment[a]	Study Day[b]	System Organ Class/ Preferred Term/ Reported Term	Onset Date/Time	End Date/Time	Treatment-emergent (Y/N)	SAE (Y/N)	Toxicity Grade	Relationship to Study Drug[c] (oral/i.v.)	Action Taken (oral/i.v.)	Outcome	Concomitant Medication
02155	Period 2/C	9	胃腸障害/ 鼓腸/ FLATULENCE	03AUG2013 8:00:00	04AUG2013 17:00:00	Y	N	1	DOUBTFUL/ DOUBTFUL	NOT APPLICABLE/ NOT APPLICABLE	回復	
02787	Period 2/C	9	胃腸障害/ 腹痛/ ABDOMINAL CRAMPS	03AUG2013 20:00:00	04AUG2013 13:00:00	Y	N	1	DOUBTFUL/ DOUBTFUL	NOT APPLICABLE/ NOT APPLICABLE	回復	
			胃腸障害/ 下痢/ LOOSE STOOLS	03AUG2013 10:30:00	04AUG2013 10:30:00	Y	N	1	DOUBTFUL/ DOUBTFUL	NOT APPLICABLE/ NOT APPLICABLE	回復	
03021	Period 2/B	8	胃腸障害/ 下痢/ LOOSE STOOLS	02AUG2013 23:55:00	03AUG2013 7:00:00	Y	N	1	DOUBTFUL/ DOUBTFUL	NOT APPLICABLE/ NOT APPLICABLE	回復	
	Period 2/B	9	胃腸障害/ 腹痛/ ABDOMINAL CRAMPS	03AUG2013 0:41:00	03AUG2013 7:00:00	Y	N	1	DOUBTFUL/ DOUBTFUL	NOT APPLICABLE/ NOT APPLICABLE	回復	
	Period 2/B	12	傷害、中毒および処置合併症/ 背部損傷/ TRAUMA BACK	06AUG2013 11:00:00	09AUG2013 22:00:00	Y	N	2	DOUBTFUL/ DOUBTFUL	DOSE NOT CHANGED/ DOSE NOT CHANGED	回復	DAFALGAN

[a] A. PCI-32765, 560mg
B: PCI-32765, 560mg followed by B/F 30 minutes after dosing
C: PCI-32765, 140mg administered 30 minutes after 240 mL GFJ, and followed by B/F 30 minutes after dosing
[b] Study day is relative to the date of the first dose administration.
[c] Adverse events with study drug relationship as possible, probable or very likely were considered to be drug related.
Note: Adverse Events were coded using MedDRA Version 16.0

表 2.7.4-付録-70 Listing of Adverse Events (Causality = DOUBTFUL); Safety Analysis Set (Study PCI-32765CLL1001)

LSFAE1001_1_J: Listing of Adverse Events (Causality = DOUBTFUL); Safety Analysis Set (Study PCI-32765CLL1001)

Subject	Treatment Group Prior to Onset [a]	Study Day [b]	System Organ Class/ Preferred Term/ Reported Term	Onset Date/Time	End Date/Time	Treatment-emergent (Y/N)	SAE (Y/N)	Toxicity Grade	Relationship to Study Drug	Action Taken	Outcome
101011	Treatment C	8	神経系障害/ 頭痛/ FRONTAL HEADACHE	02APR2013 10:50:00	02APR2013 12:30:00	Y	N	1	DOUBTFUL	DOSE NOT CHANGED	回復
	Treatment B	24	呼吸器、胸郭および縦隔障害/ 喀血/ BLOOD TINGED SPUTUM	18APR2013 10:40:00	18APR2013 10:41:00	Y	N	1	DOUBTFUL	DOSE NOT CHANGED	回復
101035	Treatment B	7	臨床検査/ 血中クレアチンホスホキナーゼ増加/ ELEVATED CREATININE KINASE	04APR2013 10:13:00	20APR2013 10:44:00	Y	N	1	DOUBTFUL	DOSE NOT CHANGED	回復
101036	Treatment D	2	血液およびリンパ系障害/ 血小板減少症/ ISOLATED THROMBOCYTOPENIA	05APR2013 10:55:00	14MAY2013 14:41:00	Y	N	1	DOUBTFUL	DOSE NOT CHANGED	回復

[a] A: PCI-32765, 420 mg, administered 30 minutes after completing a high-fat breakfast.
B: PCI-32765, 420 mg, administered after fasting for at least 10 hours and 30 minutes before starting a high-fat breakfast.
C: PCI-32765, 420 mg, administered 2 hours after completing a high-fat breakfast.
D (Reference): PCI-32765, 420 mg, administered after fasting at least 10 hours.
E (Additional): PCI-32765, 840mg, administered 30 minutes after completing a high-fat breakfast.
[b] Study day is relative to the date of the first dose administration.
Note: Adverse Events were coded using MedDRA Version 15.

[LSFAE1001_1_J.rtf] [JNJ-54179060\Z_SCS\DBR_ISS_2014\RE_ISS_JAPAN\Program lsfae1001_1_j.sas] 23JUN2015, 18:19

表 2.7.4-付録-71 List of Adverse Events (Causality = DOUBTFUL); Safety Set (Study: PCI-32765CLL1004)

LSFAE1004_1_J: List of Adverse Events (Causality = DOUBTFUL); Safety Set (Study: PCI-32765CLL1004)

Subject	Study day	System Organ Class/ Preferred Term/ Reported Term	Onset Date/Time	End Date/Time	Treatment-emergent[a] (Y/N)	SAE (Y/N)	Grade[c]	Relationship to Study Drug[b]	Action Taken	Outcome
00003	5	皮膚および皮下組織障害/皮膚刺激 /SKIN IRRITATION	09SEP2012/ 8:30:00	11SEP2012/ 16:00:00	Y	N	1	DOUBTFUL	NOT APPLICABLE	回復
00006	6	胃腸障害/腹痛/ABDOMINAL CRAMPS	10SEP2012/ 4:00:00	10SEP2012/ 15:00:00	Y	N	1	DOUBTFUL	NOT APPLICABLE	回復
	6	胃腸障害/下痢/DIARRHOEA	10SEP2012/ 18:00:00	11SEP2012/ 14:00:00	Y	N	1	DOUBTFUL	NOT APPLICABLE	回復
	8	神経系障害/頭痛/HEADACHE	12SEP2012/ 16:10:00	12SEP2012/ 19:30:00	Y	N	2	DOUBTFUL	NOT APPLICABLE	回復

a. AEs start or worsen on/or after 1st dose of ibrutinib at Day 1 and those up to 30 days after discharge. AE and SOC were coded using MedDRA version 15.0.
b. AEs reported as Possible, Probable, or Very likely, related to the study drug, were classified as Drug-related AEs.
c. AEs were collected on CRFs as mild (grade 1), moderate (grade 2), severe (grade 3), life-threatening (grade 4), and death (grade 5).

[LSFAE1004_1_J.rtf] [JNJ-54179060\Z_SCS\DBR_ISS_2014\RE_ISS_JAPAN\Program lsfae1004_1_j.sas] 23JUN2015, 18:20

表 2.7.4-付録-72 Listing of Adverse Events (Causality = DOUBTFUL); Safety Analysis Set (Study PCI-32765CLL1010)

LSFAE1010_1_J: Listing of Adverse Events (Causality = DOUBTFUL); Safety Analysis Set (Study PCI-32765CLL1010)

Subject	Period	Body System/ Preferred Term/ Reported Term	Onset Date Time/ Study Day	End Date Time/ Study Day	Toxicity Grade	Treatment emergent (Y/N)	SAE (Y/N)	Actual Treatment	Relationship	Action Taken with Study Treatment	Outcome
101003	2	神経系障害/傾眠 /SOMNOLENCE	14JAN2013 10:40:00/10	14JAN2013 18:00:00/10	1	Y	N	Ibrutinib 560mg + Rifampin 600mg	DOUBTFUL/POSSIBLE	DOSE NOT CHANGED/DOSE NOT CHANGED	回復
101008	2	神経系障害/頭痛/OCCIPITAL HEADACHE	12JAN2013 13:00:00/8	12JAN2013 19:30:00/8	2	Y	N	Ibrutinib 560mg + Rifampin 600mg	DOUBTFUL/POSSIBLE	DOSE NOT CHANGED/DOSE NOT CHANGED	回復
	2	神経系障害/頭痛/OCCIPITAL HEADACHE	13JAN2013 12:30:00/9	13JAN2013 20:19:00/9	1	Y	N	Ibrutinib 560mg + Rifampin 600mg	DOUBTFUL/POSSIBLE	DOSE NOT CHANGED/DOSE NOT CHANGED	回復
101009	2	神経系障害/頭痛/FRONTAL HEADACHE	08JAN2013 20:00:00/4	09JAN2013 8:10:00/5	1	Y	N	Ibrutinib 560mg + Rifampin 600mg	DOUBTFUL/POSSIBLE	DOSE NOT CHANGED/DOSE NOT CHANGED	回復
	2	呼吸器、胸郭および縦隔障害/鼻閉/NASAL CONGESTION	08JAN2013 20:00:00/4	09JAN2013 14:00:00/5	1	Y	N	Ibrutinib 560mg + Rifampin 600mg	DOUBTFUL/POSSIBLE	DOSE NOT CHANGED/DOSE NOT CHANGED	回復
	2	胃腸障害/悪心/NAUSEA	08JAN2013 22:15:00/4	09JAN2013 8:10:00/5	1	Y	N	Ibrutinib 560mg + Rifampin 600mg	DOUBTFUL/POSSIBLE	DOSE NOT CHANGED/DOSE NOT CHANGED	回復
	2	皮膚および皮下組織障害/麻疹様発疹/MORBILLIFORM RASH	10JAN2013 8:30:00/6	31JAN2013 9:00:00/27	2	Y	N	Ibrutinib 560mg + Rifampin 600mg	DOUBTFUL/VERY LIKELY	DOSE NOT CHANGED/DRUG WITHDRAWN	回復
	2	一般・全身障害および投与部位の状態/疲労/FATIGUE	13JAN2013 9:30:00/9	13JAN2013 19:00:00/9	1	Y	N	Ibrutinib 560mg + Rifampin 600mg	DOUBTFUL/POSSIBLE	DOSE NOT CHANGED/DOSE NOT CHANGED	回復
	2	感染症および寄生虫症/尿路感染/URINARY TRACT INFECTION	15JAN2013 5:30:00/11	25JAN2013 9:05:00/21	1	Y	N	Ibrutinib 560mg + Rifampin 600mg	DOUBTFUL/DOUBTFUL	DOSE NOT CHANGED/DOSE NOT CHANGED	回復
101011	2	神経系障害/頭痛/FRONTAL HEADACHE	12JAN2013 14:17:00/8	12JAN2013 14:35:00/8	1	Y	N	Ibrutinib 560mg + Rifampin 600mg	DOUBTFUL/POSSIBLE	DOSE NOT CHANGED/DOSE NOT CHANGED	回復

LSFAE1010_1_J: Listing of Adverse Events (Causality = DOUBTFUL); Safety Analysis Set (Study PCI-32765CLL1010)

Subject	Period	Body System/ Preferred Term/ Reported Term	Onset Date Time/ Study Day	End Date Time/ Study Day	Toxicity Grade	Treatment emergent (Y/N)	SAE (Y/N)	Actual Treatment	Relationship	Action Taken with Study Treatment	Outcome

Note: AE and SOC were coded using MedDRA version 15.0.Period 1: Day 1 to Day 3 Period 2: Day 4 onwards, including 30 days of follow-up.

[LSFAE1010_1_J.rtf] [JNJ-54179060\Z_SCS\DBR_ISS_2014\RE_ISS_JAPAN\Program lsfae1010_1_j.sas] 23JUN2015, 18:20

表 2.7.4-付録-73 List of Adverse Events (Causality = DOUBTFUL); Safety Set (Study: PCI-32765CLL1002)

LSFAE1002_1_J: List of Adverse Events (Causality = DOUBTFUL); Safety Set (Study: PCI-32765CLL1002)

Subject	Period[a]	Body System/ Preferred Term/ Reported Term	Onset Date Time/ Study Day[b]	End Date Time/ Study Day[b]	Toxicity Grade	Treatment emergent (Y/N)	SAE (Y/N)	Relationship to Other Study Treatment1 Relationship to Other Study Treatment2	Action Taken re:Other Study Treatment1 Action Taken re:Other Study Treatment2	Outcome
101002	2	神経系障害/頭痛/FRONTAL HEADACHE	23JUL2012 23:30:00/4	24JUL2012 6:30:00/5	1	Y	N	DOUBTFUL/NOT RELATED	DOSE NOT CHANGED/DOSE NOT CHANGED	回復
	2	神経系障害/頭痛/FRONTAL HEADACHE	24JUL2012 14:30:00/5	24JUL2012 21:55:00/5	1	Y	N	DOUBTFUL/NOT RELATED	DOSE NOT CHANGED/DOSE NOT CHANGED	回復
101003	2	神経系障害/浮動性めまい /LIGHTHEADEDNESS	23JUL2012 9:45:00/4	23JUL2012 15:58:00/4	1	Y	N	DOUBTFUL/NOT RELATED	DOSE NOT CHANGED/DOSE NOT CHANGED	回復
	2	神経系障害/頭痛/RIGHT FRONTAL HEADACHE	23JUL2012 9:45:00/4	23JUL2012 15:58:00/4	1	Y	N	DOUBTFUL/NOT RELATED	DOSE NOT CHANGED/DOSE NOT CHANGED	回復
101004	2	神経系障害/頭痛/HEADACHE	28JUL2012 13:00:00/9	28JUL2012 21:10:00/9	1	Y	N	DOUBTFUL/NOT RELATED	NOT APPLICABLE/ NOT APPLICABLE	回復
101011	2	神経系障害/頭痛/FRONTAL HEADACHE	24JUL2012 9:50:00/5	25JUL2012 5:30:00/6	1	Y	N	DOUBTFUL/NOT RELATED	DOSE NOT CHANGED/DOSE NOT CHANGED	回復
	2	胃腸障害/消化不良/DYSPEPSIA	27JUL2012 11:20:00/8	27JUL2012 13:30:00/8	1	Y	N	DOUBTFUL/NOT RELATED	NOT APPLICABLE/ NOT APPLICABLE	回復

a. Period 1 - IBRUTINIB 120mg ; Period 2 - IBRUTINIB 40mg + KETOCONAZOLE 400mg.
b. Study day is relative to the day of first dose with Ibrutinib.
Note: AE and SOC were coded using MedDRA version 15.0

表 2.7.4-付録-74 Listing of Adverse Events (Causality = DOUBTFUL); Safety Analysis Set (Study PCI-32765CLL1006)

LSFAE1006_1_J: Listing of Adverse Events (Causality = DOUBTFUL); Safety Analysis Set (Study PCI-32765CLL1006)

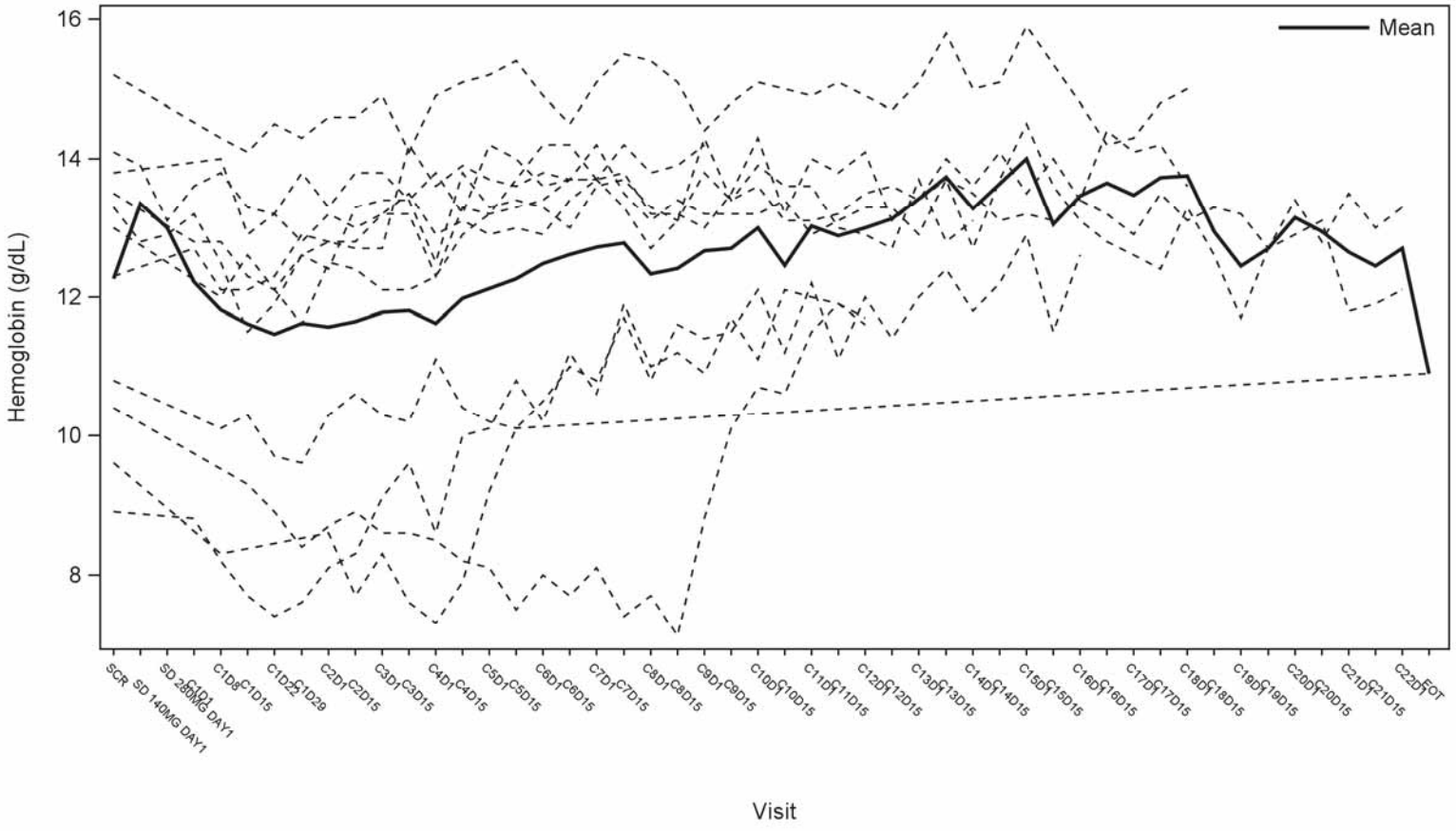
Cohort	Subject	Study Day[a]	System Organ Class/ Preferred Term/ Reported Term	Onset Date/Time	End Date/Time	Treatment-emergent (Y/N)	SAE (Y/N)	Toxicity	Relationship to Study Drug	Action Taken	Outcome
Mild	102102	8	胃腸障害/ 下痢/ DIARRHEA	10APR2013/ 8:00:00	10APR2013/ 12:00:00	Y	N	2	DOUBTFUL	NOT APPLICABLE	回復
	202202	3	胃腸障害/ 下痢/ DIARRHEA	18JAN2013/ 13:00:00		Y	N	1	DOUBTFUL	NOT APPLICABLE	軽快
Moderate	303303	9	胃腸障害/ 腹痛/ DULL ACHE, RIGHT SIDE OF ABDOMEN	29JUN2013/ 9:00:00		Y	N	1	DOUBTFUL	NOT APPLICABLE	未回復

[a]Study day is relative to the date of the first dose administration.
Note: Adverse Events were coded using MedDRA Version 15.1.

[LSFAE1006_1_J.rtf] [JNJ-54179060\Z_SCS\DBR_ISS_2014\RE_ISS_JAPAN\Program lsfae1006_1_j.sas] 23JUN2015, 18:20

図 2.7.4-付録-1 Individual and Mean Plot of Hemoglobin; All-Treated Analysis Population - CLL/SLL Subjects (Study PCI-32765-JPN-101)

FSFLAB03A: Individual and Mean Plot of Hemoglobin; All-Treated Analysis Population - CLL/SLL Subjects (Study PCI-32765-JPN-101)



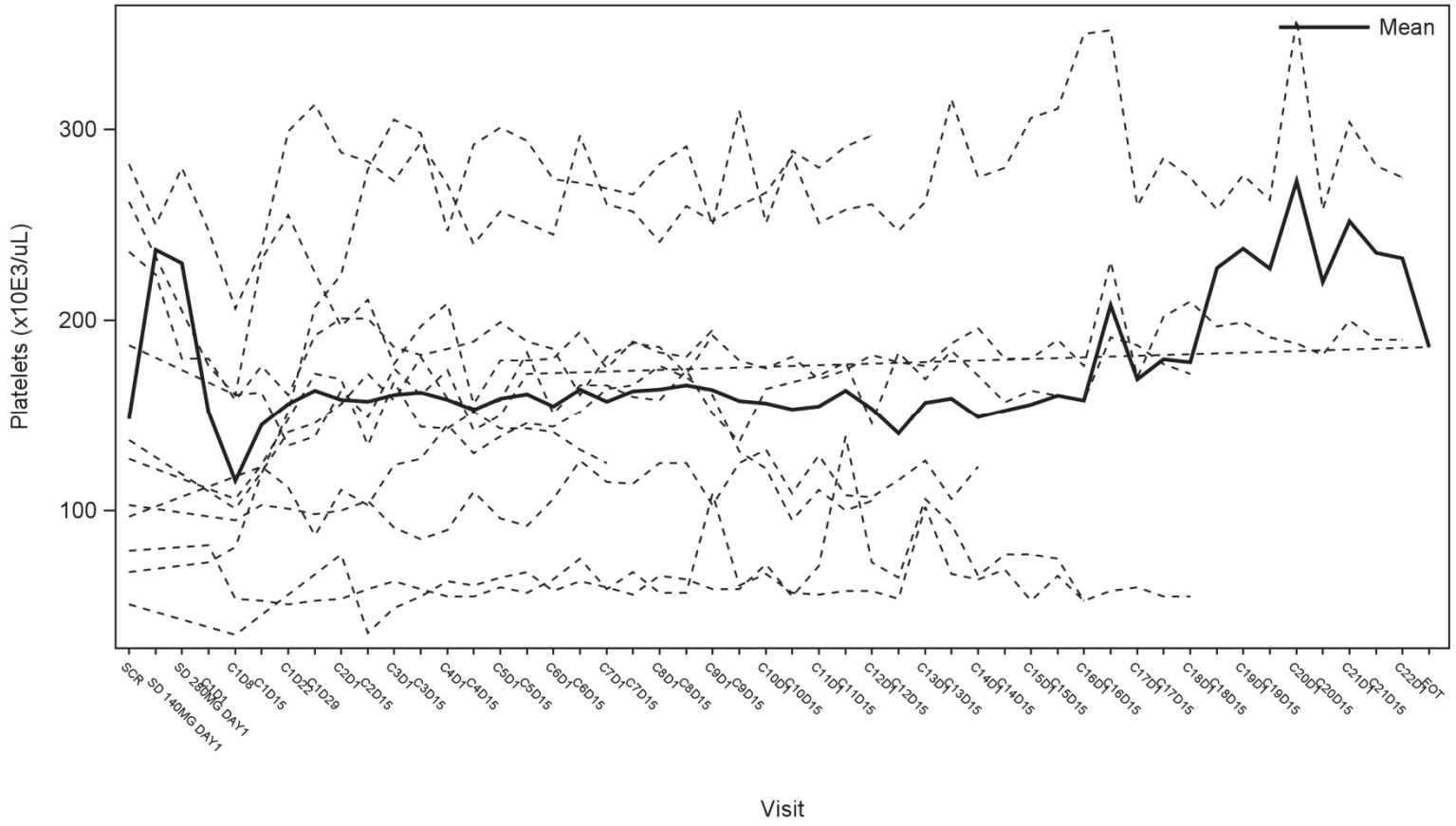
Key: SCR=Screening, SD=Single Dose Phase, CxDy=Cycle x Day y, EOT=End of Treatment
Note: Unscheduled visit have been excluded from the presentation.

[FSFLAB03A.rtf] [JNJ-54179060\PCI32765JPN101\DBR_CSR\RE_CSR\Program fsflab03a.sas] 11JUL2014, 12:10

参照元：JPN-101 CSR FSFLAB03A

図 2.7.4-付録-2 Individual and Mean Plot of Platelet Counts; All-Treated Analysis Population - CLL/SLL Subjects (Study PCI-32765-JPN-101)

FSFLAB04A: Individual and Mean Plot of Platelet Counts; All-Treated Analysis Population - CLL/SLL Subjects (Study PCI-32765-JPN-101)



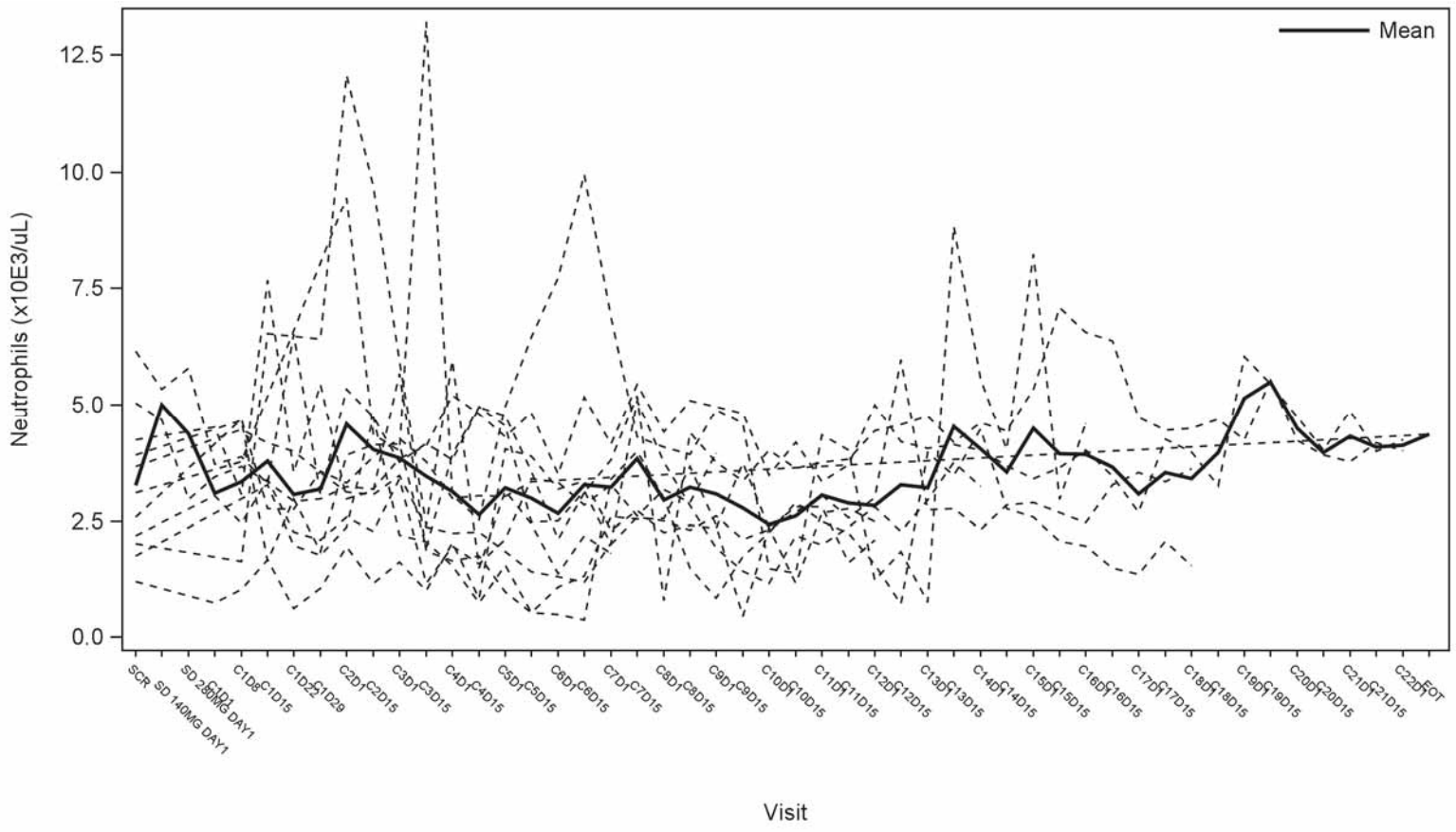
Key: SCR=Screening, SD=Single Dose Phase, CxDy=Cycle x Day y, EOT=End of Treatment
Note: Unscheduled visit have been excluded from the presentation.

[FSFLAB04A.rtf] [JNJ-54179060\PCI32765JPN101\DBR_CSR\RE_CSR\Program fsflab04a.sas] 11JUL2014, 12:10

参照元：JPN-101 CSR FSFLAB04A

図 2.7.4-付録-3 Individual and Mean Plot of Neutrophil; All-Treated Analysis Population - CLL/SLL Subjects (Study PCI-32765-JPN-101)

FSFLAB02A: Individual and Mean Plot of Neutrophil; All-Treated Analysis Population - CLL/SLL Subjects (Study PCI-32765-JPN-101)



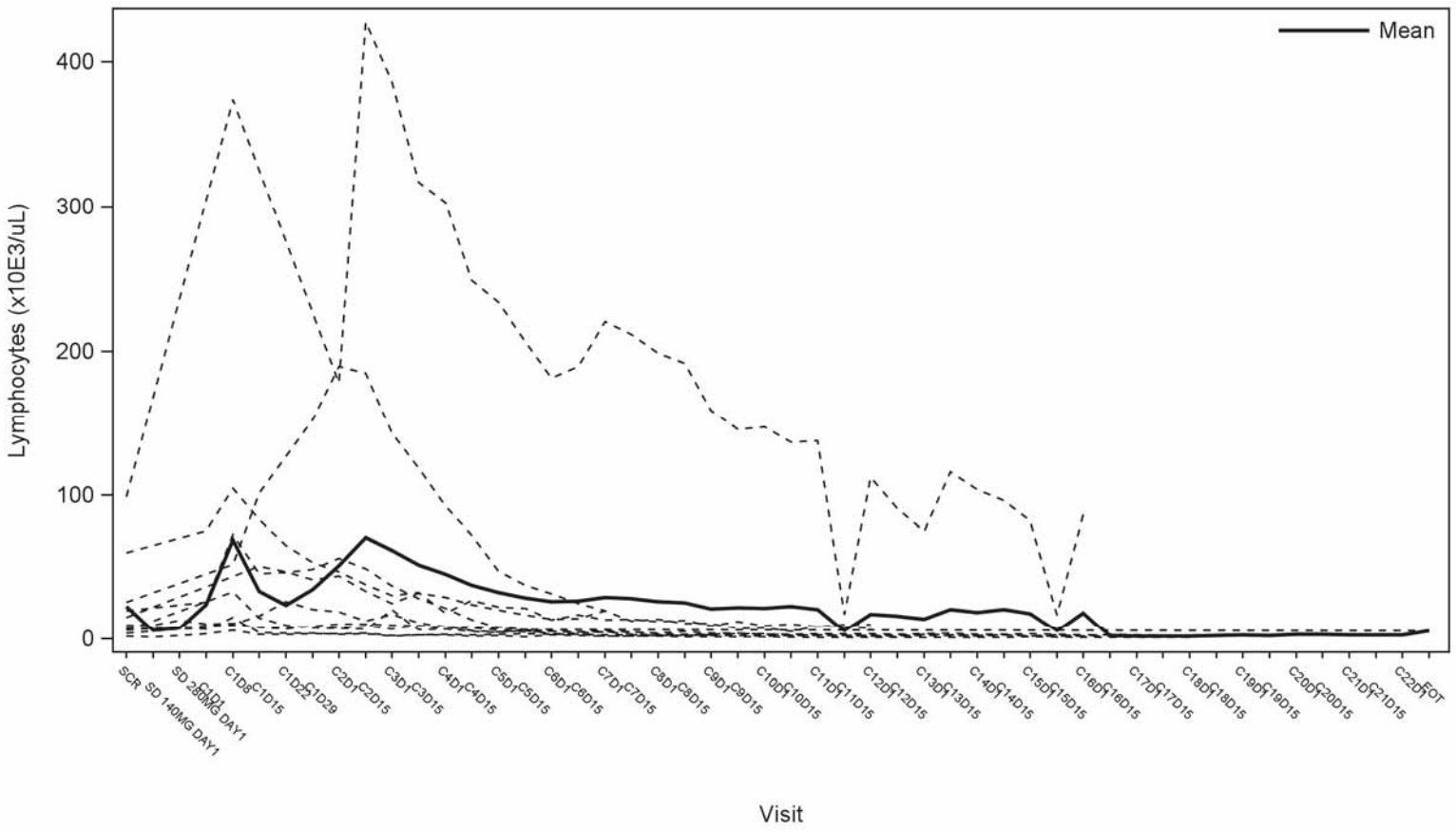
Key: SCR=Screening, SD=Single Dose Phase, CxDy=Cycle x Day y, EOT=End of Treatment
Note: Unscheduled visit have been excluded from the presentation.

[FSFLAB02A.rtf] [JNJ-54179060\PCI32765JPN101\DBR_CSR\RE_CSR\Program fsflab02a.sas] 11JUL2014, 12:10

参照元：JPN-101 CSR FSFLAB02A

図 2.7.4-付録-4 Individual and Mean Plot of Lymphocyte; All-Treated Analysis Population - CLL/SLL Subjects (Study PCI-32765-JPN-101)

FSFLAB01A: Individual and Mean Plot of Lymphocyte; All-Treated Analysis Population - CLL/SLL Subjects (Study PCI-32765-JPN-101)



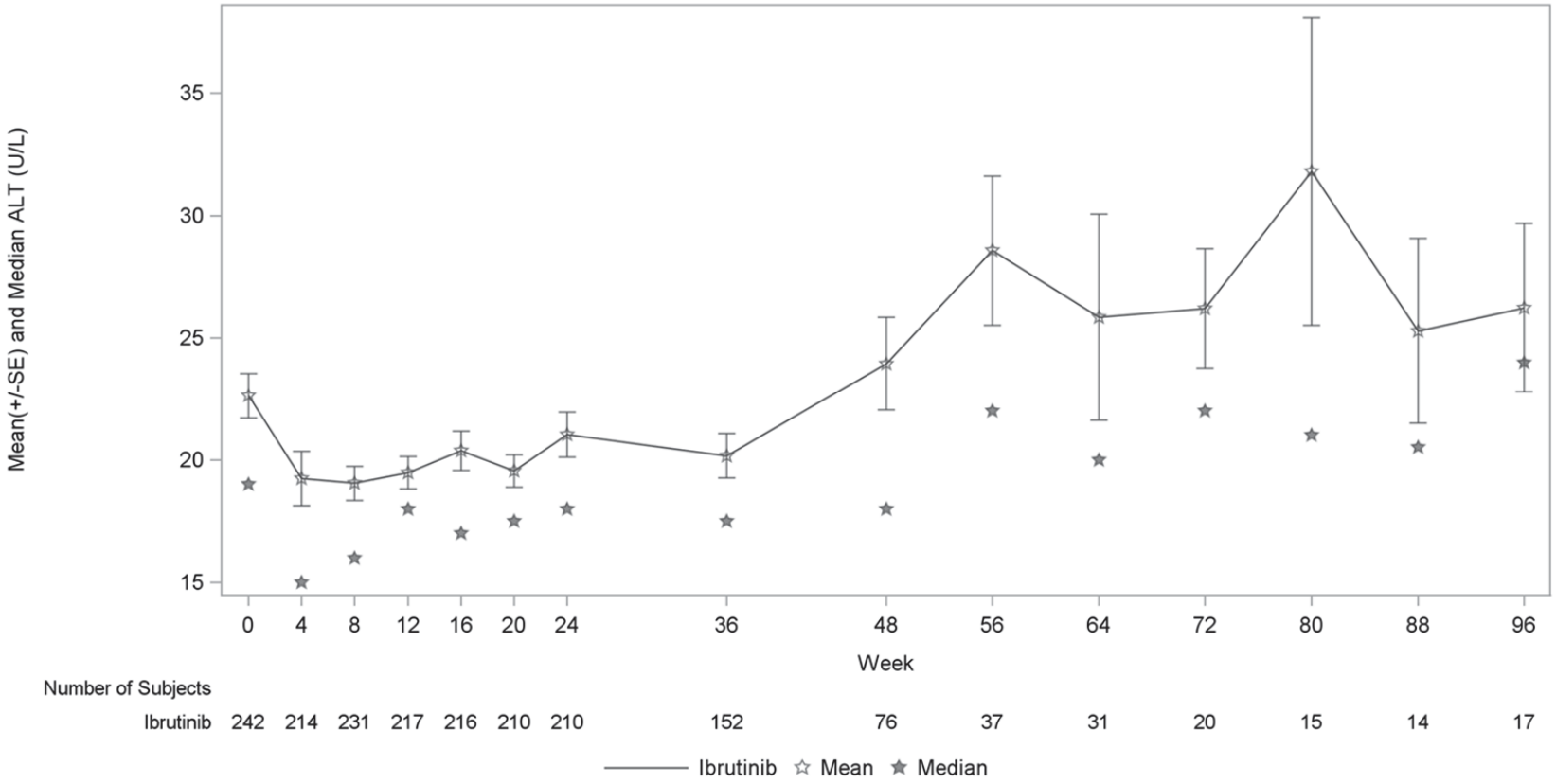
Key: SCR=Screening, SD=Single Dose Phase, CxDy=Cycle x Day y, EOT=End of Treatment
Note: Unscheduled visit have been excluded from the presentation.

[FSFLAB01A.rtf] [JNJ-54179060\PCI32765JPN101\DBR_CSR\RE_CSR\Program fsflab01a.sas] 11JUL2014, 12:09

参照元：JPN-101 CSR FSFLAB01A

図 2.7.4-付録-5 Mean (± SE) and Median of Alanine Aminotransferase (ALT) Over Time; CLL/SLL Monotherapy Safety Population – Relapsed/Refractory Subjects in Ibrutinib Treatment Group (Studies PCYC-1112-CA, PCYC-1102-CA)

GSFLB01: Mean (± SE) and Median of Alanine Aminotransferase (ALT) Over Time; CLL/SLL Monotherapy Safety Population – Relapsed/Refractory Subjects in Ibrutinib Treatment Group (Studies PCYC-1112-CA, PCYC-1102-CA)

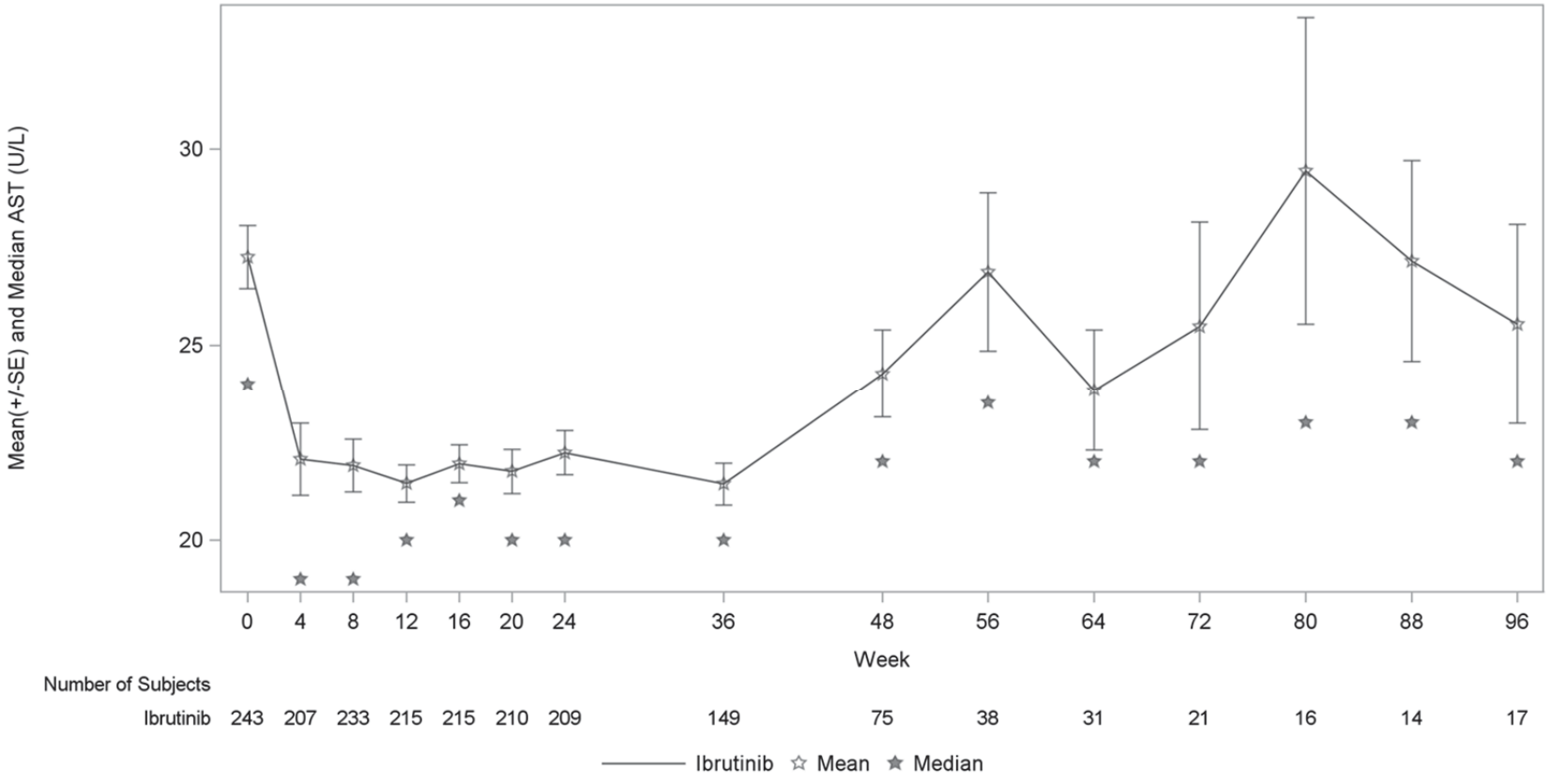


[GSFLB01.rtf] [JNJ-54179060\Z_SCS\DBR_ISS_2014\RE_ISS_2014\gsflb01.sas] 31MAR2014, 20:48

参照元：5.3.5.3.4 ISS GSFLB01

図 2.7.4-付録-6 Mean (± SE) and Median of Aspartate Aminotransferase (AST) Over Time; CLL/SLL Monotherapy Safety Population – Relapsed/Refractory Subjects in Ibrutinib Treatment Group (Studies PCYC-1112-CA, PCYC-1102-CA)

GSFLB02: Mean (± SE) and Median of Aspartate Aminotransferase (AST) Over Time; CLL/SLL Monotherapy Safety Population – Relapsed/Refractory Subjects in Ibrutinib Treatment Group (Studies PCYC-1112-CA, PCYC-1102-CA)

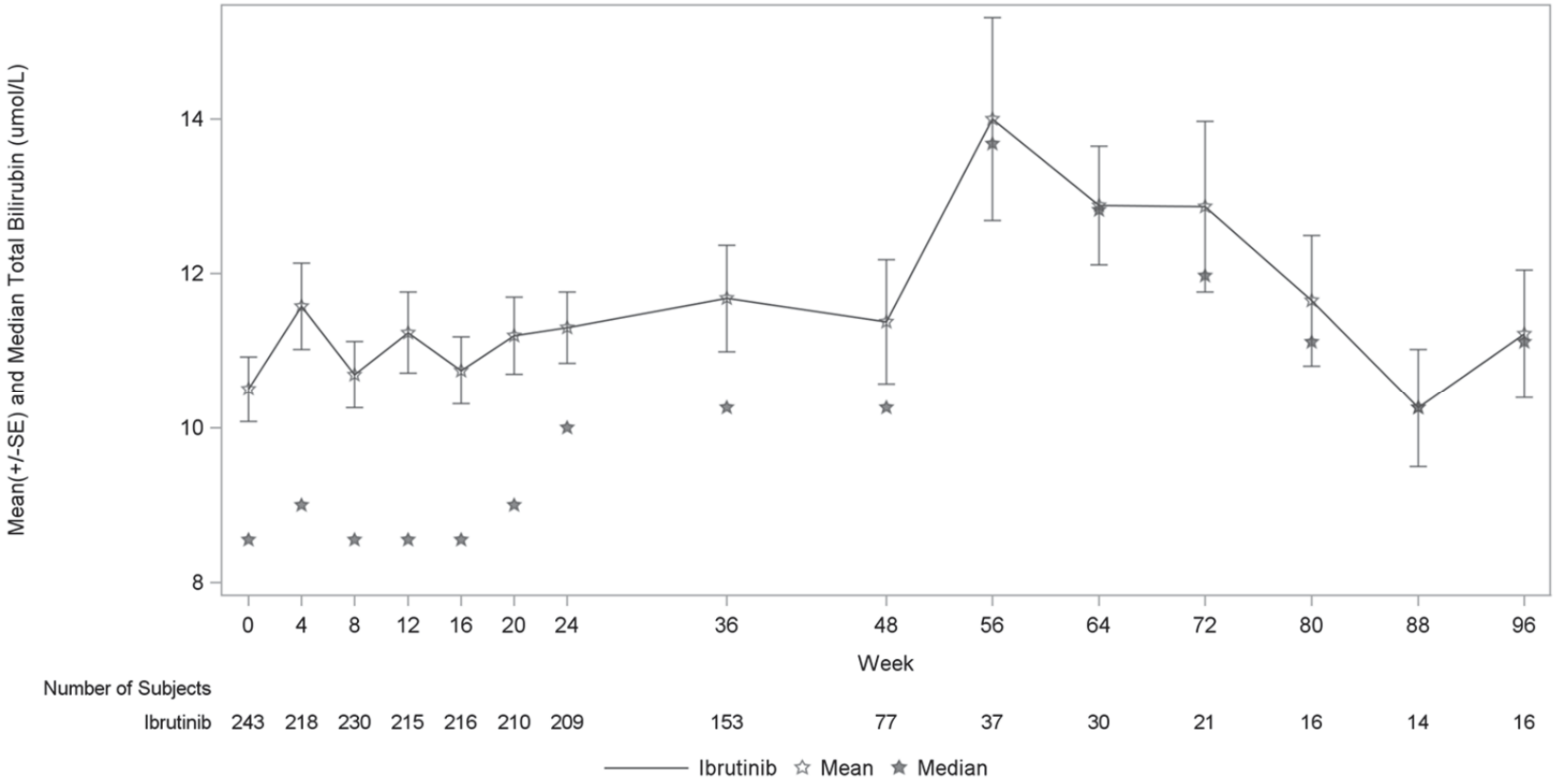


[GSFLB02.rtf] [JNJ-54179060\Z_SCS\DBR_ISS_2014\RE_ISS_2014\gsflb02.sas] 31MAR2014, 20:48

参照元：5.3.5.3.4 ISS GSFLB02

図 2.7.4-付録-7 Mean (± SE) and Median of Total Bilirubin Over Time; CLL/SLL Monotherapy Safety Population – Relapsed/Refractory Subjects in Ibrutinib Treatment Group (Studies PCYC-1112-CA, PCYC-1102-CA)

GSFLB03: Mean (± SE) and Median of Total Bilirubin Over Time; CLL/SLL Monotherapy Safety Population – Relapsed/Refractory Subjects in Ibrutinib Treatment Group (Studies PCYC-1112-CA, PCYC-1102-CA)

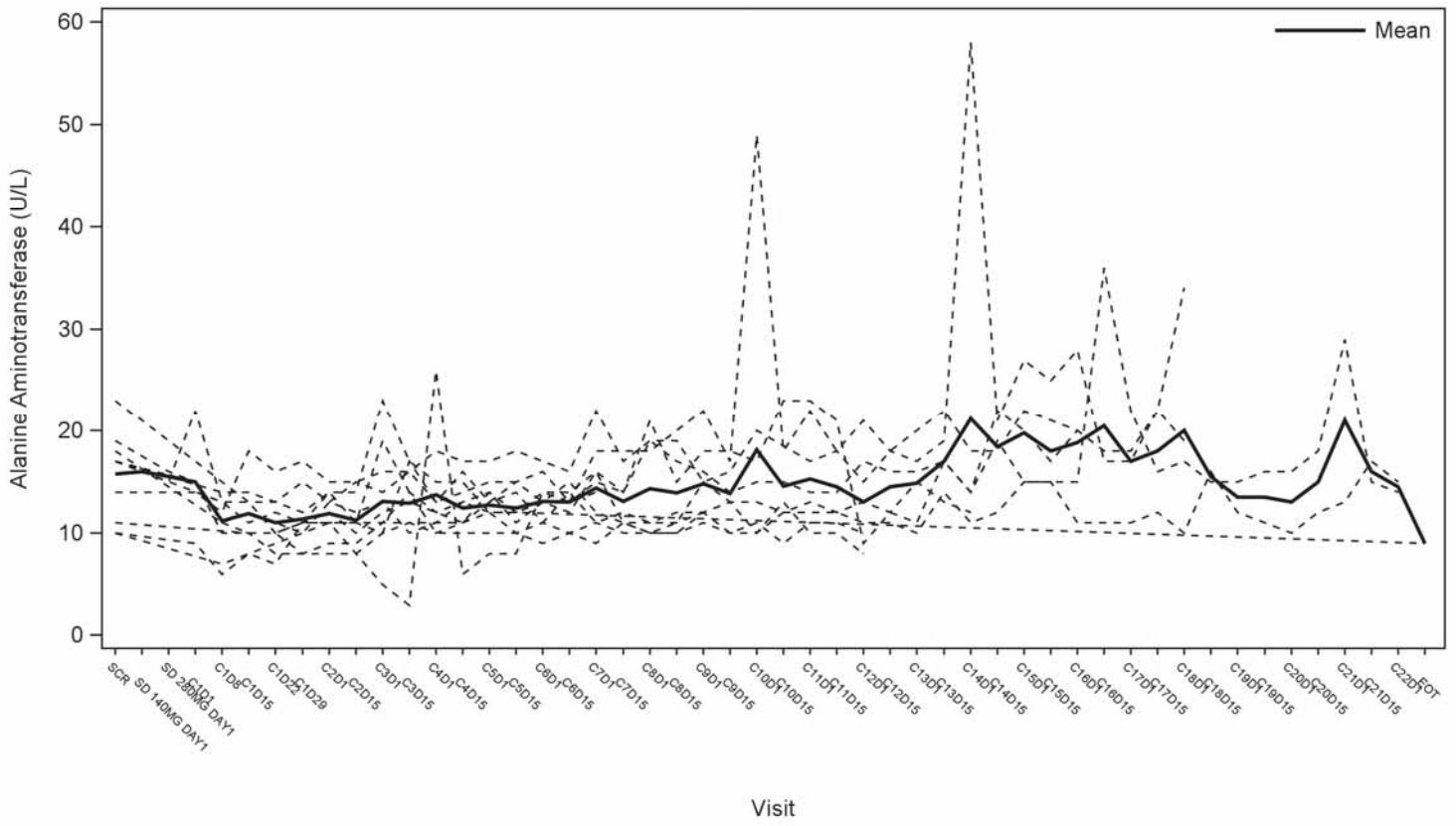


[GSFLB03.rtf] [JNJ-54179060\Z_SCS\DBR_ISS_2014\RE_ISS_2014\gsflb03.sas] 31MAR2014, 20:48

参照元：5.3.5.3.4 ISS GSFLB03

図 2.7.4-付録-8 Individual and Mean Plot of ALT; All-Treated Analysis Population - CLL/SLL Subjects (Study PCI-32765-JPN-101)

FSFLAB05A: Individual and Mean Plot of ALT; All-Treated Analysis Population - CLL/SLL Subjects (Study PCI-32765-JPN-101)



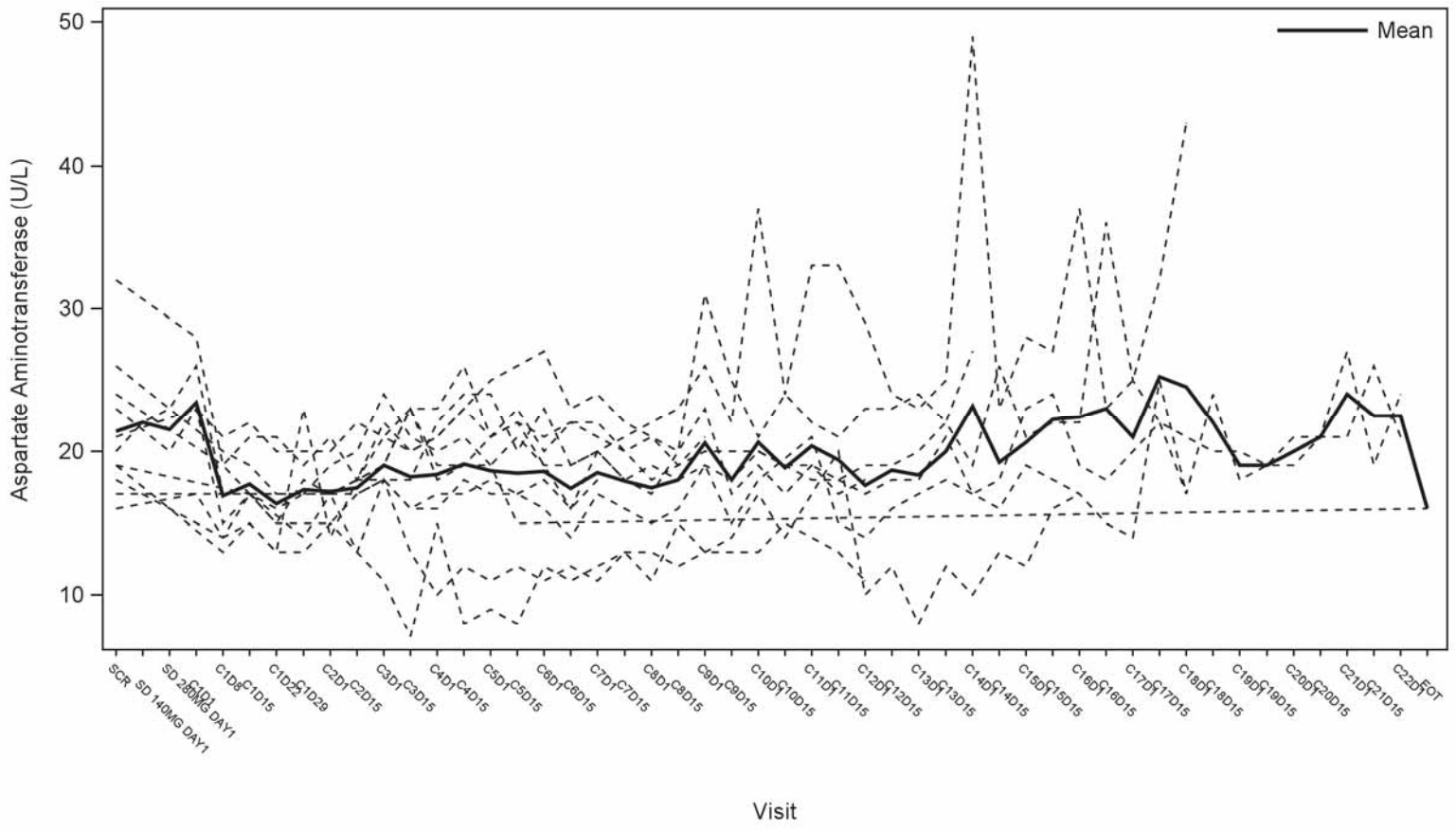
Key: SCR=Screening, SD=Single Dose Phase, CxDy=Cycle x Day y, EOT=End of Treatment
Note: Unscheduled visit have been excluded from the presentation.

[FSFLAB05A.rtf] [JNJ-54179060\PCI32765JPN101\DBR_CSR\RE_CSR\Program fsflab05a.sas] 11JUL2014, 12:10

参照元：JPN-101 CSR FSFLAB05A

図 2.7.4-付録-9 Individual and Mean Plot of AST; All-Treated Analysis Population - CLL/SLL Subjects (Study PCI-32765-JPN-101)

FSFLAB06A: Individual and Mean Plot of AST; All-Treated Analysis Population - CLL/SLL Subjects (Study PCI-32765-JPN-101)



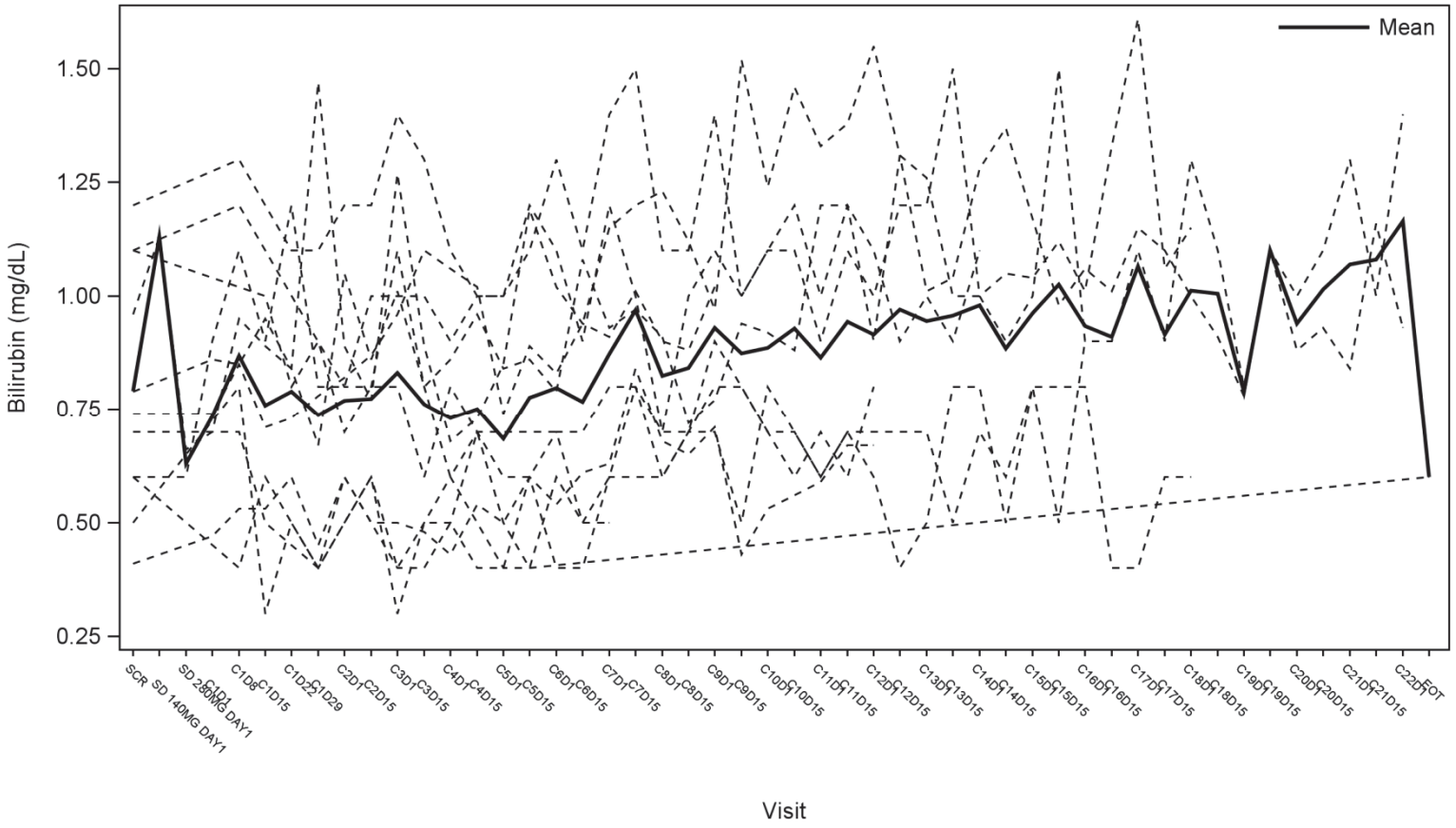
Key: SCR=Screening, SD=Single Dose Phase, CxDy=Cycle x Day y, EOT=End of Treatment
Note: Unscheduled visit have been excluded from the presentation.

[FSFLAB06A.rtf] [JNJ-54179060\PCI32765JPN101\DBR_CSR\RE_CSR\Program fsflab06a.sas] 11JUL2014, 12:11

参照元：JPN-101 CSR FSFLAB06A

図 2.7.4-付録-10 Individual and Mean Plot of Total Bilirubin; All-Treated Analysis Population - CLL/SLL Subjects (Study PCI-32765-JPN-101)

FSFLAB07A: Individual and Mean Plot of Total Bilirubin; All-Treated Analysis Population - CLL/SLL Subjects (Study PCI-32765-JPN-101)



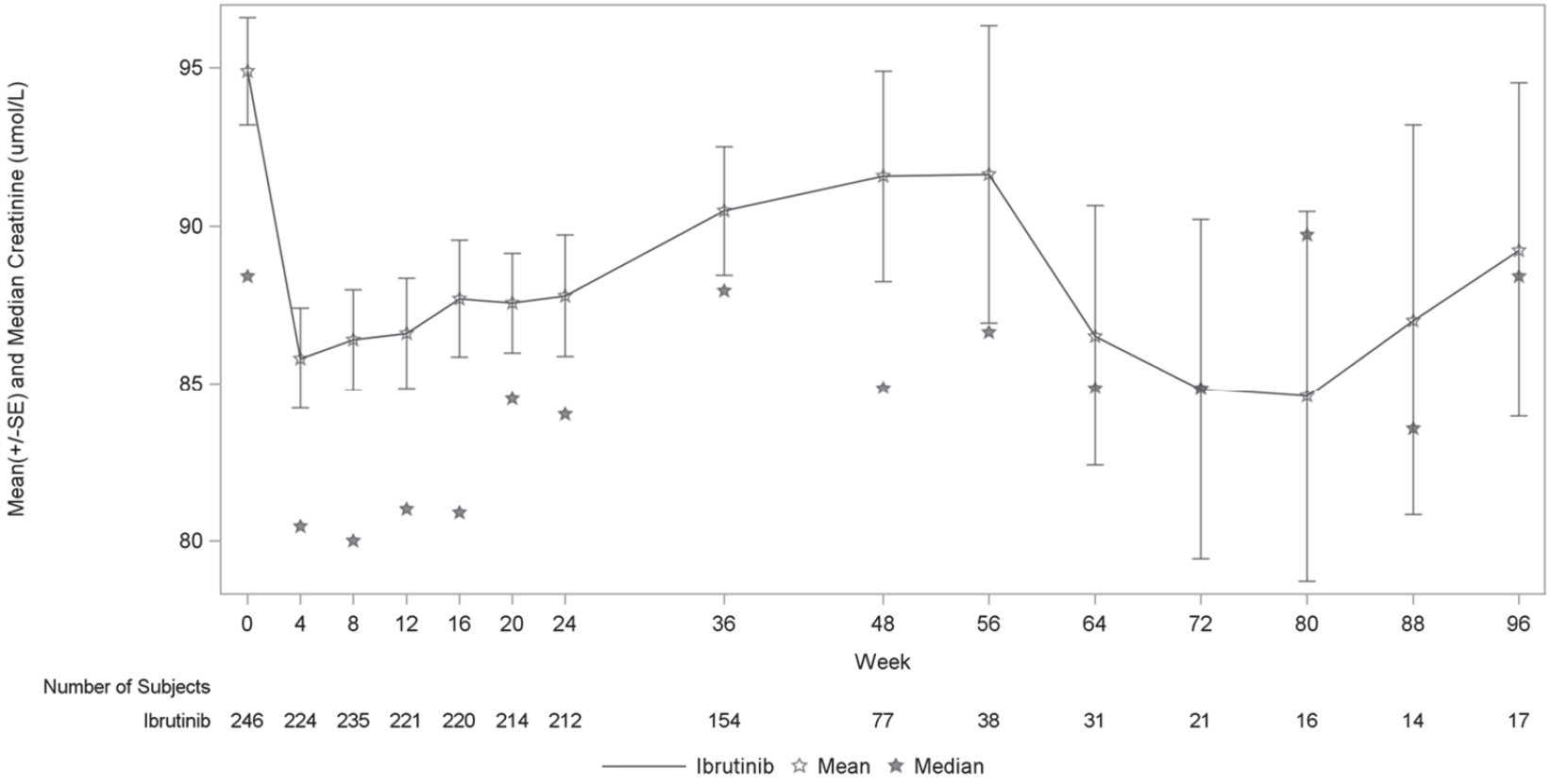
Key: SCR=Screening, SD=Single Dose Phase, CxDy=Cycle x Day y, EOT=End of Treatment
Note: Unscheduled visit have been excluded from the presentation.

[FSFLAB07A.rtf] [JNJ-54179060\PCI32765JPN101\DBR_CSR\RE_CSR\Program fsflab07a.sas] 11JUL2014, 12:11

参照元：JPN-101 CSR FSFLAB07A

図 2.7.4-付録-11 Mean (± SE) and Median of Creatinine Over Time; CLL/SLL Monotherapy Safety Population – Relapsed/Refractory Subjects in Ibrutinib Treatment Group (Studies PCYC-1112-CA, PCYC-1102-CA)

GSFLB04: Mean (± SE) and Median of Creatinine Over Time; CLL/SLL Monotherapy Safety Population – Relapsed/Refractory Subjects in Ibrutinib Treatment Group (Studies PCYC-1112-CA, PCYC-1102-CA)

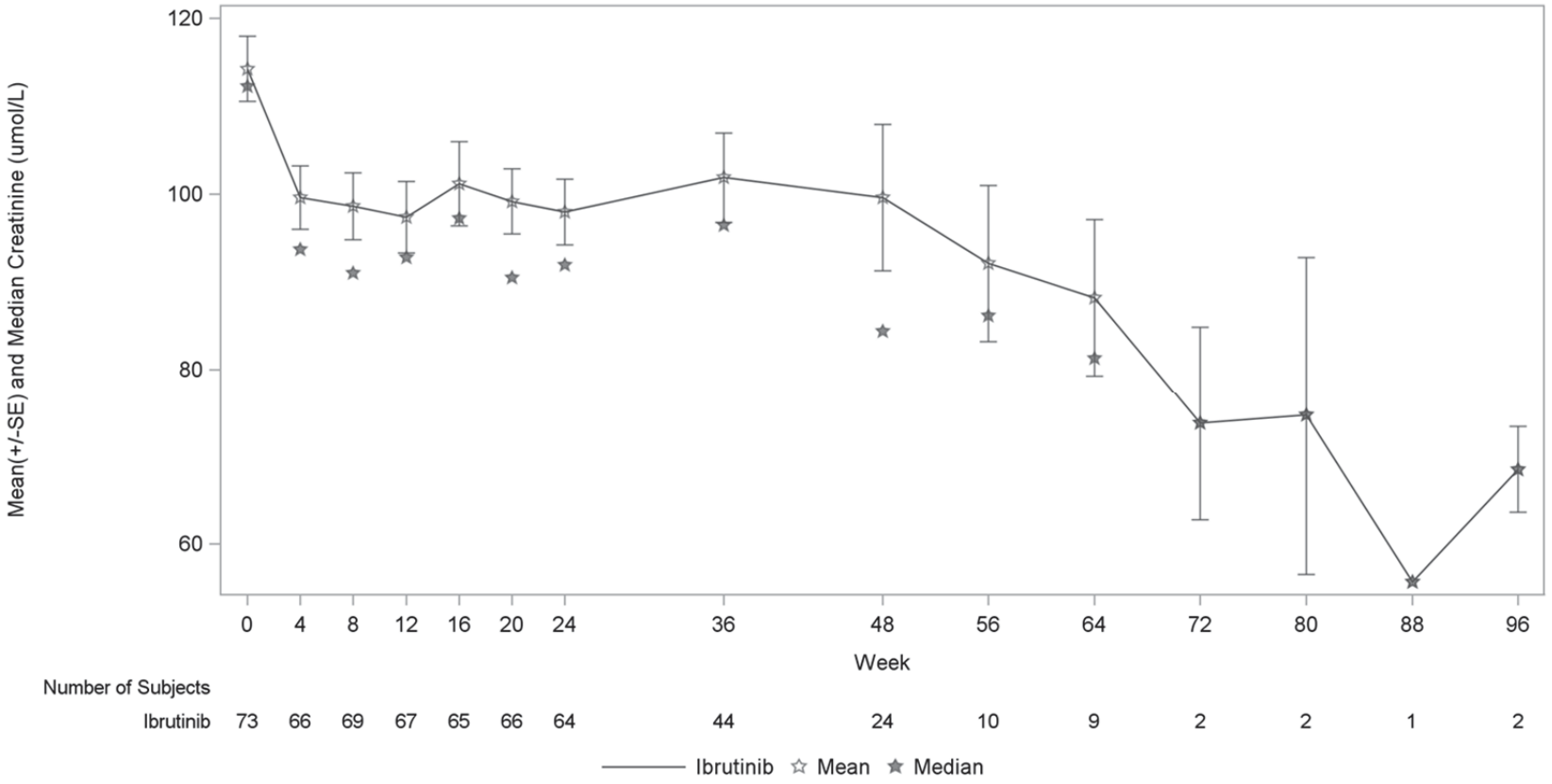


[GSFLB04.rtf] [JNJ-54179060\Z_SCS\DBR_ISS_2014\RE_ISS_2014\gsflb04.sas] 31MAR2014, 20:48

参照元：5.3.5.3.4 ISS GSFLB04

図 2.7.4-付録-12 Mean (± SE) and Median of Creatinine for Subjects Who had Baseline Creatinine Clearance <60 mL/min Over Time; CLL/SLL Monotherapy Safety Population – Relapsed/Refractory Subjects in Ibrutinib Treatment Group (Studies PCYC-1112-CA, PCYC-1102-CA)

GSFLB09: Mean (± SE) and Median of Creatinine for Subjects Who had Baseline Creatinine Clearance <60 mL/min Over Time; CLL/SLL Monotherapy Safety Population – Relapsed/Refractory Subjects in Ibrutinib Treatment Group (Studies PCYC-1112-CA, PCYC-1102-CA)



[GSFLB09.rtf] [JNJ-54179060\Z_SCS\DBR_ISS_2014\RE_ISS_2014\gsflb09.sas] 31MAR2014, 20:48

参照元：5.3.5.3.4 ISS GSFLB09

2.7.5 参考文献

2.7 臨床概要における参考文献の掲載先を以下に示す。

2.7.1 生物薬剤学試験及び関連する分析法：「参考文献」の項
2.7.2 臨床薬理試験：「参考文献」の項
2.7.3 臨床的有効性：「参考文献」の項
2.7.4 臨床的安全性：「参考文献」の項

目次

2.7.6 個々の試験のまとめ 2
全臨床試験一覧表 2
2.7.6.1 海外臨床第 III 相試験（PCYC-1112-CA，評価資料：5.3.5.1.1-1） 7
2.7.6.2 国内臨床第 I 相試験（PCI-32765-JPN-101，評価資料：5.3.3.2.1-1） 48
2.7.6.3 海外臨床第 Ib/II 相試験（PCYC-1102-CA，評価資料：5.3.5.2.1） 85
2.7.6.4 海外臨床第 I 相試験（PCYC-04753，評価資料：5.3.5.2.2） 112
2.7.6.5 海外臨床第 I 相試験（PCI-32765CLL1002，参考資料：5.3.3.1.1） 128
2.7.6.6 海外臨床第 I 相試験（PCI-32765CLL1004，参考資料：5.3.3.1.2） 135
2.7.6.7 海外臨床第 I 相試験（PCI-32765CLL1001，参考資料：5.3.3.1.3） 140
2.7.6.8 海外臨床第 I 相試験（PCI-32765CLL1010，参考資料：5.3.3.1.4） 146
2.7.6.9 海外臨床第 I 相試験（PCI-32765CLL1011，参考資料：5.3.1.1.1） 151
2.7.6.10 海外臨床第 I 相試験（PCI-32765CLL1006，参考資料：5.3.3.3.1） 157

2.7.6　個々の試験のまとめ

全臨床試験一覧表

試験の種類	試験番号	試験報告書添付場所	試験の目的	試験デザイン及び対照の種類	被験薬及び対照薬 投与方法　投与経路	被験者数	健康被験者又は患者の診断名	投与期間	試験の進行状況 報告書の種類
有効性 安全性	PCYC-1112-CA	5.3.5.1.1-1	主要目的 再発又は難治性 CLL/SLL 患者を対象に，イブルチニブ及びオファツムマブの有効性について，独立評価委員会（IRC）判定に基づく無増悪生存期間を指標として比較検討する。 副次目的 以下の評価項目について 2 群間を比較検討する： ・全生存期間 ・IRC 判定に基づく全奏効率 ・Functional Assessment of Chronic Illness Therapy-Fatigue による患者報告アウトカム ・持続的な血液学的改善 ・安全性及び忍容性	ランダム化，非盲検，多施設共同，第 III 相比較試験	イブルチニブ群： イブルチニブ 420 mg を 1 日 1 回経口投与。 オファツムマブ群： オファツムマブを，以下のスケジュールで最大 12 回静脈内投与した。 ・Week 1：初回投与量 300 mg ・Weeks 2 から 8：1 回 2000 mg，週 1 回投与 ・Weeks 12, 16, 20 及び 24：1 回 2000 mg，4 週に 1 回投与	イブルチニブ群：195 例 オファツムマブ群：196 例	再発又は難治性慢性リンパ性白血病（CLL）又は小リンパ球性リンパ腫（SLL）患者	イブルチニブ群： 疾患進行又は耐容不能な毒性の発現が認められるまで オファツムマブ群： 最大 12 回（約 6 カ月） 疾患進行又は耐容不能な毒性の発現が認められるまで	実施中 中間報告書
安全性 有効性 薬物動態 薬力学	PCI-32765-JPN-101	5.3.3.2.1-1	主要目的 ・再発性成熟 B 細胞腫瘍の日本人被験者を対象に，イブルチニブの安全性及び忍容性を評価する 副次目的 ・イブルチニブ及びその主な代謝物 PCI-45227 の薬物動態プロファイルを評価する ・薬力学パラメータとしてのブルトン型チロシンキナーゼ（BTK）活性部位占有率を測定する ・抗腫瘍効果を評価する	多施設共同，非盲検，用量漸増，第 I 相試験	コホート 1 の単回投与期以外では，サイクル 1 で 1 サイクル 35 日，サイクル 2 以降は 1 サイクル 28 日とし，以下の用量で経口投与 <u>コホート 1：</u> 単回投与期 イブルチニブ 140 mg 及び 280 mg を単回投与 反復投与期 イブルチニブ 420 mg/日 <u>コホート 2：</u> イブルチニブ 560 mg/日 <u>CLL/SLL コホート：</u> イブルチニブ 420 mg/日	18 例	再発性成熟 B 細胞腫瘍患者［形質細胞腫及びびまん性大細胞型 B 細胞性リンパ腫を除く］	コホート 1 の単回投与期；2 日 コホート 1 の単回投与期以外；疾患の進行，治験担当医師が忍容性不良と判断，又は中止基準のいずれかに該当するまで	実施中 中間報告書

試験の種類	試験番号	試験報告書添付場所	試験の目的	試験デザイン及び対照の種類	被験薬及び対照薬 投与方法　投与経路	被験者数	健康被験者又は患者の診断名	投与期間	試験の進行状況 報告書の種類
安全性 有効性 薬物動態 薬力学	PCYC-1102-CA	5.3.5.2.1	・慢性リンパ性白血病（CLL）又は小リンパ球性リンパ腫（SLL）患者を対象に，イブルチニブを2用量（420 mg/日及び840 mg/日の固定用量）にて投与したときの安全性を検討する ・イブルチニブの予備的な有効性，薬物動態（食事の影響を含む），薬力学，及び長期投与時の安全性を評価する	非盲検，非ランダム化，多施設共同，第Ib/II相試験 コホート6 ランダム化，クロスオーバー副次試験	イブルチニブを以下の用量で経口投与 コホート1：再発又は難治性の患者：420 mg/日 コホート2：65歳以上の未治療の患者：420 mg/日 コホート3：再発又は難治性の患者：840 mg/日 コホート4：再発又は難治性の高リスク患者：420 mg/日 コホート5：65歳以上の未治療の患者：840 mg/日 コホート6：再発又は難治性の患者：420 mg/日 投与8及び15日目に被験者を一晩絶食させ，空腹時又は高脂肪，高カロリー朝食摂取後に投与。それ以外の日は，食前30分以上かつ食後2時間以上経過後に投与した。	コホート1～5：117例 コホート6：16例	未治療及び再発又は難治性CLL/SLL患者	コホート1～5は12サイクル コホート6は6サイクルを上限に，疾患進行，耐容不能な毒性の発現又は投与中止を要する他の理由が認められるまで	完了 完全な報告書
安全性 有効性 薬物動態 薬力学	PCYC-04753	5.3.5.2.2	主要目的 ・イブルチニブを経口投与したときの安全性及び最大耐量を確立する ・イブルチニブを経口投与したときの薬物動態を検討する ・BTKの薬物占有率，標的酵素及びB細胞機能のバイオマーカーへの影響を含む薬力学パラメータを測定する 副次目的 ・抗腫瘍効果を評価する	非盲検，用量漸増，多施設共同，第I相試験	イブルチニブを以下の用量で経口投与 用量漸増コホート［35日サイクル（28日投与＋7日休薬）］ コホート1：1.25 mg/kg/日 コホート2：2.5 mg/kg/日 コホート3：5.0 mg/kg/日 コホート4：8.3 mg/kg/日 コホート5：12.5 mg/kg/日 コホート6：17.5 mg/kg/日 連日投与コホート（35日サイクル） 連日投与：8.3 mg/kg/日 固定用量：560 mg/日 DLBCL-ABCサブタイプ：560 mg/日	66例 (CLL/SLL患者16例)	再発性B細胞腫瘍患者	疾患進行又は不耐容が確認されるまで	完了 完全な報告書

試験の種類	試験番号	試験報告書添付場所	試験の目的	試験デザイン及び対照の種類	被験薬及び対照薬 投与方法　投与経路	被験者数	健康被験者又は患者の診断名	投与期間	試験の進行状況 報告書の種類
薬物動態 安全性	PCI-32765 CLL1002	5.3.3.1.1	主要目的 イブルチニブの薬物動態に対するケトコナゾールの潜在的影響を評価する 副次目的 ・ケトコナゾール併用時のイブルチニブの安全性を評価する ・イブルチニブの代謝物 PCI-45227 の薬物動態に対するケトコナゾールの潜在的影響を評価する ・イブルチニブ及び PCI-45227 の尿中排泄量を推定する 探索的目的 イブルチニブの薬力学項目として，以下を測定する。 ・末梢血単核細胞の BTK 活性部位の薬物占有率 ・マスバランス試験に向け，イブルチニブ 70 mg 溶液を経口投与したときのイブルチニブ及び PCI-45227 の血漿中濃度	単施設，非盲検，逐次デザイン，第 I 相試験	DDI コホート： イブルチニブ 40 mg カプセルを 1 日目に 3 カプセル，7 日目に 1 カプセル経口投与。 ケトコナゾール 200 mg 錠を 2 錠，4～9 日目に，1 日 1 回経口投与。7 日目はイブルチニブ投与前 1 時間に投与。 1 及び 7 日目は，前日の夜から治験薬投与後 4 時間まで絶食とした。 探索的コホート： イブルチニブ 70 mg 溶液を 1 日目に経口投与。	21 例	健康成人男性	DDI コホート：2 日 探索的コホート：1 日	完了 完全な報告書
薬物動態 安全性	PCI-32765 CLL1004	5.3.3.1.2	・^{14}C で放射標識したイブルチニブ（^{14}C-イブルチニブ）を含むイブルチニブ 140 mg（5 mg/mL 溶液）を，単回経口投与したときのイブルチニブの吸収，代謝及び排泄経路を検討する ・安全性について検討する	非盲検，単施設，単回投与，第 I 相試験	約 8 時間の一晩絶食後，1480 kBq（40 μCi）の ^{14}C-イブルチニブを含むイブルチニブ 140 mg 溶液を単回経口投与 治験薬投与後 4 時間まで絶食	6 例	健康成人男性	1 日	完了 完全な報告書

試験の種類	試験番号	試験報告書添付場所	試験の目的	試験デザイン及び対照の種類	被験薬及び対照薬 投与方法　投与経路	被験者数	健康被験者又は患者の診断名	投与期間	試験の進行状況 報告書の種類
薬物動態 安全性	PCI-32765 CLL1001	5.3.3.1.3	主要目的 イブルチニブを食事の有無の条件下で投与したときのイブルチニブの曝露量を評価する 副次目的 ・代謝物 PCI-45227 の薬物動態を評価する ・イブルチニブの安全性及び忍容性を評価する	非盲検，単施設，単回投与，4 期クロスオーバー，ランダム化，第 I 相試験	10 時間以上絶食後に，投与 A～E のいずれかで経口投与。 投与 A：高脂肪朝食摂取 30 分後に，イブルチニブ 420 mg を単回投与（摂食後）。 投与 B：高脂肪朝食摂取 30 分前に，イブルチニブ 420 mg を単回投与。 投与 C：高脂肪朝食摂取 2 時間後に，イブルチニブ 420 mg を単回投与。 投与 D（対照）：イブルチニブ 420 mg を単回投与（絶食条件）。 投与 E：高脂肪朝食摂取 30 分後に，イブルチニブ 840 mg を単回投与（摂食後）。	52 例	健康成人	1 日	完了 完全な報告書
薬物動態 薬力学 安全性	PCI-32765 CLL1010	5.3.3.1.4	主要目的 イブルチニブの薬物動態に対するリファンピシンの潜在的影響を評価する 副次目的 ・イブルチニブの代謝物 PCI-45227 の血漿中濃度を測定する ・リファンピシン併用時のイブルチニブの安全性を評価する 探索的目的 末梢血単核細胞の BTK 活性部位の薬物占有率を測定する	非盲検，単施設，逐次デザイン，第 I 相試験	イブルチニブ 560 mg（140 mg カプセル×4）は，1 及び 11 日目に 1 日 1 回，経口投与。イブルチニブは一晩絶食後に投与し，投与後 1 時間は飲水可とし，投与後 4 時間は絶食とした。 リファンピシン 600 mg（300 mg カプセル×2）は，4 及び 13 日目に 1 日 1 回，経口投与。	18 例	健康成人	2 日	完了 完全な報告書

試験の種類	試験番号	試験報告書添付場所	試験の目的	試験デザイン及び対照の種類	被験薬及び対照薬 投与方法　投与経路	被験者数	健康被験者又は患者の診断名	投与期間	試験の進行状況 報告書の種類
薬物動態 安全性	PCI-32765 CLL1011	5.3.1.1.1	主要目的 イブルチニブ単回静脈内投与後に対する単回経口投与後の絶対的バイオアベイラビリティ（Fabs）を評価する 副次目的 イブルチニブのバイオアベイラビリティに及ぼすグレープフルーツジュースの影響を検討し，イブルチニブ単回経口投与後及び単回静脈内投与後の薬物動態，安全性及び忍容性を評価する	単施設，非盲検，逐次デザイン，2 期クロスオーバー，薬物動態，第 I 相試験	いずれの投与期でも，一晩 10 時間以上絶食後に経口投与とした。 $^{13}C_6$PCI-32765 100 µg は，各経口投与 2 時間後（2 時間後時点の PK 用検体採取後）に単回静脈内投与した。 第 1 期 投与 A:イブルチニブ 560 mg 投与（140 mg カプセル×4） 第 2 期 投与 B:イブルチニブ 560 mg（140 mg カプセル×4）の投与 30 分前にオレンジジュース又は糖分を含む飲料 240 mL を摂取し，投与 30 分後に標準的な朝食を 20 分以内に摂取 投与 C: 投与前夜及び投与 30 分前にグレープフルーツジュース 240 mL を摂取し，イブルチニブ 140 mg（1 カプセル）投与 30 分後に標準的な朝食を 20 分以内に摂取 第 3 期 投与 C: 投与前夜及び投与 30 分前にグレープフルーツジュース 240 mL を摂取し，イブルチニブ 140 mg（1 カプセル）投与 30 分後に標準的な朝食を 20 分以内に摂取 投与 B:イブルチニブ 560 mg（140 mg カプセル×4）の投与 30 分前にオレンジジュース又は糖分を含む飲料 240 mL を摂取し，投与 30 分後に標準的な朝食を 20 分以内に摂取	8 例	健康成人	1 日	完了 完全な報告書
薬物動態 安全性	PCI-32765 CLL1006	5.3.3.3.1	主要目的 軽度，中等度又は重度の肝機能障害を有する被験者を対象に，イブルチニブの薬物動態を評価する 副次目的 肝機能障害を有する被験者に，イブルチニブを投与したときの安全性を評価する	非盲検，多施設共同，単回投与，非ランダム化，第 I 相試験	一晩 10 時間以上絶食後，イブルチニブ 140 mg を 1 日目に単回経口投与 重度の肝機能障害被験者で減量が必要と判断された場合は，イブルチニブ 40 mg を 1～2 カプセル投与	30 例	健康成人 肝機能障害被験者	1 日	完了 完全な報告書

2.7.6.1 海外臨床第 III 相試験（PCYC-1112-CA，評価資料：5.3.5.1.1-1）

2.7.6.1.1 概要

2.7.6.1.1.1 計画

(1) 治験の標題

再発又は難治性慢性リンパ性白血病（CLL）/小リンパ球性リンパ腫（SLL）患者を対象としたブルトン型チロシンキナーゼ（BTK）阻害薬であるイブルチニブとオファツムマブのランダム化，多施設共同，非盲検，第 III 相比較試験

(2) 治験責任医師

[redacted]他

(3) 公表文献（引用文献）

該当なし

(4) 治験実施期間

2012 年 6 月 [redacted] 日（最初の被験者の同意取得日）～2013 年 11 月 [redacted] 日（データカットオフ日）

(5) 開発の相

第 III 相

(6) 目的

主要目的として，再発又は難治性 CLL/SLL 患者を対象に，イブルチニブ及びオファツムマブの有効性について，独立評価委員会（IRC）判定に基づく無増悪生存期間（PFS）を指標として比較検討する。

副次目的として，以下の評価項目について 2 群間を比較検討する：

- 全生存期間（OS）
- IRC 判定に基づく全奏効率（ORR）
- Functional Assessment of Chronic Illness Therapy-Fatigue（FACIT-Fatigue）による患者報告アウトカム（PRO）
- 持続的な血液学的改善
- 安全性及び忍容性

探索的目的として，以下の評価項目について 2 群間で比較検討する：

- 治験担当医師の評価に基づく PFS 及び ORR
- 疾患に関連する症状の改善又は消失
- European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaires Core 30 （EORTC QLQ-C30）及び EuroQoL Five-Dimension （EQ-5D-5L）による PRO
- 入院回数及び日数，救急科への来院日数，血液製剤の輸血回数及び造血成長因子の使用状況を含む医療資源利用状況（MRU）
- CLL/SLL 患者におけるイブルチニブの薬物動態特性及びイブルチニブの曝露量に影響を与えるような共変量（年齢，性別，体格，人種等）の検討
- 潜在的な効果予測バイオマーカー及び疾患抵抗のメカニズム

(7) 治験方法

本試験は，1 レジメン以上の前治療に抵抗性で，プリンアナログ製剤による治療又は再治療が適切ではないと考えられる，CLL の国際ワークショップ（IWCLL）2008 による治療開始基準に基づき治療を要すると判断された活動性の再発又は難治性 CLL/SLL 患者を対象として，イブルチニブとオファツムマブの有効性及び安全性を比較検討するランダム化，多施設共同，非盲検，第 III 相試験である。

被験者は，1：1 の割合で，イブルチニブ群又はオファツムマブ群のいずれかにランダムに割り付けられた。イブルチニブ群では，イブルチニブ 420 mg を 1 日 1 回投与した。オファツムマブ群では，添付文書に記載の用量でオファツムマブを最大 12 回静脈内投与（約 6 カ月）した。ランダム化の計画は地域ごと（米国又は米国以外）に作成した。各ランダム化の計画に従い，以下の因子を用いた層別ランダム化を実施した。

- プリンアナログ製剤最終投与後 12 カ月以内において，プリンアナログ製剤及び抗 CD20 抗体製剤を含む免疫化学療法を併用するレジメンに対する治療抵抗性の有無
- 蛍光 in situ ハイブリダイゼーション法（FISH）又は分裂中期の細胞遺伝学的評価の前処置による分析仕様で定義される，17p 染色体の短腕欠損（del 17p）の有無

IRC は，投与群及びリンパ球絶対数のデータに関して盲検下で PFS 及び ORR を評価・判定した。独立データモニタリング委員会（DMC）は治験実施計画書で定義された中間解析時の安全性及び有効性データのみならず，試験期間を通しての安全性データを確認及び評価した。治験スタッフが投与群ごとの有効性又は安全性の解析結果を知り得ないよう，当該治験業務に従事しモニタリングするスタッフによるデータへのアクセスを管理することで，バイアスを最小限とするようにした。

本試験実施中に評価十分かつ有望な第 II 相試験（PCYC-1102-CA 試験）の結果が報告され，イブルチニブの単剤投与中の持続的な効果が示された。このため，オファツムマブ群に組み入れられた被験者に対し，疾患進行後にイブルチニブをクロスオーバー投与することについて治験担当医師から要望があり，PCYC-1112 Steering Committee からも同様の勧告を受けた。この勧告は

DMC 及び FDA に支持され，欧州当局と協議された。その結果，[redacted]年[redacted]月[redacted]日に治験実施計画書の改訂 3 版を発行し，オファツムマブ群において IRC により疾患進行と確定された被験者のうち治験担当医師に適格と判断され，その後，社内医学専門家に承認された診察及び追跡調査が可能な被験者に対し，イブルチニブの投与を可能とした。

(8) 被験者数（計画時）

目標登録被験者数は少なくとも 350 例であった。本試験に組み入れられランダム化された被験者を表 2.7.6.1-1 に示す。

(9) 診断及び主な組入れ基準

適格被験者は，再発又は難治性 CLL/SLL と確定診断され，1 レジメン以上の全身性の前治療に抵抗性で，Eastern Cooperative Oncology Group（ECOG）performance status が 0 又は 1 で，IWCLL2008 の定義に 1 つ以上当てはまる治療を必要とする活動性の CLL/SLL であり，プリンアナログ製剤による治療又は再治療が適切ではないと考えられる被験者とした。さらに，CT により測定可能な結節病変を有する被験者，及び治験実施計画書に定めた臨床検査値の基準に適合する被験者を適格とした。

(10) 被験薬，用量及び投与方法，ロット番号

イブルチニブ 420 mg は 1 日 1 回投与された。イブルチニブ 1 カプセルは，イブルチニブ 140 mg を含有する経口製剤で，0 号硬ゼラチンカプセルとして提供した。イブルチニブは製造施設 Catalent Pharma Solutions から供給した（ロット番号: L0308541，L0308541A，L0308541B，L0308541C，L0308541D，L0308541E，L0308792A, 及び L0309805）。

(11) 対照薬，用量及び投与方法，ロット番号

オファツムマブは添付文書に従い投与された。オファツムマブは使い捨てのバイアルで提供された（ロット番号: C570655，C573886，C574755，C580419， C581766，C586834，C597983，C605385 及び C618812）。オファツムマブは，以下のスケジュールで最大 12 回投与した。

- Week 1：初回投与量 300 mg
- Weeks 2 から 8：1 回 2000 mg，週 1 回投与
- Weeks 12，16，20 及び 24:：1 回 2000 mg，4 週に 1 回投与

(12) 投与期間

イブルチニブ群にランダムに割り付けられた被験者は，疾患進行又は耐容不能な毒性の発現が認められるまで，イブルチニブを 1 日 1 回投与した。オファツムマブ群にランダムに割り付けられた被験者は，最大 12 回（約 6 カ月），疾患進行又は耐容不能な毒性の発現が認められるまで，

添付文書に従いオファツムマブを投与した。追跡調査期間は最初の被験者が組み入れられてから3年間（[redacted]年[redacted]月まで）とした。

(13) 評価項目

主要評価項目は，治療に関連したリンパ球増加症に対する取扱いを含むIWCLL2008基準に基づきIRC判定したPFS（IRC判定に基づくPFS）とした。副次評価項目はOS，ORR，FACIT-Fatigue scaleによって評価した疲労及び血液学的改善であった。探索的評価項目はEORTC QLQ-C30，EQ-5D-5L，MRU及び血清免疫グロブリンの経時的な変化であった。安全性の評価項目はオファツムマブと比較したイブルチニブの安全性及び忍容性であった。

(14) 統計手法

本報告はevent-driven解析であり，データカットオフ日を2013年11月[redacted]日，データ固定日を[redacted]年[redacted]月[redacted]日とした。中間解析はIRC判定に基づくPFSのイベントが117件認められた時点，最終解析はIRC判定に基づくPFSのイベントが176件認められた時点で実施することと計画された。中間解析の有意水準は，O'Brien-Fleming法を用いたIRC判定に基づく実際のPFSのイベント数により決定された。中間解析時点のIRC判定に基づくPFSのイベント数は146件であり，これは計画したPFSの総イベント数の83%であった。本中間解析は優越性の基準を満たしたことから，中間解析の有効性の結果を確認した後，DMCの勧告によって最終解析とみなされた。

主要評価項目であるIRC判定に基づくPFSでは，投与群ごとにKaplan-Meier推定値を用いて要約し，2因子（難治性疾患，Interactive Web Response System［IWRS］によるdel 17pの存在）の層別ランダム化因子による層別ログランク検定を用い比較した。2因子の層別ランダム化因子により層別されたCox回帰モデルに基づくハザード比（イブルチニブ/オファツムマブ）及び95%信頼区間を集計した。O'Brien-Fleming法による主要評価項目の解析の有意水準は両側0.028とした。

副次評価項目（OS，ORR，FACIT-Fatigue scale，血液学的改善）は両側有意水準0.05を用い閉手順に基づき逐次階層法で検定した。副次評価項目の仮説検定は，主要評価項目のPFSが統計学的に有意である場合にのみ実施された。

OSは層別ランダム化因子2因子による層別ログランク検定を使用し，2群間で比較した。重要な時点の生存率はKaplan-Meierによる点推定に基づき要約し，標準正規Z検定（2値の比較のための正規近似）を用いて2群間を比較した。IRC判定に基づくORRは，Fisherの直接確率検定を用い2群間を比較した。

各評価時点におけるベースラインからのスコアの変化量の記述統計量を要約し，FACIT-Fatigue scaleによるPRO評価について反復測定解析を実施した。2群間の勾配の差によって治療効果を測定した。血液学的改善が認められた被験者の割合は，カイ二乗検定を用い比較した。

治験薬を投与された全被験者の安全性データ（有害事象及び臨床検査値）は表で示した。treatment-emergent AEs（有害事象）の発現被験者数及び発現割合を集計した。その他の安全性パラメータも投与群ごとに要約した。特記しない限り，安全性のデータは投与期間中のデータに基づいた。オファツムマブ群でクロスオーバーにてイブルチニブ投与を開始した被験者については，

イブルチニブ投与開始前に収集した有害事象及び安全性データを集計に含めた。オファツムマブ群にランダムに割り付けられ，イブルチニブ投与を開始した被験者の，クロスオーバー後の重篤な有害事象は別途要約した。

2.7.6.1.1.2 結果

(1) 対象集団

391 例が試験に組み入れられ，その内訳は米国（49.1%），欧州（43.5%），オーストラリア（7.4%）であった。組み入れられた被験者数は計画された被験者数（350 例）より多かったが，これは，本試験に参加した治験担当医師による強い要望があったため，また治験登録の終了前にスクリーニング期に登録されていた適格被験者を試験に組み入れなければならなかったためである。イブルチニブ群に 195 例，オファツムマブ群に 196 例がランダムに割り付けられた（表 2.7.6.1-1）。これらの被験者のうち，386 例（イブルチニブ群 195 例，オファツムマブ群 191 例）に治験薬が 1 回以上投与された。イブルチニブ群では 27 例（13.8%）が投与を中止した。投与中止の理由は疾患進行（4.6%）が最も多かった。オファツムマブ群では 5 例（2.6%）は治験薬を投与されず，190 例（96.9%）は投与完了又は中止した。投与完了又は中止の理由は治療レジメン完了（60.7%）が最も多く，次いで疾患進行（19.4%）が多かった。

人口統計学的特性及びベースライン時の疾患特性は，対象とした被験者集団を反映しており，両群間でおおむね同様であった。ベースライン時の病歴は多くの被験者が CLL（95.4%）であり，初回診断からベースライン時の期間の中央値は約 91 カ月であった。ベースライン時に多くの被験者が進行がんを有しており，ベースライン時の Rai 分類が III 期又は IV 期の被験者の割合は 56.8%，5 cm 以上の bulky disease を有する被験者の割合は約 58%，CLL/SLL に対する 3 レジメン以上の前治療を有する被験者の割合は 49.4%であった。ベースライン時に血球減少が認められた被験者の割合は 63.2%であり，血球減少のうち貧血（ヘモグロビン値 11 g/dL 以下）（44.8%）が最も高頻度であった。IWRS による del 17p を有する被験者の割合は 32.5%であった。

表 2.7.6.1-1. 解析対象集団

	Ibrutinib (N=195) n (%)	Ofatumumab (N=196) n (%)	Total (N=391) n (%)
Randomized	195	196	391
Intent-to-treat population	195 (100%)	196 (100%)	391 (100%)
Safety population	195 (100%)	191 (97.4%)	386 (98.7%)

NOTE: Intent-to-treat population includes all randomized subjects.
NOTE: Safety population includes all randomized subjects who received at least 1 dose of study drug.

(2) 有効性

再発又は難治性 CLL/SLL 患者において，イブルチニブはオファツムマブと比較し良好な有効性を示した。中間解析時点において，IRC 判定に基づく PFS イベントは 146 件であった。この中間解析では O'Brien-Fleming 法を用いて PFS イベント 146 件に対する優越性の基準を $p < 0.028$（両側），無効の基準を $p \geq 0.052$（片側）と設定した。本中間解析の PFS の結果は $p < 0.0001$（両側）であり，優越性の基準で設定された p 値を下回った。このため副次目的の各評価項目に

ついて両側有意水準 0.05 の閉手順にて検定した。本報告では，いずれの検定でも両側 p 値を記載した。

- IRC 判定に基づく PFS の解析において，疾患進行又は死亡のリスクはイブルチニブ群でオファツムマブ群と比較し統計学的に有意に減少した（ハザード比 = 0.215， p < 0.0001）。すべての感度分析において，この結果は頑健で一貫していた。
- OS の解析において，死亡のリスクはイブルチニブ群でオファツムマブと比較し統計学的に有意に減少した（ハザード比 = 0.434，p = 0.0049）。
    - オファツムマブ群からクロスオーバーとなった被験者をイブルチニブ初回投与日に打ち切りとせず解析に含めた感度分析においても，同様の OS 効果が示された（ハザード比=0.387，p=0.0010）。
- IRC 判定に基づく ORR は，イブルチニブ群（42.6%）でオファツムマブ群（4.1%）と比較し有意に高かった（p <0.0001）。
- del 17p の有無，プリンアナログ製剤により難治性の集団，人種，性別，年齢及び地域による部分集団解析においても，PFS，OS 及び ORR の結果は頑健で一貫していた。
    - PFS のハザード比は，del 17p を有する被験者（ハザード比=0.247，p<0.0001）及び del 17p を有さない被験者（ハザード比=0.194，p<0.0001）で同程度であった。
      OS のハザード比は，del 17p を有する被験者（ハザード比=0.457，p=0.0638）及び del 17p を有さない被験者（ハザード比=0.419，p=0.0365）で同程度であった。
- FACIT-Fatigue scale では，イブルチニブ群及びオファツムマブ群のいずれにおいてもベースラインからの改善が認められ，両群間に有意差は認められなかった（p=0.8435）。
- 血小板及び好中球絶対数の改善が持続した被験者の割合は，イブルチニブ群でオファツムマブ群と比較し高かった。

(3) 安全性

投与期間はイブルチニブ群（中央値 8.6 カ月，平均値 8.6 カ月）でオファツムマブ群（中央値 5.3 カ月，平均値 4.3 カ月）と比較し長かったが，有害事象の発現割合は投与期間による補正をしなかった。

再発又は難治性 CLL/SLL 患者においてオファツムマブと比較すると，イブルチニブの安全性及び忍容性が認められた。

- 有害事象の発現割合は，イブルチニブ群が 99.5%，オファツムマブ群が 97.9%であった。イブルチニブ群で高頻度（20%以上）に発現した有害事象は，下痢（47.7%），疲労（27.7%），悪心（26.2%），発熱（23.6%），貧血（22.6%）及び好中球減少症（21.5%）であった。オファツムマブ群で高頻度（20%以上）に発現した有害事象は，疲労（29.8%），注入に伴う反応（27.7%）及び咳嗽（23.0%）であった。
- イブルチニブ群でオファツムマブ群と比較し 10%以上発現割合が高かった有害事象は，下痢（イブルチニブ群 47.7%，オファツムマブ群 17.8%，以下同順），関節痛（17.4%，

6.8%）及び点状出血 （13.8%，1.0%）であった。イブルチニブ群と比較しオファツムマブ群で 10%以上発現割合が高かった有害事象は，注入に伴う反応（0%，27.7%）であった。

- Grade 3 又は 4 の有害事象の発現割合は，イブルチニブ群が 50.8%，オファツムマブ群が 38.7%であった。いずれかの群で高頻度（5%以上）に発現した Grade 3 又は 4 の有害事象は，好中球減少症（イブルチニブ群 16.4%，オファツムマブ群 13.6%，以下同順），肺炎（6.7%，4.7%），血小板減少症（5.6%，4.2%）及び貧血（4.6%，7.9%）であった。
- イブルチニブ群でオファツムマブ群と比較し 2%以上発現割合が高かった Grade 3 又は 4 の有害事象は，好中球減少症（イブルチニブ群 16.4%，オファツムマブ群 13.6%，以下同順），肺炎（6.7%，4.7%），下痢（4.1%，1.6%），尿路感染 （3.6%，0.5%），白血球増加症（3.1%，0%），心房細動（3.1%，0%）及び 肺感染（2.6%，0%）であった。イブルチニブ群と比較しオファツムマブ群で 2%以上発現割合が高かった Grade 3 又は 4 の有害事象は注入に伴う反応（0%，3.1%），貧血（4.6%，7.9%）及び気道感染（0%，2.1%）であった。
- 重篤な有害事象の発現割合は，イブルチニブ群が 41.5%，オファツムマブ群が 30.4%であった。最も高頻度に認められた重篤な有害事象は両群とも肺炎（イブルチニブ群 8.7%，オファツムマブ群 6.3%，以下同順）であった。イブルチニブ群でオファツムマブ群と比較し 2%以上発現割合が高かった重篤な有害事象は，心房細動（3.1%，0.5%），肺炎（8.7%，6.3%），肺感染（2.6%，0%）及び尿路感染（2.1%，0%）であった。オファツムマブ群でイブルチニブ群と比較し発現割合が 2%以上高かった重篤な有害事象は認められなかった。
- 死亡に至った有害事象の発現割合は，イブルチニブ群が 6.2%，オファツムマブ群が 8.4%であった。最も高頻度に認められた死亡に至った有害事象は，肺炎（イブルチニブ群 1.5%，オファツムマブ群 1.0%，以下同順）であり，次いで CLL の疾患進行（1.0%，1.0%）及び敗血症（1.0%，0%）が多かった。
- 投与中止の主要な理由が有害事象であった被験者の割合は，イブルチニブ群が 4.1%，オファツムマブ群が 3.6%であった。その内訳は，イブルチニブ群において感染症が 2 例（1.0%）に発現し，その他の事象では各 1 例のみの発現であった。
- 大量出血の発現割合は，イブルチニブ群及びオファツムマブ群で同程度であった。その他の出血事象（主に Grade 1 又は 2 の点状出血/挫傷），心イベント（主に心房細動），眼障害（主に，霧視，眼乾燥及び流涙増加）及び発疹は，イブルチニブ群でオファツムマブ群と比較し発現割合が高かった。Grade 3 又は 4 の感染症及び血液学的な臨床検査に関する毒性（好中球，ヘモグロビン及び血小板の減少）の発現割合は，両群とも同程度であった。
- 肝毒性及び腎毒性において，臨床的に意義のある変動は認められなかった。
- 追跡調査期間を含む試験期間において，皮膚がんの発現割合はイブルチニブ群で 5.1%であり，オファツムマブ群 2.1%と比較し高かった。皮膚がん以外の悪性腫瘍の発現割合は，イブルチニブ群 2.6%，オファツムマブ群 1.0%であった。
- オファツムマブを投与された 191 例のうち 57 例（29.8%）は，クロスオーバーとなりイブルチニブの投与を受けた。このうち 7 例（12.3%）は，大量出血（Grade 5 の頭蓋内出血），

Grade 5 の Epstein-Barr ウイルスに関連するリンパ増殖性障害及び Grade 3 の腫瘍崩壊症候群の各 1 件を含む重篤な有害事象をイブルチニブ投与後に発現した。

2.7.6.1.1.3 結論

本試験はイブルチニブにおける初めての第 III 相ランダム化比較試験である。前治療歴のある CLL/SLL において，イブルチニブはオファツムマブと比較し統計学的に有意な有効性が認められた（PFS [$p < 0.0001$]，OS [$p=0.0049$]及び ORR [$p < 0.0001$]）。PFS 及び OS の顕著な改善は，臨床的に重要で意義があるものであった（PFS：疾患進行又は死亡のリスクを 78.5%減少，OS：死亡のリスクを 56.6%減少）。

前治療歴のある CLL/SLL 患者におけるイブルチニブの安全性プロファイルは，許容可能であった。イブルチニブ群において，投与中止又は減量に至った有害事象の割合は低かった（各 4.1%）。中間解析のデータカットオフ時点で，多くの被験者（86.2%）がイブルチニブの投与を継続していた。

以上の結果から，イブルチニブのベネフィット・リスクプロファイルは良好であることが確認された。

2.7.6.1.2 有害事象

PCYC-1112-CA 試験の，因果関係を問わない有害事象及び治験薬との因果関係が否定できない有害事象を表 2.7.6.1-2 に示す。

表 2.7.6.1-2. 有害事象発現状況（1112 試験，Safety Population）

	Ibrutinib		Ofatumumab	
	TEAE	Related TEAE	TEAE	Related TEAE
Analysis Set: Safety Population	195		191	
Subjects with TEAEs	194 (99.5%)	164 (84.1%)	187 (97.9%)	150 (78.5%)
MedDRA SOC/preferred term				
胃腸障害	153 (78.5%)	97 (49.7%)	105 (55.0%)	45 (23.6%)
下痢	93 (47.7%)	64 (32.8%)	34 (17.8%)	16 (8.4%)
悪心	51 (26.2%)	31 (15.9%)	35 (18.3%)	16 (8.4%)
便秘	30 (15.4%)	13 (6.7%)	18 (9.4%)	1 (0.5%)
嘔吐	28 (14.4%)	8 (4.1%)	12 (6.3%)	3 (1.6%)
口内炎	21 (10.8%)	11 (5.6%)	4 (2.1%)	1 (0.5%)
腹痛	16 (8.2%)	7 (3.6%)	18 (9.4%)	3 (1.6%)
口内乾燥	16 (8.2%)	7 (3.6%)	1 (0.5%)	0
消化不良	15 (7.7%)	7 (3.6%)	6 (3.1%)	1 (0.5%)
胃食道逆流性疾患	9 (4.6%)	3 (1.5%)	3 (1.6%)	1 (0.5%)
口腔内潰瘍形成	9 (4.6%)	3 (1.5%)	2 (1.0%)	0
腹部不快感	8 (4.1%)	5 (2.6%)	2 (1.0%)	1 (0.5%)
上腹部痛	8 (4.1%)	5 (2.6%)	3 (1.6%)	1 (0.5%)
鼓腸	6 (3.1%)	2 (1.0%)	2 (1.0%)	1 (0.5%)
歯痛	6 (3.1%)	0	1 (0.5%)	0
大腸炎	4 (2.1%)	2 (1.0%)	0	0
歯肉出血	4 (2.1%)	1 (0.5%)	0	0
腹部膨満	3 (1.5%)	0	6 (3.1%)	1 (0.5%)
アフタ性口内炎	3 (1.5%)	0	1 (0.5%)	0
口唇潰瘍	3 (1.5%)	0	2 (1.0%)	0
口腔内痛	3 (1.5%)	3 (1.5%)	2 (1.0%)	0
痔核	2 (1.0%)	0	2 (1.0%)	0
腹部ヘルニア	1 (0.5%)	0	0	0
下腹部痛	1 (0.5%)	0	1 (0.5%)	0
肛門出血	1 (0.5%)	0	0	0
腹水	1 (0.5%)	0	0	0
口唇炎	1 (0.5%)	0	2 (1.0%)	1 (0.5%)
嚥下障害	1 (0.5%)	0	0	0
おくび	1 (0.5%)	1 (0.5%)	0	0
便量増加	1 (0.5%)	1 (0.5%)	0	0
食中毒	1 (0.5%)	0	1 (0.5%)	0
歯肉潰瘍	1 (0.5%)	1 (0.5%)	0	0
舌炎	1 (0.5%)	0	0	0
血便排泄	1 (0.5%)	0	0	0
痔出血	1 (0.5%)	0	0	0
鼠径ヘルニア	1 (0.5%)	0	0	0
腸閉塞	1 (0.5%)	1 (0.5%)	0	0
腸潰瘍	1 (0.5%)	0	0	0
過敏性腸症候群	1 (0.5%)	0	0	0
大腸閉塞	1 (0.5%)	0	0	0
大腸ポリープ	1 (0.5%)	0	0	0
口腔内出血	1 (0.5%)	1 (0.5%)	1 (0.5%)	0
食道拡張	1 (0.5%)	0	0	0
食道痙攣	1 (0.5%)	0	0	0
潰瘍性食道炎	1 (0.5%)	0	0	0

表 2.7.6.1-2. 有害事象発現状況（1112 試験，Safety Population）（続き）

	Ibrutinib		Ofatumumab	
	TEAE	Related TEAE	TEAE	Related TEAE
口腔障害	1 (0.5%)	1 (0.5%)	0	0
口腔粘膜水疱形成	1 (0.5%)	0	1 (0.5%)	1 (0.5%)
歯状態不良	1 (0.5%)	0	0	0
唾液腺障害	1 (0.5%)	0	0	0
脾臓動脈瘤	1 (0.5%)	0	0	0
臍ヘルニア	1 (0.5%)	0	0	0
裂肛	0	0	1 (0.5%)	0
心窩部不快感	0	0	1 (0.5%)	0
胃腸障害	0	0	1 (0.5%)	0
歯肉痛	0	0	2 (1.0%)	1 (0.5%)
舌痛	0	0	1 (0.5%)	1 (0.5%)
口の感覚鈍麻	0	0	2 (1.0%)	1 (0.5%)
口唇痛	0	0	1 (0.5%)	0
口唇腫脹	0	0	1 (0.5%)	1 (0.5%)
吸収不良	0	0	1 (0.5%)	0
口腔内不快感	0	0	1 (0.5%)	1 (0.5%)
口腔知覚不全	0	0	2 (1.0%)	1 (0.5%)
口の錯感覚	0	0	7 (3.7%)	4 (2.1%)
消化性潰瘍	0	0	1 (0.5%)	0
直腸出血	0	0	1 (0.5%)	0
舌腫脹	0	0	1 (0.5%)	1 (0.5%)
感染症および寄生虫症	137 (70.3%)	38 (19.5%)	104 (54.5%)	37 (19.4%)
上気道感染	31 (15.9%)	3 (1.5%)	20 (10.5%)	5 (2.6%)
副鼻腔炎	21 (10.8%)	1 (0.5%)	12 (6.3%)	4 (2.1%)
肺炎	19 (9.7%)	9 (4.6%)	13 (6.8%)	7 (3.7%)
尿路感染	19 (9.7%)	0	10 (5.2%)	2 (1.0%)
蜂巣炎	9 (4.6%)	2 (1.0%)	3 (1.6%)	1 (0.5%)
気管支炎	8 (4.1%)	0	3 (1.6%)	1 (0.5%)
帯状疱疹	8 (4.1%)	0	4 (2.1%)	4 (2.1%)
鼻咽頭炎	8 (4.1%)	0	7 (3.7%)	1 (0.5%)
口腔ヘルペス	8 (4.1%)	2 (1.0%)	2 (1.0%)	0
肺感染	6 (3.1%)	3 (1.5%)	2 (1.0%)	0
毛包炎	5 (2.6%)	1 (0.5%)	1 (0.5%)	1 (0.5%)
下気道感染	5 (2.6%)	2 (1.0%)	2 (1.0%)	1 (0.5%)
耳感染	4 (2.1%)	0	2 (1.0%)	0
感染	4 (2.1%)	0	2 (1.0%)	2 (1.0%)
鼻炎	4 (2.1%)	0	0	0
ライノウイルス感染	4 (2.1%)	0	1 (0.5%)	0
単純ヘルペス	3 (1.5%)	0	2 (1.0%)	1 (0.5%)
口腔カンジダ症	3 (1.5%)	3 (1.5%)	3 (1.6%)	1 (0.5%)
外耳炎	3 (1.5%)	0	0	0
咽頭炎	3 (1.5%)	1 (0.5%)	0	0
膿疱性皮疹	3 (1.5%)	1 (0.5%)	2 (1.0%)	1 (0.5%)
アスペルギルス感染	2 (1.0%)	0	0	0
気管支肺アスペルギルス症	2 (1.0%)	1 (0.5%)	0	0
カンジダ感染	2 (1.0%)	0	3 (1.6%)	1 (0.5%)
ウイルス性結膜炎	2 (1.0%)	0	0	0
大腸菌性尿路感染	2 (1.0%)	0	0	0
真菌感染	2 (1.0%)	0	1 (0.5%)	1 (0.5%)
胃腸炎	2 (1.0%)	0	0	0
ウイルス性胃腸炎	2 (1.0%)	0	0	0
麦粒腫	2 (1.0%)	1 (0.5%)	0	0
膿痂疹	2 (1.0%)	1 (0.5%)	1 (0.5%)	0
椎間板炎	2 (1.0%)	0	0	0
喉頭炎	2 (1.0%)	0	0	0
限局性感染	2 (1.0%)	2 (1.0%)	0	0

表 2.7.6.1-2. 有害事象発現状況（1112 試験，Safety Population）（続き）

	Ibrutinib		Ofatumumab	
	TEAE	Related TEAE	TEAE	Related TEAE
好中球減少性敗血症	2 (1.0%)	1 (0.5%)	2 (1.0%)	2 (1.0%)
パラインフルエンザウイルス感染	2 (1.0%)	0	0	0
爪囲炎	2 (1.0%)	0	1 (0.5%)	0
敗血症	2 (1.0%)	0	2 (1.0%)	0
歯感染	2 (1.0%)	0	2 (1.0%)	0
急性副鼻腔炎	1 (0.5%)	0	0	0
菌血症	1 (0.5%)	0	2 (1.0%)	1 (0.5%)
バクテロイデス性菌血症	1 (0.5%)	1 (0.5%)	0	0
細菌性気管支炎	1 (0.5%)	0	0	0
気管支肺炎	1 (0.5%)	1 (0.5%)	1 (0.5%)	1 (0.5%)
カンピロバクター胃腸炎	1 (0.5%)	0	0	0
慢性副鼻腔炎	1 (0.5%)	0	1 (0.5%)	0
クロストリジウム・ディフィシレ大腸炎	1 (0.5%)	1 (0.5%)	1 (0.5%)	0
コロナウイルス感染	1 (0.5%)	0	0	0
膀胱炎	1 (0.5%)	0	2 (1.0%)	1 (0.5%)
憩室炎	1 (0.5%)	1 (0.5%)	1 (0.5%)	0
エンテロバクター感染	1 (0.5%)	0	0	0
腸球菌感染	1 (0.5%)	1 (0.5%)	0	0
感染性小腸結腸炎	1 (0.5%)	1 (0.5%)	0	0
エプスタイン・バーウイルス感染	1 (0.5%)	1 (0.5%)	0	0
丹毒	1 (0.5%)	0	0	0
伝染性紅斑	1 (0.5%)	0	0	0
ブドウ球菌性眼感染	1 (0.5%)	0	0	0
熱性感染症	1 (0.5%)	1 (0.5%)	1 (0.5%)	1 (0.5%)
皮膚真菌感染	1 (0.5%)	1 (0.5%)	1 (0.5%)	0
消化管感染	1 (0.5%)	0	0	0
性器カンジダ症	1 (0.5%)	1 (0.5%)	0	0
歯肉感染	1 (0.5%)	0	0	0
歯肉炎	1 (0.5%)	1 (0.5%)	1 (0.5%)	0
ヘモフィルス性菌血症	1 (0.5%)	0	0	0
ヘモフィルス感染	1 (0.5%)	0	0	0
ヘモフィルス性敗血症	1 (0.5%)	0	0	0
ヘルペスウイルス感染	1 (0.5%)	0	2 (1.0%)	1 (0.5%)
感染性皮膚潰瘍	1 (0.5%)	0	0	0
ウイルス性下気道感染	1 (0.5%)	0	0	0
リンパ節感染	1 (0.5%)	0	0	0
爪感染	1 (0.5%)	0	0	0
眼帯状疱疹	1 (0.5%)	0	0	0
口腔感染	1 (0.5%)	0	1 (0.5%)	0
中耳炎	1 (0.5%)	0	1 (0.5%)	0
眼窩周囲蜂巣炎	1 (0.5%)	0	0	0
感染性静脈炎	1 (0.5%)	0	0	0
肺炎球菌性敗血症	1 (0.5%)	0	0	0
ニューモシスチス・イロベチイ感染	1 (0.5%)	1 (0.5%)	0	0
細菌性肺炎	1 (0.5%)	0	1 (0.5%)	1 (0.5%)
肺炎球菌性肺炎	1 (0.5%)	0	0	0
シュードモナス性菌血症	1 (0.5%)	0	0	0
気道感染	1 (0.5%)	0	6 (3.1%)	3 (1.6%)
細菌性気道感染	1 (0.5%)	0	2 (1.0%)	1 (0.5%)
真菌性気道感染	1 (0.5%)	0	1 (0.5%)	1 (0.5%)
皮膚感染	1 (0.5%)	1 (0.5%)	1 (0.5%)	0
ブドウ球菌感染	1 (0.5%)	0	0	0
ブドウ球菌皮膚感染	1 (0.5%)	0	0	0
頭部白癬	1 (0.5%)	0	0	0
足部白癬	1 (0.5%)	0	1 (0.5%)	0
真菌性扁桃炎	1 (0.5%)	1 (0.5%)	0	0

表 2.7.6.1-2. 有害事象発現状況（1112 試験，Safety Population）（続き）

	Ibrutinib		Ofatumumab	
	TEAE	Related TEAE	TEAE	Related TEAE
歯膿瘍	1 (0.5%)	0	3 (1.6%)	1 (0.5%)
細菌性上気道感染	1 (0.5%)	0	0	0
尿道炎	1 (0.5%)	0	0	0
ブドウ球菌性尿路感染	1 (0.5%)	0	0	0
尿路性敗血症	1 (0.5%)	0	0	0
細菌性腟炎	1 (0.5%)	1 (0.5%)	0	0
ウイルス性咽頭炎	1 (0.5%)	0	0	0
外陰部腟カンジダ症	1 (0.5%)	0	1 (0.5%)	0
外陰腟真菌感染	1 (0.5%)	0	0	0
四肢膿瘍	0	0	1 (0.5%)	1 (0.5%)
肛門感染	0	0	1 (0.5%)	1 (0.5%)
乳房蜂巣炎	0	0	1 (0.5%)	0
ヘモフィルス性気管支炎	0	0	1 (0.5%)	1 (0.5%)
カンジダ性おむつ皮疹	0	0	1 (0.5%)	0
眼窩蜂巣炎	0	0	1 (0.5%)	1 (0.5%)
コリネバクテリウム感染	0	0	1 (0.5%)	0
サイトメガロウイルス感染	0	0	2 (1.0%)	1 (0.5%)
眼感染	0	0	1 (0.5%)	0
トキソプラズマ性眼感染	0	0	1 (0.5%)	0
せつ	0	0	1 (0.5%)	0
ノロウイルス性胃腸炎	0	0	1 (0.5%)	0
肛径部膿瘍	0	0	1 (0.5%)	1 (0.5%)
感染性胸水	0	0	1 (0.5%)	0
インフルエンザ	0	0	4 (2.1%)	0
注入部位蜂巣炎	0	0	1 (0.5%)	1 (0.5%)
迷路炎	0	0	1 (0.5%)	0
大葉性肺炎	0	0	1 (0.5%)	1 (0.5%)
ノカルジア症	0	0	1 (0.5%)	0
爪真菌症	0	0	1 (0.5%)	0
陰茎感染	0	0	1 (0.5%)	0
歯周炎	0	0	1 (0.5%)	0
ニューモシスチス・イロベチイ肺炎	0	0	1 (0.5%)	1 (0.5%)
マイコプラズマ性肺炎	0	0	1 (0.5%)	0
緑膿菌性肺炎	0	0	3 (1.6%)	1 (0.5%)
ＲＳウイルス感染	0	0	1 (0.5%)	1 (0.5%)
敗血症症候群	0	0	1 (0.5%)	0
敗血症性ショック	0	0	1 (0.5%)	0
細菌性副鼻腔炎	0	0	1 (0.5%)	0
ステノトロフォモナス感染	0	0	2 (1.0%)	0
ウイルス感染	0	0	2 (1.0%)	0
ウイルス性上気道感染	0	0	1 (0.5%)	0
外陰部腟炎	0	0	1 (0.5%)	0
創傷感染	0	0	1 (0.5%)	0
一般・全身障害および投与部位の状態	113 (57.9%)	48 (24.6%)	104 (54.5%)	35 (18.3%)
疲労	54 (27.7%)	19 (9.7%)	57 (29.8%)	19 (9.9%)
発熱	46 (23.6%)	13 (6.7%)	28 (14.7%)	7 (3.7%)
末梢性浮腫	22 (11.3%)	5 (2.6%)	15 (7.9%)	2 (1.0%)
無力症	13 (6.7%)	5 (2.6%)	8 (4.2%)	3 (1.6%)
悪寒	7 (3.6%)	2 (1.0%)	6 (3.1%)	2 (1.0%)
インフルエンザ様疾患	4 (2.1%)	1 (0.5%)	5 (2.6%)	0
局所腫脹	4 (2.1%)	2 (1.0%)	2 (1.0%)	1 (0.5%)
非心臓性胸痛	4 (2.1%)	0	0	0
胸痛	3 (1.5%)	0	1 (0.5%)	0
倦怠感	3 (1.5%)	1 (0.5%)	1 (0.5%)	0
嚢胞	2 (1.0%)	0	0	0
早期満腹	2 (1.0%)	0	1 (0.5%)	0

表 2.7.6.1-2. 有害事象発現状況（1112 試験，Safety Population）（続き）

	Ibrutinib		Ofatumumab	
	TEAE	Related TEAE	TEAE	Related TEAE
冷感	2 (1.0%)	0	0	0
歩行障害	2 (1.0%)	0	1 (0.5%)	0
注射部位内出血	2 (1.0%)	1 (0.5%)	0	0
疼痛	2 (1.0%)	1 (0.5%)	3 (1.6%)	1 (0.5%)
カテーテル留置部位血腫	1 (0.5%)	0	0	0
全身健康状態低下	1 (0.5%)	0	0	0
全身性浮腫	1 (0.5%)	0	0	0
注射部位分泌物	1 (0.5%)	1 (0.5%)	0	0
注射部位腫脹	1 (0.5%)	0	0	0
限局性浮腫	1 (0.5%)	0	0	0
粘膜出血	1 (0.5%)	1 (0.5%)	1 (0.5%)	0
浮腫	1 (0.5%)	1 (0.5%)	1 (0.5%)	0
腫脹	1 (0.5%)	1 (0.5%)	0	0
温度変化不耐症	1 (0.5%)	0	0	0
血管穿刺部位腫脹	1 (0.5%)	0	0	0
カテーテル留置部位内出血	0	0	1 (0.5%)	0
カテーテル留置部位静脈炎	0	0	1 (0.5%)	0
カテーテル留置部位腫脹	0	0	1 (0.5%)	0
胸部不快感	0	0	2 (1.0%)	2 (1.0%)
溢出	0	0	3 (1.6%)	1 (0.5%)
ヘルニア痛	0	0	2 (1.0%)	0
注射部位小水疱	0	0	1 (0.5%)	0
粘膜乾燥	0	0	1 (0.5%)	0
皮膚および皮下組織障害	108 (55.4%)	58 (29.7%)	88 (46.1%)	53 (27.7%)
点状出血	27 (13.8%)	22 (11.3%)	2 (1.0%)	1 (0.5%)
発疹	15 (7.7%)	10 (5.1%)	7 (3.7%)	6 (3.1%)
紅斑性皮疹	13 (6.7%)	3 (1.5%)	10 (5.2%)	7 (3.7%)
斑状丘疹状皮疹	13 (6.7%)	10 (5.1%)	7 (3.7%)	6 (3.1%)
寝汗	10 (5.1%)	1 (0.5%)	24 (12.6%)	4 (2.1%)
皮膚病変	9 (4.6%)	4 (2.1%)	5 (2.6%)	1 (0.5%)
血性水疱	8 (4.1%)	6 (3.1%)	0	0
そう痒症	7 (3.6%)	3 (1.5%)	18 (9.4%)	13 (6.8%)
斑状皮疹	6 (3.1%)	1 (0.5%)	0	0
丘疹性皮疹	6 (3.1%)	2 (1.0%)	2 (1.0%)	2 (1.0%)
皮膚乾燥	5 (2.6%)	1 (0.5%)	2 (1.0%)	0
斑状出血	5 (2.6%)	3 (1.5%)	0	0
爪破損	5 (2.6%)	3 (1.5%)	0	0
日光性角化症	4 (2.1%)	0	5 (2.6%)	0
脱毛症	3 (1.5%)	1 (0.5%)	0	0
紅斑	3 (1.5%)	2 (1.0%)	4 (2.1%)	2 (1.0%)
多汗症	3 (1.5%)	0	7 (3.7%)	1 (0.5%)
紫斑	3 (1.5%)	1 (0.5%)	0	0
顔面腫脹	3 (1.5%)	0	1 (0.5%)	1 (0.5%)
水疱	2 (1.0%)	1 (0.5%)	0	0
皮膚炎	2 (1.0%)	0	0	0
湿疹	2 (1.0%)	0	0	0
光線過敏性反応	2 (1.0%)	2 (1.0%)	0	0
ざ瘡	1 (0.5%)	0	0	0
血管浮腫	1 (0.5%)	0	0	0
褥瘡性潰瘍	1 (0.5%)	0	0	0
皮膚嚢腫	1 (0.5%)	0	1 (0.5%)	0
ざ瘡様皮膚炎	1 (0.5%)	1 (0.5%)	1 (0.5%)	1 (0.5%)
接触性皮膚炎	1 (0.5%)	0	0	0
好酸球性膿疱性毛包炎	1 (0.5%)	0	1 (0.5%)	0
過角化	1 (0.5%)	0	0	0
神経皮膚炎	1 (0.5%)	1 (0.5%)	0	0

表 2.7.6.1-2. 有害事象発現状況（1112 試験，Safety Population）（続き）

	Ibrutinib		Ofatumumab	
	TEAE	Related TEAE	TEAE	Related TEAE
好中球性脂肪織炎	1 (0.5%)	1 (0.5%)	0	0
皮膚疼痛	1 (0.5%)	1 (0.5%)	1 (0.5%)	0
色素沈着障害	1 (0.5%)	0	0	0
前癌性皮膚病変	1 (0.5%)	0	1 (0.5%)	0
全身性皮疹	1 (0.5%)	0	0	0
麻疹様発疹	1 (0.5%)	0	0	0
小水疱性皮疹	1 (0.5%)	0	0	0
酒さ	1 (0.5%)	0	2 (1.0%)	0
皮膚亀裂	1 (0.5%)	0	0	0
皮膚色素減少	1 (0.5%)	0	0	0
皮膚のつっぱり感	1 (0.5%)	0	0	0
皮膚潰瘍	1 (0.5%)	0	0	0
皮膚熱感	1 (0.5%)	1 (0.5%)	0	0
皮膚しわ	1 (0.5%)	0	0	0
蕁麻疹	1 (0.5%)	0	12 (6.3%)	10 (5.2%)
水疱性皮膚炎	0	0	1 (0.5%)	0
薬疹	0	0	7 (3.7%)	7 (3.7%)
好酸球性蜂巣炎	0	0	1 (0.5%)	0
多形紅斑	0	0	1 (0.5%)	0
アレルギー性そう痒症	0	0	2 (1.0%)	2 (1.0%)
全身性そう痒症	0	0	1 (0.5%)	1 (0.5%)
脂漏性皮膚炎	0	0	1 (0.5%)	0
皮膚剥脱	0	0	1 (0.5%)	0
毛細血管拡張症	0	0	1 (0.5%)	0
血液およびリンパ系障害	98 (50.3%)	58 (29.7%)	67 (35.1%)	33 (17.3%)
貧血	44 (22.6%)	14 (7.2%)	33 (17.3%)	10 (5.2%)
好中球減少症	42 (21.5%)	26 (13.3%)	28 (14.7%)	18 (9.4%)
血小板減少症	33 (16.9%)	12 (6.2%)	22 (11.5%)	8 (4.2%)
内出血発生の増加傾向	17 (8.7%)	12 (6.2%)	1 (0.5%)	0
リンパ球増加症	8 (4.1%)	3 (1.5%)	5 (2.6%)	0
白血球増加症	7 (3.6%)	4 (2.1%)	1 (0.5%)	0
特発性血腫	5 (2.6%)	3 (1.5%)	0	0
発熱性好中球減少症	4 (2.1%)	2 (1.0%)	5 (2.6%)	3 (1.6%)
リンパ節痛	3 (1.5%)	1 (0.5%)	1 (0.5%)	1 (0.5%)
出血性障害	2 (1.0%)	2 (1.0%)	0	0
白血球減少症	2 (1.0%)	2 (1.0%)	3 (1.6%)	3 (1.6%)
リンパ節症	2 (1.0%)	0	2 (1.0%)	1 (0.5%)
リンパ球減少症	2 (1.0%)	2 (1.0%)	2 (1.0%)	1 (0.5%)
赤芽球癆	1 (0.5%)	0	0	0
リンパ節炎	1 (0.5%)	1 (0.5%)	0	0
脾腫	1 (0.5%)	0	1 (0.5%)	0
自己免疫性溶血性貧血	0	0	2 (1.0%)	0
溶血性貧血	0	0	1 (0.5%)	0
特発性血小板減少性紫斑病	0	0	2 (1.0%)	0
メトヘモグロビン血症	0	0	1 (0.5%)	0
正色素性正球性貧血	0	0	1 (0.5%)	0
筋骨格系および結合組織障害	93 (47.7%)	42 (21.5%)	68 (35.6%)	19 (9.9%)
関節痛	34 (17.4%)	22 (11.3%)	13 (6.8%)	4 (2.1%)
筋痙縮	25 (12.8%)	12 (6.2%)	16 (8.4%)	8 (4.2%)
背部痛	22 (11.3%)	2 (1.0%)	12 (6.3%)	2 (1.0%)
四肢痛	20 (10.3%)	9 (4.6%)	8 (4.2%)	0
筋肉痛	19 (9.7%)	7 (3.6%)	7 (3.7%)	2 (1.0%)
筋骨格痛	9 (4.6%)	1 (0.5%)	9 (4.7%)	1 (0.5%)
筋力低下	6 (3.1%)	2 (1.0%)	2 (1.0%)	0
頚部痛	6 (3.1%)	1 (0.5%)	0	0
骨痛	5 (2.6%)	3 (1.5%)	3 (1.6%)	2 (1.0%)

表 2.7.6.1-2. 有害事象発現状況（1112 試験，Safety Population）（続き）

	Ibrutinib		Ofatumumab	
	TEAE	Related TEAE	TEAE	Related TEAE
筋骨格系胸痛	4 (2.1%)	0	2 (1.0%)	0
関節滲出液	3 (1.5%)	1 (0.5%)	0	0
関節硬直	3 (1.5%)	1 (0.5%)	0	0
関節炎	2 (1.0%)	1 (0.5%)	2 (1.0%)	0
関節腫脹	2 (1.0%)	0	1 (0.5%)	0
ピロリン酸カルシウム結晶性軟骨石灰化症	1 (0.5%)	0	0	0
骨折痛	1 (0.5%)	0	0	0
肛径部痛	1 (0.5%)	0	1 (0.5%)	0
関節ロック	1 (0.5%)	1 (0.5%)	0	0
下肢腫瘤	1 (0.5%)	0	0	0
筋拘縮	1 (0.5%)	0	0	0
筋骨格硬直	1 (0.5%)	1 (0.5%)	0	0
筋硬化症	1 (0.5%)	0	0	0
筋炎	1 (0.5%)	1 (0.5%)	0	0
病的骨折	1 (0.5%)	0	0	0
多発性関節炎	1 (0.5%)	1 (0.5%)	0	0
滑液嚢腫	1 (0.5%)	0	0	0
側腹部痛	0	0	2 (1.0%)	0
四肢不快感	0	0	1 (0.5%)	0
骨粗鬆症	0	0	1 (0.5%)	0
顎痛	0	0	1 (0.5%)	0
呼吸器、胸郭および縦隔障害	93 (47.7%)	24 (12.3%)	83 (43.5%)	25 (13.1%)
咳嗽	38 (19.5%)	5 (2.6%)	44 (23.0%)	9 (4.7%)
呼吸困難	23 (11.8%)	4 (2.1%)	20 (10.5%)	7 (3.7%)
鼻出血	17 (8.7%)	9 (4.6%)	6 (3.1%)	4 (2.1%)
口腔咽頭痛	13 (6.7%)	1 (0.5%)	9 (4.7%)	2 (1.0%)
労作性呼吸困難	7 (3.6%)	0	4 (2.1%)	2 (1.0%)
鼻閉	6 (3.1%)	0	6 (3.1%)	3 (1.6%)
湿性咳嗽	6 (3.1%)	1 (0.5%)	5 (2.6%)	2 (1.0%)
鼻漏	6 (3.1%)	0	6 (3.1%)	2 (1.0%)
副鼻腔うっ血	4 (2.1%)	0	3 (1.6%)	0
発声障害	3 (1.5%)	1 (0.5%)	0	0
胸膜痛	3 (1.5%)	0	1 (0.5%)	0
喘鳴	3 (1.5%)	0	5 (2.6%)	1 (0.5%)
肺浸潤	2 (1.0%)	1 (0.5%)	0	0
胸水	2 (1.0%)	1 (0.5%)	1 (0.5%)	0
ラ音	2 (1.0%)	0	1 (0.5%)	0
上気道咳症候群	2 (1.0%)	0	1 (0.5%)	0
喘息	1 (0.5%)	1 (0.5%)	1 (0.5%)	0
気管支肺症	1 (0.5%)	0	0	0
慢性閉塞性肺疾患	1 (0.5%)	0	0	0
咽喉乾燥	1 (0.5%)	0	1 (0.5%)	1 (0.5%)
喀血	1 (0.5%)	1 (0.5%)	2 (1.0%)	0
低酸素症	1 (0.5%)	0	0	0
鼻乾燥	1 (0.5%)	1 (0.5%)	0	0
鼻潰瘍	1 (0.5%)	0	0	0
副鼻腔分泌過多	1 (0.5%)	0	1 (0.5%)	0
肺臓炎	1 (0.5%)	0	1 (0.5%)	0
アレルギー性鼻炎	1 (0.5%)	0	2 (1.0%)	0
咽喉刺激感	1 (0.5%)	0	1 (0.5%)	1 (0.5%)
上気道うっ血	1 (0.5%)	0	0	0
気管支障害	0	0	1 (0.5%)	1 (0.5%)
気管支痙攣	0	0	1 (0.5%)	1 (0.5%)
しゃっくり	0	0	1 (0.5%)	0
肺障害	0	0	1 (0.5%)	1 (0.5%)
呼吸時疼痛	0	0	1 (0.5%)	0

表 2.7.6.1-2. 有害事象発現状況（1112 試験，Safety Population）（続き）

	Ibrutinib		Ofatumumab	
	TEAE	Related TEAE	TEAE	Related TEAE
肺うっ血	0	0	2 (1.0%)	0
肺塞栓症	0	0	2 (1.0%)	0
肺腫瘤	0	0	1 (0.5%)	0
肺水腫	0	0	2 (1.0%)	0
呼吸不全	0	0	1 (0.5%)	0
気道の炎症	0	0	1 (0.5%)	0
咽喉絞扼感	0	0	2 (1.0%)	2 (1.0%)
眼障害	71 (36.4%)	28 (14.4%)	36 (18.8%)	9 (4.7%)
霧視	19 (9.7%)	5 (2.6%)	6 (3.1%)	1 (0.5%)
眼乾燥	14 (7.2%)	7 (3.6%)	10 (5.2%)	3 (1.6%)
流涙増加	10 (5.1%)	6 (3.1%)	5 (2.6%)	1 (0.5%)
眼痛	9 (4.6%)	4 (2.1%)	5 (2.6%)	1 (0.5%)
視力低下	9 (4.6%)	4 (2.1%)	2 (1.0%)	0
羞明	7 (3.6%)	2 (1.0%)	3 (1.6%)	0
硝子体浮遊物	7 (3.6%)	2 (1.0%)	3 (1.6%)	0
白内障	6 (3.1%)	1 (0.5%)	2 (1.0%)	0
眼刺激	6 (3.1%)	3 (1.5%)	3 (1.6%)	0
眼そう痒症	6 (3.1%)	2 (1.0%)	1 (0.5%)	0
結膜炎	4 (2.1%)	1 (0.5%)	2 (1.0%)	0
眼充血	4 (2.1%)	1 (0.5%)	2 (1.0%)	1 (0.5%)
結膜出血	3 (1.5%)	0	2 (1.0%)	0
複視	2 (1.0%)	0	2 (1.0%)	1 (0.5%)
眼脂	2 (1.0%)	0	0	0
光視症	2 (1.0%)	0	0	0
視力障害	2 (1.0%)	1 (0.5%)	1 (0.5%)	0
眼の異常感	1 (0.5%)	0	0	0
一過性黒内障	1 (0.5%)	0	0	0
眼瞼炎	1 (0.5%)	0	0	0
眼瞼痙攣	1 (0.5%)	1 (0.5%)	0	0
核性白内障	1 (0.5%)	0	0	0
結膜充血	1 (0.5%)	0	0	0
眼瞼内反	1 (0.5%)	0	1 (0.5%)	0
眼瞼機能障害	1 (0.5%)	1 (0.5%)	0	0
眼瞼痛	1 (0.5%)	0	0	0
高眼圧症	1 (0.5%)	0	0	0
眼筋麻痺	1 (0.5%)	0	0	0
眼窩周囲浮腫	1 (0.5%)	1 (0.5%)	1 (0.5%)	1 (0.5%)
硝子体剥離	1 (0.5%)	0	0	0
眼精疲労	0	0	1 (0.5%)	1 (0.5%)
片側失明	0	0	1 (0.5%)	0
眼球突出症	0	0	1 (0.5%)	0
潰瘍性角膜炎	0	0	1 (0.5%)	0
神経系障害	64 (32.8%)	23 (11.8%)	58 (30.4%)	24 (12.6%)
頭痛	27 (13.8%)	11 (5.6%)	11 (5.8%)	1 (0.5%)
浮動性めまい	22 (11.3%)	6 (3.1%)	10 (5.2%)	2 (1.0%)
末梢性感覚ニューロパチー	8 (4.1%)	4 (2.1%)	24 (12.6%)	14 (7.3%)
錯感覚	5 (2.6%)	1 (0.5%)	10 (5.2%)	4 (2.1%)
体位性めまい	3 (1.5%)	1 (0.5%)	0	0
感覚鈍麻	3 (1.5%)	1 (0.5%)	3 (1.6%)	2 (1.0%)
健忘	2 (1.0%)	0	2 (1.0%)	0
味覚異常	2 (1.0%)	2 (1.0%)	1 (0.5%)	0
失神	2 (1.0%)	1 (0.5%)	0	0
味覚消失	1 (0.5%)	0	0	0
運動失調	1 (0.5%)	0	0	0
灼熱感	1 (0.5%)	0	0	0
頚動脈狭窄	1 (0.5%)	0	0	0

表 2.7.6.1-2. 有害事象発現状況（1112 試験，Safety Population）（続き）

	Ibrutinib		Ofatumumab	
	TEAE	Related TEAE	TEAE	Related TEAE
大脳萎縮	1 (0.5%)	0	0	0
痙攣	1 (0.5%)	0	0	0
注意力障害	1 (0.5%)	0	0	0
構語障害	1 (0.5%)	0	0	0
嗜眠	1 (0.5%)	0	1 (0.5%)	0
不随意性筋収縮	1 (0.5%)	0	0	0
神経痛	1 (0.5%)	1 (0.5%)	1 (0.5%)	1 (0.5%)
末梢性ニューロパチー	1 (0.5%)	0	0	0
ヘルペス後神経痛	1 (0.5%)	0	2 (1.0%)	0
副鼻腔炎に伴う頭痛	1 (0.5%)	0	1 (0.5%)	0
傾眠	1 (0.5%)	0	0	0
平衡障害	0	0	1 (0.5%)	0
記憶障害	0	0	3 (1.6%)	1 (0.5%)
嗅覚錯誤	0	0	1 (0.5%)	0
多発ニューロパチー	0	0	1 (0.5%)	1 (0.5%)
下肢静止不能症候群	0	0	2 (1.0%)	1 (0.5%)
坐骨神経痛	0	0	3 (1.6%)	0
振戦	0	0	3 (1.6%)	1 (0.5%)
代謝および栄養障害	52 (26.7%)	13 (6.7%)	36 (18.8%)	6 (3.1%)
食欲減退	13 (6.7%)	4 (2.1%)	14 (7.3%)	2 (1.0%)
低カリウム血症	12 (6.2%)	0	5 (2.6%)	0
高血糖	11 (5.6%)	1 (0.5%)	6 (3.1%)	2 (1.0%)
高尿酸血症	10 (5.1%)	4 (2.1%)	4 (2.1%)	1 (0.5%)
低ナトリウム血症	7 (3.6%)	0	2 (1.0%)	0
鉄欠乏	4 (2.1%)	3 (1.5%)	1 (0.5%)	0
脱水	2 (1.0%)	2 (1.0%)	1 (0.5%)	0
高カリウム血症	2 (1.0%)	0	2 (1.0%)	0
低アルブミン血症	2 (1.0%)	0	1 (0.5%)	0
低カルシウム血症	2 (1.0%)	1 (0.5%)	8 (4.2%)	0
低血糖症	2 (1.0%)	0	0	0
低マグネシウム血症	2 (1.0%)	0	2 (1.0%)	0
水分過負荷	1 (0.5%)	0	0	0
痛風	1 (0.5%)	0	0	0
低リン酸血症	1 (0.5%)	0	1 (0.5%)	0
低蛋白血症	1 (0.5%)	0	0	0
ビタミンD欠乏	1 (0.5%)	0	1 (0.5%)	0
体液貯留	0	0	1 (0.5%)	0
腫瘍崩壊症候群	0	0	1 (0.5%)	1 (0.5%)
傷害、中毒および処置合併症	43 (22.1%)	20 (10.3%)	65 (34.0%)	54 (28.3%)
挫傷	21 (10.8%)	16 (8.2%)	6 (3.1%)	1 (0.5%)
転倒	5 (2.6%)	0	1 (0.5%)	0
外傷性血腫	4 (2.1%)	1 (0.5%)	0	0
節足動物咬傷	3 (1.5%)	0	4 (2.1%)	0
処置による疼痛	3 (1.5%)	0	0	0
擦過傷	2 (1.0%)	0	0	0
動物による引っかき傷	1 (0.5%)	0	0	0
骨挫傷	1 (0.5%)	0	0	0
眼挫傷	1 (0.5%)	1 (0.5%)	0	0
口腔内損傷	1 (0.5%)	1 (0.5%)	0	0
多発骨折	1 (0.5%)	0	1 (0.5%)	0
筋損傷	1 (0.5%)	0	0	0
眼窩周囲挫傷	1 (0.5%)	0	1 (0.5%)	0
処置後出血	1 (0.5%)	1 (0.5%)	0	0
処置後腫脹	1 (0.5%)	0	0	0
術後発熱	1 (0.5%)	0	0	0
引っかき傷	1 (0.5%)	0	0	0

表 2.7.6.1-2. 有害事象発現状況（1112 試験，Safety Population）（続き）

	Ibrutinib		Ofatumumab	
	TEAE	Related TEAE	TEAE	Related TEAE
脊椎圧迫骨折	1 (0.5%)	0	1 (0.5%)	0
皮下血腫	1 (0.5%)	0	0	0
硬膜下血腫	1 (0.5%)	1 (0.5%)	0	0
熱傷	1 (0.5%)	0	0	0
上肢骨折	1 (0.5%)	0	0	0
手首関節骨折	1 (0.5%)	0	0	0
注入に伴う反応	0	0	53 (27.7%)	53 (27.7%)
裂傷	0	0	3 (1.6%)	0
靭帯捻挫	0	0	1 (0.5%)	0
肉離れ	0	0	1 (0.5%)	0
処置後合併症	0	0	1 (0.5%)	0
交通事故	0	0	1 (0.5%)	0
皮膚創傷	0	0	1 (0.5%)	0
臨床検査	35 (17.9%)	13 (6.7%)	31 (16.2%)	8 (4.2%)
体重減少	11 (5.6%)	2 (1.0%)	12 (6.3%)	1 (0.5%)
血中クレアチニン増加	4 (2.1%)	1 (0.5%)	0	0
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	3 (1.5%)	1 (0.5%)	0	0
リンパ球数増加	3 (1.5%)	1 (0.5%)	1 (0.5%)	0
好中球数減少	3 (1.5%)	2 (1.0%)	2 (1.0%)	2 (1.0%)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	2 (1.0%)	1 (0.5%)	1 (0.5%)	0
体重増加	2 (1.0%)	0	0	0
β２ミクログロブリン増加	1 (0.5%)	0	1 (0.5%)	0
血中アルブミン減少	1 (0.5%)	0	1 (0.5%)	0
血中アルカリホスファターゼ増加	1 (0.5%)	0	0	0
血中乳酸脱水素酵素増加	1 (0.5%)	0	1 (0.5%)	0
血圧上昇	1 (0.5%)	1 (0.5%)	3 (1.6%)	2 (1.0%)
血中プロラクチン増加	1 (0.5%)	1 (0.5%)	0	0
血中甲状腺刺激ホルモン増加	1 (0.5%)	1 (0.5%)	0	0
血中尿素増加	1 (0.5%)	0	0	0
血中尿酸増加	1 (0.5%)	1 (0.5%)	0	0
呼吸音異常	1 (0.5%)	0	1 (0.5%)	0
心雑音	1 (0.5%)	0	0	0
駆出率減少	1 (0.5%)	1 (0.5%)	0	0
内視鏡検査異常	1 (0.5%)	0	0	0
フィブリンＤダイマー増加	1 (0.5%)	0	0	0
γ－グルタミルトランスフェラーゼ増加	1 (0.5%)	0	0	0
心拍数減少	1 (0.5%)	0	0	0
心拍数増加	1 (0.5%)	0	1 (0.5%)	0
免疫グロブリン減少	1 (0.5%)	0	0	0
血小板数減少	1 (0.5%)	0	0	0
総蛋白増加	1 (0.5%)	1 (0.5%)	0	0
血清フェリチン減少	1 (0.5%)	0	0	0
視標追跡検査異常	1 (0.5%)	1 (0.5%)	0	0
ビタミンＢ１２減少	1 (0.5%)	0	0	0
ビタミンＢ６減少	1 (0.5%)	1 (0.5%)	0	0
白血球数減少	1 (0.5%)	0	0	0
血中ビリルビン増加	0	0	1 (0.5%)	0
血中免疫グロブリンG減少	0	0	1 (0.5%)	0
血中免疫グロブリンM減少	0	0	1 (0.5%)	0
血中カリウム増加	0	0	1 (0.5%)	0
ＥＣＯＧパフォーマンスステータス悪化	0	0	1 (0.5%)	0
ヘマトクリット減少	0	0	1 (0.5%)	0
脂質増加	0	0	1 (0.5%)	1 (0.5%)
肝機能検査異常	0	0	1 (0.5%)	1 (0.5%)
単球数増加	0	0	1 (0.5%)	0
総蛋白減少	0	0	1 (0.5%)	0

表 2.7.6.1-2. 有害事象発現状況（1112 試験，Safety Population）（続き）

	Ibrutinib		Ofatumumab	
	TEAE	Related TEAE	TEAE	Related TEAE
ＲＳウイルス検査陽性	0	0	2 (1.0%)	0
トロポニン増加	0	0	1 (0.5%)	1 (0.5%)
白血球数増加	0	0	1 (0.5%)	0
精神障害	30 (15.4%)	4 (2.1%)	27 (14.1%)	6 (3.1%)
不安	8 (4.1%)	0	7 (3.7%)	1 (0.5%)
不眠症	8 (4.1%)	2 (1.0%)	17 (8.9%)	2 (1.0%)
うつ病	6 (3.1%)	1 (0.5%)	3 (1.6%)	0
錯乱状態	5 (2.6%)	1 (0.5%)	3 (1.6%)	1 (0.5%)
抑うつ気分	1 (0.5%)	0	0	0
不快気分	1 (0.5%)	0	0	0
リビドー減退	1 (0.5%)	1 (0.5%)	0	0
躁病	1 (0.5%)	0	0	0
気分変化	1 (0.5%)	0	0	0
パニック発作	1 (0.5%)	0	0	0
精神病性障害	1 (0.5%)	0	0	0
睡眠障害	1 (0.5%)	0	0	0
異常な夢	0	0	1 (0.5%)	0
攻撃性	0	0	1 (0.5%)	0
激越	0	0	1 (0.5%)	0
譫妄	0	0	1 (0.5%)	0
幻覚	0	0	1 (0.5%)	0
大うつ病	0	0	1 (0.5%)	0
悪夢	0	0	1 (0.5%)	1 (0.5%)
落ち着きのなさ	0	0	1 (0.5%)	1 (0.5%)
身体妄想	0	0	1 (0.5%)	0
心臓障害	23 (11.8%)	7 (3.6%)	15 (7.9%)	4 (2.1%)
心房細動	10 (5.1%)	3 (1.5%)	1 (0.5%)	0
狭心症	3 (1.5%)	0	3 (1.6%)	2 (1.0%)
心房粗動	2 (1.0%)	1 (0.5%)	0	0
房室ブロック	2 (1.0%)	1 (0.5%)	0	0
心不全	2 (1.0%)	0	1 (0.5%)	0
うっ血性心不全	2 (1.0%)	1 (0.5%)	0	0
動悸	2 (1.0%)	2 (1.0%)	1 (0.5%)	0
心房頻脈	1 (0.5%)	0	0	0
徐脈	1 (0.5%)	0	0	0
右脚ブロック	1 (0.5%)	0	0	0
心停止	1 (0.5%)	0	0	0
心房拡張	1 (0.5%)	0	0	0
心筋梗塞	1 (0.5%)	1 (0.5%)	1 (0.5%)	1 (0.5%)
洞性頻脈	1 (0.5%)	0	5 (2.6%)	1 (0.5%)
急性心筋梗塞	0	0	1 (0.5%)	1 (0.5%)
大動脈弁狭窄	0	0	1 (0.5%)	0
上室性頻脈	0	0	2 (1.0%)	0
頻脈	0	0	1 (0.5%)	0
血管障害	22 (11.3%)	5 (2.6%)	19 (9.9%)	9 (4.7%)
高血圧	10 (5.1%)	3 (1.5%)	4 (2.1%)	3 (1.6%)
血腫	3 (1.5%)	1 (0.5%)	0	0
動脈瘤	1 (0.5%)	0	0	0
塞栓症	1 (0.5%)	0	0	0
出血	1 (0.5%)	1 (0.5%)	0	0
ほてり	1 (0.5%)	0	2 (1.0%)	2 (1.0%)
低血圧	1 (0.5%)	0	4 (2.1%)	1 (0.5%)
リンパ浮腫	1 (0.5%)	0	0	0
表在性静脈炎	1 (0.5%)	0	0	0
血栓性静脈炎	1 (0.5%)	0	0	0
静脈瘤	1 (0.5%)	0	0	0

表 2.7.6.1-2. 有害事象発現状況（1112 試験，Safety Population）（続き）

	Ibrutinib		Ofatumumab	
	TEAE	Related TEAE	TEAE	Related TEAE
深部静脈血栓症	0	0	2 (1.0%)	0
潮紅	0	0	2 (1.0%)	2 (1.0%)
起立性低血圧	0	0	1 (0.5%)	0
末梢冷感	0	0	1 (0.5%)	1 (0.5%)
鎖骨下静脈血栓症	0	0	1 (0.5%)	0
表在性血栓性静脈炎	0	0	3 (1.6%)	1 (0.5%)
良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）	21 (10.8%)	1 (0.5%)	11 (5.8%)	1 (0.5%)
基底細胞癌	4 (2.1%)	0	1 (0.5%)	0
慢性リンパ性白血病	3 (1.5%)	0	3 (1.6%)	0
扁平上皮癌	3 (1.5%)	0	2 (1.0%)	0
皮膚有棘細胞癌	2 (1.0%)	0	0	0
ボーエン病	1 (0.5%)	0	0	0
消化器癌	1 (0.5%)	0	0	0
白血病	1 (0.5%)	0	0	0
遠隔転移を伴う肺腺癌	1 (0.5%)	0	0	0
リクター症候群	1 (0.5%)	0	0	0
肉腫	1 (0.5%)	0	0	0
皮膚癌	1 (0.5%)	0	0	0
皮膚乳頭腫	1 (0.5%)	0	0	0
軟部組織新生物	1 (0.5%)	0	0	0
肺扁平上皮癌	1 (0.5%)	0	0	0
腫瘍フレア	1 (0.5%)	1 (0.5%)	0	0
転移部痛	0	0	1 (0.5%)	0
遠隔転移を伴う扁平上皮癌	0	0	1 (0.5%)	0
脂漏性角化症	0	0	1 (0.5%)	0
舌新生物	0	0	1 (0.5%)	0
腫瘍疼痛	0	0	3 (1.6%)	1 (0.5%)
腎および尿路障害	18 (9.2%)	4 (2.1%)	12 (6.3%)	2 (1.0%)
排尿困難	6 (3.1%)	1 (0.5%)	1 (0.5%)	1 (0.5%)
頻尿	4 (2.1%)	1 (0.5%)	3 (1.6%)	0
血尿	2 (1.0%)	0	2 (1.0%)	0
腎機能障害	2 (1.0%)	1 (0.5%)	2 (1.0%)	1 (0.5%)
膀胱結石	1 (0.5%)	0	0	0
緊張性膀胱	1 (0.5%)	0	0	0
多尿	1 (0.5%)	0	0	0
急性腎不全	1 (0.5%)	1 (0.5%)	2 (1.0%)	0
腎臓痛	1 (0.5%)	0	0	0
尿失禁	1 (0.5%)	0	0	0
尿閉	1 (0.5%)	0	0	0
尿流量減少	1 (0.5%)	0	0	0
水腎症	0	0	2 (1.0%)	0
水尿管症	0	0	1 (0.5%)	0
腎結石症	0	0	1 (0.5%)	0
夜間頻尿	0	0	1 (0.5%)	0
腎不全	0	0	1 (0.5%)	1 (0.5%)
耳および迷路障害	15 (7.7%)	4 (2.1%)	10 (5.2%)	1 (0.5%)
耳痛	3 (1.5%)	1 (0.5%)	2 (1.0%)	0
耳鳴	3 (1.5%)	1 (0.5%)	0	0
難聴	2 (1.0%)	0	3 (1.6%)	0
聴覚障害	2 (1.0%)	0	1 (0.5%)	0
回転性めまい	2 (1.0%)	1 (0.5%)	2 (1.0%)	1 (0.5%)
耳出血	1 (0.5%)	1 (0.5%)	0	0
耳管機能障害	1 (0.5%)	0	0	0
聴力低下	1 (0.5%)	0	0	0
鼓膜穿孔	1 (0.5%)	0	0	0

表 2.7.6.1-2. 有害事象発現状況（1112 試験，Safety Population）（続き）

	Ibrutinib		Ofatumumab	
	TEAE	Related TEAE	TEAE	Related TEAE
感音性難聴	0	0	1 (0.5%)	0
鼓膜充血	0	0	1 (0.5%)	0
免疫系障害	13 (6.7%)	0	10 (5.2%)	5 (2.6%)
節足動物咬傷アレルギー	4 (2.1%)	0	3 (1.6%)	0
低ッグロブリン血症	4 (2.1%)	0	0	0
薬物過敏症	3 (1.5%)	0	1 (0.5%)	1 (0.5%)
季節性アレルギー	2 (1.0%)	0	1 (0.5%)	0
移植片対宿主病	1 (0.5%)	0	0	0
動物アレルギー	0	0	1 (0.5%)	0
アナフィラキシーショック	0	0	1 (0.5%)	1 (0.5%)
過敏症	0	0	2 (1.0%)	2 (1.0%)
サルコイドーシス	0	0	1 (0.5%)	1 (0.5%)
生殖系および乳房障害	8 (4.1%)	2 (1.0%)	5 (2.6%)	0
乳房石灰化	1 (0.5%)	0	0	0
乳房圧痛	1 (0.5%)	0	1 (0.5%)	0
勃起不全	1 (0.5%)	0	0	0
勃起増強	1 (0.5%)	1 (0.5%)	0	0
血精液症	1 (0.5%)	0	0	0
月経過多	1 (0.5%)	1 (0.5%)	0	0
骨盤痛	1 (0.5%)	0	0	0
精巣痛	1 (0.5%)	0	0	0
精巣腫脹	1 (0.5%)	1 (0.5%)	0	0
外陰腟不快感	1 (0.5%)	0	0	0
良性前立腺肥大症	0	0	1 (0.5%)	0
前立腺腫大	0	0	1 (0.5%)	0
外陰腟乾燥	0	0	1 (0.5%)	0
外陰腟痛	0	0	1 (0.5%)	0
外陰腟そう痒症	0	0	1 (0.5%)	0
肝胆道系障害	7 (3.6%)	2 (1.0%)	0	0
高ビリルビン血症	5 (2.6%)	2 (1.0%)	0	0
胆嚢炎	1 (0.5%)	0	0	0
胆石症	1 (0.5%)	0	0	0
内分泌障害	1 (0.5%)	0	1 (0.5%)	0
甲状腺腫	1 (0.5%)	0	0	0
甲状腺機能低下症	0	0	1 (0.5%)	0
社会環境	1 (0.5%)	0	0	0
パートナーの妊娠	1 (0.5%)	0	0	0

Key: TEAE=Treatment-Emergent Adverse Events
Note: A subject with multiple relationship ratings for a given AE was counted only once under the maximum (worst) relationship.
Adverse events are presented by descending frequency of SOC and PT within Any Grade, those with the same frequency are presented alphabetically.
Percentages are calculated with the number of subjects in safety population as denominators.
Adverse event were coded using MedDRA Version 16.1

[TSF41-1.rtf] [JNJ-54179060\Z_SCS\DBR_ISS_2014\RE_ISS_JAPAN\tsf41-1.sas] 30MAY2014, 13:05

2.7.6.1.3　死亡及び重篤な有害事象の個別症例の詳細

PCYC-1112-CA 試験開始後に死亡及び重篤な有害事象（SAE）を発現した被験者のうち，イブルチニブを投与された被験者における死亡に至った有害事象及びイブルチニブとの因果関係が否定できない SAE を発現した被験者の詳細を示す。疾患進行による死亡については以下の叙述から除いた。また，イブルチニブとの因果関係が否定できない死亡については，臨床経過を詳述した。

(1) 有害事象による死亡例

1) イブルチニブとの因果関係が否定できない死亡例

a) 被験者番号 1112-543-001

被験者番号	1112-543-001
治験薬	イブルチニブ 420 mg/日，経口投与
重篤な有害事象等	投与中止に至った有害事象，因果関係の否定できない重篤な有害事象，死亡，致死的感染：肺炎（Grade 5）

被験者 1112-543-001 は，7[redacted]歳の男性（人種については回答拒否）であり，本試験登録 27 年前に慢性リンパ性白血病（CLL）と診断された。スクリーニング時の Rai 分類は I 期であった。化学療法による治療歴は 9 レジメンで，ビンクリスチン，chlorambucil 及びエピルビシンの併用療法，ビンクリスチン，シクロホスファミド及びエピルビシンの併用療法，ビンクリスチン，エピルビシン，シスプラチン及びシクロホスファミドの併用療法，ビンクリスチン，Adriamycin，シスプラチン及びシクロホスファミドの併用療法，フルダラビン，シクロホスファミド及びミトキサントロンの併用療法，Campath-1H の単独療法，Campath の単独療法，並びにメチルプレドニゾロン及びリツキシマブの併用療法（別々に 2 コース投与）の投与歴があった。スクリーニング時の Eastern Cooperative Oncology Group（ECOG）スコアは 0 であった。主な既往歴は脾摘及び心房細動であった。スクリーニング時の臨床検査におけるヘモグロビン値は 114 g/L であった。

本被験者はイブルチニブ群にランダムに割り付けられ，イブルチニブ 420 mg/日が投与された。イブルチニブの投与は 2012 年 10 月 24 日（Day 1）に開始され，Day 69 まで継続された。肺炎の発現前 30 日以内に使用していた併用薬は acenocoumarol，アシクロビル，葉酸，トリメトプリム/スルファメトキサゾール，phenoxymethyl penicillin 及びベタメタゾンであった。

Day 66 に本被験者は咳嗽を訴え，入院した。本被験者は低酸素状態であった。胸部 X 線検査の結果，心拡大，胸部大動脈瘤，及び左中央及び下部領域の密度増加（左肺門下極の側方に位置する陰影の病巣領域を伴う）が認められた。肺内腫瘍の可能性も除外できなかった。臨床検査の結果，ヘモグロビン値 105 g/L，リンパ球数 230×10^9/L，好中球数 1×10^9/L 及び白血球数（WBC）231×10^9/L であった。本被験者は肺炎と診断された。Day 69 にイブルチニブの投与が永続的に中止された。

Day 70 に本被験者は息切れの亢進及び酸素飽和度の低下のため，救命診療室に移送された。喀痰培養の結果はカンジダ種陽性であった。胸部 X 線検査の結果では，上部領域のみを残した広範な浸潤影を伴う左肺所見の顕著な悪化が認められた。右中央領域の浸潤影の悪化も認められた。本被験者に対して挿管が行われた。治療薬として Tazocin，クラリスロマイシン及びシプロフロキサシンが用いられた。

Day 73 の臨床検査の結果，アラニンアミノトランスフェラーゼ 39 IU/L，アルカリホスファターゼ 162 IU/L，総ビリルビン 15 µmol/L 超，C−反応性たん白 351 mg/L 及びクレアチン 455 µmol/L であった。

Day 74（イブルチニブ投与中止後 5 日目）に，本被験者は肺炎により死亡した。この肺炎は重篤であり，イブルチニブとの因果関係は可能性小と判断された。

2) イブルチニブとの因果関係が否定された死亡例

a) 被験者番号 1112-032-006

被験者番号	1112-032-006
治験薬	イブルチニブ 420 mg/日，経口投与
重篤な有害事象等	重篤な有害事象，投与中止に至った有害事象，死亡：心停止（Grade 5）

被験者 1112-032-006 は，5[redacted] 歳の白人男性で，本試験登録 7 年前に再発又は難治性 CLL と診断された。スクリーニング時の Rai 分類は I 期であった。前治療歴は 1 レジメンで，フルダラビン，シクロホスファミド及びリツキシマブの併用療法（FCR）の投与歴があった。主な既往歴は胃潰瘍，疲労（Ritalin にて治療）及び持続した睡眠時無呼吸であった。スクリーニング時の ECOG スコアは 1 であった。2013 年 1 月 24 日（Day -14）に実施された心電図（ECG）検査の結果は正常洞調律であった。本試験登録時の体重は 91 kg であった。

本被験者はイブルチニブ群にランダムに割り付けられ，イブルチニブ 420 mg/日が投与された。イブルチニブによる治療は 2013 年 2 月 7 日（Day 1）に開始され，投与期間は 181 日間であった。

b) 被験者番号 1112-217-014

被験者番号	1112-217-014
治験薬	イブルチニブ 420 mg/日，経口投与
重篤な有害事象等	その他の悪性腫瘍：基底細胞癌（Grade 2） 因果関係の否定できない重篤な有害事象：肺感染（Grade 3） 重篤な有害事象，投与中止に至った有害事象，致死的感染，死亡：肺炎（Grade 5）

被験者 1112-217-014 は，7[redacted] 歳の白人男性で，本試験登録 10 年前に再発又は難治性 CLL と診断された。スクリーニング時の Rai 分類は IV 期であった。前治療歴は 5 レジメンで，FCR，ベンダムスチン及びリツキシマブの併用療法（BR）（別々に 2 コース投与），FCR（2012 年 5 月終了），並びにプレドニゾロン，ビンクリスチン，シクロホスファミド及びリツキシマブの併用療法（2012 年 7 月終了）の投与歴があった。スクリーニング時の ECOG スコアは 1 であった。主な家族歴は基底細胞癌（実の姉妹）であった。主な既往歴は持続した顔面皮疹，持続した自己免疫性溶血及び持続した特発性血小板減少性紫斑病であった。スクリーニング時の骨髄所見では 90%を超える CLL の浸潤がみられた。

本被験者はイブルチニブ群にランダムに割り付けられ，イブルチニブ 420 mg/日が投与された。イブルチニブによる治療は 2012 年 9 月 21 日（Day 1）に開始され，投与期間は 327 日間であった。投与開始前の好中球絶対数（ANC）は 3.23×10^9/L であった。

c) 被験者番号 1112-217-019

被験者番号	1112-217-019
治験薬	イブルチニブ 420 mg/日，経口投与
重篤な有害事象等	因果関係の否定できない重篤な有害事象：肺感染（Grade 3） 重篤な有害事象：筋肉痛（Grade 3） 重篤な有害事象，死亡：白血病（Grade 5）

被験者 1112-217-019 は，5[redacted]歳の白人男性で，本試験登録約 7 年前に再発又は難治性 CLL と診断された。スクリーニング時の Rai 分類は IV 期であった。前治療歴は 4 レジメンで，リツキシマブの単独療法，FCR，リツキシマブの単独療法，並びに Solu-Medrol 及びリツキシマブの併用療法の投与歴があった。スクリーニング時の ECOG スコアは 1 であった。主な既往歴は蜂巣炎，化膿性滑液包炎，多発性肺炎エピソード，持続した単純ヘルペスウイルス感染，副鼻腔炎及び低γグロブリン血症（静注免疫グロブリン［IVIG］により治療）であった。

本被験者はイブルチニブ群にランダムに割り付けられ，イブルチニブ 420 mg/日が投与された。イブルチニブによる治療は 2012 年 10 月 5 日（Day 1）に開始され，Day 265 まで継続された。上記 SAE の発現前 30 日以内に使用していた併用薬は，エソメプラゾール，カルシウム，鉄，バラシクロビル，trolamine，cyclobenzaprine，ボリコナゾール，トリメトプリム/スルファメトキサゾール，モルヒネ，フロセミド，hydrocodone，アセトアミノフェン，エスシタロプラム及び IVIG であった。投与開始前の WBC は 4.85×10^9/L であった。

d) 被験者番号 1112-501-003

被験者番号	1112-501-003
治験薬	イブルチニブ 420 mg/日，経口投与
重篤な有害事象等	重篤な有害事象，死亡：リクター症候群（Grade 5）

被験者 1112-501-003 は，6[redacted]歳の白人男性で，本試験登録 8 年前に再発又は難治性 CLL と診断された。スクリーニング時の Rai 分類は IV 期であった。前治療歴は 3 レジメンで，chlorambucil 及び prednisone の併用療法，FCR，並びにリツキシマブ，シクロホスファミド，ミトキサントロン，ビンクリスチン及び prednisone の併用療法の投与歴があった。スクリーニング時の ECOG スコアは 1 であった。主な既往歴は治療中の基礎疾患であった。

本被験者はイブルチニブ群にランダムに割り付けられ，420 mg/日が投与された。イブルチニブによる治療は 2013 年 1 月 22 日（Day 1）に開始され，投与期間は 155 日間であった。上記 SAE の発現前 30 日以内に使用していた併用薬は，ペリンドプリル，nebivolol，Bactrim，アロプリノール，アトルバスタチン，バラシクロビル，temazepam，benzydamine 及びシプロフロキサシンであった。

e) 被験者番号 1112-506-001

被験者番号	1112-506-001
治験薬	イブルチニブ 420 mg/日，経口投与
重篤な有害事象等	重篤な骨髄抑制：発熱性好中球減少症（Grade 3） 投与中止に至った有害事象，致死的感染，死亡：敗血症（Grade 5）

被験者 1112-506-001 は，8[redacted]歳の白人男性で，本試験登録 1 年前に再発又は難治性 CLL と診断された。スクリーニング時の Rai 分類は IV 期であった。前治療歴は 2 レジメンで，フルダラビ

ンの単独療法，並びに BR（2013 年 2 月 19 日最終投与）の投与歴があった。ECOG スコアは 0 であった。主な既往歴は持続した自己免疫性溶血性貧血（AIHA）及び血栓後症候群であった。

本被験者はイブルチニブ群にランダムに割り付けられ，420 mg/日が投与された。イブルチニブによる治療は 2013 年 3 月 20 日（Day 1）に開始され，投与期間は 57 日間であった。上記 SAE の発現前 30 日以内に使用していた併用薬は trospium，prednisone 及びアロプリノールであった。投与開始前の関連のある臨床検査値は ANC 0.98 × 10^9/L，ヘモグロビン 96 g/L，血小板 25 × 10^9/L であった。

f) 被験者番号 1112-517-002

被験者番号	1112-517-002
治験薬	イブルチニブ 420 mg/日，経口投与
重篤な有害事象等	重篤な有害事象：気管支肺症（Grade 4） 投与中止に至った有害事象，致死的感染，死亡：敗血症（Grade 5）

被験者 1112-517-002 は，7[redacted] 歳の白人女性で，本試験登録 7 年前に再発又は難治性 CLL と診断された。スクリーニング時の Rai 分類は III 期であった。前治療歴は 2 レジメンで，FCR，並びに alemtuzumab の単独療法（2012 年 12 月 27 日最終投与）の投与歴があった。ECOG スコアは 1 であった。主な既往歴は，好中球減少症，貧血，並びに持続した膵欠損，腎不全，細菌尿培養陽性及び腹痛であった。スクリーニング時の臨床検査値はヘモグロビン 89 g/L，ANC 0.45 × 10^9/L，血小板 187 × 10^9/L であった。イブルチニブ投与開始（Day 1）前の 10 日間まで，顆粒球成長因子支持療法が実施された。Day 1 の 2 日前の尿培養の結果は *Escherichia coli* 陽性であり，Rocephin が投与された。

本被験者はイブルチニブ群にランダムに割り付けられ，420 mg/日が投与された。イブルチニブによる治療は 2013 年 3 月 8 日（Day 1）に開始され，投与期間は 6 日間であった。上記 SAE の発現前 30 日以内に使用していた併用薬は，Laroxyl 4%，Abilify，Tegretol，エスシタロプラム，レボチロキシン，Seresta，Creon，Mestinon，Bactrim forte，tropatepine，Lovenox 及び Rocephin であった。Day 1 の 2 日前に肺感染及び尿路感染に続発した敗血症症候群が発現した。投与開始前の臨床検査値はヘモグロビン 100 g/L，ANC 5.87 × 10^9/L，血小板 106 × 10^9/L であった。

g) 被験者番号 1112-522-002

被験者番号	1112-522-002
治験薬	イブルチニブ 420 mg/日，経口投与
重篤な有害事象等	重篤な有害事象，投与中止に至った有害事象，死亡：CLL 悪化（Grade 5）

被験者 1112-522-002 は，7[redacted] 歳の白人女性で，本試験登録 12 年前に再発又は難治性 CLL と診断された。スクリーニング時の Rai 分類は IV 期であった。前治療歴は 3 レジメンで，FCR，ベンダムスチン及び alemtuzumab の併用療法，並びに chlorambucil の単独療法の投与歴があった。スクリーニング時の ECOG スコアは 1 であった。基礎疾患以外に主な既往歴はなかった。

本被験者はイブルチニブ群にランダムに割り付けられ，420 mg/日が投与された。イブルチニブによる治療は 2013 年 4 月 4 日（Day 1）に開始され，投与期間は 83 日間であった。上記 SAE の発現前 30 日以内に使用していた併用薬はアシクロビル，シプロフロキサシン，レボフロキサシン及びセフトリアキソンであった。

h) 被験者番号 1112-550-006

被験者番号	1112-550-006
治験薬	イブルチニブ 420 mg/日，経口投与
重篤な有害事象等	重篤な有害事象：肺炎（Grade 4） 投与中止に至った有害事象，致死的感染，重篤な骨髄抑制，死亡：好中球減少性敗血症（Grade 5）

被験者 1112-550-006 は，6[redacted]歳の白人男性で，本試験登録 15 年前に再発又は難治性 CLL と診断された。スクリーニング時の Rai 分類は IV 期であった。前治療歴は 4 レジメンで，chlorambucil 及びデキサメタゾンの併用療法，FCR，フルダラビン及びシクロホスファミドの併用療法，並びにデキサメタゾンの単独療法（2012 年最終投与，日付不明）の投与歴があった。スクリーニング時の ECOG スコアは 1 であった。主な既往歴は，再発性の胸部感染（2012 年 11 月まで），慢性閉塞性肺疾患及び喘息であった。

本被験者はイブルチニブ群にランダムに割り付けられ，420 mg/日が経口投与された。イブルチニブによる治療は 2013 年 1 月 15 日（Day 1）に開始され，投与期間は 23 日間であった。投与開始前の WBC は 195×10^9/L，ANC は 0.46×10^9/L であった。

i) 被験者番号 1112-552-001

被験者番号	1112-552-001
治験薬	イブルチニブ 420 mg/日，経口投与
重篤な有害事象等	非定型感染：気管支肺アスペルギルス症（Grade 4） 重篤な有害事象：発熱（Grade 2），発熱（Grade 1），上気道感染（Grade 1），発熱（Grade 3），アスペルギルス症（Grade 3） 重篤な有害事象，死亡：慢性リンパ性白血病（Grade 5）

被験者 1112-552-001 は，7[redacted]歳の白人男性で，本試験登録約 12 年前に再発又は難治性小リンパ球性リンパ腫（SLL）と診断された。スクリーニング時の Rai 分類は IV 期であった。前治療歴は 6 レジメンで，chlorambucil の単独療法，プレドニゾロン，シクロホスファミド，リツキシマブ及びビンクリスチンの併用療法，シクロホスファミド，プレドニゾロン，ビンクリスチン及びリツキシマブの併用療法，リツキシマブ，シクロホスファミド，ビンクリスチン及びドキソルビシンの併用療法，リツキシマブの単独療法，並びにリツキシマブ及びフルダラビンの併用療法の投与歴があった。スクリーニング時の ECOG スコアは 1 であった。主な既往歴は皮膚有棘細胞癌であった。

本被験者はイブルチニブ群にランダムに割り付けられ，420 mg/日が投与された。イブルチニブによる治療は 2013 年 1 月 31 日（Day 1）に開始され，Day 107 まで継続された。

j) 被験者番号 1112-554-001

被験者番号	1112-554-001
治験薬	イブルチニブ 420 mg/日，経口投与
重篤な有害事象等	因果関係の否定できない重篤な有害事象：心筋梗塞（Grade 3），肺炎（Grade 3） 投与中止に至った有害事象，重篤な有害事象，致死的感染，死亡：肺炎（Grade 5）

被験者 1112-554-001 は，7[redacted]歳の白人男性で，本試験登録 7 年前に再発又は難治性 CLL と診断された。スクリーニング時の Rai 分類は IV 期であった。前治療歴は 1 レジメンで，BR の投与歴

があった。スクリーニング時の ECOG スコアは 0 であった。主な既往歴は報告されなかった。スクリーニング時の臨床検査値はヘモグロビン 107 g/L，血小板 53×10^9/L，WBC 4.28×10^9/L であった。

本被験者はイブルチニブ群にランダムに割り付けられ，420 mg/日が投与された。イブルチニブによる治療は 2013 年 2 月 12 日（Day 1）に開始され，投与期間は 177 日間であった。心筋梗塞及び肺炎の発現前 30 日以内に使用していた併用薬はフルコナゾール及びアシクロビルであった。

(2) イブルチニブとの因果関係が否定できない重篤な有害事象（上記及び疾患進行を除く）

1) 被験者番号 1112-038-010

被験者番号	1112-038-010
治験薬	イブルチニブ 420 mg/日，経口投与
重篤な有害事象等	因果関係の否定できない重篤な有害事象：大腸炎（Grade 3），その他の悪性腫瘍：扁平上皮癌（右頚部）（Grade 1）

被験者 1112-038-010 は，6[redacted] 歳の白人男性で，本試験登録 10 年前に再発又は難治性 CLL と診断された。スクリーニング時の Rai 分類は I 期であった。前治療歴は 4 レジメンで，FCR，ペントスタチン，シクロホスファミド及びリツキシマブの併用療法，並びに BR の投与歴に加え，骨髄非破壊的幹細胞移植の治療歴があった。スクリーニング時の ECOG スコアは 0 であった。主な既往歴は悪心，メチシリン感受性黄色ブドウ球菌感染（上記 SAE の発現 2 ヵ月前にセファレキシン投与にて治療），指の創傷（上記 SAE の発現 1 ヵ月前に抗生剤［薬剤名不明］投与にて治療）及び大腸炎であった。

本被験者はイブルチニブ群にランダムに割り付けられ，420 mg/日が投与された。イブルチニブによる治療は 2013 年 3 月 20 日（Day 1）に開始され，本報告時点で投与継続中であった。上記 SAE の発現前 30 日以内に使用していた併用薬はプラミペキソール，ガバペンチン，Vicodin，ロラゼパム及びアセチルサリチル酸であった。

2) 被験者番号 1112-127-001

被験者番号	1112-127-001
治験薬	イブルチニブ 420 mg/日，経口投与
重篤な有害事象等	重篤な有害事象：背部痛（Grade 3） 投与中止に至った有害事象／大出血／因果関係の否定できない重篤な有害事象：両側性硬膜下血腫（Grade 2）

被験者 1112-127-001 は，5[redacted] 歳の白人男性で，本試験登録約 8 年前に再発又は難治性 CLL と診断された。スクリーニング時の Rai 分類は IV 期であった。前治療歴は 5 レジメンで，chlorambucil の単独療法，フルダラビンの単独療法，フルダラビン及びリツキシマブの併用療法，BR，並びに alemtuzumab の単独療法の投与歴があった。スクリーニング時の ECOG スコアは 1 であった。主な既往歴は血小板減少症，並びに持続した高脂血症，頻脈徐脈症候群及び慢性背部痛であった。頭部外傷又は転倒の既往歴の報告はなかった。

本被験者はイブルチニブ群にランダムに割り付けられ，420 mg/日が投与された。イブルチニブによる治療は 2012 年 11 月 8 日（Day 1）に開始され，投与期間は 310 日間であった。Week 1 の臨床検査値は血小板数 62 × 10^9/L であった。

3）被験者番号 1112-130-001

被験者番号	1112-130-001
治験薬	イブルチニブ 420 mg/日，経口投与
重篤な有害事象等	因果関係の否定できない重篤な有害事象：注射部位分泌物（Grade 2） 重篤な有害事象：肺炎（Grade 3）

被験者 1112-130-001 は，7[redacted]歳の白人女性で，本試験登録約 12 年前に再発又は難治性 CLL と診断された。スクリーニング時の Rai 分類は IV 期であった。前治療歴は 5 レジメンで，FCR，リツキシマブの単独療法，BR，alemtuzumab の単独療法（2011 年 8 月 21 日～2011 年 9 月 19 日及び 2012 年 7 月 27 日～2012 年 9 月 10 日の 2 回の時期）の投与歴があった。スクリーニング時の ECOG スコアは 1 であった。主な既往歴は反復性感染（2011 年，ロラタジン及びセフジニルにて治療），持続した慢性副鼻腔炎，静脈カテーテル留置，好中球減少症，特発性腎出血及び再発深部静脈血栓症であった。スクリーニング時の臨床検査値は血小板数 92 × 10^9/L であった。

本被験者はイブルチニブ群にランダムに割り付けられ，420 mg/日が投与された。イブルチニブによる治療は 2013 年 3 月 19 日（Day 1）に開始され，本報告時点で投与継続中であった。

上記 SAE の発現（Day 7）前 30 日以内に使用していた併用薬はロラタジン，オメプラゾール，バラシクロビル，Bactrim，葉酸，ダルテパリン，ジルチアゼム，フルコナゾール，マルチビタミン，フルチカゾン，パラセタモール，トラマドール，セフジニルであった。Day 1 の血小板数は 77 × 10^9/L であった。

4）被験者番号 1112-199-003

被験者番号	1112-199-003
治験薬	イブルチニブ 420 mg/日，経口投与
重篤な有害事象等	因果関係の否定できない重篤な有害事象，大出血：処置後出血（Grade 3） 重篤な有害事象：ウイルス性胃腸炎（Grade 3）

被験者 1112-199-003 は，8[redacted]歳の白人女性で，本試験登録 23 年前に再発又は難治性 CLL と診断された。スクリーニング時の Rai 分類は IV 期であった。化学療法による治療歴は 2 レジメンであり，シクロホスファミド，ビンクリスチン，リツキシマブ及び prednisone の併用療法，並びに FCR であった。スクリーニング時の ECOG スコアは 1 であった。主な既往歴は胃食道逆流性疾患及び基底細胞癌であった。スクリーニング時の血小板数は 100 × 10^9/L であった。2011 年から免疫グロブリンを投与中であった。

本被験者はイブルチニブ群にランダムに割り付けられ，420 mg/日が投与された。イブルチニブによる治療は 2013 年 4 月 17 日（Day 1）に開始され，本報告時点で投与継続中であった。

上記 SAE の発現（Day 18）前 30 日以内に使用していた併用薬は，オメプラゾール，ジルチアゼム，パラセタモール及びオルメサルタンであった。投与開始前の血小板数は 96 × 10^9/L であった。

5) 被験者番号 1112-217-014

本被験者の叙述は死亡の項に記載している。

6) 被験者番号 1112-217-015

被験者番号	1112-217-015
治験薬	イブルチニブ 420 mg/日，経口投与
重篤な有害事象等	因果関係の否定できない重篤な有害事象：肺炎（Grade 3），蜂巣炎（Grade 3） 重篤な有害事象：うっ血性心不全（Grade 3），低ナトリウム血症（Grade 2）

被験者 1112-217-015 は，7[redacted]歳の白人男性で，本試験登録約 11 年前に再発又は難治性 CLL と診断された。スクリーニング時の Rai 分類は IV 期であった。前治療歴は 9 レジメンで，リツキシマブの単独療法（6 レジメン），リツキシマブ及びフルダラビンの併用療法，並びに BR（2 レジメン）の投与歴があった。スクリーニング時の ECOG スコアは 1 であった。主な既往歴は発疹，毛包炎，真菌性皮膚炎，メチシリン耐性黄色ブドウ球菌感染，並びに持続した大動脈狭窄，心疾患（自動植込み型心臓除細動器，左脚ブロック及び高度の左室収縮機能障害を伴う），貧血，低γグロブリン血症及び単純ヘルペスウイルス感染であった。

本被験者はイブルチニブ群にランダムに割り付けられ，420 mg/日が投与された。イブルチニブによる治療は 2012 年 9 月 21 日（Day 1）に開始され，本報告時点で投与継続中であった。上記 SAE の発現前 30 日以内に使用していた併用薬はトリアムシノロン，カリウム，ナプロキセン，ファムシクロビル，パラセタモール，アセチルサリチル酸，magic mouth wash，リシノプリル，メトプロロール，ラニチジン及び IVIG であった。投与開始前の臨床検査値はヘモグロビン 75 g/L，血小板 33×10^9/L，ANC 6.17×10^9/L，WBC 205.7×10^9/L であった。

7) 被験者番号 1112-217-019

本被験者の叙述は死亡の項に記載している。

8) 被験者番号 1112-217-041

被験者番号	1112-217-041
治験薬	イブルチニブ 420 mg/日，経口投与
重篤な有害事象等	重篤な有害事象：尿路感染（Grade 3） 因果関係の否定できない重篤な有害事象：発熱（Grade 1），発熱（Grade 1）

被験者 1112-217-041 は，8[redacted]歳の黒人男性で，本試験登録約 14 年前に再発又は難治性 CLL と診断された。スクリーニング時の Rai 分類は IV 期であった。前治療歴は 3 レジメンで，フルダラビン及びリツキシマブの併用療法，BR，並びにメチルプレドニゾロン及びリツキシマブの併用療法の投与歴があった。スクリーニング時の ECOG スコアは 1 であった。主な既往歴は肺炎及び持続した慢性腎機能不全であった。

本被験者はイブルチニブ群にランダムに割り付けられ，420 mg/日が投与された。イブルチニブによる治療は 2013 年 4 月 1 日（Day 1）に開始され，本報告時点で投与継続中であった。

9) 被験者番号 1112-349-017

被験者番号	1112-349-017
治験薬	イブルチニブ 420 mg/日，経口投与
重篤な有害事象等	因果関係の否定できない重篤な有害事象：うっ血性心不全（Grade 3）

被験者 1112-349-017 は，6[redacted]歳の黒人男性で，本試験登録約 12 年前に再発又は難治性 CLL と診断された。スクリーニング時の Rai 分類は III 期であった。前治療歴は 4 レジメンで，フルダラビン及びリツキシマブの併用療法，シクロホスファミドの単独療法，ペントスタチン及びリツキシマブの併用療法，並びにシクロホスファミド及びベンダムスチンの併用療法の投与歴があった。スクリーニング時の ECOG スコアは 0 であった。主な既往歴は持続した高血圧，高脂血症，糖尿病，冠動脈疾患，駆出率 55%及びうっ血性心不全（本試験登録時には消失）であった。

本被験者はイブルチニブ群にランダムに割り付けられ，420 mg/日が投与された。イブルチニブによる治療は 2013 年 3 月 29 日（Day 1）に開始され，本報告時点で投与継続中であった。上記 SAE の発現前 30 日以内に使用していた併用薬はバラシクロビル，choline fenofibrate，メトホルミン，硝酸イソソルビド，glyburide，フロセミド，アテノロール，アセチルサリチル酸，ピオグリタゾン及びアロプリノールであった。

10) 被験者番号 1112-350-006

被験者番号	1112-350-006
治験薬	イブルチニブ 420 mg/日，経口投与
重篤な有害事象等	因果関係の否定できない重篤な有害事象，非定型感染：真菌性扁桃炎（Grade 4）

被験者 1112-350-006 は，6[redacted]歳の白人男性で，本試験登録 2 年前に再発又は難治性 CLL と診断された。スクリーニング時の Rai 分類は II 期であった。前治療歴は 2 レジメンで，FCR，並びに BR（最終投与日 2012 年 8 月 27 日［上記 SAE 発現の 6.5 ヵ月前］）の投与歴があった。スクリーニング時の ECOG スコアは 0 であった。

本被験者はイブルチニブ群にランダムに割り付けられ，420 mg/日が投与された。イブルチニブによる治療は 2012 年 11 月 30 日（Day 1）に開始され，本報告時点で投与継続中であった。上記 SAE の発現前 30 日以内に使用していた併用薬はタペンタドール，モキシフロキサシン，Bactrim，ナイスタチン，フルコナゾール及びデキサメタゾンであった。Week 1 の臨床検査値は分葉画好中球絶対数 1.71×10^9/L であった。

11) 被験者番号 1112-377-005

被験者番号	1112-377-005
治験薬	イブルチニブ 420 mg/日，経口投与
重篤な有害事象等	非定型感染：気管支肺アスペルギルス症（Grade 3） 重篤な有害事象：心房頻脈（Grade 2） 因果関係の否定できない重篤な有害事象：下痢（Grade 3）

被験者 1112-377-005 は，6[redacted]歳の黒人男性で，本試験登録約 14 年に再発又は難治性 CLL と診断された。スクリーニング時の Rai 分類は I 期であった。前治療歴は 8 レジメンで，フルダラビン及びリツキシマブの併用療法（別々に 5 コース投与），BR，PI3-キナーゼ阻害剤（治験薬）（最終投与日 2012 年 11 月）及びリツキシマブの併用療法，並びにリツキシマブの単独療法（併用療法とは別に 1 コース投与）の投与歴があった。CLL に対する前治療の最終投与日は 2013 年 2 月 6

日であった。スクリーニング時の ECOG スコアは 1 であった。主な既往歴は高血圧，慢性アスペルギルス性肺炎＜原文では pneumonia aspergillosis＞，貧血，持続した 2 型糖尿病，左アキレス腱の膿瘍，疲労及び良性前立腺肥大症，並びに腹痛であった。本試験登録時に hydromorphone が投与中であった。スクリーニング時の血圧は 130/80 mmHg，心拍数は 82 拍/分であった。

本被験者はイブルチニブ群にランダムに割り付けられ，420 mg/日が投与された。イブルチニブによる治療は 2013 年 3 月 14 日（Day 1）に開始され，本報告時点で投与継続中であった。

上記 SAE の発現（Day 119）前 30 日以内に使用していた併用薬はセルトラリン，バラシクロビル，ソタロール，megestrol，インスリングラルギン，インスリンアスパルト及びメトプロロールであった。予定された右肺病変の針生検を行うため，Day 112 にイブルチニブ投与が中断され，Day 129 以降に再開された。

12) 被験者番号 1112-406-009

被験者番号	1112-406-009
治験薬	イブルチニブ 420 mg/日，経口投与
重篤な有害事象等	重篤な骨髄抑制：好中球減少症（Grade 4） 因果関係の否定できない重篤な有害事象：好中球減少症（Grade 4），腸炎（Grade 4）

被験者 1112-406-009 は，5[redacted] 歳の白人男性で，本試験登録約 14 年前に再発又は難治性 CLL と診断された。スクリーニング時の Rai 分類は II 期であった。前治療歴は 7 レジメンで，BR，リツキシマブの単独療法，alemtuzumab 及びリツキシマブの併用療法，リツキシマブ及びメチルプレドニゾロン，FCR，オキサリプラチン，フルダラビン，シタラビン，リツキシマブ及びデキサメタゾンの併用療法，並びにリツキシマブ，ドキソルビシン，ビンクリスチン及び prednisone の併用療法（最終投与日 2013 年 1 月 10 日）であった。スクリーニング時の ECOG スコアは 1 であった。主な既往歴は，alemtuzumab 投与による免疫抑制（2012 年 4 月から継続中），クロストリジウム・ディフィシレ大腸炎，胆嚢切除，脾腫及び胃食道逆流性疾患であった。スクリーニング時の関連のある臨床検査値はヘモグロビン 123 g/L，血小板 148 × 10^9/L 及び ANC 0.89 × 10^9/L であった。

本被験者はイブルチニブ群にランダムに割り付けられ，420 mg/日が投与された。イブルチニブによる治療は 2013 年 2 月 26 日（Day 1）に開始され，本報告時点で投与継続中であった。上記 SAE の発現前 30 日以内に使用していた併用薬は，アシクロビル，アロプリノール，Bactrim，ロラゼパム，プロクロルペラジン，メトロニダゾール，パラセタモール，cyclobenzaprine 及びランソプラゾールであった。投与開始前の関連のある臨床検査値は，ヘモグロビン 130 g/L，血小板 118 × 10^9/L 及び ANC 0.78 × 10^9/L であった。

13) 被験者番号 1112-406-011

被験者番号	1112-406-011
治験薬	イブルチニブ 420 mg/日，経口投与
重篤な有害事象等	因果関係の否定できない重篤な有害事象：発熱（Grade 3），肺炎（Grade 3）

被験者 1112-406-011 は，6[redacted] 歳のアメリカインディアン又はアラスカ先住民の男性で，本試験登録約 15 年前に再発又は難治性 CLL と診断された。スクリーニング時の Rai 分類は II 期であっ

た。前治療歴は 9 レジメンで，chlorambucil 及び prednisone の併用療法，ペントスタチン，シクロホスファミド及びリツキシマブの併用療法（別々に 2 コース投与），ビンクリスチン，シクロホスファミド及びリツキシマブの併用療法，メチルプレドニゾロン及びリツキシマブの併用療法，alemtuzumab 及びリツキシマブの併用療法，リツキシマブの単独療法（別々に 2 コース投与），並びにプレドニゾロン，リツキシマブ及びシクロホスファミドの併用療法の投与歴があった。CLL 治療の最終投与日は 2012 年 12 月 5 日であった。スクリーニング時の ECOG スコアは 0 であった。主な既往歴は蜂巣炎，持続したクリプトコッカス性肺炎，AIHA，肺炎及びメチシリン耐性黄色ブドウ球菌感染であった。感染歴を考慮して，本試験登録時に感染予防のための免疫グロブリン補充療法が行われていた。

イブルチニブによる治療は 2013 年 3 月 19 日（Day 1）に開始され，本報告時点で投与継続中であった。上記 SAE の発現前 30 日以内に使用していた併用薬は，Bactrim 及びフルコナゾール（いずれも本試験登録時から投与中），葉酸，prednisone，プロクロルペラジン，セフポドキシム，並びにレボフロキサシンであった。

14) 被験者番号 1112-410-012

被験者番号	1112-410-012
治験薬	イブルチニブ 420 mg/日，経口投与
重篤な有害事象等	因果関係の否定できない重篤な有害事象：腫瘍フレア（Grade 3）

被験者 1112-410-012 は，5[redacted] 歳の白人男性で，本試験登録約 13 年前に再発又は難治性 CLL と診断された。スクリーニング時の Rai 分類は IV 期であった。前治療歴は 1 レジメンで，BR の投与歴があった。スクリーニング時の ECOG スコアは 1 であった。主な既往歴は血小板減少症及び疲労であった。スクリーニング来院時の身体的検査において左肋骨縁の 17 cm 下に巨大な脾腫が認められた。スクリーニング時の関連のある臨床検査値はリンパ球絶対数（ALC）39.4 × 10^9/L，WBC 42.4 × 10^9/L であった。

本被験者はイブルチニブ群にランダムに割り付けられ，420 mg/日が投与された。イブルチニブによる治療は 2013 年 3 月 7 日（Day 1）に開始され，本報告時点で投与継続中であった。上記 SAE の発現前 30 日以内に使用していた併用薬はアロプリノールであった。投与開始前の関連のある臨床検査結果は ALC 40.5 × 10^9/L，WBC 48.2 × 10^9/L であった。

15) 被験者番号 1112-502-003

被験者番号	1112-502-003
治験薬	イブルチニブ 420 mg/日，経口投与
重篤な有害事象等	因果関係の否定できない重篤な有害事象：口内炎（Grade 3），発熱（Grade 3），バクテロイデス性菌血症（Grade 3）

被験者 1112-502-003 は，5[redacted] 歳の白人女性で，本試験登録約 8 年前に再発又は難治性 CLL と診断された。スクリーニング時の Rai 分類は III 期であった。前治療歴は 3 レジメンで，フルダラビン及びシクロホスファミドの併用療法，FCR，レナリドミド及びプラセボの併用療法の投与歴があった。スクリーニング時の ECOG スコアは 1 であった。主な既往歴は，持続したヘルペスウイルス感染，貧血及び疲労であった。

本被験者はイブルチニブ群にランダムに割り付けられ，420 mg/日が投与された。2013 年 2 月 7 日（Day 1）から 2013 年 2 月 26 日（Day 20）にかけて，本被験者は指定された投与量が 4 錠/日であると勘違いしたため，560 mg/日を服用した。Day 21 に投与量は治験実施計画書どおりの 420 mg/日に修正され，中断することなく投与が継続された。上記 SAE の発現前 30 日以内に使用していた併用薬は Rectinol（局所投与）であった。投与開始前の臨床検査値は ANC 16.0×10^9/L，血小板 120×10^9/L 及びヘモグロビン 99 g/L であった。

16) 被験者番号 1112-507-001

被験者番号	1112-507-001
治験薬	イブルチニブ 420 mg/日，経口投与
重篤な有害事象等	重篤な骨髄抑制：発熱性好中球減少症（Grade 3），発熱性好中球減少症（Grade 3） 因果関係の否定できない重篤な有害事象：発熱性好中球減少性感染（Grade 3），気管支肺炎（Grade 3） 重篤な有害事象：免疫グロブリン減少（Grade 3），細菌性気管支炎（Grade 2）

被験者 1112-507-001 は，7[redacted] 歳の白人男性で，本試験登録約 9 年前に再発又は難治性 CLL と診断された。スクリーニング時の Rai 分類は IV 期であった。前治療歴は 2 レジメンで，フルダラビン，レナリドミド及びリツキシマブの併用療法，並びに BR の投与歴があった。スクリーニング時の ECOG スコアは 1 であった。主な既往歴はヘルペスウイルス感染，持続した甲状腺腫，腎機能障害及び前立腺肥大症であった。スクリーニング時の骨髄生検の結果，100%の CLL による浸潤が認められた。

本被験者はイブルチニブ群にランダムに割り付けられ，420 mg/日が投与された。イブルチニブによる治療は 2012 年 12 月 13 日（Day 1）に開始され，本報告時点で投与継続中であった。上記 SAE の発現前 30 日以内に使用していた併用薬は，アセチルサリチル酸，タムスロシン，ランソプラゾール，メトプロロール，リシノプリル，アロプリノール及び赤血球であった。投与開始前の臨床検査値は ANC 1.21×10^9/L，免疫グロブリン A < 0.28 g/L，免疫グロブリン G 1.82 g/L 及び免疫グロブリン M < 0.2 g/L であった。

17) 被験者番号 1112-507-002

被験者番号	1112-507-002
治験薬	イブルチニブ 420 mg/日，経口投与
重篤な有害事象等	因果関係の否定できない重篤な有害事象：下痢（Grade 3） 重篤な有害事象：非心臓性胸痛（Grade 2），慢性リンパ性白血病（Grade 3），発熱（Grade 1）

被験者 1112-507-002 は，6[redacted] 歳の白人女性で，本試験登録約 11 年前に再発又は難治性 CLL と診断された。スクリーニング時の Rai 分類は IV 期であった。前治療歴は 7 レジメンで，chlorambucil 及びプレドニゾロンの併用療法，chlorambucil の単独療法，フルダラビンの単独療法（別々に 3 コース投与），並びに BR（別々に 2 コース投与）の投与歴があった。スクリーニング時の ECOG スコアは 0 であった。主な既往歴は，発熱性好中球減少症，帯状疱疹，持続した免疫グロブリン減少及び血小板減少症であった。

イブルチニブによる治療は 2013 年 4 月 8 日（Day 1）に開始され，Day 117 まで投与継続された。

上記 SAE の発現（Day 4）前 30 日以内に使用していた併用薬は lercanidipine，メトプロロール，アロプリノール，シプロフロキサシン及びロペラミドであった。

18) 被験者番号 1112-515-002

被験者番号	1112-515-002
治験薬	イブルチニブ 420 mg/日，経口投与
重篤な有害事象等	因果関係の否定できない重篤な有害事象，重篤な骨髄抑制：発熱性好中球減少症（Grade 3）

被験者 1112-515-002 は，6[redacted] 歳の白人男性で，本試験登録約 6 年前に再発又は難治性 CLL と診断された。スクリーニング時の Rai 分類は IV 期であった。前治療歴は 2 レジメンで，Chloraminophene の単独療法，並びにフルダラビン，Endoxan 及びリツキシマブの併用療法の投与歴があった。スクリーニング時の ECOG スコアは 0 であった。主な既往歴は持続した低 γ グロブリン血症及び慢性副鼻腔炎であった。

イブルチニブによる治療は 2013 年 1 月 15 日（Day 1）に開始され，本報告時点で投与継続中であった。上記 SAE の発現前 30 日以内に使用していた併用薬はバラシクロビル，Spasfon，オメプラゾール，Gaviscon，オフロキサシン，ドンペリドン，ゾピクロン，Bactrim，prednisone，Augmentin，葉酸，ガバペンチン及びイブプロフェンであった。Week 1 時点の ANC は 3.85×10^9/L であった。

19) 被験者番号 1112-520-001

被験者番号	1112-520-001
治験薬	イブルチニブ 420 mg/日，経口投与
重篤な有害事象等	因果関係の否定できない重篤な有害事象：関節痛（Grade 2）

被験者 1112-520-001 は，7[redacted] 歳の女性（人種不明）で，本試験登録約 3 年前に再発又は難治性 SLL と診断された。スクリーニング時の Rai 分類は I 期であった。前治療歴は 5 レジメンで，右腸骨への放射線治療，リツキシマブ，メチルプレドニゾロン，ドキソルビシン，ビンクリスチン，シクロホスファミド及びプレドニゾロンの併用療法，FCR，デキサメタゾン，カルボプラチン，リツキシマブ及びシタラビンの併用療法，並びにベンダムスチンの単独療法の投与歴があった。スクリーニング時の ECOG スコアは 0 であった。主な既往歴は持続したヨウ素アレルギー，凝固能亢進状態，甲状腺機能低下症及び変形性関節症であった。

本被験者はイブルチニブ群にランダムに割り付けられ，420 mg/日が投与された。イブルチニブによる治療は 2013 年 3 月 11 日（Day 1）に開始され，本報告時点で投与継続中であった。上記 SAE の発現前 30 日以内に使用していた併用薬は phenoxymethylpenicillin，バラシクロビル，エソメプラゾール，エスシタロプラム，レボチロキシン，アトルバスタチン，オキシコドン，シプロフロキサシン及び Augmentin であった。

20) 被験者番号 1112-524-001

被験者番号	1112-524-001
治験薬	イブルチニブ 420 mg/日，経口投与
重篤な有害事象等	因果関係の否定できない重篤な有害事象：貧血（Grade 2） 重篤な有害事象：全身健康状態低下（Grade 3），尿路性敗血症（Grade 1），椎間板炎（Grade 3）

被験者 1112-524-001 は，6[redacted]歳の白人男性で，本試験登録 22 年前に CLL と診断された。スクリーニング時の Rai 分類は 0 期であった。前治療歴は 4 レジメンで，chlorambucil の単独療法，フルダラビンの単独療法（2 レジメン），並びに BR の投与歴があった。スクリーニング時の ECOG スコアは 0 であった。主な既往歴は，前立腺癌，並びに持続した基底細胞癌，低 γ グロブリン血症＜原文は hypogammaglobinemia＞，疲労，寝汗，体重減少，甲状腺機能低下症及び動静脈奇形であった。本試験登録時に本被験者は CLL 治療のための免疫グロブリン静注（Day -23 に投与開始）及びステロイドの連続投与（Day -38 に投与開始）を受けていた。スクリーニング時の臨床検査値はヘモグロビン 140 g/L であった。

本被験者はイブルチニブ群にランダムに割り付けられ，420 mg/日が投与された。イブルチニブによる治療は 2013 年 4 月 10 日（Day 1）に開始され，本報告時点で投与継続中であった。上記 SAE の発現（Day 23）前 30 日以内に使用していた併用薬は，イブプロフェン，Tachidol，ランソプラゾール，prednisone，ビタミン A，クロルヘキシジン，IVIG 及びレボチロキシンであった。投与開始前の臨床検査値はヘモグロビン 117 g/L であった。Day 1 の ECOG スコアは 1 であった。

21) 被験者番号 1112-526-001

被験者番号	1112-526-001
治験薬	イブルチニブ 420 mg/日，経口投与
重篤な有害事象等	投与中止に至った有害事象：肺炎（Grade 3） 因果関係の否定できない重篤な有害事象：肺炎（Grade 3），腸亜閉塞（Grade 3）

被験者 1112-526-001 は，7[redacted]歳の白人男性で，本試験登録約 12 年前に再発又は難治性 CLL と診断された。スクリーニング時の Rai 分類は IV 期であった。前治療歴は 7 レジメンで，chlorambucil の単独療法，フルダラビン及び alemtuzumab の併用療法，シタラビン及びミトキサントロンの併用療法，リツキシマブ，オキサリプラチン，フルダラビン及びシタラビンの併用療法，alemtuzumab，シクロホスファミド，ビンクリスチン，prednisone 及びドキソルビシンの併用療法，chlorambucil の単独療法の投与歴に加え，自家幹細胞移植の治療歴があった。CLL の最終治療日は 2012 年 11 月であった。スクリーニング時の ECOG スコアは 0 であった。主な既往歴は Grade 2 の白血球減少症であった。スクリーニング時の臨床検査値は WBC 2.48×10^9/L 及び ANC 1.16×10^9/L であった。

本被験者はイブルチニブ群にランダムに割り付けられ，420 mg/日が投与された。イブルチニブによる治療は 2013 年 2 月 6 日（Day 1）に開始され，投与期間は 55 日間であった。上記 SAE の発現前 30 日以内に使用していた併用薬はテラゾシン，ビソプロロール，エノキサパリン，レボフロキサシン，カルシウム，葉酸，シアノコバラミン及びピリドキシン/チアミンの併用，パ

ラセタモール，並びに Augmentin であった。投与開始前の臨床検査値は ANC 0.84 × 10^9/L，血小板 91 × 10^9/L 及びヘモグロビン 96 g/L であった。

22) 被験者番号 1112-526-006

被験者番号	1112-526-006
治験薬	イブルチニブ 420 mg/日，経口投与
重篤な有害事象等	因果関係の否定できない重篤な有害事象：発熱（Grade 2） 重篤な有害事象：発熱（Grade 2），膿痂疹（Grade 3），膿痂疹（Grade 2），尿道炎（Grade 1）

被験者 1112-526-006 は，6[redacted] 歳の白人男性で，本試験登録約 9 年前に再発又は難治性 CLL と診断された。スクリーニング時の Rai 分類は 0 期であった。前治療歴は 5 レジメンで，フルダラビン及び alemtuzumab の併用療法，alemtuzumab の単独療法（別々に 2 コース投与），並びにフルダラビン及びシクロホスファミドの併用療法の投与歴に加え，自家幹細胞移植の治療歴があった。スクリーニング時の ECOG スコアは 0 であった。主な既往歴は脾摘，再発性肺炎，再発性深部静脈血栓症，自己免疫性血小板減少症，持続した AIHA 及び蕁麻疹であった。本試験登録時に，AIHA に対する prednisone 投与が継続中であった。

本被験者はイブルチニブ群にランダムに割り付けられ，420 mg/日が投与された。イブルチニブによる治療は 2013 年 3 月 5 日（Day 1）に開始され，本報告時点で投与継続中であった。

23) 被験者番号 1112-527-001

被験者番号	1112-527-001
治験薬	イブルチニブ 420 mg/日，経口投与
重篤な有害事象等	因果関係の否定できない重篤な有害事象：好中球減少症 重篤な骨髄抑制：好中球減少症（Grade 4）

被験者 1112-527-001 は，7[redacted] 歳の白人女性で，本試験登録約 8 年前に再発又は難治性 CLL と診断された。スクリーニング時の Rai 分類は IV 期であった。前治療歴は 7 レジメンで，chlorambucil 及び deltacortene の併用療法，フルダラビン及びシクロホスファミドの併用療法，リツキシマブ，シクロホスファミド，ビンクリスチン及び prednisone の併用療法，リツキシマブの単独療法，BR，リツキシマブ，シクロホスファミド，ドキソルビシン＜原文は doxorubicine＞，prednisone 及びビンクリスチンの併用療法（R-CHOP），並びにリツキシマブの単独療法の投与歴があった。スクリーニング時の ECOG スコアは 1 であった。主な既往歴はＢ型肝炎，帯状疱疹，骨髄炎及び乳様突起炎であった。

本被験者はイブルチニブ群にランダムに割り付けられ，420 mg/日が投与された。イブルチニブによる治療は 2012 年 12 月 28 日（Day 1）に開始され，本報告時点で投与継続中であった。上記 SAE の発現前 30 日以内に使用していた併用薬は，ラニチジン，バラシクロビル，ラミブジン，nitrofurantoin 及びシプロフロキサシンであった。投与開始前の ANC は 2.42 × 10^9/L，血小板数は 42 × 10^9/L，ヘモグロビンは 103 g/L であった。

24) 被験者番号 1112-527-002

被験者番号	1112-527-002
治験薬	イブルチニブ 420 mg/日，経口投与
重篤な有害事象等	重篤な有害事象：脊椎圧迫骨折（Grade 3） 因果関係の否定できない重篤な有害事象：房室ブロック（Grade 4）

被験者 1112-527-002 は，7[redacted]歳の白人女性で，本試験登録約 14 年前に再発又は難治性 CLL と診断された。スクリーニング時の Rai 分類は I 期であった。前治療歴は 5 レジメンで，chlorambucil の単独療法（別々に 2 コース投与），FCR，chlorambucil 及びコルチゾンの併用療法，並びにベンダムスチンの単独療法の投与歴があった。スクリーニング時の ECOG スコアは 0 であった。主な既往歴は高血圧及び糖尿病であった。

本被験者はイブルチニブ群にランダムに割り付けられ，420 mg/日が投与された。イブルチニブによる治療は 2013 年 2 月 15 日（Day 1）に開始され，本報告時点で投与継続中であった。

25) 被験者番号 1112-528-002

被験者番号	1112-528-002
治験薬	イブルチニブ 420 mg/日，経口投与
重篤な有害事象等	因果関係の否定できない重篤な有害事象，非定型感染，投与中止に至った有害事象：ニューモシスティスジロヴェシ肺炎（Grade 3） 重篤な有害事象：消化管感染（Grade 3）

被験者 1112-528-002 は，5[redacted]歳の白人男性で，本試験登録約 6 年前に再発又は難治性 CLL と診断された。スクリーニング時の Rai 分類は IV 期であった。前治療歴は 6 レジメンで，FCR，BR，リツキシマブ及び高用量メチルプレドニゾロンの併用療法，髄腔内メトトレキサートの単独療法，リツキシマブ及びレナリドミドの併用療法，並びにリツキシマブ及び高用量メチルプレドニゾロンの併用療法の投与歴があった。CLL の最終治療日は 2012 年 6 月 15 日であった。スクリーニング時の ECOG スコアは 0 であった。主な既往歴は消失したクロストリジウム・ディフィシレ感染，持続したノロウイルス性胃腸炎及び体重減少であった。

本被験者はイブルチニブ群にランダムに割り付けられ，420 mg/日が投与された。イブルチニブによる治療は 2012 年 10 月 17 日（Day 1）に開始され，投与期間は 73 日間であった。上記 SAE の発現前 30 日以内に使用していた併用薬は，予防のための IVIG（Day -19 投与開始），ロペラミド，カリウム，カルシウム，葉酸，マグネシウム及びビタミン B 複合体サプリメントであった。

26) 被験者番号 1112-529-002

被験者番号	1112-529-002
治験薬	イブルチニブ 420 mg/日，経口投与
重篤な有害事象等	因果関係の否定できない重篤な有害事象：肺炎（Grade 2）

被験者 1112-529-002 は，6[redacted]歳の白人男性で，本試験登録約 4 年前に再発又は難治性 CLL と診断された。スクリーニング時の Rai 分類は IV 期であった。前治療歴は 5 レジメンで，フルダラビン及びシクロホスファミドの併用療法，シクロホスファミド，ビンクリスチン及び prednisone の併用療法（2 レジメン），フルダラビン及びシクロホスファミドの併用療法，FCR の投与歴が

あった（最終投与日 2012 年 9 月）。スクリーニング時の ECOG スコアは 1 であった。主な既往歴の報告はなかった。

本被験者はイブルチニブ群にランダムに割り付けられ，420 mg/日が投与された。イブルチニブによる治療は 2013 年 4 月 3 日（Day 1）に開始され，本報告時点で投与継続中であった。上記 SAE の発現前 30 日以内に使用していた併用薬は prednisone 及びガンマグロブリン（静注）であった。

27) 被験者番号 1112-535-001

被験者番号	1112-535-001
治験薬	イブルチニブ 420 mg/日，経口投与
重篤な有害事象等	因果関係の否定できない重篤な有害事象，重篤な腎毒性：急性腎不全（Grade 3） 重篤な有害事象：肺臓炎（Grade 3），心不全（Grade 3），心不全（Grade 3）

被験者 1112-535-001 は，6[redacted] 歳の白人男性で，本試験登録約 3 年前に再発又は難治性 SLL と診断された。スクリーニング時の Rai 分類は I 期であった。前治療歴は 1 レジメンで，シクロホスファミド，ビンクリスチン及びメチルプレドニゾロンの併用療法の投与歴があった。投与開始前の ECOG スコアは 1 であった。主な既往歴は肺臓炎（2010 年），冠動脈バイパス及び持続した冠動脈疾患，慢性閉塞性肺疾患，うっ血性心不全，慢性気管支炎，脂質異常症，高尿酸血症及び高血圧であった。

本被験者はイブルチニブ群にランダムに割り付けられ，420 mg/日が投与された。イブルチニブによる治療は 2012 年 12 月 4 日（Day 1）に開始され，本報告時点で投与継続中であった。上記 SAE の発現前 30 日以内に使用していた併用薬はエナラプリル，フロセミド，アセチルサリチル酸，サルブタモール，アテノロール，チオトロピウム，アトルバスタチン，ニトログリセリン，フルオシノロンアセトニド及びニトログリセリンであった。投与開始前の関連のある臨床検査値はクレアチニン 127 µmol/L であった。

28) 被験者番号 1112-541-001

被験者番号	1112-541-001
治験薬	イブルチニブ 420 mg/日，経口投与
重篤な有害事象等	因果関係の否定できない重篤な有害事象：蜂巣炎（Grade 3），関節炎（Grade 3），肺感染（Grade 3） 重篤な有害事象：非心臓性胸痛（Grade 2），ブドウ球菌皮膚感染（Grade 3），下痢（Grade 3）

被験者 1112-541-001 は，7[redacted] 歳の白人男性で，本試験登録 6 年前に CLL と診断された。スクリーニング時の Rai 分類は I 期であった。化学療法による治療歴は 3 レジメンで，フルダラビン及び Campath の併用療法，リツキシマブ，シクロホスファミド及びビンクリスチンの併用療法，並びに

R-CHOP の投与歴があった。スクリーニング時の ECOG スコアは 0 であった。主な既往歴は表在性膀胱癌，腰痛及びそう痒症であった。痛風治療のためのアロプリノール投与が継続中であった。本試験登録時に予防的な抗菌薬療法が継続中であったが，Day 50 に中止された。

本被験者はイブルチニブ群にランダムに割り付けられ，420 mg/日が投与された。イブルチニブによる治療は 2012 年 11 月 23 日（Day 1）に開始され，本報告時点で投与継続中であった。

上記 SAE の発現（Day 106）前 30 日以内に使用していた併用薬は crotamine 及び蜂蜜水液であった。関連のある臨床検査値は尿酸 543 µmol/L であった。

29) 被験者番号 1112-543-003

被験者番号	1112-543-003
治験薬	イブルチニブ 420 mg/日，経口投与
重篤な有害事象等	重篤な有害事象：下気道感染（Grade 3） 因果関係の否定できない重篤な有害事象：肺炎（Grade 3），インフルエンザ様疾患（Grade 3） 因果関係の否定できない重篤な有害事象／重篤な骨髄抑制：好中球減少性敗血症（Grade 3）

被験者 1112-543-003 は，6[redacted] 歳の白人女性で，本試験登録約 6 年前に再発又は難治性 CLL と診断された。スクリーニング時の Rai 分類は II 期であった。前治療歴は 2 レジメンで，chlorambucil 及びリツキシマブの併用療法，並びに FCR の投与歴があった。スクリーニング時の ECOG スコアは 0 であった。主な既往歴は腎盂腎炎，肺炎並びに持続した咳嗽及びシュードモナス性胸部感染（本試験登録時）であった。

本被験者はイブルチニブ群にランダムに割り付けられ，420 mg/日が投与された。イブルチニブによる治療は 2012 年 12 月 5 日（Day 1）に開始され，Day 175 まで投与継続された。

投与開始前の臨床検査値は ANC 1.89×10^9/L，血小板 129×10^9/L 及びヘモグロビン 114 g/L であった。

30) 被験者番号 1112-544-004

被験者番号	1112-544-004
治験薬	イブルチニブ 420 mg/日，経口投与
重篤な有害事象等	因果関係の否定できない重篤な有害事象：胸水（Grade 2），下気道感染（Grade 3）

被験者 1112-544-004 は，7[redacted] 歳の白人女性で，本試験登録約 24 年前に再発又は難治性 CLL と診断された。スクリーニング時の Rai 分類は IV 期であった。前治療歴は 4 レジメンで，フルダラビンの単独療法（別々に 2 コース投与），FCR，並びにフルダラビン単独療法の投与歴があった。スクリーニング時の ECOG スコアは 1 であった。主な既往歴は，以前の喫煙，カンピロバクター感染，大動脈弁置換，僧帽弁修復，発作性心房細動，心室収縮機能障害，胸水及び持続した起坐呼吸であった。

本被験者はイブルチニブ群にランダムに割り付けられ，420 mg/日が投与された。イブルチニブによる治療は 2012 年 11 月 19 日（Day 1）に開始され，本報告時点で投与継続中であった。上記 SAE の発現前 30 日以内に使用していた併用薬はビソプロロール，フロセミド，ramipril，ラニチジン，アロプリノール，鉄，パラセタモールであった。投与開始前の臨床検査値は ANC 2.69×10^9/L，血小板 56×10^9/L 及びヘモグロビン 100 g/L であった。

31) 被験者番号 1112-544-009

被験者番号	1112-544-009
治験薬	イブルチニブ 420 mg/日，経口投与
重篤な有害事象等	因果関係の否定できない重篤な有害事象：腸球菌感染（Grade 2） 重篤な有害事象：下気道感染（Grade 2）

被験者 1112-544-009 は，6[redacted]歳の白人男性で，本試験登録約 1 年前に再発又は難治性 SLL と診断された。スクリーニング時の Rai 分類は I 期であった。前治療歴は 2 レジメンで，FCR，並びに alemtuzumab 及びメチルプレドニゾロンの併用療法の投与歴があった。スクリーニング時の ECOG スコアは 1 であった。主な既往歴は胸水（スクリーニング時に存在），咳嗽，気道感染，肺線維症及び胸膜線維症であった。

本被験者はイブルチニブ群にランダムに割り付けられ，420 mg/日が投与された。イブルチニブによる治療は 2013 年 2 月 14 日（Day 1）に開始され，本報告時点で投与継続中であった。上記 SAE の発現前 30 日以内に使用していた併用薬は，ランソプラゾール，トリメトプリム/スルファメトキサゾール，アロプリノール，ボリコナゾール及び tinzaparin であった。それに加え，クラリスロマイシン及び co-amoxiclav 投与が継続中であった（湿性咳嗽の治療のため Day 1 以前に投与開始）。投与開始前の臨床検査値は ANC 1.8 × 10^9/L，血小板 261 × 10^9/L 及びヘモグロビン 105 g/L であった。

32) 被験者番号 1112-550-014

被験者番号	1112-550-014
治験薬	イブルチニブ 420 mg/日，経口投与
重篤な有害事象等	因果関係の否定できない重篤な有害事象／重篤な心イベント：心房細動（Grade 3） 因果関係の否定できない重篤な有害事象：貧血（Grade 3） 重篤な有害事象：肺炎（Grade 3），腹痛（Grade 3）

被験者 1112-550-014 は，7[redacted]歳の男性（人種不明）で，本試験登録約 12 年前に再発又は難治性 CLL と診断された。スクリーニング時の Rai 分類は I 期であった。前治療歴は 5 レジメンで，chlorambucil の単独療法，フルダラビン及びシクロホスファミドの併用療法，シクロホスファミド，ドキソルビシン，ビンクリスチン及びプレドニゾロンの併用療法，リツキシマブ，alemtuzumab 及びメチルプレドニゾロンの併用療法，ベンダムスチンの単独療法の投与歴があった。スクリーニング時の ECOG スコアは 1 であった。主な既往歴は嗜眠，浮動性めまい，高血圧及びカンピロバクター性敗血症であった。スクリーニング時（Day -20）の ECG において，頻回心室応答を伴う心房細動，T 波異常及び右脚ブロックが認められた。

本被験者はイブルチニブ群にランダムに割り付けられ，420 mg/日が投与された。イブルチニブによる治療は 2013 年 4 月 17 日（Day 1）に開始され，本報告時点で投与継続中であった。

33) 被験者番号 1112-553-006

被験者番号	1112-553-006
治験薬	イブルチニブ 420 mg/日，経口投与
重篤な有害事象等	因果関係の否定できない重篤な有害事象：下気道感染（Grade 2）

被験者 1112-553-006 は，8[redacted]歳の白人男性で，本試験登録約 4 年前に再発又は難治性 CLL と診断された。スクリーニング時の Rai 分類は III 期であった。前治療歴は 1 レジメンで，リツキシマブ及び chlorambucil の併用療法の投与歴があった。スクリーニング時の ECOG スコアは 1 であった。主な既往歴の報告はなかった。

本被験者はイブルチニブ群にランダムに割り付けられ，420 mg/日が投与された。イブルチニブによる治療は 2013 年 3 月 8 日（Day 1）に開始され，本報告時点で投与継続中であった。上記 SAE の発現前 30 日以内に使用していた併用薬は lercanidipine であった。投与開始前の臨床検査値は ANC 0.9 × 10^9/L 及び WBC 4.99 × 10^9/L であった。

34) 被験者番号 1112-554-001

本被験者の叙述は死亡の項に記載している。

35) 被験者番号 1112-554-002

被験者番号	1112-554-002
治験薬	イブルチニブ 420 mg/日，経口投与
重篤な有害事象等	因果関係の否定できない重篤な有害事象：肺炎（Grade 2）

被験者 1112-554-002 は，6[redacted]歳の白人男性で，本試験登録約 16 年前に再発又は難治性 CLL と診断された。スクリーニング時の Rai 分類は II 期であった。前治療歴は 3 レジメンで，フルダラビン及びシクロホスファミドの併用療法，BR，並びにレナリドミド及びプラセボの併用療法の投与歴があった。スクリーニング時の ECOG スコアは 1 であった。

本被験者はイブルチニブ群にランダムに割り付けられ，420 mg/日が投与された。イブルチニブによる治療は 2013 年 2 月 14 日（Day 1）に開始され，本報告時点で投与継続中であった。上記 SAE の発現前 30 日以内に使用していた併用薬はエナラプリル，アジスロマイシン及び Augmentin であった。

2.7.6.2　国内臨床第 I 相試験（PCI-32765-JPN-101，評価資料：5.3.3.2.1-1）

2.7.6.2.1　概要

2.7.6.2.1.1　計画

(1) 治験の標題

ブルトン型チロシンキナーゼ（BTK）阻害剤 PCI-32765 （一般名：イブルチニブ，以下イブルチニブ）の再発性成熟 B 細胞腫瘍患者を対象とした第 I 相試験

(2) 治験責任医師

[redacted] 他 3 名

(3) 公表文献（引用文献）

該当なし

(4) 治験実施期間

2012 年 9 月 [redacted] 日（最初の被験者の同意取得日）～[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日（データカットオフ日：最後の被験者がサイクル 6 を完了した日）

(5) 開発の相

第 I 相

(6) 目的

本試験の主要目的は，再発性成熟 B 細胞腫瘍の日本人被験者を対象に，イブルチニブの安全性及び忍容性を評価することであった。副次目的は，イブルチニブ及びその主な代謝物 PCI-45227 の薬物動態（PK）プロファイルを評価すること，薬力学パラメータとしての BTK 活性部位占有率を測定すること，及び抗腫瘍効果を評価することであった。

(7) 治験方法

本試験は第 1 相，多施設共同，非盲検，用量漸増試験であった。再発性成熟 B 細胞腫瘍被験者をコホート 1（被験者 3～12 例）及びコホート 2（被験者 6～12 例）に登録する予定とした。慢性リンパ性白血病（CLL）/小リンパ球性リンパ腫（SLL）コホートには， CLL 及び SLL 被験者 6～12 例を登録する予定とした。コホート 1 は，単回投与期（SD 期）と反復投与期（MD 期）の 2 つの期間で構成した。コホート 1 の被験者は，SD 期において，最初はイブルチニブ 140 mg を単回投与された。その後 72～168 時間の休薬期間を経て， 2 回目の投与としてイブルチニブ 280 mg を単回投与された。また，その後の 72～168 時間の休薬期間を経て，被験者は MD 期に移行した。MD 期では，サイクル 1 で 35 日間，サイクル 2 以降は 28 日間，イブルチニブ 420 mg/

日を連日投与した。治験担当医師は各々の被験者への用量を増量（すなわち，140 mg から 280 mg，280 mg から 420 mg/日）する前に，増量の可否について，治験依頼者と協議することとした。治験依頼者は，当該被験者のその時点の用量レベルの安全性を評価し，安全性を確認した上で，増量を許可した。

コホート 2 では，560 mg/日をサイクル 1 で 35 日間連日投与し，サイクル 2 以降は 28 日間を 1 サイクルとして連日投与した。コホート 2 への被験者登録は，コホート 1 の忍容性が確認された後に開始した。

各用量レベルの忍容性は，各コホートの用量制限毒性（DLT）発現割合に基づいて評価した。DLT 評価期間は，コホート 1 は SD 期及び MD 期のサイクル 1，コホート 2 及び CLL/SLL コホートはサイクル 1 とした。治験評価委員会（SET）は，有害事象が DLT 基準に該当するかを判定する最終評価，及び各々用量の忍容性の最終評価に対して責任を負った。

コホート 1 における SD 期の忍容性評価：

コホート 1 では，SD 期の 140 mg 及び 280 mg の忍容性は，420 mg/日連日投与の忍容性と同時に評価した。SD 期に DLT が発現した場合，速やかに SET を開催し，被験者の追加，又は試験の中止を含め，その後の対応方法を決定することとした。

コホート 1 における MD 期の忍容性評価，及びコホート 2 における忍容性評価：

420 mg/日の忍容性は，コホート 1 の MD 期で最初の 3 例がサイクル 1 を完了するか，又は MD 期のサイクル 1 の期間中に有害事象により投与中止となった後に評価した。SET が 560 mg/日への用量増量を妥当と判断した後，コホート 2 の登録を開始した。560 mg/日の忍容性は，コホート 2 で最初の 6 例がサイクル 1 を完了するか，又はサイクル 1 の期間中に有害事象により投与中止となった後に評価した。各用量の忍容性評価が引き続き必要な場合は，追加した 3 例がサイクル 1 を完了するか，又はサイクル 1 の期間中に有害事象により投与中止となった後に，それぞれ実施することとした。

DLT 発現割合が 33%未満であった場合は，その用量レベルは忍容性良好と判断した。DLT 発現割合が 50%以上であった場合は，その用量レベルは忍容性不良と判断した。DLT 発現割合が 33%以上 50%未満である場合，そのコホートに 3 例ずつ被験者を追加し，必要に応じて最大 12 例まで追加することを可能とした。12 例以上での評価における DLT 発現割合が 33%以上となった場合は，その用量レベルは忍容性不良と判断した。ただし，420 mg/日（コホート 1）で 3 例中 2 例の被験者に DLT が発現した場合は，例外とした。この場合，SET を開催し，対応方法を決定することとした。DLT 発現割合が 50%以上の場合，SET は用量レベルの減量を勧告することも可とした。

420 mg/日で忍容性が確認された場合，治験依頼者は 420 mg/日の用量で CLL/SLL コホートの追加を検討することとした。

CLL/SLL コホート：

本試験において，成熟 B 細胞腫瘍被験者に 420 mg/日を投与したときの忍容性は，コホート 1 の DLT 評価期間で確認された。これを受けて，治験依頼者は，日本での CLL/SLL 患者に対する 420 mg/日の安全性と忍容性を評価するために CLL/SLL コホートを追加した。CLL/SLL コホートには，被験者 6～12 例を登録し，イブルチニブ 420 mg/日を連日投与した。試験のスケジュール及び忍容性の評価はコホート 2 と同様とした。コホート 1 で 420 mg/日の用量レベルの忍容性が

確認されたため，CLL/SLL コホートの被験者登録は，コホート 2 での忍容性が確認される前に，開始した。

本試験におけるイブルチニブの安全性，PK，薬力学及び有効性は，データカットオフまでのデータを用いて評価した。データカットオフは，登録されたすべての被験者がサイクル 6 を完了，又はイブルチニブの投与が中止に至った時点とした。

被験者は疾患進行，耐容不能な毒性の発現又はその他の理由に該当するまで，イブルチニブの継続投与を可能とした。

同意取得後からイブルチニブ最終投与後 30 日まで，すべての有害事象を記録することとした。さらに，臨床検査，心電図（ECG），有効性の評価，PK 及び薬力学評価は，試験スケジュールに従い実施した。国際ワーキンググループ（IWG）の改訂版「悪性リンパ腫効果判定基準」，又は CLL の診断及び治療ガイドラインに基づき，すべての被験者の抗腫瘍効果を評価した。

(8) 被験者数（計画時及び解析時）

本試験には最大 27 例の被験者の登録を計画した。本試験の当初計画では，コホート 1 に 3～12 例の被験者を登録し，コホート 2 に 6～12 例の被験者を登録する予定であった。CLL/SLL コホートには 6～12 例の被験者を登録し，最大予定被験者数は 27 例であった。イブルチニブの投与を 1 回以上受けたすべての被験者を，最大の解析対象集団とし，安全性の解析に用いた。抗腫瘍効果の評価可能な解析対象集団は，イブルチニブの投与を 1 回以上受け，ベースライン後の適切な腫瘍評価が 1 つ以上あるすべての被験者とした。PK 解析対象集団は，ノンコンパートメント解析に対して，解釈可能で十分な PK 測定結果が得られたすべての被験者とした。薬力学解析対象集団は，イブルチニブの投与を 1 回以上受け，薬力学の測定結果が 1 回でも得られたすべての被験者とした。

本試験では，18 例から同意取得し，15 例がイブルチニブを投与された。15 例全例が安全性の解析対象集団，抗腫瘍効果の評価可能な解析対象集団，PK 解析対象集団及び薬力学解析対象集団に含まれた。

(9) 診断及び主な組入れ基準

本試験の対象集団は，形質細胞腫及びびまん性大細胞型 B 細胞リンパ腫（DLBCL）を除く，測定可能病変を有する再発性成熟 B 細胞腫瘍と診断された成人とした。

選択基準は以下を含む基準とした。1）CLL/SLL，マントル細胞リンパ腫（MCL）及び濾胞性リンパ腫（FL）を含む再発性成熟 B 細胞腫瘍，2）測定可能病変あり（非ホジキンリンパ腫［NHL］は直交する二方向で計測した病変の長径が 2 cm 以上，CLL では白血病細胞 5000/mm^3 以上），3）1 種類以上の前治療に対して不応不耐であり，他に有効な標準治療がない，及び 4）Eastern Cooperative Oncology Group（ECOG） performance status 0 又は 1。

除外基準は以下を含む基準とした。1）形質細胞腫又は DLBCL を有する被験者，2）同種造血幹細胞移植歴を有する被験者，3）イブルチニブ初回投与開始日前 4 週以内の免疫療法，化学療法，放射線療法又は試験的治療を受けた被験者，4）イブルチニブ初回投与開始日前 4 週以内の大手術を受けた被験者，5）中枢神経系浸潤を有する被験者，6）活動性の日和見感染症又はイブルチニブ初回投与開始日前 4 週以内の日和見感染症の治療歴を有する被験者，7）吸収不良の既

往歴を有する被験者，8）クレアチニン，総ビリルビン，アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ（AST），アラニンアミノトランスフェラーゼ（ALT）の増加を認められる被験者，9）血小板数，好中球数（ANC）又はヘモグロビン（Hgb）の減少を認められる被験者，10）QTc 間隔延長の危険因子，又はイブルチニブ投与開始前 7 日以内の QTc 間隔延長が知られている薬物又はトルサード・ド・ポアンツを誘発する可能性のある薬物の使用歴を有する被験者，11）QTc 延長又はその他の重要な ECG 異常を有する被験者，12）過去 6 カ月以内の心筋梗塞，急性冠動脈症候群（不安定狭心症を含む），冠動脈形成術，及び／又はステント留置術の既往歴を有する被験者，13）過去 6 カ月以内の脳卒中又は頭蓋内出血の既往歴を有する被験者，14）ヒト免疫不全ウイルス（HIV）感染，又は B 型肝炎ウイルス表面抗原陽性又はC型肝炎ウイルス抗体陽性を有する被験者，15）適切な避妊法の使用を望まない妊娠可能な女性被験者，16）過去 3 年未満の悪性腫瘍の既往歴（皮膚の基底細胞癌又は扁平上皮癌，上皮内子宮頚癌，又は他の上皮内癌を除く）を有する被験者，17）ワルファリン又は他のビタミン K 拮抗剤による抗凝固療法を要する被験者，及び 18）強力な CYP3A4/5 阻害剤又は誘導剤による治療を要する被験者。

(10)被験薬，用量及び投与方法，ロット番号

イブルチニブカプセルは，イブルチニブ 140 mg を含有する灰色のサイズ 0 号硬ゼラチンカプセルとして提供した。コホート 1 では，イブルチニブ 140 mg 及び 280 mg を単回経口投与し，その後 420 mg/日を連日経口投与した。コホート 2 及び CLL/SLL コホートでは，用量をそれぞれ 560 mg/日及び 420 mg/日とし，連日経口投与した。両コホートともに，被験者は，食事の 30 分以上前かつ 2 時間以上後の毎日ほぼ同時刻にイブルチニブを服用するよう指示された。本試験で使用したイブルチニブのロット番号は L0307693，L0308266 及び L0403953 であった。

(11)対照薬，用量及び投与方法，ロット番号

該当なし

(12)投与期間

コホート 1 の被験者は，イブルチニブ 140 mg 単回経口投与後に 72～168 時間の休薬期間を経て，イブルチニブ 280 mg を単回経口投与された。2 回目の 72～168 時間の休薬期間後，コホート 1 の被験者はサイクル 1 では 1 サイクルを 35 日間，サイクル 2 以降では 1 サイクルを 28 日間とし，420 mg/日を連日経口投与された。コホート 2 及び CLL/SLL コホートの被験者は，用量をそれぞれ 560 mg/日及び 420 mg/日とし，サイクル 1 では 1 サイクルを 35 日間，サイクル 2 以降では 1 サイクルを 28 日間とし，連日経口投与された。

被験者は疾患の進行まで，治験担当医師が忍容性不良と判断するまで，又は中止基準のいずれかに該当するまで，イブルチニブの継続投与を可能とした。

(13)評価基準

本試験の主目的は，再発性成熟 B 細胞の日本人被験者における，イブルチニブの安全性及び忍容性を評価することであった。副次目的は，イブルチニブ及びその代謝物 PCI-45227 の PK プロ

ファイルを評価すること，薬力学パラメータとしての BTK 活性部位占有率を測定すること，及び抗腫瘍効果を評価することであった。探索的評価はゲノム薬理学研究及び他のバイオマーカーを探索することであった。

(14)統計手法

本試験に最大 27 例の被験者を登録する計画とした。本試験の当初の計画では，コホート 1 には 3～12 例，コホート 2 には 6～12 例，それぞれ被験者登録する予定であった。コホート 1 で登録された日本人成熟 B 細胞腫瘍患者 3 例において，420 mg/日連日投与したときの忍容性が確認されたため，本コホートの登録を完了した。また，コホート 1 で，420 mg/日の忍容性が確認されたことから，日本人 CLL 及び SLL 患者を対象に 420 mg/日投与の安全性及び忍容性を評価するために CLL/SLL コホートを追加した。CLL/SLL コホートには，6～12 例の被験者を登録することとしたため，被験者数は最大 27 例となった。

安全性パラメータとして，DLT 評価，有害事象の発現割合，重症度及び種類，並びに被験者の身体所見，バイタルサイン，臨床検査所見，及び ECOG performance status の臨床的に重要な変動について評価した。有効性評価項目は，IWG の改訂版「悪性リンパ腫効果判定基準」，又は CLL の診断及び治療ガイドラインに基づく抗腫瘍効果とした。有効性データは，記述統計量又は図を用い要約することとした。日本人の CLL/SLL 患者における有効性の評価では，無効な全奏効率（ORR） を 20%と設定した。二項分布を元にした正確推定を用いて 95%両側信頼区間（CI）を算出し，その下限値がこの無効値を超えることをもってイブルチニブが有効であったと判断した。最良効果及びそれに関連するパラメータ（奏効到達期間，奏効持続期間）は，被験者ごとに示した。

PK び薬力学的評価として，イブルチニブ及び PCI-45227 の血漿中濃度－時間プロファイルを図示し，用量レベル別に要約した。イブルチニブ及び PCI-45227 の PK パラメータは一覧にし，記述統計量を用いて用量レベル別に要約した。イブルチニブ及び PCI-45227 の血漿中 PK パラメータの用量比例性は，各用量レベルで得られた用量で規格化した最高血漿中濃度（C_{max}）及び血漿中濃度－時間曲線下面積（AUC）を用いて評価した。薬力学測定（BTK 活性部位の薬物占有率）は一覧にし，記述統計量を用いて用量レベル別に要約した。成熟 B 細胞腫瘍のサブタイプ別のデータなどを用いた追加解析は，必要とされる場合に実施することとした。

2.7.6.2.1.2　結果

(1) 対象集団

本試験では，被験者 15 例がイブルチニブを投与された。コホート 1 の 3 例及び CLL/SLL コホートの 6 例はイブルチニブ 420 mg/日を投与され，コホート 2 の 6 例はイブルチニブ 560 mg/日を投与された。

データカットオフ時点で，15 例中 13 例（86.7%）はイブルチニブ投与を継続し，2 例はイブルチニブ投与を中止した。コホート 1 の 1 例は疾患進行のために Day 192 にイブルチニブ投与を中止した。CLL/SLL コホートの 1 例は耐容不能な毒性（口内炎）のために Day 147 にイブルチニブ投与を中止した。

被験者全例の年齢の中央値は 65.0 歳（範囲：42～78 歳）であった。コホート 1，コホート 2 及び CLL/SLL コホートの年齢の中央値は，それぞれ 50.0 歳，66.5 歳及び 67.0 歳であった。被験者のうち男性は 66.7%（10 例），女性は 33.3%（5 例）であった。

イブルチニブ 420 mg/日を投与した CLL/SLL 患者の 8 例（CLL/SLL コホートの 6 例，コホート 1 の 2 例）の年齢の中央値は 67.0 歳（範囲：45～78 歳）であった。男性及び女性はそれぞれ 4 例（50.0%）であった。

成熟 B 細胞腫瘍の組織学的サブタイプは CLL（7 例），SLL（4 例），MCL（2 例），FL（1 例）であり，その他の組織学的サブタイプは MALT リンパ腫（1 例）であった。

CLL 患者に関して，2 例は Rai 分類の病期 I，1 例は病期 III，3 例は病期 IV であり，1 例は高リスクと分類された。CLL 以外の 8 例の病期は，Ann Arbor 病期分類法で分類した。SLL の 4 例全例が病期 IV と分類された。MCL の 2 例は，病期 I 及び病期 IV にそれぞれ 1 例分類された。FL の 1 例及び MALT リンパ腫の 1 例はともに病期 IV と分類された。

本試験中，重大な治験実施計画書からの逸脱は 1 例（CLL/SLL コホート）で報告された。本症例は口内炎を発現し，用量変更基準には該当しなかったが，治験担当医師が被験者の安全性確保と有用性のバランスを考慮し，イブルチニブを減量した。本逸脱は，「治療法や用量が不適切」に分類された。

コホート 1 の MD 期では，イブルチニブ曝露期間の中央値は 19.70 カ月（範囲：5.9～19.7 カ月）であった。コホート 2 及び CLL/SLL コホートのイブルチニブ曝露期間の中央値は，それぞれ 16.23 カ月（範囲：12.5～16.9 カ月）及び 9.01 カ月（範囲：4.8～13.5 カ月）であった。

コホート 1，コホート 2 及び CLL/SLL コホートの相対用量強度の中央値は，それぞれ 100.00%（範囲：97.0～100.0%），99.63%（範囲：55.7～100.0%）及び 99.68%（範囲：60.9～100.0%）であった。

コホート 1 では，1 例（33.3%）で，有害事象のために 7 日間以上連続して投与が延期された。コホート 1 で用量減量が行われた被験者はいなかった。コホート 2 では，2 例（33.3%）において 7 日間以上連続して投与が延期された。コホート 2 で 1 例（16.7%）が用量を減量した。CLL/SLL コホートでは，2 例（33.3%）において 7 日間以上連続して投与が延期され，また 2 例（33.3%）が用量を減量した。

イブルチニブ 420 mg/日を投与した CLL/SLL 被験者 8 例の曝露期間の中央値は 10.43 カ月（範囲：4.8～19.7 カ月）であり，相対用量強度の中央値は 99.68%（範囲：60.9～100.0%）であった。

(2) 有効性

抗腫瘍効果の評価可能な解析対象集団は，イブルチニブの投与を 1 回以上受け，ベースライン後の適切な腫瘍評価が 1 つ以上あるすべての被験者と定義した。本試験では，15 例全例が対象となった。また，イブルチニブ 420 mg/日を投与した再発又は難治性 CLL/SLL 患者 8 例（CLL/SLL コホートの 6 例，コホート 1 の 2 例）を対象とした有効性を解析した。

全奏効率（ORR）は，全コホートで 73.3%，イブルチニブ 420 mg/日を投与したコホート 1 で 66.7%，560 mg/日を投与したコホート 2 で 100%であった。イブルチニブ 420 mg/日を投与した CLL/SLL 患者の ORR は 62.5%（95% CI: 24.5～91.5）であった。正確な 95%CI の下限値が，あら

かじめ定義した無効値 20%を上回ったことから，再発又は難治性 CLL/SLL 患者に対するイブルチニブ 420 mg/日投与の有効性が示された。

全コホートの奏効到達期間の中央値は 2.35 カ月であり，範囲は 1.9～11.2 カ月であった。

Kaplan-Meier 推定法に基づく奏効持続期間の中央値は，データカットオフ日時点で，奏効例で疾患進行が認められず，奏効持続期間が打ち切りとされたことから推定できなかった。奏効（完全奏効［CR］又は部分奏効［PR］）を達成した 11 例の奏効持続期間の範囲は 5.7～17.7 カ月であった。

(3) 薬物動態及び薬力学

イブルチニブ及びその主な代謝物 PCI-45227 の血漿中濃度は，被験者間のばらつきが大きかったが，用量に伴って増加した。最高濃度到達時間（t_{max}）及び消失半減期（$t_{1/2}$）は，用量による影響はなかった。C_{max} 及び AUC（全身曝露）は，用量間で重なりがあったが，用量に伴って増加した。イブルチニブの定常状態濃度は，1 週間で到達した。イブルチニブ及び代謝物 PCI-45227 の全身曝露に基づく蓄積率は，用量にかかわらず 1.6 倍未満であった。

本試験の薬力学は，BTK 活性部位占有に基づき決定された。イブルチニブの単回及び反復投与後 4 時間及び 24 時間における BTK 活性部位占有率は，280 mg 以上の用量レベルで約 90%であり，当該占有率はサイクル 1 の期間中にわたって持続した。イブルチニブは循環中から比較的速やかに消失したが，薬力学的効果は持続したことは，被験者の末梢血中単核細胞において，イブルチニブが BTK に不可逆的に結合し阻害することと一致した。

(4) 安全性

有害事象及びその他の安全性データの要約は，イブルチニブ投与を 1 回でも受けた被験者を最大の解析対象集団を対象とした。本試験での最大の解析対象集団は登録された全例の 15 例であった。

DLT は CLL/SLL コホートの被験者 1 例で認められた（Grade 1 及び 2 の血小板数減少，Grade 3 の肺炎，及び Grade 3 の敗血症）が，コホート 1 及びコホート 2 では認められなかったことから，イブルチニブ 420 mg/日及び 560 mg/日の忍容性は良好であることが示された。

Treatment-emergent adverse events（有害事象）は，投与を受けた 15 例のすべてに 1 件以上認められた。Grade 3 以上の有害事象は，7 例（46.7%）に認められた。多く認められた有害事象は，好中球減少症，貧血，鼻咽頭炎，血中ビリルビン増加，及び発疹であった。

本試験では，死亡及び死亡に至った有害事象は認められなかった。重篤な有害事象は 3 例（20.0%）に認められた。そのうち，口内炎（1 例），感染，肺炎及び敗血症（1 例），及び大葉性肺炎（1 例）は Grade 3 であった。また，食欲減退（1 例）は Grade 2 であった。1 件の肺炎を除き，これらの事象は治療的措置によって回復した。当該肺炎は，[redacted]年[redacted]月[redacted]日に報告されたが，本試験の治験総括報告書のデータカットオフ日である[redacted]年[redacted]月[redacted]日までには回復しなかった。重篤な有害事象は，いずれもイブルチニブとの因果関係を可能性小又は可能性大と判断された。投与中止に至った有害事象（口内炎）が 1 例（6.7%）に認められた。当該事象は，Grade 3 の重篤な有害事象と判定され，治療的措置によって発現から 14 日目に回復した。減量又は遅延に至った有害事象は 5 例（33.3%）に認められた。

治験実施計画書において特に注目すべき事象として定義した，大出血事象又は頭蓋内出血は認められなかった。

血球減少の有害事象は，好中球減少症 8 例（53.3%），貧血 7 例（46.7%）及び血小板減少症 4 例（26.7%）に認められた。Grade 3 以上の好中球減少症は 3 例（20.0%）に認められた。

感染及び感染に関連する有害事象（SOC が感染症および寄生虫症であった有害事象）で，最も多い事象は鼻咽頭炎（6 例，40.0%）であった。Grade 3 以上の感染及び感染に関連する有害事象は，大葉性肺炎，感染，肺炎及び敗血症（それぞれ 1 例，6.7%）に認められ，いずれも重篤な有害事象であった。

発疹は 6 例（40.0%）に認められ，紅斑性皮疹及び丘疹性皮疹がそれぞれ 1 例（6.7%）に認められた。これらの事象で重症度が Grade 3 以上の事象はなかった。

眼障害（SOC）の有害事象は 2 例に，腎および尿路障害（SOC）の有害事象は 3 例に認められた。これらの事象で，Grade 3 以上の有害事象又は重篤な有害事象はなかった。さらに，本試験では，他の悪性腫瘍，心臓障害（SOC），及び白血球症は認められなかった。

臨床検査の評価に関して，ベースラインから Grade 3 又は 4 に悪化した血液学的検査の異常変動は，Grade 3 のヘモグロビン減少（3 例，20.0%），Grade 3 及び 4 の好中球数減少（それぞれ 2 例，13.3%），及び Grade 3 の血小板数減少（1 例，6.7%）であった。ベースラインから Grade 3 又は 4 に悪化した血液生化学検査の異常変動は，Grade 3 のグルコース増加，Grade 3 のマグネシウム増加，及び Grade 3 のカリウム増加であり，それぞれ 1 例（6.7%）に認められた。プロトロンビン国際標準比は，ベースラインの Grade 0 からの増加が 5 例（33.3%）に認められ，重症度はいずれも Grade 1 と評価された。

QTcF での QTc 間隔は，CLL/SLL コホートの 1 例（6.7%）で 450 ms 超から 470 ms 以下であった。本試験では，QTcF のベースラインから 30 ms 超の延長は認められなかった。

2.7.6.2.1.3　結論

本試験では，日本人の再発性成熟 B 細胞腫瘍患者における，イブルチニブ 420 mg/日及び 560 mg/日投与の良好な忍容性及び安全性が示された。

イブルチニブ及びその主な代謝物 PCI-45227 の全身曝露量は，用量間で重なりがあったが，用量に伴って増加した。投与量にかかわらず，連日投与によるイブルチニブ及び代謝物 PCI-45227 の蓄積は少なかった。イブルチニブは循環中から比較的速やかに消失したが，BTK 活性部位占有率は，少なくともサイクル 1 の投与期間中に，約 90%を維持した。

有効性の結果から，イブルチニブは日本人の再発性成熟 B 細胞腫瘍患者に有効であることが示唆された。さらに，イブルチニブ 420 mg/日を投与した再発又は難治性 CLL/SLL 患者 8 例において，ORR の 95%CI 下限値が，治験実施計画書であらかじめ定義した無効値 20%を上回った。したがって，イブルチニブ 420 mg/日の投与は，日本人の再発又は難治性 CLL/SLL 患者においても，有効であることが示された。

結論として，本試験の被験者数は少数であるものの，上記に示した本試験で得られた安全性プロファイルから，再発性成熟 B 細胞腫瘍の日本人患者に対するイブルチニブ 420 mg/日及び 560 mg/日投与における忍容性は良好であることが示唆され，海外で認められた安全性プロファ

イルと大きな違いはなかった。さらに，イブルチニブの再発性成熟 B 細胞腫瘍の日本人患者に対する良好な有効性も示唆された。

以上より，再発性成熟 B 細胞腫瘍の日本人患者に対するイブルチニブのリスク - ベネフィットプロファイルは良好であった。

2.7.6.2.2 有害事象

JPN-101 試験の，因果関係を問わない有害事象を表 2.7.6.2-1 に，イブルチニブとの因果関係が否定できない有害事象を表 2.7.6.2-2 に示す。

表 2.7.6.2-1. 有害事象の概要（JPN-101 試験，All-Treated Analysis Population）

	420 mg/day			560 mg/day	
	Cohort 1	CLL/SLL Cohort	All	Cohort 2	All Cohorts
Analysis Set: All-Treated Analysis Population	3	6	9	6	15
Total No. of Subjects with TEAE	3 (100.0%)	6 (100.0%)	9 (100.0%)	6 (100.0%)	15 (100.0%)
MedDRA SOC/preferred term					
感染症および寄生虫症	3 (100.0%)	5 (83.3%)	8 (88.9%)	6 (100.0%)	14 (93.3%)
鼻咽頭炎	2 (66.7%)	0	2 (22.2%)	4 (66.7%)	6 (40.0%)
歯肉炎	0	2 (33.3%)	2 (22.2%)	0	2 (13.3%)
帯状疱疹	0	1 (16.7%)	1 (11.1%)	1 (16.7%)	2 (13.3%)
インフルエンザ	0	0	0	2 (33.3%)	2 (13.3%)
爪囲炎	0	1 (16.7%)	1 (11.1%)	1 (16.7%)	2 (13.3%)
咽頭炎	1 (33.3%)	1 (16.7%)	2 (22.2%)	0	2 (13.3%)
肺炎	0	1 (16.7%)	1 (11.1%)	1 (16.7%)	2 (13.3%)
鼻炎	0	1 (16.7%)	1 (11.1%)	1 (16.7%)	2 (13.3%)
副鼻腔炎	0	0	0	2 (33.3%)	2 (13.3%)
上気道感染	0	1 (16.7%)	1 (11.1%)	1 (16.7%)	2 (13.3%)
アデノイド咽頭炎	0	1 (16.7%)	1 (11.1%)	0	1 (6.7%)
蜂巣炎	0	0	0	1 (16.7%)	1 (6.7%)
毛包炎	0	0	0	1 (16.7%)	1 (6.7%)
胃腸炎	1 (33.3%)	0	1 (11.1%)	0	1 (6.7%)
単純ヘルペス	0	0	0	1 (16.7%)	1 (6.7%)
感染	0	1 (16.7%)	1 (11.1%)	0	1 (6.7%)
大葉性肺炎	0	0	0	1 (16.7%)	1 (6.7%)
外耳炎	0	0	0	1 (16.7%)	1 (6.7%)
敗血症	0	1 (16.7%)	1 (11.1%)	0	1 (6.7%)
皮膚感染	0	0	0	1 (16.7%)	1 (6.7%)
血液およびリンパ系障害	3 (100.0%)	5 (83.3%)	8 (88.9%)	5 (83.3%)	13 (86.7%)
好中球減少症	1 (33.3%)	3 (50.0%)	4 (44.4%)	4 (66.7%)	8 (53.3%)
貧血	1 (33.3%)	4 (66.7%)	5 (55.6%)	2 (33.3%)	7 (46.7%)
白血球減少症	0	1 (16.7%)	1 (11.1%)	4 (66.7%)	5 (33.3%)
白血球増加症	1 (33.3%)	1 (16.7%)	2 (22.2%)	2 (33.3%)	4 (26.7%)
血小板減少症	0	3 (50.0%)	3 (33.3%)	1 (16.7%)	4 (26.7%)
鉄欠乏性貧血	1 (33.3%)	0	1 (11.1%)	1 (16.7%)	2 (13.3%)
リンパ球減少症	1 (33.3%)	0	1 (11.1%)	1 (16.7%)	2 (13.3%)
リンパ球増加症	0	1 (16.7%)	1 (11.1%)	0	1 (6.7%)
好中球増加症	0	0	0	1 (16.7%)	1 (6.7%)

表 2.7.6.2-1. 有害事象の概要（JPN-101 試験，All-Treated Analysis Population）（続き）

	420 mg/day			560 mg/day	
	Cohort 1	CLL/SLL Cohort	All	Cohort 2	All Cohorts
臨床検査	2 (66.7%)	4 (66.7%)	6 (66.7%)	6 (100.0%)	12 (80.0%)
血中ビリルビン増加	2 (66.7%)	1 (16.7%)	3 (33.3%)	3 (50.0%)	6 (40.0%)
Ｃ－反応性蛋白増加	0	2 (33.3%)	2 (22.2%)	3 (50.0%)	5 (33.3%)
血小板数減少	0	1 (16.7%)	1 (11.1%)	3 (50.0%)	4 (26.7%)
血中重炭酸塩増加	0	1 (16.7%)	1 (11.1%)	2 (33.3%)	3 (20.0%)
血中乳酸脱水素酵素増加	0	2 (33.3%)	2 (22.2%)	1 (16.7%)	3 (20.0%)
体重減少	0	2 (33.3%)	2 (22.2%)	1 (16.7%)	3 (20.0%)
アミラーゼ増加	1 (33.3%)	0	1 (11.1%)	1 (16.7%)	2 (13.3%)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	1 (33.3%)	0	1 (11.1%)	1 (16.7%)	2 (13.3%)
血中重炭酸塩減少	0	1 (16.7%)	1 (11.1%)	1 (16.7%)	2 (13.3%)
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	1 (33.3%)	0	1 (11.1%)	0	1 (6.7%)
血中アルカリホスファターゼ増加	0	0	0	1 (16.7%)	1 (6.7%)
血中クレアチニン増加	0	1 (16.7%)	1 (11.1%)	0	1 (6.7%)
血中マグネシウム減少	0	1 (16.7%)	1 (11.1%)	0	1 (6.7%)
血中マグネシウム増加	0	0	0	1 (16.7%)	1 (6.7%)
血中カリウム増加	0	0	0	1 (16.7%)	1 (6.7%)
血中尿素増加	0	1 (16.7%)	1 (11.1%)	0	1 (6.7%)
尿中ウロビリノーゲン増加	1 (33.3%)	0	1 (11.1%)	0	1 (6.7%)
体重増加	1 (33.3%)	0	1 (11.1%)	0	1 (6.7%)
皮膚および皮下組織障害	3 (100.0%)	4 (66.7%)	7 (77.8%)	5 (83.3%)	12 (80.0%)
発疹	3 (100.0%)	2 (33.3%)	5 (55.6%)	1 (16.7%)	6 (40.0%)
皮膚乾燥	1 (33.3%)	1 (16.7%)	2 (22.2%)	2 (33.3%)	4 (26.7%)
点状出血	1 (33.3%)	1 (16.7%)	2 (22.2%)	2 (33.3%)	4 (26.7%)
爪の障害	1 (33.3%)	0	1 (11.1%)	1 (16.7%)	2 (13.3%)
ざ瘡	0	0	0	1 (16.7%)	1 (6.7%)
脱毛症	0	0	0	1 (16.7%)	1 (6.7%)
皮膚炎	0	0	0	1 (16.7%)	1 (6.7%)
水疱性皮膚炎	0	1 (16.7%)	1 (11.1%)	0	1 (6.7%)
薬疹	0	1 (16.7%)	1 (11.1%)	0	1 (6.7%)
皮脂欠乏性湿疹	1 (33.3%)	0	1 (11.1%)	0	1 (6.7%)
紅斑	1 (33.3%)	0	1 (11.1%)	0	1 (6.7%)
皮下出血	0	1 (16.7%)	1 (11.1%)	0	1 (6.7%)
紅斑性皮疹	0	1 (16.7%)	1 (11.1%)	0	1 (6.7%)
丘疹性皮疹	0	0	0	1 (16.7%)	1 (6.7%)
皮膚腫瘤	0	0	0	1 (16.7%)	1 (6.7%)
胃腸障害	2 (66.7%)	4 (66.7%)	6 (66.7%)	5 (83.3%)	11 (73.3%)
下痢	0	1 (16.7%)	1 (11.1%)	4 (66.7%)	5 (33.3%)
口内炎	0	1 (16.7%)	1 (11.1%)	2 (33.3%)	3 (20.0%)
腹部不快感	0	1 (16.7%)	1 (11.1%)	1 (16.7%)	2 (13.3%)
口唇炎	1 (33.3%)	1 (16.7%)	2 (22.2%)	0	2 (13.3%)
便秘	0	2 (33.3%)	2 (22.2%)	0	2 (13.3%)
悪心	0	1 (16.7%)	1 (11.1%)	1 (16.7%)	2 (13.3%)
嘔吐	0	2 (33.3%)	2 (22.2%)	0	2 (13.3%)
肛門出血	0	1 (16.7%)	1 (11.1%)	0	1 (6.7%)

表 2.7.6.2-1. 有害事象の概要（JPN-101 試験，All-Treated Analysis Population）（続き）

	420 mg/day			560 mg/day	
	Cohort 1	CLL/SLL Cohort	All	Cohort 2	All Cohorts
肛門の炎症	0	0	0	1 (16.7%)	1 (6.7%)
齲歯	1 (33.3%)	0	1 (11.1%)	0	1 (6.7%)
消化不良	0	1 (16.7%)	1 (11.1%)	0	1 (6.7%)
嚥下障害	0	1 (16.7%)	1 (11.1%)	0	1 (6.7%)
心窩部不快感	0	0	0	1 (16.7%)	1 (6.7%)
胃炎	0	1 (16.7%)	1 (11.1%)	0	1 (6.7%)
口腔内出血	0	1 (16.7%)	1 (11.1%)	0	1 (6.7%)
歯痛	0	1 (16.7%)	1 (11.1%)	0	1 (6.7%)
一般・全身障害および投与部位の状態	2 (66.7%)	4 (66.7%)	6 (66.7%)	3 (50.0%)	9 (60.0%)
発熱	1 (33.3%)	3 (50.0%)	4 (44.4%)	1 (16.7%)	5 (33.3%)
疲労	0	2 (33.3%)	2 (22.2%)	1 (16.7%)	3 (20.0%)
倦怠感	0	1 (16.7%)	1 (11.1%)	1 (16.7%)	2 (13.3%)
浮腫	0	1 (16.7%)	1 (11.1%)	1 (16.7%)	2 (13.3%)
局所腫脹	1 (33.3%)	0	1 (11.1%)	0	1 (6.7%)
代謝および栄養障害	1 (33.3%)	2 (33.3%)	3 (33.3%)	4 (66.7%)	7 (46.7%)
高リン酸塩血症	1 (33.3%)	2 (33.3%)	3 (33.3%)	0	3 (20.0%)
高血糖	0	0	0	2 (33.3%)	2 (13.3%)
高尿酸血症	0	2 (33.3%)	2 (22.2%)	0	2 (13.3%)
低リン酸血症	0	1 (16.7%)	1 (11.1%)	1 (16.7%)	2 (13.3%)
低蛋白血症	0	0	0	2 (33.3%)	2 (13.3%)
食欲減退	0	1 (16.7%)	1 (11.1%)	0	1 (6.7%)
脱水	0	1 (16.7%)	1 (11.1%)	0	1 (6.7%)
糖尿病	0	1 (16.7%)	1 (11.1%)	0	1 (6.7%)
高カリウム血症	0	1 (16.7%)	1 (11.1%)	0	1 (6.7%)
高マグネシウム血症	0	1 (16.7%)	1 (11.1%)	0	1 (6.7%)
低アルブミン血症	0	0	0	1 (16.7%)	1 (6.7%)
低カルシウム血症	0	0	0	1 (16.7%)	1 (6.7%)
低血糖症	0	0	0	1 (16.7%)	1 (6.7%)
栄養障害	0	1 (16.7%)	1 (11.1%)	0	1 (6.7%)
呼吸器，胸郭および縦隔障害	0	2 (33.3%)	2 (22.2%)	3 (50.0%)	5 (33.3%)
鼻出血	0	1 (16.7%)	1 (11.1%)	2 (33.3%)	3 (20.0%)
咳嗽	0	0	0	1 (16.7%)	1 (6.7%)
鼻閉	0	1 (16.7%)	1 (11.1%)	0	1 (6.7%)
咽頭の炎症	0	1 (16.7%)	1 (11.1%)	0	1 (6.7%)
上気道うっ血	0	0	0	1 (16.7%)	1 (6.7%)
筋骨格系および結合組織障害	1 (33.3%)	1 (16.7%)	2 (22.2%)	2 (33.3%)	4 (26.7%)
筋痙縮	0	0	0	2 (33.3%)	2 (13.3%)
出血性関節症	0	1 (16.7%)	1 (11.1%)	0	1 (6.7%)
四肢痛	1 (33.3%)	0	1 (11.1%)	0	1 (6.7%)
狭窄性腱鞘炎	0	1 (16.7%)	1 (11.1%)	0	1 (6.7%)
腎および尿路障害	1 (33.3%)	1 (16.7%)	2 (22.2%)	1 (16.7%)	3 (20.0%)
血尿	1 (33.3%)	0	1 (11.1%)	0	1 (6.7%)
神経因性膀胱	0	1 (16.7%)	1 (11.1%)	0	1 (6.7%)
蛋白尿	0	0	0	1 (16.7%)	1 (6.7%)
血管障害	0	1 (16.7%)	1 (11.1%)	2 (33.3%)	3 (20.0%)

表 2.7.6.2-1. 有害事象の概要（JPN-101 試験，All-Treated Analysis Population）（続き）

	420 mg/day			560 mg/day	
	Cohort 1	CLL/SLL Cohort	All	Cohort 2	All Cohorts
血腫	0	1 (16.7%)	1 (11.1%)	0	1 (6.7%)
充血	0	0	0	1 (16.7%)	1 (6.7%)
高血圧	0	0	0	1 (16.7%)	1 (6.7%)
耳および迷路障害	0	0	0	2 (33.3%)	2 (13.3%)
聴覚障害	0	0	0	1 (16.7%)	1 (6.7%)
回転性めまい	0	0	0	1 (16.7%)	1 (6.7%)
眼障害	0	1 (16.7%)	1 (11.1%)	1 (16.7%)	2 (13.3%)
上強膜炎	0	1 (16.7%)	1 (11.1%)	0	1 (6.7%)
霧視	0	0	0	1 (16.7%)	1 (6.7%)
肝胆道系障害	0	0	0	2 (33.3%)	2 (13.3%)
肝機能異常	0	0	0	1 (16.7%)	1 (6.7%)
高ビリルビン血症	0	0	0	1 (16.7%)	1 (6.7%)
傷害，中毒および処置合併症	0	0	0	2 (33.3%)	2 (13.3%)
節足動物咬傷	0	0	0	1 (16.7%)	1 (6.7%)
熱傷	0	0	0	1 (16.7%)	1 (6.7%)
神経系障害	0	2 (33.3%)	2 (22.2%)	0	2 (13.3%)
浮動性めまい	0	1 (16.7%)	1 (11.1%)	0	1 (6.7%)
頭痛	0	1 (16.7%)	1 (11.1%)	0	1 (6.7%)
精神障害	0	0	0	1 (16.7%)	1 (6.7%)
不眠症	0	0	0	1 (16.7%)	1 (6.7%)

Key: TEAE=Treatment-Emergent Adverse Event
Note: Adverse events were coded using MedDRA Version 16.1.

[TSFAE03A.rtf] [JNJ-54179060\PCI32765JPN101\DBR_CSR\RE_CSR\Program tsfae03a.sas] 11JUL2014, 11:51

表 2.7.6.2-2. イブルチニブとの因果関係の否定できない有害事象の概要
（JPN-101 試験，All-Treated Analysis Population）

	420 mg/day			560 mg/day	
	Cohort 1	CLL/SLL Cohort	All	Cohort 2	All Cohorts
Analysis Set: All-Treated Analysis Population	3	6	9	6	15
Total No. of Subjects with any Drug Related TEAE[a]	3 (100.0%)	6 (100.0%)	9 (100.0%)	6 (100.0%)	15 (100.0%)
MedDRA SOC/preferred term					
血液およびリンパ系障害	3 (100.0%)	5 (83.3%)	8 (88.9%)	5 (83.3%)	13 (86.7%)
好中球減少症	1 (33.3%)	3 (50.0%)	4 (44.4%)	4 (66.7%)	8 (53.3%)
貧血	1 (33.3%)	4 (66.7%)	5 (55.6%)	2 (33.3%)	7 (46.7%)
白血球減少症	0	1 (16.7%)	1 (11.1%)	4 (66.7%)	5 (33.3%)
白血球増加症	1 (33.3%)	1 (16.7%)	2 (22.2%)	2 (33.3%)	4 (26.7%)
血小板減少症	0	2 (33.3%)	2 (22.2%)	1 (16.7%)	3 (20.0%)
鉄欠乏性貧血	1 (33.3%)	0	1 (11.1%)	1 (16.7%)	2 (13.3%)
リンパ球減少症	1 (33.3%)	0	1 (11.1%)	1 (16.7%)	2 (13.3%)
リンパ球増加症	0	1 (16.7%)	1 (11.1%)	0	1 (6.7%)
好中球増加症	0	0	0	1 (16.7%)	1 (6.7%)

表 2.7.6.2-2. イブルチニブとの因果関係の否定できない有害事象の概要
（JPN-101 試験，All-Treated Analysis Population）（続き）

	420 mg/day			560 mg/day	
	Cohort 1	CLL/SLL Cohort	All	Cohort 2	All Cohorts
胃腸障害	1 (33.3%)	4 (66.7%)	5 (55.6%)	5 (83.3%)	10 (66.7%)
下痢	0	1 (16.7%)	1 (11.1%)	3 (50.0%)	4 (26.7%)
口内炎	0	1 (16.7%)	1 (11.1%)	2 (33.3%)	3 (20.0%)
腹部不快感	0	1 (16.7%)	1 (11.1%)	1 (16.7%)	2 (13.3%)
口唇炎	1 (33.3%)	1 (16.7%)	2 (22.2%)	0	2 (13.3%)
嘔吐	0	2 (33.3%)	2 (22.2%)	0	2 (13.3%)
肛門の炎症	0	0	0	1 (16.7%)	1 (6.7%)
消化不良	0	1 (16.7%)	1 (11.1%)	0	1 (6.7%)
心窩部不快感	0	0	0	1 (16.7%)	1 (6.7%)
胃炎	0	1 (16.7%)	1 (11.1%)	0	1 (6.7%)
悪心	0	1 (16.7%)	1 (11.1%)	0	1 (6.7%)
皮膚および皮下組織障害	3 (100.0%)	4 (66.7%)	7 (77.8%)	3 (50.0%)	10 (66.7%)
点状出血	1 (33.3%)	1 (16.7%)	2 (22.2%)	2 (33.3%)	4 (26.7%)
発疹	2 (66.7%)	2 (33.3%)	4 (44.4%)	0	4 (26.7%)
皮膚乾燥	1 (33.3%)	0	1 (11.1%)	2 (33.3%)	3 (20.0%)
爪の障害	1 (33.3%)	0	1 (11.1%)	1 (16.7%)	2 (13.3%)
ざ瘡	0	0	0	1 (16.7%)	1 (6.7%)
脱毛症	0	0	0	1 (16.7%)	1 (6.7%)
皮膚炎	0	0	0	1 (16.7%)	1 (6.7%)
水疱性皮膚炎	0	1 (16.7%)	1 (11.1%)	0	1 (6.7%)
紅斑	1 (33.3%)	0	1 (11.1%)	0	1 (6.7%)
紅斑性皮疹	0	1 (16.7%)	1 (11.1%)	0	1 (6.7%)
臨床検査	2 (66.7%)	3 (50.0%)	5 (55.6%)	4 (66.7%)	9 (60.0%)
血中ビリルビン増加	2 (66.7%)	1 (16.7%)	3 (33.3%)	3 (50.0%)	6 (40.0%)
血小板数減少	0	1 (16.7%)	1 (11.1%)	3 (50.0%)	4 (26.7%)
アミラーゼ増加	1 (33.3%)	0	1 (11.1%)	1 (16.7%)	2 (13.3%)
血中乳酸脱水素酵素増加	0	1 (16.7%)	1 (11.1%)	1 (16.7%)	2 (13.3%)
Ｃ－反応性蛋白増加	0	1 (16.7%)	1 (11.1%)	1 (16.7%)	2 (13.3%)
体重減少	0	1 (16.7%)	1 (11.1%)	1 (16.7%)	2 (13.3%)
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	1 (33.3%)	0	1 (11.1%)	0	1 (6.7%)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	1 (33.3%)	0	1 (11.1%)	0	1 (6.7%)
血中アルカリホスファターゼ増加	0	0	0	1 (16.7%)	1 (6.7%)
血中重炭酸塩減少	0	0	0	1 (16.7%)	1 (6.7%)
血中重炭酸塩増加	0	1 (16.7%)	1 (11.1%)	0	1 (6.7%)
血中マグネシウム減少	0	1 (16.7%)	1 (11.1%)	0	1 (6.7%)
血中マグネシウム増加	0	0	0	1 (16.7%)	1 (6.7%)
尿中ウロビリノーゲン増加	1 (33.3%)	0	1 (11.1%)	0	1 (6.7%)
感染症および寄生虫症	1 (33.3%)	4 (66.7%)	5 (55.6%)	3 (50.0%)	8 (53.3%)
鼻咽頭炎	1 (33.3%)	0	1 (11.1%)	2 (33.3%)	3 (20.0%)
歯肉炎	0	2 (33.3%)	2 (22.2%)	0	2 (13.3%)
帯状疱疹	0	1 (16.7%)	1 (11.1%)	1 (16.7%)	2 (13.3%)
爪囲炎	0	1 (16.7%)	1 (11.1%)	1 (16.7%)	2 (13.3%)
肺炎	0	1 (16.7%)	1 (11.1%)	1 (16.7%)	2 (13.3%)

表 2.7.6.2-2. イブルチニブとの因果関係の否定できない有害事象の概要
（JPN-101 試験，All-Treated Analysis Population）（続き）

	420 mg/day			560 mg/day	
	Cohort 1	CLL/SLL Cohort	All	Cohort 2	All Cohorts
アデノイド咽頭炎	0	1 (16.7%)	1 (11.1%)	0	1 (6.7%)
毛包炎	0	0	0	1 (16.7%)	1 (6.7%)
感染	0	1 (16.7%)	1 (11.1%)	0	1 (6.7%)
大葉性肺炎	0	0	0	1 (16.7%)	1 (6.7%)
咽頭炎	1 (33.3%)	0	1 (11.1%)	0	1 (6.7%)
鼻炎	0	0	0	1 (16.7%)	1 (6.7%)
敗血症	0	1 (16.7%)	1 (11.1%)	0	1 (6.7%)
皮膚感染	0	0	0	1 (16.7%)	1 (6.7%)
上気道感染	0	0	0	1 (16.7%)	1 (6.7%)
一般・全身障害および投与部位の状態	1 (33.3%)	3 (50.0%)	4 (44.4%)	3 (50.0%)	7 (46.7%)
疲労	0	2 (33.3%)	2 (22.2%)	1 (16.7%)	3 (20.0%)
倦怠感	0	1 (16.7%)	1 (11.1%)	1 (16.7%)	2 (13.3%)
発熱	0	1 (16.7%)	1 (11.1%)	1 (16.7%)	2 (13.3%)
局所腫脹	1 (33.3%)	0	1 (11.1%)	0	1 (6.7%)
浮腫	0	0	0	1 (16.7%)	1 (6.7%)
代謝および栄養障害	1 (33.3%)	2 (33.3%)	3 (33.3%)	4 (66.7%)	7 (46.7%)
高血糖	0	0	0	2 (33.3%)	2 (13.3%)
高リン酸塩血症	1 (33.3%)	1 (16.7%)	2 (22.2%)	0	2 (13.3%)
低蛋白血症	0	0	0	2 (33.3%)	2 (13.3%)
食欲減退	0	1 (16.7%)	1 (11.1%)	0	1 (6.7%)
脱水	0	1 (16.7%)	1 (11.1%)	0	1 (6.7%)
高カリウム血症	0	1 (16.7%)	1 (11.1%)	0	1 (6.7%)
高尿酸血症	0	1 (16.7%)	1 (11.1%)	0	1 (6.7%)
低カルシウム血症	0	0	0	1 (16.7%)	1 (6.7%)
低血糖症	0	0	0	1 (16.7%)	1 (6.7%)
低リン酸血症	0	0	0	1 (16.7%)	1 (6.7%)
呼吸器，胸郭および縦隔障害	0	1 (16.7%)	1 (11.1%)	2 (33.3%)	3 (20.0%)
咳嗽	0	0	0	1 (16.7%)	1 (6.7%)
鼻出血	0	0	0	1 (16.7%)	1 (6.7%)
咽頭の炎症	0	1 (16.7%)	1 (11.1%)	0	1 (6.7%)
肝胆道系障害	0	0	0	2 (33.3%)	2 (13.3%)
肝機能異常	0	0	0	1 (16.7%)	1 (6.7%)
高ビリルビン血症	0	0	0	1 (16.7%)	1 (6.7%)
筋骨格系および結合組織障害	0	1 (16.7%)	1 (11.1%)	1 (16.7%)	2 (13.3%)
出血性関節症	0	1 (16.7%)	1 (11.1%)	0	1 (6.7%)
筋痙縮	0	0	0	1 (16.7%)	1 (6.7%)
血管障害	0	1 (16.7%)	1 (11.1%)	1 (16.7%)	2 (13.3%)
血腫	0	1 (16.7%)	1 (11.1%)	0	1 (6.7%)
高血圧	0	0	0	1 (16.7%)	1 (6.7%)
眼障害	0	1 (16.7%)	1 (11.1%)	0	1 (6.7%)
上強膜炎	0	1 (16.7%)	1 (11.1%)	0	1 (6.7%)
腎および尿路障害	1 (33.3%)	0	1 (11.1%)	0	1 (6.7%)
血尿	1 (33.3%)	0	1 (11.1%)	0	1 (6.7%)

表 2.7.6.2-2. イブルチニブとの因果関係の否定できない有害事象の概要
（JPN-101 試験，All-Treated Analysis Population）（続き）

	420 mg/day			560 mg/day	
	Cohort 1	CLL/SLL Cohort	All	Cohort 2	All Cohorts

Key: TEAE=Treatment-Emergent Adverse Event
[a] Drug related AE is defined as an event related to study agent (relationship to study agent is possible, probable or very likely).
Note: Adverse events were coded using MedDRA Version 16.1.

[TSFAE04A.rtf] [JNJ-54179060\PCI32765JPN101\DBR_CSR\RE_CSR\Program tsfae04a.sas] 11JUL2014, 11:51

2.7.6.2.3　死亡及び重篤な有害事象の個別症例の詳細

(1) 最終投与後 30 日以内の死亡例（疾患進行を除く）

該当なし

(2) 治験薬との因果関係が否定できない重篤な有害事象（上記及び疾患進行を除く）

1) Subject ID：810107

Tumor Subtype	Cohort	Age (years)	Sex	Race	ECOG
CLL	COHORT3: CLL	6[redacted]	Female	Asian	1

Treatment-Emergent Adverse Events

Reported Term	MedDRA Preferred Term	Dose at Onset of AE (mg)	Start Date/ End Date	AE Start Day	Duration (Days)	SAE	DLT [1)]	Grade [2)]	Add Treat [3)]	Out-come	Causality	Action Taken
STOMATITIS	口内炎	280	28Oct2013/ 10Nov2013	146	14	Y		3	Y	RECOVERED/RESOLVED	POSSIBLE	DRUG WITHDRAWN
STOMATITIS	口内炎	420	26Jun2013/ 07Aug2013	22	43	N	N	2	Y	RECOVERED/RESOLVED	POSSIBLE	DRUG INTERRUPTED
FATIGUE	疲労	420	29Jun2013/ 07Aug2013	25	40	N	N	1	N	RECOVERED/RESOLVED	POSSIBLE	DOSE NOT CHANGED
ANEMIA	貧血	420	03Jul2013/ 10Jul2013	29	8	N	N	1	N	RECOVERED/RESOLVED	POSSIBLE	DOSE NOT CHANGED
DIZZINESS	浮動性めまい	0	27Jul2013/ 27Jul2013	53	1	N		2	N	RECOVERED/RESOLVED	NOT RELATED	DOSE NOT CHANGED
FEVER	発熱	0	29Jul2013/ 01Aug2013	55	4	N		1	Y	RECOVERED/RESOLVED	NOT RELATED	DOSE NOT CHANGED
LDH INCREASED	血中乳酸脱水素酵素増加	420	31Jul2013/ 04Sep2013	57	36	N		1	N	RECOVERED/RESOLVED	NOT RELATED	DOSE NOT CHANGED
CRP INCREASED	Ｃ－反応性蛋白増加	420	31Jul2013/ 14Aug2013	57	15	N		1	N	RECOVERED/RESOLVED	NOT RELATED	DOSE NOT CHANGED
THROMBOCYTOPENIA	血小板減少症	420	31Jul2013/ 07Aug2013	57	8	N		2	N	RECOVERED/RESOLVED	NOT RELATED	DOSE NOT CHANGED
HCO3 DECREASED	血中重炭酸塩減少	420	31Jul2013/ 07Aug2013	57	8	N		1	N	RECOVERED/RESOLVED	NOT RELATED	DOSE NOT CHANGED
HYPERURICEMIA	高尿酸血症	420	31Jul2013/ 07Aug2013	57	8	N		1	N	RECOVERED/RESOLVED	NOT RELATED	DOSE NOT CHANGED

Reported Term	MedDRA Preferred Term	Dose at Onset of AE (mg)	Start Date/ End Date	AE Start Day	Duration (Days)	SAE	DLT [1)]	Grade [2)]	Add Treat [3)]	Out-come	Causality	Action Taken
HYPOPHOSPHATEMIA	低リン酸血症	420	31Jul2013/ 07Aug2013	57	8	N		2	N	RECOVERED/RESOLVED	NOT RELATED	DOSE NOT CHANGED
STOMATITIS	口内炎	420	07Aug2013/ 02Oct2013	64	57	N		1	Y	RECOVERED/RESOLVED	POSSIBLE	DOSE NOT CHANGED
HCO3 INCREASED	血中重炭酸塩増加	420	07Aug2013/ 30Oct2013	64	85	N		1	N	RECOVERED/RESOLVED	POSSIBLE	DOSE NOT CHANGED
HYPERPHOSPHATEMIA	高リン酸塩血症	420	14Aug2013/ 21Aug2013	71	8	N		1	N	RECOVERED/RESOLVED	POSSIBLE	DOSE NOT CHANGED
HYPERKALEMIA	高カリウム血症	420	14Aug2013/ 21Aug2013	71	8	N		1	N	RECOVERED/RESOLVED	POSSIBLE	DOSE NOT CHANGED
FATIGUE	疲労	420	18Aug2013/	75		N		1	N	NOT RECOVERED/NOT RESOLVED	POSSIBLE	DOSE NOT CHANGED
EPISCLERITIS	上強膜炎	420	05Sep2013/ 28Oct2013	93	54	N		2	Y	RECOVERED/RESOLVED	POSSIBLE	DOSE NOT CHANGED
STOMATITIS	口内炎	420	02Oct2013/ 28Oct2013	120	27	N		2	Y	RECOVERED/RESOLVED	POSSIBLE	DOSE REDUCED
GINGIVITIS	歯肉炎	420	02Oct2013/	120		N		2	Y	NOT RECOVERED/NOT RESOLVED	POSSIBLE	DOSE NOT CHANGED
PHARYNGEAL MUCOSITIS	咽頭の炎症	420	20Oct2013/ 07Nov2013	138	19	N		2	Y	RECOVERED/RESOLVED	POSSIBLE	DOSE NOT CHANGED
EPISCLERITIS	上強膜炎	280	28Oct2013/ 17Nov2013	146	21	N		1	Y	RECOVERED/RESOLVED	POSSIBLE	NOT APPLICABLE
CONSTIPATION	便秘	280	28Oct2013/	146		N		1	Y	NOT RECOVERED/NOT RESOLVED	NOT RELATED	NOT APPLICABLE
MALNUTRITION	栄養障害		29Oct2013/	147		N		1	Y	NOT RECOVERED/NOT RESOLVED	NOT RELATED	NOT APPLICABLE
DERMATITIS BULLOUS	水疱性皮膚炎		29Oct2013/ 31Oct2013	147	3	N		1	Y	RECOVERED/RESOLVED	POSSIBLE	NOT APPLICABLE
DERMATITIS BULLOUS	水疱性皮膚炎		01Nov2013/ 05Nov2013	150	5	N		2	Y	RECOVERED/RESOLVED	POSSIBLE	NOT APPLICABLE
ANEMIA	貧血		01Nov2013/	150		N		1	N	NOT RECOVERED/NOT RESOLVED	NOT RELATED	NOT APPLICABLE

Reported Term	MedDRA Preferred Term	Dose at Onset of AE (mg)	Start Date/ End Date	AE Start Day	Duration (Days)	SAE	DLT [1)]	Grade [2)]	Add Treat [3)]	Out-come	Causality	Action Taken
PITTING EDEMA	浮腫		05Nov2013/	154		N		1	N	NOT RECOVERED/NOT RESOLVED	NOT RELATED	NOT APPLICABLE
LDH INCREASED	血中乳酸脱水素酵素増加		05Nov2013/	154		N		1	N	NOT RECOVERED/NOT RESOLVED	NOT RELATED	NOT APPLICABLE
DRUG ERUPTION	薬疹		06Nov2013/ 07Nov2013	155	2	N		1	Y	RECOVERED/RESOLVED	NOT RELATED	NOT APPLICABLE
DERMATITIS BULLOUS	水疱性皮膚炎		06Nov2013/ 14Nov2013	155	9	N		1	Y	RECOVERED/RESOLVED	POSSIBLE	NOT APPLICABLE
FEVER	発熱		06Nov2013/ 06Nov2013	155	1	N		1	N	RECOVERED/RESOLVED	NOT RELATED	NOT APPLICABLE
STOMATITIS	口内炎		11Nov2013/ 02Dec2013	160	22	N		2	Y	RECOVERED/RESOLVED	POSSIBLE	NOT APPLICABLE

1) DLT assessment included all toxicities observed during the SD phase and through Day 35, Cycle 1 of the MD phase for Cohort 1, and all toxicities observed through Day 35, Cycle 1 for Cohort 2.
2) CTC AE Toxicity
3) Concomitant or Additional Treatment Given
Key: TEAE=Treatment-Emergent Adverse Event, SAE=Serious Adverse Event, DLT=Dose-Limiting Toxicity
Note: Adverse events were coded using MedDRA Version 16.1.

Diagnosis

Tumor Subtype	Other Subtype	Time since Initial Diagnosis (months)	RAI Stage	Binet Stage
CLL		127.1	RAI STAGE III	B

Note: Time since initial diagnosis (in months, 30.25 days) is derived from date of initial diagnosis to screening.

Medical History

MedDRA Preferred Term	Reported Term	End Relative to Reference Period
眼乾燥	DRY EYES	DURING/AFTER
末梢性ニューロパチー	PERIPHERAL NEUROPATHY	DURING/AFTER

Prior Therapies and Regimens

Name of Treatment or regimen	Start Date	End Date	Number of Courses	Effect	maintenance therapy [1)]
R-CHOP	05Feb2003	23Apr2003	6	CR	N
GA101	14Apr2009	08Sep2010	8	SD	
R-C-MOPP	24Nov2010	27Jul2011	8	SD	N
R-BENDAMUSTINE	20Jun2012	03Oct2012	4	PR	N

1) If rituximab was given, was this considered maintenance therapy

Study Drug Administration

Visit	Start Date of Treatment	End Date of Treatment	Study Day of Start of Treatment	End Day of Start of Treatment	Dose per Administration (mg)	Reason for Dose Change (Other Specify)
CYCLE 1, DAY 1	05Jun2013	05Jun2013	1	1	420	NO CHANGE
CYCLE 2, DAY 1	06Jun2013	10Jul2013	2	36	420	NO CHANGE
CYCLE 3, DAY 1	11Jul2013	23Jul2013	37	49	420	NO CHANGE
CYCLE 3, DAY 1	24Jul2013	30Jul2013	50	56	0	ADVERSE EVENT
CYCLE 3, DAY 1	31Jul2013	07Aug2013	57	64	420	NO CHANGE
CYCLE 4, DAY 1	08Aug2013	04Sep2013	65	92	420	NO CHANGE
CYCLE 5, DAY 1	05Sep2013	02Oct2013	93	120	420	NO CHANGE
END OF TREATMENT	03Oct2013	22Oct2013	121	140	420	NO CHANGE
END OF TREATMENT	23Oct2013	28Oct2013	141	146	280	ADVERSE EVENT

2) Subject ID：810301

Tumor Subtype	Cohort	Age (years)	Sex	Race	ECOG
CLL	COHORT3: CLL	7[redacted]	Male	Asian	1

Treatment-Emergent Adverse Events

Reported Term	MedDRA Preferred Term	Dose at Onset of AE (mg)	Start Date/ End Date	AE Start Day	Duration (Days)	SAE	DLT [1)]	Grade [2)]	Add Treat [3)]	Out-come	Causality	Action Taken
PNEUMONIA	肺炎	420	30Apr2013/ 08May2013	7	9	Y	Y	3	Y	RECOVERED/RESOLVED	PROBABLE	DOSE REDUCED
SEPSIS	敗血症	420	30Apr2013/ 09May2013	7	10	Y	Y	3	Y	RECOVERED/RESOLVED	PROBABLE	DOSE REDUCED
INFECTION	感染	280	18Jan2014/ 12Feb2014	270	26	Y		3	Y	RECOVERED/RESOLVED	POSSIBLE	DRUG INTERRUPTED
ANOREXIA	食欲減退	280	06May2014/ 22May2014	378	17	Y		2	Y	RECOVERED/RESOLVED	PROBABLE	DRUG INTERRUPTED
PNEUMONIA	肺炎	0	04Jun2014/	407		Y		3	Y	NOT RECOVERED/NOT RESOLVED	POSSIBLE	DRUG INTERRUPTED
NAUSEA	悪心	420	24Apr2013/ 26Jul2013	1	94	N	N	2	Y	RECOVERED/RESOLVED	POSSIBLE	DOSE NOT CHANGED
PLATELET COUNT DECREASED	血小板数減少	420	25Apr2013/ 01May2013	2	7	N	Y	2	Y	RECOVERED/RESOLVED	POSSIBLE	DOSE REDUCED
LEUKOCYTOSIS	白血球増加症	420	25Apr2013/ 29Apr2013	2	5	N	N	1	N	RECOVERED/RESOLVED	POSSIBLE	DOSE NOT CHANGED
LYMPHOCYTOSIS	リンパ球増加症	420	25Apr2013/ 29Apr2013	2	5	N	N	1	N	RECOVERED/RESOLVED	POSSIBLE	DOSE NOT CHANGED
LDH INCREASED	血中乳酸脱水素酵素増加	420	25Apr2013/ 26Apr2013	2	2	N	N	1	N	RECOVERED/RESOLVED	PROBABLE	DOSE NOT CHANGED
HYPERPHOSPHATEMIA	高リン酸塩血症	420	25Apr2013/ 28Apr2013	2	4	N	N	1	N	RECOVERED/RESOLVED	DOUBTFUL	DOSE NOT CHANGED
CONSTIPATION	便秘	420	26Apr2013/	3		N	N	2	Y	NOT RECOVERED/NOT RESOLVED	NOT RELATED	DOSE NOT CHANGED

Reported Term	MedDRA Preferred Term	Dose at Onset of AE (mg)	Start Date/ End Date	AE Start Day	Duration (Days)	SAE	DLT [1)]	Grade [2)]	Add Treat [3)]	Out-come	Causality	Action Taken
EXACERBATION OF HYPERURICAEMIA	高尿酸血症	420	26Apr2013/ 28Apr2013	3	3	N	N	1	N	RECOVERED/RESOLVED	POSSIBLE	DOSE NOT CHANGED
DE QUERVAIN'S TENOSYNOVITIS	狭窄性腱鞘炎	420	27Apr2013/ 13May2014	4	382	N	N	2	Y	RECOVERED/RESOLVED	DOUBTFUL	DOSE NOT CHANGED
ANEMIA	貧血	420	28Apr2013/ 02May2013	5	5	N	N	1	Y	RECOVERED/RESOLVED	PROBABLE	DOSE NOT CHANGED
RHINITIS	鼻炎	420	28Apr2013/ 29Apr2013	5	2	N	N	1	Y	RECOVERED/RESOLVED	DOUBTFUL	DOSE NOT CHANGED
ORAL HAEMORRHAGE	口腔内出血	420	29Apr2013/ 07Jul2013	6	70	N	N	1	N	RECOVERED/RESOLVED	DOUBTFUL	DOSE NOT CHANGED
EPISTAXIS	鼻出血	420	29Apr2013/ 06May2013	6	8	N	N	1	N	RECOVERED/RESOLVED	DOUBTFUL	DOSE NOT CHANGED
LEUKOCYTOSIS	白血球増加症	420	29Apr2013/ 02May2013	6	4	N	N	2	N	RECOVERED/RESOLVED	POSSIBLE	DOSE NOT CHANGED
LYMPHOCYTOSIS	リンパ球増加症	420	29Apr2013/ 02May2013	6	4	N	N	2	N	RECOVERED/RESOLVED	POSSIBLE	DOSE NOT CHANGED
HYPERMAGNESEMIA	高マグネシウム血症	420	30Apr2013/ 07May2013	7	8	N	N	3	N	RECOVERED/RESOLVED	DOUBTFUL	DOSE NOT CHANGED
LDH INCREASED	血中乳酸脱水素酵素増加	420	30Apr2013/ 01May2013	7	2	N	N	1	N	RECOVERED/RESOLVED	DOUBTFUL	DOSE NOT CHANGED
PLATELET COUNT DECREASED	血小板数減少	0	01May2013/ 04May2013	8	4	N	Y	1	Y	RECOVERED/RESOLVED	PROBABLE	DOSE REDUCED
LEUKOCYTOSIS	白血球増加症	0	02May2013/ 11May2013	9	10	N	N	1	N	RECOVERED/RESOLVED	POSSIBLE	DOSE NOT CHANGED
LYMPHOCYTOSIS	リンパ球増加症	0	02May2013/ 11May2013	9	10	N	N	1	N	RECOVERED/RESOLVED	POSSIBLE	DOSE NOT CHANGED
ANEMIA	貧血	0	06May2013/ 07May2013	13	2	N	N	1	N	RECOVERED/RESOLVED	PROBABLE	DOSE NOT CHANGED

Reported Term	MedDRA Preferred Term	Dose at Onset of AE (mg)	Start Date/ End Date	AE Start Day	Duration (Days)	SAE	DLT [1)]	Grade [2)]	Add Treat [3)]	Out-come	Causality	Action Taken
MALAISE	倦怠感	0	08May2013/ 23Oct2013	15	169	N	N	2	N	RECOVERED/RESOLVED	PROBABLE	DOSE NOT CHANGED
ANEMIA	貧血	280	09May2013/ 10May2013	16	2	N		1	N	RECOVERED/RESOLVED	PROBABLE	DOSE NOT CHANGED
WEIGHT LOSS	体重減少	280	09May2013/ 25May2013	16	17	N		1	N	RECOVERED/RESOLVED	DOUBTFUL	DOSE NOT CHANGED
LDH INCREASED	血中乳酸脱水素酵素増加	280	10May2013/ 11May2013	17	2	N		1	N	RECOVERED/RESOLVED	DOUBTFUL	DOSE NOT CHANGED
ANEMIA	貧血	280	11May2013/ 15May2013	18	5	N		1	N	RECOVERED/RESOLVED	PROBABLE	DOSE NOT CHANGED
LEUKOCYTOSIS	白血球増加症	280	11May2013/ 08Jul2013	18	59	N		2	N	RECOVERED/RESOLVED	POSSIBLE	DOSE NOT CHANGED
LYMPHOCYTOSIS	リンパ球増加症	280	11May2013/ 08Jul2013	18	59	N		2	N	RECOVERED/RESOLVED	POSSIBLE	DOSE NOT CHANGED
ANOREXIA	食欲減退	280	15May2013/ 02Jul2013	22	49	N		1	N	RECOVERED/RESOLVED	PROBABLE	DOSE NOT CHANGED
PLATELET COUNT DECREASED	血小板数減少	280	15May2013/ 16May2013	22	2	N		1	N	RECOVERED/RESOLVED	PROBABLE	DOSE NOT CHANGED
ANEMIA	貧血	280	15May2013/ 16May2013	22	2	N		2	N	RECOVERED/RESOLVED	PROBABLE	DOSE NOT CHANGED
PETECHIAE	点状出血	280	15May2013/ 21May2013	22	7	N		1	N	RECOVERED/RESOLVED	PROBABLE	DOSE NOT CHANGED
ANEMIA	貧血	280	16May2013/ 18May2013	23	3	N		1	N	RECOVERED/RESOLVED	PROBABLE	DOSE NOT CHANGED
PLATELET COUNT DECREASED	血小板数減少	280	17May2013/ 18May2013	24	2	N		1	N	RECOVERED/RESOLVED	PROBABLE	DOSE NOT CHANGED
PLATELET COUNT DECREASED	血小板数減少	280	18May2013/ 03Jun2013	25	17	N		2	N	RECOVERED/RESOLVED	PROBABLE	DOSE NOT CHANGED

Reported Term	MedDRA Preferred Term	Dose at Onset of AE (mg)	Start Date/ End Date	AE Start Day	Duration (Days)	SAE	DLT [1)]	Grade [2)]	Add Treat [3)]	Out-come	Causality	Action Taken
ANEMIA	貧血	280	18May2013/ 19May2013	25	2	N		2	Y	RECOVERED/RESOLVED	PROBABLE	DOSE NOT CHANGED
ANEMIA	貧血	280	19May2013/ 27May2013	26	9	N		1	Y	RECOVERED/RESOLVED	PROBABLE	DOSE NOT CHANGED
FEVER	発熱	280	20May2013/ 20May2013	27	1	N		1	N	RECOVERED/RESOLVED	POSSIBLE	DOSE NOT CHANGED
CRP INCREASED	Ｃ－反応性蛋白増加	280	20May2013/ 24May2013	27	5	N		1	N	RECOVERED/RESOLVED	POSSIBLE	DOSE NOT CHANGED
PETECHIAE	点状出血	280	21May2013/ 13Aug2013	28	85	N		2	Y	RECOVERED/RESOLVED	PROBABLE	DOSE NOT CHANGED
VOMIT	嘔吐	280	23May2013/ 24May2013	30	2	N		1	N	RECOVERED/RESOLVED	POSSIBLE	DOSE NOT CHANGED
DRY SKIN	皮膚乾燥	280	24May2013/ 27Jul2013	31	65	N		1	Y	RECOVERED/RESOLVED	DOUBTFUL	DOSE NOT CHANGED
WEIGHT LOSS	体重減少	280	25May2013/ 11Jul2013	32	48	N		2	N	RECOVERED/RESOLVED	PROBABLE	DOSE NOT CHANGED
GASTRITIS	胃炎	280	26May2013/ 26Jul2013	33	62	N		2	Y	RECOVERED/RESOLVED	POSSIBLE	DOSE NOT CHANGED
ANEMIA	貧血	280	31May2013/ 03Jun2013	38	4	N		1	N	RECOVERED/RESOLVED	PROBABLE	DOSE NOT CHANGED
VOMIT	嘔吐	280	31May2013/ 31May2013	38	1	N		1	N	RECOVERED/RESOLVED	POSSIBLE	DOSE NOT CHANGED
PLATELET COUNT DECREASED	血小板数減少	280	03Jun2013/ 05Jun2013	41	3	N		1	N	RECOVERED/RESOLVED	PROBABLE	DOSE NOT CHANGED
ANEMIA	貧血	280	03Jun2013/ 05Jun2013	41	3	N		2	Y	RECOVERED/RESOLVED	PROBABLE	DOSE NOT CHANGED
ANEMIA	貧血	280	05Jun2013/ 08Jul2013	43	34	N		1	Y	RECOVERED/RESOLVED	PROBABLE	DOSE NOT CHANGED

Reported Term	MedDRA Preferred Term	Dose at Onset of AE (mg)	Start Date/ End Date	AE Start Day	Duration (Days)	SAE	DLT [1)]	Grade [2)]	Add Treat [3)]	Out-come	Causality	Action Taken
PLATELET COUNT DECREASED	血小板数減少	280	07Jun2013/ 15Jun2013	45	9	N		1	N	RECOVERED/RESOLVED	PROBABLE	DOSE NOT CHANGED
VOMIT	嘔吐	280	09Jun2013/ 09Jun2013	47	1	N		1	N	RECOVERED/RESOLVED	POSSIBLE	DOSE NOT CHANGED
JOINT HAEMATOMA	出血性関節症	280	13Jun2013/ 07Jul2013	51	25	N		2	Y	RECOVERED/RESOLVED	PROBABLE	DOSE NOT CHANGED
ANAL HEMORRHAGE	肛門出血	280	30Jun2013/ 02Jul2013	68	3	N		1	N	RECOVERED/RESOLVED	DOUBTFUL	DOSE NOT CHANGED
NEUROGENIC BLADDER	神経因性膀胱	280	04Jul2013/ 20Nov2013	72	140	N		2	Y	RECOVERED/RESOLVED	DOUBTFUL	DOSE NOT CHANGED
LEUCOCYTOSIS	白血球増加症	280	08Jul2013/ 19Jan2014	76	196	N		1	N	RECOVERED/RESOLVED	POSSIBLE	DOSE NOT CHANGED
ANEMIA	貧血	280	08Jul2013/ 11Jul2013	76	4	N		2	Y	RECOVERED/RESOLVED	PROBABLE	DOSE NOT CHANGED
LYMPHOCYTOSIS	リンパ球増加症	280	08Jul2013/ 19Jan2014	76	196	N		1	N	RECOVERED/RESOLVED	POSSIBLE	DOSE NOT CHANGED
ANEMIA	貧血	280	11Jul2013/ 26Jul2013	79	16	N		1	N	RECOVERED/RESOLVED	PROBABLE	DOSE NOT CHANGED
WEIGHT LOSS	体重減少	280	11Jul2013/ 31Jul2013	79	21	N		1	N	RECOVERED/RESOLVED	DOUBTFUL	DOSE NOT CHANGED
PETECHIAE	点状出血	280	13Aug2013/	112		N		1	Y	NOT RECOVERED/NOT RESOLVED	PROBABLE	DOSE NOT CHANGED
HEMATOMA	血腫	280	04Sep2013/ 09Oct2013	134	36	N		1	N	RECOVERED/RESOLVED	POSSIBLE	DOSE NOT CHANGED
CREATININE INCREASED	血中クレアチニン増加	280	25Sep2013/ 23Oct2013	155	29	N		2	N	RECOVERED/RESOLVED	DOUBTFUL	DOSE NOT CHANGED
BUN INCREASED	血中尿素増加	280	25Sep2013/ 23Oct2013	155	29	N		1	N	RECOVERED/RESOLVED	DOUBTFUL	DOSE NOT CHANGED
ANOREXIA	食欲減退	280	07Oct2013/ 09Oct2013	167	3	N		1	N	RECOVERED/RESOLVED	DOUBTFUL	DOSE NOT CHANGED

Reported Term	MedDRA Preferred Term	Dose at Onset of AE (mg)	Start Date/ End Date	AE Start Day	Duration (Days)	SAE	DLT [1)]	Grade [2)]	Add Treat [3)]	Out-come	Causality	Action Taken
WORSENING OF DIABETES MELLITUS	糖尿病	280	19Dec2013/	240		N		1	Y	NOT RECOVERED/NOT RESOLVED	DOUBTFUL	DOSE NOT CHANGED
ADENOIDITIS	アデノイド咽頭炎	280	08Mar2014/ 26Mar2014	319	19	N		2	Y	RECOVERED/RESOLVED	POSSIBLE	DOSE NOT CHANGED
FEVER	発熱	280	07Apr2014/ 08Apr2014	349	2	N		1	Y	RECOVERED/RESOLVED	POSSIBLE	DOSE NOT CHANGED
NAUSEA	悪心	280	28Apr2014/ 16May2014	370	19	N		1	Y	RECOVERED/RESOLVED	PROBABLE	DRUG INTERRUPTED
VOMITING	嘔吐	280	28Apr2014/ 12May2014	370	15	N		1	Y	RECOVERED/RESOLVED	PROBABLE	DRUG INTERRUPTED
NASAL STUFFINESS	鼻閉	0	16May2014/	388		N		1	Y	NOT RECOVERED/NOT RESOLVED	DOUBTFUL	DOSE NOT CHANGED
DRY SKIN	皮膚乾燥	0	19May2014/	391		N		1	Y	NOT RECOVERED/NOT RESOLVED	NOT RELATED	DOSE NOT CHANGED
DIFFICULTY SWALLOWING	嚥下障害	0	19May2014/	391		N		1	N	NOT RECOVERED/NOT RESOLVED	DOUBTFUL	DOSE NOT CHANGED
DEHYDRATION	脱水	0	04Jun2014/	407		N		2	Y	NOT RECOVERED/NOT RESOLVED	POSSIBLE	DOSE NOT CHANGED

1) DLT assessment included all toxicities observed during the SD phase and through Day 35, Cycle 1 of the MD phase for Cohort 1, and all toxicities observed through Day 35, Cycle 1 for Cohort 2.
2) CTC AE Toxicity
3) Concomitant or Additional Treatment Given
Key: TEAE=Treatment-Emergent Adverse Event, SAE=Serious Adverse Event, DLT=Dose-Limiting Toxicity
Note: Adverse events were coded using MedDRA Version 16.1.

Diagnosis

Tumor Subtype	Other Subtype	Time since Initial Diagnosis (months)	RAI Stage	Binet Stage
CLL		168.5	RAI CLASSIFICATION HIGH RISK	C

Note: Time since initial diagnosis (in months, 30.25 days) is derived from date of initial diagnosis to screening.

Medical History

MedDRA Preferred Term	Reported Term	End Relative to Reference Period
高血圧	HYPERTENSION	DURING/AFTER
低グロブリン血症	HYPOGLOBULINEMIA	DURING/AFTER
糖尿病	DIABETES MELLITUS	DURING/AFTER
糖尿病網膜症	DIABETIC RETINOPATHY	DURING/AFTER
糖尿病性ニューロパチー	DIABETIC NEUROPATHY	DURING/AFTER
高脂血症	HYPERLIPIDEMIA	DURING/AFTER
緑内障	GLAUCOMA	DURING/AFTER
慢性腎不全	CHRONIC RENAL DYSFUNCTION	DURING/AFTER
高尿酸血症	HYPERURICEMIA	DURING/AFTER
不眠症	INSOMNIA	DURING/AFTER

Prior Therapies and Regimens

Name of Treatment or regimen	Start Date	End Date	Number of Courses	Effect	maintenance therapy [1)]
ENDOXAN	27Jun2006	28Jul2009	1	Unknown/NA	
FLUDARA	25Aug2009	29Aug2009	1	Unknown/NA	
FLUDARA	15Sep2009	27Feb2010	6	Unknown/NA	
CAMPATH-1H	12Apr2010	09Jul2010	12	PR	
FLUDARA	03Feb2012	05Dec2012	1	SD	
FLUDARA	07Jan2013	16Jan2013	1	SD	
PREDONINE	13Feb2013	19Feb2013	1	SD	

1) If rituximab was given, was this considered maintenance therapy

Study Drug Administration

Visit	Start Date of Treatment	End Date of Treatment	Study Day of Start of Treatment	End Day of Start of Treatment	Dose per Administration (mg)	Reason for Dose Change (Other Specify)
CYCLE 1, DAY 1	24Apr2013	24Apr2013	1	1	420	NO CHANGE
CYCLE 2, DAY 1	25Apr2013	30Apr2013	2	7	420	NO CHANGE
CYCLE 2, DAY 1	01May2013	08May2013	8	15	0	ADVERSE EVENT
CYCLE 2, DAY 1	09May2013	09May2013	16	16	280	NO CHANGE
CYCLE 3, DAY 1	10May2013	06Jun2013	17	44	280	NO CHANGE
CYCLE 4, DAY 1	07Jun2013	04Jul2013	45	72	280	NO CHANGE
CYCLE 5, DAY 1	05Jul2013	31Jul2013	73	99	280	NO CHANGE

Visit	Start Date of Treatment	End Date of Treatment	Study Day of Start of Treatment	End Day of Start of Treatment	Dose per Administration (mg)	Reason for Dose Change (Other Specify)
CYCLE 6, DAY 1	01Aug2013	28Aug2013	100	127	280	NO CHANGE
CYCLE 7, DAY 1	29Aug2013	25Sep2013	128	155	280	NO CHANGE
CYCLE 8, DAY 1	26Sep2013	23Oct2013	156	183	280	NO CHANGE
CYCLE 9, DAY 1	24Oct2013	20Nov2013	184	211	280	NO CHANGE
CYCLE 10, DAY 1	21Nov2013	18Dec2013	212	239	280	NO CHANGE
CYCLE 11, DAY 1	19Dec2013	15Jan2014	240	267	280	NO CHANGE
CYCLE 12, DAY 1	16Jan2014	18Jan2014	268	270	280	NO CHANGE
CYCLE 12, DAY 1	19Jan2014	28Jan2014	271	280	0	ADVERSE EVENT
CYCLE 12, DAY 1	29Jan2014	12Feb2014	281	295	280	NO CHANGE
CYCLE 13, DAY 1	13Feb2014	12Mar2014	296	323	280	NO CHANGE
CYCLE 14, DAY 1	13Mar2014	09Apr2014	324	351	280	NO CHANGE
CYCLE 15, DAY 1	10Apr2014	07May2014	352	379	280	NO CHANGE
CYCLE 16, DAY 1	08May2014	08May2014	380	380	280	NO CHANGE
CYCLE 16, DAY 1	09May2014	22May2014	381	394	0	ADVERSE EVENT
CYCLE 16, DAY 1	23May2014	28May2014	395	400	0	OTHER (preventing exacerbation of anorexia)
CYCLE 16, DAY 1	29May2014	03Jun2014	401	406	280	NO CHANGE
CYCLE 16, DAY 1	04Jun2014	04Jun2014	407	407	0	ADVERSE EVENT

3) Subject ID：810203

Tumor Subtype	Cohort	Age (years)	Sex	Race	ECOG
MCL	COHORT2: 560 MG	4[redacted]	Male	Asian	0

Treatment-Emergent Adverse Events

Reported Term	MedDRA Preferred Term	Dose at Onset of AE (mg)	Start Date/ End Date	AE Start Day	Duration (Days)	SAE	DLT [1)]	Grade [2)]	Add Treat [3)]	Out-come	Causality	Action Taken
ACUTE PNEUMONIA(RIGHT UPPER LOBE)	大葉性肺炎	420	31May2013/ 12Jun2013	143	13	Y		3	Y	RECOVERED/RESOLVED	PROBABLE	DRUG INTERRUPTED
INSOMNIA	不眠症	560	15Jan2013/ 16Jan2013	7	2	N	N	1	Y	RECOVERED/RESOLVED	NOT RELATED	DOSE NOT CHANGED
LEUKOCYTOSIS	白血球増加症	560	15Jan2013/ 23Jan2013	7	9	N	N	1	N	RECOVERED/RESOLVED	PROBABLE	DOSE NOT CHANGED
NEUTROPHILIA	好中球増加症	560	15Jan2013/ 23Jan2013	7	9	N	N	1	N	RECOVERED/RESOLVED	PROBABLE	DOSE NOT CHANGED
LEUKOCYTOSIS	白血球増加症	560	30Jan2013/ 27Mar2013	22	57	N	N	1	N	RECOVERED/RESOLVED	PROBABLE	DOSE NOT CHANGED
PLATELETS DECREASED	血小板数減少	560	06Feb2013/ 13Feb2013	29	8	N	N	1	N	RECOVERED/RESOLVED	POSSIBLE	DOSE NOT CHANGED
TOTAL BILIRUBIN INCREASED	血中ビリルビン増加	560	06Feb2013/ 13Feb2013	29	8	N	N	1	N	RECOVERED/RESOLVED	POSSIBLE	DOSE NOT CHANGED
HYPOPROTEINEMIA	低蛋白血症	560	06Feb2013/ 13Mar2013	29	36	N	N	1	N	RECOVERED/RESOLVED	POSSIBLE	DOSE NOT CHANGED
RHINITIS	鼻炎	560	13Feb2013/ 12Jun2013	36	120	N		1	Y	RECOVERED/RESOLVED	POSSIBLE	DRUG INTERRUPTED
EPISTAXIS	鼻出血	560	13Feb2013/ 12Jun2013	36	120	N		1	Y	RECOVERED/RESOLVED	VERY LIKELY	DRUG INTERRUPTED
HANDS DERMATITIS	皮膚炎	560	20Feb2013/ 12Jun2013	43	113	N		1	Y	RECOVERED/RESOLVED	VERY LIKELY	DRUG INTERRUPTED

Reported Term	MedDRA Preferred Term	Dose at Onset of AE (mg)	Start Date/ End Date	AE Start Day	Duration (Days)	SAE	DLT [1)]	Grade [2)]	Add Treat [3)]	Out-come	Causality	Action Taken
ANAL MUCOSITIS	肛門の炎症	560	20Feb2013/ 19Mar2013	43	28	N		1	Y	RECOVERED/RESOLVED	VERY LIKELY	DRUG INTERRUPTED
PLATELETS DECREASED	血小板数減少	560	27Feb2013/ 13Mar2013	50	15	N		1	N	RECOVERED/RESOLVED	POSSIBLE	DOSE NOT CHANGED
NEUTROPHILIA	好中球増加症	560	27Feb2013/ 27Mar2013	50	29	N		1	N	RECOVERED/RESOLVED	NOT RELATED	DOSE NOT CHANGED
CRP INCREASED	Ｃ－反応性蛋白増加	560	27Feb2013/ 27Mar2013	50	29	N		1	N	RECOVERED/RESOLVED	NOT RELATED	DOSE NOT CHANGED
PETECHIAE	点状出血	560	01Mar2013/ 12Jun2013	52	104	N		1	N	RECOVERED/RESOLVED	PROBABLE	DOSE NOT CHANGED
SUPPURATIVE PARONYCHIA	爪囲炎	560	07Mar2013/ 19Mar2013	58	13	N		2	Y	RECOVERED/RESOLVED	VERY LIKELY	DRUG INTERRUPTED
SUPPURATIVE PARONYCHIA	爪囲炎	0	19Mar2013/ 24Apr2013	70	37	N		1	N	RECOVERED/RESOLVED	VERY LIKELY	DRUG INTERRUPTED
HYPOPROTEINEMIA	低蛋白血症	420	10Apr2013/ 02Jun2013	92	54	N		1	N	RECOVERED/RESOLVED	POSSIBLE	DOSE NOT CHANGED
ACNE	ざ瘡	420	01May2013/ 22May2013	113	22	N		1	N	RECOVERED/RESOLVED	POSSIBLE	DOSE NOT CHANGED
LEUKOCYTOSIS	白血球増加症	420	08May2013/ 05Jun2013	120	29	N		1	N	RECOVERED/RESOLVED	NOT RELATED	DOSE NOT CHANGED
NEUTROPHILIA	好中球増加症	420	08May2013/ 12Jun2013	120	36	N		1	N	RECOVERED/RESOLVED	NOT RELATED	DOSE NOT CHANGED
COMMON COLD	鼻咽頭炎	420	13May2013/ 30May2013	125	18	N		1	N	RECOVERED/RESOLVED	POSSIBLE	DOSE NOT CHANGED
CRP INCREASED	Ｃ－反応性蛋白増加	420	22May2013/ 12Jun2013	134	22	N		1	N	RECOVERED/RESOLVED	DOUBTFUL	DOSE NOT CHANGED
INSOMNIA	不眠症	420	02Jun2013/ 06Jun2013	145	5	N		1	Y	RECOVERED/RESOLVED	NOT RELATED	DOSE NOT CHANGED

Reported Term	MedDRA Preferred Term	Dose at Onset of AE (mg)	Start Date/ End Date	AE Start Day	Duration (Days)	SAE	DLT [1)]	Grade [2)]	Add Treat [3)]	Out-come	Causality	Action Taken
TOTAL BILIRUBIN INCREASED	血中ビリルビン増加	420	02Jun2013/ 03Jun2013	145	2	N		2	N	RECOVERED/RESOLVED	DOUBTFUL	DOSE NOT CHANGED
HYPOALBUMINEMIA	低アルブミン血症	0	03Jun2013/ 05Jun2013	146	3	N		2	N	RECOVERED/RESOLVED	NOT RELATED	DOSE NOT CHANGED
TOTAL BILIRUBIN INCREASED	血中ビリルビン増加	0	03Jun2013/ 05Jun2013	146	3	N		1	N	RECOVERED/RESOLVED	DOUBTFUL	DOSE NOT CHANGED
HYPOPROTEINEMIA	低蛋白血症	0	03Jun2013/ 17Jul2013	146	45	N		1	N	RECOVERED/RESOLVED	POSSIBLE	DOSE NOT CHANGED
LEUKOPENIA	白血球減少症	0	07Jun2013/ 12Jun2013	150	6	N		1	N	RECOVERED/RESOLVED	POSSIBLE	DOSE NOT CHANGED
HYPOALBUMINEMIA	低アルブミン血症	0	07Jun2013/ 12Jun2013	150	6	N		1	N	RECOVERED/RESOLVED	NOT RELATED	DOSE NOT CHANGED
LEUKOPENIA	白血球減少症	0	12Jun2013/ 19Jun2013	155	8	N		2	N	RECOVERED/RESOLVED	POSSIBLE	DOSE NOT CHANGED
NEUTROPENIA	好中球減少症	0	12Jun2013/ 19Jun2013	155	8	N		1	N	RECOVERED/RESOLVED	POSSIBLE	DOSE NOT CHANGED
LYMPHOPENIA	リンパ球減少症	0	12Jun2013/ 19Jun2013	155	8	N		2	N	RECOVERED/RESOLVED	POSSIBLE	DOSE NOT CHANGED
MUSCLE CRAMPS(BOTH LEGS)	筋痙縮	280	13Jun2013/	156		N		1	Y	NOT RECOVERED/NOT RESOLVED	PROBABLE	DOSE NOT CHANGED
ACUTE UPPER RESPIRATORY INFECTION	上気道感染	280	19Jun2013/ 08Jul2013	162	20	N		2	Y	RECOVERED/RESOLVED	PROBABLE	DOSE NOT CHANGED
LEUKOCYTOSIS	白血球増加症	280	19Jun2013/ 03Jul2013	162	15	N		1	N	RECOVERED/RESOLVED	NOT RELATED	DOSE NOT CHANGED
NEUTROPHILIA	好中球増加症	280	19Jun2013/ 03Jul2013	162	15	N		1	N	RECOVERED/RESOLVED	NOT RELATED	DOSE NOT CHANGED
CRP INCREASED	C－反応性蛋白増加	280	03Jul2013/ 17Jul2013	176	15	N		1	N	RECOVERED/RESOLVED	NOT RELATED	DOSE NOT CHANGED
ACUTE UPPER RESPIRATORY INFECTION	上気道感染	280	09Jul2013/ 17Jul2013	182	9	N		1	N	RECOVERED/RESOLVED	PROBABLE	DOSE NOT CHANGED

Reported Term	MedDRA Preferred Term	Dose at Onset of AE (mg)	Start Date/ End Date	AE Start Day	Duration (Days)	SAE	DLT [1)]	Grade [2)]	Add Treat [3)]	Out-come	Causality	Action Taken
SUPPURATIVE PARONYCHIA	爪囲炎	280	18Jul2013/ 21Jul2013	191	4	N		1	N	RECOVERED/RESOLVED	VERY LIKELY	DOSE NOT CHANGED
ACNE	ざ瘡	280	18Jul2013/ 26Aug2013	191	40	N		1	N	RECOVERED/RESOLVED	POSSIBLE	DOSE NOT CHANGED
SUPPURATIVE PARONYCHIA	爪囲炎	280	22Jul2013/ 26Aug2013	195	36	N		2	Y	RECOVERED/RESOLVED	VERY LIKELY	DOSE NOT CHANGED
CRP INCREASED	Ｃ－反応性蛋白増加	280	31Jul2013/ 26Aug2013	204	27	N		1	N	RECOVERED/RESOLVED	NOT RELATED	DOSE NOT CHANGED
HYPOPROTEINEMIA	低蛋白血症	280	31Jul2013/ 26Aug2013	204	27	N		1	N	RECOVERED/RESOLVED	POSSIBLE	DOSE NOT CHANGED
ACUTE UPPER RESPIRATORY INFECTION	上気道感染	280	08Aug2013/ 25Aug2013	212	18	N		2	Y	RECOVERED/RESOLVED	PROBABLE	DOSE NOT CHANGED
ACUTE UPPER RESPIRATORY INFECTION	上気道感染	280	26Aug2013/ 10Sep2013	230	16	N		1	Y	RECOVERED/RESOLVED	PROBABLE	DOSE NOT CHANGED
ACUTE UPPER RESPIRATORY INFECTION	上気道感染	280	11Sep2013/ 18Sep2013	246	8	N		2	Y	RECOVERED/RESOLVED	PROBABLE	DOSE NOT CHANGED
LEUKOPENIA	白血球減少症	280	11Sep2013/ 25Sep2013	246	15	N		2	N	RECOVERED/RESOLVED	POSSIBLE	DOSE NOT CHANGED
TOTAL BILIRUBIN INCREASED	血中ビリルビン増加	280	11Sep2013/ 25Sep2013	246	15	N		1	N	RECOVERED/RESOLVED	DOUBTFUL	DOSE NOT CHANGED
CRP INCREASED	Ｃ－反応性蛋白増加	280	11Sep2013/ 18Dec2013	246	99	N		1	N	RECOVERED/RESOLVED	NOT RELATED	DOSE NOT CHANGED
NEUTROPENIA	好中球減少症	280	11Sep2013/ 25Sep2013	246	15	N		1	N	RECOVERED/RESOLVED	POSSIBLE	DOSE NOT CHANGED
ACUTE UPPER RESPIRATORY INFECTION	上気道感染	280	19Sep2013/ 29Jan2014	254	133	N		1	Y	RECOVERED/RESOLVED	PROBABLE	DOSE NOT CHANGED
LEUKOCYTOSIS	白血球増加症	280	08Oct2013/ 23Oct2013	273	16	N		1	N	RECOVERED/RESOLVED	NOT RELATED	DOSE NOT CHANGED

Reported Term	MedDRA Preferred Term	Dose at Onset of AE (mg)	Start Date/ End Date	AE Start Day	Duration (Days)	SAE	DLT [1)]	Grade [2)]	Add Treat [3)]	Out-come	Causality	Action Taken
NEUTROPHILIA	好中球増加症	280	08Oct2013/ 23Oct2013	273	16	N		1	N	RECOVERED/RESOLVED	NOT RELATED	DOSE NOT CHANGED
ACNE	ざ瘡	280	18Oct2013/ 08Jan2014	283	83	N		1	Y	RECOVERED/RESOLVED	POSSIBLE	DOSE NOT CHANGED
STOMATITIS	口内炎	280	21Oct2013/ 24Oct2013	286	4	N		1	N	RECOVERED/RESOLVED	POSSIBLE	DOSE NOT CHANGED
HYPOPROTEINEMIA	低蛋白血症	280	23Oct2013/ 06Nov2013	288	15	N		1	N	RECOVERED/RESOLVED	POSSIBLE	DOSE NOT CHANGED
SUPPURATIVE PARONYCHIA	爪囲炎	280	15Nov2013/ 18Dec2013	311	34	N		1	Y	RECOVERED/RESOLVED	VERY LIKELY	DOSE NOT CHANGED
NEUTROPENIA	好中球減少症	280	20Nov2013/ 04Dec2013	316	15	N		1	N	RECOVERED/RESOLVED	POSSIBLE	DOSE NOT CHANGED
NAIL CHANGES	爪の障害	280	27Nov2013/ 18Dec2013	323	22	N		1	N	RECOVERED/RESOLVED	VERY LIKELY	DOSE NOT CHANGED
LEUKOCYTOSIS	白血球増加症	280	04Dec2013/ 18Dec2013	330	15	N		1	N	RECOVERED/RESOLVED	NOT RELATED	DOSE NOT CHANGED
CRP INCREASED	C－反応性蛋白増加	280	08Jan2014/ 26Feb2014	365	50	N		1	N	RECOVERED/RESOLVED	NOT RELATED	DOSE NOT CHANGED
LYMPHOPENIA	リンパ球減少症	280	08Jan2014/ 15Jan2014	365	8	N		2	N	RECOVERED/RESOLVED	POSSIBLE	DOSE NOT CHANGED
LEUKOCYTOSIS	白血球増加症	280	15Jan2014/ 05Feb2014	372	22	N		1	N	RECOVERED/RESOLVED	NOT RELATED	DOSE NOT CHANGED
IRON DEFICIENCY ANEMIA	鉄欠乏性貧血	280	15Jan2014/	372		N		1	Y	NOT RECOVERED/NOT RESOLVED	POSSIBLE	DOSE NOT CHANGED
AMYLASE INCREASED	アミラーゼ増加	280	15Jan2014/ 29Jan2014	372	15	N		2	N	RECOVERED/RESOLVED	POSSIBLE	DOSE NOT CHANGED
INFLUENZA	インフルエンザ	280	22Jan2014/ 27Jan2014	379	6	N		1	Y	RECOVERED/RESOLVED	DOUBTFUL	DOSE NOT CHANGED
ACUTE UPPER RESPIRATORY INFECTION	上気道感染	280	29Jan2014/ 05Feb2014	386	8	N		2	Y	RECOVERED/RESOLVED	PROBABLE	DRUG INTERRUPTED

Reported Term	MedDRA Preferred Term	Dose at Onset of AE (mg)	Start Date/ End Date	AE Start Day	Duration (Days)	SAE	DLT [1)]	Grade [2)]	Add Treat [3)]	Out-come	Causality	Action Taken
NEUTROPHILIA	好中球増加症	280	29Jan2014/ 05Feb2014	386	8	N		1	N	RECOVERED/RESOLVED	NOT RELATED	DOSE NOT CHANGED
LYMPHOPENIA	リンパ球減少症	280	29Jan2014/ 26Feb2014	386	29	N		2	N	RECOVERED/RESOLVED	POSSIBLE	DOSE NOT CHANGED
ACUTE UPPER RESPIRATORY INFECTION	上気道感染	0	05Feb2014/ 26Mar2014	393	50	N		1	Y	RECOVERED/RESOLVED	PROBABLE	DOSE NOT CHANGED
HYPOPROTEINEMIA	低蛋白血症	0	05Feb2014/ 12Feb2014	393	8	N		1	N	RECOVERED/RESOLVED	POSSIBLE	DOSE NOT CHANGED
CRP INCREASED	Ｃ－反応性蛋白増加	280	12Mar2014/ 26Mar2014	428	15	N		1	N	RECOVERED/RESOLVED	NOT RELATED	DOSE NOT CHANGED
LEUKOPENIA	白血球減少症	280	26Mar2014/ 09Apr2014	442	15	N		1	N	RECOVERED/RESOLVED	POSSIBLE	DOSE NOT CHANGED
PLATELETS DECREASED	血小板数減少	280	26Mar2014/ 09Apr2014	442	15	N		1	N	RECOVERED/RESOLVED	POSSIBLE	DOSE NOT CHANGED
UPPER RESPIRATORY INFECTION	上気道感染	280	01Apr2014/ 11May2014	448	41	N		1	Y	RECOVERED/RESOLVED	PROBABLE	DOSE NOT CHANGED
HYPOPROTEINEMIA	低蛋白血症	280	09Apr2014/ 23Apr2014	456	15	N		1	N	RECOVERED/RESOLVED	POSSIBLE	DOSE NOT CHANGED
LEUKOCYTOSIS	白血球増加症	280	23Apr2014/ 07May2014	470	15	N		1	N	RECOVERED/RESOLVED	NOT RELATED	DOSE NOT CHANGED
CRP INCREASED	Ｃ－反応性蛋白増加	280	23Apr2014/ 07May2014	470	15	N		1	N	RECOVERED/RESOLVED	NOT RELATED	DOSE NOT CHANGED
HYPOPROTEINEMIA	低蛋白血症	280	07May2014/	484		N		1	N	NOT RECOVERED/NOT RESOLVED	POSSIBLE	DOSE NOT CHANGED
ACNE	ざ瘡	280	07May2014/ 21May2014	484	15	N		1	N	RECOVERED/RESOLVED	POSSIBLE	DOSE NOT CHANGED
PNEUMONIA	肺炎	280	12May2014/	489		N		2	Y	NOT RECOVERED/NOT RESOLVED	PROBABLE	DRUG INTERRUPTED
DIARRHEA	下痢	280	12May2014/ 14May2014	489	3	N		1	N	RECOVERED/RESOLVED	DOUBTFUL	DOSE NOT CHANGED

Reported Term	MedDRA Preferred Term	Dose at Onset of AE (mg)	Start Date/ End Date	AE Start Day	Duration (Days)	SAE	DLT [1)]	Grade [2)]	Add Treat [3)]	Out-come	Causality	Action Taken
CRP INCREASED	C－反応性蛋白増加	280	21May2014/	498		N		1	N	NOT RECOVERED/NOT RESOLVED	NOT RELATED	DOSE NOT CHANGED

1) DLT assessment included all toxicities observed during the SD phase and through Day 35, Cycle 1 of the MD phase for Cohort 1, and all toxicities observed through Day 35, Cycle 1 for Cohort 2.
2) CTC AE Toxicity
3) Concomitant or Additional Treatment Given
Key: TEAE=Treatment-Emergent Adverse Event, SAE=Serious Adverse Event, DLT=Dose-Limiting Toxicity
Note: Adverse events were coded using MedDRA Version 16.1.

Diagnosis

Tumor Subtype	Other Subtype	Time since Initial Diagnosis (months)	RAI Stage	Binet Stage
MCL		54.9		

Note: Time since initial diagnosis (in months, 30.25 days) is derived from date of initial diagnosis to screening.

Medical History

MedDRA Preferred Term	Reported Term	End Relative to Reference Period
食欲減退	ANOREXIA	DURING/AFTER

Prior Therapies and Regimens

Name of Treatment or regimen	Start Date	End Date	Number of Courses	Effect	maintenance therapy [1)]
R-HIGH-CHOP	14Jul2008	31Jul2008	1	Unknown/NA	N
CHASER	06Aug2008	05Oct2008	3	CR	N
LEED+AUTOPBSCT	03Nov2008	08Dec2008	1	CR	

1) If rituximab was given, was this considered maintenance therapy

Study Drug Administration

Visit	Start Date of Treatment	End Date of Treatment	Study Day of Start of Treatment	End Day of Start of Treatment	Dose per Administration (mg)	Reason for Dose Change (Other Specify)
CYCLE 1, DAY 1	09Jan2013	09Jan2013	1	1	560	NO CHANGE
CYCLE 2, DAY 1	10Jan2013	13Feb2013	2	36	560	NO CHANGE
CYCLE 3, DAY 1	14Feb2013	11Mar2013	37	62	560	NO CHANGE
CYCLE 3, DAY 1	12Mar2013	27Mar2013	63	78	0	ADVERSE EVENT
CYCLE 4, DAY 1	28Mar2013	24Apr2013	79	106	420	NO CHANGE
CYCLE 5, DAY 1	25Apr2013	22May2013	107	134	420	NO CHANGE
CYCLE 6, DAY 1	23May2013	02Jun2013	135	145	420	NO CHANGE
CYCLE 6, DAY 1	03Jun2013	12Jun2013	146	155	0	ADVERSE EVENT
CYCLE 6, DAY 1	13Jun2013	19Jun2013	156	162	280	NO CHANGE
CYCLE 7, DAY 1	20Jun2013	17Jul2013	163	190	280	NO CHANGE
CYCLE 8, DAY 1	18Jul2013	14Aug2013	191	218	280	NO CHANGE
CYCLE 9, DAY 1	15Aug2013	11Sep2013	219	246	280	NO CHANGE
CYCLE 10, DAY 1	12Sep2013	08Oct2013	247	273	280	NO CHANGE
CYCLE 11, DAY 1	09Oct2013	06Nov2013	274	302	280	NO CHANGE
CYCLE 12, DAY 1	07Nov2013	04Dec2013	303	330	280	NO CHANGE
CYCLE 13, DAY 1	05Dec2013	08Jan2014	331	365	280	NO CHANGE
CYCLE 14, DAY 1	09Jan2014	29Jan2014	366	386	280	NO CHANGE
CYCLE 15, DAY 1	30Jan2014	04Feb2014	387	392	0	ADVERSE EVENT
CYCLE 15, DAY 1	05Feb2014	11Feb2014	393	399	0	OTHER (Anorexia)
CYCLE 15, DAY 1	12Feb2014	26Feb2014	400	414	280	NO CHANGE
CYCLE 16, DAY 1	27Feb2014	26Mar2014	415	442	280	NO CHANGE
CYCLE 17, DAY 1	27Mar2014	23Apr2014	443	470	280	NO CHANGE
CYCLE 18, DAY 1	24Apr2014	21May2014	471	498	280	NO CHANGE

2.7.6.3　海外臨床第 Ib/II 相試験（PCYC-1102-CA，評価資料：5.3.5.2.1）

2.7.6.3.1　概要

2.7.6.3.1.1　計画

(1) 治験の標題

慢性リンパ性白血病患者を対象としたブルトン型チロシンキナーゼ（BTK）阻害薬，PCI-32765（一般名：イブルチニブ，以下イブルチニブ）の固定用量，第 Ib/II 相試験

(2) 治験責任医師

[redacted] 他

(3) 公表文献（引用文献）

Byrd JC, Furman RR, Coutre SE, et al. Targeting BTK with ibrutinib in relapsed chronic lymphocytic leukemia. N Engl J Med. 2013 Jul 4;369(1):32-42.

(4) 治験実施期間

2010 年 5 月 [redacted] 日～2012 年 12 月 [redacted] 日

(5) 開発の相

第 Ib/II 相

(6) 目的

- 慢性リンパ性白血病（CLL）又は小リンパ球性リンパ腫（SLL）患者を対象に，イブルチニブを 2 用量（420 mg/日及び 840 mg/日の固定用量）にて投与したときの安全性を検討する
- イブルチニブの予備的な有効性，薬物動態（食事の影響を含む），薬力学，及び長期投与時の安全性を評価する

(7) 治験方法

本試験は，米国で実施された，未治療並びに再発又は難治性 CLL/SLL 患者を対象とした，非盲検，非ランダム化，多施設共同，第 Ib/II 相試験である。本疾患の対象集団（未治療若しくは再発又は難治性）及びイブルチニブの用量（420 mg/日又は 840 mg/日）により以下のコホートを設定した。疾患進行，耐容不能な毒性の発現又は投与中止を要する他の理由が認められるまで，1 日 1 回，イブルチニブを投与した。1 サイクルを 28 日とし，コホート 1 から 5 の被験者で，イブルチニブの投与を 12 サイクル以上完了後又は本試験終了時に，疾患進行がみられない場合は，長期継続試験である PCYC-1103-CA（1103 試験）に移行し，イブルチニブの投与を継続可能とした。

コホート	対象集団	用量	計画時の被験者数
1	再発又は難治性の患者	420 mg/日	24
2	65 歳以上の未治療の患者	420 mg/日	24
3	再発又は難治性の患者	840 mg/日	24
4	再発又は難治性の高リスク患者	420 mg/日	24
5	65 歳以上の未治療の患者	840 mg/日	12
6	再発又は難治性の患者	420 mg/日	16

コホート 6 の被験者は，8 及び 15 日目のイブルチニブ投与時に，イブルチニブの薬物動態に対する食事の影響を評価するランダム化，クロスオーバー副次試験に参加した。コホート 6 の被験者は，イブルチニブの投与を 6 サイクル受けた後，疾患進行がみられない場合は，1103 試験に移行した。

(8) 被験者数（計画時及び解析時）

目標登録被験者数は 124 例であり，上記 6 コホートのいずれか一つに組み入れることとした。コホート 1 から 5 に 117 例が組み入れられ，116 例がイブルチニブの投与を受けた。コホート 6 には 16 例が組み入れられ，イブルチニブの投与を受けた。イブルチニブの投与を受けたすべての被験者を対象に，安全性及び有効性を解析した。なお，コホート 6 の解析は，コホート 1 から 5 とは別に実施した。

(9) 診断及び主な組入れ基準

- CLL/SLL と確定診断されている
- 未治療の患者は，65 歳以上で，米国国立癌研究所（NCI）又は国際ワーキンググループのガイドラインに沿った治療を必要としている
- 再発又は難治性の患者は，18 歳以上で，2 レジメン以上の前治療歴（フルダラビン等のプリンアナログ製剤による治療を 1 レジメン以上含む）を有する
- Eastern Cooperative Oncology Group（ECOG）performance status が 0，1 又は 2
- 十分な血液機能，腎機能及び肝機能を有する

(10) 被験薬，用量及び投与方法，ロット番号

治験薬は，イブルチニブ 140 mg を含有する経口製剤で，灰色の 0 号硬ゼラチンカプセルとして提供した。イブルチニブは，Pharmatek Laboratories, Inc.（ロット番号: 10-0023，10-0033，10-0062，10-0109 及び 10-0119）及び Catalent Pharma Solutions（ロット番号: L0304110，L0304897，L0304897-1，L0305448，L0305985，L0307025，及び L0307693）の 2 つの製造施設から供給した。

(11) 対照薬，用量及び投与方法，ロット番号

該当なし

(12) 投与期間

疾患進行，耐容不能な毒性の発現又は投与中止を要する他の理由が認められない限り，本試験が終了するまでイブルチニブの投与を継続した。また，本試験終了後は，被験者は継続試験（1103 試験）でイブルチニブの投与を継続できるものとした。

(13) 評価基準

本試験の主要評価項目は安全性であり，有害事象の発現割合，重症度及び治験薬との因果関係により評価した。副次評価項目は，全奏効率，無増悪生存期間（PFS），イブルチニブ及び主要代謝物 PCI-45227 の薬物動態並びに薬力学（BTK 活性部位の薬物占有率及び B 細胞機能の生物学的マーカーの影響）とした。探索的評価項目は，奏効に関連すると考えられるバイオマーカーの同定，イブルチニブの薬物動態に対する食事の影響，全生存期間とした。

(14) 統計手法

被験者の内訳，人口統計学的特性，疾患及びベースライン時の特性，併用薬，並びにイブルチニブの曝露量は，標準的な記述統計量を用いて適切に記述した。ICH 国際医薬用語集（MedDRA）の器官別大分類（SOC）及び基本語（PT）による有害事象の集計表は，すべての有害事象，Grade 3 以上の有害事象，治験薬と関連のある有害事象，致死的な有害事象，イブルチニブの投与中止又は用量変更に至った有害事象，及び特に注目すべき有害事象について作成した。シフト表は，イブルチニブ投与後の ECOG スコアの変化及びバイタルサインの顕著な変化を記述するために作成した。臨床検査値は，記述統計量（平均値，標準偏差，中央値及び範囲）を用いて，ベースライン時及び投与中の規定された時点で要約した。重要な臨床検査項目については，イブルチニブの投与中の極端な変動を示すために，毒性の重症度別のシフト表も作成した。心電図についても記述統計量を算出した。

イブルチニブの最良効果は，治験担当医師の評価に基づき一覧にした。全奏効率は，割合及び 95%信頼区間（CI）を示した。PFS，奏効持続期間，全生存期間及び血液学的改善持続時間の time-to-event の有効性変数は，Kaplan-Meier 法を用いて解析し，奏効到達期間は，連続変数として解析した。

2.7.6.3.1.2 結果

(1) コホート 1 から 5

コホート 1 から 5 でイブルチニブの投与を受けた 116 例について結果を要約する。コホート 6 の 16 例の結果については，(2)に示した。

1) 対象集団

コホート 1 から 5 に 117 例が組み入れられ，116 例がイブルチニブの投与を受けた。116 例の内訳は，31 例が未治療の患者であり，85 例が再発又は難治性の患者であった。両疾患集団で，78 例に 420 mg/日，38 例に 840 mg/日，イブルチニブが投与された。79 例（68.1%）が本試験での治療を完了後，1103 試験に移行し，イブルチニブの投与を継続した。1103 試験に移行しなかった被験者の主な投与中止理由は，有害事象（10.3%）及び疾患進行（9.5%）であった。

年齢の中央値（範囲）は 68（37～84）歳であった。被験者の大多数が男性で，大半は白人であった。6 例の SLL 患者を除き，全例が CLL 患者であった。3 分の 2 の被験者にベースライン時に血球減少が認められ，血小板減少症及び貧血が多かった。31 例（26.7%）が del 17p 陽性であった。85 例の再発又は難治性の患者の前治療の寛解導入/サルベージ療法数の中央値（範囲）は 4（1～12）であった。CLL/SLL の前治療に使用された薬剤は，リツキシマブ，ヌクレオシドアナログ製剤及びアルキル化剤が多かった。

2) 安全性

イブルチニブは長期間での投与継続が可能であり，相対用量強度の中央値は 99.0%であった。減量及び投与の中断は少なく，イブルチニブの投与期間の中央値は 19.3 カ月，最長で 29 カ月であり，多くの被験者が長期継続試験（1103 試験）に移行し，イブルチニブの投与を継続している。

イブルチニブを投与されたすべての被験者で，イブルチニブ投与後に発現した主な有害事象は，下痢（56.9%），疲労（32.8%），上気道感染（31.9%），末梢性浮腫（28.4%），関節痛及び悪心（いずれも 26.7%）であった。主な Grade 3 以上の有害事象は，好中球減少症（12.9%），肺炎（10.3%），血小板減少症及び高血圧（いずれも 7.8%）並びに下痢（5.2%）であった。治験担当医師によりイブルチニブと関連ありと判断された主な有害事象は，下痢（37.9%），疲労（15.5%），関節痛及び挫傷（いずれも 11.2%）並びに悪心（10.3%）であった。イブルチニブの投与を受けた約半数の被験者に重篤な有害事象が発現したが，イブルチニブと関連ありと判断されたのは 12 例のみであり，ほとんどの事象が関連なしと判断された。有害事象によりイブルチニブの投与を中止した被験者の割合は，10.3%であった。記述統計量及びシフト表で，イブルチニブの投与中にみられた主な臨床検査値の異常変動は，好中球数の減少であった。再発又は難治性の患者は，未治療の患者と比較して，相対的に Grade 3 以上の有害事象，重篤な有害事象，イブルチニブの投与中止に至った有害事象及び死亡が多い傾向があった。イブルチニブ投与後 30 日以内に起きた死亡 8 例はすべて再発又は難治性の患者であった。なお，主な死亡理由は，肺炎（3 例）と疾患進行（2 例）であり，イブルチニブと関連ありと判断された死亡例は，全身性炎症反応症候群 1 例のみであった。総じて，本試験で認められた有害事象はおおむね管理可能であり，用量制限を要する事象はほとんどみられなかった。

3) 有効性

31 例の未治療の患者の全奏効率は 71.0%（95%CI：52.0-85.8）であり，初回奏効到達期間の中央値は 1.9 カ月であった。フォローアップ期間の中央値は 22.1 カ月で，フォローアップ期間に疾患進行が認められたのは 1 例のみであり，奏効持続期間の中央値及び PFS の中央値は推定不能で

あった。24 カ月で無増悪であった被験者の割合は 96.3%であった。ベースライン時に貧血及び血小板減少症がみられた被験者の半数以上で，試験終了まで持続的改善が認められた。イブルチニブ投与後に発現したリンパ球増加症は，投与開始後の最初の 2，3 週間で発現した。この事象は一過性であり，リンパ球数の中央値は治験終了時までに正常化した。イブルチニブの投与及び奏効持続期間，PFS 並びに全生存期間の長期フォローアップは継続して実施する。本解析時での 24 カ月生存率は 96.6%であった。

85 例の再発又は難治性の患者の全奏効率は 75.3%（95%CI：64.7-84.0）であり，初回奏効到達期間の中央値は 1.8 カ月であった。フォローアップ期間の中央値は 22.1 カ月で，85 例のうち 18 例がフォローアップ期間に疾患進行又は死亡した。奏効持続期間の中央値及び PFS の中央値は推定不能であった。24 カ月で無増悪であった被験者の割合は 73.6%であった。ベースライン時に血球減少症が認められた被験者の多くで，イブルチニブの投与中に持続的な血液学的改善が認められた（改善が認められた被験者の割合：貧血 81.1%，血小板減少症 74.4%，好中球減少症 73.3%）。また，リンパ球数は治療終了までに正常化し，ベースライン時からの減少の中央値は 57.1%であった。疾患進行が認められていない被験者は，イブルチニブの投与を継続し，PFS 及び全生存期間の長期フォローアップも継続して実施する。24 カ月生存率は 77.5%であった。

コホート 1 から 6 で del 17p 陽性であった 36 例の被験者の 61.1%（95%CI：43.5-76.9）に奏効が認められ，そのうち 2 例は完全奏効を示した。24 カ月生存率は 60.8%であった。

4) 薬物動態

血漿中のイブルチニブ及び主要代謝物 PCI-45227 濃度は，用量の増加に伴い上昇した。イブルチニブ及び主要代謝物 PCI-45227 の t_{max} 及び $t_{1/2}$ は，用量及びコホートによらず同様であった。イブルチニブの C_{max} 及び AUC は，420 mg/日と 840 mg/日で，用量にほぼ比例した増加がみられた。連日投与によるイブルチニブ又は PCI-45227 の明らかな蓄積は認められなかった。

本試験で用いた，異なる製造施設から供給されたイブルチニブの曝露量を被験者間で比較した結果，C_{max} 及び AUC_{0-24} のいずれも，製剤の違いにより影響されることはなかった。

5) 薬力学

420 mg/日及び 840 mg/日のいずれの用量においても，イブルチニブ投与後，高い BTK 占有率を示した。イブルチニブ投与 2 及び 8 日目において，全 5 コホートのほとんどの被験者で占有率が 90%以上であった。840 mg/日は，420 mg/日と比較して，相対的に高い BTK 占有率が観察された。これらの結果のみでは，受容体占有率と臨床転帰の相関関係は明らかではない。

(2) コホート 6

16 例を組み入れ，イブルチニブ 420 mg/日を 1 日 1 回，投与した。投与 8 及び 15 日目に被験者を一晩絶食させ，イブルチニブ 420 mg を，空腹時又は高脂肪，高カロリー朝食摂取後に投与した。それ以外の日は，食前 30 分以上かつ食後 2 時間以上経過後にイブルチニブを投与した。イブルチニブの投与を 6 サイクル完了後は 1103 試験に移行可能であることから，コホート 6 の治療期間の中央値は 6.5 カ月であり，全例が 1103 試験に移行し，投与を継続した。56.3%の被験者

が 1 回以上投与を中断したが，7 日間以上連続して投与を中断した被験者は 20%未満であった。減量や投与中止に至った被験者はいなかった。

食前 30 分以上かつ食後 2 時間以上経過後にイブルチニブを投与したとき，空腹時投与よりも C_{max} は 67%高く，AUC は同程度であった。食後投与の C_{max} 及び AUC_{last} は，それぞれ空腹時投与の 2.32 倍及び 1.65 倍であった。空腹時投与の $t_{1/2}$ は，食前 30 分以上かつ食後 2 時間以上経過後にイブルチニブを投与したとき及び食後投与の 2 倍であった。

全奏効率は 56.3%で，コホート 6 の被験者は投与サイクル数が少ないことから，コホート 1 から 5 の被験者と奏効率の正式な比較はしていないが，コホート 1 から 5 でみられた奏効率の範囲内であった。奏効がみられた全例が部分奏効であった。PFS 及び全生存期間は，疾患進行又は死亡した被験者がいなかったため推定不能であったが，1103 試験で引き続き追跡する。

全例がイブルチニブ投与後に有害事象を発現した。最も発現割合の高かった有害事象は，下痢（68.8%）で，コホート 1 から 5 でも最も発現割合が高かった事象であった（56.9%）。Grade 3 以上の有害事象の発現割合は 62.5%で，コホート 1 から 5 では 67.2%であった。主な Grade 3 以上の有害事象は肺炎（18.8%）及び高血圧（12.5%）で，コホート 1 から 5 においてもそれぞれ 10.3%及び 7.8%に発現し，よくみられた事象であった。

2.7.6.3.1.3 結論

イブルチニブ単剤を 420 mg/日又は 840 mg/日で 1 日 1 回，連日投与した結果，いずれの用量でも良好な忍容性が確認され，特に 420 mg/日において，未治療並びに再発又は難治性 CLL/SLL 患者において，持続的な奏効を示す十分な臨床活性がみられた。イブルチニブの安全性プロファイルは許容可能であり，被験者は継続した奏効が認められ，無増悪期間を 2 年以上維持している。

2.7.6.3.2 有害事象

PCYC-1102-CA 試験の，因果関係を問わない有害事象及びイブルチニブとの因果関係が否定できない有害事象を表 2.7.6.3-1 に示す。

表 2.7.6.3-1. 有害事象発現状況（PCYC-1102-CA 試験，Safety Population）

	Ibrutinib	
	TEAE	Related TEAE
Analysis Set: Safety Population	132	
Subjects with TEAEs	132 (100.0%)	115 (87.1%)
MedDRA SOC/preferred term		
胃腸障害	114 (86.4%)	73 (55.3%)
下痢	77 (58.3%)	53 (40.2%)
悪心	33 (25.0%)	13 (9.8%)
便秘	26 (19.7%)	5 (3.8%)
嘔吐	26 (19.7%)	10 (7.6%)
消化不良	17 (12.9%)	10 (7.6%)
口内炎	17 (12.9%)	7 (5.3%)
腹痛	15 (11.4%)	0
胃食道逆流性疾患	14 (10.6%)	4 (3.0%)
口内乾燥	7 (5.3%)	3 (2.3%)
腹部膨満	6 (4.5%)	0
アフタ性口内炎	6 (4.5%)	0

表 2.7.6.3-1. 有害事象発現状況（PCYC-1102-CA 試験，Safety Population）（続き）

	Ibrutinib	
	TEAE	Related TEAE
腹部不快感	5 (3.8%)	1 (0.8%)
鼓腸	5 (3.8%)	2 (1.5%)
腹部ヘルニア	4 (3.0%)	0
下腹部痛	4 (3.0%)	0
腹部圧痛	4 (3.0%)	0
歯肉出血	4 (3.0%)	0
痔核	4 (3.0%)	0
上腹部痛	3 (2.3%)	1 (0.8%)
舌痛	3 (2.3%)	1 (0.8%)
口腔内痛	3 (2.3%)	2 (1.5%)
直腸出血	3 (2.3%)	0
口唇炎	2 (1.5%)	0
齲歯	2 (1.5%)	0
食中毒	2 (1.5%)	0
胃炎	2 (1.5%)	0
痔出血	2 (1.5%)	1 (0.8%)
口の感覚鈍麻	2 (1.5%)	1 (0.8%)
イレウス	2 (1.5%)	0
口唇乾燥	2 (1.5%)	0
口唇潰瘍	2 (1.5%)	0
メレナ	2 (1.5%)	0
口腔内潰瘍形成	2 (1.5%)	0
口腔粘膜水疱形成	2 (1.5%)	0
舌変色	2 (1.5%)	1 (0.8%)
舌潰瘍	2 (1.5%)	0
歯痛	2 (1.5%)	0
腹部癒着	1 (0.8%)	0
嚥下障害	1 (0.8%)	0
出血性腸炎	1 (0.8%)	1 (0.8%)
好酸球性食道炎	1 (0.8%)	0
おくび	1 (0.8%)	0
便失禁	1 (0.8%)	0
胃腸出血	1 (0.8%)	0
歯肉肥厚	1 (0.8%)	0
歯肉痛	1 (0.8%)	0
歯肉潰瘍	1 (0.8%)	0
舌炎	1 (0.8%)	0
吐血	1 (0.8%)	0
血便排泄	1 (0.8%)	0
裂孔ヘルニア	1 (0.8%)	0
鼠径ヘルニア	1 (0.8%)	0
口腔内出血	1 (0.8%)	1 (0.8%)
口腔浮腫	1 (0.8%)	0
食道障害	1 (0.8%)	0
口腔内不快感	1 (0.8%)	0
口腔障害	1 (0.8%)	0
咽頭食道憩室	1 (0.8%)	0
腸壁気腫症	1 (0.8%)	0
肛門周囲痛	1 (0.8%)	0
レッチング	1 (0.8%)	0
唾液腺腫大	1 (0.8%)	1 (0.8%)
舌腫脹	1 (0.8%)	0
舌障害	1 (0.8%)	0
感染症および寄生虫症	106 (80.3%)	12 (9.1%)
上気道感染	41 (31.1%)	4 (3.0%)
副鼻腔炎	21 (15.9%)	0
肺炎	19 (14.4%)	3 (2.3%)

表 2.7.6.3-1. 有害事象発現状況（PCYC-1102-CA 試験，Safety Population）（続き）

	Ibrutinib	
	TEAE	Related TEAE
尿路感染	15 (11.4%)	0
蜂巣炎	11 (8.3%)	0
気管支炎	10 (7.6%)	0
鼻咽頭炎	8 (6.1%)	0
真菌感染	7 (5.3%)	0
慢性副鼻腔炎	6 (4.5%)	0
毛包炎	6 (4.5%)	2 (1.5%)
ウイルス性胃腸炎	6 (4.5%)	0
口腔ヘルペス	6 (4.5%)	1 (0.8%)
帯状疱疹	5 (3.8%)	1 (0.8%)
菌血症	4 (3.0%)	0
インフルエンザ	4 (3.0%)	2 (1.5%)
皮膚感染	4 (3.0%)	0
粘膜感染	3 (2.3%)	2 (1.5%)
中耳炎	3 (2.3%)	0
敗血症	3 (2.3%)	0
クロストリジウム感染	2 (1.5%)	0
クロストリジウム・ディフィシレ大腸炎	2 (1.5%)	0
膀胱炎	2 (1.5%)	0
耳感染	2 (1.5%)	0
眼感染	2 (1.5%)	0
皮膚真菌感染	2 (1.5%)	0
胃腸炎	2 (1.5%)	0
咬傷感染	2 (1.5%)	0
限局性感染	2 (1.5%)	0
爪感染	2 (1.5%)	0
爪囲炎	2 (1.5%)	0
咽頭炎	2 (1.5%)	0
ウイルス性肺炎	2 (1.5%)	0
鼻炎	2 (1.5%)	0
皮膚カンジダ	2 (1.5%)	0
ブドウ球菌感染	2 (1.5%)	0
四肢膿瘍	1 (0.8%)	0
ダニ皮膚炎	1 (0.8%)	0
急性副鼻腔炎	1 (0.8%)	0
肛門直腸感染	1 (0.8%)	0
アスペルギローマ	1 (0.8%)	0
異型肺炎	1 (0.8%)	0
ＢＫウイルス感染	1 (0.8%)	1 (0.8%)
細菌性敗血症	1 (0.8%)	1 (0.8%)
ウイルス性気管支炎	1 (0.8%)	0
シトロバクター感染	1 (0.8%)	0
ウイルス性結膜炎	1 (0.8%)	0
医療機器関連感染	1 (0.8%)	0
腸球菌感染	1 (0.8%)	0
せつ	1 (0.8%)	0
ガードネレラ感染	1 (0.8%)	0
消化管感染	1 (0.8%)	0
ヘモフィルス感染	1 (0.8%)	0
単純ヘルペス	1 (0.8%)	0
播種性帯状疱疹	1 (0.8%)	0
感染	1 (0.8%)	0
注入部位感染	1 (0.8%)	0
関節膿瘍	1 (0.8%)	0
迷路炎	1 (0.8%)	1 (0.8%)
喉頭炎	1 (0.8%)	0
大葉性肺炎	1 (0.8%)	0

表 2.7.6.3-1. 有害事象発現状況（PCYC-1102-CA 試験，Safety Population）（続き）

	Ibrutinib	
	TEAE	Related TEAE
細菌性リンパ節炎	1 (0.8%)	0
メタニューモウイルス感染	1 (0.8%)	0
伝染性軟属腫	1 (0.8%)	0
マイコバクテリウム・アプセスス感染	1 (0.8%)	0
マイコバクテリウム・アビウムコンプレックス感染	1 (0.8%)	0
鼓膜炎	1 (0.8%)	0
爪真菌症	1 (0.8%)	0
口腔細菌感染	1 (0.8%)	0
口腔カンジダ症	1 (0.8%)	0
外耳炎	1 (0.8%)	0
パルボウイルス感染	1 (0.8%)	0
会陰感染	1 (0.8%)	0
レンサ球菌性咽頭炎	1 (0.8%)	0
毛巣嚢胞	1 (0.8%)	0
クリプトコッカス性肺炎	1 (0.8%)	0
インフルエンザ性肺炎	1 (0.8%)	0
レンサ球菌性肺炎	1 (0.8%)	0
ＲＳウイルス感染	1 (0.8%)	0
気道感染	1 (0.8%)	0
ライノウイルス感染	1 (0.8%)	0
副鼻腔気管支炎	1 (0.8%)	0
皮膚細菌感染	1 (0.8%)	0
ブドウ球菌性菌血症	1 (0.8%)	0
ブドウ球菌性敗血症	1 (0.8%)	0
ステノトロフォモナス感染	1 (0.8%)	0
歯感染	1 (0.8%)	0
気管気管支炎	1 (0.8%)	0
水痘	1 (0.8%)	0
前庭神経炎	1 (0.8%)	0
ウイルス感染	1 (0.8%)	0
ウイルス性発疹	1 (0.8%)	0
皮膚ウイルス感染	1 (0.8%)	0
ウイルス性上気道感染	1 (0.8%)	0
皮膚および皮下組織障害	92 (69.7%)	41 (31.1%)
内出血発生の増加傾向	17 (12.9%)	12 (9.1%)
点状出血	17 (12.9%)	9 (6.8%)
そう痒性皮疹	12 (9.1%)	5 (3.8%)
そう痒症	10 (7.6%)	1 (0.8%)
斑状出血	8 (6.1%)	4 (3.0%)
紅斑	8 (6.1%)	1 (0.8%)
発疹	8 (6.1%)	3 (2.3%)
斑状皮疹	7 (5.3%)	3 (2.3%)
日光性角化症	6 (4.5%)	0
ざ瘡様皮膚炎	6 (4.5%)	2 (1.5%)
斑状丘疹状皮疹	6 (4.5%)	1 (0.8%)
皮膚病変	6 (4.5%)	0
皮膚乾燥	5 (3.8%)	1 (0.8%)
爪破損	5 (3.8%)	1 (0.8%)
紅斑性皮疹	5 (3.8%)	4 (3.0%)
脱毛症	4 (3.0%)	0
血性水疱	4 (3.0%)	3 (2.3%)
多汗症	4 (3.0%)	0
爪の障害	4 (3.0%)	2 (1.5%)
寝汗	4 (3.0%)	0
全身性皮疹	4 (3.0%)	0
皮膚潰瘍	4 (3.0%)	1 (0.8%)
ざ瘡	3 (2.3%)	1 (0.8%)

表 2.7.6.3-1. 有害事象発現状況（PCYC-1102-CA 試験，Safety Population）（続き）

	Ibrutinib	
	TEAE	Related TEAE
丘疹性皮疹	3 (2.3%)	1 (0.8%)
酒さ	3 (2.3%)	0
皮膚亀裂	3 (2.3%)	1 (0.8%)
サンバーン	3 (2.3%)	0
水疱	2 (1.5%)	0
接触性皮膚炎	2 (1.5%)	0
過角化	2 (1.5%)	0
皮膚疼痛	2 (1.5%)	0
前癌性皮膚病変	2 (1.5%)	0
全身性そう痒症	2 (1.5%)	1 (0.8%)
毛孔性皮疹	2 (1.5%)	2 (1.5%)
皮膚変色	2 (1.5%)	0
皮膚剥脱	2 (1.5%)	0
皮膚腫瘤	2 (1.5%)	0
血管浮腫	1 (0.8%)	0
キャンベル・ドゥ・モルガン斑	1 (0.8%)	0
皮膚炎	1 (0.8%)	0
湿疹	1 (0.8%)	0
皮脂欠乏性湿疹	1 (0.8%)	1 (0.8%)
嵌入爪	1 (0.8%)	0
稗粒腫	1 (0.8%)	0
爪床障害	1 (0.8%)	0
爪線状隆起	1 (0.8%)	0
陰茎潰瘍形成	1 (0.8%)	0
光線過敏性反応	1 (0.8%)	1 (0.8%)
粃糠疹	1 (0.8%)	0
偽性ポルフィリン症	1 (0.8%)	1 (0.8%)
紫斑	1 (0.8%)	0
老人性紫斑	1 (0.8%)	0
痂皮	1 (0.8%)	0
脂漏	1 (0.8%)	0
皮膚障害	1 (0.8%)	0
皮膚脆弱性	1 (0.8%)	0
皮膚刺激	1 (0.8%)	0
皮膚感作	1 (0.8%)	0
皮膚のつっぱり感	1 (0.8%)	0
皮下結節	1 (0.8%)	1 (0.8%)
蕁麻疹	1 (0.8%)	0
一般・全身障害および投与部位の状態	91 (68.9%)	39 (29.5%)
疲労	42 (31.8%)	20 (15.2%)
末梢性浮腫	34 (25.8%)	6 (4.5%)
発熱	28 (21.2%)	4 (3.0%)
悪寒	17 (12.9%)	6 (4.5%)
倦怠感	10 (7.6%)	2 (1.5%)
無力症	9 (6.8%)	5 (3.8%)
疼痛	7 (5.3%)	1 (0.8%)
カテーテル留置部位疼痛	4 (3.0%)	1 (0.8%)
胸痛	4 (3.0%)	1 (0.8%)
早期満腹	4 (3.0%)	0
カテーテル留置部位出血	2 (1.5%)	1 (0.8%)
歩行障害	2 (1.5%)	1 (0.8%)
小結節	2 (1.5%)	0
浮腫	2 (1.5%)	0
全身性炎症反応症候群	2 (1.5%)	1 (0.8%)
温度変化不耐症	2 (1.5%)	1 (0.8%)
適用部位紅斑	1 (0.8%)	0
カテーテル留置部位血腫	1 (0.8%)	0

表 2.7.6.3-1. 有害事象発現状況（PCYC-1102-CA 試験，Safety Population）（続き）

	Ibrutinib	
	TEAE	Related TEAE
胸部不快感	1 (0.8%)	0
冷感	1 (0.8%)	1 (0.8%)
熱感	1 (0.8%)	0
体温変動感	1 (0.8%)	0
過形成	1 (0.8%)	0
注入部位小水疱	1 (0.8%)	0
注射部位血腫	1 (0.8%)	0
壊死	1 (0.8%)	0
非心臓性胸痛	1 (0.8%)	0
乾燥症	1 (0.8%)	0
呼吸器、胸郭および縦隔障害	83 (62.9%)	16 (12.1%)
咳嗽	29 (22.0%)	2 (1.5%)
鼻出血	17 (12.9%)	3 (2.3%)
口腔咽頭痛	17 (12.9%)	2 (1.5%)
呼吸困難	11 (8.3%)	4 (3.0%)
労作性呼吸困難	10 (7.6%)	2 (1.5%)
鼻閉	10 (7.6%)	1 (0.8%)
湿性咳嗽	8 (6.1%)	1 (0.8%)
副鼻腔うっ血	7 (5.3%)	1 (0.8%)
鼻漏	5 (3.8%)	0
喉頭の炎症	4 (3.0%)	1 (0.8%)
上気道咳症候群	4 (3.0%)	0
しゃっくり	3 (2.3%)	0
低酸素症	3 (2.3%)	0
副鼻腔分泌過多	3 (2.3%)	0
発声障害	2 (1.5%)	0
喀血	2 (1.5%)	1 (0.8%)
肺浸潤	2 (1.5%)	0
鼻浮腫	2 (1.5%)	0
鼻潰瘍	2 (1.5%)	0
咽頭紅斑	2 (1.5%)	0
胸水	2 (1.5%)	1 (0.8%)
ラ音	2 (1.5%)	0
変色痰	2 (1.5%)	0
急性呼吸不全	1 (0.8%)	0
喘息	1 (0.8%)	0
咽喉乾燥	1 (0.8%)	0
鼻乾燥	1 (0.8%)	0
鼻粘膜障害	1 (0.8%)	0
呼吸時疼痛	1 (0.8%)	0
胸膜痛	1 (0.8%)	0
肺臓炎	1 (0.8%)	0
肺水腫	1 (0.8%)	0
逆流性喉頭炎	1 (0.8%)	0
呼吸障害	1 (0.8%)	0
気道うっ血	1 (0.8%)	0
アレルギー性鼻炎	1 (0.8%)	0
低音性連続性ラ音	1 (0.8%)	0
副鼻腔障害	1 (0.8%)	0
睡眠時無呼吸症候群	1 (0.8%)	0
咽喉刺激感	1 (0.8%)	0
扁桃肥大	1 (0.8%)	0
喘鳴	1 (0.8%)	0

表 2.7.6.3-1. 有害事象発現状況（PCYC-1102-CA 試験，Safety Population）（続き）

	Ibrutinib	
	TEAE	Related TEAE
筋骨格系および結合組織障害	79 (59.8%)	29 (22.0%)
関節痛	36 (27.3%)	14 (10.6%)
筋痙縮	24 (18.2%)	11 (8.3%)
四肢痛	16 (12.1%)	2 (1.5%)
筋肉痛	15 (11.4%)	3 (2.3%)
背部痛	12 (9.1%)	0
筋骨格痛	8 (6.1%)	1 (0.8%)
関節腫脹	6 (4.5%)	2 (1.5%)
骨痛	5 (3.8%)	1 (0.8%)
筋骨格系胸痛	5 (3.8%)	1 (0.8%)
筋力低下	4 (3.0%)	1 (0.8%)
滑液包炎	3 (2.3%)	0
頚部痛	3 (2.3%)	0
足底筋膜炎	3 (2.3%)	0
関節炎	2 (1.5%)	0
側腹部痛	2 (1.5%)	0
変形性関節症	2 (1.5%)	0
顎痛	2 (1.5%)	1 (0.8%)
肩回旋筋腱板症候群	2 (1.5%)	0
腱炎	2 (1.5%)	0
腋窩腫瘤	1 (0.8%)	0
骨病変	1 (0.8%)	0
頚部脊柱管狭窄症	1 (0.8%)	0
外骨腫	1 (0.8%)	0
骨折の遷延治癒	1 (0.8%)	1 (0.8%)
出血性関節症	1 (0.8%)	0
椎間板変性症	1 (0.8%)	0
関節摩擦音	1 (0.8%)	0
腰部脊柱管狭窄症	1 (0.8%)	0
筋障害	1 (0.8%)	0
筋骨格硬直	1 (0.8%)	0
膝蓋大腿関節痛症候群	1 (0.8%)	0
関節リウマチ	1 (0.8%)	0
軟部組織障害	1 (0.8%)	0
脊柱管狭窄症	1 (0.8%)	0
変形性脊椎症	1 (0.8%)	0
神経系障害	74 (56.1%)	20 (15.2%)
頭痛	26 (19.7%)	4 (3.0%)
浮動性めまい	24 (18.2%)	6 (4.5%)
末梢性感覚ニューロパチー	10 (7.6%)	4 (3.0%)
感覚鈍麻	4 (3.0%)	1 (0.8%)
錯感覚	4 (3.0%)	1 (0.8%)
副鼻腔炎に伴う頭痛	4 (3.0%)	0
失神	4 (3.0%)	1 (0.8%)
末梢性ニューロパチー	3 (2.3%)	1 (0.8%)
傾眠	3 (2.3%)	1 (0.8%)
手根管症候群	2 (1.5%)	0
味覚異常	2 (1.5%)	0
ヘルペス後神経痛	2 (1.5%)	0
坐骨神経痛	2 (1.5%)	0
健忘	1 (0.8%)	0
平衡障害	1 (0.8%)	1 (0.8%)
脳幹梗塞	1 (0.8%)	1 (0.8%)
頚動脈閉塞	1 (0.8%)	0
頚動脈狭窄	1 (0.8%)	0
脳血管発作	1 (0.8%)	1 (0.8%)
頚腕症候群	1 (0.8%)	0

表 2.7.6.3-1. 有害事象発現状況（PCYC-1102-CA 試験，Safety Population）（続き）

	Ibrutinib	
	TEAE	Related TEAE
体位性めまい	1 (0.8%)	0
構語障害	1 (0.8%)	0
知覚過敏	1 (0.8%)	1 (0.8%)
高血圧性脳症	1 (0.8%)	0
味覚減退	1 (0.8%)	1 (0.8%)
思考散乱	1 (0.8%)	0
嗜眠	1 (0.8%)	0
不全麻痺	1 (0.8%)	0
下肢静止不能症候群	1 (0.8%)	0
一過性脳虚血発作	1 (0.8%)	0
振戦	1 (0.8%)	0
傷害、中毒および処置合併症	63 (47.7%)	16 (12.1%)
挫傷	26 (19.7%)	14 (10.6%)
節足動物咬傷	10 (7.6%)	0
裂傷	10 (7.6%)	0
擦過傷	3 (2.3%)	0
処置後出血	3 (2.3%)	1 (0.8%)
肋骨骨折	3 (2.3%)	0
外傷性血腫	3 (2.3%)	0
転倒	2 (1.5%)	0
関節損傷	2 (1.5%)	0
処置による疼痛	2 (1.5%)	0
引っかき傷	2 (1.5%)	0
硬膜下血腫	2 (1.5%)	1 (0.8%)
創傷	2 (1.5%)	0
足関節部骨折	1 (0.8%)	0
眼外傷	1 (0.8%)	0
顔面骨骨折	1 (0.8%)	0
体内異物	1 (0.8%)	0
放射線胃腸炎	1 (0.8%)	0
頭部損傷	1 (0.8%)	0
靭帯断裂	1 (0.8%)	0
口唇損傷	1 (0.8%)	0
半月板障害	1 (0.8%)	0
肉離れ	1 (0.8%)	0
処置後血腫	1 (0.8%)	0
漿液腫	1 (0.8%)	0
熱傷	1 (0.8%)	0
歯牙破折	1 (0.8%)	0
有毒性刺傷	1 (0.8%)	0
代謝および栄養障害	62 (47.0%)	18 (13.6%)
食欲減退	16 (12.1%)	5 (3.8%)
低カリウム血症	14 (10.6%)	3 (2.3%)
高尿酸血症	12 (9.1%)	2 (1.5%)
低マグネシウム血症	11 (8.3%)	3 (2.3%)
脱水	8 (6.1%)	1 (0.8%)
高血糖	8 (6.1%)	2 (1.5%)
高カリウム血症	8 (6.1%)	2 (1.5%)
体液貯留	5 (3.8%)	2 (1.5%)
低リン酸血症	5 (3.8%)	1 (0.8%)
痛風	4 (3.0%)	0
低カルシウム血症	4 (3.0%)	1 (0.8%)
低ナトリウム血症	4 (3.0%)	0
電解質失調	3 (2.3%)	0
水分過負荷	3 (2.3%)	0
低血糖症	3 (2.3%)	0
高カルシウム血症	2 (1.5%)	0

表 2.7.6.3-1. 有害事象発現状況（PCYC-1102-CA 試験，Safety Population）（続き）

	Ibrutinib	
	TEAE	Related TEAE
高脂血症	2 (1.5%)	0
腫瘍崩壊症候群	2 (1.5%)	0
悪液質	1 (0.8%)	1 (0.8%)
高マグネシウム血症	1 (0.8%)	0
高リン酸塩血症	1 (0.8%)	0
高トリグリセリド血症	1 (0.8%)	0
低アルブミン血症	1 (0.8%)	1 (0.8%)
低蛋白血症	1 (0.8%)	1 (0.8%)
鉄欠乏	1 (0.8%)	0
鉄過剰	1 (0.8%)	0
代謝性アシドーシス	1 (0.8%)	0
過少体重	1 (0.8%)	0
血液およびリンパ系障害	53 (40.2%)	23 (17.4%)
貧血	19 (14.4%)	7 (5.3%)
好中球減少症	18 (13.6%)	11 (8.3%)
血小板減少症	15 (11.4%)	9 (6.8%)
発熱性好中球減少症	5 (3.8%)	0
白血球増加症	4 (3.0%)	2 (1.5%)
溶血	3 (2.3%)	1 (0.8%)
リンパ球増加症	2 (1.5%)	1 (0.8%)
脾腫	2 (1.5%)	0
自己免疫性溶血性貧血	1 (0.8%)	0
出血性素因	1 (0.8%)	1 (0.8%)
低グロブリン血症	1 (0.8%)	0
特発性血小板減少性紫斑病	1 (0.8%)	0
鉄欠乏性貧血	1 (0.8%)	0
白血球減少症	1 (0.8%)	1 (0.8%)
リンパ節痛	1 (0.8%)	0
リンパ節炎	1 (0.8%)	1 (0.8%)
リンパ節症	1 (0.8%)	0
特発性血腫	1 (0.8%)	0
眼障害	52 (39.4%)	4 (3.0%)
眼乾燥	11 (8.3%)	2 (1.5%)
結膜炎	7 (5.3%)	0
霧視	7 (5.3%)	1 (0.8%)
白内障	6 (4.5%)	0
眼充血	5 (3.8%)	1 (0.8%)
結膜出血	4 (3.0%)	0
視力低下	3 (2.3%)	1 (0.8%)
眼瞼炎	2 (1.5%)	0
眼痛	2 (1.5%)	0
緑内障	2 (1.5%)	0
黄斑変性	2 (1.5%)	0
眼窩周囲浮腫	2 (1.5%)	0
視力障害	2 (1.5%)	0
硝子体浮遊物	2 (1.5%)	0
眼瞼痙攣	1 (0.8%)	0
境界域緑内障	1 (0.8%)	0
網脈絡膜萎縮	1 (0.8%)	0
網脈絡膜症	1 (0.8%)	0
結膜充血	1 (0.8%)	0
角膜病変	1 (0.8%)	0
嚢胞様黄斑浮腫	1 (0.8%)	1 (0.8%)
複視	1 (0.8%)	0
眼瞼紅斑	1 (0.8%)	0
眼の障害	1 (0.8%)	0
眼刺激	1 (0.8%)	0

表 2.7.6.3-1. 有害事象発現状況（PCYC-1102-CA 試験，Safety Population）（続き）

	Ibrutinib	
	TEAE	Related TEAE
眼球浮腫	1 (0.8%)	0
眼瞼嚢胞	1 (0.8%)	0
眼瞼障害	1 (0.8%)	0
黄斑浮腫	1 (0.8%)	0
マイボーム腺機能不全	1 (0.8%)	0
瞼板腺炎	1 (0.8%)	0
高眼圧症	1 (0.8%)	0
眼酒さ	1 (0.8%)	0
視神経障害	1 (0.8%)	0
羞明	1 (0.8%)	0
網膜動脈塞栓症	1 (0.8%)	0
網膜出血	1 (0.8%)	0
強膜出血	1 (0.8%)	0
暗点	1 (0.8%)	0
硝子体変性	1 (0.8%)	0
硝子体剥離	1 (0.8%)	0
血管障害	42 (31.8%)	3 (2.3%)
高血圧	30 (22.7%)	3 (2.3%)
低血圧	8 (6.1%)	0
ほてり	3 (2.3%)	0
リンパ浮腫	2 (1.5%)	1 (0.8%)
起立性低血圧	2 (1.5%)	0
潮紅	1 (0.8%)	0
血行動態不安定	1 (0.8%)	0
静脈出血	1 (0.8%)	0
静脈不全	1 (0.8%)	0
精神障害	39 (29.5%)	5 (3.8%)
不安	16 (12.1%)	0
不眠症	15 (11.4%)	2 (1.5%)
うつ病	5 (3.8%)	0
激越	3 (2.3%)	1 (0.8%)
精神状態変化	3 (2.3%)	1 (0.8%)
異常な夢	2 (1.5%)	0
悪夢	2 (1.5%)	0
自殺念慮	2 (1.5%)	0
錯乱状態	1 (0.8%)	0
抑うつ気分	1 (0.8%)	0
失見当識	1 (0.8%)	0
幻覚	1 (0.8%)	0
気分変化	1 (0.8%)	0
気分動揺	1 (0.8%)	1 (0.8%)
夢遊症	1 (0.8%)	0
ストレス	1 (0.8%)	0
臨床検査	37 (28.0%)	10 (7.6%)
体重減少	8 (6.1%)	1 (0.8%)
心雑音	5 (3.8%)	1 (0.8%)
前立腺特異性抗原増加	4 (3.0%)	0
血中尿素増加	3 (2.3%)	1 (0.8%)
心電図ＱＴ延長	3 (2.3%)	2 (1.5%)
体重増加	3 (2.3%)	1 (0.8%)
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	2 (1.5%)	1 (0.8%)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	2 (1.5%)	0
血中クレアチニン増加	2 (1.5%)	0
肝酵素上昇	2 (1.5%)	0
細菌検査陽性	1 (0.8%)	0
出血時間延長	1 (0.8%)	1 (0.8%)
血中アルカリホスファターゼ増加	1 (0.8%)	1 (0.8%)

表 2.7.6.3-1. 有害事象発現状況（PCYC-1102-CA 試験，Safety Population）（続き）

	Ibrutinib	
	TEAE	Related TEAE
血中鉄減少	1 (0.8%)	0
血中カリウム増加	1 (0.8%)	0
血中甲状腺刺激ホルモン増加	1 (0.8%)	0
血中尿酸増加	1 (0.8%)	0
尿中血陽性	1 (0.8%)	1 (0.8%)
凝固時間延長	1 (0.8%)	0
コンピュータ断層撮影異常	1 (0.8%)	0
心電図ＱＴ間隔異常	1 (0.8%)	1 (0.8%)
心拍数不整	1 (0.8%)	0
国際標準比増加	1 (0.8%)	0
眼圧上昇	1 (0.8%)	0
便潜血陽性	1 (0.8%)	0
食道胃十二指腸内視鏡検査異常	1 (0.8%)	0
尿中赤血球	1 (0.8%)	0
トランスアミナーゼ上昇	1 (0.8%)	0
尿量減少	1 (0.8%)	0
良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）	33 (25.0%)	0
基底細胞癌	11 (8.3%)	0
扁平上皮癌	9 (6.8%)	0
脂漏性角化症	6 (4.5%)	0
線維性組織球腫	3 (2.3%)	0
メラノサイト性母斑	2 (1.5%)	0
前立腺癌	2 (1.5%)	0
リクター症候群	2 (1.5%)	0
乳房の良性新生物	1 (0.8%)	0
慢性リンパ性白血病	1 (0.8%)	0
大腸腺腫	1 (0.8%)	0
神経膠腫	1 (0.8%)	0
白血球症	1 (0.8%)	0
肺新生物	1 (0.8%)	0
悪性組織球増殖症	1 (0.8%)	0
悪性黒色腫	1 (0.8%)	0
神経線維腫	1 (0.8%)	0
末梢性Ｔ細胞性リンパ腫、組織型不明	1 (0.8%)	0
皮膚乳頭腫	1 (0.8%)	0
腎および尿路障害	28 (21.2%)	13 (9.8%)
尿閉	6 (4.5%)	2 (1.5%)
排尿困難	5 (3.8%)	3 (2.3%)
血尿	5 (3.8%)	3 (2.3%)
頻尿	5 (3.8%)	2 (1.5%)
多尿	3 (2.3%)	1 (0.8%)
着色尿	2 (1.5%)	1 (0.8%)
夜間頻尿	2 (1.5%)	0
腎不全	2 (1.5%)	1 (0.8%)
急性腎不全	2 (1.5%)	0
高窒素血症	1 (0.8%)	1 (0.8%)
膀胱結石	1 (0.8%)	1 (0.8%)
非感染性膀胱炎	1 (0.8%)	0
閉塞性尿路疾患	1 (0.8%)	0
尿管瘤	1 (0.8%)	0
尿道出血	1 (0.8%)	0
膀胱ポリープ	1 (0.8%)	0
排尿躊躇	1 (0.8%)	0
尿失禁	1 (0.8%)	0
尿路閉塞	1 (0.8%)	0
心臓障害	27 (20.5%)	5 (3.8%)

表 2.7.6.3-1. 有害事象発現状況（PCYC-1102-CA 試験，Safety Population）（続き）

	Ibrutinib	
	TEAE	Related TEAE
心房細動	9 (6.8%)	2 (1.5%)
狭心症	5 (3.8%)	0
頻脈	5 (3.8%)	1 (0.8%)
動悸	3 (2.3%)	0
洞性徐脈	3 (2.3%)	0
洞性頻脈	2 (1.5%)	0
房室ブロック	1 (0.8%)	1 (0.8%)
左脚ブロック	1 (0.8%)	1 (0.8%)
心粗動	1 (0.8%)	1 (0.8%)
心拡大	1 (0.8%)	0
心筋症	1 (0.8%)	0
チアノーゼ	1 (0.8%)	0
左室機能不全	1 (0.8%)	0
上室性頻脈	1 (0.8%)	0
心室性期外収縮	1 (0.8%)	0
免疫系障害	18 (13.6%)	1 (0.8%)
節足動物咬傷アレルギー	7 (5.3%)	1 (0.8%)
低γグロブリン血症	5 (3.8%)	0
季節性アレルギー	3 (2.3%)	0
薬物過敏症	2 (1.5%)	0
造影剤アレルギー	1 (0.8%)	0
耳および迷路障害	16 (12.1%)	0
耳痛	5 (3.8%)	0
耳鳴	4 (3.0%)	0
難聴	3 (2.3%)	0
片耳難聴	3 (2.3%)	0
耳閉	2 (1.5%)	0
耳不快感	2 (1.5%)	0
伝音難聴	1 (0.8%)	0
耳の障害	1 (0.8%)	0
耳出血	1 (0.8%)	0
鼓膜障害	1 (0.8%)	0
鼓膜充血	1 (0.8%)	0
生殖系および乳房障害	16 (12.1%)	2 (1.5%)
勃起不全	3 (2.3%)	0
前立腺炎	3 (2.3%)	0
良性前立腺肥大症	2 (1.5%)	1 (0.8%)
バルトリン嚢腫	1 (0.8%)	0
血精液症	1 (0.8%)	1 (0.8%)
陰茎痛	1 (0.8%)	0
会陰痛	1 (0.8%)	0
持続勃起症	1 (0.8%)	0
前立腺腫大	1 (0.8%)	0
陰嚢浮腫	1 (0.8%)	0
精巣痛	1 (0.8%)	0
肝胆道系障害	3 (2.3%)	0
高ビリルビン血症	2 (1.5%)	0
胆嚢炎	1 (0.8%)	0
先天性、家族性および遺伝性障害	2 (1.5%)	0
ジルベール症候群	1 (0.8%)	0
陰嚢水瘤	1 (0.8%)	0
内分泌障害	2 (1.5%)	0
性腺機能低下	1 (0.8%)	0
甲状腺機能低下症	1 (0.8%)	0

表 2.7.6.3-1. 有害事象発現状況（PCYC-1102-CA 試験，Safety Population）（続き）

	Ibrutinib	
	TEAE	Related TEAE

Key: TEAE=Treatment-Emergent Adverse Events
Note: A subject with multiple relationship ratings for a given AE was counted only once under the maximum (worst) relationship.
Adverse events are presented by descending frequency of SOC and PT within Any Grade, those with the same frequency are presented alphabetically.
Percentages are calculated with the number of subjects in safety population as denominators.
Adverse event were coded using MedDRA Version 15.1

[TSF41-2.rtf] [JNJ-54179060\Z_SCS\DBR_ISS_2014\RE_ISS_JAPAN\tsf41-2.sas] 30MAY2014, 13:06

2.7.6.3.3　死亡及び重篤な有害事象の個別症例の詳細

(1) 最終投与後 30 日以内の死亡例（疾患進行を除く）

1) 治験薬との因果関係が否定できない死亡例

a) 被験者番号 320-401

被験者番号:	320-401
重篤な有害事象等:	最終投与後 30 日以内の死亡：全身性炎症反応症候群 因果関係ありとされた重篤な有害事象：全身性炎症反応症候群 中止の原因となった有害事象：菌血症

被験者 320-401 は，7[redacted]歳の白人男性で，本試験登録 67 カ月前に再発又は難治性 CLL と診断された。ベースラインの Rai 分類は I 期であった。CLL に対する放射線療法歴はなかった。寛解導入/サルベージ療法による治療歴は 2 レジメンで，リツキシマブ，フルダラビン及び Alemtuzumab の投与歴があった。ベースラインの ECOG スコアは 0 であった。主な既往歴は基底細胞癌及び扁平上皮癌であり，合併症は変形性関節症，高コレステロール血症及び鉄芽球性貧血であった。本試験登録時には，カルシウム及びビタミン D のサプリメント，高コレステロール血症に対するアトルバスタチンが投与されており，本剤による治療中もこれらは継続投与された。

本被験者はコホート 4 に登録され，本剤 420 mg/日が投与された。本剤による治療は 2011 年 8 月 2 日に開始され（Day 1），治療期間は 10 日であった。

Day 5 に本剤との因果関係は可能性小と判断された Grade 2 の発熱が報告され，イブプロフェンが投与された。発熱，疲労，咽喉痛，顎下腺腫脹が持続するため，Day 7 に救急外来を受診した。咽頭培養結果は陰性であったが，ペニシリンが経験的に投与された。

Day 8 に再度来院した際に，培養再検査によりグラム陽性ブドウ球菌の感染が判明した。好中球絶対数（ANC）はベースラインでは 1.56×10^9/L であったが，この日は 3.95×10^9/L であった。翌日（Day 9）入院したが，発熱は Grade 3 に増悪しており，Grade 4 の菌血症に対する処置を実施した。白血球数は 35.6×10^9/L（ANC は不明），ヘモグロビンは 7.5 g/dL，ヘマトクリットは 23.7%であった。バンコマイシン及びアセトアミノフェンが投与された。Day 10 で本剤投与は中止され，再開されなかった。投与中止の主な理由は菌血症と判断された。

本被験者より入院前に排尿困難があると報告があり，尿培養は陰性であったがセフトリアキソンが投与されていた。CT 検査により広範な炎症性変化を伴う左遠位尿管の腎結石が判明したため，Prednisone の投与が開始され，改善した。菌血症は Day 16 に回復し，被験者は退院した。

被験者は発熱，下肢痙攣，悪寒のため Day 24 に再入院した。セフタジジム投与及び埋め込み型ポートの摘出を行い培養した結果，コアグラーゼ陰性ブドウ球菌の増殖がみられた。

Day 26 にトロポニン増加を伴う胸痛が発現したが，心電図は正常であった。胸痛が増悪し，発作性心房細動が確認されたため，ヘパリン及びメトプロロールが投与された。Day 28 に心エコーを再度実施し，軽度～中等度の肺収縮期圧上昇が認められた。トロポニン増加を伴う胸痛は持続しており，炎症過程によるものと考えられ，イブプロフェンが投与された。Day 29 に心臓の MRI を実施し，右心系圧を示唆する中隔運動異常を伴う右室拡張がみられた。心房細動と心房粗動を交互に繰り返していたが，コントロール薬を投与するほどの状態ではなかった。

Day 30 の血清生化学検査により ALT（1641 U/L），AST（2546 U/L）及び総ビリルビン（9.6 mg/dL）の上昇が認められ，これらは低血圧によるショック肝によるものと考えられた。

Day 33 に心房細動が再発し，低血圧となった。電気的除細動実施後もすぐに心房細動が再発し，収縮期血圧は 70 台で，低血圧が持続した。低血圧，発熱なし，培養検査陰性の状態が続いた。アミオダロン，ヘパリン，ピペラシリン/タゾバクタム，バンコマイシンが投与された。その後 4 日間，多臓器不全進行及び肝機能悪化に伴い状態が悪化し続けた。換気補助を最大限に行い，昇圧薬が使用された。抗真菌治療を追加した。

Day 38 に徐脈となり，心静止し，本被験者は死亡した。死因は当初敗血症とされたが，剖検結果では，気管支肺炎に伴う線維性心膜炎が死因と考えられた。治験担当医師は死因を全身性炎症反応症候群とし，本剤との因果関係は可能性小と判断した。

2) 治験薬との因果関係が否定された死亡例

a) 被験者番号 032-104

被験者番号:	032-104
重篤な有害事象等:	最終投与後30日以内の死亡：悪性組織球増殖症 その他原発性悪性腫瘍：悪性組織球増殖症 中止の原因となった有害事象：敗血症

被験者032-104は，5[redacted]歳の白人男性で，本試験登録77カ月前に再発又は難治性CLLと診断された。ベースラインのRai分類はI期であった。CLLに対する放射線療法歴はなかった。寛解導入/サルベージ療法による治療歴は4レジメンで，リツキシマブ，フルダラビン，シクロホスファミド，ベンダムスチン，ビンクリスチン，Prednisone，ドキソルビシンの投与歴があった。ベースラインのECOGスコアは1であった。主な既往歴は腎障害であり，合併症は糖尿病，糖尿病性ニューロパチー，高尿酸血症，発疹，疲労及び間欠性の悪心であった。本試験登録時には，糖尿病に対するメトホルミン/シタグリプチン及びインスリン，悪心に対するグラニセトロンが投与されており，本剤による治療中もこれらは継続投与された。

本被験者はコホート 1 に登録され，本剤 420 mg/日が投与された。本剤による治療は 2010 年 7 月 28 日に開始され（Day 1），治療期間は 13 カ月であった。本剤による治療中に発現した主な有害事象は高尿酸血症の Grade 4 への増悪（Day 9）及び上気道の多重感染であった。高尿酸血症と本剤との因果関係は可能性小と判断された。

b) 被験者番号 200-303

被験者番号:	200-303
重篤な有害事象等:	最終投与後 30 日以内の死亡：肺炎（呼吸不全及び菌血症） 中止の原因となった有害事象：クリプトコッカス性肺炎

被験者 200-303 は，4[redacted]歳の白人男性で，本試験登録 97 カ月前に再発又は難治性 CLL と診断された。ベースラインの Rai 分類は IV 期であった。鼡径部の放射線療法歴があった。寛解導入/サルベージ療法治療歴は 12 レジメンで，リツキシマブ，フルダラビン，シクロホスファミド，ベンダムスチン，Prednisone，Alemtuzumab，オファツムマブの投与歴の他，各種治験薬の投与歴があった。ベースラインの ECOG スコアは 1 であった。主な既往歴は胆嚢切除であり，合併症は糖尿病，疲労，頻脈，各種電解質異常，貧血，好中球減少症，Grade 4 の血小板減少症，肝酵素増加，深部静脈血栓症であった。本試験登録時には，糖尿病に対するインスリン，予防投与としてトリメトプリム/スルファメトキサゾール及びアシクロビル，胃炎に対するエソメプラゾール，

深部静脈血栓症に対するエノキサパリン，疼痛に対するオキシコドンが投与されており，本剤による治療中もこれらは継続投与された。

本被験者はコホート 3 に登録され，本剤 840 mg/日を投与された。本剤の治療は 2010 年 11 月 9 日に開始され（Day 1），治療期間は 1 カ月であった。貧血及び血小板減少症のため，本剤の治療期間中に複数回の輸血を要した。

c) 被験者番号 217-301

被験者番号:	217-301
重篤な有害事象等:	最終投与後 30 日以内の死亡：インフルエンザ性肺炎 中止の原因となった有害事象：インフルエンザ性肺炎

被験者 217-301 は，5[redacted]歳の白人男性で，本試験登録 107 カ月前に再発又は難治性 CLL と診断された。ベースラインの Rai 分類は IV 期であった。CLL に対する腹部放射線療法歴があった。寛解導入/サルベージ療法の治療歴は 10 レジメンで，リツキシマブ，フルダラビン，シクロホスファミド，レナリドミド，ビンクリスチン，デキサメサゾン，Prednisone，ドキソルビシン，エトポシド，Flavopiridol，オファツムマブの投与歴の他，治験治療歴があった。ベースラインの ECOG スコアは 0 であった。主な既往歴は移植片対宿主病及び肺炎であり，合併症は高ビリルビン血症，肺線維症，回帰熱，間欠的な疲労及び悪心，胃酸逆流，体重減少，並びに間欠的な貧血，好中球減少症及び血小板減少症であった。本試験登録時には，予防投与としてバラシクロビル，トリメトプリム/スルファメトキサゾール，高尿酸血症に対するアロプリノールが投与されており，本剤による治療中もこれらは継続投与された。

本被験者はコホート 3 に登録され，本剤 840 mg/日を投与された。本剤による治療は 2010 年 11 月 22 日に開始され（Day 1），治療期間は 2 カ月であった。インフルエンザ性肺炎以前に発現した主な有害事象は上気道感染，鼻炎，咳嗽であった。

d) 被験者番号 217-409

被験者番号:	217-409
重篤な有害事象等:	最終投与後 30 日以内の死亡：T 細胞性リンパ腫 その他原発性悪性腫瘍：T 細胞性リンパ腫 中止の原因となった有害事象：T 細胞性リンパ腫

被験者 217-409 は，6[redacted]歳の白人男性で，本試験登録 139 カ月前に再発又は難治性ハイリスク CLL と診断された。ベースラインの Rai 分類は IV 期であった。CLL に対する放射線療法歴はなかった。寛解導入/サルベージ療法の治療歴は 11 レジメンで，フルダラビン，リツキシマブ，イブリツモマブ，シクロホスファミド，ボルテゾミブ，レナリドミド，ベンダムスチンの投与歴の他，治験治療歴があった。ベースラインの ECOG スコアは 0 であった。主な既往歴は腎細胞癌，左腎摘出，胆嚢切除及び脾摘であり，合併症は腎機能不全，高尿酸血症，良性前立腺肥大，再発基底細胞癌，末梢性ニューロパチー，浮腫，労作性呼吸困難，再発性気管支炎，自己免疫性溶血性貧血，間欠的な疲労，並びに間欠熱，白血球減少症，血小板減少症，好中球減少症であった。本試験登録時には，予防投与としてシプロフロキサシン及びバラシクロビル，低γグロブリン血症に対する免疫グロブリン静注療法，高尿酸血症に対するアロプリノール，疼痛に対するモルヒネが投与されており，本剤による治療中もこれらは継続投与された。

本被験者はコホート 4 に登録され，本剤 420 mg/日が投与された。本剤による治療は 2011 年 7 月 6 日に開始され（Day 1），治療期間は 1 カ月であった。

e) 被験者番号 320-301

被験者番号:	320-301
重篤な有害事象等:	最終投与後 30 日以内の死亡：肺炎 因果関係が否定された重篤な有害事象：胃腸炎 因果関係ありとされた重篤な有害事象：浮動性めまい 中止の原因となった有害事象：肺炎 大出血有害事象：尿中血陽性

被験者 320-301 は，7[redacted]歳の白人男性で，本試験登録 155 カ月前に再発又は難治性 CLL と診断された。ベースラインの Rai 分類は不明である。CLL に対する放射線療法歴はなかった。寛解導入/サルベージ療法の治療歴は 4 レジメンであり，リツキシマブ，フルダラビン，シクロホスファミド，エトポシド，ビンクリスチン，ドキソルビシン，Prednisone，メチルプレドニゾロンの投与歴があった。ベースラインの ECOG スコアは 1 であった。主な既往歴は肺塞栓症，脾摘及び結腸癌であり，合併症は末梢性浮腫，腹壁ヘルニア，斑状出血，下痢，慢性疲労及び不眠症であった。本試験登録時には，失禁に対するタムスロシン，フィナステリド，トリメトプリム/スルファメトキサゾール，予防投与としてバラシクロビル，発作に対するフェニトイン，抗血栓薬としてダルテパリンが投与されており，本剤による治療中もこれらは継続投与された。

本被験者はコホート 3 に登録され，本剤 840 mg/日が投与された。本剤による治療は 2010 年 12 月 15 日に開始され（Day 1），治療期間は 14 カ月であった。

(2) 治験薬との因果関係が否定できない重篤な有害事象（上記及び疾患進行を除く）

1) 被験者番号 032-102

被験者番号:	032-102
重篤な有害事象等:	因果関係ありとされた重篤な有害事象：硬膜下血腫 大出血有害事象：硬膜下血腫 因果関係が否定された重篤な有害事象：心房細動増悪

被験者032-102は6[redacted]歳の白人男性で，本試験登録82カ月前に再発又は難治性CLLと診断された。ベースラインのRai分類は0期であった。CLLに対する放射線療法歴はなかった。寛解導入/サルベージ療法による治療歴は4レジメンで，リツキシマブ，フルダラビン，ベンダムスチン，Milatuzumab，Plerixaforの投与歴があった。ベースラインのECOGスコアは1であった。主な既往歴は前立腺癌，心房細動及び基底有棘細胞癌であり，合併症は高血圧，糖尿病，脂質異常症，呼吸困難及び疼痛であった。本試験登録時には，高血圧に対するトリアムテレン/ヒドロクロロチアジド，糖尿病に対するグリメピリド，インスリン及びシタグリプチン，その他カリウム補給，高尿酸血症予防としてアロプリノール，疼痛に対するHydrocodone，心房細動に対するメトプロロール，感染症予防としてムピロシン，セファレキシン，セフポドキシムが投与されており，本剤による治療中もこれらは継続投与された。

本被験者はコホート 1 に登録され，本剤 420 mg/日が投与された。本剤による治療は 2010 年 7 月 13 日に開始され（Day 1），治療期間は 1 カ月であった。

2) 被験者番号 032-202

被験者番号:	032-202
重篤な有害事象等:	因果関係ありとされた重篤な有害事象：迷路炎 因果関係が否定された重篤な有害事象：霧視，浮動性めまい，頭痛 因果関係が否定された重篤な有害事象：肺炎 因果関係が否定された重篤な有害事象：背部痛

被験者 032-202 は，未治療の白人女性で年齢は 7[redacted] 歳，本試験登録 171 カ月前に CLL と診断された。ベースラインの Rai 分類は III 期であった。CLL に対する放射線療法，化学療法の治療歴はなかった。ベースラインの ECOG スコアは 1 であった。主な既往歴は心臓発作であり，合併症は糖尿病，末梢血管疾患，高血圧，高コレステロール血症，腎動脈疾患（腎動脈ステント留置歴あり），呼吸困難，胃食道逆流性疾患，憩室症，挫傷，高尿酸血症，体液貯留及び胸痛であった。本試験登録時には，高コレステロール血症に対するシンバスタチン，高血圧に対するカプトプリル，糖尿病に対するピオグリタゾン及び Glipizide，胃食道逆流性疾患に対する Pantoprazole 及びファモチジン，疼痛に対するトラマドール及び Dextropropoxyphene，体液貯留に対するフロセミド，心疾患予防としてアセチルサリチル酸が投与されており，本剤による治療中もこれらは継続投与された。

本被験者はコホート 2 に登録され，本剤 420 mg/日が投与された。本剤による治療は 2010 年 8 月 18 日に開始され（Day 1），治療期間は 27 カ月であった。

3) 被験者番号 038-501

被験者番号:	038-501
重篤な有害事象等:	因果関係ありとされた重篤な有害事象：出血性腸炎 大出血有害事象：出血性腸炎

被験者 038-501 は，7[redacted]歳の白人女性で，CLL と診断されてから本試験登録までは 1 カ月未満であり，未治療であった。ベースラインの Rai 分類は III 期であった。放射線療法，化学療法の治療歴はなかった。ベースラインの ECOG スコアは 1 であった。主な既往歴は深部静脈血栓症及び肺塞栓症であり，合併症は溶血性貧血，静脈炎後症候群，呼吸困難，挫傷，リンパ節症，微熱，咳嗽であった。本試験登録時には，心疾患予防としてアセチルサリチル酸，喘息に対するブデソニドが投与されており，本剤による治療中もこれらは継続投与された。

本被験者はコホート 5 に登録され，本剤 840 mg/日が投与された。本剤による治療は 2011 年 6 月 1 日に開始され（Day 1），治療期間は 9 日であった。

4) 被験者番号 123-101

被験者番号:	123-101
重篤な有害事象等:	因果関係ありとされた重篤な有害事象：心房細動 中止の原因となった有害事象：硬膜下血腫 大出血有害事象：硬膜下血腫

被験者 123-101 は，7[redacted]歳の白人女性で，本試験登録 50 カ月前に再発又は難治性 CLL と診断された。ベースラインの Rai 分類は I 期であった。CLL に対する放射線療法歴はなかった。化学療法の治療歴は 2 レジメンで，フルダラビン及びベンダムスチンの投与歴があった。ベースラインの ECOG スコアは 1 であった。主な既往歴は胆嚢切除であり，合併症は高血圧，高脂血症，労作性呼吸困難，疲労及び食欲不振であった。本試験登録時には，高脂血症に対するアトルバスタチン，うっ血に対するフルチカゾン，不眠症に対する Temazepam，不安に対するシタロプラムが投与されており，本剤による治療中もこれらは継続投与された。

本被験者はコホート 1 に登録され，本剤 420 mg/日が投与された。本剤による治療は 2010 年 9 月 21 日に開始され（Day 1），治療期間は 12 カ月であった。

5) 被験者番号 123-301

被験者番号:	123-301
重篤な有害事象等:	因果関係ありとされた重篤な有害事象：肺炎 因果関係が否定された重篤な有害事象：肺炎球菌性肺炎 因果関係が否定された重篤な有害事象：肺炎

被験者 123-301 は，6[redacted]歳の白人男性で，本試験登録 50 カ月前に再発又は難治性 CLL と診断された。ベースラインの Rai 分類は I 期であった。CLL に対する放射線療法歴はなかった。寛解導入/サルベージ療法の治療歴は 3 レジメンで，リツキシマブ，フルダラビン，シクロホスファミドの投与歴があった。ベースラインの ECOG スコアは 1 であった。主な既往歴は特発性血小板減少性紫斑病及び溶血性貧血であり，合併症は肺気腫，間欠熱，疲労，慢性疼痛，口内炎，好中球減少症及び貧血であった。本被験者は元ヘビースモーカーであった。本試験登録時には，感染症予防としてアシクロビル，関節炎に対するメロキシカム，発熱に対するパラセタモールが投与されており，本剤による治療中もこれらは継続投与された。

本被験者はコホート 3 に登録され，本剤 840 mg/日が投与された。本剤による治療は 2010 年 11 月 8 日に開始され（Day 1），治療期間は 23 カ月であった。重篤な有害事象と報告された肺炎，肺炎球菌性肺炎の発現以前に，治療中に発現した主な有害事象は上気道感染，ウイルス感染，咳嗽，呼吸困難であった。

6) 被験者番号 123-302

被験者番号:	123-302
重篤な有害事象等:	因果関係ありとされた重篤な有害事象：肺炎

被験者 123-302 は，5[redacted] 歳の白人男性で，本試験登録 28 カ月前に再発又は難治性 CLL と診断された。ベースラインの Rai 分類は IV 期であった。CLL に対する放射線療法歴はなかった。寛解導入/サルベージ療法の治療歴は 4 レジメンであり，リツキシマブ，フルダラビン，Alemtuzumab，ベンダムスチン，イホスファミド，エトポシド，カルボプラチン，シクロホスファミドの投与歴の他，幹細胞移植の治療歴があった。ベースラインの ECOG スコアは 1 であった。主な既往歴は肺炎であり，合併症は糖尿病，高血圧，頻脈，再発性上気道感染，尿路感染，好中球減少症，血小板減少症，貧血，発熱であった。本試験登録時には，感染症予防としてアシクロビル，トリメトプリム/スルファメトキサゾール，糖尿病に対するメトホルミン及びインスリンが投与されており，本剤による治療中もこれらは継続投与された。

本被験者はコホート 3 に登録され，本剤 840 mg/日が投与された。本剤による治療は 2010 年 11 月 30 日に開始され（Day 1），治療期間は 6 カ月であった。重篤な有害事象と報告された肺炎の発現以前に，本剤の治療中に発現した主な有害事象は血小板減少症，好中球減少症，咳嗽であり，咳嗽を除き本剤との因果関係は「関連あり」と判断された。

7) 被験者番号 123-402

被験者番号:	123-402
重篤な有害事象等:	因果関係が否定された重篤な有害事象：尿路感染 因果関係ありとされた重篤な有害事象：肺炎 中止の原因となった有害事象：インフルエンザ

被験者 123-402 は，7[redacted] 歳の白人男性で，本試験登録 74 カ月前に再発又は難治性ハイリスク CLL と診断された。ベースラインの Rai 分類は不明である。CLL に対する放射線療法歴はなかった。寛解導入/サルベージ療法の治療歴は 3 レジメンで，フルダラビン，リツキシマブ，シクロホスファミド，ベンダムスチンの投与歴があった。ベースラインの ECOG スコアは 1 であった。主な既往歴は末梢性ニューロパチー，上気道感染及び複数回の肺炎発症であり，合併症は糖尿病，貧血，疲労，脱力，うっ血性心不全，心房細動，慢性閉塞性肺疾患，喘息，胃食道逆流性疾患，憩室症，結腸ポリープ，良性前立腺肥大，慢性尿路感染，高コレステロール血症であった。本試験登録時には，胃食道逆流に対する Pantoprazole，良性前立腺肥大に対するタムスロシン及びフィナステリド，疼痛に対する Propoxyphene/アセトアミノフェン，高血圧に対するフロセミド，喘息に対するサルメテロール及びフルチカゾンが投与されており，本剤による治療中もこれらは継続投与された。

本被験者はコホート 4 に登録され，本剤 420 mg/日が投与された。本剤による治療は 2011 年 7 月 13 日に開始され（Day 1），治療期間は 6 カ月であった。本剤による治療中に発現した主な有害事象は Grade 3 の尿路感染であった。

8) 被験者番号 217-105

被験者番号:	217-105
重篤な有害事象等:	因果関係ありとされた重篤な有害事象：脱水，食欲減退，無力症 因果関係が否定された重篤な有害事象：下痢の増悪，悪心，嘔吐 因果関係が否定された重篤な有害事象：脱水，急性膀胱炎，下痢，C. difficile 感染，起立性低血圧

被験者 217-105 は，6[redacted]歳の白人女性で，本試験登録 156 カ月前に再発又は難治性 CLL と診断された。ベースラインの Rai 分類は II 期であった。CLL に対する放射線療法歴はなかった。寛解導入/サルベージ療法の治療歴は，9 レジメンで，フルダラビン，Chlorambucil，リツキシマブ，シクロホスファミド，Flavopiridol，デキサメサゾンの投与歴の他，治験治療歴があった。ベースラインの ECOG スコアは 1 であった。主な既往歴は胆嚢切除，肺塞栓症，複数回の肺炎，深部静脈血栓症及びステロイド誘発性糖尿病であり，合併症は変形性関節症，骨減少症，再発基底細胞癌，間欠的な胸やけ及び嘔吐，アテローム性動脈硬化症，肺高血圧症，労作性呼吸困難，咳嗽，間欠的な尿路感染，起立性低血圧，浮腫，間欠的な疲労及び食欲不振，間欠的な電解質失調及び脱水，間欠的な貧血，白血球減少症，及び好中球減少症であった。本試験登録時には，パーキンソン病に対するロピニロール，アシクロビルの予防投与，悪心に対するオンダンセトロン，疼痛に対するオキシコドンが投与されており，本剤による治療中もこれらは継続投与された。

本被験者はコホート 1 に登録され，本剤 420 mg/日が投与された。本剤による治療は 2010 年 8 月 17 日に開始され（Day 1），治療期間は 20 カ月であった。重篤な有害事象と報告された脱水，無力症，食欲減退の事象発現までに，本被験者には軽度の体重減少が認められていた。

9) 被験者番号 217-108

被験者番号:	217-108
重篤な有害事象等:	因果関係が否定された重篤な有害事象：カテーテル関連感染及び発熱性好中球減少症 因果関係ありとされた重篤な有害事象：細菌性敗血症

被験者 217-108 は，5[redacted]歳の黒人男性で，本試験登録 30 カ月前に再発又は難治性 CLL と診断された。ベースラインの Rai 分類は IV 期であった。CLL に対する放射線療法歴はなかった。寛解導入/サルベージ療法の治療歴は 6 レジメンで，リツキシマブ，フルダラビン，シクロホスファミド，レナリドミド，Flavopiridol，オファツムマブの投与歴の他，治験治療歴があった。ベースラインの ECOG スコアは 1 であった。主な既往歴は急性腎不全，多重感染及び敗血症性ショックであり，合併症は糖尿病，ニューロパチー，高血圧，高コレステロール血症，間欠熱，自己免疫性溶血性貧血，腎結石，疲労，悪心，疼痛，体重減少，間欠的な下痢，並びに間欠的な好中球減少症，高尿酸血症及び血小板減少症であった。本試験登録時には，高血圧に対するアムロジピン，高コレステロール血症に対するアトルバスタチン，予防投与としてジアフェニルスルホン，バラシクロビル，フルコナゾール，下痢に対するメトロニダゾール，疼痛に対するオキシコドン，糖尿病に対する Glipizide が投与されており，本剤による治療中もこれらは継続投与された。

本被験者はコホート 1 に登録され，本剤 420 mg/日が投与された。本剤による治療は 2010 年 8 月 19 日に開始され（Day 1），治療期間は 1 カ月であった。本剤による治療中に発現した主な有害事象は，カテーテル関連感染に伴う発熱性好中球減少症（ともに重篤）であった。

10) 被験者番号 217-206

被験者番号:	217-206
重篤な有害事象等:	因果関係ありとされた重篤な有害事象：脳血管発作 因果関係が否定された重篤な有害事象：低ナトリウム血症 中止の原因となった有害事象：疲労

被験者 217-206 は，7[redacted]歳の白人女性で，本治験登録 80 カ月前に CLL と診断され，未治療であった。ベースラインの Rai 分類は IV 期であった。CLL に対する放射線療法，化学療法の治療歴はなかった。ベースラインの ECOG スコアは 1 であった。主な既往歴は右開胸及び右肺上葉楔状切除術であり，合併症は高血圧，高脂血症，変形性関節症，関節痛，胆石症，再発性上気道感染，甲状腺機能低下症，慢性気管支炎，労作性呼吸困難，喘息，各種薬物アレルギー，消化不良，疲労，肝嚢胞，心室期外収縮であった。本試験登録時には，高血圧に対するアテノロール，アムロジピン/ベナゼプリル及びヒドロクロロチアジド，高脂血症に対するアトルバスタチン，喘息に対するサルブタモール，鼻炎に対するブデソニド，甲状腺機能低下症に対するレボチロキシン，消化不良に対するオメプラゾール，過敏性大腸に対するジサイクロミン，疼痛に対するオキシコドン/パラセタモールが投与されており，本剤による治療中もこれらは継続投与された。

本被験者はコホート 2 に登録され，本剤 420 mg/日が投与された。本剤による治療は 2011 年 3 月 8 日に開始され（Day 1），治療期間は 4 カ月であった。

2.7.6.4　海外臨床第 I 相試験（PCYC-04753，評価資料：5.3.5.2.2）

2.7.6.4.1　概要

2.7.6.4.1.1　計画

(1) 治験の標題

再発性 B 細胞性リンパ腫を対象としたブルトン型チロシンキナーゼ（BTK）阻害薬 PCI-32765（一般名：イブルチニブ，以下イブルチニブ）の第 I 相用量漸増試験

(2) 治験責任医師

[redacted] 他

(3) 公表文献（引用文献）

Advani RH, Buggy JJ, Sharman JP, et al. Bruton tyrosine kinase inhibitor ibrutinib (PCI-32765) has significant activity in patients with relapsed/refractory B-cell malignancies. J Clin Oncol. 2012 Oct 22. [Epub ahead of print]

(4) 治験実施期間

2009 年 2 月 [redacted] 日～2012 年 7 月 [redacted] 日

(5) 開発の相

第 I 相

(6) 目的

本試験の主要目的は，再発性 B 細胞性リンパ腫患者を対象に，イブルチニブを経口投与したときの安全性及び最大耐量（MTD）を確立すること，イブルチニブを経口投与したときの薬物動態（PK）を検討すること，並びに BTK の薬物占有率，標的酵素及び B 細胞機能のバイオマーカーへの影響を含む薬力学パラメータを測定することであった。本試験の副次目的は，抗腫瘍効果を評価することであった。

(7) 治験方法

本試験は，再発性 B 細胞性リンパ腫患者を対象とした，非盲検，用量漸増，第 I 相多施設共同試験であった。1 コホートあたり 6～10 例の被験者を組み入れ，MTD が確立されるまで 1.25，2.5，5.0，8.3，12.5 及び 17.5 mg/kg/日の用量でイブルチニブを投与することとした。1 コホートあたり少なくとも 4 例の評価可能な被験者の用量制限毒性（DLT）及び安全性の評価を行い，増量又は次コホート開始を決定した。MTD に到達しない場合は，17.5 mg/kg/日を超え，33%ずつ増量することとした。被験者にイブルチニブを 1 日 1 回，28 日間投与し，その後 7 日間休薬とした

（1 サイクル）。BTK の薬物占有率（占有率）の測定は，薬力学項目として，サイクル 1 の 1，2，8，15 及び 29 日目並びにサイクル 3，5，7，9 及び 11 の 1 及び 15 日目に実施した。BTK の完全占有がみられた場合は，当該用量より 3 段階高い用量まで増量し，MTD に到達していなくても，試験を終了することとした。サイクル 1 で認められた DLT が 1 件以下の場合，次コホートの用量を増量した。当該コホートの 6 例中 4 例が DLT を発現せずにサイクル 1 を完了した場合，残りの 2 例の DLT 評価中であっても，次コホートへの被験者の組入れを可能とした。サイクル 1 で最初の 6 例で DLT が 2 件以上認められた場合は，その用量の投与を中断し，前コホートの用量を MTD とすることとした。なお，MTD での投与は継続可能とした。5.0 mg/kg/日のコホートで DLT が 2 件以上認められた場合は，6 例の被験者で 3.75 mg/kg/日のコホートを追加で実施することとした。MTD が決定したら，MTD 又は「望ましい BTK 占有率の用量」のコホートに，6～10 例を組み入れ，イブルチニブを休薬期間なく 35 日間連日投与することとした（1 サイクル）。「望ましい BTK 占有率の用量」は，5 例以上の被験者で BTK の完全占有がみられた最小用量，又は他の薬力学測定の結果に基づき，決定することとした。QTc 間隔を延長させる薬物又はトルサード・ド・ポアントを誘発する可能性のある薬物は，イブルチニブ投与開始前 7 日間及びサイクル 1 の間，使用を禁止した。化学療法，免疫療法，リツキシマブ又は Prednisone（20 mg/日を超える）の併用，並びに放射線療法は禁止した。

表 2.7.6.4-1. コホート及び用量

用量漸増コホート（35 日サイクル：28 日投与 + 7 日休薬）	
コホート 1	1.25 mg/kg/日
コホート 2	2.5 mg/kg/日
コホート 3	5.0 mg/kg/日 [a]
コホート 4	8.3 mg/kg/日
コホート 5	12.5 mg/kg/日
コホート 6[b]	17.5 mg/kg/日
連日投与コホート（35 日サイクル）	
連日投与（C）	8.3 mg/kg/日
固定用量（F）	560 mg/日 [c]
DLBCL-ABC[d] サブタイプ（D）	560 mg/日 [c]

[a] 5.0 mg/kg/日のコホートで DLT が 2 件以上認められた場合は，6 例の被験者で 3.75 mg/kg/日のコホートを追加で実施することとした。
[b] 本用量での投与は実施しなかった。
[c] 被験者の体重にかかわらず，イブルチニブ 560 mg/日を 1 日 1 回投与した。
[d] びまん性大細胞型 B 細胞リンパ腫（DLBCL）活性化 B 細胞（ABC）

(8) 被験者数（計画時及び解析時）

最大で約 75 例の被験者を，1 コホートあたり 6～10 例，10～15 の実施医療機関で組み入れることとした。イブルチニブが投与された全例を安全性解析対象集団とした。早期中止，死亡又は服薬不遵守により，イブルチニブの投与を 1 サイクル完了できなかった被験者については，表に示し，記述した。イブルチニブが 1 回以上投与され，1 回以上抗腫瘍効果判定された被験者を，治験実施計画書に適合した（PP）解析対象集団とした。BTK の完全占有がみられた 2.5 mg/kg/日

以上でイブルチニブが投与され，1 回以上抗腫瘍効果判定された被験者を有効性評価可能集団とした。

表 2.7.6.4-2. 解析対象集団

対象被験者	例数（n, %）
組み入れた被験者数	66
イブルチニブが投与された被験者数	66（100%）
治験実施計画書に適合した（PP）解析対象集団	62（93.9%）
有効性評価可能集団	54（81.8%）
安全性解析対象集団	66（100%）

(9) 診断及び主な組入れ基準

本試験は，成人（18 歳以上）の再発性 B 細胞性リンパ腫患者を対象とし，世界保健機関（WHO）分類に従い，小リンパ球性リンパ腫（SLL）/CLL，濾胞性リンパ腫（FL），マントル細胞リンパ腫（MCL）並びに WM 及びびまん性大細胞型 B 細胞リンパ腫（DLBCL）を含むリンパ形質細胞性リンパ腫を含むものとした。

選択基準は，以下のとおりとした：測定可能病変を有すること（NHL では，二次元的に測定した病変のうち，少なくとも一つの直径が 2 cm 以上，CLL では，白血病細胞が 5000/mm^3 以上，WM では，免疫グロブリン M（IgM）パラプロテインの発現が認められ，IgM 値が 1000 mg/dL 以上，かつリンパ形質細胞の骨髄浸潤があること）。リンパ腫に対する 1 種類以上の前治療が無効で，他に有効な標準治療がなく，DLBCL では，自家幹細胞移植が無効であった，拒絶反応を示した，又は不適合であること。Eastern Cooperative Oncology Group（ECOG）Performance Status が 1 以下であること。表 2.7.6.4-1 に示す DLBCL 活性化 B 細胞（ABC）サブタイプコホート（コホート D）については，DLBCL-ABC サブタイプが，免疫組織化学法（IHC）により事前に確定していること。

除外基準は，以下のとおりとした：CLL 患者を除き，リツキシマブ維持療法を除いて 5 つ以上全身療法の治療歴を有する場合。同種骨髄移植の治療歴を有する場合。イブルチニブ投与開始前 4 週間以内に免疫療法，化学療法，放射線療法又は実験的治療の治療歴を有する場合。クレアチニン，ビリルビン，アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ（AST）又はアラニンアミノトランスフェラーゼ（ALT）の上昇がみられる場合。血小板数，好中球数（ANC）又はヘモグロビン値の減少がみられる場合。QTc 間隔延長の危険因子を有する場合，若しくは QTc 間隔を延長させることが判明している薬剤又はトルサード・ド・ポアントを誘発する可能性のある薬剤をイブルチニブ投与開始前 7 日間以内に使用した場合。QTc 間隔延長又は臨床的に意味のある心電図（ECG）異常を有する場合。過去 6 カ月以内に，心筋梗塞，急性冠症候群（不安定狭心症を含む），冠動脈形成術，又はステント留置術の既往を有する場合。ヒト免疫不全ウイルス（HIV）に感染，B 型肝炎ウイルス表面抗原（sAg）又は C 型肝炎ウイルス陽性である場合。皮膚の基底細胞癌又は扁平上皮癌，上皮内子宮頸癌，若しくは他の上皮内癌を除き，過去 2 年以内に悪性腫瘍の既往を有する場合。

(10) 被験薬，用量及び投与方法，ロット番号

PCI-32765 経口製剤は，イブルチニブ 40 mg を含有する白色不透明の 2 号硬ゼラチンカプセル，イブルチニブ 140 mg を含有する灰色の 0 号硬ゼラチンカプセル，イブルチニブ 200 mg を含有する淡青色の 0 号硬ゼラチンカプセルとして提供した。イブルチニブは，1 日 1 回，1.25，2.5，5.0，8.3，12.5，及び 17.5 mg/kg/日の用量で，MTD に到達するまで経口投与することとした。本試験で使用されたイブルチニブのロット番号は，以下のとおり：10-0040，10-0036，08-0078，10-0017，10-0023，10-0033，10-0062，10-0109，10-0119，L0304110，L0304897，L0305448，L0307025，08-0079，09-0037。

(11) 対照薬，用量及び投与方法，ロット番号

該当なし

(12) 投与期間

用量漸増コホートでは，イブルチニブを 1 日 1 回，28 日間経口投与し，7 日間休薬した。MTD 又は「望ましい BTK 占有率の用量」に到達した場合は，MTD 又は「望ましい BTK 占有率の用量」で，連日投与コホートに更に 6 例組み入れることとした。MTD 又は「望ましい BTK 占有率の用量」のコホートには，事前に確認した DLBCL-ABC サブタイプの被験者も 8～10 例追加で組み入れることとした。

全コホートで，疾患進行又は不耐容が確認されるまで，イブルチニブの投与を継続した。

(13) 評価基準

本試験の主要評価項目は，DLT，MTD，イブルチニブの PK［最高血漿中濃度（C_{max}），消失半減期，血漿中濃度－時間曲線下面積（AUC）及び主代謝物の同定］及びイブルチニブの薬力学（BTK の薬物占有率，標的酵素及び B 細胞機能のバイオマーカーに対する影響）であった。B 細胞に対するイブルチニブの影響は，血漿中イブルチニブ濃度を用いて，BTK 活性部位の占有率測定及び B 細胞活性化阻害測定の 2 つの新たなアッセイ法にて検討した。これらのアッセイ及び BTK に特化した試験により，BTK の最大占有及び B 細胞受容体（BCR）シグナルの最大阻害に必要な薬物濃度を決定した。本試験の副次評価項目は抗腫瘍効果であった。

(14) 統計手法

本試験は，イブルチニブの MTD を決定し，最も発現頻度の高い有害事象及び DLT を特定する用量漸増試験であった。試験デザインは，検出力を考慮したものではなく，試験の実施を考慮して設定した。最初の 6 例で DLT が 2 件以上発現した場合，当該用量は不耐容と判断することとした。血漿中イブルチニブの PK は，各用量でのノンコンパートメント解析を用いて評価した。関連する抗腫瘍効果判定ガイドラインを用いて奏効が認められた被験者数及びその割合［最良効果は，部分奏効（PR）以上とする］を集計した。奏効率の点推定値及び 95%信頼区間（CI）を算出した。無増悪生存期間（PFS）の生存分布は，Kaplan-Meier プロットにより示し，中央値及び 95%CI は，Kaplan-Meier 法を用いて算出した。安全性の解析は，治験薬への曝露（用量，投与

期間及び被験者数），死亡の詳細な要約（Kaplan-Meier 法を用いた死亡までの期間及び死因を含む），有害事象，臨床検査値，バイタルサイン，他の身体所見，及び用量調節の頻度及び範囲を含むこととした。

2.7.6.4.1.2 結果

(1) 対象集団

[redacted]年[redacted]月[redacted]日から[redacted]年[redacted]月[redacted]日までに，8 コホートに 66 例が組み入れられ，全例がイブルチニブの投与を 1 回以上受けた。試験中に 43 例（65.2%）がイブルチニブの投与を中止した。中止理由は，疾患進行（26 例，39.4%），有害事象（6 例，9.1%，うちイブルチニブとの関連性が否定できない有害事象 3 例），治験責任医師の判断（6 例，9.1%），同意撤回（3 例，4.5%），その他（2 例，3.0%，被験者による投与中止決断及び要抗凝固療法/有害事象，各 1 例）であった。試験完了（疾患進行又は 6 カ月のフォローアップ期間終了までに，治験実施計画書で規定されたフォローアップがすべて終了した被験者を完了例とみなす），又は PCYC-1103-CA 試験に移行し，イブルチニブの投与を継続した被験者は，合計で 50 例（75.8%）であった。試験を完了しなかった又は PCYC-1103-CA 試験に移行しなかった被験者は，6 例（9.1%）がイブルチニブとは関連のない有害事象により試験中に死亡，6 例（9.1%）が同意撤回，2 例（3.0%）が追跡不能，1 例（1.5%）が投与中止を決断，1 例（1.5%）がイブルチニブとは異なる治療を開始した。組み入れられた被験者の年齢の中央値（範囲）は 65（40～82）歳で，大多数が白人（93.9%）で男性は 66.7%であった。また，多かった組織学的サブタイプは，DLBCL（25.8%），FL（24.2%），CLL/SLL（24.2%），MCL（13.6%）であった。25.0%が男性であった他の低悪性度 NHL のサブタイプを除き，年齢，人種分布及び性別において，サブタイプによる違いは認められなかった。ベースライン時の ECOG Performance Status は 0（56.1%）又は 1（42.4%）であり，診断確定後の期間の中央値は 63 カ月，前治療数の中央値は 3 であった。投与期間及び投与サイクルの中央値（範囲）は，それぞれ 29（1～98）週及び 6（1～20）サイクルであった。被験者の 34.8%が長期継続試験である PCYC-1103-CA 試験に移行し，イブルチニブの投与を継続した。

(2) 有効性

イブルチニブ単剤の治療で合計 33 例に奏効が認められ，そのうち 10 例は完全奏効であった。最低用量の 1.25 mg/kg/日のコホートでは，BTK の完全占有に到達せず，他の用量コホートと比較して最も低い奏効率（25.0%）であった。BTK の完全占有に到達した用量コホート（2.5 mg/kg/日以上の用量コホート，54 例）の奏効率は，57.4%であった。最も高い奏効率を示したサブタイプは，CLL/SLL 及び MCL で，いずれも 85.7%であり，最も低い奏効率を示したサブタイプは，DLBCL 及び他の低悪性度 NHL で，いずれも 33.3%であった。奏効は持続的であり，PFS の中央値は，9.2 カ月（95%CI：6.3 - 推定不能，PP 解析対象集団 62 例）であった。イブルチニブ単剤の治療で優れた PFS の中央値が認められたサブタイプは，MCL（9 例）で，11.6 カ月（95%CI：1.5 - 推定不能）であり，CLL/SLL（14 例）及び WM（4 例）においては，試験終了時点で PFS の中央値に到達していなかった（CLL/SLL における 95%CI：8.6 - 推定不能）。FL の PFS の中央値は，13.4 カ月（95%CI：2.2 -推定不能）であった。

(3) 薬物動態及び薬力学

イブルチニブ及び主代謝物である PCI-45227 の血漿中濃度は，用量の増加に伴い上昇した。最高血漿中濃度到達時間（t_{max}）及び消失半減期（$t_{1/2}$）は，各用量間で同様であり，C_{max} 及び AUC 値は，考慮すべき重なりはあるが，用量の増加に伴い増加した。BTK の占有率を基にした全 8 コホートの薬力学解析では，2.5 mg/kg/日以上の用量で，投与後 4 時間及び 24 時間のイブルチニブの BTK 占有率が 90%超に到達した。イブルチニブは循環血液中から比較的速やかに消失するが，持続的な薬理学効果を示すことは，末梢血単核細胞（PBMCs）でのイブルチニブの共有結合による BTK 阻害作用と一致する。

(4) 安全性

BTK の完全占有が，2.5 mg/kg/日（最低占有量）から観察されたことから，2.5 mg/kg/日の 3 段階高い用量である 12.5 mg/kg/日を本試験の最大用量とした。イブルチニブは，12.5 mg/kg/日までの用量漸増コホート及び 560 mg での連日投与コホート（表 2.7.6.4-1 参照）では，MTD に到達しなかった。試験期間中に発現した DLT は 2 件のみであり，その内訳は，8.3 mg/kg/日コホートで薬物過敏症の既往のある被験者で認められた Grade 3 の過敏症 1 件，及び 2.5 mg/kg/日コホートで 8 日間以上の休薬を要する Grade 2 の好中球数減少 1 件であった。イブルチニブの忍容性はおおむね良好であった。発現頻度が高かった有害事象の多くは Grade 1 又は 2 であり，Grade 3 又は 4 の有害事象の発現頻度は低く，用量依存的ではなかった。用量と有害事象に明らかな相関関係は認められなかった。6 例（9.1%）が死亡し，うち 5 例が疾患進行によるものであった。イブルチニブと関連ありと判断された死亡例はなかった。重篤な有害事象（SAE）は 35 例（53.0%）に発現し，24 例（36.4%）が Grade 3 以上の SAE であった。なお，イブルチニブとの関連性が否定できない SAE は，4 例（6.1%）であった。26 例（39.4%）が疾患進行によりイブルチニブの投与を中止した。有害事象によりイブルチニブの投与を中止した被験者は 7 例（10.6%，有害事象により抗凝固療法を行い，イブルチニブの投与中止に至った，中止理由「その他」1 例を含む）のみであり，そのうち 3 件に治験薬との因果関係が認められた。被験者の 34.8%が長期試験 PCYC-1103-CA 試験に移行し，イブルチニブの投与を継続した。特に CLL/SLL 患者では，イブルチニブの投与により，リンパ節腫脹が急速に縮小し，末梢血リンパ球増加症の遷移相に至る。この効果は，BCR シグナル阻害で知られる他の薬剤で近年報告されており [1,2]，それらの薬剤で治療初期に高頻度で観察される薬力学現象であると考えられている。

2.7.6.4.1.3 結論

イブルチニブは，12.5 mg/kg/日までの用量漸増コホート及び 560 mg の連日投与コホートでは，MTD に到達しなかった。進行性かつ多くの治療歴を有する B 細胞性リンパ腫患者において，良好な安全性及び高い奏効率が認められ，このことは，BTK が B 細胞性腫瘍の成長及び生存における重要なメディエーターであるという仮説を支持する。様々な B 細胞性腫瘍を対象とした臨床評価を継続的に実施していくことを強く支持する結果である。

2.7.6.4.2 有害事象

PCYC-04753 試験の，因果関係を問わない有害事象及びイブルチニブとの因果関係が否定できない有害事象を表 2.7.6.4-3 に示す。

表 2.7.6.4-3. 有害事象発現状況（PCYC-04753 試験，Safety Population）

	Ibrutinib	
	TEAE	Related TEAE
Analysis Set: Safety Population	66	
Subjects with TEAEs	65 (98.5%)	55 (83.3%)
MedDRA SOC/preferred term		
胃腸障害	51 (77.3%)	34 (51.5%)
下痢	27 (40.9%)	20 (30.3%)
悪心	17 (25.8%)	10 (15.2%)
腹痛	11 (16.7%)	1 (1.5%)
便秘	10 (15.2%)	4 (6.1%)
消化不良	9 (13.6%)	5 (7.6%)
嘔吐	9 (13.6%)	6 (9.1%)
口内乾燥	6 (9.1%)	6 (9.1%)
口内炎	5 (7.6%)	4 (6.1%)
鼓腸	4 (6.1%)	2 (3.0%)
腹部不快感	3 (4.5%)	1 (1.5%)
腹部膨満	3 (4.5%)	0
嚥下障害	2 (3.0%)	0
胃食道逆流性疾患	2 (3.0%)	1 (1.5%)
下腹部痛	1 (1.5%)	0
腹部圧痛	1 (1.5%)	0
アフタ性口内炎	1 (1.5%)	0
呼気臭	1 (1.5%)	1 (1.5%)
結腸ポリープ	1 (1.5%)	0
硬便	1 (1.5%)	0
胃障害	1 (1.5%)	1 (1.5%)
歯肉潰瘍	1 (1.5%)	0
口腔内痛	1 (1.5%)	1 (1.5%)
咽頭食道憩室	1 (1.5%)	0
レッチング	1 (1.5%)	1 (1.5%)
小腸閉塞	1 (1.5%)	0
一般・全身障害および投与部位の状態	47 (71.2%)	22 (33.3%)
疲労	24 (36.4%)	15 (22.7%)
発熱	14 (21.2%)	4 (6.1%)
末梢性浮腫	8 (12.1%)	2 (3.0%)
疼痛	7 (10.6%)	2 (3.0%)
無力症	6 (9.1%)	3 (4.5%)
浮腫	5 (7.6%)	0
悪寒	4 (6.1%)	1 (1.5%)
疾患進行	4 (6.1%)	0
歩行障害	3 (4.5%)	0
非心臓性胸痛	3 (4.5%)	1 (1.5%)
胸部不快感	2 (3.0%)	1 (1.5%)
適用部位血腫	1 (1.5%)	0
インフルエンザ様疾患	1 (1.5%)	1 (1.5%)
注射部位出血	1 (1.5%)	0
局所腫脹	1 (1.5%)	0
倦怠感	1 (1.5%)	0
粘膜の炎症	1 (1.5%)	1 (1.5%)
分泌物分泌	1 (1.5%)	0

表 2.7.6.4-3. 有害事象発現状況（PCYC-04753 試験，Safety Population）（続き）

	Ibrutinib	
	TEAE	Related TEAE
呼吸器、胸郭および縦隔障害	38 (57.6%)	14 (21.2%)
咳嗽	19 (28.8%)	7 (10.6%)
呼吸困難	10 (15.2%)	4 (6.1%)
口腔咽頭痛	6 (9.1%)	0
鼻漏	5 (7.6%)	0
鼻閉	4 (6.1%)	0
アレルギー性鼻炎	4 (6.1%)	0
胸膜痛	3 (4.5%)	0
咽喉乾燥	2 (3.0%)	0
発声障害	2 (3.0%)	1 (1.5%)
鼻出血	2 (3.0%)	1 (1.5%)
喀血	2 (3.0%)	0
鼻潰瘍	2 (3.0%)	2 (3.0%)
胸水	2 (3.0%)	1 (1.5%)
湿性咳嗽	2 (3.0%)	0
副鼻腔うっ血	2 (3.0%)	0
上気道咳症候群	2 (3.0%)	0
喘息	1 (1.5%)	0
息詰まり	1 (1.5%)	0
慢性閉塞性肺疾患	1 (1.5%)	0
労作性呼吸困難	1 (1.5%)	0
低酸素症	1 (1.5%)	0
肺障害	1 (1.5%)	1 (1.5%)
肺臓炎	1 (1.5%)	0
ラ音	1 (1.5%)	0
呼吸抑制	1 (1.5%)	0
呼吸窮迫	1 (1.5%)	0
低音性連続性ラ音	1 (1.5%)	0
くしゃみ	1 (1.5%)	0
喀痰増加	1 (1.5%)	0
頻呼吸	1 (1.5%)	0
扁桃潰瘍	1 (1.5%)	0
喘鳴	1 (1.5%)	0
筋骨格系および結合組織障害	35 (53.0%)	16 (24.2%)
筋痙縮	11 (16.7%)	3 (4.5%)
筋肉痛	11 (16.7%)	6 (9.1%)
関節痛	9 (13.6%)	4 (6.1%)
背部痛	9 (13.6%)	0
四肢痛	9 (13.6%)	4 (6.1%)
顎痛	3 (4.5%)	1 (1.5%)
骨痛	2 (3.0%)	1 (1.5%)
頚部痛	2 (3.0%)	1 (1.5%)
関節炎	1 (1.5%)	0
側腹部痛	1 (1.5%)	0
鼡径部痛	1 (1.5%)	0
関節可動域低下	1 (1.5%)	0
筋固縮	1 (1.5%)	1 (1.5%)
筋骨格系胸痛	1 (1.5%)	0
筋骨格痛	1 (1.5%)	0
骨粗鬆症	1 (1.5%)	0
恥骨痛	1 (1.5%)	0
腱炎	1 (1.5%)	0
皮膚および皮下組織障害	33 (50.0%)	19 (28.8%)
発疹	7 (10.6%)	5 (7.6%)
そう痒症	5 (7.6%)	4 (6.1%)
寝汗	4 (6.1%)	3 (4.5%)
点状出血	4 (6.1%)	3 (4.5%)

表 2.7.6.4-3. 有害事象発現状況（PCYC-04753 試験，Safety Population）（続き）

	Ibrutinib	
	TEAE	Related TEAE
ざ瘡様皮膚炎	3 (4.5%)	2 (3.0%)
皮膚病変	3 (4.5%)	1 (1.5%)
接触性皮膚炎	2 (3.0%)	1 (1.5%)
斑状出血	2 (3.0%)	0
紅斑	2 (3.0%)	2 (3.0%)
紫斑	2 (3.0%)	1 (1.5%)
斑状丘疹状皮疹	2 (3.0%)	0
丘疹性皮疹	2 (3.0%)	0
顔面腫脹	2 (3.0%)	1 (1.5%)
多汗症	1 (1.5%)	0
過角化	1 (1.5%)	0
嵌入爪	1 (1.5%)	0
点状角化症	1 (1.5%)	1 (1.5%)
老人性紫斑	1 (1.5%)	1 (1.5%)
毛孔性皮疹	1 (1.5%)	0
そう痒性皮疹	1 (1.5%)	0
酒さ	1 (1.5%)	0
皮膚剥脱	1 (1.5%)	0
皮膚腫瘤	1 (1.5%)	1 (1.5%)
感染症および寄生虫症	31 (47.0%)	7 (10.6%)
上気道感染	8 (12.1%)	3 (4.5%)
肺炎	6 (9.1%)	1 (1.5%)
尿路感染	4 (6.1%)	1 (1.5%)
カンジダ症	3 (4.5%)	0
蜂巣炎	3 (4.5%)	1 (1.5%)
口腔ヘルペス	3 (4.5%)	0
気道感染	3 (4.5%)	0
毛包炎	2 (3.0%)	0
大葉性肺炎	2 (3.0%)	0
副鼻腔炎	2 (3.0%)	1 (1.5%)
歯感染	2 (3.0%)	0
クロストリジウム・ディフィシレ大腸炎	1 (1.5%)	0
膀胱炎	1 (1.5%)	0
医療機器関連感染	1 (1.5%)	0
胃腸炎	1 (1.5%)	0
ヘモフィルス感染	1 (1.5%)	0
麦粒腫	1 (1.5%)	0
シュードモナス菌性肺感染	1 (1.5%)	0
ウイルス性リンパ節炎	1 (1.5%)	1 (1.5%)
鼻咽頭炎	1 (1.5%)	0
爪囲炎	1 (1.5%)	0
肺炎球菌性敗血症	1 (1.5%)	0
ヘモフィルス性肺炎	1 (1.5%)	0
ブドウ球菌感染	1 (1.5%)	0
ブドウ球菌皮膚感染	1 (1.5%)	0
ウイルス感染	1 (1.5%)	0
皮膚ウイルス感染	1 (1.5%)	1 (1.5%)
外陰腟真菌感染	1 (1.5%)	1 (1.5%)
神経系障害	29 (43.9%)	14 (21.2%)
頭痛	14 (21.2%)	7 (10.6%)
浮動性めまい	7 (10.6%)	4 (6.1%)
末梢性ニューロパチー	4 (6.1%)	3 (4.5%)
失神	4 (6.1%)	1 (1.5%)
脳神経障害	3 (4.5%)	2 (3.0%)
味覚異常	3 (4.5%)	2 (3.0%)
感覚鈍麻	2 (3.0%)	0
記憶障害	2 (3.0%)	1 (1.5%)

表 2.7.6.4-3. 有害事象発現状況（PCYC-04753 試験，Safety Population）（続き）

	Ibrutinib	
	TEAE	Related TEAE
錯感覚	2 (3.0%)	1 (1.5%)
味覚消失	1 (1.5%)	1 (1.5%)
平衡障害	1 (1.5%)	0
脳血管発作	1 (1.5%)	0
構語障害	1 (1.5%)	0
不全片麻痺	1 (1.5%)	0
嗅覚錯誤	1 (1.5%)	0
腓骨神経麻痺	1 (1.5%)	0
失神寸前の状態	1 (1.5%)	0
坐骨神経痛	1 (1.5%)	0
感覚障害	1 (1.5%)	0
遅発性ジスキネジー	1 (1.5%)	0
一過性全健忘	1 (1.5%)	0
代謝および栄養障害	24 (36.4%)	7 (10.6%)
食欲減退	9 (13.6%)	3 (4.5%)
脱水	6 (9.1%)	2 (3.0%)
高カルシウム血症	3 (4.5%)	0
低リン酸血症	3 (4.5%)	2 (3.0%)
低カリウム血症	2 (3.0%)	0
低マグネシウム血症	2 (3.0%)	1 (1.5%)
成長障害	1 (1.5%)	0
水分過負荷	1 (1.5%)	0
高血糖	1 (1.5%)	0
低カルシウム血症	1 (1.5%)	0
低血糖症	1 (1.5%)	0
低ナトリウム血症	1 (1.5%)	0
ビタミンD欠乏	1 (1.5%)	0
血液およびリンパ系障害	18 (27.3%)	3 (4.5%)
貧血	9 (13.6%)	0
発熱性好中球減少症	5 (7.6%)	0
好中球減少症	4 (6.1%)	2 (3.0%)
血小板減少症	3 (4.5%)	2 (3.0%)
リンパ節痛	2 (3.0%)	0
白血球増加症	1 (1.5%)	0
白血球減少症	1 (1.5%)	1 (1.5%)
リンパ節症	1 (1.5%)	0
汎血球減少症	1 (1.5%)	0
眼障害	16 (24.2%)	8 (12.1%)
眼乾燥	4 (6.1%)	3 (4.5%)
霧視	4 (6.1%)	1 (1.5%)
眼痛	3 (4.5%)	1 (1.5%)
眼充血	2 (3.0%)	2 (3.0%)
視力低下	2 (3.0%)	0
硝子体剥離	2 (3.0%)	0
白内障	1 (1.5%)	0
角膜色素沈着	1 (1.5%)	0
嚢胞様黄斑浮腫	1 (1.5%)	0
眼脂	1 (1.5%)	0
眼刺激	1 (1.5%)	0
眼球浮腫	1 (1.5%)	1 (1.5%)
緑内障	1 (1.5%)	1 (1.5%)
角膜炎	1 (1.5%)	1 (1.5%)
流涙増加	1 (1.5%)	1 (1.5%)
黄斑変性	1 (1.5%)	0
黄斑線維症	1 (1.5%)	0
睫毛乱生	1 (1.5%)	0
潰瘍性角膜炎	1 (1.5%)	1 (1.5%)

表 2.7.6.4-3. 有害事象発現状況（PCYC-04753 試験，Safety Population）（続き）

	Ibrutinib	
	TEAE	Related TEAE
臨床検査	16 (24.2%)	7 (10.6%)
体重減少	5 (7.6%)	0
好中球数減少	4 (6.1%)	4 (6.1%)
血中カリウム減少	2 (3.0%)	0
血中カルシウム増加	1 (1.5%)	0
血中コレステロール増加	1 (1.5%)	0
血中クレアチニン増加	1 (1.5%)	1 (1.5%)
血中鉄減少	1 (1.5%)	1 (1.5%)
血中尿酸増加	1 (1.5%)	0
呼吸音	1 (1.5%)	0
心雑音	1 (1.5%)	0
クロストリジウム検査陽性	1 (1.5%)	0
ヘモグロビン減少	1 (1.5%)	1 (1.5%)
血小板数減少	1 (1.5%)	1 (1.5%)
ビタミンD減少	1 (1.5%)	0
白血球数減少	1 (1.5%)	0
精神障害	15 (22.7%)	4 (6.1%)
不眠症	7 (10.6%)	1 (1.5%)
不安	4 (6.1%)	1 (1.5%)
錯乱状態	4 (6.1%)	2 (3.0%)
うつ病	2 (3.0%)	0
快感消失	1 (1.5%)	0
傷害、中毒および処置合併症	13 (19.7%)	1 (1.5%)
挫傷	6 (9.1%)	1 (1.5%)
節足動物咬傷	2 (3.0%)	0
転倒	2 (3.0%)	0
擦過傷	1 (1.5%)	0
注入に伴う反応	1 (1.5%)	0
裂傷	1 (1.5%)	0
肉離れ	1 (1.5%)	0
処置後血尿	1 (1.5%)	0
処置による疼痛	1 (1.5%)	0
上肢骨折	1 (1.5%)	0
血管障害	12 (18.2%)	2 (3.0%)
起立性低血圧	4 (6.1%)	0
高血圧	3 (4.5%)	1 (1.5%)
深部静脈血栓症	2 (3.0%)	0
低血圧	2 (3.0%)	0
血腫	1 (1.5%)	1 (1.5%)
ほてり	1 (1.5%)	0
心臓障害	11 (16.7%)	3 (4.5%)
心房細動	5 (7.6%)	0
房室ブロック	2 (3.0%)	1 (1.5%)
動悸	2 (3.0%)	0
頻脈	2 (3.0%)	0
心タンポナーデ	1 (1.5%)	0
期外収縮	1 (1.5%)	1 (1.5%)
心嚢液貯留	1 (1.5%)	0
洞性徐脈	1 (1.5%)	1 (1.5%)
腎および尿路障害	11 (16.7%)	1 (1.5%)
排尿困難	2 (3.0%)	0
血尿	2 (3.0%)	0
頻尿	2 (3.0%)	1 (1.5%)
水腎症	1 (1.5%)	0
夜間頻尿	1 (1.5%)	0
腎不全	1 (1.5%)	0
急性腎不全	1 (1.5%)	0

表 2.7.6.4-3. 有害事象発現状況（PCYC-04753 試験，Safety Population）（続き）

	Ibrutinib	
	TEAE	Related TEAE
排尿躊躇	1 (1.5%)	0
尿失禁	1 (1.5%)	0
尿閉	1 (1.5%)	0
生殖系および乳房障害	5 (7.6%)	2 (3.0%)
乳房腫瘤	1 (1.5%)	0
勃起不全	1 (1.5%)	0
射精痛	1 (1.5%)	1 (1.5%)
会陰痛	1 (1.5%)	0
腟出血	1 (1.5%)	1 (1.5%)
外陰腟乾燥	1 (1.5%)	1 (1.5%)
良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）	4 (6.1%)	0
肺新生物	1 (1.5%)	0
リンパ腫	1 (1.5%)	0
転移部痛	1 (1.5%)	0
骨髄異形成症候群	1 (1.5%)	0
耳および迷路障害	3 (4.5%)	0
耳不快感	1 (1.5%)	0
耳痛	1 (1.5%)	0
乳突洞滲出液	1 (1.5%)	0
耳鳴	1 (1.5%)	0
免疫系障害	2 (3.0%)	1 (1.5%)
過敏症	1 (1.5%)	1 (1.5%)
季節性アレルギー	1 (1.5%)	0
先天性、家族性および遺伝性障害	1 (1.5%)	0
魚鱗癬	1 (1.5%)	0
内分泌障害	1 (1.5%)	0
甲状腺機能低下症	1 (1.5%)	0
外科および内科処置	1 (1.5%)	0
眼内レンズ挿入	1 (1.5%)	0

Key: TEAE=Treatment-Emergent Adverse Events
Note: A subject with multiple relationship ratings for a given AE was counted only once under the maximum (worst) relationship.
Adverse events are presented by descending frequency of SOC and PT within Any Grade, those with the same frequency are presented alphabetically.
Percentages are calculated with the number of subjects in safety population as denominators.
Adverse event were coded using MedDRA Version 15.0

[TSF41-3.rtf] [JNJ-54179060\Z_SCS\DBR_ISS_2014\RE_ISS_JAPAN\tsf41-3.sas] 30MAY2014, 13:06

2.7.6.4.3　死亡及び重篤な有害事象の個別症例の詳細

(1) 最終投与後 30 日以内の死亡例（疾患進行を除く）

1) 治験薬との因果関係が否定できない死亡例

該当なし

2) 治験薬との因果関係が否定された死亡例

a) 被験者番号 324-004

被験者番号：	324-004
重篤な有害事象等：	重篤な有害事象：Grade 2 の脱水 治験薬との因果関係：可能性小 発現日：2011 年 1 月 31 日（サイクル 1，Day 7） 致死的な SAE の有無：なし 重篤な有害事象：Grade 5 の呼吸抑制 治験薬との因果関係：関連なし 発現日：2011 年 2 月 17 日（治験薬投与中止から 8 日後） 致死的な SAE の有無：あり

被験者 324-004 は，7[redacted]歳白人男性で，2010 年 1 月 29 日に DLBCL と診断された。前治療に，R-CHOP（2010 年 2 月 4 日～2010 年 5 月 11 日），ベンダムスチン及びリツキシマブ（2010 年 8 月 4 日～2010 年 9 月 1 日），R-CHOP（2010 年 9 月 8 日～2010 年 11 月 26 日），並びにレナリドミド（2011 年 2 月 11 日～2011 年 2 月 14 日）の投与歴があった。また，耳介前領域に対する放射線療法歴（総照射線量 35 Gy，2010 年 12 月 7 日～2010 年 12 月 27 日）があった。既往歴は，1 型糖尿病，高血圧，慢性閉塞性肺疾患，慢性腎機能不全，足部浮腫，頻脈，うっ血性心不全であった。ベースラインの臨床検査値は，ナトリウム 139 mEq/L，カリウム 4.3 mEq/L，クレアチニン 1.7 mg/dL，血中尿素窒素 23 mg/dL，アルブミン 2.4 g/dL，マグネシウム 1.1 mEq/L であった。

上記事象の発現前 30 日以内に使用された併用薬はグリベンクラミド，インスリン，モルヒネ，ロラゼパム，レナリドミド，Methylprednisone，アデノシン及びメトプロロールであった。

2011 年 1 月 25 日（サイクル 1，Day 1）に，イブルチニブ 560 mg/日の投与を開始した。

(2) 治験薬との因果関係が否定できない重篤な有害事象（上記及び疾患進行を除く）

1) 被験者番号 073-002

被験者番号：	073-002
重篤な有害事象等：	重篤な有害事象：Grade 2 の無力症，Grade 3 の低血圧 治験薬との因果関係：関連なし 発現日：2009 年 10 月 9 日（治験薬投与中止から 11 日後） 致死的な SAE の有無：なし 重篤な有害事象：Grade 2 の低血圧 治験薬との因果関係：関連なし 発現日：2009 年 10 月 15 日（治験薬投与中止から 17 日後） 致死的な SAE の有無：なし 重篤な有害事象：Grade 3 のウイルス性リンパ節炎 治験薬との因果関係：可能性小 発現日：2009 年 10 月 21 日（治験薬投与中止から 23 日後） 致死的な SAE の有無：なし 重篤な有害事象：疾患進行 治験薬との因果関係：関連なし 発現日：2009 年 10 月 21 日（治験薬投与中止から 23 日後） 致死的な SAE の有無：あり（治験薬投与中止後 30 日以上経過後死亡）

被験者 073-002 は，8[redacted]歳の白人女性で，2006 年 2 月 8 日に CLL と診断された。前治療に，シクロホスファミド及びフルダラビン（2007 年 8 月 1 日～2007 年 10 月 5 日）の投与歴があった。放射線療法の治療歴はなかった。既往歴は，赤血球数減少，高血圧，2 型糖尿病，高脂血症であった。ベースライン臨床検査値の報告はなかった。

上記 SAE の発現前 30 日以内に投与された併用薬は Benicar（オルメサルタン），メトホルミン，カルシウム，カルベジロール，グリメピリド，Zocor（シンバスタチン），アスピリン，Lasix（フロセミド），マルチビタミンであった。

2009 年 9 月 14 日（サイクル 1，Day 1），イブルチニブ 2.5 mg/kg/日（240 mg/日）の投与を開始した。

2009 年 9 月 28 日（サイクル 1，Day 15），治験参加の同意撤回後，治験薬投与を中止した。

2) 被験者番号 126-003

被験者番号：	126-003
重篤な有害事象等：	重篤な有害事象／投与中止に至った AE：Grade 3 の過敏症 治験薬との因果関係：可能性小 発現日：2009 年 12 月 29 日（サイクル 1，Day 8） 致死的な SAE の有無：なし

被験者 126-003 は，6[redacted]歳の白人女性で，2006 年 4 月 10 日に FL と診断された。前治療に，Galiximab 及びリツキシマブ（2006 年 5 月 30 日～2006 年 12 月 1 日）の投与歴があった。放射線療法の治療歴はなかった。既往歴は，高血圧，甲状腺機能低下症，高コレステロール血症，及びモルヒネ，ベータラクタム及びスルホンアミド系抗生剤に対するアレルギーであった。

上記 SAE の発現前 30 日以内に使用された併用薬は，ヒドロクロロチアジド，Synthroid（レボチロキシンナトリウム），ロラゼパム，Nexium（エソメプラゾール），Zocor（シンバスタチン）であった。

2009 年 12 月 22 日（サイクル 1，Day 1）に，イブルチニブ 8.3 mg/kg/日（920 mg/日）の投与を開始した。好酸球のベースライン値は 0.1400 x 109/L であった。

3) 被験者番号 324-002

被験者番号：	324-002
重篤な有害事象等：	重篤な有害事象：Grade 3 の失神 治験薬との因果関係：可能性小 発現日：2011 年 10 月 22 日（サイクル 12，Day 19） 致死的な SAE の有無：なし 重篤な有害事象：Grade 3 の失神 治験薬との因果関係：関連なし 発現日：2012 年 6 月 4 日（サイクル 18，Day 35） 致死的な SAE の有無：なし 重篤な有害事象：房室ブロック 治験薬との因果関係：関連なし 発現日：2012 年 6 月 15 日（サイクル 19，Day 11） 致死的な SAE の有無：なし 重篤な有害事象：Grade 3 の心嚢液貯留 治験薬との因果関係：関連なし 発現日：2012 年 6 月 18 日（サイクル 19，Day 14） 致死的な SAE の有無：なし 重篤な有害事象：Grade 4 の心タンポナーデ 治験薬との因果関係：関連なし 発現日：2012 年 6 月 18 日（サイクル 19，Day 14） 致死的な SAE の有無：なし

被験者 324-002 は，5[redacted]歳白人女性で，2005 年 1 月 7 日に DLBCL と診断された。前治療に，シクロホスファミド，ドキソルビシン，エトポシド，Prednisone，リツキシマブ及びビンクリスチン（2005 年 2 月 4 日～2005 年 5 月 14 日）並びに Alemtuzumab，シクロホスファミド，ドキソルビシン，エトポシド，Prednisone，リツキシマブ及びビンクリスチン（2008 年 2 月 13 日～2008 年 6 月 11 日）の投与歴があった。放射線療法の治療歴はなかった。既往歴は，左脚ブロック（左心室収縮機能は正常），高脂血症，軽度僧帽弁内陥・逆流，呼吸困難であった。

上記 SAE の発現前 30 日以内に使用された併用薬はシンバスタチン，Claritin-D（ロラタジン＋プソイドエフェドリン），ビタミン C，ビタミン D，便軟化薬，カルシウムであった。

2010 年 9 月 14 日（サイクル 1，Day 1）に，イブルチニブ 560 mg/日の投与を開始した。

参考文献

1. Friedberg JW, Fisher RI. Diffuse large B-cell lymphoma. Hematol Oncol Clin North Am. 2008;Oct;22(5):941-52.
2. Furman RR, Byrd JC, Flinn IW, et al. Interim results from a phase I study of CAL-101, a selective oral inhibitor of phosphatidylinositol 3-kinase p110d isoform, in patients with relapsed or refractory hematologic malignancies. J Clin Oncol. 2010;28:15s (suppl abstr 3032).

2.7.6.5　海外臨床第 I 相試験（PCI-32765CLL1002，参考資料：5.3.3.1.1）

2.7.6.5.1　概要

2.7.6.5.1.1　計画

(1) 治験の標題

健康被験者を対象に，イブルチニブの薬物動態に対するケトコナゾールの影響を評価する，非盲検，逐次デザイン試験

(2) 治験責任医師

[redacted] USA

(3) 公表文献（引用文献）

該当なし

(4) 治験実施期間

2012 年 6 月 [redacted] 日～2012 年 8 月 [redacted] 日

(5) 開発の相

第 I 相

(6) 目的

本試験の主要目的は，健康被験者を対象に，イブルチニブの薬物動態（PK）に対するケトコナゾールの潜在的影響を評価することであった。副次目的は，ケトコナゾール併用時のイブルチニブの安全性を評価すること，イブルチニブの代謝物 PCI-45227 の PK に対するケトコナゾールの潜在的影響を評価すること，並びにイブルチニブ及び PCI-45227 の尿中排泄量を推定することであった。探索的目的は，イブルチニブの薬力学（PD）項目として，末梢血単核細胞（PBMCs）のブルトン型チロシンキナーゼ（BTK）活性部位の薬物占有率を測定すること，並びにマスバランス試験に向け，イブルチニブ 70 mg 溶液を経口投与したときのイブルチニブ及び PCI-45227 の血漿中濃度を測定することであった。

(7) 治験方法

本試験は，単施設，非盲検，逐次デザイン試験であり，健康男性でのイブルチニブの PK を評価した。被験者より文書同意を取得後，治験薬投与前 21 日以内にスクリーニング検査を実施し，被験者の選択・除外基準を確認した。

薬物相互作用（DDI）コホート

選択基準に適合し，除外基準に抵触しない適格被験者 18 例が，治験薬投与前日に実施医療機関に入所した。1 日目にすべての被験者にイブルチニブ 120 mg（40 mg カプセルを 3 カプセル）を単回経口投与し（第 1 期），7 日目にイブルチニブ 40 mg をケトコナゾールとともに経口投与した（第 2 期）。ケトコナゾールは，400 mg（200 mg 錠を 2 錠）を 1 日 1 回，4～9 日目に経口投与し，7 日目はイブルチニブ投与前 1 時間に投与した。1 及び 7 日目は，前日の夜から治験薬投与後 4 時間まで絶食とした。イブルチニブ及びケトコナゾールは，非炭酸水 240 mL とともに投与した。

イブルチニブ及び PCI-45227 の PK 測定用採血は，1 及び 7 日目の治験薬投与前並びに投与後 72 時間まで，PD 測定用採血は特定の時点で実施した。たん白結合率測定及びファーマコゲノミクス解析用の採血は，1 日目の治験薬投与前に実施し，血清クレアチニン測定用採血は，1 日目の投与 12 時間後に実施した。ケトコナゾール濃度測定用採血は，7 日目のケトコナゾール投与 2 時間後（イブルチニブ投与 1 時間後）に実施した。イブルチニブ及び PCI-45227 の PK 測定用の尿は，1 及び 7 日目の治験薬投与前並びに投与後 72 時間まで採取した。尿中クレアチニン測定には，1 日目の 24 時間蓄尿を用いた。糸球体ろ過速度（GFR）は，血清及び尿中クレアチニンを用いて算出した。

安全性は，同意取得後から試験終了まで，身体所見，有害事象，心電図（ECG），バイタルサイン，臨床検査により評価した。被験者は，10 日目に，治験薬投与 72 時間後の最終 PK 採血及び安全性評価を終了後，実施医療機関を退所した。最終の治験薬投与の約 10 日後（±2 日）に，電話でフォローアップを行い，有害事象の有無を確認した。

探索的コホート

追加で 3 例の被験者を組み入れ，イブルチニブ 70 mg 溶液を経口投与したときのイブルチニブの曝露量を探索的に検討した。選択基準に適合し，除外基準に抵触しない適格被験者が，治験薬投与前日に実施医療機関に入所した。1 日目に適格被験者にイブルチニブ 70 mg 溶液を単回経口投与した。PK 測定用採血は，治験薬投与後 24 時間まで実施した。身体所見，有害事象，ECG，バイタルサイン，臨床検査を用いて，試験終了までの安全性評価を行った。治験薬投与の約 10 日後（±2 日）に，電話でフォローアップを行い，有害事象の有無を確認した。

(8) 被験者数（計画時及び解析時）

21 例（DDI コホート 18 例，探索的コホート 3 例）の被験者を組み入れる計画とし，計画どおり組み入れた被験者の安全性，PK 及び PD を解析した。

(9) 診断及び主な組入れ基準

体格指数（BMI）が 18～30 kg/m^2 の範囲内で，体重 50 kg 以上の 18～55 歳の健康男性を適格とした。

(10) 被験薬の用量及び投与方法，ロット番号

DDI コホートでは，イブルチニブ 40 mg カプセルを 1 日目に 3 カプセル，7 日目に 1 カプセル経口投与した。ロット番号は，10-0040 であった。

探索的コホートでは，イブルチニブ 70 mg 溶液を 1 日目に経口投与した。ロット番号は，12E07/G003 であった。

DDI コホートでは，ケトコナゾール 200 mg 錠を 2 錠，4～9 日目に，1 日 1 回経口投与した。ロット番号は，3036319 で，[redacted] 社より入手した。

(11) 対照薬の用量及び投与方法，ロット番号

該当なし

(12) 投与期間

初回治験薬投与前 21 日以内にスクリーニング検査を実施後，非盲検治療期とした。

DDI コホートの被験者は，治験薬初回投与前日で初回投与 10 時間以上前から，10 日目の投与後 72 時間の PK 測定用採血及び安全性評価終了まで，実施医療機関に入所した。試験期間は，スクリーニング期 21 日，非盲検治療期 10 日及びフォローアップ期 10 日の約 41 日間であった。

探索的コホートの被験者は，治験薬初回投与前日，初回投与 10 時間以上前から，2 日目の投与後 24 時間の PK 測定用採血及び安全性評価終了まで，実施医療機関に入所した。試験期間は，スクリーニング期 21 日，非盲検治療期 2 日及びフォローアップ期 10 日の約 33 日間であった。

(13) 評価基準

1) 薬物動態

試験スケジュールに従い，イブルチニブ投与前後に，経時的に PK 採血及び採尿を行った。イブルチニブ及び PCI-45227 の血漿中濃度は，バリデートされた液体クロマトグラフィー－タンデム質量分析（LC-MS/MS）法を用いて測定した。イブルチニブ及び想定される代謝物の尿中濃度は適切な分析法で測定した。薬物動態パラメータは以下のとおり：C_{max}，t_{max}，AUC_{24}，AUC_{last}，AUC_{∞}，$\%AUC_{\infty,ex}$，$t_{1/2,\lambda}$，λ_z，t_{last}，CL/F，Vd_z，A_e，A_e%dose，CL_R，CL_{NR}，CL_{CR} 及び代謝物/親化合物比。In vitro でのたん白結合率の測定には，治験薬投与前の血漿を用いた。ケトコナゾール濃度は，曝露の確認のために用いた。必要な場合，薬物動態パラメータを追加して算出した。

2) 薬力学

試験スケジュールに従い，血液から PBMCs を分離し，Meso Scale Discovery®（MSD）プラットフォームによる非 GLP 適合の ELISA 法により BTK 活性部位の薬物占有率を測定した。

3) ファーマコゲノミクス

ファーマコゲノミクス解析用血液（5 mL）をすべての被験者から 1 日目に採取し，*CYP3A4*，*CYP3A5* 及び *CYP2D6* を解析し，遺伝子型とイブルチニブ及び PCI-45227 の PK の変動の相関を確認した。

4) 安全性

試験スケジュールに従い，安全性及び忍容性は，試験期間を通して評価した。

DDI コホートの臨床検査，PK 測定及びファーマコゲノミクス解析用検査の総採血量は，約 334 mL であった。探索的コホートの総採血量は，約 84 mL であった。

(14) 統計手法

1) 被験者数の設定

他臨床試験（PCYC-1102-CA，PCYC-1104-CA，PCYC-1106-CA 及び PCYC-1109-CA）の予備的なデータより，イブルチニブの被験者内変動係数は，C_{max} で約 61%，AUC で約 47%であった。C_{max} の被験者内変動係数が 61%の場合，15 例の被験者数でケトコナゾール併用の有無にかかわらず，90%信頼区間は真値の 69～144%となり，イブルチニブの C_{max} の幾何平均値の比の点推定に十分であった。AUC の被験者内変動係数が 47%の場合，15 例の被験者数でケトコナゾール併用の有無にかかわらず，90%信頼区間は真値の 75～134%となり，イブルチニブの AUC の幾何平均値の比の点推定に十分であった。

完了例 15 例以上を確保するために，18 例を組み入れることとした。中止例の補充はしなかった。イブルチニブ 70 mg 溶液を経口投与したときのイブルチニブの曝露量を検討するために，追加で 3 例の被験者を組み入れた。

2) 薬物動態

イブルチニブ及び PCI-45227 の血漿中濃度-時間プロファイルは，投与期ごとに個別値及び平均値でプロットした。各時点の血漿及び尿中濃度は，投与期ごとに平均値，中央値，幾何平均値，最小値，最大値，標準偏差（SD）及び変動係数（%）で要約した。イブルチニブ及び PCI-45227 の全 PK パラメータは，投与期ごとに平均値，中央値，幾何平均値，最小値，最大値，SD 及び変動係数（%）で要約した。

解析は，2 つの投与期（1 日目のイブルチニブ 120 mg 単剤投与及び 7 日目のイブルチニブ 40 mg とケトコナゾール併用投与）でイブルチニブの PK パラメータの推定値がある被験者について実施した。主要な PK パラメータは，投与量で規格化した AUC 及び C_{max} とした。ケトコナゾール併用の有無別のイブルチニブの PK パラメータの幾何平均値の比及びその 90%信頼区間は，対数変換後の PK パラメータを用いて混合効果モデルによる最小二乗平均値及び被験者間変動係数より算出した。PCI-45227 の PK パラメータでは，統計学的な比較を行わなかった。

3) 薬力学

イブルチニブの単剤投与又はケトコナゾール併用投与後の BTK 活性部位の薬物占有率を経時的にプロットした。BTK 活性部位の薬物占有率とイブルチニブの血漿中濃度，C_{max} 及び AUC との相関を探索した。

4) ファーマコゲノミクス

すべての被験者からファーマコゲノミクス解析用試料を採取し，イブルチニブ及びケトコナゾールに関連する遺伝学的検査のみに用いた。遺伝学的検査では，*CYP3A4*，*CYP3A5* 及び *CYP2D6* を解析し，遺伝子型/表現型を一覧に示した。残試料は分析後にすべて廃棄した。

5) 安全性

有害事象のコーディング及び重症度分類は，ICH 国際医薬用語集（MedDRA）の最新版及び米国の国立がん研究所有害事象共通用語規準（NCI-CTCAE，第 4.03 版）を用いて実施した。臨床検査，ECG 及びバイタルサインのベースライン値は，治験薬初回投与前の最終評価時のものを採用した。安全性は，有害事象の発現割合及び種類，臨床検査値変動，身体所見，ECG 並びにバイタルサインにより，スクリーニングから試験終了まで評価した。

2.7.6.5.1.2 結果

(1) 対象集団

- DDI コホートに 18 例，探索的コホートに 3 例の計 21 例が組み入れられ，全例がイブルチニブの投与を受け，試験を完了した。全例が適格性基準を満たしていた。
- 被験者は健康男性で，年齢の中央値（範囲）は 31（22～53）歳であった。人口統計学的特性及びベースラインの特性は，治験実施計画書で規定された適格性基準と一致していた。
- 中止例はなかった。
- DDI コホート 18 例，探索的コホート 3 例，全 21 例を安全性及び PK 解析対象集団とした。
- 治験実施計画書からの重大な逸脱はなかった。

(2) 薬物動態及び薬力学

- イブルチニブは，主に *CYP3A4* により代謝された。
- *CYP3A4* 阻害薬であるケトコナゾールの併用により，イブルチニブの C_{max} は約 29 倍に，AUC_{last} は約 24 倍に増加した。
- ケトコナゾールの併用により，イブルチニブの $t_{1/2}$ は変化しなかった。
- イブルチニブ未変化体及び PCI-45227 は，正常な腎機能及び肝機能を有する健康な被験者でほとんど腎臓から排泄されなかった。

・ ほとんどの被験者で，投与後 2 時間以内に BTK 活性部位の薬物占有率は 90%を超え，48 時間まで持続した。

表 1.イブルチニブ単剤投与時及びケトコナゾール併用投与時のイブルチニブ及び PCI-45227 の PK パラメータ平均値（SD）

	PCI-32765 (ibrutinib)		PCI-45227 (metabolite)	
Parameter	120 mg ibrutinib alone (n=18)	40 mg ibrutinib + Ketoconazole (n=18)	120 mg ibrutinib Alone (n=18)	40 mg ibrutinib + Ketoconazole (n=18)
C_{max} (ng/mL)	11.8 (6.67)	108 (44.3)	29.1 (11.9)	3.71 (0.775)
DN_C_{max} (ng/mL)	NA	325 (133)	NA	11.1 (2.32)
T_{max} (h)[a]	1.75 (1.00–3.03)	2.00 (1.50–3.03)	2.00 (1.00–4.00)	4.00 (2.00–6.02)
$t_{1/2}$ (h)	8.20 (3.22)	6.32 (2.00)	11.41 (2.33)	17.99 (4.57)
AUC_{24} (ng.h/mL)	63.8 (37.3)	510 (194)	247 (91.9)	54.5 (11.8)
DN_AUC_{24} (ng.h/mL)	NA	1530 (582)	NA	164 (35.5)
AUC_{last} (ng.h/mL)	71.4 (45.1)	533 (199)	304 (99.9)	85.2 (22.0)
DN_AUC_{last} (ng.h/mL)	NA	1599 (597)	NA	256 (65.9)
AUC_{∞} (ng.h/mL)	84.4 (52.6)[b]	536 (199)	310 (101)	92.2 (24.8)
DN_AUC_{∞} (ng.h/mL)	NA	1608 (598)	NA	277 (74.3)
V_d/F (L)	19049 (6133)[b]	885 (729)		
CL/F (L/h)	2014 (1300)[b]	92.0 (55.8)		

DN = dose-normalized to 120 mg; NA = not applicable; [a] Median (range); [b] n=12

(3) ファーマコゲノミクス

・ DDI コホートの 18 例のうち 15 例から，遺伝子型/表現型データを入手した。

・ *CYP2D6* の代謝能は，6 例が extensive metabolizer，5 例が extensive/intermediate metabolizer，4 例が intermediate metabolizer であった。

・ *CYP3A4* の代謝能は，15 例全例が extensive metabolizer であった。*CYP3A5* の代謝能は，7 例が intermediate metabolizer，8 例が poor metabolizer であった。

・ *CYP3A5* の intermediate metabolizer 又は poor metabolizer と，イブルチニブ及び PCI-45227 の曝露量に明らかな相関はみられなかったことから，*CYP3A5* のイブルチニブの代謝への寄与は小さかった。

(4) 安全性

・ イブルチニブ 120 mg までの単回投与及びケトコナゾール併用時のイブルチニブ 40 mg 単回投与の忍容性は良好であった。

・ 治験担当医師により治験薬と関連ありと判断された有害事象はなかった。

・ 報告された有害事象は，すべて軽度（Grade 1）かつ一過性で，医学的処置なく回復した。

・ ケトコナゾール併用により，有害事象の発現割合は増加した。

・ 重篤な有害事象及び有害事象による死亡又は投与中止はなかった。

・ 試験期間中に，臨床検査の安全性項目，ECG 及びバイタルサインに，臨床的に意義のある変動はみられなかった。

2.7.6.5.1.3 結論

・ イブルチニブは主に *CYP3A4* により代謝される。

・ ケトコナゾール併用により，イブルチニブの C_{max} は約 29 倍増加する。

・ ケトコナゾール併用により，イブルチニブの AUC_{last} は約 24 倍増加する。

・ イブルチニブの未変化体及び PCI-45227 は，正常な腎機能及び肝機能を有する健康被験者では，ほとんど腎臓から排泄されなかった。

・ ほとんどの被験者で，投与後 2 時間以内に BTK 活性部位の薬物占有率が 90%を超え，48 時間まで持続した。

・ 投与量で規格化したイブルチニブの溶液の C_{max} は，カプセル剤の約 2 倍に増加した。AUC_{24} は変わらなかった。

・ イブルチニブ 120 mg までの単回経口投与及びケトコナゾール併用時のイブルチニブ 40 mg 単回経口投与は，健康な被験者で良好な忍容性を示した。なお，ケトコナゾール併用時のイブルチニブ 40 mg 単回経口投与の平均曝露量は，C_{max} で 108 ng/mL，AUC_{last} で 533 ng.h/mL であった。\

2.7.6.6　海外臨床第 I 相試験（PCI-32765CLL1004，参考資料：5.3.3.1.2）

2.7.6.6.1　概要

2.7.6.6.1.1　計画

(1) 治験の標題

健康男性を対象に，放射標識（^{14}C）したイブルチニブを経口投与したときの吸収，代謝，排泄経路を検討する非盲検，第 I 相試験

(2) 治験責任医師

[redacted], Belgium

(3) 公表文献（引用文献）

該当なし

(4) 治験実施期間

2012 年 8 月 [redacted] 日～2012 年 9 月 [redacted] 日

(5) 開発の相

第 I 相

(6) 目的

本試験の主要目的は，健康男性を対象に，^{14}C で放射標識したイブルチニブ（^{14}C-イブルチニブ）を含むイブルチニブ 140 mg（5 mg/mL 溶液）を，単回経口投与したときのイブルチニブの吸収，代謝及び排泄経路を検討することであった。安全性についても検討した。

(7) 治験方法

本試験は，非盲検，単施設，単回投与，第 I 相試験であり，健康男性でのイブルチニブの吸収，代謝及び排泄経路を検討した。完了例を 4 例以上確保するために，組入れ被験者数は 6 例とした。スクリーニング検査で遺伝子型より予測される *CYP2D6* の poor metabolizer を 2 例組み入れた。

スクリーニング検査は，治験薬投与前 28 日から投与前 2 日の間に実施し，被験者の適格性を確認した。適格被験者は実施医療機関に治験薬投与前 2 日に入所し，投与前日に 24 時間蓄尿及び血清クレアチニン測定を行い，ベースラインの糸球体ろ過量を算出した。約 8 時間の一晩絶食後，治験薬投与日に，1480 kBq（40 μCi）の ^{14}C-イブルチニブを含むイブルチニブ 140 mg 溶液を 6 例の被験者に単回経口投与した。治験薬投与前に，安全性評価並びにベースラインの採血及び採尿を実施した。被験者は，治験薬投与後 4 時間まで絶食とした。

試験 8 日目までの治験薬投与後 7 日間，血漿，血液，尿及び糞便を採取した。

安全性評価として，治験薬投与前及び試験終了時（最終糞便採取後）に，12 誘導心電図（ECG），身体所見，バイタルサイン，臨床検査（血液学，血液生化学，尿検査）を実施した。有害事象は，被験者の同意取得後から実施医療機関退所まで収集した。重篤な有害事象は，実施医療機関退所 30 日後まで調査した。

パラセタモールは一定の条件下で使用可としたが，その他の処方薬並びにビタミン剤及びハーブ系サプリメントを含む市販医薬品は，試験期間中の併用を禁止した。

(8) 被験者数（計画時及び解析時）

遺伝子型により確認した *CYP2D6* の poor metabolizer 2 例を含む，計 6 例の被験者の組入れを計画した。組み入れた計 6 例の被験者に治験薬を投与し，安全性解析対象集団とした。

(9) 診断及び主な組入れ基準

体格指数（BMI）が 18～30 kg/m^2 の範囲内で，体重が 50 kg 以上の，30～55 歳の健康な非喫煙男性を適格とした。また，定期的な排便があることを被験者の要件とした。

(10) 被験薬の用量及び投与方法，ロット番号

固体の非標識イブルチニブを，[redacted] 社より入手した（PCI-32765-00，特定番号：S00-P20003-06）。

経口投与剤（30% ヒドロキシプロピル-β-シクロデキストリン溶液）は，非標識イブルチニブの 30% ヒドロキシプロピル-β-シクロデキストリン溶液を用いて，高比放射能の ^{14}C-イブルチニブを希釈し，5 mg base eq/mL，放射能濃度 52.9 kBq/mL，比放射能 10.6 kBq/mg base-eq になるように治験依頼者が調製した。

1480 kBq（40 μCi）の ^{14}C-イブルチニブを含むイブルチニブ 140 mg 溶液を，適格被験者に単回経口投与した。

(11) 対照薬の用量及び投与方法，ロット番号

該当なし

(12) 投与期間

治験薬投与日に治験薬を単回投与した。被験者の試験期間は，最長で 73 日であった。

(13) 評価基準

尿は，治験薬投与直前及び投与後 168 時間までの規定した間隔で採取した。糞便は，治験薬投与前に 1 回及び投与後 168 時間まで排便ごとに採取した。

血液，血漿及び尿中のイブルチニブ及び代謝物 PCI-45227 の濃度は，バリデートされた適切な分析法で測定した。たん白結合測定には治験薬投与前の血液を用い，血清クレアチニン測定には投与後 12 時間の血液を用いた。

排泄の検討には，液体シンチレーションカウンターを用いて，血液，血漿，尿及び糞便の総放射能（^{14}C）を計測した。可能な場合には，血液，血漿，尿及び糞便中の ^{14}C-イブルチニブ及び ^{14}C-イブルチニブ代謝物の濃度を測定した。

代謝物の検索には，特定の血液，血漿，尿及び糞便試料を用いた。血液，血漿，尿及び糞便中の総放射能並びに未変化体及び代謝物の濃度を用いて，ノンコンパートメント法で薬物動態解析を行った。薬物動態パラメータは以下のとおり：C_{max}，t_{max}，AUC_{24}，AUC_{last}，AUC_{∞}，$\%AUC_{\infty,ex}$，$t_{1/2}$，t_{last}，Vd/F，CL/F，CL_R，CL_{NR}，GFR（クレアチニンクリアランス），A_e，$\%A_e$，F_e 及び $\%F_e$。また，血液と血漿の総放射能濃度比を算出した。

スクリーニング時にファーマコゲノミクス用に血液を採取し，遺伝子型により *CYP2D6* の代謝能を確認した。組み入れられた被験者の DNA 試料は，*CYP3A4* 及び *CYP3A5* の代謝能の解析にも用いた。

安全性及び忍容性は，有害事象，ECG，身体所見，バイタルサイン及び臨床検査（血液学，血液生化学，及び尿検査）により試験期間を通して評価した。有害事象は，ICH 国際医薬用語集（MedDRA）の 15.0 版を用いてコーディングした。有害事象の重症度分類には，米国の国立がん研究所有害事象共通用語規準（NCI-CTCAE，第 4.03 版）を用いた。

(14)　統計手法

統計学的な考察によるものではないが，完了例を 4 例以上確保するために設定した被験者数 6 例は，イブルチニブの薬物動態（吸収，代謝及び排泄）を有意義に記述で示すには適切な被験者数であると考えられた。

血液及び血漿中のイブルチニブ，PCI-45227 及び総放射能の濃度－時間プロファイルを個別及び平均値でプロットした。血液及び血漿中濃度は，時点ごとに，平均値，中央値，幾何平均値，最小値，最大値，標準偏差（SD）及び変動係数（%CV）で要約した。イブルチニブ，PCI-45227 及び総放射能の薬物動態パラメータは，平均値，中央値，幾何平均値，最小値，最大値，SD 及び%CV で要約した。

個々の被験者の *CYP3A4/5* 及び *CYP2D6* の遺伝子型は一覧に示した。

安全性データは，安全性解析対象集団で要約し，被験者ごとに一覧で示した。

2.7.6.6.1.2　結果

(1) 対象集団

健康男性 6 例が組み入れられ，年齢の中央値（範囲）は 51（35～55）歳であった。中止例及び治験実施計画書からの逸脱はなかった。

6 例全例に，治験実施計画書に規定されたとおり，治験薬投与日に放射標識したイブルチニブ 140 mg 溶液を単回経口投与し，全例を安全性解析対象集団とした。

(2) 薬物動態

イブルチニブ及び PCI-45227 のいずれも，血液及び血漿の薬物動態パラメータに違いはみられなかった。総放射能の C_{max} 及び AUC は，血液よりも血漿で約 50%高値であった。総放射能の AUC が血漿でより高値であったのは，血漿は 72 時間の時点で放射能の測定が可能であったのに対し，血液では最長で 8 時間までしか検出できなかったためと考えられる。総放射能の C_{max} は，血液及び血漿のいずれにおいても，イブルチニブ及び PCI-45227 よりも約 10 倍高値であった。総放射能の AUC_{∞}は，イブルチニブ及び PCI-45227 よりも数十倍高値であった。イブルチニブの消失半減期は平均 3 時間であり，PCI-45227 の 8 時間と比較して短かった。また，総放射能の消失半減期は，血液で 26 時間，血漿で 47 時間であった。この総放射能の消失半減期の差は，AUC と同様に，消失相での採血回数が少なかったためと考えられる。

表 1. ^{14}C-イブルチニブ 140 mg 単回経口投与後の血液及び血漿中のイブルチニブ，PCI-45227 及び総放射能の平均（SD）薬物動態パラメータ

Parameter	Ibrutinib Blood	Ibrutinib Plasma	PCI-45227 Blood	PCI-45227 Plasma	Total Radioactivity in Blood	Total Radioactivity in Plasma
C_{max} (ng/mL)	33.9 (19.1)	37.1 (22.4)	49.6 (9.34)	43.5 (9.09)	480 (72.5)[b]	634 (87.9)[b]
T_{max} (h)[a]	0.52 (0.50 – 1.50)	0.52 (0.50 – 1.50)	0.78 (0.50 – 1.50)	0.78 (0.50 – 1.50)	0.78 (0.50 – 1.50)	0.77 (0.50 – 1.50)
T_{last} (h)	17.34 (3.26)	17.34 (3.26)	56.01 (12.39)	56.01 (12.39)	11.34 (6.89)	72.03 (0.03)
AUC_{24} (ng.h/mL)	NA	NA	248 (50.3)	227 (56.0)	NA	3690 (434)[c]
AUC_{last} (ng.h/mL)	52.0 (32.9)	61.5 (39.2)	280 (55.0)	257 (61.5)	1932 (1054)[c]	6821 (908)[c]
AUC_{∞} (ng.h/mL)	59.6 (31.6)	70.5 (37.8)	283 (54.7)	259 (60.7)	6173 (7076)[c]	10107 (2123)[c]
$t_{1/2}$ (h)	3.33 (0.98)	3.14 (0.81)	8.45 (0.84)	8.37 (0.88)	25.79 (35.93)	47.25 (11.60)
Vd/F (L)	14385 (9102)	11038 (5485)			708 (154)	941 (161)
CL/F (L/h)	2825 (1258)	2443 (1188)			46.3 (38.7)	14.2 (2.49)
CL_R (L/h)	0.00365 (0.00156)					

[a] Median (range) [b] ng.eq/mL [c] ng.eq.h/mL
NA=not applicable

(3) ファーマコゲノミクス

イブルチニブの曝露量（C_{max} 及び AUC）及び総放射能は，遺伝子型により確認した *CYP2D6* の poor metabolizer 2 例と *CYP2D6* の extensive metabolizer 4 例で違いは認められなかった。*CYP2D6* の poor metabolizer 1 例は，PCI-45227 の C_{max} 及び AUC が，全被験者の中央値と比較して，約 40%高値であった。全例が，*CYP3A4* は野生型（*CYP3A4*1/*1*，すなわち extensive metabolizer）で，*CYP3A5* は非活性型（*CYP3A5*3C/*3C*，すなわち poor metabolizer）であった。

(4) 安全性

治験薬投与後に発現した有害事象は，2 例で報告されたが，いずれも治験薬との関連はなかった。有害事象はすべて Grade 1 又は 2 で，器官別大分類（SOC）は胃腸障害，神経系障害，皮膚および皮下組織障害であり，基本語（PT）は腹痛，下痢，頭痛及び皮膚刺激であった。死亡，重篤な有害事象及び投与中止に至った有害事象はなかった。

身体所見，臨床検査，バイタルサイン及び ECG の結果に特筆すべき安全性所見はなかった。

2.7.6.6.1.3 結論

- イブルチニブ及び PCI-45227 の薬物動態パラメータは，血液及び血漿で違いはみられなかった。
- *CYP2D6* の代謝能は，イブルチニブの薬物動態及び代謝に影響しなかった。
- 総放射能の C_{max} 及び AUC は，血液よりも血漿で約 50%高値であった。また，総放射能の C_{max} は，血液及び血漿のいずれにおいても，イブルチニブ及び PCI-45227 よりも約 10 倍高値であった。総放射能の AUC_{∞}は，イブルチニブ及び PCI-45227 よりも数十倍高値であった。
- 血漿中イブルチニブ及び総放射能の消失半減期の平均値はそれぞれ約 3 時間及び 47 時間であった。
- 糞中に未変化体はほとんど検出されず，イブルチニブは消化管からほぼ完全に吸収されることが示唆された。
- 治験薬投与後 168 時間で，大部分の放射能を回収した（約 88.5%）。
- 尿中に未変化体はほとんどなく，総放射能の 7.8%のみが回収されたことから，腎臓からの排泄は主要な排泄経路ではないと考えられる。
- 同定された代謝物から，イブルチニブの 3 つの主要な代謝経路が考えられる。
  - フェニル基の水酸化（M35）
  - ピペリジン環の開環及び第一級アルコールへのさらなる還元（M34）又はカルボン酸への酸化（M25）
  - アクロレイン部位のエチレンのエポキシ化後，ジヒドロジオールへの加水分解（M37，PCI-45227）
- イブルチニブ 140 mg 溶液の経口投与は，健康被験者で良好な忍容性を示した。

2.7.6.7　海外臨床第 I 相試験（PCI-32765CLL1001，参考資料：5.3.3.1.3）

2.7.6.7.1　概要

2.7.6.7.1.1　計画

(1) 治験の標題

PCI-32765（一般名：イブルチニブ，以下イブルチニブ）の薬物動態に対する食事の影響を評価する，非盲検，ランダム化，4 期クロスオーバー試験

(2) 治験責任医師

[redacted]

(3) 公表文献（引用文献）

該当なし

(4) 治験実施期間

2013 年 1 月 [redacted] 日～2013 年 6 月 [redacted] 日

(5) 開発の相

第 I 相

(6) 目的

本試験の主要目的は，健康被験者を対象に，イブルチニブを食事の有無の条件下で投与したときのイブルチニブの曝露量を評価することであった。副次目的は，代謝物 PCI-45227 の薬物動態（PK）を評価すること並びにイブルチニブの安全性及び忍容性を評価することであった。

(7) 治験方法

本試験は，ランダム化，非盲検，単施設，単回投与，4 期クロスオーバー試験であった。被験者の文書同意を取得後，治験薬初回投与前 21 日以内にスクリーニング検査を実施し，被験者の選択基準及び除外基準を確認した。男性及び閉経後女性又は外科的手術により生殖不能な女性を組み入れた。選択基準に適合し，除外基準に抵触しない適格被験者は，治験薬投与前日に実施医療機関に入所した。すべての被験者は，4 つの投与順序（表 1）のいずれかにランダムに割り付けられた。すべての被験者に，各投与期の 1 日目に非炭酸水 240 mL とともにイブルチニブ 420 mg を単回経口投与した。被験者は，イブルチニブ投与又は朝食のいずれか早い方の 10 時間以上前から絶食とした。各投与期で食事を管理し，朝食は 30 分以内に摂取することとし，昼食は治験薬投与約 4 時間後に提供した。治験薬投与 2 時間後からは，自由に飲水可とした。

イブルチニブ及び PCI-45227 の薬物動態（PK）測定用血液は，各投与期の治験薬投与前及び投与 72 時間後まで採取した。

安全性は，同意取得後から試験終了まで，身体所見，有害事象，心電図（ECG），バイタルサイン及び臨床検査により評価した。被験者は，第 4 期の 72 時間の最終の PK 測定用採血及び安全性手順終了後，実施医療機関を退所した。治験薬最終投与 10 日（±2 日）後のフォローアップの来所で，リンパ球数及び有害事象を確認した。

4 期クロスオーバーコホート終了後，新たに 8 例を組み入れ，高脂肪朝食とともにイブルチニブ 840 mg を 1 期単回投与し，安全性及び PK を確認した。

(8) 被験者数（計画時及び解析時）

25%以上の女性を含む，52 例の被験者の組入れを計画し，52 例について解析した。44 例を 4 期クロスオーバーコホートに，8 例を高脂肪朝食とともにイブルチニブ 840 mg を投与するコホートに組み入れた。

(9) 診断及び主な組入れ基準

- 18～55 歳の健康男女
- 体格指数（BMI）が 18～30 kg/m^2 であり，体重が 50 kg 以上であること
- 凝固検査及び血小板機能検査（PFA-100）の結果が正常であること

(10) 被験薬の用量及び投与方法，ロット番号

イブルチニブは，140 mg カプセルで，240 mL の非炭酸水とともに経口投与した。ロット番号は，L0309801 であった。

(11) 対照薬の用量及び投与方法，ロット番号

該当なし

(12) 投与期間

治験薬初回投与前 21 日以内にスクリーニングを実施後，4 つの単回投与期からなる非盲検投与期を設定した。4 つの投与期の休薬期間は，7 日間（±2 日）とした。被験者は，各投与期の治験薬投与 10 時間以上前の投与前日から，投与後 72 時間の PK 測定用採血終了まで実施医療機関に入所した。被験者は，第 4 期の 4 日目の評価終了後，退所した。試験期間は，合計で 65 日，最大 85 日であった。

イブルチニブ 840 mg を高脂肪朝食とともに投与するコホートの試験期間は，合計 31 日であった。

(13) 評価基準

薬物動態

PK 測定用血液は，各投与期の 72 時間まで経時的に採取した。イブルチニブと PCI-45227 の主要な PK パラメータは，以下のとおり：C_{max}，t_{max}，AUC_{last}，AUC_{∞}，$t_{1/2}$，λ_z，F_{rel}（%）。必要に応じて，PK パラメータを追加した。

安全性

安全性及び忍容性は，試験期間を通して評価した。臨床検査及び PK 測定の総採血量は，4 期クロスオーバーコホートで約 360 mL，イブルチニブ 840 mg を高脂肪朝食とともに投与するコホートで約 110 mL であった。

(14) 統計手法

36 例以上が，治験薬投与後 72 時間の PK 測定用採血及び試験終了時評価を含めた 4 期クロスオーバーコホートを完了することとした。8 例をイブルチニブ 840 mg を高脂肪朝食とともに投与するコホートに組み入れた。

被験者数の決定

これまでの試験データ（PCYC-1102-CA，PCYC-1104-CA，PCYC-1106-CA，及び PCYC-1109-CA）で，イブルチニブの C_{max} 及び AUC の被験者内変動係数はそれぞれ約 61%及び 47%であった。

C_{max} の被験者内変動係数が 61%の場合，36 例の被験者数で，90%信頼区間は真値の 80～125%となり，試験条件と対照条件の C_{max} の幾何平均値の比の点推定に十分であった。

AUC の被験者内変動係数が 47%の場合，36 例の被験者数で，90%信頼区間は真値の 84～120%となり，試験条件と対照条件の AUC の幾何平均値の比の点推定に十分であった。

4 期クロスオーバーコホートの完了例を 36 例確保するには，約 44 例の組入れが必要であった。また，イブルチニブ 840 mg を高脂肪朝食とともに投与するコホートで，安全性を探索的に評価するには，8 例は十分な被験者数であると考えられた。

ランダム化

ランダム化は表 1 のとおり実施した。4 期クロスオーバーコホートに組み入れられた全例が 4 つの投与順序それぞれで投与 A から D の治験薬投与を受けた。

表 1. 投与順序

Sequence	N	Period 1	Period 2	Period 3	Period 4
1	11	D	C	A	B
2	11	A	D	B	C
3	11	B	A	C	D
4	11	C	B	D	A

投与は以下のとおりとした。

- 投与 A：高脂肪朝食摂取 30 分後に，イブルチニブ 420 mg を 240 mL の非炭酸水とともに投与した。
- 投与 B：10 時間以上絶食後，高脂肪朝食摂取 30 分前に，イブルチニブ 420 mg を 240 mL の非炭酸水とともに投与した。
- 投与 C：高脂肪朝食摂取 2 時間後に，イブルチニブ 420 mg を 240 mL の非炭酸水とともに投与した。
- 投与 D（対照）：絶食後，イブルチニブ 420 mg を 240 mL の非炭酸水とともに投与した（絶食条件）。
- 投与 E：高脂肪朝食摂取 30 分後に，イブルチニブ 840 mg を 240 mL の非炭酸水とともに投与した。

薬物動態

各投与のイブルチニブ及び PCI-45227 の血漿中濃度-時間曲線プロファイルを個別及び平均値でプロットした。各時点の血漿中濃度は，投与ごとに平均値，中央値，最小値，最大値，標準偏差（SD），及び変動係数（%）で要約した。イブルチニブ及び PCI-45227 の PK パラメータは，投与ごとに平均値，中央値，幾何平均値，最小値，最大値，SD 及び変動係数（%）で要約した。個々の被験者の相対的バイオアベイラビリティ［F_{rel}（$AUC_{\infty Test}/AUC_{\infty Ref}$）］を算出し，平均値，中央値，幾何平均値，最小値，最大値，SD 及び変動係数（%）で要約した。

PK 評価可能な投与期を 1 つ以上完了した全例を解析対象とした。主な PK パラメータは，イブルチニブの AUC_{last}，AUC_{∞}及び C_{max} とした。投与，投与期及び投与順序を固定効果，被験者をランダム効果とした混合効果モデルを用いて，最小二乗平均値及び被験者内変動を推定した。対数変換した PK パラメータを用い，混合効果モデルで推定した最小二乗平均値及び被験者内変動を用いて，次の投与群について，AUC_{last}，AUC_{∞}及び C_{max} の平均値の比の 90%信頼区間を算出した：(1) 投与 A 対投与 D，(2) 投与 B 対投与 D，(3) 投与 C 対投与 D。

他の投与群の比較については，探索的に解析した。

PCI-45227 の統計学的な比較は行わなかった。

安全性

安全性は，スクリーニング期から試験完了（休薬期間を含む）まで，有害事象の発現割合とその種類，臨床検査値の変動，身体所見，12 誘導心電図及びバイタルサインにより評価した。すべての臨床検査，バイタルサイン及び 12 誘導心電図のベースラインは，治験薬初回投与前の最後の評価と定義し，安全性及び忍容性を評価した。

2.7.6.7.1.2 結果

(1) 対象集団

すべての被験者は，いずれかの投与順序にランダムに割り付けられ，1 回以上治験薬投与を受けた。

- 52 例が組み入れられ，第 1 期完了後に，1 例が治験を中止し，51 例が試験を終了した。すべての被験者が組入れ基準に合致していた。4 期クロスオーバーコホートの被験者 44 例を含む 52 例全例を，安全性解析対象集団及び PK 解析集団とした。
- 男性 45 例，女性 7 例が組み入れられた。年齢の中央値（範囲）は 39（24～55）歳であった。
- 治験実施計画書からの重大な逸脱は，投与 A の投与後 72 時間の採血欠測 1 件であった。治験薬投与に関連した逸脱はなかった。
- 4 期クロスオーバーコホートの 44 例全例がイブルチニブ 420 mg（3×140 mg）の単回経口投与を 1 回以上受け，イブルチニブ 840 mg を高脂肪朝食とともに投与するコホート（投与 E）の 8 例はイブルチニブ 840 mg（6×140 mg）の単回経口投与を受けた。

(2) 薬物動態

高脂肪朝食摂取 30 分前，30 分後又は 2 時間後にイブルチニブを投与したとき，絶食条件で投与したときと比較して，イブルチニブの C_{max} はそれぞれ 2.6，3.2 又は 3.9 倍，AUC_{last} はそれぞれ 1.6，1.9 又は 1.8 倍高値であった。

(3) 安全性

- イブルチニブ 420 mg 及び 840 mg の単回経口投与の忍容性は良好であった。
- すべての有害事象の重症度は，軽度から中等度（Grade 1～2）で，いずれも回復した。
- 死亡及び重篤な有害事象は認められず，有害事象により中止した被験者もいなかった。
- 試験期間中に臨床的に意義のある臨床検査値，ECG 及びバイタルサインの変動はみられなかった。

2.7.6.7.1.3 結論

高脂肪朝食摂取 30 分前，30 分後又は 2 時間後にイブルチニブを投与したとき，絶食条件で投与したときと比較して，イブルチニブの C_{max} はそれぞれ 2.6，3.2 又は 3.9 倍，AUC_{last} はそれぞれ 1.6，1.9 又は 1.8 倍高値であった。

絶食条件でイブルチニブを投与したとき，高脂肪朝食摂取 30 分前又は 2 時間後にイブルチニブを投与したときと比較して，イブルチニブの曝露量（AUC_{last}）は約 60%であった。一方，イブルチニブを高脂肪朝食摂取 30 分後に投与したときの曝露量（AUC_{last}）は，高脂肪朝食摂取 30 分前又は 2 時間後にイブルチニブを投与したときと同様であった。

イブルチニブ 420 mg 又は 840 mg 経口投与後の C_{max} 及び AUC の平均値は，それぞれ最高で 190 ng/mL 及び 905 ng.h/mL であり，健康被験者で良好な忍容性を示した。

2.7.6.8　海外臨床第 I 相試験（PCI-32765CLL1010，参考資料：5.3.3.1.4）

2.7.6.8.1　概要

2.7.6.8.1.1　計画

(1) 治験の標題

健康被験者を対象に，PCI-32765（一般名：イブルチニブ，以下イブルチニブ）の薬物動態に対するリファンピシンの影響を評価する非盲検，逐次デザイン試験

(2) 治験責任医師

[redacted]; USA

(3) 公表文献（引用文献）

該当なし

(4) 治験実施期間

2012 年 12 月 [redacted] 日～2013 年 1 月 [redacted] 日

(5) 開発の相

第 I 相

(6) 目的

本試験の主要目的は，健康被験者を対象に，イブルチニブの薬物動態に対するリファンピシンの潜在的影響を評価することであった。副次目的は，イブルチニブの代謝物 PCI-45227 の血漿中濃度を測定すること及びリファンピシン併用時のイブルチニブの安全性を評価することであった。探索的目的は，末梢血単核細胞（PBMCs）のブルトン型チロシンキナーゼ（BTK）活性部位の薬物占有率を測定することであった。

(7) 治験方法

本試験は，イブルチニブとリファンピシンの薬物相互作用を評価する，単施設，非盲検，逐次デザイン試験であった。18～55 歳の健康な男性及び女性計 18 例を組み入れた。スクリーニング検査後，2 つの投与期及びフォローアップ期を設定した。

治験薬初回投与前 21 日以内にスクリーニング検査を実施し，適格性を確認した。スクリーニング検査実施前に，すべての被験者から本試験参加について文書で同意を取得した。

適格被験者は，治験薬初回投与前日に実施医療機関に入所し，適格性を確認した。投与期 1 の開始日を 1 日目とし，投与前の手順完了後，イブルチニブ 560 mg を単回経口投与し，投与 72 時間後まで経時的に薬物動態測定用血液検体を採取した。投与期 2 では，4 日目の採血後から 13 日

目まで，リファンピシン 600 mg を 1 日 1 回，経口投与した。11 日目の投与前の手順完了後，イブルチニブ 560 mg を再び単回経口投与し，投与 72 時間後まで経時的に薬物動態測定用血液検体を採取した。薬力学解析用血液検体は，治験薬初回投与前日から試験終了まで，あらかじめ規定した時間に採取した。

被験者は，14 日目の最終採血及び試験終了時検査完了後，退所した。治験薬最終投与 10 日後（±2 日）にフォローアップを実施し，退所後の有害事象確認及び白血球数測定を行った。

安全性は，治験薬投与後の有害事象の発現率及び重症度，身体所見，バイタルサイン，心電図（ECG）並びに臨床検査値の異常変動により評価した。

(8) 被験者数（計画時及び解析時）

組入れ被験者数は 18 例とした。18 例の被験者を組み入れ，治験薬を投与し，安全性解析対象集団とした。17 例を薬物動態評価可能集団とし，統計学的に比較した。

(9) 診断及び主な組入れ基準

被験者は全例が健康な志願者であった。臨床的に著しい臨床検査値異常並びに心血管，腎機能，肝機能，血液機能，内分泌機能，代謝機能及び精神機能に疾患の既往のない，健康被験者を対象とした。

(10) 被験薬の用量及び投与方法，ロット番号

イブルチニブ 560 mg（140 mg カプセル×4）は，1 及び 11 日目に 1 日 1 回，経口投与した（ロット番号：L0308792，有効期限：[redacted] 年 [redacted] 月）。イブルチニブは一晩絶食後に投与した。治験薬投与後 1 時間は飲水可とし，投与後 4 時間は絶食とした。

リファンピシン 600 mg（300 mg カプセル×2）は，4 及び 13 日目に 1 日 1 回，経口投与した。リファンピシンは市販品を調達した（ロット番号：70213A，有効期限：[redacted] 年 [redacted] 月）。

(11) 対照薬の用量及び投与方法，ロット番号

該当なし

(12) 投与期間

非盲検投与期は 14 日間とした。有害事象は，14 日目の実施医療機関退所 10 日後（±2 日）まで確認した。

(13) 評価基準

1) 薬物動態

イブルチニブ及び PCI-45227 の薬物動態測定用血液検体は，1 及び 11 日目のイブルチニブ投与前及び投与 72 時間後までの規定の時点で採取した。リファンピシン血漿中濃度測定用血液検体は，11 日目に採取した。イブルチニブ，PCI-45227 及びリファンピシンの血漿中濃度は，バリデ

ートされた特定の高感度液体クロマトグラフィー・タンデム質量分析（LC-MS/MS）法で測定した。薬物動態パラメータは，最高血漿中濃度（C_{max}），最高血漿中濃度到達時間（t_{max}），0 時間から 24 時間までの血漿中濃度－時間曲線下面積（AUC_{0-24h}），0 時間から最終定量可能時間までの血漿中濃度－時間曲線下面積（AUC_{last}），0 時間から無限大時間までの血漿中濃度－時間曲線下面積（AUC_{inf}），片対数変換した薬物濃度－時間曲線の最終相の傾き（λ_z）による消失半減期（$t_{1/2}$）及び代謝物/親化合物比とした。

2) 薬力学

LC-MS/MS 法を用いて，*CYP3A* 誘導マーカーである 4-β-ヒドロキシコレステロールを測定した。血液から分離した PBMCs を用いて，Meso Scale Discovery® プラットフォームによる非 GLP 適合の ELISA 法で，BTK 活性部位の薬物占有率を測定した。

3) 安全性

安全性及び忍容性は，試験期間を通して評価した。有害事象は，同意説明書に署名後から実施医療機関退所 10 日後（±2 日）まで記録した。バイタルサイン及び安全性の臨床検査項目（血液学，血液生化学及び尿検査）は，試験中の規定の時点で測定した。身体所見及び ECG は，スクリーニング及び試験終了時に実施した。有害事象は，ICH 国際医薬用語集（MedDRA）第 15.0 版を用いてコーディングした。有害事象の重症度分類には，国立がん研究所有害事象共通用語規準（NCI-CTCAE，第 4.03 版）を用いた。

(14) 統計手法

1) 被験者数の設定

C_{max} の被験者内変動係数を 61%としたとき，15 例の被験者数で，リファンピシン併用の有無にかかわらず，90%信頼区間は真値の 69～144%となり，イブルチニブの C_{max} の幾何平均値の比の点推定に十分であると考えられた。AUC の被験者内変動係数を 47%としたとき，15 例の被験者数で，リファンピシン併用の有無にかかわらず，90%信頼区間は真値の 75～134%となり，イブルチニブの AUC の幾何平均値の比の点推定に十分であると考えられた。以上のことから，完了例 15 例以上を確保するために，18 例を組み入れることとした。中止例の補充は行わなかった。

2) 薬物動態

薬物動態評価可能集団での主な薬物動態パラメータは，イブルチニブの AUC_{last}，AUC_{inf} 及び C_{max} とした。イブルチニブ単剤投与時と 11 日目のリファンピシン併用時の薬物動態パラメータを対数変換し，混合効果モデルにより推定した最小二乗平均値及び被験者内変動係数を用いて，イブルチニブの薬物動態パラメータの幾何平均値の比及びその 90%信頼区間を算出した。PCI-45227 の統計学的な比較は行わなかった。

3) 薬力学

4-β-ヒドロキシコレステロール濃度は，記述統計量で要約した。イブルチニブ単剤投与時又はリファンピシン併用時のイブルチニブ投与後の BTK 活性部位の薬物占有率を経時的にプロットした。BTK 活性部位の薬物占有率と血漿中濃度（C_{max} 又は AUC）との相関を探索した。

2.7.6.8.1.2 結果

(1) 対象集団

18 例の健康な男性及び女性を組み入れた。年齢の中央値（範囲）は 42（20～55）歳であった。全例に治験薬を投与し，全例を安全性解析対象集団とした。17 例の被験者が治験実施計画書に規定したすべての治験薬投与を受けた。リファンピシンに関連した有害事象により，1 例の被験者が 12 日目にリファンピシンの投与を中止したことから，当該被験者の投与期 2 の薬物動態データは，薬物動態評価可能集団から除外し，統計学的な比較には使用しなかった。

(2) 薬物動態及び薬力学

イブルチニブの血漿中濃度は，リファンピシン併用により大幅に減少した。推測統計による比較では，イブルチニブ単剤投与は，リファンピシン併用投与と比較して，C_{max}，$AUC_{0\text{-}24h}$ 及び AUC_{last} がそれぞれ約 1/13 倍，1/9 倍及び 1/10 倍に減少し，t_{max} の中央値は 1.76 時間から 3.00 時間に遅延した。最終相の $t_{1/2}$ に変化はみられなかったが，算出できたのは 17 例のうち 5 例であった。

PCI-45227 の血漿中濃度は，リファンピシン併用により 1/2 倍に減少し，親化合物と同様に，t_{max} の中央値は 2.02 時間から 3.00 時間に遅延した。最終相の $t_{1/2}$ は，併用投与でより短くなる傾向があった。代謝物/親化合物比は，C_{max} は 2.09 から 20.8 に増加し，AUC_{last} は 3.10 から 15.5 に増加した。

表 1. 血漿中イブルチニブ及び PCI-45227 の薬物動態パラメータ

	PCI-32765 (ibrutinib)		PCI-45227 (metabolite)	
Parameter	560 mg ibrutinib alone (n=18)	560 mg ibrutinib + Rifampin (n=17)	560 mg ibrutinib alone (n=18)	560 mg ibrutinib + Rifampin (n=17)
C_{max} (ng/mL)[a]	42.1 (30.4)	3.38 (2.62)	70.0 (22.6)	49.9 (20.2)
C_{max} M/P Ratio			2.09 (0.964)	20.8 (11.9)
t_{max} (h)[b]	1.76 (1.00 – 8.00)	3.00 (1.50 – 23.92)	2.02 (1.00 – 8.00)	3.00 (1.00 – 12.00)
$t_{1/2terma}$ (h)[a]	9.95 (2.54)[c]	8.42 (3.61)[d]	11.24 (2.45)	7.66 (2.28)[e]
$AUC_{0\text{-}24h}$ (ng.h/mL)[a]	259 (176)	28.8 (23.0)	693 (265)	350 (92.8)
$AUC_{0\text{-}24h}$ M/P Ratio	-	-	2.90 (0.870)	16.1 (8.66)
AUC_{last} (ng.h/mL)[a]	335 (229)	38.0 (36.5)	946 (396)	374 (97.5)
AUC_{last} M/P Ratio	-	-	3.10 (1.01)	15.5 (10.2)
AUC_{inf} (ng.h/mL)[a]	397 (252)[c]	59.4 (63.5)[d]	961 (406)	370 (99.8)[c]
AUC_{inf} M/P Ratio	-	-	2.71 (0.746)	13.6 (10.36)

M/P Ratio = metabolite to parent ratio
[a] mean (standard deviation)
[b] median (range)
[c] n=11
[d] n=5
[e] n=15

4-β-ヒドロキシコレステロールの血漿中濃度測定により，リファンピシンによる *CYP3A* の十分な誘導が確認され，誘導は投与 72 時間後（14 日目）の薬物動態測定用採血まで持続した。

BTK 活性部位の薬物占有率は，投与後 2 時間以内にイブルチニブ単剤投与後 18 例のうち 17 例が 80%超，13 例が 90%超に到達し，多くの被験者で 48 時間まで持続した。リファンピシン併用投与では，80%及び 90%超の占有率に到達したのは，18 例のうち，それぞれ 15 例及び 13 例であった。18 例のうち 5 例は，最高占有率の到達時間が 2 時間から 4 時間に遅延した。4 時間時点での占有率の平均値は，イブルチニブ単剤投与で 91.2%，リファンピシン併用投与で 80.8%であった。

(3) 安全性

非盲検投与期に治験薬投与後に発現した有害事象は 7 例で報告され，器官別大分類で，胃腸障害，神経系障害及び筋骨格系および結合組織障害等であった。投与期 1 では，治験薬投与後に発現した有害事象は 5 例 6 件で，そのうち 2 例以上に発現した事象は筋骨格不快感（2 例）のみであった。6 件のうち 1 件（下痢）が治験責任医師によりイブルチニブとの関連性が可能性小と判断された。投与期 2 では，治験薬投与後に発現した有害事象は 4 例 11 件で，そのうち 2 例以上に発現した事象は，頭痛（3 例）及び歯痛（2 例）のみであった。治験薬との関連性については，リファンピシンは 11 件のうち 9 件が可能性小又はほぼ確実，イブルチニブは全件が多分なし又は関連なしと判断された。死亡，重篤な有害事象，Grade 3 以上の有害事象はなかった。投与期 2 で Grade 2 の頭痛が 1 例に発現し，リファンピシンとの関連が可能性小と判断された。また，6 日目（リファンピシン投与 3 日目）に Grade 2 の麻疹様発疹が 1 例に発現し，12 日目にリファンピシン投与を中止した。本事象の治験薬との関連性は，リファンピシンはほぼ確実，イブルチニブは多分なしと治験責任医師により判断された。その他の有害事象は，Grade 1 であった。身体所見，臨床検査，バイタルサイン，ECG に特筆すべき安全性所見はみられなかった。

2.7.6.8.1.3 結論

- イブルチニブ 560 mg をリファンピシン 600 mg の 1 日 1 回投与と併用投与したとき，イブルチニブ単剤投与時と比較して，イブルチニブの C_{max}，$AUC_{0\text{-}24h}$ 及び AUC_{last} は，それぞれ約 1/13 倍，1/9 倍及び 1/10 倍に減少した。
- 18 例中 13 例で，イブルチニブ単剤投与又はリファンピシン併用投与後の BTK 活性部位の薬物占有率が 90%超となり，48 時間まで持続した。
- C_{max} 及び AUC は，*CYP3A* 活性バイオマーカーである 4-β-ヒドロキシコレステロールの増加と相関して減少した。
- イブルチニブ 560 mg を単剤及びリファンピシン併用で単回投与したときの健康被験者の忍容性は，おおむね良好であった。試験中に発現した有害事象は，2 つの治験薬で既知の事象と一致していた。

2.7.6.9　海外臨床第 I 相試験（PCI-32765CLL1011，参考資料：5.3.1.1.1）

2.7.6.9.1　概要

2.7.6.9.1.1　計画

(1) 治験の標題

健康被験者を対象に，PCI-32765（一般名：イブルチニブ，以下イブルチニブ）経口投与時の絶対的バイオアベイラビリティ及びイブルチニブのバイオアベイラビリティに及ぼすグレープフルーツジュースの影響を評価する非盲検，逐次デザイン，2 期クロスオーバー薬物動態試験

(2) 治験責任医師

[redacted], Belgium

(3) 公表文献（引用文献）

該当なし

(4) 治験実施期間

2013 年 7 月 [redacted] 日～2013 年 8 月 [redacted] 日

(5) 開発の相

第 I 相

(6) 目的

本試験の主要目的は，健康被験者を対象に，イブルチニブ単回静脈内投与後に対する単回経口投与後の絶対的バイオアベイラビリティ (F_{abs}) を評価することであった。副次目的は，イブルチニブのバイオアベイラビリティに及ぼすグレープフルーツジュースの影響を検討し，イブルチニブ単回経口投与後及び単回静脈内投与後の薬物動態（PK），安全性及び忍容性を評価することであった。

(7) 治験方法

本試験は，健康被験者を対象に，イブルチニブ経口投与時の F_{abs} 及びイブルチニブのバイオアベイラビリティに及ぼすグレープフルーツジュースの影響を検討する，単施設，非盲検，逐次デザイン，2 期クロスオーバー，PK 試験であった。初回投与前 21 日から 2 日の間にスクリーニング検査を実施し，被験者の選択基準及び除外基準を確認した。選択基準に適合し，除外基準に抵触しない適格被験者は，投与前日に実施医療機関に入所した。第 1 期ではすべての被験者に投与 A の用法用量で投与され，第 2 期及び第 3 期の各投与期ではランダムに選択された投与順序（第

2 期→第 3 期で，投与 B→投与 C 又は投与 C→投与 B のいずれかの投与順序）で，投与 B 又は投与 C の用法用量で投与された。

- 投与 A:イブルチニブ 560 mg 投与（140 mg カプセル×4）
- 投与 B:イブルチニブ 560 mg（140 mg カプセル×4）の投与 30 分前にオレンジジュース又は糖分を含む飲料 240 mL を摂取し，投与 30 分後に標準的な朝食[1]を摂取した。
- 投与 C: 投与前夜及び投与 30 分前にグレープフルーツジュース 240 mL を摂取し，イブルチニブ 140 mg（1 カプセル）投与 30 分後に標準的な朝食[1]を摂取した。

いずれの投与期でも，一晩 10 時間以上絶食後に経口投与とした。投与 1 時間前まで及び 2 時間以降の水分の摂取は可能とした。

$^{13}C_6$PCI-32765 100 µg は，各経口投与 2 時間後（2 時間後時点の PK 用検体採取後）に単回静脈内投与した。昼食及びそれに続く標準的な食事は経口投与 4 時間後以降に提供された。静脈内投与は，投与 B 及び投与 C の食事開始 1.5 時間後とした。午前中（投与 30 分前から昼食後まで）は可能な限り座位を保つこととした。イブルチニブ，代謝物 PCI-45227 及び $^{13}C_6$PCI-32765 の血漿中濃度測定のための血液検体は投与前から投与 72 時間後まで採取した。被験者は 4 日目の投与 72 時間後の PK 用検体が採取され，安全性評価を完了後に退所し，退所 3 日後に来所するよう指示された。

安全性は同意取得から試験終了までの期間の有害事象，臨床検査，12 誘導心電図，バイタルサイン及び身体所見等により評価した。治験薬最終投与の約 10 日（±2 日）後のフォローアップの来所で，白血球数（分画を含む）並びに有害事象及び併用薬を確認した。

(8) 被験者数（計画時及び解析時）

計画された組入れ被験者数は 8 例とし，少なくとも女性 2 例を含めることとした。

組み入れた全 8 例に治験薬を投与し，安全性解析対象集団及び PK 解析対象集団とした。

(9) 診断及び主な組入れ基準

適格被験者は 18～55 歳の健康な男性又は女性で，BMI は 18～30 kg/m²，体重は 50 kg 以上であることとした。

(10) 被験薬，用量及び投与方法，ロット番号

被験薬は，イブルチニブ 140 mg を含有する経口製剤で，0 号硬ゼラチンカプセルとして提供した（バッチ番号：4367271）。対照とした $^{13}C_6$PCI-32765 は注射用蒸留水に 0.1 mg/mL の濃度で提供された（バッチ番号：4367607 及び 4367706）。

[1] 20 分以内に摂取することとした

(11) 対照薬，用量及び投与方法，ロット番号

該当なし

(12) 投与期間

試験期間は約 45 日間とし，その内訳はスクリーニング期が約 21 日間，非盲検期が約 19 日間，フォローアップ期が 10 日間であった。

(13) 評価基準

1) 薬物動態

イブルチニブの血漿中濃度測定用検体として，投与前，投与中及び投与後の静脈血を採取した。PK パラメータとして各被験者の AUC_{24}，AUC_{last} 及び AUC_{∞}を評価した。

2) 安全性

試験期間を通し安全性及び忍容性を評価した。各被験者の臨床検査及び PK 用の総血液検体量は約 550 ml であった。

(14) 統計手法

1) 被験者数の設定

健康被験者を対象とした PCI-32765CLL1002 試験から得られたイブルチニブの AUC の被験者内変動係数は約 41%であった。被験者内変動係数を約 41%としたとき，用量で規格化した平均 AUC 値の比（イブルチニブ静脈内投与製剤に対する経口カプセル製剤）が 90%の確率で真値の 68～148%の範囲に収まることから，完了被験者数 8 例は十分であると考えられた。

中止した被験者は補充することとし，補充された被験者は中止した被験者と同一投与順序に組み入れられた。

2) 薬物動態

F_{abs} の統計解析における主な薬物動態パラメータは AUC_{24}，AUC_{last} 及び AUC_{∞}であった。CYP3A 阻害剤であるグレープフルーツジュースによるイブルチニブの吸収への影響を摂食条件下で評価するため，投与 B 及び投与 C におけるイブルチニブの経口カプセル及び静脈内投与製剤の PK パラメータ（C_{max}，AUC_{24}，AUC_{last} 及び AUC_{∞}）について探索的な統計解析を実施した。PK パラメータは対数変換し，静脈内投与製剤及び投与 C の AUC 値は用量 560 mg に規格化した。用量で規格化し対数変換した PK パラメータについて，投与を固定効果，被験者をランダム効果とした混合効果モデルにより最小二乗平均値及び被験者内変動係数を推定した。この最小二乗平均値及び被験者内変動係数の推定値を用いて，対数平均値の差の点推定及び 90%信頼区間を算出した。また，以下の箇条書きに示す投与及び投与期ごとに，真数を用いた AUC の幾何平均値の比及びその 90%信頼区間を算出した。

- イブルチニブ静脈内投与製剤（対照）に対するイブルチニブ経口カプセル製剤（投与 A）
- グレープフルーツジュース未摂取下におけるイブルチニブ静脈内投与製剤投与に対するイブルチニブ経口カプセル製剤投与（投与 B）
- グレープフルーツジュース摂取下におけるイブルチニブ静脈内投与製剤投与に対するイブルチニブ経口カプセル製剤投与（投与 C）
- グレープフルーツジュース摂取下におけるイブルチニブ経口カプセル製剤投与（投与 C）vs. グレープフルーツジュース未摂取下におけるイブルチニブ経口カプセル製剤投与（投与 B）
- グレープフルーツジュース摂取下におけるイブルチニブ静脈内投与製剤投与（投与 C）vs. グレープフルーツジュース未摂取下におけるイブルチニブ静脈内投与製剤投与（投与 B）

3) 安全性

試験期間を通し安全性及び忍容性を評価した。有害事象は同意取得から実施医療機関からの退所 10（±2）日後まで記録した。臨床検査（血液学的検査，血液生化学検査及び尿検査）及びバイタルサインは事前に取り決めた評価時点で評価した。12 誘導心電図及び身体所見はスクリーニング時及び試験終了時に実施した。有害事象は，ICH 国際医薬用語集（MedDRA）第 16.0 版を用いてコーディングした。有害事象の重症度分類には，米国国立がん研究所有害事象共通用語規準（NCI-CTCAE，第 4.03 版）を用いた。

2.7.6.9.1.2 結果

(1) 対象集団

組み入れた 8 例の被験者にイブルチニブを投与し，全例が試験を完了した。全例が適格性基準を満たしており，全例を安全性解析対象集団及び PK 解析対象集団とした。性別の内訳は，男性 3 例，女性 5 例であった。年齢の中央値（範囲）は 48.5（34～55）歳であった。併用薬に関する重大な治験実施計画書の逸脱が 1 例（被験者番号 02155）に認められた。当該被験者は Day 4 にジクロフェナクを投与された。全 8 例は，投与 A 及び投与 B ではイブルチニブ 560 mg を，投与 C ではイブルチニブ 140 mg を単回経口投与された。

(2) 薬物動態

空腹時に投与したときの F_{abs} は 2.9%であった。食事とともに投与したときの F_{abs} は約 8%，グレープフルーツジュースの摂取後かつ食事とともに投与したときの F_{abs} は約 16%であった。

表 2.7.6.9-1. 幾何平均値の比及び 90%信頼区間の比較：
イブルチニブの経口カプセル製剤 vs. 静脈内投与製剤：薬物動態解析対象集団

Parameter[a]	Test Treatment / Reference Treatment	N	Geometric Mean	Ratio: Test/Reference (%)	90% Confidence Interval (%)	Intra-Subject CV (%)
Treatment A						
AUC_{last} (ng*hr/mL)	Oral ibrutinib	8	263.95	2.9	(2.12, 3.94)	36.5
	IV ibrutinib	8	9134.18			
Treatment B						
AUC_{last} (ng*hr/mL)	Oral ibrutinib	8	588.06	7.6	(6.41, 9.03)	18.2
	IV ibrutinib	8	7725.88			
Treatment C						
AUC_{last} (ng*hr/mL)	Oral ibrutinib	8	1236.18	15.8	(11.93, 20.79)	29.9
	IV ibrutinib	8	7847.46			

Key: AUC_{last} = area under the plasma concentration-time curve from time zero to the time of the last quantifiable concentration

[a]Treatment A: 560 mg oral ibrutinib fasted condition + 100 µg IV $^{13}C_6$PCI-32765

Treatment B: 560 mg oral ibrutinib (when administered 30 minutes prior to a standard breakfast) + 100 µg IV $^{13}C_6$PCI-32765

Treatment C: 140 mg oral ibrutinib (when administered 30 minutes prior to a standard breakfast) with grapefruit juice + 100 µg IV $^{13}C_6$PCI-32765

A mixed-effects model with treatment as a fixed effect and subject as a random effect was used for analysis on a log scale, and the results were presented at original scale after anti-log transformation. The IV ibrutinib treatment was dose-normalized to 560 mg. Treatment C was also dose-normalized to 560 mg.

(3) 安全性

- $^{13}C_6$PCI-32765 100 µg 単回静脈内投与併用時のイブルチニブ 140 mg 又は 560 mg の単回経口投与において，良好な忍容性が認められた。
- イブルチニブと因果関係の否定できない有害事象の重症度は，いずれも軽度又は中等度（Grade 1 又は 2）で，転帰は回復であった。
- 重篤な有害事象，死亡及び中止に至った有害事象は認められなかった。
- 臨床検査，心電図及びバイタルサインにおいて，臨床的に重要な変動は認められなかった。

2.7.6.9.1.3 結論

- 空腹時に投与したときの AUC_{last} に基づくイブルチニブの絶対的バイオアベイラビリティは 2.9%（90%信頼区間: 2.12-3.94%）であった。
- 標準的な朝食摂取の 30 分前に投与したときの，イブルチニブの絶対的バイオアベイラビリティは増加し，約 8%であった。
- 標準的な朝食摂取の 30 分前かつグレープフルーツジュース摂取後に投与したときの，イブルチニブの絶対的バイオアベイラビリティは約 16%であった。
- 食事摂取の 30 分前の投与において，グレープフルーツジュースの摂取により C_{max} は約 3.5 倍，AUC は 2 倍増加した。グレープフルーツジュース摂取はイブルチニブ静脈内投与時の曝露への影響はなかった。
- グレープフルーツジュースの摂取により，CYP3A4 によるイブルチニブの代謝は，肝臓では阻害されないが腸では阻害されることが確認された。

・ イブルチニブの経口及び静脈内単回投与において，食事又はグレープフルーツジュースの摂取の有無にかかわらずイブルチニブの忍容性は良好であり，新たな安全性上の問題は認められなかった。

2.7.6.10　海外臨床第 I 相試験（PCI-32765CLL1006，参考資料：5.3.3.3.1）

2.7.6.10.1　概要

2.7.6.10.1.1　計画

(1) 治験の標題

肝機能障害を有する被験者を対象に，PCI-32765（一般名：イブルチニブ，以下イブルチニブ）の薬物動態（PK）を評価する非盲検，多施設共同試験

(2) 治験責任医師

[redacted], USA

(3) 公表文献（引用文献）

該当なし

(4) 治験実施期間

2013 年 1 月 [redacted] 日～2013 年 11 月 [redacted] 日

(5) 開発の相

第 I 相

(6) 目的

本試験の主要目的は，軽度，中等度又は重度の肝機能障害被験者を対象に，イブルチニブの薬物動態を評価することであった。副次目的は，肝機能障害を有する被験者に，イブルチニブを投与したときの安全性を評価することであった。

(7) 治験方法

本試験は，ベースライン時に肝機能障害を有する被験者を対象に，正常肝機能被験者を対照にイブルチニブの曝露量を検討する，非盲検，単回投与，多施設共同，非ランダム化試験であった。登録された被験者数は 30 例であった。30 例の内訳は，肝機能障害を有する被験者が 24 例［Child-Pugh criteria を指標とした肝機能障害の重症度分類で，軽度（Grade A）が 6 例，中等度（Grade B）が 9 例，重度（Grade C）が 9 例］，正常肝機能被験者が 6 例であった。肝移植を施行された被験者は除外した。正常肝機能被験者は，軽度及び中等度の肝機能障害被験者が試験終了後に組み入れられ，軽度及び中等度の肝機能障害被験者と性別，年齢（±10 歳）及び体格指数（BMI，軽度群及び中等度群の平均値の 20%以内）がマッチングするように組み入れた。その他の基準値特性は，正常肝機能被験者と軽度及び中等度の肝機能被験者の間で適合させなかった。

軽度及び中等度の肝機能障害被験者でそれぞれ 6 例の安全性が確認され，すべての評価を完了した後に，重度の肝機能障害被験者を組み入れた。

被験者はスクリーニング期（治験薬投与 21 日前～2 日前）に，試験組入れの適格性を評価した。適格被験者は，治験薬投与 2 日前に実施医療機関に入所した。被験者は，一晩 10 時間以上絶食後，イブルチニブ 140 mg を，240 mL の非炭酸水とともに，単回投与された。

肝機能障害の程度ごとに，最初の 3 例が試験を完了したことを電話で確認した後に，治験担当医師， 社内医学専門家及び社内臨床薬理学担当者で構成される Study Evaluation Team（SET）によって PK，安全性及び臨床検査データを再評価した。用量調整又は対象被験者の肝機能の程度は SET が決定した。

イブルチニブ及びその代謝物 PCI-45227 の PK 測定用採血は，投与前から投与後 96 時間まで実施された。尿は，投与前から投与後 24 時間まで規定された時間間隔で採取された。安全性は，同意取得から試験終了まで，身体所見，有害事象，バイタルサイン，心電図，臨床検査（血液学的検査，血液生化学検査及び尿検査）により評価した。被験者は，5 日目に，治験薬投与 96 時間後の最終 PK 採血及び安全性評価を終了後，実施医療機関を退所した。最終の治験薬投与の約 10 日後（±2 日）に，電話でフォローアップを行い，有害事象の有無を確認した。

(8) 被験者数（計画時及び解析時）

計画時：計画された組入れ被験者数は約 30 例であった。30 例の内訳は，Child-Pugh criteria を指標とした肝機能障害を有する被験者が 24 例，正常肝機能被験者が 6 例であった。

解析時：組み入れた全 30 例に治験薬を投与し，安全性解析対象集団及び薬物動態解析対象集団とした。

(9) 診断及び主な組入れ基準

がんを有しておらず，18～75 歳，BMI は 18～40 kg/m²，体重は 50 kg 以上である被験者を適格とした。

正常肝機能被験者は，病歴，身体所見，臨床検査，12 誘導心電図及びバイタルサインの結果から，臨床的に問題のある所見が認められない健康な被験者とした。B 型肝炎表面抗原（HBsAg）又は C 型肝炎抗体（HCA）が陽性の被験者は，除外した。

肝機能障害を有する被験者は，スクリーニング期及びイブルチニブ投与 48 時間前の肝機能が安定している被験者とした。スクリーニング時に HBsAg 又は HCA が陽性の肝機能障害を有する被験者は組入れ可能とした。肝機能障害を有する被験者のうち，急性又は増悪する肝炎を伴う肝機能障害を有する被験者，状態が変動又は急速に悪化する肝機能障害を有する被験者，抗凝固療法を受けていた被験者，スクリーニング時に活動性の肝炎感染に対する抗ウイルス療法を受けていた被験者，過去に肝細胞癌と診断された被験者，過去 2 年間に胆汁うっ滞性肝疾患又は胆道性敗血症の病歴を有する被験者，Grade 2 を超える肝性脳症を有する被験者は，組入れから除外した。

(10) 被験薬，用量及び投与方法，ロット番号

治験薬は，0 号硬ゼラチンカプセルにイブルチニブ 140 mg を含有する経口製剤で，1 日目に投与された（バッチ番号：L0308792，使用期限：[redacted]年[redacted]月）。軽度及び中等度の肝機能障害被験者の結果から，重度の肝機能障害被験者で減量が必要と判断された場合は，2 号硬ゼラチンカプセルにイブルチニブ 40 mg を含有する経口製剤を，1～2 カプセルを 1 日目に投与することとした（バッチ番号：10-0040，使用期限：[redacted]年[redacted]月）。

(11) 対照薬，用量及び投与方法，ロット番号

該当なし

(12) 投与期間

試験期間は 29～33 日間（うち，スクリーニング期は約 21 日間）であった。

(13) 評価基準

1) 薬物動態

試験スケジュールに従い，イブルチニブ投与前後に，経時的に PK 採血及び採尿を行った。イブルチニブ及び代謝物 PCI-45227 の血漿中及び尿中濃度は，バリデートされた液体クロマトグラフィーータンデム質量分析法を用いて測定した。測定値から以下の薬物動態パラメータを算出した：C_{max}，t_{max}，AUC_{24}，AUC_{last}，AUC_{∞}，$\%AUC_{\infty,ex}$，$t_{1/2,\lambda}$，λ_z，CL/F，Vd/F，Ae，Ae%dose。イブルチニブの血漿たん白結合率を測定した。追加の薬物動態パラメータ［例えば，代謝物/ イブルチニブ[M/P]比，非結合型 C_{max}（$C_{max,\,unb}$），非結合型 AUC （AUC_{unb}）］も算出した。

2) 安全性

試験期間を通し，有害事象，臨床検査値，身体所見，バイタルサイン及び心電図を評価した。

(14) 統計手法

1) 被験者数の設定

FDA のガイダンス「FDA Guidance for Industry regarding Pharmacokinetics in Patients with Impaired Hepatic Function」に基づき，組入れ被験者数として約 30 例を計画した。30 例の内訳は，肝機能障害を有する被験者が 24 例［Child-Pugh criteria を指標とした肝機能障害の重症度分類で，軽度（Grade A）が 6 例，中等度（Grade B）が 9 例，重度（Grade C）が 9 例］，正常肝機能被験者が 6 例であった。組入れ被験者数は，中止率 20%を考慮に入れて計画した。すべての評価を完了した被験者数が各群 6 例未満の場合，中止例を補充することとした。治療期間に補充された被験者は，新たな被験者識別番号を付与することとした。

イブルチニブを投与されたすべての被験者の，年齢，BMI，体重，身長及び腎機能について，記述統計量（平均値，SD，中央値，最小値，最大値）を算出した。性別及び人種を一覧表で示した。

2) 薬物動態

イブルチニブを投与した全 30 例を安全性解析対象集団とした。PK 解析対象集団は，十分で PK が評価可能なすべての被験者とし，PK パラメータの的確な評価に使用できないデータであった場合，被験者は PK 解析から除外された。

各時点のイブルチニブ及び代謝物 PCI-45227 の血漿中濃度，PK パラメータ及び血漿たん白結合は，群ごとに平均値，中央値，標準偏差（SD），最小値，最大値及び変動係数（CV%）で要約した。イブルチニブ及び代謝物 PCI-45227 の血漿中濃度-時間推移は，群ごとに個別値及び散布図として，測定値及び対数変換値をプロットした。平均血漿中濃度-時間推移は，群ごとに図示した。

主要な PK パラメータは AUC 及び C_{max} とし，対数変換された PK パラメータの推定値を算出した。対数変換された PK パラメータは分散分析（ANOVA）モデルを用いて解析した。AUC 及び C_{max} の幾何平均値の比及びその 90%信頼区間は，次に示す 2 群について算出した：（1）軽度の肝機能障害被験者 vs 正常肝機能被験者，（2）中等度の肝機能障害被験者 vs 正常肝機能被験者，（3）重度の肝機能障害被験者 vs 正常肝機能被験者。

3) 安全性

イブルチニブを投与した全 30 例を安全性解析対象集団とした。試験期間を通した安全性及び忍容性を，有害事象，12 誘導心電図，身体所見，バイタルサイン及び臨床検査（血液学的検査，血液生化学検査及び尿検査）に基づき評価した。有害事象は，ICH 国際医薬用語集（MedDRA）第 15.1 版を用いてコーディングした。有害事象の重症度分類には，国立がん研究所有害事象共通用語規準（NCI-CTCAE，第 4.03 版）を用いた。臨床検査値は記述的に要約した。重篤な有害事象，投与中止に至った有害事象及び死亡は一覧表に示した。統計学的な解析は計画されなかった。

2.7.6.10.1.2 結果

(1) 対象集団

3 つの実施医療機関で， 30 例の被験者を組み入れた。年齢の中央値（範囲）は 53（35～65）歳であり，BMI の平均値は 30.0 kg/m^2 であった。人口統計学的特性及びベースラインの特性は，治験実施計画書で規定された適格性基準と一致していた。

治験実施計画書では，Child-Pugh criteria の指標に従い，ベースライン時に肝機能障害を有する被験者 24 例（軽度 6 例，中等度 9 例，重度 9 例），正常肝機能被験者 6 例の計 30 例が登録される計画であった。誤って重度に登録された 1 例は，データベース固定前に中等度へ再登録され，中等度として安全性及び PK 解析を実施した。全 30 例が，1 日目にイブルチニブ 140 mg を単回経口投与された。すべての被験者（肝機能障害被験者：軽度 6 例，中等度 10 例，重度 8 例，正常肝機能被験者 6 例）が試験を完了した。

(2) 薬物動態

軽度，中等度及び重度肝機能障害被験者における C_{max} の幾何平均値の比は，正常肝機能被験者と比べ，それぞれ 5.2 倍，8.8 倍及び 7.0 倍高値を示し，AUC_{∞} ではそれぞれ 2.7 倍，8.0 倍及び 9.5 倍高値を示した。被験者間変動は大きく，C_{max} では 87.8%～153.9%，AUC_{∞} では 31.6%～180.8%であった。軽度，中等度及び重度肝機能障害被験者における，非結合型のイブルチニブの C_{max} は，正常肝機能被験者と比べ，それぞれ 5.7 倍，9.9 倍及び 9.7 倍高値を示し，AUC_{∞} ではそれぞれ 4.4 倍，9.6 倍及び 13.1 倍高値を示した。

軽度，中等度及び重度肝機能障害被験者における代謝物 PCI-45227 の C_{max} の幾何平均値の比は，正常肝機能被験者と比べそれぞれ 1.7 倍，1.1 倍及び 0.9 倍であった。C_{max} の被験者間変動は 38.7%～119.1%であった。AUC_{∞} の幾何平均値の比は，正常肝機能被験者と比べそれぞれ 1.6 倍，1.5 倍及び 1.5 倍であった。AUC_{∞} の被験者間で変動は 17.6%～76.8%の範囲であった。

表 2.7.6.10-1. 正常肝機能被験者及び各程度の肝機能障害被験者にイブルチニブ 140 mg を単回経口投与したときの，血漿中イブルチニブ及び PCI-45227 の薬物動態パラメータ［1006 試験；薬物動態解析対象集団］

Parameter[a]	Test/ Reference[c]	N	LS Mean[b]	Ratio: Test/Reference (%)[c]	90% Confidence Interval (%)[d]	CV (%)
Ibrutinib						
C_{max} (ng/mL)	Severe	8	43.30	695.75	(309.16, 1565.74)	106.6
	Moderate	10	54.51	875.89	(403.29, 1902.31)	87.8
	Mild	6	32.11	516.01	(216.81, 1228.14)	153.9
	Control	6	6.22			103.3
AUC_{∞} (ng.h/mL)	Severe	8	601.76	946.46	(529.69, 1691.15)	31.6
	Moderate	10	506.00	795.84	(456.87, 1386.31)	57.4
	Mild	5	168.62	265.20	(138.34, 508.41)	180.8
	Control	6	63.58			43.5
PCI-45227						
C_{max} (ng/mL)	Severe	8	19.01	89.83	(49.24, 163.90)	119.1
	Moderate	10	23.80	112.46	(63.29, 199.85)	61.8
	Mild	6	35.22	166.44	(87.52, 316.54)	54.3
	Control	6	21.16			38.7
AUC_{∞} (ng.h/mL)	Severe	8	429.03	153.52	(91.80, 256.76)	72.1
	Moderate	10	418.93	149.91	(91.68, 245.13)	60.8
	Mild	5	453.38	162.24	(91.14, 288.79)	76.8
	Control	6	279.45			17.6

[a]Parameter data were natural log (ln) transformed prior to analysis.
[b]Least square (LS) means from ANOVA, transformed back to the linear scale (ie, geometric means).
[c]Ratio of parameter means (expressed as a percent), transformed back to the linear scale. Normal Hepatic Function group was used as the reference group.
[d]90% confidence interval for ratio of parameter means (expressed as a percent), transformed back to the linear scale.
Note: AUC_{∞} was not calculated in 1 subject due to unacceptable high variability in the terminal phase (r^2adj <0.90).

C_{max}=maximum observed plasma concentration; AUC_{∞}=area under the plasma concentration-time curve from time 0 to infinity

肝機能障害に関連するアルブミン及び α1 酸性糖たん白濃度の減少に伴い，非結合型のイブルチニブの増加が認められた。

(3) 安全性

30 例のうち 6 例（20%）が有害事象を発現した。正常肝機能又は肝機能障害の各程度において，有害事象の発現に一定の傾向は認められず，肝機能障害の重症度が高くなるほど有害事象の発現が高くなるような傾向は認められなかった。有害事象はいずれも，NCI-CTCAE による重症度分類で Grade 1 又は 2 であった。重度の肝機能障害で 1 例に，治験薬との因果関係が可能性大の Grade 1 の有害事象（眼乾燥）が認められた。重篤な有害事象，死亡及び投与中止に至った有害事象は認められなかった。安全性プロファイルは各程度の肝機能障害で想定される有害事象プロファイルと一致していた。

臨床検査の結果において，血液学的検査，血液生化学検査，凝固，PFA-100 assay 及び尿検査では，イブルチニブの投与と関連があるような明らかな変動の傾向は認められなかった。また，認められた異常変動は，肝機能の疾患病理又は合併症に関連するものと考えられ，イブルチニブの単回投与による臨床的に意義のある増加ではなかった。肝機能障害の程度にかかわらず，イブルチニブの単回投与後の，体温，収縮期血圧，拡張期血圧，呼吸数及び脈拍数に，臨床的に意義のある所見はなかった。身体所見で認められた異常は，対象集団の病歴又は原疾患の病理に関連するものであった。心電図検査において「臨床的に意義のない異常」と治験担当医師に判断された結果もあったが，その異常の多くは，スクリーニング時又は投与前に記録されたものであった。心電図検査では，臨床的に意義があると治験担当医師に判断された所見は認められなかった。

2.7.6.10.1.3　結論

- 本試験の薬物動態の結果から，軽度，中等度及び重度肝機能障害被験者における C_{max} の幾何平均値は，正常肝機能被験者と比べ，それぞれ 5.2 倍，8.8 倍及び 7.0 倍高値を示し，AUC_{∞} ではそれぞれ 2.7 倍，8.0 倍及び 9.5 倍高値を示した。軽度，中等度及び重度肝機能障害被験者におけるイブルチニブの非結合型 C_{max} は，正常肝機能被験者と比べ，それぞれ 5.7 倍，9.9 倍及び 9.7 倍高値を示し，AUC_{∞} ではそれぞれ 4.4 倍，9.6 倍及び 13.1 倍高値を示した。C_{max} の最大値は 103 ng/mL，AUC_{∞} の最大値は 971 ng.h/mL であった。
- イブルチニブ 140 mg の経口投与は，正常肝機能被験者だけでなく，肝機能障害を有する被験者においても忍容性は良好であった。認められた臨床検査の異常変動は，肝機能の疾患病理に関連するものと考えられた。重篤な有害事象，死亡及び投与中止に至った有害事象は認められなかった。